

Eine neue Synthese von Rutaecarpin

Hans Möhrle^{*)**)}, Christa Kamper und Renate Schmid

Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Düsseldorf, Universitätsstraße 1, 4000 Düsseldorf 1

Eingegangen am 11. Januar 1980

1,2,3,4-Tetrahydro- β -carbolin (**1**) wird mit 2-Nitrobenzylchlorid zum entsprechenden tertiären Amin **2** umgesetzt, das nach Reduktion der Nitrofunktion und dehydrierender Cyclisierung zum pentacyclischen Amidin **4** reagiert. Anschließende Oxidation gibt ein Gemisch aus Rutaecarpin (**5**) und dem korrespondierenden Dehydroprodukt **6**, das chromatographisch getrennt werden kann.

A New Synthesis of Rutecarpine

1,2,3,4-Tetrahydro- β -carboline (**1**) reacts with 2-nitrobenzyl chloride to yield the tertiary amine **2**, which on reduction of the nitro group and dehydrogenating cyclization yields the pentacyclic amidine **4**. Oxidation of **4** produces a mixture of rutecarpine (**5**) and the dehydrogenation compound **6**, which are separated by chromatography.

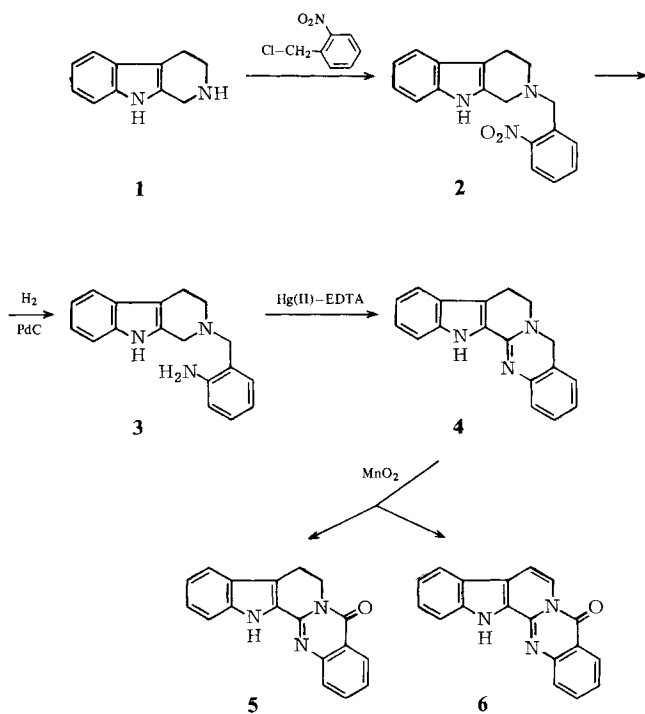
Das zu den Chinazolinon-Alkaloiden zählende Rutaecarpin wurde aus den Früchten von *Evodia rutaecarpa* Hook und Thoms¹⁾ und aus der Rinde von *Hortia arborea* Engl.²⁾ gewonnen und bereits relativ bald synthetisiert^{3,4)}. In neuerer Zeit wurden einfache Darstellungen von Petersen⁵⁾ und Kametani^{6,7)} beschrieben, die aber ebenfalls stets von Anthranilsäure-Derivaten oder -Äquivalenten ausgingen.

Unser Ziel war nunmehr eine Synthese, bei der auch die Stufe des basischen Chinazolins durchlaufen und damit das Amidin **4** erhältlich wird. Deshalb wählten wir folgenden Weg:

Formel (Seite 991)

Das gut zugängliche^{8,9)} Tetrahydro- β -carbolin **1** wurde mit 2-Nitrobenzylchlorid zum Nitroamin **2** umgesetzt, welches durch katalytische Hydrierung über Palladium-Kohle das Anilin-Derivat **3** ergab. Erwartungsgemäß führte die Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung unter Nachbargruppenbeteiligung und 4-Elektronenentzug zum kondensierten Chinazolin **4**. Überraschenderweise ergaben alle nunmehr durchgeführten Oxidationen mit Chrom(VI)-oxid in saurer Lösung, mit Pyridiniumdichromat und mit aktivem Mangandioxid nicht das reine Rutaecarpin (**5**), sondern ein Gemisch aus überwiegend **5** und dem Dehydroprodukt **6**. Auch mit stöchiometrischer Menge Oxidans konnte dies nicht verhindert werden, wogegen ein großer Überschuß den Anteil an **6** bis auf etwa 30 %

^{**) Herrn Professor Dr. J. Knabe zum 60. Geburtstag gewidmet.}



erhöhte. Durch Dehydrierung mit Palladium-Kohle konnte das Gemisch nahezu vollständig zu **6** umgesetzt werden.

Eine Trennung des Gemisches von **5** und **6** durch fraktionierte Kristallisation war nicht möglich. Säulenchromatographisch gelingt es zwar, einige Reinfractionen von **5** zu bekommen, jedoch folgt die Hauptmenge in Mischfraktionen und eine Abtrennung von völlig reinem **6** ist nicht zu erreichen. Dagegen wurde mit der Hochdruckflüssigkeitschromatographie sowohl eine analytische als auch eine quantitative präparative Trennung von **5** und **6** durchgeführt.

Offensichtlich ist die Gefahr einer Verunreinigung auch bei anderen Synthesen bzw. der Isolierung gegeben, denn ein authentisches Rutaecarpin-Präparat von *Marion* zeigte einen Gehalt an **6** von 3 %.

Herrn Dr. O.E. Edwards, National Research Council Canada, danken wir für eine Vergleichsprobe von Rutaecarpin aus dem Nachlaß von Dr. *Leó Marion*, dem Fonds der Chemischen Industrie für die finanzielle Unterstützung unserer Arbeit.

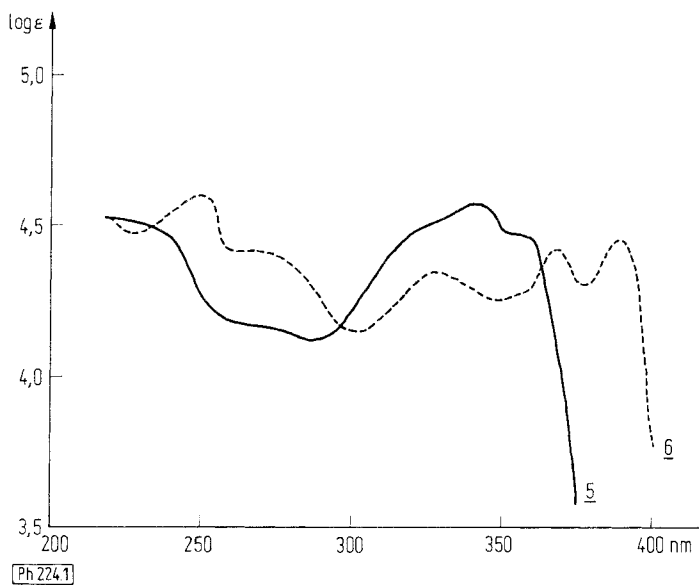


Abb. 1: Elektronenspektren von **5** und **6** in Methanol

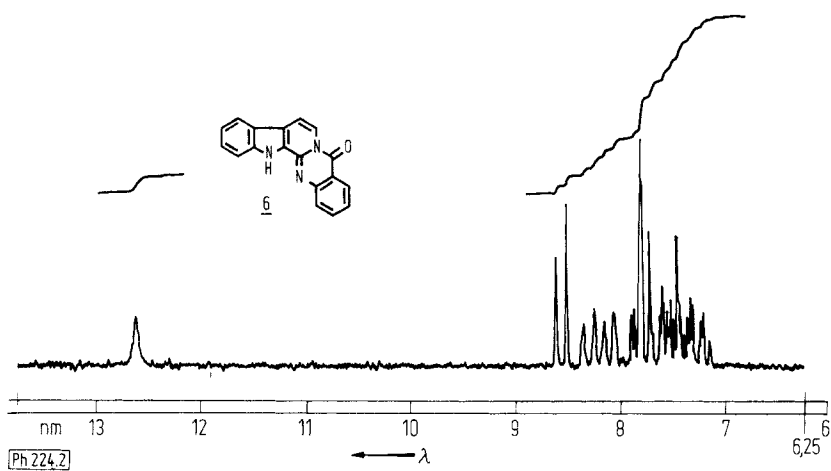


Abb. 2: ^1H -NMR-Spektrum (80 MHz) von **6** in DMSO-d_6

Experimenteller Teil

Schmp. uncorr. *Elektronen-Spektren:* Zeiss DM 4 und Perkin-Elmer 554; Methanol Uvasol. *IR-Spektren:* Perkin-Elmer-Spektrophotometer 177, KBr-Preßlinge, Angabe der Wellenzahlen in cm^{-1} . *NMR-Spektren:* Varian CFT-20, TMS inn. Stand., chemische Verschiebung in ppm nach der δ -Skala. *MS:* Varian MAT CH 7 und Finnigan 3500.

DC: Kieselgel 60 F 254 Merck, Fließmittel I: Chloroform, Ethanol, konz. Ammoniak (80/20/1); Fließmittel II: Chloroform, Ethanol, Cyclohexan (70/10/20). Aluminiumoxid 60 F 254 Merck, Fließmittel III: Chloroform, Petrolether (Sdp. 40–60°) (100/10); Detektion: UV und Dragendorffs Reagens.

1,2,3,4-Tetrahydro- β -carbolin (1)

Darstellung nach ⁸⁾ und ⁹⁾. *Schmp.* 209,5° (Mettler), Lit. ⁸⁾: 200–202°. *DC:* Rf: 0,42 (FM I).

2-(2-Nitrobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro- β -carbolin (2)

5 g (29 mmol) **1** wurden in 400 ml Benzol unter leichtem Erwärmen gelöst, 10 g getrocknetes Na_2CO_3 zugegeben und unter Rühren 4,98 g (29 mmol) o-Nitrobenzylchlorid in 50 ml Benzol zugetropft. Danach wurden der Suspension weitere 5 g trockenes Na_2CO_3 zugesetzt und 18 h unter Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten wurde vom Niederschlag abfiltriert und das Benzol eingedampft: 8,5 g (95 % d.Th.) Rohprodukt. Umkristallisation (Ethanol): 5,95 g (67 % d.Th.) gelbe Nadeln vom *Schmp.* 131° (Linström); *DC:* Rf 0,59 (FM II) bzw. 0,55 (FM III). *IR:* 3395, 3065, 2955, 2921, 2900, 2895, 2848, 2815, 2752, 1625, 1610, 1577, 1525 (breit), 1455, 1445, 1394, 1361, 1348, 1329, 1309, 1288, 1273, 1239, 1211, 1185, 1165, 1160, 1129, 1119, 1103, 1077, 1059, 1014, 1003, 993, 979, 961, 908, 864, 853, 800, 797, 764, 752, 737, 731, 717, 680, 642. ¹H-NMR ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): 10,5 (s breit, 1 H, NH, mit D_2O austauschbar), 8,0–6,7 (m, 8 H, arom. H), 3,90 (s, 2 H, N-CH₂-Aryl), 3,55 (s, 2 H, H-1), 2,66 (s, 4 H, H-3, H-4). *MS* (150°): m/e (rel. Int./%) = 307 (M^+ , 21), 290 (31), 272 (6,6), 259 (9,1), 171 (13), 169 (25), 143 (100), 115 (29). $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$ (307,4); Ber.: C 70,3 H 5,58 N 13,7; Gef.: C 70,3 H 5,59 N 13,7.

Bei weiteren Ansätzen erhielten wir z. T. auch gelbe Nadeln vom *Schmp.* 147–149° (Linström), wobei es sich offensichtlich um eine polymorphe Modifikation handelt. Die Spektren in Lösung sind identisch, während die IR-Spektren in KBr deutliche Unterschiede zeigen.

2-(2-Aminobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro- β -carbolin (3)

2 g **2** wurden in 300 ml Ethanol gelöst, mit 0,2 g 10proz. Pd-Aktivkohle versetzt und bei 2 bar Wasserstoff-Druck und Raumtemp. reduziert. Nach Abfiltrieren des Katalysators und Abdestillieren des Lösungsmittels blieb eine nahezu weiße Substanz zurück: 1,7 g (94 % d.Th.). Umkristallisation (Ethanol): 1,32 g (73 % d.Th.) weiße Kristalle vom *Schmp.* 193° (Linström); *DC:* Rf 0,41 (FM II) bzw. 0,37 (FM III). *IR:* 3388, 3368, 3230 (breit), 3165 (breit), 3110, 3058, 2980, 2948, 2929, 2900 (breit), 2872, 2842, 2820, 2765, 1612, 1590, 1493, 1474, 2454, 1400, 1365, 1333, 1307, 1273, 1251, 1239, 1209, 1200, 1189, 1164, 1145, 1137, 1112, 1085, 1054, 1038, 1012, 1003, 990, 977, 950, 936, 922, 907, 878, 854, 800 (breit), 750 (breit), 722, 704. ¹H-NMR (CDCl_3): 7,6–6,4 (m, 9 H, 8 arom. H + Indol-H, mit D_2O austauschbar), 4,74 (s breit, 2 H, >NH_2 , mit D_2O austauschbar), 3,75 (s, 2 H, N-CH₂-), 3,52 (s, 2 H, H-1), 2,84 (mc, 4 H, H-3, H-4). *MS:* m/e (rel. Int./%) = 277 (M^+ , 4,3), 171 (100), 143 (82), 106 (54), 79 (11), 77 (23). $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3$ (277,4); Ber.: C 78,0 H 6,90 N 15,2; Gef.: C 78,0 H 7,01 N 15,0.

5,7,8,13-Tetrahydroindolo[2',3':3,4]pyrido[2,1-b]chinazolin (4)

0,5 g (1,8 mmol) **3** wurden in 85 ml heißem Ethanol gelöst und bei 90° unter N₂ zu einer Lösung von 0,78 g Quecksilberoxid und 1,34 g Dinatriummethylen-diamintetraacetat (4 Oxid.-Äquiv.) in 85 ml Wasser gegeben und 1 h bei 100° unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen und Abtrennen des Quecksilbers wurde das Filtrat mit konz. Ammoniak auf pH 9 gestellt und mit Methylenchlorid extrahiert. Aus den Auszügen erhielt man nach Umkristallisieren aus Ethanol 380 mg (77 % d. Th.) gelbe Kristalle vom Schmp. 213–216° (Linström); DC: Rf 0,30 (FM II) bzw. 0,23 (FM III). IR: 3070 (breit), 3020, 2930, 2860 (breit), 2762, 1617, 1598, 1574, 1550, 1515, 1489, 1469, 1457, 1446, 1432, 1380, 1372, 1326, 1318, 1280, 1235, 1218, 1197, 1167, 1150, 1131, 1118, 1107, 1048, 1039, 1008, 951, 934, 925, 885, 870, 858, 805, 761, 741, 718. ¹H-NMR (CDCl₃): ca. 9,5 (s sehr breit, 1 H, Indol-H, mit D₂O austauschbar), 7,6–7,25 (m, 1 H, H-1), 7,2–6,85 (m, 7 H, arom. H), 4,57 (s, 2 H, H-5), 3,48 und 3,11 (2 zueinander symm. „t“, A₂B₂-System, insges. 4 H, H-7, H-8). MS (150°): m/e (rel. Int./%) = 273 (M⁺, 72), 272 (100), 257 (12), 167 (18), 115 (8), 113 (15). C₁₈H₁₅N₃ (273,3); Ber.: C 79,1 H 5,53 N 15,4; Gef.: C 79,1 H 5,59 N 15,5.

Oxidation von 4 mit aktivem Mangandioxid

460 mg (1,68 mmol) **4** wurden in 800 ml Benzol gelöst, mit 5,5 g aktivem Mangan(IV)-oxid (gefällt, Merck) versetzt und 7,5 h intensiv gerührt. Nach Filtrieren über Filter-Cel wurde das Benzol abdestilliert. Ausb. 436 mg (90 % d. Th.) gelbe Substanz, die sich aus Methanol umkristallisieren ließ und nach HPLC ein Gemisch aus 88 % **5** und 12 % **6** darstellte.

Wurde dieses Gemisch erneut einer 40 h Oxidation mit anschließender Erwärmung auf 65° (8 h) unterworfen, so zeigte das Produkt eine Zusammensetzung von 70 % **5** und 30 % **6**.

Aus 460 mg Gemisch (88 % **5**/12 % **6**) konnten sc (Länge 30 cm; Ø 4,5 cm) an Al₂O₃ (sauer, Akt.St.I, Woelm) mit Chloroform 70 mg (14,5 % d. Th.) reines **5** abgetrennt werden. Nach darauffolgenden Mischfraktionen resultierte zum Schluß eine Fraktion mit 10 mg eines Gemisches aus 97 % **6** und 3 % **5**.

Hochdruckflüssigkeitschromatographie

Analytisch: Hewlett-Packard 1084B; Säule Hewlett Packard 79918 A RP-8, 10 µm, Länge 25 cm, Durchm. 4,6 mm; Fließmittel: Wasser/Methanol 30 + 70; Druck: 96 bar. Durchfluß: 2 ml/min.; Probe: 10 µl einer ca. 0,1proz. Chloroform-Lösung. Retentionszeit, **5**: 3,97 min.; **6**: 6,58 min.

Präparativ: DuPont 830; Säule DuPont Silica, 7,5 µm, Länge 25 cm, Durchm. 23,4 mm; Fließmittel: Hexan/Aceton/Isopropanol 98 + 1 + 1. Druck: 500 psi.

Rutaecarpin (5)

Aus SC oder HPLC. Schmp.: 262–263° (Methanol), Subl. ab 210° (Reichert-Thermovar-Heiztischmikroskop), Lit.⁷⁾: Schmp. 259°. DC: Rf 0,64 (FM II) bzw. 0,61 (FM III). Gleiche Eigenschaften wie authentisches Präparat.

Indolo[2',3':3,4]pyrido[2,1-b]chinazolin-5(13H)-on (6)

Aus HPLC. Schmp.: 280–281° (Methanol) (Reichert-Thermovar-Heiztischmikroskop). DC: Rf 0,64 (FM II) bzw. 0,59 (FM III). Elektronenspektrum s. Abb. 1. IR: 3338, 3059, 2927, 2857, 1673, 1638, 1607, 1575, 1543, 1502, 1464, 1421, 1380, 1352, 1333, 1310, 1297, 1250, 1232 (breit), 1157, 1151, 1125, 1008 (breit), 948, 910, 849, 783, 756, 734, 696, 674, 655, 632. ¹H-NMR: s. Abb. 2. MS (190°):

m/e (rel. Int./%) = 285 (M^+ , 100), 257 (29), 256 (31), 231 (5), 230 (5), 229 (14), 206 (5), 167 (9), 155 (6), 143 (8), 140 (27), 129 (19), 115 (6), 114 (11), 113 (12), 102 (8). $C_{18}H_{11}N_3O$ (285,3); Ber.: C 75,8 H 3,89 N 14,7; Gef.: C 75,6 H 4,00 N 14,8.

Literatur

- 1 Y. Asahina und K. Kashiwaki, J. Pharm. Soc. Jpn. 405, 1293 (1915).
- 2 I.J. Pachter, R.F. Raffauf, G.E. Ulyot und O. Ribeiro, J. Am. Chem. Soc. 82, 5187 (1960).
- 3 Y. Asahina, R.H.F. Manske und R. Robinson, J. Chem. Soc. 1927, 1708.
- 4 C. Schöpf, Angew. Chem. 50, 779, 797 (1937).
- 5 S. Petersen und E. Tietze, Justus Liebigs Ann. Chem. 623, 166 (1959).
- 6 T. Kametani, T. Higa, K. Fukumoto und M. Koizumi, Heterocycles 4, 23 (1976).
- 7 T. Kametani, T. Higa, C. van Loc, M. Ihara, M. Koizumi und K. Fukumoto, J. Am. Chem. Soc. 98, 6186 (1976).
- 8 R.A. Abramovitch und D. Shapiro, J. Chem. Soc. 1956, 4589.
- 9 Fr. Patentschrift M 3395; C.A. 63, 13340 (1965).

[Ph 224]

Arch. Pharm. (Weinheim) 313, 995–1006 (1980)

Untersuchungen an 1,3-Thiazinen, 12. Mitt.¹⁾

Reaktionen von 4-Oxo-2-thioxo- und 2,4-Dioxo-tetrahydro-1,3-thiazinen mit einigen Nucleophilen, Teil 1

Wolfgang Hanefeld

Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Hamburg, Laufgraben 28, 2000 Hamburg 13
Eingegangen am 16. Januar 1980

4-Oxo-2-thioxo- und 2,4-Dioxo-tetrahydro-1,3-thiazine **1** und **2** wurden bezüglich ihres Verhaltens bei der Alkoholyse, der Hydrolyse in Abhängigkeit vom pH-Wert und gegenüber Phenol und Thiolen vergleichend untersucht und die Unterschiede zwischen **1** und **2** sowie Substituenteneinflüsse aufgedeckt.

1,3-Thiazines, XII: Reactions of 4-Oxo-2-thioxo- and 2,4-Dioxo-tetrahydro-1,3-thiazines with some Nucleophiles, I

4-Oxo-2-thioxo- and 2,4-dioxo-tetrahydro-1,3-thiazines **1** and **2** were investigated with regard to their behaviour in alcoholysis, in hydrolysis at various pH values and in reactions with phenol and thiols. The differences between **1** and **2** and the influences of substituents are described.
