

Umwandlung von Phthalidisoquinolinalkaloiden in Benzazepinalkaloide, 1. Mitt.¹

Von

W. Klötzer* **, S. Teitel, J. Blount und A. Brossi

Aus dem Chemical Research Department, Hoffmann-La Roche Inc.
Nutley, NJ 07110, USA

(Eingegangen am 5. November 1971)

Conversion of Phthalideisoquinolines into Benzazepine Alkaloids

As a model for the planned conversion of phthalideisoquinoline alkaloids into natural benzazepine alkaloids (rheadine type), nornarceine **2a** or its ethyl ester **2b** [obtained from (—)-narcotine, **1**]² have been transformed into the rheadane **8b**¹. The aromatic substitution pattern of **8b** has not yet been observed in nature.

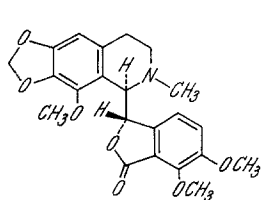
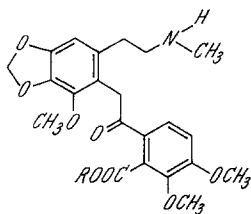
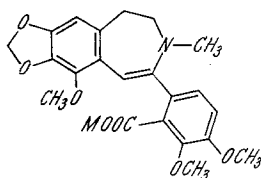
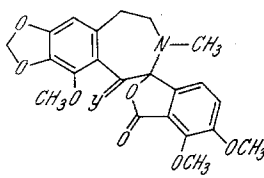
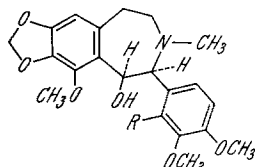
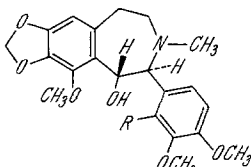
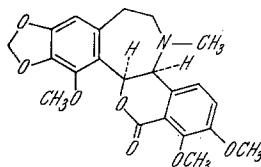
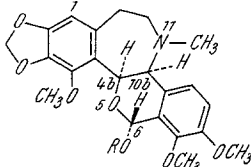
Als Modell für die geplante Umformung von Phthalidisoquinolinalkaloiden in natürliche Benzazepinalkaloide (Rheadinalkaloide) wird das aus (—)-Narcotin zugängliche Nornarcein **2a** oder dessen Äthylester **2b**² in das Rheadan **8b**¹ übergeführt. Ein Rheadan mit dem aromatischen Substitutionsmuster von **8b** wurde bisher in der Natur noch nicht aufgefunden.

Alkaloide vom Rheadintyp wurden bis zum Jahre 1965 für Isochinolinverbindungen gehalten, dann aber als Benzazepine erkannt³. Etwa zur selben Zeit wurden auch Biogenesen^{3, 4, 5} diskutiert, von denen eine³ in wesentlichen Teilen der in dieser Arbeit ausgeführten Modellsynthese entspricht.

Das lange bekannte Nornarcein⁶ **2a**, das kürzlich von uns nach einer verbesserten Methode² hergestellt wurde, zeigt in 2*n*-NaOH bei 20° innerhalb von 24 Stdn. eine Veränderung des UV-Spektrums, wobei die ursprüngliche Bande von **2a** bei 275 nm langsam verschwindet und eine neue, dem Na-Salz **3a** entsprechende bei 325 nm entsteht. Die gleiche Reaktion läßt sich mit **2a** oder dessen Äthylester **2b**² bei Wasserbadtemp. innerhalb von 2 Stdn. erreichen. Das dabei entstehende Dihydrobenzazepin-Natriumsalz **3a** kann durch seine Schwerlöslichkeit in verd. NaOH von dem im Cyclisierungsgleichgewicht noch zu etwa 15% vor-

* Herrn Prof. Dr. O. Kratky zum 70. Geburtstag gewidmet.

** Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie der Universität Innsbruck.

**1****2a:** $R = H$ **2b:** $R = C_2H_5$ (HCl-Salz)**3a:** $M = Na$ **3b:** $M = Rb$ **4a:** $y = 2H$ **4b:** $y = O$ **5a:** $R = -COOH$ **5b:** $R = -CH_2OH$ **6a:** $R = -COOH$ **6b:** $R = -CH_2OH$ **7****8a:** $R = H$ **8b:** $R = CH_3$ **8c:** Methajodid von 8a

handenen Nornarcein-Natriumsalz leicht getrennt werden. Die angegebene Struktur für **3a** wurde durch Röntgenkristallographie¹ des entsprechenden Rubidiums Salzes **3b** gesichert. Wird die wässrige Lösung von **3a** mit der äquivalenten Menge Mineralsäure oder überschüssiger Essigsäure behandelt, addiert sich das arom. Carboxyl an den Azepinring zum Spirolacton **4a**. Die Einwirkung von überschüssiger Mineralsäure auf **3a** (und **4a**) führt hingegen unter hydrolytischer Ringöffnung des Azepinringes zum Nornarcein **2a** zurück. Das im festen Zustand stabile **4a** autoxydiert sich in alkoholischer Lösung zum Keto-spirolacton **4b**. Dieses wird mit $LiBH_4$ zum trennbaren Gemisch der

cis- und *trans*-Aminoalkohole **5 a** und **6 a** reduziert. Die Dehydratisierung der *cis*-Verbindung **5 a** in mineralsaurer Lösung oder mit Essigsäureanhydrid führt zum *cis*-Lacton **7**. Auch die *trans*-Verbindung **6 a** ergibt bei der Cyclisierung in verd. HCl das *cis*-Lacton **7**. Cyclisierungsversuche unter neutralen Bedingungen an **6 a** (z. B. thermisch oder mit Carbonyldiimidazol) führen nicht zum erwarteten *trans*-Lacton; aus dem Reaktionsgemisch kann als Hauptprodukt rac. α -Narcotin (**1**) (Ringverengung zum Isochinolin) isoliert werden.

Die vorsichtige Hydridreduktion des Lactons **7** ergibt neben der *cis*-Verbindung **5 b** als Hauptprodukt das Lactol **8 a**. Die angegebene sterische Anordnung an den C-Atomen **4 b**, **10 b** und **6** wurde durch Röntgenkristallographie¹ des entsprechenden Methojodides **8 c** erhärtet. Acetalisierung von **8 a** führt schließlich zu **8 b**, welches durch milde Hydrolyse wieder in **8 a** zurückverwandelt werden kann.

Wir danken Dr. R. P. W. Scott und dem Stab der Physikalisch-Chemischen Abteilung für die analytischen und spektroskopischen Daten und Mrs. Julia Cheung und Mr. J. Borgese für technische Hilfe.

Experimenteller Teil*

6-(6,7-Dihydro-10-methoxy-7-methyl-5H-1,3-dioxolo[4,5]benzo[d]-azepin-8-yl)-2,3-dimethoxy-benzoessäures Natrium (**3 a**) und Rubidium (**3 b**)

76,2 g Nornarceinäthylester-Hydrochlorid **, ² (**2 b**) werden am siedenden Wasserbad mit 760 ml 2*n*-NaOH 2 ½ Stdn. erhitzt. Nach 2stdg. Kühlen auf 0° wird vom ausgefallenen Salz filtriert und dieses mit 2*n*-NaOH gewaschen. Ausb. 84%, Schmp. 190–196° (Monohydrat aus 1*n*-NaOH).

UV (C₂H₅OH): $\lambda_{\max}$ 210 nm ($\epsilon = 51\,400$), 325 nm ($\epsilon = 10\,600$).

IR (KBr): 1585 cm⁻¹ (Carboxylat). NMR (D₂O): $\delta = 2,84$ (s, 3H, NCH₃); $\delta = 4,19$ (s, 9 H, 3 OCH₃); $\delta = 6,13$ (s, 1H, Vinylproton); $\delta = 6,19$ (s, 2 H, O—CH₂—O). Durch Neutralisieren des Filtrates mit Essigsäure lassen sich 11 g Nornarcein (**2 a**) ausfällen.

Das für die Röntgenkristallographie¹ benötigte Rubidiumsalz (Dihydrat) **3 b** wird nach obiger Methode mit 2*n*-RbOH erhalten und zeigt im wesentlichen die gleichen spektroskopischen Daten wie **3 a**.

6',7',8',9'-Tetrahydro-4,4',5-trimethoxy-7'-methyl-spiro[phthalan-1,6'-(5'H-1,3-dioxolo[4,5]benzo[d]azepin)]-3-on (**4 a**)

Das im vorhergehenden Versuch erhaltene **3 a** wird in 450 ml warmem Wasser gelöst, mit 15 ml Eisessig versetzt, die Fällung nach 30 Min. isoliert und mit 500 ml Wasser und etwas Äther gewaschen. 54 g **4 a**, Schmp. 169–171° (aus Alkohol, unter N₂). *R_f* 0,62 ***.

* Alle Verbindungen zeigten akzeptable Analysenwerte.

** Die Verwendung von freiem Nornarcein **2 a**² im gleichen Molverhältnis ergibt dasselbe Resultat.

*** Alle *R_f*-Werte in der vorliegenden Abhandlung beziehen sich auf DC, Benzol/Essigester 1 : 1, Silicagel Camag.

IR (KBr): 1760 cm^{-1} (Lacton). NMR (CDCl_3): $\delta = 2,02$ (s, 3 H, NCH_3); $\delta = 3,15, 3,44$ (d, 2 H, CH_2 , *AB*-System, $J = 15$ Hz); $\delta = 2,8\text{--}3,25$ (m, 4 H, $\text{CH}_2\text{--CH}_2$); $\delta = 3,79, 3,91, 4,10$ (3 s, 9 H, 3 OCH_3); $\delta = 5,98$ (s, 2 H, $\text{O--CH}_2\text{--O}$); $\delta = 6,39$ (s, 1 H, arom.); $\delta = 7,0\text{--}7,21$ (q, 2 H, arom., $J = 8,5$ Hz). *MS*: m/e 413 (M^+).

Nornarcein (2 a) aus 3 a oder 4 a

500 mg **4 a** werden mit 12 ml 0,5*n*-HCl 30 Min. am Wasserbad erwärmt; die Lösung wird mit NaHCO_3 neutralisiert, wobei man 450 mg Nornarcein (**2 a**) erhält. An Stelle von **4 a** kann auch das Na-Salz **3 a** eingesetzt werden.

6',7',8',9'-Tetrahydro-4,4',5-trimethoxy-7'-methyl-spiro-[phthalan-1,6'-(5'H-1,3-dioxolo[4,5-b]benzo[d]azepin)]-3,5'-dion, 4 b

Die Lösung von 50 g **4 a** in 875 ml heißem Tetrahydrofuran wird mit 875 ml Alkohol versetzt und filtriert*. Über die Oberfläche der auf zwei 2-l-Rundkolben verteilten Lösung wird für 10 Tage ein sehr langsamer Luftstrom geleitet, wobei meist am 3. Tag Kristallisation einsetzt. Nach der angegebenen Zeit wird vom an der Kolbenwand haftenden **4 b** dekantiert, der Rückstand mit etwas Alkohol gewaschen und filtriert; 21,6 g **4 b**, Schmp. 186° (Zers.).

Die vereinten Mutterlaugen, welche neben **4 b** (R_f 0,86) noch **4 a** (R_f 0,62) enthalten, werden weitere 5 Tage luftoxidiert und dann auf etwa 200 ml eingengt, wobei weitere 8,5 g **4 b**, Schmp. 180—186° (Zers.) kristallisieren (Gesamtausb. 50—60%, Schmp. 186—190° [Zers., aus Alkohol]).

UV ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$): $\lambda_{\text{max}} = 215$ nm ($\epsilon = 49\,000$), infl. 245 nm ($\epsilon = 14\,000$), $\lambda_{\text{max}} = 312$ nm ($\epsilon = 7\,100$).

IR (KBr): 1760 cm^{-1} (Lacton), 1710 cm^{-1} (Keton). Raman (4480 Å, Pulver) 1750 cm^{-1} (vs), 1705 cm^{-1} (s).

NMR (CDCl_3): $\delta = 2,88\text{--}3,22$ (m, 4 H, $\text{CH}_2\text{--CH}_2$). *MS*: m/e 427 (M^+).

6-(5,6-cis-6,7,8,9-Tetrahydro-5-hydroxy-4-methoxy-7-methyl-5H-1,3-dioxolo[4,5-d]benzo[d]azepin-6-yl)-2,3-dimethoxy-benzoesäure (5 a) und entsprechende 5,6-trans-Verbindung (6 a)

4 g LiBH_4 in 100 ml Tetrahydrofuran (*THF*) werden in eine heiß bereitete, dann auf 0° gekühlte Lösung von 20,4 g **4 b** in 500 ml *THF* unter Rühren eingetropft. Nach 14stdg. Stehen bei Raumtemp. wird im Vak. eingedampft, der Rückstand mit 150 ml Wasser 10 Min. am Wasserbad erhitzt, nach 2 Stdn. Stehen bei Raumtemp. filtriert, das Filtrat mit 20 ml Eisessig versetzt und weitere 20 Min. am Wasserbad erhitzt. Die entstandene Fällung wird (nach raschem Abkühlen auf 20°) isoliert; 16,8 g **5 a** vom Schmp. 258—260° (Zers., aus verd. Alkohol).

IR (KBr): 1590 cm^{-1} (Carboxylat).

NMR (D_2O , NaOD): $\delta = 4,93, 5,62$ (d's, 2 H, $J = < 1$ Hz).

Das essigsäure Filtrat wird 2 Stdn. auf 0° gekühlt, wobei 2,0 g 5,6-*trans*-Aminosäure (**6 a**) kristallisieren. Schmp. 173—176° (mit 1,5 H_2O , aus verd. Alkohol); Schmp. 225° (wasserfrei aus absol. Alkohol).

IR (KBr): 1585 cm^{-1} (Carboxylat).

NMR (D_2O , NaOD): $\delta = 4,69, 5,81$ (d's, 2 H, $J = 4$ Hz).

* Die Lösung muß von Impfkristallen des Startmaterials **4 a** befreit werden, da es sonst zusammen mit dem Oxidationsprodukt **4 b** kristallisiert.

4b,10b-cis-4,7,8-trimethoxy-6-oxo-11-methyl-1,3-dioxolo[4,5-b]rheadan (7)

20 g **5 a**, 370 ml CHCl_3 , 14 ml Ac_2O und 0,1 g p-Toluolsulfonsäure werden 20 Stdn. zum Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wird mit K_2CO_3 -Lösung und Wasser gewaschen und eingedampft. Der ölige Rückstand gibt beim Digerieren mit 50 ml Alkohol 16,8 g **7**, Schmp. 218—220° (aus Alkohol). R_f 0,54.

UV ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$): λ_{max} 216 nm ($\epsilon = 65\,500$), infl. 240 nm ($\epsilon = 14\,000$), 292 nm ($\epsilon = 3\,700$), 308 nm ($\epsilon = 3\,650$).

IR (KBr): 1735 cm^{-1} (δ -Lacton).

NMR (CDCl_3): $\delta = 3,06, 5,90$ (d's, 2 H, $J = < 1$ Hz). MS: m/e 413 (M^+).

Auch durch 24stdg. Stehen einer Lösung von **5 a** in 1*n*-HCl läßt sich bei Aufarbeitung auf Basen **7** in guter Ausb. erhalten.

rac. α -Narcotin (1) aus 6 a

1,9 g *trans*-Aminosäure **6 a** werden in 4 ml Paraffinöl 35 Min. auf 180° (Badtemp.) erhitzt, der erkaltete Ansatz mit Petroläther verdünnt und filtriert. Der Filtrerrückstand wird in CH_2Cl_2 gelöst, mit 0,5*n*-NaOH und Wasser gewaschen, die organische Phase eingedampft und der Rückstand aus 120 ml Alkohol umgelöst. Man erhält 0,7 g *rac. α -Narcotin* (Gnoscopin, **1**), Schmp. 233—234°. **1** ist nach Mischprobe, IR-, UV-, NMR- und Massenspektrum identisch mit Gnoscopin⁶.

cis-Lacton 7 aus trans-Aminosäure 6 a

200 mg **6 a** werden in 5 ml 1*n*-HCl gelöst, die Lösung nach 24 Stdn. (Raumtemp.) mit 1*n*-NaOH bei 0° alkalisiert und mit CH_2Cl_2 extrahiert. Der Eindampfrückstand (50 mg) ist identisch mit **7**. Aus der alkal. Mutterlauge kristallisieren beim Neutralisieren mit CH_3COOH 130 mg **6 a**.

6-(5,6-trans-6,7,8,9-Tetrahydro-5-hydroxy-4-methoxy-7-methyl-5H-1,3-dioxolo[4,5-d]benzo[d]azepin-6-yl)-2,3-dimethoxy-benzylalkohol (6b)

800 mg **6 a** in 30 ml THF werden mit 0,4 g LiAlH_4 unter Rückfluß erhitzt. Die übliche Aufarbeitung auf essigsäurelösliche Basen ergab 175 mg **6 b**, Schmp. 161—162° (aus Isopropylalkohol). R_f 0,08.

NMR (CDCl_3): $\delta = 2,25$ (s, 3 H, NCH_3); $\delta = 3,81$ (3 s, 9 H, 3 OCH_3); $\delta = 4,15, 5,53$ (d's, 2 H, H-6 und H-5, $J = 6$ Hz); $\delta = 4,80$ (s, 2 H, $-\text{CH}_2\text{OH}$); $\delta = 5,42$ (s, 2 H, $\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}$). MS: m/e 417 (M^+).

4b(S),10b(S),6(R)- und 4b(R),10b(R),6(S)-6-Hydroxy-4,7,8-trimethoxy-11-methyl-1,3-dioxolo[4,5-b]rheadan (8a) und 6-(5,6-cis-6,7,8,9-Tetrahydro-5-hydroxy-4-methoxy-7-methyl-5H-1,3-dioxolo[4,5-d]benzo[d]azepin-6-yl)-2,3-dimethoxy-benzylalkohol (5b)

Eine Lösung von 10 g **7** in 250 ml absol. Pyridin wird mit N_2 -Schutz bei 4° unter Rühren mit einer Natrium-bis-(2-methoxyäthoxy)-aluminiumhydridlösung (bereitet durch Verdünnen von 8,12 ml der käufl. 70proz. benzol. Redal-Lösung mit 80 ml absol. THF) innerhalb 90 Min. tropfenweise versetzt und weitere 2 Stdn. bei dieser Temp. gehalten*. Nach Zusetzen von

* Die Reaktion kann im DC verfolgt werden: **7**: R_f 0,54, **8 a**: R_f 0,48, **5 b**: R_f 0,15.

30 ml Methanol wird im Vak. bei 40—50° eingedampft, der Rückstand zwischen Wasser und 250 ml CH_2Cl_2 verteilt und das CH_2Cl_2 nach Waschen mit Wasser abgedampft. Der Rückstand wird zur Hydrolyse des nicht-reduzierten **7** mit einer Mischung von 10 ml 1*n*-NaOH und 50 ml Alkohol 5 Min. am Wasserbad erhitzt, der Alkohol im Vak. entfernt und der Rückstand wiederum zwischen Wasser und CH_2Cl_2 verteilt*. Die gewaschene CH_2Cl_2 -Lösung wird eingedampft, der Rückstand mit 75 ml Alkohol versetzt, filtriert und mit Äther gewaschen. 6,4 g **8 a**, Schmp. 224—226° (aus Methanol).

UV ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$): λ_{max} 209 nm ($\epsilon = 64\,800$); infl. 265 nm ($\epsilon = 13\,700$), $\lambda_{\text{max}} = 282$ nm ($\epsilon = 3\,700$).

NMR (CDCl_3): $\delta = 2,16$ (s, 3 H, NCH_3); $\delta = 3,83, 5,31$ (d's, H-10b, H-4b, $J = < 1$ Hz); $\delta = 5,98$ (s, 2 H, OCH_2O). *MS*⁸: m/e 415 (M^+), m/e 222 (base peak).

Aus dem Eindampfrest der alkohol.-äther. Mutterlauge lassen sich durch Säulenchromatographie (Silicagel, Essigester) 1,5 g **5 b** gewinnen. Schmp. 164—166° (aus Äther), Depression auf 145° mit **6 b**.

UV ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$): $\lambda_{\text{max}} = 207$ nm ($\epsilon = 70\,000$), 234 nm ($\epsilon = 14\,250$), 282 nm ($\epsilon = 3\,250$).

NMR (CDCl_3): $\delta = 2,22$ (s, 3 H, NCH_3); $\delta = 4,64, 5,40$ (d's, 2 H, $J = < 1$ Hz); $\delta = 4,71$ (d, 2 H, CH_2OH); $\delta = 5,89$ (s, 2 H, $\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}$). *MS*: m/e 417 (M^+).

Das für die Röntgenkristallographie¹ benötigte Methojodid **8 c** wird aus **8 a** mit $\text{CH}_3\text{J}/\text{CH}_3\text{OH}$ bei 20° erhalten. Zers. 220° (aus Methanol/Äther).

NMR (*DMSO*- d_6): $\delta = 2,80, 3,19$ (2 s, 6 H, $>\text{N}^+(\text{CH}_3)_2$); $\delta = 4,87, 6,08$ (d's, 2 H, $J = < 1$ Hz).

4b(S), 10b(S), 6(R)- und 4b(R), 10b(R), 6(S)-4,6,7,8-Tetramethoxy-11-methyl-1,3-dioxolof[4,5-b]rheadan (8b)

5,8 g Halbacetal **8 a**, suspendiert in einer Mischung aus 200 ml absol. Methanol und 10 ml Trimethylorthoformiat werden unter Kühlung mit etwa 1,5 ml konz. H_2SO_4 (bis zur kongosauren Reaktion) versetzt und 16 Stdn. bei 20° belassen. Nach Einengen der Lösung auf 30 ml im Vak. wird mit 100 ml eiskalter, 5proz. K_2CO_3 -Lösung versetzt und mit CH_2Cl_2 extrahiert. Der Rückstand der org. Phase wird mit 50 ml Äther digeriert und filtriert. 4,7 g **8 b**, Schmp. 137—138° (aus Äther).

UV ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$): λ_{max} 208 nm ($\epsilon = 69\,600$), infl. 235 nm ($\epsilon = 14\,000$), $\lambda_{\text{max}} = 283$ nm ($\epsilon = 3\,800$).

NMR (CDCl_3): $\delta = 2,30$ (s, 3 H, NCH_3); $\delta = 3,51$ (s, 3 H, OCH_3 -6); $\delta = 3,85, 3,89, 3,94$ (3 s, 9 H, 3 OCH_3 arom.); $\delta = 5,79$ (s, 1 H, H-6); $\delta = 3,51, 5,89$ (d's, 2 H, H-4b, H-10b, $J = 4$ Hz); $\delta = 5,92$ (s, 2 H, $\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}$). *MS*^{**}: m/e 429 (M^+); m/e 414 ($M-15$)⁺, m/e 207 (base peak).

Eine Lösung von **8 b** in 0,5*n*-HCl gibt nach 12stdg. Stehen bei 20° und nachfolgendem Alkalisieren quantitativ das Halbacetal **8 a** zurück.

* Aus der wäßrig-alkal. Phase lassen sich durch Neutralisieren 0,9 g **5 a** zurückgewinnen.

** Die Fragmentation entspricht weitgehend der von Rheadin vgl. ⁸.

Literatur

- ¹ Vorläufige Mitt. (mit Nomenklaturvorschlägen): *W. Klötzer, S. Teitel, J. Blount* und *A. Bossi*, J. Amer. Chem. Soc. **93**, 4321 (1971).
- ² *W. Klötzer, S. Teitel* und *A. Bossi*, Mh. Chem. **103**, im Druck.
- ³ *F. Šantavý, J. L. Kaul, L. Hruban, L. Dolejš, V. Hanuš, K. Bláha* und *A. D. Cross*, Coll. Czechosl. Chem. Comm. **30**, 3497 (1965).
- ⁴ *H. Böhm* und *H. Rönsch*, Z. Naturforsch. **23 b**, 1552 (1968).
- ⁵ *F. Šantavý*, Abh. dtsh. Akad. Wiss. Berlin, Kl. Chem., Geol. Biol. **1966**, Nr. 3, 310.
- ⁶ *P. Rabe*, Ber. dtsh. chem. Ges. **40**, 3280 (1907).
- ⁷ Auch Isorheadane werden durch Mineralsäuren zu Rheadanen isomerisiert: *R. H. F. Manske*, The Alkaloids XII, 414.
- ⁸ *L. Dolejš* und *V. Hanuš*, Tetrahedron **23**, 2997 (1967); die Fragmentation entspricht der für Rhoegenin und Alpigenin angegebenen.