

Versuche zur photochemischen Synthese von Bulbocapnin

Hartwig Soicke*, Gabriele Al-Hassan, Ursula Frenzel und Klaus Görler

Dr. Madaus GmbH & Co., Abt. Chemie Forschung, Ostmerheimer Str. 198, D-5000 Köln 91

Eingegangen am 13. Juli 1987

Die Synthese des Aporphinalkaloids (R,S)-Bulbocapnin (**1a**) wird beschrieben. Schlüsselschritt zweier hier verfolgter Reaktionswege ist die nichtoxidative Photocyclisierung eines halogenierten 1-Benzyl-tetrahydroisochinolins **12** bzw. des Stilbenderivates **14**. Während der Weg, ausgehend von **12**, erwartungsgemäß zu (R,S)-Bulbocapnin führte, gelangte man über das Stilben **14** überraschend zu dem Bulbocapnin Isomeren (R,S)-Cassythicin (**1b**).

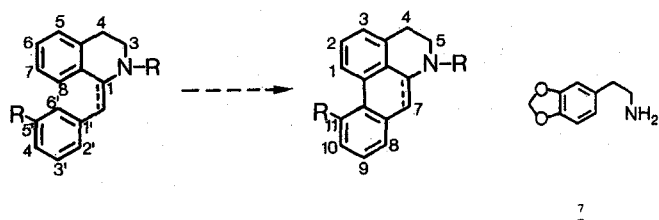
Experiments on photochemical synthesis of Bulbocapnin

The synthesis of the aporphin alkaloid (R,S)-bulbocapnine (**1a**) is described. The keystone of both reaction paths is the non-oxidative photocyclization of a halogenated 1-benzyl-tetrahydroisochinoline **12** and that of the stilbene derivative **14**. Whereas the route starting from **12** led to (R,S)-bulbocapnine, as expected, the stilbene surprisingly led to the bulbocapnine isomer (R,S)-cassythicine (**1b**).

Aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften^{1,2)} besteht ein anhaltendes Interesse an Aporphinalkaloiden. Einige dieser in pharmazeutischen Präparationen verwendeten Basen, wie z. B. das Hauptalkaloid aus *Corydalis cava* (S)-Bulbocapnin, werden aus nur begrenzt verfügbarem Pflanzenmaterial gewonnen. Daher stellte sich uns die Frage nach einer ökonomischen Synthese dieses Aporphins.

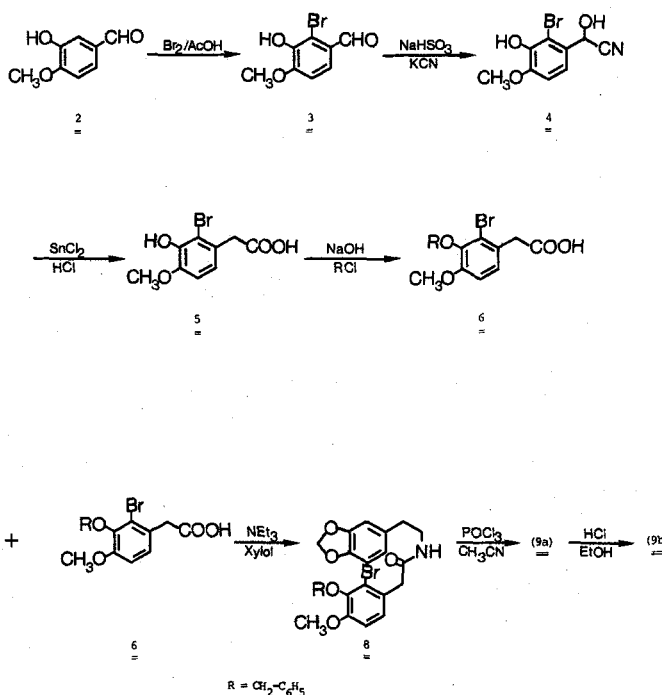
Synthese

Aus der Vielzahl beschriebener Möglichkeiten^{3,4,14)} zum Aufbau dieser N-Heterocyclen wählten wir die klassische Strategie, in gut zugänglichen 1-Benzyltetrahydroisochinolinen oder Stilbenen den fehlenden C-Ring regioselektiv zu ergänzen (s. Schema 1). Um die regioselektive Verknüpfung



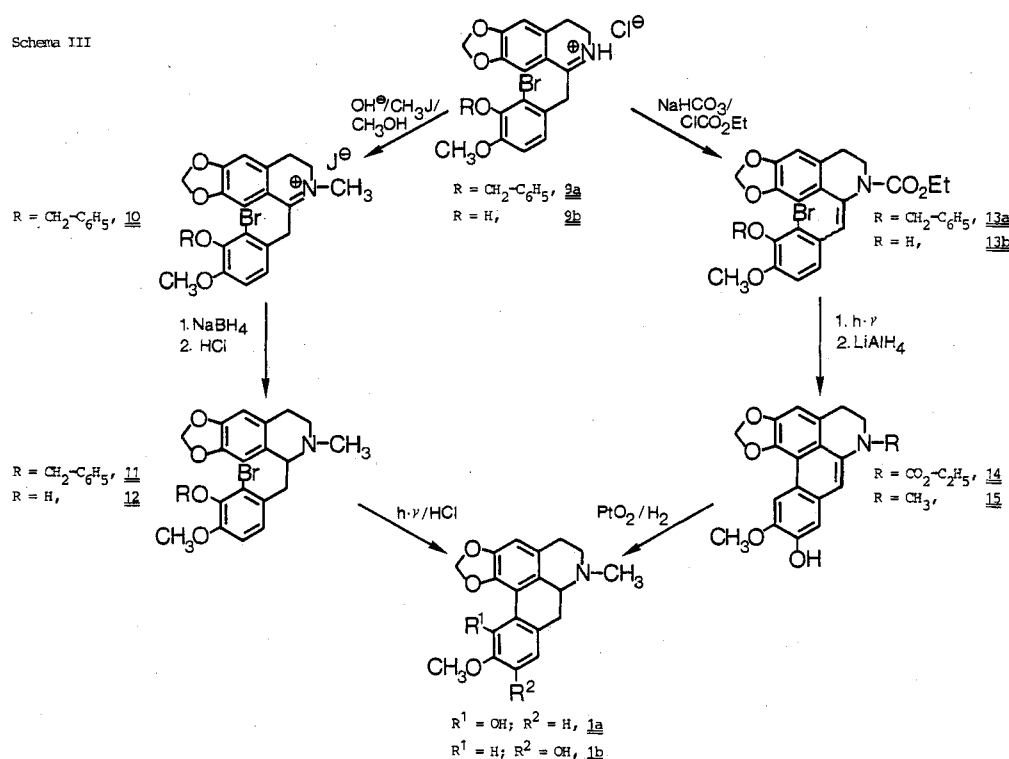
der C-Atome 8 und 6' unter Ringbildung zu gewährleisten, standen zwei Zugänge über eine geeignete Funktionalisierung der Verknüpfungsstelle offen: Der für Bulbocapnin beschriebene⁵⁾, jedoch mit geringen Ausbeuten verlaufende Zugang, an C-6' eine zur Pschorr-Cyclisierung nutzbare Aminogruppe einzuführen, oder an gleicher Stelle durch Halogensubstitution einen photochemischen Ringschluß zu induzieren. In der Hoffnung einer effizienteren Syntheseführung wandten wir uns der nach zwei Reaktionsvarianten realisierbar erscheinenden zweiten Alternative zu.

Voraussetzung dafür war die erfolgreiche Acylierung von literaturbekanntem Homopiperonylamin (**7**) mit der Phenyl-essigsäure **6** zum Amid **8** und dessen nachfolgende Kondensation mit POCl₃ zu **9a**. **6** war in Analogie zu einer von Grewe und Fischer⁶⁾ entwickelten Homologisierung zugänglich. Als Zwischenstufe wird dabei, ausgehend von 2-Bromisovanillin (**3**), das Cyanhydrin **4** durchlaufen (s. Schema II).



9a wurde nach Spangler und Boop⁷⁾ mit Methyljodid zu **10** methyliert und dieses durch Natriumborhydridreduktion in **11** überführt. Da **11** keine Cyclisierung einging, wurde es mit Salzsäure in Ethanol zum Phenol **12** hydrolysiert. Trotz einer Reihe von Optimierungsversuchen (Variation von Temp., Reaktionszeit, Lösungsmittel, Filter, Strahlerleistung und Zusatz verschiedener Hilfsbasen) zeigte sich, daß die Photocyclisierung von **12** zu (R,S)-Bulbocapnin (**1a**) mit nur max. 10 % Ausbeute verläuft. Erst nach Kupchan und Kanojia⁸⁾ ließ sich die Ausbeute von **1a** durch Bestrahlen der protonierten Form von **12** in salzsaurer wäßriger Lösung mit einem Quecksilberhochdruckstrahler (500 Watt, Pyrex Filter) auf 30 % steigern (s. Schema III).

Schema III



Alternativ überprüfen wir die Anwendbarkeit der von Cava et al.⁹⁾ entwickelten Cyclisierung einer Dihydrophe-nanthrenvorstufe. Jedoch schlugen anfängliche Versuche, das direkt nach Umsetzung von **9a** mit Chlorameisensäure-ethylester erhältliche **13a** durch Photolyse in ein tetracyclisches Aporphinringssystem zu überführen, fehl. Dagegen war der Weg über die entspr. Debenzylierungsprodukte **9b** und **13b** erfolgreicher. **13b** war durch Reaktion von **9b** mit Chlorameisensäureethylester als c,t-Isomerengemisch zugänglich. Die kurzzeitige Bestrahlung von **13b** mit einem Quecksilberhochdruckstrahler (500 Watt, Pyrex Filter) in t-Butanol/Toluol unter Zusatz von K-tert.-Butanolat lieferte mit 50 % Ausbeute das Cyclisierungsprodukt **14**. Im ¹H-NMR-Spektrum dieser Verbindung fällt die tiefe Resonanzlage eines arom. H bei δ 8.42 ppm auf. Dieses tieffeldverschobene H deutet auf seine isolierte Stellung an C-11 eines Dehydrophe-nanthrenderivates hin. Auch das Fehlen eines für zwei orthoständige, isolierte arom. H charakteristische AB-System oder Singulets im Bereich um 7 ppm des ¹H-NMR-Spektrums ist überraschend. Statt dessen treten neben H-C-11 bei δ 8.42 drei weitere arom. H bei δ 6.94, 7.24 und 7.64 ppm in Form einzelner Singulets in Erscheinung. Dies war ein weiteres Indiz dafür, daß die C-C Verknüpfung in der Stilbenvorstufe **13b** nicht an C-8 und C-6', sondern unerwarteterweise an C-8 und C-2' begünstigt wird. Als ein möglicher Reaktionsablauf kann nach Pinhey und Rigby¹⁵⁾ eine photochemische Reduktion von **13b** mit nachfolgender oxidativer Photocyclisierung⁹⁾ der dehalogenierten Zwischenstufe postuliert werden.

Aufgrund dieser und weiterer analytischer Befunde konnte der Verbindung **14** die Struktur von N-Carboethoxy-6a,7-didehydronorcassythicin zugeordnet werden. Zur weiteren Absicherung dieses Ergebnisses wurde **14** anschließend nach

bekannten Methoden^{10, 11)} stufenweise mit LiAlH₄/AlCl₃ sowie H₂/PtO₂ in **6a,7-Didehydronorcassythicin (15)** und schließlich in (R,S)-Cassythicin (**1b**) – ein Alkaloid aus Cassytha glabella – überführt (s. Schema III).

Experimenteller Teil

Elementaranalysen: Anal. Lab. Prof. Dr. H. Malissa und G. Reuter, Engelskirchen; Schmp.-mikroskop Reichert und Schmp.-apparatur nach Tottoli, Fa. Büchi; IR-Spektren: Perkin Elmer 1420; UV-Spektren: Perkin Elmer UV/Vis Spektrophotometer 550 SE; NMR-Spektren: Bruker WP 100 (100 MHz) und Bruker M 300 (300 MHz); MS: Varian MAT 711; DC: Polygram Sil G/UV 254-Fertigfolien (0.25 mm KG mit Fluoreszenzindikator); SC: KG 60 (63–200 µm) Fa. E. Merck; Photoreaktor: Normay N 9336 mit Flüssigkeitsumwälzung; Strahler: Quecksilberhochdruckbrenner TQ 150 u. TQ 718, Fa. Heraeus; Chemikalien: 2-Brom-3-hydroxy-4-methoxybenzaldehyd (**3**)^{13, 16)} und Homopiperonylamin (**7**)¹²⁾ wurden nach beschriebenen Verfahren hergestellt.

2-Brom-3-hydroxy-4-methoxy-mandelsäurenitril (**4**)

225 ml 16proz. wäßrige Natriumhydrogensulfatlösung wird bei 5 °C portionsweise mit 69.3 g (0.3 mol) 2-Brom-3-hydroxy-4-methoxybenzaldehyd (**3**) versetzt. Nach 10 min Rühren wird auf –5 °C abgekühlt, während 90 min 100 g 39proz. (0.6 mol) wäßrige Kaliumcyanidlösung zugetropft und 1 h bei –5 °C nachgerührt. Danach wird der dicke Brei mit 120 ml 5 M H₂SO₄ versetzt, 30 min bei –5 °C gerührt und viermal mit je 250 ml Diethylether extrahiert. Nach Neutralwaschen der vereinigten org. Phasen wurden diese über Na₂SO₄ getrocknet, i. Vak. eingedampft und aus Chloroform umkristallisiert: 69.8 (90 % d. Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 213–214 °C. – IR (KBr): 3420 (O–H), 2239 (C≡N), 1491 cm^{–1} (C=C). – ¹H-NMR ([D₆]Aceton): δ (ppm) = 3.92 (s; 3H, OCH₃), 5.90 (m; 2H, OH, CH), 7.07 und 7.29 (AB-System, J = 15 Hz, 2 arom. H), 8.12 (s; phenol. OH). – MS (75 eV): m/z = 259/257 (15/15 %, M⁺), 242/240 (10.7/10.7, M⁺–OH), 233/231 (86/86, M⁺–CN). – C₉H₈BrNO₃ (258.1) Ber. C 41.9 H 3.12 Br 31.0 N 5.4 Gef. C 41.8 H 3.14 Br. 30.9 N 5.4.

2-Brom-3-hydroxy-4-methoxy-phenyllessigsäure (5)

25.8 (0.1 mol) **4** werden in 30 ml Eisessig gelöst, mit 37.2 g (0.165 mol) Zinn(II)-chlorid · 2H₂O in 37.5 ml konz. Salzsäure versetzt und 4 h auf 100 °C erhitzt. Nach Abkühlen wird mit 600 ml Wasser verdünnt und 13 h mit 1.4 l Chloroform perforiert. Die org. Phase wird mit 200 ml Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und auf 50 ml Gesamtvolumen eingeeengt. Das nach Kühlung ausfallende Kristallisat wird abgesaugt und mit Pentan/Chloroform 1:1 gewaschen: 17.7 g (68 % d. Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 202 °C. – IR (KBr): 3000 (C–H), 1692 (C=O), 1591, 1487 cm⁻¹. – ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 3.6 (s; 2H, CH₂), 3.83 (s; 3H, OCH₃), 6.8 und 6.95 (AB-System, J = 15 Hz, 2 arom. H), 9.35 (br. s, COOH), 12.27 (br. s; phenol. OH). – MS (75 eV): m/z = 262/260 (53.6/53.6 %, M⁺), 217/215 (100/100, M⁺–COOH), 202/200 (19/19, M⁺–COOH–CH₃). – C₉H₉O₄Br (261.1) Ber. C 41.4 H 3.47 Br 30.6 Gef. C 41.3 H 3.39 Br 30.7.

2-Brom-3-benzyloxy-4-methoxy-phenyllessigsäure (6)¹⁶⁾

26.2 g (0.1 mol) **5** und 8.8 g (0.22 mol) NaOH werden in 200 ml absol. Methanol unter Zusatz von 25 ml (0.18 mol) Benzylchlorid 3 h zum Sieden erhitzt. Nach Abziehen von überschüssigem Benzylchlorid wird der Rückstand in 200 ml Wasser aufgenommen, angesäuert und dreimal mit je 200 ml Chloroform ausgeschüttelt. Die Chloroformphasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. eingedampft. Nach Umkristallisieren des Rückstandes aus Chloroform/Hexan 3:1 erhält man farblose Kristalle: 30.4 g (87 % d. Th.), Schmp. 142–143 °C. – IR (KBr): 3000 (C–H), 1693 (C=O), 1487, 1265 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 3.81 (s; 2H, CH₂), 3.86 (s; 3H, OCH₃), 5.02 (s; 2H, benzyl. CH₂), 6.85 und 7.04 (AB-System, J_{AB} = 9 Hz, 2 arom. H), 7.25–7.61 (m; 5 arom. H). – MS (75 eV): m/z = 352/350 (42/42 %, M⁺), 271 (100, M⁺–Br), 91 (98, C₇H₇). – C₁₆H₁₅O₄Br (351.2) Ber. C 54.7 H 4.30 Br 22.8 Gef. C 54.6 H 4.29 Br 22.6.

N-(3',4'-Methylendioxyphenethyl)-2-brom-3-benzyloxy-3-methoxy-phenylacetamid (8)

Eine Mischung aus 71 g (0.35 mol) **7**, 129 g (0.367 mol) **6**, 33.6 (0.4 mol) NaHCO₃ und 1.7 l absol. Xylol wird 16 h zum Sieden erhitzt. Dabei wird entstehendes Reaktionswasser am Wasserabscheider abgetrennt. Das Reaktionsgemisch wird danach i. Vak. eingeeengt und der Rückstand aus CCl₄ unter Aktivkohle-Zusatz umkristallisiert: 94.1 g (54 % d. Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 134 °C. – IR (KBr): 3200 (N–H), 3000 (C–H), 1651 (C=O) cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 2.62 (br. t; 2H, CH₂–CH₂–N), 3.39 (br. q; 2H, CH₂–CH₂–N), 3.57 (s; 2H, CH₂), 3.85 (s; 3H, OCH₃), 5.0 (s; 2H, benzyl. CH₂), 5.31 (m; 1H, NH), 5.79 (s; 2H, O–CH₂–O), 6.35–6.66 (m; 2 arom. H), 6.78 und 6.97 (AB-System, J = 15 Hz, 2 arom. H), 7.16–7.59 (m; 5 arom. H). – MS (75 eV): m/z = 499/497 (8/8 %, M⁺), 418 (3.6, M⁺–Br), 148 (100). – C₂₅H₂₄BrNO₅ (498.4) Ber. C 60.3 H 4.85 Br 16.0 N 2.8 Gef. C 60.1 H 4.70 Br 16.0 N 2.8.

1-(2'-Brom-3'-benzyloxy-4'-methoxy-benzyl)-6,7-methylendioxy-3,4-dihydroisochinolin-hydrochlorid (9a)

Eine Lösung aus 55 g (0.11 mol) **8**, 176 ml (1.88 mol) POCl₃ und 1.1 l absol. Toluol wird 3 h zum Sieden erhitzt. Anschließend zieht man Toluol und überschüssiges POCl₃ i. Vak. ab und kristallisiert den gelben Rückstand aus 150 ml absol. Ethanol um: 47.1 g (82 % d. Th.) weiße Kristalle vom Schmp. 240 °C. – IR (KBr): 2500, 1900, 1665 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CD₃OD): δ (ppm) = 3.0–3.35 (m; 2H, CH₂–CH₂–N), 3.7–3.9 (m; 2H, CH₂–CH₂–N), 3.92 (s; 3H, OCH₃), 4.65 (br. s, 2H, CH₂–C=N), 5.08 (s; 2H, benzyl. CH₂), 6.22 (s; 2H, O–CH₂–O), 7.0–7.6 (m; 9 arom. H). – MS (FD): m/z = 482/480 (47/69 %, MH⁺), 481/479 (100/97, M⁺). – C₂₅H₂₂BrNO₄ · HCl (516.8) Ber. C 58.1 H 4.49 Br 15.5 Cl 6.9 N 2.7 Gef. C 58.0 H 4.48 Br 15.6 Cl 6.8 N 2.7.

1-(2'-Brom-3'-benzyloxy-4'-methoxy-benzyl)-2-methyl-6,7-methylendioxy-3,4-dihydroisochinolinjodid (10)

8.28 g (16 mmol) **9a** werden unter Argon in 200 ml 5proz. wäßrigem Ammoniak gelöst und dreimal mit je 100 ml Chloroform extrahiert. Nach Einengen der Chloroformlösungen auf 50 ml wird mit 5.18 ml (16 mmol) Methyljodid 15 h zum Sieden erhitzt. Der nach Abziehen des Lösungsmittels verbliebene Rückstand wird aus 15 ml Ethanol umkristallisiert: 8.4 g (84 % d. Th.) gelbe Kristalle vom Schmp. 214–215 °C. – IR (KBr): 1634, 1592, 1481, 1245, 1032 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 3.37 (br. t; 2H, CH₂–CH₂–N), 3.87 (s; 6H, NCH₃, OCH₃), 4.36 (br. t; 2H, CH₂–CH₂–N), 4.52 (br. s; 2H, CH₂–C=N), 5.05 (s; 2H, benzyl. CH₂), 6.09 (s; 2H, O–CH₂–O), 6.81–7.60 (m; 9 arom. H). – MS (FD): m/z = 496/494 (63/42 %, MH⁺), 495/493 (100/88, M⁺). – C₂₆H₂₅BrNO₄J (622.3) Ber. C 50.2 H 4.05 Br 12.8 N 2.3 J 20.4 Gef. C 50.0 H 4.01 Br 12.9 N 2.2 J 2.4.

1-(2'-Brom-3'-benzyloxy-4'-methoxy-benzyl)-2-methyl-6,7-methylendioxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (11)

18.81 g (30 mmol) **10** werden unter Argon in 250 ml absol. Methanol gelöst und bei max. 50 °C mit 7.5 g (20 mmol) Natriumborhydrid reduziert. Nach 30 min Rühren bei Raumtemp. werden 30 ml Wasser zugesetzt und dreimal mit je 100 ml Chloroform ausgeschüttelt. Der Rückstand der über Na₂SO₄ getrockneten und i. Vak. eingedampften Chloroformphasen liefert nach Umkristallisieren aus Hexan 14.6 g (98 % d. Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 91–93 °C. – IR (KBr): 2910 (C–H), 1595, 1487 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 2.39 (s; 3H, NCH₃), 2.40–3.50 (m; 4H, CH₂–CH₂–N), 3.66–3.90 (m; 2H, CH₂–CH), 3.83 (s; 3H, OCH₃), 5.05 (s; 2H, benzyl. CH₂), 5.81 (s; 2H, O–CH₂–O), 6.24 (s; 1 arom. H), 6.72 und 6.87 (AB-System, J_{AB} = 15 Hz, 2 arom. H), 7.29–7.66 (m; 5 arom. H). – MS (FD): m/z = 688/686 (3.8/2 %, MH⁺ + 190), 687/685 (4/3, M⁺ + 190), 497/495 (M⁺ 15/9), 307/305 (13/11, M⁺ – 190), 190 (100) %. – C₂₆H₂₆BrNO₄ (496.4) Ber. C 62.9 H 5.28 Br 16.1 N 2.8 Gef. C 62.8 H 5.24 Br 16.2 N 2.7.

1-(2'-Brom-3-hydroxy-4'-methoxy-benzyl)-2-methyl-6,7-methylendioxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (12)

Eine Lösung aus 13.31 g (27 mmol) **11**, 50 ml Ethanol und 65 ml 32prozentige Salzsäure wird 2 h unter Argon zum Sieden erhitzt. Anschließend wird Ethanol i. Vak. abgezogen und mit verd. Ammoniak alkalisiert. Danach extrahiert man die wäßrige Lösung dreimal mit je 100 ml Chloroform, trocknet die Chloroformphasen über Na₂SO₄ und dampft das Lösungsmittel i. Vak. ab. Der Rückstand liefert nach Umkristallisieren aus 50 ml Methylenchlorid/Pentan (5:1) 9.2 g (84 % d. Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 150 °C. – IR (KBr): 2945 (C–H), 1477, 1234, 1030 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 2.59 (s; 3H, NCH₃), 2.6–3.6 (m; 4H, CH₂–CH₂–N), 3.82 (m; 1H, CH), 3.89 (s; 3H, OCH₃), 5.86 (m; 2H, CH₂–CH), 6.25 (s; 1H, 1 arom. H), 6.65 (s; 1 arom. H), 6.74 und 6.61 (AB-System, J_{AB} = 9.5 Hz, 2 arom. H). – MS (FD): m/z = 408/406 (80/100 %, MH⁺), 190 (82). – C₁₉H₂₀NO₄Br (405.3) Ber. C 56.2 H 4.96 Br 19.7 N 3.4 Gef. C 56.0 H 4.91 Br 19.8 N 3.4.

(R,S)-Bulbocapnin (1a)

200 mg (0.4 mmol) **12** werden 1.5 h in 200 ml 0.01 N HCl unter Argon und Jod-Katalyse bei Raumtemp. mit einem Hg-Hochdruckstrahler (150 Watt) ohne Filter bestrahlt. Anschließend wird die Reaktionslösung mit verd. Ammoniak alkalisiert und dreimal mit je 50 ml Chloroform ausgeschüttelt. Der Rückstand der i. Vak. eingedampften org. Phasen wird durch SC an KG 60 fraktioniert (Säule: Ø = 2.5 cm, l = 80 cm; FM: Cyclohexan/CHCl₃/Methanol 5:3:1). Lt. DC **1a** enthaltende Fraktionen werden vereinigt, i. Vak. eingedampft und aus Methanol umkristallisiert: 40 mg (30 % d. Th.) beige Kristalle vom Schmp. 209–210 °C; Schmp. Lit.: 213–214 °C. Die weitere Struktursicherung erfolgte durch DC neben authentischem (S)-Bulbocapnin sowie Vergleich der physikalisch-chemischen Daten mit Literaturwerten¹⁷⁾.

1-(2'-Brom-3'-hydroxy-4'-methoxy-benzyl)-6,7-methylenedioxy-3,4-dihydroisocholinin-hydrochlorid (9b)

3.1 g (6 mmol) **9a** werden 1 h unter Argon in einer Lösung aus 30 ml Ethanol und 30 ml 32proz. HCl zum Sieden erhitzt. Das nach Stehen bei 5 °C erhaltene Kristallisat wird abgesaugt und aus Ethanol umkristallisiert: 2.9 g (94 % d. Th.) hellgelbe Kristalle vom Schmp. 240 °C. – IR (KBr): 3480 (O–H), 2560 (C–H), 1660, 1486 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CD₃OD): δ (ppm) = 2.97 (m; 2H, CH₂–CH₂–N), 3.67 (m; 2H, CH₂–CH₂–N), 3.79 (s; 3H, OCH₃), 4.42 (br. s; 2H, CH₂–C = N), 6.05 (s; 2H, O–CH₂–O), 6.77 und 6.89 (AB-System; J_{AB} = 8 Hz, 2 arom. H), 6.89 (s; 1 arom. H), 7.42 (s; 1 arom. H). – MS (FD): m/z = 392/390 (55/40 %, M⁺), 391/389 (100/88, M⁺). – C₁₈H₁₆BrNO₄ · HCl (426.7) Ber. C 50.7 H 4.02 Br 18.7 Cl 8.3 N 3.3 Gef. C 50.6 H 3.97 Br 18.7 Cl 8.3 N 3.2.

1-(2-Brom-3'-hydroxy-4'-methoxy-benzyliden)-2-carboethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-6,7-methylenedioxy-isocholinin (13b)

Unter Argon tropft man bei 0 °C in 30 min in eine Mischung aus 17.2 g (40 mmol) **9b**, 115 ml Chloroform und 115 ml 20proz. Na₂CO₃-Lösung 10.1 ml (100 mmol) Chlorameisensäureethylester in 40 ml Chloroform und rührt 5 h bei Raumtemp. Anschließend wird die org. Phase abgetrennt und die wäßrige Lösung zweimal mit je 150 ml Chloroform extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden mit HCl und Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand liefert nach Umkristallisieren aus Ethanol/Hexan 3:2 in der Dunkelheit 15 g (81 % d. Th.) beide Kristalle vom Schmp. 176 °C der transkonfigurierten Form von **13b**. Die Zurodnung von cis- und trans- **13b** erfolgte in Anlehnung an Lit.⁹⁾. – IR (KBr): 3422 (O–H), 2925 (C–H), 1680 (C = O) 1483, 1248 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 0.82 (t; 3H, CH₃–CH₂), 2.86 (m; 2H, CH₂–CH₂–N), 3.74 (q; 2H, CH₂–CH₃), 3.6–3.9 (m; 2H, CH₂–CH₂–N), 3.9 (s; 3H, OCH₃), 5.96 (s; 2H, O–CH₂–O), 6.59–7.27 (m; 4 arom. H und 1 olefin. H). – MS (75 eV): m/z = 463/461 (96/96 %, M⁺), 390/388 (45/45, M⁺–CO₂C₂H₅), 309 (83, M⁺–CO₂C₂H₅–Br), 294 (100, M⁺–CO₂C₂H₅–Br–CH₃). – C₂₁H₂₀BrNO₆ (462.3) Ber. C 54.6 H 4.36 Br 17.3 N 3.0 Gef. C 54.4 H 4.34 Br 17.3 N 3.0.

Aus der eingeengten Mutterlauge konnte durch langsames Kristallisieren mit Methylenchlorid/Pentan 1:1 cis-**13b** gewonnen werden: 690 mg (3.7 % d. Th.) beige Kristalle vom Schmp. 164–165 °C. – IR (KBr): 3450 (O–H), 2990 (C–H), 1677 (C = O) 1482 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.34 (t; 3H, CH₃–CH₂), 2.83 (br. t; CH₂–CH₂–N), 3.74 (br. t; CH₂–CH₂–N), 3.74 (br. t; CH₂–CH₂–N), 3.88 (s; 3H, OCH₃), 4.24 (q; CH₂–CH₃), 5.84 (s; 2H, O–CH₂–O), 5.90 (br. s; phenol. OH), 6.42–6.80 (m; 4 arom. H, 1 olefin. H). – MS (75 eV): m/z = 463/461 (45/45 %, M⁺), 390/388 (35/34, M⁺–CO₂C₂H₅), 309 76, M⁺–CO₂C₂H₅–Br, 294 (100, M⁺–CO₂C₂H₅–Br–CH₃).

N-Carboethoxy-6a,7-didehydronorcassythicin (14)

0.25 g (0.5 mmol) trans- **13b** werden unter Argon in 100 ml tert.-Butanol, 700 ml absol. Toluol und Zusatz von 1 g K-tert.-Butanolat gelöst und mit einem Hg-Hochdruckstrahler bei 500 Watt mit Pyrexfilter 15 min bestrahlt. Das Reaktionsgemisch wird i. Vak. eingedampft und an KG 60 fraktioniert (Säule: Ø 2.5 cm, l = 80 cm; FM: Essigester/Petrolether 60/70 1:1). Die **14** enthaltenden Fraktionen werden eingeengt und aus Methanol umkristallisiert: 102 mg (54 % d. Th.) weiße Kristalle vom Schmp. 192 °C. – IR (KBr) 3845 (O–H), 2399 (C–H), 1680 (C = O), 1215 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.33 (t; 3H, CH₃–CH₂), 3.14 (m; 2H, CH₂–CH₂–N), 4.02 (s; 3H, OCH₃), 4.05 (m; 2H, CH₂–CH₂–N), 4.31 (q; 2H, CH₂–CH₃), 6.05 (br. s; 1 phenol. OH), 6.18 (s; 2H, O–CH₂–O), 6.94 (s; 1 arom. H), 7.24 (s; 1 arom. H), 7.64 (s; 1 arom. H). – MS (75 eV): m/z = 381 (100 %, M⁺), 366 (16, M⁺–CH₃). – C₂₁H₁₉NO₆ (381.4) Ber. C 66.1 H 5.02 N 3.7 Gef. C 65.9 H 4.97 N 3.6.

6a,7-Didehydrocassythicin (15)

Eine Suspension aus 0.6 g (15.8 mmol) LiAlH₄ und 1.08 g (8 mmol) AlCl₃ in 30 ml absol. Tetrahydrofuran wird unter Argon bei –40 °C tropfenweise mit einer Lösung aus 2 g (5.25 mmol) **14** in 30 ml absol. Tetrahydrofuran versetzt. Das Reaktionsgemisch wird danach 1 h bei Raumtemp. gerührt. Nach wäßriger Aufarbeitung wird die org. Phase abgetrennt, über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand ergibt nach Umkristallisieren aus Essigester/n-Hexan 1.13 g (67 % d. Th.) **15** als gelbe Nadeln vom Schmp. 244 °C. – IR (KBr): 3412 (O–H), 2880 (C–H), 1600, 1205 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm): 3.08 (s; 3H, NCH₃), 3.24–3.34 (m; 4H, CH₂–CH₂–N), 4.05 (s; 3H; OCH₃), 5.97 (br. s; 1 phenol. OH), 6.2 (s; 2H, O–CH₂–O), 6.59, 6.91, 7.18, 8.44 (4s; 4 arom. H). – MS (75 eV): m/z = 323 (79 %, M⁺), 308 (100, M⁺–CH₃). – C₁₉H₁₇O₄N (323.4) Ber. C 70.6 H 5.30 N 4.3 Gef. C 70.3 H 5.27 N 4.2.

(R,S)-Cassythicin (1b)

Eine Lösung aus 370 mg (1.15 mmol) **15** in 200 ml Eisessig wird unter Zusatz von 120 mg PtO₂ 20 min bei Raumtemp. hydriert. Anschließend wird filtriert und mit 200 ml Wasser verdünnt. Nach Alkalisieren auf pH 8 mit NaHCO₃ wird die wäßrige Phase dreimal mit je 200 ml Chloroform ausgeschüttelt. Die org. Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. eingedampft. Der verbleibende Rückstand wird aus Methanol/Ether (1:1) umkristallisiert: 310 mg (83 % d. Th.) farblose Nadeln vom Schmp. 129–131 °C. Schmp. Lit.: 128–129 °C. Die weitere Struktursicherung erfolgte durch den Vergleich der physikalisch-chemischen Daten mit Literaturwerten¹⁶⁾.

Literatur

- 1 P. Seeman, Pharmacol. Rev. 32/3, 229 (1981).
- 2 J. L. Neumeyer, S. Lal und R. J. Baldessarini in „Apomorphine and Other Dopaminomimetics – Basic Pharmacology“ Raven Press Vol. 1, 2, New York 1981
- 3 M. Gerecke und A. Brossi, Helv. Chim. Acta 62, 1549 (1979) und dort zit. Lit.
- 4 W. Tochtermann und H. Bönig, Liebigs Ann. Chem. 1982, 1297 und dort zit. Lit.
- 5 J. Kikkawa, Yakugaku Zasshi 79, 1244 (1959); C. A. 54, 4649 b (1960).
- 6 R. Grewe und H. Fischer, Chem. Ber. 96, 1520 (1963).
- 7 R. J. Spangler und D. C. Boop, Tetrahedron Lett. 1971, 4851.
- 8 S. M. Kupchan und R. M. Kanojia, Tetrahedron Lett. 1966, 5355.
- 9 M. P. Cava, S. C. Havlicek, A. Lindert und R. J. Spangler, Tetrahedron Lett. 1966, 2937.
- 10 M. P. Cava, M. J. Mitchell, S. C. Havlicek, A. Lindert und R. J. Spangler, J. Org. Chem. 35, 175 (1970).
- 11 M. P. Cava, P. Stem und K. Wakisaka, Tetrahedron Lett. 1973, 2245.
- 12 M. Gerecke, R. Borer und A. Brossi, Helv. Chim. Acta 62, 1543 (1979).
- 13 G. Hahn und O. Schales, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 67, 1486 (1934).
- 14 H. Pauly, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 48, 2013 (1915).
- 15 M. Shamma und J. L. Moniot, Isoquinoline Alkaloids Research 1972–1977 1. Auflage, Plenum Press, N. Y. und London 1978.
- 16 J. T. Pinhey und R. D. G. Rigby, Tetrahedron Lett. 1969, 1267.
- 17 T. Kametani, K. Fukumoto, S. Shibuya, H. Nemoto, T. Nakano, T. Sugahara, T. Takahashi, Y. Aizawa und M. Toriyama, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 1972, 1435.
- 18 M. Tomita, T. Sawada, M. Kozuka, D. Hamano und K. Yoshimura, Yakugaku Zasshi 89, 737 (1969); C. A. 71, 67953x (1969).

[Ph 368]