

Totalsynthese von Papaverrubin E¹⁾

Reinhard Hohlbrugger und Wilhelm Klötzer*

Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie der Universität Innsbruck,
Innrain 52a, A-6020 Innsbruck

Eingegangen am 29. Mai 1978

Das totalsynthetisch zugängliche Phthalidisochinolinalkaloid (–)-Bicucullin (**1a**) wird in das Racemat des Benzazepinalkaloids Papaverrubin E ($\pm$)-(**6a**) sowie in sein natürliches (+)- bzw. unnatürliches (–)-Enantiomeres übergeführt.

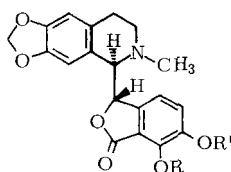
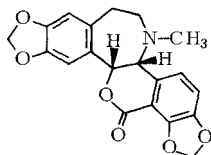
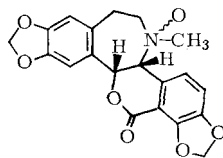
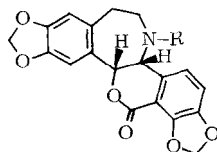
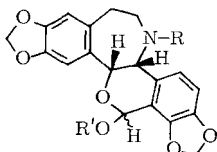
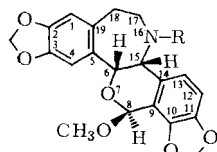
Total Synthesis of Papaverrubine E¹⁾

The phthalide isoquinoline alkaloid (–)-bicuculline (**1a**), which has previously been prepared by total synthesis, is transformed into racemic papaverrubine E ($\pm$)-(**6a**), its natural (+)- and its unnatural (–)-enantiomer.

Die ausschließlich in der Pflanzengattung *Papaver* L. (Mohn) vorkommenden Papaverrubinalkaloide wurden schon 1837 von Merck²⁾ entdeckt, der feststellte, daß im Opium eine Substanz vorhanden ist, welche bei Mineralsäurebehandlung tiefrot wird. Die Konstitution der Papaverrubine als *N*-Desmethylbenzazepinalkaloide wurde erst 1965 von Pfeifer et al.³⁾ festgelegt. Im folgenden sei nun die erste Synthese eines natürlichen Papaverrubinalkaloides beschrieben.

Als Ausgangsmaterial diente (–)-Bicucullin (**1a**), welches aus (–)-Hydrastin (**1b**) erhältlich ist⁴⁾. In einer schon bekannten Reaktionsfolge gelangt man von **1a** zum racemischen Oxyrhoeagenin ($\pm$)-(**2**) bzw. nach Racematspaltung zu seinen beiden Enantiomeren (+)-**2** und (–)-**2**⁵⁾. Analog einer schon von (–)-Hydrastin (**1b**) ausgehend durchgeführten Modellsynthese¹⁾ erfolgte die selektive *N*-Demethylierung am *N*-Oxid ($\pm$)-**3**, (+)-**3** und (–)-**3** zum Sekundärbasenlacton ($\pm$)-**4a**, (+)-**4a** und (–)-**4a** mit Trifluoressigsäureanhydrid in allerdings etwas schlechterer Ausbeute als in der beschriebenen Modellsynthese¹⁾.

Durch Umsetzung von ($\pm$)-**4a**, bzw. (+)-**4a** und (–)-**4a** mit *p*-Tosylisocyanat zum Tosylharnstoff ($\pm$)-**4b**, (+)-**4b** und (–)-**4b** wurde die sekundäre Aminofunktion geschützt, um bei den folgenden Reaktionsschritten die in saurer Lösung unweigerlich auftretende Farbstoffbildung¹⁾ zu verhindern. Die Reduktion von ($\pm$)-**4b**, (+)-**4b** und (–)-**4b** mit Bis(2-methoxyethoxy)aluminiumhydrid-natrium zum Lactol ($\pm$)-**5a**, (+)-**5a** und (–)-**5a**, Acetalisierung zum Acetal ($\pm$)-**5b**, (+)-**5b** und (–)-**5b** und Abspaltung der Schutzgruppe zum racemischen, natürlichen und unnatürlichen Papaverrubin E, ($\pm$)-(**6a**), (+)-(**6a**) und (–)-(**6a**), erfolgten ohne Isolierung der Zwischenprodukte (+)-**5a**, (–)-**5a**, (+)-**5b** und (–)-**5b**. Lediglich racemisches **5a** und **5b** wurde mittels Schmelzpunkt und IR näher charakterisiert.

**1a:** R + R' = CH₂**b:** R = R' = CH₃**2****3****4a:** R = H**b:** R = CO-NH-Tos**5a:** R = CO-NH-Tos
R' = H**b:** R = CO-NH-Tos
R' = CH₃**6a:** R = H**b:** R = CH₃

Die angegebenen absoluten Konfigurationen für die Verbindungen **2**, **4a**, **4b**, **6a** und **6b** repräsentieren jeweils das (+)-Enantiomere.

Die Identität von synthetischem (+)-**6a** mit dem Naturprodukt wurde durch Vergleich mit einer authentischen Probe⁶⁾ sichergestellt (Misch.-Schmp., IR⁷⁾). Drehwert, UV- und Massenspektrum stimmen mit den in der Literatur^{3, 7, 8)} beschriebenen Werten überein.

Die zum (+)-Rhoeadin (**6b**) führende Methylierung⁹⁾ von (+)-Papaverrubin E (**6a**) und die enge Übereinstimmung der NMR-Daten von **6a** und **6b**, welches in seiner Stereochemie eindeutig festgelegt ist⁵⁾, läßt die angegebene Konfiguration an den Atomen 6, 8 und 15 als sicher erscheinen.

Für die Unterstützung dieser Arbeit danken wir den Firmen *Hoffmann-La Roche* Basel und Wien herzlich. Ferner sind wir der physikalisch-chemischen Abteilung dieser Firma in Basel für analytische und spektroskopische Daten, insbesondere das 270 MHz-¹H-NMR-Spektrum von Papaverrubin E (**6a**), zu Dank verpflichtet.

Experimenteller Teil

Geräte: Kofler Heizmikroskop (Schmpp. nicht korrigiert), Perkin Elmer 141-Polarimeter, Perkin Elmer 137 UV, Beckman AccuLab 2, CEE-21-100-Massenspektrometer und Jeol C-60 HL-NMR-Spektrophotometer.

(±)-16-Methyl-2,3:10,11-bis(methylenedioxy)-8-oxo-6,15-cis-rhoeadan-N-oxid ((±)-**3**): 950 mg racem. Oxyrhoeagenin (±)-**2**⁵⁾ in 30 ml Chloroform werden bei 0°C unter Rühren mit einer Lösung von 575 mg *m*-Chlorperbenzoesäure in 12 ml Chloroform versetzt. Nach 14 h bei 20°C wird vom Ungelösten filtriert und das Filtrat mit 20 ml 15proz. K₂CO₃-Lösung 30 min bei 0°C gerührt. Der Rückstand der organischen Phase wird mit Ether zur Kristallisation gebracht: 830 mg (±)-**3**

(84%), Zers.-P. 195–200°C (aus Ethanol). Die Verbindung kristallisiert mit einem halben mol Ethanol.

$C_{20}H_{17}NO_7 \cdot 1/2 C_2H_6O$ (406.4) Ber. C 62.07 H 4.96 N 3.45 Gef. C 61.95 H 4.97 N 3.33

(+)-3 und (–)-3 wurden analog aus (+)-2 bzw. (–)-2 erhalten, hinsichtlich ihrer physikalischen Konstanten aber nicht näher untersucht.

(±)-2,3: 10,11-Bis(methylenedioxy)-6,15-cis-rheadan-8-on ((±)-4a): 630 mg (±)-N-Oxid 3 in 40 ml wasserfreiem Chloroform werden auf –40°C gekühlt und unter Einleiten von Stickstoff und unter Rühren innerhalb 20 min mit 8 ml Trifluoressigsäureanhydrid versetzt. Der Ansatz wird danach aus dem Kältebad genommen, 6 h bei 0°C gerührt und anschließend durch Anlegen eines Wasserstrahlvakuum bei 0°C Badtemp. abgedampft. Der Rückstand wird mit 30 ml Chloroform und 30 ml 15proz. K_2CO_3 -Lösung 30 min bei 0°C gerührt, die Chloroformphase eingedampft und der Rückstand (250 mg) an 15 g Kieselgel (Merck 7734, 0.05–0.2, Laufmittel Benzol/Essigester (1:1), R_F 0.2¹⁰) chromatographiert. Das Eluat wird eingedampft und der Rückstand mit Methanol kristallisiert: 180 mg (±)-4a (31%), Schmp. 140–143°C (aus Ethanol).

IR (KBr): 1730 cm^{-1} (C=O). – ¹H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.72 (s, 1 H, NH), 3.99, 5.12 (2d, 2 H, 15-H, 6-H, J = $\approx$ 1 Hz), 5.92 (s, 2 H, OCH_2O), 6.13 (d, 2 H, OCH_2O). – MS: m/e = 353 (M^+).

$C_{19}H_{15}NO_6 \cdot H_2O$ (371.3) Ber. C 61.46 H 4.61 N 3.77 Gef. C 61.63 H 4.25 N 3.60

(+)-(6R,15R)- (4a) und (–)-(6S,15S)-2,3: 10,11-Bis(methylenedioxy)rheadan-8-on (Spiegelbild von 4a): Analog wie bei (±)-4a erhält man aus (+)-2 bzw. (–)-2 über das entsprechende N-Oxid 3 das (+)-Enantiomere 4a, Schmp. 225–230°C, $[\alpha]_D^{20}$ = +119.5° (c = 1.102 in Chloroform), IR (KBr): 3380 (NH), 1720 cm^{-1} (C=O), und das (–)-Enantiomere, Spiegelbild von 4a, mit 4a entsprechenden physikalischen und spektroskopischen Daten.

(±)-2,3: 10,11-Bis(methylenedioxy)-16-tosylcarbamoyl-6,15-cis-rheadan-8-on ((±)-4b): 175 mg (±)-Desmethoxyrheoegenin (4a) in 20 ml wasserfreiem THF werden bei 0°C mit einer Lösung von 185 mg *p*-Toluolsulfonylisocyanat in 2 ml wasserfreiem THF tropfenweise versetzt. Nach 30 min wird bei 20°C eingedampft und mit Ether kristallisiert. Man erhält 257 mg (99%) (±)-4b vom Zers.-P. 220–225°C. – IR (KBr): 3300 (NH), 1740 (C=O, Lacton), 1685 cm^{-1} (C=O, Harnstoff).

Auf Grund der Zersetzlichkeit von 4b in verschiedenen Lösungsmitteln schon bei Raumtemp. wurde auf eine weitere Reinigung und Charakterisierung des Racemats (±)-4b, sowie des (+)-Enantiomeren 4b und dessen Spiegelbildes (–)-4b verzichtet.

(±)-2,3: 10,11-Bis(methylenedioxy)-16-tosylcarbamoyl-6,15-cis-rheadan-8-ol ((±)-5a), Zers.-P. 155–160°C, IR (KBr): 3320 (NH), 1675 cm^{-1} (C=O), und

(±)-8-Methoxy-2,3: 10,11-bis(methylenedioxy)-16-tosylcarbamoyl-6,15-cis-rheadan ((±)-5b), Zers.-P. 273–275°C, IR (KBr): 3330 (NH), 1695 cm^{-1} (C=O), wurden nur einmal zur näheren Charakterisierung isoliert. Bei allen weiteren Ansätzen wurde ohne Isolierung von 5a und 5b vorgegangen, wie in der folgenden Arbeitsvorschrift angegeben.

(±)-8-Methoxy-2,3: 10,11-bis(methylenedioxy)-6,15-cis-rheadan, racem. Papaverrubin E ((±)-6a): Eine Lösung von 255 mg Tosylcarbamoyllacton (±)-4b in 28 ml wasserfreiem THF wird bei 0°C unter Rühren tropfenweise mit einer Lösung von Bis(2-methoxyethoxy)aluminiumhydrid-natrium (hergestellt durch Verdünnen von 1.4 ml 70proz. Red-al®-Lösung mit wasserfreiem THF auf 20 ml) versetzt. Nach 30 min Rühren bei 0°C wird eine Lösung von 0.8 ml konz. Schwefelsäure, 4 ml Trimethylorthoformat und 50 ml wasserfreiem Methanol langsam zugetropft und anschließend bei 0°C 3 h gerührt. Danach wird der Ansatz mit 2.5 g Natriumhydrogencarbonat versetzt und 6 h auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird auf ca. 10 ml eingengt, mit 30 ml Wasser versetzt, mit 2 N NaOH alkalisch gestellt und mit Methylenchlorid ausgeschüttelt.

Der Rückstand der organischen Phase wird mit wenig Methanol zur Kristallisation gebracht. Man erhält 65 mg (38%) *racem.* Papaverrubin E ($\pm$)-**6a**). Schmp. 216–218 °C nach Umfällen aus Methylenchlorid/Petrolether (40–60 °C).

(+)-(6*R*,8*S*,15*R*)-8-Methoxy-2,3:10,11-bis(methylenedioxy)rheadan, natürliches Papaverrubin E (**6a**): Analog zu ($\pm$)-**6a** erhält man aus 220 mg (+)-**4b** 58 mg (+)-Papaverrubin E (**6a**). Schmp. 229–231 °C (Lit.⁷⁾ 231 °C), Misch.-Schmp. 229–231 °C⁶⁾, $[\alpha]_D^{20} = +325.8^\circ$ ($c = 0.214$ in Chloroform) (Lit.⁷⁾ + 331 $\pm$ 5°).

Die IR- und UV-Spektren stimmen mit den Literaturangaben⁷⁾ überein. — ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 1.74$ (s, 1 H, NH), 2.61–3.30 (m, 4 H, CH₂CH₂), 3.55 (s, 3 H, OCH₃), 3.79, 4.98 (2d, 2 H, 15-H, 6-H, $J = 2$ Hz), 5.75 (s, 1 H, 8-H), 5.95, 6.09 (m, 4 H, 2 OCH₂O), 6.62–7.26 (m, 4 H, arom.). — MS³⁾: $m/e = 369$ (M⁺), 354 (M⁺ – 15), 338 (M⁺ – 31), 177 (M⁺ – 192)⁸⁾.

C₂₀H₁₉NO₆ (369.4) Ber. C 65.03 H 5.19 N 3.79 Gef. C 64.93 H 5.06 N 3.81

(–)-(6*S*,8*R*,15*S*)-8-Methoxy-2,3:10,11-bis(methylenedioxy)rheadan, unnatürliches Papaverrubin E, Spiegelbild von **6a**: Analog zu ($\pm$)-**6a** erhält man aus 240 mg (–)-**4b** 60 mg (–)-Papaverrubin E, Spiegelbild von **6a**. Die physikalischen Daten entsprechen denen von **6a**.

Literatur

- ¹⁾ Letzte Arbeit auf diesem Gebiet: R. Hohlbrugger und W. Klötzer, Chem. Ber. **107**, 3457 (1974).
- ²⁾ E. Merck, Ann. Pharm. **21**, 201 (1837) [Chem. Zentralbl. **1837**, 342].
- ³⁾ S. Pfeifer, S. K. Banerjee, L. Dolejš und V. Hanuš, Pharmazie **20**, 45 (1965).
- ⁴⁾ S. Teitel, J. O'Brien und A. Brossi, J. Org. Chem. **37**, 1879 (1972).
- ⁵⁾ W. Klötzer, S. Teitel und A. Brossi, Helv. Chim. Acta **55**, 2228 (1972).
- ⁶⁾ Für eine Probe von natürlichem Papaverrubin E danken wir Prof. Dr. S. Pfeifer, Humboldt-Universität Berlin, herzlich.
- ⁷⁾ S. Pfeifer und S. K. Banerjee, Arch. Pharm. Ber. Dtsch. Pharm. Ges. **298**, 385 (1965).
- ⁸⁾ L. Dolejš und V. Hanuš, Tetrahedron **23**, 2997 (1967).
- ⁹⁾ J. Mann und S. Pfeifer, Pharmazie **21**, 700 (1966).
- ¹⁰⁾ Polygram SIL G/UV₂₅₄, Benzol/Essigester (1:1).

[202/78]