

CHEMISCHE BERICHTE

In Fortsetzung der

BERICHTE DER DEUTSCHEN CHEMISCHEN GESELLSCHAFT

herausgegeben von der

GESELLSCHAFT DEUTSCHER CHEMIKER

107. Jahrg. Nr. 11

S. 3457—3716

Die erste Synthese einer Modellverbindung vom Papaverrubinalkaloidtyp¹⁾

Reinhard Hohlbrugger und Wilhelm Klötzer*

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

Eingegangen am 26. April 1974

Das Phthalidtetrahydroisochinolinalkaloid (–)-Hydrastin (**1**) wird mit einer Modellsynthese in ein racemisches Tetrahydrobenzazepinalkaloid **9** vom Papaverrubintyp umgewandelt.

The First Synthesis of a Papaverrubine-type Compound¹⁾

The phthalide tetrahydroisoquinoline alkaloid (–)-hydrastine (**1**) has been transformed into a racemic papaverrubine-type tetrahydrobenzazepine alkaloid **9** using a model synthesis.

Neben den Tetrahydrobenzazepinalkaloiden vom Rhoeadintyp mit tertiärer *N*-Methylfunktion sind in Papaverarten auch eine Reihe von *N*-Desmethylverbindungen mit dem gleichen Grundgerüst aufgefunden worden^{2,3)}.

Auf Grund ihrer leichten Umwandlung in rubinrote Farbstoffe mit einer dem Grundgerüst von **10** entsprechenden Struktur^{4,5)} in saurer Lösung wurde die Gruppe unter dem Namen Papaverrubine bekannt. Die vorliegende Arbeit stellt den ersten synthetischen Weg zur Gewinnung dieser Alkaloide an einem Modellfall⁶⁾ vor. Mit einer im Prinzip bereits bei der Totalsynthese des Rhoeadins⁷⁾ gezeigten Reaktionsfolge wird aus (–)-Hydrastin (**1**) über die Zwischenstufen **2**–**4b** das (\pm)-*cis*-6-Oxo-11-methylrheadan **5** hergestellt.

¹⁾ Letzte Arbeit auf diesem Gebiet: *W. Klötzer* und *W. E. Oberhänsli*, *Helv. Chim. Acta* **56**, 2107 (1973).

²⁾ *T. Kametani*, *The Chemistry of the Isochinoline Alkaloids*, S. 144, 249, Elsevier Publishing Company, Amsterdam 1969.

³⁾ *R. H. F. Manske*, *The Alkaloids*, Vol. XII, S. 412, Academic Press, New York, London 1970.

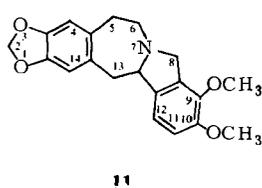
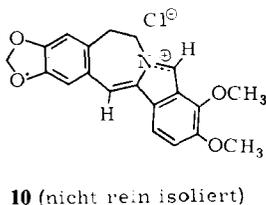
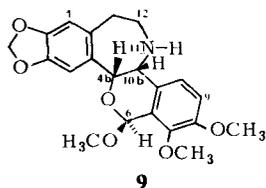
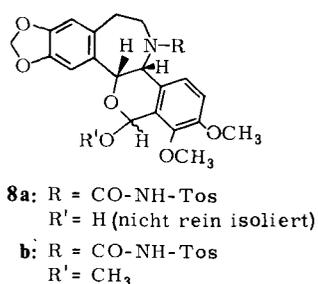
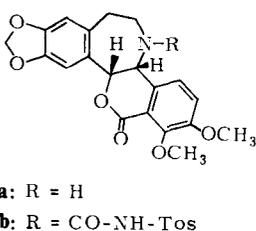
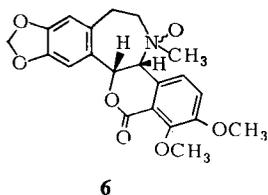
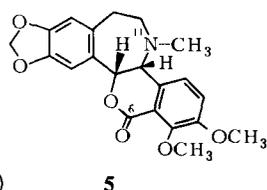
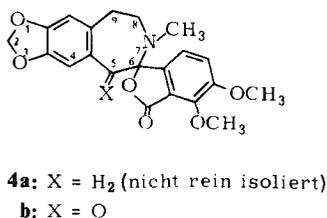
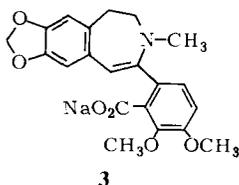
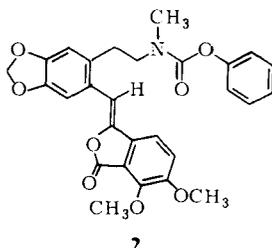
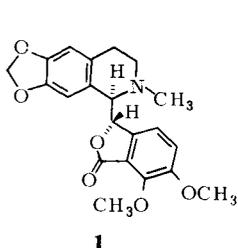
⁴⁾ *F. Šantavý* und *D. Walterowa*, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **24**, 2506 (1959).

⁵⁾ *S. Pfeifer* und *I. Mann*, *Pharmazie* **20**, 643 (1965).

⁶⁾ Ein Papaverrubin-Alkaloid mit dem durch das leicht erhältliche Startmaterial (–)-Hydrastin vorgegebenen arom. Substitutionsmuster (Ring A, Methylendioxy; Ring C, Dimethoxy) ist in der Natur noch nicht aufgefunden worden.

⁷⁾ *W. Klötzer*, *S. Teitel* und *A. Brossi*, *Helv. Chim. Acta* **55**, 2228 (1972).

Die selektive *N*-Demethylierung zum Sekundärbasenlacton **7a** erfolgt am *N*-Oxid **6** von **5** mit Trifluoressigsäure bei tiefer Temperatur (modifizierte *Polonovski*-Reaktion⁸⁾). Da eine direkte Reduktion des Lactons **7a** zum Lactol wegen der unvermeidbaren Farbstoffbildung bei der Aufarbeitung nicht möglich ist, muß die sekundäre Aminofunktion mit *p*-Tosylisocyanat reversibel geschützt werden. Die Reduktion des *p*-Tosylcarbamoyllactons **7b** mit Bis(2-methoxyäthoxy)aluminiumhydridnatrium



Die absoluten Konfigurationen (gegeben für **5**, **7a**, **b** und **9**) repräsentieren nur jeweils einen der beiden Antipoden

⁸⁾ A. Cavè, C. Kan-Fan, P. Potier und J. Le Men, Tetrahedron **23**, 4681 (1967).

liefert das *p*-Tosylcarbamoyllactol **8a**, welches ohne weitere Reinigung zum stabileren Lactoläther **8b** acetalisiert wird. Die Methanolyse der *p*-Tosylureidofunktion ergibt schließlich neben *p*-Tosylcarbamidsäure-methylester das racemische Modellpapaverrubin **9**.

Die *cis*-Anordnung an den C-Atomen 4b und 10b ergibt sich aus dem Vergleich der NMR-Daten von **9** mit jenen des Rhoeadins, das in seiner Stereochemie eindeutig festgelegt ist⁷⁾. Die weitgehende Übereinstimmung läßt auch die angegebene, in der *cis*-Reihe als stabil bekannte⁹⁾ Konfiguration am C-Atom 6 als sicher erscheinen.

Die Säurebehandlung von **9** führt zu einer tiefroten Farbstofflösung, deren UV- und Vis-Absorptionsmaxima jenen entsprechen, die man auch bei der Hydrolyse von natürlichen Papaverrubinen beobachtet⁵⁾. Das aus **9** resultierende Hydrolysat enthält neben dem in der Kälte schwerlöslichen Farbsalz **10**⁴⁾ (mit rubinroter Farbe in Äthanol löslich) noch einen weiteren orangeroten, löslichen Farbstoff¹⁰⁾. Die katalytische Hydrierung von **10** ergibt das Isoindolobenzazepin **11**¹¹⁾ („Schöpfische Base VI^(c))¹²⁾.

Für die Unterstützung dieser Arbeit danken wir den Firmen *Hoffmann-La Roche Basel und Wien* herzlich. Weiters sind wir der physikalisch-chemischen Abteilung dieser Firma in Basel unter Leitung von Dr. *W. Boguth* für analytische und spektroskopische Daten zu Dank verpflichtet.

Experimenteller Teil

Geräte: Kofler Heizmikroskop (Schmp. nicht korrigiert), Perkin Elmer 137 UV, Hilger and Watts H 900 Infrascan, CEE-21-100 Massenspektrometer und Varian HA-100 NMR-Spektrophotometer.

(*Z*)-*N*-(2-[6-(4,5-Dimethoxy-3-oxo-1-phthalanylidene-methyl)-1,3-benzodioxol-5-yl]-äthyl)-*N*-methylcarbamidsäure-phenylester (**2**)¹³⁾: Eine Lösung von 22.8 g (–)-Hydrastin (**1**) in einer Mischung von 280 ml Benzol und 11.8 g Äthyl-diisopropylamin wird bei 5°C tropfenweise mit einer Lösung von 17.25 g Phenyl-chlorformiat in 20 ml Benzol versetzt. Nach 16 h Stehenlassen bei 22°C und Abdampfen des Lösungsmittels bei 40°C i. Vak. wird der Rückstand in einer Mischung aus 69 ml absol. DMSO und 11.8 g Äthyl-diisopropylamin gelöst und 6 h auf dem Wasserbad erhitzt. Nach dem Erkalten wird mit 620 ml Wasser verdünnt und 100 ml Äther werden zugegeben. Das sich bildende, gelbe Kristalliat wird isoliert und mit Wasser und Äther gewaschen. Ausb. 26.0 g (87%), Schmp. 163–164°C.

UV (Äthanol): λ_{\max} 220 nm ($\epsilon = 25100$), sh 240 (20800), 309 (13800), 337 (10450), 385 (21700). — IR (KBr): 1770, 1700 cm^{-1} . — NMR (CDCl_3): $\delta = 3.01$ ppm (s, 3H, NCH_3), 3.00–3.60 (m, 4H, CH_2CH_2), 3.82, 4.08 (2s, 6H, 2 OCH_3), 5.94 (s, 2H, OCH_2O), 6.66 (s, 1H, Vinylproton), 7.02–7.71 (m, arom. H).

$\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{NO}_8$ (503.5) Ber. C 66.79 H 5.01 N 2.78 Gef. C 66.84 H 5.02 N 2.78

6-(8,9-Dihydro-7-methyl-7H-1,3-dioxolo[4,5-*h*][3]benzazepin-6-yl)-2,3-dimethoxybenzoesäure, Natriumsalz (**3**): 26 g Phenylurethan **2**, 260 ml 2 N NaOH und 67 ml Tetrahydrofuran werden unter N_2 6 h auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Nach Abschalten der Rückflußkühlung

⁹⁾ *M. Shamma* und *J. A. Weiss*, Chem. Commun. **1968**, 212.

¹⁰⁾ Über die Struktur dieses Farbstoffes wird in einer späteren Mitteilung berichtet.

¹¹⁾ *S. Teitel*, *W. Klötzer*, *J. Borgese* und *A. Brossi*, Can. J. Chem. **50**, 2022 (1972).

¹²⁾ *C. Schöpf* und *M. Schweikert*, Chem. Ber. **98**, 2566 (1965).

¹³⁾ Die Verbindung wurde bereits früher kurz erwähnt⁷⁾.

wird während 90 min unter weiterem Erhitzen das Tetrahydrofuran im N₂-Strom abgeblasen und die nunmehr homogene Lösung 36 h bei 0°C gehalten. Man erhält so 14 g¹⁴⁾ Natriumsalz **3** vom Zers.-P. 225–230°C. Zur Analyse wurde eine Probe aus Aceton umgelöst.

UV (H₂O): λ_{\max} 331 nm ($\epsilon = 15800$), unmittelbar nach dem Lösen gemessen. — IR (KBr): 1580 cm⁻¹.

Na[C₂₁H₂₀NO₆] (405.4) Ber. C 62.22 H 4.97 N 3.46 Gef. C 62.19 H 5.08 N 3.27

8,9-Dihydro-4',5'-dimethoxy-7-methyl-7H-spiro[1,3-dioxolo[4,5-h][3]benzazepin-6(5H),1'-phthalan]-3',5-dion (**4b**): 14 g **3** in 210 ml Wasser werden mit 6 ml Eisessig versetzt. Die entstandene Fällung wird mit Methylenchlorid extrahiert. Nach Waschen der organischen Phase mit gesätt. NaHCO₃-Lösung wird der Trockenrückstand hergestellt (13.1 g **4a**) und dieser in 240 ml 96proz. Äthanol gelöst. Nach Zugabe von 130 mg Benzophenon läßt man im offenen 500-ml-Rundkolben 2 Wochen im indirekten Licht stehen. Das entstandene Kristallisat (3.8 g **4b**) wird isoliert, das Filtrat auf die Hälfte eingengt und weitere 2 Tage an der Luft belassen, wonach 1.3 g **4b** isoliert werden. Durch Einengen zur Trockene und Behandeln des Rückstandes mit 5 ml Chloroform lassen sich noch weitere 1.2 g **4b** als schwerlöslicher Rückstand isolieren. Gesamtausb. 6.3 g (46%), Schmp. 123–126°C (Äther).

UV (Äthanol): λ_{\max} 216 nm ($\epsilon = 38500$), infl. 240 (19700), infl. 280 (4400), λ_{\max} 319 (8600). — IR (KBr): 1745, 1665 cm⁻¹. — NMR (CDCl₃): $\delta = 2.22$ ppm (s, 3H, NCH₃), 3.32 (m, 4H, CH₂CH₂), 3.87, 4.09 (2s, 6H, 2OCH₃), 5.92 (s, 2H, OCH₂O), 6.60–7.03 (q, 4 arom. H). — MS: $m/e = 397$ (M⁺).

C₂₁H₁₉NO₇ (397.4) Ber. C 63.47 H 4.82 N 3.53 Gef. C 63.94 H 4.94 N 3.28

(±)-7,8-Dimethoxy-11-methyl-6-oxo-4b,10b-cis-[1,3]dioxolo[4,5-b]rheadan (**5**): Eine Lösung von 4.38 g **4b** in 65 ml Tetrahydrofuran wird bei 0°C unter Rühren mit 1.0 g LiBH₄ versetzt. Nach 16 h bei 20°C wird das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen und der Rückstand mit 40 ml Wasser 5 min am Wasserbad erhitzt. Nach dem Erkalten werden 12.5 ml 10proz. Salzsäure zugegeben. Die entstandene Fällung wird durch 15 min Erhitzen wieder in Lösung gebracht. Der darauf bei 50–60°C i. Vak. hergestellte Trockenrest wird mit einem Gemisch aus 63 ml Eisessig und 38 ml Acetanhydrid 16 h bei 20°C gerührt und der entstandene Niederschlag (Acetat von **5**) durch Schütteln mit verd. K₂CO₃-Lösung/Chloroform in üblicher Weise in die freie Base verwandelt. Die Eisessig/Acetanhydrid-Mutterlauge wird nach Evaporieren in gleicher Weise auf Basen aufgearbeitet. Gesamtausb. an **5** 3.6 g (85%), Schmp. 218–220°C (Methanol).

UV (Äthanol): λ_{\max} 206 nm ($\epsilon = 65500$), sh 240 (12000), λ_{\max} 293 (6900), sh 313 (3500). — IR (KBr): 1730 cm⁻¹. — NMR (CDCl₃): $\delta = 2.15$ ppm (s, 3H, NCH₃), 3.22, 5.06 (2d, 2H, 10b, 4b, $J = <1$ Hz), 3.87, 3.97 (2s, 6H, 2OCH₃), 5.87 (s, 2H, OCH₂O). — MS: m/e 383 (M⁺).

C₂₁H₂₁NO₆ (383.4) Ber. C 65.78 H 5.52 N 3.65 Gef. C 65.82 H 5.62 N 3.57

N-Oxid **6** von **5**: 9.0 g **5** in 400 ml Chloroform werden bei 0°C unter Rühren mit einer Lösung von 5.9 g *m*-Chlorperbenzoesäure in 120 ml Chloroform versetzt. Nach 14 h bei 20°C wird mit 100 ml 15proz. K₂CO₃-Lösung 1 h bei 0°C turbinert. Die abgetrennte Chloroformphase wird nochmals mit 20 ml K₂CO₃-Lösung und dann mit gesätt. NaCl-Lösung gewaschen. Der Chloroformrückstand wird mit 40 ml Äther zur Kristallisation gebracht. 9.3 g (99%), Schmp. 132–133°C.

C₂₁H₂₁NO₇ (399.4) Ber. C 63.15 H 5.30 N 3.51 Gef. C 63.35 H 5.35 N 3.31

¹⁴⁾ Nach dreiwöchigem Aufbewahren der Mutterlauge im Kühlschrank erhält man weitere 2–3 g **3**, Gesamtausb. 68–73%.

(±)-7,8-Dimethoxy-6-oxo-4b,10b-cis-[1,3]dioxolo[4,5-b]rheadan (**7a**): 2.0 g **6** in 20 ml Chloroform werden auf -60°C gekühlt und unter Einleiten von Stickstoff und Rühren innerhalb von 20 min mit 40 ml Trifluoressigsäure versetzt. Der Ansatz wird danach aus dem Kältebad genommen und nach Erreichen von 0°C Innentemp. bei 10°C Badtemp. i. Vak. abgedampft. Der Rückstand wird mit 40 ml Chloroform und 40 ml 10proz. K_2CO_3 -Lösung 30 min bei 20°C turbiniert, die Chloroformphase evaporiert und der Rückstand mit 20 ml Essigester und 20 ml 2 N HCl bei 0°C 1 h gerührt. Das entstandene Kristallisat wird isoliert, mit Aceton und Äther gewaschen (1.1 g HCl-Salz von **7a**) und auf übliche Weise mit K_2CO_3 -Lösung/Chloroform in die freie Base **7a** verwandelt. 0.91 g (49%), Zers.-P. $198-202^{\circ}\text{C}$ (Essigester).

UV (Äthanol): λ_{max} 212 nm ($\epsilon = 49500$), sh 250 (9600), λ_{max} 294 (5900). — IR (KBr): 1720 cm^{-1} . — NMR (CDCl_3 , DMSO): $\delta = 2.22$ ppm (s, 1 H, NH), 3.92, 3.98 (2s, 6 H, 2OCH₃), 3.96, 5.11 (2d, 2H, 10b, 4b, $J = \approx 1$ Hz), 5.98 (s, 2H, OCH₂O). — MS: m/e 369 (M^+).

$\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_6$ (369.4) Ber. C 65.03 H 5.19 N 3.79 Gef. C 65.11 H 5.25 N 3.62

(±)-7,8-Dimethoxy-6-oxo-11-tosylcarbamoyl-4b,10b-cis-[1,3]dioxolo[4,5-b]rheadan (**7b**): 1.9 g **7a** in 250 ml absol. Tetrahydrofuran werden bei 0°C mit einer Lösung von 1 ml *p*-Toluolsulfonylisocyanat in 9 ml absol. Tetrahydrofuran versetzt. Nach 15 min wird bei 30°C der Trockenrückstand hergestellt und dieser nach Digerieren mit 50 ml Äther filtriert. 2.9 g (99%) amorphes **7b** vom Zers.-P. $\approx 160^{\circ}\text{C}$. — IR (KBr): $1715, 1660\text{ cm}^{-1}$.

$\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_9\text{S}$ (566.6) Ber. C 59.36 H 4.62 N 4.94 S 5.66
Gef. C 59.74 H 4.64 N 4.78 S 5.55

(±)-7,8-Dimethoxy-11-tosylcarbamoyl-4b,10b-cis-[1,3]dioxolo[4,5-b]rheadan-6-ol (**8a**) (Rohprodukt): Eine Lösung von 2.26 g **7b** in 100 ml absol. Tetrahydrofuran wird bei 0°C unter Rühren tropfenweise mit einer Lösung von Bis(2-methoxyäthoxy)aluminiumhydridnatrium (hergestellt durch Verdünnen von 5 ml 70proz. Red-al[®]-Lösung mit absol. Tetrahydrofuran auf 100 ml) versetzt. 15 min nach beendeter Zugabe wird das Lösungsmittel bei 20°C Badtemp. i. Vak. abgezogen. Der Rückstand wird mit 500 ml Chloroform und 200 ml Eiswasser versetzt und unter heftigem Rühren und Außenkühlung von -10°C tropfenweise mit 60 ml 1 N H_2SO_4 versetzt (End-pH 3–4). Die organische Phase (Tendenz zur Rotfärbung bei saurem pH!) wird dreimal mit je 100 ml Wasser neutral gewaschen, getrocknet, verdampft und der Rückstand mit 25 ml Äther digeriert. Man erhält so 1.9 g (83%) rohes **8a** vom Zers.-P. $153-160^{\circ}\text{C}$. — IR (KBr): 1670 cm^{-1} .

(±)-6,7,8-Trimethoxy-11-tosylcarbamoyl-4b,10b-cis-[1,3]dioxolo[4,5-b]rheadan (**8b**): Eine Suspension von 1.9 g **8a** in einem Gemisch aus 380 ml absol. Methanol und 10 ml Trimethylorthoformiat wird bei 0°C unter Rühren tropfenweise mit einer Lösung von 0.26 ml konz. Schwefelsäure in 20 ml absol. Methanol versetzt, wobei Lösung und leichte Rotfärbung eintritt. Nach 14 h bei 0°C erhält man durch Filtration 0.9 g und nach Einengen der Mutterlauge bei 15°C Badtemp. auf 50 ml weitere 0.2 g **8b**. Die vereinigten, mit Methanol und Äther gewaschenen Fraktionen werden zur Reinigung in 20 ml siedendem Tetrahydrofuran gelöst. Durch Fällen mit Äther erhält man 1.1 g (57%) **8b** vom Schmp. $205-210^{\circ}\text{C}$.

UV (Äthanol): λ_{max} 209 nm ($\epsilon = 76000$), 287 (4700), sh 234 (21000). — IR (KBr): 1670 cm^{-1} . — NMR (CDCl_3 , DMSO): $\delta = 2.39$ ppm (s, 3 H, CH₃-Ar), 3.47 (s, 3 H, 6-OCH₃), 3.86 (s, 6 H, 2OCH₃), 5.74 (s, 1 H, 6-H), 6.60–7.70 (m, 8 H, arom. H). — MS: m/e 385 ($\text{M} - p\text{-Tos} - \text{N} = \text{C} = \text{O}$).

Die Verbindung kristallisiert mit 1 mol Tetrahydrofuran.

$\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_9\text{S} \cdot \text{C}_4\text{H}_8\text{O}$ (654.7) Ber. C 60.54 H 5.85 N 4.28 S 4.90
Gef. C 60.33 H 5.83 N 4.21 S 4.96

(±)-6,7,8-Trimethoxy-4b,10b-cis-[1,3]dioxolo[4,5-b]rheadan (**9**): 0.7 g **8b** werden mit 200 ml absol. Methanol unter Stickstoff 8 h unter Rückfluß erhitzt, wobei im DC¹⁵) das Startmaterial **8b** (R_F 0.3) langsam verschwindet und **9** (R_F 0.1) und *p*-Toluolsulfonylcarbamidsäure-methylester (R_F 0.6) erscheinen. Nach Verdampfen des Methanols wird der Rückstand in 50 ml Chloroform gelöst, die Lösung bei 0°C mit 40 ml 0.1 N NaOH versetzt und 10 min turbiniert. Die Chloroformphase ergibt 460 mg (99%) **9** vom Schmp. 191 bis 194°C (Methanol).

UV (Äthanol): λ_{\max} 211 nm ($\epsilon = 56000$), 288 (5800), sh 234 11100). — NMR (CDCl₃): $\delta = 1.83$ ppm (s, 1 H, NH), 2.50–3.42 (m, 4 H, CH₂CH₂), 3.56 (s, 3 H, 6-OCH₃), 3.85, 3.88 (2s, 6 H, 2 OCH₃), 3.78, 5.04 (2d, 2 H, 10b, 4b, $J = 2$ Hz), 5.78 (s, 1 H, 6-H), 5.92 (s, 2 H, OCH₂O), 6.58–7.09 (m, 4 H, arom. H). — MS: *m/e* 385 (M⁺).

C₂₁H₂₃NO₆ (385.4) Ber. C 65.44 H 6.01 N 3.63 Gef. C 65.38 H 6.19 N 3.42

9,10-Dimethoxy-5,8,12b,13-tetrahydro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-h]isoindolo[1,2-b][3]benzazepin (**11**) (Schöpf'sche Base VI) aus **9** via **10**: Eine Suspension von 77 mg **9** in 15 ml 30proz. Äthanol wird mit 1 ml 2 N HCl 10 min unter Stickstoff am Wasserbad erhitzt, wobei tiefrote Färbung und Lösung eintritt. 1 ml dieser Lösung, mit 50proz. Äthanol auf eine $4 \cdot 10^{-5}$ M Lösung verdünnt, zeigte folgende Werte: UV: λ_{\max} 286 nm ($\epsilon = 26400$), 325 (13600); Vis: λ_{\max} 508 (42500)⁵⁾.

Die Hauptmenge der roten Lösung wird 20 min auf 0°C gekühlt, wonach 45 mg (61%) des Farbstoffes **10** (rostbraune Kristalle, R_F 0.75¹⁵⁾, tieferer Fleck) durch Filtration und Waschen mit wenig 0.5 N HCl erhalten werden. Das Filtrat enthält laut DC¹⁵⁾ einen einheitlichen, orangefarbenen Farbstoff (R_F 0.5)¹⁰⁾.

45 mg **10** werden in 40 ml 90proz. Äthanol gelöst und an 20 mg aushydrisiertem PtO₂ hydriert, bis die rubinrote Lösung farblos wird (H₂-Aufnahme 6 ml \simeq 2 mol, nach 10 min beendet). Die übliche Basenaufarbeitung ergibt 30 mg (80%) **11** vom Schmp. 175–178°C (nach DC, IR und Mischprobe identisch mit einer Probe anderer Herkunft¹¹⁾).

¹⁵⁾ Polygram SIL G/UV₂₅₄, Benzol/Essigester (1:4).