Chem. Ber. **105**, 609–613 (1972)

Peter Kerekes, Käthe Délenk-Heydenreich und *Siegfried Pfeifer*

Totalsynthese von (±)-Bracteolin

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Kossuth-Universität Debrecen, Ungarn, und dem Bereich Pharmazie der Sektion Chemie der Humboldt-Universität zu Berlin

(Eingegangen am 5. Oktober 1971)

Aus 2-[3-Methoxy-4-benzyloxy-phenyl]-äthylamin (**4**) und 6-Nitro-3-methoxy-4-benzyloxy-phenylessigsäurechlorid (**10**) wurde Di-*O*-benzyl-(±)-bracteolin (**16**) erhalten, das bei der Hydrogenolyse (±)-Bracteolin (**17**) ergab, dessen (+)-Isomeres früher aus *Papaver bracteatum* Lindl. und *P. orientale* L. isoliert wurde.

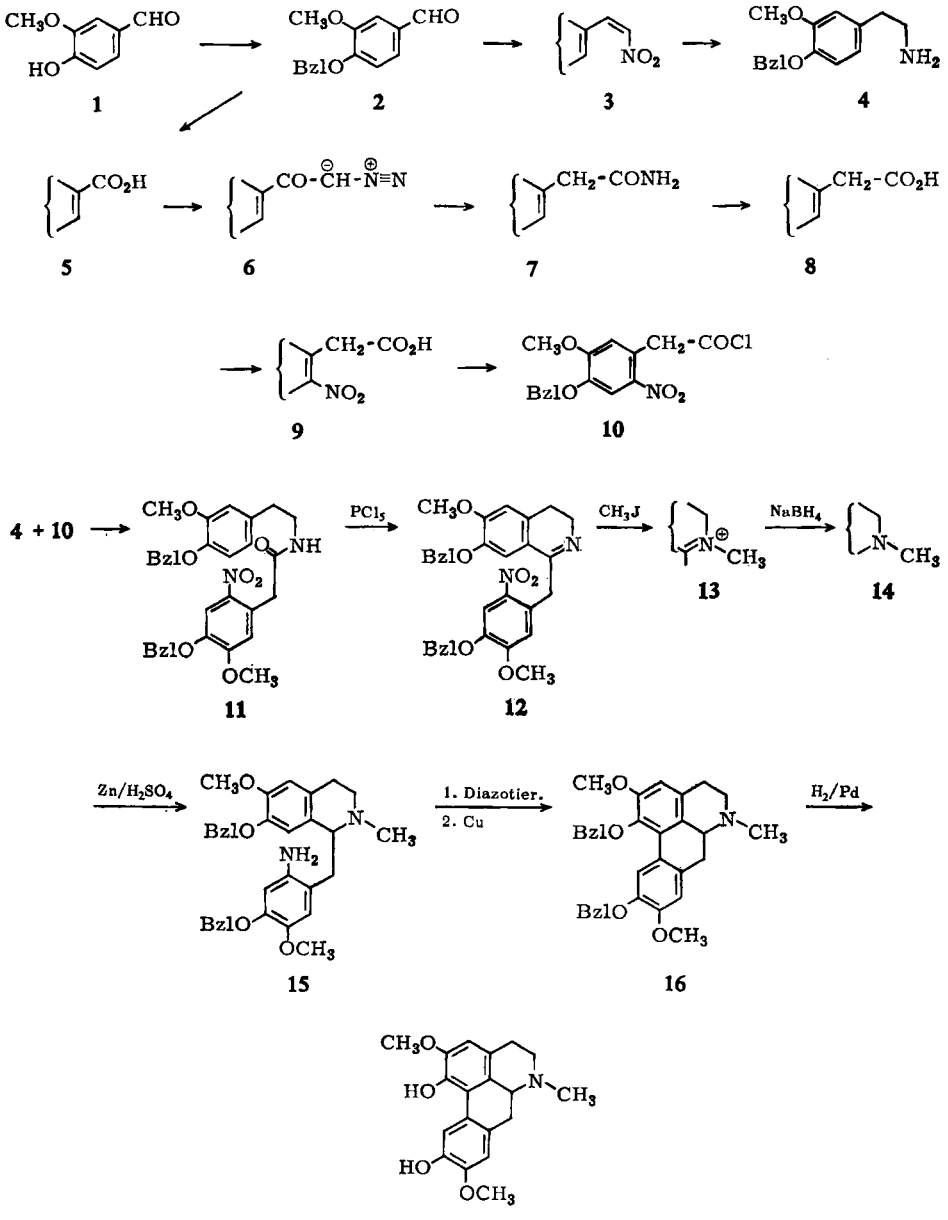
Total Synthesis of (±)-Bracteoline

The title compound **17** is prepared from 2-[3-methoxy-4-benzyloxyphenyl]-ethylamine (**4**) and 4-benzyloxy-3-methoxy-6-nitrophenylacetyl chloride (**10**) *via* di-*O*-benzyl-(±)-bracteoline (**16**). The (+)-isomer (**17**) was isolated earlier from *Papaver bracteatum* Lindl. and *P. orientale* L.

Das aus *Papaver bracteatum* Lindl. sowie aus *P. orientale* L. isolierte Alkaloid Bracteolin wurde als (+)-1.10-Dihydroxy-2.9-dimethoxy-aporphin (**17**) erkannt[1,2]. Nach unserer früheren kurzen Mitteilung[3] wird im folgenden die Totalsynthese von (±)-Bracteolin ausführlich beschrieben. Als Ausgangsmaterialien dienten die vom Vanillin (**1**) ausgehend auf bekannten Wegen dargestellten Verbindungen 2-[3-Methoxy-4-benzyloxy-phenyl]-äthylamin (**4**)[4,5,6] und 6-Nitro-3-methoxy-4-benzyloxy-phenylessigsäurechlorid (**10**)[4,7,8]. Dabei wich der für das Diazoketon **6** gefundene Schmelzpunkt (106–108°/Äthanol) von der Literaturangabe[8] ab.

Durch Kondensation von **4** und **10** wurde in guter Ausbeute 6-Nitro-3-methoxy-4-benzyloxy-*N*-[2-(3-methoxy-4-benzyloxy-phenyl)-äthyl]-phenylessigsäureamid (**11**) mit der präformierten Struktur eines 1.2.9.10-tetrasubstituierten Aporphins erhalten. Der anschließende Ringschluß nach *Bischler-Napieralski* bei Raumtemperatur mit Phosphor(V)-chlorid in Chloroform führte in ebenfalls zufriedenstellender Ausbeute zum Dihydroisochinolin **12**. Die Quartärsalzbildung zum Methojodid **13** lief erst beim Erhitzen im Bombenrohr zufriedenstellend ab. Die folgende Reduktion mit Natrium-

[1] *K. Heydenreich* und *S. Pfeifer*, Pharmazie **22**, 124 (1967).
[2] *K. Délenk-Heydenreich* und *S. Pfeifer*, Pharmazie **24**, 635 (1969).
[3] *P. Kerekes, K. Délenk-Heydenreich* und *S. Pfeifer*, Tetrahedron Letters [London] **1970**, 2483.
[4] *D. H. Hey* und *A. L. Palluel*, J. chem. Soc. [London] **1957**, 2926.
[5] *I. Baxter, L. T. Allan* und *G. A. Swan*, J. chem. Soc. [London] **1965**, 3645.
[6] *M. Shamma* und *W. Slusarchyk*, Tetrahedron [London] **23**, 2563.
[7] *R. L. Douglas* und *I. M. Gulland*, J. chem. Soc. [London] **1931**, 2893.
[8] *D. H. Hey* und *L. C. Lobo*, J. chem. Soc. [London] **1954**, 2246.



Bzl = Benzyl

borhydrid einerseits und Zinkstaub in Schwefelsäure andererseits ergab keine befriedigenden Ergebnisse, solange die beiden Reduktionsschritte nicht entsprechend dem von *Zymalkowski* und *Happel*[9] benutzten Verfahren völlig voneinander getrennt

[9] *F. Zymalkowski* und *K. H. Happel*, Chem. Ber. **102**, 2959 (1969).

wurden. Auf diese Weise konnte zunächst das Methojodid **13** mit Natriumboranat zum Tetrahydroisochinolin **14** in 93proz. Ausbeute und anschließend mit Zinkstaub und Schwefelsäure bei Einhaltung einer 40° nicht überschreitenden Reaktionstemperatur zur entsprechenden Aminoverbindung **15** in 62proz. Ausbeute (als Dihydrochlorid) reduziert werden. **15** wurde nach Diazotieren in Gegenwart von frisch gefälltem Kupfer dem Ringschluß nach *Pschorr* unterworfen. Die hiernach isolierte dunkelbraune Schmiere enthielt neben einem Hauptprodukt mehrere weitere basische Verbindungen, die sich durch Chromatographie an Kieselgel G abtrennen ließen. Aus den Di-*O*-benzyl-(±)-bracteolin (**16**) enthaltenden Fraktionen mit dem für 1.2.9.10-tetrasubstituierte Aporphine charakteristischen UV-Spektrum[10] wurde **16** in Form des Perchlorats isoliert, das chromatographisch nahezu rein anfiel. Die aus dem Perchlorat freigesetzte Base **16** kristallisierte spontan aus Methanol. Im Vergleich zu dem früher[3] angegebenen Debenzylierungsverfahren erbrachte die Hydrogenolyse von **16** in Gegenwart von Palladium/Kohle weitaus bessere Ausbeuten. **17** ist dünnschichtchromatographisch in mehreren Fließmittelsystemen sowie im UV-Spektrum mit natürlichem (+)-Bracteolin identisch. Kleinere Unterschiede im IR-Spektrum, besonders in den Gerüstschwingungen zwischen 650 und 900/cm, zwischen **17** und (+)-Bracteolin können durch unterschiedliche Gitterkräfte erklärt werden[9,11].

Beschreibung der Versuche

Die Schmelzpunkte wurden mit einem Heiztischmikroskop nach *Kofler* bestimmt und sind unkorrigiert. Die UV-Spektren sind mit dem Unicam SP 800, die IR-Spektren in KBr mit dem UR 10 und das NMR-Spektrum mit dem JEOL Minimar 100 Hz aufgenommen worden. Zur Dünnschichtchromatographie dienten auf Kieselgel G Benzol/Aceton/Methanol (7 : 2 : 1) [A] und Benzol/Aceton/Methanol/Diäthylamin (7 : 2 : 1 : 0.1) [B] sowie auf Aluminiumoxid G Chloroform/Äther/Äthanol (48 : 50 : 2) [C] als Laufmittel.

6-Nitro-3-methoxy-4-benzyloxy-N-[2-(3-methoxy-4-benzyloxy-phenyl)-äthyl]-phenylessigsäureamid (**11**): Eine Lösung von 20 g *2-[3-Methoxy-4-benzyloxy-phenyl]-äthylamin* (**4**) in 150 ccm Chloroform, vermischt mit 150 ccm 0.2*n NaOH*, versetzt man unter Kühlen und Rühren mit einer Lösung von 15.9 g *6-Nitro-3-methoxy-4-benzyloxy-phenylessigsäurechlorid* (**10**) in 300 ccm Chloroform. Nach Stehenlassen über Nacht wird die Chloroformphase abgetrennt und nacheinander mit 10proz. Natronlauge, Wasser, 10proz. Salzsäure und nochmals Wasser gewaschen. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels und Umkristallisieren aus Äthanol verbleiben nahezu farblose Kristalle. Ausb. 20.1 g (76%), Schmp. 138–140°.

$C_{32}H_{32}N_2O_7$ (556.6) Ber. C 69.05 H 5.79 N 5.03 Gef. C 69.01 H 5.76 N 4.98

6-Methoxy-7-benzyloxy-1-[6-nitro-3-methoxy-4-benzyloxy-benzyl]-3.4-dihydro-isochinolin (**12**): Zu der gekühlten Lösung von 20 g *Säureamid* **11** in 250 ccm Chloroform gibt man 60 g *Phosphor(V)-chlorid* und läßt 48 Stdn. bei Raumtemp. stehen. Das abgeschiedene Rohprodukt (Hydrochlorid von **12**) wird unter Kühlen in 60 ccm Methanol gelöst und die Lösung mit 260 ccm Äther versetzt. Nochmaliges Umkristallisieren der hierbei ausgeschiedenen Substanz aus Methanol/Äther ergibt **12**-Hydrochlorid in gelben Nadeln, Ausb. 14.25 g, Schmp. 188–191°. Zur Gewinnung der Base werden 14.2 g *Hydrochlorid* kalt in 250 ccm Methanol gelöst und anschließend mit methanolischer *Kalilauge* alkalisiert. Die ausgeschiedene

[10] *A. W. Sangster* und *K. L. Stuart*, Chem. Reviews **65**, 69 (1965).
[11] *H. Brockmann* und *H. Musso*, Chem. Ber. **89**, 241 (1965).

Substanz läßt man über Nacht im Kühlschrank stehen, filtriert dann und wäscht mit Wasser. Aus Methanol hellgelbe Kristalle, Ausb. 13.0 g (67%), Schmp. 164–166°.

$C_{32}H_{30}N_2O_6$ (538.6) Ber. C 71.36 H 5.62 N 5.20 Gef. C 71.87 H 5.71 N 5.26

6-Methoxy-7-benzyloxy-2-methyl-1-[6-nitro-3-methoxy-4-benzyloxy-benzyl]-3.4-dihydro-isochinoliniumjodid (**13**): 13.0 g **12** werden mit 68.4 g *Methyljodid* 1 Stde. im Bombenrohr im siedenden Wasserbad erwärmt. Dabei scheidet sich das *Methojodid* **13** allmählich ab. Das abfiltrierte Rohprodukt ergibt beim Auskochen mit Aceton gelbe Tafeln. Ausb. 14.4 g (95%), Schmp. 215–216°.

Ber. J 18.65 Gef. J 17.35

6-Methoxy-7-benzyloxy-2-methyl-1-[6-nitro-3-methoxy-4-benzyloxy-benzyl]-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin (**14**): Die Suspension von 12 g **13** in 180 ccm Methanol versetzt man mit 1.8 g *Natriumborhydrid* in kleinen Anteilen. Das Methojodid geht allmählich in Lösung, und schließlich fällt ein gelber Niederschlag aus. Der nach 3stdg. Rühren abgetrennte Niederschlag wird mit Methanol gewaschen. Aus Chloroform/Äthanol lichtempfindliche gelbe Nadeln, Ausb. 9.1 g (93%), Schmp. 147–149°.

$C_{33}H_{34}N_2O_6$ (554.6) Ber. C 71.46 H 6.18 N 5.05 Gef. C 71.68 H 6.09 N 5.44

6-Methoxy-7-benzyloxy-2-methyl-1-[6-amino-3-methoxy-4-benzyloxy-benzyl]-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin-dihydrochlorid (**15**·2HCl): 9.0 g **14** bringt man in einer Mischung aus 160 ccm Methanol und 4 ccm 25proz. *Schwefelsäure* in Lösung, gibt dazu 26.5 g *Zinkstaub* und tropft unter Rühren 80 ccm 25proz. Schwefelsäure derart zu, daß eine Reaktionstemp. von 40° nicht überschritten wird. Nach 5stdg. weiterem Rühren bei Raumtemp. wird in 1.5 *l* Wasser gegossen, mit konz. *Ammoniak* alkalisiert und dann mit Chloroform extrahiert. Abdestillieren des Chloroforms i. Vak. liefert einen Rückstand, der in 40 ccm absol. Äthanol gelöst und mit äthanolischer *Salzsäure* versetzt wird. Beim Umkristallisieren aus wäßrigem Äthanol bildet das *Dihydrochlorid* nahezu farblose Kristalle. Ausb. 6.0 g (62%), Schmp. 150–155°.

$C_{33}H_{38}N_2O_4]Cl_2$ (597.6) Ber. C 66.32 H 6.41 Cl 11.87 N 4.69
Gef. C 65.45 H 6.38 Cl 11.57 N 4.95

2.9-Dimethoxy-1.10-dibenzyloxy-aporphin [Di-O-benzyl-(±)-bracteolin] (**16**): Die mit 3.6 ccm konz. *Schwefelsäure* versetzte Lösung von 3.5 g **15** · 2HCl in 60 ccm Methanol wird bei 0° mit einer Lösung von 0.45 g *Natriumnitrit* in 6 ccm Wasser diazotiert und hierbei für 3 Stdn. bei 0° gehalten. Nachdem sich das Reaktionsgemisch auf Raumtemp. erwärmt hat, gibt man portionsweise mehrere Spatelspitzen frisch gefälltes *Kupfer* hinzu. Danach wird 30 Min. zum Sieden erhitzt und heiß filtriert. Methanol wird i. Vak. abdestilliert, der Rückstand mit Wasser verdünnt, mit konz. *Ammoniak* alkalisiert und schließlich mit Methylenchlorid extrahiert. Die mit Wasser, 10proz. Natronlauge und nochmals Wasser gewaschene organische Phase hinterläßt nach Abdestillieren eine dunkelbraune Schmiere (2.6 g), die mit Benzol/Methanol (8 : 2) an Kieselgel G chromatographiert wird. Den Rückstand der anhand des UV-Spektrums ausgewählten Fraktionen (450 mg) löst man in 10 ccm Methanol und säuert mit *Perchlorsäure* an. Dabei kristallisiert das *Perchlorat* von **16** in chromatographisch nahezu reiner Form aus. Ausb. 261 mg, Schmp. 180–186° (Zers.).

260 mg *Di-O-benzyl-(±)-bracteolinperchlorat* werden in die Base übergeführt. Aus Methanol feine farblose Nadeln, Ausb. 117.4 mg, Schmp. 134–135°.

UV (Methanol): λ_{max} 270 nm (lg ε 4.04), 282 (4.14), 302 (4.13); λ_{min} 256 (3.76), 291 (4.05).

$C_{33}H_{33}NO_4$ (507.6) Ber. C 78.08 H 6.55 Gef. C 78.49 H 6.50

(±)-1.10-Dihydroxy-2.9-dimethoxy-aporphin [(±)-Bracteolin] (**17**): 76 mg **16** werden in 20 ccm Methanol unter Zusatz von 10 ccm 0.1 *n* $HClO_4$ gelöst und in Gegenwart von 50 mg *Palladium/Kohle* (10% Pd) hydriert. Der Katalysator wird nach beendeter Reaktion abgetrennt und das Methanol i. Vak. abdestilliert. Den Rückstand verdünnt man mit Wasser, alkalisiert mit *Natriumhydrogencarbonat* und extrahiert ihn mit Methylenchlorid. Nach Verdampfen des Lösungsmittels i. Vak. wird der Rückstand aus absol. Äther umkristallisiert. Ausb. 20 mg (41%), Schmp. 208–210°.

UV (Methanol): λ_{max} 271 nm (lg ε 4.00), 279 (4.07), 306 (4.11); λ_{min} 255 (3.71), 288 (3.92).

IR: ν_{OH} 3500/cm.

NMR (DMSO-d_6): δ 2.50 (3H, NCH_3); 3.75 (3H, OCH_3); 3.77 (3H, OCH_3); 6.42, 6.65, 7.64 (3 aromat. H); 8.15, 8.35 (2 phenol. H).

DC: R_F 0.21 [A]; 0.31 [B]; 0.08 [C].

$C_{19}H_{21}NO_4$ (324.4) Ber. C 69.71 H 6.47 Gef. C 68.66 H 6.67

Kametani und Mitarbb.[12] erhielten die Verbindung vom Schmp. 210–211° kürzlich bei der Photolyse von 6'-Brom-orientalin.

---

[12] *T. Kametani, S. Shibuya, H. Sugi, O. Kusama* und *K. Fukumoto*, J. chem. Soc. [London] **C 1971**, 2446.

[382/71]