

Ramamurthy Charubala, Bantwal Ramachandra Pai, Tuticorin Raghavachari
Govindachari und Narayana Viswanathan

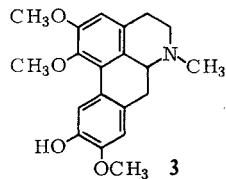
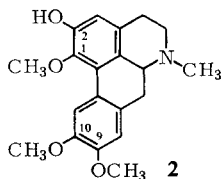
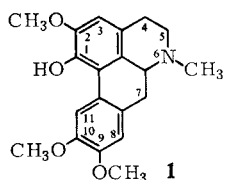
Synthese von ($\pm$)-Predicentrin

Aus dem Department of Chemistry, Presidency College, Madras, Indien, und dem CIBA Research Centre, Bombay, Indien

(Eingegangen am 16. Februar 1968)

($\pm$)-2-Hydroxy-1.9.10-trimethoxy-aporphin (**2**) wurde synthetisiert und durch Vergleich mit dem Alkaloid Predicentrin identifiziert.

Shamma und Slusarchyk¹⁾ haben vor kurzem 1-Hydroxy-2.9.10-trimethoxy-aporphin (**1**) synthetisiert. Sie zeigten, daß ihr *N*-Methyl-Derivat mit dem quartären Alkaloid aus *Fagara tinguassoiba* identisch ist. Im Laufe ihrer Arbeit stellten sie fest, daß das isomere 2-Hydroxy-1.9.10-trimethoxy-aporphin (**2**) in der Natur noch nicht gefunden worden war.



Früher wurde für das aus *Thalictrum minus* isolierte Thalicmidin²⁾ die Struktur **2** vorgeschlagen, später jedoch zunächst im Sinne von **1**³⁾ und schließlich von 10-Hydroxy-1.2.9-trimethoxy-aporphin (**3**)⁴⁾ korrigiert. Erst kürzlich haben Pulatova et al.⁵⁾ für Thalicmidin erneut die Struktur **2** bevorzugt.

¹⁾ M. Shamma und W. A. Slusarchyk, Tetrahedron [London] **23**, 2563 (1967).

²⁾ S. Yunusov und N. N. Progressov, Zh. Obsch. Khim. **22**, 1047 (1952), C. A. **47**, 8084 (1953).

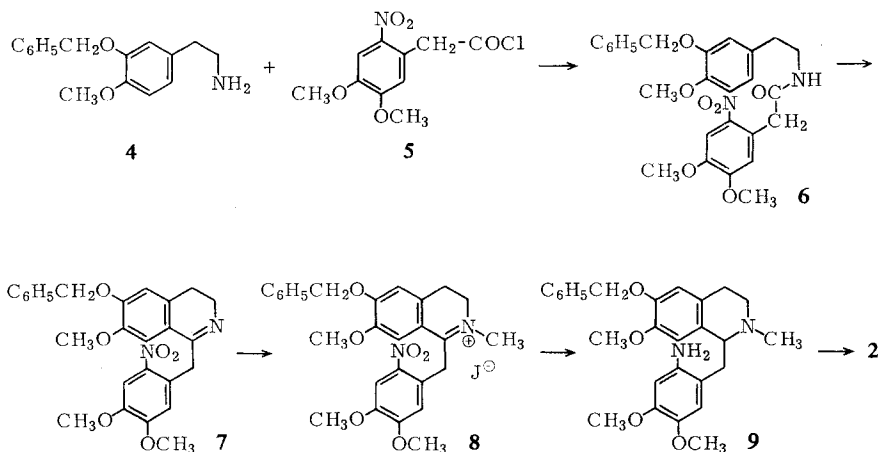
³⁾ S. Yunusov und Z. F. Ismailov, J. Gen. Chem. U. S. S. R. **30**, 1710 (1960); Zh. Obsch. Khim. **30**, 1721 (1960), C. A. **55**, 3631 (1961).

⁴⁾ M. Shamma, Experientia **18**, 64 (1962); P. S. Clezy, A. W. Nichol und E. Gellert, ebenda **19**, 1 (1963).

⁵⁾ K. G. Pulatova, Z. F. Ismailov und S. Y. Yunusov, Khim. Priv. Soedin **3**, 67 (1967), C. A. **67**, 11623 (1967).

Unabhängig davon haben Cava et al.⁶⁾ aus *Ocotea macropoda* (Lauraceae) ein Alkaloid isoliert, Predicentrin genannt, und dafür die Formel 2 vorgeschlagen. Durch die im folgenden beschriebene Synthese haben wir die racemische Base 2 aufgebaut und durch Vergleich mit dem Alkaloid Predicentrin identifiziert.

Die Kondensation von 6-Nitro-3,4-dimethoxy-phenylacetylchlorid (5) mit β -[4-Methoxy-3-benzyloxy-phenyl]-äthylamin (4) führt zum Amid 6, das mit Phosphor-pentachlorid in kaltem Chloroform zum Nitrobenzyl-dihydroisochinolin 7 cyclisiert wird. Dessen Methojodid 8 wurde mit NaBH_4 und $\text{Zn}/\text{H}_2\text{SO}_4$ zum Amin 9 reduziert. Die Zersetzung des Diazoniumsalzes von 9 mit 25proz. Schwefelsäure lieferte das phenolische Aporphin 2, das durch präparative Dünnschichtchromatographie gereinigt und als Hydrochlorid charakterisiert wurde.



Die aus dem Hydrochlorid freigesetzte Base war nach IR-(CHCl_3), UV-, NMR-Spektrum und Dünnschichtchromatographie mit natürlichem Predicentrin identisch.

Die synthetische Base wurde noch nicht mit Thalictmidin verglichen. Sollten sie völlig übereinstimmen, wäre die Bezeichnung Thalictmidin vorzuziehen.

Wir danken Herrn Professor M. Shamma für die Problemstellung und den Herren Professor M. P. Cava und Dr. J. Kumitomo für den Vergleich der synthetischen Base mit den Naturstoffen. Ferner danken wir Herrn Dr. S. Selvavinayakam für die Anfertigung der Mikroanalysen und der Spektren, der Indischen Regierung und der University Grants Commission für ein Research Training Scholarship (an R. C.).

⁶⁾ M. P. Cava, Y. Watanabe, J. Kumitomo, K. Bessho, M. J. Mitchell, A. I. da Roccha, B. Hwang, J. A. Weisbach und B. Douglas, Abstracts of Papers, submitted to The Second Natural Products Symposium, Mona, Jamaica, Jan. 2–5, 1968, p. 3.

Beschreibung der Versuche *)

6-Nitro-3,4-dimethoxy-N-[β -(4-methoxy-3-benzyloxy-phenyl)-äthyl]-phenylelessigsäureamid (6): Eine eiskalte Lösung von 3 g trockener 6-Nitro-3,4-dimethoxy-phenylelessigsäure⁷⁾ in 30 ccm Chloroform wurde mit 6 g *Phosphorpentachlorid* behandelt. Die Lösung des so gebildeten *Säurechlorids* 5 tropfte man unter Rühren zu einer eiskalten Mischung von 3 g β -[4-Methoxy-3-benzyloxy-phenyl]-äthylamin⁸⁾ (4) in 30 ccm Chloroform und 300 ccm *n* NaOH. Man rührte 1 Stde. bei Raumtemperatur und extrahierte mit Chloroform. Die Chloroformlösung ergab nach Waschen mit verd. Salzsäure sowie Wasser und nach Trocknen über Natriumsulfat das *Amid* 6. Nach Chromatographieren mit Chloroform über Aluminiumoxid kristallisierten aus Chloroform/Methanol 2 g hellgelbe Nadeln mit Schmp. 187–189°.

$C_{26}H_{28}N_2O_7$ (480.5) Ber. C 64.99 H 5.87 Gef. C 65.42 H 6.08

7-Methoxy-6-benzyloxy-1-[2-nitro-4,5-dimethoxy-benzyl]-3,4-dihydro-isochinolin (7): Der eiskalten Lösung von 1.0 g des *Amids* 6 in 15 ccm Chloroform setzte man in kleinen Portionen 1.4 g *Phosphorpentachlorid* zu. Nach 72 Std. (bei Raumtemperatur) wurde das Reaktionsprodukt auf Eis gegossen und mit Äther extrahiert. Den Rückstand und die wäßr. Lösung verrieb man mit eiskalten Ammoniak, extrahierte mit Chloroform, wusch den Extrakt mit Wasser und trocknete über Natriumsulfat. Chromatographieren mit Chloroform über Aluminiumoxid und Umkristallisieren aus Benzol/Hexan ergab 0.52 g des *Dihydroisochinolins* 7, Schmp. 152–153°.

$C_{26}H_{26}N_2O_6$ (462.5) Ber. C 67.52 H 5.67 Gef. C 67.89 H 5.39

Das *Methojodid* 8 wurde durch 6stdg. Kochen unter Rückfluß aus 0.5 g 7 und 5 ccm *Methyljodid* in 5 ccm Chloroform dargestellt. Aus Methanol kamen 0.65 g hellgelbe Blättchen, Schmp. 178–181°.

$C_{27}H_{29}N_2O_6J$ (604.4) Ber. C 53.65 H 4.84 Gef. C 53.50 H 4.67

7-Methoxy-6-benzyloxy-2-methyl-1-[2-amino-4,5-dimethoxy-benzyl]-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (9): 1.0 g des *Methojodids* 8 in 30 ccm Methanol versetzte man bei 0–5° mit *Natriumborhydrid* und ließ über Nacht bei Raumtemperatur stehen. Nach Zugabe von 4 g *Zinkstaub* ließ man unter Rühren 20 ccm 2*m* H_2SO_4 zutropfen, rührte 3 Std., filtrierte, alkalisierte mit konz. Ammoniak und extrahierte die Base mit Chloroform. Der Chloroformextrakt hinterließ nach Waschen mit Wasser und Trocknen über Natriumsulfat das *Aminobenzyl-tetrahydroisochinolin* 9 als hellgelbes Öl. Chromatographieren mit Chloroform und Kristallisation aus Benzol/Hexan ergab 0.3 g farblose Nadeln vom Schmp. 96–97°.

$C_{27}H_{32}N_2O_4$ (448.5) Ber. C 72.29 H 7.19 Gef. C 72.41 H 6.81

2-Hydroxy-1,9,10-trimethoxy-aporphin (2): 1.8 g *Amin* 9 wurden in einer Mischung aus 40 ccm Essigsäure und 40 ccm Wasser, das 4 ccm konz. Schwefelsäure enthielt, bei 5° unter Rühren tropfenweise mit 0.5 g *Natriumnitrit* in 10 ccm Wasser versetzt. Nach 30 Min. Rühren bei dieser Temperatur wurde die Lösung einer kochenden Lösung von 50 ccm konz. Schwefelsäure und 150 ccm Wasser zugegeben. Nach Zugabe von 6 g *Zinkstaub* kochte man 1 Stde. weiter, verdünnte das Reaktionsgemisch mit Wasser, filtrierte, kühlte, alkalisierte mit Ammoniak und extrahierte mit Chloroform. Der Chloroformextrakt hinterließ nach Waschen und Trocknen die Base als dunkles Produkt, das durch präparative Dünnschichtchromatographie an Kieselgel mit Chloroform/5% Methanol aufgetrennt wurde.

*) Die Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

⁷⁾ R. K. Callow, J. H. Gulland und R. D. Haworth, J. chem. Soc. [London] **1929**, 662.

⁸⁾ M. Tomita und H. Yamaguchi, J. pharmac. Soc. Japan **72**, 1219 (1952).

Die Hauptfraktion ($R_F \sim 0.5$) wurde mit Chloroform/Methanol (3 : 1) extrahiert und das Produkt in das *Hydrochlorid* übergeführt. Aus Methanol/Äther Schmp. 215–217° (Zers.). UV (Äthanol): $\lambda_{\max}$ 282, 301 m μ (log ϵ 3.48, 3.45).

$C_{20}H_{24}NO_4[Cl]$ (377.9) Ber. C 63.57 H 6.40 Gef. C 63.53 H 6.54

Die aus dem Hydrochlorid freigesetzte Base wurde mit Methylenchlorid extrahiert. Der Auszug hinterließ die Aporphin-Base als dünnschichtchromatographisch reines, gummiartiges Produkt. UV (Äthanol): $\lambda_{\max}$ 280, 301 m μ (log ϵ 4.16, 4.13), $\lambda_{\min}$ 252 m μ (log ϵ 3.75). Die UV-, IR-(CHCl₃) und NMR-Spektren des synthetischen und des natürlichen *Predicentrins* stimmen überein. Zwei Proben zeigten das gleiche Dünnschicht-Verhalten.

NMR (CDCl₃): δ 2.50 ppm (3 H, N—CH₃), 3.56 (3 H, O—CH₃), 3.88 (3 H, O—CH₃), 3.90 (3 H, O—CH₃), 6.56 (1 H, C-3- oder C-8-H), 6.73 (1 H, C-8- oder C-3-H) und 7.88 (1 H, C-11-H).

Das *Hydrobromid* (synthetisch) schmilzt bei 209–210°. Die IR- und UV-Spektren stimmen mit den Spektren von natürlichem *Predicentrin-hydrobromid*, Schmp. 223–224° (Zers.), überein.

[67/68]