

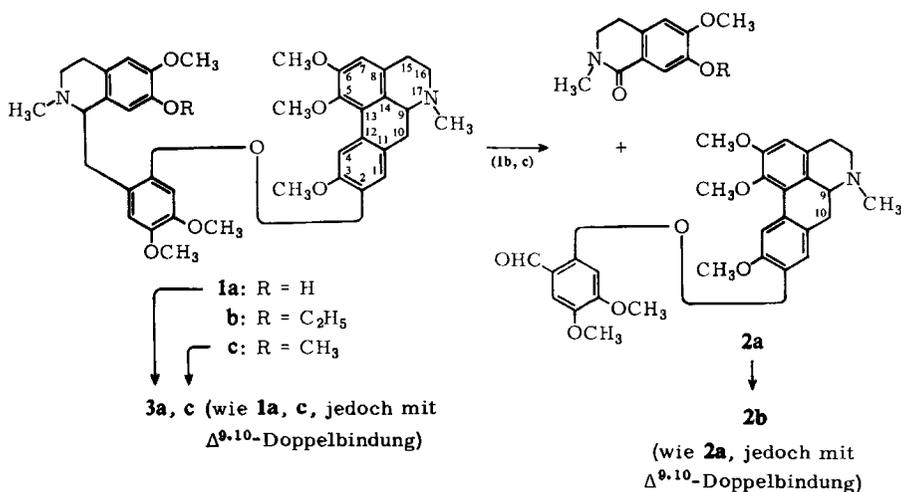
Hedvina B. Dutschewska und Nikola M. Mollov

Notiz über die Oxydation der Aporphin-benzylisochinolin-Alkaloide Thalicarpin und Thalmelatin

Aus dem Institut für Organische Chemie der Bulgarischen Akademie der Wissenschaften, Sofia, Bulgarien

(Eingegangen am 1. März 1967)

Im Laufe der Strukturuntersuchungen des aus *Thalictrum minus* L. isolierten Alkaloids Thalmelatin (**1a**) wurde bei der Oxydation seines *O*-Äthylderivates (**1b**) mit KMnO_4 in Aceton als Hauptprodukt ein basischer Stoff (**2b**) mit der von uns aufgeklärten Struktur festgestellt¹⁻³). Derselbe Stoff entstand auch bei der Oxydation des Alkaloids Thalicarpin (**1c**). Bei Wiederholung der Oxydation unter denselben Bedingungen gelang es uns unlängst, in geringen Mengen einen zweiten kristallinen Stoff (**2a**), $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{NO}_7$, Schmp. 166–168°, abzutrennen. Sein IR-Spektrum enthält die Bande einer konjugierten Carbonylgruppe bei 1680/cm, ähnlich wie bei **2b**. Im NMR-Spektrum sind folgende Signale vorhanden: 7.49 τ (3 H, N—CH₃); 6.23, 6.13, 6.03 τ (9 H, 3 OCH₃); 6.06 τ (6 H, 2 OCH₃); 3.43, 3.28, 3.15, 2.50 und 1.70 τ (5 arom. H); 0.36 τ (1 H, Aldehydproton). Das Signal bei 1.70 τ , charakteristisch für das Proton an C-4 ist wie im Ausgangsprodukt (**1c**) unverändert geblieben, woraus zu folgern ist,



1) N. Mollov, H. Dutschewska und P. Panov, Compt. rend. Acad. Bulg. Sci. 17, 709 (1964), C. A. 61, 16351 (1964).

2) N. M. Mollov und H. B. Dutschewska, Tetrahedron Letters [London] 1964, 2219.

3) N. M. Mollov und H. B. Dutschewska, Tetrahedron Letters [London] 1965, 853.

daß bei der Oxydation der Aporphinteil nicht angegriffen wurde. Im Produkt **2b** übt die Δ^9 -Doppelbindung eine abschirmende Wirkung auf dasselbe Proton aus, weshalb sein Signal zu niedrigeren Feldern (0.77τ) verschoben wird⁴⁾.

Die Spektraldaten entsprechen dem aus *Hernandia ovigera* unlängst isolierten Alkaloid Hernandalin⁵⁾. Die Identität wurde außerdem durch Misch-Schmp. und chromatographisches Verhalten festgestellt. Hernandalin (**2a**) ist in obiger Pflanzenart ein natives Alkaloid; dagegen ist es im Alkaloidgemisch aus *T. minus* L. nicht enthalten. Die Isolierung geringer Mengen von **2a** aus dem Reaktionsgemisch führt zur Vermutung, daß es sich um ein Zwischenprodukt bei der Oxydation von **1b** und **1c** handelt, das weiter zu **2b** oxydiert wird.

Bei kurzzeitiger Oxydation von **1c** mit KMnO_4 in Aceton findet man als Hauptprodukt unverändertes **1c**, neben **2a**; **2b** liegt nur in Spuren vor.

1c unterliegt beim Stehenlassen an der Luft einer weiteren Oxydationsreaktion unter Bildung von **3c**, das wir Dehydrothalicarpin nannten. Beim Hydrieren wandelt es sich in einen mit **1c** nach chromatographischem Verhalten, NMR- und IR-Spektren übereinstimmenden Stoff — Dihydro-**3c** — um⁶⁾. Später wurde festgestellt, daß sich beide Stoffe in Schmp. und optischer Aktivität unterscheiden. Der Unterschied könnte von der verschiedenen Konfiguration des beim Hydrieren neu gebildeten asymmetrischen Zentrums im Aporphinteil von Dihydro-**3c** bedingt sein. Dies wurde durch Spaltung mit Natrium in flüssigem Ammoniak gezeigt, wobei, wie bekannt⁷⁾, (–)-6'-Hydroxy-laudanosin und 3,6-Dimethoxyaporphin isoliert wurden. Das Aporphin-Derivat ist bei der Spaltung von Dihydro-**3c** optisch inaktiv, bei der von **1c** jedoch aktiv: $[\alpha]_D^{25}$: $+66^\circ$.

Aus einem drei Jahre der Luft ausgesetzten Alkaloidgemisch derselben *Thalictrum*-Art gelang es uns, farblose Prismen der Zusammensetzung $\text{C}_{40}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_8 \cdot \text{H}_2\text{O}$, zu isolieren. Das IR-Spektrum ähnelt dem von **1a**. Das UV-Spektrum mit Maxima bei 268 und 330 $m\mu$ ($\epsilon = 37000$ und 14000) ist dem von **3c** analog. Bei katalytischer Hydrierung nimmt es ein Mol H_2 auf und geht in **1a** über (Vergleich der IR-Spektren und Dünnschichtchromatogramme). Wir nehmen an, daß ähnlich wie bei **3c** dieses Alkaloid (**3a**) ein zwischen C-9 und C-10 dehydriertes Thalmelatin (**1a**) ist und nannten es deshalb Dehydrothalmelatin. Da es in frisch aufgearbeiteter Droge nicht aufzufinden ist, wird es sehr wahrscheinlich durch Oxydation von **1a** mit Luftsauerstoff gebildet.

Beschreibung der Versuche

Die Schmelzpunkte wurden auf dem Kofler-Mikroskop bestimmt. Die IR-Spektren in CHCl_3 wurden mit dem UR 10 Spektralphotometer, die UV-Spektren in Methanol mit dem UNICAM und die NMR-Spektren in CDCl_3 mit Varian-60 mit TMS als innerem Standard aufgenommen. Die optische Aktivität wurde mit dem Jouan-Polarimeter gemessen. Für die Dünnschichtchromatographie auf Kieselgel/Gips verwendeten wir Benzol/Methanol (9 : 1).

Hernandalin (2a): 2.0 g **1c** in 50 ccm Aceton versetzte man im Laufe einer halben Stde. alle 5 Min. mit 0.5 g KMnO_4 in 50 ccm Aceton, filtrierte darauf vom MnO_2 ab, dampfte zur Trockne, löste den trockenen Rückstand in wenig Methanol, gab ca. 2 g Al_2O_3 zu, trocknete

4) N. M. Mollov und H. B. Dutschewska, Compt. rend. Acad. Bulg. Sci. **19**, 495 (1966), C. A. **65**, 13042 (1966).

5) M. P. Cava, K. Bessho, B. Douglas, S. Markey und H. A. Weisbach, Tetrahedron Letters [London] **1966**, 4279.

6) H. B. Dutschewska und N. M. Mollov, Chem. and Ind. **1966**, 770.

7) S. M. Kupchan und N. Yokoyama, J. Amer. chem. Soc. **86**, 2177 (1964).

das Gemisch und gab auf eine mit 200 g basischem Al_2O_3 (Aktiv. II nach Brockmann) gefüllte Säule. Mit Äther wurden 1.4 g *Thalicarpin* (1c) und 0.2 g 2a eluiert. 2b konnte nur als Spur chromatographisch festgestellt werden. 2a erhielt man nach Verdunsten des Eluats in Form farbloser Kristalle, Schmp. 166–168°.

$\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{NO}_7$ (505.6) Ber. C 68.91 H 6.18 N 2.77 Gef. C 68.28 H 6.21 N 2.80

Dehydrothalicarpin (3c): 40 g Alkaloidgemisch aus *Thalictrum minus* L.¹⁾, das 3 Jahre der Luft ausgesetzt war, wurde auf einer mit basischem Al_2O_3 (Akt.-St. II) gefüllten Säule mit Äther, gesättigt mit Ammoniak, chromatographiert. Die ersten alkaloidhaltigen Fraktionen zeigten 2 Flecke von Thalicarpin (R_F 0.5) und Dehydrothalicarpin (R_F 0.6). Nach Eindampfen dieser Fraktionen verblieben 7.6 g. Dieses Gemisch wurde auf einer trockenen Kieselgelsäule mit Äther/Methanol (95:5), gesättigt mit Ammoniak, chromatographiert, Ausb.: 3.2 g *Dehydrothalicarpin*, 3.0 g *Thalicarpin* und 1.4 g ungetrenntes Gemisch. Dehydrothalicarpin: Schmp. 180–182°, $[\alpha]_D^{25}$: +54° ($c = 1$, in CHCl_3).

$\text{C}_{41}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_8$ (694.8) Ber. C 70.9 H 6.7 N 4.0 Gef. C 70.8 H 6.9 N 4.15⁶⁾

Hydrierung von 3c zu Dihydro-3c: 200 mg 3c wurden in 20 ccm Essigsäure mit 120 mg PtO_2 4 Stdn. hydriert, nach Abfiltrieren mit Äther ausgewaschen, die saure Lösung mit Ammoniak neutralisiert und mit Äther extrahiert. Nach Konzentrieren der Auszüge schieden sich 180 mg farblose Kristalle vom Schmp. 106–108° ab. $[\alpha]_D^{25}$: +77° ($c = 0.05$, in CHCl_3). 1c: Schmp. 160–161°, $[\alpha]_D^{25}$: +100° ($c = 0.05$, in CHCl_3).

Spaltung von Dihydro-3c mit Natrium in flüssigem Ammoniak: 300 mg *Dihydro-3c* und 500 mg Natrium wurden nach l. c.⁷⁾ umgesetzt. Die Spaltprodukte 6'-Hydroxy-laundanosin (30 mg, amorph⁸⁾) und 3.6-Dimethoxy-aporphin (50 mg, amorph⁸⁾) wurden durch präparative Dünnschichtchromatographie erhalten.

Isolierung von Dehydrothalmelatin (3a): 40 g Alkaloidgemisch aus *Thalictrum minus* L.¹⁾, das 3 Jahre der Luft ausgesetzt war, wurde auf einer mit basischem Al_2O_3 (Akt.-St. II) gefüllten Säule mit Äther/Methanol (95:5), gesättigt mit Ammoniak, chromatographiert. Nach 1c und 3c wurde 1 g 3a eluiert, farblose Kristalle vom Schmp. 126–128° (Methanol), $[\alpha]_D^{25}$: +31.9° ($c = 0.15$, in CHCl_3).

$\text{C}_{40}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_8 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (698.8) Ber. C 68.75 H 6.64 N 4.01
Gef. C 68.54 H 6.65 N 3.58

Hydrierung von 3a: In 10 ccm Essigsäure wurden 50 mg 3a und 25 mg PtO_2 mit Wasserstoff gesättigt (Aufnahme 1.9 ccm H_2 , einem Moläquiv. entsprechend). Die ölige Substanz (30 mg), wie oben gewonnen, war nach IR-Spektrum und dünnschichtchromatographischem Verhalten mit *Thalmelatin* (1a) identisch.

⁸⁾ S. M. Kupchan und N. Yokoyama, J. Amer. chem. Soc. **85**, 1361 (1963).