

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

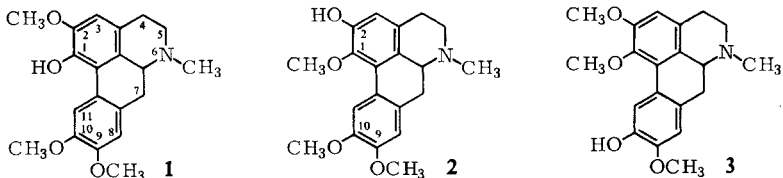
Synthese von (\pm)-Predicentrin

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 *Slusarchyk*¹⁾ 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).

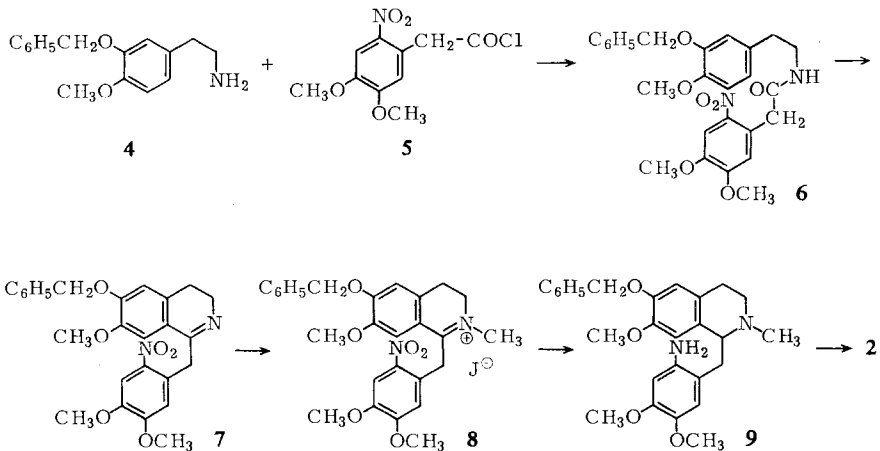
3) *S. Yunusov* und *Z. F. Ismailov*, *J. Gen. Chem. U. S. S. R.* **30**, 1710 (1960); *Zh. Obsch. Khim.* **30**, 1721 (1960), *C. A.* **55**, 3631 (1961).

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 Thalidmidin verglichen. Sollten sie völlig übereinstimmen, wäre die Bezeichnung Thalidmidin 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]-phenylessigsäureamid (6): Eine eiskalte Lösung von 3 g trockener 6-Nitro-3,4-dimethoxy-phenylessigsäure⁷⁾ 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°.

C₂₆H₂₈N₂O₇ (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 Stdn. (bei Raumtemperatur) wurde das Reaktionsprodukt auf Eis gegossen und mit Äther extrahiert. Den Rückstand und die wäßr. Lösung verrieb man mit eiskaltem 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°.

C₂₆H₂₆N₂O₆ (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°.

C₂₇H₂₉N₂O₆J (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* H₂SO₄ zutropfen, rührte 3 Stdn., 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°.

C₂₇H₃₂N₂O₄ (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): λ_{\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): λ_{\max} 280, 301 m μ (log ϵ 4.16, 4.13), λ_{\min} 252 m μ (log ϵ 3.75). Die UV-, IR-($CHCl_3$) und NMR-Spektren des synthetischen und des natürlichen *Predicentrins* stimmen überein. Zwei Proben zeigten das gleiche Dünnschicht-Verhalten.

NMR ($CDCl_3$): δ 2.50 ppm (3H, N- CH_3), 3.56 (3H, O- CH_3), 3.88 (3H, O- CH_3), 3.90 (3H, O- CH_3), 6.56 (1H, C-3- oder C-8-H), 6.73 (1H, C-8- oder C-3-H) und 7.88 (1H, 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]