

Felix Zymalkowski und Karl Heinz Happel¹⁾

Die Totalsynthese von (\pm)-Pukatein

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Bonn

(Eingegangen am 17. März 1969)

Das in seiner Struktur als 11-Hydroxy-1.2-methylendioxy-aporphin (**16**) aufgeklärte²⁾ Alkaloid Pukatein wurde synthetisiert. Aus dem Amin **9** und 2-Nitro-3-benzyloxy-phenylessigsäure (**8**) (Weg A) bzw. 2-Nitro-3-benzyloxy- ω -diazoo-acetophenon (**7**) (Weg B) wurde das Amid **10** hergestellt. Isochinolinringschluß nach Bischler-Napieralski und Pschorr-Ringschluß führten zum (\pm)-11-Benzyloxy-1.2-methylendioxy-aporphin (**15**), dessen Hydrogenolyse **16** ergab.

Das von Aston²⁾ aus der Rinde von *Laurelia novae zelandiae* isolierte Pukatein, dessen Konstitution Barger und Schlittler³⁾ als (–)-11-Hydroxy-1.2-methylendioxy-aporphin (**16**) aufklärten, ist wegen seiner pharmakologischen Wirkung in neuerer Zeit interessant geworden. Die schwierige Beschaffung der in Neuseeland wachsenden Droge war Anlaß zur Totalsynthese.

Das offenkettige Grundgerüst des Aporphinalkaloids ist im Amid **10** präformiert. Dessen Synthese erfolgte aus 2-[3.4-Methylendioxy-phenyl]-äthylamin (**9**) und 2-Nitro-3-benzyloxy-phenylessigsäure (**8**) (Weg A) bzw. 2-Nitro-3-benzyloxy- ω -diazoo-acetophenon (**7**) (Weg B).

Als Ausgangsstoff für beide Synthesewege diente der bei der Nitrierung von 3-Methoxy-benzoesäure-methylester in Acetanhydrid nahezu schmelzpunktrein ausfallende 2-Nitro-3-methoxy-benzoesäure-methylester (**1**)⁴⁾.

Nach Weg A wurde zunächst durch Arndt-Eistert-Reaktion über das isolierte Diazoketon **2** der homologe 2-Nitro-3-methoxy-phenylessigsäure-äthylester (**4**) hergestellt. Die Entmethylierung und gleichzeitige Hydrolyse zu **6** mit Pyridinhydrochlorid verliefen nur mit geringen Ausbeuten, weil sie wegen der Hitzeempfindlichkeit der Substanz unterhalb der für die Ätherspaltung optimalen Temperatur durchgeführt werden mußten. Der aus **6** gewonnene, leicht hydrogenolytisch spaltbare Benzyläther **8** ergab mit dem nach Reeve und Eareckson⁵⁾ synthetisierten Amin **9** das Amid **10**.

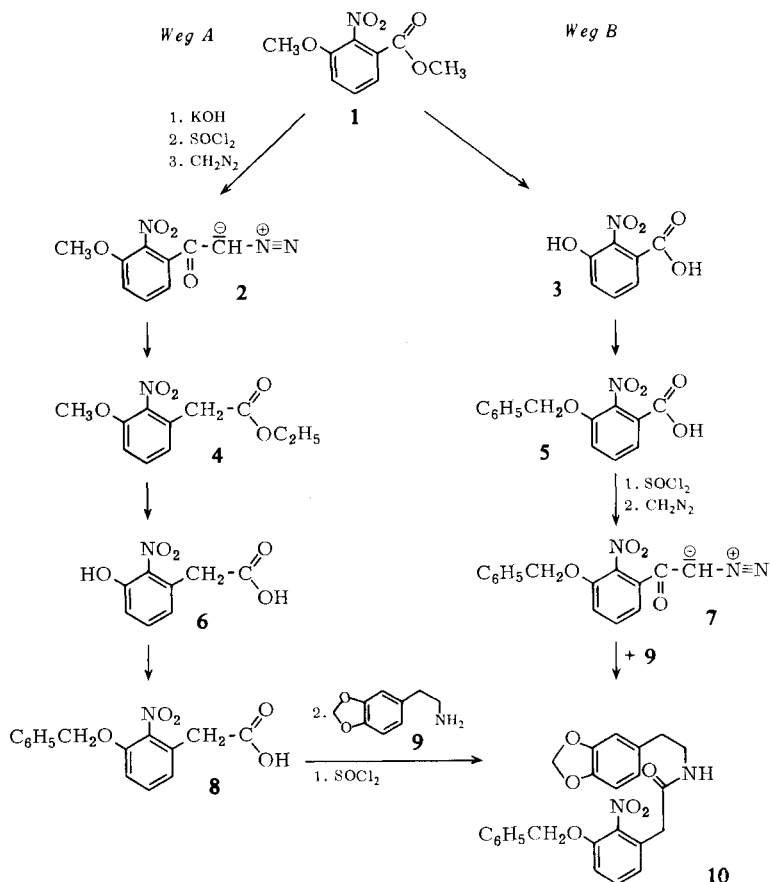
¹⁾ Aus der Dissertat. K. H. Happel, Univ. Bonn 1968; Kurzmittel. in Tetrahedron Letters [London] 1969, 219.

²⁾ B. C. Aston, J. chem. Soc. [London] 97, 1381 (1910).

³⁾ G. Barger und E. Schlittler, Helv. chim. Acta 15, 381 (1932).

⁴⁾ E. Mutschler, Arch. Pharmaz. 298, 861 (1965).

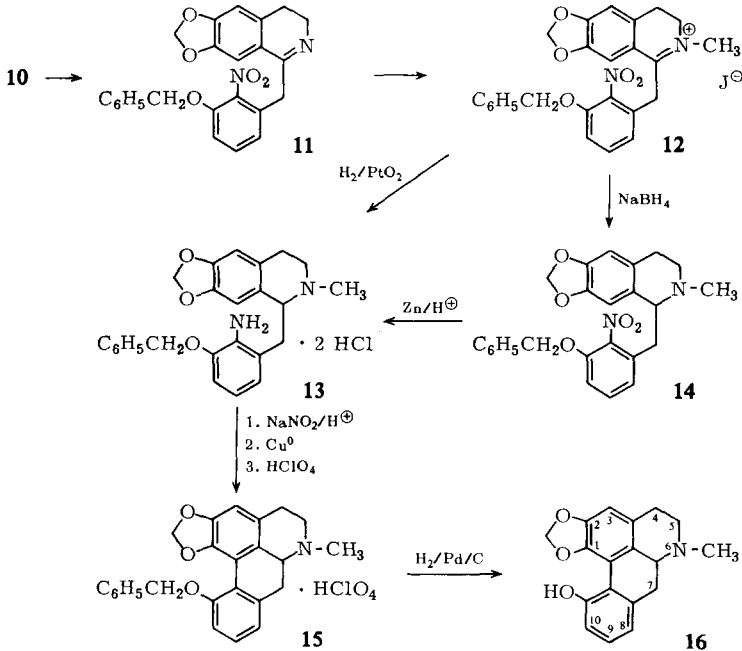
⁵⁾ W. Reeve und W. M. Eareckson, J. Amer. chem. Soc. 72, 3299 (1950).



Durch Änderung der Reaktionsfolge (Weg B) ließ sich das Amid **10** in weniger Schritten und in wesentlich besseren Ausbeuten herstellen. Im Gegensatz zur Spaltung des homologen Äthers **4** verlief die Entmethylierung des thermisch stabileren Äthers **1** mit Pyridinhydrochlorid nahezu quantitativ. In der so erhaltenen 2-Nitro-3-hydroxybenzoesäure (**3**) wurde die phenolische Hydroxylgruppe durch Bildung des Benzyläthers **5** geschützt. Beim Versetzen einer ätherischen Diazomethanlösung mit 2-Nitro-3-benzyloxy-benzoylchlorid fiel Diazoketon **7** aus, das, vor Licht geschützt, längere Zeit haltbar ist. **7** wurde mit Amin **9** durch Wolff-Umlagerung direkt zum Amid **10** umgesetzt. Die Einhaltung der Temperatur von 60° war bei der exotherm verlaufenden Reaktion von entscheidender Bedeutung für eine gute Ausbeute.

Zur Bildung des Aporphingerüsts wurde das Amid **10** zunächst nach Bischler-Napieralski zum 3,4-Dihydro-isochinolin **11** umgesetzt. Die Cyclisierungen mit Phosphoroxidtrichlorid lieferten bei einer Reaktionstemperatur von 40° die besten Ausbeuten. Dagegen zeigte Phosphorpentachlorid als Ringschlußreagens keinen Erfolg. Das aus **11** hergestellte Methojodid **12** ließ sich, in Methanol suspendiert, mit Natriumborhydrid glatt zum 1.2.3.4-Tetrahydro-isochinolin **14** hydrieren. Die

Reduktion der Nitrogruppe zur Aminogruppe mit Zink in mineral-saurer Lösung gelang nur bei niederer Temperatur mit guten Ausbeuten. Die C=N-Doppelbindung und die Nitrogruppe ließen sich jedoch in *einer* Reaktionsstufe mit Platinoxid als Katalysator zu **13** hydrieren. Wegen der Schwerlöslichkeit des Methojodids **12** mußte in stark verdünnten Lösungen gearbeitet werden. Der Ringschluß nach *Pschorr* führte nach Bildung des Diazoniumsalzes in Gegenwart von frisch gefälltem Kupfer zum 11-Benzyloxy-1.2-methylenedioxy-aporphin (**15**). Von den anderen basischen Reaktionsprodukten konnte **15** trotz seines geringen Anteils nahezu chromatographisch rein abgetrennt werden. Bei der Hydrogenolyse mit Palladium/Kohle entstand praktisch quantitativ (\pm)-Pukatein (**16**).



Als Strukturbeweis des synthetischen Pukateins diene der Vergleich mit natürlichem ($-$)-Pukatein. Die Dünnschichtchromatographie in drei verschiedenen Fließmittelsystemen zeigte für synthetisches und natürliches Pukatein keinen Unterschied der R_F -Werte.

Die von synthetischem und natürlichem Pukatein in Deuteriochloroform gemessenen NMR-Spektren stimmten überein. Das Methyl-Signal erscheint als Singulett bei $\delta = 2.53$ ppm. Die beiden Protonen in der Methylenedioxygruppe haben durch Verdrillung der beiden aromatischen Ringe im Aporphinsystem verschiedene magnetische Umgebung⁶⁾, so daß unterschiedliche chemische Verschiebungen bei $\delta = 5.97$ und 6.12 ppm mit $J_{\text{gem}} = 1.3$ Hz resultieren. Das scheinbare Singulett bei $\delta = 6.66$ ppm ist H^3 zuzuordnen. Die Verbreiterung des Signals ist vermutlich auf long-range-Kopplung zurückzuführen. Die Resonanzsignale von $\text{H}^8 - \text{H}^{10}$ zeigen zwischen

⁶⁾ S. Goodwin, J. N. Shoolery und L. F. Johnson, Proc. chem. Soc. [London] 1958, 306.

$\delta = 6.8$ und 7.4 ppm Bandensysteme höherer Ordnung. Die sieben Protonen an den C-Atomen 4, 5, 6a und 7 absorbieren im Bereich von $\delta = 2.15$ bis 3.30 ppm. Das breite Signal des phenolischen Protons zwischen $\delta = 7.18$ und 7.38 ppm wurde durch Austausch mit deuteriertem Wasser zugeordnet.

Die Massenspektren von synthetischem und natürlichem Pukatein zeigen einschließlich des Molekülpeaks in allen einzelnen Fragmentierungen und in deren Intensitäten keinerlei Unterschiede.

Die IR-Spektren (KBr) haben lediglich im Bereich der Gerüstschwingungen zwischen 900 und $650/\text{cm}$ einige geringe Bandenverschiebungen. Diese sind auf die unterschiedlichen Gitterkräfte⁷⁾ zurückzuführen. Die verschiedenen Schmelzpunkte von synthetischem (\pm)- ($232-233^\circ$) und natürlichem ($-$)-Pukatein ($208-212^\circ$)⁸⁾ stützen diesen Befund.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die Förderung dieser Arbeit durch Sachbeihilfen, der Firma Wilmar Schwabe, Karlsruhe, für die Überlassung des Pukatea-Extraktes.

Beschreibung der Versuche

Die Schmelzpunkte wurden mit dem Opfer-Schaum-Heiztisch-Mikroskop ermittelt und unkorrigiert angegeben. — Die IR-Spektren in KBr wurden mit dem Beckman-Spektrometer IR 5A, die NMR-Spektren mit dem Varian-Spektrometer A 60A (interner Standard Tetramethylsilan, $\delta = 0$) und die Massenspektren mit dem Gerät Atlas CH 4 gemessen (TO-4, $708 + 120$ mA, 70 eV/23 A, SEV. 2.25 KV). — Die Elementaranalysen lieferte das Mikroanalytische Laboratorium Alfred Bernhardt, Elbach über Engelskirchen.

2-Nitro-3-methoxy-benzoesäurechlorid: 39.4 g (0.2 Mol) *2-Nitro-3-methoxy-benzoesäure*, 100 ccm Benzol, 29 ccm (0.4 Mol) *Thionylchlorid* und 10 Tropfen Dimethylformamid werden 3 Stdn. unter Feuchtigkeitsausschluß zum Rückfluß erhitzt. Benzol und überschüss. Thionylchlorid werden bei 50° i. Wasserstrahlvak. abdestilliert. Der Rückstand gibt aus Tetrachlorkohlenstoff/Petroläther farblose Nadeln, Ausb. 39.2 g (91%), Schmp. $82-82.5^\circ$.

2-Nitro-3-methoxy- ω -diazoo-acetophenon (2): In eine äther. Lösung von *Diazomethan*⁹⁾ (aus 0.4 Mol Nitrosomethylharnstoff) gibt man bei 0° unter Rühren in kleinen Portionen 21.5 g (0.1 Mol) *2-Nitro-3-methoxy-benzoesäurechlorid*. Man rührt noch 1 Stde. bei Raumtemp., kühlt dann auf -20° und saugt ab. (Nicht umkristallisieren, explosiv! Vor Licht schützen.) Ausb. 20.6 g (93%), Schmp. 142° (aus Dioxan).

2-Nitro-3-methoxy-phenylelessigsäure-äthylester (4): Man erhitzt 22.0 g (0.1 Mol) **2** in 300 ccm absol. Äthanol auf $55-60^\circ$ und tropft unter Rühren eine Suspension von 3 g Silberoxid in 60 ccm absol. Äthanol zu. Anschließend kocht man noch 2 Stdn., gibt dann etwa 0.5 g A-Kohle zu, kocht nochmals auf und filtriert heiß. Äthanol wird teilweise abdestilliert und zur besseren Kristallisation etwas Wasser zugegeben. Ausb. 11.0 g (46%) gelbe Nadeln vom Schmp. 45° .

$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_5$ (239.2) Ber. C 55.23 H 5.48 Gef. C 55.70 H 5.42

2-Nitro-3-hydroxy-phenylelessigsäure (6): 11.9 g (0.05 Mol) **4** werden mit 38 g (0.35 Mol) *Pyridinhydrochlorid* gut vermischt und 8 Stdn. bei 150° im Ölbad erhitzt. Die etwas abge-

⁷⁾ H. Brockmann und H. Musso, Chem. Ber. **89**, 241 (1956).

⁸⁾ K. Bernauer, Helv. chim. Acta **50**, 1583 (1967).

⁹⁾ Organikum, 5. überarb. Aufl., S. 528, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1965.

kühlte Lösung wird mit etwa 200 ccm Wasser verdünnt und nach Abkühlen mit Äther ausgeschüttelt. Nach Entfernung des Lösungsmittels erhält man ein Mischprodukt, das hauptsächlich aus Ausgangsprodukt und gewünschtem Phenolderivat besteht.

Zur Auftrennung der beiden Verbindungen versetzt man die Lösung in 100 ccm Äthanol mit 0.5 ccm konz. *Schwefelsäure* und erhitzt 6 Stdn. unter Rückfluß. Danach wird der Alkohol i. Vak. abdestilliert und der verbleibende Ester in Äther gelöst. Durch wiederholtes Ausschütteln mit 1 *n* NaOH wird das Phenolderivat abgetrennt. (Aus der äther. Lösung erhält man etwa 3 g Ausgangssubstanz zurück.) Die vereinigten Natronlaugeauszüge läßt man einige Stdn. stehen, wobei wieder **6** entsteht. Nach Ansäuern wird dieses mit Äther ausgeschüttelt, getrocknet und aus Wasser oder Xylol umkristallisiert (gelbe Kristalle). Ausb. 2.8 g (28%), Schmp. 162—163°.

$C_8H_7NO_5$ (197.1) Ber. C 48.74 H 3.58 Gef. C 48.56 H 3.67

2-Nitro-3-benzyloxy-phenylelessigsäure (**8**): In eine *Natriumalkoholat*-Lösung aus 2.5 g (0.11 g-Atom) Natrium und 50 ccm absol. Äthanol gibt man unter Rühren 9.8 g (0.05 Mol) **6** in 25 ccm absol. Äthanol und anschließend 31.5 g (0.25 Mol) *Benzylchlorid*. Man erhitzt 36 Stdn. unter Rückfluß. Nach dem Erkalten wird vom abgeschiedenen Natriumchlorid abfiltriert. Zur Verseifung des entstandenen *Benzylesters* erhitzt man mit 8.4 g (0.15 Mol) festem *Kaliumhydroxid* 1 Stde. zum Sieden. Dabei scheiden sich die *Kaliumsalze* von **8** und **6** ab. Man läßt abkühlen, saugt ab und wäscht mit absol. Äthanol nach. Nach Auflösen der Salze in etwa 100 ccm Wasser säuert man mit *Schwefelsäure* an. Dabei fällt **8** aus, während das Ausgangsprodukt weitgehend gelöst bleibt. (Es wird durch Ausschütteln der Mutterlauge mit Äther zurückgewonnen.) Aus Xylol farblose Kristalle, Ausb. 9.5 g (66%), Schmp. 162—163°.

$C_{15}H_{13}NO_5$ (287.3) Ber. C 62.71 H 4.56 Gef. C 63.38 H 4.49

2-Nitro-3-benzyloxy-N-[2-(3,4-methylenedioxy-phenyl)-äthyl]-phenylacetamid (**10**): Zu 2.9 g (0.01 Mol) **8** in 30 ccm Benzol gibt man 10 ccm *Thionylchlorid*, rührt und erwärmt leicht, bis sich die Säure gelöst hat. Anschließend werden Lösungsmittel und überschüss. Thionylchlorid i. Vak. abdestilliert. Zur Lösung des Rückstandes in 15 ccm Chloroform gibt man 1.6 g (0.01 Mol) *2-[3,4-Methylenedioxy-phenyl]-äthylamin* (**9**) in 15 ccm Chloroform hinzu. Nach 5 Min. Schütteln wird 2 Stdn. mit 15 ccm 0.2 *n* KOH stehengelassen, dann die Chloroformphase abgetrennt, mit 10proz. Kalilauge, Wasser, 10proz. Salzsäure und wieder mit Wasser gewaschen. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels und Umkristallisieren aus Isopropylalkohol erhält man farblose seidige Nadeln. Ausb. 1.88 g (43%), Schmp. 129°.

$C_{24}H_{22}N_2O_6$ (434.4) Ber. C 66.35 H 5.10 N 6.45 O 22.10
Gef. C 66.22 H 5.12 N 6.31 O 22.06

2-Nitro-3-hydroxy-benzoessäure (**3**): 52.8 g (0.25 Mol) *2-Nitro-3-methoxy-benzoessäure-methylester* (**1**)⁴ werden mit 230 g (2 Mol) *Pyridinhydrochlorid* gut vermischt und solange in einem Ölbad bei 190° erhitzt, bis sich das Reaktionsgemisch braun gefärbt hat (6—8 Stdn.). Die etwas abgekühlte Lösung verdünnt man mit etwa 200 ccm Wasser. Das auskristallisierte **3** wird abgesaugt, die Mutterlauge mit Äther ausgeschüttelt, der Extrakt getrocknet und abgedampft. Die Säure wird gereinigt, indem man sie in verd. Natronlauge auflöst, anschließend mit 25proz. Schwefelsäure stark ansäuert und mit Äther ausschüttelt. Der Äther wird abdestilliert, der Rückstand aus Xylol oder Wasser umkristallisiert (gelbe Kristalle). Ausb. 40.4 g (88%), Schmp. 180—181° (Xylol) (Lit.: 180.8—181.5°).

2-Nitro-3-benzyloxy-benzoessäure (**5**): Die Verätherung von **3** erfolgt analog **8**. Ansatz: 91.5 g (0.5 Mol) **3**. Ausb. 74%, Schmp. 192—193° (farblose Nadeln aus Methanol/Wasser).

$C_{14}H_{11}NO_5$ (273.2) Ber. C 61.54 H 4.06 Gef. C 62.05 H 4.14

2-Nitro-3-benzyloxy-benzoylchlorid: 54.6 g (0.2 Mol) **5** in 200 ccm Benzol werden mit 29 ccm (0.4 Mol) *Thionylchlorid* und 10 Tropfen Dimethylformamid 3 Stdn. unter Feuchtigkeitsausschluß und Rückfluß erhitzt. Benzol und überschüss. Thionylchlorid werden bei 50° i. Wasserstrahlvak. abdestilliert. Der Rückstand gibt aus Tetrachlorkohlenstoff/Petroläther farblose Nadeln, Ausb. 56.7 g (92%), Schmp. 92—93°.

2-Nitro-3-benzyloxy- ω -diazo-acetophenon (7): Darstellung analog der Vorschrift für **2**. Ansatz: 30.8 g (0.1 Mol) *2-Nitro-3-benzyloxy-benzoylchlorid*. Ausb. 28.8 g (92%) gelbe Kristalle vom Schmp. 89—90°.

Amid 10 durch Wolff-Umlagerung: 20.4 g (0.07 Mol) **7** und 12.4 g (0.075 Mol) *Amin 9* werden in 300 ccm Dioxan auf 55° erhitzt. Man läßt 3 g frisch hergestelltes *Silberoxid*, in 50 ccm Dioxan suspendiert, in kleinen Portionen zufließen. Dabei darf die Temp. von 60° nicht überschritten werden. Man hält 2 Stdn. auf 60° und kocht nachdem man nochmals 3 g Silberoxid zugegeben hat, 30 Min. unter Rückfluß. Die heiße Lösung wird filtriert und Dioxan unter vermindertem Druck abdestilliert. Den Rückstand löst man in Essigester und schüttelt mit verd. Salzsäure sowie gesätt. Natriumhydrogencarbonatlösung aus. Nach Einengen wird aus Isopropylalkohol umkristallisiert (farblose Nadeln). Ausb. 20.1 g (66%), Schmp. 129°.

6.7-Methylendioxy-1-[2-nitro-3-benzyloxy-benzyl]-3.4-dihydro-isochinolin (11): Zur Suspension von 4.0 g (9 mMol) *Amid 10* in 30 ccm trockenem Benzol gibt man 10 ccm frisch dest. *Phosphoroxidtrichlorid* und läßt nach festem Verschließen des Kolbens 60 Stdn. bei 40° im Wärmeschrank stehen. Danach wird Benzol und überschüss. Phosphoroxidtrichlorid i. Vak. abdestilliert, der Rückstand in 500—600 ccm heißem Wasser gelöst und zur Verhinderung der Kristallisation mit 50 ccm Methanol versetzt. Nach Abkühlen und Alkalisieren mit verd. Natronlauge wird mit Chloroform oder Äther ausgeschüttelt und nach Entfernen des Lösungsmittels aus Methanol umkristallisiert (gelbe Kristalle). Ausb. 2.65 g (70.5%), Schmp. 154 bis 155°.

$C_{24}H_{20}N_2O_5$ (416.4) Ber. C 69.22 H 4.84 N 6.73 Gef. C 68.92 H 5.07 N 6.85

Hydrochlorid: Schmp. 224—226° (aus Äthanol).

$C_{24}H_{21}N_2O_5Cl \cdot C_2H_5OH$ (498.6) Ber. C 62.62 H 5.41 N 5.62
Gef. C 62.94 H 5.27 N 5.83

6.7-Methylendioxy-2-methyl-1-[2-nitro-3-benzyloxy-benzyl]-3.4-dihydro-isochinoliniumjodid (12): 8.3 g (20 mMol) **11** werden in 250 ccm Chloroform mit 14 g (0.1 Mol) *Methyljodid* 5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach 3 Stdn. gibt man nochmals etwa 3 g Methyljodid zu. Das während der Reaktion ausgefallene gelbe *Methojodid* wird abgesaugt und aus Methanol umkristallisiert. Ausb. 10.0 g (97%), Schmp. 227—229°.

$C_{25}H_{23}N_2O_5J$ (558.1) Ber. C 53.80 H 4.12 N 5.02 Gef. C 53.39 H 4.30 N 4.88

6.7-Methylendioxy-2-methyl-1-[2-nitro-3-benzyloxy-benzyl]-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin (14): Zur Suspension von 5.6 g (10 mMol) **12** in 100 ccm Methanol werden unter Rühren innerhalb von 15 Min. 1.0 g *Natriumborhydrid* in kleinen Portionen zugegeben. Nach 30 Min. säuert man vorsichtig mit verd. *Salzsäure* an. Methanol wird abdestilliert, der Rückstand mit Wasser versetzt und nach Alkalisieren mit verd. Natronlauge mit Chloroform ausgeschüttelt. Der vom Lösungsmittel befreite, leicht gelbe, kristalline Rückstand wird aus absol. Äthanol umkristallisiert. Ausb. 3.6 g (84%), Schmp. 144—145°.

$C_{25}H_{24}N_2O_5$ (432.5) Ber. C 69.43 H 5.59 N 6.48 Gef. C 70.12 H 5.48 N 6.51

6.7-Methylenedioxy-2-methyl-1-[2-amino-3-benzyloxy-benzyl]-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin-dihydrochlorid (13)

a) 1.45 g (3.3 mMol) **14** werden in 30 ccm Methanol durch Zugabe einiger Tropfen 25proz. Schwefelsäure als Salz in Lösung gebracht. Nach Zugabe von 5 g Zinkstaub tropft man unter Rühren 15 ccm 25proz. Schwefelsäure so zu, daß die Temp. von 40° nicht überschritten wird. Anschließend läßt man noch 5 Stdn. bei Raumtemp. stehen. Es wird von restlichem Zinkstaub abfiltriert und in etwa 300 ccm Wasser gegossen. Man alkalisiert mit 25proz. Ammoniak und schüttelt mit Chloroform aus. Nach Abdestillieren des Chloroforms i. Vak. (Belüften mit Stickstoff!) wird die Base, in wenig absol. Äthanol gelöst, mit äthanol. Salzsäure versetzt. Die Kristallisation des Dihydrochlorids muß eventuell durch Animpfen oder Kratzen gefördert werden. Farblose Kristalle aus absol. Äthanol, Schmp. 152–154°, Ausb. 1.27 g (81%).

$C_{25}H_{28}N_2O_3Cl_2$ (475.3) Ber. C 63.17 H 5.94 N 5.89 Gef. C 62.83 H 5.82 N 5.97

b) 2.8 g (5 mMol) **12** werden unter Erwärmen in 600 ccm Methanol gelöst und nach Abkühlen auf Raumtemp. zu etwa 1 g Platinoxid, das in 50 ccm Methanol bei Normaldruck und Temp. vorhydriert wurde, in die Hydrierapparatur gegeben. Nach Aufnahme der ber. Menge von 448 ccm (20 mMol) Wasserstoff ist die Hydrierung beendet. Es wird vom Platin abfiltriert, das erneut zur Hydrierung eingesetzt werden kann. Methanol wird zum größeren Teil i. Vak. abdestilliert, der Rückstand in Wasser gegossen, die Lösung alkalisiert und mit Chloroform extrahiert. Die Base löst man in wenig absol. Äthanol und überführt durch Zugabe von äthanol. Salzsäure in das Dihydrochlorid, das farblos auskristallisiert. Schmp. 152–154°, Ausb. 2.4 g (92%).

11-Benzyloxy-1.2-methylenedioxy-aporphin (15): 2.0 g (4 mMol) **13** in 50 ccm Methanol werden mit 2.4 ccm konz. Schwefelsäure versetzt und bei 0° mit einer Lösung von 0.30 g (4 mMol) Natriumnitrit in 4 ccm Wasser diazotiert. Man hält 3 Stdn. bei 0° und gibt, nachdem Raumtemp. erreicht ist, portionsweise mehrere Spatelspitzen frisch gefälltes Kupfer zu. Anschließend erhitzt man 30 Min. zum Sieden und filtriert heiß. Das Methanol wird zur Hälfte i. Vak. abdestilliert. Man verdünnt mit Wasser, macht mit Ammoniak alkalisch und schüttelt mit Methylenchlorid aus. Zu dem in wenig Methanol gelösten Rückstand tropft man 0.5 ccm 70proz. Perchlorsäure. Das auskristallisierende Perchlorat des Pukateinbenzyläthers ist chromatographisch nahezu rein (Fließmittel für Kieselgeldünnschichtchromatographie Methylenchlorid mit 6% Methanol; für die Base). Farblose Nadeln aus Methanol/Petroläther, Schmp. 266–269°, Ausb. 100–115 mg (5–6%).

$C_{25}H_{24}NO_3ClO_4$ (485.8) Ber. C 61.80 H 4.98 N 2.88 Gef. C 62.16 H 5.13 N 2.82

(\pm)-11-Hydroxy-1.2-methylenedioxy-aporphin [(\pm)-Pukatein] (16): 200 mg (0.4 mMol) **15** werden unter Erwärmen in 70 ccm Methanol und 30 ccm 0.1 n Perchlorsäure mit 0.2 g Palladium/Kohle (5% Pd) bei Raumtemp. und Atmosphärendruck hydriert. Nach Beendigung der Reaktion wird der Katalysator abgetrennt und Methanol i. Vak. abdestilliert. Man verdünnt mit Wasser, alkalisiert mit Natriumhydrogencarbonat und schüttelt mit Chloroform aus. Das Lösungsmittel wird i. Vak. unter Stickstoff verdampft und der Rückstand aus absol. Äthanol umkristallisiert. Farblose Kristalle vom Schmp. 232–233°, Ausb. 115 mg (98%).

Fließmittel für Kieselgeldünnschichtchromatographie:

- Chloroform/Petroläther/Diäthylamin (9 : 8 : 2),
- Methylenchlorid/Methanol (15.5 : 1),
- Chloroform/Ammoniak (50 : 1).