

Amidomethylierung, Hydroxymethylierung und Formylierung des Glaucins

Nikola Mollov, Stefan Philipov und Hedvina Dutschewska*

Institut für Organische Chemie der Bulgarischen Akademie der Wissenschaften,
1113 Sofia, Bulgarien

Eingegangen am 18. April 1977

Glaucin (1) wird beim Erwärmen in saurem Medium mit *N*-(Hydroxymethyl)acetamid in 3-(Acetamidomethyl)glaucin (2) und 3,11-Bis(acetamidomethyl)glaucin (3) umgewandelt. Unter den gleichen Bedingungen wird mit Formaldehyd 3-(Hydroxymethyl)glaucin (4) gebildet. $K_2Cr_2O_7$ oxidiert 4 zu 3-Formylglaucin (6), das einer Dakin-Umwandlung unterliegt und mit CH_2N_2 zu Thalicsimidin (Purpurein, 8) führt. 1-[2-(*N*-Methylformamido)ethyl]-3,4,6,7-tetramethoxyphenanthren (9) entsteht durch Vilsmeier-Reaktion aus 1.

Amidomethylation, Hydroxymethylation and Formylation of Glaucine

Glaucine (1) reacts with *N*-(hydroxymethyl)acetamide in acidic media to form 3-(acetamidomethyl)glaucine (2) and 3,11-bis(acetamidomethyl)glaucine (3). Treatment with formaldehyde under similar conditions leads to 3-(hydroxymethyl)glaucine (4). 4 can be oxidized to yield 3-formylglaucine (6) which undergoes Dakin's rearrangement, and with CH_2N_2 gives thalicsimidine (purpureine, 8). Vilsmeier reaction with 1 leads to 9.

Im Zusammenhang mit der industriellen Herstellung von Glaucin (1) als Hustenmittel berichteten wir unlängst über die UV-Bestrahlung sowie über Hydrolyse- und Oxidationsveränderungen^{1,2}. Nun untersuchten wir das Verhalten dieses Alkaloids in elektrophilen Substitutionsreaktionen, die zur Herstellung einer Reihe von Derivaten anwendbar sind.

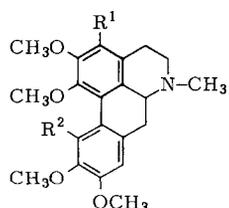
Nach unseren Versuchen zur Bromierung und Nitrierung von Glaucin unter verschiedenen Bedingungen handelt es sich um ein höchst reaktionsfähiges Alkaloid. Daher wandten wir uns mäßigeren elektrophilen Reagentien, wie z. B. Carbeniumionen, zu und studierten die α -Amidomethylierung, Hydroxymethylierung und Formylierung nach *Vilsmeier* von Glaucin.

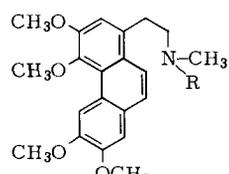
Bekanntlich verläuft die α -Amidomethylierung mit *N*-Hydroxymethylderivaten von Amiden in Anwesenheit von Protonsäuren oder mit *N*-Halogenmethylderivaten derselben Substanz unter der katalytischen Wirkung von Lewis-Säuren³. Unsere Versuche zur α -Amidoalkylierung von Glaucin mit *N*-(Hydroxymethyl)acetamid in Essig- und Schwefelsäure zeigten, daß nach dreistündigem Stehenlassen des Gemisches bei Raumtemperatur zu 82% 3-(Acetamidomethyl)glaucin (2) und zu 1.1% 3,11-Bis(acetamidomethyl)glaucin (3) erhalten werden. Die Konstitutionen 2 und 3 werden durch MS, IR- und NMR-Spektren bewiesen.

¹) A. Orahovats, H. Dutschewska und N. Mollov, C. R. Acad. Bulg. Sci. **26**, 491 (1973).

²) H. Dutschewska, S. Philipov und N. Mollov (noch unveröffentlicht).

³) H. E. Zaugg und W. B. Martin, Org. React. **14**, 52 (1967).

	R ¹	R ²
	1 H	H
	2 CH ₂ -NHCOCH ₃	H
	3 CH ₂ -NHCOCH ₃	CH ₂ -NHCOCH ₃
	4 CH ₂ OH	H
	5 CH ₂ NH ₂	H
	6 CHO	H
	7 OH	H
	8 OCH ₃	H

	R
	9 CHO
	10 CH ₃ CO
	11 H

Tab.: Vergleich von **8** mit Thalicsimidin^{5, 8)}, Purpurein⁶⁾ und *O*-Methylpreocotein⁴⁾

	NMR-Angaben (δ-Werte) in CDCl ₃					Ar-H (8-H)	Ar-H (11-H)
	N-CH ₃	O-CH ₃	O-CH ₃	O-CH ₃	O-CH ₃		
8	2.52 (3H)	3.66 (3H)	3.84 (3H)	3.90 (6H)	3.92 (3H)	6.74 (1H)	7.92 (1H)
Thalicsimidin ^{5, 8)}	2.47 (3H)	3.64 (3H)	3.82 (3H)	3.85 (6H)	3.88 (3H)	6.70 (1H)	7.89 (1H)
Purpurein ⁶⁾	2.54 (3H)	3.71 (3H)	3.88 (3H)	3.91 (6H)	3.94 (3H)	6.77 (1H)	7.95 (1H)
<i>O</i> -Methyl- preocotein ⁴⁾	—	—	—	—	—	—	—

	UV-Angaben		Schmp. (°C)
	λ _{max} (nm)	lg ε	
8	311 (sh), 302, 282	3.97, 4.02, 4.06	126–128 (Ether)
Thalicsimidin ^{5, 8)}	314, 300, 280	4.20, 4.31, 4.39	131–132 (Aceton)
Purpurein ⁶⁾	312 (sh), 303, 282	4.36, 4.33, 4.29	—
<i>O</i> -Methyl- preocotein ⁴⁾	311 (sh), 302, 281	3.98, 4.03, 4.07	—

⁴⁾ M. Shamma, R. J. Shine und B. S. Dudock, *Tetrahedron* **23**, 2887 (1967).⁵⁾ Z. F. Ismailov, M. V. Telezhenetskaja und S. Y. Yunusov, *Khim. Prir. Soedin.* **4**, 136 (1968) [*Chem. Abstr.* **69**, 6758 (1968)].⁶⁾ E. Sonnet und M. J. Jacobson, *J. Pharm. Sci.* **60**, 1254 (1971).⁷⁾ R. J. Borgman, *Synthesis* **1975**, 249.⁸⁾ Kh. O. S. Umarov, M. B. Telezhenetskaja, S. E. Ismailov und S. Y. Yunusov, *Khim. Prir. Soedin.* **6**, 224 (1970) [*Chem. Abstr.* **73**, 63193 (1970)].

Die Hydroxymethylierung des Glaucins zum 3-(Hydroxymethyl)glaucin (**4**) gelingt mit Formaldehyd in Essig- und Salzsäure bei 1 stündigem Erhitzen auf 100 °C, die Konstitution wird durch die Spektren belegt.

Die Konstitution von **2** und **4** wurde wie folgt ermittelt. Beim Erhitzen mit verdünnter Salzsäure (3,5 h auf 100 °C) wird **2** zu 3-(Aminomethyl)glaucin (**5**) hydrolysiert. Durch 48-stündiges Stehenlassen bei Raumtemperatur mit Acetanhydrid wird **5** in **2** rückverwandelt. Behandeln mit wäßriger Natriumnitritlösung wandelt **5** in **4** um. Ferner wird **4** mit Kaliumdichromat in Wasser/Aceton/Schwefelsäure zu **6** oxidiert. Im IR-Spektrum von **6** tritt die CO-Bande bei 1690 cm⁻¹ auf. Im NMR-Spektrum ist die Aldehydgruppe an C-3 als Singulett bei $\delta = 10.24$ zu erkennen. Dieser Aldehyd unterliegt beim Erhitzen mit Wasserstoffperoxid (1,5 h auf 40–45 °C) einer Dakin-Umwandlung zu **7**, das ohne Identifizierung mit Diazomethan zu **8** methyliert wird. In der Literatur ist **8** als Thalicsimidin⁵⁾ und Purpurein⁶⁾ bekannt. Höchstwahrscheinlich sind das identische Verbindungen, jedoch fehlt der direkte Vergleich. Ihre UV- und NMR-Angaben stimmen überein. In der Tab. werden beide Alkaloide sowie das von uns erhaltene verglichen, was den Schluß auf identische Verbindungen zuläßt. Demnach ist die Stellung C-3 im Glaucin für elektrophile Substitution am reaktionsfähigsten. Die Umwandlung von **4** über **7** zu **8** ist ein neuer Weg zur Bildung einer sauerstoff-funktionellen Gruppe an C-3, wobei Glaucin leicht in Thalicsimidin umgewandelt werden kann.

Für Versuche zur Darstellung von **6** durch Formylierung von Glaucin nach Vilsmeier wählten wir Dimethylformamid und POCl₃. Nach 30stündigem Erwärmen auf 70–75 °C wurde jedoch eine mit **6** nicht identische Verbindung gebildet. Im IR-Spektrum liegt eine Bande für tertiäre Amidgruppen bei 1660 cm⁻¹ vor. Dies begründet die Annahme, daß unter diesen Bedingungen keine elektrophile Substitution im Benzolring stattfindet. Vielmehr reagiert das nucleophile Stickstoffatom, wobei das Formamid **9** gebildet wird. Die Reaktion ist der Umwandlung von Aporphinen mit Säurehalogeniden analog⁷⁾. So wandelt sich Glaucin z. B. unter Einwirkung von Acetylchlorid oder Acetanhydrid in das Acetamid **10** um.

Nach Hydrolyse von **10** mit verdünnter Salzsäure wird **11** isoliert, nach DC und IR-Spektrum identisch mit **11** aus der Hydrolyse von **9**. **11** kann auch durch Hydrierung mit LiAlH₄ aus **9** dargestellt werden.

Experimenteller Teil

Die angegebenen Schmelzpunkte wurden im Heizblock bestimmt und sind nicht korrigiert. – IR-Spektren: Unicam SP 200 G, wenn nicht anders vermerkt in CHCl₃. – UV-Spektren: Specord UV VIS, Ethanol. – NMR-Spektren: Jeol 100 MHz, CDCl₃ (TMS als innerer Standard). – MS: LKB-9000. Sämtliche Reaktionen wurden dünnschichtchromatographisch an Kieselgel G (Merck) verfolgt, wobei Petrolether/Chloroform/Aceton/Methanol (4:4:1:1) verwendet wurden; Anfärbung: Dragendorffs Reagenz. – Säulenchromatographie: Aluminiumoxid (neutral, Akt.-St. II) der Firma Reanal (Ungarn).

3-(Acetamidomethyl)glaucin (2) und 3,11-Bis(acetamidomethyl)glaucin (3): Zu einer Lösung von 5.0 g (14 mmol) **1** und 1.4 g (16 mmol) *N*-(Hydroxymethyl)acetamid in 15 ml Eisessig tropft man bei 0 °C unter Rühren 5 ml konz. Schwefelsäure, beläßt 3 h bei Raumtemp., verdünnt anschließend mit Wasser (1:1), alkalisiert mit 20proz. Natronlauge und extrahiert mit Methylenchlorid. Das Lösungsmittel trocknet man über Natriumsulfat, destilliert i. Vak. ab und chromatographiert an

Aluminiumoxid mit Petrolether und Methanol. Mit Ether/2% Methanol eluiert man 4.4 g (73%) **2** als farblose Prismen mit Schmp. 193–194°C (aus Ether/Methanol). Mit demselben Eluens isoliert man weiter 0.08 g (1.1%) **3** in farblosen Prismen mit Schmp. 114–117°C (aus Ethanol). Bei direktem Umkristallisieren des Eindampfrückstandes der Methylenchloridlösung aus Methanol/Ether verbleiben 4.9 g (82%) **2**.

2: IR: 1670, 3450 cm^{-1} . – NMR: $\delta = 1.90$ (3 H, COCH_3), 2.48 (3 H, NCH_3), 2.85, 3.04 (4 H, 2CH_2), 3.63, 3.88 (12 H, 4OCH_3), 4.42 (2 H, CH_2), 5.60 (1 H, NH), 6.74, 7.90 (aromat. H).

$\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_5$ (426.3) Ber. C 67.58 H 7.09

Gef. C 67.76 H 6.79 Molmasse 426 (MS)

3: IR: 1660, 3300, mit Schulter bei 3460 cm^{-1} . – NMR: $\delta = 1.76$, 1.88 (6 H, 2COCH_3), 2.48 (3 H, NCH_3), 2.85, 3.00 (4 H, 2CH_2), 3.29, 3.87, 3.89, 3.90 (12 H, 4OCH_3), 4.00–4.80 (4 H, 2CH_2), 5.95, 6.25 (2 H, 2NH), 6.83 (aromat. H). – Molmasse 497 (MS), berechnet für $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_6$ (497.3).

3-(Hydroxymethyl)glaucin (4): Zur Lösung von 5.0 g (11 mmol) **1** in 24 ml Essig- und 8 ml konz. Salzsäure gibt man 8 ml 30proz. Formaldehydlösung, erwärmt 1 h auf 100°C, kühlt ab, verdünnt mit Wasser (1:1), alkalisiert mit 20proz. Natronlauge und gibt 10 ml Ethanol zu. Man hält das Reaktionsgemisch 1 h bei 100°C, kühlt ab und ethert aus. Die Etherphase trocknet man mit Natriumsulfat und zieht das Lösungsmittel i. Vak. ab. Aus Ether 3.7 g (85%) farblose Nadeln mit Schmp. 161–163°C.

IR (KBr): 3200–3500 cm^{-1} . – NMR: $\delta = 2.50$ (3 H, NCH_3), 2.90, 3.02 (4 H, 2CH_2), 3.62, 3.85, 3.88 (12 H, 4OCH_3), 6.72, 7.90 (aromat. H).

$\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}_5$ (385.2) Ber. C 68.55 H 7.06

Gef. C 68.75 H 7.23 Molmasse 385 (MS)

Hydrolyse von 2 zu 3-(Aminomethyl)glaucin (5): Man erhitzt 5.0 g (12 mmol) **2** in 50 ml konz. Salzsäure und 100 ml Wasser 3.5 h auf 100°C, alkalisiert anschließend mit Ammoniak und ethert aus. Die Etherphase wird über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. bis zur Kristallbildung eingedampft. Man läßt über Nacht bei 0°C stehen, saugt die Kristalle ab und wäscht mit Ether. Aus Ether 4.4 g (88%) farblose Nadeln mit Schmp. 113–115°C.

$\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4$ (384.2) Ber. C 68.73 H 7.34 Gef. C 69.09 H 7.62

Acetylierung von 5: Man löst 0.05 g (0.1 mmol) **5** in 2 ml Acetanhydrid und läßt bei Raumtemp. 48 h stehen, verdünnt anschließend mit Wasser (1:1), alkalisiert mit Ammoniak und extrahiert mit Chloroform. Die Chloroformphase trocknet man mit Natriumsulfat und dampft i. Vak. ein. Der Rückstand ist identisch mit **2** (IR-Spektren und DC-Vergleich).

Diazotierung von 5: Zur Lösung von 0.3 g (0.78 mmol) **5** in 6 ml Essigsäure und einigen Tropfen Wasser tropft man bei 0–5°C unter Rühren während 30 min bei Raumtemp. 0.1 g (1.2 mmol) Natriumnitrit in 2 ml Wasser. Man erwärmt anschließend auf 40–45°C, läßt 1 h stehen, kühlt ab, alkalisiert mit 20proz. Natronlauge und ethert aus. Die Etherphase trocknet man mit Natriumsulfat, zieht das Lösungsmittel i. Vak. ab und chromatographiert den Rückstand an Aluminiumoxid mit Petrolether, Ether und Methanol. Mit Ether/1% Methanol eluiert man 0.1 g (33%) farblose Kristalle mit Schmp. 159–161°C, nach Schmp., IR-Spektrum und DC-Vergleich mit **4** übereinstimmend.

Oxidation von 4 zu 3-Formylglaucin (6): Zur Lösung von 1.0 g (2.6 mmol) **4** in 5 ml 5proz. Schwefelsäure in Aceton und 2 ml Wasser tropft man 1 g (3 mmol) Kaliumdichromat in 10 ml 5proz. Schwefelsäure in Aceton und 5 ml Wasser. Nach 50 min versetzt man bei Raumtemp. mit 1 g $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$, alkalisiert mit Ammoniak und extrahiert mit Chloroform. Die Chloroformphase trocknet man mit Natriumsulfat, dampft i. Vak. ein und chromatographiert den Rückstand an

Aluminiumoxid. Mit Petrolether/30% Ether eluiert man 0.4 g (41%) farblose Prismen von **6** mit Schmp. 122 – 124°C (Ether).

IR (KBr): 1690 cm^{-1} . – NMR: δ = 2.45 (3H, NCH_3), 2.92, 3.15 (4H, 2CH_2), 3.62, 3.88, 3.98 (12H, 4OCH_3), 6.72, 7.92 (aromat. H), 10.42 (1H, CHO).

Umwandlung von 6 nach Dakin und Darstellung von 3-Methoxyglaucin (8): 0.22 g (0.6 mmol) **6** löst man in 3 ml Eisessig und tropft 0.5 ml 30proz. Wasserstoffperoxid zu. Anschließend wird 1.5 h auf 45°C erwärmt, abgekühlt, mit 5 ml Wasser versetzt, mit Ammoniak alkalisiert und ausgeethert. Die Etherphase trocknet man mit Natriumsulfat und dampft i. Vak. ein. Der Rückstand wird an Aluminiumoxid mit Petrolether, Ether und Methanol chromatographiert. Ether/5% Methanol eluiert 0.1 g (47%) **7**. Positive Reaktion auf phenolische OH-Gruppe, IR: 3490 cm^{-1} .

7 löst man in 3 ml Methanol, methyliert mit etherischer Diazomethanlösung innerhalb von 24 h bei Raumtemp., dampft anschließend das Lösungsmittel i. Vak. ein und chromatographiert den Rückstand an Aluminiumoxid mit Pentan/Ether. Aus Ether 0.07 g (32%, bezogen auf **6**) farblose Kristalle (**8**) mit Schmp. 126 – 128°C. UV- und NMR-Angaben s. Tab. 1.

1-[2-(N-Methylformamido)ethyl]-3,4,6,7-tetramethoxyphenanthren (9): Zu 45 ml trockenem Dimethylformamid tropft man innerhalb von 30 min bei –5 bis –10°C 12.5 ml (0.13 mol) Phosphoroxchlorid, rührt 15 min bei Raumtemp., kühlt wiederum auf –5°C ab und tropft während 1 h 5.0 g (14 mmol) trockenes **1** in 50 ml trockenem Dimethylformamid zu. Die rote Lösung erwärmt man 30 h auf 60 – 70°C, kühlt anschließend ab, fügt 150 ml Wasser zu, alkalisiert mit 20proz. Natronlauge und extrahiert mit Chloroform. Die Chloroformphase wäscht man mit Wasser, trocknet mit Natriumsulfat und engt i. Vak. ein. Den Rückstand chromatographiert man an Aluminiumoxid mit Petrolether, Ether und Methanol. Mit Ether/2.5% Methanol eluiert man 2.65 g (49%) **9**, aus Ether farblose Prismen mit Schmp. 154 – 156°C.

IR (KBr): 1660, 3160 cm^{-1} . – NMR: δ = 2.82, 2.94 (3H, NCH_3 , 2 Konformationsisomere), 3.31, 3.58 (4H, 2CH_2), 3.90, 4.00, 4.04, 4.05 (12H, 4OCH_3), 7.56, 7.88 (J 8 Hz, 2 *ortho*-H), 7.08, 7.22 (aromat. H), 7.83, 8.10 (1H, CHO, 2 Konformationsisomere), 9.28 (aromat. H).

1-[2-(N-Methylacetamido)ethyl]-3,4,6,7-tetramethoxyphenanthren (10): Zur Lösung von 0.3 g (0.8 mmol) **1** in 3 ml Acetanhydrid gibt man bei Raumtemp. unter Rühren 0.15 ml Acetylchlorid und erwärmt 3 h auf 100°C. Nach Abkühlen fügt man 10 ml Wasser zu, alkalisiert mit Ammoniak und extrahiert mit CHCl_3 . Die Chloroformphase trocknet man mit Natriumsulfat, dampft i. Vak. ein und nimmt den öligen Rückstand in Ether auf. Aus Ether 0.25 g (73.5%) **10** in farblosen Prismen mit Schmp. 135 – 136°C. IR (KBr): 1680, 3170 cm^{-1} .

1-[2-(Methylamino)ethyl]-3,4,6,7-tetramethoxyphenanthren (11): Man rührt eine Lösung von 0.1 g (0.2 mmol) **10** in 1 ml konz. Salzsäure und 2 ml Wasser 24 h bei 100°C, kühlt das Reaktionsgemisch ab, alkalisiert mit Ammoniak und ethert aus. Die Etherphase trocknet man mit Natriumsulfat und zieht das Lösungsmittel ab. Den Rückstand nimmt man in 1 ml Aceton auf und versetzt mit konz. Salzsäure, wobei ein farbloser Niederschlag gebildet wird. Aus Aceton 0.08 g (86%) **11** in farblosen Kristallen mit Schmp. 253 – 255°C.

11 kann analog aus **9** dargestellt werden oder durch Reduktion mit LiAlH_4 : zu 5 ml trockenem Ether fügt man bei –5 bis 0°C 0.25 g (6 mmol) LiAlH_4 . Der Suspension setzt man 0.15 g (0.4 mmol) **9** in 15 ml trockenem Ether zu. Die Reduktion verläuft innerhalb von 2.5 h bei 40°C. Anschließend wird ausgeethert, eingedampft, in Aceton gelöst und mit einigen Tropfen Salzsäure versetzt. Der gebildete Niederschlag wird filtriert. Aus Aceton 0.04 g (9%) **11** in farblosen Kristallen vom Schmp. 254 – 255°C, übereinstimmend mit **11** aus **9** bzw. **10** (Schmp., IR-Spektren und DC-Vergleich).