

## Notizen

### Reaktionsfähigkeit von Aporphin-Alkaloiden gegenüber Formaldehyd<sup>1)</sup>

Nikola Mollov \* und Stefan Philipov

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

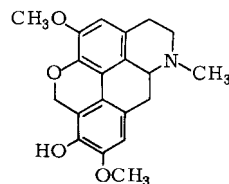
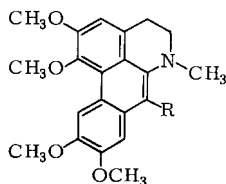
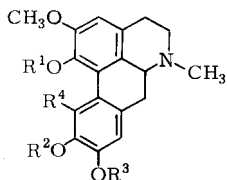
Eingegangen am 10. Mai 1979

#### Reactivity of Aporphine Alkaloids against Formaldehyde<sup>1)</sup>

Glucine (**1**) reacts with formaldehyde in neutral medium to form **4**. As an intermediate **5** is obtained which has a weak enamine character against formaldehyde. Bracteoline (**2**) can be obtained after hydrobromic acid/acetic acid hydrolysis of **1**. Treatment of **2** with formaldehyde in alkaline media leads to **3**, which on heating near the melting point (about 150°C) is converted into **6**. This is a new route for the synthesis of thalphenine-type alkaloids.

Unlängst berichteten wir über das Verhalten von Glucine (**1**) gegenüber Formaldehyd in saurer Lösung, wobei 3-(Hydroxymethyl)glucine gebildet wird<sup>2)</sup>. Gegenstand der vorliegenden Arbeit ist einerseits die Wechselwirkung von Formaldehyd mit **1** in neutralem und andererseits von Bracteolin (**2**) in alkalischem Medium.

Beim Erhitzen von **1** während 24 h auf 100°C in 37proz. Formaldehyd entsteht zu 83% 7-Methyldehydroglucine (**4**). Die Konstitution dieser Verbindung folgt aus den spektroskopischen Daten. Erhitzt man **1** mit Formaldehyd nur 1–2 h auf 100°C, so entsteht außer **1** und **4** noch Dehydroglucine (**5**). **5**, erhalten nach Lit.<sup>3)</sup>, kann unter Einwirkung von Formaldehyd während 8 h bei 100°C zu 70% in **4** umgesetzt werden, was darauf hinweist, daß anfangs **1** zu **5** dehydrogeniert und dieses weiter in **4** umgewandelt wird.



	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
<b>1</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H
<b>2</b>	H	H	CH <sub>3</sub>	H
<b>3</b>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> OH

	R
<b>4</b>	CH <sub>3</sub>
<b>5</b>	H

**6**

Die Dehydrogenierung von **1** mit Formaldehyd verläuft wahrscheinlich nach einem der bekannten Dehydrogenierung mit Chinonen und anderen Carbonylverbindungen ähnlichen Me-

chanismus<sup>3)</sup>. Die Umsetzung von **5** und **4** kann mit dem Enamin-Charakter von **5** erklärt werden. Über analoge Reaktionen des Dehydronuciferins wurde kürzlich berichtet<sup>4,5)</sup>. Die Reaktionsfähigkeit von **5** gegenüber Carbonylverbindungen beschränkt sich auf jene mit stark ausgeprägtem elektrophilem Charakter. Die Reaktion von **1** mit den meisten Carbonylverbindungen verläuft entweder bis zu **5** oder überhaupt nicht.

Bracteolin (**2**) bildet sich nach 8stündigem Erhitzen von **1** auf 130°C in einem Gemisch aus 48proz. Bromwasserstoff und Essigsäure zu 43%. Die Identifizierung erfolgte anhand der UV-, IR- und NMR-Spektren. Die Reaktionsfähigkeit von **2** wurde unter den Bedingungen der Lederer-Reaktion studiert. Nach 2stündigem Erhitzen von **2** auf 50°C in alkalischer Lösung von 37proz. Formaldehyd geht es zu 60% in 11-(Hydroxymethyl)bracteolin (**3**) über. Die IR-, NMR- und MS-Daten stimmen mit der vorgeschlagenen Konstitution von **3** überein. Im Massenspektrum von **3** ist  $M^+ - (H + H_2O)$  der Basis-Peak, womit die leichte Dehydratisierung unter der Bildung einer Methylenoxybrücke erklärt wird. Diese Reaktion verläuft auch präparativ unter der Bildung von Alkaloiden des Thalphenin-Typs<sup>6,7)</sup>. Die beschriebene Umwandlung ist ein neuer synthetischer Weg zur Gewinnung von derartigen Alkaloiden aus Verbindungen mit einer Hydroxylgruppe an C-10.

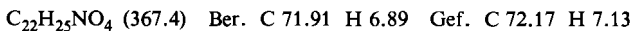
Die Umwandlung von **3** in 1,11-Methylenoxyaporphin (**6**) erfolgt während 30 min bei 150°C im Vakuum zu 70%. Die Konstitution von **6** wird durch die Spektren belegt.

## Experimenteller Teil

Schmelzpunkte: Heizmikroskop nach Kofler, unkorrigiert. – IR-Spektren: Unicam SP 200 G, in KBr. – NMR-Spektren: Jeol 100 MHz,  $CDCl_3$  (TMS als innerer Standard). – MS: Varian Mat. – Sämtliche Reaktionen wurden dünnschichtchromatographisch an Kieselgel G (Merck) verfolgt, wobei für die Verbindungen **1**, **2**, **3** und **6** Petrolether/Chloroform/Aceton/Methanol (4:4:1:1), dagegen für **4** und **5** Ether/Petrolether (4:1) verwendet wurde; Anfärbung: Dragendorffs Reagenz. – Säulenchromatographie: Aluminiumoxid (neutral, Akt.-St. II) der Firma „Reanal“ (Ungarn).

### 7-Methyldehydroglucin (**4**)

a) Man erhitzt die Lösung von 0.35 g **1** in 3 ml 37proz. Formaldehyd 24 h auf 100°C. Nach Abkühlen filtriert man den abgeschiedenen kristallinen Niederschlag ab, wäscht mit Wasser aus, trocknet bei Raumtemp. und kristallisiert aus Ethanol um. Ausb. 2.9 g (83%). – IR:  $1595\text{ cm}^{-1}$ . – NMR:  $\delta = 2.68$  (3H, C-CH<sub>3</sub>), 2.78 (3H, NCH<sub>3</sub>), 3.85, 4.01, 4.06 (12H, 4OCH<sub>3</sub>), 7.08, 7.33, 9.32 (aromat. H). – MS:  $m/e = 367$ .



Dieselben Ausgangssubstanzen werden nur 1–2 h auf 100°C erhitzt. Dünnschichtchromatographisch lassen sich **1**, **4** und **5** nachweisen.

b) Man erhitzt die Lösung von 0.10 g **5**<sup>3)</sup> in 1 ml 37proz. Formaldehyd 8 h auf 100°C. Nach Abkühlen verdünnt man mit 2 ml Wasser, alkalisiert mit Ammoniak und ethert aus. Nach Vertreiben des Lösungsmittels wird der Rückstand aus Ethanol umkristallisiert. Ausb. 70 mg (70%), nach Schmp., DC und IR-Spektren mit **4** identisch.

**Bracteolin (2)**: Zu einer Lösung von 3.0 g (8 mmol) **1** in 36 ml Essigsäure gibt man 7.5 ml 48proz. HBr-Lösung, erhitzt 8 h auf 130°C und läßt bei 0°C kristallisieren. Der Niederschlag wird abfiltriert, mit Essigsäure und Ether gewaschen, bei Raumtemp. getrocknet und durch eine Säule mit Aluminiumoxid filtriert (Eluentien Ether, gesättigt mit Ammoniak, und Methanol). Mit Ether/5% Methanol eluiert man 1.2 g (43%) **2**.

*11-(Hydroxymethyl)bracteolin* (3): Zur Lösung von 1.0 g **2** in 20 ml 10proz. Natronlauge gibt man unter Rühren bei Raumtemp. 6 ml 37proz. Formaldehyd und erhitzt 2 h auf 50°C. Nach Abkühlen bis Raumtemp. versetzt man mit Wasser (1:1) und gesättigter Ammoniumchloridlösung (pH 9–10), wobei ein Niederschlag ausfällt. Anschließend wird abfiltriert, getrocknet, das Filtrat 2mal mit Chloroform extrahiert und bis zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird mit dem Niederschlag vereinigt. Man löst in Ethanol, reinigt mit Aktivkohle, filtriert und dampft bis zur Kristallbildung ein. Nach Ausscheiden der Kristalle bei 0°C wird abfiltriert und getrocknet. Ausb. 0.63 g (60%), Schmp. 142–144°C (aus Ethanol). – IR: 3200–3500 cm<sup>-1</sup>. – NMR:  $\delta$  = 3.82 (6H, 2OCH<sub>3</sub>), 4.55 (2H, CH<sub>2</sub>OH,  $J_{\text{gem}}$  = 14 Hz), 6.68, 6.91 (2 arom. H). – MS:  $m/e$  = 357.

C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>5</sub> (357.4) Ber. C 67.21 H 6.49 Gef. C 67.52 H 6.30

*1,11-Methylenoxyaporphin* (6): 0.10 g **3** erhitzt man 30 min auf 150°C i. Vak. (12–16 Torr), kühlt anschließend bis auf Raumtemp. ab und kristallisiert aus Ether um. Ausb. 65 mg (70%), Schmp. 112–114°C. – IR: 3400 cm<sup>-1</sup>. – NMR:  $\delta$  = 2.50 (3H, NCH<sub>3</sub>), 3.80 (6H, 2OCH<sub>3</sub>), 5.15 (2H, OCH<sub>2</sub>,  $J_{\text{gem}}$  = 21 Hz), 6.40 und 6.60 (2H, arom.). – MS:  $m/e$  = 339.

C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub> (339.4) Ber. C 70.78 H 6.24 Gef. C 70.51 H 6.01

## Literatur

- 1) Vorgetragen auf dem XI. IUPAC Symposium über Chemie der Naturprodukte in Varna, Bulgarien, 1978.
- 2) N. Mollov, S. Philipov und H. Dutschewska, Chem. Ber. **111**, 554 (1978).
- 3) N. Mollov und S. Philipov, XI. IUPAC Symposium on Chemistry of Natural Products **2**, 371 (1978).
- 4) J. M. Saa und M. P. Cava, J. Org. Chem. **42**, 347 (1977).
- 5) J. M. Saa und M. P. Cava, J. Org. Chem. **43**, 1096 (1978).
- 6) M. Shamma, J. L. Moniot, S. Y. Yao und J. A. Stanko, J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1972**, 408.
- 7) M. Shamma und D.-Y. Hwang, Heterocycles **1**, 31 (1973).

[160/79]