

Herrn Professor Dr. TH. WAGNER-JAUREGG danke ich herzlich für die Unterstützung dieser Arbeit und nützliche Ratschläge. Herrn Dr. ERICH HÄBERLI und Herrn PETER BLASER danke ich für die Ausführung der Mikroanalysen. Herrn Ing. RUDOLPH HUNZIKER bin ich für die Ausführung mehrerer Hochdruckreaktionen zu Dank verpflichtet.

#### ZUSAMMENFASSUNG

Die Aminolyse von 2,4,5-Trichlor-1-nitro-benzol (I) mit Ammoniak bei 115° liefert neben 1-Amino-4,5-dichlor-2-nitro-benzol (II) auch 1,5-Diamino-4-chlor-2-nitro-benzol (IV), das rein isoliert und, nach Reduktion der Nitrogruppe, in 5(6)-Amino-6(5)-chlor-benzimidazol übergeführt werden konnte.

II gibt durch Umsatz mit nucleophilen Reagentien (Amine, Alkoholate) in 4- und 5-Stellung ungleich substituierte *o*-Nitrilaniline (VI, XII), welche durch Reduktion die entsprechenden 4,5-unsymmetrisch substituierten *o*-Phenylendiamine liefern. Zwei solche *o*-Phenylendiamine wurden in die entsprechenden 5,6-unsymmetrisch substituierten Benzimidazole, bzw. die analogen Chinoxaline überführt.

Aus dem *o*-Nitrilanilin VIIb wurde nach SANDMEYER-WALSH 1,4-Dichlor-2-nitro-5-dimethylamino-benzol (VIII) hergestellt, in dem das der Nitrogruppe benachbarte Chloratom in aktivierter Form vorliegt.

Forschungsabteilung der SIEGFRIED AKTIENGESELLSCHAFT, Zofingen

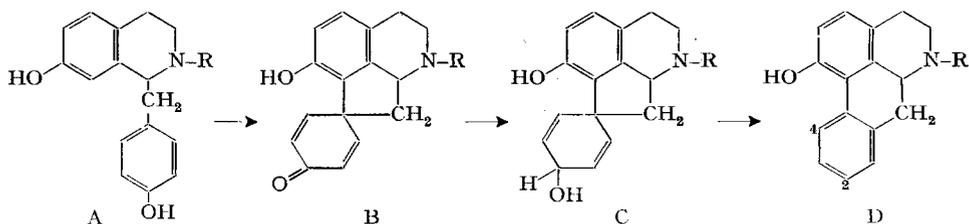
### 198. Pronuciferin, ein Benzylisochinolin-Alkaloid mit *para*-Cyclohexadienon-Gruppierung

Vorläufige Mitteilung

von **Karl Bernauer**

(27. VI. 63)

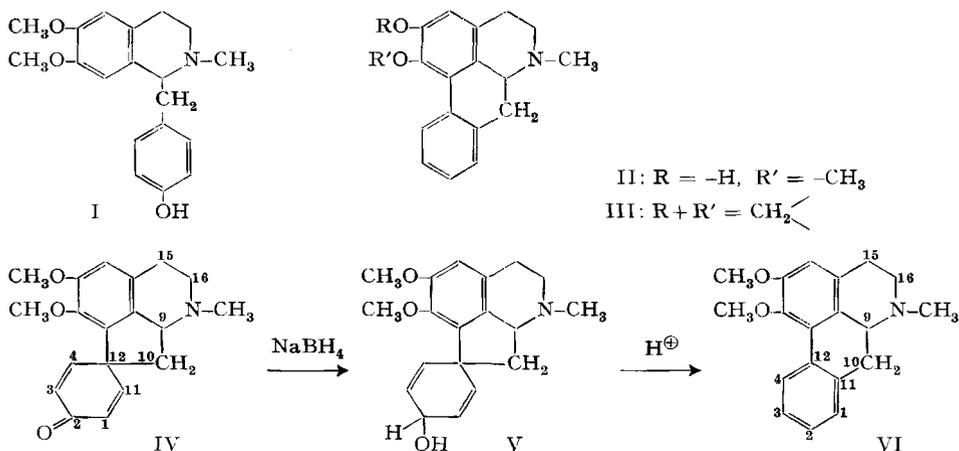
Nach BARTON & COHEN<sup>1)</sup> kann man sich Aporphin-Alkaloide (D), die keine Sauerstoff-Funktionen in der 2- oder 4-Stellung besitzen, durch Phenoloxydation aus Alkaloiden vom 1-(*p*-Hydroxybenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-7-hydroxy-isochinolin-Typ (A) entstanden denken. Die von der Theorie geforderten Zwischenstufen dieses Biosyntheseweges, nämlich *p*-Cyclohexadienone des Typs B und die entsprechenden sek. Alkohole (Typ C), sind bisher nicht bekannt geworden.



Im asiatischen Lotus, *Nelumbo nucifera* GAERTN., kommen nebeneinander das Alkaloid Armepavin (I) als Derivat des Typs A und die Alkaloide Nornuciferin (II),

<sup>1)</sup> D. H. R. BARTON & T. COHEN, Festschrift Arthur Stoll, Basel 1957, 117 ff.

Roemerin (III) und Nuciferin (VI) als Derivate des Typs D. vor<sup>2)</sup>. Bei einer sorgfältigen chromatographischen Auftrennung der nichtphenolischen Alkaloide aus den Keimblättern dieser Pflanze konnte nun ein Alkaloid des Typs B isoliert werden. Diese Verbindung soll Pronuciferin genannt werden, da sie in Nuciferin (VI) übergeführt werden kann und entweder eine direkte biosynthetische Vorstufe dieses Alkaloids oder ein Derivat einer solchen darstellt.



Pronuciferin, C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>, Smp. 127–129°,  $[\alpha]_D^{25} = +99,0 \pm 0,2^\circ$  ( $c = 0,205$ , Chloroform), resp.  $+105,8 \pm 0,2^\circ$  ( $c = 0,410$ , Äthanol),  $pK_{MCS}^* = 6,1 \pm 0,1$ , besitzt eine N-Methyl- und zwei O-Methyl-Gruppen. In seinem IR.-Spektrum (KBr und CHCl<sub>3</sub>) finden sich keine NH- oder OH-Banden. Banden bei 6,04, 6,12 und 6,20  $\mu$  (KBr), resp. 6,04 und 6,18  $\mu$  (CHCl<sub>3</sub>) weisen darauf hin, dass das dritte Sauerstoffatom des Pronuciferins in einer *p*-Cyclohexadienon-Gruppierung vorliegt<sup>3)</sup>. Mit dieser Annahme steht auch das UV.-Spektrum der Verbindung in Einklang ( $\lambda_{max}^{E^{10H}}$  230 und 282  $m\mu/\epsilon$  28800 und 2960), welches grosse Ähnlichkeit mit der Spektralkurve aufweist, die man durch Addition der Spektren von Homoveratrylamin und 4-Methyl-4-allyl-cyclohexa-2,5-dien-1-on<sup>4)</sup> erhält. Ferner schliesst das UV.-Spektrum für Pronuciferin eine *ortho*-Cyclohexadienon-Gruppierung aus, da eine solche ein UV.-Maximum bei 300–310  $m\mu$  ( $\epsilon \approx 5000$ ) verursachen müsste<sup>5)</sup>.

Durch Reduktion mit NaBH<sub>4</sub> in Äthanol wird Pronuciferin in einen – bisher nicht kristallisiert erhaltenen – Alkohol umgewandelt. Dieser liefert beim Behandeln mit verdünnter Mineralsäure ein Umlagerungsprodukt, welches sich im Dünnschichtchromatogramm, durch Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt, UV.- und IR.-Spektrum als mit natürlichem (–)-Nuciferin identisch erweist. Daraus und aus den

<sup>2)</sup> H. R. ARTHUR & H. T. CHEUNG, J. chem. Soc. 1959, 2306; M. TOMITA & H. FURUKAWA, J. Pharm. Soc. (Japan) 82, 1458 (1962), und vorausgehende Arbeiten derselben Reihe.

<sup>3)</sup> Vgl. R. BARNER, J. BORGULYA, G. PROCTOR & H. SCHMID, Chimia 15, 492 (1961).

<sup>4)</sup> Der Verfasser dankt Herrn Dr. BORGULYA, Chem. Inst. Univ. Zürich, für die Überlassung des UV.-Spektrums dieser Substanz.

<sup>5)</sup> Vgl. z. B. D. Y. CURTIN & R. J. CRAWFORD, J. Amer. chem. Soc. 79, 3156 (1957); D. Y. CURTIN, R. J. CRAWFORD & M. WILHELM, *ibid.* 80, 1391 (1958).

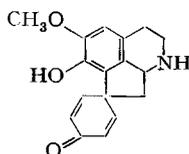
oben angegebenen Daten ergibt sich für Pronuciferin Konstitution IV<sup>5a)</sup>, und für sein Natriumborhydrid-Reduktionsprodukt Konstitution V<sup>6)</sup>.

Das NMR.-Spektrum<sup>7)</sup> des Pronuciferins steht mit Konstitution IV in Einklang. Man findet Signale für die N- bzw. O-Methylprotonen bei 2,41, resp. 3,57 und 3,78 ppm. Das isolierte aromatische Proton erscheint als scharfe Bande bei 6,58 ppm (1 H). Die Signale der vier Protonen der Dienongruppierung treten in zwei Gruppen von 6,1 bis 6,5 und von 6,7 bis 7,1 ppm auf (zus. 3,9 H<sup>8)</sup>). Die Protonen an C-9, C-10, C-15 und C-16 liefern einen nicht analysierbaren Signalkomplex im Bereich von 1,8 bis 3,5 ppm (zus. mit den Protonen der N-Methylgruppe 10,7 H).

Die Auffindung und Aufklärung des Pronuciferins (IV) kommt einem Beweis der oben erwähnten Hypothese von BARTON & COHEN<sup>1)</sup> gleich.

Chemische Forschungsabteilung der  
F. HOFFMANN-LA ROCHE & Co., AG., Basel

<sup>5a)</sup> *Anmerkung bei der Korrektur:* Prof. D. H. R. BARTON und Dr. G. W. KIRBY haben dem Verfasser freundlicherweise brieflich mitgeteilt, daß sie in Zusammenarbeit mit Prof. L. J. HAYNES und Dr. K. L. STUART für das Alkaloid Crotonosin (vgl. J. chem. Soc. 1963, 1784, 1789) die folgende Struktur abgeleitet haben:



Pronuciferin ist demnach N,O-Dimethyl-crotonosin und identisch mit der Base A von HAYNES & STUART (*loc. cit.*).

- <sup>6)</sup> V stellt wahrscheinlich ein Gemisch der beiden denkbaren epimeren Alkohole dar.  
<sup>7)</sup> 60 MHz, in CDCl<sub>3</sub>, interner Standard Tetramethylsilan (0 ppm). Integration bezogen auf das Signal einer OCH<sub>3</sub>-Gruppe bei 3,78 ppm.  
<sup>8)</sup> Die NMR.-Spektren symmetrischer *p*-Cyclohexadienone, in welchen nur zwei Arten von Dienonprotonen vorkommen, sind von W. VON PHILIPSBORN (Habilitationsschrift, Zürich 1962) untersucht worden. In Pronuciferin liegen wegen des Asymmetriezentrums an C-9 vier verschiedene Dienonprotonen vor. Eine eingehende Analyse dieses Systems wird von Dr. W. VON PHILIPSBORN veröffentlicht werden.