

SUMMARY

First isolation of the isoquinolinedienone alkaloid Pronuciferine (I), and of the noraporphine alkaloid Anonaine (V), besides the aporphines Nuciferine (II), Roemerine (III), and 5-Methoxy-6-hydroxy-aporphine (IV), from cotyledons of *Nelumbo nucifera* GAERTN. (Asiatic Lotus) is described.

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

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] K. BERNAUER, *Helv.* **46**, 1783 (1963).
- [2] K. BERNAUER, *Chimia* **17**, 392 (1963).
- [3] MASAO TOMITA, Y. WATANABE, MASATSUGU TOMITA & H. FUKUKAWA, *J. pharmac. Soc. Japan* **81**, 469 (1961).
- [4] S. M. KUPCHAN, B. DASGUPTA, E. FUJITA & M. L. KING, *Tetrahedron* **19**, 227 (1963).
- [5] H. R. ARTHUR & H. T. CHEUNG, *J. chem. Soc.* **1959**, 2306.
- [6] M. P. CAVA, K. NOMURA, R. H. SCHLESSINGER & K. T. BUCK, B. DOUGLAS, R. F. RAFFAUF & J. A. WEISBACH, *Chemistry & Ind.* **1964**, 282.
- [7] N. TRIMURTI, *J. Indian Inst. Sci.* **7**, 232 (1924) (*Chem. Zbl.* **1925**, I, 679).
- [8] F. R. REYES & A. C. SANTOS, *Philippine J. Sci.* **44**, 409 (1931) (*Chem. Zbl.* **1931**, II, 247).
- [9] A. C. SANTOS, *Philippine J. Sci.* **43**, 561 (1930) (*Chem. Zbl.* **1931**, I, 1299).
- [10] G. BARGER & G. WITNAUER, *Helv.* **22**, 1036 (1939).
- [11] H. G. BOIT, *Ergebnisse der Alkaloid-Chemie bis 1960*, Berlin 1961, S. 264.

237. Konstitution und Reaktionen des (+)-Pronuciferins

3. Mitteilung über natürliche und synthetische Isochinolinderivate¹⁾

von **Karl Bernauer**

(24. IX. 64)

(+)-Pronuciferin (V), dessen Isolierung aus den Keimblättern des asiatischen Lotus, *Nelumbo nucifera* GAERTN., in der voranstehenden Arbeit [1] beschrieben ist, zeichnet sich dadurch aus, dass in ihm die Strukturelemente der Benzylisochinolin-Alkaloide zu dem neuartigen Ringgerüst eines (1,2,3,7,8,8a-Hexahydro-cyclopent-[ij]isochinolin)-7-spiro-1'-(cyclohexa-2',5'-dien-4'-ons) verknüpft sind. Verbindungen dieses Typs, für welche kürzlich die Sammelbezeichnung Proaporphine vorgeschlagen worden ist [2] [3], sind von BARTON & COHEN schon 1957 als biosynthetische Vorstufen von solchen Aporphin-Alkaloiden postuliert worden, welchen Sauerstofffunktionen in 2- oder 4-Stellung fehlen [4].

Neben (+)-Pronuciferin (V), dessen Identität mit der «Base A» von HAYNES & STUART [5] durch direkten Vergleich der Substanzen bestätigt werden konnte [6] [7]²⁾ und das auch in *Stephania glabra* entdeckt worden ist [2], und dem etwa gleichzeitig als Proaporphin erkannten Crotonosin (I) aus *Croton linearis* JACQ. [7] [5] [8] sind in der Zwischenzeit drei weitere Alkaloide des

¹⁾ 2. Mitteilung [1] voranstehend. – Die Zahlen in eckigen Klammern verweisen auf das Literaturverzeichnis, S. 2128.

²⁾ Der Verfasser dankt Herrn Dr. G. W. KIRBY und Herrn Dr. K. L. STUART für die Überlassung von «Base A».

gleichen Typs gefunden bzw. in ihrer Konstitution aufgeklärt worden, nämlich Glaziovin (II) aus *Ocota glaziovii* [9], Stepharin (III) aus *Stephania glabra* [2] und Fugapavin (IV) aus *Papaver fugax* [3] [10]³⁾.

Synthetisch sind Verbindungen mit Proaporphin-Skelett erstmals von BATTERSBY & BROWN [12] durch Dehydrierung von 1-(3'-Methoxy-4'-hydroxy-benzyl)-1, 2, 3, 4-tetrahydro-2-methyl-6-methoxy-7-hydroxy-isochinolin in geringer Ausbeute erhalten worden. Über eine Total-synthese des DL-Pronuciferins hat der Verfasser kürzlich berichtet [13].

Konstitution und Reaktionen des (+)-Pronuciferins (V), welche bisher nur in Kurzmitteilungen behandelt worden sind [6] [14] [2], werden nachfolgend ausführlich besprochen.

Die wichtigsten analytischen Daten der (+)-Pronuciferin-Base sind bereits in der Arbeit [6] zusammengestellt. Das Molekulargewicht der Base liess sich massenspektroskopisch bestätigen. Das Alkaloid gibt ein gut kristallisierendes Hydrochlorid, $C_{19}H_{21}O_3N$, HCl, H_2O , und ein Methojodid, $C_{20}H_{24}O_3N^{\oplus}J^{\ominus 4)}$. Mit Hydroxylamin-hydrochlorid in Pyridin entsteht aus V ein Oxim-hydrochlorid, $C_{19}H_{22}O_3N_2$, HCl, H_2O . Die damit nachgewiesene Carbonylgruppe liegt in einer Cyclohexa-2,5-dien-1-on-Gruppierung vor, wie sich aus folgenden Befunden ergibt:

1. Im IR.-Spektrum findet man starke Banden bei 6,04, 6,12 und 6,20 μ (KBr), bzw. 6,04 und 6,18 μ ($CHCl_3$)⁵⁾.

2. Das UV.-Spektrum von V (Äthanol) zeigt Maxima bei 230 $m\mu$ ($\log \epsilon = 4,41$) und 282 $m\mu$ ($\log \epsilon = 3,49$)⁶⁾. Addiert man zum Vergleich die UV.-Spektren von Homoveratrylamin und 4-Methyl-4-allyl-cyclohexa-2,5-dien-1-on, so erhält man eine ähnliche Kurve mit Maxima bei 230 $m\mu$ ($\log \epsilon = 4,30$) und 276 $m\mu$ ($\log \epsilon = 3,48$). Eine 2,4-Cyclohexadien-1-on-Gruppierung ist ausgeschlossen, da eine solche ein UV.-Maximum im Bereich 300–310 $m\mu$ ($\log \epsilon \approx 3,7$) zeigen sollte [16].

3. Das NMR.-Spektrum⁷⁾ des Pronuciferins zeigt im «Aromatenbereich» Signale für 5 Protonen. Eine scharfe Bande bei 6,58 ppm (1 H) rührt von dem aromatischen Proton an Ring A her. Zwei Bandengruppen von 6,1 bis 6,5 und von 6,7 bis 7,1 ppm (zus. 3,9 H) können 4-Protonen einer Dienon-Gruppierung, die einen asymmetrischen Substituenten trägt, zugeordnet werden⁸⁾.

4. Bei der katalytischen Hydrierung mit Platin in Eisessig nimmt V 3 Mol. H_2 auf und geht in das Cyclohexanolderivat VIII über. Die angegebene Konfiguration der OH-Gruppe folgt aus Modellbetrachtungen^{9) 9a)}.

5. Die Dienon-Carbonylgruppe in V kann selektiv reduziert werden, und zwar mit Natriumborhydrid oder Lithiumaluminiumhydrid. Die Reaktion verläuft nicht ste-

³⁾ Nach [11] ist Fugapavin identisch mit dem Alkaloid Mecambrin aus *Meconopsis cambrica*.

⁴⁾ Vgl. [5].

⁵⁾ Vgl. [15].

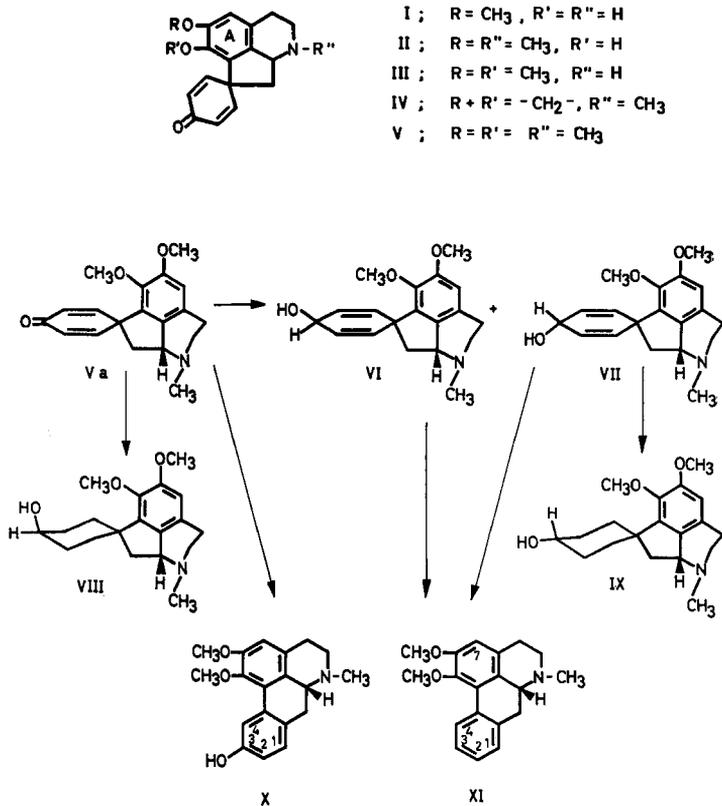
⁶⁾ Neue Messwerte; das früher gemessene Präparat [6] war etwas weniger rein.

⁷⁾ 60 MHz, in $CDCl_3$, interner Standard Tetramethylsilan (0 ppm).

⁸⁾ W. v. PHILIPSBORN, Helv., in Vorbereitung.

⁹⁾ Sterische Abschirmung der «Oberseite» des Dienonrings hauptsächlich durch die beiden Methoxygruppen (vgl. Stereoformel Va). Das Epimere VIII (OH axial) ist auch zu erwarten, wenn ein Cyclohexanonderivat als Zwischenprodukt auftritt (vgl. [17]). Die Hydrierung ist rasch und fast völlig stereospezifisch.

^{9a)} Anmerkung bei der Korrektur: Das dem Antipoden VIII entsprechende Racemat wurde inzwischen synthetisiert. Der Syntheseweg und das NMR.-Spektrum des Racemats bestätigen die Stereoformel VIII.

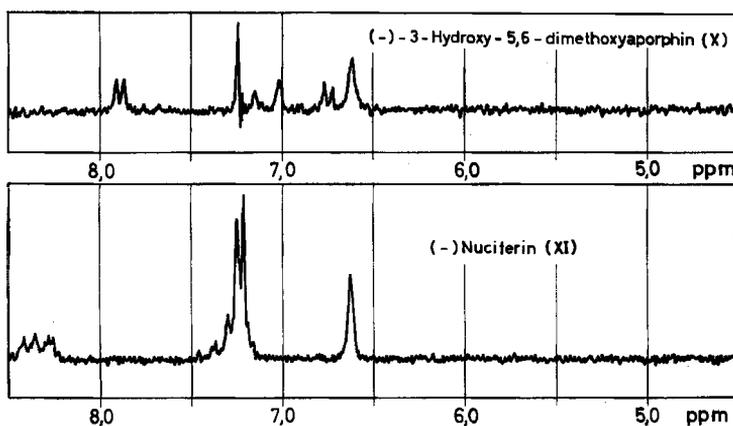


reospezifisch. Die epimeren Dienole VI und VII lassen sich chromatographisch trennen. Jedoch ist nur eine der beiden Verbindungen kristallisiert. Dieser ist die Stereoformel VII zuzuordnen, da sie bei der katalytischen Hydrierung unter Aufnahme von 2 Mol. Wasserstoff in ein von VIII verschiedenes Cyclohexanolderivat, d. h. in den epimeren Alkohol IX, übergeht. Für das amorphe Dienol folgt Formel VI¹⁰. – Beide Dienole VI und VII liefern mit Säure durch Dienol-Phenol-Umlagerung (–)-Nuciferin (XI).

Die letzterwähnte Umwandlung beweist für Pronuciferin die komplette Struktur V. Wie nach dieser Struktur zu erwarten, kann das Alkaloid durch Dienon-Phenol-Umlagerung in ein Hydroxyaporphin übergeführt werden: Bei 20stündigem Erwärmen mit 3 N Schwefelsäure auf 70° entsteht aus (+)-Pronuciferin (–)-3-Hydroxy-5,6-dimethoxy-aporphin (X). Die Aporphin-Struktur dieser Verbindung ergibt sich aus UV.- und IR.-Spektren (exp. Teil) und wird durch das NMR.-Spektrum⁷) gesichert. NMR.-spektroskopisch lässt sich auch die Lage der Hydroxylgruppe ableiten, wobei man zweckmässig (–)-Nuciferin (XI) als Vergleichssubstanz heranzieht (Figur).

¹⁰) Aus VI entsteht bei der (sehr langsamen) katalytischen Hydrierung wie zu erwarten der Alkohol VIII. Das Hydrierungsprodukt konnte in diesem Fall aus Substanzmangel nur dünnschichtchromatographisch identifiziert werden.

Das NMR.-Spektrum dieses Alkaloids zeigt im Aromatenbereich drei Signale: Ein Singlett bei 6,61 ppm von dem H-Atom an C-7 herrührend; ferner ein bei 7,25 ppm zentriertes Multipllett, das den Protonen an C-1, C-2 und C-3 zuzuordnen ist. Das Signal des Protons an C-4 schliesslich erscheint als Multipllett bei 8,35 ppm. Diese Lage, entfernt von den Signalen der anderen Aromatenprotonen¹¹⁾, erklärt sich aus der Tatsache, dass die Ebenen der Ringe A und D nur wenig gegeneinander geneigt sind und dass daher das Proton an C-4 dem Shielding-Effekt des Ringes A ausgesetzt ist. – Dank diesem Effekt lässt sich im Säureisomerisierungsprodukt X des Pronuciferins ein Dublett bei 7,90 ppm mit $J = 3$ Hz dem Proton an C-4 zuordnen. Die Kupplungskonstante entspricht *meta*-Kupplung; die Verschiebung um 0,45 ppm nach niedrigeren Frequenzen verglichen mit dem entsprechenden Signal des (–)-Nuciferins ist bei *ortho*-ständiger Hydroxylgruppe zu erwarten. D.h. beides, Kupplungskonstante und chemische Verschiebung des Protons an C-4, zeigt, dass die Hydroxylgruppe in X an C-3 haftet. Die Kupplungskonstante von 3 Hz findet sich ein zweites Mal in einem bei 6,76 ppm zentrierten Quartett, verursacht durch das Proton an C-2. Die zweite Kupp-



NMR.-Spektren von (–)-3-Hydroxy-5,6-dimethoxy-aporphin (X) und von (–)-Nuciferin (XI)

lungskonstante von ~ 7 Hz dieses zur Hälfte von dem Signal des C-7-Protons überlagerten Quartetts ist der Ausdruck der *ortho*-Kupplung mit dem Proton an C-1, dessen Signal bei 7,08 ppm zentriert ist.

CAVA und Mitarbeiter haben (+)-Pronuciferin durch Reduktion mit Natrium in flüssigem Ammoniak in D-(–)-Armepavin übergeführt [2]. Aus dieser Korrelation folgen die in den Formeln Va bis IX angegebenen absoluten Konfigurationen. Da bei den oben erwähnten Übergängen aus der Proaporphin- in die Aporphin-Reihe das Asymmetriezentrum nicht berührt wird, sind auch (–)-3-Hydroxy-5,6-dimethoxyaporphin (X) und (–)-Nuciferin (XI) an D-(–)-Armepavin angeschlossen. Alle Verbindungen V bis XI gehören also der D-Reihe an.

Der Verfasser dankt Herrn CH. JENNY für die Ausführung der Versuche, der Abteilung für Physik und Physikalische Chemie der Firma F. HOFFMANN-LA ROCHE & Co. AG. (Leitung Dr. M. KOFLER) für die Aufnahme und Interpretation von UV-, IR-, NMR.- und Massenspek-

¹¹⁾ Vgl. [3], S. 73.

tren, dem Mikroanalytischen Laboratorium der Firma (Leitung Dr. A. DIRSCHERL) für Analysen und Mikrohydrierungen. Herrn P.D. Dr. W. v. PHILIPSBORN, Zürich, sei auch an dieser Stelle für wertvolle NMR.-spektroskopische Untersuchungen gedankt.

Experimenteller Teil¹²⁾

1. (+)-*Pronuciferin-hydrochlorid*: 62 mg (+)-Pronuciferin werden mit 2 ml 0,1N Salzsäure versetzt. Die Lösung dampft man im Vakuum ein. Der Rückstand liefert beim Umlösen mit Äthanol-Äther 62 mg farbloser Nadeln, die nach Trocknen bei 70° an der Luft äquilibriert werden. Zers. unscharf ab 190°. $[\alpha]_D^{20} = +101,7^\circ \pm 2^\circ$ (Wasser, $c = 0,206$). UV.-Maxima (Äthanol) bei 229 $m\mu$ ($\log \epsilon = 4,40$) und 278 $m\mu$ ($\log \epsilon = 3,42$).

$C_{19}H_{21}O_3N$, HCl, H_2O	Ber. C 62,38	H 6,61	Cl 9,69%
(365,87)	Gef. „ 62,82	„ 6,85	„ 9,78%

2. *Methojodid des (+)-Pronuciferins*: 45 mg (+)-Pronuciferin werden mit 0,5 ml Methyljodid und einem Tropfen Methanol zuerst gelinde erwärmt und dann 6 Std. bei Zimmertemperatur stehengelassen. Anschliessend dampft man ein und kristallisiert den Rückstand einmal aus Äthanol-Äther und einmal aus Methanol-Äther um: 38 mg farblose Kristalle, Smp. 244–245° (Zers.).

$C_{20}H_{24}O_3NJ$ (453,32)	Ber. C 52,99	H 5,34	J 28,00%	Gef. C 53,16	H 5,22	J 28,09%
------------------------------	--------------	--------	----------	--------------	--------	----------

3. (+)-*Pronuciferinoxim-hydrochlorid*: 153 mg (+)-Pronuciferin, 50 mg Hydroxylamin-hydrochlorid und 3 ml Pyridin werden zusammen kurz erwärmt und dann 48 Std. bei Zimmertemperatur belassen. Man dampft im Vakuum zur Trockne und kristallisiert den Rückstand aus Äthanol und ein zweites Mal aus Methanol-Äther. Nach Trocknen im Vakuum erhält man 139 mg Substanz, die sich unscharf ab 210° zersetzt. Man trocknet 24 Std. bei 80° im Hochvakuum und äquilibriert dann die sehr hygroskopische Substanz an der Luft. Zers. unscharf ab 210°.

$C_{19}H_{22}O_3N_2$, HCl, H_2O	Ber. C 59,92	H 6,62	Cl 9,31%
(380,87)	Gef. „ 59,93	„ 6,69	„ 9,16%

4. *Katalytische Hydrierung von (+)-Pronuciferin: Hexahydropronuciferin (VIII)*. – a) *Mikrohydrierung*: 14,49 mg Substanz werden in 4 ml Eisessig mit Platin aus 18 mg PtO_2 (ADAMS) bei 25,3° und 727 Torr H_2 -Partialdruck hydriert. Nach 35 Min. und Aufnahme von 3,68 ml H_2 (entspr. 3,09 Mol.) ist die Wasserstoffaufnahme beendet.

b) *Isolierung von Hexahydropronuciferin (VIII)*: 155,7 mg Substanz werden ähnlich wie oben angegeben mit Platin aus 50 mg PtO_2 (ADAMS) bis zur Volumenkonstanz hydriert. Man filtriert vom Katalysator ab und wäscht mit Methanol nach. Filtrat und Waschflüssigkeit werden zusammen im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird in wenig Wasser gelöst und die Lösung mit Ammoniak auf pH 8–9 gebracht, worauf erschöpfend mit Methylchlorid ausgeschüttelt wird. Die Auszüge werden zusammen eingedampft. Den Rückstand nimmt man in 5 ml 0,1N Salzsäure auf und dampft erneut ein. Das *Hydrochlorid* wird 2mal aus Äthanol-Äther umgelöst und getrocknet: 51 mg farblose Kristalle, Smp. 253–254°.

$C_{19}H_{27}O_3N$, HCl (353,90)	Ber. C 64,49	H 7,98	N 3,96%	Gef. C 64,47	H 8,00	N 3,80%
-----------------------------------	--------------	--------	---------	--------------	--------	---------

UV.-Spektrum (Äthanol): Schulter bei 225 $m\mu$ ($\log \epsilon = 3,95$), Minimum bei 253 $m\mu$ ($\log \epsilon = 2,70$), Maximum bei 280 $m\mu$ ($\log \epsilon = 3,29$).

5. *Die isomeren Dihydropronuciferine (VI) und (VII)*: 500 mg V werden wie unter 8 b) angegeben mit $LiAlH_4$ reduziert. Die ätherische Lösung wird, nachdem V im Dünnschichtchromatogramm (DC.) nicht mehr nachweisbar ist, unter N_2 auf Eiswasser getropft. Man äthert die Wasserphase 9mal aus. Die vereinigten Ätherlösungen geben nach Trocknen mit Natriumsulfat 518 mg Eindampfrückstand. Nach Vorversuchen wird die Substanz an 21 Aluminiumoxid-Platten (Format 20 × 60 cm, Schichtdicke 0,25 mm, Laufstrecke 16 cm) mit Methylchlorid + 3 Vol.-% Methanol chromatographiert. Es werden 3 Zonen getrennt mit Äther eluiert. Zone 1 ($R_f \approx 0,44$) liefert 114 mg einheitlicher Substanz, die jedoch auch nach erneuter chromatographischer Reini-

¹²⁾ Analysensubstanzen wurden, wenn nicht anders vermerkt, bei 70–100° im Hochvakuum über P_2O_5 getrocknet. Smp. mit dem Smp.-Mikroskop bestimmt.

gung nicht zur Kristallisation gebracht werden kann (= *Dienol VI*). Zone 2 ($R_f \approx 0,38$) gibt 50 mg Eluat. Kristallisation aus Äther liefert 31 mg Substanz, Smp. 138–141°. Zone 3 ($R_f \approx 0,30$) liefert 70 mg Eluat und daraus 36 mg Kristallinat, Smp. 142–144°, identisch mit der Substanz aus Zone 2 (= *Dienol VII*).

$C_{19}H_{23}O_3N$ (313,38) Ber. C 72,82 H 7,40 N 4,47% Gef. C 72,28 H 7,47 N 4,46%

UV.-Maximum (Äthanol) bei 287 $m\mu$ ($\log \epsilon = 3,37$); $\nu(O-H)$ bei 2,78 μ ($CHCl_3$); 3,17 μ (KBr).

Beide Verbindungen VI und VII gehen beim Behandeln mit verd. Mineralsäure in (-)-Nuciferin (XI) über.

6. *Katalytische Hydrierung des Dienols VII: isomeres Hexahydropronuciferin (IX)*: 25,36 mg Substanz werden in 4 ml Eisessig mit Platin aus 20 mg PtO_2 (ADAMS) bei 22,5° und 729 Torr H_2 -Partialdruck hydriert. Nach 20 Min. und Verbrauch von 3,75 ml H_2 (entspr. 1,83 Mol.) ist die Wasserstoffaufnahme beendet. Die Lösung wird filtriert und der Katalysator mit Methanol ausgewaschen. Filtrat und Waschflüssigkeit werden zusammen im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird in 5 ml Wasser gelöst, die Lösung mit Ammoniak auf pH 8–9 gebracht und erschöpfend mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Den Rückstand nimmt man in 1 ml 0,1N Salzsäure auf und dampft erneut ein. Das so erhaltene *Hydrochlorid* wird 2mal aus Äthanol-Äther umgelöst. Nach Trocknen bei 80° im Hochvakuum erhält man 12,5 mg farblose Substanz vom Smp. 205–208°, die sich als hygroskopisch erweist und daher 6 Tage an der Luft äquilibriert wird.

$C_{19}H_{27}O_3N$, HCl, 1,5 H_2O Ber. C 59,90 H 8,21 H_2O 7,10%
(380,93) Gef. „ 59,88 „ 8,43 „ 7,45%

Die Summenformel $C_{19}H_{27}O_3N$ für Verbindung IX wurde massenspektroskopisch bestätigt¹³). Das Hydrochlorid wurde durch direktes Verdampfen in die Ionenquelle in Base + HCl zerlegt. Auch bei niedrigen Ionisierungsspannungen tritt ein intensiver (*m*-1)-Peak auf. Infolgedessen ist der Peak des Molekel-Ions von dem (*m*-1)-Isotopenpeak überlagert. Deshalb wurde nicht der Molekel-Ion-Peak, sondern der (*m*-1)-Peak zur Molekulargewichtsbestimmung herangezogen:

$C_{19}H_{26}O_3N$ Ber. 316,1913 Gef. 316,1906 ± 15

Daraus ergibt sich für IX die Summenformel $C_{19}H_{27}O_3N^{14}$).

7. *Katalytische Hydrierung des Dienols VI*: 20,25 mg Substanz werden in 10 ml Eisessig mit Platin aus 18 mg PtO_2 (ADAMS) bei Zimmertemperatur 4 Std. hydriert. Die Wasserstoffaufnahme erfolgt sehr langsam. Man gibt weitere 18 mg PtO_2 zu und hydriert noch 20 Std. Sodann wird wie unter 6. aufgearbeitet und das Basengemisch dünnschichtchromatographisch (Kieselgel G, Methylenchlorid + 10% Methanol) untersucht. Man findet Flecke bei $R_f \approx 0,07$ (entspr. Verbindung VIII) und $R_f \approx 0,19$ (entspr. Ausgangsmaterial VI). Erhöht man den Methanolgehalt des Laufmittels auf 20%, so findet man Verbindung VIII bei $R_f \approx 0,56$, Verbindung VI bei $R_f \approx 0,39$.

Fraktionen à 8 ml	Lösungsmittel	Substanz
1–7	CH_2Cl_2	–
8–10	CH_2Cl_2 + 0,5% CH_3OH	–
11–13	CH_2Cl_2 + 1 % CH_3OH	–
14–15	CH_2Cl_2 + 2 % CH_3OH	–
16	CH_2Cl_2 + 2 % CH_3OH	11 mg Nuciferin
17–23	CH_2Cl_2 + 5 % CH_3OH	
24	CH_2Cl_2 + 10 % CH_3OH	
25–27	CH_2Cl_2 + 10 % CH_3OH	–
28–40	CH_2Cl_2 + 10 % CH_3OH	26 mg nicht identifizierte amorphe Substanz

¹³) Gerät: MS59 der Firma AEI, Manchester.

¹⁴) Das Hydrochlorid der Verbindung VIII verhält sich massenspektroskopisch genau gleich wie IX-HCl.

8. *Umwandlung von (+)-Pronuciferin (V) in (-)-Nuciferin (XI)*. — a) *Reduktion mit Natriumborhydrid*. 40 mg Pronuciferin werden in 0,1 ml abs. Äthanol gelöst. Nach Zugabe von 20 mg NaBH_4 erwärmt man in einem Wasserbad von 90°. Nach 45 Min. gibt man nochmals 20 mg NaBH_4 hinzu, nach weiteren 90 Min. nochmals 20 mg. Man belässt 21 Std. bei 20°. Sodann versetzt man mit 0,4 ml in 3N Salzsäure und dampft im Vakuum ein. Der Rückstand wird in 5 ml Wasser gelöst; die Lösung wird mit 0,1N NaOH auf pH 8 gebracht und mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Den Eindampfrückstand der organischen Phase chromatographiert man an einer Säule von 5 g Kieselgel (MERCK) (Tabelle).

Die 11 mg Substanz aus Fraktion 16–23 verhalten sich im DC. wie Nuciferin. Durch Kristallisation aus Äthanol erhält man 5 mg Substanz, Smp. 163–165°, die durch Misch-Smp., IR.-Spektrum (KBr) und UV.-Spektrum (Äthanol) als (-)-Nuciferin (XI) identifiziert wird.

b) *Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid*: 156 mg V werden in 2 ml abs. Äther suspendiert und bei -10° mit 15 ml einer 0,02M Lösung von LiAlH_4 in Äther versetzt. Man belässt unter Feuchtigkeitsausschluss $16\frac{1}{2}$ Std. bei Raumtemperatur, versetzt dann mit weiteren 5 ml der LiAlH_4 -Lösung und rührt noch 1 Std., wonach im DC. V nicht mehr nachweisbar ist. Die Reaktionsmischung wird mit 20 ml Äthanol versetzt, vom Äther befreit und dann mit 0,9 ml 3N Salzsäure behandelt. Das Gemisch bringt man im Vakuum zur Trockne. Den Rückstand versetzt man mit 5 ml Wasser, worauf mit 1N Natronlauge auf pH 7,7 gebracht und mit Methylenchlorid ausgeschüttelt wird. Der Eindampfrückstand der Methylenchloridphase (123 mg) wird ähnlich wie unter a. angegeben chromatographiert und liefert 81 mg (55%) (-)-Nuciferin, Smp. 163–165°.

9. *Dienon-Phenol-Umlagerung des Pronuciferins: 3-Hydroxy-5,6-dimethoxy-aporphin (X)*: 300 mg Pronuciferin werden mit 15 ml 3N Schwefelsäure 20 Std. in einem Wasserbad von 70° erwärmt. Nach dieser Zeit ist im DC. kein Ausgangsmaterial mehr nachzuweisen. Man stellt mit verd. Ammoniak pH 8 ein und schüttelt erschöpfend mit Methylenchlorid aus. Der Extrakt wird durch Chromatographie an 25 g Kieselgel (MERCK) mit Methylenchlorid-Methanol (95:5) gereinigt. Kristallisation aus Äthanol liefert 210 mg (70%) der Verbindung X, Smp. 227–229°. $[\alpha]_D^{20} = -157,3^\circ \pm 2^\circ$ (Äthanol, $c = 0,180$).

$\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{O}_3\text{N}$ (311,37) Ber. C 73,29 H 6,80 N 4,50% Gef. C 73,49 H 7,09 N 4,67%

UV.-Maxima (Äthanol): 215 (4,58), 265 (4,15), 273 (4,15), 301 (3,87) $\mu\mu$ (log ϵ). Minima bei 248 (3,75), 269 (4,12), 285 (3,68) $\mu\mu$ (log ϵ).

SUMMARY

Constitution and reactions of the isoquinoline-dienone alkaloid (+)-pronuciferine are described. The latter include reduction with complex hydrides, transformation into (-)-nuciferine, catalytic hydrogenation, and dienone-phenol-rearrangement to (-)-3-hydroxy-5,6-dimethoxy-aporphine.

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

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] K. BERNAUER, *Helv.* 47, 2119 (1964).
- [2] M. P. CAVA, K. NOMURA, R. H. SCHLESSINGER & K. T. BUCK; B. DOUGLAS, R. F. RAFFAUF & I. A. WEISBACH, *Chemistry & Ind.* 1964, 282.
- [3] M. SHAMMA & W. A. SLUSARCHYK, *Chem. Reviews* 64, 59 (1964).
- [4] D. H. R. BARTON & T. COHEN, *Festschrift Arthur Stoll*, Basel 1957, S. 117 ff.
- [5] L. J. HAYNES & K. L. STUART, *J. chem. Soc.* 1963, 1784.
- [6] K. BERNAUER, *Helv.* 46, 1783 (1963).
- [7] L. J. HAYNES & K. L. STUART; D. H. R. BARTON & G. W. KIRBY, *Proc. chem. Soc.* 1963, 280.
- [8] L. J. HAYNES & K. L. STUART, *J. chem. Soc.* 1963, 1789.
- [9] B. GILBERT, M. E. A. GILBERT, M. M. DE OLIVEIRA, O. RIBEIRO, E. WENKERT, B. WICKBERG, U. HOLLSTEIN & H. RAPOPORT, *J. Amer. chem. Soc.* 86, 694 (1964).
- [10] I. R. C. BICK, *Experientia* 20, 362 (1964).

- [11] J. SLAVÍK & L. SLAVÍKOVÁ, Coll. Czechoslov. chem. Commun. 28, 1727 (1963).
 [12] A. R. BATTERSBY & T. H. BROWN, Proc. chem. Soc. 1964, 85.
 [13] K. BERNAUER, Experientia 20, 380 (1964).
 [14] K. BERNAUER, Chimia 17, 392 (1963).
 [15] R. BARNER, J. BORGULYA, G. PROCTOR & H. SCHMID, Chimia 15, 492 (1961).
 [16] 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).
 [17] E. L. ELIEL, Stereochemistry of Carbon Compounds, New York 1962, S. 243–244.

238. Organische Phosphorverbindungen XV.

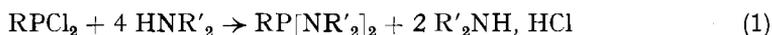
Eine neue Methode zur Darstellung von Aminophosphinen und einige ihrer Reaktionen [1]¹⁾

von Ludwig Maler

(6. X. 64)

In einer früheren Mitteilung berichteten wir über die Einwirkung von aluminiumorganischen Verbindungen auf Verbindungen des fünfwertigen Phosphors, vor allem auf Phosphorthiohalogen-Verbindungen [2]. Es wurde dabei beobachtet, dass die Amidbindung in Thiophosphorsäureamiden kaum angegriffen wurde. Es war deshalb von Interesse zu untersuchen, ob sich diese Methode auch auf Verbindungen des dreiwertigen Phosphors ausdehnen lässt und es auf diese Weise möglich ist, Aminophosphine aus Aminochlorphosphinen und aluminiumorganischen Verbindungen darzustellen. Da Aminophosphine wichtige Ausgangsprodukte für die Darstellung von unsymmetrischen tertiären Phosphinoxiden sind, von denen einige als Waschmittelzusätze technische Bedeutung erlangt haben [3], wäre dieses Verfahren technisch interessant.

A. *Darstellung von Aminophosphinen.* Die Darstellung von Aminophosphinen wurde schon des öfters beschrieben. Sie wurden entweder durch Aminolyse der Alkylchlorphosphine [4] [5] [6] nach Gl. 1:



oder durch Umsetzung von Aminochlorphosphinen mit GRIGNARD [7] [8] oder lithiumorganischen [9] [10] [11] Verbindungen (Gl. 2) hergestellt.



Während bei der GRIGNARD-Methode neben der P-Cl-Bindung auch die P-N-Bindung etwas angegriffen wird und deshalb die Ausbeuten an Aminoalkylphosphinen nur in der Grössenordnung von 50–60% liegen [7] [8], scheint dies mit organischen Lithiumverbindungen nicht der Fall zu sein. Hier wurden Ausbeuten von 70–80% erhalten [9] [10] [11].

¹⁾ Die Zahlen in eckigen Klammern verweisen auf das Literaturverzeichnis, Seite 2136.