

217. Die Totalsynthese des Alkaloids Rhoeadin¹⁾

von **W. Klötzer**²⁾, **S. Teitel** und **A. Brossi**

Chemical Research Department, Hoffmann-La Roche Inc.,
Nutley, New Jersey 07110, USA

(10. VI. 72)

Summary. The conversion of the phthalideisoquinoline (–)-bicculline into the benzazepine alkaloid rhoeadine and its unnatural (–)-isomer is described.

Das für die Umwandlung in das Benzazepin-alkaloid Rhoeadin und sein (–)-Isomeres benötigte Tetrahydroisochinolinyl-phtalid (–)-Biccullin **1a** wurde aus (–)- β -Hydrastin **1b**, für das schon früher eine Totalsynthese [2] beschrieben wurde, erhalten [3].

In einer Modellreaktion beschrieben wir die Überführung von (–)-Narkotin in ein Tetramethoxyrheadan [4], wobei als Initialschritt die Öffnung des hydrierten Isochinolinringes mit Hilfe eines Quartärsalzabbaues erfolgte. Diese Methode liess sich nicht auf das verwandte (–)-Biccullin **1a** und (–)- β -Hydrastin **1b** übertragen.

Ein modifizierter Chlorkohlensäureester-Abbau³⁾ führte jedoch bei **1a** und **1b** zur glatten Spaltung des Tetrahydroisochinolinrings. Mit Phenylchloroformiat und Tertiärbase entsteht in erster Stufe aus **1a** ein Gemisch aus dem Phenylurethan **2a** und einer in diesem Milieu auch mit überschüssiger Tertiärbase nicht dehydrohalogenierbaren Zwischenverbindung. Durch Zusatz von Dimethylsulfoxid verschiebt sich die Zusammensetzung dieses Gemisches zugunsten von **2a**, und man erreicht eine höhere Ausbeute an letzterem. Ganz analog reagierte auch (–)- β -Hydrastin **1b** zu **2b**. Den Phenylurethanen **2a** und **2b** wird auf Grund der spektroskopischen Analogie zu **2c**, dessen Konfiguration durch Röntgenkristallographie⁴⁾ festgelegt wurde, die *Z*-Struktur zugewiesen.

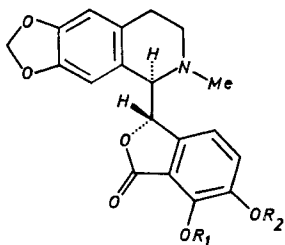
Die alkalische Hydrolyse von **2a** führte direkt zum Dihydrobenzazepin-Natriumsalz **4**, wobei wohl ähnlich der Modellsynthese [4] das dem Nornarcein-Natriumsalz analoge Norbiccullein-Natriumsalz **3** als Zwischenstufe durchlaufen wird. Die Neutralisation der wässrigen Lösung von **4** führte auch hier zum Spirolacton **5**, auf dessen Reindarstellung wegen zu rascher Luftoxydation verzichtet wurde. Die alkoholische Lösung des rohen **5** ergab, für einige Tage der Luft ausgesetzt, das Keto-spirolacton **6**. Eine Lithiumborhydridreduktion von **6** führte zur *cis*-Hydroxysäure **7**. Da bei der sauren Zersetzung des Ansatzes teilweise Lactonisierung zu (\pm)-**8** eintrat, wurde **7** nicht rein isoliert, sondern das Gemisch durch Erhitzen zu (\pm)-**8** vereinheitlicht. Die Racematspaltung von (\pm)-**8** führte zu (+)-Oxyrhoegenin **8** [6] und seinem

¹⁾ Vorläufige Mitteilung s. [1]. 1. Mitt. dieser Reihe s. [4].

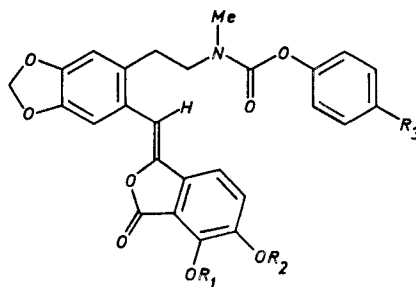
²⁾ Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie der Universität Innsbruck.

³⁾ Chlorkohlensäureester reagieren mit Tetrahydroisochinolinyl-phtaliden (*Schotten-Baumann*-Bedingungen) unter Spaltung zu Meconin- und Cotarnintyp-Bruchstücken [5].

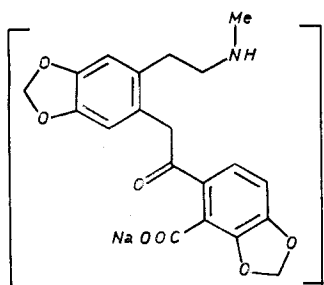
⁴⁾ Wir danken unserem Kollegen Dr. *J. F. Blount* für die Röntgenkristallographie von **2c** verbindlichst.



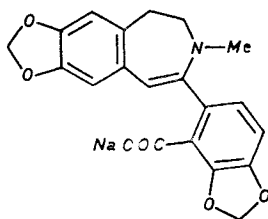
1a $R_1 + R_2 = CH_2$
1b $R_1 = R_2 = Me$



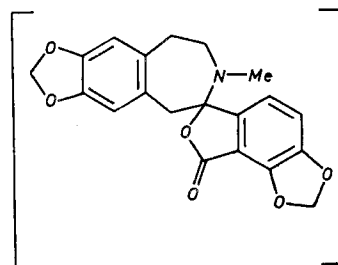
2a $R_1 + R_2 = CH_2, R_3 = H$
2b $R_1 = R_2 = Me, R_3 = H$
2c $R_1 + R_2 = CH_2, R_3 = Br$



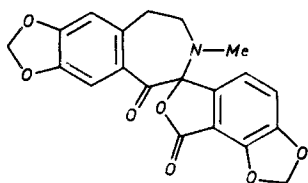
3



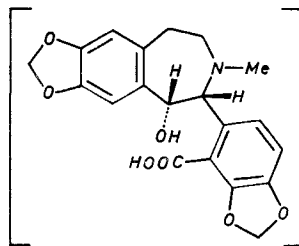
4



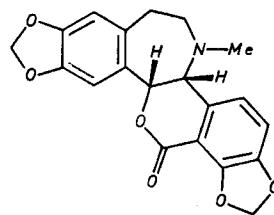
5



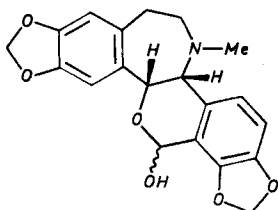
6



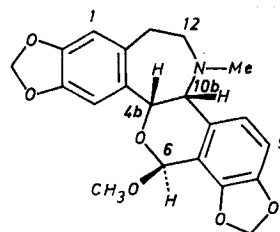
7



8



9



10

(–)-Isomeren (Spiegelbild von **8**). Bei der partiellen Reduktion von **8** mit Natriumbis-(methoxyäthoxy)-aluminiumhydrid resultierte ein Gemisch aus zwei 6-anomeren Lactolen **9**, welches bei Acetalisierung mit Methanol einheitliches (+)-Rhoeadin **10** ergab. In gleicher Weise erhielt man aus (–)-Oxyrhoeagenin das unnatürliche (–)-Rhoeadin (Spiegelbild von **10**) und aus (±)-**8** das Racemat (±)-**10**. Das synthetische (+)-Rhoeadin **10** ist nach allen analytischen und spektroskopischen Daten identisch⁵⁾ mit dem Naturprodukt [6] [7].

Die schon früher vorgeschlagene absolute Konfiguration für **10** [8] wurde kürzlich durch Anwendung der «aromatic chirality» Methode [9] und durch Röntgenkristallographie [10] bestätigt.

Wir danken Dr. R. P. W. Scott (Physical Chemistry Department) und seinen Mitarbeitern für die analytischen und spektroskopischen Daten. Mr. J. Borgese und Mrs. J. Cheung zeichneten sich durch wertvolle technische Hilfe aus.

Experimenteller Teil

Für die Ermittlung der physikalischen Daten wurden folgende Geräte verwendet: Kofler-Heizmikroskop (Smp. nicht korrigiert), Cary-Schreiber UV.-Spektrophotometer, Varian Modell HA-100 NMR.-Spektrophotometer, CEE-21-110 Massenspektrometer und Perkin Elmer Polarimeter 141.

(Z)-1-{2-[2-(N-methyl-N-phenoxy-carbonyl)-amino-äthyl]-}-1,3-dioxolo[4,5-d]benzyliden-1,3-dioxolo[4,5-e]phthalan-3-on (**2a**). – Die Suspension von 19 g (–)-Bicucullin **1a** [3] in einer Mischung von 308 ml Benzol und 7,5 g Diisopropyläthylamin wird bei 20° innerhalb von 15 Min. mit 17,6 g Phenylchloroformiat unter Rühren versetzt. Durch DSC. lässt sich nach 14 Std. bei 20° kein **1a** mehr nachweisen. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels bei 40° im Vakuum wird der Rückstand mit 75 ml Dimethylsulfoxid und 12 g Diisopropyläthylamin 5 Std. am Dampfbad erhitzt und dann auf 800 ml Eiswasser gegossen. Der Methylenechloridextrakt (ca. 600 ml) der wässrigen Phase wird nach dem Eindampfen mit einem Gemisch aus 30 ml Alkohol und 150 ml Äther digeriert, wobei man 19,7 g **2a** vom Smp. 206° erhält. UV. (EtOH): λ_{\max} 223 nm ($\epsilon = 24800$), sh 240 (20500), 309 (12700), 337 (9000), 391 (22000). IR. (KBr): λ_{\max} 1775, 1700 cm^{-1} . NMR. (CDCl_3): δ 3,04 (s, 3, NCH_3), 3,46 (m, 4, $\text{CH}_2\text{—CH}_2$), 5,93, 6,14 (2s, 4, 2 OCH_2O), 6,68 (s, 1, Vinylproton), 6,65–7,75 (m, 9, arom.).

$\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{NO}_8$ (487,45) Ber. C 66,52 H 4,34 N 2,87% Gef. C 66,34 H 4,45 N 2,84%

(Z)-1-{2-[2-(N-Methyl-N-phenoxy-carbonyl)-amino-äthyl]-}-1,3-dioxolo[4,5-d]benzyliden-4,5-dimethoxyphthalan-3-on (**2b**). – In gleicher Weise wie für **2a** angegeben, erhält man aus 32,9 g (–)- β -Hydrastin **1b** 44 g **2b** vom Smp. 163–164°. UV. (EtOH): λ_{\max} 220 nm ($\epsilon = 25100$), sh 240 (20800), 309 (13800), 337 (10450), 385 (21700). IR. (KBr): λ_{\max} 1770, 1700 cm^{-1} . NMR. (CDCl_3): δ 3,01 (s, 3, NCH_3), 3,45 (m, 4, $\text{CH}_2\text{—CH}_2$), 3,82, 4,08 (2s, 6, 2 OCH_3), 5,94 (s, 2, $\text{OCH}_2\text{—O}$), 6,66 (s, 1, Vinylproton), 7,02–7,71 (m, arom.).

$\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{NO}_8$ (503,49) Ber. C 66,79 H 5,01 N 2,78% Gef. C 66,84 H 5,02 N 2,78%

(Z)-1-{2-[2-(N-methyl-N-(p)-bromphenoxy-carbonyl)-amino-äthyl]-}-1,3-dioxolo[4,5-d]benzyliden-1,3-dioxolo[4,5-e]phthalan-3-on (**2c**). – Wie für **2a** und **2b** angegeben, erhält man aus 0,5 g **1a** mit p-Bromphenylchloroformiat 0,6 g **2c**. Aus Aceton umgibt Smp. 200°, 0,45 g. Röntgen-Analyse: monoklin, Raumgruppe $p2_1/c$, $a = 7.048$, $b = 14.576$, $c = 22.819$ Å, $\beta = 91,44^\circ$, $Z = 4$, $d_{\text{obs}} = 1,59$ g cm^{-3} , $\mu(\text{CuK}\alpha) = 31,3$ cm^{-1} , $R = 5,4\%$ (alle Atome anisotrop ausgenommen Wasserstoff). UV. (EtOH): λ_{\max} 225 nm ($\epsilon = 33800$), sh 245 (21000), 310 (12500), 339 (8900), 391 (22000). IR. (KBr) λ_{\max} 1765, 1700 cm^{-1} . NMR. (CDCl_3): δ 3,01 (s, 3, NCH_3), 5,96, 6,20 (2s, 4, 2 OCH_2O), 6,73 (s, 1, Vinylproton), 6,79–7,69 (m, arom.).

$\text{C}_{27}\text{H}_{20}\text{BrNO}_8$ Ber. C 57,26 H 3,56 N 2,47 Br 14,11%
(566,35) Gef. „ 57,48 „ 3,58 „ 2,43 „ 14,18%

⁵⁾ Für einen direkten Vergleich von natürlichem und synthetischem Rhoeadin danken wir herzlich Prof. Dr. F. Šantavy, Palacky Universität Olomouc, Tschechoslowakei.

2-(5,6-Dihydro-7-methyl-1,3-dioxolo[4,5-b]benzazepin-8-yl)-1,3-dioxolo[4,5-e]benzoesäures-Natrium (**4**). 19,5 g **2a** werden mit 190 ml 2N Natronlauge und 45 ml Tetrahydrofuran im Stickstoffstrom für 3 Std. am Dampfbad erhitzt. Das nach Kühlen auf 0°, Abnutschen und Waschen mit 2N Natronlauge erhaltene Natriumsalz **4**, 14,5 g schmilzt bei 300° (Zers.). UV. (H₂O): λ_{\max} 333 nm ($\epsilon = 17200$) unmittelbar nach dem Lösen gemessen.

C₂₀H₁₆NO₆Na (0,4 H₂O) Ber. C 60,58 H 4,27 N 3,53 H₂O 1,81%
(396,53) Gef. „ 60,57 „ 4,27 „ 3,45 „ 2,40%

7-Methyl-spiro{6,7,8,9-tetrahydro-5H-1,3-dioxolo[4,5]benzo[1,2d]azepin}-6,6'-(6,8'-dihydro-1,3-dioxolo-[e]-isobenzofuran)}-5,8'-dion (**6**). Eine Lösung von 13,7 g Natriumsalz **4** in 600 ml Wasser wird mit 6,5 ml Eisessig versetzt und die entstandene Fällung mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Phase wird mit natriumhydrogencarbonathaltiger Kochsalzlösung säurefrei gewaschen und eingedampft. Der Rückstand (13,0 g rohes Spirolacton **5**) wird in 500 ml heissem abs. Alkohol gelöst und im offenen 1-l-Rundkolben im indirekten Licht 10 Tage stehengelassen. Die Lösung wird dekantiert, die an der Kolbenwand haftenden Kristalle werden mit Alkohol gewaschen und isoliert. 8,7 g **6** vom Smp. 185–190° (Zers.). Eine aus Alkohol umgelöste Probe zeigte folgende Daten: Smp. 185–190° (Zers.). UV. (EtOH): λ_{\max} 215 nm ($\epsilon = 35700$), 327 (11000). IR. (KBr): λ_{\max} 1762, 1695 cm⁻¹. NMR. (CDCl₃): δ 2,33 (s, 3, NCH₃), 3,24 (m, 4, CH₂–CH₂), 5,96, 6,16 (2s, 4, 2 OCH₂O).

C₂₀H₁₅NO₇ (381,33) Ber. C 62,99 H 3,97 N 3,61% Gef. C 63,24 H 4,13 N 3,60%

(±)-cis-4b,10b-11-Methyl-6-oxo-1,3-dioxolo[4,5-b]-1,3-dioxolo[4,5-j]rheadan (±) **8**. Eine Lösung von 7,6 g **6** in 200 ml abs. Tetrahydrofuran wird bei 0° unter Rühren mit 1,4 g Lithiumborhydrid portionsweise versetzt, 1 Std. bei 0° belassen und dann 22 Std. bei 24° aufbewahrt. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels wird der Rückstand mit 100 ml Wasser für 5 Min. am Dampfbad erhitzt, dann 30 ml Eisessig zugegeben und für eine Std. weiter am Dampfbad belassen. Sodann wird bei 0° mit Kaliumcarbonat alkalisiert und mit Methylenchlorid extrahiert. Der Rückstand der organischen Phase kristallisiert beim Aufkochen mit 15 ml Methanol. 6,2 g (±)-**8** vom Smp. 238–240°. Eine aus Alkohol umgelöste Probe zeigt folgende Daten: Smp. 241–243°. UV. (EtOH): sh 223 nm ($\epsilon = 27400$), infl. 242 (12000), λ_{\max} 292 (5700), λ_{\max} 327 (5300). IR. (KBr): λ_{\max} 1725 cm⁻¹. NMR. (CDCl₃): δ 2,11 (s, 3, NCH₃), 3,27, 5,19 (2d, 2H, 10b, 4b, J = <1 Hz), 5,90, 6,11 (2s, 4, 2 OCH₂O), 6,70–6,90 (q, 2, arom.). Ms. m/e 367 (M⁺).

C₂₀H₁₇NO₆ (367,36) Ber. C 65,39 H 4,66 N 3,81% Gef. C 65,39 H 4,57 N 3,64%

(+)-4b(r),10b(r)-11-Methyl-6-oxo-1,3-dioxolo[4,5-b]-1,3-dioxolo[4,5-j]rheadan[(+)-Oxyrhoegenin **8**] und (–)-4b(s),10b(s)-11-Methyl-6-oxo-1,3-dioxolo[4,5-b]-1,3-dioxolo[4,5-j]rheadan[(–)-Oxyrhoegenin, Spiegelbild von **8**]. 5,1 g (±) **8** in 80 ml Methylenchlorid und 3,2 g (+)-10-Camphersulfonsäure in 200 ml abs. Methanol werden vereinigt und die filtrierte Lösung auf 180 ml eingengt. Nach 14 Std. bei 20° erhält man 3,3 g Salz [(+) Säure, (–) Base], $\alpha_D^{20} = -66,5^\circ$ ($c = 0,5$, CH₃OH/H₂O 1:1). Aus dem Filtrat wird auf übliche Weise das angereicherte **8** isoliert, in einer Auflösung von 2,0 g (–)-10-Camphersulfonsäure⁶⁾ in 70 ml abs. Methanol heiss gelöst und die Salzlösung auf ca. 40 ml eingengt. Nach 14 Std. (20°) filtriert man 3,85 g Salz ab [(–) Säure, (+) Base], $\alpha_D^{20} = +70,2^\circ$ ($c = 0,5$).

Die Mutterlauge davon ergibt nach üblicher Basenaufarbeitung 1,0 g Rückstand, der erneut mit 1,0 g (+)-10-Camphersulfonsäure in 15 ml heissem Methanol in Lösung gebracht wurde. Durch Kühlen erhält man weitere 0,6 g Salz [(+) Säure, (–) Base]. Durch Vereinigen beider Fraktionen, Aufarbeitung auf basische Anteile und erneute Behandlung mit 2,0 g (+)-Camphersulfonsäure in der angegebenen Weise erhält man das diastereomere Salz [(+) Säure, (–) Base] ebenfalls rein. 3,7 g, $\alpha_D^{20} = -69,5^\circ$ ($c = 5$).

Die eiskalten Lösungen der beiden diastereomeren Salze in 20proz. Methanol werden jedes für sich mit Kaliumcarbonat alkalisiert, mit Methylenchlorid extrahiert und der Rückstand der organischen Phasen aus Methanol umgelöst. Man erhält so 2,1 g **8**, Smp. 228–230°⁷⁾, $\alpha_D^{20} = +58,0^\circ$ ($c = 1,004$, CHCl₃) und 1,9 g Spiegelbild von **8**, Smp. 228–230°⁷⁾, $\alpha_D^{20} = -57,9^\circ$ ($c = 1,003$, CHCl₃).

⁶⁾ Aus (–)-Campher nach der Methode von B. Rewald [11].

⁷⁾ Die spektroskopischen und analytischen Daten stimmen mit denen von (±)-**8** überein.

(+)-4b(R), 10b(R), 6(S)-11-Methyl-6-methoxy-1,3-dioxolo[4,5-b]-1,3-dioxolo[4,5-j]rheadan, (+)-Rhoeadin, **10**. 2,0 g **8** werden in einer Mischung von 40 ml abs. Pyridin und 40 ml Tetrahydrofuran (frisch über Lithiumaluminiumhydrid destilliert) gelöst und bei -70° unter Rühren mit 43,5 ml Natrium-bis-(methoxyäthoxy)-aluminiumhydrid-Lösung (bereitet durch Auffüllen von 10 ml der 70proz. benzol. Redallösung auf 200 ml abs. Tetrahydrofuran) innerhalb 40 Min. versetzt. Nach $4\frac{1}{2}$ Std. bei -70° wird für 10 Min. auf -28° eingestellt, dann mit 200 ml 0,5N Natronlauge versetzt und mit Chloroform extrahiert. Die organische Phase wird eingedampft, der Rückstand mit 15 ml 2N NaOH und 80 ml Alkohol 5 Min. unter Rückfluss erhitzt und der Ansatz auf 50 ml eingeeengt. Durch Abnutschen erhält man 0,55 g rohes Rhoegenin (+)-**9**, Smp. 236–238°, Rf 0,4⁸). Das Filtrat hiervon wird vom Alkohol befreit und mit Chloroform extrahiert. Die eingeeengte Chloroformlösung wird an 20 g Silicagel (Merck 7734, 0,05–0,2, Laufmittel Chloroform chromatographiert) (Anomiere Lactole Rf 0,4 und Rf 0,45⁸)).

Der durch Säulenchromatographie gewonnene und der oben erhaltene kristallisierte Lactolanteil **9** wird vereinigt, mit 100 ml abs. Methanol versetzt und mit konz. H_2SO_4 pH 1 eingestellt. Nach 16 Std. bei 20° wird das Lösungsmittel abgedampft, die stark eingeeengte Lösung mit eiskalter 5proz. Kaliumcarbonatlösung versetzt und mit Methylenchlorid extrahiert. Der Rückstand dieses Extraktes wird mit 20 ml Methanol aufgekocht, wobei 1,25 g (+)-Rhoeadin **10** kristallisieren. Smp. 253–254°, $\alpha_D^{25} = +228,5^\circ$ ($c = 1,008$, $CHCl_3$). UV. (EtOH): λ_{max} 239 nm ($\epsilon = 9150$), 290 (9180). NMR. ($CDCl_3$): δ 2,28 (s, 3, NCH_3), 3,49 (s, 3, OCH_3), 3,55, 5,00 (2d, 2H, 10b, 4b, $J = 2$ Hz), 5,72 (s, 1, $OCH-OCH_3$), 5,90, 6,06 (2s, 4, 2 OCH_2O), 6,61, 6,71, 6,74 (3s, 4, arom.,), MS. m/e 383 (M^+), m/e 368 ($M^+ - 15$).

$C_{21}H_{21}NO_6$ (383,39) Ber. C 65,78 H 5,52 N 3,65% Gef. C 65,49 H 5,48 N 3,58%

(-)-4b(S), 10b(S), 6(R)-11-Methyl-6-methoxy-1,3-dioxolo[4,5-b]-1,3-dioxolo[4,5-j]rheadan (unnatürliches Rhoeadin, Spiegelbild von **10** und rac. Rhoeadin (\pm) **10**). In analoger Weise wie bei **10** angegeben, erhält man auch das (-)-Isomere (Spiegelbild von **10**), Smp. 253–254°⁹), $\alpha_D^{25} = -228,2^\circ$ ($c = 1$, $CHCl_3$) und aus (\pm) **8** das racemische Rhoeadin, Smp. 222–224°⁹).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] W. Klötzer, S. Teitel & A. Brossi, *Helv.* 54, 2057 (1971).
- [2] R. D. Haworth & A. R. Pinder, *J. chem. Soc.* 1950, 1776.
- [3] S. Teitel, J. O. Brien & A. Brossi, *J. org. Chemistry* 37, 1879 (1972).
- [4] W. Klötzer, S. Teitel, J. F. Blount & A. Brossi, *Mh. Chem.* 103, 435 (1972).
- [5] W. M. Whaley & M. Meadow, *J. org. Chemistry* 19, 666 (1954).
- [6] F. Šantavý, J. L. Kaul, L. Hruban, L. Dolejš, V. Hanuš, K. Blahá & A. D. Cross, *Coll. czechosl. chem. Commun.* 30, 3479 (1965).
- [7] L. Dolejš & V. Hanuš, *Tetrahedron* 23, 2997 (1967).
- [8] F. Šantavý in «The Alkaloids», Vol. XI, p. 414–415, R. H. F. Manske, Ed., Academic Press, New York, N.Y. 1970.
- [9] M. Shamma, J. L. Moniot, W. K. Chan & K. Nakanishi, *Tetrahedron Letters* 1971, 4207.
- [10] C. S. Huber, *Acta Cryst.* 26, 373 (1970); *ibid.* B28, 982 (1972).
- [11] B. Rewald, *Chem. Ber.* 42, 3136 (1909).

⁸) DSC., Silicagel DSF-5 Camag, $CHCl_3$.

⁹) Die spektroskopischen Daten (UV., NMR., MS.) für das Spiegelbild von **10** und (\pm) **10** entsprechen den für **10** angegebenen.