

Eine neue Synthese von Nornarcein

Von

W. Klötzer*, S. Teitel und A. Brossi

Aus dem Chemical Research Department, Hoffmann-La Roche Inc.,
Nutley (N. J.), U.S.A.

(Eingegangen am 5. November 1971)

A New Synthesis of Nornarceine

N-benzylornarceine-ethyl ester hydrochloride (**3a**) and N-benzylornarceinehydrochloride (**4a**), both obtained by *Hofmann* degradation of N-benzylornarceinium bromide (**2**), are debenzylated catalytically to nornarceine-ethylester-HCl-salt (**5**) and nornarceine (**6**).

Die HCl-Salze von N-Benzylornarcein-äthylester (**3a**) und N-Benzylornarcein (**4a**), erhältlich durch *Hofmann*-Abbau aus N-Benzylornarceiniumbromid (**2**), werden katalytisch zu Nornarcein-äthylester-Hydrochlorid (**5**) und Nornarcein (**6**) entbenzyliert.

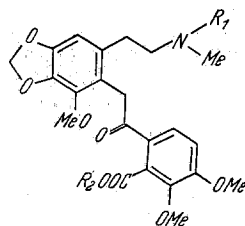
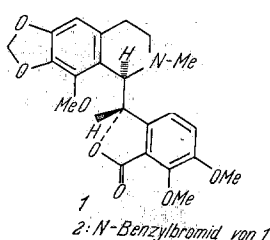
Nornarcein (**6**) ist ein wichtiges Zwischenprodukt unserer Modellstudie der Umwandlung von Phthalidisochinolinalkaloiden in Benzazepinalkaloide¹. Da **6** in nur 10—15proz. Ausbeute durch Spaltung von (—)- α -Narcotin mit Essigsäure² zugänglich war, berichten wir nun über eine verbesserte, neue Synthese (Gesamtausbeute 60—70%).

Das quartäre **2**, quantitativ aus (—)- α -Narcotin (**1**) und Benzylbromid zugänglich, wird mit Triäthylamin in Alkohol abgebaut, wobei nach saurer Aufarbeitung N-Benzylornarcein-äthylester-Hydrochlorid (**3a**) erhalten wird. Die katalytische Hydrierung von **3a** liefert Nornarcein-äthylester-Hydrochlorid **5**. Die alkalische Hydrolyse von **5**** , gefolgt von Säurebehandlung, ergibt die freie Aminosäure Nornarcein (**6**). Alternativ gibt auch die katalytische Entbenzylierung des HCl-Salzes (**4a**) von N-Benzylornarcein³ in guter Ausbeute Nornarcein (**6**).

Wir danken Herrn Dr. R. P. W. Scott und dem Stab der Physikalisch-Chemischen Abteilung für die analytischen und spektroskopischen Daten und Mrs. Julia Cheung und Mr. J. Borgese für technische Hilfe.

* Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie der Universität Innsbruck.

** Es wird ein Dihydrobenzazepin-Natriumsalz als Zwischenprodukt durchlaufen, vgl. ¹.



- 3: $R_1 = C_7H_7$, $R_2 = Et$
 3a: Hydrochlorid von 3
 4: $R_1 = C_7H_7$, $R_2 = H$
 4a: Hydrochlorid von 4
 5: $R_1 = H$, $R_2 = Et$ HCl
 6: $R_1 = R_2 = H$

Experimenteller Teil*

N-Benzylnarcotiniumbromid (2, $C_{29}H_{30}BrNO_7$)

Eine Lösung von 49,6 g (—)- α -Narcotin **1** und 22,8 g Benzylbromid in 450 ml Acetonitril wird 18 Stdn. gerührt und unter Rückfluß erhitzt. Dann werden im Vak. 300 ml Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand mit 500 ml Äther verdünnt. Von der zähflüssigen Fällung wird dekantiert, mit 800 ml frischem Äther versetzt, zur Kristallisation angerieben und dann noch 2 Stdn. mechanisch gerührt. Das nun filtrierbare Salz wird isoliert. 70 g, Schmp. 144—146° (aus Acetonitril/Äther).

N-Benzylnornarceinäthylester-Hydrochlorid (3a, $C_{31}H_{36}ClNO_8$)

Eine Lösung von 60 g **2** und 33 ml Triäthylamin in 400 ml Alkohol wird 6 Stdn. unter Rückfluß erhitzt und dann auf 4° gekühlt. Die ausgeschiedenen Kristalle werden isoliert und aus Alkohol umgelöst. 34,7 g **3**, Schmp. 102 bis 104°.

Die vereinigten Mutterlaugen werden im Vak. eingedampft, der Rückstand in 250 ml CH_2Cl_2 gelöst und mit 90 ml 1*n*-NaOH, dann mit Wasser gewaschen. Der Rückstand der org. Phase wird aus Alkohol/Wasser umgelöst. Man erhält so weitere 10,8 g **3**.

45,5 g **3** werden in 200 ml Benzol gelöst und mit 270 ml 2*n*-HCl versetzt, wobei sich ölig-zähes Salz abscheidet. Durch Verdünnen mit 800 ml Äther, Anreiben und 4stdg. Aufbewahren bei 4°, erhält man 48,1 g kristallisiertes **3 a**, Schmp. 163—165° (aus Alkohol).

N-Benzylnornarcein-Hydrochlorid (4a, $C_{29}H_{32}ClNO_8$)

Eine Mischung von 3 g **2**, 12 ml 25proz. methanol. KOH und 10 ml Methanol wird 90 Min. unter Rückfluß erhitzt und dann im Vak. eingedampft. Der Rückstand wird in 30 ml heißem Wasser gelöst und mit 20 ml 20proz. HCl versetzt. Durch Kühlen auf 4° und Anreiben erhält man 2,5 g **4 a**, Schmp. 221—222° (aus verd. HCl).

* Alle Verbindungen geben für die angegebenen Formeln akzeptable Elementaranalysen. Temperaturangaben in °C.

Nornarceinäthylester-Hydrochlorid (5, C₂₄H₃₀ClNO₈)

Eine Lösung von 48 g **3 a** in 1 l Alkohol wird in Gegenwart von 9,6 g 10proz. Pd/C bei 3 Atmosphären und 25° hydriert, bis die H₂-Aufnahme zu Ende ist. Nach der Filtration vom Katalysator wird im Vak. auf 200 ml eingeeengt und auf 4° gekühlt; 33 g **5**, Schmp. 203—204° (aus Alkohol).

IR (Nujol): 1730 cm⁻¹, 1695 cm⁻¹.

NMR (*MeOD*): δ = 1,33 (s, 3 H, CH₃—CH₂), δ = 2,72 (s, 3 H, NCH₃), δ = 3,02 (m, 4 H, CH₂—CH₂), δ = 3,90—4,07 (3 s, 9 H, 3 OCH₃), δ = 4,40 (m, 4 H, CH₂CO, CH₂O), δ = 6,02 (s, 2 H, O—CH₂—O), δ = 7,35—8,23 (q, 2 H, arom.), δ = 9,69 (s, 1 H, arom.).

Nornarcein (6, C₂₂H₂₅NO₈)

Eine Mischung von 10 g **5** und 50 ml 1*n*-NaOH wird am siedenden Wasserbad unter Rühren 45 Min. erhitzt, dann 10 ml 6*n*-HCl zugesetzt und weitere 20 Min. am Wasserbad belassen. Nach Zugabe von 3 g Natriumacetat wird 2 Stdn. auf 4° gekühlt, wobei 8,4 g **6** kristallisieren. Schmp. 223—225° (aus Alkohol).

IR (KBr): 1680 cm⁻¹, 1620 cm⁻¹.

UV (C₂H₅OH): λ_{max} 209 nm (ε 55 700), infl. 230 nm (ε 22 000), λ_{max} 273 nm (ε 14 500).

NMR (*DMSO-d*₆): δ = 2,55 (m, 3 H, NCH₃), δ = 3,79, 3,82, 3,96 (3 s, 9 H, 3 OCH₃), δ = 4,29 (s, 2 H, CH₂), δ = 6,00 (s, 2 H, O—CH₂—O), δ = 6,58 (s, 1 H, arom.), δ = 7,22—8,03 (q, 2 H, arom.), δ = 8,35 (m, 2 H, COOH + NH).

Die Verbindung **6** ist nach IR, UV und NMR identisch mit dem Originalpräparat².

Nornarcein (6) aus **4 a**

Eine Lösung von 2,5 g **4 a** in 200 ml Methanol wird in Gegenwart von 1,1 g 10proz. Pd/C bei 25° und 1 Atm. bis zum Ende der H₂-Aufnahme hydriert. Nach der Filtration vom Katalysator wird das Lösungsmittel im Vak. abgedampft, der Rückstand in 50 ml heißem Wasser gelöst, mit 370 mg Natriumacetat neutralisiert und gekühlt. Man erhält so 1,55 g **6**. (Identisch mit **6** aus **5**.)

Literatur

¹ W. Klötzer, S. Teitel, J. Blount und A. Bossi, J. Amer. Chem. Soc. **93**, 4321 (1971) und Mh. Chem. **103**, 435 (1972).

² P. Rabe, Ber. dtsch. chem. Ges. **40**, 3280 (1907).

³ W. M. Whaley und M. Meadow, J. Org. Chem. **19**, 666 (1954) berichteten, daß N-Benzylornarcein nicht entbenzyliert werden könne.