

Protoberberine aus *Reissert*-Verbindungen, 5. Mitt. [1,2]: Synthese des (\pm)-Bharatamins

E. Reimann^{*1}, H. Renz¹, W. Dammertz² und T. Scholz²

¹ Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Ludwig-Maximilians-Universität München, D-80333 München, Bundesrepublik Deutschland

² Fachhochschule Isny, D-88316 Isny, Bundesrepublik Deutschland

Protoberberines from *Reissert*-Compounds, V [1]: Synthesis of (\pm)-Bharatamine

Summary. Alkylation of the *Reissert* compound **1** by methyl 2-bromomethylbenzoate (**2**) followed by spontaneous intramolecular cyclization affords dibenzo[**a, g**]quinolizinone **4** which in turn can be reduced to benzyl ether **5** by LiAlH₄/NaBH₄. Debenzylation of **5** by ethanolic HCl furnishes the title compound **6** in improved total yield.

Keywords. *Reissert* compound; Intramolecular cyclization; 2-Benzyloxy-3-methoxy-8*H*-dibenzo[**a, g**]-8-quinolizinone; (\pm)-Bharatamine.

Einleitung

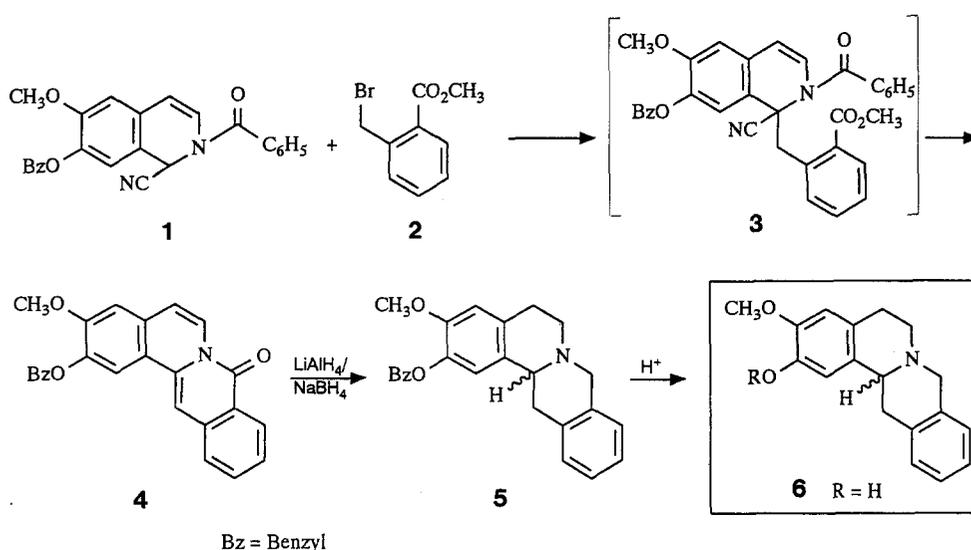
Unter den zahlreichen aus dem indischen Strauch *Alangium Lamarckii* isolierten Alkaloiden [3] befindet sich u.a. das Bharatamin (**6**), das man aufgrund seines Strukturgerüsts den Protoberberinen zurechnen kann. Es nimmt hier allerdings insofern eine Sonderstellung ein, als es vom typischen Substitutionsmuster dieser Alkaloidgruppe abweicht; es ist offenbar das bisher einzige bekannte Protoberberin ohne Sauerstoffsubstituenten in Ring D.

Die o.a. Stammpflanze wird in der indischen Volksmedizin zur Behandlung verschiedenster Erkrankungen verwendet. Die Struktur der Mehrzahl der enthaltenen Alkaloide – einschließlich der Titelverbindung **6** – ist zwar geklärt, der zum Teil nur geringe Gehalt schränkt jedoch die Verfügbarkeit der Reinsubstanzen für die pharmakologische Charakterisierung ein. So ist Bharatamin nur zu etwa 3.5 ppm in der Pflanze enthalten [4]; ausreichende Testmengen sind deshalb ausschließlich durch Totalsynthese erhältlich.

Für die Titelverbindung **6** sind bisher drei Synthesen bekannt, die Gesamtausbeuten zwischen 3 und 17% – bei Endproduktmengen von 10 bis 50 mg – liefern [4–6]. Darüberhinaus ist 2-O-Methylbharatamin (**6**, R=CH₃) mit 79% Gesamtausbeute erhalten worden [7]; Versuche über selektive Etherspaltungen zu **6** liegen allerdings nicht vor.

Ergebnisse und Diskussion

Einen lohnenderen Zugang zu **6** versprach unser neues im Titel genanntes Syntheseverfahren, das von bequem verfügbaren Edukten ausgeht. Demnach setzt man die *Reissert*-Verbindung **1** des 7-Benzyloxy-6-methoxyisochinolins [8] mit *o*-Brommethylbenzoesäuremethylester (**2**, [9]) bei Eistemperatur in Gegenwart von Natriumhydrid um, wobei unmittelbar das gelb fluoreszierende, kristalline Dibenzochinolinon **4** mit 68% Ausbeute anfällt; die zunächst erwartete 1-benzylierte *Reissert*-Verbindung **3** läßt sich nicht isolieren. Die Struktur von **4** ist spektroskopisch (MS, IR, UV, NMR) und elementaranalytisch zweifelsfrei gesichert (s. Experimentelles).



Schema 1

Die Reduktion von **4** zum (\pm)-*O*-Benzylbharatamin (**5**) gelingt mit 59% Ausbeute, wenn man nacheinander LiAlH_4 in *THF* und dann – nach Austausch des Lösungsmittels gegen Ethanol – NaBH_4 einsetzt.

Andere Varianten, z.B. ausschließlich mit NaBH_4 oder in Gegenwart von Triethyloxonium-tetrafluorborat oder Cobaltchlorid sowie mit Diboran/*THF* oder Natriumcyanborhydrid in Eisessig oder Trifluoressigsäure geben weniger oder gar kein Produkt.

5 stimmt in allen analytischen und spektroskopischen Eigenschaften mit den Literaturdaten überein [4, 5]. Die Spaltung des Benzylethers mit gesättigter ethanolischer Salzsäure führt schließlich mit 80% Ausbeute zum (\pm)-Bharatamin (**6**). Die vorliegende dreistufige Synthese von **6** liefert demnach eine Gesamtausbeute von 32% und übertrifft somit deutlich die bisher bekannten Verfahren.

Experimentelles

Schmelzpunkte: Kofler Heizbank der Fa. Reichert (unkorrigiert); UV: Spektralphotometer Beckman Mod. 25; IR: Perkin-Elmer Paragon 1000 FTIR; Massenspektren (MS; 70 eV): Hewlett-Packard

MS-Engine; $^1\text{H-NMR}$ und $^{13}\text{C-NMR}$: Jeol GSX 400 (400 bzw. 100 MHz), CDCl_3 , TMS als innerer Standard; Elementaranalysen: Heraeus CHN-Rapid; Dünnschichtchromatographie (DC): DC-Mikrookarten SI F (Riedel de Haen), Laufmittel: *n*-Hexan/Ethylacetat 1/1; Flash-Chromatographie: Kieselgel 60 ICN-SiliTech (0.032–0.064 mm), Laufmittel wie oben.

7-Benzyloxy-6-methoxyisochinolin: Herstellung s. Lit. [8]; *Reissert-Verbindung 1*: Herstellung s. Lit. [8]; *2-Brommethylbenzoesäuremethylester (2)*: Herstellung s. Lit. [9].

*2-Benzyloxy-3-methoxy-8H-dibenzo[*a,g*]-8-chinolizinon (4)*

Zu einer Lösung von 4.0 g (10 mmol) **1** in 50 ml DMF gibt man zunächst 4.6 g (20 mmol) Bromtoluylester **2**, dann unter N_2 , Eiskühlung und intensivem Rühren portionsweise 5.0 g NaH (60% Dispersion; 125 mmol). Nach 4 h Rühren unter weiterer Kühlung hydrolysiert man durch vorsichtige Zugabe von Eis und extrahiert die Mischung mit CH_2Cl_2 (3×150 ml). Die vereinigten organischen Phasen werden je einmal mit Wasser und ges. NaCl-Lösung gewaschen und mit Na_2SO_4 getrocknet. Nach Abdampfen der Lösungsmittel i. Vak. wird der Rückstand aus Aceton umkristallisiert. Ausb.: 2.6 g (68%) feine, gelb fluoreszierende Nadeln; Schmp. = 234 °C; DC: $R_f = 0.71$; IR (KBr): $\nu = 1660 \text{ cm}^{-1}$ (Lactam); MS: m/z (%) = 381 (M^+ , 44), 291 (13), 73 (100); UV/Vis (CH_3OH): λ_{max} (log ϵ) = 428 (3.03), 402 (3.18), 383 (3.18), 289 (3.49), 278 (3.35), 252 (3.56), 227 (3.54), 216 (3.55) nm; $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 8.58$ und 8.48 (je d, je $J = 8.12$ Hz, je 1 H, 6-H und 9-H), 7.65–7.58 (m, 3 arom. H), 7.49–7.47 (d-ähnlich, 2 arom. H), 7.41–7.34 (m, 3 arom. H), 7.31–7.27 (m, 1 arom. H), 7.13 und 6.85 (je s, je 1 H, 13-H und 4-H), 6.67–6.65 (d, $J = 8.13$ Hz, 1 H, 5-H), 5.25 (s, 2 H, Ar- CH_2O), 3.93 (s, 3 H, OCH_3) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$: $\delta/\text{Zahl der H-Atome (nach DEPT)} = 159.98/0$ (C-8), 151.50/0 (C-3), 148.46/0 (C-2), 136.47/0 (C-12a), 136.04/0 (C-13a), 135.15/0 (1 C), 132.46/1 (C-11 od. C-12), 131.60/1 (1 C), 128.77/1 und 128.29/1 (je 1 C), 128.24/1 (C-9), 127.54/1 (2 C), 125.80/1 (C-12 od. C-11), 125.22/1 (C-10), 125.05/0 (C-4a), 122.07/1 (C-6), 120.61/0 (C-13b), 120.45/0 (C-8a), 112.09/1 (C-5), 108.16/1 (C-4), 107.88/1 (C-1), 96.91/1 (C-13), 71.52/2 (Ar- CH_2O), 56.09/3 (CH_3O) ppm; $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ (381.4); ber.: C 78.72, H 5.02, N 3.67; gef.: C 78.66, H 4.95, N 3.79.

*(\pm)-2-Benzyloxy-3-methoxydibenzo[*a,g*]chinolizidin (O-Benzylbharatamin, 5)*

Eine Suspension von 382 mg (1 mmol) **4** in 40 ml absol. THF wird unter Rühren portionsweise mit 1.0 g (26.3 mmol) LiAlH_4 versetzt und zunächst 1 h bei Raumtemp., anschließend 4 h unter Rückfluß gerührt. Man zersetzt das überschüssige LiAlH_4 mit K-Tartrat-Lösung und zentrifugiert die Feststoffe ab. Die überstehende Lösung wird mit 20 ml H_2O verdünnt und i. Vak. konzentriert. Den Rückstand nimmt man in 100 ml Ethanol auf, fügt 1.5 g (39.5 mmol) NaBH_4 zu und erhitzt die Mischung 2 h unter Rückfluß und Rühren. Nach dem Abkühlen wird der NaBH_4 -Überschuß mit 25 ml Aceton zersetzt und die Mischung i. Vak. zur Trockene eingedampft. Den Rückstand nimmt man in 100 ml CH_2Cl_2 auf, wäscht die Lösung dreimal mit H_2O und trocknet über Na_2SO_4 . Nach Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. bleiben 220 mg (59%) amorphes, rotorangenes Rohprodukt zurück, das für Folgereaktionen rein genug ist. Zur Analytik reinigt man eine Probe (50 mg) durch Flash-Chromatographie und Rekrystallisation aus wenig Ether. Man erhält ca. 25 mg gelbe Kristalle; Schmp. = 102 °C (Lit. [5]; Schmp. = 100–102 °C); DC: $R_f = 0.73$; MS: m/z (%) = 371 (M^+ , 78), 370 (80), 280 (49), 91 (100); Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum stimmt mit dem in Lit. [5] überein.

*(\pm)-2-Hydroxy-3-methoxydibenzo[*a,g*]chinolizidin (Bharatamin, 6)*

Eine Mischung aus 220 mg (0.6 mmol) **5** und 20 ml ges. ethanolischer HCl wird 1 h unter Rückfluß erhitzt, nach Abkühlen mit ges. Na_2CO_3 -Lösung neutralisiert und mit CH_2Cl_2 (3×50 ml) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden je einmal mit 50 ml H_2O und ges. NaCl-Lösung gewaschen und mit

Na₂SO₄ getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. wird der gelbe, viskose Rückstand durch Flash-Chromatographie und Rekristallisation aus wenig Ether gereinigt. Ausb.: 135 mg (80%); schwach gelbe Kristalle; Schmp. = 183 °C (Lit [10]: Schmp. = 182–183 °C); DC: R_f = 0.49; MS: m/z (%) = 281 (M⁺, 87), 280 (100), 176 (32), 105 (37); C₁₈H₁₉NO₂ (281.4); ber.: C 76.84, H 6.70, N 4.98; gef.: C 76.70, H 6.77, N 5.05. Die IR- und NMR-Spektren (¹H, ¹³C) stimmen mit denen in Lit. [10] überein.

Literatur

- [1] 4.Mitt.: Reimann E, Renz H (1994) *Monatsh Chem* **125**: 1397
- [2] Scholz T (1995) Diplomarbeit, München
- [3] Wiegrebe W, Kramer WJ, Shamma M (1984) *J Nat Prod (Lloydia)* **47**: 397
- [4] Pakrashi SC, Mukhopadhyay R, Gosh Dastidar PP, Bhattacharjya A, Ali E (1985) *J Indian Chem Soc* **62**: 1003
- [5] Patil SD, Mali RS (1985) *Ind J Chem* **24B**: 360
- [6] Takano S, Suzuki M, Ogasawara K (1990) *Heterocycles* **31**: 1151
- [7] Meise W, Zymalkowski F (1971) *Arch Pharm* **304**: 182
- [8] Reimann E, Renz H (1993) *Arch Pharm* **326**: 253
- [9] Reimann E, Benend Ht (1992) *Monatsh Chem* **123**: 939
- [10] Pakrashi SC, Mukhopadhyay R, Gosh Dastidar PP, Bhattacharjya A, Ali E (1983) *Tetrahedron Lett* **24**: 291

Received September 18, 1995. Accepted September 27, 1995