

DEHYDRIERENDE KONDENSATION

QUARTÄRER BENZYL-TETRAHYDRO-ISOCHINOLINE

B. Franck, G. Blaschke und G. Schlingloff

Organisch-Chemisches Institut der Universität Göttingen

(Received 10 April 1962)

DIE Alkaloide aus Menispermaceen, Berberidaceen, Magnoliaceen und Papa-veraceen, wie Berbamin, Tubocurarin, Glaucin (Aporphin), Cularin und Morphin enthalten dimere und monomere Kondensationsprodukte hydroxylierter Benzyl-tetrahydroisochinoline als Grundgerüst (II-VI). In der Pflanzenzelle könnten sie durch dehydrierende Kondensation an einer oder mehreren der sechs gekennzeichneten Positionen von I entstanden sein.<sup>1-4</sup> Zahlreiche Versuche, diesen möglichen Biosyntheseweg durch Oxydation von Benzyl-tetrahydro-isochinolin-Derivaten nachzuahmen, ergaben bisher nicht die für eine Bildung dieser Alkaloide gewünschten C-C- und C-O-Verknüpfungen, sondern Dehydrierungen<sup>5</sup> oder Kondensationen<sup>6-7</sup> am Stickstoff.

Es wurde nun gefunden, dass sich quartäre N,N-Dialkyl-1-benzyl-1.2.3.4-tetrahydro-isochinoliniumsalze, die in den Stellungen 6.7.3' und 4' Hydroxy-

---

<sup>1</sup> F. Faltis, L. Holzinger, P. Ita und R. Schwarz, Ber. dtsh. Chem. Ges. **74B**, 1269 (1928).

<sup>2</sup> R. Robinson, The Structural Relations of Natural Products S. 81. Clarendon Press, Oxford (1955).

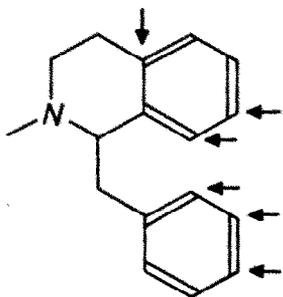
<sup>3</sup> E.E. van Tamelen, Fortschr. d. Chem. org. Naturst. **19**, 257 (1961).

<sup>4</sup> H.G. Boit, Ergebnisse der Alkaloid-Chemie bis 1960. Akademie-Verlag, Berlin (1961).

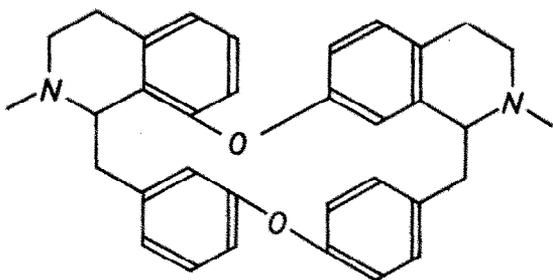
<sup>5</sup> G. Blaschke, Diplomarbeit Universität Göttingen (1962).

<sup>6</sup> R. Robinson und S. Sugawara, J. Chem. Soc. 789 (1932); C. Schöpf und K. Thierfelder, Liebigs Ann. **497**, 22 (1932).

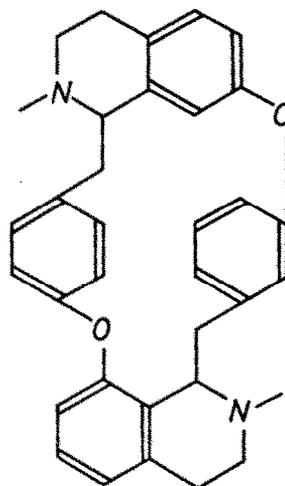
<sup>7</sup> J. Harley-Mason, J. Chem. Soc. 1465 (1953).



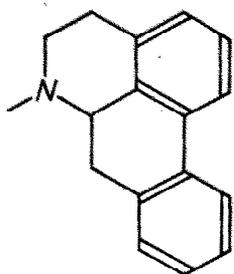
I



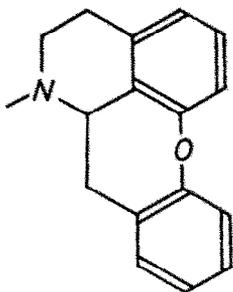
II



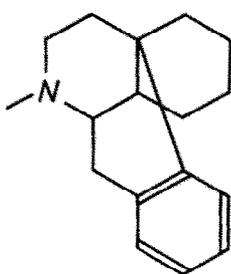
III



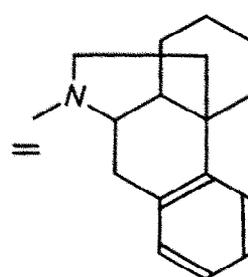
IV

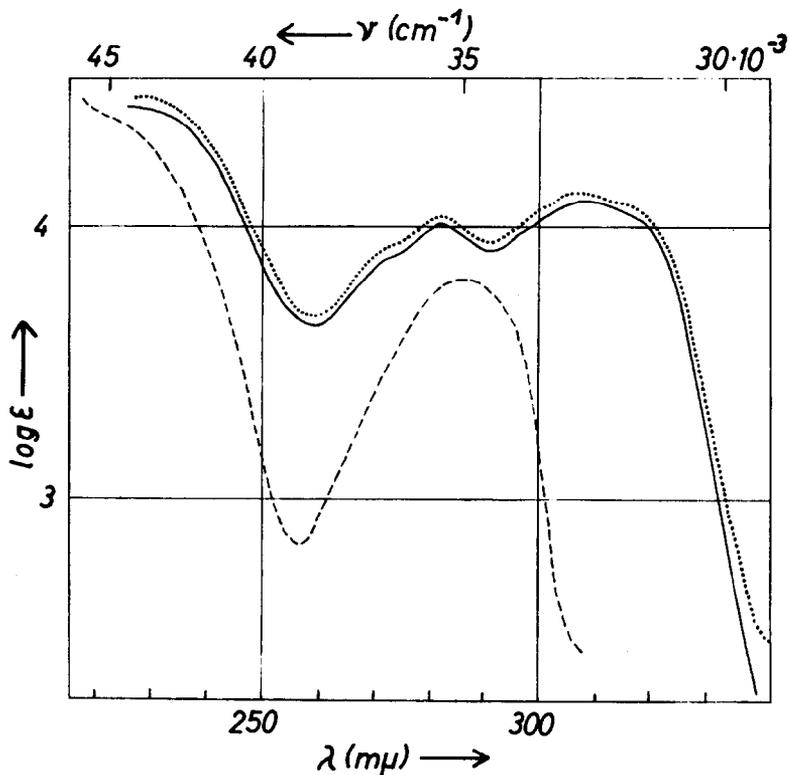


V



VI



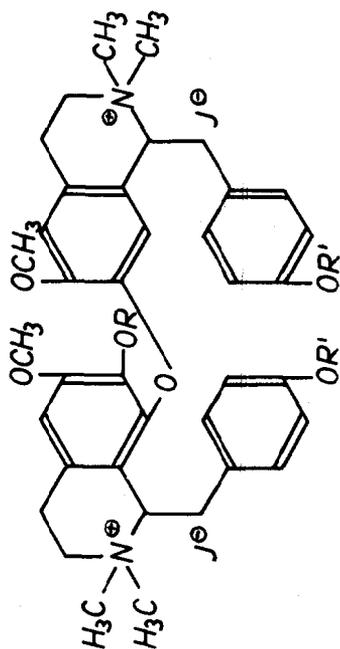


U.V.-Absorptionsspektren in Methanol von:

- (±)-Laudanosolin-methojodid (XIII)
- ..... Oxydationsprodukt des (±)-Laudanosolin-methojodids
- (-)-Glaucin-methojodid entmethyliert (XIV).

und/oder Alkoxygruppen tragen, oxydativ zu Bis-benzyl-tetrahydro-isochinolin- und Aporphin-Alkaloiden kondensieren lassen. So erhielten wir durch Einwirkung von wässriger  $K_3[Fe(CN)_6]$  auf D.L-Magnocurarinjodid (VII) bei pH 10 und  $20^\circ$  in 18 proz. Ausbeute ein in farblosen Nadeln kristallisiertes Oxydationsprodukt (Schmp.  $225^\circ$  Z.). Es hat die Bruttoformel  $[C_{38}H_{44}N_2O_6]J_2$  (2 Magnocurarinjodid-2 H; Gef. C 51.99; H 5.27; N 3.14;  $OCH_3$  6.69. Ber. C 51.83; H 5.27; N 3.18;  $OCH_3$  7.05), enthält noch drei methylierbare Hydroxygruppen und zeigt im KMR-Spektrum zwei nicht äquivalente<sup>8</sup>  $OCH_3$ -Gruppen

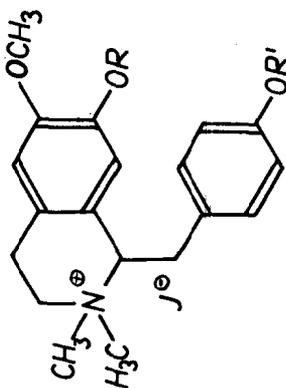
<sup>8</sup> I.R.C. Bick, J. Harley-Mason, N. Sheppard und M.J. Vernengo, *J. Chem. Soc.* 1896 (1961).



X.  $R, R' = H$

XI.  $R = H; R' = CH_3$

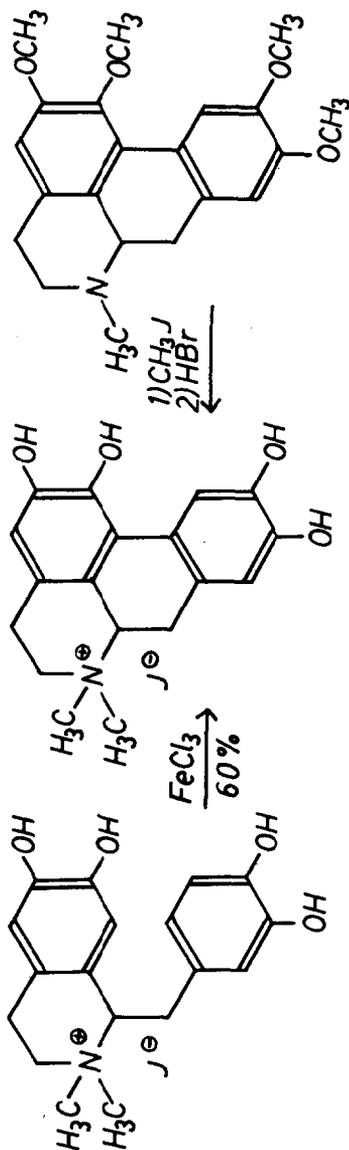
XII.  $R, R' = CH_3$



VII.  $R, R' = H$

VIII.  $R = CH_3; R' = H$

IX.  $R = H; R' = CH_3$



XIV

XV

XIII

(5.52, 5.56 ppm,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_4 = 10.0$ ; in n NaOD). Danach kann angenommen werden, dass die beiden Isochinolinreste durch eine Diphenylätherbrücke verbunden sind und das Oxydationsprodukt auch in Übereinstimmung mit seinem U.V.- und I.R.-Spektrum die Struktur X hat. Dafür, dass die beiden Benzylreste, welche nur eine Hydroxygruppe tragen und daher schwächer aktiviert sind als die Isochinolingruppen, nicht kondensiert wurden, sprechen auch die Ergebnisse der unter ähnlich milden Bedingungen durchgeführten Oxydationsversuche mit D.L.-Artemepavin-methojodid (VIII) und D.L.-4'-Methoxymagnocurarinjodid (IX). VIII blieb dabei unverändert und IX ergab ein Oxydationsprodukt (XI), das sich nach Methylierung durch I.R.-Spektrum, Papier-<sup>9</sup> und Dünnschichtchromatogramm<sup>10</sup> mit dem Methylierungsprodukt (XII) von X als identisch erwies.

Laudanosolin-methojodid (XIII), mit wässriger Eisen-III-chloridlösung oxydiert, lieferte in 60% Ausbeute ein kristallisiertes Oxydationsprodukt vom Schmp. 215-220°,  $[\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{NO}_4]\text{Cl}$  (Laudanosolin-methojodid-2H; Gef. C 61.35; H 5.69; N 3.76. Ber. C 61.80; H 5.75; N 4.0), mit vier methylierbaren und acetylierbaren Hydroxygruppen. Es stimmt nach seinem für Aporphine charakteristischen<sup>11</sup> U.V.-Spektrum (Abbild.) und Papierchromatogramm<sup>9</sup> mit dem aus (-)-Glaucin (XV)<sup>12</sup> durch Quaternisieren und Entmethylieren dargestellten Aporphin XIV überein.<sup>13</sup> Robinson und Sugawara<sup>6</sup> hatten schon nach ihrer Dehydrierung des Laudanosolins zum Dibenzo-pyrrocolin-Derivat ver-

<sup>9</sup> n-Butanol/1 proz. Ameisensäure 1:2 auf Papier Schleicher und Schüll 2043b, das mit 0.5 m  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  imprägniert ist.

<sup>10</sup> Methanol, Aceton, 2 n wässr. HCl, Eisessig 14:3:6:3 auf Kieselgel G von E. Merck.

<sup>11</sup> M. Shamma, *Experientia* **16**, 484 (1960).

<sup>12</sup> Dr. R.H.F. Manske danken wir für die freundliche Übersendung einer Probe (-)-Glaucin aus *Gl. flavum*.

<sup>13</sup> Bei der Glaucin-Synthese aus 6'-Amino-laudanosolin (J. Gadamer, *Arch. Pharmaz.* **249**, 681 (1911) beträgt die Ausbeute für den Dihydrophenanthren-Ringschluss nach Pschorr dagegen nur 15%.

mutet, dass man die Phenylkerne dieses Benzyl-tetrahydroisochinolins wohl nur nach Acylierung oder Quaternisierung des Stickstoffs oxydativ kondensieren könnte. Die lange gesuchte und nunmehr aufgefundene Möglichkeit ("tantaling possibility", vgl. Lit.<sup>3</sup>) hydroxylierte Benzyl-tetrahydroisochinoline biogeneseähnlich zu kondensieren, lässt es möglich erscheinen, dass quartäre Basen auch in der Pflanzenzelle als Synthesestufen dienen. Näheres über die Struktur weiterer Kondensationsprodukte, die bei der Dehydrierung quartärer 1-Benzyl- bzw. 1-Alkyl-isochinoline und anderer Biosynthesestufen von Alkaloiden entstanden, wird in Kürze berichtet.

Dem Fonds der Chemischen Industrie und der Deutschen Forschungsgemeinschaft AG danken wir für grosszügige Förderung unserer Arbeiten.