

BIOGENESEÄHNLICHE ALKALOIDSYNTHESEN
DURCH OXYDATIVE KONDENSATION, IV¹
ISOPILOCEREIN- UND PILOCEREIN-METHOJODID

B.Franck und G.Blaschke

Organisch-Chemisches Institut der Universität Göttingen

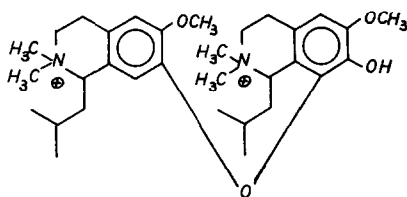
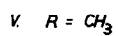
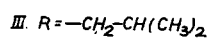
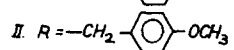
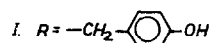
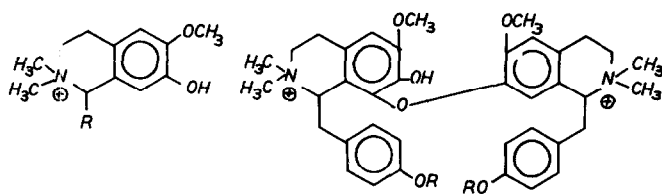
(Received 13 January 1963)

QUARTÄRE Benzyl-tetrahydroisochinoline mit Brenzkatechin- oder Guajakol-Gruppierungen lassen sich, wie wir kürzlich zeigen konnten, unter biogeneseähnlichen Oxydationsbedingungen zu Aporphin^{2,3} - oder Bis-benzyl-tetrahydroisochinolin-Alkaloiden¹ kondensieren. Von den vielen möglichen Kondensationen der intermediär gebildeten mesomeren Radikale erfolgten dabei mit recht guter Ausbeute und wenig Nebenprodukten nur diejenigen, welche zu natürlichen Alkaloiden führen. So sind in den aus D.L-Magnocurarin (I) und D.L-4'-Methylmagnocurarin (II) gebildeten dimeren Dehydrierungsprodukten IV und V die Tetrahydroisochinolin-Gruppen in gleicher Weise,

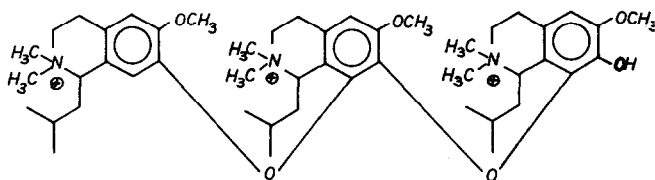
¹ III. Mitteilung: B.Franck und G.Blaschke, Chem. Ber. 96, (1963) im Druck.

² B.Franck, G.Blaschke und G.Schlingloff, Tetrahedron Letters 439 (1962).

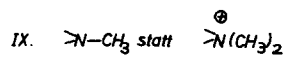
³ B.Franck und G.Schlingloff, Liebigs Annalen Chem. 659, 123 (1962).



VI.



VIII.



wie in zahlreichen Bis-benzyl-tetrahydroisochinolin-Alkaloiden und in dem Cactus-Alkaloid Pilocerein durch Ätherbrücken verbunden. Pilocerein, für das zunächst die Konstitution VII angenommen wurde⁴, hat nach neueren Untersuchungen von C.Djerassi, H.W.Brewer, C.Clarke und L.J.Durham⁵ eine trimere Struktur (IX), während die dimere Formel VII dem Isopilocerein, einem Abbauprodukt des Pilocereins, zukommt. Da Pilocerein gemeinsam mit dem monomeren Lophocerin (III, $>N-CH_3$ statt $>N^{\oplus}(CH_3)_2$) in Lophocereus Schottii angetroffen wird, könnte es in der Pflanzenzelle durch oxydative Trimerisierung von Lophocerin entstehen⁶. Wir fanden, daß sich Lophocerin-methojodid (III) in Anlehnung an diesen möglichen Biosyntheseweg zu Pilocerein- und Isopilocerein-methojodid (VIII und VI) kondensieren läßt. In der nachstehenden Mitteilung berichten auch J.M.Bobbitt, R.Ebermann und Marcelle Schubert⁷ über eine Synthese von Pilocerein durch oxydative Kondensation des tertiären Lophocerins (III, $>N-CH_3$ statt $>N^{\oplus}(CH_3)_2$).

Oxydation von Lophocerin-methojodid mit einem Mol Kalium-eisen-(III)-cyanid bei 20° in 0.08 n Na_2CO_3 ergab mit 45 % Ausbeute ein Dehydrierungsprodukt $(C_{32}H_{50}N_2O_4)Cl \cdot 1/2 H_2O$ (2 Lophocerin-methojodid-2 H : Ber . C 63.40, H 8.48, N 4.62,

⁴ C.Djerassi, S.K.Figdor, J.M.Bobbitt und F.X.Harkley, J.Amer. chem.Soc. 79, 2203 (1957).

⁵ J.Amer.chem.Soc. 84, 3210 (1962).

⁶ C.Djerassi, T.Nakano und J.M.Bobbitt, Tetrahedron 2, 58 (1953).

⁷ Tetrahedron Letters 575, (1963).

2 OCH_3 10.25; Gef. C 62.93, H 8.35, N 4.84, OCH_3 10.6), das mit diazotierter Sulfanilsäure im Gegensatz zu III keinen Azofarbstoff bildet und daher keine freie Hydroxygruppe mit unbesetzter o- oder p-Stellung mehr enthält. Das gegenüber III unveränderte UV-Spektrum, eine symm. Diaryläther-C-O-C-Streckfrequenz bei $1068/\text{cm}^1$ und der Nachweis von drei aromatischen Protonen im PMR-Spektrum (2.7, 3.0, 3.5 ppm in NaOD; $\text{SiMe}_4 = 10.0$) beweisen, daß die Kondensation unter Ausbildung einer Ätherbrücke erfolgte. Die drei aromatischen Protonen sowie zwei annähernd intensitätsgleiche OCH_3 -Banden (5.6, 5.8 ppm) im PMR-Spektrum ergeben, daß das Dehydrierungsprodukt dimer ist und die Struktur VI hat. Im Dünnschichtchromatogramm läuft es langsamer (R_L^8 0.52) als Lophocerinmethojodid (R_L^8 1.00) und schneller als Pilocereinmethojodid (VIII, R_L 0.22). Es ist nach Dünnschichtchromatogramm und IR-Spektrum mit Isopilocereinmethojodid (VI, R_L 0.52) identisch.

Als Lophocerinmethojodid mit zwei Mol Kalium-eisen(III)-cyanid unter sonst gleichen Bedingungen oxydiert wurde, zeigte das Reaktionsprodukt im Dünnschichtchromatogramm Isopilocereinmethojodid (R_L 0.52) und eine langsamer laufende Zone (R_L 0.22) im Intensitätsverhältnis 2:3. Die langsamer laufende, intensivere Zone, welche durch präparative Dünnschichtchromatographie rein dargestellt werden konnte, stimmt nach R_L -Wert im Papier- und Dünnschichtchromatogramm und IR-Spek-

⁸ R_L =Laufstrecke der Base dividiert durch die von Lophocerinmethojodid mit dem Lösungsmittelsystem Methanol, Aceton, 2 n wässr. HCl, Eisessig 14:3:6:3 auf Kieselgel G (E.Merck).

trum mit Pilocerein-methojodid überein.

Es ist bemerkenswert, daß bei diesen Oxydationen mit einem und mit zwei Mol Kalium-eisen(III)-cyanid praktisch keine polymeren Nebenprodukte gebildet werden. Dies erklärt sich dadurch, daß das dimere (VI) und trimere (VIII) Dehydrierungsprodukt von Lophocerin-methojodid (III) bei weiterer Oxydation keine kondensationsfähige Kohlenstoff-Radikalstelle ausbilden und deshalb nicht mit sich selbst, sondern nur mit noch vorhandenen Monomeren unter Bildung von Ätherbrücken kondensieren kann. Eine Polymerisation, die daher nur in Einzelschritten möglich wäre, kommt auch deswegen nicht zum Zuge, weil die freie Hydroxygruppe von VI und VIII durch zwei benachbarte Substituenten sterisch mehr gehindert ist als die von III und daher mit der C-Radikalstelle an C₈ des Lophocerin-methojodides viel langsamer reagiert. Solange bei der Oxydation neben oligomeren Dehydrierungsprodukten noch monomeres Lophocerin-methojodid vorhanden ist, wird dieses daher bevorzugt mit sich selbst unter Bildung von VI kondensieren.

Herrn Professor Dr. C. Djerassi, Stanford, sind wir für die Mitteilung unveröffentlichter Ergebnisse sowie für Proben von Pilocerein, Piloceredin und Isopilocerein zu besonderem Dank verpflichtet. Herrn Priv.-Doz. Dr. H. Strehlow, Max-Planck-Institut für Physikalische Chemie, Göttingen, und Herrn Dr. H. Walz, Farbenfabriken Bayer AG., Leverkusen, danken wir für Protonenresonanzmessungen.