

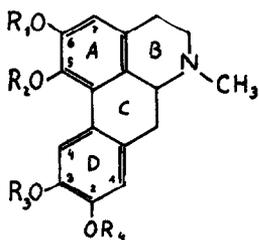
ZUR STRUKTUR EINIGER TETRASUBSTITUIERTER APORPHINALKALOIDE

R. Tschesche, P. Welzel und G. Legler

Organisch-Chemisches Institut der Universität Bonn

(Received 27 December 1964)

In letzter Zeit wurden von drei Arbeitskreisen neue Dihydroxy-dimethoxy-aporphinalkaloide vom Glaucintyp beschrieben (1-3), die wir beim direkten Vergleich als identisch befanden (3). Tomita et al. (1) haben ihre neue Base Isoboldin genannt; sie sollte die beiden freien OH-Gruppen an C-2 und C-5 des Aporphingerüsts haben, während Clezy et al. (2) für das N-Methylaurelliptin die Struktur eines 3,6-Dihydroxy-2,5-dimethoxyaporphins vorschlugen.



	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
Isoboldin (1)	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H
N-Methylaurelliptin (2)	H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>
Boldin (6)	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H
N-Methylaurotetanin (4)	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H
Glaucetrin (5)	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
O-Methylboldin	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
O-Methylisoboldin	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
Glaucetrin (neue Formel)	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>

Für unser Alkaloid A aus *Symplocos celastrinea* (3) nahmen wir an, daß eine der beiden freien OH-Gruppen sich an C-3 befand, da ein Mono-O-methyl-A, erhalten durch partielle Methylierung mit Diazomethan, in seinen Eigenschaften weder mit N-Methylaurotetanin (4) (freies OH an C-2), noch mit

Glaucetrin (5) (freies OH an C-5), noch mit einem durch partielle Methylierung von Boldin (6) erhaltenen O-Methylboldin (freies OH an C-6, denn die Verbindung war von N-Methyl-laurotetanin verschieden)  $\neq$ ) übereinstimmte. Dieser Befund schien mit dem Strukturvorschlag von T o m i t a et al. für das Isoboldin nicht vereinbar.

Die 2. OH-Gruppe des Alkaloids A mußte sich im Ring A befinden, denn nach Oxydation des Diäthyläthers entstand 3-Methoxy-4-äthoxyphthalsäure. Unsere Ergebnisse ließen sowohl die Formulierung von C l e z y et al. für das N-Methyl-laurelliptin als auch eine mit vertauschten Substituenten im Ring A zu. Sie beruhten allerdings auf der Voraussetzung, daß die Strukturformeln von Boldin, N-Methyl-laurotetanin und Glaucetrin richtig sind.

Um die Ursachen der Unstimmigkeiten aufzuklären, stellten wir aus dem Alkaloid A (Isoboldin) das 2. mögliche O-Methylderivat dar, indem wir die leichter zu veräthernde OH-Gruppe mit dem Tetrahydropyranylest blockierten. Anschließend wurde mit Diazomethan methyliert. Nach Abspaltung der Schutzgruppe entstand N-Methyl-laurotetanin, wie der Vergleich des Hydrobromids mit einer authentischen Probe zeigte; die eine freie OH-Gruppe mußte sich also an C-2 im Ring D befinden.  $\neq$ )

Nach dem Ergebnis des oxydativen Abbaus des Alkaloid-A-diäthyläthers sollte die 2. OH-Gruppe im Ring A liegen. Da der durch direkte Umsetzung mit Diazomethan erhaltene Monomethyläther nicht mit dem auf analoge Weise dargestellten O-Methylboldin (freie OH-Gruppe an C-6) übereinstimmte, konnte die freie OH-Gruppe nur an C-5 ihren Platz haben.

- 
- $\neq$ ) Wir haben inzwischen das kristalline Hydrobromid des O-Methylboldins dargestellt und konnten die früher nur durch chromatographischen Vergleich erhaltenen Ergebnisse bestätigen.
- $\neq$ ) Boldin ließ sich auf diese Weise nicht umsetzen. Unter den Methylierungsbedingungen wurde der Tetrahydropyranylest wieder abgespalten und es entstand fast nur Glaucin. Dagegen konnten durch partielle Verseifung von Boldindiacetat zwei Monoacetate erhalten werden, die nach Umsetzung mit Diazomethan und Spaltung der Esterbindung N-Methyl-laurotetanin und O-Methylboldin (freies OH an C-6) ergaben. Aus Isoboldindiacetat wurde unter den gleichen Bedingungen nur ein Monoacetat und daraus O-Methylisoboldin (freies OH an C-5) gebildet. (7)

Setzt man die Formeln für Boldin und N-Methyl-laurotetanin als richtig voraus, so ist damit die Isoboldin-formel von Tomita et al. (freie OH-Gruppe an C-2 und C-5) auf einem unabhängigen Wege bewiesen. Eine weitere Bestätigung dieser Struktur stellt die Umwandlung des Benzyltetrahydroisochinolinium-alkaloids Tembetarin in Laurifolin durch oxydative Cyclisierung dar (8), denn Isoboldin-methochlorid ist mit Laurifolin-chlorid identisch (1). Damit scheint die Formel des Laurelliptins von Clezy et al. (2) widerlegt zu sein und wir schlagen vor, für das N-Methyl-laurelliptin den Namen Isoboldin als den älteren beizubehalten.

Da Glaucentrin mit keinem der 3 Monomethyläther des Boldins und Isoboldins (freie OH-Gruppen an C-2, C-5 und C-6) übereinstimmt, ist eine widerspruchsfreie Einordnung nur dann möglich, wenn man die freie OH-Gruppe des Glaucentrins nicht nach C-5 sondern nach C-3 in den Ring D legt. Es wäre dann die zum Cocsarmin (9) gehörende tertiäre Base. Die gleiche Struktur wurde kürzlich dem Rogersin zugeschrieben (10), das aber wahrscheinlich anders zu formulieren sein wird (11).

Ein quartäres Alkaloid aus *Fagara tinguassoiba* - nach Riggs et al. (12) mit der Struktur eines 6-Hydroxy-2,3,5-trimethoxy-aporphiniumsalzes - besitzt nach Clezy et al. die gleiche Anordnung der Substituenten wie O,N-Dimethyl-laurelliptin (O-Methyl-isoboldin). Nach unseren Ergebnissen trägt es damit die freie OH-Gruppe nicht an C-6 sondern an C-5.

Aus dem Gesagten ergibt sich die Zuordnung der 4 möglichen O-Desmethylglaucine. In der Literatur ist jedoch noch ein weiteres, das Thallicmidin beschrieben, für das schon mehrere verschiedene Strukturformeln vorgeschlagen worden sind (13-17). Alle hier genannten Glaunderivate sind rechtsdrehend, dagegen wird für das Thallicmidin eine spez. Drehung von  $-84^{\circ}$  angegeben. Es ist deshalb wahrscheinlich, daß Thallicmidin der Antipode einer dieser Verbindungen ist. Die gute Übereinstimmung des Absolutwertes der Drehung und der physikalischen Daten mit denen des O-Methylisoboldins legen nahe, daß es sich beim Thallicmidin um (-)-5-Hydroxy-2,3,6-trimethoxy-aporphin handeln könnte. Thallicmidinmethojodid wäre

dann als l-Form vom Jodid des Fagara-Alkaloids anzusehen. Diese Formulierung steht in Einklang mit einem Strukturvorschlag von J u n u s s o w et al. für das Thalictmidin (15,16)

Wir danken Fräulein H. Schäfer für ihre geschickte experimentelle Mitarbeit.

### B e s c h r e i b u n g d e r V e r s u c h e

Die Bestimmung der physikalischen Daten und die präparative Dünnschichtchromatographie erfolgten wie bei (3) angegeben.

#### O-Methylboldin

Boldin wurde mit Diazomethan partiell methyliert und das Monomethylderivat nach (3) aus dem Reaktionsgemisch abgetrennt. Da Kristallisationsversuche ohne Erfolg waren, wurde die glasige Substanz in wenig Methanol gelöst und mit der berechneten Menge 48 proz. HBr versetzt. Zugabe von Äther bis zur Trübung führte zunächst zur einer gallertartigen Abscheidung, aus der sich im Verlauf einiger Tage drusenförmige Nadelbüschel entwickelten. Eine geringe Menge noch vorhandenen amorphen Materials wurde mit wenig Methanol in Lösung gebracht und die abgesaugten Kristalle aus Methanol umkristallisiert. Fast farblose Nadelbüschel, Schmp. 198-205° (Zers.)

$[\alpha]_D^{25} = + 26^{\circ}$  (C = 1, Äthanol).  
 $C_{20}H_{23}O_4N \cdot HBr$  (422,3) Methoxygehalt ber. f. 3  $CH_3$ -O: 22,05 %  
 gef.: 22,51 %  
 Brom ber: 18,92 %  
 gef.: 19,38 %

#### N-Methylaurotetanin aus Isoboldin

128 mg Isoboldin wurden mit 5 ml Dihydropyran und 76 mg p-Toluolsulfonsäure versetzt. Anschließend wurde tropfenweise soviel Acetonitril zugegeben, bis eine homogene Lösung entstanden war. Der Ansatz blieb über Nacht bei 37° stehen, wurde dann mit 60 ml Benzol verdünnt, 2 x mit 5 proz. Sodalösung und einmal mit dest. Wasser gewaschen, über  $Na_2SO_4$  getrocknet und eingedampft. Anschließend wurde in 5 ml Methanol p.a. gelöst, mit überschüssiger ätherischer Diazomethan versetzt und 48 Stunden bei Raumtemperatur gehalten. Nach Eindampfen wurde in 10 ml Methanol aufgenommen und mit 4 Tropfen konz. HCl angesäuert. Nach 30 min wurden 10 ml dest.  $H_2O$  zugesetzt, der Ansatz 3 x mit  $CHCl_3$  geschüttelt und nach Einstellen auf pH 8,5 erneut mit  $CHCl_3$  extrahiert. Die basische Fraktion zeigte im Dünnschichtchromatogramm die Flecken von Isoboldin, N-Methylaurotetanin und wenig Glauzin. Sie wurde durch präparative Dünnschicht (an 40 g Kieselgel HF<sup>254</sup> wurde 2 x mit  $CHCl_3$  + 2% ges. meth.  $NH_3$  und 2 x mit  $CHCl_3$  + 4% ges. meth.  $NH_3$  entwickelt) ge-

trennt. Fr.1: N-Methylaurotetanin: 54,8 mg; Fr.2: Isoboldin: 50,6 mg.

54,8 mg N-Methylaurotetanin von Fr.1 wurden in 2 ml Methanol gelöst und mit 0,02 ml 48 proz. HBr versetzt. Durch Zugabe von Äther wurde das Hydrobromid ausgefällt. Nach viermaligem Umkristallisieren aus Methanol schmolz die Verbindung bei 229-30° und gab keine Schmelzpunktsdepression mit einer authentischen Probe von N-Methylaurotetanin. Die Rf-Werte in den Systemen Cyclohexan/Chloroform/Diäthylamin = 5:4:1 (18) und Chloroform + 2 % ges. meth. NH<sub>3</sub> waren gleich. Die IR-Spektren in KBr zeigten gleichen Verlauf.

- (1) H.Chikamatsu, M.Tomita und M.Kotake, Nippon Kagaku Zasshi 82, 1708 (1961); Chem. Abstr. 59, 7571 (1963)
- (2) P.S.Clezy, A.W.Nichol und E.Gellert, Experientia 19, 1 (1963)
- (3) R.Tschesche, P.Welzel, R.Moll und G.Legler, Tetrahedron 20, 1435 (1964)
- (4) E.Späth und E.Suominen, Ber.Dtsch.chem.Ges. 66, 1344 (1933) A.Rüegger, Helv.chim.Acta 42, 754 (1959)
- (5) F.R.Manske, E.H.Charlesworth und W.R.Asford, J.Amer. Chem.Soc. 73, 3751 (1951), daselbst weitere Literatur
- (6) H.G.Boit, Ergeb.d.Alkaloidchemie bis 1960, S. 266 Akademie Verlag, Berlin (1961)
- (7) P.Welzel, Dissertation Bonn 1965
- (8) S.M.Albonico, A.M.Kuck und V.Deulofeu, Chem. & Ind. 1964, 1580
- (9) M.Tomita und H.Furukawa, J.Pharm.Soc.Japan 83, 190 (1963)
- (10) R.R.Arndt und W.H.Baarschers, J.Chem.Soc. (London) 1964, 2244
- (11) W.H.Baarschers, pers. Mitteilung
- (12) N.V.Riggs, L.Antonaccio und L.Marion, Canad.J.Chem. 39, 1330 (1961)
- (13) Ss.Junussow und N.N.Progressow, J.allg.Chem. (russ.) 20, 1151 (1950)
- (14) Ss.Junussow und N.N.Progressow, J.allg.Chem. (russ.) 22, 1047 (1952)
- (15) Ss.Junussow und Z.F.Ismailow, J.allg.Chem. (russ.) Engl.Übersetzung 30, 1710 (1960), zit. nach (17)
- (16) Ss.Junussow und Progressow, Doklady Akad. Nauk Uzbek. S.S.R. 10, 24 (1953), zit. nach (17)
- (17) M.Shamma, Experientia 18, 64 (1962)
- (18) D.Waldi, Arch.Pharmaz. 292, 206 (1959)