

EINE TOTALSYNTHESE DES DIHYDROERYSDINS  
NACH BIOGENETISCHEM VORBILD

Albert Mondon und Manfred Ehrhardt<sup>(1)</sup>

Institut für Organische Chemie der Universität Kiel

(Received 3 April 1966)

Unter den Hypothesen zur Biogenese der Erythrina-Alkaloide<sup>(2)</sup> hat die von D.H.R.Barton und T.Cohen<sup>(3)</sup> postulierte oxydative Kupplung geeigneter Phenolamin-Vorstufen die größte Wahrscheinlichkeit.

Nach Untersuchungen von K.Folkers und seinem Arbeitskreis an über 50 Arten der Gattung Erythrina ist Erysodin das am weitesten verbreitete Erythrina-Alkaloid, das wohl meist auch mengenmäßig die Begleitalkaloide übertrifft. Wir schließen daraus, daß im Erysodin ein Primärprodukt der Biogenese vorliegt und haben deshalb die Synthese nach dem "Barton-Cohen-Schema" in Angriff genommen.

Als "biogenetische Vorstufe" dient das symmetrisch gebaute Phenolamin I, das aus leicht zugänglichen Ausgangsverbindungen in drei glatt verlaufenden Reaktionsschritten erhältlich ist. Die Struktur der öligen Phenolbase (Hydrochlorid Schmp.

224°, Pikrat Schmp. 84°) ergibt sich aus dem NMR-Spektrum, vgl. Abb. 1-I; (das Signal bei 5.80 verschwindet beim Schüttein mit D<sub>2</sub>O).

Die oxydative Kupplung der Phenolbase I mit Kaliumferri-cyanid in wässriger Natriumcarbonatlösung und Methylenchlorid liefert die besten Ausbeuten bei kurzer Reaktionsdauer. Nach chromatographischer Reinigung wird als Hauptprodukt eine Base C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub> vom Schmp. 223° isoliert, deren spektroskopische Daten für die unmittelbare Bildung der tetracyclischen Spirodienonbase II beweisend sind. Das IR-Spektrum (KBr) zeigt bei 1681, 1655 und 1618 cm<sup>-1</sup> die Banden für ein gekreuzt konjugiertes Cyclohexadienon-System<sup>(4)</sup>, dessen Chromophor die UV-Maxima bei 241 und 283 mμ (log ε 4.12 und 3.47) in Methanol entsprechen. Das NMR-Spektrum - vgl. Abb. 1/II - zeigt grundlegende Veränderungen mit Signalen für nur noch 2 aromatische Protonen und nur noch eine phenolische OH-Gruppe; besonders charakteristisch sind Lage und Aufspaltung der Signale für 2 Vinylprotonen<sup>(4)</sup>.

Das Massenspektrum bestätigt die Summenformel mit dem Molekülpeak 313 und zeigt bei m/e 282 (Verlust von CH<sub>2</sub>O) den 100 % Peak, der an Intensität alle anderen Fragmente weit übertrifft.

Der in vitro so überraschend glatt verlaufende doppelte Ringschluß zum Erythrinan-System dürfte im Prinzip dem natürlichen Geschehen schon recht nahe stehen.

Eine vor kurzem erschienene Veröffentlichung von J.E.Gervay, F.McCapra, T.Money, G.M.Sharma und A.I.Scott<sup>(5)</sup> behandelt

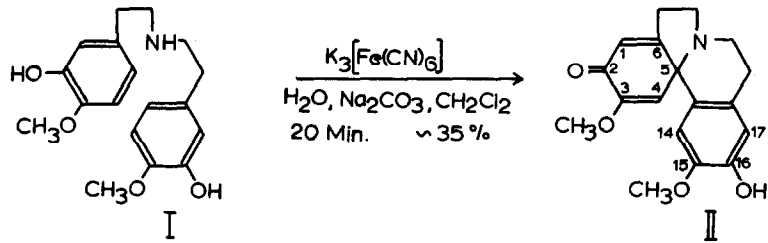
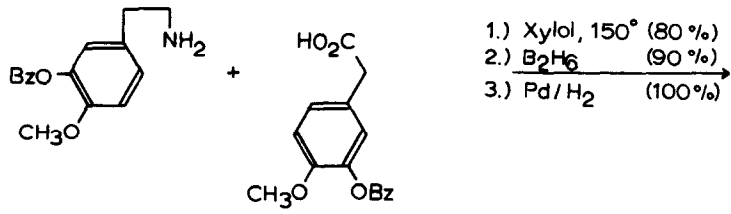
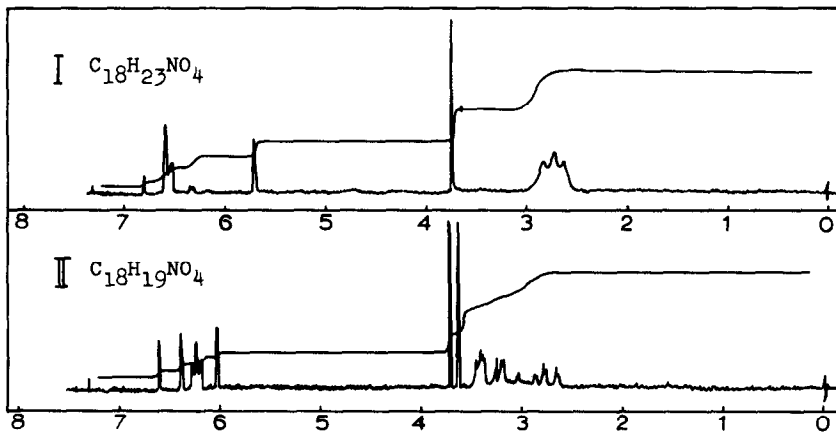


Abb.1



NMR-Spektren der Phenolbasen I und II  
 (60 MHz,  $CDCl_3$ , TMS = 0 in  $\delta$  ppm)

das gleiche Thema und deckt sich mit unseren Angaben völlig. Die Publikation veranlaßt uns, die darüber hinausgehenden Ergebnisse schon vor Abschluß der Arbeiten bekanntzugeben.

Durch Reduktion von II mit Natriumborhydrid wird ein stereisch fast einheitliches Dienol III (Schmp. 131°) gewonnen, dessen OH-Gruppe an C-2 wahrscheinlich in trans-Stellung zum Stickstoff steht. Im IR-Spektrum (KBr) fehlt die  $\nu_{\text{C=O}}$ -Bande, an deren Stelle eine neue OH-Bande bei  $3475 \text{ cm}^{-1}$  erscheint; die  $\nu_{\text{C=C}}$ -Bande liegt bei  $1647 \text{ cm}^{-1}$ . Das NMR-Spektrum zeigt u.a. folgende Signale (in  $\delta$  ppm): 5.78 (d,  $J = 1.6 \text{ cps}$ ,  $\text{C}_1\text{-H}$ ), 5.09 (s,  $\text{C}_4\text{-H}$ ), 4.86 (s,  $\text{C}_2\text{-H}$ ) und 4.65 (s) für 2 mit  $\text{D}_2\text{O}$  austauschbare OH-Protonen.

Unter der Einwirkung von Säure erfährt das Dienol III eine bemerkenswerte Umlagerung, bei der nach chromatographischer Auftrennung der Reaktionsprodukte die Enon-Base IV (Schmp. 196-197°) in relativ hoher Ausbeute isoliert wird. Ihr NMR-Spektrum hat 2 aromatische Protonen bei 6.77(s) und 6.55(s), 1 Vinylproton bei 6.12(s), 3 Protonen der aromatisch gebundenen Methyläthergruppe bei 3.80(s) und ein entsprechendes Signal bei 3.51(s), das einer aliphatisch gebundenen Methyläthergruppe am C-Atom 3 zugeordnet wird; das zugehörige Proton an C-3 erscheint in einer Gruppe von 4 Signalen mit dem Zentrum 4.07 (X-Teil eines ABX-Systems mit  $J_{\text{AX}} + J_{\text{BX}} = 19 \text{ cps}$ ). Nach der Summe der Kopplungskonstanten ist das  $\text{C}_3$ -Proton quasi-axial und die  $\text{C}_3$ -Methoxy-Gruppe quasi-äquatorial angeordnet, die cis-Stellung der  $\text{CH}_3\text{O}$ -Gruppe zum Stickstoff ist damit bewiesen. Im IR-Spektrum (KBr) tritt wieder eine intensive

$\nu$ C=O-Bande bei  $1680\text{ cm}^{-1}$  mit der schwächeren Seitenbande für  $\nu$ C=C bei  $1659\text{ cm}^{-1}$  auf. UV-Spektrum:  $\lambda_{\text{max}}$  228 und  $284\text{ m}\mu$  ( $\log \epsilon$  4.5 und 3.54) in Methanol. Das Massenspektrum hat den Molekülpeak 315 mit charakteristischen Fragmenten für  $m/e$  287, 272, 257, 288 (100 % Peak) und 227<sup>(6)</sup>. Die Struktur und Stereochemie der Base IV ist damit eindeutig festgelegt.

Neben IV findet man in geringer Menge auch die epimere Enon-Base V vom Schmp.  $216^\circ$  ( $\nu$ C=O  $1670\text{ cm}^{-1}$  mit  $\nu$ C=C  $1646\text{ cm}^{-1}$  als Schulter;  $\lambda_{\text{max}}$  227 und  $284\text{ m}\mu$  ( $\log \epsilon$  4.23 und 3.59) in Methanol.

Als Folgeprodukt einer Apoumlagerung<sup>(7)</sup> entsteht aus III durch Einwirkung von Säure auch die Base VI vom Schmp.  $131^\circ$ .  $\lambda_{\text{max}}$  (0.01n alkoholische HCl) 222, 271 und  $305\text{ m}\mu$  ( $\log \epsilon$  4.33, 3.83 und 4.10) und  $\lambda_{\text{max}}$  (0.01n alkoholische NaOH) 221, 251 und  $311\text{ m}\mu$  ( $\log \epsilon$  4.20, 4.11 und 4.06). Das NMR-Spektrum hat Signale für 2 p-ständige aromatische Protonen bei 7.22(s) und 6.73(s) und 2 o-ständige aromatische Protonen mit Dubletts bei 6.93 und 6.38 (AB-System mit  $J_{\text{AB}} = 8\text{ cps}$ ); bei 3.81(s) und 3.75(s) liegen je 3 Protonen für 2 aromatische Methyläthergruppen und bei 5.7 das mit  $\text{D}_2\text{O}$  austauschbare Proton der phenolischen OH-Gruppe.

Die weitere Synthese geht von der Verbindung IV aus, die mit Natriumborhydrid stereospezifisch zu einem fast einheitlichen Allylalkohol VII vom Schmp.  $188^\circ$  reduziert wird. Im IR-Spektrum (KBr) fehlt die Carbonylabsorption, an deren Stelle eine scharfe OH-Bande bei  $3400\text{ cm}^{-1}$  erscheint, die  $\nu$ C=C-Bande bei  $1680\text{ cm}^{-1}$  hat nur noch sehr geringe Intensität. Im

NMR-Spektrum ist die Absorptionsstelle der aliphatischen  $\text{CH}_2\text{O}$ -Gruppe nach 3.40 verschoben.

VII wird mit Thionylchlorid leicht in das sehr reaktionsfähige Chlorid VIII vom Schmp. 177° umgewandelt, dessen IR-Spektrum nur noch den breiten Trog der Phenolabsorption zwischen 3400 und 2500  $\text{cm}^{-1}$  aufweist. Bei der katalytischen Hydrierung mit Pd-Kohle wird stürmisch Wasserstoff aufgenommen und quantitativ die chlorfreie Base IX vom Schmp. 167° gebildet. Das Massenspektrum mit dem Molekülpeak 301 bestätigt die Summenformel  $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_3$ . Das NMR-Spektrum hat Signale für 2 aromatische Protonen bei 6.67(s) und 6.60(s), ein stark verbreitertes Signal für 1 Vinylproton bei 5.80 und ein ähnliches Signal bei 5.61 für das Proton der OH-Gruppe (austauschbar mit  $\text{D}_2\text{O}$ ), sowie je 3 Protonen der beiden Methyläthergruppen bei 3.81(s) und 3.29(s); der Rest von 13 Protonen liegt in Multipletts von 3.8 bis 1.5.

Interessant ist der Vergleich mit dem NMR-Spektrum der  $\text{C}_3$ -epimeren Base XI (Molekülpeak 301) aus V, in dem das Proton an C-14 etwas nach niederem Feld (bis 6.73) und das Signal der aliphatischen Methylätherprotonen etwas nach höherem Feld (bis 3.20) verschoben ist. Diese geringen Verschiebungen sind für das Epimerenpaar signifikant und bestätigen die sterische Zuordnung.

Das UV-Spektrum von IX zeigt in 0.01n alkoholischer HCl  $\lambda_{\text{max}}$  235 und 285  $\mu$  ( $\log \epsilon$  3.82 und 3.52), in 0.01n alkoholischer NaOH  $\lambda_{\text{max}}$  252 und 298  $\mu$  ( $\log \lambda$  3.94 und 3.65).



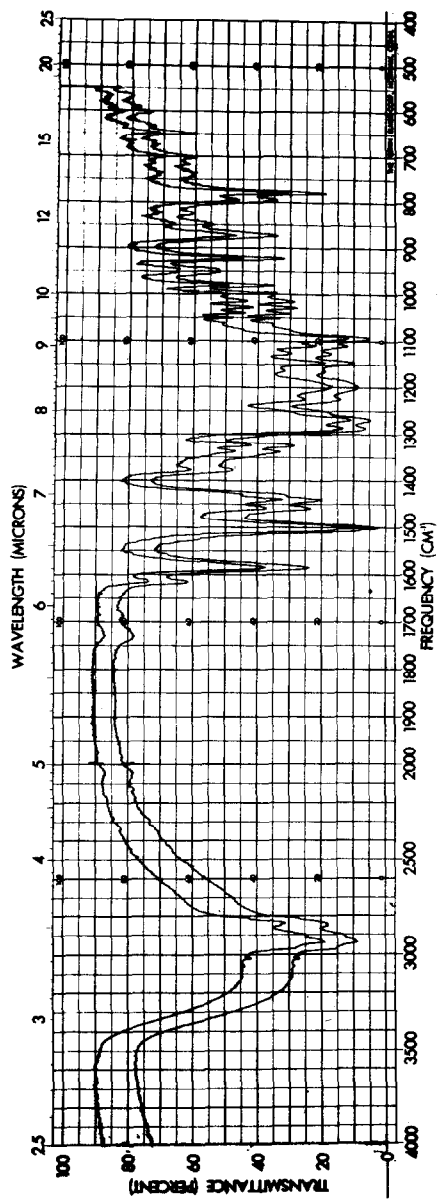
Bei der katalytischen Hydrierung mit Pt in Eisessig nimmt die Base IX 1 Mol Wasserstoff auf unter Bildung der Dihydrobase X.

Aus Gründen, die hier nicht näher dargelegt werden sollen, bestand die Vermutung, daß in der Base IX das Racemat des Dihydroerysodins vorliege; beide Basen sind isomer und haben die gleiche UV-Absorption. Das Dihydroalkaloid ist zuerst von V.Prelog, K.Wiesner, H.G.Khorana und G.W.Kenner<sup>(8)</sup> durch partielle Hydrierung des Erysodins dargestellt worden, später haben es M.Tomita und H.Yamaguchi<sup>(9)</sup> als natürlich vorkommende Base aus *Stephania japonica* isoliert. V.Prelog<sup>(10)</sup> hat die Dihydro-Basen der aromatischen Erythrina-Alkaloide auf Grund von Basizitätsmessungen mit der Doppelbindung im Fünfring formuliert; Beweise ließen sich weder für diese noch für die andere mögliche Formulierung mit der Doppelbindung im Sechsring erbringen.

Die Spaltung der synthetischen Base IX mit Dibenzoyl(-)-weinsäure liefert ein schwer lösliches Salz mit dem Drehwert  $[\alpha]_D^{20} + 168^\circ$  ( $c = 1.01$  in Methanol). Nach Zerlegung des Salzes und Sublimation der aktiven Base bei  $170^\circ/10^{-5}$  Torr schmilzt diese bei  $212^\circ$  und hat das spez. Drehungsvermögen  $[\alpha]_D^{20} + 230^\circ$ . Für Dihydroerysodin werden in der Lit.<sup>(8,9)</sup> folgende Daten angegeben: Schmp.  $212-214^\circ$ , bzw.  $208-209^\circ$  und  $[\alpha]_D^{20} + 239^\circ$  (Äthanol), bzw.  $[\alpha]_D^{20} + 224,4^\circ$  (Methanol). Mit authent. Dihydroerysodin<sup>(11)</sup> ließ sich die Identität der Basen durch Vergleich der IR-Spektren - vgl. Abb. 2 - leicht beweisen. Der Misch-Schmp. mit dem synthetischen Produkt zeigt eben-



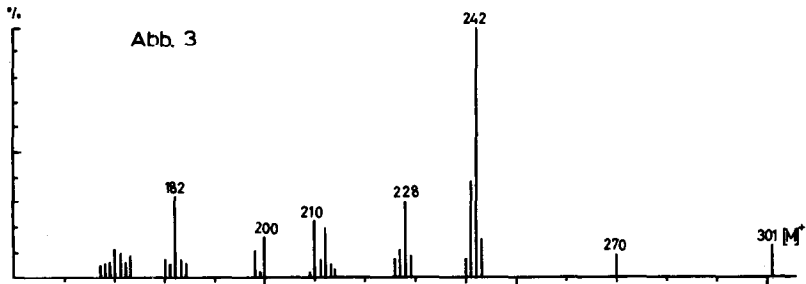
Abb. 2



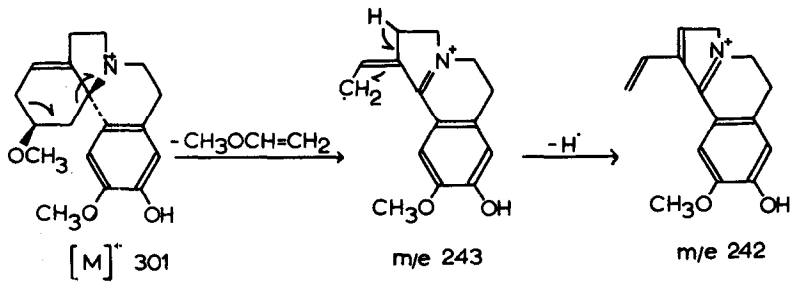
IR-Spektren (KBr) von Dihydroerysodin (obere Kurve) und dem rechtsdrehenden Antipoden der Base IX (untere Kurve)

falls keine Erniedrigung. Durch katalytische Hydrierung entsteht Tetrahydroerysodin<sup>(8)</sup> vom Schmp. 154°.

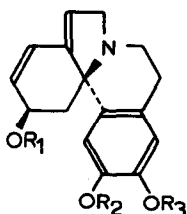
Der mögliche Einwand, daß die Hydrierung von VIII mit einer Verschiebung der Doppelbindung in den Fünfring verbunden sein könne, wird durch das Massenspektrum - Abb. 3 - widerlegt. Der 100 % Peak  $m/e$  242 resultiert aus einer Fragmentierung, bei der nach vorangehender Öffnung der Bindung  $C_4-C_5$  die Bindung zwischen den C-Atomen 2 und 3 bevorzugt gespalten wird:



Massenspektrum von natürlichem, bzw. synthetischem  
Dihydroerysodin



Mit der Strukturaufklärung des Dihydroerysodins werden auch die Strukturformeln für die Alkaloide Erysodin, Erysovin und Erysonin endgültig festgelegt. Ihre HO- und CH<sub>3</sub>O-Gruppen am aromatischen Ring sind den C-Atomen 15 und 16 in folgender Weise zuzuordnen:



ERYSODIN: R<sub>1</sub>=CH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub>=CH<sub>3</sub>, R<sub>3</sub>=H  
 ERYSOVIN: R<sub>1</sub>=CH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub>=H, R<sub>3</sub>=CH<sub>3</sub>  
 ERYSONIN: R<sub>1</sub>=H, R<sub>2</sub>=CH<sub>3</sub>, R<sub>3</sub>=H

Die Synthese des Erysodins, sowie Untersuchungen zur Struktur des Erythratidins und Erythratins sind Ziele unserer weiteren Arbeit.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken wir für die stete Förderung unserer Arbeiten, den Fonds der Chemischen Industrie für ein Doktoranden-Stipendium. Herrn Dr. F. Caesar sind wir für die Messung und Diskussion der NMR-Spektren sehr zu Dank verpflichtet. Herrn P. Bastian danken wir für die Messung der Massenspektren.

#### LITERATUR

1. Auszug aus der Dissertation.
2. Sir Robert Robinson, "The Structural Relations of Natural Products", Clarendon Press, Oxford, 1955, S. 89;  
 V.Boekelheide in R.H.F.Manske, "The Alkaloids", Vol. VII, Academic Press, New York, 1960, S. 201.

3. D.H.R. Barton und T.Cohen, "Festschrift A.Stoll", Birkhäuser, Basel, 1957, S. 117.
4. D.H.R. Barton und G.W.Kirby, W.Steglich, G.M.Thomas und A.R. Battersby, T.A.Dobson und H.Ramuz, J.chem.Soc.(London) 1965 2423 und A.R.Battersby, T.H.Brown und J.H.Clements, ibid. 1965, 4550.
5. J.E.Gervay, F.McCapra, T.Money, G.M.Sharma und A.I.Scott, Chem.Comm. 1966, 142.
6. Über Massenspektren der Erythrinane und ihre Fragmentierung wird später an Hand eines umfangreicheren Materials berichtet.
7. M.Carmack, B.C.McKusick und V.Prelog, Helv.chim.Acta 34, 1601 (1951) und K.Folkers, F.Koniuszy und J.Shavel, Jr., J.Amer.chem.Soc. 73, 589 (1951).
8. V.Prelog, K.Wiesner, H.G.Khorana und G.W.Kenner, Helv.chim. Acta 32, 453 (1949).
9. M.Tomita und H.Yamaguchi, Pharm.Bull.(Tokyo) 4, 225 (1956).
10. V.Prelog, Angew.Chem. 63, 33 (1957).
11. Für die Überlassung der wertvollen Vergleichssubstanz sind wir Herrn Professor V.Prelog zu besonderem Dank verpflichtet.