

EINE EINFACHE SYNTHESE DES (\pm)-XYLOPININS

W. Meise und F. Zymalkowski

Pharmazeutisches Institut der Universität Bonn, Deutschland

(Received in Germany 5 March 1969; received in UK for publication 17 March 1969)

Im Verlauf unserer Arbeiten zur Synthese des Benz-(g)-indolizin- und des Benzo-(a)-chinolizin-Ringgerüsts mit Hilfe von Lactonen¹⁾ wurde Homoveratrylamin (I) mit Isochromanon-(3) sowie mit substituierten Isochromanonen umgesetzt. Dabei gelang es, ein elegantes Zweistufenverfahren zu entwickeln, das Alkaloide des Berbintyps in sehr guter Ausbeute liefert. Als Teilergebnis beschreiben wir zunächst die Darstellung des (\pm)-2.3.10.11-Tetramethoxy-5.6.13.13a-tetrahydro-8H-dibenzo-(a.g)-chinolizins (V; (\pm)-Xylopinin²⁾, auch als Norcoralydin³⁾ bezeichnet), da inzwischen auch andere Arbeitskreise über ähnliche Synthesen berichteten^{4,5)}.

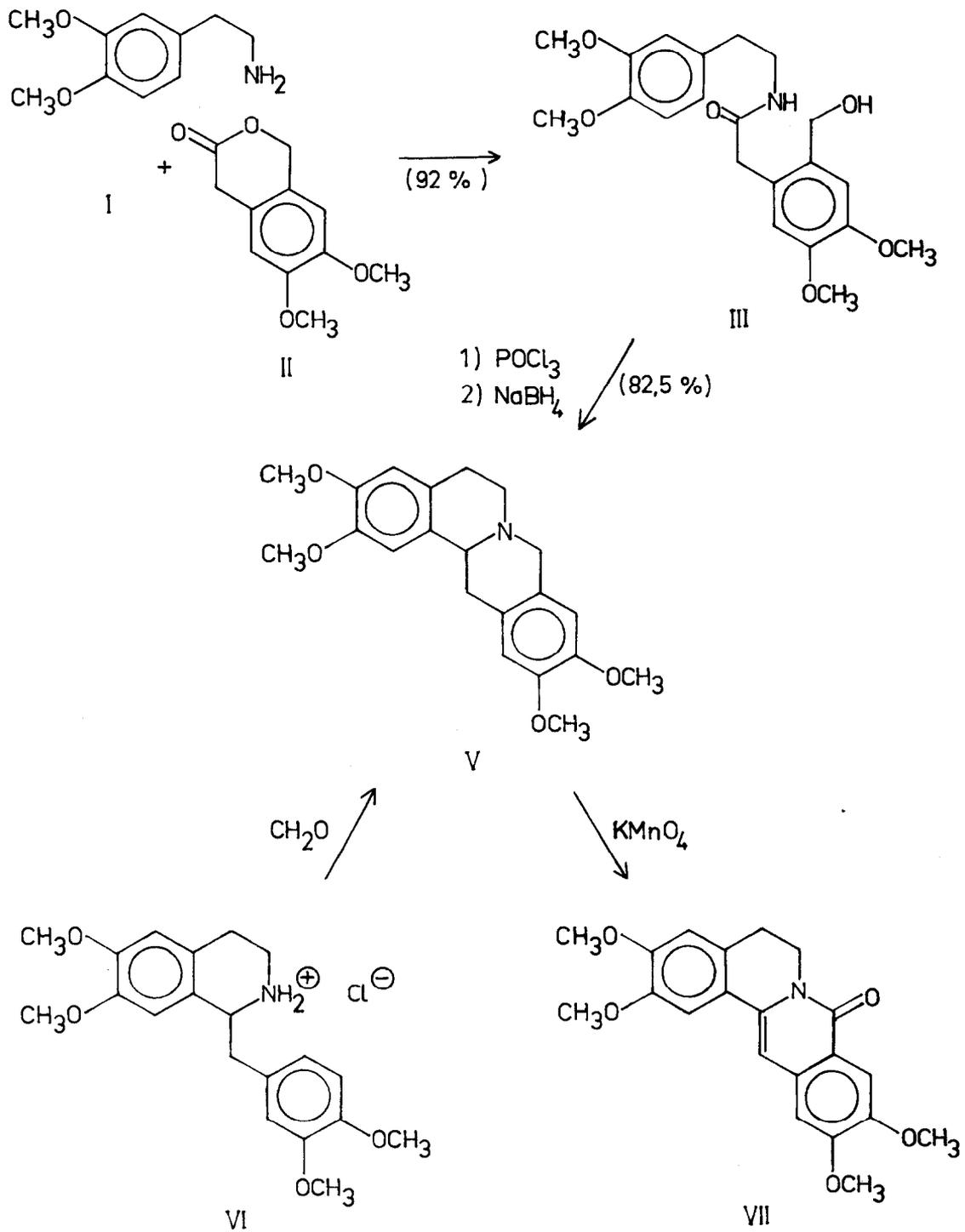
In der ersten Stufe reagiert 6.7-Dimethoxyisochromanon-(3) (II), das aus Homoveratrylsäure leicht zugänglich ist⁶⁾, mit I in 92-proz. Ausbeute zu N-Homoveratryl-2-hydroxymethyl-4.5-dimethoxyphenylacetamid (III)⁶⁾.

Zur Synthese des (\pm)-Xylopinins sind noch drei weitere Reaktionsschritte erforderlich: Ringschluß zum 1-(2'-Chlormethyl-3'.4'-dimethoxybenzyl)-6.7-dimethoxy-3.4-dihydroisochinoliniumsalz (IV), Bildung des Ringes C unter Einwirkung von Alkali und Reduktion der Dihydro- zur Tetrahydroverbindung (V).

Bei der Aufarbeitung der nicht sehr stabilen Zwischenstufen erfolgt teilweise Hydrolyse und Disproportionierung; auf die verlustreiche Isolierung der Zwischenprodukte kann jedoch verzichtet werden: Nach Bischler-Napieralski-Ringschluß und Entfernung überschüssigen Phosphoroxychlorids löst man das rohe IV sogleich in Methanol und versetzt mit einem großen Überschuß Natriumborhydrid; in dem hierbei entstehenden alkalischen Milieu erfolgt außer der Reduktion auch die Bildung des Ringes C. Dieses "Eintopfverfahren" führt an einem Tag vom Hydroxyamid III zum Berbin-Alkaloid V; außerdem entfällt die sonst übliche Säulenchromatographie. Nach Umkristallisieren aus Äthanol erhält man (\pm)-Xylopinin vom Fp. 157-159° in einer Ausbeute von 55 % d. Th.; durch Nachfällen als Hydrochlorid erhöht sich die Gesamt-Ausbeute an chromatographisch reiner Substanz auf 82,5 % (bezogen auf III).

Zum Vergleich wurde V aus Tetrahydropapaverinhydrochlorid (VI) und Formaldehyd synthetisiert⁷⁾. Schmelzpunkte, UV-, IR- und NMR-Spektren der nach den beiden Verfahren hergestellten freien Basen, der Hydrochloride und der Pikrate waren identisch. Aus jedem der beiden Präparate entstand durch milde Oxydation mit Kaliumpermanganat 8-Oxo-2.3.10.11-tetramethoxy-5.6-dihydro-8H-dibenzo-(a.g)-chinolizin (VII)⁸⁾.

Über die Isolierung der Zwischenstufen und über analoge Umsetzungen von Tryptamin bzw. N-Methyltryptamin mit substituierten Isochromanonen wird an anderer Stelle ausführlich berichtet.



Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die Förderung dieser Arbeiten durch Sachbeihilfen.

LITERATUR

- 1) F. Zymalkowski und Fr. Schmidt, Arch. Pharmazie 300, 229 (1967).
- 2) J. Schmutz, Helv. chim. Acta 42, 335 (1959).
- 3) A. Pictet und T. Q. Chou, Ber. dtsh. chem. Ges. 49, 370 (1916).
- 4) A. R. Battersby, R. Southgate, J. Staunton und M. Hirst, J. chem. Soc. (London), Sect. C 1966, 1052.
- 5) Roussel-UCLAF, Niederl. P. 6501747 (Cl. C 07 d) v. 16. 8. 1965 (C. A. 64, 2135g (1966)).
- 6) J. Finkelstein und A. Brossi, J. heterocyclic Chem. 4, 315 (1967).
- 7) L. E. Craig und D. S. Tarbell, J. Amer. chem. Soc. 70, 2783 (1948).
- 8) F. Bernoulli, H. Linde und K. Meyer, Helv. chim. Acta 46, 323 (1963).