

NEUARTIGER ABBAUWEG FÜR PAPAVER-ALKALOIDE VOM RHOEADIN-TYP (1)

H. R ö n s c h

Institut für Biochemie der Pflanzen, Halle/S., der Deutschen
Akademie der Wissenschaften zu Berlin, Deutsche Demokratische Republik

(Received in Germany 1 November 1969; received in UK for publication 18 November 1969)

Für die etwa 20 Alkaloide aus der Gattung Papaver mit 2-Phenyl-tetrahydro-3H-3-benzazepin-Struktur (Rhoeadin- und Papaverrubin-Typ, Ia bzw. Ib) (2) ist bisher kein chemischer Abbau ausgearbeitet worden, der für den Nachweis von Radioaktivität an bestimmten C-Atomen geeignet erscheint. Nachdem erste Ergebnisse zum in-vivo-Einbau von Tyrosin-[3-¹⁴C] in Alpinigenin (Ic) (3,4) bereits veröffentlicht wurden (5), soll nachfolgend über den chemischen Abbau dieses Alkaloids kurz berichtet werden. Hervorgehoben sei, daß dabei eine quaternäre benzyllische Base mit o-Cyan-Gruppe (IIc) unter relativ milden Hofmann-Bedingungen zum entsprechenden Phthalimidin-Derivat (III) reagierte.

Umsetzung von Ic mit Hydroxylamin in Pyridin bei 100° ergab unter Öffnung des Halbacetalringes D das Oxim IIa, amorph, IR-Banden (KBr) 1610 (C=N), 3505 cm⁻¹ (OH), das sich mit Acetanhydrid bei 120° zum Nitril IIb dehydratisieren ließ, C₂₄H₂₈N₂O₆ (C,H,N-Analysen), 7.8-Dimethoxy-1-acetoxy-3-methyl-2(3.4-dimethoxy-2-cyan-phenyl)-1.2.4.5-tetrahydro-3H-3-benzazepin, Doppel-Schmp. 139-140° und 161-162°, $[\alpha]_D^{22} = +11.4^\circ$ (c = 0.644, CH₃OH); λ_{\max}^a (log ε) = 233(4.24 Schulter), 290(3.79) bzw. 307(3.74) nm, IR-Banden (CCl₄) 1760 (Ester-CO), 2217 cm⁻¹ (C≡N). Das NMR-Spektrum steht mit der angenommenen Struktur IIb im Einklang (vgl. Tab. 1). Die Nitrilfunktion an C-18 zeigte beim Hofmannschen Abbau des Methojodids IIc, Schmp. 224-228° (Zers.), $[\alpha]_D^{25} = +54.2^\circ$ (c = 0.829, CHCl₃/CH₃OH = 1:2), λ_{\max} (log ε) = 289(3.76) bzw. 308(3.68) nm, IR-Banden (Nujol) 1776 (Ester-CO), 2222 cm⁻¹ (C≡N), mit 1 n KOH/80° nicht die erwartete Versei-

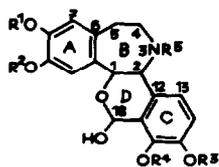
a) UV-Spektren in Äthanol

fung zum primären Amid. Vielmehr wurde aus IIc - womöglich nach dem unten diskutierten Mechanismus - das Phthalimidin-Derivat III erhalten, $C_{23}H_{28}N_2O_5$ (C,H,N-Analysen), 6,7-Dimethoxy-3-[4,5-dimethoxy-2-(β -dimethylamino-äthyl)-benzyliden]-phthalimidin, gelbe Prismen vom Schmp. 161-162 $^{\circ}$, $\lambda_{\max}(\log \epsilon) = 222(4.41 \text{ Schulter}), 296(4.09) \text{ bzw. } 365(4.32) \text{ nm}$, IR-Banden ($CHCl_3$) 1673 schwach (C=C), 1717 stark mit Schulter bei 1706 (3-Benzyliden-phthalimidin (6), C=O), 3441 cm^{-1} scharf (NH); NMR-Spektrum vgl. Tabelle 1.

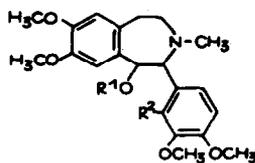
Tabelle 1: 100-MHz-NMR-Spektrum von Verbindung IIb und III in $CDCl_3$
(δ -Werte in ppm, bezogen auf HMDS)

	13-H u. 14-H	7-H u. 10-H	1-H	2-H	
<u>IIb</u> :	6.93, s ⁺)	6.50, s; 6.47, s	5.84, d(J=7)	3.87, d(J=7)	
<u>III</u> :	7.39, d(J=8); 7.09, d(J=8)	6.80, s; 6.70, s	6.36, s	-	
	O-CH ₃	4-H ₂ u. 5-H ₂	N-CH ₃	OH/NH	OCOCH ₃
<u>IIb</u> :	3.94, s; 3.81, s; 3.78, s; 3.72, s	3.1, m; 2.5, m	2.32, s	-	1.96, s
<u>III</u> :	4.03, s; 3.87, s; 3.83, s	2.4-2.8, m	2.24, s	8.32, m	-

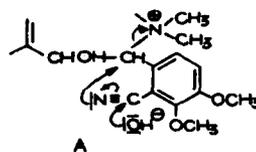
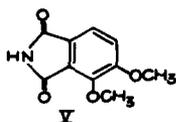
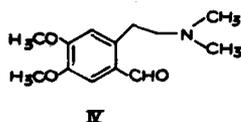
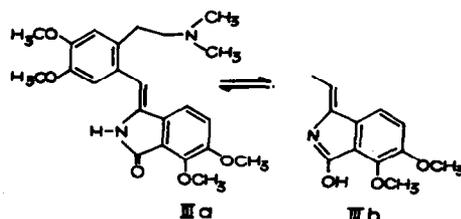
+) Integration zeigte zwei Protonen



- Ia R⁵ = CH₃ Rhoeadin-Typ
 Ib R⁵ = H Papaverrubin-Typ
 Ic R¹-R⁵ = CH₃ Alpinigenin



- Ia R¹ = H, R² = CH=NOH
 Ib R¹ = CH₃CO, R² = CN
 Ic R¹ = CH₃CO, R² = CN, N: N(CH₃)₂



Ob allerdings die aus dem IR-Spektrum (6) abgeleitete Benzylidenphthalimidin-Struktur IIIa dem Gesamtverhalten gerecht wird, bedarf noch der Klärung, da insbesondere das langwellige Maximum bei 365 nm im UV-Spektrum von III sowie das Reaktionsverhalten (keine N-Nitrosierung mit HNO_2) mehr für die tautomere Benzylidenisoindolenin-Struktur IIIb sprechen (6,7).

Unabhängig davon wurde die Grundstruktur des Phthalimidins III ermittelt durch dessen oxydative Spaltung mit $\text{OsO}_4/\text{NaJO}_4$ nach Lemieux/Johnson, die zwei bekannte Verbindungen ergab: Hemipinimid (V), Schmp. 232-233° (Lit.-Schmp. (8) 228 - 230°) sowie 4,5-Dimethoxy-2-(β -dimethylamino-äthyl)-benzaldehyd (IV)(9), amorph, Methojodid vom Schmp. 223-225° (Lit.-Schmp. (10) 225°); IV-Methojodid bzw. V erwiesen sich in jeder Hinsicht (Schmp., IR-Spektrum, DC) als identisch mit authentischen Vergleichsproben.

Das Reaktionsverhalten quaternärer Ammoniumbasen mit N-(o-Cyan-benzyl)-Struktur (vgl. IIC) ist unseres Wissens unter den Bedingungen des Hofmann-Abbaus bisher noch nicht untersucht worden. Ist dagegen eine benachbarte OH-Gruppe vorhanden, so entstehen cyclische Äther durch intramolekulare nucleophile Substitution(11). Wegen der im Vergleich zum Hydroxyl-Sauerstoff geringeren Nucleophilie des Nitril-Stickstoffs wird für die Cyclisierung von IIC ein Synchron-Mechanismus mit Übergangszustand (A) vorgeschlagen (s. Formelbilder). Dehydratisierung führt zur Ausbildung des durchkonjugierten Systems (III). Zur Klärung des Mechanismus sind weitere Untersuchungen erforderlich.

Die beschriebene Reaktionsfolge erwies sich als günstiger Weg für den Abbau von radioaktiv markiertem Ic (5) (Überalles-Ausbeute 29 und 20% d.Th. für IV bzw. V) und bestätigte darüber hinaus die im wesentlichen durch physikalische Methoden ermittelte Struktur (3,4). Über die Weiterführung der Untersuchungen durch Abbau von IV bzw. V konnte bereits berichtet werden (5b).

Herrn Prof. Dr. K. Mothes danke ich für die Unterstützung dieser Untersuchungen, Herrn Dr. H. Böhm für die Bereitstellung von Alpinigenin und Herrn Doz. Dr. G. Klose, Leipzig, für die Aufnahme der Kernresonanzspektren.

L i t e r a t u r

- (1) VII. Mitt. über Papaver bracteatum Lindl., - VI. Mitt.: Lit. (5b).
- (2) S.Pfeifer, I.Mann u. L.Kühn, Pharmaz. Zentralhalle Deutschland 107,1(1968).
- (3) M.Maturová, H.Potěšilová, F.Šantavý, A.D.Cross, V.Hanuš u. L.Dolejš,
Collect. czechoslov. chem. Commun. 32, 419 (1967).
- (4) A.Guggisberg, M.Hesse, H.Schmid, H.Böhm, H.Rönsch u. K.Mothes,
Helv. chim. Acta 50, 622 (1967).
- (5a) H.Böhm u. H.Rönsch, Z.Naturforsch. 23b, 1552 (1968);
- (5b) H.Rönsch u. H.Böhm, Tagungsbericht IV.Intern.Symposium Biochemie u.Physio-
logie der Alkaloide, Halle 1969, im Druck.
- (6) A.Marsili u. V.Scartoni, Tetrahedron Letters (London) 1968, 2511.
- (7) D.F.Veber u. W.Lwowsky, J.Amer.chem.Soc. 86, 4152 (1964).
- (8) C.Liebermann, Ber.dtsch.chem.Ges. 19, 2275 (1886).
- (9) W.H.Perkin jun., J.chem.Soc.(London) 109, 901 (1916).
- (10) R.H.F.Manske u. L.Marion, J.Amer.chem.Soc. 62, 2042 (1940).
- (11) J.H.Brewster u. E.L.Eliel, Org.Reactions 7, 137 (1953);
A.C.Cope u. E.R.Trumbull, ibid. 11, 317 (1960).