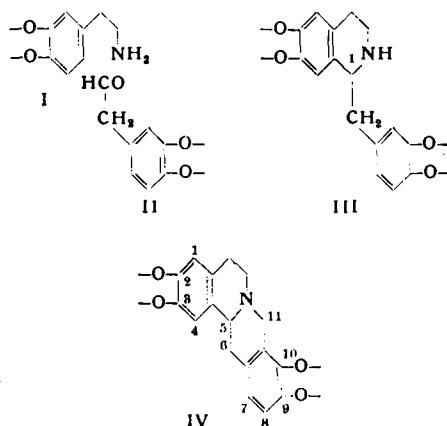


# Chemical Society

Liverpool, am 28. April 1954

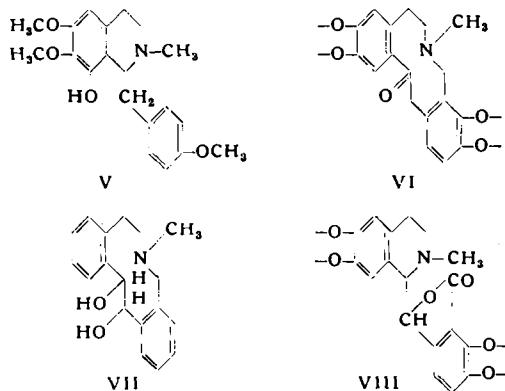
R. H. F. MANSKE, Ottawa (Canada): *The Isoquinoline Alkaloids.*

In allen Isochinolin-Alkaloiden ist der Benzol-Ring gleich substituiert, und der Pyridin-Ring liegt, außer beim Papaverin, in der Tetrahydro-Form vor. Dies weist auf ihre Biogenese hin. Nur ein O-substituierter Benzol-Ring besitzt eine für den Pyridin-Ringschluß aktivierte Stelle, in den Isochinolin-Alkaloiden die p-Stellung zum Sauerstoff. Zusätzliche O-Funktionen sind o-ständig zu schon vorhandenen. Als Bauelement des Isochinolin-Systems ist die als pflanzliches Stoffwechselprodukt bekannte Aminosäure 3,4-Dioxyphenyl-alanin (Dopa) oder ihr Decarboxylierungsprodukt anzusehen. Die Lignine tragen in 3,4- oder 3,4,5-Stellung Sauerstoff und besitzen die gleichen Vorstufen wie die Isochinolin-Alkalioide, vielleicht Tyrosin oder ein Verwandtes davon, wie das Vorkommen von Alkoxyäthylaminen zusammen mit den entspr. Alkoxy-isochinolinen in der gleichen Pflanze vermuten läßt. Nach Schöpf<sup>1)</sup> und Hahn<sup>2, 3, 4)</sup> und Mitarb. kondensieren sich Dioxy-aryl-äthylamine (I) mit Aldehyden (II), die man sich beide aus Dopa entstanden denken kann, unter physiologischen Bedingungen zu Isochinolinen (III), was sich in der Pflanze unter enzymatischem Einfluß vollziehen kann — aber nicht muß —, da Isochinolin-Alkalioide mit asymmetrischem C-Atom oft optisch aktiv sind.



Die nachfolgende O- oder N-Alkylierung bietet keine Probleme. Kondensation der 1-Benzyl-isochinoline (III) mit Aldehyden — in der Pflanze vermutlich mit Glyoxalsäure — führt zu Protoberberin-Alkaloiden (IV). Bei III schließt sich der Pyridin-Ring mit einer Ausnahme<sup>5)</sup> immer in p-Stellung, bei IV, ebenfalls mit einer Ausnahme (Coreximine<sup>6)</sup>), in o-Stellung zum Hydroxyl.

Die Annahme, daß 1-Benzyl-isochinoline die Vorstufen der Protoberberine sind, wird dadurch gestützt, daß als einziges 1-Benzylisochinolin in allen *Fumariaceen* nur V gefunden und neben vielen Protoberberinen aus *Corydalis aurea* Willd. isoliert wurde<sup>7)</sup>. Der Benzyl-Rest in V kann weder o- noch p-ständig zum Sauerstoff einen Ring schließen, so daß die Alkaloid-Synthese hier hält machen mußte.

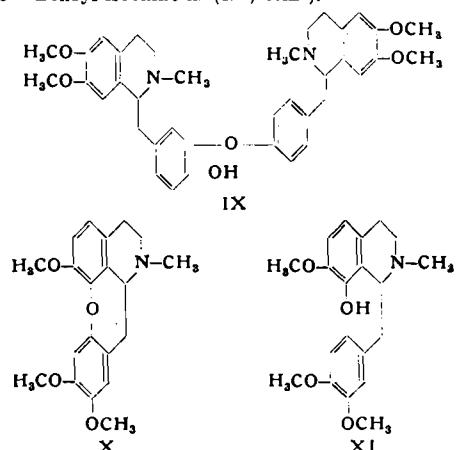


Hydroxylierung der Protoberberine an C 5, Hydrolyse des Carbinolamins und N-Methylierung führen zu Protopin-Alkaloiden (VI), die man sich auch durch Hydroxylierung von C 6 — an dieser Stelle tragen Ophiocarpin<sup>8)</sup> sowie die Phthalid-isochinoline (VIII) Sauerstoff —, Hydrolyse des  $\alpha$ -Aminoalkohols, N-Methylierung zu VII und Dehydratisierung entstanden denken kann. Die Dehydratisierung kann in zwei Richtungen verlaufen, was die Entstehung von zwei Protopin-Typen mit einer CO-Gruppe an C 5 oder C 6 erklärt.

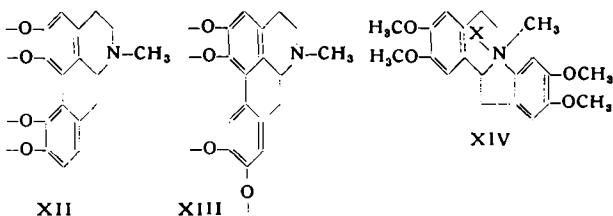
Oxydation an C 11 eines an C 6 hydroxylierten Protoberberins liefert die Phthalid-isochinoline (VIII).

Verwendet die Pflanze an Stelle von II ein entspr. Derivat der Tropa- oder Atropasäure, dann entstehen an C 6 methylierte Protoberberine und Protopine.

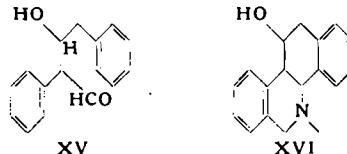
Die Diphenyläther-Gruppierung der Biscoclaurin-Alkalioide, z. B. im Dauricin (IX), kann man sich durch Zusammentreten zweier 1-Benzyl-isochinolin-Moleküle entstanden denken, wobei aus einem phenolischen Hydroxyl und einem Phenyl-Kern an durch O-Substitution aktiver Stelle je 1 H-Atom wegoxydiert worden ist. Durch Wiederholung dieses Vorgangs bilden sich bis zu drei Ätherbrücken in einer Moleköl. Einzig im Cularin (X) ist diese Ätherbildung monomolekular verlaufen. Die Vorstufe dürfte das unbekannte 1-Benzyl-isochinolin (XI) sein<sup>9)</sup>.



Direkte oxidative Kupplung der beiden Phenyl-Kerne eines 1-Benzyl-isochinolins in o- oder p-Stellung zu einer O-Funktion ergibt die Aporphin-Alkalioide XII und XIII.



Vollzieht sich die Dehydrierung zwischen dem Phenyl-Rest und dem N-Atom — vermutlich über eine chinoide Form nach Quartärisierung — dann entsteht Kryptaustolin (XIV)<sup>10, 11)</sup>, ein methyliertes Dehydrolaudanosolin.



Nicht von 1-Benzyl-isochinolinen abzuleiten sind die Benzo-phenanthridine. Doch können sie aus den gleichen Bausteinen wie jene entstanden sein durch Kondensation eines Arylacetaldehyds zum Aldol XV, dessen Reaktion zuerst mit Ammoniak und dann mit Formaldehyd zu XVI führt. Die Stellung des Hydroxyls in den Chelidonium-Alkaloiden deutet auf diesen Bildungsmechanismus.

E. W. [VB 555]

<sup>1)</sup> C. Schöpf u. H. Bayerle, Liebigs Ann. Chem. 513, 190 [1934].

<sup>2)</sup> G. Hahn u. H. Wassmuth, Ber. dtsc. chem. Ges. 67, 696 [1934].

<sup>3)</sup> G. Hahn u. O. Schales, ebenda 68, 24 [1935].

<sup>4)</sup> G. Hahn u. F. Rumpf, ebenda 71, 2141 [1938].

<sup>5)</sup> A. Picet u. T. Q. Chou, Ber. dtsc. chem. Ges. 49, 370 [1916].

<sup>6)</sup> R. H. F. Manske u. W. R. Ashford, J. Amer. chem. Soc. 73, 5144 [1951].

<sup>7)</sup> R. H. F. Manske, ebenda 73, 2864 [1952].

<sup>8)</sup> R. H. F. Manske, Can. J. Research B 17, 51 [1939].

<sup>9)</sup> R. H. F. Manske, J. Amer. chem. Soc. 72, 55 [1950].

<sup>10)</sup> J. Ewing, G. K. Hughes, E. Ritchie u. W. C. Taylor, Nature [London] 169, 618 [1952].

<sup>11)</sup> J. Ewing, G. K. Hughes, E. Ritchie u. W. C. Taylor, Australian J. Chem. 6, 78 [1953].