

auftreten, die bereits aus wäßriger Lösung bekannt sind. Experimentell eröffnet dieser Zusammenhang für das Gebiet der Polyanionen die Möglichkeit, mit der Druckmethode in das Gebiet dieser interessanten Verbindungen vorzustoßen. Über die Bestimmung der Reaktionsenthalpie hat man eine Möglichkeit, Bildungsenthalpien dieser Verbindungen festzustellen. Hierzu muß geklärt werden, ob unter den herrschenden Reaktionsbe-

dingungen hydratisierte undissozierte Moleküle vorliegen oder ob eine Dissoziation in Ionen eingetreten ist. Leitfähigkeitsmessungen könnten hier weiteren Einblick vermitteln.

Herrn Prof. Dr. C. Wagner, Direktor des Max-Planck-Instituts für physikalische Chemie in Göttingen, danken wir sehr für anregende Diskussionen.

Eingegangen am 6. August 1963 [A 329]

Oxydative Kondensationen quartärer phenolischer Basen [*]

von PROF. DR. B. FRANCK [**], DIPL.-CHEM. G. BLASCHKE UND DIPL.-CHEM. G. SCHLINGLOFF

ORGANISCH-CHEMISCHES INSTITUT DER UNIVERSITÄT GÖTTINGEN UND
INSTITUT FÜR ORGANISCHE CHEMIE DER UNIVERSITÄT KIEL

Herrn Prof. Dr. H. Brockmann zum 60. Geburtstag gewidmet

Einfache phenolische Basen können in Anlehnung an die Biosynthese mit guter Ausbeute oxydativ zu Alkaloiden der Isochinolin-Gruppe kondensiert werden, wenn deren Stickstoff quartär ist. Auf diese Weise wurden mehr als 60 Alkaloide verschiedener Strukturtypen besser zugänglich. Von den zahlreichen möglichen Kondensationen der zwischendurch gebildeten mesomeren Radikale erfolgten dabei nur diejenigen, die zu natürlichen Alkaloiden führen. Die Befunde lassen vermuten, daß die oxydative Kondensation quartärer Basen auch bei der Alkaloid-Biosynthese in der Pflanzenzelle eine Rolle spielt.

1. Einleitung

Gegenwärtig kennt man die Struktur von etwa 1700 natürlichen Alkaloiden. Mehr als 200 davon können in der Pflanzenzelle durch oxydative Kondensation aus einfachen phenolischen Basen entstehen, die sich von der Aminosäure Phenylalanin ableiten [1, 2, 4–8]. Für diese Alkaloide, zu denen auch das Morphin und die Giftstoffe des Tubocurare gehören, gab es noch keine ein-

[*] Nach Vorträgen auf dem Symposium International de Chimie Organique der Société Chimie de Belgique am 15. Juni 1962 in Brüssel, auf dem XIX. IUPAC-Congress am 11. Juli 1963 in London, auf einer Gordon-Research-Conference am 2. August 1963 in New Hampton, sowie an mehreren amerikanischen Universitäts- und Forschungsinstituten.

[**] Anschrift: Institut für Organische Chemie der Universität Kiel.

[1] R. Robinson: *The Structural Relations of Natural Products*. Clarendon Press, Oxford 1955.

[2] K. Mothes u. H. R. Schütte, *Angew. Chem.* 75, 265, 357 (1963).

[3] E. E. van Tamelen, *Fortschr. Chem. org. Naturstoffe* (Wien) 19, 242 (1961).

[4] D. H. R. Barton u. T. Cohen in: *Festschrift Prof. Dr. A. Stoll*. Birkhäuser, Basel 1957, S. 122.

[5] E. Leete, S. Kirkwood u. L. Marion, *Canad. J. Chem.* 30, 749 (1952).

[6] F. Faltis, L. Holzinger, P. Ita u. R. Schwarz, *Ber. dtsch. chem. Ges.* 74, 79 (1941).

[7] A. R. Battersby, *Quart. Rev. (chem. Soc. London)* 15, 259 (1961); *Proc. chem. Soc. (London)* 1963, 189.

[8] H. G. Boit: *Ergebnisse der Alkaloid-Chemie bis 1960*. Akademie-Verlag, Berlin 1961.

fachen Synthesen [3]. Die bisher beschriebenen, vielstufigen Synthesen erscheinen trotz ihrer methodischen Meisterschaft als unbefriedigend, sobald man sie mit den Reaktionswegen vergleicht, deren sich die Natur bedient. Von verschiedenen Arbeitskreisen waren zahlreiche Versuche unternommen worden, einfache Vorstufen als tertiäre [9–13], sekundäre [14] oder N-acylierte [15] Basen der Biosynthese entsprechend oxydativ zu Alkaloiden zu kondensieren. In allen Fällen ergab die Kondensation entweder nicht die gewünschten Produkte, oder die Ausbeute lag unter 1 %.

Im Laufe systematischer Untersuchungen in der Reihe der Alkyl- und Benzyl-tetrahydroisochinolin-Alkaloide fanden wir jedoch einen Weg zur Durchführung dieser lange gesuchten biogeneseähnlichen Alkaloidsynthesen,

[9] C. Schöpf u. K. Thierfelder, *Liebigs Ann. Chem.* 497, 22 (1932).

[10] R. Robinson u. S. Sugasawa, *J. chem. Soc. (London)* 1932, 789.

[11] F. L. Pyman, *J. chem. Soc. (London)* 95, 1266 (1909).

[12] D. H. R. Barton u. G. W. Kirby, *Proc. chem. Soc. (London)* 1960, 392; *J. chem. Soc. (London)* 1962, 806; D. H. R. Barton, G. W. Kirby, W. Steglich u. G. M. Thomas, *Proc. chem. Soc. (London)* 1963, 203.

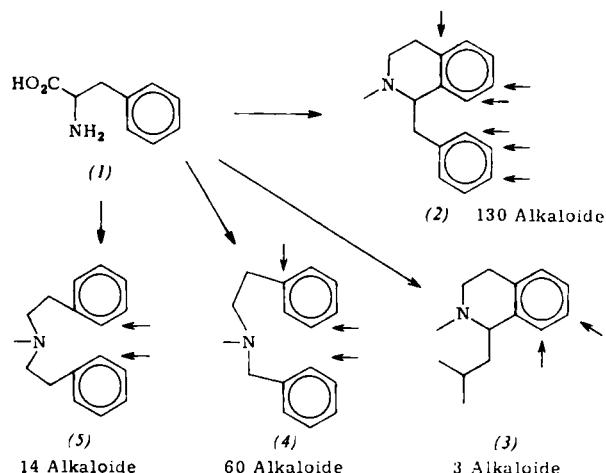
[13] J. Knabe, *Angew. Chem.* 70, 576 (1958).

[14] J. Harley-Mason, *J. chem. Soc. (London)* 1953, 1465.

[15] H. Plieninger, persönliche Mitteilung; A. Feinauer, Dissertation, Universität Heidelberg, 1958.

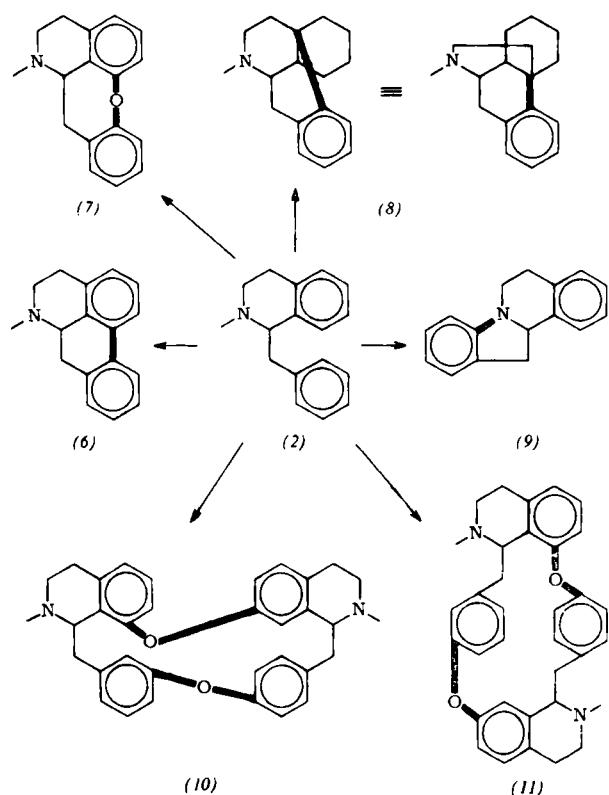
der sowohl präparativ als auch für das Verständnis der Biosynthese Interesse besitzt.

Bevor hierüber berichtet wird, sei eine vereinfachte, schematische Übersicht über die Rolle oxydativer Kondensationen in der Alkaloid-Biosynthese gegeben. Ausführlicher sind diese biogenetischen Zusammenhänge in ausgezeichneten Darstellungen [2, 4, 7] beschrieben worden. Schema 1 zeigt die aus Phenylalanin unter Kondensation mit einem Aldehyd gebildeten Vorstufen der Benzyl-tetrahydroisoquinolin-Alkalioide



Schema 1. Aus Phenylalanin (1) durch Kondensation mit einem Aldehyd gebildete Alkaloid-Vorstufen. Die Alkalioide entstehen daraus durch oxidative Kondensation an den mit Pfeilen bezeichneten Stellen.

(2), der Cactus-Alkaloide vom Lophocerin-Typ (3), der Amaryllidaceen- (4) und der Erythrina-Alkaloide (5). Aus diesen Vorstufen entsteht die jeweils angegebene Zahl bisher aufgeklärter Alkaloide durch oxydative Kondensation an den durch Pfeile gekennzeichneten Positionen. Wie aus Schema 2 hervorgeht, sind die oxydativen Kondensationen besonders vielseitig bei der Biosynthese der Benzyl-tetra-

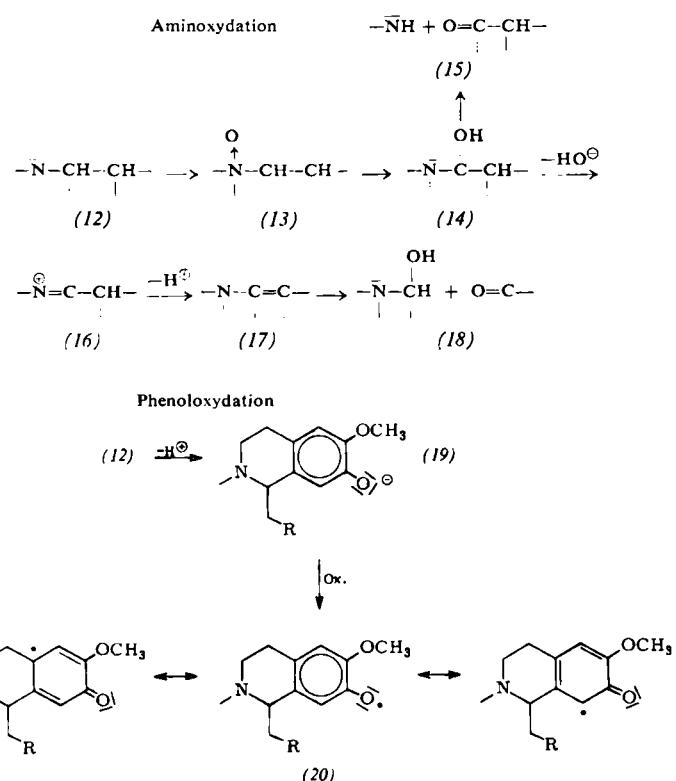


Schema 2. Oxydative Kondensationen, die vom Benzyl-tetrahydroiso-chinolin (2) zu Alkaloiden führen. Durch oxydative Kondensationen geknüpfte Bindungen sind durch fette Striche markiert.

hydroisochinolin-Alkaloide [1,4,6,7]. Vom einfachen Benzyl-tetrahydroisochinolin (2) leiten sich diese Alkaloide durch zusätzliche Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen oder Ätherbrücken ab, die in den Formeln (6) bis (11) durch kräftige Striche hervorgehoben worden sind. Zu den 80 monomeren Kondensationsprodukten gehören die Alkaloide vom Aporphin-(6), Cularin-(7), Morphin-(8) und Cryptaustolin-Typ (9). Kompliziertere Struktur haben die dimeren Kondensationsprodukte. Hiervon gibt es bisher über 60, in denen die beiden Benzyl-tetrahydroisochinolin-Hälften entweder parallel [Berbamin-Typ (10)] oder antiparallel [Tubocurarin-Typ (11)] durch Ätherbrücken miteinander verbunden sind.

2. Oxydationsversuche

Ursache für den unerwünschten Verlauf der bisherigen oxydativen Kondensationen waren meistens Nebenreaktionen am Stickstoff. Oxydationsmittel können mit phenolischen Basen unter Aminoxydation am Stickstoff



oder unter Phenolxydation an den aromatischen Ketten reagieren. Sekundäre und tertiäre Amine (12) werden zunächst zu Carbinolaminen (14) [17] oxydiert, wobei möglicherweise N-Oxyde (13) [16, 17] als Zwischenstufen auftreten. Die Carbinolamine ihrerseits können zu (15) gespalten [11, 18], in Dehydro-Verbindungen (16) und (17) [17, 19] übergeführt oder, unter Abspaltung eines am α -Kohlenstoffatom befindlichen Substituenten (18), als Aldehyd weiter oxydiert werden [11]. Phenole geben über das Phenolat-Anion (19) mesomere Radikale (20), die mit anderen Radikalen

- [16] E. Wenkert, *Experientia (Basel)* 10, 436 (1954).
 - [17] H. B. Henbest u. M. J. W. Stratford, *Chem. and Ind.* 1961, 1170.
 - [18] E. F. Curragh, H. B. Henbest u. A. Thomas, *J. chem. Soc. (London)* 1960, 3559.
 - [19] N. J. Leonard u. W. K. Musker, *J. Amer. chem. Soc.* 82, 5148 (1960).

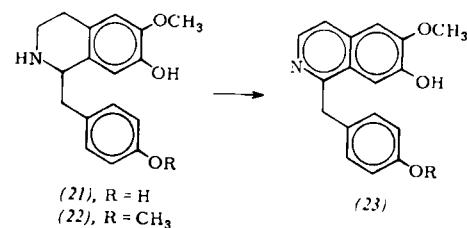
am Phenolsauerstoff sowie in o- oder p-Stellung dazu kondensieren können [4]. Für die Kondensation ergeben sich viele Kombinationen, da jede phenolische Hydroxygruppe auf diese Weise die Bildung von bis zu vier verschiedenen Radikalstellen ermöglicht.

Für biogeneseähnliche Alkaloidsynthesen durch oxidative Kondensation kam es darauf an, die Aminoxydation zu unterdrücken und die Phenoloxidation zu fördern, was auf folgende Weise versucht wurde:

1. Variation der Oxydationsbedingungen,
2. Verringerung der Oxydierbarkeit am Stickstoff,
3. Begünstigung und Lenkung der Kondensation im Phenolteil durch Zahl und Stellung der freien Hydroxygruppen.

Insgesamt wurde das Verhalten von mehr als 20 Benzyltetrahydroisochinolinen mit systematisch abgestufter Oxydierbarkeit in 25 Oxydationssystemen untersucht. Dabei erwiesen sich Mangandioxyd, Kaliumhexacyanoferrat(III) und Eisen(III)-chlorid als am besten. Die Auswertung der Oxydationsansätze, die in manchen Fällen zunächst ein dunkles, teerartiges Produkt lieferten, mit Hilfe der Papier- und Dünnschichtchromatographie zeigte, daß diese Oxydationen viel besser verlaufen als es der erste Eindruck erwartet ließ. Wählte man die Oxydationsbedingungen genügend milde, so daß am Ende noch etwa 20 % unverändertes Ausgangsmaterial übrig waren, so bestand das Reaktionsprodukt nur aus wenigen Komponenten, die sich fast immer auf einfache Weise voneinander trennen ließen.

Zuerst galt das Interesse der Synthese dimerer Kondensationsprodukte vom Berbamin- (10) oder Tubocurarin-Typ (11). Es wurden daher das Coclaurin (21) und ähnliche sekundäre Basen oxydiert, bei denen wegen der Anordnung der Hydroxygruppen eine intramolekulare Kondensation unwahrscheinlich ist. Diese Oxydationen gelangen am besten mit der fünffachen Gewichtsmenge aktiven Mangandioxyds [20] in siedendem Chloroform [21]. Neben polymeren, schwer löslichen Produkten entstanden aus Coclaurin (21) und 4'-O-Methylcoclaurin (22) intensiv grün fluoreszierende Verbindungen, die sich durch Verteilungschromatographie mit Butanol/1-proz. Ameisensäure an Cellulosepulver, das mit Kaliumhydrogenphosphat imprägniert worden war, reinigen ließen. Sie erwiesen sich als die durch Dehydrierung gebildeten Isochinolin-Derivate (23) des Coclaurins.



Diese Dehydrierung trat auch bei anderen sekundären Tetrahydroisochinolinen unter mildesten Bedingungen, sogar beim Aufbewahren an der Luft ein. Somit schien keine Möglichkeit zu bestehen, die Aminoxydation bei sekundären Basen zu vermeiden. Ebenso verhielten sich tertiäre Amine [22] und N-acylierte Basen [15, 22].

[20] R. M. Evans, Quart. Rev. (chem. Soc. London) 8, 61 (1959).
 [21] B. Franck u. G. Blaschke, Liebigs Ann. Chem. (1963), im Druck.

[22] B. Franck u. G. Schlingloff, unveröffentlichte Versuche.

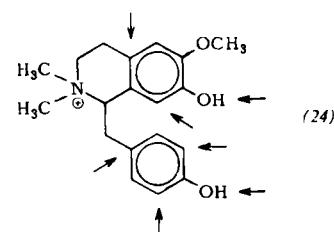
Weitere systematische Untersuchungen ergaben jedoch, daß sich phenolische Basen unter folgenden Bedingungen in Anlehnung an die Biosynthese tatsächlich zu Alkaloiden kondensieren lassen [23]:

- a) Damit keine Kondensation oder Dehydrierung am Stickstoff eintritt, muß dieser quartär sein.
- b) Durchführung der Oxydation mit Eisen(III)-chlorid oder Kaliumhexacyanoferrat(III) in wäßriger Lösung bei 20 °C unter Verwendung von höchstens einem Äquivalent Oxydationsmittel für zwischenmolekulare oder zwei Äquivalente für intramolekulare Kondensationen.
- c) Die kondensierenden Phenylkerne müssen eine Brenzkathechin- oder Guajakol-Gruppierung enthalten. Mono-hydroxyphenyl-Reste kondensieren unter milden, biogeneseähnlichen Bedingungen nicht.

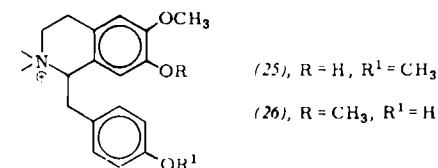
3. Dimere Isochinolinäther-Alkaloide

Das quartäre Coclaurin (24), das sich als Magnocurarin in verschiedenen Magnolienarten findet, ist mit neun konventionellen Synthesestufen aus Vanillin in größerer Menge zugänglich. Seine Oxydation mit Kaliumhexacyanoferrat(III) lieferte ein kristallisiertes Dehydrierungsprodukt vom $F_p = 225^\circ\text{C}$ [24]. Welche Möglichkeiten ergeben sich für dessen Struktur?

Magnocurarin kann mit seinen zwei freien phenolischen Hydroxygruppen sieben Radikalstellen (\leftarrow) bilden, durch welche die Bildung von 28 Dimerisierungsprodukten möglich wäre. Diese Zahl kann sich noch erhöhen, wenn bei der Dimerisierung mehr als eine Bindung geknüpft wird.



Um festzustellen, wie die beiden Magnocurarin-Hälften aneinander gebunden sind, wurden unter gleichartigen Bedingungen zwei Magnocurarin-Derivate (25) und (26) oxydiert, in denen jeweils eine der beiden Hydroxygruppen methyliert war. Dabei gab nur das 4'-O-Methyl-magnocurarin (25) ein Oxydationsprodukt, während Artepavine-methojodid (26) unverändert blieb.



Oxydation tritt somit nur an der freien Hydroxygruppe des Isochinolin-Restes ein. Die Oxydationsprodukte von (24) und (25) können daher nur eine Bindung zwischen den Isochinolin-Resten aufweisen und sollten sich in

[23] B. Franck, G. Blaschke u. G. Schlingloff, DBP.-Anmeldung F 36207 IVd/12p (6. März 1962).

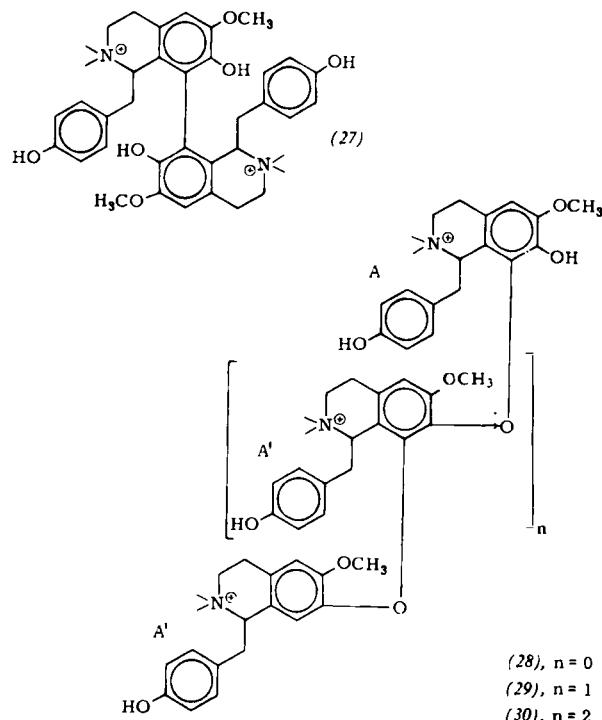
[24] B. Franck, G. Blaschke u. G. Schlingloff, Tetrahedron Letters 1962, 439.

identische Pentamethyläther überführen lassen. Das war auch der Fall.

Zu klären blieb, ob es sich bei der Verknüpfung der beiden Magnocurarin-Moleküle um eine Kohlenstoff-Kohlenstoff- oder um eine Ätherbindung handelt, wobei im Falle einer Ätherbindung auch Kondensationsprodukte möglich sind, die mehr als zwei Benzyl-tetrahydroisochinolin-Einheiten im Molekül enthalten. Das bisher vielfach bewährte Verfahren der selektiven Arylätherspaltung permethylierter Alkaloide mit Natrium oder Kalium in flüssigem Ammoniak [25–27] ist nur auf tertiäre Basen anwendbar. Die Aufklärung der hier und weiter unten beschriebenen quartären Oxydationsprodukte gelang einfacher und zuverlässiger durch Protonenresonanzmessung in Deuterionatrlauge. Dieses Verfahren lässt sich schnell mit geringer Substanzmenge und ohne Modellverbindungen durchführen und ermöglicht im Gegensatz [28] zur Abbaureaktion zuverlässige Aussagen über die Anzahl der in einem Isochinolinäther-Alkaloid enthaltenen monomeren Einheiten. Die zur Strukturbestimmung bereits ausreichenden Aussagen der Kernresonanzspektren ließen sich durch Methylierungsversuche und IR-Spektren bestätigen.

Die möglichen Strukturen (27) bis (30) unseres Dehydrierungsproduktes unterscheiden sich, wie in Tabelle 1 schematisch dargestellt, durch Anzahl und Intensitätsverhältnis der zu erwartenden OCH_3 -Banden im Protonenresonanzspektrum, die Anzahl methylierbarer Hydroxygruppen pro Stickstoffatom, sowie durch eine symmetrische Diarylätherschwingung bei 1070 cm^{-1} .

Im Falle einer C–C-Verknüpfung (27) sind vier methylierbare Hydroxygruppen und nur eine Bande im PMR-



[25] R. H. F. Manske, J. Amer. chem. Soc. 72, 55 (1950).

[26] M. Tomita, Fortschr. Chem. org. Naturstoffe (Wien) 9, 175 (1952), und zwar S. 184.

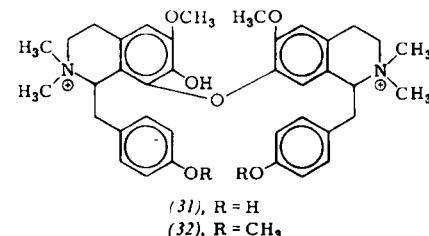
[27] C. Djerassi, S. K. Figdor, J. M. Bobbitt u. F. X. Markley, J. Amer. chem. Soc. 79, 2203 (1957).

[28] C. Djerassi, H. W. Brewer, C. Clarke u. L. J. Durham, J. Amer. chem. Soc. 84, 3210 (1962).

Tabelle 1. Identifizierung kondensierter Benzyl-tetrahydroisochinolin-Derivate vom Magnocurarin-Typ durch OCH_3 -Protonenresonanz, Methylierung und sym. Diaryläther-C–O–C-Streckfrequenz.

Struktur	δ -Werte (ppm) und Anzahl der OCH_3 -Protonen		Methylierbare OH-Gruppen/ N-Atome	$\nu_{\text{C}-\text{O}-\text{C}(\text{sym})}$ bei 1070 cm^{-1}
	5,52	5,66		
(27)	6	—	4/2	—
(28)	3	3	3/2	+
(29)	3	6	4/3	+
(30)	3	9	6/5	+

Spektrum zu erwarten, da die Umgebung beider OCH_3 -Gruppen gleichartig ist. Beim dimeren Isochinolinäther (28) sind die beiden OCH_3 -Gruppen nicht mehr äquivalent und sollten sich durch zwei PMR-Signale gleicher Intensität bei 5,52 ppm (am Ring A) und 5,66 ppm (am Ring A') [29] zu erkennen geben. Außerdem sind nur drei methylierbare Hydroxygruppen vorhanden, und das IR-Spektrum sollte eine $\nu_{\text{C}-\text{O}-\text{C}}$ -Frequenz zeigen. Dementsprechend verhielt sich das Oxydationsprodukt des Magnocurarins. Trimere (29) und höhernmolekulare (30) Isochinolinäther würden sich im Intensitätsverhältnis der OCH_3 -Signale sowie in der Anzahl methylierbarer Hydroxygruppen unterscheiden und sind daher auszuschließen. Somit hat das Oxydationsprodukt des Magnocurarins die Struktur (31). Dem Dehydrierungsprodukt des 4'-O-Methyl-magnocurarins kommt die analoge Struktur (32) zu. In ihr sind die beiden Isochino-



lin-Systeme ebenso wie im Berbamin und in 17 ähnlichen, natürlichen Alkaloiden durch eine Ätherbrücke miteinander verknüpft. Zusätzlich enthalten die meisten dieser Alkaloide eine Ätherbrücke zwischen den Benzyl-Resten.

4. Pilocerein und Isopilocerein

In der Wüste von Arizona wachsen haushohe Säulenakteen, die wegen ihrer gigantischen Formen zu den Sehenswürdigkeiten der USA zählen. Aus *Lophocereus*-Arten, die zur gleichen Familie gehören, isolierten Djerassi und Mitarbeiter [30–32] das Alkaloid Pilocerein und schrieben ihm die dimere Struktur (36) zu [27].

Kürzlich gelang Djerassi die endgültige Strukturmöglichkeit dieses neuartigen Alkaloides. Es hat danach die trimere Struktur (31).

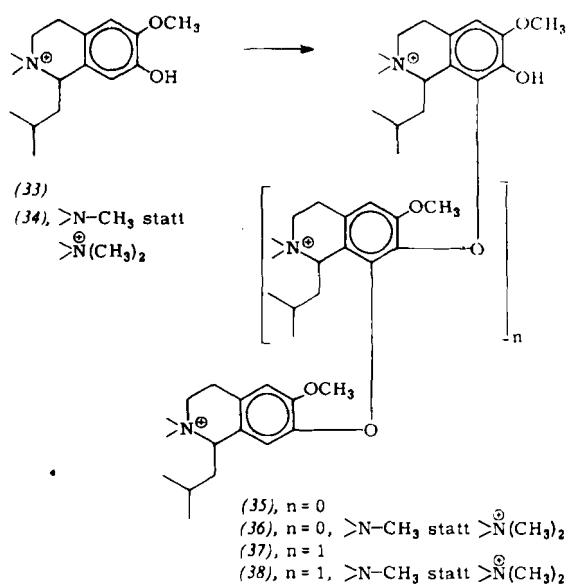
[29] Die Zuordnung der OCH_3 -Signale im PMR-Spektrum stimmt mit den Angaben von I. R. C. Bick, J. Harley-Mason, N. Sheppard u. M. J. Vernengo, J. chem. Soc. (London) 1961, 1896, überein.

[30] C. Djerassi, C. R. Smith, S. P. Marsey, R. N. McDonald, A. J. Lemire, S. K. Figdor u. H. Estrada, J. Amer. chem. Soc. 76, 3215 (1954).

[31] C. Djerassi, N. Frick u. L. E. Geller, J. Amer. chem. Soc. 75, 3632 (1953).

[32] C. Djerassi, T. Nakano u. J. M. Bobbitt, Tetrahedron 2, 58 (1958).

tur (38), während die dimere Formel (36) dem Isopilocerein, einem bei der Behandlung von Pilocerein mit Kalium in flüssigem Ammoniak erhaltenen Abbauprodukt, zukommt. Hinsichtlich der Ätherbindung zwischen den Isochinolin-Gruppen entsprechen Pilocerein und Isopilocerein dem Oxydationsprodukt (31) des Magnocurarin. Es wurde deshalb versucht, Isopilocerein- und Pilocerein-methojodid durch biogeneseähnliche Oxydation des monomeren, quartären Lophocerins (33) darzustellen. Da Pilocerein (38) gemeinsam mit Lophocerin (34) aus *Lophocereus schottii* isoliert wurde, ist es sehr wahrscheinlich, daß seine Biosynthese auf diesem Weg erfolgt [32].



Als Lophocerin-methojodid (33) ähnlich wie Magnocurarin (24) mit einem Mol Kaliumhexacyanoferrat(III) bei 20 °C in verdünnter Natriumcarbonat-Lösung oxydiert wurde, entstand mit 45 % Ausbeute ein Produkt, bei dem oxidative Dimerisierung unter Kohlenstoff-Kohlenstoff- oder Äther-Bindung eingetreten sein mußte, weil es im Gegensatz zum Ausgangsmaterial mit diazotierter Sulfanilsäure keinen Azofarbstoff bildet und daher keine phenolische Hydroxygruppe mit unbesetzter o- oder p-Stellung mehr enthalten kann. Wie bei der

konnte daraufhin mit Isopilocerein-methojodid [33] aus natürlichem Pilocerein identifiziert werden [34].

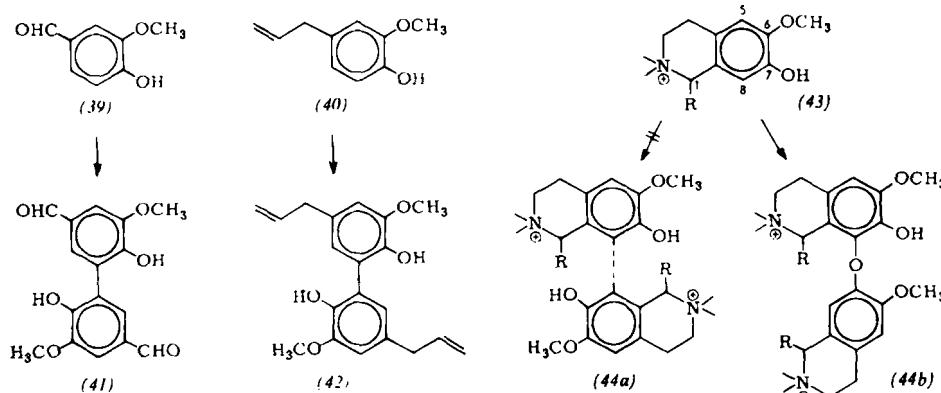
Die oxidative Dimerisierung phenolischer Verbindungen erfordert 1 Äquivalent, die Trimerisierung 1,3 Äquivalente und die oxidative Polymerisation 2 Äquivalente Oxydationsmittel je Phenol-Molekül. Um Lophocerin-methojodid (33) zum Pilocerein-methojodid (37) zu trimerisieren, mußten demnach wenigstens 1,3 Mol Kaliumhexacyanoferrat(III) eingesetzt werden. Das nach Oxydation von Lophocerin-methojodid mit zwei Mol Kaliumhexacyanoferrat(III) erhaltene Reaktionsprodukt enthielt nach seinem Dünnschichtchromatogramm tatsächlich neben Isopilocerein-methojodid eine langsame laufende Fraktion im Mengenverhältnis 2:3. Letztere war mit Pilocerein-methojodid (37) identisch [33].

Bei diesen Oxydationen wurden praktisch keine polymeren Produkte gebildet. Dies hat kinetische Ursachen. Das dimere (35) und das trimere Kondensationsprodukt (37) können bei weiterer Oxydation keine kondensationsfähige Kohlenstoff-Radikalstelle ausbilden und deshalb nicht mit sich selbst, sondern nur mit noch vorhandenem Monomeren (33) unter Bildung von Ätherbrücken kondensieren. Eine Polymerisation wäre nur in Einzelschritten möglich und kommt aus diesem Grund wie auch aus sterischen Ursachen gegenüber der Selbstkondensation monomerer Einheiten praktisch nicht in Zuge.

Durch diese biogeneseähnlichen Synthesen von quartärem Isopilocerein und Pilocerein aus Lophocerin-methojodid [34] ist gezeigt, daß die Biosynthese dieser Alkaloide in der Pflanzenzelle auf solche Weise möglich ist. Unabhängig von uns konnten Bobbitt und Mitarbeiter [35] Isopilocerein (36) und Pilocerein (38) auch durch Oxydation des tertiären Lophocerins (34) darstellen. Eine nicht biogeneseähnliche, über mehrere Stufen verlaufende Synthese von O-Methyl-isopilocerein beschrieb kürzlich Tomita [36].

5. Spezifität der Isochinolinäther-Bildung

Nach derzeitigen Kenntnissen über Phenooloxydationen [4, 37] überrascht es, daß die intermolekulare Kondensation der quartären Coclaurin- und Lophocerin-Derivate (43) ausschließlich unter C–O-Verknüpfung er-



Strukturaufklärung des Magnocurarin-Dehydrierungsproduktes erwies sich auch hier das in Deuterontronolauge gemessene PMR-Spektrum als wertvolles Hilfsmittel. Da dieses Spektrum drei isolierten aromatischen Protonen und zwei nicht äquivalenten Methoxylgruppen entspricht, kommt für das Dehydrierungsprodukt in Übereinstimmung mit Analysenwerten, UV- und IR-Spektrum nur die dimere Struktur (35) in Betracht. Es

[33] Herrn Prof. Dr. C. Djerassi, Stanford, danken wir herzlich für Proben von Isopilocerein und Pilocerein.

[34] B. Franck u. G. Blaschke, Tetrahedron Letters 1963, 569.

[35] J. M. Bobbitt, R. Ebermann u. M. Schubert, Tetrahedron Letters 1963, 575.

[36] M. Tomita, T. Kikuchi u. K. Bessho, Tetrahedron Letters 1962, 127.

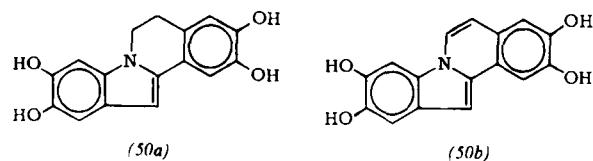
[37] H. Erdman u. C. A. Wachtmeister in: Festschrift Prof. Dr. A. Stoll. Birkhäuser, Basel 1957, S. 144.

folgt und dadurch zu natürlichen Alkaloiden führt. Statt dessen sollte bevorzugt C-C-Kondensation zum Biphenyl-Derivat (44a) eintreten, wie dies bei der Oxydation anderer Guajakol-Abkömmlinge beobachtet wurde. So werden Vanillin (39) [38] und Eugenol (40) [39] zu den C-C-Dimeren (41) bzw. (42) dehydriert. Die ungewöhnliche Bildung von Diphenyläthern (44b) bei der Dehydrierung der quartären Tetrahydroisochinoline (43) hat sterische Gründe. Die bei der Oxydation entstehende, durch Substituenten an C-1 und C-7 sterisch gehinderte Kohlenstoff-Radikalstelle an C-8 des Isochinolin-Teiles kann offenbar nur dann mit einem zweiten Isochinolin-Rest kondensieren (44b), wenn dieser durch ein zwischenständiges Sauerstoffatom auf Abstand gehalten wird. Dies kann als Ursache dafür angesehen werden, daß in allen 64 bisher aufgeklärten Bisalkyl- und Bisbenzyl-tetrahydroisochinolin-Alkaloiden die Isochinolin-Reste durch Ätherbrücken mit der anderen Molekühlhälfte verbunden sind.

6. Aporphin-Synthese

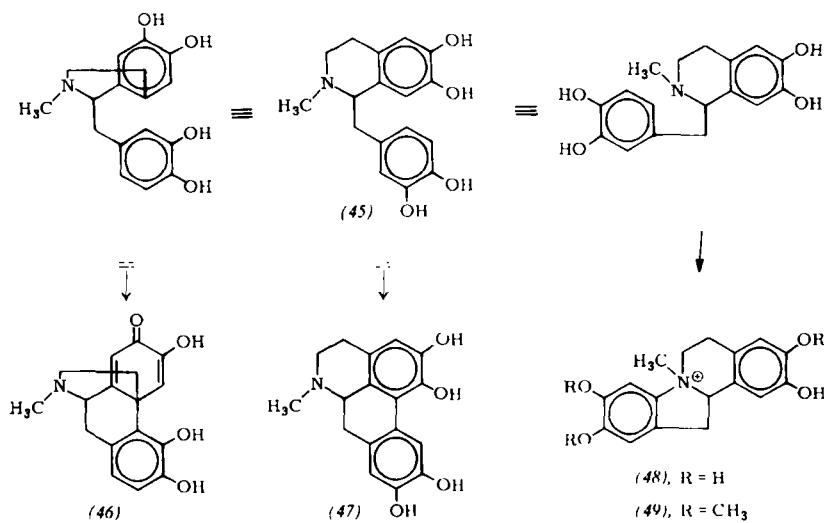
1932 versuchten Schöpf und Thierfelder [9], sowie Robinson und Sugasawa [10] unabhängig voneinander, Laudanosolin (45) oxydativ zum Morphin- (46) oder Aporphin-Derivat (47) zu kondensieren. Statt der gesuchten C-C-Verknüpfung bildete sich jedoch unter

Das sekundäre Norlaudanosolin (45), >NH statt >N-CH_3 , verhielt sich bei der Oxydation ähnlich wie Laudanosolin, indem es zum Tetrahydroxy-dibenzo-dihydropyrrocolin (50a) dehydriert wurde. Dieses wird durch Luftsauerstoff schnell zum violetten Dibenzo-pyrrocolin (50b) weiteroxydiert [41].



Durch Verwendung quartären Laudanosolins sollte sich die unerwünschte C-N-Kondensation verhindern lassen. Um dies zu prüfen, wurde Laudanosolin-methiodid (52) in vier einfachen Synthesestufen aus Papaverin (51) dargestellt und bei 20°C in wässriger Lösung mit der zur Wagnahme von zwei Elektronen berechneten Menge Eisen(III)-chlorid versetzt. Beim Eindampfen dieser Lösung nach 20 Stunden kristallisierte in 62 % Ausbeute ein Dehydrierungsprodukt aus, bei dem, nach seinem charakteristischen UV-Spektrum zu urteilen, die lange gesuchte Aporphin-Kondensation eingetreten war [42].

Es war aber die Bildung von zwei Aporphinen, (54) und (55), möglich, die sich durch die Stellung der Hydroxygruppen im Benzyl-Teil unterscheiden und den natürlichen Alkaloiden Glauclin (53) und Corydin (56) entsprechen. Unterscheiden lassen sich die beiden Alkaloidtypen in einfacher



nucleophiler Anlagerung des Stickstoffs an die intermediär im Benzyl-Teil von (45) entstandene o-Chinon-Gruppierung das Dibenzo-tetrahydropyrrocolin-Derivat (48). Zwanzig Jahre später wurde ein Alkaloid mit der Struktur dieses Kondensationsproduktes, das Cryptauostolin (49), aus der australischen Lauracee *Cryptocarya bowiei* isoliert [40] und damit bewiesen, daß auch die C-N-Kondensation des Laudanosolins in der Alkaloid-Biosynthese eine Rolle spielt.

Weise durch das UV-Spektrum, da beim Corydin (56) das Biphenylsystem durch die in 4- und 5-Stellung befindlichen Substituenten stärker verdrillt ist, als bei dem an C-4 unsubstituierten Glauclin (53). Die mittlere Absorptionsbande des Corydins liegt daher mit $268-270 \text{ m}\mu$ um $14 \text{ m}\mu$ kurzwelliger, als die des Glauclins bei $282 \text{ m}\mu$ [43].

Das Dehydrierungsprodukt des Laudanosolin-methiodides war mit der quartären O-Desmethylbase (54) von synthetischem, durch Pschorr-Phenanthrensynthese nach Gadamer [44] dargestelltem Glauclin (53) nach UV-

[38] J. M. Gulland u. G. U. Hopton, J. chem. Soc. (London) 1932, 439.

[39] H. Erdtman, Biochem. Z. 258, 172 (1933).

[40] J. Ewing, G. K. Hughes, E. Ritchie u. W. C. Taylor, Nature (London) 169, 618 (1952); Austral. J. Chem. 6, 78 (1953).

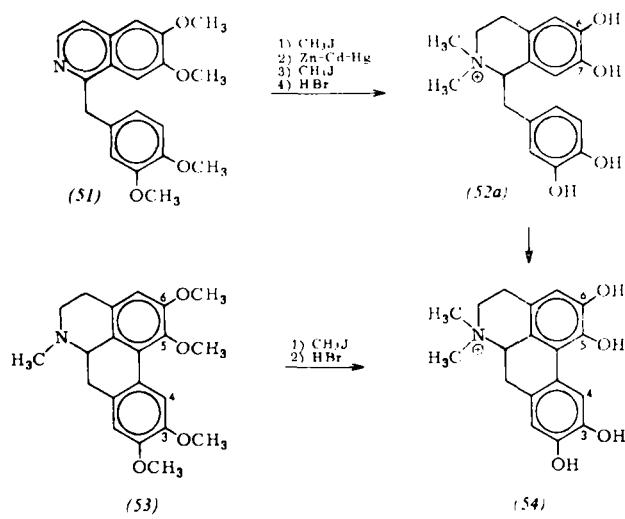
[41] J. Harley-Mason, J. chem. Soc. (London) 1953, 1465.

[42] B. Franck u. G. Schlingloff, Liebigs Ann. Chem. 659, 123 (1962).

[43] M. Shamma, Experientia (Basel) 16, 484 (1960).

[44] J. Gadamer, Arch. Pharmaz. 249, 680 (1911).

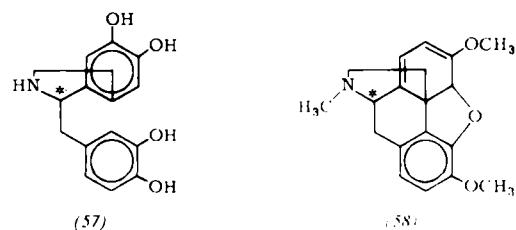
Spektrum und allen übrigen Eigenschaften identisch und hat daher die Konstitution (54). Die oxydative Kondensation des quartären Laudanosolins erfolgt somit bevorzugt aus der sterisch weniger gehinderten



Konstellation (52a). Bei der nicht biogeneseähnlichen Glaucon-Synthese ist die Ausbeute für den Phenanthren-Ringschluß nach *Pschorr* mit 15 % viel geringer.

7. Zum oxydativen Morphinan-Ringschluß

Methodisch und in Hinsicht auf die Biosynthese wäre es von großem Interesse, wenn sich auch Morphin-Alkaliole durch oxydative Kondensation darstellen ließen. Hierzu müßte bei der Oxydation eines Laudanosolin-Derivates (52) die Kondensation am Isochinolin-Teil nicht in o-, sondern in p-Stellung zu der an C-7 befindlichen aktivierenden Hydroxygruppe erfolgen. Ein solcher Ringschluß scheint in der Pflanzenzelle möglich zu sein, denn *Battersby* [7, 45] fand, daß ¹⁴C-markiertes Norlaudanosolin (57) im Schlafmohn (*Papaver somniferum*) nacheinander in Thebain (58), Codein und



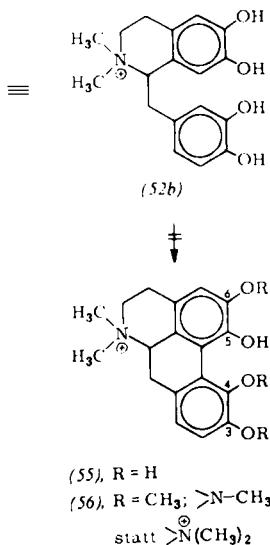
Morphin übergeführt wird, wobei die Position des markierten Kohlenstoffatoms mit der Annahme einer oxydativen Kondensation im Einklang steht.

Es wurde daher die Oxydation zweier Laudanosolinderivate, (59) und (62), mit Eisen(III)-chlorid untersucht, in denen ein Morphinan-Ringschluß durch veränderte Stellung der Hydroxygruppen begünstigt sein sollte [46]. Beide Verbindungen sind als biogenetische Vorstufen denkbar.

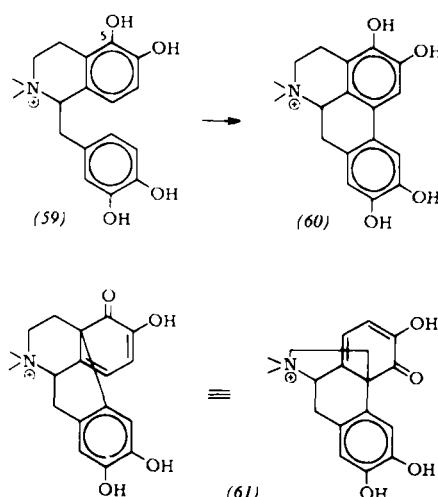
[45] A. R. Battersby u. R. Binkes, Proc. chem. Soc. (London) 1960, 360.

[46] B. Franck u. G. Blaschke, unveröffentlicht.

Die Verbindung (59) enthält eine Hydroxygruppe an C-5, also in α -Stellung zu dem Kohlenstoffatom, an dem der Morphinan-Ringschluß erfolgen müßte. Seine Dehydrierung könnte ein Aporphin (60) oder ein Morphi-



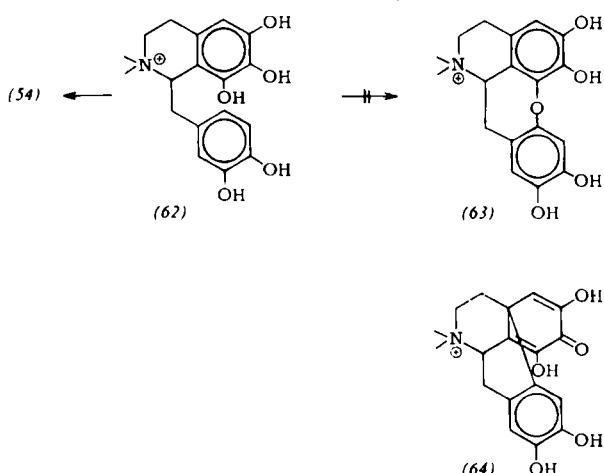
nan-Derivat (61) ergeben. Sie lieferte ein kristallisiertes, monomeres Oxydationsprodukt, welches sich als Aporphin (60) erwies [47]. Da weitere Dehydrierungsprodukte nicht nachzuweisen waren, kann kein Morphinan-Ringschluß eingetreten sein.



Das zweite Laudanosolin-Derivat (62) enthält eine zusätzliche Hydroxygruppe an C-8. Bei ihm sollte die offenbar leicht eintretende Kondensation zum Aporphin nicht möglich sein und daher entweder ein Cularin-Alkaloid (63) oder ein Morphinan-Abkömmling (64) entstehen. Die Verbindung (62) wurde aus Trimethoxygallussäurealdehyd über Mescalin in größerer Menge erstmalig dargestellt [47]. Oxydation mit Eisen(III)-chlorid lieferte ebenfalls ein kristallisiertes Dehydrierungsprodukt, bei dem es sich überraschenderweise weder um ein Cularin- noch um ein Morphinan-Derivat handelte. Statt dessen war es mit dem bei der Oxydation von Laudanosolin-methojodid (52) entstandenen Aporphin (54) identisch [47]. Es muß also eine Eliminierung der 8-Hydroxygruppe von (62) eingetreten sein.

[47] G. Blaschke, Dissertation, Universität Göttingen, voraussichtlich 1964.

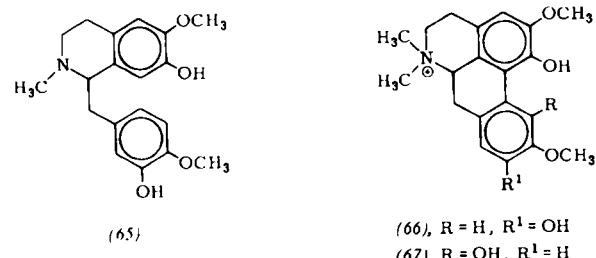
Möglicherweise erfolgt bei der Oxydation von (62) tatsächlich zunächst Kondensation zum Morphinan-Derivat (64), worauf dieses Dienon sich analog der Morphin/Apomorphin-Umlagerung im sauren Oxydationsmilieu unter Aromatisierung und Austritt eines Hydroxyl-Kations zum Aporphin



(54) umlagert. Da abschließend ein Hydroxyl-Kation abgespalten wird, handelt es sich bei dieser durch Eisen(III)-chlorid bewirkten Reaktion nicht um eine Oxydation, sondern lediglich um eine Kondensation unter Wasseraustritt. Ebenso wie bei der Oxydation von (62) könnten aber auch die aus den Laudanosolin-Derivaten (52) und (59) gebildeten Aporphine (54) und (60) durch Umlagerung eines primär entstandenen Morphinan-Derivates, z.B. (61), gebildet worden sein. Weitere Versuche sollen zeigen, ob es gelingt, das Dienon-System eines solchen Morphinans durch besonders schonende Isolierung oder Stabilisierung durch Reduktion der Carbonylgruppe abzufangen.

8. Biosynthese der Aporphin-Alkaloide

Die beschriebenen biogeneseähnlichen Aporphin-Synthesen berechtigen zu der Annahme, daß Aporphin-Alkaloide in der Pflanzenzelle durch oxydative Kondensation quartärer Benzyl-tetrahydroisochinoline entstehen können. Diese Annahme wird in eindringlicher Weise durch das Auftreten bestimmter Alkaloidsortimente in der Natur bestätigt:



1. Aus *Cocculus laurifolius* wurden die Alkaloide Coclanolin (65) [48], Laurifolin (66) [49] und Magnoflorin (67) [50] isoliert. Von diesen sind die Aporphine (66) und (67) quartär, wie es für eine Entstehung durch

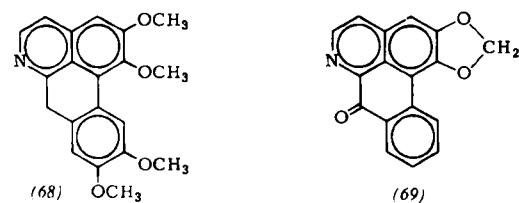
[48] F. Kusuda, Pharm. Bull. (Japan) 1, 189 (1953); Chem. Abstr. 1955, 4683.

[49] M. Tomita u. F. Kusuda, Pharm. Bull. (Japan) 1, 1 (1953); Chem. Abstr. 1954, 12131.

[50] T. Nakano u. M. Uchiyama, Pharm. Bull. (Japan) 4, 407 (1956); Chem. Abstr. 1957, 10004.

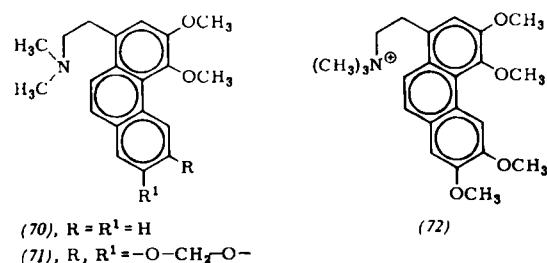
oxydative Kondensation erforderlich wäre und ihre Struktur entspricht genau den beiden Kondensationsmöglichkeiten des Coclanolins. Auch im Lerchensporn (*Corydalis cava*) treten diese beiden Kondensationstypen als Glauclin (53) und Corydin (56) gemeinsam auf.

2. Wenn Aporphine durch oxydative Kondensation entstehen, dann sollten gelegentlich auch weiteroxydierte Produkte in Pflanzen auftreten. Dies ist bei dem im Osten der USA häufigen Magnolienbaum (*Liriodendron tulipifera* L.) der Fall. Die dekorative gelbe Färbung seines Holzes wird durch zwei farbige Alkaloide (68) und (69) verursacht, deren Strukturaufklärung kürzlich Taylor [51] gelang. Bei ihnen handelt es sich um oxydierte Aporphin-Abkömmlinge, von denen (68) aus dem gleichfalls vorhandenen Hauptalkaloid Glauclin (53) hervorgegangen sein könnte. Wäre bei *Liriodendron tulipifera* das Stickstoffatom des primär gebildeten Aporphins quartär, so würde diese Überoxyda-



tion, wie die zuvor beschriebenen Versuche zeigen, nicht eintreten und das Holz farblos sein.

3. Quartäre Aporphine erleiden leicht Hofmann-Eliminierung, weil die entstehende Doppelbindung in ein stabiles Phenanthren-System eingegliedert wird. So wurde z.B. Des-O-methyl-glauclinmethojodid (54) unter milden, schwach alkalischen Methylierungsbedingungen in das Phenanthren-Derivat (72) übergeführt [42]. Falls Aporphine bei der Biosynthese in quartärer Form



entstehen, ist auch das Auftreten solcher Hofmann-Eliminierungsprodukte in Pflanzen zu erwarten. Tatsächlich fand man solche Alkaloide in *Thalictrum thunbergii* (71) [52] neben quartären Aporphinen (67) [53] und Benzyl-tetrahydroisochinolinen [54], sowie in *Cryptocarya angulata* (70) [55].

[51] W. I. Taylor, Tetrahedron 14, 42 (1961).

[52] E. Fujita u. T. Tomimatsu, J. pharm. Soc. Japan 79, 1252 (1959); Chem. Abstr. 1960, 4643.

[53] E. Fujita u. T. Tomimatsu, Pharm. Bull. (Japan) 4, 489 (1956); 6, 107 (1958); Chem. Abstr. 1957, 13886; 1959, 5588.

[54] E. Fujita u. T. Tomimatsu, J. pharm. Soc. Japan 79, 1082 (1959); Chem. Abstr. 1960, 4643.

[55] R. G. Cooke u. H. F. Haynes, Austral. J. Chem. 7, 99 (1954); Chem. Abstr. 1955, 3212.

9. Schluß

Die geschilderten Untersuchungen zeigen, daß man einfache Tetrahydroisochinolin-Vorstufen nur zu quaternisieren braucht, um lange gesuchte biogeneseähnliche Kondensationen zu Alkaloiden mit ihnen durchzuführen. Der überraschend glatte Verlauf dieser Kondensation hat bisher in der Familie der Isochinolin-Alkaloide einfache Synthesen von sechs Grundgerüst-Typen ermöglicht, durch die mehr als 60 Alkalioide besser zugänglich werden. Auf diese Möglichkeit hatte Sir *Robert Robinson*, dem die moderne Naturstoffchemie viele anregende Voraussagen verdankt, schon vor 30 Jahren hingewiesen [10]. Stehen die phenolischen Hydroxygruppen an der richtigen Stelle und sind sie durch α -ständige Hydroxy- oder Methoxygruppen aktiviert, so werden die gewünschten Alkalioide in guter Ausbeute und mit nur wenig Nebenprodukten gebildet.

Je komplizierter die Naturstoffe werden, deren Isolierung und Konstitutionsermittlung uns die modernen Arbeitsmethoden ermöglichen, um so wichtiger wird es, daß man lernt, sie möglichst ebenso einfach und schnell wie in der Zelle zu synthetisieren. Die Photosyntheseverecke von *Calvin* [56] haben gezeigt, daß Algen innerhalb von 10 Sekunden die Totalsynthese höhermolekularer Naturstoffe aus CO_2 möglich ist. Nur durch Nachahmung solcher Methoden werden die in zunehmendem Umfang benötigten biologischen Wirkstoffe besser zugänglich als durch die zeitraubende Gewinnung aus biologischem Material.

Dem Fonds der Chemischen Industrie, der Deutschen Forschungsgemeinschaft und den Farbenfabriken Bayer, Werk Elberfeld, danken wir herzlich für großzügige Förderung dieser Untersuchung.

Eingegangen am 21. August 1963 [A 330]

[56] *M. Calvin*, Angew. Chem. 68, 253 (1956).

Über Phenol-Oxydationen

VON PROF. DR. H. MUSSO

CHEMISCHES INSTITUT DER UNIVERSITÄT MARBURG

Herrn Professor Dr. Hans Brockmann zum 60. Geburtstag gewidmet

Erst in jüngster Zeit mehren sich die Beispiele, in denen die altbekannte Methode der Phenol-Oxydation zum Knüpfen von C-C- und C-O-Bindungen präparativ verwendet wird. Eine Auswahl der Oxydationsprodukte ein- und mehrwertiger Phenole und die Diskussion der Reaktionsmechanismen zeigen den Anwendungsbereich. Die Bildung von Hydroxyphenylchinonen und Orcein-Farbstoffen aus Resorcin-Derivaten wird erklärt. Die Synthese von Naturstoffen durch Phenol-Oxydation wird kurz besprochen.

Einleitung

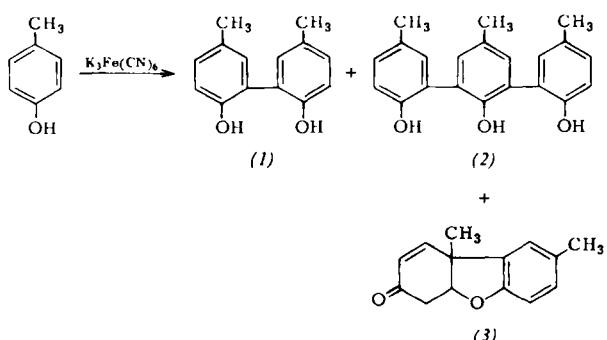
Bei der Oxydation von Phenolen entstehen oft viele, zum Teil polymere und chinoide Produkte. Trotzdem gelingt es, diese Reaktion für die Synthese komplizierter Verbindungen auszunutzen. Erstens kann man jetzt Gemische aus zahlreichen ähnlichen Komponenten chromatographisch nahezu quantitativ trennen. Zweitens haben mehrere Arbeitskreise aus biogenetischen Überlegungen heraus [1, 2] erneut damit begonnen, die Synthese von Naturstoffen durch Oxydation phenolischer Vorstufen zu erreichen. Dabei wurden Bedingungen ausgearbeitet, unter denen das gewünschte Produkt manchmal in guter Ausbeute entsteht. Im folgenden wird versucht, die Gesetzmäßigkeiten und den Anwendungsbereich der Oxydation von Phenolen und Naphtholen, Hydrochinon-, Brenzkatechin- und Resorcin-Derivaten zu zeigen.

[1] *D. H. R. Barton* u. *T. Cohen* in der Festschrift für Arthur Stoll. Birkhäuser, Basel 1957, S. 117.

[2] *H. Erdtman* u. *C. A. Wachtmeister* in der Festschrift für Arthur Stoll. Birkhäuser, Basel 1957, S. 144.

I. Oxydation einwertiger Phenole und Naphthole

Die Vielfalt der Oxydationsprodukte erkennt man bereits an wenigen Beispielen aus den klassischen Arbeiten von *H. Dianin*, *R. Pummerer* und *H. Erdtman*, sowie aus sehr vielen in der Literatur verstreuten Angaben [3]. Allgemein entstehen bei der Oxydation, unter Fort-



[3] Die Literatur bis 1957 ist in den unter [1] und [2] zitierten Aufsätzen sowie bei *B. S. Thyagarajan*, Chem. Reviews 58, 439 (1958) zusammengefaßt. Vgl. auch *W. A. Waters*, Progr. org. Chem. 5, 35 (1961); *J. D. Loudon*, ibid. 5, 46 (1961).