

T. R. GOVINDACHARI, S. RAJADURAI und C. V. RAMADAS

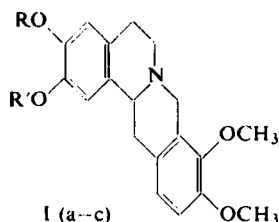
Synthese von (\pm)-Corypalmin und (\pm)-Isocorypalmin

Aus dem Department of Chemistry, Presidency College, Madras, Indien

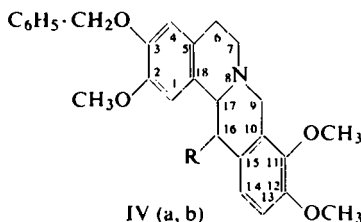
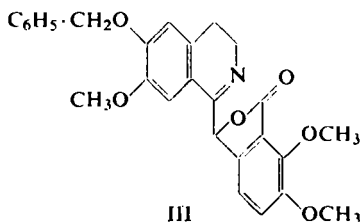
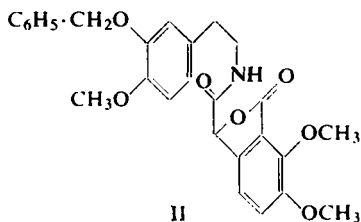
(Eingegangen am 21. Februar 1959)

(\pm)-Corypalmin und (\pm)-Isocorypalmin wurden nach einer vereinfachten Methode zur Darstellung von Tetrahydro-protoberberinen synthetisiert.

Eine vereinfachte, früher¹⁾ beschriebene Methode zur Synthese von Protoberberin-Alkaloiden wurde nun zur Synthese von (\pm)-Corypalmin (Ia) und (\pm)-Isocorypalmin (Ib) angewandt. (+)- und (-)-Corypalmin wurden aus einigen Arten von *Corydalis* isoliert²⁾; (\pm)-Corypalmin ist mit Tetrahydro-jatrorrhizin identisch³⁾. (+)- und (-)-Isocorypalmin wurden aus anderen *Corydalis*-Arten gewonnen⁴⁾, die (\pm)-Form ist identisch mit Tetrahydro-columbamin⁵⁾. Corypalmin und Isocorypalmin enthalten je eine phenolische Hydroxylgruppe; sie werden durch Methylierung in Tetrahydropalmatin (Ic) umgewandelt.



a: R = H; R' = CH₃
 b: R = CH₃; R' = H
 c: R = R' = CH₃



a: R = OH; b: R = H

¹⁾ T. R. GOVINDACHARI und S. RAJADURAI, J. chem. Soc. [London] **1957**, 557; T. R. GOVINDACHARI, S. RAJADURAI, M. SUBRAMANIAN und N. VISWANATHAN, ebenda **1957**, 2943.

²⁾ E. SPÄTH, E. MOSETTIG und O. TROTHANDL, Ber. dtsch. chem. Ges. **56**, 875 [1923]; R. H. F. MANSKE und M. R. MILLER, Can. J. Research **16 B**, 153 [1938]; R. H. F. MANSKE, ebenda **21 B**, 111 [1943].

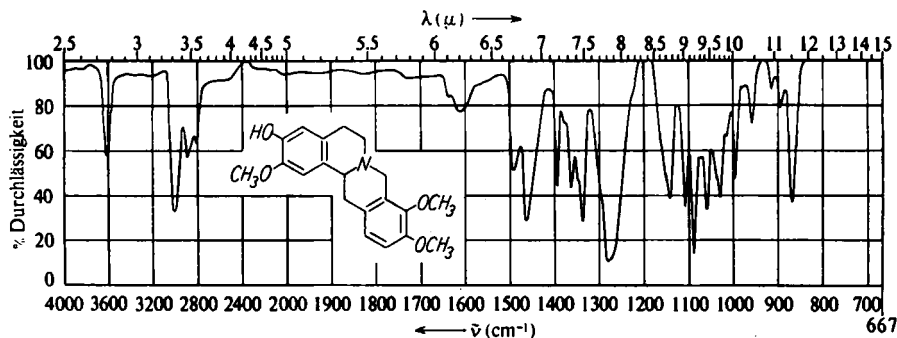
³⁾ E. SPÄTH und R. DUSCHINSKY, Ber. dtsch. chem. Ges. **58**, 1939 [1925].

⁴⁾ K. F. KNORCK, Dissertat., Univ. Marburg 1926; R. H. F. MANSKE, Can. J. Research **17 B**, 89, 95 [1939]; **18 B**, 288 [1940]; **21 B**, 13 [1943].

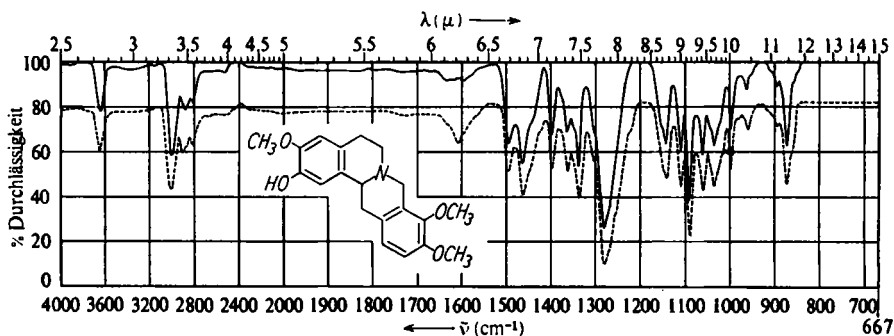
⁵⁾ E. SPÄTH und G. BURGER, Ber. dtsch. chem. Ges. **59**, 1486 [1926].

Die Konstitution von Corypalmin wurde aus Abbaupversuchen abgeleitet⁶⁾, die des Isocorypalmins dadurch, daß es mit Canadin in Beziehung gebracht wurde⁷⁾. Beide Konstitutionen werden durch die hier beschriebene Synthese gesichert.

Mekonin-carbonsäure-(3)-[4-methoxy-3-benzyloxy- β -phenäthylamid] (II), das man durch Kondensation von 4-Methoxy-3-benzyloxy- β -phenäthylamin mit Mekonin-carbonsäure-(3)-chlorid erhält, wird mit Phosphorpentachlorid in Chloroform zum 3-[7-Methoxy-6-benzyloxy-3,4-dihydro-isochinoly-(1)]-mekonin (III) cyclisiert. Dieses geht bei Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid in das 16-Hydroxy-2,11,12-trimethoxy-3-benzyloxy-tetrahydroprotoberberin (IV a) über, wobei nur eines der möglichen Diastereomeren kristallin erhalten wird. Reduktion mit Wasserstoff in Gegenwart von Palladium/Kohle und Perchlorsäure führt zum Tetrahydroprotoberberin IV b, das zum (\pm)-Corypalmin (Ia) debenzyliert wird. Das IR-Spektrum (Abbild. 1) ist identisch mit dem durch Hydrierung von Jatrorrhizin erhaltenen Corypalmin, der Misch-Schmelzpunkt zeigt keine Depression.



Abbild. 1. IR-Spektrum von (\pm)-Corypalmin (Ia) in Chloroform



Abbild. 2. IR-Spektren von synthet. (\pm)-Isocorypalmin (Ib) (—) und von ($-$)-Isocorypalmin (-----) in Chloroform

⁶⁾ E. SPÄTH und E. MOSETTIG, Ber. dtsch. chem. Ges. **58**, 2133 [1925].

⁷⁾ E. SPÄTH und E. MOSETTIG, Ber. dtsch. chem. Ges. **60**, 383 [1927].

In analoger Reaktionsfolge wurde, ausgehend vom 3-Methoxy-4-benzyloxy- β -phenäthylamin und Mekonin-carbonsäure-(3)-chlorid das (\pm)-Isocorypalmin synthetisiert. Sein IR-Spektrum in Chloroform ist identisch mit dem des (–)-Isocorypalmins.

Wir danken Dr. R. H. F. MANSKE für die Überlassung von (–)-Isocorypalmin und dem GOVERNMENT OF INDIA für ein National Research Fellowship (an S. R.).

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

(\pm)-Corypalmin (Ia)

Mekonin-carbonsäure-(3)-[4-methoxy-3-benzyloxy- β -phenäthylamid] (II): 15 g *Mekonin-carbonsäure-(3)-chlorid* in 30 ccm Benzol läßt man unter Kühlung einer Mischung von 14 g *4-Methoxy-3-benzyloxy- β -phenäthylamin* in 30 ccm Benzol und 75 ccm *n* NaOH zutropfen, schüttelt das Gemisch 3 Stdn. bei 30° und läßt über Nacht stehen. Die Benzolphase wird mit 2*n* HCl, gesätt. Hydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen, dann unterhalb von 50° eingeeengt und i. Vak. getrocknet. Den Rückstand nimmt man in 30 ccm kaltem Methanol auf, läßt über Nacht stehen, filtriert den Niederschlag und kristallisiert aus Methanol um. Das *Säureamid II* schmilzt bei 161°. Ausb. 10 g.

$C_{27}H_{27}NO_7$ (477.5) Ber. C 67.90 H 5.71 Gef. C 67.63 H 5.80

3-[7-Methoxy-6-benzyloxy-3,4-dihydro-isochinolyl-(1)]-mekonin (III): 2 g *II* in 30 ccm Chloroform werden mit 6 g Phosphorpentachlorid versetzt und die Mischung 72 Stdn. stehen gelassen. Das gebildete kristalline Hydrochlorid wird filtriert und mit wenig Chloroform gewaschen. Aus dem Hydrochlorid wird die Base mit Ammoniak freigesetzt und filtriert. Aus Methanol erhält man 0.6 g *III* vom Schmp. 148°.

$C_{27}H_{25}NO_6$ (459.5) Ber. C 70.57 H 5.49 Gef. C 70.30 H 5.60

16-Hydroxy-2.11.12-trimethoxy-3-benzyloxy-tetrahydroprotoberberin (IVa): Die Lösung von 0.6 g *III* in 6 ccm Tetrahydrofuran läßt man der Suspension von 0.6 g *Lithiumaluminiumhydrid* in 50 ccm Äther zutropfen. Man rührt die Mischung 1 Stde., läßt über Nacht stehen und zersetzt mit 200 ccm feuchtem Äther; nach Abdampfen des Äthers bleiben 0.3 g rotes gummiartiges Produkt, das auf Zusatz von wenig Methanol teilweise kristallisiert. Nach Umkristallisieren aus Methanol erhält man 50 mg *IVa* in farblosen Nadeln vom Schmp. 180°.

Eindampfen des methanol. Filtrats liefert ein dunkles gummiartiges Produkt, das nicht kristallisiert.

Corypalmin (Ia): 0.2 g des vorstehenden rohen Diastereomereengemischs der Hydroxy-tetrahydroprotoberberine werden in 10 ccm Eisessig und 0.2 ccm 70-proz. Perchlorsäure gelöst und mit 0.5 g 5-proz. Palladium/Kohle unter 1.4 at Wasserstoffdruck bei 50–60° geschüttelt. Die Wasserstoffaufnahme war nach 1 Stde. beendet. Es wird noch 1 Stde. geschüttelt, dann vom Katalysator abfiltriert und mit Eisessig nachgewaschen. Das Filtrat konzentriert man i. Vak., behandelt den Rückstand mit 3 ccm konz. Salzsäure und erwärmt 15 Min. auf dem Wasserbad; danach ist die Debenzylierung beendet. Die Mischung wird i. Vak. eingeeengt, mit konz. Ammoniak versetzt und das ausfallende gummiartige Material mit Chloroform extrahiert. Nach Entfernen des Lösungsmittels kristallisiert das (\pm)-*Corypalmin (Ia)* aus Methanol; Schmp. und Misch-Schmp. mit authent. Material 207°. Ausb. 10 mg.

$C_{20}H_{23}NO_4$ (341.4) Ber. C 70.36 H 6.80 Gef. C 70.68 H 6.50

(±)-Isocorypalmin (Ib)

Mekonin-carbonsäure-(3)-[3-methoxy-4-benzyloxy-β-phenäthylamid]: Die Lösung von 10 g *Mekonin-carbonsäure-(3)-chlorid* in 30 ccm Benzol läßt man unter Kühlung einer Mischung von 10 g *3-Methoxy-4-benzyloxy-β-phenäthylamin* in 50 ccm Benzol und 50 ccm *n* NaOH zutropfen und arbeitet wie bei II auf. Das *Amid* kristallisiert aus Methanol; Schmp. 163 bis 164°. Ausb. 8 g.

$C_{27}H_{27}NO_7$ (477.5) Ber. C 67.90 H 5.71 Gef. C 67.92 H 5.60

3-[6-Methoxy-7-benzyloxy-3,4-dihydro-isochinoly-(1)]-mekonin: 2 g des vorstehenden *Säureamids* werden cyclisiert, wie bei III beschrieben. Das *Isochinoly-Derivat* kristallisiert aus Methanol; Schmp. 181°. Ausb. 0.7 g.

$C_{27}H_{25}NO_6$ (459.5) Ber. C 70.57 H 5.49 Gef. C 70.25 H 5.70

16-Hydroxy-3,11,12-trimethoxy-2-benzyloxy-tetrahydroprotoberberin: 0.6 g des vorstehenden *Isochinoly-Derivats* werden mit *Lithiumaluminiumhydrid* reduziert, wie bei IVa beschrieben. Ein Teil des roten gummiartigen Produkts (0.3 g) kristallisiert bei Zusatz von wenig Methanol. Der Niederschlag wird filtriert und liefert nach Umkristallisieren aus Methanol das *Hydroxy-tetrahydroprotoberberin* in farblosen Nadeln; Schmp. 174°. Ausb. 30 mg. Das nach Abdampfen des methanol. Filtrats erhaltene rote gummiartige Produkt kristallisiert nicht.

(±)-Isocorypalmin (Ib): 0.2 g des vorstehenden Diastereomergemischs der *Hydroxy-tetrahydroprotoberberine* werden katalyt. reduziert, wie bei Ia beschrieben. 30 mg des erhaltenen gummiartigen Materials liefern nach Umkristallisieren aus Methanol 15 mg *(±)-Isocorypalmin (Ib)* vom Schmp. 216°. Das IR-Spektrum ist identisch mit dem des *(-)-Isocorypalmins* (Abbild. 2).

$C_{20}H_{23}NO_4$ (341.4) Ber. C 70.36 H 6.80 Gef. C 70.70 H 7.10

K. W. GOPINATH, T. R. GOVINDACHARI und N. VISWANATHAN

Synthese von *d,l*-Reticulin

Aus dem Department of Chemistry, Presidency College, Madras, Indien
(Eingegangen am 21. Februar 1959)

Die Synthese von *d,l*-Reticulin wird beschrieben.

In der vorhergehenden Mitteilung¹⁾ wurde die Konstitution des Reticulins, eines diphenolischen Benzylisochinolin-Alkaloides aus *Anona reticulata* Linn. (*Anonaceae*), beschrieben. Durch Abbaureaktionen wurde gezeigt, daß ihm die Konstitution I zukommt, deren Sicherung durch Synthese hier beschrieben wird.

4-Methoxy-3-benzyloxy-phenylessigsäure (II) wurde nach R. ROBINSON und S. SAGASAWA²⁾ aus 4-Methoxy-3-benzyloxy-benzaldehyd nach der Azlacton-Methode gewonnen. Wir erhielten jedoch bei der Hydrolyse des Azlactons die 4-Methoxy-3-

¹⁾ K. W. GOPINATH, T. R. GOVINDACHARI, B. R. PAI und N. VISWANATHAN, Chem. Ber. 92, 776 [1959].

²⁾ J. chem. Soc. [London] 1931, 3163.