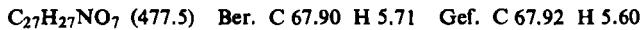
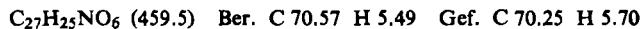


(\pm)-Isocorypalmin (Ib)

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.

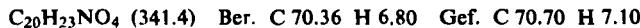


3-[6-Methoxy-7-benzyloxy-3,4-dihydro-isochinolyl-(1)]-mekonin: 2 g des vorstehenden Säureamids werden cyclisiert, wie bei III beschrieben. Das Isochinolyl-Derivat kristallisiert aus Methanol; Schmp. 181°. Ausb. 0.7 g.



16-Hydroxy-3,11,12-trimethoxy-2-benzyloxy-tetrahydroprotoberberin: 0.6 g des vorstehenden Isochinolyl-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.

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



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)

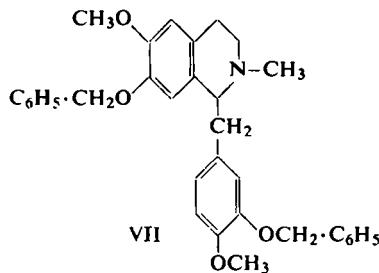
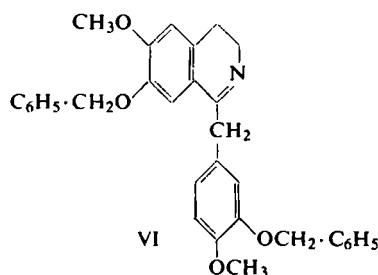
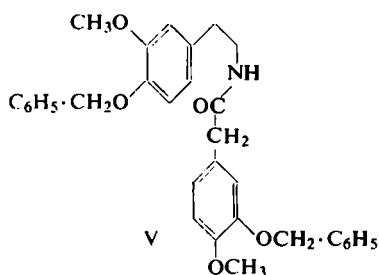
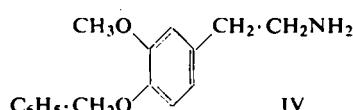
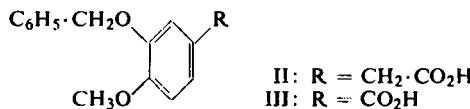
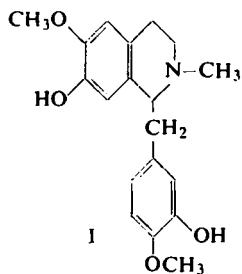
Die Synthese von *d,l*-Reticulin wird beschrieben.

In der vorhergehenden Mitteilung¹⁾ wurde die Konstitution des Reticulins, eines diphenolischen Benzylisochinolin-Alkaloides aus *Annona 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.

benzyloxy-phenylbrenztraubensäure nur in geringen Ausbeuten. Wir wandten deshalb zur Synthese der Phenylessigsäure eine Methode an, die auf der Kettenverlängerung nach ARNDT-EISTERT beruht. 4-Methoxy-3-benzyloxy-benzaldehyd wird durch Oxydation mit Silberoxyd in die 4-Methoxy-3-benzyloxy-benzoësäure (III) und deren Chlorid mit Diazomethan in das Diazoketon übergeführt. Dieses wird mit Ammoniak in Dioxan bei Gegenwart von Silberoxyd als Katalysator erhitzt; es liefert nach Umlagerung das 4-Methoxy-3-benzyloxy-phenylacetamid. Die alkalische Hydrolyse des Amids führt zur benötigten Phenylessigsäure II. Die Gesamtausbeute, bezogen auf Isovanillin, beträgt nahezu 50% d. Th.



Die Kondensation von II mit 3-Methoxy-4-benzyloxy- β -phenäthylamin³⁾ (IV) führt zum Amid V, das mit Phosphorpentachlorid in kaltem Chloroform zum Di-hydro-isochinolin VI cyclisiert wird. Dessen Methojodid wird in das Methochlorid übergeführt und dieses mit Adams Katalysator zum Tetrahydroisochinolin VII hydriert. VII lässt sich durch Erhitzen mit konz. Salzsäure auf dem Dampfbad leicht zu *d,l*-Reticulin (I) entbenzylierten. Dieses wird als Perchlorat isoliert, das bei 100°

³⁾ J. FINKELSTEIN, J. Amer. chem. Soc. 73, 550 [1951].

schmilzt, wieder fest wird und bei 144–145° erneut zu einer wasserklaren Flüssigkeit schmilzt. Methylierung führt zum *d,l*-Laudanosin, wodurch gezeigt ist, daß bei der Behandlung mit Säure beide Benzylgruppen abgespalten wurden.

Die Papierchromatographie des Perchlorats in Butanol/Wasser (1:1) gibt einen einzigen Fleck, R_F 0.85, der auf boratimprägniertem Papier nicht langsamer läuft. Dies zeigt die Abwesenheit von Brenzcatechin-Einheiten, die durch Abspaltung von Methylgruppen während der Debenzylie rung hätten entstanden sein können⁴⁾.

Da *d*- und *d,l*-Reticulin-perchlorat in Chloroform unlöslich sind, konnten ihre IR-Spektren nicht miteinander verglichen werden. Die Basen werden aus den Perchloraten mit Alkali in Freiheit gesetzt und liefern beide nach der Reinigung durch Sublimation im Hochvakuum gummiartige Produkte. Die IR-Spektren der *d*- und *d,l*-Base in Chloroform sind identisch.

Wir danken Mr. S. SELVAVINAYAGAM für die Anfertigung der Mikroanalysen, dem GOVERNMENT OF INDIA für ein National Research Fellowship (an K. W. G.) und dem COUNCIL OF SCIENTIFIC AND INDUSTRIAL RESEARCH für ein Research Assistantship (an N. V.).

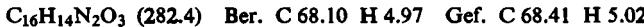
BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

4-Methoxy-3-benzylxy-benzoësäure (III): Einer heftig siedenden Mischung von 10 g 4-Methoxy-3-benzylxy-benzaldehyd und 16 g Silbernitrat in 75 ccm Wasser läßt man unter Röhren 25 ccm 40-proz. Natronlauge zutropfen. Man erhitzt unter heftigem Röhren 1 Stde. unter Rückfluß, filtriert die Lösung vom Silberniederschlag ab und wäscht diesen gut mit Wasser. Die vereinigten Filtrate liefern nach Ansäuern mit konz. Salzsäure 8 g III als farblose Nadeln vom Schmp. 180° (aus Äthanol).

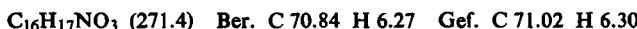


A. LOVECY, R. ROBINSON und S. SUGASAWA⁵⁾ erhielten diese Säure durch Oxydation von 4-Methoxy-3-benzylxy-benzaldehyd mit Aceton/Permanganat und gaben den Schmp. 177 bis 178° an.

4-Methoxy-3-benzylxy- ω -diazo-acetophenon: Eine Lösung von 8 g der Säure III in 100 ccm trockenem Benzol wird mit 8 ccm Thionylchlorid 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach Entfernen des Thionylchlorids i. Vak. bleibt das Säurechlorid als feste Masse vom Schmp. 68° zurück. Diese wird in 20 ccm Benzol gelöst, unter Umschütteln zu einer eisgekühlten äther. Lösung von Diazomethan (aus 18 g Nitrosomethylharnstoff) gegeben und über Nacht stehen gelassen. Das Diazoketon wird mit Petroläther (40–60°) gefällt und aus Benzol/Petroläther (40–60°) umkristallisiert. Durchsichtige Prismen vom Schmp. 114–115°. Ausb. 7.5 g.



4-Methoxy-3-benzylxy-phenylacetamid: Eine Lösung von 4 g des Diazoketons in 20 ccm Dioxan wird mit 0.2 g frisch gefälltem Silberoxyd und 8 ccm konz. Ammoniak (gesättigt mit Ammoniakgas bei 0°) behandelt und auf dem Wasserbad 2 Stdn. auf 85–90° erhitzt. Dann fügt man erneut 0.2 g Silberoxyd und 5 ccm konz. Ammoniak zu, erhitzt 1 Stde. auf 100°, filtriert das Gemisch und wäscht den Niederschlag mit viel Dioxan. Die Filtrate gießt man in Wasser, filtriert den flockigen Niederschlag ab, trocknet und kristallisiert aus Benzol um. Man erhält das Amid in Nadeln vom Schmp. 153°. Ausb. 2 g.

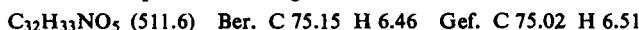


4) T. SWAIN, Biochem. J. 53, 200 [1953].

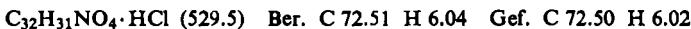
5) J. chem. Soc. [London] 1930, 817.

4-Methoxy-3-benzyloxy-phenylessigsäure (II): Eine Mischung von 2 g des Säureamids, 40 ccm Äthanol und 60 ccm 10-proz. Natronlauge erhitzt man 4 Stdn. unter Rückfluß. Die klare braune Lösung wird mit Wasser verdünnt und 1 mal mit Chloroform extrahiert, um die nicht sauren Bestandteile zu entfernen. Die wäßr. Lösung wird angesäuert, der farblose Niederschlag abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Aus Benzol erhält man 1.9 g II in Nadeln vom Schmp. 128–129°. Der Misch-Schmelzpunkt mit authent. Material, durch Behandeln von 4-Methoxy-3-benzyloxy-phenylbrenztraubensäure²⁾ mit alkalischem Wasserstoffperoxyd erhalten, zeigt keine Depression.

4-Methoxy-3-benzyloxy-phenylessigsäure-[3-methoxy-4-benzyloxy-β-phenäthylamin] (V): Eine eiskalte Lösung von 4.5 g trockener 4-Methoxy-3-benzyloxy-phenylessigsäure (II) in 70 ccm Benzol wird mit 4 g Phosphorpentachlorid behandelt und 1½ Stdn. bei 0° gehalten. Dann werden das Lösungsmittel und das Phosphoroxychlorid i. Vak. entfernt. Das zurückbleibende Säurechlorid läßt man, in 30 ccm Benzol gelöst, unter Röhren einer eiskalten Mischung von 5.5 g 3-Methoxy-4-benzyloxy-β-phenäthylamin (IV), 50 ccm Benzol und 25 ccm n NaOH zutropfen. Die Mischung röhrt man 2 Stdn., läßt über Nacht stehen und extrahiert dann mit Chloroform. Die Chloroformlösung hinterläßt nach Waschen mit Natronlauge, Salzsäure und Wasser sowie Trocknen mit Na₂SO₄ das Amid V, das aus Methanol 6.1 g farblose Nadeln vom Schmp. 140–141° ergibt.



6-Methoxy-7-benzyloxy-1-[4-methoxy-3-benzyloxy-benzyl]-3,4-dihydro-isochinolin (VI): Der eiskalten Lösung von 2.5 g V in 30 ccm trockenem Chloroform setzt man in kleinen Portionen 4.2 g Phosphorpentachlorid zu und läßt unter zeitweiligem Umschütteln 64 Stdn. stehen. Das Chloroform wird i. Vak. entfernt und der Rückstand mit Eis zersetzt. Nun macht man mit konz. Ammoniak alkalisch, extrahiert die Base mit Äther, wäscht die äther. Lösung mit Wasser, trocknet mit Na₂SO₄ und leitet trockenen Chlorwasserstoff ein. Der hellgelbe klebrige Niederschlag wird mit Äther gewaschen und liefert, aus Äthanol/Äther umkristallisiert, das Hydrochlorid von VI in farblosen Nadeln vom Schmp. 203–204°. Ausb. 0.7 g.



2-Methyl-6-methoxy-7-benzyloxy-1-[4-methoxy-3-benzyloxy-benzyl]-3,4-dihydro-isochinoliniumjodid: Die aus der Lösung von 0.7 g ihres Hydrochlorids in Wasser mit Ammoniak freigesetzte Base VI wird mit 20 ccm Chloroform extrahiert, diese Lösung mit Wasser gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄), mit 2 ccm Methyljodid versetzt und über Nacht stehen gelassen. Das Chloroform wird abgedampft und das dunkle viskose Öl mit Aceton versetzt, wobei es fest wird. Es wird filtriert, mit Aceton gewaschen und aus Methanol umkristallisiert. Das Methojodid kristallisiert in gelben Nadeln vom Schmp. 195–196°. Ausb. 0.7 g.



2-Methyl-6-methoxy-7-benzyloxy-1-[4-methoxy-3-benzyloxy-benzyl]-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (VII): Die Lösung von 0.8 g des vorstehenden Methojodids in 80 ccm Methanol erhitzt man auf dem Wasserbad mit frisch gefälltem Silberchlorid (aus 2 g Silbernitrat) 3 Stdn. unter Rückfluß. Vom Silbersalzrückstand filtriert man ab, wäscht mit Methanol und schüttelt die vereinigten Filtrate in Gegenwart von 200 mg Adams Katalysator mit Wasserstoff (4.2 at). Nun wird vom Katalysator abfiltriert und die Lösung i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wird mit Ammoniak alkalisch gemacht und mit Äther extrahiert. Die ätherische Lösung hinterläßt nach Waschen mit Wasser und Trocknen mit Na₂SO₄ das Tetrahydroisochinolin VII als hellgelbes Öl. Chromatographieren über Aluminiumoxyd aus Benzol und Kristallisation aus wäßr. Äthanol gibt 0.3 g farblose Nadeln vom Schmp. 108°.



Trotz wiederholter Analysen konnten keine zufriedenstellenden Werte für diese Verbindung erhalten werden. R. ROBINSON und S. SUGASAWA⁶⁾ fanden dieselbe Schwierigkeit im Falle des 2-Methyl-7-methoxy-6-benzylxy-1-[4-methoxy-3-benzylxy-benzyl]-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolins. Sie erklären die zu niedrigen Werte für Kohlenstoff mit „einigem Verlust von Benzyl- aus den Benzylxygruppen, die einen großen Effekt ausmachen“.

d,l-Reticulin (I): 0.3 g VII werden mit 6 ccm konz. Salzsäure 2 Stdn. auf 95–100° erhitzt und dann bei 30° über Nacht stehen gelassen. Man entfernt die Säure i. Vak., nimmt den Rückstand in verd. Natronlauge auf und extrahiert 1 mal mit Äther, um die nicht phenolischen Bestandteile zu entfernen. Die wäßr. alkalische Lösung sättigt man mit Kohlendioxyd, extrahiert die gefallte Base mit Chloroform, wäscht die Chloroformlösung mit Wasser, trocknet mit Na₂SO₄ und dampft das Lösungsmittel ab. Das zurückbleibende Öl wird i. Vak. getrocknet, in Äthanol gelöst und mit wenigen Tropfen 70-proz. Perchlorsäure behandelt. Nach Entfernen des Wassers durch azeotrope Destillation mit Benzol erhält man durch Kühlen das *d,l-Reticulin-perchlorat*, das aus Äthanol in farblosen Prismen kristallisiert. Es verliert bei 100° unter Zusammensintern Wasser, wird wieder fest und schmilzt bei 144–145° zu einer klaren Flüssigkeit. Ausb. 60 mg.



Das Perchlorat gibt mit konz. Schwefelsäure eine grüne Farbe, die beim Erwärmen auf dem Wasserbad nach Blau, beim Erhitzen über der freien Flamme in Violett übergeht.

Methylierung von d,l-Reticulin: Die aus 30 mg *d,l-Reticulin-perchlorat* mit Natriumhydrogencarbonat in Freiheit gesetzte Base wird mit *Diazomethan* (aus 2 g Nitrosomethylharnstoff) methyliert. Nach Kristallisation aus Benzol/Petroläther (40–60°) erhält man 10 mg *d,l-Laudanosin* vom Schmp. und Misch-Schmp. 114–115°.

Papierchromatographie von *d,l-Reticulin-perchlorat*

a) *Auf gewöhnlichem Papier*: 1 mg Perchlorat wird in 1 ccm Äthanol gelöst. Flecke (5 µl) dieser Lösung werden auf Papier (Whatman No. 1) aufgetragen und eindimensional aufsteigend mit der Oberphase eines Butanol/Wasser-Gemischs (1:1) chromatographiert. Der einzige scharfe Fleck wurde mit Joddampf kenntlich gemacht; R_F 0.85.

b) *Auf borat-imprägniertem Papier*: Der Papierstreifen wurde 30 Min. in eine 0.1 m Natriumborat-Lösung getaucht und über Nacht bei 30° getrocknet. Es wurde wie oben chromatographiert und der Fleck mit Joddampf erkannt, R_F 0.85.

IR-Spektren von synthetischem und natürlichem Reticulin: Die aus dem Perchlorat mit Natriumhydrogencarbonat freigesetzte Base extrahierte man mit Chloroform, wusch die Chloroformlösung mit Wasser, trocknete mit Na₂SO₄, verdampfte das Lösungsmittel und sublimierte den Rückstand bei 150°/0.0001 Torr. Das farblose gummiartige Produkt wurde in Chloroform gelöst und so zur Aufnahme der IR-Spektren verwendet.

⁶⁾ J. chem. Soc. [London] 1933, 280.