

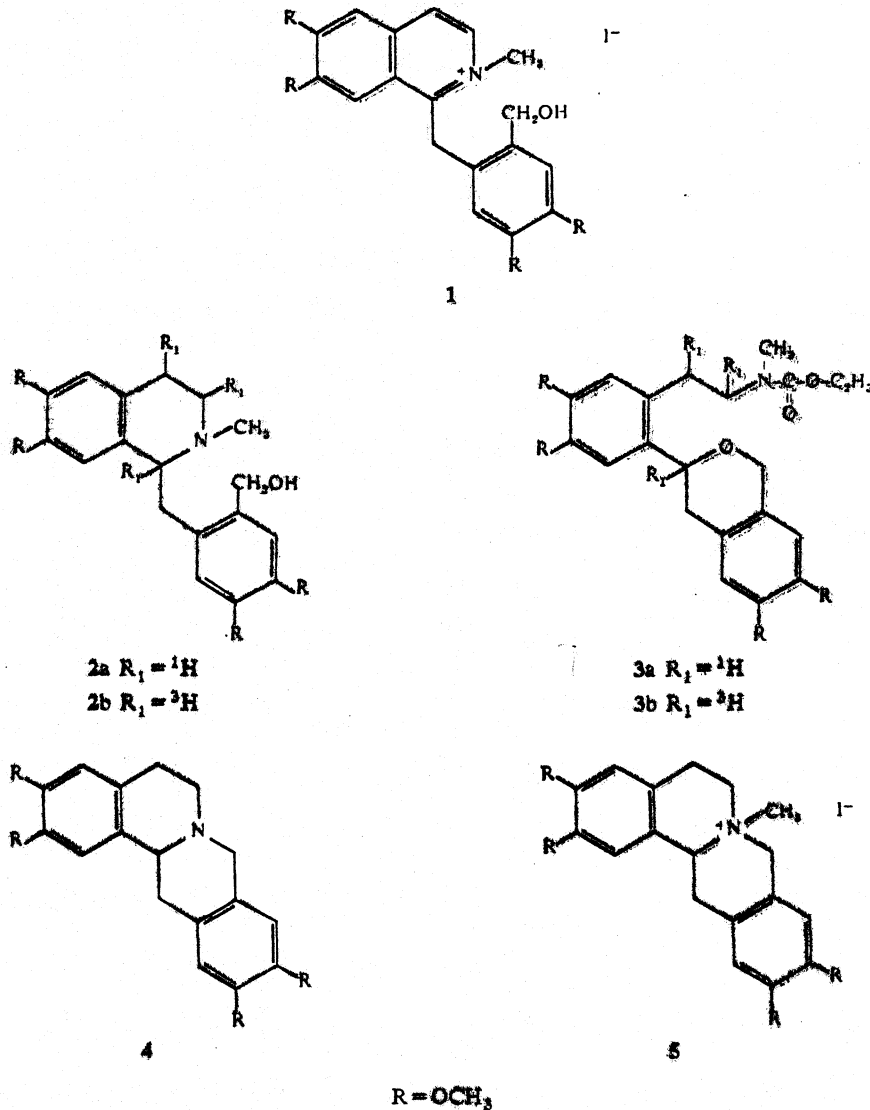
Die absolute Konfiguration von (+)-6'-Hydroxymethylaudanosin und die optische Reinheit des daraus hergestellten 3-Phenylisochromanderivates

Von H. M. Stephan*, G. Langer** und W. Wiegrebe*

Herrn Prof. Dr. Dr. h. c. K. E. Schulte, Münster (Deutschland), zum 65. Geburtstag gewidmet

Die Umsetzung von 6'-Hydroxymethylaudanosin (2a) mit Chlorameisensäureäthylester/KOH führt zum Isochroman 3a. Wiegrebe [1] hat aufgrund der Reaktionsprodukte einen ionischen Reaktionsmechanismus gefolgert. Tatsächlich war bei der Reaktion von optisch reinem (+)-2a* im Produkt 3a durch ORD-Spektroskopie nur noch geringe optische Aktivität nachzuwei-

sen [2]. Da die Drehung der Enantiomeren von 3a nicht bekannt ist, konnte keine Aussage über das Ausmass der Racemisierung gemacht werden. Zwar liess sich später von einem 3a-Derivat das rechtsdrehende Enantiomer abtrennen, doch gelang es wegen dessen Instabilität nicht, seine optische Reinheit einwandfrei zu klären [3].



Wir beschreiben hier die Bestimmung der optischen Reinheit von aus optisch reinem (+)-2a gewonnenem Isochroman 3a mit Hilfe der Isotopenverdünnungsanalyse, sowie die Konfigurationsermittlung an C-1 von (+)-2a durch Umsetzung zum (—)-Norcoralydin (4). *Berson* und *Ben-Efraim* [4] haben die Isotopenverdünnungsanalyse erstmals zur Ermittlung der optischen Reinheit eingesetzt. Bei der von ihnen beschriebenen Variante wird radioaktives Racemat mit optisch aktivem, radiochemisch inaktivem Träger gemischt und durch Umkristallisieren ein Racemat gewonnen, aus dessen Radioaktivität die optische Reinheit nach folgenden Gleichungen errechnet werden kann:

$$E = [(x + B)^2 - (C_0/C) (x^2 + Bx)]^{1/2}$$

$$\% \text{ optische Reinheit} = E \cdot 100/B$$

- B = Einwaage der optisch aktiven Probe
 E = Überschuss des einen Enantiomeren in B
 x = Einwaage des markierten Racemats
 C = Radioaktivität der umkristallisierten Probe
 C₀ = Radioaktivität des markierten Racemats

Die Markierung erfolgte in unserem Fall mit ³H durch Reaktion von 6'-Hydroxymethylpapaverin-N-methojodid (1) [2] mit Natriumbortritid zu 2b. Der anschlies-

$$[\alpha]_{578}^{25} = +23,4^\circ \text{ bzw. } [\alpha]_{578}^{25} = +36,36^\circ (\text{CHCl}_3, c = \text{etwa } 5 \text{ mg/ml})$$

Nach dem Ergebnis der Isotopenverdünnungsanalyse war die Kenntnis der absoluten Konfiguration des (+)-2a wünschenswert. Dadurch würde im Zusammenhang mit der Konfiguration im Produkt 3a, deren Ermittlung in Arbeit ist, eine endgültige Aussage über den Reaktionsmechanismus des Chlorameisensäure-äthylester-Abbaus möglich. Der Vergleich der CD-Spektren von (+)-2a und (+)-Laudanosin [5] führte zu keinem sicheren Ergebnis, da der zweite Cotton-Effekt in (+)-2a bei 247 nm entgegengesetztes Vorzeichen und nicht vergleichbare Intensität aufweist.

λ	213 nm	247 nm	292 nm
Θ	+63806	-2702	+8707

Kürzeste gemessene Wellenlänge: 205 nm.

Hardegger und *Corrodi* [6] haben die Konfiguration des (+)-Laudanosins eindeutig mit der des (—)-Norcoralydins (4) verknüpft. Unser Ziel war es daher, aus (+)-2a durch Ringschluss und anschließende Entmethylierung des Norcoralydinmethojodids (5) ein optisch aktives Norcoralydin zu erhalten.

* Das hier beschriebene (+)-2a ist identisch mit dem bereits beschriebenen [2] (—)-2a; diese Substanz dreht das polarisierte Licht bei λ > 319 nm in Dioxan links, in methanolischer Lösung rechts.

sende Chlorameisensäureäthylester-Abbau führte zum gewünschten Isochroman 3b.

Optisch aktives Isochroman 3a wurde nach [2] gewonnen. Die Analyse wurde am nicht gereinigten, direkt nach der Reaktion anfallenden Rohprodukt durchgeführt. Der Gehalt an 2a im Reaktionsgemisch wurde nach dünn-schichtchromatographischer Auftrennung UV-spektroskopisch bestimmt.

Messwerte und Ergebnis

B = 561,3 mg Rohprodukt ≈ 491,5 mg Isochroman 3a
 x = 469,6 mg
 C₀ = 1,5354 μCi/mg
 C = 0,911 μCi/mg
 E = 403,8 mg
 Optische Reinheit = 82,2%

Dieser hohe Anteil eines Enantiomeren im Isochroman-Rohprodukt machte die eingangs erwähnte Folgerung [1] zweifelhaft. Neue Untersuchungen an den von *Wiegrebe* und *Reinhart* [2a] bzw. *Wiegrebe* und *Fricke* [2b] synthetisierten Substanzen ergaben, dass diese bei Messungen im Polarimeter bei höheren Konzentrationen und bei grösserer Schichtdicke deutlich optische Aktivität zeigten.

Nachdem erste Versuche des Ringschlusses nach Substitution der Hydroxylgruppe durch Halogen gescheitert waren (in den meisten Fällen konnten wir 2a als Hydrohalogenid wiedergewinnen), gelang es schliesslich mit Tosylchlorid/Triäthylamin in Chlorbenzol, optisch aktives 5 zu erhalten.

Tomita und *Kunitomo* [7] haben optisch aktives 5 aus (—)-Phellodendrinjodid gewonnen. Leider haben sie es nicht charakterisiert. Unsere Substanz schmolz unscharf ab 136°, [α]₅₇₈²⁵ = -130,2°. Das von *Tomita* und *Kunitomo* beschriebene Entmethylierungsverfahren [7] mit Äthanolamin ergab in unserem Fall zwar Norcoralydin (dünn-schichtchromatographischer Nachweis), jedoch in schlechter Ausbeute und Qualität. Dagegen kamen wir mit LiH/n-Propylmercaptan [8] in Dimethylformamid (DMF) zu besseren Ergebnissen. Das so gewonnene Norcoralydin schmolz bei 177-179° (177-179° [6, 7], 182-183° [9]). Das IR-Spektrum ist mit dem racemischen Norcoralydins identisch. Elementaranalyse und Massenspektrum ergaben die erwarteten Werte [5]. [α]_D²⁹ = -262,5° (-277° [6], -267,7° [7], -295° [9]).

(+)-2a besitzt die gleiche Konfiguration wie (+)-Laudosin.

Experimenteller Teil

Geräte. Drehwert: Polarimeter 141 PERKIN ELMER. UV: ZEISS PMQ II. IR: BECKMANN IR 10. Scintillationsmessung: BECKMANN Liquid Scintillation Counter LS 150. CD: ROUSSEL-JOUAN Dichrographie II. Schmelzpunkte: Apparatur nach *Totoli*, nicht korrigiert.

6'-Hydroxymethylaudanosin-(³H) (2b)

50 mg Natriumbortritid (9,46 mCi/mMol), entsprechend 12,5 mCi, wurden in 1 ml 70proz. Äthanol suspendiert. Zu dieser Suspension tropfte man unter Rühren eine Lösung von 2,6 g 6'-Hydroxymethylpapaverin-N-Methojodid (1) [2] in 24 ml 70proz. Äthanol bis zur bleibenden Gelbfärbung. Das Gemisch wurde 30 min unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Erkalten gab man portionsweise 1,2 g Natriumborhydrid zu, tropfte den Rest der Methojodid-Lösung zu, erhitze 4 h unter Rückfluss, destillierte den Alkohol im Vakuum ab und extrahierte den Rückstand 3mal mit Dichlormethan. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat und Abdestillieren des Lösungsmittels kristallisierte das zurückbleibende Öl spontan aus. Die Kristalle wurden mit 5 ml Äther gewaschen. Rohausbeute 1,8 g. Das Rohprodukt wurde insgesamt direkt zu 3b weiterverarbeitet.

3-{2'-[β-(N-Äthoxycarbonyl-N-methyl)-aminoäthyl]-phenyl-}, 4',5',6,7-tetramethoxyisochroman-(³H) (3b)

Wir stellten 3b nach der Vorschrift von *Reinhart* [2a] für 3a her. Die so erhaltenen Kristalle wurden aus Isopropanol bis zur konstanten spezifischen Radioaktivität von 0,71 mCi/mMol umkristallisiert. Chemische Ausbeute (roh) 1,9 g, Smp. 146°. Radiochemische Ausbeute 22%, bezogen auf eingesetztes NaB³H₄. Das IR-Spektrum von 3b ist identisch mit dem von 3a.

UV-spektrophotometrische Bestimmung von 3a im Rohprodukt des Chlorameisensäureäthylester-Abbaus von 2a

Von dem 12 h im Vakuum aufbewahrten Reaktionsgemisch wurden 3 Proben zwischen 2 und 3 mg entnommen und in Chloroform p. a. ad 10,0 ml gelöst. Von diesen Lösungen wurden je 2mal 0,45 ml aus einer 0,5 ml Messpipette auf DC-Platten [Kieselgel GF₂₅₄ MERCK, 500 μ, Vorentwicklung in Methanol/Dichlormethan (2:1), danach 1 h bei 100° aktiviert] aufgetragen (Linomat CAMAG). Strichlänge 1,5 cm, Strichbreite 1 mm. Die Flecken wurden in Toluol-Isopropanol (10:3) entwickelt, die Substanzen durch Fluoreszenzlösung bei 254 nm detektiert. Dann wurde die gewünschte Zone abgetragen. Das Isochroman 3a wurde mit insgesamt 4,5 ml Chloroform zur Spektroskopie über eine Glasfritte G4 direkt in einen 5 ml Messkolben eluiert. Nach dem Auffüllen wurden die Extinktionen dieser Lösungen bei λ_{max} = 283 nm bestimmt. In gleicher Weise wurde mit reinem 3a als Vergleichssubstanz verfahren.

Isotopenverdünnungsanalyse von optisch aktivem 3a

561,3 mg des erwähnten Reaktionsgemisches, entsprechend 491,5 mg 3a, und 469,6 mg 3b wurden aus Isopropanol so oft umkristallisiert, bis im Kristallinat keine optische Aktivität mehr nachzuweisen war (25°, c = etwa 2, λ = 365 nm, d = 10 cm, CHCl₃). Die Scintillationsmessungen wurden in Toluol durchgeführt. Scintillator-Lösung: 7 g 2-(4-tert. Butylphenyl)-5-(4-biphenyl)-1,3,4-oxadiazol (Butyl-PBD) in 1000 ml Toluol, Innerer Standard: Hexadecan-(³H).

(-)-Norcoralydinmethojodid (5)

387 mg (+)-2a wurden in 2 ml Chlorbenzol gelöst und unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluss bei 0° zu einer Mischung von 100 mg Triäthylamin und 190 mg Tosylchlorid in 2,5 ml Chlorbenzol getropft. Man rührte noch 15 h bei 20°, entfernte das Lösungsmittel durch Wasserdampfdestillation und dampfte die wässrige Lösung weitgehend ein. Die Anionen des Konzentrats wurden gegen OH⁻ ausgetauscht (Anionenaustauscher MERCK III, stark basisch), das Elut 3mal mit Chloroform ausgeschüttelt und anschliessend 30 min im Wasserstrahlvakuum evakuiert. Durch erneuten Ionenaustausch wurde das Norcoralydinmethoxyhydroxid in sein Jodid überführt. Nach Eindampfen des Lösungsmittels erhielten wir 74 mg schwach gelber Kristalle, die aus Isopropanol umkristallisiert wurden. Die Substanz schmilzt ab 136°, [α]_D²⁵₅₇₈ = -130,2° (Methanol, c = ca. 0,4 mg/ml). Das IR-Spektrum ist mit dem des racemischen Norcoralydinmethojodids identisch.

(-)-Norcoralydin (4)

53 mg des beschriebenen Methojodids 5 wurden in 2 ml trockenem DMF gelöst und unter Rühren mit 50 mg LiH sowie 0,35 ml frisch destilliertem n-Propylmercaptan versetzt. Nachdem der Ansatz weitere 2,5 h bei 50° gerührt worden war, wurde vorsichtig mit Wasser verdünnt, mit Chloroform ausgeschüttelt, die Lösung über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittelgemisch im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde dickschichtchromatographisch (PSC Fertigplatten Kieselgel F 254 MERCK) gereinigt. Die nach dem Eluieren mit Methanol gewonnene Substanz wurde aus Isopropanol umkristallisiert. Ausbeute 13 mg, Smp. 177–179°.

C₂₁H₂₅NO₄ (355,4) Ber. C 70,96% H 7,09%
Gef. C 71,2% H 7,31%

Literatur

- [1] *Wiegbe W.*, Arch. Pharm. 301, 672 (1968).
- [2a] *Reinhart H.*, Diss. Universität Braunschweig, 1969.
- [2b] *Wiegbe W.*, *Reinhart H.* und *Fricke J.*, Pharm. Acta Helv. 48, 420 (1973).
- [3] *Wiegbe W.*, *Stephan H. M.*, *Fricke J.* und *Schlunegger U. P.*, Helv. chim. Acta 59, 949 (1976).
- [4] *Berson J. A.* und *Ben-Efraim D. A.*, J. amer. chem. Soc. 81, 4083 (1959).
- [5] *Kametani T.* und *Ihara M.*, J. chem. Soc. [London] C 1968, 1305.
- [6] *Corrodi H.* und *Hardegger E.*, Helv. chim. Acta 39, 889 (1956).
- [7] *Tomita H.* und *Kunitomo J.*, Yakugaku Zasshi 80, 880 (1960); ref. Chem. Abstr. 54, 24828c (1960).
- [8] *Hutchins R. O.* und *Dux F. J.*, J. org. Chem. 38, 1961 (1973).
- [9] Dr. A. Wander AG, Brit. Pat. 866 394 (1961); ref. Chem. Abstr. 55, 21150i (1961).

Eingang 4. Dezember 1975

Adresse des Autors

Prof. Dr. W. Wiegbe, Fachbereich Chemie/Pharmazie, Universität Regensburg, Postfach 397, D-84 Regensburg.