

Stereospezifische Synthese eines 3-Phenyl-isochroman-1-ons*

Wolfgang Wiegrebe** und Silvia Prior

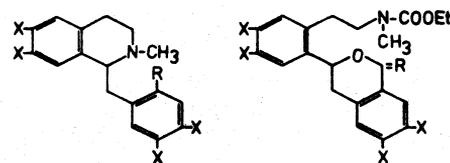
Lehrstuhl für Pharmazeutische Chemie I, Universität Regensburg

Abstract

A (-)-3-phenyl-isochroman-1-one is synthesized by ethyl chloroformate - treatment of (+)-laudanosine-2'-carboxylic acid, obtained from (-)-laudanosine via its (-)-2'-bromo-derivative.

Die Umsetzung von 1-(2'- α -Hydroxyalkyl-benzyl)-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinen (z. B. **1a**) zu 3-Phenyl-isochromanen (z. B. **2a**), bei der die alkoholische Gruppe als Nucleophil reagiert, ist bekannt [1, 2]. Wird dieses Nucleophil durch das Carboxylat-Ion ersetzt, so erhält man aus 1-Benzyl-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-2'-carbonsäuren (z. B. **1b**) 3-Phenylisochroman-1-one (z. B. **2b**), zu denen das Alkaloid Peshawarine (**3**) gehört:

Laudanosin (**1c**), dessen (-)-Enantiomer durch partielle Racemattrennung [3] angereichert worden war ($[\alpha]_D^{20} = -37^\circ$ in CHCl_3), wurde analog Cava et al. [4, 5] über (-)-2'-Bromlaudanosin (**1d**) zu (+)-Laudanosin-2'-carbonsäure (**1b**) umgesetzt. Umsetzung mit Chlorameisensäureäthylester (CAE) unter den für **1a** beschriebenen Bedingungen [1] führt zu (-)-**2b**, dessen Konstitution durch Vergleich mit (\pm)-**2b** gesichert wurde. Die Synthese von (\pm)-**2b** geht von (\pm)-2'-Hydroxymethyl-laudanosin (**1a**) [6] aus, das mit MnO_2 in CH_2Cl_2 zum entsprechenden Aldehyd **1e** und als dessen Cyanhydrin **1f** mit MnO_2 in Methanol [7] zu (\pm)-Laudanosin-2'-carbonsäuremethylester (**1g**) dehydriert wurde. Alkalische Verseifung zu (\pm)-**1b** und dessen Reaktion mit CAE liefert (\pm)-**2b**. Da (\pm)-**1a** in seine Enantiomeren gespalten [6] und die abs. Konfiguration von (+)-**1a** geklärt wurde [8], eröffnet diese Sequenz eine weitere stereospezifische Synthese von **2b**.



1a: R = CH_2OH

1b: R = COO^-

1c: R = H

1d: R = Br

1e: R = CHO

1f: R = CHOH-CN

1g: R = CO-OCH_3

2a: R = 2H

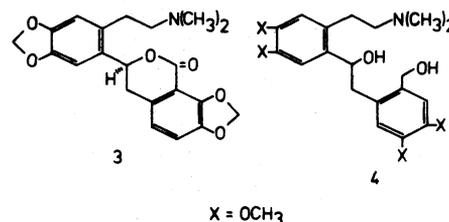
2b: R = O

Die Reduktion von (-)-**2b** mit LiAlH_4 führt zum Diol (+)-**4**.

Shamma et al. [9-11] haben kürzlich Überlegungen zur Biosynthese des Peshawarines (**3**) und ähnlicher Verbindungen veröffentlicht, die sie als Secoberbine be-

* Eingegangen am 22. Mai 1978

** Prof. Dr. W. Wiegrebe, Fachbereich Chemie und Pharmazie, Universität Regensburg, Postfach 397, D-8400 Regensburg 2



zeichnen. Die hier beschriebene Reaktionsfolge entspricht der dort vertretenen Hypothese und wäre, falls diese zutrifft, als biomimetische Synthese zu bezeichnen.

Physikalisch-chemische Daten:

(\pm)-2'-Formyl-laudanosin (**1e**):

Schmp. 120°C

IR (KBr): 1690 (C=O), 1675 (C=O) cm^{-1} (Doppelbande).

UV (MeOH) λ_{max} (log ϵ): 313 (3,78), 282 (4,07) nm.

$^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9,87 (s, 1H, CHO), 7,32 (s, 1H, arom.), 6,47 (s, 1H, arom.), 6,37 (s, 1H, arom.), 6,20 (s, 1H arom.), 3,90 (s, 3H, OCH_3), 3,81 (s, 3H, OCH_3), 3,76 (s, 3H, OCH_3), 3,67 (s, 3H, OCH_3), 4,00-2,15 (m, 7H, $3 \times \text{CH}_2$, $>\text{CH}-$), 2,48 (s, 3H, N-CH_3).

(\pm)-Laudanosin-2'-carbonsäuremethylester (**1g**)

Schmp. 130°C

IR (KBr): 1715 (C=O) cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,45 (s, 1H, arom.), 6,53 (s, 1H, arom.), 6,42 (s, 1H, arom.), 6,05 (s, 1H, arom.), 3,92 (s, 3H, OCH_3), 3,85 (s, 6H, $2 \times \text{OCH}_3$), 3,75 (s, 3H, OCH_3), 3,57 (s, 3H, OCH_3), 3,80-2,60 (m, 7H, $3 \times -\text{CH}_2-$, $>\text{CH}-$), 2,52 (s, 3H, NCH_3) [5].

(\pm)-**2b**:

Schmp. 160°C

IR (KBr): 1695 (C=O), 1685 (C=O) cm^{-1}

UV (MeOH) λ_{max} (log ϵ): 300 sh (3,78), 289 (3,91), 268 (4,06), 228 (4,54), 209 (4,65) nm.

$^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,61 (s, 1H, arom.), 7,12 (s, 1H, arom.), 6,75 (s, 1H, arom.), 6,67 (s, 1H, arom.), 5,77 (dd, 1H, $J = 12/4$ Hz, $>\text{CH-O}$), 3,95 (s, 3H, OCH_3), 3,93 (s, 3H, OCH_3), 3,90 (s, 6H, $2 \times \text{OCH}_3$), 3,69-2,67 (m, 6H, $3 \times -\text{CH}_2-$), 1,41-0,75 (breites Signal, 3H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$).

MS (70 eV) m/e (rel. Int.): 473 (21%, M^+), 370 [100%, $\text{M}^+-(\text{H}_3\text{C-N}=\text{C}-\text{OC}_2\text{H}_5)$], 339 (22%, $370-\text{OCH}_3$), 278 (45%).

OH

(-)-**2b**

Schmp. = $159-160^\circ\text{C}$

$[\alpha]_D^{20} = -32^\circ$ (CHCl_3)

Literatur

- 1 W. Wiegrebe: Arch. Pharmaz. (Weinheim) 301 (1968) 672.
- 2 E. v. Angerer und W. Wiegrebe: ibidem im Druck.
- 3 A. Pictet und B. Athanasescu: Ber. Dtsch. Chem. Ges. 33 (1900) 2346.
- 4 M. P. Cava und A. Afzali: J. Org. Chem. 40 (1975) 1553.
- 5 P. Wiriyachitra und M. P. Cava: J. Org. Chem. 42 (1977) 2274.
- 6 W. Wiegrebe, H. Reinhart und J. Fricke: Pharm. Acta Helveticae 48 (1973) 420.

- 7 *E. J. Corey, N. W. Gilman und B. E. Ganem*: J. Am. Chem. Soc. 90 (1968) 5616.
- 8 *H. M. Stephan, G. Langer und W. Wiegrebe*: Pharm. Acta Helvetiae 51 (1976) 164.
- 9 *M. Shamma, A. S. Rothenberg, G. S. Jayatilake und S. F. Hussain*: Heterocycles 5 (1976) 41.
- 10 *M. Shamma, A. S. Rothenberg und S. F. Hussain*: Heterocycles 6 (1977) 707.
- 11 *M. Shamma, A. S. Rothenberg und G. S. Jayatilake*: Tetrahedron 34 (1978) 635.