

## L. BUBEWA-IWANOWA

## Amaryllidaceenalkaloide, VI

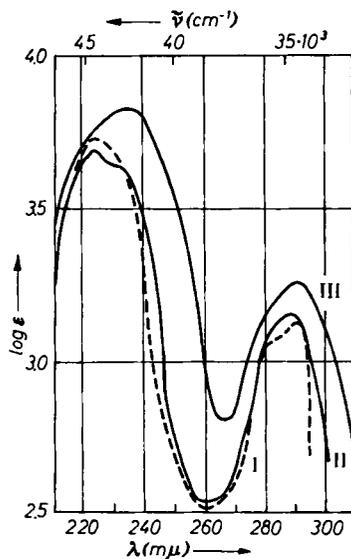
## Über die Wirkung einiger Mineralsäuren auf Galanthamin

Aus dem Staatlichen Forschungsinstitut für Pharmazie, Sofia (Bulgarien)

(Eingegangen am 23. August 1961)

Das aus *Galanthus nivalis* L. var. *gracilis* isolierte Alkaloid Nivalidin wurde als 6-*O*-Methyl-apogalanthamin erkannt. Galanthamin wird durch Mineralsäuren verschiedener Konzentration stufenweise bis zum Apogalanthamin abgebaut. Als erstes Abbauprodukt wird 2-Hydroxy-4.5-epoxy-6-*O*-methyl-tetrahydro-apogalanthamin isoliert.

Bei dem Versuch, Galanthamin (I) nach J. v. BRAUN<sup>1)</sup> zu demethylieren, erhielten wir statt des erwarteten Narcissamins (*N*-Desmethyl-galanthamin) die gleiche Base, die wir vor kurzem aus während der Blütezeit gesammelten einheimischen *Galanthus nivalis* L. var. *gracilis* (Čelak) neben Galanthamin und Lycorin isoliert und Nivalidin genannt haben<sup>2)</sup>. Zur Aufklärung dieser Reaktion ließen wir 10- und 20-proz. Salzsäure in der Hitze auf I einwirken. Das erhaltene Produkt war nach Schmelz- und Misch-Schmelzpunkt sowie nach der Papierchromatographie und den UV- (Abbild. 1)

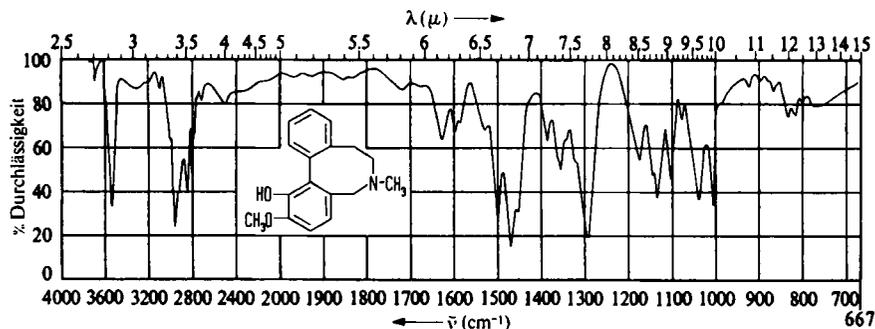


Abbild. 1. UV-Spektren (in absol. Äthanol) von Galanthamin (I), 2-Hydroxy-4.5-epoxy-6-*O*-methyl-tetrahydroapogalanthamin (II) und 6-*O*-Methyl-apogalanthamin (Nivalidin) (III)

1) Ber. dtsh. chem. Ges. 47, 2312 [1914].

2) L. BUBEWA-IWANOWA, Pharmazie (bulg.) 1957, No. 2, 23; 1958, No. 4, 24.

und IR-Spektren (Abbild. 2) mit unserem Nivalidin identisch. Es erwies sich aber auch identisch mit dem von SH. KOBAYASHI und SCH. UYEO<sup>3)</sup> beim Erhitzen von I



Abbild. 2. IR-Spektrum von 6-O-Methyl-apogalanthamin (Nivalidin) in 1-proz. Chloroformlösung, aufgenommen mit dem Zeiss-Spektrophotometer UR-10 (700–1800/cm: NaCl-Prisma; 1800–3700/cm: LiF-Prisma)

mit chlorwasserstoffgesättigtem Eisessig im Rohr auf 100° erhaltenen *O*-Methyl-apogalanthamin (III), das schon N. F. PROSKURNINA und A. P. JAKOWLEWA<sup>4)</sup> als partielles Methylierungsprodukt des Apogalanthamins (IV) in Händen hatten.

Unsere aus *Galanthus nivalis* isolierte Base gibt ein Monoacetylderivat; bei dem Versuch, sie mit MnO<sub>2</sub> zu oxydieren, erhält man ein Harz, in dem keine Keto-Verbindung nachweisbar ist. Die Demethylierung mit 48-proz. Bromwasserstoffsäure führt in Übereinstimmung mit PROSKURNINA<sup>4)</sup> zu IV, so daß kein Zweifel besteht, daß es sich beim Nivalidin um 6-*O*-Methyl-apogalanthamin (III) handelt. Es ist dies nach dem Belladin<sup>5)</sup> das zweite der vom Benzofuran sich ableitenden Alkaloide mit aromatisiertem Ring B, das aus Amaryllidaceen isoliert worden ist.

Die bisherigen Befunde, daß beim Erhitzen von I mit 10- bzw. 20-proz. Salzsäure III, mit 48-proz. Bromwasserstoffsäure IV erhalten wird, zeigen, daß bei der Zersetzung des Alkaloids die Konzentration der Mineralsäure eine Rolle spielt. Das Studium dieses Einflusses ist von theoretischer und praktischer Bedeutung, da I als Anticholinesterase-Mittel in der Medizin angewandt wird<sup>6)</sup>.

Beim Kochen von I<sup>7)</sup> mit 2- oder 10-proz. Schwefelsäure, mit 2-proz. Salzsäure oder 10-proz. Bromwasserstoffsäure erhält man eine linksdrehende Verbindung, die nach ihrer Bruttoformel C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub> mit I isomer ist. Während III und IV mit Formalin/Schwefelsäure eine Graufärbung geben, gibt das I-Isomere die gleiche Violettärfärbung wie I. UV- und IR-Spektrum (Abbild. 3) zeigen die Anwesenheit von OH, OCH<sub>3</sub> und NCH<sub>3</sub>-Gruppen.

<sup>3)</sup> J. chem. Soc. [London] 1957, 638.

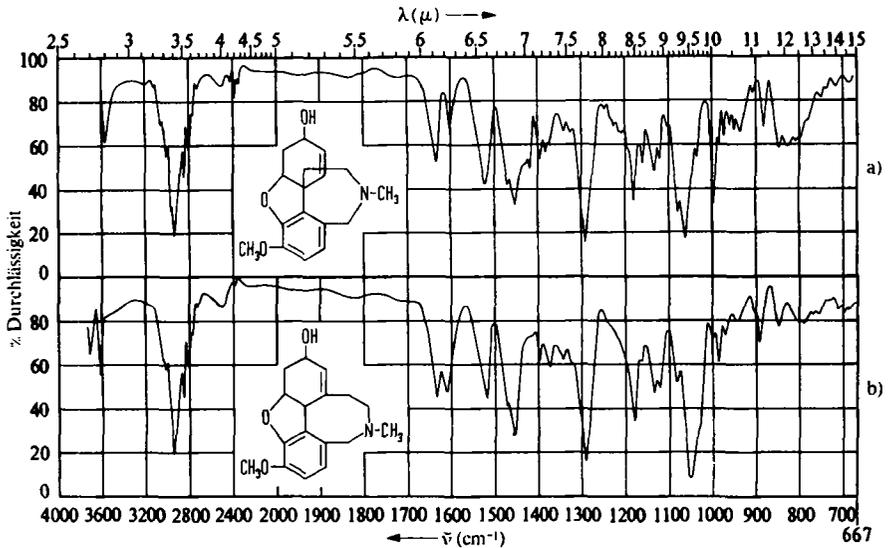
<sup>4)</sup> J. allg. Chem. (russ.) 22, 1899 [1952].

<sup>5)</sup> W. E. WARNHOFF, Chem. and Ind. 1957, 1385.

<sup>6)</sup> D. M. MASCHKOWSKY, Arzneimittel, Medizin (russ.) 1954, 89; D. PASKOW, Nivalin, Med. u. Phys. (bulg.) 1960.

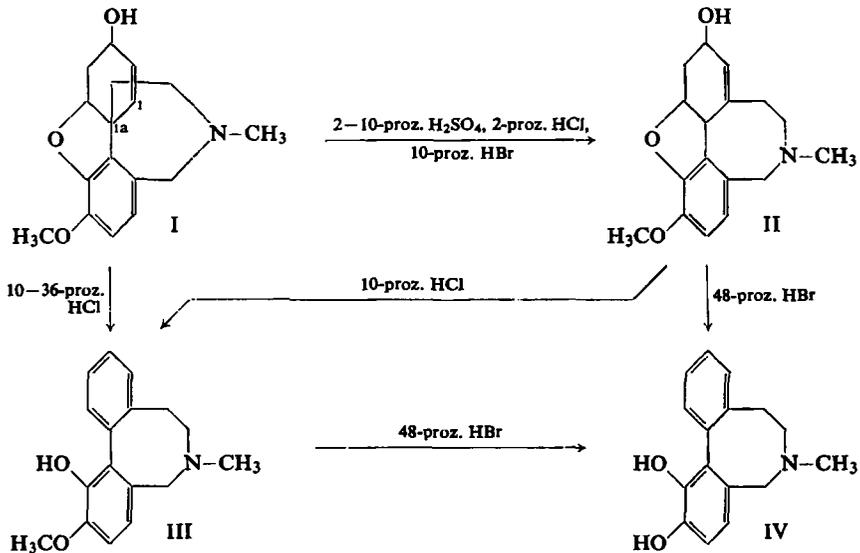
<sup>7)</sup> SCH. UYEO, XVI. Internat. Kongreß für allgem. u. angew. Chemie, Paris 1957, S. 207; D. H. R. BARTON und G. W. KIRBY, Proc. chem. Soc. [London] 1960, 392.

Das I-Isomere gibt ein Monoacetat, das ein gut kristallisiertes Hydrobromid bildet. Bei der Oxydation mit  $MnO_2$  erhält man ein Keton, charakterisiert durch das



Abbild. 3. IR-Spektren von Galanthamin (a) und 2-Hydroxy-4,5-epoxy-6-O-methyl-tetrahydroapogalanthamin (b) in 1-proz. Chloroformlösung (Gerät s. Abbild. 2)

Semicarbazon. Das Keton läßt sich nicht weiter acetylieren, woraus zu schließen ist, daß II nur eine Hydroxylgruppe, und zwar in Allylstellung besitzt<sup>8)</sup>.



<sup>8)</sup> H. M. FALES, E. W. WARNHOFF und W. C. WILDMAN, J. Amer. chem. Soc. 77, 5885 [1955].

Nach diesen Ergebnissen bleiben Cyclohexen- und Furanring bei der Einwirkung verdünnter Mineralsäuren auf I unverändert. Die Einwirkung von 10-proz. Salzsäure auf das I-Isomere führt zum *O*-Methyl-apogalanthamin (III). Man muß daher annehmen, daß bei der Isomerisierung von I nur der N-Heteroring verändert wird und dem neuen Produkt wahrscheinlich Formel II zukommt.

Bei früheren Untersuchungen über die Adsorption verschiedener Kationenaustauscher haben wir bei längerem Verweilen von I an der Wofatit-F-Säule neben I geringe Mengen einer anderen Substanz isoliert, die wir nun als II identifiziert haben.

Die Ähnlichkeit des Ringsystems mit Morphin und Codein macht es verständlich, daß die Spiro-Stellung an C-1a für die physiologische Wirkung von Bedeutung ist. Während I eine deutliche physiologische Wirkung besitzt, ist II fast inaktiv, III und IV zeigen keinen Anticholinesterase-Effekt. Epigalanthamin dagegen, das noch das quartäre C-Atom 1a besitzt und sich von I nur durch die Konfiguration der Hydroxylgruppe unterscheidet, zeigt galanthaminähnliche Wirkung.

### BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Die Elementaranalysen und UV-Spektren (Spektrophotometer VSU-1, K. Zeiss, in absol. Äthanol) wurden im analytischen Labor des Staatl. Forschungsinstitutes für Pharmazie von A. WELKOWA und W. KOHEN, die Elementarkontrollanalyse des Nivalidins im Laboratorium von Prof. PROSKURNINA ausgeführt. Die IR-Spektren wurden im Chemischen Institut der Bulgarischen Akademie der Wissenschaften von B. JORDANOV in 1-proz. Chloroformlösungen aufgenommen. Wir danken allen herzlichst für ihre freundliche Mithilfe.

#### *6-O-Methyl-apogalanthamin (Nivalidin) (III) aus Galanthamin (I)*

a) Die Lösung von 1 g I in 100 ccm 10-proz. Salzsäure wird 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach Erkalten wird Äther zugefügt, mit Ammoniak alkalisiert und extrahiert. Beim Verdunsten des Äthers fallen 0.85 g Plättchen vom Schmp. 205–208° aus.

b) Man erhitzt die Lösung von 1 g I in 10 ccm 36-proz. Salzsäure 5 Stdn. im CO<sub>2</sub>-Strom auf 100°, engt i. Vak. ein, nimmt den Rückstand in Wasser auf, macht alkalisch und extrahiert mit Äther. Ausb. 0.6 g krist. Substanz.

Beide Produkte ergeben nach Umkristallisieren aus Benzol farblose Nadeln vom Schmp. 206–208°, die nach dem Misch-Schmelzpunkt und papierchromatographisch (mit Dimethylformamid imprägniertes Papier Whatman No. 1, Fließmittel Xylol/Aceton/Dimethylformamid (120 : 30 : 5) in NH<sub>3</sub>-gesätt. Atmosphäre) mit III identisch sind. Mit Formalin/Schwefelsäure erhält man eine dunkelgraue Färbung. IR-Spektrum: νOH 3540/cm, νCH<sub>3</sub>-O 1290/cm, UV-Spektrum: λ<sub>max</sub> 230–234 und 290 mμ.

C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub> (269.4) Ber. C 75.84 H 7.06 N 5.20

Gef. a) C 75.56, 75.40 H 7.10, 6.85 N 5.00, 5.18

b) C 75.40, 75.60 H 7.00, 6.80 N 5.00, 5.15

Die nach a) und b) erhaltenen Produkte gaben keine Schmelzpunktsdepression, weder mit aus *Galanthus nivalis* isoliertem Nivalidin, noch mit *O*-Methyl-apogalanthamin, das nach KOBAYASHI und UYEO<sup>3)</sup> aus I dargestellt worden war.

**III-Hydrobromid:** Die Lösung von 0.50 g III in 10-proz. äthanol. Bromwasserstoff wird mit Äther bis zur bleibenden Trübung versetzt. Beim Stehenlassen fallen kleine Kristalle vom Schmp. 238–239° aus.

**Acetylderivat von III:** Die Lösung von 0.5 g III in einem Gemisch von 13 ccm frisch destilliertem Pyridin und 13 ccm Acetanhydrid wird 12 Stdn. bei 25–30° stengelassen und

danach i. Vak. abdestilliert. Der Rückstand wird in verd. Schwefelsäure gelöst, nach Zusatz von Äther alkalisiert und extrahiert. Dicke Plättchen (aus Äther) vom Schmp. 107–109.5°; Ausb. 0.35 g. IR-Spektrum:  $\nu_{\text{CO}}$  1765/cm.

$\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_3$  (311.4) Ber. C 73.31 H 6.75 N 4.50  
Gef. C 73.01, 73.20 H 6.90, 6.85 N 4.58, 4.55

Die Bestimmung der Acetylzahl nach dem Sowjet. Arzneibuch VIII ergab 13.90%, 13.98% (ber. 13.82%).

*2-Hydroxy-4.5-epoxy-6-O-methyl-tetrahydroapogalanthamin (II)*: Man kocht die Lösung von 1 g I in 100 ccm 2-proz. Salzsäure 3 Stdn. unter Rückfluß, alkalisiert nach dem Erkalten mit Ammoniak und zieht mit Äther aus. Die äther. Lösung liefert körnige Kristalle vom Schmp. 182–184°; aus Benzol glänzende Plättchen, Schmp. 182–184°, die mit Formalin/Schwefelsäure eine Violettfärbung ergeben.  $[\alpha]_D^{20}$ :  $-220^\circ$  ( $c = 1$ , in Chloroform). IR-Spektrum:  $\nu_{\text{OH}}$  3570/cm,  $\nu_{\text{CH}_3-\text{O}}$  1290/cm, UV-Spektrum:  $\lambda_{\text{max}}$  224, 229 m $\mu$ . II erhält man auch beim Erhitzen von I mit 2- oder 10-proz. Schwefelsäure oder 10-proz. Bromwasserstoffsäure.

$\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_3$  (287.4) Ber. C 71.08 H 7.32 N 4.88  
Gef. C 71.20, 70.98 H 7.01, 7.15 N 4.90, 5.00

*II-Hydrobromid*: Kleine Kristalle vom Schmp. 245–247°, dargestellt wie bei III.

*Acetylderivat von II*: Man erhitzt die Lösung von 0.5 g II in 15 ccm frisch destilliertem *Acetanhydrid* mit 0.5 g Natriumacetat 1½ Stdn. auf 100°, destilliert, löst den Rückstand in verd. Schwefelsäure, alkalisiert und extrahiert mit Äther. Der klebrige Ätherrückstand bildet i. Vak.-Exsikkator ein amorphes hygroskop. Pulver. Ausb. 0.75 g. IR-Spektrum:  $\nu_{\text{CO}}$  1734/cm,  $\nu_{\text{CH}_3-\text{O}}$  1291/cm, keine OH-Bande.

$\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_4$  (329.4) Ber. C 69.30 H 6.99 N 4.25 Acetyl 13.07  
Gef. C 69.30, 69.55 H 6.50, 6.65 N 4.20, 4.30 Acetyl 13.21, 13.14

Durch Ansäuern der äthanol. Lösung mit 10-proz. äthanol. HBr und Ätherzusatz bis zur Trübung erhält man winzige Kristalle des *Hydrobromids*, Schmp. 249°.

*2-Oxo-4.5-epoxy-6-O-methyl-tetrahydroapogalanthamin*: Man rührt die Lösung von 0.8 g II in 150 ccm Chloroform 5 Stdn. bei Raumtemperatur mit 8 g  $\text{MnO}_2$ <sup>9)</sup>, destilliert das Filtrat ab, löst den Rückstand in verd. Schwefelsäure und zieht nach Alkalisieren mit Äther aus. Aus dem Äther scheiden sich 0.55 g einer farblosen krist. Substanz vom Schmp. 184–185° aus. Die Misch-Schmelzpunktsbestimmung mit II sowie mit Galanthaminon (Narwedine) gibt eine Depression. Mit Formalin/Schwefelsäure entsteht eine gelb-orange Färbung. Das IR-Spektrum zeigt eine Carbonylbande bei 1692/cm.

$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_3$  (285.4) Ber. C 71.58 H 6.71 N 4.91  
Gef. C 71.82, 72.01 H 7.07, 7.12 N 5.00, 5.10

*2-Oxo-4.5-epoxy-6-O-methyl-tetrahydroapogalanthamin-semicarbazon*: 0.30 g der Oxo-Verbindung werden mit 0.30 g Semicarbazid-hydrochlorid und 1.5 g essigsaurem Natrium in 50 ccm Äthanol suspendiert und 3½ Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Filtrieren wird die Lösung i. Vak. eingeengt und Methanol zugefügt. Es scheiden sich kleine Nadeln vom Schmp. 225–226° aus.

$\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_3$  (342.4) Ber. C 63.16 H 6.43 N 16.36  
Gef. C 62.68, 62.93 H 6.50, 6.63 N 16.12, 16.21

<sup>9)</sup> H. G. BOIT, W. DÖPKE und A. BEITNER, Chem. Ber. 90, 2197 [1957].

*Umwandlung von II in O-Methyl-apogalanthamin (III):* Die Lösung von 0.5 g II in 50 ccm 10-proz. Salzsäure wird 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt, neutralisiert und mit Äther extrahiert. Der Ätherrückstand ergibt Nadeln (aus Benzol), Schmp. 206–208°, die nach Misch-Schmp. und IR-Spektrum mit authent. III identisch sind.

$C_{17}H_{19}NO_2$  (269.4) Ber. C 75.84 H 7.06 N 5.20  
Gef. C 74.90, 75.25 H 6.80, 6.98 N 5.00, 5.16

*Apogalanthamin (IV)*

a) *aus III:* Erhitzt man die Lösung von 0.50 g III in 5 ccm 48-proz. Bromwasserstoffsäure 4 Stdn. unter Rückfluß im  $CO_2$ -Strom, so scheiden sich in der Kälte 0.32 g schwach rosafarbene Kristalle aus, Schmp. 232–233°. Aus Äthanol farblose Plättchen vom Schmp. 235 bis 236°, die mit authent. IV-Hydrobromid ohne Depression schmelzen. Alkalisieren und Ausäthern der wäßrigen Lösung ergeben nach Verdunsten des Äthers glänzende Plättchen von IV. Schmp. und Misch-Schmp.: 203–204°. IR-Spektrum (in Nujolsuspension):  $\nu_{OH}$  3410/cm,  $\nu_{CH_3-O}$  keine Bande.

b) *aus II:* Wie bei a) erhält man aus 0.50 g II 0.35 g des gleichen Produkts, Schmp. 204 bis 205°, das nach Misch-Schmp. und IR-Spektrum mit authent. IV identisch ist. Mit Formalin/Schwefelsäure entsteht eine dunkelgraue Färbung.

$C_{16}H_{17}NO_2$  (255.3) Ber. C 75.30 H 6.66 N 5.49  
Gef. a) C 74.90, 75.20 H 6.50, 6.62 N 5.40, 5.45  
b) C 74.78, 74.98 H 6.50, 6.65 N 5.50, 5.65

*Galanthaminon:* Die Lösung von 1 g I in 100 ccm Chloroform wird mit 10 g  $MnO_2$  5 Stdn. gerührt. Nach Abdestillieren wird der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert: 0.72 g kleine Plättchen vom Schmp. 188–190°, die mit Formalin/Schwefelsäure eine gelborange Färbung geben. Das IR-Spektrum zeigt eine Carbonylbande bei 1692/cm.

$C_{17}H_{19}NO_3$  (285.4) Ber. C 71.58 H 6.71 N 4.91  
Gef. C 71.20, 71.35 H 7.00, 6.90 N 5.00, 5.12

*Galanthaminon-semicarbazon:* 0.30 g Galanthaminon werden mit 0.30 g Semicarbazidhydrochlorid, 2.7 g essigsaurem Natrium und 15 ccm 90-proz. Äthanol<sup>9)</sup> 5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach Abdestillieren wird der Rückstand aus Methanol umkristallisiert: 0.18 g große Prismen, Schmp. 254–255°.

*Epigalanthamin:* 1 g Galanthaminon wird in 200 ccm Äther mit 1 g Lithiumaluminiumhydrid 13 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Als dann werden 20 ccm Äthylacetat, 10 ccm 25-proz. Natronlauge und 20 ccm Wasser zugefügt. Nach dem Abdestillieren fällt aus dem Äther eine farblose Substanz aus (0.47 g, Schmp. 184–186°); glänzende Plättchen vom Schmp. 188–190° (aus Benzol). Mit Formalin/Schwefelsäure entsteht eine rot-violette Färbung. Das IR-Spektrum ( $\nu_{OH}$  3570/cm,  $\nu_{CH_3-O}$  1290/cm) ist mit dem des Galanthamins nicht identisch.

$C_{17}H_{21}NO_3$  (287.4) Ber. C 71.08 H 7.32 N 4.88  
Gef. C 71.33, 71.21 H 6.95, 7.03 N 4.90, 5.00

*Epigalanthamin-hydrobromid* wird aus Äthanol/Äther mit Bromwasserstoff in kleinen Kristallen vom Schmp. 224–225° ausgefällt.

*Galanthaminon:* Die Lösung von 0.2 g Epigalanthamin in 20 ccm Chloroform wird mit 2 g  $MnO_2$  3 Stdn. gerührt. Nach Abdunsten des Chloroforms wird der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert. Farblose Plättchen, Schmp. 188–190°, Misch-Schmp., Papierchromatographie, IR-Spektrum und Farbreaktion mit Formalin/Schwefelsäure beweisen die Identität mit dem authent. Galanthaminon.

$C_{17}H_{19}NO_3$  (285.4) Ber. C 71.58 H 6.71 N 4.91  
Gef. C 71.83, 71.94 H 6.12, 6.21 N 4.90, 5.05