

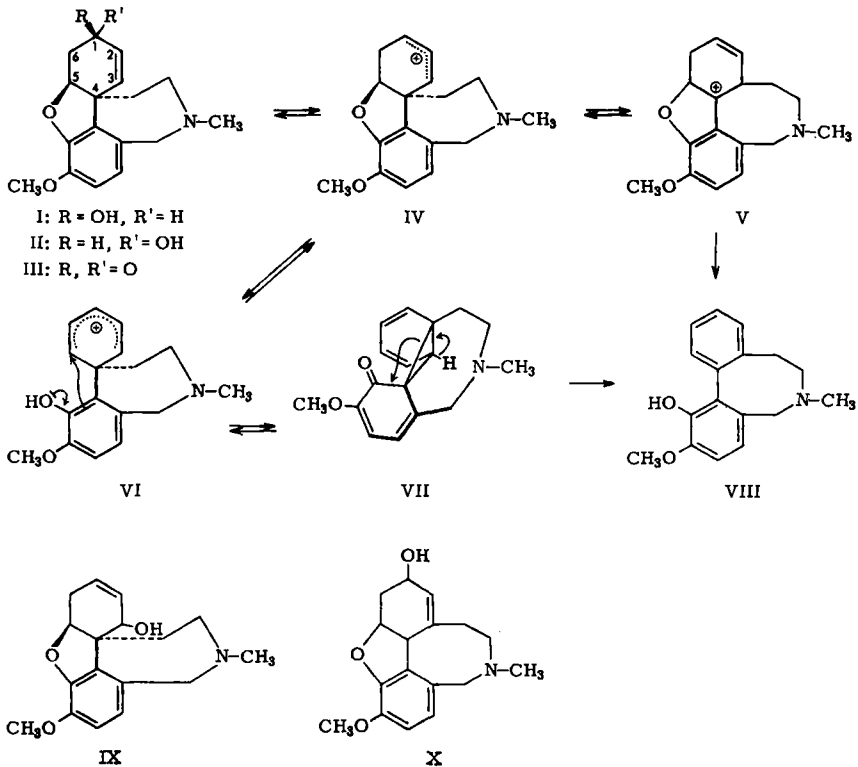
GERT P. VOLPP und LILIA BUBEWA-IWANOWA

Zur Epimerisierung von Galanthamin

Aus dem Department of Chemistry, Harvard University, Cambridge, Massachusetts (USA),
und dem Staatlichen Forschungsinstitut für Pharmazie, Sofia (Bulgarien)
(Eingegangen am 26. Juli 1963)

Das kürzlich als 2-Hydroxy-4.5-epoxy-6-O-methyl-tetrahydro-apogalanthamin
beschriebene Abbauprodukt aus Galanthamin wurde als (–)-Epigalanthamin
identifiziert.

Bei Einwirkung verdünnter, warmer Mineralsäuren wird das Amaryllidaceenalkaloid Galanthamin (I) in eine isomere, stärker linksdrehende Verbindung mit Schmp. 189.5–190.5° umgewandelt¹⁾. Dieses Isomere gibt mit Formaldehyd/Schwefelsäure dieselbe Violettfärbung wie Galanthamin, bildet ein Monoacetylderivat, läßt sich wie Galanthamin mit Mangandioxid zu einem ungesättigten Keton (Schmp. 184–185°) oxydieren, das mit Galanthaminon (III) nicht identisch sein soll¹⁾. Das bei Säurebehandlung erhaltene Isomere zeigte auch mit Epigalanthamin eine Depression des Misch-Schmelzpunktes. Sowohl I wie auch das höher schmelzende Isomere können durch drastischere Behandlung mit Mineralsäure¹⁾ oder mit chlorwasserstoff-



¹⁾ L. BUBEWA-IWANOWA, Chem. Ber. 95, 1348 [1962].

gesättigtem Eisessig²⁾ in *O*-Methyl-apogalanthamin (VIII) übergeführt werden. Dem Isomeren war demnach eine von Tetrahydro-apogalanthamin abgeleitete Struktur (X) zugeschrieben worden.

Erster Schritt einer solchen säurekatalysierten Umlagerung dürfte die Ausbildung des Allylkations IV sein, das unter Rekombination mit Wasser in den epimeren Alkohol II oder den isomeren Alkohol IX übergehen kann. Unter drastischeren Bedingungen kann sich nach Verlust eines Protons von C-6 und Protonierung des furanoiden Äthersauerstoffs vorübergehend Kation VI bilden. Von VI führt eine 1.2-Verschiebung des Methoxyphenolringes unter Durchlaufen des spiranoiden Dienons VII zu VIII. Das Kation VI ist relativ stabil; der Methoxyphenolring sollte große Wanderungsneigung besitzen³⁾. Ein alternativer Mechanismus via V nimmt die Verschiebung der Alkylseitenkette von C-4 nach C-3 an unter Verlust des Allylkations und Ausbildung eines stabilisierten Benzylkations. Die Öffnung des furanoiden Ringes erfolgt dann im letzten Schritt.

Wiederholung der Behandlung von I mit verdünnter Salzsäure in der Siedehitze gab ein Rohprodukt, das stärker linksdrehend war als Galanthamin ($[\alpha]_D$: -178° nach 30 Min., -216° nach drei Stdn., -160° nach sechs Stdn.). Durch Kristallisation aus Methanol/Äther bzw. Benzol oder durch Chromatographie an Aluminiumoxid ließ sich neben Spuren I oder VIII nur eine einheitliche Verbindung mit Schmp. 190° und einer spezifischen Drehung von -248° (Methanol) nachweisen. Die Verbindung ist nach Schmelzpunkt, Misch-Schmelzpunkt, Drehung des polarisierten Lichtes, IR- und PMR-Spektren identisch mit (–)-Epigalanthamin. Epigalanthamin wurde von H. KONDO, S. ISHIWATA und S. OKAYAMA⁴⁾ aus *Lycoris radiata* zum ersten Male isoliert und von H. M. FALES, L. D. GIUFFRIDA und W. C. WILDMAN⁵⁾ als solches erkannt. Die von diesen Autoren angegebene spezifische Drehung (-222° in Methanol) ist etwas geringer als die jetzt beobachtete. Das in der früheren Mitteilung¹⁾ als 2-Hydroxy-4.5-epoxy-6-*O*-methyl-tetrahydro-apogalanthamin (VI) beschriebene Produkt (Schmp. $182-184^\circ$, $[\alpha]_D$: -220° (in Chlf.)) erwies sich jetzt als weniger reines (–)-Epigalanthamin (II)⁶⁾. Die PMR-Spektren von (–)-Epigalanthamin und von authentischem (\pm)-Epigalanthamin stimmen überein und sind mit der Struktur II vereinbar. Lösungen in Deuteriochloroform⁸⁾ weisen bei 2.35 ppm das der *O*-CH₃-Gruppe, bei 3.85 ppm das der *N*-CH₃ Gruppe entsprechende Signal auf (je 3 H). Zwei Dubletts bei 3.62 ppm und 4.10 ppm, $J = 15$ Hz, können den zwei nicht äquivalenten Protonen der isolierten benzyllischen Methylengruppe zugeordnet werden. Bei 4.60 ppm tritt ein breites, zwei Protonen entsprechendes Signal auf, das in Deuteropyridinlösung in zwei Komponenten aufspaltet: eine breite, unaufgelöste bei 4.57 ppm und ein nach schwä-

2) SH. KOBAYASHI und SH. UYEO, J. chem. Soc. [London] 1957, 638.

3) Siehe z. B. E. S. GOULD, Mechanism and Structure in Organic Chemistry, Kap. 14, Henry Holt and Co., New York 1959.

4) J. Pharmac. Soc. Japan 53, 149 [1933], C. 1933 II, 3132.

5) J. Amer. chem. Soc. 78, 4145 [1956].

6) Die früher berichtete Depression des Misch-Schmelzpunktes mit „Epigalanthamin“¹⁾ läßt sich einfach erklären: D. H. R. BARTON und G. W. KIRBY⁷⁾ zeigten, daß Galanthaminon beim Umkristallisieren oder während der Chromatographie über Aluminiumoxid sehr rasch racemisiert. Das zur Identifizierung verwendete Epigalanthamin war aus Galanthaminon durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid hergestellt worden und stellt ein teilweise racemisiertes (–)-Epigalanthamin dar ($[\alpha]_D$: -135° , Schmp. $188-190^\circ$). (\pm)-Epigalanthamin schmilzt bei 199° ⁷⁾.

7) J. chem. Soc. [London] 1962, 806.

8) Aufgenommen mit einem Varian A-60 Spektrometer mit TMS als innerem Standard.

cherem Feld verschobenes Quartett mit dem Zentrum bei 4.89 ppm ($J_{ax} = 11$ Hz, $J_{bx} = 6$ Hz). Dieses Quartett wird durch das Proton an C-1 verursacht, das mit der benachbarten, aus zwei nicht äquivalenten Wasserstoffen bestehenden Methylengruppe an C-6 gekoppelt ist, während das breite durch Lösungsmittel wenig beeinflusste Signal vom tertiären Wasserstoff an C-5 herrührt. In den Spektren von Galanthaminon wird das Quartett nicht beobachtet, während das letztere Signal vorhanden ist. Bei 6.03 ppm und 5.80 ppm sind zwei Dubletts ($J = 10$ Hz) vorhanden, die den olefinischen Wasserstoffatomen an C-2 und C-3 zuzuordnen sind⁹⁾. Die fehlende Kopplung zwischen C¹-H und C²-H beweist, daß die Hydroxylgruppe in Epigalanthamin quasiäquatorial angeordnet ist, und der diedrische Winkel H—C¹—C²—H nahezu 90° beträgt¹⁰⁾. D. H. R. BARTON und G. W. KIRBY⁷⁾ hatten für Galanthamin die quasiauxiale Konfiguration der Hydroxylgruppe an C-1 abgeleitet. Bei 6.60 ppm schließlich findet sich das unaufgelöste, zwei aromatischen Protonen entsprechende Signal. Von ca. 1.4 ppm bis ca. 3.4 ppm sind durch Integration weitere sechs Wasserstoffe in sich überlappenden Signalen nachweisbar (Methylengruppe an C-6 und Äthylenbrücke des Siebenrings).

Durch Oxydation des durch Säurebehandlung erhaltenen Isomeren mit Mangandioxid erhält man ein optisch inaktives, ungesättigtes Keton vom Schmp. 187—190°. Dieses ist mit Galanthaminon (III) (Narwedine) vom Schmp. 187—190°, hergestellt aus (–)-Galanthamin oder (±)-Epigalanthamin, nach Misch-Schmelzpunkt, IR-Spektren (sowohl von Lösungen wie auch von KBr-Preßlingen) und nach den PMR-Spektren identisch¹¹⁾.

Unter der Einwirkung verdünnter Mineralsäure geht Galanthamin (I) demnach weitgehend in Epigalanthamin (II) über, doch beobachtet man weder eine Allylumlagerung noch die tiefergreifende Umlagerung des Kohlenstoffskeletts zu Apogalanthaminderivaten, die unter drastischeren Bedingungen vor sich geht. Für die Herstellung von optisch aktivem (–)-Epigalanthamin ist die Mineralsäurebehandlung der Redoxmethode via Narwedine (III) eindeutig überlegen.

ZU DEN VERSUCHEN

Alle Schmp. wurden auf einem Kofler-Mikroheiztisch bestimmt. Die Drehungen sind in Methanol bestimmt, c ca. 1. Die Epimerisierung von Galanthamin wurde mit 2-proz. Salzsäure ausgeführt¹⁾, wie früher angegeben. 467 mg Galanthamin vom Schmp. 127—129° lieferten nach 3 stdg. Erwärmen unter Rückfluß und der angegebenen Aufarbeitung 406 mg Rohprodukt ($[\alpha]_D$: –216°). Kristallisation aus Methanol/Äther ergab 284 mg Prismen, Schmp. 178—183°, $[\alpha]_D$: –232°. Eine weitere Kristallisation aus Methanol/Äther lieferte 184 mg optisch reines Material (ca. 40% d. Th.), Schmp. 186—190°, $[\alpha]_D$: –248°. Kristallisation aus Benzol liefert Plättchen, Schmp. 188.5—189.5°. Diese enthalten, nach PMR-Spektrum und der Rotation zu schließen, $1/3$ Mol Benzol im Kristall, das auch durch Trocknen i. Vak. bei 70° nicht verloren geht.

⁹⁾ In Pyridinlösung tritt nur eine einzige, scharfe Bande bei 6.15 ppm auf. Ebenso weist Galanthamin, in Deuteriochloroform gelöst, nur eine, etwas verbreiterte, Bande bei 6.03 ppm auf, deren Intensität zwei Protonen entspricht. Wir nehmen an, daß die zwei olefinischen Protonen unter den genannten Bedingungen gleiche oder nahezu gleiche chemische Verschiebungen aufweisen und deshalb nicht aufspalten.

¹⁰⁾ H. CONROY in *Advances in Organic Chemistry*, Vol. 2, S. 311, Interscience Publishers, New York 1960.

¹¹⁾ Die in der früheren Mitteilung berichtete Erniedrigung des Misch-Schmelzpunktes des Gemisches von „2-Oxo-4,5-epoxy-6-O-methyl-tetrahydro-apogalanthamin“ und Galanthaminon beruht auf einem Irrtum.