

Derek Harold R. Barton*, Ronald James*, Gordon W. Kirby*,
Werner Döpke** und Horst Flentje**

Notiz zur absoluten Konfiguration des Nudaurins

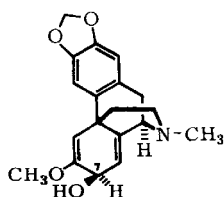
Aus dem Imperial College*, London, und dem II. Chemischen Institut der Humboldt-Universität**, Berlin

(Eingegangen am 13. Dezember 1966)

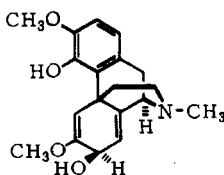
Vor kurzem¹⁾ konnte die absolute Konfiguration des Salutaridinols-I, einer biogenetischen Vorstufe²⁾ der Morphinalkaloide, durch die Isolierung von D-(–)-Glycerinsäure nach der Ozonisierung entsprechend Formel 2 bewiesen werden.

Es lag nahe, für das Alkaloid Nudaurin³⁾ (1) aus *Papaver nudicaule*, das ähnliche Strukturelemente besitzt, die gleiche Reaktion durchzuführen; denn auch hier sollte die Ozonolyse, anschließende Reduktion des Ozonids und Hydrolyse des Reduktionsproduktes zu optisch aktiver Glycerinsäure führen, wenn die kürzlich ermittelte Struktur zutrifft. Unter der Voraussetzung, daß dem Nudaurin die Konfiguration 1 zukommt, müßte also D-(–)-Glycerinsäure erhältlich sein.

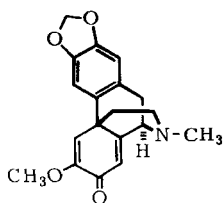
Hierzu wurde das Dienon Amurin³⁾ (3), das mit Nudaurin in der gleichen Pflanze vorkommt, mit Lithiumaluminium-³H]-hydrid zu Nudaurin (Amurinol-I, 1) und seinem Epimeren Amurinol-II (4) reduziert. Das am C-7 markierte ³H]-Nudaurin (1) wurde dann bei –70° ozonisiert, das erhaltene Produkt mit Alkali hydrolysiert und mit nicht radioaktiver D-Glycerinsäure verdünnt.



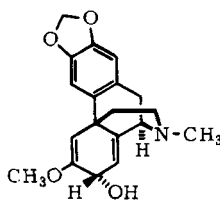
1. Amurinol-I (Nudaurin)



2. Salutaridinol-I



3. Amurin



4. Amurinol-II

¹⁾ D. H. R. Barton, D. S. Bhakuni, R. James und G. W. Kirby, J. chem. Soc. [London], im Druck.

²⁾ D. H. R. Barton, G. W. Kirby, W. Steglich, G. M. Thomas, A. R. Battersby, T. A. Dobson und H. Ramuz, J. chem. Soc. [London] 1965, 2423.

³⁾ H. Flentje, W. Döpke und P. W. Jeffs, Naturwissenschaften 52, 259 (1965), und G. Snatzke und G. Wollenberg, J. chem. Soc. [London] C, 1966, 1681.

Die als *p*-Bromphenacylderivat⁴⁾ isolierbare Säure wurde durch Kristallisation und Chromatographie gereinigt und mit inaktiver *p*-Bromphenacyl-D-glycerinsäure verdünnt. Da das Derivat nach wiederholter Kristallisation seine Aktivität behielt, muß es sich also um *p*-Bromphenacyl-D-[³H]-glycerinsäure handeln, das Amurinol-I damit die Konfiguration **1** besitzen. Eine Racemisierung während des Abbaus würde den Verlust des Tritiumgehalts bedeuten und ist daher auszuschließen. In Übereinstimmung mit den angeführten Ergebnissen führt ein analoger Abbau des Amurinols-II (unter Verdünnung mit D-Glycerinsäure) zu einem inaktiven *p*-Bromphenacyl-D-glycerat und der Abbau von Nudaurin (Amurinol-I) zu inaktivem *p*-Bromphenacyl-L-glycerat, wenn man L-Glycerinsäure zum Verdünnen benutzt.

Oxydiert man Nudaurin (**1**) mit MnO₂⁵⁾, so erhält man Amurin (**3**), während die Reduktion des Amurins mit NaBH₄ zu vier Produkten führt, von denen zwei die Hauptprodukte der Reduktion des Dien-Systems sind und zwei die Alkohole Amurinol-I und -II.

Abbau der Nudaurine zu Glycerinsäure:

| Amurinol | I | I | I | II |
|--|-------|-------|-------|------|
| Konfiguration der bei der Aufarbeitung zugesetzten inaktiven Glycerinsäure | D | D | L | D |
| Ausbeute an Glycerinsäure (%) | 0.827 | 0.867 | <0.08 | 0.12 |

Beschreibung der Versuche

Oxydation des Nudaurins (1): 50 mg Nudaurin werden in 3 ccm Chloroform mit 500 mg aktivem MnO₂ 1/2 Stde. bei Raumtemp. geschüttelt, das Reaktionsgemisch wird filtriert, i. Vak. eingedampft und durch Chromatographie an Al₂O₃ (Akt.-St. III) gereinigt. Bei der Elution mit Äthylacetat erhält man 32 mg Amurin (**3**), Schmp. 211–215° (Lit.⁶⁾: 213–215°).

Darstellung des [7-³H]-Nudaurins: 60 mg Amurin (**3**) werden in 20 ccm Tetrahydrofuran mit 10 mg Lithiumaluminium-[³H]-hydrid drei Tage unter Rückfluß erhitzt. Das verwendete Reduktionsagensatz war jedoch chemisch nicht wirksam, und im Dünnschichtchromatogramm konnte lediglich das Ausgangsmaterial nachgewiesen werden. Deshalb wird ein Überschuß von nichtradioaktivem LiAlH₄ zu dem Gemisch hinzugefügt, 1/2 Stde. unter Rückfluß erhitzt, der Überschuß des LiAlH₄ durch Zusatz von Äthylacetat zerstört und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der verbleibende Rückstand wird zwischen Chloroform und Wasser verteilt, die wäbr. Phase noch dreimal mit Chloroform extrahiert, die vereinigten Extrakte über MgSO₄ getrocknet und i. Vak. eingedampft. Aus dem Rückstand können die beiden epimeren Dienole erhalten werden.

Auf dem Dünnschichtchromatogramm (Al₂O₃, Merck) sind mit dem Laufmittelgemisch Methanol/Äthylacetat (1 : 19) das Amurinol-I (R_F 0.5) und Amurinol-II (R_F 0.25) im Verhältnis 3 : 1 nachweisbar.

Die Rohprodukte werden über Al₂O₃ (Akt.-St. III) chromatographiert, und bei der Elution mit Methanol/Chloroform (1 : 50) erhält man 28 mg Nudaurin (**1**), Schmp. 199–200° (Lit.⁵⁾: 201–202°) und bei einem Gemisch von 1 : 19, 1 : 9, 10 mg Amurinol-II (**4**). Beide Dienole sind aktiv (61 000 Imp./sec·mg), Zählausbeute 18%.

⁴⁾ Siehe G. Buchi, L. Crombie, P. J. Godin, J. S. Kaltenbronn, K. S. Siddalingaiah und D. A. Whiting, J. chem. Soc. [London] **1961**, 2843.

⁵⁾ H.-G. Boit und H. Flentje, Naturwissenschaften **47**, 180 (1960).

⁶⁾ H.-G. Boit und H. Flentje, Naturwissenschaften **46**, 514 (1959).

Ozonolyse des [7-³H]-Nudaurins: 7.5 mg *Amurinol-I* (1) (61 000 Imp./sec·mg) werden in 20 ccm Methanol bei -70° während 30 Min. ozonisiert. Die Lösung wird anschließend mit Sauerstoff durchgespült um das überschüssige Ozon zu entfernen, langsam auf Raumtemp. erwärmt, mit 15 mg Adams-Katalysator versetzt, eine Spur Salzsäure hinzugefügt und über Nacht hydriert. Die Lösung wird filtriert und mit Natronlauge bis pH 10 alkalisiert. Nach 24 stdg. Verbleiben bei Raumtemp. werden 30 mg nicht radioaktives *Calcium-D-glycerat-dihydrat* hinzugefügt, anschließend mit 500 mg *p-Brom-phenacylbromid* versetzt und die Lösung über Nacht unter Rückfluß erhitzt. Nach Entfernen der Hauptmenge des Lösungsmittels wird der Rückstand mit 20 ccm Wasser verdünnt, mit 3 mal 30 ccm Dichlormethan extrahiert, der Extrakt getrocknet und der verbleibende Rückstand an einer Silicagel-Säule (Hopkins und Williams Ltr., M. F. C.) chromatographiert.

Bei der Elution mit Äthylacetat/Benzol (1 : 1) erhält man 10.5 mg *p-Bromphenacyl-D-glycerat*, das mit 13 mg nicht radioaktivem *D-Ester* verdünnt wird. Das Gemisch wird aus Benzol bis zur Aktivitätskonstanz von 27.5 Imp./sec·mg umkristallisiert, was einer Ausbeute von 0.86% *D-Glycerinsäure* aus dem Nudaurin entspricht.

Die voranstehend aufgeführten Experimente konnten gut reproduziert werden.

Die gleichen Abbaureaktionen wurden beim Nudaurin und *Amurinol-II* auch so durchgeführt, daß die jeweilige Abbausäure des Nudaurins mit *L-Glycerinsäure* und die des *Amurinols-II* mit *D-Glycerinsäure* verdünnt wurde. Die Ergebnisse sind in der Tabelle angegeben.

[529/66]