

ABSOLUTE KONFIGURATION VON  
HYDRASTIN UND OPHIOCARPIN

M. Ohta, H. Tani und (Frl.) S. Morozumi

Kowa Chemical Laboratories, Shimotakaido 3-400, Suginami-ku, Tokyo, Japan

(Received 5 March 1963)

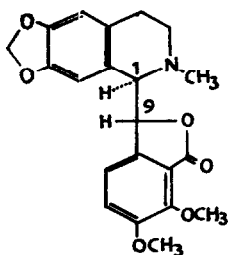
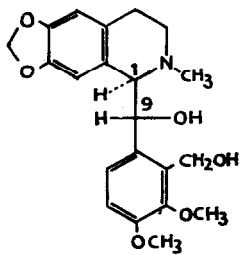
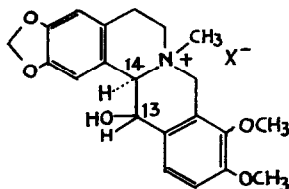
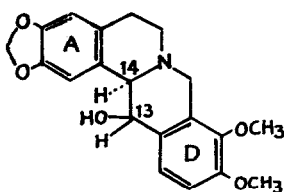
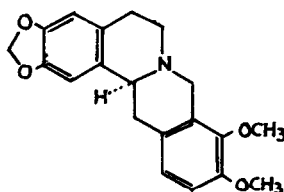
DIE Überführung von Hydrastin in Ophiocarpin bzw. dessen Stereoisomeren ist bisher nicht erfolgreich durchgeführt worden, obwohl sie vom biogenetischen Standpunkt von Interesse ist.<sup>1</sup> Da uns diese Umwandlung gleichzeitig die Aufklärung der Stereochemie beider Alkaloide zu ermöglichen schien, haben wir dieses Problem in Angriff genommen.

Das natürliche 1- $\beta$ -Hydrastin (I $\beta$ ) und das durch Isomerisierung von I $\beta$  erhaltene 1- $\alpha$ -Hydrastin (I $\alpha$ )<sup>2</sup> ergeben durch Lithiumalanat-Reduktion das 1- $\beta$ -Diol (II $\beta$ ) vom Smp. 145-6° (Lit. 143-4°)<sup>3</sup> bzw. das sirupöse 1- $\alpha$ -Diol (II $\alpha$ ). Das 1- $\beta$ -Diol (II $\beta$ ) wurde in Pyridin mit einer äquiv. Menge TsCl behandelt, wobei erwartungsgemäss nur die sterisch weniger gehinderte prim. Alkoholgruppe tosyliert wurde. Der so entstandene Monotosylester konnte jedoch nicht isoliert werden, da er durch spontane intramolekulare Quarternisierung in das Tosylmethylat III $\beta$  (X=TsO) überging. Das rohe Tosylmethylat wurde in einer Acetonitrillösung mit NaJ behandelt und ergab das entsprechende Jodmethylat III $\beta$  (X=J) in 66% Ausbeute (ausgehend von II $\beta$ ), Smp. 227-9° (Zers.) aus MeOH. Das entsprechende Chlormethylat III $\beta$  (X=Cl) wurde aus dem Jodmethylat in üblicher Weise hergestellt, Smp. 225-9° (Zers.) aus MeOH-Aceton,  $[\alpha]_D^{24} - 169,5^{\circ}$  (EtOH).

<sup>1</sup> R.H.F. Manske und H.L. Holmes, The Alkaloids Band IV, S. 176. Academic Press, New York (1954).

<sup>2</sup> M.A. Marshall, F.L. Pyman und R. Robinson, J. Chem. Soc. 1315 (1934).

<sup>3</sup> R. Mirza und R. Robinson, Nature 166, 271 (1950).

I $\alpha$ ; (1R:9R)I $\beta$ ; (1R:9S)II $\alpha$ ; (1R:9R)II $\beta$ ; (1R:9S)III $\alpha$ ; (13R:14R)III $\beta$ ; (13S:14R)IV $\alpha$ ; (13R:14R)IV $\beta$ ; (13S:14R)

(-)-Canadin; (14S)

Ausgehend von II $\alpha$  erhielten wir analog quarternären Salze von III $\alpha$  :  
das Jodid (X=J), Smp. 253-5° (Zers.) aus Wasser, Ausbeute 75 % ; das  
Chlorid (X=Cl), Smp. 191-3° (Zers.) aus MeOH,  $[\alpha]_D^{24} - 166.5^\circ$  (EtOH).

Das Chlorid III $\alpha$ (X=Cl) wurde bei 2 Torr. kurz auf 205-210° erhitzt  
und ergab Ophiocarpin (IV $\alpha$ )<sup>4</sup>, allerdings in unbefriedigender Ausbeute  
(13%). Dagegen ging das Chlorid III $\beta$ (X=Cl) durch 6-stündiges Kochen  
in o-Dichlorbenzol glatt zur Base IV $\beta$  über (Ausbeute 68%). Die Base  
IV $\beta$  konnte durch Behandlung mit MeJ ins Jodmethylat III $\beta$ (X=J) zurück-  
geführt werden.

<sup>4</sup> R.H.F. Manske, Can. J. Research 17B, 51 (1939).

Wir möchten Herrn Prof. Manske, für die Übersendung einer Probe von  
Ophiocarpin auch an dieser Stelle unseren besten Dank aussprechen.

Da IV $\beta$  das 13-Epimere von Ophiocarpin darstellt, wie unten beschrieben wird, kommt ihm die Bezeichnung 13-Epiophiocarpin zu. Die Eigenschaften der beiden Stereoisomeren sind in der Tabelle einander gegenübergestellt.

Tabelle

	Ophiocarpin	13-Epiophiocarpin
Smp.	186-8° (Lit. 188°) <sup>4</sup>	161-2°
$[\alpha]_D^{24}$ (c=1, CHCl <sub>3</sub> )	-283° (Lit. -284°) <sup>4</sup>	-282°
$\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$	291m $\mu$ (log $\epsilon$ =3.74)	286m $\mu$ (log $\epsilon$ =3.76)
pK <sub>a</sub> ' (25°, in 80% Glykolmonomethyläther)	5.57	5.15
IR. (LiF Prismen, in 0.7 mmol. CCl <sub>4</sub> -Lsg.)	3526cm <sup>-1</sup> (breit, gebundenes OH)	3625cm <sup>-1</sup> (Schulter)
	2807cm <sup>-1</sup>	3597cm <sup>-1</sup> (intensiv, freies OH)
	2771cm <sup>-1</sup>	2801cm <sup>-1</sup>
	2756cm <sup>-1</sup>	2770cm <sup>-1</sup>
		2750cm <sup>-1</sup>

Die so erhaltenen Verbindungen IV $\alpha$  und IV $\beta$  wurden bei Raumtemp.

mittels Ac<sub>2</sub>O in Pyridin acetyliert und ergaben Ophiocarpin-acetat, Smp. 141-3°<sup>5</sup> aus Methylchlorid-Petroläther,  $[\alpha]_D^{25}$ -357.5° (CHCl<sub>3</sub>),  $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$  290m $\mu$  (log  $\epsilon$ =3.72),  $\nu_{\text{KBr}}$  1728cm<sup>-1</sup>, 1235cm<sup>-1</sup> bzw. das 13-Epiophiocarpin-acetat, Smp. 170-1° aus MeOH,  $[\alpha]_D^{25}$ -129° (CHCl<sub>3</sub>),  $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$  290m $\mu$  (log  $\epsilon$ =3.75),  $\nu_{\text{KBr}}$  1731cm<sup>-1</sup>, 1216cm<sup>-1</sup>.

Schliesslich wurden die beiden Acetate in Gegenwart von 5% Pd-Kohle bei 60° und 100 atü H<sub>2</sub>-Druck hydriert. Aus Ophiocarpin-acetat erhielten wir (-)-Canadin, Smp. 131-4°,  $[\alpha]_D^{25}$ -297° (CHCl<sub>3</sub>) in 13% Ausbeute und (+)-Canadin, Smp. 169-72°,  $[\alpha]_D^{25}$ ±0°, in 42% Ausbeute. Die beiden Hydrogenolysenprodukte wurden durch den Mischschmelzpunkt sowie durch Vergleich des IR-Spektrums identifiziert. Bei Epiophiocarpin-acetat verlief die Reaktion analog und lieferte (-)-Canadin in 5% Ausbeute sowie (+)-Canadin in 49% Ausbeute.

<sup>5</sup> T.R. Govindachari und S. Rajadurai erhielten das Ophiocarpin-acetat vom Smp. 165-7°. s. J. Chem. Soc. 557 (1957).

Wie aus dem IR-Spektren zu entnehmen ist (s. Tab.), handelt es sich bei Ophiocarpin sowie Epiophiocarpin um Verbindungen mit trans-Konstellationen des Chinolizidinsystems.<sup>6</sup> Ferner zeigt das Ophiocarpin auch in hoher Verdünnung im IR-Spektrum nur eine brückengebundene OH-Gruppe, was beim 13-Epimeren nicht der Fall ist. Aus diesem Befunde folgt eindeutig, dass die OH-Gruppe in Ophiocarpin die axiale und diejenige im 13-Epimeren die äquatoriale Lage einnimmt. Der  $pK_a$ -Wert des Ophiocarpins ist um 0,42 grösser als derjenige des 13-Epimeren, was die oben genannte konfigurative Zuordnung unterstützt.<sup>7</sup>

Das Studium der magnetischen Kernresonanzspektren liefert weitere Aussagen. In Ophiocarpin ist das Signal des äquatoriale  $C_{13}$ -Protons (Dublett,  $\tau=5,31$  in  $CHCl_3$ ), welches unter dem Einfluss von magnetischer Anisotropie des Ringes A (und wahrscheinlich auch des Ringes D) steht, nach tieferem Feld verschoben als dasjenige des  $C_{13}$ -Protons vom 13-Epimeren (Dublett,  $\tau=5,56$  in  $CHCl_3$ ). Ferner liegt das Signal des  $C_1$ -Protons von Ophiocarpin ( $\tau=3,30$  in  $CHCl_3$ ) in höherem Feld als dasjenige des 13-Epimeren ( $\tau=2,66$  in  $CDCl_3$ ); dies bedeutet, dass das  $C_1$ -Proton des letzteren unter 'spatial interaction effect' der OH-Gruppe steht.

Da die beiden Verbindungen in (-)-Canadin, dessen absolute Konfiguration bereits von Hardegger et al.<sup>8</sup> bewiesen worden ist, überführt werden konnten, wird die Konfiguration des Ophiocarpins sowie des 13-Epiophiocarpins durch die Formeln IV $\alpha$  bzw. IV $\beta$  angegeben.

Somit geben auch die Formeln I $\beta$  und I $\alpha$  die absolute Konfiguration des 1- $\beta$  sowie des 1- $\alpha$ -Hydrastins wieder.

Die Untersuchung über die Stereochemie von Narkotin ist im Gange.

Die Analysen aller erwähnten Substanzen, ausgenommen II $\alpha$  und III $\alpha$  (X=TsO), wurden durchgeführt und zeigten befriedigende Übereinstimmung mit den berechneten Werten.

<sup>6</sup> F. Bohlmann, Ber. 91, 2157 (1956); E. Wenkert und D.K. Roychandhuri, J. Am. Chem. Soc. 78, 6417 (1956).

<sup>7</sup> V. Prelog und O. Häfliger, Helv. Chim. Acta 33, 2021 (1950); T.A. Geisman, B.D. Wilson und R.B. Metz, J. Am. Chem. Soc. 76, 4182 (1954).

<sup>8</sup> H. Corrodi und E. Hardegger, Helv. Chim. Acta 39, 889 (1956).