

ZUR STRUKTUR VON MECAMBRIDIN (OREOPHILIN)^x

S. Pfeifer und I. Mann

Pharmazeutisches Institut der Humboldt-Universität, Berlin

L. Dolejš und V. Hanuš

Institut für Organische Chemie und Biochemie und Institut
für Physikalische Chemie der

tschechoslowakischen Akademie der Wissenschaften, Prag

A.D. Cross

Syntex Research, Institute of Steroid Chemistry, Palo Alto (USA)

(Received 25 October 1966)

Vor einiger Zeit wurde über die Isolierung von Oreophilin ($C_{22}H_{25}NO_6$), einem der Hauptalkaloide von Papaver oreophilum Rupr., berichtet¹. Vergleichende IR-, UV- und massenspektrometrische Überprüfungen sowie papier- und dünnschichtchromatographische Untersuchungen ergaben nun, daß dieses Alkaloid, das neuerdings auch aus P. bracteatum Lindl.², P. nudicaule L. var. xanthopetalum Trautv.³, P. nudicaule L. var. leiocarpum Turz.³ und P. alboroseum Hulten⁴ gewonnen werden konnte, mit dem schon früher aus Meconopsis cambrica (L.) Vig. isolierten Nebenalkaloid Mecambridin⁵ identisch ist, wie auch Slavik⁶ und Maturo-

^x 17. Mitteilung: Über Alkaloide der Gattung Papaver;

16. Mitteilung: Pharmazie 21, 494 (1966)

vá et al.³ inzwischen feststellten.^x

Das Alkaloid enthält drei Methoxygruppen und eine Methylendioxygruppe, jedoch keine N-Methylgruppe, wie zunächst vermutet¹. Daher kommt auch eine nach orientierenden Versuchen vorerst angenommene Protopin-Struktur nicht in Betracht⁷.

Dem UV-Spektrum nach $\left[\lambda_{\max}^{\text{MeOH}} 286 \text{ nm (log } \epsilon = 3,74), \lambda_{\min}^{\text{MeOH}} 254 \text{ nm (log } \epsilon = 2,89) \right]$ war nun eine Zuordnung zur Gruppe der Tetrahydroprotoberberinalkaloide als sehr wahrscheinlich anzusehen (vgl. hierzu⁸). Aus dem IR-Spektrum ($\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3} 3610 \text{ cm}^{-1}$) ergibt sich für das sechste Sauerstoffatom eine OH-Funktion. Da das Alkaloid jedoch weder in Laugen löslich ist, noch typische Phenolreaktionen zeigt, war eine alkoholische OH-Gruppe zu konzipieren. Diese ließ sich durch Darstellung der Acetylverbindung (Schmp. 119–20°C; IR: $\nu_{\max}^{\text{KBr}} 1735 \text{ cm}^{-1}$) und aus dem NMR-Spektrum weiter konkretisieren. Das NMR-Spektrum bestätigte zunächst die Anwesenheit von drei Methoxygruppen durch signale bei 239 cps und 229 cps (2 OCH₃), einer Methylendioxygruppe mit einem 2-Protonen-Singulett bei 350 cps und das Fehlen von N-Methyl-Protonen. Es weist ferner ein 2-Protonen-Singulett bei 278,5 cps auf, das einer Aryl-CH₂-O-Gruppierung zuzuordnen ist. In Verbindung mit dem 1-Protonen-Signal bei 153 cps, das durch Zugabe von D₂O zur Lösung des Alkaloids in CD₃Cl

^x Für Mecambridin war früher die Summenformel C₁₉H₂₁NO₅ angegeben worden⁵, so daß eine Identität zunächst nicht zu erwarten war.

gelöscht wird, ergibt sich hieraus das Bruchstück Aryl- CH_2OH . Im NMR-Spektrum der acetylierten Verbindung sind die Methylenprotonen-Signale der Aryl- CH_2OH -Gruppe um 0,5 ppm verschoben. Die Abwesenheit von Resonanzsignalen zwischen 0 und 140 cps zeigt ferner, daß alle aliphatischen CH - oder CH_2 -Protonen C-Atomen angehören, die aromatischen Ringen, C=O, O oder N benachbart sind, z.B. Aryl- $\overset{|}{\text{C}}\text{H}-\text{CH}_2-\text{N}$ (O) usw. Das NMR-Spektrum läßt schließlich nur zwei aromatische Protonen (Singulets) bei 379 und 394 cps erkennen.

Danach konnte unter Zugrundelegung eines Tetrahydroprotoberberin-Grundgerüsts ein 6-fach und somit ungewöhnlich substituiertes Molekül in Betracht gezogen werden.

Die Resultate der massenspektrometrischen Untersuchungen der Base, des Acetylderivates und der deuterierten Verbindung stehen nicht in Widerspruch zu dieser Voraussetzung. Das Massenspektrum der Base (Abb. 1) zeigt die Ionenarten 399(M), 206 (C), 204 (A), 195 (B+1), 194 (B), 179 (B-15) mit ähnlicher Häufigkeit. Dieses Spektrum weicht in der Intensität der gebildeten Ionen von den Spektren nicht-phenolischer Tetrahydroprotoberberinalkaloide deutlich ab⁹.

Die Entstehung der Ionen A und B im Sinne des Fragmentierungsprozesses von Ohashi et al.⁹ klärt zunächst die Zuordnung der Substituenten zu den Ringen A und D entsprechend der Struktur I.

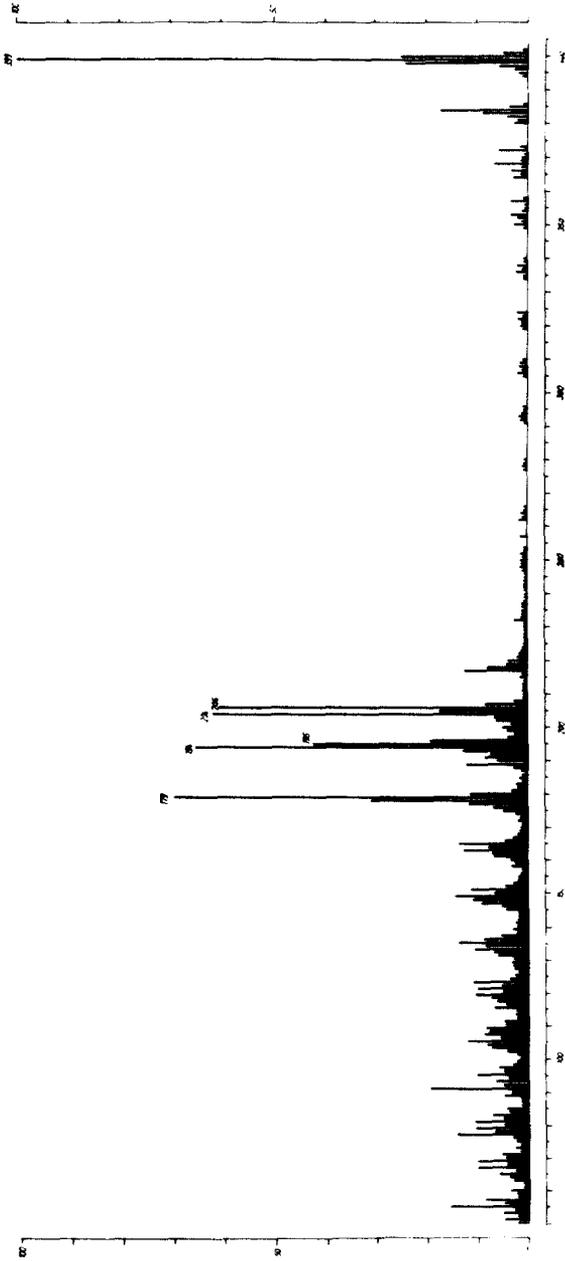
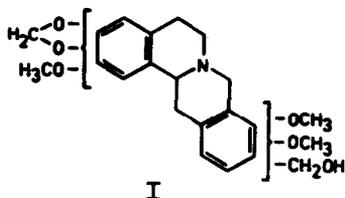
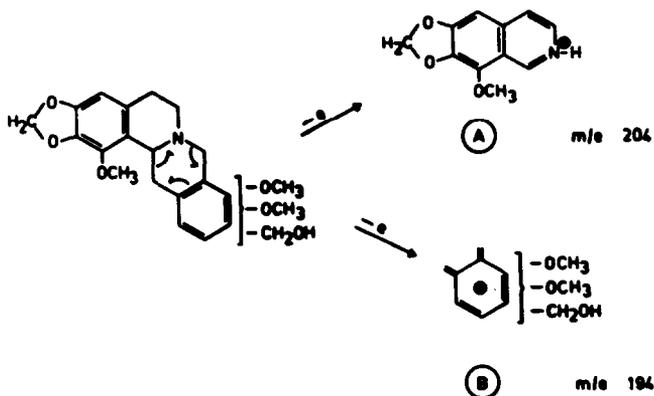


Abb.1: Massenspektrum von Mecambridin (Oreophilin)

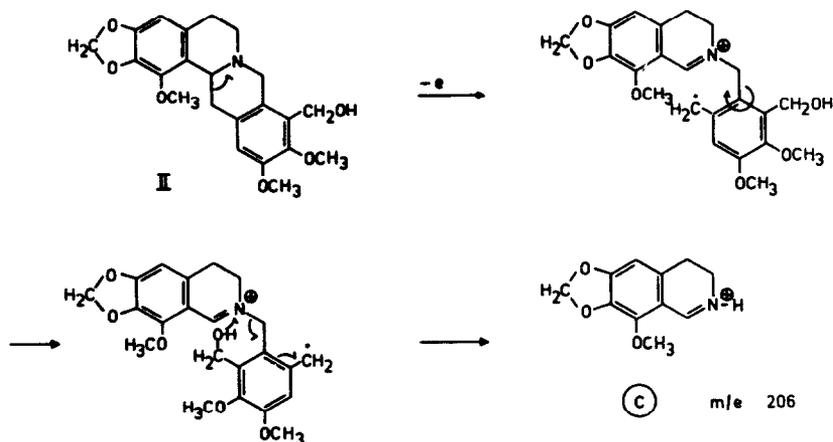


Die Stellung der Substituenten im Ring A wird unter Berücksichtigung der Bildung von Cotarnsäure beim oxydativen Abbau analog bekannten Beispielen und im Hinblick auf bio-genetische Vorstellungen postuliert.



Für die Anwesenheit und die Anordnung der Substituenten des Ringes D ergeben sich aus den Massenspektren der acetylierten und der deuterierten Verbindung gewichtige Argumente. Zunächst wird die Anwesenheit der CH_2OH -Gruppe am Ring D weiter bewiesen durch den Zerfall der acetylierten Base. Für die Ionen B und B+1 wurde eine Verschiebung um 42 Masseneinheiten ermittelt.

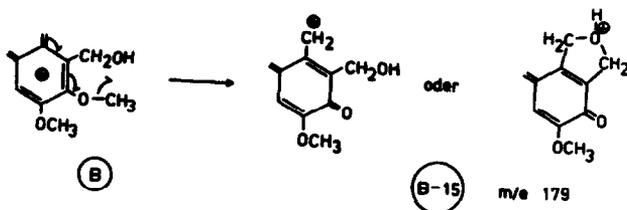
Da im Massenspektrum der deuterierten Verbindung alle Ionen um eine Masseneinheit verschoben sind, muß eine Wasserstoffübertragung von der alkoholischen Gruppe auf den Ring B stattfinden. Eine solche ließe sich am besten bei der in Formel II gezeigten Stellung der Substituenten, insbesondere der CH_2OH -Gruppe, erklären:



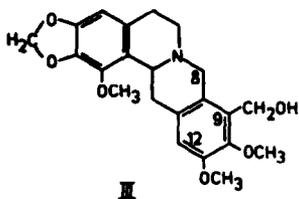
Durch die Möglichkeit einer Wasserstoffübertragung findet auch der von den gewöhnlich substituierten Tetrahydroprotoberberinen abweichende Fragmentierungsprozeß eine hinreichende Deutung. Eine Wasserstoffübertragung wurde ferner kürzlich bei Tetrahydrothalifendin, einem phenolischen Tetrahydroprotoberberin, beschrieben¹⁰ und auch bei Coreximim beobachtet¹¹.

Dieser Mechanismus gewinnt an Bedeutung, da die Ionen C und B-15 im Acetylderivat nur mit außerordentlich geringer Häufigkeit vertreten sind. Die relativ große Häufigkeit der Ionen B-15 im Spektrum der Base könnte durch Stabilisierung

wie folgt erklärt werden:



Wie Santavy, Cross et al.¹² zeigen konnten, sind die C-8-Protonen von Tetrahydroberberin und Tetrahydrojatrorrhizin durch ein AB-Quartett mit einem Zentrum bei ca. 230 cps gekennzeichnet (J ca. 15 cps). Demgegenüber zeigen die gleichen Protonen im Oreophilin und Oreophilinacetat eine andere chemische Verschiebung (AB-Quartett bei ca. 239 cps; J ca. 15 cps). Erklärt man die unterschiedlichen Resonanzfrequenzen der C-8-Protonen von Tetrahydroberberin bzw. -jatrorrhizin und Oreophilin durch die polare C-O-Bindung am C-9, so muß für Oreophilin in Position 9 eine C-C- oder C-H-Bindung angenommen werden. In Verbindung mit den massenspektrometrischen Ergebnissen ist ersteres naheliegend. Auf Grund der bisherigen Untersuchungen wird somit für Mecambridin (Oreophilin) die Struktur III für wahrscheinlich gehalten. Gegenwärtig kann jedoch die Stellung der CH₂OH-Gruppe am C-12, die aus biogenetischen Gründen sogar bevorzugt wäre, noch nicht völlig ausgeschlossen werden.



LITERATUR

1. S. Pfeifer und I. Mann, Pharmazie 19, 786 (1964).
2. K. Heydenreich und S. Pfeifer, Pharmazie 21, 121 (1966).
3. M. Maturová, D. Pavlásková und F. Šantavý, Planta med.
(Stuttgart) 14, 22 (1966).
4. S. Pfeifer und D. Thomas, Pharmazie, im Druck.
5. J. Slavik und L. Slaviková, Collect. czechoslov. chem.
Commun. 28, 1720 (1963).
6. J. Slavik, Privatmitteilung.
7. S. Pfeifer, Vortrag auf dem 3. Internationalen Symposium
"Biochemie und Physiologie der Alkaloide", Halle (Saale),
24.-27.6.1965.
8. A.W. Sangster und K.L. Stuart, Chem. Reviews 65, 69 (1965).
9. M. Ohashi, J.M. Wilson, H. Budzikiewicz, M. Shamma,
W.A.S. Slusarchyk und C. Djerassi, J. Amer. Chem. Soc.
85, 2807 (1963).
10. M. Shamma, M.A. Greenberg und B.S. Dudock, Tetrahedron
Letters, No. 40, 3595 (1965).
11. Unveröffentlichte Ergebnisse.
12. F. Šantavý und A.D. Cross et al., unveröffentlicht.