

108. Die absolute Konfiguration des Spermin-Alkaloides Aphelandrin

von Armin Guggisberg, Roland Prewé und Manfred Hesse*

Organisch-chemisches Institut der Universität, Winterthurerstrasse 190, CH-8057 Zürich

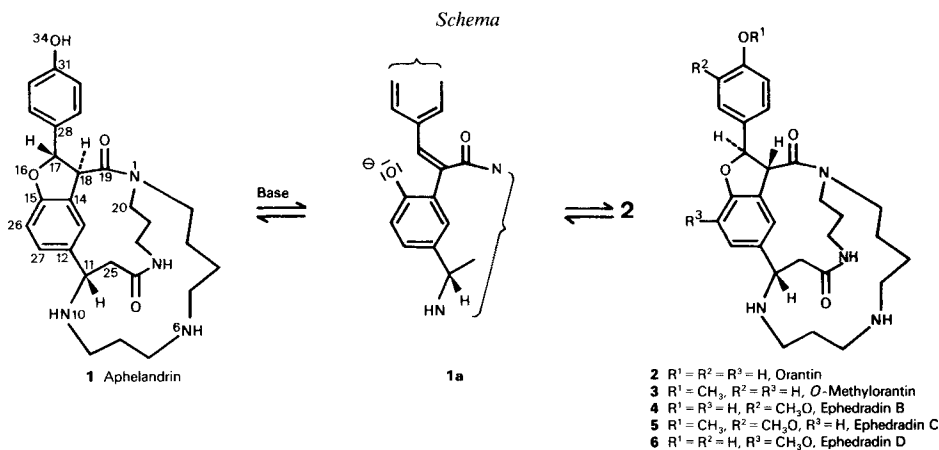
(25.IV.86)

The Absolute Configuration of the Spermine Alkaloid Aphelandrine

The relative configuration of aphelandrine (**1**) was established by X-ray structure determination. The absolute configuration of the centers 11 and 18 was determined earlier by chiroptic measurements. Therefore, structure **1** with the configurations 11*S*, 17*S*, and 18*S* represents the absolute configuration of aphelandrine. In the presence of base, **1** was converted to (11*S*, 17*R*, 18*R*)-orantine (**2**). The ¹H-NMR coupling constants between H–C(17) and H–C(18) (part of the dihydrofuran ring) are very much dependent on the substituent pattern of the amino N-atoms N(6) and N(10).

Das Spermin-Alkaloid Aphelandrin (**1**) wurde als Hauptalkaloid aus verschiedenen Spezies der Gattung *Aphelandra* (Familie Acanthaceae) und *Encephalosphaera lasiandra* MILDBR. isoliert [1] [2]. Auch wurde das Alkaloid in der Verbenaceae *Premna integrifolia* nachgewiesen [3]. Die Strukturaufklärung von Aphelandrin führte zur Konstitution **1**, wobei die Chiralität an C(17) nicht festgelegt werden konnte [2] [4]. Für C(11) und C(18) wurde aufgrund von CD-Messungen [5] im Vergleich mit dem in seiner absoluten Konfiguration bekannten Orantin (**2**) [6] die absolute Konfiguration abgeleitet [4].

Unter basischen Reaktionsbedingungen (z. B. NaOMe/MeOH; NaOH/H₂O; NaBH₄!) steht Aphelandrin mit seinem Isomeren Orantin (**2**) im Gleichgewicht (*Schema*) [4]. Auch einige Aphelandrin-Derivate lagern sich unter denselben Reaktionsbedingungen in die entsprechenden Orantin-Derivate um; Rückreaktionen wurden nicht beobachtet [4].

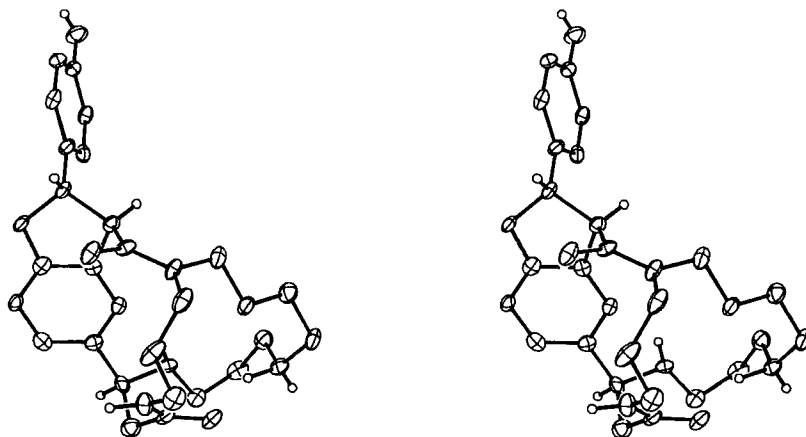


In der Zwischenzeit wurde Orantin (**2**) in einer *Chaenorhinum*-Art nachgewiesen [7]. Isoliert wurde es unter dem Namen Ephedradin A aus den Wurzeln einer *Ephedra*-Art (Ephedraceae) [6]. Die Struktur von **2** mit der absoluten Konfiguration ergab sich aus einer Röntgenstrukturanalyse und durch die Auswertung chiroptischer Daten [6]. *O*-Methylorantin (**3**) wurde sowohl aus *A. sinclairiana* [1] als auch aus *Chaenorhinum minus* (L.) WILLK. et LGE. [8] isoliert und mit Orantin korreliert [4]. Aus der gleichen *Ephedra*-Droge wurden später auch die Alkaloide Ephedradin B (**4**) [9], C (**5**) [10] und D (**6**) [11] isoliert.

Tab. 1. Vergleich von J_{trans} zwischen H–C(17) und H–C(18) der Benzodihydrofuran-Ringe in den Alkaloiden 1–6

	J [Hz]		J [Hz]
Aphelandrin (1)	5,9	Orantin (2)	11,5
<i>N,N'</i> -Diacetyl- 1	9	<i>N,N'</i> -Diacetyl- 2	8,5
		<i>O</i> -Methylorantin (3)	11,5
		Ephedradine B, C und D (4 , 5 bzw. 6)	11

Die Alkaloide **2–6** haben an den drei Chiralitätszentren die gleiche absolute Konfiguration, nämlich 11*S*, 17*R* und 18*R*. Auch Aphelandrin (**1**) hat wie die anderen Alkaloide an C(11) die gleiche, an C(18) jedoch die umgekehrte absolute Konfiguration [4]. Aufgrund der ¹H-NMR-Kopplungskonstanten zwischen H–C(17) und H–C(18) konnte die relative Konfiguration an C(17) nicht abgeleitet werden. Wie aus Tab. 1 und [2] hervorgeht, ist diese Kopplungskonstante abhängig von der Art und Anzahl der Substituenten an den Amin-N-Atomen N(10) und N(6). Letztere sind durch 5 bzw. 9 Bindungen von C(18) getrennt und können somit nicht direkt die Kopplungskonstanten beeinflussen. Es ist jedoch bekannt, dass Kopplungskonstanten von Protonen an einem Dihydrofuran-Ring durch dessen Konformation stark beeinflusst werden. Dieser Einfluss scheint in den vorliegenden Fällen durch konformative Änderungen der beiden grossen, N-haltigen



Figur. Stereoskopische Zeichnung des Aphelandrin-Kations mit einigen ausgewählten H-Atomen (mit willkürlichen Radien gezeichnet). Die anderen H-Atome wurden der Übersichtlichkeit halber weggelassen. Die übrigen Atome sind mit ihren thermischen Ellipsoiden entsprechend 50% Aufenthaltswahrscheinlichkeit dargestellt. Gegenüber der Strukturformel **1** sind die Substituenten an C(11) ca. 180° um die C(11)/C(12)-Achse gedreht.

Ringe unter Einfluss der Substituenten an N(6) und N(10) bewirkt zu werden. Besonders auffallend sind die Kopplungskonstanten von **1** mit 5,9 Hz und **2** mit 11,5 Hz, die in den beiden *N,N'*-Diacetyl-Derivaten nahezu gleich gross werden (9 bzw. 8,5 Hz).

Zur eindeutigen Bestimmung der relativen Konfiguration an C(17) und C(18) von **1** wurde die Röntgenstrukturanalyse von Aphelandrin-monohydropchlorat ausgeführt, vgl. *Figur*. Aus dieser Untersuchung folgt, dass auch in Aphelandrin eine *trans*-Anordnung von H–C(17) und H–C(18) vorliegt. Damit kann auch auf den Mechanismus der basenkatalysierten Isomerisierung **1** $\rightleftharpoons$ **2** geschlossen werden. Es handelt sich um eine *retro-Michael/Michael*-Reaktion unter Inversion der beiden Zentren 17 und 18 (vgl. **1a**). Die Alternative – Beteiligung von OH–C(31) – ist eher unwahrscheinlich, weil auch [CH₃O–C(31)]-Derivate von **1** isomerisierbar sind.

Unser Dank gilt dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

Aphelandrin·HClO₄. Aphelandrin (100 mg) in EtOH (5 ml) wurde bis pH 6 mit HClO₄/H₂O/EtOH versetzt und zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde aus 94% EtOH umkristallisiert: Aphelandrin·2 HClO₄, Schmp. 252°–253° (Zers.). Aus der Mutterlauge kristallisierten mit EtOH/*i*-PrOH/Et₂O Aphelandrin·HClO₄ in mehreren Modifikationen aus. Aus dem Gemisch wurde ein Kristall für die Röntgenstrukturanalyse ausgewählt (Schmp.: ab 220°, Änderung der Kristallform, ca. 248° Zers.). Spätere DC-Untersuchungen zeigten, dass die verschiedenen Kristalle als Base das unveränderte Aphelandrin enthielten.

Kristalldaten. Formel der asymmetrischen Einheit C₂₈H₃₇N₄O₄⁺·ClO₄[−]·C₂H₅OH; *T* $\approx$ −140°; Raumgruppe *P*2₁; *a* = 8,923(1), *b* = 19,490(2), *c* = 9,033(1) Å, β = 95,69(1)° (aus den 2 θ -Werten von 48 zentrierten Reflexpositionen im Bereich 28 < |2 θ | < 35°, λ (MoK α) = 0,71069 Å).

Datensammlung. Kristall unregelmässiger Form mit einigen kleinen Satelliten; Kristallgrösse ca. 0,4 $\times$ 0,25 $\times$ 0,09 mm; Nicolet-R3-Diffraktometer mit Tieftemp.-Zusatz LT − 1; $\lambda^{-1}\sin\theta < 0,6$ Å^{−1}; ω -Scan; Lp-, keine Absorptionskorrektur; Intensitäten mit *I* < 0,5 σ (*I*) auf *I* = 0,25 σ (*I*) gesetzt, 2848 symmetrieunabhängige Reflexe.

Strukturlösung und Verfeinerung. Schweratommethode, alle H-Atome mit Differenz-Fourier-Rechnungen lokalisiert, ihre Temp.-Faktoren auf das 1,2fache von *U*_{eq} ihres Nachbaratoms gesetzt und invariant belassen, ihre Ortskoordinaten frei verfeinert; übrige Atome mit anisotropen Temp.-Faktoren verfeinert; geblockte Kaskadenverfeinerung (basierend auf *F*) mit etwa 100 Variablen pro Block, insgesamt 526 Variable, dabei alle symmetrieunabhängigen Reflexe verwendet, $w = (\sigma_F^2 + 0,0005 F^2)^{-1}$; *R* = 0,074, *wR* = 0,054, maximales Verhältnis von Verschiebung zu Standardabweichung 0,034, Maximum in letzter Differenzelektronendichte 0,36 eÅ^{−3}, Minimum − 0,38 eÅ^{−3}, mittleres σ (*d*_{oc}) = 0,007 Å; Chiralitätssinn des Aphelandrins so gewählt, dass die Konfiguration von C(11) und C(18) in Übereinstimmung mit [4] ist. Computerprogramm: SHELXTL [12]. Koordinaten, Bindungslängen und -winkel wurden an das Cambridge Crystallographic Data Centre geschickt.

Die Koordinaten der Atome (ohne H-Atome) sind in *Tab. 2* aufgeführt; die Zeichnung des Aphelandrinkations sieht man in der *Figur*. Die beiden Substituenten am Fünfring des Benzodihydrofuran-Systems sind *trans*-ständig zueinander angeordnet; der Torsionswinkel C(28)–C(17)–C(18)–C(19) beträgt 145,1(4)°. Trotz der begrenzten Qualität der Daten ist es sicher, dass von den 4 N-Atomen N(6) das protonierte ist. Die Längen der Bindungen C(5)–N(6) = 1,492(6) und N(6)–C(7) = 1,498(7) Å weisen, im Gegensatz zu C(9)–N(10) = 1,472(6) und N(10)–C(11) = 1,471(6) Å, auf ein quartäres N-Atom hin.

Bereits in der ersten Differenzelektronendichte nach anisotroper Verfeinerung der Nicht-H-Atome konnten zwei Maxima an N(6) lokalisiert werden, die sich aufgrund ihrer Abstände und Winkel als H-Atome identifizieren liessen. Nach der letzten Verfeinerung hatten sie die Abstände N(6)–H(061) = 1,07(5) und N(6)–H(062) = 0,76(5) Å und ihre (C–N–H)- und (H–N–H)-Bindungswinkel wichen mit einer Ausnahme (99(4)°) maximal 3,1° vom idealen Tetraederwinkel ab. Beide H-Atome gehen H-Brücken ein. Sie sind mit den übrigen H-Brücken, in *Tab. 3* aufgeführt.

Tab. 2. Atomkoordinaten ($\times 10^4$) und Temperaturfaktoren ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) von 1

Atom	x/a	y/b	z/c	$U_{eq}^a)$
Cl	8112(1)	3000(1)	445(1)	26(1)
O(1)	6594(4)	2823(2)	-50(4)	40(1)
O(2)	9010(5)	2405(2)	661(6)	73(2)
O(3)	8705(5)	3447(3)	-587(5)	90(2)
O(4)	8208(5)	3329(2)	1854(5)	63(2)
N(1)	5966(5)	4116(2)	6073(4)	21(1)
C(2)	7187(6)	3628(3)	5869(6)	27(2)
C(3)	6675(6)	2871(3)	5963(5)	26(2)
C(4)	7914(6)	2379(3)	5688(6)	30(2)
C(5)	7396(6)	1624(3)	5720(6)	28(2)
N(6)	6247(5)	1449(2)	4463(4)	23(1)
C(7)	6794(6)	1489(3)	2950(6)	29(2)
C(8)	5662(6)	1204(3)	1743(6)	29(2)
C(9)	4087(6)	1509(3)	1766(5)	26(2)
N(10)	4237(4)	2257(2)	1956(4)	20(1)
C(11)	2823(6)	2649(3)	1817(5)	21(2)
C(12)	3230(5)	3409(2)	1823(5)	20(2)
C(13)	4522(5)	3633(2)	2634(5)	20(2)
C(14)	4875(5)	4318(2)	2680(5)	17(1)
C(15)	3953(6)	4792(3)	1917(5)	22(2)
O(16)	4473(4)	5451(2)	2097(4)	23(1)
C(17)	5974(5)	5421(2)	2934(5)	19(1)
C(18)	6100(5)	4688(2)	3626(5)	19(2)
C(19)	5619(6)	4664(2)	5199(5)	21(2)
O(19)	4753(4)	5118(2)	5609(3)	26(1)
C(20)	5256(7)	4087(3)	7492(6)	29(2)
C(21)	3579(7)	3944(3)	7340(6)	33(2)
C(22)	3051(6)	3209(3)	6999(6)	32(2)
N(23)	2507(5)	3102(2)	5423(4)	26(1)
C(24)	2706(6)	2530(3)	4672(6)	24(2)
O(24)	3527(4)	2053(2)	5202(4)	28(1)
C(25)	1872(6)	2464(3)	3145(6)	29(2)
C(26)	2640(5)	4595(3)	1091(5)	20(2)
C(27)	2272(5)	3895(3)	1055(5)	24(2)
C(28)	7189(5)	5572(2)	1945(5)	21(2)
C(29)	7566(5)	5104(3)	884(5)	21(2)
C(30)	8709(6)	5257(2)	-20(5)	21(2)
C(31)	9487(5)	5880(3)	169(5)	22(2)
C(32)	9127(6)	6340(3)	1243(6)	24(2)
C(33)	7972(6)	6191(2)	2092(5)	24(2)
O(34)	10583(5)	5995(2)	-752(5)	33(1)
O(Et)	211(4)	4132(2)	4101(4)	41(1)
C(1Et)	544(7)	4841(3)	4309(7)	39(2)
C(2Et)	-45(7)	5058(3)	5755(7)	51(2)

^{a)} Der äquivalente isotrope Temperaturfaktor ist definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalisierten U Tensors.

Tab. 3. H-Brücken in der Kristallstruktur von 1^{a)}

H—H...Y	Symmetricoperator von Y	Abstand X—Y [Å]	Winkel X—H—Y [°]	Abstand X—H [Å]	Abstand H—Y [Å]
N(6)—H(061)...O(24)	x, y, z	2,836(6)	155(4)	1,07(5)	1,83(5)
N(6)—H(062)...O(19)	$1 - x, y - \frac{1}{2}, 1 - z$	2,742(5)	174(5)	0,76(5)	1,99(5)
N(10)—H(10)...O(1)	x, y, z	3,111(6)	163(4)	0,88(5)	2,26(5)
N(23)—H(23)...O(Et)	x, y, z	3,028(6)	174(5)	0,92(5)	2,11(5)
O(34)—H(34)...O(2)	$2 - x, y + \frac{1}{2}, -z$	2,772(6)	169(7)	0,72(6)	2,06(6)
O(Et)—H(OEt)...O(4) ^{b)}	$x - 1, y, z$	3,008(6)	125(6)	0,68(5)	2,56(5)

^{a)} Die Atome O(1) bis O(4) gehören zum Perchlorat, die mit 'Et' gekennzeichneten zum EtOH.

^{b)} Die Koordinaten von H(OEt) sind vermutlich fehlerhaft.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] H. Bosshardt, A. Guggisberg, S. Johné, M. Hesse, *Pharm. Acta Helv.* **1978**, *53*, 355.
- [2] P. Dätwyler, H. Bosshardt, H. O. Bernhard, M. Hesse, S. Johné, *Helv. Chim. Acta* **1978**, *61*, 2646.
- [3] R. Tschesche, V. B. Pandey, Privatmitteilung 10.12.1980.
- [4] P. Dätwyler, H. Bosshardt, S. Johné, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta* **1979**, *62*, 2712.
- [5] H. O. Bernhard, I. Kompiš, S. Johné, D. Gröger, M. Hesse, H. Schmid, *Helv. Chim. Acta* **1973**, *56*, 1266.
- [6] M. Tamada, K. Endo, H. Hikino, Ch. Kabuto, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 873.
- [7] J.-p. Zhu, M. Hesse, in Vorbereitung.
- [8] H. Bosshardt, A. Guggisberg, S. Johné, H.-J. Veith, M. Hesse, H. Schmid, *Pharm. Acta Helv.* **1976**, *51*, 371.
- [9] M. Tamada, K. Endo, H. Hikino, *Heterocycles* **1979**, *12*, 783.
- [10] Ch. Konno, M. Tamada, K. Endo, H. Hikino, *Heterocycles* **1980**, *14*, 295.
- [11] H. Hikino, M. Ogata, Ch. Konno, *Heterocycles* **1982**, *17*, 155.
- [12] G. M. Sheldrick, SHELXTL, an integrated system for solving, refining and displaying crystal structures from diffraction data, version 4.1, 1983.