

2499. W. Döpke

## Über die Konstitution und Konfiguration des Tubispacins, eines Amaryllidaceen-Alkaloides

Aus dem II. Chemischen Institut der Humboldt-Universität Berlin

(Eingegangen am 16. Dezember 1964)

Zwiebeln von *Zephyranthes tubispátha*(ker) Herb. enthalten neben Lycorin, Nerispin und Powellin das Alkaloid Tubispacin,  $C_{17}H_{17}NO_5$ , für welches die Konstitution und Konfiguration IV abgeleitet wird.

Die derzeitigen Kenntnisse über die basischen Inhaltsstoffe der Amaryllidacee-Gattung *Zephyranthes*, die annähernd 70 im tropischen und subtropischen Amerika heimische Arten umfaßt, beschränken sich auf *Z. candida*<sup>1)</sup>, *Z. rosea*<sup>2)</sup>, *Z. texana*<sup>3)</sup>, *Z. carinata*<sup>4)</sup> und *Z. citrina*<sup>4)</sup>, die im wesentlichen Lycorin, Nerinin, Tazettin, Haemanthamin, Galanthamin und Galanthin enthalten. Zum Vergleich haben wir nunmehr die in Westindien heimische *Z. tubispátha*(ker) Herb. auf ihren Alkaloidgehalt geprüft und durch fraktionierte Kristallisation und Säulenchromatographie neben Lycorin, Nerispin und Powellin ein weiteres Alkaloid der Bruttoformel  $C_{17}H_{17}NO_5$  aufgefunden, für das der Name Tubispacin vorgeschlagen wurde<sup>5)</sup>.

Tubispacin ist eine linksdrehende, nichtphenolische tertiäre Base mit einer Methoxy- und einer Methylendioxy-Gruppe, die nach dem IR-Spektrum an einem aromatischen Ring haften. Das IR-Spektrum deutete ferner auf ein gesättigtes 6-Ringketon und eine weitere Sauerstofffunktion hin, die in einer Epoxid-Gruppierung vorliegen konnte.

Nachdem Abbauprobieren mit  $KMnO_4$  nicht mit dem gewünschten Erfolg verliefen, wurde das Alkaloid einer Reduktion mit Zn-Staub in Essigsäure bei Raumtemperatur unterzogen, die mit guten Ausbeuten zu einer Substanz führte, deren IR-Spektrum auf ein ungesättigtes 6-Ringketon hindeutete. Dagegen fehlte in dem Spektrum die Bande der zweiten Sauerstofffunktion. Dieses Abbauprodukt konnte eindeutig als 3-Dehydro-powellin (III) identifiziert werden. Bei der rückläufigen Reaktion, nämlich der Epoxidierung mit  $H_2O_2$ , wurde ein Sauerstoffatom wieder eingeführt und das IR-Spektrum sowie das UV-Spektrum zeigten deutlich, daß ein  $\alpha,\beta$ -ungesättigtes 6-Ringketon in ein  $\alpha,\beta$ -Epoxy-cyclohexanon-System überführt worden war. Der direkte Vergleich zeigte, daß Tubispacin mit 60proz. Ausbeute entstanden war. Diese Reaktion verläuft sterisch eindeutig, da sicherlich der Angriff des  $OOH^-$  am C-1 stattfindet und damit an einer Stelle, wo die 5,10b-Äthanobrücke den Angriff nicht behindert.

<sup>1)</sup> H.-G. Boit und H. Ehmke, Chem. Ber. 88, 1590 (1955).

<sup>2)</sup> K. Gorter, Bull. Jard. Buitenzorg 31, 352 (1920).

<sup>3)</sup> N. E. Riegler, Am. J. Botan. 28, 702 (1941).

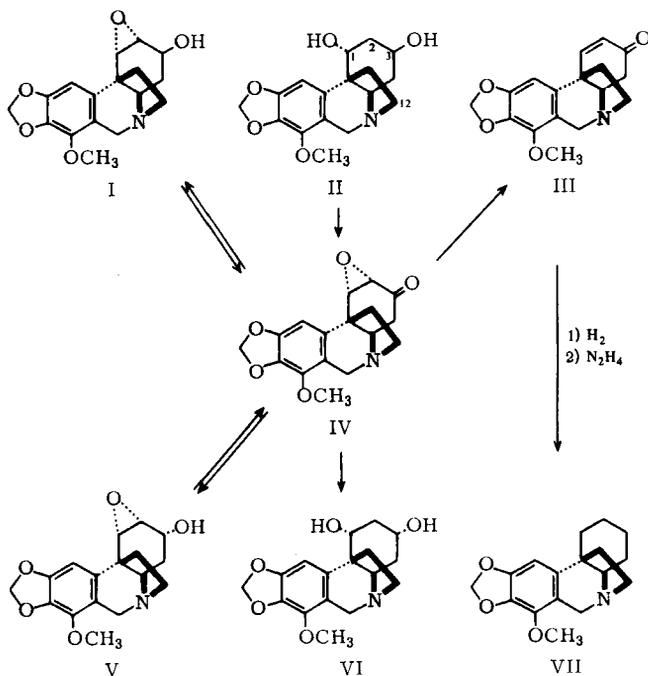
<sup>4)</sup> H.-G. Boit, W. Döpke und W. Stender, Chem. Ber. 90, 2203 (1957).

<sup>5)</sup> W. Döpke, Naturwissenschaften 50, 595 (1963).

Durch diese Reaktion konnte sichergestellt werden, daß das Tubispacin nicht mit dem von *Wildman* beschriebenen „Oxo-crinamidin“<sup>6)</sup> identisch ist, sondern die Epoxidbrücke wahrscheinlich eine andere Konfiguration haben mußte.

Um den Nachweis zu erbringen, daß während des Reaktionsverlaufs keine Änderung in der Ringverknüpfungsart eingetreten war, wurde das erhaltene 3-Dehydro-powellin zunächst hydriert und anschließend einer Wolff-Kishner-Reduktion unterzogen, die glatt zum (+)-Powellan (VII) führte. Damit war die absolute Konfiguration des Ringgerüsts des Tubispacins gesichert und zugleich die Position der Methoxy-Gruppe festgelegt.

Zur weiteren Aufklärung der Substitutionsverhältnisse am Ring C wurde das Tubispacin einer Reduktion mit  $\text{NaBH}_4$  unterworfen. Hierbei konnten die zwei erwarteten epimeren Komponenten I (Epiepoxypowellin) und V (Epoxpowellin) isoliert werden, die mit  $\text{MnO}_2$ <sup>7)</sup> leicht wieder in Tubispacin zurückoxydiert werden konnten. Damit war sicher, daß die beiden Hydroxyverbindungen am C-3 epimer sein mußten. Bei Verwendung von  $\text{LiAlH}_4$  für diese Reduktion waren zwei Diole (II und VI) zu erwarten. Die Perjodsäuretitration bei beiden Basen ergab jedoch keinen Anhaltspunkt für das Vorliegen eines vicinalen Glykols, so daß die C-2/O-Bindung gelöst sein mußte. Durch die Bildung eines O,O'-Carbonates, das eine starke Bande bei  $1748\text{ cm}^{-1}$  im Spektrum zeigte, konnte das Diol VI als ein cis-



<sup>6)</sup> *H. M. Fales* und *W. C. Wildman*, *J. org. Chemistry* 26, 181 (1961).

<sup>7)</sup> *J. Altenburrow* et al., *J. chem. Soc. (London)* 1952, 1094.

1,3-Diol charakterisiert werden, das sich zudem als identisch mit dem Alkaloid Nerbowdin erwies<sup>8)</sup>.

Wenn also durch die Reduktion keine Epimerisierung am C-1/OH eingetreten ist, muß das Diol II als trans-Diol vorliegen und beide Diole sich lediglich durch die Konfiguration der OH-Gruppe am C-3 unterscheiden.

Nach diesen Befunden kommt dem Tubispacin somit die Konstitution IV zu, bei der, ebenso wie bei den anderen Amaryllidaceen-Alkaloiden, die sich vom Ringgerüst des 5,10b-Äthanophenanthridins ableiten lassen, eine trans-Verknüpfung der Ringe B : C vorliegt. Damit gibt die aufgezeichnete Formel zugleich die absolute Konfiguration wieder.

### Beschreibung der Versuche

Die Aufarbeitung des Pflanzenmaterials und die Isolierung der Alkaloide erfolgte nach der in früheren Mitt. gegebenen Vorschrift. Die Schmp. wurden auf dem Mikroschmp.-gerät nach *Kofler* bestimmt und sind nicht korrigiert.

Die Säulenchromatogramme wurden nach der Durchlaufmethode an schwach basischem  $\text{Al}_2\text{O}_3$  durchgeführt, die UV-Messungen mit einem Beckman DK 24 und die IR-Spektren mit einem Zeiss-UR-10-Gerät.

Tubispacin kristallisiert aus Aceton in feinen Prismen, die bei 197—199° schmelzen.  $[\alpha]_D^{24} = 145^\circ$  (c = 0,2, Chlf.).

$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_5$ (315,3)	Ber.: C 64,75	H 5,43	N 4,44
	Gef.: C 64,80	H 5,48	N 4,40

Das IR-Spektrum in Chloroform zeigt starke Banden bei  $1709\text{ cm}^{-1}$  und  $1613\text{ cm}^{-1}$ . Die Base gibt eine positive Reaktion auf Methylendioxy-Gruppen und löst sich leicht in Chloroform und Methanol, mäßig in Aceton.

### 3-Dehydropowellin aus Tubispacin

Zu einer Lösung von 150 mg Tubispacin in 20 ml 50proz. Essigsäure werden in kleinen Portionen nahezu 3 g Zinkstaub gegeben und 40 Min. bei Raumtemp. aufbewahrt. Nach dem Zusatz von Methanol wird die Lösung filtriert, stark alkalisch gemacht und mit Chloroform erschöpfend extrahiert. Der ölige Rückstand wird an einer Säule aus schwach basischem  $\text{Al}_2\text{O}_3$  chromatographiert; man erhält 90 mg derbe Prismen, die im Gemisch mit authentischem Material keine Schmp.-depression ergeben.

$\bar{\nu} = 1678\text{ cm}^{-1}$  (Chlf.);  $\lambda$  max 280  $\mu$ ,  $\log \epsilon = 3,29$  (Methanol).

$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_4$ (299,3)	Ber.: C 68,21	H 5,73	N 4,68
	Gef.: C 68,16	H 5,68	N 4,71

### Epoxidierung des 3-Dehydropowellins

Zu einer intensiv gerührten Lösung von 200 mg 3-Dehydropowellin in 40 ml 90proz. Äthanol und 400 mg Kaliumcarbonat werden 0,7 ml einer 30proz.  $\text{H}_2\text{O}_2$ -Lösung bei 0° tropfenweise hinzugefügt. Nach 20 Min. wird eine kleine Menge Pd/Kohle eingetragen, um das restliche Peroxid zu zersetzen, die verbliebene Lösung wird eingedampft, mit 2 n  $\text{H}_2\text{SO}_4$  aufgenommen, alkalisiert und mit Chlf. erschöpfend extrahiert. Nach dem Vertreiben des Lösungsmittels verbleiben 340 mg feiner Prismen, die bei 196° schmelzen und sich in Mischschmp. und IR-Spektrum als identisch mit Tubispacin erwiesen.

<sup>8)</sup> R. E. Lyle, E. A. Kiehar, J. R. Crowden und W. C. Wildman, J. Amer. chem. Soc. 82, 2620 (1960).

NaBH<sub>4</sub>-Reduktion des Tubispacins

Eine Lösung von 500 mg Tubispacin in 20 ml Methanol wird bei 0° portionsweise mit 400 mg NaBH<sub>4</sub> in der üblichen Weise reduziert. Nach dem Entfernen des Eisbades wird die Lösung bis auf Raumtemp. erwärmt, mit H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> angesäuert, anschließend stark alkalisiert und mit Chlf. extrahiert. Das nach dem Verdampfen des Lösungsmittels verbleibende Öl wird chromatographiert und liefert bei der Elution mit Benzol/Äthylacetat 50 : 50 190 mg Substanz, die aus Aceton in Rhomboedern kristallisieren und als Epoxy Powellin identifiziert werden konnten. Schmp. 194—195°.

C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>5</sub> (317,3)	Ber.: C 64,34	H 6,04
	Gef.: C 64,29	H 6,09

Bei der weiteren Elution mit Benzol/Äthylacetat 70 : 30 wurden weitere 110 mg Harz erhalten, die durch spektroskopische Untersuchungen als Epiepoxy Powellin identifiziert werden konnten. Versuche, dieses Harz zur Kristallisation zu bringen, waren jedoch erfolglos. Die Rückoxydation beider Hydroxyverbindungen mit MnO<sub>2</sub> lieferte in guter Ausbeute Tubispacin.

MnO<sub>2</sub>-Oxydation des Epoxy- und Epiepoxy Powellins

Je 50 mg der beiden Hydroxyverbindungen wurden in 20 ml Chlf. gelöst und 4 Std. mit 300 mg MnO<sub>2</sub> gerührt. Nach dem Abfiltrieren des Oxydationsmittels und Verdampfen des Chloroforms kristallisieren aus Aceton je 35 mg Tubispacin. Schmp. und Mischschmp. 194—195°.

## Hydrierung des 3-Dehydro-powellins

Man schüttelt 0,1 g 3-Dehydro-powellin in 15 ml 0,1 n HCl bei Raumtemp. mit 40 mg PtO<sub>2</sub> und Wasserstoff, von dem während 40 Min. die berechnete Menge aufgenommen wird. Das nach dem Abfiltrieren des Katalysators mit Ammoniak/Chloroform isolierte Hydrierungsprodukt wird aus Aceton zu 85 mg feinen Prismen umkristallisiert, die bei 165° schmelzen.  $\nu$  1715 cm<sup>-1</sup>;  $\lambda$  max 287 m $\mu$ , log  $\epsilon$  = 3,22.

C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>4</sub> (301,3)	Ber.: C 67,76	H 6,36	N 4,65
	Gef.: C 67,65	H 6,34	N 4,61

## Wolff-Kishner-Reduktion des 3-Dehydro-dihydro-powellins

Zu einer Lösung von 1,50 g KOH in 10 ml Äthylenglykol und 4 ml 85proz. Hydrazinhydrat werden 260 mg 3-Dehydro-dihydro-powellin gegeben. Nach dem Erwärmen der Lösung auf 150° wird die Reaktion nach 3 Std. abgebrochen, die Lösung abgekühlt, mit Wasser versetzt und erschöpfend mit Äther extrahiert. Die ätherische Lösung wird nochmals mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der nach dem Verdampfen des Lösungsmittels verbleibende ölige Rückstand wird über das Pikrat, Schmp. 212—213°, gereinigt.

C <sub>23</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>10</sub> (516,5)	Ber.: C 53,49	H 4,68	N 10,85
	Gef.: C 53,30	H 4,65	N 10,71

Die freie Base kristallisiert nach der Chromatographie und längerem Stehen, läßt sich dann sublimieren und schmilzt bei 111—112°.

C <sub>17</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>3</sub> (287,4)	Ber.: C 71,05	H 7,37	N 4,87
	Gef.: C 71,15	H 7,40	N 5,00

Das IR-Spektrum zeigt keine Absorption mehr im Bereich von 1785 cm<sup>-1</sup>.

LiAlH<sub>4</sub>-Reduktion von 3-Dehydro-epoxy-powellin

Eine Lösung von 200 mg 3-Dehydro-epoxy-powellin in 15 ml frisch dest. Tetrahydrofuran wird mit einem Überschuß von LiAlH<sub>4</sub> 5 Std. unter Rückfluß erhitzt. Der nach

dem Zersetzen des überschüssigen  $\text{LiAlH}_4$  mit Äthylacetat verbleibende Rückstand wird mit Chlf. extrahiert, getrocknet und eingedampft. Der Verdampfungsrückstand wird aus Benzol an  $\text{Al}_2\text{O}_3$  chromatographiert; man erhält bei der Elution mit Benzol/Äthylacetat 50 : 50 60 mg Prismen, die aus Aceton kristallisiert werden und bei 230—232° schmelzen.

$\lambda$  max. 287 m $\mu$ ,  $\log \epsilon = 3,21$ .

$\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_5$ (319,4)	Ber.: C 63,93	H 6,63	N 4,39
	Gef.: C 63,89	H 6,64	N 4,37

Das Reduktionsprodukt erwies sich als identisch mit dem Alkaloid Nerbowdin.

Bei der weiteren Elution mit Benzol/Äthylacetat 20 : 80 erhält man 90 mg öliges Epi-nerbowdin, dessen Pikrat bei 160—164° schmilzt.

$\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_{12}$ (548,5)	Ber.: C 50,36	H 4,41
	Gef.: C 50,19	H 4,47

Nerbowdin 0,0'-Carbonat

200 mg Nerbowdin werden in 5 ml Pyridin gelöst, auf 0° abgekühlt, mit Benzol gesättigtem Phosgen versetzt und 24 Std. im Kühlschrank aufbewahrt. Die Lösung wird anschließend auf Eis gegossen, mit  $\text{NaHCO}_3$  neutralisiert und mit Chlf. extrahiert. Der nach dem Verdampfen des Lösungsmittels verbleibende Rückstand wird an  $\text{Al}_2\text{O}_3$  (neutral) chromatographiert und aus Äthylacetat zu derben Prismen umkristallisiert, die bei 247—248° schmelzen.

$\nu$  1748  $\text{cm}^{-1}$  (Chlf.);  $\lambda$  max. 286 m $\mu$ .

$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_6$ (345,3)	Ber.: C 62,60	H 5,55	N 4,06
	Gef.: C 62,27	H 5,49	N 4,12

Anschrift: Dr. W. Döpke, Berlin N 4, Hessische Str. 1/2.

[Ph 180]

2500. H. Bräuniger und A. Koine

## Darstellung von acyclischen Benzazolglykosid-Analoga

### Benzazolglykoside, V<sup>1)</sup>

Aus dem Pharmazeutisch-chemischen Institut der Universität Rostock

(Eingegangen am 21. Dezember 1964)

Die Darstellung von 1-(1'-Benzimidazolyl)- und 1-(1'-Benztriazolyl)-1-methoxy-al-D-galaktose wird beschrieben. Ausgangsprodukte für die Synthesen sind N-Trimethylsilyl-benzimidazol(-benztriazol) und 1-Brom-1-methoxy-al-D-galaktose-pentaacetat.

Alle bisher beschriebenen N-Glykoside der Benzazole (Benzimidazol, Benztriazol<sup>1)</sup> <sup>2)</sup>) sind Derivate cyclischer Halbacetale. Der nachfolgende Verbindungstyp

<sup>1)</sup> III. und IV. Mitt.: H. Bräuniger und A. Koine, Arch. Pharmaz. 298, 641, 644 (1965).

<sup>2)</sup> H. Bräuniger und A. Koine, Arch. Pharmaz. 296, 665, 668 (1963).