

HANS-G. BOIT, HORST EHMKE, SHOJIRO UYEZO und HARUAKI YAJIMA
DIE KONSTITUTION DES PLUVIINS

Aus dem Chemischen Institut der Humboldt-Universität Berlin
 und dem Pharmazeutischen Institut der Universität Osaka
 (Eingegangen am 10. Dezember 1956)

Für Pluviin, ein Alkaloid aus *Narcissus*-Arten und *Lycoris radiata*, wird die Strukturformel VI abgeleitet.

Vor einiger Zeit isolierte der eine von uns (U.) aus Zwiebeln von *Lycoris radiata* Herb. mit geringer Ausbeute ein Alkaloid vom Schmp. 225°, das bereits in einer 1937 erschienenen Dissertation von S. ISHIWATA erwähnt worden war. Ein kürzlich vorgenommener Vergleich dieser Base, die als Lycoranolin bezeichnet werden sollte, mit dem in mehreren Garten-Varietäten von *Narcissus pseudonarcissus* und *N. incomparabilis* aufgefundenen Pluviin¹⁾ ergab, daß beide Präparate identisch sind, und es stellte sich heraus, daß die inzwischen in Osaka und in Berlin unabhängig voneinander vorgenommenen Versuche zur Aufklärung der Struktur des Alkaloids zu den gleichen Ergebnissen geführt hatten. Wir sind daher übereingekommen, diese in einer gemeinsamen Mitteilung zu veröffentlichen.

Pluviin ist eine tertiäre Base der Zusammensetzung $C_{17}H_{21}O_3N$ mit einer hydrabaren Doppelbindung und 2 Methoxy-Gruppen. Das dritte Sauerstoffatom liegt als sekundäre alkoholische Gruppe vor, wie aus der Bildung eines *O*-Acetyl-Derivates und der Anwesenheit einer Bande bei 2.84μ im IR-Spektrum hervorgeht. Weiterhin zeigt der Abbau mit Kaliumpermanganat zu Metahemipinsäure, daß sich die Methoxy-Gruppen in den Positionen 4 und 5 an einem 1,2-disubstituierten Benzolkern befinden.

Für Pluviin war danach als mögliche Struktur die eines Dimethoxy-Analogons (VI) des Caranins (IV)²⁾ in Betracht zu ziehen, und es lag nahe, das Alkaloid nach der beim Caranin bewährten Methode³⁾ mit Benzophenon und Kalium-tert.-butylat zu oxydieren. Dabei wurde ein rotes Phenolbetain $C_{17}H_{15}O_3N$ erhalten, dem zweifellos die Struktur I zukommt, da sein UV-Spektrum (Abbild. 1, Kurve I) dem des aus Caranin gewonnenen Betains II (Kurve II) sehr ähnlich ist, jedoch von dem der isomeren Verbindung III³⁾ (Kurve III) erheblich abweicht. In salzsaurer Lösung bildet I ein gelbes Hydrochlorid (Ia), dessen Spektrum (Abbild. 2, Kurve Ia) eine entsprechende Übereinstimmung mit dem von II-Hydrochlorid (Kurve IIa), nicht aber mit dem von III-Hydrochlorid (Kurve IIIa) zeigt.

Daß im Pluviin das gleiche Grundgerüst vorliegt wie im Caranin und im Lycorin (V), konnte noch auf einem anderen Wege bewiesen werden. Nachdem Untersuchungen im Laboratorium von Osaka ergeben hatten, daß beim Erhitzen von Lycorin mit Acetanhydrid neben Diacetyl-lycorin ein in Chloroform unlösliches Produkt entsteht, dessen Hydrochlorid mit demjenigen von III identisch ist, wurde Pluviin unter den gleichen Bedingungen acetyliert und auch hierbei neben Acetyl-pluviin ein chloro-

1) H.-G. BOIT und H. EHMKE, Chem. Ber. **89**, 163 [1956].

2) E. W. WARNOFF und W. C. WILDMAN, Chem. and Ind. **1956**, 348.

3) H. M. FALES, E. W. WARNOFF und W. C. WILDMAN, J. Amer. chem. Soc. **77**, 5885 [1955].

form-unlöslicher Stoff erhalten, der in salzsaurer Lösung ein krist. Hydrochlorid $C_{17}H_{16}O_2NCl$ bildete. Bei diesem handelte es sich offenbar um Anhydro-methylpseudo-dolycorinium-chlorid (VII), da es sich durch Kaliumhexacyanoferrat(III) zu dem bekannten Phenanthridon-Derivat VIII⁴⁾ oxydieren ließ und umgekehrt aus VIII, welches aus dem Methylenedioxy-Analogon XI⁵⁾ durch aufeinanderfolgende Entmethylierung und Methylierung dargestellt wurde, durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid und anschließende Dehydrierung des gebildeten Anhydro-methylpseudo-dolycorins (X)⁴⁾ mit Luftsauerstoff in wäßrig-methanolischer Salzsäure erhalten werden konnte.

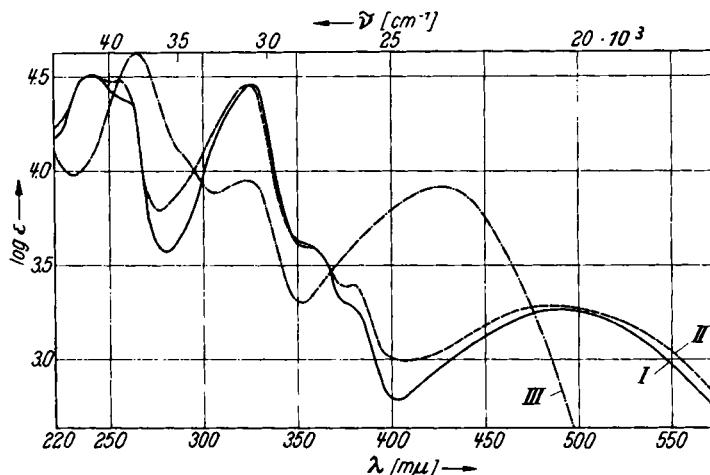


Abbildung 1. UV-Spektren der Phenolbetaine I, II und III (in Pufferlösung, pH 10)

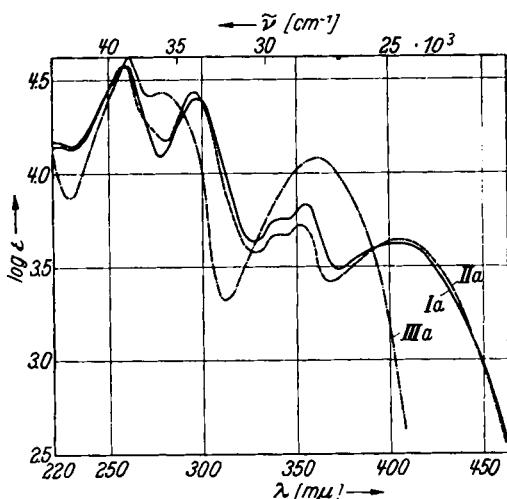


Abbildung 2. UV-Spektren der Hydrochloride Ia, IIa und IIIa von I, II und III (in 0.1 n HCl)

Damit ist die Struktur des Pluviins bis auf die Lage der Doppelbindung bestimmt. Diese kann nach dem UV-Spektrum (Abbildung 3, Kurve VI) nicht konjugiert zum aromatischen Ring sein und wegen der Stabilität des Pluviins gegen Mangandioxyd und nach dem IR-Spektrum des Pluviin-perchlorats auch nicht in einer Allylalkohol- oder

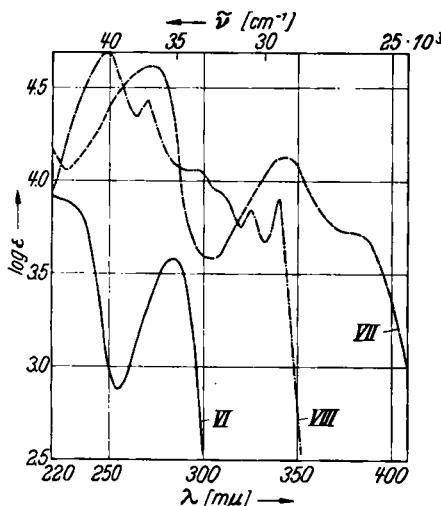
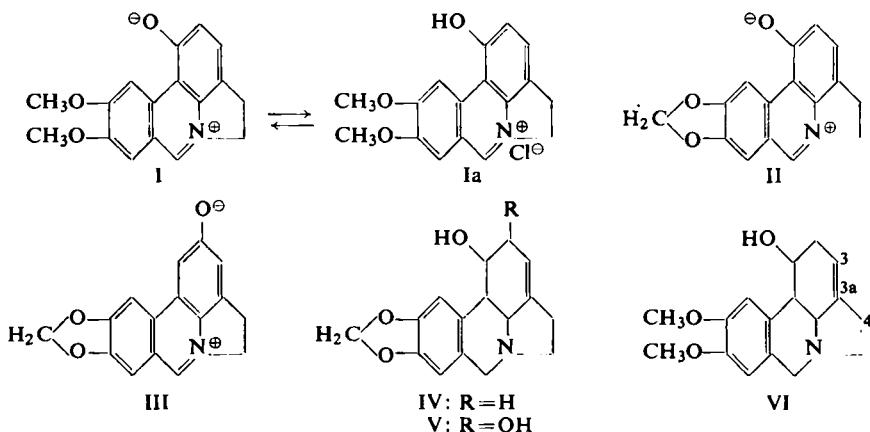
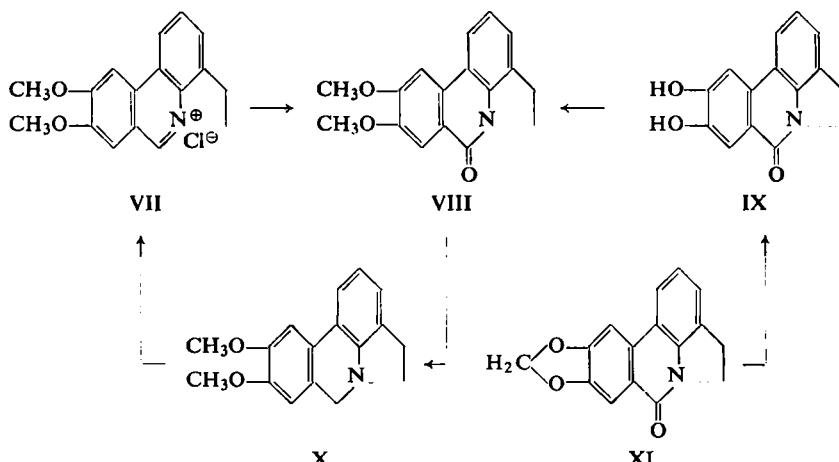


Abbildung 3. UV-Spektren von Pluvin (VI) (in Äthanol), Anhydro-methylpseudolycorinium-chlorid (VII) (in Wasser) und des Phenanthridons VIII (in Äthanol)



in einer Vinylamin-Gruppierung vorliegen. Da weiterhin eine 3a.4-Doppelbindung auf Grund der Beständigkeit des Alkaloids gegen heiße alkoholische Schwefelsäure wenig wahrscheinlich ist, bleibt als einzige Möglichkeit die 3.3a-Position, entsprechend der Strukturformel VI für Pluvin.

4) H. M. FALES, L. D. GIUFFRIDA und W. C. WILDMAN, J. Amer. chem. Soc. **78**, 4145 [1956].
 5) L. G. HUMBER, H. KONDO, K. KOTERA, S. TAKAGI, K. TAKEDA, W. I. TAYLOR, B. R. THOMAS, Y. TSUDA, K. TSUKAMOTO, S. UYEZO, H. YAJIMA und N. YANAIHARA, J. chem. Soc. [London] **1954**, 4622.



Über die im Laboratorium von Osaka gelungene Umwandlung von Tetrahydrohomolycorin in Pluviin und die Isolierung eines als Norpluviin bezeichneten *O*-Desmethyl-pluviins (Schmp. 274–275°) aus *Lycoris radiata* wird an anderer Stelle berichtet werden.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Isolierung von Pluviin aus Zwiebeln von Lycoris radiata: Man schüttelt die aus der sauren Lösung der Gesamtalkaloide mit Kaliumcarbonat freigesetzten Basen mit Chloroform aus, wobei sich Lycorin an der Grenzfläche abscheidet, dampft die mit verd. Natronlauge gewaschene Chloroform-Lösung ein, nimmt den Rückstand in verd. Salzsäure auf, macht mit Kaliumcarbonat schwach alkalisch und extrahiert mit Äthylacetat, um Tazettin zu entfernen. Die wäßr. Lösung wird mit überschüss. Kaliumcarbonat versetzt, zunächst mit Äther ausgeschüttelt, der Lycorenin aufnimmt, und danach erschöpfend mit Chloroform extrahiert. Der Rückstand der Chloroform-Lösung liefert beim Verrühren mit Aceton ein krist. Gemisch von Lycorenin und Pluviin, aus dem durch Umkristallisieren aus Äthanol die Hauptmenge des Lycorenins abgetrennt wird. Die in der alkohol. Mutterlauge verbliebenen Basen chromatographiert man aus Chloroform-Lösung an Aluminiumoxyd und eluiert mit Chloroform nacheinander rohes Pluviin und Lycorenin.

Pluviin schmilzt nach wiederholtem Umkristallisieren aus Methanol bei 225–227°; Misch-Schmp. mit einem aus *Narcissus incomparabilis* gewonnenen Präparat (225°) ebenso. $[\alpha]_D^{21}$: –151° ($c = 0.42$, in Chloroform) (Lit.¹⁾: –140°; $[\alpha]_D^{24}$: –170.5° ($c = 0.18$, in Äthanol). Das UV-Spektrum zeigt ein Maximum bei 282 m μ . ($\log \epsilon$ 3.59).

C₁₇H₂₁O₃N (287.4) Ber. C 71.05 H 7.36 N 4.87 2OCH₃ 21.60
Gef. C 71.20 H 7.46 N 5.02 2OCH₃ 21.82 N-CH₃ 0

Bei der Mikro-Hydrierung mit Platinoxyd in 0.1 n HCl wird annähernd 1 Mol. Wasserstoff verbraucht.

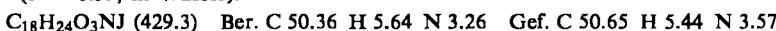
Pluviin wird nach 15stdg. Einwirkung von Mangandioxyd auf seine Chloroform-Lösung bei Raumtemp. sowie nach 4stdg. Erhitzen mit 10-proz. äthanol. Schwefelsäure unter Rückfluß oder mit überschüss. Natriumäthylat in sek.-Amylalkohol auf 170° im wesentlichen unverändert zurückgewonnen.

Pluviin-hydrojodid: Schmp. 237° (Zers.) (aus Wasser) (Lit.¹⁾: 230°.

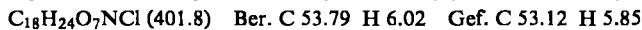


Pluviin-perchlorat: Schmp. 258° (Zers.) (aus Wasser) (Lit.¹⁾: 260°.

Pluviin-jodmethylat: Schmp. 259—261° (Zers.) (aus Methanol) (Lit.¹⁾: 260—261°); $[\alpha]_D^{23}$: —129° ($c = 0.39$, in Wasser).

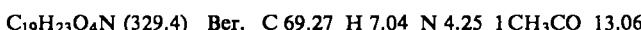


Pluviin-methoperchlorat: Schmp. 239—241° (aus Wasser) (Lit.¹⁾: 237—238°.



Acetyl-pluviin: a) Man beläßt 25 mg *Pluviin* mit 0.5 ccm *Acetanhydrid* und 1 ccm Pyridin 2 Tage bei Raumtemp., löst den nach dem Eindampfen i. Vak. erhaltenen Rückstand in Wasser, macht in der Kälte ammoniakalisch und schüttelt mit Chloroform aus. Das von diesem aufgenommene *Acetyl-pluviin* kristallisiert aus Methanol oder Äthanol in 25 mg Prismen vom Schmp. 184°.

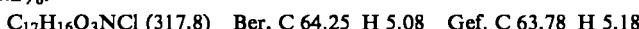
b) Man erhitzt 60 mg *Pluviin* mit 2 ccm *Acetanhydrid* 2 1/2 Stdn. auf dem Wasserbad, löst den nach dem Eindampfen des mit Wasser verdünnten Reaktionsgemisches i. Vak. verbleibenden Rückstand in verd. Salzsäure, macht ammoniakalisch und schüttelt mit Chloroform aus, wobei sich an der Grenzfläche 17 mg der weiter unten beschriebenen Substanz abscheiden. Aus der Chloroform-Lösung werden wie nach a) 33 mg *Acetyl-pluviin* isoliert.



Acetyl-pluviin nimmt bei der Hydrierung mit Platinoxyd in 0.1 n HCl 1 Mol. Wasserstoff auf.

Abbau zu Metahemipinsäure: Man läßt in die mit Kalilauge auf $p\text{H}$ 7.5 gebrachte Lösung von 0.2 g *Pluviin* in verd. Schwefelsäure bei 20—40° unter Röhren ungefähr 100 ccm 1-proz. währ. Kaliumpermanganat-Lösung eintropfen, bis deren Farbe bestehen bleibt, bringt den Manganschlamm durch Einleiten von Schwefeldioxyd in Lösung, säuert an, perforiert mit Äther, versetzt dessen Verdampfungsrückstand mit ammoniakal. Calciumchlorid-Lösung, filtriert und extrahiert nach dem Ansäuern erneut mit Äther. Der Rückstand der Äther-Lösung wird nach der Sublimation i. Hochvak. mit währ. Äthylamin-Lösung eingedampft, erneut sublimiert und aus Äthanol zu 13 mg Nadeln umkristallisiert, die für sich und im Gemisch mit Metahemipinsäure-Äthylimid (aus Galanthin auf dem gleichen Wege dargestellt) bei 229° schmelzen.

Phenolbetalin I und Chlorid Ia: Man erhitzt 0.1 g *Pluviin* und 0.3 g Benzophenon mit der Lösung von 60 mg Kalium in 4 ccm tert.-Butylalkohol im Stickstoffstrom 6 Stdn. unter Rückfluß, säuert das erkalte Reaktionsgemisch mit Salzsäure an, dampft i. Vak. ein, löst den Rückstand in wenig Wasser und macht ammoniakalisch, wobei sich das Phenolbetalin als dunkelrote krist. Masse abscheidet. Man löst es nach dem Waschen mit Chloroform in wenig Äthanol und wandelt es durch Zusatz von konz. Salzsäure in das Hydrochlorid um (40 mg), welches aus Äthanol in gelben, bis 300° nicht schmelzenden Nadeln kristallisiert. Das UV-Spektrum des Salzes in 0.1 n HCl zeigt Maxima bei 260 m μ ($\log \epsilon$ 4.57), 295 m μ (4.39), 340 m μ (3.76; Schulter), 355 m μ (3.84) und 400 m μ (3.62). Verlust bei 100° i. Hochvak. 10.1%; ber. für 2 H₂O 10.2%.



Das aus dem Chlorid durch währ. Ammoniak freigesetzte Betain bildet dunkelrote Nadeln ohne Schmp. bis 300°, die beim Trocknen fast schwarz werden, bei nachfolgendem Aufbewahren an der Luft aber ihre ursprüngliche Farbe wieder annehmen. Das UV-Spektrum in Pufferlösung vom $p\text{H}$ 10 zeigt Maxima bei 240 m μ ($\log \epsilon$ 4.49), 325 m μ (4.46), 360 m μ (3.58), 380 m μ (3.27; Schulter) und 490 m μ (3.26).

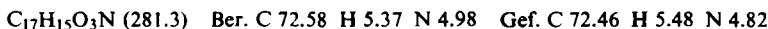
Anhydro-methylpseudolyconium-chlorid (VII): a) Die bei der Darstellung von Acetyl-pluviin nach b) erhaltenen 17 mg Nebenprodukt löst man in verd. Salzsäure und engt die Lösung ein, wobei sich blaßgelbe Nadeln abscheiden, die nach dem Umkristallisieren aus Wasser bei 225° (Zers.) schmelzen.

b) Die Lösung von 0.1 g *Anhydro-methylpseudolyconin (X; s. u.)* in 5 ccm Methanol und 5 ccm 15-proz. Salzsäure scheidet beim Durchleiten eines Luftstromes 60 mg Nadeln ab, die nach dem Umkristallisieren aus Wasser für sich und im Gemisch mit dem nach a) dargestellten Präparat bei 225° (Zers.) schmelzen. Die UV-Spektren beider Präparate (in Wasser) sind identisch und zeigen Maxima bei 270 m μ (log ε 4.62) und 345 m μ (4.13). Das getrocknete Salz ist hygroskopisch.



6.7-Dimethoxy-pyrrolino-[3'.2'.1':1.10a,10]-phenanthridon (VIII): a) Man erhitzt 8 mg *VII* (aus Pluviin) in wenig Wasser mit 20 mg Kaliumhexacyanoferrat(III) und 20 mg Kaliumhydroxyd 30 Min. auf dem Dampfbad, extrahiert den gebildeten voluminösen Niederschlag mit Chloroform, wäscht dieses mit 5-proz. Salzsäure und mit 5-proz. Natriumcarbonat-Lösung und dampft ein, wobei sich 5 mg Nadeln abscheiden, die nach dem Umlösen aus Äthanol-Chloroform für sich und im Gemisch mit dem nach b) dargestellten Präparat bei 271° schmelzen (Lit.⁴⁾: 272 bis 274°).

b) Man kocht 0.8 g *6.7-Methylenedioxy-pyrrolino-[3'.2'.1':1.10a,10]-phenanthridon (XI)*⁵⁾ 3 Stdn. mit 3 g wasserfreiem Aluminiumchlorid in 16 ccm Chlorbenzol, zersetzt das erkalte Reaktionsgemisch mit Eis und destilliert das Lösungsmittel mit Wasserdampf ab. Der braunrote Rückstand wird mit 15-proz. Salzsäure ausgekocht und aus Äthanol unter Zusatz von Aktivkohle zu 0.59 g Nadeln des Phenanthridons *IX* umkristallisiert, die bis 280° nicht schmelzen und blauviolette Eisenchlorid-Reaktion geben. Beim Erwärmen von 0.5 g *IX* in 4-proz. Natronlauge mit 1 g Dimethylsulfat entsteht ein krist. Niederschlag, der in Chloroform aufgenommen und nach dessen Verdampfen aus Äthanol-Chloroform zu 0.49 g *VIII* vom Schmp. 269–271° umkristallisiert wird. UV-Maxima in Äthanol: 250 m μ (log ε 4.71), 270 m μ (4.43), 297 m μ (4.07), 325 m μ (3.84) und 340 m μ (3.91).



Anhydro-methylpseudolyconin (X): Man erhitzt 0.4 g *VIII* mit 0.3 g Lithiumaluminiumhydrid in 35 ccm Tetrahydrofuran 45 Min. auf dem Dampfbad, versetzt das Reaktionsgemisch mit Wasser, filtriert und dampft ein. Der Rückstand kristallisiert aus Äthanol in 0.35 g Nadeln vom Schmp. 174–177° (Lit.⁴⁾: 145° und 260–270° [Kofler-App.]).

