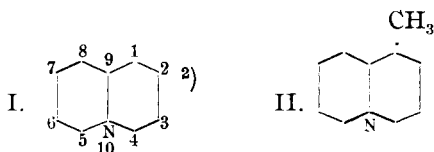


356. K. Winterfeld und F. W. Holschneider: Die Synthese des β -Lupinans (VIII. Mittel. über die Alkaloide der Lupinen).

[Aus d. Pharmazeut. Abteil. d. Chem. Laborat. d. Universität Freiburg i. Br.]
(Eingegangen am 23. Oktober 1933.)

Wie die von uns kürzlich durchgeführte Synthese des Nor-lupinans¹⁾ gezeigt hat, liegt dem Lupinin, $C_{10}H_{19}ON$, dem krystallinen Alkaloid der gelben Lupine, das Ringsystem I zu Grunde. Durch diese Synthese, die einige Zeit später auf ganz ähnlichem Wege von Clemo³⁾ und seinen Mitarbeitern bestätigt wurde, ist die Konstitution des Lupinins bis auf die Stellung der $CH_2.OH$ -Seitenkette festgelegt.



Nach den Arbeiten P. Karrers⁴⁾ kam als Haftstelle für diese Seitenkette das C-Atom 1 mit hoher Wahrscheinlichkeit in Frage. Unsere eigenen Untersuchungen über die Konstitution des Lupinins⁵⁾, insbesondere der Abbau des Lupinans zu Chinolinsäure und β -Methyl-pyridin- α -carbonsäure, bewiesen eindeutig die Haftstelle der Seitenkette an diesem Kohlenstoffatom. Im Anschluß an die Arbeiten von R. Ing⁶⁾ über die Beziehungen der Anagryris-Alkaloide zu den Lupinen-Alkaloiden erörtern jedoch neuerdings Clemo und Raper⁷⁾ die Möglichkeit, daß die Haftstelle der Seitenkette im Lupinin bzw. Lupinan an einem anderen Kohlenstoffatom (C^3) stehe.

Zur endgültigen Klärung der Frage nach der Haftstelle haben wir einen am Kohlenstoffatom 1 methylierten Nor-lupinan-Ring synthetisiert, der sich, wie aus unseren weiteren Ausführungen hervorgeht, mit dem „natürlichen“ β -Lupinan (II) identisch erwies. Damit ist der schon früher von uns durch systematischen Abbau erbrachte Beweis der Haftstelle auch auf einem anderen Wege erhärtet worden. α - und β -Lupinan entstehen bei der Hydrierung des Willstätterschen Anhydro-lupinins in einem bestimmten Verhältnis zu einander und sind Stereoisomere. Eine übersichtlich verlaufende Synthese beider oder auch nur eines der Lupinane erbringt somit den Beweis für die Stellung der Methylgruppe im Lupinan und damit auch für die Stellung der alkoholischen Hydroxylgruppe im Lupinin.

Die von uns verwirklichte Synthese des β -Lupinans wurde auf folgendem Wege durchgeführt: Trimethylen-dibromid (III) wurde in den $[\gamma$ -Brom-propyl]-äthyl-äther (IV) übergeführt und dieser mit Methyl- α -pyridyl-

¹⁾ A. 499, 109 ff. [1932].

²⁾ Die Nummerierung der einzelnen Kohlenstoffatome entspricht der in den „Lit.-Reg. d. organ. Chemie“, Bd. III, S. (53) für das Chinolizin vorgeschlagenen.

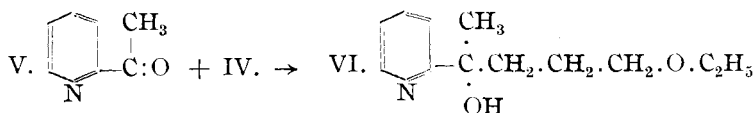
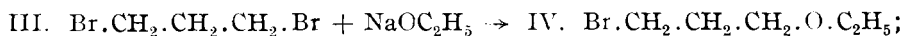
³⁾ Journ. chem. Soc. London 1932, 2959. ⁴⁾ Helv. chim. Acta 11, 1062 [1928].

⁵⁾ K. Winterfeld u. F. W. Holschneider, B. 64, 137ff. [1931].

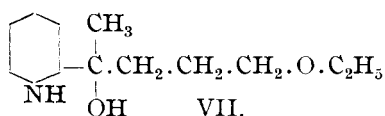
⁶⁾ Journ. chem. Soc. London 1933, 504.

⁷⁾ Journ. chem. Soc. London 1933, 644.

keton (V) nach Grignard zur Umsetzung gebracht. Das α -Pyridyl- $[\omega$ -äthoxy-propyl]-methyl-carbinol (VI), eine schwach gelblich gefärbte Flüssig-



keit, siedete bei 142–144° (11 mm). Bei der katalytischen Hydrierung in Alkohol nahm das Pyridyl-carbinol-Chlorhydrat glatt die drei Doppelbin-



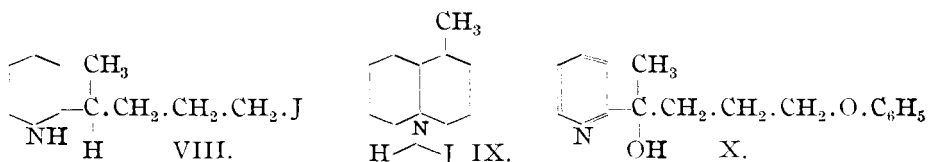
dungen entsprechende Menge Wasserstoff auf und lieferte in fast theoretischer Ausbeute das erwartete α -Piperidyl- $[\omega$ -äthoxy-propyl]-methyl-carbinol (VII), ein farbloses Öl vom Sdp.₁₀₋₅ 152–153°. Der

nächste Schritt, die Verseifung des Äthers, wurde in der Weise vorgenommen, daß man das Piperidyl-carbinol (VII) mit überschüssiger Jodwasserstoffsäure 4 Stdn. zum leichten Sieden erhitzte. Alsdann waren etwa 87% des Äthers verseift.

Das jodwasserstoffsäure Reaktionsprodukt, ein dunkles, schweres Öl, wurde stark alkalisch gemacht und mit Äther-Chloroform aufgenommen. Aus dem intensiv rot gefärbten Lösungsmittel schieden sich nach einiger Zeit feinkristalline Nadelchen aus, die nach dem Umlösen den Schmp. 261–262° besaßen. Die Untersuchung ergab, daß ein Jodhydrat von der Zusammensetzung C₁₀H₁₉N, HJ vorlag. Die aus dem Salz freigemachte ölige Base besaß den unverkennbaren Geruch des Lupinans und erwies sich gegen Kaliumpermanganat beständig. Die Base lieferte ein gut kristallisiertes Pikrat vom Schmp. 163° und ein Goldsalz vom Schmp. 143–144°. Die Schmelzpunkte dieser beiden Salze stimmten mit denen der entsprechenden Salze von β -Lupinan überein. Auch die Misch-Schmelzpunkte ergaben keine Depression. Das aus der Chloroform-Äther-Lösung in feinen Nadelchen ausgeschiedene Jodhydrat war demnach reines β -Lupinan-Jodhydrat. Die vom Jodhydrat abgetrennte Äther-Chloroform-Lösung hinterließ einen zähflüssigen Rückstand, der in alkohol. Lösung mit überschüssigem Natriumäthylat kurze Zeit erwärmt wurde. Die Aufarbeitung des Reaktionsproduktes führte zu einer rotgefärbten, öligen Base von ebenfalls lupinanartigem Geruch. Auch sie war gegen Permanganat beständig und erwies sich außerdem halogen-frei. Die mit Hilfe der Wasserdampf-Destillation gereinigte Base war farblos und siedete bei 76–77° (11.5 mm). Sie hatte die Zusammensetzung C₁₀H₁₉N. Ihr Pikrat besaß den Schmp. 163°, das Goldsalz den Schmp. 142–143°. Auch hier ergaben die Misch-Schmelzpunkte mit den entsprechenden Salzen des β -Lupinans keine Depression.

Neben der Verseifung findet, wie sich voraussehen läßt, ein Ersatz der beiden alkoholischen Hydroxylgruppen in der Seitenkette durch Halogen statt. Infolge seiner leichteren Beweglichkeit wird das am tertiären Kohlenstoff befindliche Halogen beim Erhitzen in Form von Jodwasserstoffsäure wieder abgespalten und gleichzeitig die entstandene Doppelbindung abgesättigt. Nur so ist die Bildung des [4-Jod-1-methyl-butyl]- α -piperidins

(VIII) zu erklären, das sich dann beim Stehen des Lösungsgemisches unter Ringschluß als Jodhydrat des β -Lupinans (IX) abscheidet.



Hervorzuheben und für eine spätere Deutung der Isomerie-Verhältnisse wichtig, ist die Tatsache, daß von den beiden isomeren Lupinanen ausschließlich nur das β -Lupinan erhalten wurde. Allem Anschein nach ist bei dem unter sehr milden Bedingungen stattfindenden Ringschluß die β -Lupinan-Form die allein begünstigte und auch die stabilere. Mit letzterer Annahme stimmt überein, daß bei der Jodwasserstoffsäure-Spaltung des optisch aktiven und racemischen Lupanins von uns stets nur das β -Lupinan gefaßt wurde.

Analog dem α -Pyridyl- $[\omega$ -äthoxy-propyl]-methyl-carbinol (VI) haben wir durch Grignardierung des Methyl- α -pyridyl-ketons mit $[\gamma$ -Brom-propyl]-phenyl-äther das entsprechende α -Pyridyl- ω -phenoxy-carbinol X herzustellen versucht. Hierbei erhielten wir jedoch fast ausschließlich 1,6-Diphenoxy-hexan (Schmp. 83°) neben unverändertem α -Pyridyl-methyl-keton.

Versuche, das Piperidyl-carbinol VII mit Phosphorpentabromid zu verseifen, führten ebenfalls zu einer Base von lupinan-ähnlichem Geruch. Jedoch mit wesentlich geringerer Ausbeute, als dies bei der Jodwasserstoff-Einwirkung der Fall war.

Beschreibung der Versuche.

α -Pyridyl- $[\omega$ -äthoxy-propyl]-methyl-carbinol (VI).

Eine ätherische Grignard-Lösung aus 16,5 g $[\gamma$ -Brom-propyl]-äthyl-äther und 2,4 g Magnesium-Spänen wurde langsam, unter ständigem Schütteln und Kühlen mit einer absolut-ätherischen Lösung von 3 g α -Pyridyl-methyl-keton versetzt. Jeder Tropfen der Lösung der Keto-base rief unter geringer Erwärmung einen gelb-grünen, flockigen Niederschlag hervor, der sich anfänglich wieder löste. Nach völliger Zugabe der Keton-Lösung hatte sich eine graugrüne Masse abgeschieden. Die überstehende Äther-Lösung war leicht gelb gefärbt. Zur Vervollständigung der Reaktion wurde noch ungefähr $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ Stde. zum Sieden erwärmt und das Reaktionsgemisch sich selbst überlassen. Sodann wurde das Gemisch unter Eiskühlung mit verd. Chlorammonium-Lösung und Eis-Stückchen versetzt. Der dunkel gefärbte Niederschlag ging hierbei langsam in Lösung. Nach Zugabe von konz. Ammoniak und überschüssigem, festem Ammoniumchlorid wurde die Äther-Schicht abgegossen und wiederholt mit Chloroform ausgeschüttelt. Äther- und Chloroform-Lösung wurden vereint und über K_2CO_3 getrocknet. Nach Entfernung der Lösungsmittel wurde der rotgefärbte, flüssige Rückstand im Vakuum fraktioniert. Unter 12—13 mm destillierte zunächst bei 70° noch unveränderter $[\gamma$ -Brom-propyl]-äthyl-äther neben wenig α -Pyridyl-methyl-keton und bei 103° der letzte Teil der unveränderten Keto-base über. Die nachfolgende Fraktion, eine gelb gefärbte, dicke Flüssigkeit vom

Sdp.₁₀ 116—120° wurde abgetrennt und nochmals gesondert destilliert. Hierbei ging die Hauptmenge als gelblich gefärbte Flüssigkeit bei 11 mm und 142—144° über. Das ölige Destillat (1.2 g nach 2-maliger Destillation) erwies sich gegen Permanganat beständig und stellte den gesuchten Alkohol dar.

Bei einem weiteren Versuch wurden bei Anwendung von 8.2 g Keton, 35.0 g Brompropyl-äthyl-äther, 5.1 g Mg-Spänen und Äther bei nachfolgender Destillation 8.2 g des höher siedenden Anteils (Sdp.₁₁ 138—145°) gewonnen, der bei nochmaliger Destillation den gleichen Siedepunkt wie oben angegeben zeigte.

4.664 mg Subst.: 0.268 ccm N (20°, 740 mm).

C₁₂H₁₉O₂N. Ber. N 6.69. Gef. N 6.52.

Hydrierung des α -Pyridyl-[ω -äthoxy-propyl]-methyl-carbinols.

Der Alkohol wurde in Salzsäure gelöst, auf dem Dampfbade eingeeengt, das ölige salzsaure Salz von überschüssiger Chlorwasserstoffsäure über Ätzkali und Chlorcalcium möglichst befreit und getrocknet. Alsdann wurde das Salz in absol. Alkohol gelöst und nach Zugabe von PtO₂-Pt-Schwarz bis zur Sättigung hydriert. 2 g Chlorhydrat verbrauchten innerhalb 2 Stdn. 556 ccm H₂ (ber. 547.2 ccm). Nach Entfernung des Katalysators wurde das klare Filtrat mit Wasser verdünnt und unter vermindertem Druck weitgehend eingeeengt; alsdann wurde mit 50-proz. Kalilauge versetzt und die freie Base erschöpfend mit Chloroform ausgeschüttelt. Nach Entfernung des Lösungsmittels verblieb ein hellgelbes Öl, das bei anschließender Destillation in fast quantitativer Ausbeute die erwartete Piperidin-Base (VII) darstellte. Sie bildete ein farbloses, schwer flüssiges Öl von amin-ähnlichem Geruch. Sdp_{12.5} 152—153°.

2.948 mg Subst.: 7.25 mg CO₂, 3.06 g H₂O. — 4.240 mg Subst.: 0.252 ccm N (24°, 740 mm). — 4.005 mg Subst.: 4.245 mg AgJ.

C₁₂H₂₅O₂N₂. Ber. C 66.93, H 11.71, N 6.50, C₂H₅O 20.90.

Gef. „ 67.07, „ 11.61, „ 6.65, „ 20.33.

5.5 g α -Piperidyl-[ω -äthoxy-propyl]-methyl-carbinol wurden in 50 ccm Jodwasserstoffsäure ($d = 1.82$) gelöst. Die Lösung wurde zum leichten Sieden erhitzt, die dabei sich entwickelnden Jodäthyl-Dämpfe passierten zunächst eine wäßrige Aufschlammung von rotem Phosphor und dann eine alkohol. Silbernitrat-Lösung. Der Beginn der Reaktion ist leicht an der Abscheidung des Silber-Doppelsalzes zu erkennen und nach etwa 4 Stdn. beendet. Die Menge des abgeschiedenen Doppelsalzes entsprach 5.2 g AgJ (ber. 5.99 g), was etwa einer 86—87-proz. Verseifung entspricht. Beim Verdünnen des jodwasserstoffsäuren Reaktionsgemisches schied sich ein dunkles, schweres Öl ab. Das Gemisch wurde nun mit SO₂-Gas behandelt, ohne daß das schwere Öl hierbei in Lösung ging. Die überstehende, noch gelb gefärbte Lösung wurde für sich unter vermindertem Druck soweit eingeeengt, bis sich eine dunkle Verfärbung der Lösung zeigte, und sodann mit dem zuvor erwähnten, schweren Öl vereinigt. Das Ganze wurde sodann mit 50-proz. Kalilauge unter Kühlung bis zur schwach alkalischen Reaktion versetzt und mit Äther-Chloroform des öfteren ausgezogen. Nach einigem Stehen trübte sich der Äther-Chloroform-Auszug unter Abscheidung feiner, verfilzter Nadelchen, die abgesaugt wurden (A).

Das Filtrat ließ sich weder mit SO_2 noch mit Thiosulfat-Lösung wesentlich entfärben. Nach dem Trocknen über K_2CO_3 wurde das Lösungsgemisch abdestilliert, der rote, zähflüssige Rückstand in absol. Alkohol gelöst, mit überschüssigem Natriumäthylat versetzt und bis zur alkalischen Reaktion gekocht. Nach Zugabe von verd. Salzsäure wurde unter vermindertem Druck eingengt und die nicht basischen Anteile durch Schütteln mit Chloroform entfernt. Durch Zugabe von 50-proz. Kalilauge wurde die Base aus der salzsauren Lösung freigemacht und in Äther aufgenommen. Aus der Äther-Lösung wurde eine immer noch stark rot gefärbte Rohbase von lupinanähnlichem Geruch erhalten. Gegen Kaliumpermanganat erwies sich das Rohprodukt beständig. Die Beilstein-Probe auf Halogen war negativ.

Zur weiteren Reinigung wurde das Roh-Lupinan der Wasserdampf-Destillation unterworfen, wobei eine leicht gelb gefärbte, in Wasser schwer lösliche Base überdestillierte, die nach Zugabe von festem Ätzkali zum Destillat in Äther aufgenommen wurde. Aus der über K_2CO_3 getrockneten Äther-Lösung wurde annähernd 1 g eines fast farblosen Öls gewonnen, das unter $11\frac{1}{2}$ mm bei $76-77^\circ$ destillierte.

3.065 mg Sbst.: 8.81 mg CO_2 , 3.39 mg H_2O . — 4.478 mg Sbst.: 0.374 ccm N (28° , 744 mm).

$\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{N}$. Ber. C 78.36, H 12.50, N 9.14. Gef. C 78.39, H 12.38, N 9.27.

Pikrat: 3.803 mg Sbst.: 0.492 ccm N (22° , 741 mm).

$\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{N}, \text{C}_6\text{H}_2(\text{NO}_2)_3.\text{OH}$. Ber. N 14.66. Gef. N 14.60.

Goldsalz: 11.409 mg Sbst.: 4.524 mg Au.

$\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{N}, \text{HAuCl}_4$. Ber. Au 39.97. Gef. Au 39.66.

Die oben erwähnte, in fein verfilzten Nadeln kristallisierende Substanz (A) wurde nach dem Trocknen in Chloroform gelöst und warm bis zur Trübung mit Benzol versetzt. Alsdann kristallisierten derbe, noch leicht gefärbte Prismen aus, die nach dem Waschen mit Äther und Trocknen den Schmp. $261-262^\circ$ unter Dunkelfärbung zeigten. Die Krystalle lösten sich leicht in Alkohol, wenig dagegen in Chloroform. Sie waren sehr leicht löslich in Wasser und lieferten nach dem Ansäuern mit Salpetersäure einen Niederschlag von Jodsilber. Die Substanz erwies sich als das jodwasserstoffsaure Salz einer Base, die, aus dem Salz freigemacht, sich gegen KMnO_4 beständig zeigte.

4.150 mg Sbst.: 0.185 ccm N (20.50° , 746 mm). — 4.490 mg Sbst.: 3.730 mg AgJ.

$\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{N}, \text{HJ}$. Ber. N 4.98, J 45.14. Gef. N 5.09, J 44.91.

Der zur Umsetzung mit α -Pyridyl-methyl-eton benötigte [γ -Brom-propyl]-phenyl-äther wurde in der bekannten Weise aus Phenol-natrium und Trimethylenbromid dargestellt⁸⁾: Sdp.₁₀ $125-128^\circ$. Zur Bereitung der Grignard-Lösung wurden angewandt: 7.9 g [γ -Brom-propyl]-phenyl-äther, 2 g α -Pyridyl-methyl-eton und 0.9 g Magnesium-Späne. Alsbald trat die Reaktion ein. Gleichzeitig bildete sich in einer verhältnismäßig großen Menge in Äther unlösliches MgBr_2 . Die nachfolgende Zugabe der ätherischen Keton-Lösung rief eine grünlich-gelbe Fällung hervor, die sich zum Teil wieder löste. Nach beendeter Zugabe des Ketons wurde noch $\frac{1}{2}$ Stde. erwärmt und nach 1-tägigem Stehen das Reaktionsgemisch unter Kühlung mit Chlorammonium-Lösung zersetzt, mit konz. Ammoniak alkalisch gemacht und erschöpfend mit Chloroform ausgezogen.

⁸⁾ B. 24, 2632 [1891], 39, 4120 [1906].

Dem Chloroform-Auszug wurden die basischen Anteile mit verd. Salzsäure entzogen. Nach Entfernen des Chloroforms blieb eine braun gefärbte Flüssigkeit zurück, die alsbald krystallisierte. Aus absol. Alkohol umgelöst: farblose Blättchen vom Schmp. 83° (1.6-Diphenoxy-hexan).

Der die basischen Anteile enthaltende salzsaure Auszug wurde ätzalkalisch gemacht und ebenfalls mit Chloroform ausgeschüttelt. Die über K_2CO_3 getrocknete Chloroform-Lösung lieferte 1.65 g unverändertes α -Pyridyl-methyl-keton vom Sdp.₁₀ $72-73^{\circ}$.

1.6 g öliges Chlorhydrat des α -Piperidyl-methyl-[(ω -äthoxypropyl)-carbinols wurden mit 6 g Phosphorpentabromid versetzt. Unter geringer Erwärmung trat alsbald HBr-Entwicklung ein. Sobald die Reaktion nachließ, wurde im Ölbad erwärmt. Bei 60° Außentemperatur war die Gasentwicklung beendet. Das Reaktionsgemisch bildete eine klare, dicke, rotgefärbte Masse. Nunmehr wurde die Außentemperatur auf $180-190^{\circ}$ gesteigert. Bei $80-90^{\circ}$ Innentemperatur trat unter erneuter geringer Gasentwicklung teilweise Verfestigung ein, während von 120° ab sich das Gemisch wieder völlig verflüssigte. Nach dem Erkalten stellte das Reaktionsprodukt eine dunkle, teerige Masse dar. Sie wurde in Eiswasser gelöst, mit Chloroform gewaschen, sodann mit 50-proz. Kalilauge im Überschuß versetzt und die freigemachte Base mit Chloroform aufgenommen. Zur weiteren Reinigung wurde der Chloroform-Lösung die Base wieder mit verd. Bromwasserstoffsäure entzogen. Aus dieser Lösung wurde der basische Anteil mit Ätzkali freigemacht und mit Äther aufgenommen. Die Äther-Lösung hinterließ nach dem Abdestillieren etwa 1 g eines roten Öles, das in wenig absol. Alkohol gelöst und mit überschüssigem Natriumäthylat versetzt wurde. Nach etwa $\frac{3}{4}$ -stdg. Kochen des Gemisches wurde mit verd. Salzsäure aufgenommen, im Vakuum eingeengt, alkalisch gemacht und wieder ausgeäthert. Da die nach der Entfernung des Äthers gewonnene Base noch halogen-haltig war, wurde sie in alkohol. Lösung mit Palladium-Calciumcarbonat (2-proz.) und alkohol. Kalilauge hydriert. Nach Aufarbeitung in der bekannten Weise wurde eine gesättigte Base von lupinan-ähnlichem Geruch erhalten.

Der Freiburger Wissenschaftlichen Gesellschaft und der Notgemeinschaft der Deutschen Wissenschaft sind wir für die Überlassung von Mitteln zu großem Dank verpflichtet.