

CHEMISCHE BERICHTE

Fortsetzung der
BERICHTE DER DEUTSCHEN CHEMISCHEN
GESELLSCHAFT

90. Jahrg. Nr. 5

S. 653—840

FERDINAND BOHLMANN, WOLFGANG WEISE, HANS SANDER,
HANS-GERHARD HANKE und EKKEHARD WINTERFELDT

Lupinen-Alkaloide, V¹⁾

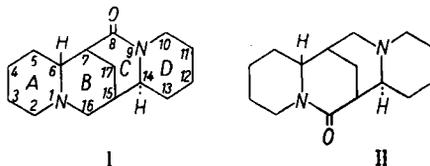
SYNTHESE DES DL-APHYLLINS, DES DL-DESOXY-LUPANOLINS
SOWIE WEITERER VERTRETER UND ABKÖMMLINGE DER
C₁₅-LUPINEN-ALKALOIDE

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Hochschule Braunschweig
(Eingegangen am 15. November 1956)

Es wird die Synthese des DL-Aphyllins — eines Alkaloids aus *Anabasis aphylla* — beschrieben. Ein isomeres Lactam, das identisch ist mit dem Desoxy-lupanolin, sowie die beiden restlichen Isomeren werden ebenfalls dargestellt. Die drei isomeren Sparteine werden auf einem neuen Wege aufgebaut.

In den letzten Jahren sind mehrere Lupinen-Alkaloide synthetisch dargestellt worden²⁾. Auch die Stereochemie des Ringsystems der Alkaloide mit vier kondensierten Ringen ist bezüglich der Konfiguration und Konstellation weitgehend geklärt³⁾. Schlüsselpunkt für die Stereochemie waren die Unterschiede zwischen den beiden isomeren Verbindungen „Oxy-sparteine“ (I) und Aphyllin (II), die beide durch Reduktion in Sparteine übergehen und in einem der mittleren Ringe eine Lactamgruppe enthalten.

Inzwischen wurde die Struktur II für das Aphyllin durch Abbau-Reaktionen erschlossen⁴⁾. Eine Synthese dieses Alkaloids war jedoch bisher nicht durchgeführt worden.



1) I. Mitteil.: F. BOHLMANN, N. OTTAWA und R. KELLER, Liebigs Ann. Chem. **587**, 162 [1954]; II. Mitteil.: F. BOHLMANN, A. ENGLISCH, J. POLITT, H. SANDER und W. WEISE, Chem. Ber. **88**, 1831 [1955]; III. Mitteil.: F. BOHLMANN, A. ENGLISCH, N. OTTAWA, H. SANDER und W. WEISE, Angew. Chem. **67**, 708 [1955]; IV. Mitteil.: F. BOHLMANN, A. ENGLISCH, N. OTTAWA, H. SANDER und W. WEISE, Chem. Ber. **89**, 792 [1956].

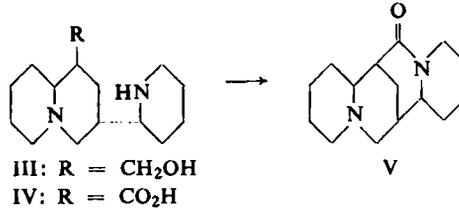
2) a) Lit. bis 1953 s. The Alkaloids, Academic Press, New York 1953, Bd. III, S. 120; b) E. v. TAMELEN und J. BARAN, J. Amer. chem. Soc. **78**, 2913 [1956]; **77**, 1944 [1955]; c) M. CARMACK, B. DOUGLAS, E. MARTIN und H. SUSS, ebenda **77**, 4435 [1955]; d) III. Mitteil.¹⁾; e) G. CLEMO, R. RAPER und J. SEATON, J. chem. Soc. [London] **1956**, 3390.

3) F. GALINOVSKY, P. KNOTH und W. FISCHER, Mh. Chem. **86**, 1014 [1955]; N. J. LEONARD P. D. THOMAS und V. W. GASH, J. Amer. chem. Soc. **77**, 1552 [1955].

4) F. GALINOVSKY und E. JARISCH, Mh. Chem **84**, 195 [1953].

Da wir uns für die Stereochemie dieser und der ringoffenen Derivate der Lupinen-Alkaloide interessierten, haben wir alle vier möglichen Lactam-Racemate aufgebaut. Von diesen war bisher nur das „Oxy-sparteine“ (I) synthetisch dargestellt worden⁵⁾.

Eine eindeutige Synthese dieser Lactame erfordert zunächst die Darstellung sterisch einheitlicher Ausgangsverbindungen. Geeignet hierfür schienen die isomeren Alkohole III:



Durch Oxydation dieser Alkohole III zu den Säuren IV und anschließende Wasserabspaltung sollten alle 4 Racemate vom Typ V darstellbar sein.

Ein Ausgangsmaterial für die Darstellung der Alkohole III ist das Chinolizon (VI)⁵⁾, das auf verschiedenen Wegen in die isomeren Alkohole III übergeführt werden kann.

Die katalytische Hydrierung des Chinolizons liefert den Ester VII⁶⁾, der als Gemisch von Isomeren vorliegt, das bisher nicht aufgetrennt werden konnte. Durch Chromatographie läßt sich nicht vollständig hydrierter Ester (VIIa) und bereits ringgeschlossenes Dilactam abtrennen.

Die Reduktion des Isomerengemisches des Esters VII mit Lithiumalanat liefert ein Gemisch von Alkoholen, aus denen der Alkohol XI_d auskristallisiert; Hauptbestandteil ist allerdings der Alkohol XI_c. Die Trennung der Isomeren gelingt am besten durch Chromatographie; mit Ausnahme von XI_a sind alle Alkohole kristallin. Es treten nur 4 Isomere auf, deren Konfiguration durch die Überführung in die drei Sparteine und die vier Monolactame geklärt werden konnte. Demnach muß man annehmen, daß bei allen Alkoholen die 1.3-ständigen Substituenten in *cis*-Stellung zueinander stehen.

Die Umsetzung der Alkohole mit Bromwasserstoffsäure gibt Bromide, die mit Alkali in die entsprechenden Sparteine übergehen; die Zuordnung ist aus dem Formelschema (S. 655) zu entnehmen.

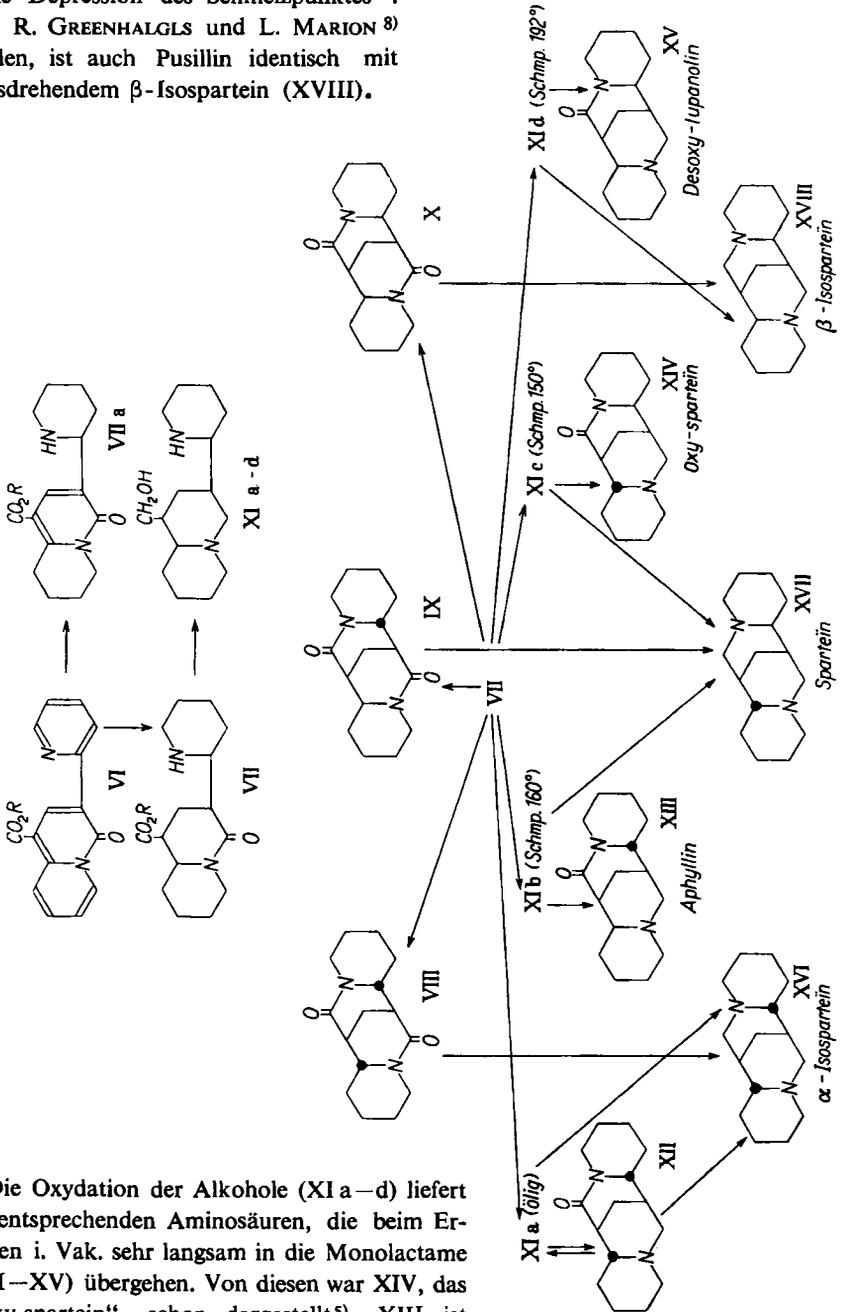
Die drei isomeren Sparteine waren schon früher dargestellt worden²⁾. Die Ausbeuten, ausgehend von den Alkoholen, sind sehr gut. Das linksdrehende β -Isosparteine (XVIII) wurde kürzlich von CARMACK und Mitarbb.²⁾ aus *Lupinus sericeus* Pursh isoliert; diese Pflanze enthält auch das Lupanolin (XIX), das der gleichen Reihe angehört. Das IR-Spektrum des hier dargestellten Präparats deckt sich vollkommen mit dem von CARMACK synthetisch erhaltenen⁷⁾. Auch die Mischung der Pikrate gab

⁵⁾ G. CLEMO, W. MORGAN und R. RAPER, J. chem. Soc. [London] 1936, 1025; 1949, 663.

⁶⁾ F. GALINOVSKY und G. KAINZ, Mh. Chem. 77, 137 [1947]; F. SORM und B. KEIL, Collect. czechoslov. chem. Commun. 13, 544 [1948].

⁷⁾ Wir danken Herrn Prof. M. CARMACK für die Bestimmung des Misch-Schmelzpunktes und für das IR-Spektrum des β -Isosparteins.

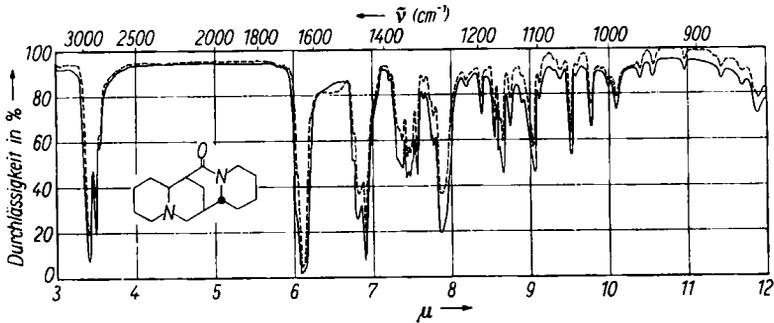
keine Depression des Schmelzpunktes⁷⁾.
Wie R. GREENHALGLS und L. MARION⁸⁾
fanden, ist auch Pusillin identisch mit
linksdrehendem β -Isosparteïn (XVIII).



Die Oxydation der Alkohole (XI a-d) liefert
die entsprechenden Aminosäuren, die beim Er-
hitzen i. Vak. sehr langsam in die Monolactame
(XII-XV) übergehen. Von diesen war XIV, das
„Oxy-sparteïn“, schon dargestellt⁵⁾. XIII ist

⁸⁾ Canad. J. Chem. 34, 456 [1956].

das DL-Aphyllin; das Racemat wurde im Gegensatz zum optisch aktiven Naturstoff kristallin erhalten. Die IR-Spektren von XIII und Aphyllin⁹⁾ sind identisch, so daß damit auch dessen Struktur endgültig sichergestellt sein dürfte (vgl. Abbild. 1). XV ist das Racemat der von B. MOORE und L. MARION¹⁰⁾ erhaltenen Desoxy-Verbin-

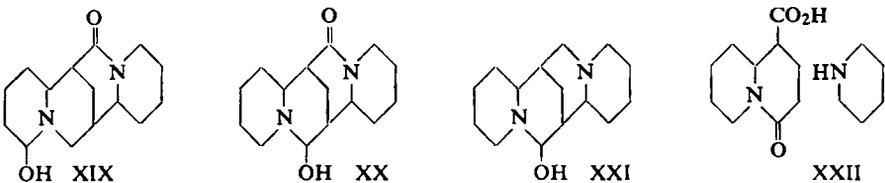


Abbild. 1. IR-Spektrum von natürlichem (—) und synthet. Aphyllin (-----) (XIII) in Tetrachlorkohlenstoff

dung aus Lupanolin (XIX). Auch hier stimmen die IR-Spektren völlig überein¹¹⁾. Wie beim „Oxy-sparteine“ schmilzt das Racemat höher.

Das *trans,trans*-Monolactam (XII) oder dessen Derivate sind bisher nicht in der Natur aufgefunden.

Neben dem Weg vom Ester VII über die Alkohole ist auch der Weg über die Dilactame VIII und IX zur Darstellung der Monolactame XII und XIII brauchbar. Die thermische Alkoholabspaltung aus dem Ester VII gibt ein Gemisch von 3 Dilactamen (VIII–X)^{6,2c)}, von denen VIII als das schwerstlösliche leicht abtrennbar ist. Die Isolierung von IX und X erfordert eine sorgfältige chromatographische Trennung. Die Reduktion der Dilactame liefert die drei bekannten Sparteine, so daß die Zuordnung eindeutig möglich ist^{2c,6)} (s. Schema). Die Verbindung VIII läßt sich mit Lithiumaluminiumhydrid zum Hydroxy-lactam XX reduzieren, das als Aldehydammoniak nicht sehr stabil ist. Die Weiterreduktion führt zum Monolactam XII und schließlich über den Aldehydammoniak XXI zum α -Isosparteine (XVI).



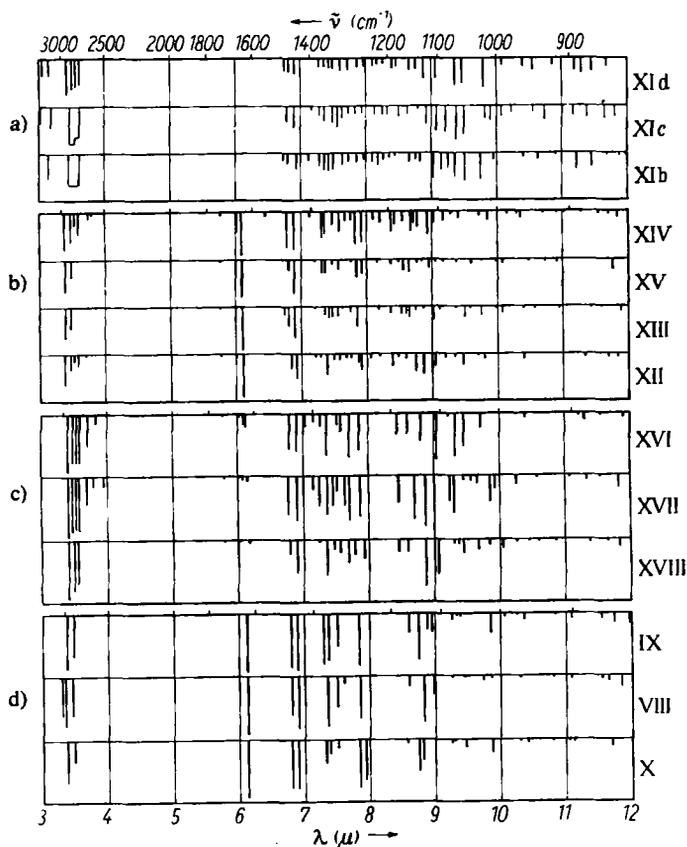
Ausgehend vom Dilactam IX läßt sich das DL-Aphyllin bequemer darstellen als nach dem oben genannten Schema, weil dort der „Aphyllin-alkohol“ (XIb) nur

⁹⁾ Wir danken Frau Prof. PROSKURNINA, Moskau, für das Überlassen von Aphyllin.

¹⁰⁾ Canad. J. Chem. 31, 187 [1953].

¹¹⁾ Herrn Prof. C. MARION danken wir für das IR-Spektrum des Monolactams aus Lupanolin.

schwierig und in relativ kleiner Menge erhalten wird. Da nur Lactamringe, in denen das tertiäre H-Atom *cis*-ständig zur Methylenbrücke steht, mit verdünnter Salzsäure aufspaltbar sind⁴⁾, gelingt es glatt, aus IX die Säure XXII zu erhalten. Die energische Reduktion dieser Verbindung in Tetrahydrofuran mit Lithiumalanat gibt dann den reinen Alkohol XIb, der durch Oxydation und Wasserabspaltung in DL-Aphyllin (XII) übergeführt werden kann.



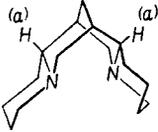
Abbild. 2. a) IR-Spektren der Alkohole XIb, XIc und XIId in Kaliumbromid
 b) IR-Spektren der Monolactame in Tetrachlorkohlenstoff
 c) IR-Spektren der Sparteine in Chloroform
 d) IR-Spektren der Dilactame in Chloroform

In Abbild. 2a sind die Spektren der drei isomeren Alkohole wiedergegeben. Im sog. „Fingerprint“-Gebiet lassen sich für alle Isomeren charakteristische Banden auffinden. Die Spektren der Monolactame sind aus Abbild. 2b zu entnehmen. Auch hier sind in allen Fällen deutliche Unterschiede zu erkennen. Besonders charakteristisch ist die Bandengruppe bei 2800–2700 cm⁻¹, die nur auftritt, wenn ein H-Atom in 6- oder 14-Stellung in einem Ring ohne Lactamgruppe in *cis*-Stellung zur Methylenbrücke steht. Dasselbe kann man bei den drei Sparteinen beobachten (Abbild.2c), so daß die

Struktur dieser Bande bei Konstitutionsaufklärungen wertvoll sein kann. Abbild.2d enthält die IR-Spektren der drei Dilactame; auch hier sind charakteristische Unterschiede zu erkennen.

ZUR KONSTELLATION DER RINGOFFENEN DERIVATE DER C₁₅-LUPINEN-ALKALOIDE

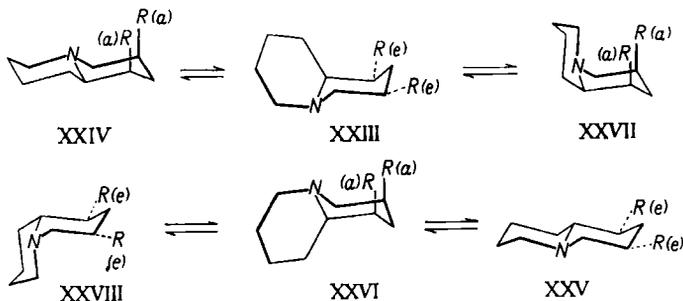
Die Konstellation der drei Sparteine ist durch eine Arbeit von F. GALINOVSKY, P. KNOTH und W. FISCHER^{3,4)} weitgehend sichergestellt. Für das α -Isosparteine (XVI) ist durch Röntgenstrukturanalyse nebenstehende Konstellation ermittelt worden¹²⁾, die nach den Ergebnissen von F. GALINOVSKY in Bezug auf die Ringe B und C auch auf das Spartein zu übertragen ist³⁾.



Damit ergibt sich für das α -Isosparteine eine Konstellation, die bezüglich der Verknüpfungen der Ringe A und B bzw. C und D als *trans,trans*-Verbindung bezeichnet werden kann³⁾. Ein Übergang einer solchen *trans*-Verknüpfung in die *cis*-Verknüpfung, wie sie beim Chinolizidin oder Lupinin beim Durchschwingen des N-Atomes leicht erfolgt¹³⁾, ist hier, durch die Starrheit des Ringsystems bedingt, erschwert, und der Ring B müßte in die ungünstige Boot-Form übergehen.

Wenn man die möglichen Konstellationen der ringoffenen Derivate betrachtet, ist zu berücksichtigen, daß die beiden in 1.3-Stellung befindlichen Substituenten am Ring B *cis*-ständig sein müssen, damit überhaupt ein Ringschluß möglich ist, und man darüber hinaus fordern muß, daß bei der Bildung des Ringes C aus sterischen Gründen beide Substituenten axial stehen.

Die Konfigurationen der beschriebenen Racemate der Alkohole XIa—d lassen sich bezüglich der Ringe A und B in zwei Paare einteilen, die sich jeweils wieder durch die Verknüpfung zum Piperidin-Ring unterscheiden. Für diese beiden Paare ergeben sich bei Annahme von Sessel-Formen für die Ringe A und B folgende Konstellationen¹⁴⁾:



Eine qualitative Abschätzung der Stabilitäten der einzelnen Konstellationen ergibt, daß offenbar XXV die stabilste sein dürfte, da hier die geringste „nicht klassische“ Spannung vorliegt^{15,16)}. Dann folgt XXIII, während XXIV, XXVI, XXVII und

12) M. PRZYBYLSKA und W. BARNER, Acta crystallogr. [Kopenhagen] 6, 377 [1953].

13) C. SCHÖPF und Mitarbb., Ber. dtsh. chem. Ges. 64, 683 [1931].

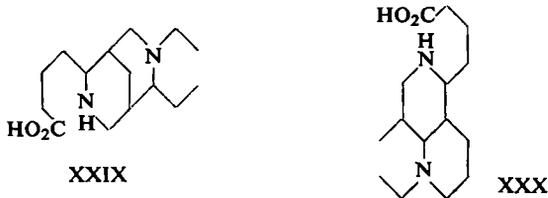
14) Es wird hier und im folgenden nur jeweils der eine optische Antipode wiedergegeben.

15) H. D. ORLOFF, Chem. Reviews 54, 347 [1954].

16) W. KLYNE, Progress in Stereochemistry, Butterworth, London 1954.

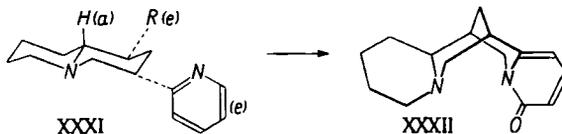
XXVIII stärkere Spannungen aufweisen. Man darf also mit Gleichgewichten rechnen, die weitgehend auf der Seite von XXIII und XXV liegen. Diese beiden Konstellationen lassen sich weder durch Umklappen noch durch das Durchschwingen des N-Atoms ineinander überführen.

Zum Ringschluß befähigt sind nun, wie bereits oben erwähnt, nur Konstellationen mit di-axialer Anordnung der in 1.3-Stellung befindlichen Substituenten, und zwar nur XXIV und XXVI. XXVII, das durch einfaches Umklappen aus XXIII entsteht, kann aus sterischen Gründen nicht in ein Spartein bzw. ein Derivat desselben übergehen, wie man durch Modellbetrachtungen leicht erkennen kann (vgl. l.c.³⁾). Beim Übergang von XXIII in XXIV bzw. XXV in XXVI muß man beim Umklappen der Konstellation zusätzlich ein Durchschwingen des N-Atoms annehmen, das in derartigen Chinolizidinen leicht möglich ist¹³⁾. Trotzdem darf man annehmen, daß in diesen Fällen die unterschiedliche Stabilität der beiden entsprechenden Konstellationen dazu führt, daß diese ringoffenen Derivate der C₁₅-Lupinen-Alkaloide weitgehend in der Konstellation XXIII oder XXV vorliegen. Das ergibt sich aus mehreren experimentellen Befunden. Während z. B. der Ester der Aphyllinsäure ohne weiteres destilliert werden kann⁴⁾, bildet sich aus dem Ester XXIX des aufgespaltenen Lupanin sehr leicht das Lupanin zurück^{2e)}. Die Aphyllinsäure geht nur sehr langsam in das Lactam über, während die Matrinsäure (XXX) selbst bei 0° mit methanolischer Salzsäure sofort Matrin gibt¹⁷⁾.



Beim Lupanin- und Matrin-Ringschluß ist kein Umklappen der Konstellation erforderlich, während bei der Aphyllin-Bildung zunächst ein Umklappen in eine energetisch ungünstige Konstellation erfolgen muß.

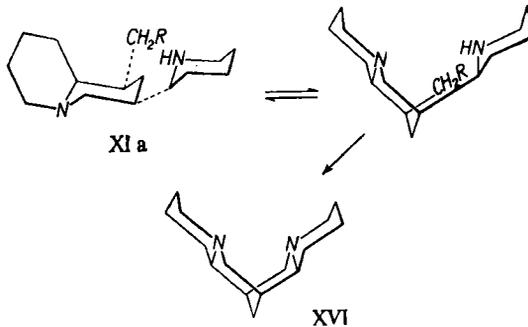
Interessant ist in diesem Zusammenhang auch die stereospezifisch verlaufende Synthese des Anagryns^{2b)}. Es entsteht als einziges Endprodukt nur das gegenüber dem isomeren Thermopsin instabilere Anagryin (XXXII), obwohl im Laufe der Synthese mehrfach die Möglichkeit der Bildung des energetisch günstigen Isomeren gegeben ist. Das ist nur verständlich, wenn man annimmt, daß auch hier im ringoffenem Produkt die energieärmste Konstellation XXXI vorliegt und erst beim Ringschluß ein Umklappen in eine Konstellation vom Typ XXIX erfolgt:



17) H. KONDO, Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. 266, 1 [1928].

Aus dieser konstellationsanalytischen Betrachtung ergibt sich somit, daß bei den ringoffenen Derivaten der Lupinen-Alkaloide als wahrscheinlichste Konstellation jeweils solche vom Typ XXIII oder XXV anzunehmen sind und daß diese erst während der Reaktion in die energetisch ungünstigen Konstellationen XXIV oder XXVI übergehen. Für die isomeren C₁₅-Alkohole ergeben sich somit folgende Verhältnisse: XIa und XIc entsprechen der Konstellation XXIII, XIb und XIc der Konstellation XXV. XIa und XIc sowie XIb und XIc unterscheiden sich noch durch die Konfiguration an der Piperidin-Ringverknüpfung, die vom Piperidin-Ring aus betrachtet einmal axial (XIc und XIc) und einmal äquatorial (XIa und XIb) sein kann.

Die Bildung z. B. des α -Isosparteins aus XIa wäre dann durch folgende Konstellationsformeln zu veranschaulichen:

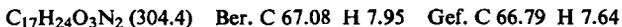


Der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT danken wir für die finanzielle Unterstützung der Arbeit.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Die UV-Spektren wurden im Unicam-Spektrophotometer und die IR-Spektren im Leitz-Gerät gemessen. Die Analysen führte Dr.-Ing. A. SCHOELLER, Kronach, aus.

1-Carbäthoxy-3-[piperidyl-(2)]-chinolizidon-(4) (VII): 10 g *1-Carbäthoxy-3-[pyridyl-(2)]-chinolizidon-(4) (VI)* wurden in 100 ccm Eisessig unter Zusatz von 0.5 g Platinoxid bis zur Aufnahme von 7 Moll. Wasserstoff hydriert (bei Normaldruck ca. 7 Tage; bei 130 at und 20° 20 Stdn.). Nach Absaugen des Katalysators versetzte man mit 200 ccm Wasser und nahm nach dem Neutralisieren mit Natriumhydrogencarbonat in Chloroform auf. Nach Verdampfen des Lösungsmittels löste man den öligen Rückstand in Benzol und chromatographierte an 150 g Aluminiumoxyd (neutral, WOELM, Aktivitätsstufe II). Mit Benzol wurde das *Pyridon VIIa* eluiert, aus Äther/Petroläther gelbe Kristalle, Schmp. 90–91°. $\lambda_{\text{max}} = 268, 308 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 14600, 8500$), in Methanol.



Mit Benzol/Chloroform wurde anschließend das *Isomergemisch VII* eluiert; Ausb. 6 g öliges Ester.

8.16-Dioxo-sparteïn (VIII, IX und X): Das rohe Hydrierungsprodukt aus VI erhitzte man 2 Stdn. auf 200°, löste anschließend in 100 ccm Wasser und säuerte mit verd. Salzsäure bis auf pH 3 an. Diese Lösung extrahierte man viermal mit Methylenchlorid und destillierte den

nach Verdampfen des Lösungsmittels verbleibenden Rückstand i. Hochvak. Nach einem Vorlauf, der bei 0.05 Torr zwischen 140 und 165° übergang, destillierte das Dilactam bei 0.05 Torr von 180–200°; Ausb. 65–70%.

Zur Trennung der Isomeren löste man 26 g dest. Öl in 100 ccm Benzol und chromatographierte an 400 g Aluminiumoxyd (WOELM, neutral, Aktivitätsstufe III). Nacheinander wurden das *cis,cis*-, das *cis,trans*- und *trans,trans-Dilactam* eluiert, indem man zunächst mit Petroläther/Benzol, dann mit Benzol und schließlich mit Benzol/Chloroform entwickelte. Die Kristalle wurden mehrmals aus Äther umkristallisiert.

Das *cis,cis-Dilactam (X)* schmolz bei 170°, die *cis,trans-Verbindung (IX)* bei 133° und die *trans,trans-Verbindung (VIII)* bei 160°. Die IR-Spektren sind in Abbild. 2d wiedergegeben.

„Aphyllin-alkohol“ (*XIb*): 4.3 g *cis,trans-Dilactam (IX)* löste man in 40 ccm Wasser und erwärmte nach Zugabe von 40 ccm konz. Salzsäure 2½ Stdn. zum Sieden. Anschließend wurde i. Vak. zur Trockne gedampft und mit Silbercarbonat die freie Aminosäure dargestellt. Die erhaltene wäßrige Lösung wurde i. Vak. eingedampft und der Rückstand durch Abdestillieren von Benzol getrocknet. Die gepulverte Lactam-aminosäure gab man portionsweise zu einer Suspension von 5 g Lithiumalanat in 1 l Tetrahydrofuran und erhitze unter Rühren 60 Stdn. zum Sieden. Nach weiterem 36 stdg. Rühren bei 20° zersetzte man unter Eiskühlung mit Wasser und kochte den Hydroxyd-Niederschlag fünfmal mit Methanol aus. Die vereinigten Lösungen wurden eingedampft, letzte Reste Wasser durch Abdestillieren von Benzol entfernt und der Rückstand i. Vak. destilliert. Bei 0.07 Torr Vorlauf bis 110° (500 mg) und von 120–160° 2.4 g zähes Öl (Badtemperatur, Kugelrohr). Die zweite Fraktion kristallisierte nach Lösen in Aceton sofort. Nach mehrfachem Umkristallisieren aus Aceton Schmp. 159–160°, IR-Spektrum s. Abbild. 2a.

$C_{15}H_{28}ON_2$ (252.4) Ber. C 71.38 H 11.18 Gef. C 71.47 H 11.03

DL-Aphyllin (*XIII*): 500 mg *XIb* wurden in 10 ccm 8-proz. Schwefelsäure gelöst und bei 110° mit 275 mg Chromsäure in 5 ccm 8-proz. Schwefelsäure tropfenweise versetzt¹³. Nach 3 Stdn. reduzierte man unverbrauchte Chromsäure mit Schwefliger Säure und fällte in der Wärme vorsichtig mit Ammoniak. Nach Abfiltrieren des Niederschlags dampfte man i. Vak. ein, extrahierte mit absol. Alkohol und verdampfte das Lösungsmittel i. Vak. Es blieben 540 mg rohe Aphyllinsäure zurück, Schmp. nach Sublimation i. Vak. 234–237° (Zers.). Die rohe Säure erhitze man im Kugelrohr i. Vak. auf 170°. Innerhalb von 4 Stdn. destillierten 200 mg Öl über, das langsam kristallisierte.

Nach erneuter Destillation bei 0.01 Torr siedete das Lactam bei 130–140°. Aus Petroläther wurden farblose Kristalle vom Schmp. 110–111° erhalten. IR-Spektrum s. Abbild. 1.

$C_{15}H_{24}ON_2$ (248.4) Ber. C 72.52 H 9.74 Gef. C 72.37 H 9.41

Pikrolonat: Gelbe, derbe Kristalle aus Alkohol, Schmp. 242–243° (Zers.).

$C_{15}H_{24}ON_2 \cdot C_{10}H_9O_5N_4$ (513.6) Ber. C 58.46 H 6.47 Gef. C 58.10 H 6.26

Natürliches Aphyllin: Eine Probe des rohen Aphyllin-hydrochlorids⁹) löste man in Wasser, versetzte mit verd. Kalilauge und extrahierte mehrfach mit Methylenchlorid. Der Eindampfrückstand wurde in Petroläther gelöst und an Aluminiumoxyd (Aktivitätsstufe II, WOELM, neutral) chromatographiert. Mit Benzol wurde zuerst Aphyllidin eluiert und mit demselben Lösungsmittel das Aphyllin. Sdp._{0.01} 120–130° (Badtemp., Kugelrohr). IR-Spektrum s. Abbild. 1.

trans,trans-Monolactam XII: Zu 3 g sublimiertem *trans,trans-Dilactam (VIII)* in 100 ccm Tetrahydrofuran ließ man unter Rühren 0.75 Mol Lithiumalanat in Äther zutropfen und erwärmte 48 Stdn. zum Sieden. Man zersetzte vorsichtig mit Wasser, destillierte i. Vak.

solange mit Wasserdampf, bis das Destillat nicht mehr alkalisch reagierte, und extrahierte anschließend erschöpfend mit Äther. Den Niederschlag kochte man mit Methanol aus. Die vereinigten eingedampften Lösungen hinterließen ein bräunliches Öl, das beim Anreiben mit Äther teilweise kristallisierte. Nach mehrfachem Umlösen aus Äther schmolzen die farblosen Kristalle von XX bei 149–151°; IR-Spektrum: OH 3300, –CON < 1630 cm^{-1} (in Kaliumbromid).

$\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{N}_2$ (264.4) Ber. C 68.11 H 9.15 Gef. C 68.20 H 9.20

Die nach der Kristallisation verbleibenden öligen Anteile löste man in Petroläther/Benzol und chromatographierte an Aluminiumoxyd (Aktivitätsstufe III). Mit Petroläther/Benzol ließ sich das *Monolactam XII* eluieren, das durch Hochvak.-Destillation gereinigt wurde. IR-Spektrum s. Abbild. 2b.

Beim weiteren Eluieren der Säule mit Benzol/Chloroform wurde zunächst weiteres Hydroxy-lactam (XX) eluiert und schließlich der *Aldehydammoniak XXI*. Die bei 161° schmelzenden Kristalle zeigten im IR-Spektrum nur die OH-Bande und keine Lactambande.

$\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{ON}_2$ (250.4) Ber. C 72.06 H 10.48 Gef. C 71.32 H 10.97

trans,trans-Alkohol XIa: 300 mg *Monolactam XII* erwärmte man 2 Stdn. mit halbkonz. Salzsäure, verdampfte die Säure i. Vak. und setzte die *Aminosäure* mit *Silbercarbonat* in Freiheit. Die rohe getrocknete Säure löste man in 200 ccm Tetrahydrofuran und reduzierte mit überschüssigem *Lithiumalanat* durch 3 stdg. Kochen. Nach Hydrolyse mit Wasser extrahierte man den Niederschlag mit Methanol und dampfte die vereinigten Lösungen i. Vak. ein. Der von restlichen Salzen befreite Rückstand wurde i. Vak. destilliert, Sdp._{0.2} 150° (Badtemperatur). Der *Alkohol XIa* konnte nicht kristallin erhalten werden. Das IR-Spektrum sowie die Überführbarkeit in α -Isosparteine zeigten jedoch eindeutig das Vorliegen dieses Isomeren. Der gleiche Alkohol (XIa) wurde ebenfalls aus dem Ester VII erhalten.

l-Hydroxymethyl-3-[piperidyl-(2)]-chinolizidin (XIa-d): Zu einer Suspension von 3 g *Lithiumalanat* in 500 ccm Tetrahydrofuran wurde unter Rühren eine Lösung von 3 g *l-Carbäthoxy-3-[piperidyl-(2)]-chinolizidin-(4) (VII)* (Isomerenmischung) gegeben und anschließend 48 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Dann wurde in der Kälte tropfenweise mit Wasser zersetzt und der ausgefallene Niederschlag viermal mit je 200 ccm Methanol ausgekocht. Die vereinigten Lösungen wurden eingedampft, der Rückstand in Methylenchlorid aufgenommen und von anorganischen Salzen abfiltriert. Nach Abdampfen des Methylenchlorids blieb ein gelbliches Öl zurück, das durch Destillation gereinigt werden konnte. Nach einem geringen Vorlauf gingen bei 140–160° und 0.1 Torr 1.74 g zähes Öl über. Aus wenig Aceton fielen bei –20° 1.24 g Kristalle aus, die aus einem Gemisch der verschiedenen Isomeren bestanden und sehr unscharf zwischen 115 und 135° schmolzen. Die Umkristallisation aus Aceton lieferte die bei 192° schmelzenden Kristalle von XI_d.

$\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{ON}_2$ (252.4) Ber. C 71.38 H 11.18 Gef. C 70.95 H 11.32

Das *Dipikrat* schmolz nach Umkristallisieren aus Alkohol bei 154–157°.

Zur Trennung der übrigen Isomeren wurden 1.24 g roher krist. Alkohol an 60 g Aluminiumoxyd (Aktivitätsstufe IV, WOELM, neutral) chromatographiert. Mit Benzol wurde zunächst ein Gemisch der *Alkohole XIb* und *XIc* eluiert, aus denen durch erneute Chromatographie und Kristallisation aus Aceton der *Aphyllin-alkohol (XIb)* abgetrennt werden konnte, Schmp. 154°; eine Mischung mit dem oben dargestellten Alkohol gab keine Depression. Ebenso war das IR-Spektrum mit dem des oben dargestellten Alkohols identisch (vgl. Abbild. 2a).

$\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{ON}_2$ (252.4) Ber. C 71.38 H 11.18 Gef. C 71.05 H 11.08

Als nächstes ließ sich ebenfalls mit Benzol der *Alkohol XIc* (620 mg) eluieren. Nach Umkristallisation aus Aceton schmolzen die farblosen Kristalle bei 150°. IR-Spektrum s. Abbild. 2a. Das Hydrochlorid schmolz bei 260° (aus Aceton).

Mit Chloroform wurde anschließend ein Gemisch der Alkohole *XIa* und *XId* eluiert, aus denen *XId* durch Kristallisation aus Aceton weitgehend abgetrennt werden konnte. Nach erneuter Chromatographie und Destillation i. Hochvak. wurde *XIa* als ölige Verbindung, die nicht kristallisierte, erhalten.

Überführung der Alkohole (XIa–XId) in die Monolactame (XII–XV): Je 100 mg der *Alkohole XIa–XId* wurden wie bei *XIb* mit *Chromsäure* oxydiert. Die rohen *Aminosäuren* erhitzte man im Kugelrohr i. Vak. (0.1 Torr) auf 150–160°. Es wurden nach erneuter Destillation jeweils ca. 30–35 mg Monolactam erhalten. *XIa* ergab das ölige *trans,trans-Lactam XII* (siehe oben). *XIb* lieferte *DL-Aphyllin* (siehe oben) und *XIc* das *DL-17-Oxosparteïn* vom Schmp. 113°. Die Oxydation von *XId* ergab das *DL-Desoxy-lupanolin*, das nach Destillation und Kristallisation aus Petroläther bei 112° schmolz. IR-Spektrum s. Abbild. 2b.

$C_{15}H_{24}ON_2$ (248.4) Ber. C 72.52 H 9.74 Gef. C 72.25 H 9.62

Sparteïn, α - und β -Isosparteïn (XVI–XVIII): 100 mg der *Alkohole (XIa–d)* wurden mit 20 ccm bei 0° gesättigter Bromwasserstoffsäure im Rohr 6 Stdn. auf 100° erhitzt. Dann wurde die gelblich-braune Lösung i. Vak. zur Trockne eingedampft, der Rückstand in Alkohol-Benzol gelöst und nochmals eingedampft. Es blieb ein bräunlicher Kristallbrei zurück, der ohne weitere Reinigung weiterverarbeitet wurde.

Das Bromid wurde in 3 ccm Methanol aufgenommen, zu einer Lösung von 200 mg Kalilauge in 3 ccm Methanol gegeben und 1½ Stdn. zum Sieden erhitzt. Anschließend nahm man in Wasser auf, machte die Lösung stark alkalisch und destillierte mit Wasserdampf. Das angesäuerte Destillat wurde bis auf ein kleines Volumen eingengt und alkalisch mit Chloroform ausgeschüttelt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels blieb ein öliges Rückstand, der bei 0.1 Torr und 100–110° überdestilliert wurde. Ausb. ca. 60 mg.

XIa gab so *DL- α -Isosparteïn (XVI)*, Schmp. 79°; IR-Spektrum s. Abbild. 2c. *XIb* und *XIc* lieferten *DL-Sparteïn (XVII)* und *XId* ergab das *β -Isosparteïn (XVIII)*. Das IR-Spektrum (s. Abbild. 2c) war mit dem des natürlichen Alkaloids identisch⁷⁾. Das *Dipikrat* schmolz nach Umkristallisation aus Alkohol bei 218–219° und gab keine Depression mit dem von L. CARMACK⁷⁾ dargestellten Produkt.