

## CHEMISCHE BERICHTE

Fortsetzung der

BERICHTE DER DEUTSCHEN CHEMISCHEN  
GESELLSCHAFT

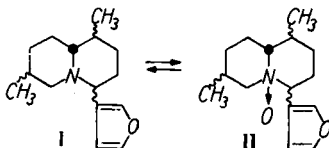
94. Jahrg. Nr. 12

S. 3151—3396

FERDINAND BOHLMANN, EKKEHARD WINTERFELDT, PETER STUDT,  
HENRY LAURENT, GERHARD BOROSCHEWSKI und  
KÄTHE-MARIE KLEINELupinen-Alkaloide, XVIII<sup>1)</sup>**Synthese und Konfigurationsbestimmung eines Alkaloids aus  
*Nuphar japonicum* DC.**Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Universität Berlin-Charlottenburg  
(Eingegangen am 15. Mai 1961)

Die Synthese des DL-Desoxy-nupharidins wird beschrieben. Von den acht möglichen Racematen wurden 6 isoliert und chromatographisch getrennt. Durch die Bestimmung der Konfiguration der vier isomeren 1.7-Dimethyl-chinolizidine und der vier 1.7-Dimethyl-chinolizidone-(4) sowie durch die Untersuchung der Stereochemie der Hydrierung und Reduktion von Dehydrochinolizidinen gelingt eine eindeutige konfigurative Zuordnung der isomeren Desoxynupharidine.

Von M. KOTAKE und Mitarbb.<sup>2)</sup> ist vor einiger Zeit die Struktur der Alkaloide der Wasserlilie — *Nuphar japonicum* DC. — des sog. Nupharidins (II) und des Desoxynupharidins (I) aufgeklärt worden. Diese beiden ineinander überführbaren Alkaloide sind vom biogenetischen Standpunkt interessant, da sie ein Sesquiterpen-Kohlenstoffgerüst enthalten (es ist hier und im folgenden jeweils nur einer der möglichen Antipoden wiedergegeben):



Eine kürzlich beschriebene Synthese<sup>3)</sup>, die nur zu einem nicht getrennten Isomerenmisch führte, dürfte kaum als Strukturbeweis gewertet werden, denn es sind ins-

<sup>1)</sup> XVII. Mittel.: F. BOHLMANN, E. WINTERFELDT, O. SCHMIDT und W. REUSCHE, Chem. Ber. 94, 1767 [1961].

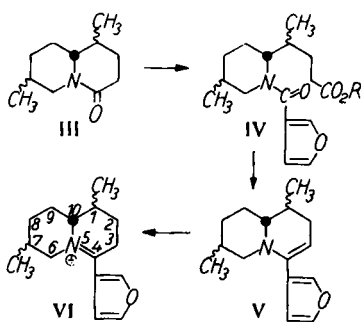
<sup>2)</sup> M. KOTAKE, S. KUSOMOTO und T. OHARA, Liebigs Ann. Chem. 606, 148 [1957].

<sup>3)</sup> M. KOTAKE, I. KAWASAKI, T. OKAMOTO, S. KUSUMOTO und T. KANEKO, Liebigs Ann. Chem. 636, 158 [1960].

gesamt acht Racemate möglich<sup>\*)</sup>. Bereits vor einiger Zeit<sup>4)</sup> haben wir I synthetisiert und ein Isomerengemisch von 4 Racematen erhalten, das chromatographisch aufgetrennt werden kann. Eines der Isomeren ist mit natürlichem Desoxynupharidin identisch.

Da die Konfiguration des Alkaloids unbekannt ist, haben wir uns gleichzeitig für dieses Problem interessiert.

Das Schema der Synthese verläuft über die isomeren Lactame III, Überführung in die Amidester IV und Ringschluß zu den Dehydro-desoxynupharidinen (V). Durch katalytische Hydrierung oder durch Boranatreduktion der entsprechenden Immoniumsalze (VI) erhält man dann die Desoxynupharidine:



Bei Hydrierung von V erhält man, wie erwähnt, nur 4 Racemate. Diese Tatsache kann zwei Gründe haben: 1) Das Lactamgemisch III, bedingt durch stereospezifische Hydrierung des Pyridinkerns, besteht nur aus zwei Lactamen, und die Hydrierung von V erfolgt nicht stereospezifisch. 2) Das Lactamgemisch III besteht aus 4 Racematen, da die Hydrierung des Pyridinkerns unspezifisch erfolgt, und die Hydrierung von V verläuft stereospezifisch.

Um einen Einblick in die Stereochemie dieser Verbindungen zu bekommen, ist es notwendig, die Konfiguration der Lactame III zu kennen. Wenn diese geklärt ist, kann eine Zuordnung der Methylgruppen in den Desoxynupharidinen vorgenommen werden. Die letzte noch offene Frage ist dann die Stellung des Furylrestes.

Um diese Probleme eindeutig entscheiden zu können, haben wir zunächst die Konfiguration der entsprechenden 1- bzw. 7-Monomethyl-chinolizidine und -chinolizidone systematisch geklärt, bevor die schwierigere Frage der Konfiguration der Dimethyl-chinolizidine und -chinolizidone in Angriff genommen wurde, zumal die Kenntnis der Konfigurationen der Monomethylverbindungen gewisse Rückschlüsse bei den Dimethylverbindungen geben konnte.

Die beiden 1-Methyl-chinolizidine sind bereits bekannt<sup>5)</sup>. Man erhält sie am einfachsten durch Reduktion der Tosylate von Lupinin (VII) und Epilupinin (VIII) mit

<sup>\*)</sup> Bei Niederschrift dieser Arbeit erhielten wir Kenntnis von der Notiz über eine Synthese von Y. ARRATA und T. NAKAMISHI (*J. pharmac. Soc. Japan* 80, 855 [1960]), die zum Desoxynupharidin führt, ohne die Konfiguration zu klären.

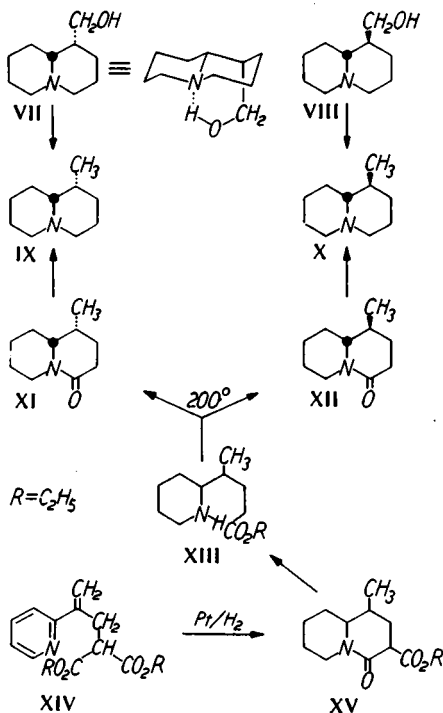
<sup>4)</sup> Dissertat. P. STUDT, Techn. Hochschule Braunschweig 1960.

<sup>5)</sup> C. SCHÖPF, O. THOMÄ, E. SCHMIDT und W. BRAUN, *Liebigs Ann. Chem.* 465, 98 [1928].

Lithiumalanat. Da die konfigurative Zuordnung des Lupinins und des Epilupinins eindeutig aus den IR-Spektren und dem Verhalten der Tosylate folgt<sup>6)</sup>, ist auch die Konfiguration der 1-Methyl-chinolizidine IX und X gesichert.

Wenn man ein Gemisch der Basen IX und X chromatographiert, wird die Base IX als erste eluiert. Offenbar ist die Stärke der Adsorption an Aluminiumoxyd vom Grad der Abschirmung des freien Elektronenpaares am Stickstoff abhängig, wie bereits früher festgestellt worden ist<sup>7)</sup> und wie im folgenden wiederholt gezeigt wird.

Die 1-Methyl-chinolizidine IX und X erhält man auch durch Alanat-Reduktion der Lactame XI und XII, die wir auf folgendem Wege dargestellt haben: Der Diester XIV<sup>8)</sup> wird unter gleichzeitiger Alkoholabspaltung zum Lactamester XV hydriert, der nach Verseifung, Decarboxylierung und Veresterung den Aminosäureester XIII



liefert. Durch kurzes Erhitzen auf 200° erhält man die beiden Lactame XI und XII, die chromatographisch getrennt werden können. Bei der Chromatographie der Lactame wird XII mit äquatorialer Methylgruppe zuerst eluiert, wie die Reduktion der 1. Fraktion zum Epilupinan (X) zeigt.

Die beiden 3-Methyl-chinolizidine XVIII und XXI haben wir analog aus den 3-Hydroxymethyl-chinolizidinen<sup>9)</sup> dargestellt. Bei dem Syntheseweg über das 3.3-

6) F. GALINOVSKY und H. NESVADBA, *Mh. Chem.* **85**, 1300 [1954].

7) F. BOHLMANN und C. ARNDT, *Chem. Ber.* **91**, 2167 [1958].

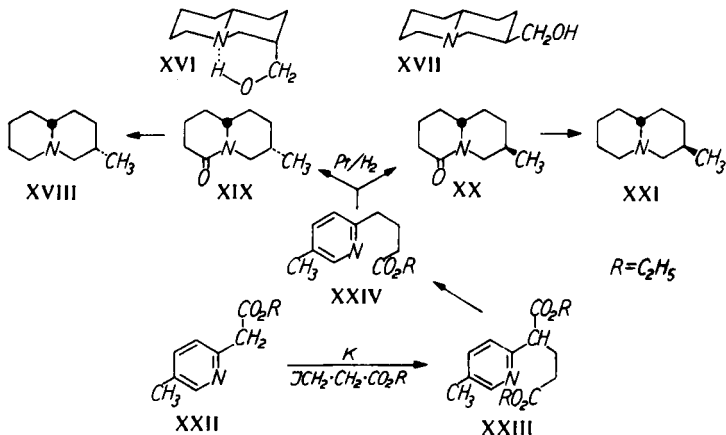
8) F. BOHLMANN, N. OTTAWA und R. KELLER, *Liebigs Ann. Chem.* **587**, 162 [1954].

9) I. RATUSKY, A. REISER und F. SORM, *Chem. Listy* **48**, 1794 [1954]; K. WINTERFELD und C. HEIENEN, *Liebigs Ann. Chem.* **573**, 85 [1951].

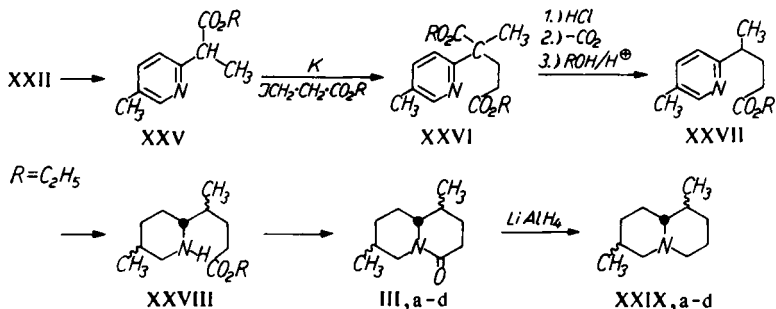
Dicarbäthoxy-chinolizidin<sup>9)</sup> haben wir im Gegensatz zu den Literaturangaben<sup>9)</sup> etwa 90% XVI und nur sehr wenig XVII erhalten. Offenbar wird die Chinolizidin-dicarbon-säure-(3.3) weitgehend stereospezifisch decarboxyliert; eine äquatoriale Carboxyl-gruppe wird in diesem System also leichter abgespalten. Da das Hauptprodukt auch in hoher Verdünnung im IR-Spektrum keine freien OH-Gruppen zeigt, ist auch hier die Zuordnung eindeutig möglich. Wenn man dagegen den Chinolizidon-(4)-carbon-säure-(3)-ester<sup>9)</sup> mit Alanat reduziert, erhält man etwa gleiche Teile XVI und XVII.

Das Tosylat von XVI ist in diesem Falle nicht darstellbar. Man erhält auch bei 0° sofort ein quartäres Salz, das jedoch durch energische Alanat-Reduktion ebenfalls in die Base XVIII übergeführt werden kann. Die gleiche Base erhält man aus XVI über das Bromid durch katalytische Hydrierung. XXI wird über das Tosylat aus XVII erhalten.

Wiederum haben wir die Basen (XVIII und XXI) auch aus den entsprechenden Lactamen dargestellt, die, ausgehend von Lutidyl-essigester (XXII), über XXIII und XXIV erhalten werden:



Auch hier wird bei der chromatographischen Trennung XX mit äquatorialer Methylgruppe zuerst eluiert, wie die Reduktion zu XXI zeigt.



Als nächstes werden die Konfigurationen der vier 1.7-Dimethyl-chinolizidine und -chinolizidone untersucht. Die Dimethylchinolizidone erhält man auf vorstehendem Weg.

Bei der Hydrierung von XXVII entsteht ein Gemisch der Ester XXVIII und der Lactame III. Durch Erhitzen läßt sich jedoch XXVIII in III überführen. Die Alanat-Reduktion von III ergibt ein Gemisch der vier Dimethylchinolizidine (XXIX, a—d). Durch Chromatographie läßt sich dieses Gemisch trennen. Die Basen sind in der Reihenfolge, wie sie bei der Chromatographie eluiert werden, mit XXIX, a—d, bezeichnet. Neben der IR-Spektroskopie (s. Abbild. 1) hat sich die Gaschromatographie zur Charakterisierung von Isomeren sehr gut bewährt. Das gaschromatographische Verhalten gestattet ferner eine provisorische konfigurative Zuordnung.

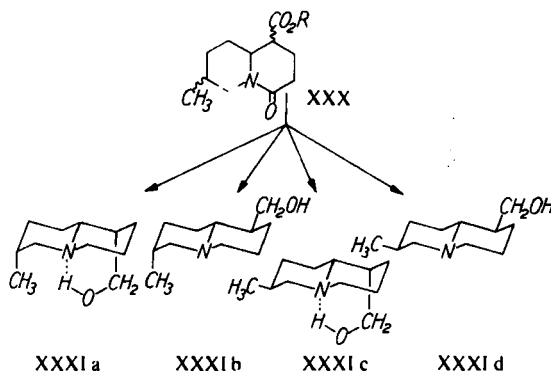
Wir haben bei den vier Monomethylchinolizidinen und beim Chinolizidin selbst die Retentionszeit im Gaschromatographen unter Standardbedingungen gemessen. Dabei ergibt sich für jede spezielle Methylgruppenstellung ein bestimmtes Inkrement  $\Delta$ . Setzt man diese Zahlen für die theoretische Berechnung der Retentionszeiten der vier 1.7-Dimethyl-chinolizidine ein, so ergibt sich eine Reihenfolge, die mit den experimentell gefundenen für die Dimethylchinolizidine gut übereinstimmt (s. Tab.).

Vergleich der für die 1.7-Dimethyl-chinolizidine gefundenen Retentionswerte mit den aus den Inkrementen der Monomethyl-chinolizidine berechneten Werten

		Retentionswert	$\Delta$			Ber.	Gef.
	Chinolizidin	6.15	—				
XI	1(a)-Methyl-	10.7	4.55	XXIX a	1(a).7(a)-Dimethyl-	11.75	11.65
XII	1(e)-Methyl-	9.9	3.75	XXIX b	1(e).7(a)-Dimethyl-	10.95	10.6
XVIII	3(a)-Methyl-	7.2	1.05	XXIX c	1(a).7(e)-Dimethyl-	13.55	13.8
XXI	3(e)-Methyl-	9.0	2.85	XXIX d	1(e).7(e)-Dimethyl-	12.75	12.9

Die so ermittelten Zuordnungen sind natürlich nicht streng beweisend, sie lassen sich jedoch auf andere Weise bestätigen.

Man kann naturgemäß das gleiche Prinzip, das zur konfigurativen Zuordnung der Monomethylchinolizidine dient, auch auf die 1.7-Dimethylverbindungen anwenden. Zu diesem Zwecke werden zunächst die 1-Hydroxymethyl-7-methyl-chinolizidine (XXXI, a—d) dargestellt und getrennt. Durch katalytische Hydrierung von XXIII erhält man nach Ringschluß glatt die isomeren Lactame XXX, die durch Reduktion mit Alanat die gewünschten Basen liefern (XXXI, a—d):



Die chromatographische Trennung führt zunächst nur zu drei gaschromatographisch einheitlichen Fraktionen. Die erste Fraktion ist tatsächlich rein, wie durch Reduktion

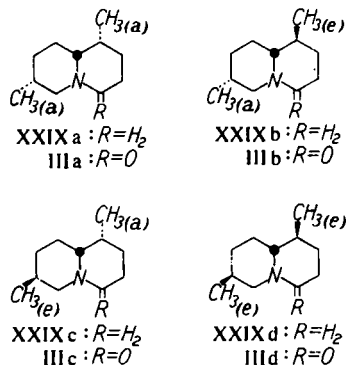
des Tosylats zu einem einheitlichen 1.7-Dimethyl-chinolizidin (XXIX a) gezeigt werden kann. Da der erste Alkohol im IR-Spektrum auch in hoher Verdünnung nur eine brückengebundene OH-Gruppe zeigt, muß in XXIX a die 1-Methylgruppe axial stehen.

Die zweite Fraktion stellt ein Gemisch zweier Alkohole dar. Im IR-Spektrum erkennt man, daß das Gemisch aus einem Alkohol mit axialer Hydroxymethylgruppe und einem mit äquatorialer Hydroxymethylgruppe besteht. Wenn man daher tosyliert und das Tosylat-Gemisch zu destillieren versucht, so findet man im Destillat nur noch die Base mit äquatorialem Tosylatrest, während das zweite Tosylat in ein Salz übergeht und zurückbleibt (vgl. I. c.<sup>6</sup>). Die Reduktion des destillierten Tosylats liefert die Base XXIX b, die somit eine äquatoriale 1-Methylgruppe besitzt.

Die dritte Fraktion kristallisiert und hat wiederum eine äquatoriale Hydroxymethylgruppe. Die Reduktion des Tosylats ergibt die Base XXIX d, die demnach eine äquatoriale 1-Methylgruppe besitzt.

Zur Darstellung des letzten, noch fehlenden Isomeren (XXIX c) mit axialer 1-Methylgruppe haben wir das Gemisch (Frakt. 2) über die Azobenzolcarbonsäureester getrennt. Nach Verseifung der Ester erhält man die reinen Alkohole XXXI b, der kristallisiert, und XXXI c, der ölig ist. Durch Reduktion des Tosylates von XXXI c läßt sich XXIX c darstellen.

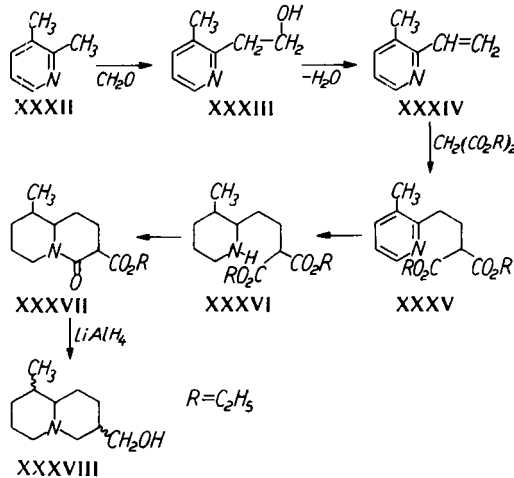
Wenn man jetzt die eingangs erwähnten Betrachtungen über die Adsorptionsstärke von derartigen Basen an Aluminiumoxyd als gültig annimmt, sollte der zuerst eluierten Base die Konfiguration XXIX a zukommen. Dann ergibt sich bereits eine eindeutige konfigurative Zuordnung für die vier 1.7-Dimethyl-chinolizidine (XXIX, a–d), die mit der Berechnung aus den Gaschromatogrammwerten übereinstimmt:



Sicherheitshalber haben wir diese Konfigurationen durch die Darstellung von XXIX, a–d, aus den isomeren 1-Methyl-7-hydroxymethyl-chinolizidinen (XXXVIII, a–d) endgültig sichergestellt.

Die Synthese dieser Basen gelingt auf folgendem Wege:  $\alpha$ , $\beta$ -Lutidin gibt mit Formaldehyd den Alkohol XXXIII, der nach Wasserabspaltung das  $\alpha$ -Vinyl- $\beta$ -picolin liefert. An dieses wird Natriummalonester addiert, der erhaltene Diester hydriert und durch Alkoholabspaltung zum Lactamester XXXVII cyclisiert, der nach Alanat-

Reduktion das gewünschte Isomeregemisch der 1-Methyl-7-hydroxymethyl-chinolidine (XXXVIII, a–d) liefert:



Jetzt genügt bereits die Abtrennung von zwei reinen Isomeren und die Festlegung der Stellung der Hydroxymethylgruppe. Die Überführung in die entsprechenden Dimethylchinolizidine gibt dann den Beweis für die Konfigurationszuordnung der Basen.

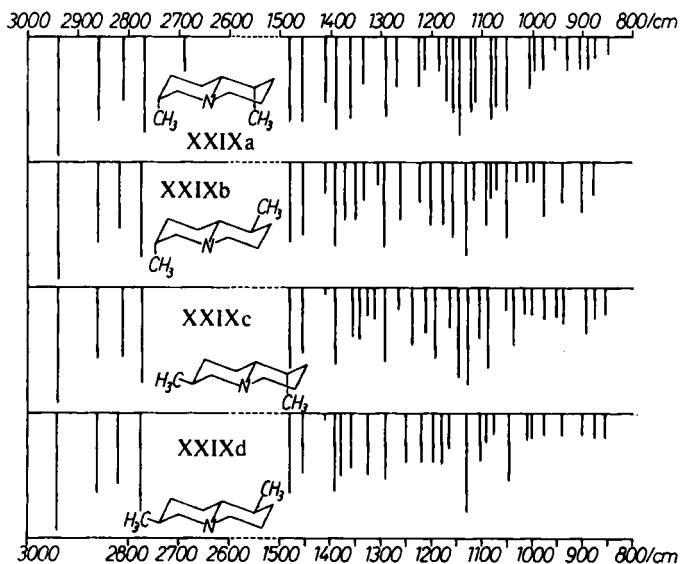
Die chromatographische Trennung verläuft ähnlich wie bei XXXI, a–d. Allerdings gelingt in diesem Fall nach mehrfacher Chromatographie eine Auftrennung in alle vier Isomeren, von denen zwei kristallin erhalten werden. Die beiden Alkohole, die nach den IR-Spektren eine äquatoriale  $\text{CH}_2\text{OH}$ -Gruppe besitzen, haben wir in die 1.7-Dimethyl-chinolizidine übergeführt. Man erhält die Basen XXIX, c und d. Die beiden Alkohole mit axialer  $\text{CH}_2\text{OH}$ -Gruppe geben dagegen die Basen XXIX, a und b. Damit ist die Konfigurationszuordnung aller Dimethylchinolizidine endgültig sichergestellt, da durch die beiden Synthesereihen aus den beiden Gruppen der Hydroxymethylverbindungen jeweils die 1- oder 7-Methylgruppe entweder axial oder äquatorial festgelegt ist.

Um jetzt die Konfiguration der Dimethylchinolizidone (III, a–d) zu klären, fehlt noch ihre Zuordnung zu den Dimethylchinolizidinen. Die Chromatographie der Lactame (III, a–d) führt nur zu einer teilweisen Trennung, die jedoch für die Zuordnung ausreicht. Zunächst läßt sich ein Gemisch eluieren, das bei der Alanat-Reduktion XXIX, b und d, liefert. Die 2. Fraktion gibt bei der Reduktion die Basen XXIX, b und c, und schließlich die letzten Eluate XXIX, a und c. Daraus folgt die auf Seite 3156 angegebene Zuordnung der Lactame (III, a–d).

Damit sind die Konfigurationen aller Monomethyl- und Dimethylchinolizidine und -chinolizidone bekannt. Erwähnenswert ist noch, daß alle Chinolizidine in der *trans*-Konstellation vorliegen, wie aus den IR-Spektren zu entnehmen ist<sup>10)</sup> (vgl. Abbild. 1).

<sup>10)</sup> *trans*-Chinolizidine zeigen charakteristische IR-Banden zwischen 2700 und 2800/cm (F. BOHLMANN, Chem. Ber. 91, 2157 [1958]).

Bei dem auf S. 3152 skizzierten Syntheseweg entsteht das letzte, für die Konfiguration der Desoxynupharidine interessierende Asymmetriezentrum bei der Hydrierung von V bzw. Reduktion von VI zu I. Man erhält Chinolizidine mit einem Furylrest an C-4, der entweder *cis*- oder *trans*-ständig zum H-Atom an C-10 steht. Eine Entscheidung zwischen diesen beiden Möglichkeiten ist nur zu treffen, wenn die Stereochemie der



Abbild. 1. IR-Banden der 1,7-Dimethyl-chinolizidine XXIX, a–d, in Tetrachlorkohlenstoff

Hydrierung der Dehydrobasen bzw. der Reduktion der entsprechenden Immoniumsalze geklärt wird. Wir haben daher die Untersuchungen auf die 1- bzw. 7-Monomethyl-4-phenyl-chinolizidine ausgedehnt. Der Ersatz des Furylrestes durch den Phenylrest dürfte den stereochemischen Verlauf der interessierenden Reaktion nicht beeinflussen.

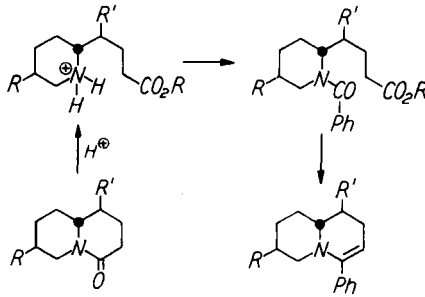
Die nötigen Dehydrobasen XL–XLIV bzw. Immoniumsalze haben wir, ausgehend von Chinolizidon-(4) und den 1- bzw. 7-Methylderivaten als Isomerenpaaren, dargestellt. Die Lactame werden mit Salzsäure gespalten und die Aminosäuren mit Benzoylchlorid in die *N*-Benzoylverbindungen verwandelt. Nach Veresterung mit Diazomethan erhält man die Amidester, die nach der Methode von I. MURAKOSHI<sup>11)</sup> mit Natronkalk zu den Dehydrobasen XL–XLIV cyclisiert werden. Bei der Hydrierung bzw. Reduktion der entsprechenden Immoniumsalze erhält man erwartungsgemäß Gemische. Wir haben daher die Synthesen außerdem mit den reinen Lactamisomeren, deren Konfigurationen bekannt sind, durchgeführt.

Bei der Hydrierung der Dehydrobasen XL–XLIV erhält man jeweils nur ein Isomeres, während bei der Boranat-Reduktion der Immoniumsalze z. T. zwei Isomere entstehen.

<sup>11)</sup> J. pharmac. Soc. Japan 78, 594 [1958]; C. A. 56, 18409 [1958].

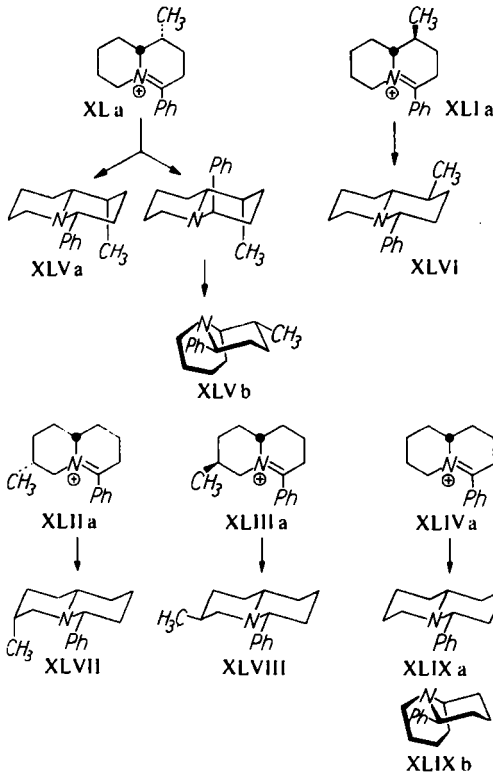


Wie aus den IR-Spektren zu entnehmen ist (s. Abbild. 2), handelt es sich beim ersten bzw. einzigen Isomeren um eine Verbindung mit *trans*-Konstellation des Chinolizidin-



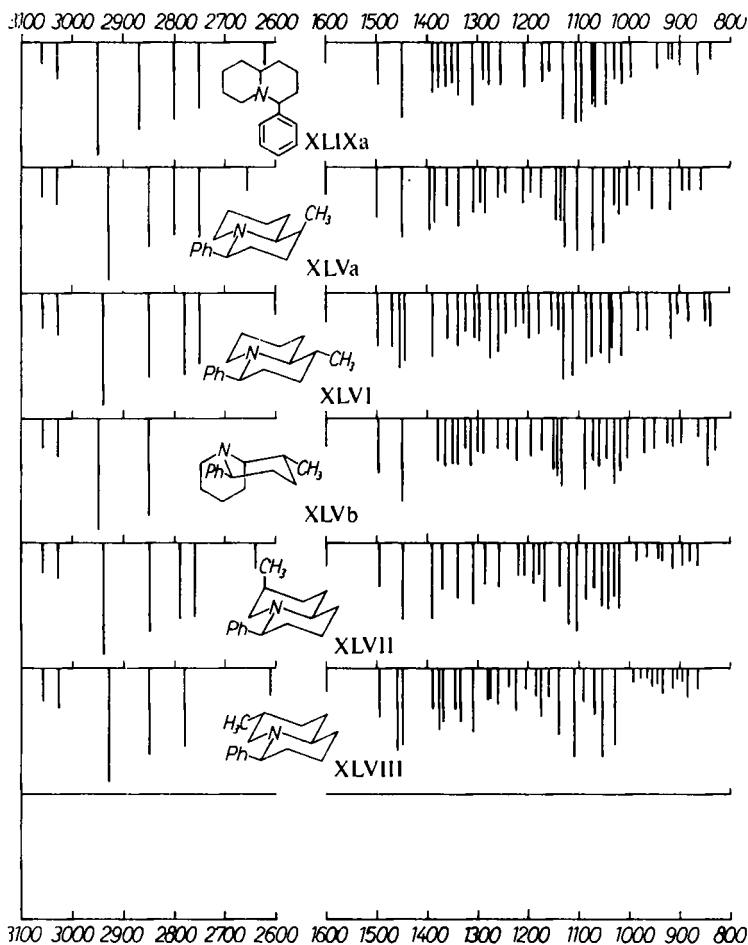
XI: R = H, R' = *a*-CH<sub>3</sub>  
 XII: R = H, R' = *e*-CH<sub>3</sub>  
 XIX: R = *a*-CH<sub>3</sub>, R' = H  
 XX: R = *e*-CH<sub>3</sub>, R' = H  
 XXXIX: R = R' = H

XL: R = H, R' = *a*-CH<sub>3</sub>  
 XLI: R = H, R' = *e*-CH<sub>3</sub>  
 XLII: R = *a*-CH<sub>3</sub>, R' = H  
 XLIII: R = *e*-CH<sub>3</sub>, R' = H  
 XLIV: R = R' = H



systems und beim zweiten Isomeren immer um ein *cis*-Chinolizidin<sup>10)</sup>. Demnach klappt ein primär entstandenes *trans*-Chinolizidin mit axialer Phenylgruppe an C-4 in

die *cis*-Konstellation um. Daraus darf man schließen, daß beim Vorliegen eines *trans*-Chinolizidins ein Phenylrest bzw. wahrscheinlich auch ein Furylrest stets äquatorial angeordnet ist.



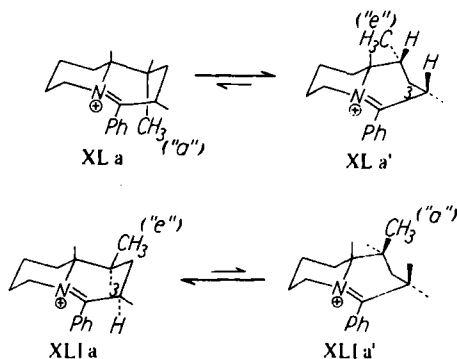
Abbild. 2. IR-Spektren der Phenylchinolizidine in Tetrachlorkohlenstoff

Es ist bemerkenswert, daß bei der Reduktion von XLa mehr *cis*- als *trans*-Verbindung entsteht. In allen anderen Fällen erhält man höchstens Spuren an *cis*-Chinolizidinen.

Die Beantwortung der Frage, wann der Angriff des Boranats von beiden Seiten erfolgt und wann nicht, ist nur möglich, wenn man die Konstellation der Immoniumsalze kennt. Bei XLa und XLIa liegen die Methylgruppen in einem Sechsring mit zwei trigonalen Atomen, so daß es bei Annahme von Sesselkonstellationen als stabilste Anordnung je zwei Möglichkeiten gibt.

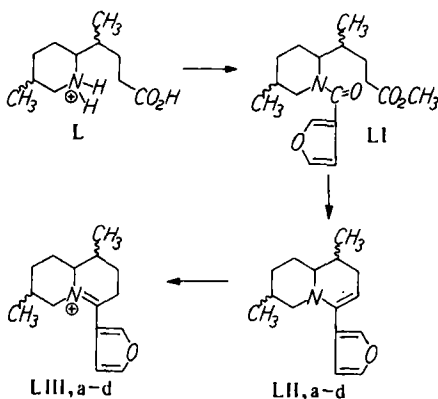
Dabei dürfte das Konstellationsgleichgewicht jeweils so liegen, daß die Methylgruppe eine quasi äquatoriale Stellung einnimmt (XL a' und XLIa). Dadurch wird

offenbar der Angriff des Boranat-Restes entscheidend beeinflusst. In XL a' ist die normale Reaktion (von oben) durch den quasi axialen Wasserstoff an C-3 erschwert, so daß es auch zum Angriff des Reagenzes von der Unterseite und damit zur Bildung von



XLVb kommt. Bei XLIa ist dagegen der normale Angriff unbehindert, während die Unterseite durch das quasi axiale H an C-3 behindert ist. Man erhält hier ausschließlich XLVI. Bei XLIV a sollten beide Konstellationen vorliegen, da kein Methylgruppen-einfluß vorhanden ist. Hier gibt die Reduktion in der Tat eine kleine Menge des *cis*-Isomeren XLIX b.

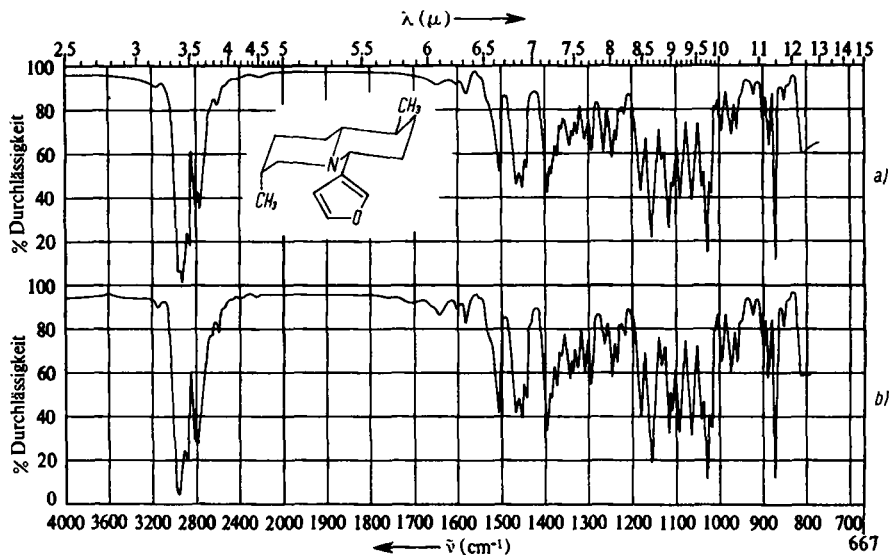
Aus den Untersuchungen über die Konfiguration und Konstellation der 1,7-Dimethyl-chinolizidine und 1- bzw. 7-Methyl-4-phenyl-chinolizidine lassen sich jetzt die Konfigurationen und Konstellationen der synthetisch dargestellten Desoxy-nupharidine ableiten. Zunächst haben wir das Isomerengemisch III, a–d, in die Aminosäuren L übergeführt, alkalisch mit  $\beta$ -Furoylchlorid umgesetzt und die erhaltenen Amidsäuren mit Diazomethan in die Ester LI übergeführt. Das Racematgemisch LI haben wir mit Natronkalk cyclisiert. Man erhält so ein Gemisch der isomeren Dehydro-desoxy-



nupharidine LII, a–d, die sowohl durch katalytische Hydrierung, wie auch durch Boranat-Reaktion der entsprechenden Immoniumsals LIII, a–d, in die Desoxy-nupharidine überführbar sind.

Durch sorgfältige mehrfache Chromatographie an Aluminiumoxyd lassen sich die Isomergemische trennen.

Bei der Hydrierung von LII, a–d, entstehen vier Isomere, die nach den IR-Spektren alle einen *trans*-Chinolizidin-Ring enthalten<sup>10)</sup>. Das bei der Chromatographie als dritte Base (IC) eluierte Isomere zeigt ein IR-Spektrum, das nicht von dem des natürlichen Desoxynupharidins zu unterscheiden ist (s. Abbild. 3). Damit ist die Struktur des Desoxynupharidins sichergestellt, jedoch bleibt die Frage der Konfiguration zu klären.



Abbild. 3. IR-Spektren a) von natürlichem und b) von synthetischem Desoxynupharidin in Tetrachlorkohlenstoff

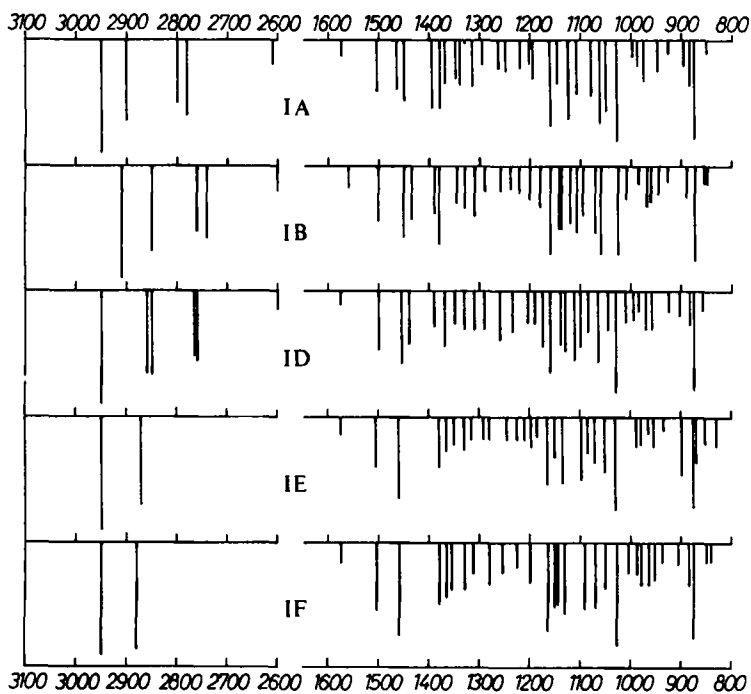
Bei der Natriumborhydrid-Reduktion von LIII, a–d, erhält man sechs Isomere, wie die chromatographische Auftrennung zeigt. Die ersten vier Basen sind identisch mit den bei der Hydrierung gewonnenen, während die beiden letzten kristallinen Verbindungen, wie aus den IR-Spektren zu entnehmen ist, *cis*-Chinolizidin-Ringe enthalten (vgl. Abbild. 4).

Daraus kann man für die Konfiguration der einzelnen Isomeren den Schluß ziehen, daß die ersten vier Isomeren alle den Furanrest als äquatorialen Substituenten enthalten (I, A–D), und daß die beiden *cis*-Basen (I, E–F)<sup>12)</sup> durch konstellatives Umklappen aus *trans*-Chinolizidinen mit axialen Furanresten entstanden sind. Demnach erfolgt auch hier die Boranat-Reduktion der Isomeren z. T. von beiden Seiten, die katalytische Hydrierung der Dehydrobasen dagegen nur von einer Seite.

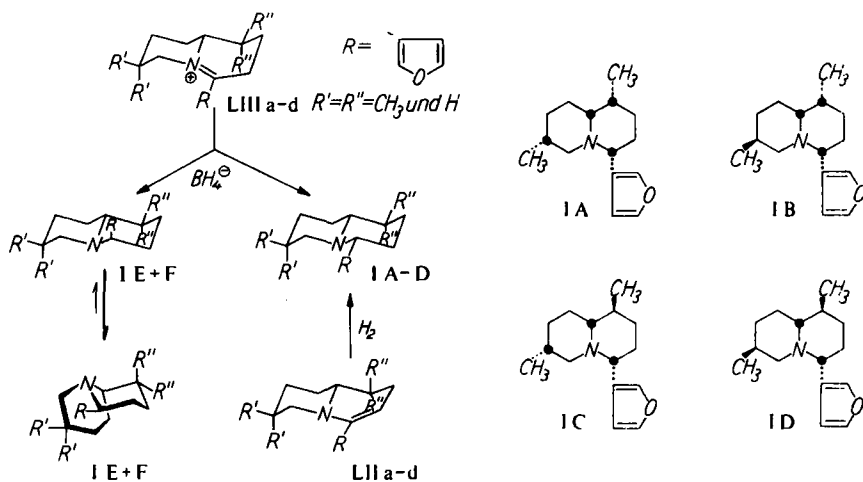
Um jetzt die konfigurative Zuordnung der erhaltenen Desoxynupharidine vornehmen zu können, haben wir die oben beschriebenen, teilweise getrennten Lactamisomeren nach dem gleichen Syntheschema in die Dehydro-desoxy-chinolizidine über-

<sup>12)</sup> In der Reihenfolge, wie sie bei der Chromatographie eluiert werden, bezeichnet.

geführt. Aus den Lactamen IIIb und IIIc erhält man so nach Hydrierung der Dehydrobasen die Isomeren IC und ID, während die Lactame IIIb und IIIc die Isomeren IC

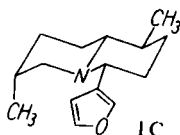


Abbild. 4. IR-Spektren von I, A, B, D, E und F, in Tetrachlorkohlenstoff



und IB liefern. Demnach entspricht IC dem Lactam IIIb, ID dem Lactam IIIc, IE IIIc und zwangsläufig IA IIIa.

Auch die stabilsten Konstellationen können somit angegeben werden. Für das natürliche Desoxynupharidin ist die folgende Konstellation anzunehmen:



Die Reihenfolge der Elution bei der Chromatographie der Desoxynupharidine spricht wieder eindeutig für die oben diskutierte Annahme über die Adsorptionsstärke derartiger Basen an Aluminiumoxyd. In allen hier untersuchten Beispielen hat sich das Prinzip, daß der Grad der Abschirmung des einsamen Elektronenpaares am N-Atom für die Adsorption verantwortlich ist, bewährt, was durch die folgenden Sequenzen noch einmal zum Ausdruck kommen soll.

IA, IB, IC, ID; IX, X; XVIII, XXI; XXIXa, b, c, d; XXXIa, b, c, d; XVI, XVII; VII, VIII; XXVIIIa, b, c, d; XLVa, XLVI, XLVb; XLVII, XLVIII; XLIXa, b

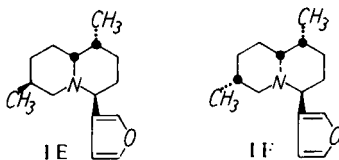
Bei den Lactamen liegen die Verhältnisse eher umgekehrt:

XII, XI; XX, XIX; III d, III b, III c, III a

Wenn bei der Reduktion der Immoniumsalze LIII, a–d, das gleiche gilt wie bei den entsprechenden Phenylverbindungen (s. S. 3161), sollten die Isomeren mit *cis*-Chinolizidin-Ring (IE und IF) konfigurativ den Lactamen IIIa und c mit axialer 1-Methylgruppe entsprechen.

Die Konfigurationszuordnung von IE und IF erfolgt auf die gleiche Weise wie bei den *trans*-Basen. Wenn man die Lactame III b und d mit äquatorialer 1-Methylgruppe in die Synthese einsetzt, erhält man bei der Boranat-Reduktion der entsprechenden Immoniumsalze nur die *trans*-Basen IC und ID. Setzt man dagegen ein Gemisch der Lactame III b und c in die Synthese ein, so erhält man bei Reduktion die Basen IB, IC und IE. Daraus folgt, daß IB und IE konfigurativ dem Lactam IIIc, IC III b und ID III d entspricht. Demnach sollte IIIa den Basen IA und IF entsprechen. Setzt man das Gemisch der Lactame IIIa, b und c in die Synthesen ein, so erhält man in der Tat zusätzlich IA und IF, neben IC, IB und IE.

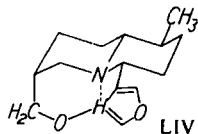
Damit ist die Konfiguration aller Basen eindeutig zugeordnet.



Durch die jetzt feststehende Konfiguration für das Desoxynupharidin ist auch ein endgültiger Konstitutions- und Konfigurationsbeweis für das aus Biberdrüsen isolierte Castorammin gegeben<sup>13)</sup>. Castorammin läßt sich durch Eliminierung der OH-Gruppe in Desoxynu-

<sup>13)</sup> Z. VALENTA und A. KHALEQUE, Tetrahedron Letters [London] 1959 Nr. 12, S. 1–5.

pharidin überführen. Im IR-Spektrum ist deutlich eine innermolekulare H-Brücke erkennbar, so daß für das Castoramin nur die Konfiguration und Struktur LIV möglich ist.



Die Untersuchungen wurden durch Mittel der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT, des ERP-SONDERVERMÖGENS und des FONDS DER CHEMISCHEN INDUSTRIE gefördert, wofür auch an dieser Stelle gedankt sei. Die RESEARCH CORPORATION, New York, unterstützte uns durch ein Stipendium. Herrn Prof. KOTAKE sowie Herrn Prof. VALENTA danken wir für Vergleichsproben der natürlichen Alkaloide.

### BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Die IR-Spektren wurden in Tetrachlorkohlenstoff mit dem Beckman-Recordingspektrophotometer Modell IR 4 und die OH-Banden in hoher Verdünnung im Beckman DK 1 gemessen. Für die Gaschromatogramme wurde der Beckman GC 2 mit Wasserstoff als Trägergas benutzt (verwandte Säulen: 70002, 70040 und 70007). Die Destillationen wurden im Kugelrohr durchgeführt, die angegebenen Sdpp. sind die Temperaturen des Luftbades. Für die Chromatographien benutzte man annähernd neutrales Aluminiumoxyd, Akt.-St. II oder III (Giulini). Die Analysen wurden in unserer Mikroanalytischen Abteilung unter der Leitung von Frau Dr. FAASS durchgeführt.

*Darstellung und Trennung der 7-Methyl-chinolizidone-(4) (XIX und XX):* 10 g [5-Methyl-pyridyl-(2)]-essigsäure-äthylester (XXII) wurden in Benzol mit einer Suspension von metallischem Kalium umgesetzt. Zur Beendigung der Reaktion erhitze man 15 Stdn. zum Sieden. Unumgesetztes Kalium wurde durch Filtration über Glaswolle abgetrennt und nach Zugabe von 12.5 g  $\beta$ -Jod-propionsäureester 2 Stdn. zum Sieden erhitze. Nach Versetzen mit Äther wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet, eingedampft und i. Vak. destilliert, Sdp.<sub>0.01</sub> 140 bis 150°, Ausb. 50% d. Th. IR-Spektrum: —COOR 1730; Pyridin 1600, 1570/cm. Der Ester XXIII wurde mit methanol. Kalilauge verseift, die erhaltene Dicarbonsäure zur Abspaltung von Kohlendioxyd 10 Min. auf 150° erhitze und anschließend mit äthanol. Salzsäure verestert. Der Ester XXIV wurde mit Platin in Eisessig hydriert und anschließend durch 1stdg. Erhitzen auf 200° zu den Lactamen XIX und XX cyclisiert: Sdp.<sub>0.01</sub> 80–90°. IR-Spektrum:  $\delta$ -Lactam 1630/cm.

$C_{10}H_{17}NO$  (167.3) Ber. C 71.81 H 10.25 Gef. C 71.50 H 10.45

Das Isomerengemisch war im Gaschromatogramm nicht zu trennen, nach Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid erhielt man jedoch die zwei isomeren 3-Methyl-chinolizidine XVIII und XXI.

Das Lactamgemisch XIX/XX wurde mit der hundertfachen Menge Aluminiumoxyd chromatographiert. Mit Petroläther/5% Äther eluierte man eine Verunreinigung und anschließend mit Petroläther/15% Äther das fast reine Lactam XX. Anschließend kam mit dem gleichen Lösungsmittel ein Gemisch der beiden Lactame XIX und XX und schließlich ebenfalls mit Petroläther/15% Äther das Lactam XIX. Zur Reinheitsprüfung wurden kleine Mengen der einzelnen Fraktionen zum 3-Methyl-chinolizidin reduziert und dann gaschromatographisch untersucht.

*Darstellung und Trennung der 3-Hydroxymethyl-chinolizidine (XVI und XVII)*

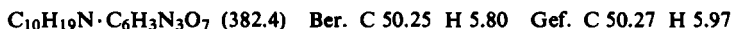
a) 2.5 g Chinolizidin-carbonsäure-(3)-äthylester<sup>9)</sup> (dargestellt aus 3.3-Dicarbäthoxy-chinolizidin<sup>9)</sup>) wurden in 20 ccm Äther mit 500 mg Lithiumaluminiumhydrid 12 Stdn. zum

Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten zersetzte man mit Methanol, machte alkalisch und nahm das Basengemisch in Äther auf. Der Eindampfrückstand wurde i. Vak. destilliert; Sdp.<sub>0.01</sub> 110°. 1.4 g Isomerenmischung wurden an 100 g Aluminiumoxyd (Akt.-St. III) chromatographiert. Mit Petroläther/25% Äther eluierte man 1.1 g XVI und mit Äther 0.1 g XVII.

b) 1.25 g *Chinolizidon-(4)-carbonsäureester-(3)*<sup>9)</sup> wurden in Tetrahydrofuran mit 0.3 g Lithiumaluminiumhydrid 12 Stdn. zum Sieden erhitzt. Das isolierte Reduktionsprodukt destillierte man i. Vak.: Sdp.<sub>0.01</sub> 110°, Ausb. 76% d. Th. Nach dem Gaschromatogramm etwa gleiche Teile XVI und XVII.

#### *3-Methyl(a)-chinolizidin (XVIII)*

1. 0.8 g XVI wurden nach der Methode von GALINOVSKI und NESVADBA<sup>6)</sup> in das Tosylat übergeführt. Bereits bei 0° erhielt man ein quartäres Salz, das in 30 ccm Tetrahydrofuran suspendiert und mit Lithiumaluminiumhydrid reduziert wurde. Nach üblicher Aufarbeitung wurde i. Vak. destilliert; Sdp.<sub>12</sub> 70°. IR-Spektren: *trans*-Chinolizidin 2810/2770/cm. *Pikrat von XVIII*: Schmp. 154°.



2. 100 mg XVI wurden in 10 ccm Bromwasserstoffsäure im Bombenrohr 6 Stdn. auf 100° erhitzt. Nach Abdampfen der Bromwasserstoffsäure wurde alkalisch gemacht und ausgeäthert. Man erhielt 120 mg Bromid, welches, in 10 ccm Eisessig gelöst, mit 40 mg Platinoxyd hydriert wurde. Nach Abfiltrieren des Katalysators wurde der Eisessig abgezogen, alkalisch gemacht und ausgeäthert. Die erhaltene Base war mit der oben erhaltenen identisch.

3. Das Lactam XIX wurde wie oben reduziert. Die nach Destillation erhaltene Base war gaschromatographisch und IR-spektroskopisch nicht von XVIII zu unterscheiden.

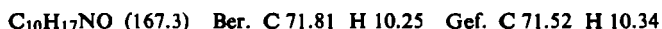
#### *3-Methyl(e)-chinolizidin (XXI)*

1. 100 mg XVII wurden nach GALINOVSKY<sup>6)</sup> in das Tosylat übergeführt. Man erhielt 330 mg Tosylat, das nach Destillation i. Vak. in 10 ccm Tetrahydrofuran mit Lithiumaluminiumhydrid reduziert wurde. Sdp.<sub>12</sub> 70°. IR-Spektrum: *trans*-Chinolizidin 2810, 2770/cm.

2. Das Lactam XX gab nach Reduktion eine mit XXI identische Base.

*Darstellung und Trennung der isomeren 1-Methyl-chinolizidone-(4) (XI und XII):* 11 g [2-( $\alpha$ -Pyridyl)-allyl]-malonsäure-diäthylester<sup>8)</sup> (XIV) wurden in Eisessig mit Platin hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators und Abdampfen des Lösungsmittels wurde alkalisch gemacht und in Methylenchlorid aufgenommen. Der Eindampfrückstand wurde i. Vak. destilliert; Sdp.<sub>0.01</sub> 130–150° (XV), Ausb. 80% d. Th. IR-Spektrum: –COOR 1735;  $\delta$ -Lactam 1630/cm.

4.8 g XV wurden mit konz. Salzsäure verseift und decarboxyliert. Nach dem Eindampfen erhielt man das Aminosäurehydrochlorid, das mit äthanol. Salzsäure verestert wurde, wobei gleichzeitig unter Alkoholabspaltung die Lactame XI und XII entstanden. Farbloses Öl, Sdp.<sub>0.01</sub> 80–90°, Ausb. 60% d. Th. IR-Spektrum:  $\delta$ -Lactam 1630/cm.



Das erhaltene Destillat gibt im Gaschromatogramm zwei peaks. Durch Chromatographie an Aluminiumoxyd konnte eine weitgehende Trennung der beiden Isomeren erzielt werden. Mit Petroläther/Äther (10:1) wurde das Lactam XII eluiert, mit Petroläther/Äther (10:2) kam ein Gemisch und schließlich mit Äther reines Lactam XI.

#### *Lupinan (1-Methyl(a)-chinolizidin) (IX)*

1. 100 mg Lupinin-tosylat<sup>6)</sup> wurden mit Lithiumaluminiumhydrid in Äther reduziert. Nach Zersetzen des Reaktionsgemisches mit wenig Methanol wurde mit konz. Natronlauge al-



kalisch gemacht und die entstandene Base in Äther aufgenommen. Der Eindampfrückstand wurde i. Vak. destilliert: Sdp.<sub>12</sub> 80–90°, IR-Spektrum: *trans*-Chinolizidin 2810, 2780/cm.

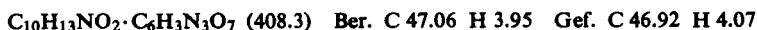
2. 100 mg *1-Methyl(a)-chinolizidon-(4)* (XI) wurden in Tetrahydrofuran 2 Stdn. mit Lithiumaluminiumhydrid zum Sieden erhitzt. Das überschüssige Hydrid zersetzte man mit Methanol, machte alkalisch und nahm in Äther auf. Der Eindampfrückstand wurde i. Vak. destilliert. Die erhaltene Base war weder IR-spektroskopisch noch gaschromatographisch von Lupinan zu unterscheiden.

*Epilupinan (1-Methyl(e)-chinolizidin) (X)*

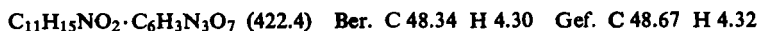
1. 100 mg *Epilupinin-tosylat*<sup>6)</sup> wurden wie oben reduziert und aufgearbeitet: Sdp.<sub>12</sub> 80–90°, IR-Spektrum: *trans*-Chinolizidin 2810, 2770/cm.

2. 80 mg *1-Methyl(e)-chinolizidon-(4)* (XII) wurden wie oben reduziert. Die erhaltene Base erwies sich IR-spektroskopisch und gaschromatographisch als identisch mit Epilupinan.

*Darstellung und Trennung der 1.7-Dimethyl-chinolizidone-(4) (III, a–d)*: Einer siedenden Lösung von 1 Mol Phenyllithium in 800 ccm absol. Äther ließ man innerhalb von 15 Min. 1 Mol *2.5-Dimethyl-pyridin* zutropfen. Nach 25 Min. wurde die dunkelbraune Lösung des Lutidyllithiums über Glaswolle filtriert und portionsweise auf 800 g *Trockeneis* gegossen. Der Äther wurde i. Vak. abgezogen und der Rückstand in 750 ccm absol. *Äthylalkohol* gelöst. Unter Eiskühlung ließ man 80 ccm *Thionylchlorid* zutropfen und beließ 12 Stdn. bei Raumtemperatur. Anschließend zog man den Alkohol i. Vak. ab, löste den Rückstand in 750 ccm Methylenchlorid, ließ eine Paste aus 340 g Kaliumcarbonat und 200 ccm Wasser zutropfen und erhitzte anschließend die Lösung 1 Stde. zum Sieden. Nach Dekantieren des Methylenchlorids, Trocknen und Eindampfen wurde der Rückstand destilliert: Sdp.<sub>12</sub> 132–138°, Ausb. 34% d. Th. *XXII*. *Pikrat*: Schmp. 136–137°.

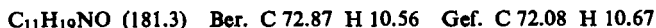


30 g *XXII* wurden mit 6.6 g Kalium metalliert und mit 36 g *Methyljodid* umgesetzt. Nach üblicher Aufarbeitung wurde i. Vak. destilliert. Sdp.<sub>14</sub> 132–136°, Ausb. 62% d. Th. *XXV*, IR-Spektrum: –COOR 1730; Pyridin 1600, 1570/cm. *Pikrat*: Schmp. 120°.



20 g *Ester XXV* wurden wie bei *XXII* mit Kalium metalliert und mit  $\beta$ -*Jod-propionsäure-äthylester* umgesetzt. Man erhielt nach Destillation i. Vak. (Sdp.<sub>0.01</sub> 140–150°) ein blaßgelbes Öl, Ausb. 50% d. Th. IR-Spektrum: –COOR 1730; Pyridin 1600, 1570/cm (*XXVI*).

Der Ester *XXVI* wurde wie bei *XXIII* verseift, decarboxyliert und verestert. Der  $\gamma$ -[*5-Methyl-pyridyl-(2)]-valeriansäure-äthylester* (*XXVII*) zeigt im IR-Spektrum Banden bei 1730 (–COOR), 1600, 1570/cm (Pyridin). Dieser Ester wurde in Eisessig mit Platinoxyd hydriert. Man erhielt ein Gemisch der Ester *XXVIII* und der Lactame *III*, die nach üblicher Aufarbeitung durch 1stdg. Erhitzen auf 200° in das Lactamisomerenmisch III, a–d, übergeführt wurden, Sdp.<sub>0.01</sub> 80–90°. IR-Spektrum:  $\delta$ -Lactam 1620/cm. Im Gaschromatogramm wurden nur 2 peaks beobachtet, nach Reduktion zu den isomeren 1.7-Dimethyl-chinolizidinen waren jedoch 4 peaks zu sehen.



Nach mehrfacher Chromatographie des Lactamgemisches an Aluminiumoxyd (Akt.-St. III) erhielt man 3 Fraktionen:

Frakt. A	Petroläther/10% Äther	→ XXIX, b und d	} Durch Reduktion gewonnene Basen
Frakt. B	Petroläther/15% Äther	→ XXIX, b und c	
Frakt. C	Petroläther/25% Äther	→ XXIX, a und c	

Die völlige Trennung der 4 isomeren Lactame gelang nicht.

*Darstellung und Trennung der 1-Hydroxymethyl-7-methyl-chinolidine (XXXI, a—d) 20 g  $\alpha$ -[5-Methyl-pyridyl-(2)]-glutarsäure-diäthylester (XXIII) wurden in Eisessig mit 500 mg Platinoxid hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators und Abdampfen des Lösungsmittels wurde alkalisch gemacht und mit Methylenchlorid extrahiert. Den Eindampfrückstand erhitzte man 1 Stde. auf 200° und destillierte den erhaltenen Lactamester XXX i. Vak.: Sdp.<sub>0.1</sub> 160—180°. IR-Spektrum:  $\delta$ -Lactam 1630; —COOR 1740/cm.*

11.5 g Lactamester XXX wurden in Tetrahydrofuran mit Lithiumaluminiumhydrid reduziert. Die erhaltenen isomeren Alkohole XXXI, a—d, wurden i. Vak. destilliert: Sdp.<sub>0.05</sub> 100°, Ausb. 90% d. Th. 7 g Isomergemisch wurden an 400 g Aluminiumoxyd (Akt.-St. II) chromatographiert:

Petroläther/Äther (10%)	0.5 g Verunreinigungen
Petroläther/Äther (20%)	0.9 g A (XXXI a)
Petroläther/Äther (20%)	1.3 g Gemisch
Petroläther/Äther (30%)	2.3 g B (XXXI, b und c)
Petroläther/Äther (50%)	0.75 g Gemisch
Äther/3% Methanol	1.2 g C (XXXI d)

Frakt. A war gaschromatographisch einheitlich: Sdp.<sub>0.05</sub> 100°, IR-Spektrum: —OH 3270 ( $c = 0.1\%$ ), *trans*-Chinolidin 2790, 2830/cm.

*Azobenzolcarbonsäureester*: 100 mg XXXIa wurden in 0.5 ccm Pyridin gelöst und mit 200 mg *Azobenzolcarbonsäurechlorid* in 3 ccm Benzol 2 Stdn. zum Sieden erhitzt. Nach Zugabe von Äther wurde mit Hydrogencarbonatlösung ausgeschüttelt, die Ätherlösung getrocknet, eingedampft und über Aluminiumoxyd filtriert. Orangerote Kristalle aus Petroläther vom Schmp. 89.5°. IR-Spektrum: —COOR 1730; *trans*-Chinolidin 2780, 2820/cm.

$C_{24}H_{29}N_3O_2$  (391.5) Ber. C 73.62 H 7.47 N 10.75 Gef. C 73.61 H 7.47 N 10.78

Frakt. B war zwar gaschromatographisch einheitlich, zeigte jedoch im IR-Spektrum die Anwesenheit einer axialen und einer äquatorialen Hydroxymethylgruppe (Wasserstoffbrücke auch in sehr verdünnter Lösung).

*Azobenzolcarbonsäureester*: 0.7 g Frakt. B wurden wie oben in die *Azobenzolcarbonsäureester* übergeführt und chromatographisch aufgetrennt. Mit Petroläther/Äther (60%) wurde der *Azobenzolcarbonsäureester* von XXXIc eluiert. Orange Kristalle aus Petroläther vom Schmp. 106°. IR-Spektrum: *trans*-Chinolidin 2780, 2820; —COOR 1735/cm.

$C_{24}H_{29}N_3O_2$  (391.5) Ber. C 73.62 H 7.47 Gef. C 73.83 H 7.73

Mit Äther wurde der *Azobenzolcarbonsäureester* von XXXIb eluiert. Orange Kristalle aus Äther, Schmp. 126—127°, IR-Spektrum: *trans*-Chinolidin 2780, 2820; —COOR 1735/cm.

$C_{24}H_{29}N_3O_2$  (391.5) Ber. C 73.62 H 7.47 Gef. C 73.64 H 7.67

Durch Verseifung der beiden *Azobenzolcarbonsäureester* wurden die beiden reinen Isomeren erhalten. XXXIc, Sdp.<sub>0.1</sub> 90—100°. IR-Spektrum: —OH 3270 ( $c = 0.1\%$ ), *trans*-Chinolidin 2790, 2830/cm.

XXXIb, Sdp.<sub>0.1</sub> 90—100°, farblose Kristalle aus Petroläther vom Schmp. 42°. IR-Spektrum: —OH 3640; *trans*-Chinolidin 2780, 2820/cm.

Fraktion C kristallisierte nach Destillation i. Vak. aus Petroläther, farblose Kristalle, Schmp. 101° (XXXId). IR-Spektrum: —OH 3640; *trans*-Chinolidin 2780, 2820/cm.

$C_{11}H_{21}NO$  (183.3) Ber. C 72.07 H 11.55 Gef. C 72.23 H 11.42

*Azobenzolcarbonsäureester*: Schmp. 69° (aus Petroläther). IR-Spektrum: *trans*-Chinolidin 2780, 2820; —COOR 1735/cm.

$C_{24}H_{29}N_3O_2$  (391.5) Ber. C 73.62 H 7.47 Gef. C 73.55 H 7.18

*Darstellung und Trennung der 1-Methyl-7-hydroxymethyl-chinolizidine (XXXVIII, a–d)*  
100 g  $\alpha,\beta$ -Lutidin wurden im Autoklaven mit 15 g Paraformaldehyd 9 Stdn. auf 135–140° erhitzt. Das erhaltene Carbinol XXXIII wurde destilliert, Sdp.<sub>12</sub> 120–130°. Schmp. 47–49° (aus Petroläther).

$C_8H_{11}NO$  (137.2) Ber. C 70.05 H 8.08 N 10.21 Gef. C 70.89 H 7.99 N 10.16

Durch Destillation über Kaliumhydroxyd bei Normaldruck erhielt man das  $\beta$ -Methyl- $\alpha$ -vinyl-pyridin (XXXIV), Sdp.<sub>12</sub> 72–74°. Pikrat: Schmp. 135–136° (Nadeln aus Äthanol).  
 $C_8H_9N \cdot C_6H_3N_3O_7$  (348.3) Ber. C 48.29 H 3.47 N 16.09 Gef. C 48.57 H 3.65 N 15.49

34 g XXXIV wurden in absol. Alkohol mit 120 ccm Malonester und einer Lösung von 7.4 g Natrium in Äthanol umgesetzt. Nach beendeter Reaktion wurde angesäuert, ausgeäthert und anschließend die wäßrige Lösung alkalisch ausgeäthert. Dieser Extrakt wurde eingedampft und i. Vak. destilliert; Sdp.<sub>0.001</sub> 160° (Badtemp.), Ausb. 31 g XXXV. Pikrat: Schmp. 104–105.5° (aus Äthanol).

$C_{15}H_{21}NO_4 \cdot C_6H_3N_3O_7$  (508.5) Ber. C 49.59 H 4.76 N 11.02 Gef. C 49.54 H 4.94 N 11.31

15 g XXXV wurden in Eisessig/Äthanol (1:1) mit 0.5 g Platinoxid bis zur beendeten Wasserstoffaufnahme hydriert. Nach Absaugen des Katalysators wurde eingedampft, alkalisch gemacht und ausgeäthert. Der Eindampfrückstand wurde 1 Stde. auf 200° erhitzt und das erhaltene Lactam XXXVII i. Vak. destilliert; Sdp.<sub>0.1</sub> 160°, Ausb. 6.8 g. IR-Spektrum: –COOR 1730;  $\delta$ -Lactam 1630/cm.

6.8 g XXXVII wurden in Tetrahydrofuran mit 1.5 g Lithiumaluminiumhydrid 12 Stdn. zum Sieden erhitzt. Nach Zersetzen des überschüss. Hydrids wurde alkalisch gemacht und in Äther aufgenommen. Das erhaltene Isomerengemisch XXXVIII, a–d, wurde i. Vak. destilliert, Sdp.<sub>0.05</sub> 100–120°, Ausb. 4.6 g.

4.6 g XXXVIII, a–d, löste man in Petroläther, chromatographierte an 250 g Aluminiumoxyd (Akt.-St. III). Man erhielt folgende Fraktionen:

Petroläther	1.66 g (A)
Petroläther/5% Äther	0.6 g (B)
Petroläther/10% Äther	0.82 g (C)
Petroläther/20% Äther	0.76 g (D)
Petroläther/50–100% Äther	0.62 g (E)

Frakt. A wurde in Petroläther gelöst und gab 500 mg farblose Kristalle vom Schmp. 55–56° (XXXVIIIa); IR-Spektrum: –OH ( $c=0.1\%$ ) 3270; *trans*-Chinolizidin 2820, 2780/cm.

$C_{11}H_{21}NO$  (183.3) Ber. C 72.07 H 11.55 Gef. C 71.78 H 11.69

Frakt. C gab aus Petroläther farblose Kristalle (430 mg) vom Schmp. 46–47° (XXXVIIIc); IR-Spektrum: –OH ( $c=0.1\%$ ) 3640; *trans*-Chinolizidin 2820, 2780/cm.

$C_{11}H_{21}NO$  (183.3) Ber. C 72.07 H 11.55 Gef. C 72.18 H 11.60

Frakt. B und die Mutterlauge von Frakt. A (1.6 g) wurden erneut an 100 g Aluminiumoxyd (Akt.-St. II) chromatographiert. Mit Petroläther/Äther (1:1) eluierte man 500 mg XXXVIIIa und mit dem gleichen Gemisch 500 mg XXXVIIIb als farbloses Öl; IR-Spektrum: –OH ( $c=0.1\%$ ) 3270; *trans*-Chinolizidin 2820, 2780/cm.

Azobenzolcarbonsäureester: Schmp. 100–100.5° (aus Petroläther). IR-Spektrum: *trans*-Chinolizidin 2780, 2820; COOR 1730/cm.

$C_{24}H_{29}N_3O_2$  (391.5) Ber. C 73.62 H 7.47 Gef. C 73.52 H 6.98

Die Fraktionen D und E (1.3 g) wurden an 60 g Aluminiumoxyd (Akt.-St. III) erneut chromatographiert. Mit Petroläther/20% Äther eluierte man ein Gemisch und mit Petroläther/

30–50% Äther 539 mg XXXVIII d, farbloses Öl, IR-Spektrum: —OH ( $c = 0.1\%$ ) 3640; *trans*-Chinolizidin 2820, 2780/cm. *Azobenzolcarbonsäureester*: Schmp. 65–67° (aus Petroläther); IR-Spektrum: *trans*-Chinolizidin 2770, 2820; COOR 1730/cm.

$C_{24}H_{29}N_3O_2$  (391.5) Ber. C 73.62 H 7.47 Gef. C 73.81 H 7.69

*Umwandlung der Carbinole XXXVIII, a–d, in die 1.7-Dimethyl-chinolizidine XXIX, a–d*: Je 100 mg XXXVIII, a–d, wurden mit 10 ccm 48-proz. Bromwasserstoffsäure 6 Stdn. im Rohr auf 100° erhitzt. Nach Abdampfen der Bromwasserstoffsäure wurde alkalisch gemacht und die erhaltenen Bromide in Eisessig mit Platinoxid hydriert. Die erhaltenen Basen XXIX, a–d, wurden durch IR-Spektren und Gaschromatographie zugeordnet.

XXXVIII a gab XXIX a, XXXVIII b gab XXIX b, XXXVIII c gab XXIX c und XXXVIII d gab XXIX d.

*Darstellung der isomeren 1.7-Dimethyl-chinolizidine, XXIX, a–d*

1. Die *Hydroxymethyl-methyl-chinolizidine XXXI, a–d*, wurden nach GALINOVSKI und NESVADBA<sup>6)</sup> in die Tosylate übergeführt. Die Tosylate der reinen Isomeren wurden in Äther mit Lithiumaluminiumhydrid reduziert. Die Tosylate der nicht getrennten Isomeren wurden i. Vak. destilliert, wobei nur die Tosylate mit äquatorialer Tosylatgruppe unverändert überdestillierten, diese wurden ebenfalls reduziert. Alle Basen wurden i. Vak. destilliert; Sdp.<sub>12</sub> 90°. IR-Spektren s. Abbild. 1.

Kleine Proben der reinen Isomeren wurden wie folgt charakterisiert.

*Pikrat von XXIX a*: Schmp. 165–166°.

$C_{11}H_{21}N \cdot C_6H_3N_3O_7$  (396.4) Ber. C 51.51 H 6.10 Gef. C 50.87 H 5.98

*Pikrolonat von XXIX b*: Schmp. 163–165°.

$C_{21}H_{29}N_5O_5 \cdot H_2O$  (448.5) Ber. C 56.10 H 6.95 Gef. C 56.07 H 6.75

*Pikrat von XXIX c*: Schmp. 143°.

$C_{11}H_{21}N \cdot C_6H_3N_3O_7$  (396.4) Ber. C 51.51 H 6.10 Gef. C 51.49 H 6.07

*Pikrat von XXIX d*: Schmp. 136°.

$C_{11}H_{21}N \cdot C_6H_3N_3O_7$  (396.4) Ber. C 51.51 H 6.10 Gef. C 51.25 H 6.31

2. Sowohl das Gesamtlactam-Isomerengemisch III, a–d, als auch die bei der chromatographischen Trennung erhaltenen Lactamfraktionen wurden in Tetrahydrofuran mit Lithiumaluminiumhydrid reduziert. Die so erhaltenen Dimethylcholizidine wurden i. Vak. destilliert — Sdp.<sub>12</sub> 90° — und chromatographisch getrennt, wobei jeweils die Reinheit gaschromatographisch und IR-spektroskopisch überprüft wurde.

Chromatographie der Basen aus dem Gesamtisomerengemisch der Lactame III, a–d:

850 mg Basen XXIX, a–d, wurden an 100 g Aluminiumoxyd (Akt.-St. II) chromatographiert.

Petroläther	200 mg XXIX a
Petroläther	160 mg XXIX b
Petroläther/1% Äther	160 mg XXIX c
Petroläther/5% Äther	100 mg XXIX d

*Darstellung der N-Benzoyl-aminosäureester aus den Lactamen XI, XII, XIX, XX und XXXIX*: Die Lactame wurden mit Salzsäure verseift, die Lösungen i. Vak. eingedampft und der Rückstand in wenig konz. Natronlauge gelöst. Man schüttelte mit einem Überschuß an Benzoylchlorid, neutralisierte mit verd. Salzsäure und nahm in Äther auf. Die Ätherextrakte wurden mit Diazomethanlösung versetzt und die erhaltenen Ester i. Vak. destilliert, Sdp.<sub>0,01</sub> 170–180°.

**Darstellung der Phenyldehydrochinolizidine XL—XLIV:** Die Benzoylaminosäureester wurden mit der doppelten Menge frisch getrocknetem Natronkalk und der gleichen Menge Seesand verrieben und unter Stickstoff 1 Stde. auf 280° erwärmt. Anschließend destillierte man i. Vak., Sdp.<sub>0.01</sub> 90—100° (Ausb. 70—80% d. Th.).

**Hydrierung des 4-Phenyl- $\Delta^3$ -dehydrochinolizidins (XLIV):** 270 mg XLIV wurden in 10 ccm Äthanol mit 300 mg Palladium auf Bariumsulfat (5-proz.) hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators wurde eingedampft und der Rückstand i. Vak. destilliert, Sdp.<sub>0.01</sub> 90—100°, (Ausb. 75% d. Th.). Die Base war gaschromatographisch einheitlich. IR-Spektrum: s. Abbild. 2.

C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>N (215.3) Ber. C 83.67 H 9.83 N 6.50 Gef. C 83.48 H 9.78 N 6.29

**Hydrierung der 1-Methyl-4-phenyl- $\Delta^3$ -dehydrochinolizidine XL und XLI:** 1.2 g XL und XLI wurden in Äthanol mit 1.5 g Palladium auf Bariumsulfat hydriert. Das Hydrierungsprodukt wurde i. Vak. destilliert, Sdp.<sub>0.01</sub> 90—100°, Ausb. 90% d. Th. Das Isomerengemisch wurde an 100 g Aluminiumoxyd (Akt.-St. II) chromatographiert. Mit Petroläther eluierte man 690 mg XLVI, Schmp. 76° (aus Petroläther). IR-Spektrum: s. Abbild. 2.

C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>N (229.4) Ber. C 83.77 H 10.10 N 6.11 Gef. C 83.56 H 9.90 N 6.32

Mit Petroläther/5% Äther eluierte man 230 mg XLV a, farbloses Öl, IR-Spektrum: s. Abbild. 2.

C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>N (229.4) Ber. C 83.77 H 10.10 N 6.11 Gef. C 83.69 H 10.04 N 5.98

**Reduktion des Hydrochlorids von 4-Phenyl- $\Delta^3$ -dehydrochinolizidin (XLIV a):** 540 mg Hydrochlorid der Dehydrobase XLIV wurden in Methanol mit 500 mg Natriumborhydrid reduziert. Nach Zersetzen des überschüssigen Natriumborhydrids und Neutralisation mit verd. Natronlauge nahm man in Äther auf und destillierte den Eindampfrückstand i. Vak.: Sdp.<sub>0.01</sub> 80—90° (Ausb. 75% d. Th.). Das Isomerengemisch wurde an 35 g Aluminiumoxyd (Akt.-St. II) chromatographiert. Mit Petroläther eluierte man 245 mg XLIX a und mit Petroläther/Äther (1:1) 32 mg des *cis*-Isomeren XLIX b. IR-Spektrum: s. Abbild. 2.

**Reduktion der Hydrochloride der 1-Methyl-4-phenyl- $\Delta^3$ -dehydrochinolizidine (XL a und XLI a):** 690 mg XL und XLI wurden in die Hydrochloride übergeführt und in Methanol mit 700 mg Natriumborhydrid reduziert. Anschließend zersetzte man mit verd. Salzsäure, neutralisierte mit verd. Natronlauge und nahm in Äther auf. Die erhaltene Base wurde i. Vak. destilliert, Ausb. 93% d. Th. Das Isomerengemisch wurde an 50 g Aluminiumoxyd (Akt.-St. II) chromatographiert. Man eluierte mit

Petroläther	156 mg XLV a
Petroläther/5% Äther	133 mg XLVI
Petroläther/50% Äther	236 mg XLV b

Farblose Kristalle aus Petroläther vom Schmp. 68°. IR-Spektrum: s. Abbild. 2.

C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>N (229.4) Ber. C 83.77 H 10.10 N 6.11 Gef. C 83.85 H 10.04 N 6.24

**Reduktion der Hydrochloride der 7-Methyl-4-phenyl- $\Delta^3$ -dehydrochinolizidine (XLII a und XLIII a):** 360 mg XLII und XLIII wurden in die Hydrochloride übergeführt und in Methanol mit 350 mg Natriumborhydrid reduziert. Nach Aufarbeitung wie oben wurde i. Vak. destilliert, Sdp.<sub>0.01</sub> 80—90°, Ausb. 93% d. Th. Das Isomerengemisch wurde an 35 g Aluminiumoxyd (Akt.-St. II) chromatographiert. Mit Petroläther eluierte man 107 mg XLVII; farblose Kristalle (aus Methanol), Schmp. 55°. IR-Spektrum: s. Abbild. 2.

C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>N (229.4) Ber. C 83.77 H 10.10 N 6.11 Gef. C 84.01 H 10.33 N 6.14

Mit Petroläther/5% Äther eluierte man 104 mg XLVIII, farbloses Öl; IR-Spektrum: s. Abbild. 2.

C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>N (229.4) Ber. C 83.77 H 10.10 N 6.11 Gef. C 83.63 H 10.05 N 6.01

Mit Petroläther/Äther (1:2) konnten schließlich 19 mg einer Base eluiert werden, die im IR-Spektrum keine „*trans*-Bande“ zeigte.

*1-Methyl-4-phenyl-chinolizidin (XLVa)*: 100 mg *Lactam XI* wurden wie oben über den Amidester in die Dehydrobase übergeführt und diese mit Palladium auf Bariumsulfat hydriert. Man erhielt 50 mg der *Base XLVa*, Schmp. 76° (aus Petroläther).

*7-Methyl-4-phenyl-chinolizidin (XLVII und XLVIII)*: 115 mg *Lactam XIX* wurden wie oben über den Amidester in die Dehydrobase übergeführt. Nach Ringschluß und Reduktion des Immoniumsalszes erhielt man 50 mg *XLVII* in farblosen Kristallen aus Methanol vom Schmp. 55°.

130 mg *Lactam XX* wurden ebenfalls über den Amidester in die Dehydrobase übergeführt. Nach Ringschluß und Reduktion des Immoniumsalszes erhielt man 55 mg *XLVIII*, dessen IR-Spektrum mit dem von *XLVIII* aus der Chromatographie des Gemisches (s. o.) identisch ist.

*Darstellung der 1.7-Dimethyl-4-[furyl-(3)]- $\Delta^3$ -dehydrochinolizidine (LII, a–d)*: Das Gemisch der *1.7-Dimethyl-chinolizidone-(4)* (III, a–d) wurde mit Salzsäure verseift. Die erhaltenen Hydrochloride der Aminosäuren (L) löste man in 30-proz. Natronlauge und extrahierte zweimal mit Äther. Die wäbr. Phase wurde mit 3 Moll.  $\beta$ -Furoylchlorid einige Minuten geschüttelt und anschließend mit verd. Salzsäure versetzt. Die isomeren *N*-Furoyl-aminosäuren nahm man in Äther auf und veresterte mit einem Überschuß an *Diazomethan*. Nach Verdampfen des Lösungsmittels destillierte man i. Vak.: Sdp.<sub>0.01</sub> 180–190° (LI). IR-Spektrum: Furan 875, 1505, 3110; Amid 1625; –COOR 1730/cm. Zur Cyclisierung mischte man 1 Tl. Amidester (LI) mit 2 Tln. frisch getrocknetem Natronkalk und 1 Tl. Seesand und erhitzte 1 Stde. auf 280°. Das Reaktionsprodukt wurde i. Vak. destilliert, Sdp.<sub>0.01</sub> 100°, Ausb. 40–50% d. Th. IR-Spektrum: Furan 875, 1505, 3110; –C=C– 1590/cm. In gleicher Weise wurden die durch Chromatographie getrennten *Lactampaare* III b und d sowie III b und c in die Dehydrobase übergeführt.

*Hydrierung der Dehydrobasen LII, a–d*: 800 mg LII, a–d, wurden in Äthanol mit 800 mg Palladium auf Bariumsulfat (5-proz.) bis zur Aufnahme von ca. 1 Mol. *Wasserstoff* hydriert. Das erhaltene Basengemisch (I A–D) wurde i. Vak. destilliert, Sdp.<sub>0.01</sub> 90–95°. Ausb. 70% d. Th. Das Gemisch löste man in Petroläther und chromatographierte an 50 g Aluminiumoxyd (Akt.-St. II); man erhielt folgende Fraktionen:

Petroläther	115 mg	(I A)
Petroläther/5% Äther	74 mg	(I B)
Petroläther/10% Äther	55 mg	(I C)
Petroläther/15% Äther	54 mg	(I D)

IR-Spektren s. Abbild. 3 und 4.

*Reduktion der Immoniumsalsze LIII, a–d*: 795 mg des Gemisches der *Dehydrobasen LII, a–d*, löste man in 10 ccm Methanol und neutralisierte mit Salzsäure. Anschließend reduzierte man mit 800 mg Natriumborant. Nach 15 Min. zersetzte man, nahm die Basen in Äther auf und destillierte i. Vak. Sdp.<sub>0.01</sub> 80–90°; Ausb. 96% d. Th. 1.7 g Gemisch chromatographierte man an 200 g Aluminiumoxyd (Akt.-St. II). Man erhielt folgende Fraktionen:

Petroläther	418 mg	I A
Petroläther/5% Äther	243 mg	I B
Petroläther/5–20% Äther	243 mg	I C und I D
Petroläther/30–40% Äther	341 mg	I E
Petroläther/60–100% Äther	117 mg	I F
Methanol	227 mg	Lactam III b und d

Das Gemisch von I C und I D wurde erneut chromatographiert. Man erhielt 40 mg I C und 67 mg I D.

*I A*: Farbloses Öl.

$C_{15}H_{23}NO$  (233.4) Ber. C 77.20 H 9.94 N 6.0 Gef. C 77.17 H 10.08 N 6.12

*Perchlorat*: Schmp. 215–217° (Zers.).

$C_{15}H_{23}NO \cdot HClO_4$  (333.8) Ber. C 53.97 H 7.25 Gef. C 54.31 H 7.14

*I B* kristallisiert bei 0°.

$C_{15}H_{23}NO$  (233.4) Ber. C 77.20 H 9.94 N 6.0 Gef. C 77.07 H 10.05 N 6.13

*I C* kristallisiert bei 0°.

$C_{15}H_{23}NO$  (233.4) Ber. C 77.20 H 9.94 N 6.0 Gef. C 77.20 H 10.17 N 6.0

*Perchlorat*: Schmp. 210–211° (Zers.).

$C_{15}H_{23}NO \cdot HClO_4$  (333.8) Ber. C 53.97 H 7.25 Gef. C 53.90 H 7.38

*I D*: Farblose Kristalle.

$C_{15}H_{23}NO$  (233.4) Ber. C 77.20 H 9.94 N 6.0 Gef. C 77.02 H 10.01 N 6.03

*Perchlorat*: Schmp. 213–217° (Zers.).

$C_{15}H_{23}NO \cdot HClO_4$  (333.8) Ber. C 53.97 H 7.25 Gef. C 54.07 H 7.12

*I E*: Farblose Kristalle, Schmp. 73° (aus Petroläther).

$C_{15}H_{23}NO$  (233.4) Ber. C 77.20 H 9.94 N 6.0 Gef. C 77.11 H 10.16 N 5.94

*I F*: Farblose Kristalle, Schmp. 79° (aus Petroläther).

$C_{15}H_{23}NO$  (233.4) Ber. C 77.20 H 9.94 N 6.0 Gef. C 77.52 H 10.23 N 5.8

IR-Spektren s. Abbild. 4.

*Darstellung der Isomergemische LII, b und d, bzw. LII, b und c*: Analog der Umsetzung des Gesamtgemisches wurden die Chromatographiefractionen von III in die Synthese eingesetzt.

*Die Hydrierung des Gemisches der Dehydrobasen LII, b und d, bzw. LII, b und c*, wurde wie oben durchgeführt. Nach Destillation der erhaltenen Basen trennte man durch Chromatographie. Die reinen Isomeren wurden durch ihre IR-Spektren sowie durch Gaschromatographie eindeutig zugeordnet:

aus LII, b und d	aus LII, b und c
Petroläther 20 mg I C	Petroläther 16 mg I B
Petroläther/2% Äther 10 mg I D	Petroläther/2% Äther 22 mg I C

*Reduktion des Gemisches der Immoniumsalze LIII, b und d*: Die Reduktionsprodukte aus dem Immoniumsalzgemisch wurden nach chromatographischer Trennung wiederum durch die IR-Spektroskopie und Gaschromatographie identifiziert:

Petroläther 185 mg I C	Petroläther/5% Äther 51 mg I D
------------------------	--------------------------------

*Reduktion des Gemisches der Immoniumsalze LIII, a, b und c*: Die Chromatographie der erhaltenen Basen lieferte aus 170 mg Gemisch:

Petroläther	24 mg	I A
Petroläther	10 mg	I B
Petroläther/3% Äther	36 mg	I C
Petroläther/10% Äther	26 mg	I E
Petroläther/20% Äther	19 mg	I F

Reduktion des Gemisches der Immoniumsalze LIII, b und c: Aus 161 mg Gemisch wurden nach Boranatreduktion bei der Chromatographie erhalten:

Petroläther	28 mg	I B
Petroläther/3% Äther	63 mg	I C
Petroläther/20% Äther	33 mg	I E

## FERDINAND BOHLMANN, EKKEHARD WINTERFELDT und GERHARD BOROSCHEWSKI

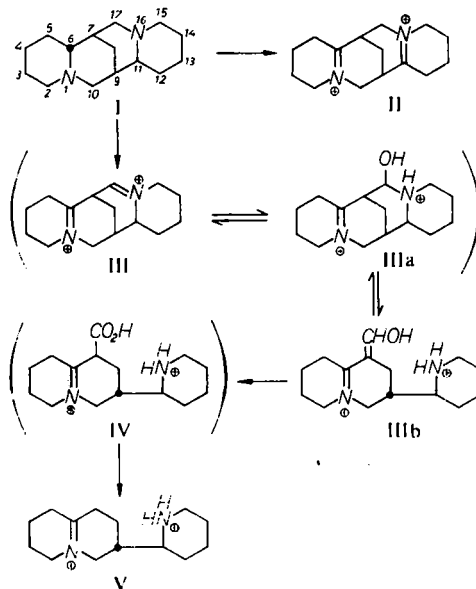
Lupinen-Alkaloide, XIX<sup>1)</sup>

### Versuche zur Darstellung eines isomeren Bisdehydrospartein-Salzes

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Universität Berlin-Charlottenburg  
(Eingegangen am 15. Mai 1961)

Die Existenzfähigkeit der Salze des 1.6;16.17-Bisdehydrosparteins, die als Zwischenprodukte bei einer kürzlich aufgefundenen Sparteinspaltung<sup>2)</sup> auftreten könnten, wird untersucht. Es zeigt sich, daß die Salze bereits in der offenen Form vorliegen.

Bei der Quecksilberacetat-Dehydrierung des Sparteins unter drastischen Bedingungen erhält man neben der Bisdehydroverbindung II das Immoniumsalz des Piperidyl-



<sup>1)</sup> XVIII. Mittel.: F. BOHLMANN, E. WINTERFELDT, P. STUDDT, H. LAURENT, G. BOROSCHEWSKI und K. KLEINE, Chem. Ber. 94, 3151 [1961], vorstehend.

<sup>2)</sup> F. BOHLMANN, Chem. Ber. 92, 1798 [1959]; F. BOHLMANN, E. WINTERFELDT und G. BOROSCHEWSKI, ebenda 93, 1953 [1960].