

FERDINAND BOHLMANN, EKKEHARD WINTERFELDT,
HERMANN OVERWIEN und HORST PAGEL

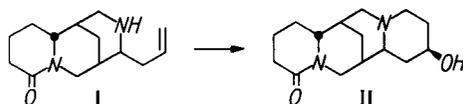
Lupinen-Alkaloide, XX¹⁾

Synthese der Alkaloide Angustifolin, Baptifolin und Thermopsin

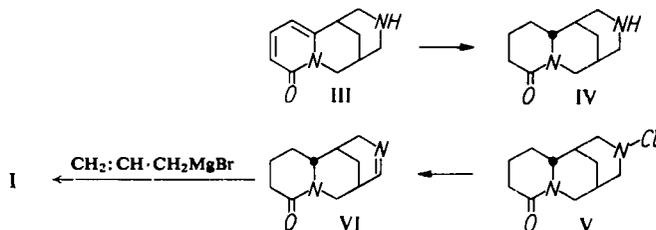
Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Universität Berlin-Charlottenburg
(Eingegangen am 29. September 1961)

Die Synthese des Angustifolins, eines C₁₄-Alkaloids, das in verschiedenen Lupinen-Arten vorkommt, wird beschrieben. Die für die Strukturaufklärung dieses Alkaloids wichtige Formaldehyd-Kondensation wird zur Synthese des Baptifolins herangezogen. Damit sind die Strukturen dieser beiden Alkaloide endgültig gesichert. Da beide Alkaloide leicht in Hydroxylupanin überführbar sind, ist die Struktur auch dieses Alkaloids endgültig sichergestellt. Schließlich wird ein Weg gezeigt, der die Umwandlung des Hydroxylupanins in das Thermopsin gestattet.

Vor kurzem haben wir die Struktur eines interessanten Nebenalkaloids, das aus den Samen verschiedener Lupinen-Arten²⁾ isoliert werden kann, aufgeklärt³⁾. Die als Angustifolin²⁾ (I) bezeichnete Verbindung gibt bei der Kondensation mit Formaldehyd unter praktisch physiologischen Bedingungen Epi-hydroxylupanin (II)³⁾.



Diese Tatsache ist evtl. vom biogenetischen Standpunkt aus interessant, da das Epi-hydroxylupanin kürzlich neben I in einer Pflanze gefunden worden ist⁴⁾. Für die Synthese von I haben wir das von uns⁵⁾ bereits totalsynthetisch dargestellte Cy-



¹⁾ XIX. Mitteil.: F. BOHLMANN, E. WINTERFELDT und G. BOROSCHEWSKI, Chem. Ber. **94**, 3174 [1961].

²⁾ M. WIEWIORSKI, F. GALINOVSKY und M. D. BRATEK, Mh. Chem. **88**, 663 [1957].

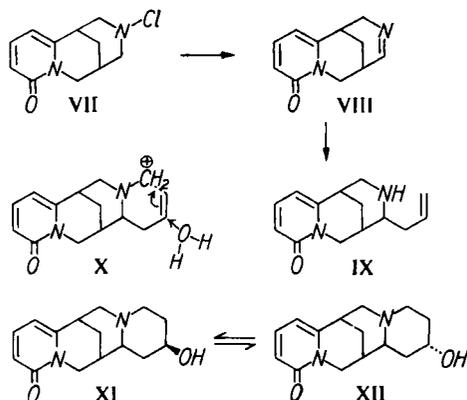
³⁾ F. BOHLMANN und E. WINTERFELDT, Chem. Ber. **93**, 1956 [1960].

⁴⁾ H. A. LLOYD, J. org. Chemistry **25**, 1959 [1960].

⁵⁾ F. BOHLMANN, A. ENGLISCH, N. OTTAWA, H. SANDER und W. WEISE, Chem. Ber. **89**, 792 [1956].

tisin (III) benutzt. Durch katalytische Hydrierung läßt sich III leicht in das Tetrahydrocytisin (IV) überführen. Dieses wird mit Hypochlorid in die *N*-Chlor-Verbindung (V) umgewandelt, die mit Alkali die Dehydrobase VI ergibt. Die Lage der Doppelbindung kann vorerst nicht sicher angegeben werden, da jedoch in der folgenden Reaktion praktisch nur ein Isomeres gefaßt wird, dürfte weitgehend VI vorliegen. Die Umsetzung von VI mit der Allyl-Grignard-Verbindung unter ganz bestimmten Bedingungen gibt eine Base, die in allen Eigenschaften mit natürlichem Angustifolin identisch ist.

Die Methode der Einführung des Allylrestes läßt sich auch für die Synthese des Baptifolins benutzen. Cytisin (III) wird in die *N*-Chlor-Verbindung VII übergeführt und diese wiederum mit Alkali in die Dehydrobase VIII. Auch in diesem Fall scheint praktisch nur VIII zu entstehen. Durch Umsetzung mit der Grignard-Verbindung aus Allylbromid erhält man das Allylcytisin (IX), das chromatographisch praktisch einheitlich ist. Die Kondensation mit Formaldehyd in Phosphatpufferlösung gibt eine Base, die durch Vergleich mit einem durch Epimerisierung von natürlichem Baptifolin (XI) gewonnenen Präparat als Epi-baptifolin (XI) identifiziert wird.



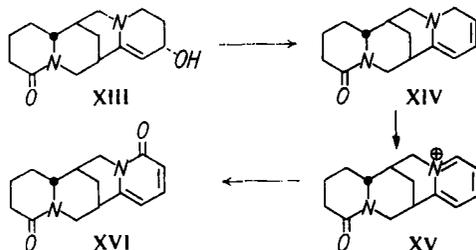
Außer Epi-baptifolin haben wir keine andere definierte Base isolieren können. Demnach verläuft die HCl-Abspaltung aus VII praktisch nur in eine Richtung. Weiterhin ist auch bei der Formaldehyd-Kondensation, wie schon beim Angustifolin beobachtet³⁾, strenge Stereospezifität festzustellen. Da sowohl I als auch XII leicht in Hydroxylupanin (II) übergeführt werden können, ist durch die vorliegende Untersuchung auch dieses Alkaloid synthetisch zugänglich; bisher ist lediglich die Synthese des Desoxohydroxylupanins durchgeführt worden⁶⁾.

Ausgehend von Hydroxylupanin läßt sich auch das Thermopsin (XIX) darstellen.

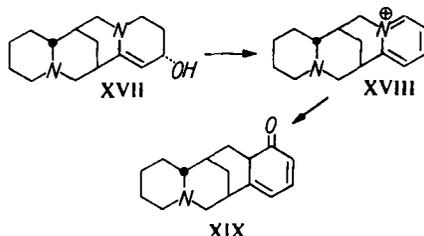
Hydroxylupanin wird mit Quecksilberacetat dehydriert. Die erhaltene Dehydrobase XIII gibt mit Phosphorpentoxyd das Dien XIV, das als Dihydropyridinderivat relativ leicht mit verd. Salpetersäure zum Pyridiniumsalz XV oxydiert werden kann. Die Oxydation mit alkalischem Kaliumhexacyanoferrat(III) liefert das Pyridon XVI. Die Struktur ergibt sich eindeutig aus dem IR- und UV-Spektrum.

⁶⁾ F. BOHLMANN, E. WINTERFELDT und H. BRACKEL, Chem. Ber. 91, 2194 [1958].

Der obige Reaktionsweg läßt sich auf die Synthese des Thermopsins übertragen. Durch Reduktion von XIII mit Lithiumalanat erhält man die Dehydrobase XVII. Diese läßt sich in gleicher Weise nach Wasserabspaltung und Oxydation zum Pyri-



diniumsalz XVIII mit Hexacyanoferrat(III) zum Pyridon XIX oxydieren, das in allen Eigenschaften mit natürlichem Thermopsin übereinstimmt; somit ist letzteres auf dem geschilderten Wege totalsynthetisch zugänglich.



Der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT und dem ERP-SONDERVERMÖGEN danken wir für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Die UV-Spektren wurden im Beckman DK 1 und die IR-Spektren im Beckman IR 4 gemessen. Die Destillationen wurden im Kugelrohr ausgeführt, die angegebenen Temperaturen sind die des Luftbades. Die Analysen verdanken wir unserer mikro-analytischen Abteilung unter Leitung von Frau Dr. FAASS.

N-Chlor-tetrahydrocytisin (V): 1.2 g natürl. Cytisin (III) nahmen in 20 ccm Eisessig mit 100 mg Platinoxid in 3 Stdn. die berechnete Menge Wasserstoff auf. Nach dem Abdampfen des Eisessigs wurde alkalisch mit Methylchlorid ausgeschüttelt und i. Vak. destilliert: Sdp._{0.01} 150°, Ausb. 1.2 g IV, Schmp. 113°; IR-Spektrum: Lactam 1635/cm. 1.2 g IV wurden mit 0.4 g Eisessig versetzt, in wenig Wasser gelöst und mit 30 ccm gesätt. Chlorkalklösung (2 Mol) chloriert. Nach 30 Min. Rühren wurde *N*-Chlor-tetrahydrocytisin mit Methylchlorid ausgeschüttelt. Nach Umkristallisieren aus Aceton erhielt man Kristalle vom Schmp. 143°, Ausb. 1.29 g.

$C_{11}H_{17}ClN_2O$ (228.7) Ber. C 57.7 H 7.49 Cl 15.49 N 12.25
 Gef. C 57.5 H 7.67 Cl 15.89 N 11.74

Angustifolin (I): 1.2 g V wurden mit 5 ccm 10-proz. methanol. Kalilauge 15 Min. zum Sieden erhitzt. Nach dem Abdampfen des Methanols wurde in Methylchlorid auf-

genommen, das Lösungsmittel abgedampft und die Dehydrobase i. Vak. destilliert, Sdp._{0.01} 160°, Ausb. 1.09 g *VI*. *Perchlorat*: Schmp. 270°.

1 g *VI* wurde in Äther aufgenommen und mit der 4fachen molaren Menge *Allylmagnesiumbromid* versetzt. Die Lösung wurde 30 Min. bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wurde mit Wasser zersetzt und mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Rohausb. an Grignard-Produkt 1.2 g. Durch Chromatographie an Al₂O₃ (Akt.-St. III) wurden 200 mg *Angustifolin* isoliert. Aus Petroläther erhielt man farblose Kristalle, Schmp. 80°; keine Depression mit natürlichem Material, auch die UV- und IR-Spektren waren identisch.

N-Acetyl-angustifolin: 100 mg des Reaktionsproduktes wurden mit 5 ccm Acetanhydrid 10 Stdn. auf dem Wasserbad erwärmt. Nach üblicher Aufarbeitung wurde aus Äther umkristallisiert, Schmp. 151°, keine Depressionen mit dem Acetat aus natürlichem Material.

C₁₆H₂₄N₂O₂ (276.4) Ber. C 69.52 H 8.75 N 10.10 Gef. C 69.36 H 8.83 N 10.09

N-Chlor-cytisin (VII): 1.5 g *Cytisin* wurden mit der äquimol. Menge Eisessig versetzt, in wenig Wasser gelöst und unter Eiskühlung mit 2 Äquivv. *Chlorkalklösung* versetzt. Die Lösung rührte man noch 15 Min. bei Raumtemperatur, wobei sich *VII* als Trübung abschied. Man nahm in Methylenchlorid auf und erhielt nach Abdampfen des Lösungsmittels 1.75 g *VII*.

N-Chlor-cytisin-perchlorat

C₁₁H₁₃ClO·HClO₄ (325.2) Ber. C 40.63 H 4.34 Cl 21.81 N 8.62
Gef. C 41.43 H 4.72 Cl 21.0 N 8.07

Allylcytisin (IX): Man erhitzte 1.65 g *VII* mit 5 ccm 10-proz. methanol. Kalilauge 10 Min. zum Sieden, dampfte den Alkohol ab, nahm in Wasser auf und schüttelte mit Methylenchlorid aus. Vor dem Eindampfen des Lösungsmittels säuerte man mit Salzsäure an und erhielt 1.89 g des *Dehydrocytisin-dihydrochlorids*. Zu 1.8 g davon, in Äther aufgeschlämmt, wurde die vierfache molare Menge äther. *Allylmagnesiumbromid* gegeben und 3 Stdn. bei Raumtemp. gerührt. Nach dem Aufarbeiten der Grignard-Lösung erhielt man 1.4 g rohes *Allylcytisin*. Durch Chromatographie an Al₂O₃ (Akt.-St. III) erhielt man 600 mg reines *IX*, Sdp._{0.005} 170°. IR-Spektrum: —CH=CH₂ 910, 995, Pyridon 1640, 1570, 1550/cm.

Epi-baptifolin (XI)

a) 350 mg *IX* wurden mit 2 ccm 40-proz. *Formalin*-Lösung in 40 ccm Phosphatpufferlösung (pH 5) 8 Stdn. auf dem Wasserbad erwärmt. Dann wurde eingedampft und alkalisch ausgeschüttelt. Ausbeute an Rohprodukt 310 mg. Durch Chromatographie an Al₂O₃ (Akt.-St. IV) wurde das reine *Epi-baptifolin*, Schmp. 215°, erhalten, keine Depression mit authent. Material. Auch das IR-Spektrum war identisch mit dem von *Epi-baptifolin* aus natürlichem Material.

C₁₅H₂₀N₂O₂ (260.3) Ber. C 69.20 H 7.74 Gef. C 68.83 H 7.92

b) Aus natürlichem *Baptifolin*: 200 mg *Baptifolin (XII)* wurden in 4 ccm Pyridin mit 500 mg Tosylchlorid in 1 ccm Pyridin 5 Tage bei 20° gerührt. Nach Zersetzen mit Natriumhydrogencarbonatlösung nahm man in Methylenchlorid auf und reinigte das Tosylat durch Chromatographie an Al₂O₃ (Akt.-St. III). Das Tosylat erhitzte man in 20 ccm Eisessig unter Zusatz von 1 g wasserfreiem Natriumacetat 4 Stdn. zum Sieden. Das erhaltene Reaktionsprodukt wurde alkalisch verseift und an Al₂O₃ (Akt.-St. IV) chromatographiert. Man erhielt farblose Kristalle, Schmp. 215°, die identisch mit *XI* waren.

Synthese des Thermopsins (XIX): 3 g *13-Hydroxy-lupanin* wurden in 50 ccm 5-proz. Essigsäure mit 18 g Quecksilber(II)-acetat in 250 ccm 5-proz. Essigsäure 12 Stdn. unter Rühren auf 60° erwärmt. Nach Abtrennen der überschüss. Quecksilbersalze als Sulfid wurde schwach sauer eingedampft und alkalisch mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Man erhielt 2.5 g Rohprodukt *XIII*, das mit 2.5 g LiAlH₄ in 10 ccm absol. Tetrahydrofuran 24 Stdn. in Stickstoff-Atmosphäre unter Rühren gekocht wurde. Nach üblicher Aufarbeitung wurde

die ätherische Lösung mit methanol. Salzsäure schwach angesäuert und eingedampft. Es wurden 2.7 g Hydrochlorid erhalten. Mit Alkali setzte man die Base XVII in Freiheit und nahm in Methylenchlorid auf. Die Lösung wurde getrocknet, auf etwa 5 ccm eingengt und mit 5 g P_2O_5 versetzt. Dann wurde eingedampft, 7 Stdn. auf 180° erhitzt und anschließend mit Eis und Wasser vorsichtig zersetzt. Die Lösung (etwa 15 ccm) wurde mit 3 ccm konz. Salpetersäure und 2.5 ccm konz. Schwefelsäure versetzt, 1 Stde. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt und mit Natriumhydroxyd neutralisiert. Man versetzte unter Rühren portionsweise mit 12 g Natriumhydroxyd und 12 g Kaliumhexacyanoferrat(III) und erwärmte 15 Stdn. auf dem siedenden Wasserbad. Nach dem Erkalten wurde mit Methylenchlorid extrahiert und die getrocknete Lösung eingedampft. Das dunkelbraune Rohprodukt gab nach Chromatographie 45 mg Substanz, die nach Destillation i. Hochvak. kristallisierte. Nach Waschen und Umkristallisieren aus Äther erhielt man farblose Nadeln, Schmp. 205° , mit natürl. Material keine Depression. Auch das IR-Spektrum war identisch mit dem von natürlichem *Thermopsin*. $[\alpha]_{546}^{23}$: $+174.4^\circ$, $[\alpha]_D^{25}$: $+149^\circ$ ($c = 0.7$, in absol. Äthanol).

15-Oxo-thermopsin (XVI): 2.5 g XIII wurden mit methanol. Salzsäure eingedampft und mit 5 g Phosphorpentoxid 2 Stdn. auf 150° erhitzt. Anschließend oxydierte man wie oben mit verd. Salpetersäure und setzte mit Alkali die Base in Freiheit, die ohne weitere Reinigung mit 10 g Kaliumhexacyanoferrat(III) in 20-proz. Natronlauge oxydiert wurde (s. o.). Nach beendeter Reaktion nahm man in Methylenchlorid auf. Der Eindampfrückstand kristallisierte aus Aceton, Schmp. $337-340^\circ$. $\lambda_{\max} = 308 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 6600$); IR-Spektrum: δ -Lactam 1620, Pyridon 1570, 1550/cm.
