

FERDINAND BOHLMANN, EKKEHARD WINTERFELDT,  
DIETER SCHUMANN, UWE ZARNACK und PETER WANDREY

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

Zur Struktur des Retamins

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Universität Berlin-Charlottenburg

(Eingegangen am 12. April 1962)

Die isomeren 7- bzw. 9- und die epimeren 8-Hydroxy-sparteine werden synthetisiert. Keines ist mit Retamin identisch, so daß die Strukturvorschläge für dieses Alkaloid<sup>3,5)</sup> nicht zutreffen können. Da Retamin eine innermolekulare 5-Ring-H-Brücke besitzt, lassen sich alle Tatsachen am besten mit der Struktur eines 12- oder 14-Hydroxy-sparteins mit axialer OH-Gruppe vereinbaren.

Das Alkaloid Retamin ist schon Ende des vorigen Jahrhunderts isoliert worden<sup>2)</sup>. Mit der Strukturaufklärung haben sich I. RIBAS und Mitarbb.<sup>3)</sup> beschäftigt. Dabei zeigte sich, daß in diesem Alkaloid ein Hydroxysparteine vorliegt, da nach Eliminierung der OH-Gruppe Sparteine erhalten wird<sup>3)</sup>. Für die Stellung der OH-Gruppe wurden von den Autoren zunächst die C-Atome 6 oder 11 angenommen, was sich jedoch nicht mit dem chemischen Verhalten vereinbaren ließ. Daraufhin wurde die Struktur eines 9- bzw. 7-Hydroxy-sparteins angegeben. Um eine Entscheidung zwischen diesen beiden Möglichkeiten zu treffen, haben wir eine eindeutig verlaufende Synthese dieser beiden Isomeren (I und II)<sup>4)</sup> durchgeführt.



Ausgangsprodukt ist der aus Pyridylelessigsäure-methylester leicht erhältliche  $\alpha$ -Pyridylbernsteinsäureester (III). Durch Kondensation mit Formaldehyd in Gegenwart katalytischer Mengen Piperidin erhält man direkt, offenbar über einen cyclischen Mechanismus, den Lactonester VI. Durch Erhitzen mit wäßriger Salzsäure wird VI in das Pyridylbutyrolacton V übergeführt. Nach Hydrierung des Pyridinkerns zu IV wird mit Bromessigester alkyliert und das so erhaltene Lactonester-Isomerengemisch VII einer Dieckmann-Kondensation unterworfen. Dabei erhält man je nach Arbeitsbedingungen verschiedene Reaktionsprodukte, die offenbar aus den zunächst entstehenden Ketolactonen VIII und IX entstanden sind. Das Ketolacton VIII läßt sich direkt aus dem basischen Anteil isolieren und durch saure Hydrolyse und Decarboxylierung in das 3-Keto-lupinin (X) überführen. Diese kristalline Verbindung zeigt

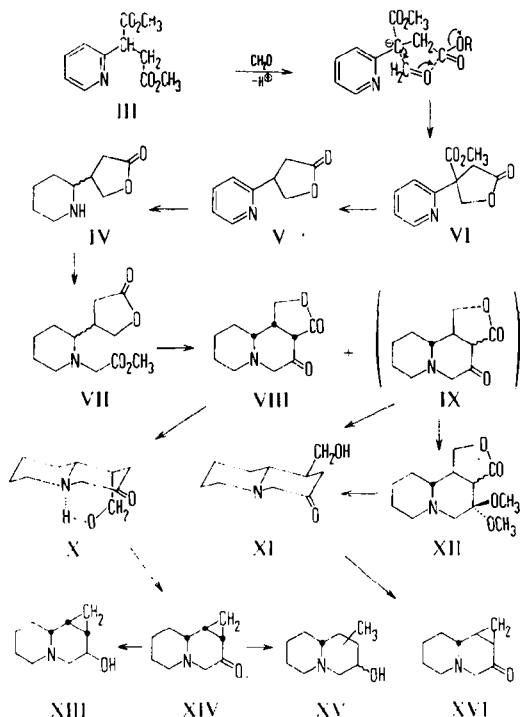
<sup>1)</sup> XX. Mitteil.: F. BOHLMANN, E. WINTERFELDT, H. OVERWIEN und H. PAGEL, Chem. Ber. 95, 944 [1962].

<sup>2)</sup> J. BATTANDIER und T. MALOSSE, C. R. hebd. Séances Acad. Sci. 125, 360, 540 [1897].

<sup>3)</sup> I. RIBAS, A. SANCHEZ und E. PRIMO, An. Física Quím. 42, 516 [1946].

<sup>4)</sup> Es ist hier und im folgenden jeweils nur ein Antipode angegeben worden; bei allen synthetischen Verbindungen handelt es sich um Racemate.

im IR auch in sehr verdünnter Lösung keine freie OH-Bande, so daß die Konfiguration eindeutig gesichert ist. Die bei der Dieckmann-Kondensation entstehenden Reaktionsprodukte wurden auf zwei verschiedenen Wegen weiter aufgearbeitet. Verestert man das Aminosäuregemisch mit methanolischer Salzsäure, so erhält man als Hauptprodukt das Ketal XII des Ketolactons IX, wie durch Hydrolyse mit konzentrierter Salzsäure zum 3-Keto-epi-lupinin (XI) gezeigt werden kann. Dagegen führt die Decarboxylierung durch Erhitzen mit konzentrierter Salzsäure nach chromatographischer Auftrennung zu 4 Verbindungen. Neben einer kleinen Menge des bereits erwähnten 3-Keto-lupinins (X) wird als Hauptprodukt das 3-Keto-epi-lupinin (XI) isoliert, außerdem zwei neue Ketone (XIV und XVI), deren Struktur sich aus folgenden Reaktionen ergibt. Durch Erhitzen mit Salzsäure entsteht XIV aus X und XVI aus XI. Die Boranat-Reduktion von XIV liefert den Alkohol XIII, der im NMR-Spektrum deutlich die Anwesenheit eines Cyclopropanringes erkennen läßt. Die Konfiguration folgt aus dem IR-Spektrum, es ist keine innere Wasserstoffbrücke zu beobachten. Die Frequenz der Carbonylschwingung ist in beiden Ketonen (XIV und XVI) um ca. 20/cm erniedrigt, was bei einer Konjugation zu einem Cyclopropanring zu erwarten ist. Bei der energischen Hydrierung entsteht neben dem Alkohol XIII zusätzlich ein nicht zugeordnetes Methylhydroxychinolizidin. Damit dürfte das Vorliegen eines Dreiringes sichergestellt sein.



Bei der Dieckmann-Kondensation wird nur das *cis*-Lacton VIII als solches isoliert, während die anderen möglichen Lactone geöffnet werden. Die Bildung der Ketone

XIV und XVI erfolgt offenbar beim Erhitzen mit Salzsäure aus den Ketonen X und XI. Für den weiteren Syntheseweg haben wir nur das 3-Keto-lupinin (X) eingesetzt.

Durch Umsetzung des 3-Keto-lupinins mit Pyridyl-(2)-lithium bei tiefer Temperatur erhält man die beiden epimeren Pyridincarinole XXa und XVIIa, die durch Chromatographie getrennt werden können. Die Konstellation von XXa folgt aus dem Vorhandensein einer innermolekularen Wasserstoffbrücke und dem Fehlen einer „*trans*-Bande“, wie sich aus dem IR-Spektrum in verdünnter Lösung ergibt. Die Konfiguration von XVIIa folgt aus der leichten Wasserabspaltung zum Tetrahydrofuran-derivat XVIIIa. Für die weiteren Reaktionen ist demnach zunächst nur das Epimere XXa brauchbar, da für den Ringschluß zu den tetracyclischen Verbindungen die Hydroxymethyl- und die Pyridylgruppe in *cis*-Stellung zueinander stehen müssen.

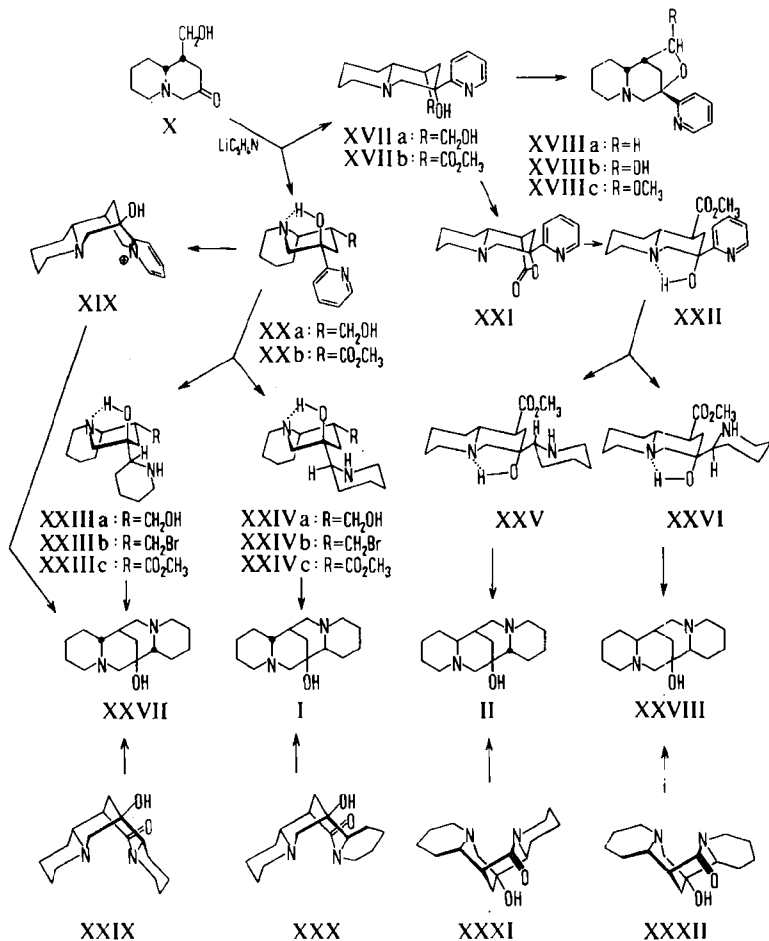
Versucht man, aus XXa das Tosylat darzustellen, so erhält man sofort das Pyridiniumsalz XIX. Es erfolgt also nach konstellativem Umklappen und Durchschwingen des Stickstoffs der Übergang in die energetisch ungünstige Konstellation mit zwei in 1.3-Stellung befindlichen großen Resten und dann sofort Cyclisierung. Die Boranat-Reduktion derartiger Immoniums Salze verläuft aus sterischen Gründen einheitlich, so daß die anschließende Hydrierung stereospezifisch nur das *trans-trans*-ringverknüpfte Hydroxy- $\alpha$ -isospartein (XXVII) liefert.

Hydriert man XXa katalytisch, so erhält man naturgemäß zwei Epimere (XXIIIa und XXIVa), da die Hydrierung des Pyridinkerns nicht stereospezifisch verläuft. Durch Umsetzung mit Bromwasserstoff erhält man dann die primären Bromide XXIIIb und XXIVb, die mit Alkali in die beiden Isomeren XXVII bzw. I übergehen. Die gleichen Basen erhält man auch, wenn man den Alkohol XXa mit Chromsäure oxydiert und mit methanolischer Salzsäure in den Ester XXb überführt, der nach Hydrierung die beiden Isomeren XXIIIc und XXIVc ergibt, die beim Erhitzen dann leicht in die Lactame XXIX und XXX übergehen. Durch Reduktion mit Lithiumalanat erhält man wiederum die Alkohole XXVII bzw. I.

Auch in diesen Fällen muß, um die Cyclisierung zu ermöglichen, zunächst ein konstellatives Umklappen des *cis*-Chinolizidinringes unter Durchschwingen des Stickstoffes erfolgen. Die Konfiguration von I ergibt sich somit zwangsläufig aus der Konfiguration von XXa.

Um die beiden noch fehlenden Hydroxysparteine-Isomeren zu erhalten, geht man vom Pyridincarinol XVIIa aus. Die Oxydation von XVIIa mit Chromsäure bleibt unter milden Bedingungen zunächst auf der Stufe des cyclischen Halbacetals (XVIIIb) stehen, das als Lactolid XVIIIc isoliert werden kann. Die Weiteroxydation liefert dann glatt nach Veresterung und innermolekularer Umesterung das Fünfringlacton XXI. Die Öffnung dieses Lactons unter veresternden Bedingungen, Acetylierung und anschließende Epimerisierung mit Kalium-*tert.*-butylat liefert neben dem sich zurückbildenden Lacton XXI den Ester XXII, in dem sich jetzt die beiden für Ringschluß wichtigen Substituenten in *cis*-Stellung befinden. Die katalytische Hydrierung von XXII liefert erwartungsgemäß zwei isomere Ester (XXV und XXVI), die wie oben nach Überführung in die Lactame XXXI und XXXII und Alanatreduktion zwei isomere Hydroxysparteine (II und XXVIII) ergeben. Während die Verbindung II

im IR-Spektrum deutlich das Vorliegen eines *trans*-Chinolizidinringes erkennen läßt<sup>5)</sup>, muß es sich bei XXVIII um das 9-Hydroxy- $\beta$ -isospartein handeln. Somit sind alle vier möglichen isomeren Hydroxysparteine mit OH-Gruppe an den C-Atomen 7 und 9 auf eindeutigen Wege dargestellt und konfiguratив zu geordnet.



Keiner der Alkohole stimmt im IR-Spektrum mit Retamin überein. Inzwischen haben I. RIBAS und Mitarbb.<sup>6)</sup> in einer weiteren Arbeit einen neuen Strukturvorschlag für das Retamin gemacht. Nachdem St. I. GOLDBERG<sup>7)</sup> ein neues Alkaloid isoliert hat, dem er die Struktur eines 8-Hydroxy- $\beta$ -isosparteins (XLIII) zuordnet, das ebenfalls nicht zum entsprechenden Keton oxydierbar war, wurde von I. RIBAS und

<sup>5)</sup> F. BOHLMANN, Chem. Ber. **91**, 2157 [1958].

<sup>6)</sup> F. FRAGA, I. GAVILAN, A. DURAN, E. SLOANE und I. RIBAS, Tetrahedron [London] **11**, 77 [1960].

<sup>7)</sup> Dissertat. St. I. GOLDBERG, Indiana Univ., Bloomington; C. A. **53**, 3257 [1959].

Mitarbb.<sup>6)</sup> auch diese Position für die Stellung der OH-Gruppe im Retamin für möglich gehalten. Auf Grund ihrer Reaktionen schlagen sie die Struktur XLI vor.

Wir haben daher auf eindeutigem Wege die isomeren 8-Hydroxy-sparteine dargestellt. Durch Mannich-Kondensation von Pyridylessigester mit Formaldehyd und Piperidylessigester erhält man den Diester XXXIII. Dieser liefert nach Dieckmann-Kondensation den offensichtlich sterisch einheitlichen Ketoester XXXIV; bei der Dieckmann-Kondensation dürfte sich das energetisch günstigste Isomere mit *trans*-Chinolizidinring (s. IR-Spektrum) und äquatorialer Stellung der beiden Substituenten ausbilden. Die Boranatreduktion der Ketogruppe liefert die Carbinole XXXVa und XXXVIa. Auf Grund der IR-Spektren muß XXXVa die angegebene Konstellation mit *cis*-Chinolizidinring und einer Wannenform zukommen, da im IR-Spektrum keine *trans*-Bande zu beobachten und in verdünnter Lösung eine innermolekulare Wasserstoffbrücke zu erkennen ist. Durch katalytische Hydrierung erhält man aus XXXVa das Epimerengemisch der Carbinole XXXVb. Beim Erhitzen erfolgt unter Alkoholabspaltung der Übergang in die isomeren Lactame XXXVIII und XXXIX, deren Konfiguration sich zwangsläufig aus der von XXXVa ergibt. Durch Alanatreduktion erhält man die beiden Hydroxysparteine XLII und XLIII. XLIII, das im IR-Spektrum keine *trans*-Bande aufweist, sollte mit dem von ST. I. GOLDBERG<sup>7)</sup> isolierten Hydroxy- $\beta$ -isospartein identisch sein. Leider war ein direkter Vergleich noch nicht durchführbar. Das Isomere XLII kann auf Grund des Synthesewegs nur die angegebene Konfiguration besitzen. Das Carbinol XXXVIa liefert auf dem gleichen Wege über die Lactame XXXVII und XXXIX die Hydroxysparteine XLI und XLIII. Wird der Ketoester XXXIV katalytisch hydriert, so erhält man über die Lactame schließlich ebenfalls die drei isomeren Carbinole XLI, XLII und XLIII. Durch Oppenauer-Oxydation lassen sich XLI und XLII in das 8-Oxo-spartein (XL) überführen. Dieses Keton wurde kürzlich auf anderem Wege auch schon von E. VAN TAMELEN und Mitarb.<sup>8)</sup> dargestellt. Die Boranat-Reduktion sowie die katalytische Hydrierung von XL liefert jeweils nur ein Hydroxyspartein, dem die Konfiguration XLI zugeordnet werden muß. Die Abschirmung der Ketogruppe durch den *cis*-Chinolizidinteil des Ketons begünstigt offensichtlich den Angriff des Boranatrestes sowie des Wasserstoffs bei der Hydrierung von einer Seite, so daß es zur stereospezifischen Reduktion bzw. Hydrierung zu XLI kommt. XL läßt sich jedoch nach MEERWEIN-PONNDORF zu XLII reduzieren. Aus sterischen Gründen dürfte in XLII die energetisch günstigere Konfiguration vorliegen, so daß das Ergebnis der Meerwein-Ponndorf-Reduktion verständlich erscheint.

Die beiden epimeren Alkohole XLI und XLII stimmen wiederum eindeutig nicht mit Retamin überein; somit kann der Strukturvorschlag von I. RIBAS und Mitarb.<sup>6)</sup> nicht zutreffen. Bemerkenswert ist in diesem Zusammenhang, daß sowohl bei XLI als auch bei XLIII eine innermolekulare Wasserstoffbrücke vorliegt. Das ist nur möglich, wenn die Konstellationen wie angegeben für diese Alkohole zutreffen. Auch im Retamin liegt eine innermolekulare Wasserstoffbrücke vor, wie aus dem IR-Spektrum bei hoher Verdünnung eindeutig hervorgeht; die Lage (3520/cm) spricht für eine 5-Ring-H-Brücke. Für die Struktur des Retamins bleiben somit nur noch wenige

<sup>8)</sup> E. E. v. TAMELEN und R. L. FOLTZ, J. Amer. chem. Soc. **82**, 2400 [1960].



## BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Die IR-Spektren wurden mit dem Beckman IR 4, wenn nicht anders angegeben, in Tetrachlorkohlenstoff gemessen. Die NMR-Spektren wurden mit dem Varian DP 60 in Tetrachlorkohlenstoff aufgenommen. Die Destillationen wurden im Kugelrohr ausgeführt, die angegebenen Temperaturen sind die des Luftbades. Für die Chromatographie wurde, wenn nicht anders angegeben,  $\text{Al}_2\text{O}_3$  neutral (Akt.-St. IV) verwendet. Die Analysen verdanken wir unserer mikroanalytischen Abteilung unter Leitung von Frau Dr. FAASS.

$\beta$ -[Pyridyl-(2)]- $\beta$ -carbomethoxy-butyrolacton (VI): 23.5 g fein gepulvertes Kalium wurden in 1000 ccm absol. Benzol zunächst mit dem zehnten Teil einer benzolischen Lösung von 89.3 g Pyridyl(2)-essigsäure-methylester versetzt und bis zum Einsetzen der Reaktion erwärmt. Dann ließ man den Rest der Lösung zutropfen und rührte anschließend noch 4 Stdn. weiter. Darauf ließ man innerhalb von 90 Min. 90 g Bromessigsäure-methylester zutropfen, verdünnte nach Rühren über Nacht mit Äther und wusch mit Wasser. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels destillierte man i. Vak., Sdp.<sub>0.5</sub> 130–140°, Ausb. 52.7 g III (40% d. Th.).

49.8 g III wurden unter Rühren mit 200 ccm 40-proz. Formalinlösung und 1 ccm Piperidin 3 Stdn. auf 100° erwärmt. Nach dem Abkühlen versetzte man mit Wasser und nahm das Reaktionsprodukt in Methylenchlorid auf. Der Eindampfrückstand wurde aus Äther/Aceton umkristallisiert. Ausb. 33.2 g VI (67% d. Th.), Schmp. 89°. IR-Spektrum:  $\gamma$ -Lacton 1805, –COOR 1750, Pyridin 1600/cm.

$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_4$  (221.2) Ber. C 59.73 H 5.02 N 6.33 Gef. C 59.61 H 5.35 N 6.30

Darstellung der epimeren 1-Hydroxymethyl-chinolizidone-(3) (X und XI): 89.5 g VI wurden in 600 ccm konz. Salzsäure 13 Stdn. zum Sieden erhitzt. Der Eindampfrückstand wurde mit Chloroform versetzt und die Base durch zweistündiges Schütteln mit einer Paste aus 100 g Kaliumcarbonat und 60 ccm Wasser in Freiheit gesetzt. Die getrocknete, dekantierte Chloroformlösung wurde eingedampft und der Rückstand i. Vak. destilliert, Sdp.<sub>0.03</sub> 140–160°, Ausb. 52.8 g (80% d. Th.) V, IR-Spektrum:  $\gamma$ -Lacton 1800, Pyridin 1600/cm.

52.5 g V wurden in Eisessig mit 800 mg Platinoxid hydriert. Nach beendeter Wasserstoffaufnahme und Abfiltrieren des Katalysators wurde mit 70-proz. Perchlorsäure angesäuert, i. Vak. eingedampft und nach Zugabe von Chloroform die Base mit Kaliumcarbonatbrei in Freiheit gesetzt. Die getrocknete dekantierte Chloroformlösung wurde eingedampft und der Rückstand i. Vak. destilliert, Sdp.<sub>0.01</sub> 150°, Ausb. 51.2 g (93% d. Th.) IV, IR-Spektrum:  $\gamma$ -Lacton 1800/cm.

51.2 g des hydrierten Lactons IV wurden mit 46 g Bromessigsäure-methylester versetzt und anschließend sofort 50 g gepulvertes wasserfreies Kaliumacetat hinzugefügt. Durch 3stdg. Erhitzen auf dem Wasserbad wurde die Reaktion zu Ende geführt. Nach Zugabe von Chloroform setzte man die Base durch Schütteln mit Kaliumcarbonatbrei in Freiheit. Die dekantierte getrocknete Chloroformlösung wurde eingedampft und der Rückstand i. Vak. destilliert, Sdp.<sub>0.001</sub> 135–160°, Ausb. 57 g (78% d. Th.) VII, IR-Spektrum:  $\gamma$ -Lacton 1805, –COOR 1750/cm.

Einer Aufschlammung von Kalium-tert.-butylat (aus 3 g Kalium) in 50 ccm Toluol ließ man 18.4 g VII in 50 ccm Toluol innerhalb von 30 Min. bei 0° zutropfen. Anschließend wurde noch 1/2 Stde. gerührt und dann die klare gelbe Lösung auf 14.2 ccm konz. Salzsäure und Eis gegossen. Unter Kühlung wurde mit Natriumcarbonatlösung alkalisiert und mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde nach dem Trocknen eingedampft und der Rückstand in Aceton/Äther gelöst. Es kristallisierten insgesamt 4.6 g (29% d. Th.) VIII aus, Schmp. 114° (aus Aceton/Äther). Eisenchloridreaktion positiv, IR-Spektrum: trans-Chinolizidin 2700–2800,  $\gamma$ -Lacton 1800, C=O 1740/cm.

$\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_3$  (209.2) Ber. C 63.15 H 7.22 Gef. C 63.11 H 7.36

2.5 g VIII wurden in 25 ccm konz. Salzsäure 2½ Stdn. zum Sieden erhitzt und nach dem Abdestillieren der Salzsäure die Base mit Alkali in Freiheit gesetzt, Sdp.<sub>0.02</sub> 120–130°, Ausb. 1.18 g X. Aus Aceton/Äther farblose Kristalle, Schmp. 85°, IR-Spektrum: –OH 3300 (c = 0.1%), *trans*-Chinolizidin 2700–2800, C=O 1740/cm.

C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub> (183.2) Ber. C 65.54 H 9.35 N 7.65 Gef. C 65.28 H 9.39 N 7.34

Die natriumcarbonatalkalische Lösung, die bei der Aufarbeitung der Dieckmann-Reaktion anfiel, wurde in zwei Teile geteilt und getrennt aufgearbeitet. Die erste Hälfte dampfte man i. Vak. ein und erhitze den Rückstand 3 Stdn. mit 50 ccm konz. Salzsäure zum Sieden. Nach Abdestillieren der Salzsäure konnte mit Alkali 2.35 g Basengemisch in Freiheit gesetzt werden. Durch Chromatographie an 120 g Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> erhielt man 4 Substanzen:

Petroläther/Äther	(10 : 1)	31 mg A
Petroläther/Äther	(4 : 1)	50 mg B
Petroläther/Äther	(1 : 1)	78 mg C
Äther		811 mg D

Frakt. A war ein nicht kristallisierendes Öl XIV, Sdp.<sub>0.05</sub> 100°. IR-Spektrum: *trans*-Chinolizidin 2700–2800, C=O 1720/cm. XIV wurde auch auf folgendem Wege erhalten: 300 mg X erhitzte man in 20 ccm konz. Salzsäure 20 Stdn. im Einschlußrohr auf 150°. Das nach der Aufarbeitung erhaltene Basengemisch ergab nach Chromatographie 144 mg XIV, das in allen Eigenschaften mit dem oben beschriebenen identisch war.

Frakt. B war XVI, Sdp.<sub>0.05</sub> 100°, IR-Spektrum: *trans*-Chinolizidin 2700–2800, C=O 1720/cm. XVI wurde wie oben auch aus XI durch Erhitzen mit Salzsäure dargestellt. Nach Chromatographie erhielt man in 55-proz. Ausb. XVI, das in allen Eigenschaften mit dem oben erhaltenen identisch war.

Frakt. C enthielt geringe Mengen X. Frakt. D enthielt den *Ketoalkohol* XI, Sdp.<sub>0.02</sub> 140°, IR-Spektrum: –OH 3400, *trans*-Chinolizidin 2700–2800, C=O 1740/cm.

Die zweite Hälfte der natriumcarbonatalkalischen Lösung wurde i. Vak. eingedampft und der Rückstand mit 150 ccm methanol. Salzsäure 3 Stdn. zum Sieden erhitzt. Nach üblicher Aufarbeitung erhielt man 3.28 g Rohbasengemisch, das durch Chromatographie aufgetrennt wurde. Als neue Substanz ließ sich so das *Ketal-lacton* XII isolieren, Ausb. 616 mg, farblose Kristalle aus Äther, Schmp. 128°, IR-Spektrum: *trans*-Chinolizidin 2700–2800, γ-Lacton 1800/cm.

C<sub>13</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub> (255.3) Ber. C 61.16 H 8.29 N 5.49 Gef. C 61.32 H 8.31 N 5.41

Eine Probe gab, 1½ Stdn. mit konz. Salzsäure erhitzt, 65% d. Th. an *Ketoalkohol* XI.

*Reduktion von XIV*: 350 mg XIV wurden in 25 ccm wäbr. Methanol mit 300 mg *Natriumborhydrid* 1 Stde. auf dem Wasserbad erwärmt und anschließend mit Methylenechlorid ausgeschüttelt. Man erhielt 340 mg *Alkohol* XIII. IR-Spektrum: –OH 3600, *trans*-Chinolizidin 2700–2800/cm; NMR-Spektrum: Cyclopropan Multipllett bei τ = 9.65 (bez. auf (CH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>Si). Die Verbindung wurde in 5 ccm Pyridin mit 800 mg *Azobenzolcarbonsäurechlorid* in 7 ccm Benzol 2 Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt. Nach Aufarbeitung wurde an Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (Akt.-St. III) chromatographiert. Mit Petroläther/10% Äther wurden 448 mg *Ester von XIII* eluiert, Schmp. 109° (aus Äther/Petroläther), IR-Spektrum: *trans*-Chinolizidin 2700–2800, –COOR 1730/cm.

C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (375.5) Ber. C 73.57 H 6.71 N 11.20 Gef. C 73.53 H 6.86 N 11.07

*Darstellung der 3-Hydroxy-1-hydroxymethyl-3-[pyridyl-(2)]-chinolizidine (XXa, XVIIa)*: Zu einer bei –60° dargestellten Pyridyl-(2)-lithium-Lösung aus 9.7 g *2-Brom-pyridin* und der äquiv. Menge *Butyllithium* in 80 ccm Tetrahydrofuran gab man innerhalb von 20 Min. 4.7 g X in 50 ccm Tetrahydrofuran. Ohne weitere Kühlung ließ man das Gemisch auf Raumtemperatur kommen. Die Lösung wurde i. Vak. eingedampft, mit Äther und anschließend mit



2 *n* H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> versetzt. Die Ätherphase wurde noch zweimal mit verd. Schwefelsäure gewaschen und die vereinigte wäbr. Phase unter Kühlung alkalisiert. Die Basen wurden in Methylenchlorid aufgenommen und der Eindampfrückstand i. Vak. destilliert, Sdp<sub>0.001</sub> 100–210°, Ausb. 6.1 g. Das erhaltene Gemisch wurde an 220 g Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> chromatographisch getrennt. Mit Petroläther/Äther (3:1) erhielt man 0.6 g Nebenprodukte. Mit Äther eluierte man eine Fraktion, die aus Äther kristallin erhalten wurde, Ausb. 1.42 g *XVIIa*, Schmp. 124°, IR-Spektrum: —OH 3500, 3620 (*c* = 0.10%), *trans*-Chinolizidin 2700–2800, Pyridin 1600/cm.

C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (262.3) Ber. C 68.68 H 8.45 Gef. C 68.81 H 8.68

Mit Methanol erhielt man schließlich eine Fraktion, die aus Aceton/Äther 1.4 g *XXa* lieferte, Schmp. 135°, IR-Spektrum: —OH 3360 (*c* = 0.1%), Pyridin 1600/cm.

C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (262.3) Ber. C 68.68 H 8.45 Gef. C 68.74 H 8.56

*9-Hydroxy-α-isosparteine (XXVII)*: 38 mg *XXa* wurden mit 84 mg *p*-Toluolsulfochlorid in 3 ccm Pyridin 48 Stdn. bei 20° stehengelassen. Nach Abdampfen des Pyridins nahm man in verd. Salzsäure auf, extrahierte mit Äther und dampfte die wäbr. Lösung i. Vak. ein. Der Salzurückstand wurde in Methanol aufgenommen und mit 100 mg Natriumborhydrid reduziert. Nach Einengen der Lösung wurde alkalisiert und die Base in Methylenchlorid aufgenommen. Der Eindampfrückstand wurde in Eisessig mit Platinoxyd hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators dampfte man i. Vak. ein und nahm die mit Alkali in Freiheit gesetzte Base mit Methylenchlorid auf. Der Eindampfrückstand wurde i. Vak. destilliert, Sdp<sub>0.04</sub> 120–130°, Ausb. 24 mg (67% d. Th.) *XXVII*, Schmp. 122° (aus Petroläther); IR-Spektrum: —OH 3600, 3500, *trans*-Chinolizidin 2700–2800/cm.

C<sub>15</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O (250.3) Ber. C 71.93 H 10.46 N 11.19 Gef. C 71.10 H 10.92 N 11.22

*3-Hydroxy-1-carbomethoxy-3-[pyridyl-(2)]-chinolizidin (XXb)*: 500 mg *XXa* wurden in 37 ccm 2 *n* H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> gelöst und mit 356 mg Chromtrioxyd in 7 ccm 5-proz. Schwefelsäure versetzt. Man erwärmte 3 Sidn. auf 100°, zerstörte überschüss. Oxydationsmittel mit Schwefeldioxyd, machte mit Ammoniak alkalisch und anschließend mit Salzsäure schwach sauer. Der Eindampfrückstand wurde in 150 ccm absol. Methanol gelöst und mit Chlorwasserstoff gesättigt. Nach 4 stdg. Erhitzen unter Rückfluß wurde i. Vak. eingedampft und mit 4 g Titriplex in 70 ccm Wasser versetzt. Anschließend wurde mit Natriumcarbonatlösung alkalisiert und mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Der Eindampfrückstand wurde i. Vak. destilliert, Sdp<sub>0.05</sub> 140–190°, Ausb. 395 mg *XXb*, farblose Kristalle aus Äther/Petroläther vom Schmp. 94°, IR-Spektrum: —OH 3500 (*c* = 0.1%), —COOR 1750, Pyridin 1600/cm.

C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (290.4) Ber. C 66.19 H 7.64 Gef. C 65.98 H 7.72

*9-Hydroxy-sparteine (I) und 9-Hydroxy-α-isosparteine (XXVII)*

a) 63 mg *XXb* wurden in Eisessig mit Platinoxyd hydriert und die nach Aufarbeitung erhaltenen isomeren Hydrierungsprodukte *XXIIIc* und *XXIVc* zur vollständigen Lactamisierung 1½ Stdn. auf 180° erwärmt. Anschließend wurde i. Vak. destilliert, Sdp<sub>0.01</sub> 190–210°, Ausb. 84% d. Th. (*XXIX* und *XXX*); IR-Spektrum: —OH 3620, *trans*-Chinolizidin 2700 bis 2800, γ-Lactam 1640/cm. 308 mg Lactamgemisch wurden in 50 ccm absol. Tetrahydrofuran mit 1.1 g Lithiumalanat 48 Stdn. zum Sieden erhitzt. Nach Zersetzen mit 20-proz. Natronlauge nahm man in Äther auf und destillierte den Eindampfrückstand i. Vak., Sdp<sub>0.02</sub> 120–140°, Ausb. 206 mg (70% d. Th.). Das Isomerengemisch wurde an 15 g Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> aufgetrennt. Mit Petroläther/Äther (2:1) erhielt man 81 mg *XXVII*, die in allen Eigenschaften mit dem oben erhaltenen übereinstimmen.

Mit Petroläther/Äther (1:1) erhielt man 57 mg *I*, Schmp. 133° (aus Äther/Petroläther), IR-Spektrum: —OH 3620, *trans*-Chinolizidin 2700–2800/cm.

C<sub>15</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O (250.4) Ber. C 71.93 H 10.46 Gef. C 72.00 H 10.62

b) 200 mg *XXa* wurden in Eisessig mit Platinoxyd hydriert und nach Abfiltrieren des Katalysators und Eindampfen mit 20 ccm konz. *Bromwasserstoffsäure* 5 Stdn. im Einschlußrohr auf 100–120° erhitzt. Nach Eindampfen der Lösung wurde mit methanol. Kalilauge 1 Stde. auf dem Wasserbad erwärmt. Die erhaltenen Basen (Ausb. 80% d. Th.) waren völlig identisch mit den oben erhaltenen (*I* und *XXVII*).

*Lacton des 3-Hydroxy-1-carboxy-3-[pyridyl-(2)]-chinolizidins (XXI)*: 950 mg *XVIIa* wurden wie bei *XXb* mit Chromsäure oxydiert und anschließend verestert, Sdp.<sub>0.02</sub> 160–165°, Ausb. 50% d. Th. *XVIIb*. 100 mg *XVIIb* wurden in 10 ccm Äther mit 500 mg Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (Akt.-St. III) 40 Stdn. geschüttelt. Das durch Extrahieren mit Äther gewonnene Reaktionsprodukt wurde i. Vak. destilliert, Sdp.<sub>0.01</sub> 160°, Ausb. 77 mg (86% d. Th.) *XXI*, farblose Kristalle aus Petroläther, Schmp. 60°, IR-Spektrum: *trans*-Chinolizidin 2700–2800,  $\gamma$ -Lacton 1800, Pyridin 1600/cm.

C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (258.3) Ber. C 69.74 H 7.02 Gef. C 69.43 H 7.00

*7-Hydroxy-sparteïn (II) und 9-Hydroxy- $\beta$ -isosparteïn (XXVIII)*: 370 mg *Hydroxyester XVIIb* wurden in 10 ccm Pyridin mit 30 ccm *Acetanhydrid* 40 Stdn. auf 55–60° erwärmt. Die nach üblicher Aufarbeitung erhaltene Base wurde i. Vak. destilliert, Sdp.<sub>0.005</sub> 180°, Ausb. 383 mg (90% d. Th.) Acetylierungsprodukt, IR-Spektrum: *trans*-Chinolizidin 2700–2800, –COOR 1750, Pyridin 1600, –OAc 1250/cm.

475 mg des Esters wurden mit 350 mg *Kalium* in 100 ccm *tert.-Butylalkohol* 48 Stdn. bei 40° gerührt. Nach Abdampfen des Butanols nahm man in absol. Methanol auf und veresterte durch 3stdg. Erhitzen der mit Chlorwasserstoff gesätt. Lösung. Das Gemisch der erhaltenen *Hydroxyester* wurde in Eisessig mit Platinoxyd hydriert und nach Aufarbeitung durch 4stdg. Erhitzen auf 180–200° in die Lactame *XXXI* und *XXXII* und die Lactone übergeführt, Sdp.<sub>0.01</sub> 180–200°, Ausb. 300 mg, IR-Spektrum: *trans*-Chinolizidin 2700–2800,  $\gamma$ -Lactam 1640/cm. 300 mg des Lactamisomeregemisches wurden in Tetrahydrofuran mit *Lithiumalanat* reduziert und nach üblicher Aufarbeitung i. Vak. destilliert. Das erhaltene Gemisch wurde an 25 g Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> chromatographiert. Mit Petroläther/Äther (2:1) wurde das *7-Hydroxy-sparteïn* (II) eluiert, Schmp. 162° (aus Äther), IR-Spektrum: –OH 3620, *trans*-Chinolizidin 2700–2800/cm.

C<sub>15</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O (250.4) Ber. C 71.93 H 10.46 Gef. C 72.41 H 10.40

Mit Petroläther/Äther (1:1) wurde *9-Hydroxy- $\beta$ -isosparteïn* (XXVIII) eluiert. Farblose Kristalle aus Äther, Schmp. 165°, IR-Spektrum: –OH 3620 (*c* = 0.1%).

C<sub>15</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O (250.4) Ber. C 71.93 H 10.46 Gef. C 72.09 H 10.36

*Bildung des cyclischen Äthers XVIIIa aus XVIIa*: 50 mg *XVIIa* wurden mit 70 mg *p-Toluol-sulfochlorid* in 2 ccm Pyridin 48 Stdn. bei 20° stengelassen. Nach üblicher Aufarbeitung und Destillation (Sdp.<sub>0.05</sub> 160°) erhielt man 39 mg (84% d. Th.) *XVIIIa*. Farblose Kristalle aus Petroläther vom Schmp. 99°, IR-Spektrum: *trans*-Chinolizidin 2700–2800/cm.

C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O (244.3) Ber. C 73.73 H 8.25 Gef. C 73.88 H 8.14

*Darstellung des Cyclohalbacetals XVIIIb aus XVIIa*: Durch milde Oxydation des *Diols XVIIa* mit CrO<sub>3</sub> erhielt man ein Oxydationsprodukt (XVIIIb), das nach Umsetzung mit *methanol.* Salzsäure das Lactolid XVIIIc ergab. Es ließ sich durch Chromatographie von XVIIIb abtrennen. Farblose Kristalle aus Petroläther, Schmp. 68° (*XVIIIc*), IR-Spektrum: *trans*-Chinolizidin 2700–2800, Pyridin 1600/cm.

C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (274.4) Ber. C 70.05 H 8.08 Gef. C 70.72 H 8.16

*1-Carbomethoxy-3-[pyridyl-(2)]-chinolizidon-(2) (XXXIV)*: 50 g *Pyridyl-(2)-essigsäure-methylester* wurden mit 52 g *Piperidyl-(2)-essigsäure-methylester* und 26 g 40-proz. wäbr.

*Formaldehydlösung* 2 Stdn. auf dem Wasserbad erwärmt. Es wurde in Methylenchlorid aufgenommen und mehrmals mit Kaliumchloridlösung gewaschen. Die Methylenchloridlösung wurde eingedampft und der Rückstand i. Vak. destilliert. Sdp.<sub>0.05</sub> 130–150°, Ausb. 45 g (42% d. Th.) XXXIII, IR-Spektrum: —COOR 1760, Pyridin 1600/cm.

5.84 g fein gepulvertes Kalium wurden in 400 ccm absol. Benzol mit 24 g XXXIII 1 Sde. erwärmt. Die Reste nicht umgesetzten Kaliums wurden mit Alkohol vernichtet und anschließend wurde mit verd. Salzsäure neutralisiert. Die organische Phase wurde nach Waschen mit Kaliumchloridlösung eingedampft, Ausb. 6 g (28% d. Th.) XXXIV, Schmp. 119–120° (aus Petroläther), IR-Spektrum: —COOR 1760, C=O 1670, Pyridin 1610/cm. Eisenchloridreaktion positiv.

C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (288.4) Ber. C 66.65 H 6.99 Gef. C 66.55 H 7.04

*2-Hydroxy-1-carbomethoxy-3-[pyridyl-(2)]-chinolizidine (XXXVa und XXXVIa):* 5 g XXXIV wurden in 75 ccm wäbr. Methanol mit 1.5 g *Natriumborhydrid* versetzt und 2 Stdn. bei 20° stehengelassen. Nach üblicher Aufarbeitung wurde die Methylenchloridlösung eingedampft und an Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> chromatographiert. Mit Petroläther/Äther (2:1) eluierte man XXXVa, Schmp. 135–137° (aus Äther/Petroläther), IR-Spektrum: —COOR 1770, 1740; Pyridin 1610, 1590; OH (c = 0.1%) 3360/cm. Der Alkohol wurde mit *Acetanhydrid* verestert, farblose Kristalle, Schmp. 90–91°, IR-Spektrum: —COOR 1760, —OAc 1250, Pyridin 1600, 1580/cm.

C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (320.4) Ber. C 65.16 H 7.52 N 8.17 Gef. C 65.00 H 7.23 N 8.44

Mit Äther/5% Methanol wurde das zweite Isomere (XXXVIa) eluiert, farblose Kristalle, Schmp. 149°, IR-Spektrum: —OH 3600/cm.

C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (290.4) Ber. C 66.25 H 7.58 N 9.65 Gef. C 66.74 H 7.49 N 9.58

Gesamtausb. 4.1 g (82% d. Th.) XXXVa und XXXVIa.

*Darstellung der Hydroxysparteine XLII und XLIII:* 0.4 g XXXVa wurden in Eisessig mit Platinoyd katalyt. hydriert. Nach üblicher Aufarbeitung erhielt man 0.37 g (92% d. Th.) XXXVb, IR-Spektrum: —COOR 1760/cm. XXXVb wurde unter Stickstoff 3 Stdn. auf 180° erhitzt. Man erhielt 0.31 g des Isomerengemisches von XXXVIII und XXXIX, das mit *Lithiumalanat* in Tetrahydrofuran reduziert wurde. Nach chromatographischer Auftrennung an Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> erhielt man mit Petroläther/Äther (2:1) 87 mg XLIII, farblose Kristalle aus Petroläther, Schmp. 64–66°, IR-Spektrum: keine *trans*-Bande, OH (c = 0.1%) 3360/cm. *Azobenzolcarbonsäureester:* orangefarbene Kristalle, Schmp. 102°, IR-Spektrum: —COOR 1740/cm.

C<sub>28</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (458.5) Ber. C 73.40 H 7.42 N 12.20 Gef. C 73.33 H 7.64 N 11.75

Mit Petroläther/Äther (1:1) eluierte man XLII, farbloses Öl. *Perchlorat:* Schmp. 180° (aus Aceton/Äther).

C<sub>15</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O · HClO<sub>4</sub> (350.5) Ber. C 51.35 H 7.70 N 7.98 Gef. C 51.16 H 7.77 N 7.96

Analog wie aus XXXVa erhielt man aus XXXVIa nach Hydrierung, Ringschluß zu den Lactamen XXXVII und XXXIX und Alanatreduktion die Isomeren XLI und XLIII (s. unten).

*Darstellung von XLI, XLII und XLIII aus XXXIV:* 2 g XXXIV wurden in Eisessig mit Platinoyd bis zur beendeten Wasserstoffaufnahme hydriert. Das Isomerengemisch erhitze man 3 Stdn. auf 180° und reduzierte die erhaltenen Lactame in Tetrahydrofuran durch 48stdg. Erhitzen mit 0.5 g *Lithiumalanat*. Das erhaltene Basengemisch wurde an 120 g Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> chromatographiert. Mit Petroläther/Äther (2:1) eluierte man ca. 100 mg XLI, farblose Kristalle aus Petroläther, Schmp. 71°, IR-Spektrum: —OH (c = 0.1%) 3350/cm.

C<sub>15</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O (250.4) Ber. C 71.93 H 10.46 N 11.2 Gef. C 72.05 H 10.74 N 10.95

*Azobenzolcarbonsäureester:* Schmp. 165°, IR-Spektrum: —COOR 1730, Aromat 1620/cm.

C<sub>28</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (458.5) Ber. C 73.40 H 7.42 N 12.20 Gef. C 73.21 H 7.71 N 11.57

Anschließend eluierte man mit dem gleichen Gemisch ca. 100 mg *XLIII*, das mit dem oben beschriebenen völlig identisch war. Mit Äther ließen sich schließlich ca. 300 mg *XLII* eluieren, ebenfalls völlig identisch mit dem oben beschriebenen.

*8-Oxo-sparteïn (XL)*: Einer Suspension von *Kalium-tert.-butylat* (aus 0.2 g Kalium) in 10 ccm Benzol setzte man 0.35 g Fluorenon zu und ließ bei 5–10° unter Stickstoff und Rühren eine Lösung von 0.11 g *XLII* in 15 ccm Benzol zutropfen. Man rührte 30 Min. bei 10° und dann 1 Stde. bei 50°. Darauf wurde die Benzollösung mit 3 Portionen *n* HCl extrahiert. Die wäbr. Phase wurde mit Äther gewaschen, mit Kaliumhydroxyd alkalisiert und mit Chloroform extrahiert. Nach dem Eindampfen der Chloroformlösung hinterblieben 93 mg Öl, farblose Kristalle aus Petroläther, Schmp. 72°.

$C_{15}H_{24}N_2O$  (248.4) Ber. C 72.60 H 9.74 N 11.28 Gef. C 72.85 H 9.86 N 10.96

In gleicher Weise wurde XL aus XLI erhalten.

*Borant-Reduktion von XL*: 561 mg *XL* wurden mit 1.72 g *Natriumborhydrid* in 10 ccm Methanol bei 20° umgesetzt. Nach 2 Stdn. wurde mit Salzsäure zersetzt und alkalisch ausgeäthert. Nach dem Eindampfen verblieben 564 mg Öl, die an 30 g  $Al_2O_3$  chromatographiert wurden. Aus Fraktionen mit 10 bzw. 20% Äther/Petroläther wurden 500 mg Öl gewonnen, die nach Kristallisation aus Petroläther 350 mg *XLI* ergaben, Schmp. 71°, identisch mit dem oben erhaltenen Carbinol.

*Reduktion von XL nach Meerwein-Ponndorf*: 496 mg *XL* wurden zusammen mit 1250 mg dest. *Aluminiumisopropylat* in 35 ccm absol. *Isopropylalkohol* gelöst und unter Stickstoff 43 Stdn. zum Sieden erhitzt. Temperatur im unteren Kühlerteil 60°. Darauf wurde eingedampft, mit verd. Schwefelsäure zersetzt und alkalisch ausgeschüttelt, Rohausb. 500 mg. Die Verbindung (*XLII*) enthielt noch ca. 5% *XLI*. Nach Chromatographie konnte die Identität mit dem oben erhaltenen *Alkohol XLII* gezeigt werden.