

CHEMISCHE BERICHTE

Fortsetzung der
BERICHTE DER DEUTSCHEN CHEMISCHEN
GESELLSCHAFT

98. Jahrg. Nr. 3

FERDINAND BOHLMANN, EKKEHARD WINTERFELDT,
DIETER SCHUMANN und BORIS GATSCHEFF

Lupinen-Alkaloide, XXVIII¹⁾

Synthese des Retamins

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

(Eingegangen am 22. Juni 1964)

Ausgehend von Lupanin werden zunächst die epimeren 14-Hydroxy-sparteine dargestellt, die nicht mit dem Retamin identisch sind, dann das 12a-Hydroxy-sparteine, das mit dem Naturstoff übereinstimmt.

Retamin ist ein in *Genista*-Arten weitverbreitetes Alkaloid. Durch Synthese haben wir gezeigt²⁾, daß alle bisher für diesen Naturstoff vorgeschlagenen Strukturen³⁾ nicht zutreffen. Um zwischen den verbleibenden Möglichkeiten eine Klärung herbeizuführen, haben wir die Synthese in Angriff genommen.

Da das Retamin sich vom Grundgerüst des Sparteins ableitet, in das es durch Reduktion mit Phosphor und Jodwasserstoff übergeführt werden kann, und außerdem eine innermolekulare 5-Ring-Wasserstoffbrücke aufweist²⁾ und nach den Ergebnissen von I. RIBAS und Mitarbb.³⁾ die OH-Gruppe in der Nähe der *cis*-Ringverknüpfung stehen muß, kommt für die Struktur des Alkaloids nur noch die des 14a-Hydroxy- bzw. 12a-Hydroxy-sparteins in Betracht, wenn man von transannularen Reaktionen bei der Wasserabspaltung absieht.

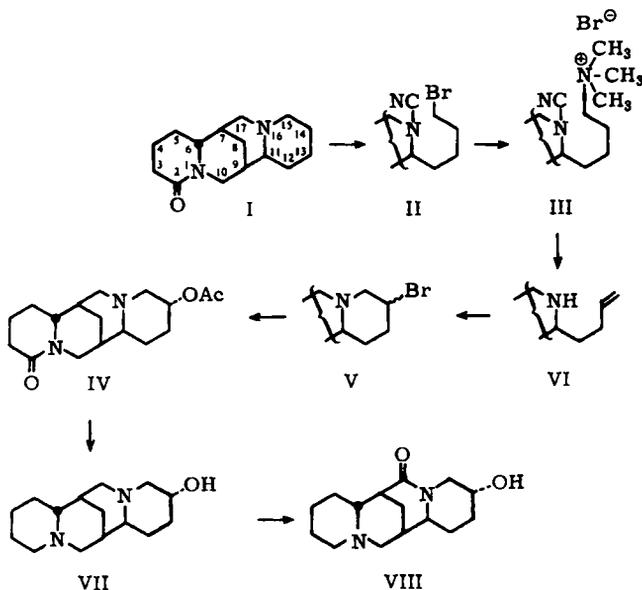
Zur Synthese des 14-Hydroxy-sparteins gingen wir vom Lupanin (I) aus. Nach Ringöffnung mit Bromcyan führt man die Bromverbindung II in das quartäre Ammoniumsalz III über, das nach Abspaltung der CN-Gruppe einem Hofmann-Abbau unterworfen wird. Die erhaltene Vinylbase VI — das „Homoangustifolin“ — wird zunächst bromiert, wobei offenbar das primär gebildete Dibromid sofort in V übergeht. Mit Kaliumacetat erhält man das 14-Acetoxy-lupanin (IV), das mit Alanat das

¹⁾ XXVII. Mittel.: F. BOHLMANN und W. LACHE, Chem. Ber. 97, 1619 [1964].

²⁾ F. BOHLMANN, E. WINTERFELDT, D. SCHUMANN, U. ZARNACK und P. WANDREY, Chem. Ber. 95, 2365 [1962].

³⁾ F. FRAGA, I. GALIVAN, A. DURAN, E. SLOANE und I. RIBAS, Tetrahedron [London] 11, 77 [1960].

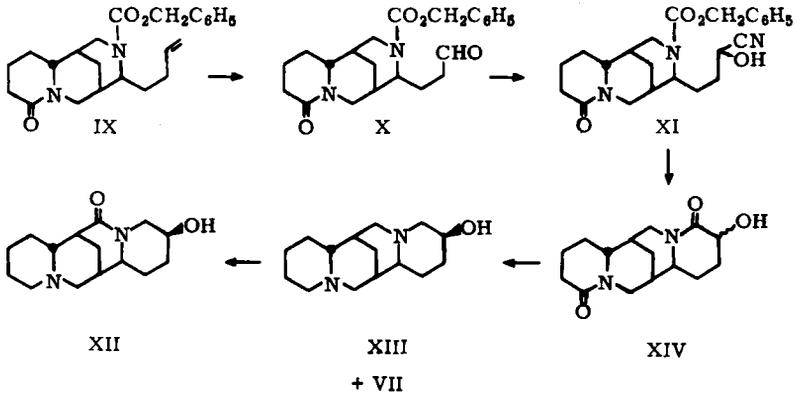
nicht mit Retamin identische 14e-Hydroxy-sparteïn (VII) liefert, wie sich aus dem Vergleich mit der weiter unten beschriebenen Verbindung ergibt. Der Ringschluß des Dibromids führt demnach nur zum 6-Ring und nicht zu dem theoretisch möglichen 5-Ring. Der Versuch, dieses Epimere über das Tosylat in das 14a-Hydroxy-sparteïn überzuführen, scheitert, da man mit Tosylchlorid ein quartäres Tosylat erhält, das mit Basen den Ausgangsalkohol zurückliefert. Offenbar führt die Solvolyse der sicher gebildeten epimeren 14-Brom-lupinane nur zur Bildung des äquatorialen 14-Hydroxy-sparteïns. Wie in der folgenden Arbeit gezeigt wird, erfolgt die Acetolyse unter Konfigurationserhalt.



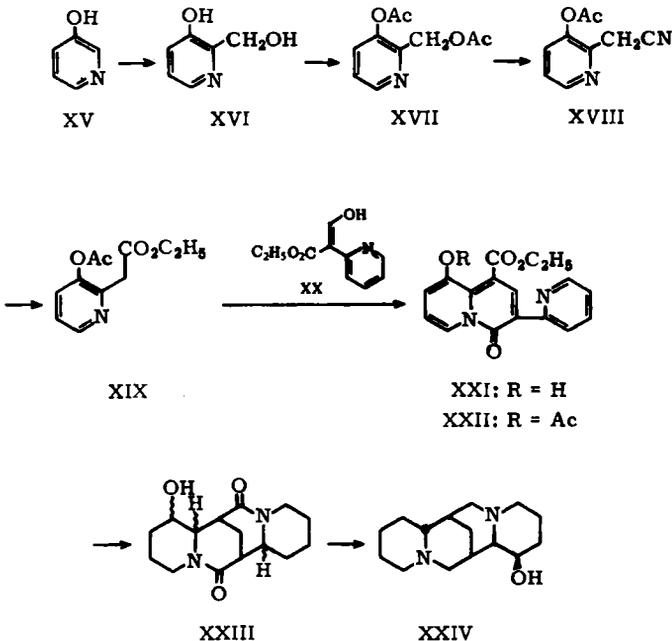
Um die epimere Base zu erhalten, wird in der Vinylbase VI die NH-Gruppe mit Chlorameisensäure-benzylester blockiert und das erhaltene Urethan IX mit Ozon zum Aldehyd X abgebaut. Nach Überführung in das Cyanhydrin XI erfolgt nach Umwandlung des Nitrils in den Ester und Abspaltung der Schutzgruppe durch katalytische Hydrierung Ringschluß zu den epimeren Dilactamalkoholen XIV. Die Alanat-Reduktion führt schließlich zu den beiden epimeren 14-Hydroxy-sparteïnen (XIII und VII), die chromatographisch getrennt wurden. Der axiale Alkohol XIII ist jedoch auch nicht identisch mit Retamin, wie durch Vergleich der allerdings bereits sehr ähnlichen IR-Spektren gezeigt wird. Die beiden Epimeren lassen sich mit Kaliumhexacyanoferrat(III) in gut kristallisierende Lactamalkohole VIII bzw. XII überführen.

Zum Aufbau des 12-Hydroxy-sparteïns mußte eine Totalsynthese durchgeführt werden. Aus 3-Hydroxy-pyridin (XV) erhält man nach T. URBANSKI⁴⁾ das Diol XVI und durch Acetylierung das Diacetat XVII. Mit Kaliumcyanid wird XVII in das

⁴⁾ J. chem. Soc. [London] 1946, 1104.



Nitril XVIII übergeführt und aus diesem [3-Acetoxy-pyridyl-(2)]-essigsäure-äthylester (XIX) erhalten. Die Kondensation mit β -Hydroxy- α -[pyridyl-(2)]-acrylsäure-äthylester (XX) ergibt das Chinolizone XXI. Die katalytische Hydrierung von XXI liefert wie in analogen Fällen⁵⁾ unter Ringschluß ein Gemisch der isomeren Dilactamalkohole XXIII, die ohne Trennung mit Alanat reduziert werden. Eine der bei der chromatographischen Auftrennung erhaltenen reinen Fraktionen ist im IR-Spektrum nicht von natürlichem Retamin zu unterscheiden. Da der Syntheseweg nur die Bildung



⁵⁾ G. R. CLEMO und Mitarbb., J. chem. Soc. [London] 1936, 1025; 1956, 3390; F. BOHLMANN und Mitarbb., Chem. Ber. 90, 653 [1957].

von 5- oder 12-Hydroxy-sparteïn zuläßt, dürfte die Struktur XXIV weitgehend gesichert sein, da die Struktur eines 5-Hydroxy-sparteïns aufgrund der eingangs geschilderten Überlegungen wenig wahrscheinlich ist.

Zur endgültigen Klärung dieser Frage sowie der beschriebenen Reaktionen³⁾ des Retamins haben wir in der folgenden Arbeit die Struktur des Alkaloids noch einmal untersucht.

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

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Die UV-Spektren wurden im Beckman DK 1 in Äther und die IR-Spektren im Beckman IR 4 in CCl₄ oder CHCl₃ aufgenommen. Die innermolekularen H-Brücken wurden in 0.1-proz. Lösung in CCl₄ gemessen. Die Destillationen führte man im Kugelrohr aus, die angegebenen Siedetemp. sind die Temperaturen des Luftbades. Die Analysen verdanken wir unserer mikroanalytischen Abteilung unter Leitung von Frau Dr. U. FAASS.

4-[Buten-(3)-yl]-tetrahydrocytisin („Homoangustifolin“)⁶⁾ (VI): 3.25 g Bromcyan, gelöst in 10 ccm Chloroform, tropfte man unter Eiskühlung zu einer Lösung von 7.32 g Lupanin (I) in 60 ccm Chloroform. Anschließend wurde 2 Stdn. zum Sieden erhitzt. 6.8 g Bromcyanamid II wurden erhalten. Schmp. 126.5–128° (aus Essigester). IR-Spektrum: —CN 2200, δ-Lactam 1630/cm.

C₁₆H₂₄BrN₃O (354.3) Ber. C 54.24 H 6.83 Br 22.56 N 11.86
Gef. C 54.47 H 6.95 Br 22.79 N 11.94

6.8 g II wurden in 20 ccm Äthanol mit überschüss. Trimethylamin in Aceton versetzt. Ausb. 8.0 g kristallines Bromid III, Schmp. 244–244.5° (Zers., aus Äthanol/Aceton/Äther). IR-Spektrum: —CN 2190, δ-Lactam 1620/cm.

C₁₉H₃₃N₄OJBr (413.4) Ber. Br 19.33 Gef. Br 19.66

8.0 g III wurden in 40 ccm Methanol/konz. Salzsäure (3:2) 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Der nach dem Eindampfen verbleibende Rückstand wurde mit Wasser aufgenommen und die Lösung langsam durch eine Säule mit stark basischem Ionenaustauscher filtriert. Nach Verdampfen des Wassers wurde das quartäre Hydroxyd erhalten, das durch Erhitzen auf 160° im Wasserstrahlvak. nach Hofmann abgebaut wurde. VI destillierte i. Hochvak., Sdp._{0.001} 170°. Ausb. 2.7 g. IR-Spektrum: NH 3400, δ-Lactam 1640, Vinyl 995, 915/cm. Azobenzolcarbonsäureamid: Schmp. 159° (aus Essigester/Petroläther).

C₂₈H₃₂N₄O₂ (456.6) Ber. C 73.65 H 7.06 N 12.27 Gef. C 73.64 H 7.30 N 11.65

Darstellung der epimeren 14-Hydroxy-sparteïne (VII und XIII): Zu 3.9 g „Homoangustifolin“ (VI) in 30 ccm Dioxan/Wasser (1:1) gab man eine Lösung von 2.5 g Natriumcarbonat in 10 ccm Wasser, ließ bei 0° unter Rühren 4.05 g Chlorameisensäure-benzylester⁷⁾ zutropfen und rührte 2 Stdn. bei 0°. Die organischen Anteile wurden mit Essigester ausgeschüttelt und dieser nacheinander mit 10-proz. Citronensäurelösung in gesättigter Kochsalzlösung, mit Hydrogencarbonatlösung und mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Der nach Entfernen

6) a) s. d. Dissertationen H. PAGEL, Techn. Univ. Berlin 1962 und P. WANDREY Techn. Univ. Berlin 1963.

b) K. WINTERFELD und A. KNEUER, Ber. dtsh. chem. Ges. 64, 150 [1931].

7) M. BERGMANN und L. ZERVAS, Ber. dtsh. chem. Ges. 65, 1192 [1932].

des Lösungsmittels verbleibende Rückstand wurde bei 80° i. Hochvak. von seinen flüchtigen Anteilen befreit. Ausb. 5.85 g (97%) IX. IR-Spektrum: δ -Lactam 1640, Urethan 1705, Vinyl 924/cm.

5.96 g IX wurden in 150 ccm Chloroform bei -58° ozonisiert. Die Lösung wurde bei 0° eingedampft, der Rückstand in 50 ccm Dioxan/Wasser (3:2) aufgenommen, mit 15 g Zinkstaub und einer Spur Silbernitrat über Nacht gerührt und anschließend mit Essigester versetzt. Die filtrierte Lösung wurde vom Lösungsmittel befreit und das rohe Produkt an 75 g Kieselgel (desakt. mit 10% Wasser) chromatographisch getrennt. Mit Äther/10-30% Aceton wurden 2.05 g X (34%) eluiert. IR-Spektrum: -CHO 2750, 1730, Urethan 1705, δ -Lactam 1640/cm. Der Aldehyd X ließ sich mit *Borant* reduzieren (IR-Spektrum: -OH 3650, 3450, Urethan 1705, δ -Lactam 1640/cm) und mit *Acetanhydrid* in das *O-Acetat* überführen (IR-Spektrum: -OAc 1745, Urethan 1705, δ -Lactam 1640/cm).

Zu 150 mg X in 7 ccm Methanol und 0.05 ccm Eisessig gab man 100 mg *Kaliumcyanid*. Die Lösung wurde 5 Stdn. gerührt, nach Zugabe von Eis und 0.02 ccm Eisessig mit Methylenchlorid extrahiert und die organische Phase mit Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen. Rohausb. 147 mg (95%) XI. IR-Spektrum: -OH 3610, Urethan 1710, δ -Lactam 1640/cm.

4.5 g XI wurden mit 22-proz. *Salzsäure* 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem vollständigen Verdampfen der Säure verblieben 4.0 g Rückstand, die in 10 ccm Eisessig, dem etwas Methanol zugesetzt war, aufgenommen und mit 100 mg Palladiummohr 2 Stdn. hydriert wurden. Das Filtrat wurde i. Vak. eingedampft und der Rückstand mit Diazomethan verestert. 0.85 g Ester wurden 3 Stdn. auf 180° erhitzt. Nach Abtrennen der neutralen Anteile wurden 0.35 g XIV erhalten, Ausb. 21%. IR-Spektrum: -OH 3480, δ -Lactam 1645/cm.

348 mg XIV wurden in 50 ccm Tetrahydrofuran mit 600 mg *Lithiumalanat* 40 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach üblicher Aufarbeitung wurde an 30 g Aluminiumoxyd (Akt.-St. III-IV) getrennt: Mit Petroläther/30-40% Äther wurden 100 mg einer einheitlichen Substanz (XIII) isoliert. IR-Spektrum: -OH 3510, *trans*-Bande 2770, 2820/cm. Die Substanz wurde zwischen 140 und 170°/10⁻³ Torr destilliert. Durch Oxydation mit *Kaliumhexacyanoferrat(III)* wurde das Lactam XII erhalten, Schmp. 202° (aus Aceton). IR-Spektrum: -OH 3400, δ -Lactam 1635/cm, *trans*-Bande 2770, 2810/cm.

C₁₅H₂₄N₂O₂ (264.3) Ber. C 68.16 H 9.15 Gef. C 68.28 H 9.02

Mit Äther/1% Methanol wurden 90 mg einer weiteren einheitlichen Substanz (VII) isoliert. IR-Spektrum: -OH 3640, *trans*-Bande 2760, 2860/cm. Die Substanz wurde zwischen 130 und 150°/10⁻³ Torr destilliert und in das Lactam VIII umgewandelt; Schmp. 207° (aus Aceton). IR-Spektrum: -OH 3630, 3380, δ -Lactam 1635, *trans*-Bande 2770, 2820/cm.

C₁₅H₂₄N₂O₂ (264.3) Ber. C 68.16 H 9.15 Gef. C 68.06 H 9.21

14e-Hydroxy-sparteine (VII): 2.2 g „*Homoangustifolin*“ (VI) wurden in 50 ccm Chloroform mit der äquiv. Menge Brom in Chloroform tropfenweise versetzt. Die Lösung wurde eingedampft, der Rückstand in 80 ccm Dimethylformamid mit 5.0 g *Kaliumacetat* versetzt und 5 Stdn. unter Rückfluß gehalten. Nach dem Abkühlen wurde die doppelte Menge Wasser zugegeben und mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Nach Waschen der organischen Phase und Verdampfen des Lösungsmittels verblieb ein Rückstand, der zwischen 190 und 210°/10⁻³ Torr destillierte. Ausb. 526 mg (29%) IV. IR-Spektrum: -OAc 1750, δ -Lactam 1655/cm.

520 mg IV wurden mit 800 mg *Lithiumalanat* in 80 ccm Tetrahydrofuran 15 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach der üblichen Aufarbeitung erhielt man 346 mg Rohprodukt, das zwischen 130 und 150°/0.05 Torr destillierte. Ausb. 80%. Nach chromatographischer Reinigung an Aluminiumoxyd (Akt.-St. III-IV) wurden schließlich 126 mg reines VII erhalten. IR-Spektrum: -OH 3640, *trans*-Bande 2760, 2800/cm.

Die Oxydation mit *Kaliumhexacyanoferrat(III)* lieferte den Lactamalkohol *VIII* (s. o.). Mit *p-Toluolsulfoclorid* entstand ein *quartäres Tosylat*, das sich mit stark basischem Ionenaustauscher in den Ausgangsalkohol *VII* zurückverwandeln ließ.

Azobenzolcarbonsäureester von *VII*: Schmp. 154° (aus Äther).

$C_{38}H_{34}N_4O_2$ (458.6) Ber. C 73.34 H 7.47 Gef. C 74.45 H 7.52

[*3-Acetoxy-pyridyl-(2)-essigsäure-äthylester (XIX)*]: 40 g *XVII*⁴) wurden in 30 ccm Methanol mit einer Lösung von 58 g *Kaliumcyanid* in 400 ccm 80-proz. Methanol gerührt. Die Temp. des Gemisches wurde 2 Stdn. zwischen 60 und 65° gehalten. Anschließend wurde eingedampft und in absol. Äthanol mit gasförmigem Chlorwasserstoff verestert. Nach Aufarbeitung destillierte man den [*3-Hydroxy-pyridyl-(2)-essigsäure-äthylester* i. Vak., Sdp._{0.001} 135°.

$C_9H_{11}NO_3$ (181.2) Ber. C 59.65 H 6.12 Gef. C 59.63 H 5.97

Mit *Acetanhydrid* erhielt man nach 4stdg. Erwärmen auf dem Wasserbad, üblicher Aufarbeitung und Destillation i. Vak. beim Sdp._{0.01} 110° 32 g *XIX* (74%). IR-Spektrum: —CO₂R 1740, Pyridin 1600, —OAc 1780/cm.

$C_{11}H_{13}NO_4$ (223.2) Ber. C 59.19 H 5.87 Gef. C 58.38 H 6.02

9-Acetoxy-3-[pyridyl-(2)]-chinolizon-(4)-carbonsäure-(1)-äthylester (XXII): 10 g *XIX* und 10 g *XX* wurden mit 20 ccm *Acetanhydrid* 3 Stdn. zum Sieden erhitzt. Anschließend wurde überschüss. Acetanhydrid i. Vak. abgezogen, der Rückstand mit Kaliumcarbonatbrei neutralisiert, mit Chloroform extrahiert, der Eindampfrückstand des Extraktes in Benzol über eine Säule von Aluminiumoxyd (neutral) filtriert, das Filtrat eingedampft und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert. Gelbe Kristalle, Schmp. 176°, Ausb. 4.0 g. IR-Spektrum: —OAc 1780, —CO₂R 1720, —CO 1640, Pyridin 1600/cm.

$C_{19}H_{16}N_2O_5$ (352.3) Ber. C 64.77 H 4.58 Gef. C 64.24 H 5.09

9-Hydroxy-3-[pyridyl-(2)]-chinolizon-(4)-carbonsäure-(1)-äthylester (XXI): Die Lösung von 4.0 g *XXII* in 25 ccm absol. Äthanol wurde in der Kälte mit *Chlorwasserstoff* gesättigt und 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach Aufarbeitung wurde aus Äthanol umkristallisiert. Gelbe Kristalle, Schmp. 182°, Ausb. 3.1 g. IR-Spektrum: —OH 3550, —CO₂R 1730, —CO 1640, Pyridin 1580/cm. UV-Spektrum: λ_{max} 390, 365, 274, 254 m μ . ($\epsilon = 15506, 9303, 11160, 10800$).

$C_{17}H_{14}N_2O_4$ (310.3) Ber. C 65.79 H 4.55 Gef. C 65.79 H 5.05

12a-Hydroxy-sparteïn (XXIV): 3.2 g *XXI* wurden in 55 ccm Dioxan mit 5 g Raney-Nickel im Autoklaven bei 170–180° und 250 at hydriert. Das nach Abfiltrieren des Katalysators und Eindampfen des Lösungsmittels i. Vak. zurückgebliebene Produkt wurde zur vollständigen Cyclisierung 4 Stdn. i. Vak. auf 200° erhitzt. 1.4 g des rohen Dilactams *XXIII* wurden in 25 ccm Tetrahydrofuran mit 2 g *Lithiumalanat* 48 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach üblicher Aufarbeitung destillierte man i. Vak., Sdp._{0.01} 145–150°, Ausb. 0.5 g. Das Gemisch chromatographierte man an Aluminiumoxyd (neutral) und eluierte mit Petroläther/Äther (4:1) 30 mg *XXIV*. Das IR-Spektrum stimmte mit dem des Naturproduktes überein.