

# FERDINAND BOHLMANN, HERMANN OVERWIEN und DIETER SCHUMANN

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

## Strukturaufklärung des Retamins

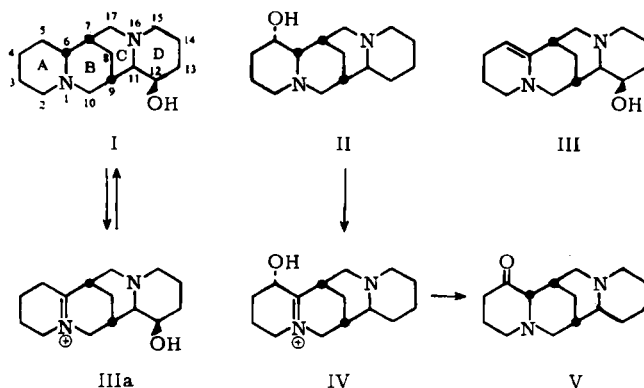
Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Universität Berlin-Charlottenburg

(Eingegangen am 29. Juni 1964)

Durch Quecksilberacetat-Dehydrierung und Oxydation wird für Retamin die Struktur I endgültig bewiesen. Die Konfiguration der epimeren Alkohole und Chlorderivate sowie der Mechanismus ihrer Bildung wird geklärt. Die Wasserabspaltung wird beim Retamin sowie dem 13a- und 14a-Hydroxy-sparteinen untersucht und die Struktur der entstehenden Dehydrobasen durch Hydroborierung mit anschließender oxydativer Spaltung zu den epimeren Retaminen bzw. 14-Hydroxy-sparteinen sichergestellt.

Da, wie in der vorstehenden Arbeit gezeigt wird, dem seit langem bekannten Lupinenalkaloid Retamin<sup>2)</sup> nur die Struktur eines 5- oder 12-Hydroxy-sparteins (I oder II) zukommen kann<sup>1)</sup>, haben wir zur endgültigen Klärung den Naturstoff nochmals isoliert und seine Eigenschaften und Reaktionen eingehend untersucht, um gleichzeitig die teilweise ungewöhnlichen Beobachtungen von I. RIBAS und Mitarbb.<sup>3)</sup> zu klären.

Eine Entscheidung zwischen den Strukturen I oder II für das Retamin sollte durch Quecksilberacetat-Dehydrierung möglich sein, da es als wahrscheinlich gelten kann,



<sup>1)</sup> XXVIII. Mittell.: F. BOHLMANN, E. WINTERFELDT, D. SCHUMANN und B. GATSCHEFF, Chem. Ber. **98**, 653 [1965], vorstehend.

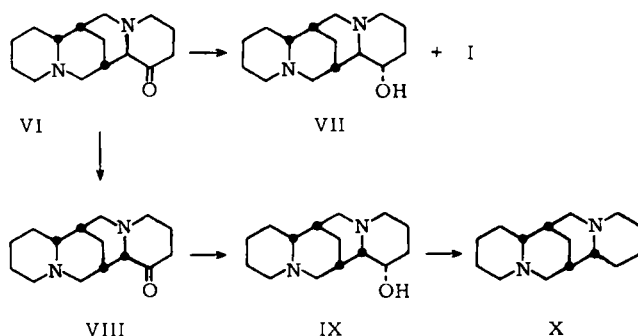
<sup>2)</sup> E. P. WHITE, New Zealand J. Sci. Technol. B **27**, 474 [1946]; F. SANDBERG, Svensk farmac. Tidskr. **61**, 345 [1957]; J. BATTANDIER und T. MALOSSE, C. R. hebdom. Séances Acad. Sci. **125**, 360 und 450 [1897].

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

daß I hierbei das Imoniumsalz IIIa ergibt, das bei der Boranat-Reduktion das Ausgangscarbinol zurückliefern muß. II könnte entweder das Imoniumsalz IV, das mit Alkali das Keton V liefern müßte, oder das  $\Delta^{11,16}$ -Imoniumsalz ergeben, das nach Boranat-Reduktion in das isomere Hydroxy- $\alpha$ -isospartein übergehen würde.

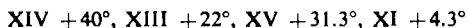
Das aus Retamin mit Quecksilber(II)-acetat erhaltene Imoniumsalz gibt nach Überführung in die Base kein Keton, sondern ein Enamin mit einer IR-Bande bei 1655/cm sowie einem NMR-Signal bei 5.4  $\tau$ , so daß für die Dehydrobase nur die Struktur III möglich ist. Nach Boranat-Reduktion des Salzes erhält man dementsprechend das Retamin zurück. Damit ist für das Retamin die Struktur I bereits weitgehend festgelegt.

Zur weiteren Sicherung der Struktur haben wir die Oxydation des Alkaloids erneut untersucht. I. RIBAS und Mitarbb.<sup>3)</sup> konnten bisher keine Oxydation zu einem Keton erreichen. Die modifizierte Oppenauer-Oxydation mit Fluorenon und Kaliumtert.-butylat gibt jedoch das erwartete Keton VI, das allerdings äußerst instabil ist und sich nicht völlig rein darstellen läßt. Die sofortige Boranat-Reduktion liefert Retamin (I) und *epi*-Retamin (VII). Die normale Aufarbeitung — Ansäuern mit verd. Essigsäure und Ausschütteln der alkalisch gemachten Lösung — führt jedoch neben VI zu dem stereoisomeren Keton VIII, und nach der Reduktion mit Boranat isoliert man neben Retamin und *epi*-Retamin einen dritten Alkohol. Diesem Isomeren muß die Struktur eines 12e-Hydroxy- $\alpha$ -isosparteins (IX) zukommen, da die Hydroxylgruppe nach dem IR-Spektrum brückenfrei vorliegt und die Reduktion mit Jodwasserstoff und rotem Phosphor  $\alpha$ -Isospartein (X) liefert. Diese Befunde sind nur verständlich, wenn das Retamin die Struktur I besitzt, so daß bei der Oxydation das CD-*cis*-verknüpfte Keton VI entsteht, das jedoch leicht in das stabilere *trans*-Keton VIII übergehen kann.



I. RIBAS und Mitarbb.<sup>3)</sup> hatten beobachtet, daß Retamin mit Thionylchlorid Chlorretamin liefert, das bei der Acetolyse *epi*-Retaminacetat ergibt. Die Chlorierung von *epi*-Retamin mit Thionylchlorid führt ebenfalls zu einer Chlorverbindung, deren Acetolyse jedoch zum 11.12-Dehydro-sparteins (XVI) führt. Die Autoren nehmen für diese Reaktion die Beteiligung eines nichtklassischen Kations an und vermuten eine Wanderung des Substituenten. Die beiden Alkohole Retamin und *epi*-Retamin sind aber eindeutig epimere Verbindungen, da sie nebeneinander bei der Reduktion

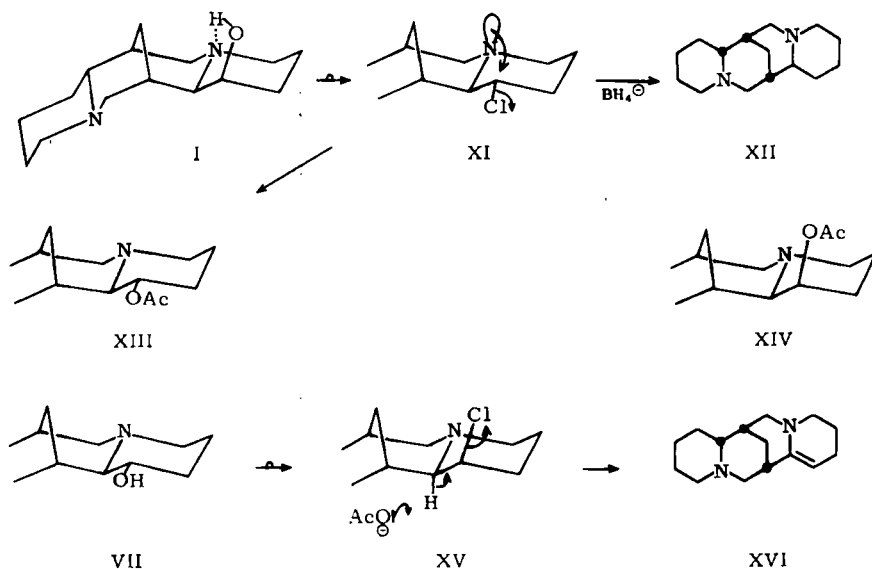
des Ketons VI entstehen. Die Bildung des *epi*-Retamins aus Retamin über das Chlorretamin erfordert somit den Ablauf entweder der Chlorierung oder den der Solvolyse unter Konfigurationserhalt. Die Lage und die Struktur der Protonensignale der Wasserstoffe am substituierten C-Atom in den NMR-Spektren der beiden Chlorverbindungen XI und XV und der beiden epimeren Acetate XIV und XIII gestattet eindeutig die Zuordnung der Konfiguration XI für das Chlorid aus Retamin und XV für das Chlorid aus *epi*-Retamin. Diese Zuordnung wird durch Vergleich der Drehungsänderungen der epimeren Acetate und Chlorverbindungen gestützt:



Die Chlorierung der Alkohole verläuft demnach unter Waldenscher-Umkehrung der Konfiguration am Asymmetrie-Zentrum im Sinne einer  $S_N2$ -Reaktion. Die Solvolyse des Chlorretamins XI wird jedoch durch den Nachbargruppeneffekt des tertiären Stickstoffs erleichtert und verläuft unter Konfigurationserhalt als  $S_N1$ -Reaktion zum Acetat XIII, offenbar bedingt durch die Abschirmung der einen Seite durch das einsame Elektronenpaar am Stickstoff.

In der Chlorverbindung XV fehlt aus sterischen Gründen die Begünstigung der Solvolyse; dafür sind aber die stereoelektronischen Voraussetzungen für eine *trans*-Eliminierung gegeben. Es entsteht daher ausschließlich das 11.12-Dehydro-sparteinein (XVI). Bemerkenswert ist, daß die Chlorverbindung XI mit Boranat unter milden Bedingungen offenbar aus den gleichen Gründen zum Spartein XII reduzierbar ist, die Chlorverbindung XV dagegen nicht angegriffen wird. Diese Befunde lassen sich durch folgendes Schema befriedigend deuten.

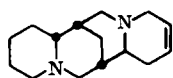
(Da nur die Konformationen mit dem Ring C als Wanne die Nachbargruppeneffekte verständlich erscheinen lassen, wurden nur diese Konformationen angegeben, wengleich in den meisten Fällen Gleichgewichte mit den wahrscheinlich energetisch günstigeren Konformati-



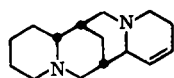
onen mit den Ringen C und D als Sessel vorliegen werden. Genauere Untersuchungen über diese Frage sind in Angriff genommen.)

Einer Klärung bedurften weiterhin die Ergebnisse der Wasserabspaltung beim Retamin. Nach I. RIBAS und Mitarbb.<sup>3)</sup> ergibt Retamin bei der Behandlung mit Phosphorpentoxyd bei 130° und anschließender Hydrierung Spartein. Bei Erhöhung der Temperatur auf 200° isolierten sie jedoch nach Hydrierung  $\alpha$ -Ispartein.

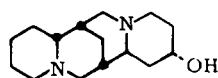
Wir haben die Versuche genau nachgearbeitet und gefunden, daß bei der Wasserabspaltung stets Gemische verschiedener Dehydrobasen entstehen. Bei niedriger Temperatur (170°) erhält man als Hauptprodukte die beiden Dehydrosparteine XVII und XVIII, deren Struktur eindeutig zugeordnet wird (s. u.), und in geringerer Menge das 11.12-Dehydro-spartein (XVI). Erwartungsgemäß entstehen die beiden Dehydrosparteine XVII und XVIII auch beim Erhitzen von 13a-Hydroxy-spartein (XIX) mit Phosphorpentoxyd. Die gefundenen Kopplungen in den NMR-Spektren der beiden Dehydrosparteine lassen nur die angegebenen Strukturen zu. Die olefinischen Protonen in XVII ergeben ein AB-Quartett bei 4.40  $\tau$  ( $J = 11$  Hz). Im Isomeren XVIII ist dagegen die Substitution der Doppelbindung unsymmetrisch, die olefinischen Protonen bilden Dubletts unterschiedlicher Feinstruktur bei 4.30 und 4.20  $\tau$  ( $J = 10$  Hz). Die Hydrierung liefert in beiden Fällen Spartein (XII), während das 11.12-Dehydro-spartein (XVI) durch Boranat zum  $\alpha$ -Ispartein (X) reduziert wird.



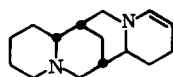
XVII



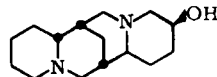
XVIII



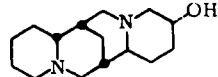
XIX



XX



XXI



XXII

Die reinen Dehydrobasen XVII und XVIII lassen sich wie folgt isomerisieren: Beim bloßen Erhitzen von XVII erhält man zu 90% XVIII neben Ausgangsmaterial. Erhitzt man dagegen XVII mit Phosphorpentoxyd, so erhält man etwa 15% XVIII und 20% XX neben unverändertem Ausgangsmaterial. Beim Erhitzen von XVIII tritt keine Isomerisierung ein, mit Phosphorpentoxyd bildet sich jedoch ausschließlich XX. Diese Ergebnisse zeigen, daß zwangsläufig bei der Wasserabspaltung Gemische entstehen müssen. So liefert auch die Wasserabspaltung aus 14a-Hydroxy-spartein<sup>1)</sup> (XXI) mit Phosphorpentoxyd etwa 50% XVIII, 35% XVII und 15% XX. Die beobachteten Ergebnisse erfordern für die rein thermischen und die Phosphorpentoxyd-Isomerisierungen unterschiedliche Mechanismen. Das thermisch stabile Isomere XVIII ist offenbar das energetisch günstigste.

Schließlich werden die Strukturen der Dehydrosparteine XVII und XVIII durch das Ergebnis der Hydroborierung mit anschließender oxydativer Aufarbeitung gesichert<sup>4)</sup>. XVIII ergibt 90% *epi*-Retamin (VII) und 10% Retamin (I), während XVII

<sup>4)</sup> G. ZWEIFEL und H. C. BROWN, J. Amer. chem. Soc. 86, 393 [1964].

20% 14a-Hydroxy-sparteïn (XXI) und 80% 14e-Hydroxy-sparteïn (XXII) liefert. In beiden Fällen kann kein 13-Hydroxy-sparteïn gefaßt werden. Diese Stereoselektivität muß einmal auf die Nachbarschaft des Stickstoffatoms und zum anderen bezüglich des überwiegenden äquatorialen Angriffs auf sterische Effekte zurückzuführen sein. Da das Dehydrosparteïn XVIII aus dem bereits synthetisch dargestellten 13a-Hydroxy-sparteïn (XIX) erhalten wird<sup>5)</sup>, ist die Hydroborierung von XVIII ein weiterer Strukturbeweis für Retamin durch eine Synthese.

Für die freundliche Unterstützung bei der Beschaffung des Pflanzenmaterials danken wir Herrn Dr. W. MARTEN, wissenschaftlicher Direktor des Botanischen Gartens Marimurtra in Blanes (Gerona). Der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT und dem ERP-SONDERVERMÖGEN danken wir für die Förderung dieser Arbeit.

### BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Die IR-Spektren wurden im Beckman IR 4 oder 9 in  $\text{CHCl}_3$  bzw.  $\text{CCl}_4$  gemessen. Die NMR-Spektren nahm man im Varian DP 60 oder HR 100 in  $\text{CCl}_4$ ,  $\text{CDCl}_3$  oder  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$  mit TMS als innerem Standard auf. Zur Identifizierung und Charakterisierung der Basen wurde außer den IR-Spektren die Dünnschichtchromatographie benutzt, wobei stets drei verschiedene Lösungsmittelsysteme herangezogen wurden (Benzol/Essigester/Diäthylamin 7:2:1; Aceton/Diäthylamin 30:1; Cyclohexan/Diäthylamin 7:3). Die Destillationen erfolgten im Kugelrohr, die angegebenen Siedepunkte sind die Temperaturen des Luftbades. Die Analysen verdanken wir unserer mikroanalytischen Abteilung unter der Leitung von Frau Dr. U. FAASS.

*Dehydroretamin (III)*: 128 mg *Retamin* wurden mit 1.26 g *Quecksilber(II)-acetat* in 10 ccm 5-proz. Essigsäure 3 Stdn. bei 40° gerührt. Dann wurde vom ausgefallenen Quecksilber(I)-acetat (280 mg) abfiltriert und die Lösung wie üblich aufgearbeitet; Ausb. 85 mg *III*. IR-Spektrum: —OH 3580, Enamin 1655/cm. Analog wurde *Dehydroretaminacetat* erhalten; es ließ sich i. Vak. destillieren, Sdp.<sub>0,01</sub> 130°. NMR-Spektrum:  $\text{>N}-\overset{|}{\underset{|}{\text{C}}}=\overset{|}{\underset{|}{\text{C}}}-\text{H}$  m 5.4  $\tau$  (1) und  $\text{H}-\overset{|}{\underset{|}{\text{C}}}-\text{OAc}$  m 5.8  $\tau$  (1) (in  $\text{CDCl}_3$ ).

$\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$  (290.4) Ber. C 70.30 H 9.03 Gef. C 70.78 H 9.24

*12-Oxo-sparteïn (VI)* und *12-Oxo- $\alpha$ -isosparteïn (VIII)*: Zu 300 mg sublimiertem *Kaliumtert.-butylat* und 200 mg *Fluorenon* in 5 ccm absol. Benzol wurden bei 5° unter Stickstoff 100 mg *Retamin* in 8 ccm absol. Benzol gegeben; die Mischung wurde 3 Stdn. bei Raumtemperatur gerührt. Die sofortige Reduktion mit *Boranat* lieferte nach üblicher Aufarbeitung ein Gemisch von *Retamin* und *epi-Retamin* im Verhältnis 5:2. Dünnschichtchromatographisch konnte kein 12e-Hydroxy- $\alpha$ -isosparteïn nachgewiesen werden, es lag also nur das *12-Oxo-sparteïn (VI)* vor.

Wurde der Basenanteil der Oxydationslösung mit verd. Essigsäure ausgeschüttelt und dann alkalisch ausgeäthert, so erhielt man 60 mg *Base*, die nach der Reduktion mit *Boranat* und chromatographischer Trennung an neutralem Aluminiumoxyd (Woelm, Akt.-St. I) in folgende Fraktionen getrennt werden konnte: 1. 10 mg *Retamin (I)* (Äther/0.5% Methanol); 2. 5 mg *epi-Retamin (VII)* (Äther/1% Methanol); 3. 10 mg *12e-Hydroxy- $\alpha$ -isosparteïn (IX)* (Äther/3% Methanol). IX destillierte bei 150°/0.01 Torr. IR-Spektrum: —OH 3640, *trans*-Chinolizidin<sup>6)</sup> 2810, 2770/cm.

$\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}$  (250.4) Ber. C 71.97 H 10.47 N 11.19 Gef. C 71.53 H 10.64 N 11.40

<sup>5)</sup> F. BOHLMANN, E. WINTERFELDT und H. BRACKEL, Chem. Ber. 91, 2194 [1958].

<sup>6)</sup> F. BOHLMANN, Chem. Ber. 91, 2157 [1958].

*12e-Hydroxy- $\alpha$ -isopartein-acetat*: IR-Spektrum: *trans*-Chinolizidin<sup>6)</sup> 2810, 2770, *O*-Acetat 1740, 1260/cm.

Die Reduktion von IX mit Jodwasserstoff und rotem Phosphor ergab  $\alpha$ -Isopartein (X), das durch IR-Spektrum und dünnschichtchromatographischen Vergleich identifiziert wurde.

*12e- und 12a-Chlor-sparteine (XI bzw. XV)*; *Retamin- und epi-Retaminacetat (XIV bzw. XIII)* wurden nach I. RIBAS und Mitarbb.<sup>3)</sup> erhalten.

*12e-Chlor-sparteine (XI)*: IR-Spektrum: *trans*-Chinolizidin 2800, 2760/cm; NMR-Spektrum:  $\text{H}-\overset{|}{\underset{|}{\text{C}}}-\text{Cl}$  breites m 6.5  $\tau$  (1). *12a-Chlor-sparteine (XV)*: IR: *trans*-Chinolizidin 2810, 2770/cm; NMR:  $\text{H}-\overset{|}{\underset{|}{\text{C}}}-\text{Cl}$  m 6.0  $\tau$  (1). *Retaminacetat (XIV)*: IR: *trans*-Chinolizidin 2820, 2770,  $-\text{OAc}$  1740, 1250/cm; NMR:  $\text{H}-\overset{|}{\underset{|}{\text{C}}}-\text{OAc}$  m 5.3  $\tau$  (1);  $[\alpha]_D^{25}$ : +40° (Äthanol,  $c = 1.365$ ). *epi-Retaminacetat (XIII)*: IR: *trans*-Chinolizidin 2820, 2770,  $-\text{OAc}$  1740, 1250/cm; NMR:  $\text{H}-\overset{|}{\underset{|}{\text{C}}}-\text{OAc}$  breites m 5.7  $\tau$  (1);  $[\alpha]_D^{25}$ : +22.4° (Äthanol,  $c = 0.512$ ).

#### *Dehydrosparteine XVII und XVIII*

a) 1.04 g *13a-Hydroxy-sparteine (XIX)* wurden, mit 16.4 g *Phosphorpentoxyd* vermischt, im evakuierten Rohr 4 Stdn. auf 170° erhitzt. Anschließend gab man auf Eis, machte alkalisch und extrahierte mit Äther. Rohausb. 0.8 g. Die Chromatographie an 30 g Aluminiumoxyd (Woelm neutral, Akt.-St. I) ergab:

1. Mit Petroläther/Äther (10:1) 97 mg XVII, Sdp.<sub>0.01</sub> 100°.

$\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_2$  (232.4) Ber. C 77.54 H 10.42 Gef. C 77.28 H 10.98

IR-Spektrum:  $-\text{CH}=\text{CH}-$  3030, 1670, *trans*-Chinolizidin 2810, 2770/cm. NMR-Spektrum:  $-\text{CH}=\text{CH}-$  ABq 4.40  $\tau$  ( $J = 11$  Hz) (in  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ ). Die Hydrierung lieferte Spartein.

2. Petroläther/Äther (4:1) 160 mg XVII und XVIII.

3. Petroläther/Äther (1:1) 100 mg XVIII, Sdp.<sub>0.01</sub> 100°.

$\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_2$  (232.4) Ber. C 77.54 H 10.42 Gef. C 77.21 H 10.87

IR-Spektrum:  $-\text{CH}=\text{CH}-$  3020, 1660, *trans*-Chinolizidin 2800, 2760/cm. NMR-Spektrum:  $-\text{CH}=\text{CH}-$  d 4.30  $\tau$  ( $J = 10$  Hz), verbreitertes d 4.20  $\tau$  ( $J = 10$  Hz) (in  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ ). Die Hydrierung lieferte ebenfalls Spartein. Das dünnschichtchromatographisch ermittelte Verhältnis von XVII zu XVIII betrug 4:3.

b) Analog erhielt man aus *Retamin (I) XVII, XVIII und XVI* im Verhältnis von ca. 1:1:1. Die in gleicher Weise ausgeführte Wasserabspaltung aus *14a-Hydroxy-sparteine (XXII)* ergab zu 50% XVII, 35% XVIII und 15% XX.

#### *Isomerisierung von Dehydrosparteine XVII*

a) 7 mg XVII erhitzte man im evakuierten Rohr 2 Stdn. auf 170° und 2 Stdn. auf 200°. Die Analyse des erhaltenen Gemisches ergab neben 10% XVII 90% XVI, wie die Boranat-Reduktion in salzsauerm Methanol zum  $\alpha$ -Isopartein (X) zeigte.

b) 12 mg XVII wurden mit 1 g *Phosphorpentoxyd* 1 Stde. auf 170° und 2 $\frac{1}{2}$  Stdn. auf 200° im evakuierten Rohr erhitzt. Die Analyse des nach Aufarbeitung erhaltenen Basengemisches ergab 40% XVII, 15% XVIII und 20% XX.

#### *Isomerisierung von Dehydrosparteine XVIII*

a) 5 mg XVIII erhitzte man im evakuierten Rohr 4 Stdn. auf 200° und 2 Stdn. auf 220°. XVIII wurde unverändert zurückerhalten.

b) 15 mg XVIII mit 2.6 g *Phosphorpentoxyd* 4 Stdn. im evakuierten Rohr auf 200° erhitzt, ergaben nach Aufarbeitung nur 5 mg XX. Die Boranat-Reduktion des Salzes von XX lieferte Spartein (XII).

*Hydroborierung von XVIII:* 24 mg XVIII in 5 ccm Dimethoxydiäthylenglykol versetzte man unter Stickstoff mit 2 ccm Borfluoridätherat und 100 mg Natriumborant. Man erwärmte 1 Stde. auf 50°, versetzte mit 1.5 ccm Wasser, 3 ccm 3*n* NaOH und 3 ccm Perhydrol. Nach 2<sup>1</sup>/<sub>2</sub> stdg. Rühren bei 25–50° fügte man 1.5 ccm konz. Salzsäure, 20 ccm Wasser und 5 ccm Bariumchloridlösung hinzu. Man leitete zur Reduktion von *N*-Oxyden 3 Stdn. Schwefeldioxyd ein, machte alkalisch und nahm in Äther auf. Die Analyse des Basengemisches ergab 90% VII und 10% I.

*Hydroborierung von XVII:* 49 mg XVII ergaben wie vorstehend 20 mg Basengemisch, das zu 40% aus 14*e*-Hydroxy-sparteïn (XXII), zu 10% aus 14*a*-Hydroxy-sparteïn (XXI) und zu 10% aus unverändertem XVII bestand.

---