

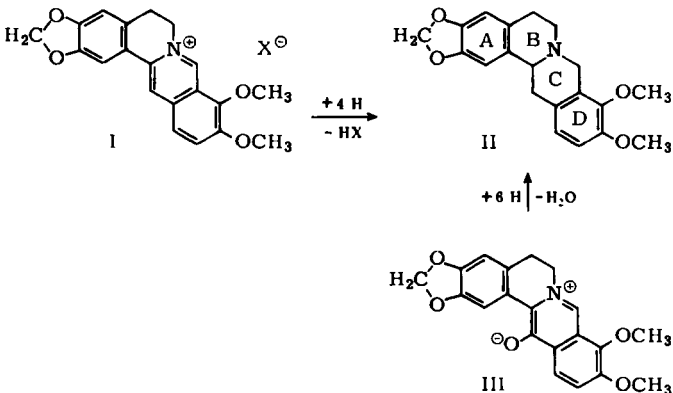
CLEMENS SCHÖPF und MARGARETE SCHWEICKERT

Über ein angebliches Konformationsisomeres des Tetrahydroberberins

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Darmstadt
(Eingegangen am 18. Februar 1965)

Für ein bei der Reduktion von Neoxyberberin (III) mit Zinkstaub und Essigsäure neben Tetrahydroberberin (II) auftretendes Isomeres wird aus dem IR- und Massenspektrum sowie aus der Bildungsweise die Konstitution VI eines B-Homo-C-nor-tetrahydroberberins abgeleitet.

Während die Reduktion der Berberinium-Salze (I) zu einheitlichem, bei 170–171° schmelzendem Tetrahydroberberin (II = *racem.* Canadin) führt, ergibt die Reduktion des Phenolbetains III, des sog. Neoxyberberins, mit Zinkstaub und Essigsäure nach TAKEMOTO, KONDO und KONDO¹⁾ neben II feine Nadeln einer isomeren, bei 180–181° schmelzenden Base, für die die Autoren ebenfalls die Konstitution II annehmen. Für die Isomerie machen sie eine Stereoisomerie verantwortlich, und zwar soll das Isomere sich von II nur durch die *cis*-Konformation des Chinolizidinsystems unterscheiden.

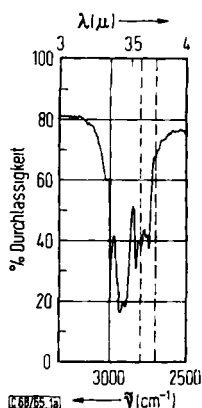


Da im vorliegenden Falle die *cis*- ohne weiteres in die stabilere *trans*-Konformation übergehen kann, schien uns das Vorliegen von Konformationsisomeren äußerst unwahrscheinlich, zumal das fragliche Isomere weder durch Erhitzen noch durch Salzbildung in II übergeführt werden kann. Bei der Nacharbeitung der Angaben der genannten Autoren haben wir zunächst bestätigt, daß tatsächlich bei der Reduktion von III mit Zinkstaub und Essigsäure neben II ein bei der Reduktion von I niemals beobachtetes Isomeres vom Schmp. 180–181° entsteht, das mit II eine starke Schmelz-

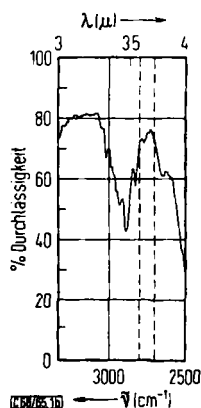
¹⁾ T. TAKEMOTO, Y. KONDO und K. KONDO, J. pharmac. Soc. Japan [Yakugakuzasshi] 83, 162 [1963]; wir danken Herrn Prof. Dr. JUJI YOSHIMURA, z. Z. Darmstadt, für die Übersetzung der Arbeit und Frau Dr. S. v. EICKEN für die Durchsicht der Literatur.

punktserniedrigung gibt, im übrigen aber II in vieler Hinsicht sehr ähnlich und im UV-Spektrum z. B. von ihm nicht zu unterscheiden ist.

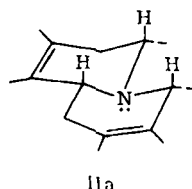
Über die wahre Natur der Isomerie geben folgende Beobachtungen Auskunft: Zunächst ist davon auszugehen, daß Tetrahydroberberin zweifellos die Konstitution II besitzt, und daß es wegen des Vorhandenseins der sogenannten „Bohlmann-Banden“ im IR bei 2700–2800/cm (Abbild. 1 a) die Konformation IIa eines *trans*-Chinolizidins²⁾ besitzen muß. Diese Bandengruppe ist dem Vorhandensein von mindestens zwei zum einsamen Elektronenpaar am Stickstoff *trans*-ständigen Wasserstoffatomen zuzuordnen, wie sie in der aus zwei Halbsesseln zusammengesetzten Teilformel IIa hervorgehoben sind; sie sollte bei Beanspruchung des Elektronenpaares am Stickstoff bei der Bildung eines quartären Salzes oder *N*-Oxyds und auch schon bei der Salzbildung mit Säuren verschwinden³⁾. Tatsächlich zeigt auch das IR-Spektrum des Tetrahydroberberin-hydrobromids (Abbild. 1 b) diese Bandengruppe nicht mehr.



Abbild. 1 a
Tetrahydroberberin (II)
in Chloroform



Abbild. 1 b
Hydrobromid von II in KBr



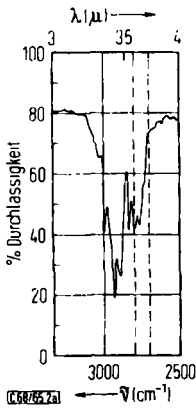
Hätte nun das bei 181° schmelzende Isomere, das nach dem Massenspektrum⁴⁾ das gleiche Molekulargewicht und damit die gleiche Summenformel wie Tetrahydroberberin besitzt, die Konstitution II in der *cis*-Konformation, so dürfte es die fragliche Bandengruppe nicht zeigen, da ja in der *cis*-Chinolizidin-Konformation nur *ein* Wasserstoffatom in *trans*-Stellung zum freien Elektronenpaar am Stickstoff steht. Tatsächlich zeigt aber das IR-Spektrum des Isomeren vom Schmp. 181° (Abbild. 2 a) die gleiche Bandengruppe bei 2700–2800/cm wie das Tetrahydroberberin (II), und zwar mit kaum geringerer Intensität. Genau wie beim Tetrahydroberberin ist auch hier diese Bandengruppe im IR-Spektrum des Hydrobromids (Abbild. 2 b) nicht mehr vorhanden; sie muß also in dem Isomeren gleichfalls einer IIa analogen Anordnung von mindestens zwei Wasserstoffatomen relativ zum Stickstoff zuzuschreiben sein. Das Isomere kann sich danach von II nicht nur durch die Konformation unterscheiden;

²⁾ F. BOHLMANN, Chem. Ber. **91**, 2157 [1958].

³⁾ Privatmitteil. von Herrn Prof. BOHLMANN in Ergänzung der Angaben in l. c. ²⁾.

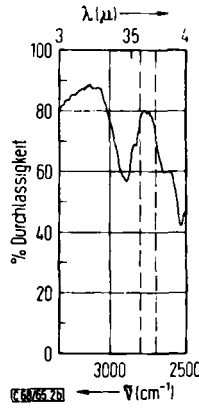
⁴⁾ Wir danken Herrn Doz. Dr. G. SPITTELER, Wien, für die Aufnahme und Deutung der Massenspektren der Isomeren.

es muß, da ein Stereoisomeres von II nicht ableitbar ist, ein *Strukturisomeres* von II sein. Wir zeigen im Folgenden, daß für die „Bohlmann-Banden“ des Isomeren die Atomgruppierung VIa verantwortlich ist.



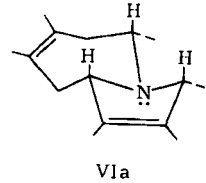
Abbild. 2a

Isomere Base VI in Chloroform

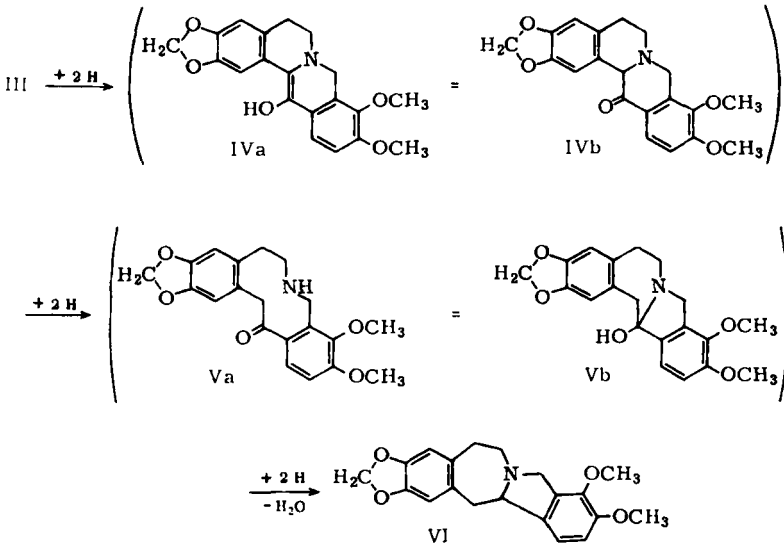


Abbild. 2b

Hydrobromid von VI in KBr



Die Bildung einer mit II isomeren Verbindung mit der einem *trans*-Chinolidin-Derivat analogen Konformation bei der Reduktion von III ist leicht zu verstehen, wenn man sich vor Augen hält, daß bei Reduktionen quartärer Pyridiniumverbin-

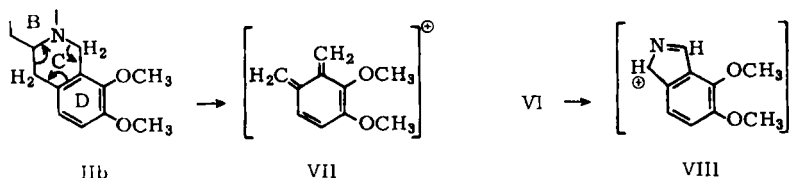


dungen das Reduktionsmittel zunächst an der Stickstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung angreift. Als erstes Zwischenprodukt der Reduktion von III ist danach IVa anzunehmen, dessen Enolgruppierung in die Ketogruppierung IVb übergehen wird.

In IVb liegt aber nunmehr die Atomgruppierung eines α -Aminoketons vor, in dem die C—N-Bindung leicht reduktiv zu Va geöffnet werden kann. Eine transannulare Anlagerung der so entstandenen sekundären NH-Gruppe an die Ketogruppe zum Ketonammoniak Vb und eine weitere Reduktion von Vb bzw. des entsprechenden Imoniumsalszes führt dann zwanglos zu der Konstitution VI für die bei 181° schmelzende, mit Tetrahydroberberin (II) isomere Base.

Das *Massenspektrum*⁴⁾ des Isomeren VI, das nur wenige und mit geringer Intensität auftretende Bruchstücke zeigt, ist charakteristisch verschieden von dem des Tetrahydroberberins. In letzterem besitzt das mit sehr hoher Intensität auftretende Bruchstück der MZ 164 zweifellos die Struktur VII; seine bevorzugte Bildung aus Tetrahydroberberin durch die in IIb eingezeichnete Elektronenverschiebung ist als eine der Doppelbindungsregel⁵⁾ folgende Art „Dienspaltung“ des Rings C leicht verständlich. Das zweite Bruchstück dieser Spaltung tritt mit der Masse 174 im Spektrum auf.

Im Massenspektrum des Isomeren VI tritt ein Bruchstück der MZ 164 überhaupt nicht auf, ein Beweis dafür, daß in ihm der Ring C nicht mehr als Sechsring vorliegt. Im übrigen zeigt das Spektrum des Isomeren VI im wesentlichen nur Bruchstücke, die offenbar aus den Ringen A und B stammen. Das Vorliegen eines stickstoffhaltigen Siebenringes ist aus ihnen nicht zu entnehmen; jedoch kann ein Bruchstück der MZ 176 zwanglos aus der Konstitutionsformel VI abgeleitet und als VIII gedeutet werden.



Die *NMR-Spektren* lassen keine eindeutige Entscheidung zu Gunsten der Formel VI zu. Der Vergleich des Spektrums des Tetrahydroberberins mit dem des Isomeren zeigt bei beiden Verbindungen die Protonen der zwei OCH₃-Gruppen als zwei sehr nahe beieinander bei 6.1 τ liegende Signale. Ein Signal bei 4.1 τ muß in beiden Spektren den Protonen der Dioxymethylen-gruppe zugeordnet werden, und drei Signale bei 3.1, 3.2 und 3.3 τ entsprechen jeweils den beiden Protonen am aromatischen Ring A und den miteinander koppelnden Protonen am aromatischen Ring D. Die Protonen der vier CH₂- und der einen CH-Gruppe erscheinen, einer Intensität von insgesamt 9 Protonen entsprechend, als Multipllett zwischen 5.5 und 7.5 τ mit so zahlreichen, in Lage und Intensität bei beiden Isomeren verschiedenen Signalen, daß eine sichere Ableitung der Konstitution aus diesen Signalen allein nicht ohne weiteres möglich ist.

Beweisend für die Konstitution VI scheint uns neben der Bildungsweise des Isomeren das Auftreten der Bandengruppe bei 2700—2800/cm im IR-Spektrum zu sein, das aus dem Vorliegen einer der *trans*-Chinolidin-Konformation entsprechenden Konformation VIa⁶⁾ ohne weiteres verständlich ist. Versuche zur Synthese von VI sind im Gange.

⁵⁾ O. SCHMIDT, Z. physik. Chem., Abt. A **159**, 337 [1932]; Z. Elektrochem. angew. physik. Chem. **39**, 974 [1933].

⁶⁾ Es ist die Konformation, in der die Wasserstoffatome maximal voneinander entfernt sind. Sie entspricht im Siebenring der Sesselform des Cycloheptens, in der das 1.2-Benzocyclohepten-(1) nach S. KABUSS, H. FRIEBOLIN und H. SCHMID, Tetrahedron Letters [London] **9**, 469 [1965], fast ausschließlich vorliegt.

in sandige, schwere Kristalle, die abgesaugt wurden. Beim Umkristallisieren aus 3 l heißem Wasser wurde eine 1. Fraktion (4.1 g) erhalten und diese nochmals aus heißem Wasser umkristallisiert (3.65 g vom Schmp. gegen 277°, die durch eine Verunreinigung noch dunkelrot verfärbt waren). Zur Zerlegung dieses Perchlorates wurde die heiße, wäbr. Lösung mit Kaliumcarbonat versetzt, wobei die rote Verfärbung verschwand, und die gelbliche Suspension nach dem Erkalten ausgeäthert. Aus dem fast völlig eingedampften Äther kristallisierte das *Tetrahydroberberin* (II) in einheitlichen, farblosen Prismen vom Rohschmp. 168–171°, die nach einmaligem Umkristallisieren aus absol. Äthanol konstant bei 170–171° schmolzen (2.1 g).

Die wäbr. Mutterlauge der 1. Frakt. wurde i. Vak. auf etwa $\frac{2}{3}$ eingedampft, die dabei ausgefallene geringe Zwischenfraktion (die bei der Zerlegung mit Kaliumcarbonat ein Gemisch von Prismen und Nadeln vom Rohschmp. 148–153° lieferte) abgesaugt, und das Filtrat weiter i. Vak. eingedampft. Dabei wurden nacheinander mehrere Fraktionen eines in sternförmig angeordneten Spießen kristallisierenden, farblosen Perchlorats gewonnen (insgesamt 2.18 g, die sich gegen 200° gelb färben und beim weiteren Erhitzen zwischen 230 und 270° zersetzen, ohne daß ein eigentlicher Schmp. zu beobachten ist), die alle bei der Zerlegung mit Kaliumcarbonat durch Kristallisation aus der stark eingeeengten Ätherlösung Nadeln des *Isomeren VI* lieferten; Rohschmp. 179–181°, Schmp. nach Umkristallisieren aus Äthanol konstant 180–181°; Ausb. insgesamt 1.0 g an reiner Verbindung.

Zur Darstellung der *Hydrobromide* wurden jeweils 0.2 g *Base* in 20 ccm siedender 2-proz. *Bromwasserstoffsäure* gelöst. Das beim Erkalten auskristallisierende *Hydrobromid des Tetrahydroberberins* (II) bildete Spieße, die nach einmaligem Umkristallisieren aus Wasser bei 222–224° (Gelbfärbung ab 200°, Sintern ab 215°) unter Zers. (Braunfärbung) schmolzen, wobei der Zers.-P. stark von der Schnelligkeit des Erhitzens abhängt.

Das analog erhaltene *Hydrobromid des Isomeren VI* kommt aus der schwach rosa verfärbten Lösung in verd. Bromwasserstoffsäure als Gemisch von fast quadratischen Blättchen mit langen, rechtwinklig abgeschnittenen prismatischen Nadeln. Beim Umkristallisieren aus Wasser wurden einheitliche prismatische Nadeln vom Schmp. 212–214° unter Zers. (Violett-färbung ab 170°, Sintern ab 200°) erhalten, die bei erneutem Umkristallisieren aus 2-proz. Bromwasserstoffsäure zunächst das Gemisch aus Blättchen und Nadeln lieferten; die Nadeln verwandeln sich unter der Bromwasserstoffsäure rasch in die Blättchen, die jedoch bei derselben Temperatur wie die aus Wasser erhaltenen Nadeln schmelzen.

Die *IR-Spektren* wurden mit einem Perkin-Elmer-Gitterspektrophotometer, Modell 125, aufgenommen; die Konzentration der Basen in der Chloroformlösung betrug jeweils 10.0 mg/0.2 ccm. Die starke Bande im Spektrum der Hydrobromide bei rund 2500/cm (Abbild. 1 b und 2 b) muß der $\overset{\oplus}{\text{N}}-\overset{\ominus}{\text{H}}\text{Br}$ -Gruppierung zugeschrieben werden¹²⁾.

Die *NMR-Spektren* wurden mit gesättigten Lösungen der Basen in Deuteriochloroform mit einem Perkin-Elmer-Kernresonanzspektrographen R 10 (60 MHz) aufgenommen. Die von uns festgestellten Signallagen (τ -Werte) sind mit den in der Literatur angegebenen τ' -Werten¹⁾ deshalb nicht exakt zu vergleichen, weil die letzteren unter Verwendung eines Maßstabs berechnet sind, der sich auf den Signalabstand in einer Benzol/Cyclohexan-Mischung (1:1) bezieht.

12) B. CHENON und C. SANDORFY; *Canad. J. Chem.* **36**, 1181 [1958].