

Ferdinand Bohlmann und Herbert Peter

Lupinen-Alkaloide, XXXVII¹⁾

Reaktion von Dehydrochinolizidin-Derivaten mit Dibenzoylperoxid

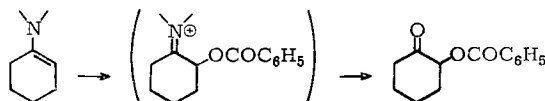
Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Universität Berlin

(Eingegangen am 16. Mai 1966)

Bei der Umsetzung von 1.10-Dehydro-chinolizidin (**1**) bzw. entsprechenden Derivaten (**7** und **13**) der tetracyclischen Lupinen-Alkaloide mit Dibenzoylperoxid erhält man nach Boranat-Reduktion die in β -Stellung zum Stickstoff mit dem Benzoyloxyrest substituierten Basen (**4**, **9** + **10**, **15** + **16**).

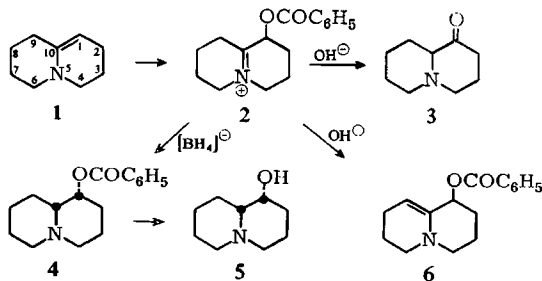
In der Reihe der Lupinen-Alkaloide sind zahlreiche Vertreter mit Hydroxylgruppen bekannt, so daß Verfahren zur Einführung der OH-Gruppe in die meistens leicht zugänglichen Grundkörper präparatives Interesse besitzen. Im Zusammenhang mit Studien zu Synthesen für das Retamin haben wir verschiedene Möglichkeiten zur Einführung von OH-Gruppen in das Spartein-Gerüst studiert. Eine aussichtsreiche Methode sollte die Umsetzung entsprechender Dehydrobasen mit Dibenzoylperoxid sein.

Wie Augustine²⁾ zeigen konnte, erhält man aus Enaminen nach saurer Aufarbeitung die Benzoyloxy-ketone:



Zweifellos entstehen hier intermediär die nicht isolierten Imoniumsalze.

Wir haben daher zunächst die Umsetzung mit 1.10-Dehydro-chinolizidin (**1**) eingehender untersucht. Nach Variation der Lösungsmittel, der Temperatur und der



¹⁾ XXXVI. Mittel.: F. Bohlmann, D. Schumann, U. Friese und E. Poetsch, Chem. Ber. **99**, 3358 (1966), vorstehend.

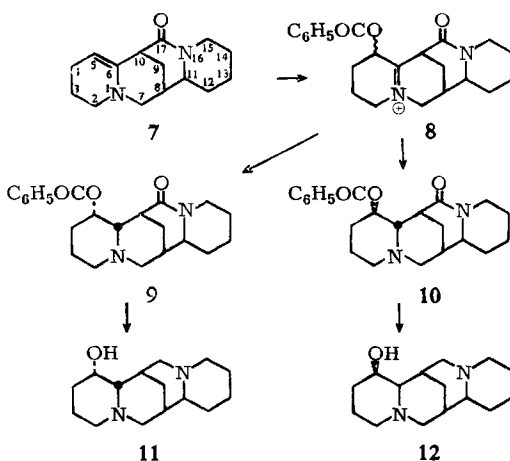
²⁾ R. Augustine, J. org. Chemistry **28**, 581 (1963).

Konzentrationen ergaben sich schließlich Bedingungen, bei denen nach Zusatz von Hydrochinon in guter Ausbeute das erwartete Substitutionsprodukt erhalten wird:

Das primär gebildete Imoniumsalz **2** gibt bei der Verseifung erwartungsgemäß das Keton **3**. Die Boranat-Reduktion von **2** liefert nur den Ester **4**, bedingt durch den stereospezifischen Angriff des Boranat-Restes. Die Konfiguration von **4** folgt aus dem IR-Spektrum des freien Alkohols **5**, der in verdünnter Tetrachlorkohlenstofflösung nur eine brückegebundene OH-Schwingung zeigt (3550/cm). Entsprechend ist auch im NMR-Spektrum von **4** das Signal des Protons an C-1 ein schmales Multiplett (m 4.98 τ), während bei axialer Stellung des Wasserstoffs stets ein sehr viel breiteres Signal, bedingt durch die größere diaxiale Kopplung, zu beobachten ist.

Aus dem Imoniumsalz **2** läßt sich auch die Dehydrobase **6** gewinnen. Das NMR-Spektrum zeigt eindeutig das olefinische Proton als Multiplett bei 4.5 τ sowie ddd 5.14 τ ($J = 7.5, 3.5$ und 3.5 Hz) für das Proton an C-1, was nicht mit der möglichen isomeren Enolbenzoat-Struktur vereinbar wäre.

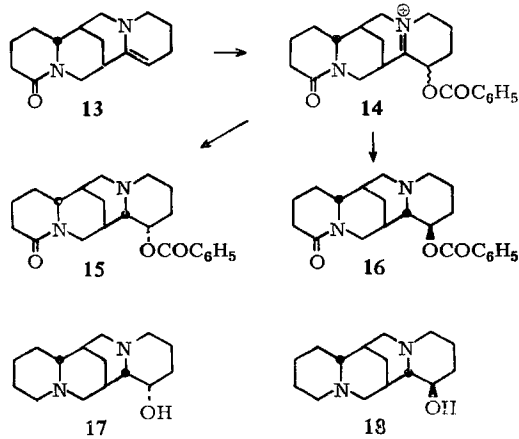
Durch analoge Umsetzung von 5.6-Dehydro-17-oxo-sparteïn (**7**) mit Dibenzoylperoxid erhält man nach Reduktion der primär gebildeten Imoniumsalze die beiden epimeren Ester **9** und **10**, die nach Alanat-Reduktion die Hydroxysparteïne **11** und **12** ergeben. Die Konfigurationen ergeben sich wiederum aus den IR- und NMR-Spektren.



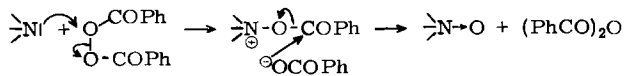
Die Reaktion von 11.12-Dehydro-lupanin (**13**) mit Dibenzoylperoxid liefert nach Reduktion wiederum die beiden möglichen Epimeren **15** und **16**. Die Zuordnung der Konfigurationen gelingt ebenfalls durch die IR- und NMR-Spektren. Von dem durch Alanat-Reduktion erhaltenen Hydroxysparteïn ist **18** identisch mit dem bereits früher beschriebenen α -Isoretamin³⁾.

Der Mechanismus der Reaktion der Dehydrobasen mit Dibenzoylperoxid dürfte nach den vorliegenden Untersuchungen sicher kein radikalischer sein, da der Zusatz

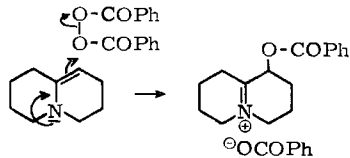
³⁾ F. Bohlmann, H. Overwien und D. Schumann, Chem. Ber. **98**, 659 (1965).



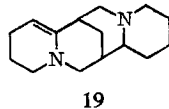
von Hydrochinon die Ausbeute verbessert. Wahrscheinlicher ist ein Weg, den *Huisgen*⁴⁾ für tertiäre Amine wie folgt allgemein formuliert:



Im Falle des Dehydrochinolizidins wäre also folgendes Schema wahrscheinlich:



Die zunächst unerwartete Tatsache, daß **7** und **13** die epimeren Ester ergeben, dürfte damit zu erklären sein, daß der sonst nicht beobachtete Angriff von der Unterseite durch die im Modell gut erkennbare Einebnung beim Übergang von Oxosparteïn bzw. Lupanin in die Dehydrobasen möglich wird. Setzt man Dehydrobasen wie z. B. **19** mit einem zweiten freien N-Atom um, so sind die Ausbeuten sehr schlecht, so daß der Umweg über entsprechende Lactame bei der Darstellung von Hydroxysparteïnen stets bessere Ergebnisse liefert.



Dem ERP-Sondervermögen und der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken wir für die Förderung dieser Arbeit.

⁴⁾ R. Huisgen und W. Kolbeck, Tetrahedron Letters [London] **1965**, 783.

Beschreibung der Versuche

Die UV-Spektren in Äther wurden im Beckman DK 1, die IR-Spektren in CCl_4 oder CHCl_3 im Beckman IR 9 und die NMR-Spektren in CCl_4 oder CDCl_3 im Varian HA 100 mit TMS als innerem Standard aufgenommen. Alle bereits bekannten Substanzen wurden durch ihre IR-Spektren sowie dünn-schichtchromatographisch identifiziert (SiO_2 , E. Merck AG). Als Laufmittel dienten Benzol/Essigester/Diäthylamin (9:2.5:1), Aceton/3% Diäthylamin, Petroläther/Diäthylamin (10:1) und Chloroform/Methanol (10:1). Für die Säulenchromatographie verwandte man Al_2O_3 neutral oder SiO_2 neutral. Destillationen führte man im Kugelrohr aus, die angegebenen Siedepunkte sind die Temperaturen des Luftbades. Die Analysen verdanken wir unserer mikroanalytischen Abteilung unter Leitung von Frau Dr. U. Faass.

Umsetzung der Dehydrobasen mit Dibenzoylperoxid: Nach Variation der Versuchsbedingungen ergaben sich für 1.10-Dehydro-chinolizidin (**1**) folgende optimale Bedingungen:

a) Die in absol. Dioxan gelöste Base ($c = 0.006 \text{ Mol/l}$) versetzte man mit 0.2 Äquiv. Hydrochinon und erwärmte auf 70° . Dann fügte man unter Rühren 1.75 Äquiv. frisch umkristallisiertes Dibenzoylperoxid hinzu und erwärmte 30 Min. auf 80° . Anschließend kühlte man mit Eis, versetzte mit Methanol, säuerte mit Perchlorsäure an und reduzierte mit Natriumboranat. Die angesäuerte Lösung wurde ausgeäthert, die wäbr. Phase alkalisch gemacht und mit Methylenechlorid extrahiert. Der Eindampfrückstand wurde i. Vak. destilliert. Sdp._{0.05} 100° , Ausb. an **4** 71% (bei einer Konzentration von $c = 0.06$ an **1** betrug die Ausb. 63%). Bei **9/10** bzw. **15/16** wurde der Methylenechlorid-Extrakt durch Chromatographie aufgetrennt [SiO_2 , Akt.-St. III, Petroläther/Diäthylamin (0.5–15%) als mobile Phase].

b) 1.4 g **1** in 100 ccm absol. Benzol versetzte man unter Rühren bei 80° mit 2.5 g Dibenzoylperoxid. Nach 30 Min. wurde angesäuert, nicht basische Anteile wurden ausgeäthert, und nach Alkalischemachen der wäbr. Phase mit Methylenechlorid ausgeschüttelt. Der Extrakt ergab nach Chromatographie (s. o.) 400 mg 1-Benzoyloxy-9.10-dehydro-chinolizidin (**6**) als instabiles Öl.

IR: $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}_2\text{R}$ 1730, 1280; $-\overset{|}{\text{C}}=\overset{|}{\text{C}}-\text{N}$ 1660/cm.

1a-Benzoyloxy-chinolizidin (**4**): Farbloses Öl, Sdp._{0.03} $80-90^\circ$.

IR: $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}_2\text{R}$ 1735, 1280/cm.

Perchlorat: Farblose Kristalle aus Methanol, Schmp. $222-223.5^\circ$.

$\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{NO}_2[\text{ClO}_4]$ (369.8) Ber. C 53.40 H 6.15 N 3.89 Gef. C 53.39 H 6.27 N 4.00

1a-Hydroxy-chinolizidin (**5**): 100 mg des Perchlorats von **4** wurden in 10 ccm 2n methanol. Kalilauge 6 Stdn. zum Sieden erhitzt. Nach üblicher Aufarbeitung und Destillation erhielt man in 95-proz. Ausb. **5**, Sdp. $84-85^\circ$, identisch mit authent. Material⁵⁾.

IR: $-\text{OH}$ (brückengebunden) 3550/cm ($c = 0.1$).

Chinolizidon-(1) (**3**): 700 mg **1** wurden analog b) umgesetzt und das Rohprodukt 2 Stdn. mit 2n äthanol. Kalilauge stehengelassen. Nach Aufarbeitung und Destillation (Sdp.₁₂ $100-110^\circ$) erhielt man 200 mg **3**, identisch mit authent. Material⁵⁾.

5a- und 5e-Benzoyloxy-17-oxo-sparteïn (**9** und **10**): Dargestellt aus 5.6-Dehydro-17-oxo-sparteïn⁶⁾ (**7**) analog a). Ausb. 25% **9** und **10** im Verhältnis 1:3.

⁵⁾ H. S. Aaron, G. Wicks und C. Rader, J. org. Chemistry **29**, 2248 (1964).

⁶⁾ F. Bohlmann, Chem. Ber. **91**, 2157 (1958).

9: Farblose Kristalle, Schmp. 229–230.5° (aus Petroläther).

IR: C₆H₅CO₂R 1730, 1285; Lactam 1660/cm.

NMR: C-5-H (äquatorial) m 4.48 τ.

C₂₂H₂₈N₂O₃ (368.5) Ber. C 71.72 H 7.66 N 7.60 Gef. C 71.54 H 7.99 N 7.76

10: Farblose Kristalle, Schmp. 172.5–174° (aus Petroläther).

UV: λ_{max} = 227.5 mμ (log ε = 4.23).

IR: C₆H₅CO₂R 1735, 1260; Lactam 1650/cm.

NMR: C-5-H (axial) ddd 5.11 τ (*J* = 10, 10 und 5 Hz).

C₂₂H₂₈N₂O₃ (368.5) Ber. C 71.72 H 7.66 N 7.60 Gef. C 71.65 H 7.89 N 7.22

Perchlorat: Schmp. 282–283° (aus Methanol).

C₂₂H₂₉N₂O₃]ClO₄ (468.9) Ber. C 56.40 H 6.23 Cl 7.55 Gef. C 56.36 H 6.14 Cl 7.55

5a- und 5e-Hydroxy-sparteïn (**11** und **12**): Je 30 mg **9** bzw. **10** wurden in 50 ccm Äther/THF (1 : 1) 12 Std. mit 30 mg *Lithiumalanat* zum Sieden erhitzt. Nach üblicher Aufarbeitung und Destillation (Sdp_{0.01} 100–130°) erhielt man in 90-proz. Ausb. **11** bzw. **12**.

11: Farbloses Öl.

IR: –OH (brückengebunden) 3390/cm (*c* = 0.005).

12: Farbloses Öl.

IR: –OH (frei) 3630/cm, identisch mit authent. Material⁷⁾.

NMR: C-5-H (axial) ddd 5.34 τ (*J* = 10, 10 und 5 Hz).

12a- und 12e-Benzoyloxy-α-isolupanin (**15** und **16**): Dargestellt aus *11,12-Dehydro-lupanin*⁸⁾ (**13**) analog a), Ausb. 40% **15** und **16** im Verhältnis 6 : 1.

15: Farblose Kristalle, Schmp. 210° (aus Petroläther).

IR: C₆H₅CO₂R 1725, 1290; Lactam 1640/cm.

NMR: C-12-H (äquatorial) m 4.75 τ.

C₂₂H₂₈N₂O₃ (368.5) Ber. C 71.72 H 7.66 N 7.60 Gef. C 71.75 H 7.73 N 7.34

16: Farblose Kristalle, Schmp. 175–180° (aus Petroläther).

IR: C₆H₅CO₂R 1730, 1285; Lactam 1645/cm.

NMR: C-12-H (axial) ddd 4.89 τ (*J* = 10, 10 und 5 Hz).

C₂₂H₂₈N₂O₃ (368.5) Ber. C 71.72 H 7.66 N 7.60 Gef. C 71.88 H 7.72 N 7.45

12a- und 12e-Hydroxy-α-isosparteïn (**17** und **18**): Je 30 mg **15** bzw. **16** reduzierte man wie bei **9** und **10** mit *Lithiumalanat*. Ausb. je 90%.

17: Sdp_{0.01} 110°.

IR: –OH (brückengebunden) 3395/cm (*c* = 0.006), identisch mit authent. Material⁷⁾.

NMR-Spektrum des *O*-Acetats: m 5.04 τ (C-12-H, äquatorial).

18: Sdp_{0.01} 120°.

IR: –OH (frei) 3625/cm, identisch mit authent. Material⁷⁾. Das *O*-Acetat zeigte im NMR-Spektrum für das axiale H an C-12 ddd 5.09 τ (*J* = 10, 10 und 5 Hz).

⁷⁾ F. Bohlmann, E. Winterfeldt, D. Schumann und B. Gatscheff, Chem. Ber. **98**, 659 (1965); Dissertat. B. Gatscheff, Techn. Univ. Berlin 1964.

⁸⁾ L. Marion und N. Leonard, Canad. J. Chem. **29**, 355 (1951).