

Lupinen-Alkaloide, XLI¹⁾**¹³C-NMR-Spektren von Lupinen-Alkaloiden**

Ferdinand Bohlmann* und Reinhard Zeisberg

Institut für Organische Chemie der Technischen Universität Berlin,
D-1000 Berlin 12, Straße des 17. Juni 135

Eingegangen am 20. September 1974

Die Analyse der ¹³C-NMR-Spektren von 47 Chinolizidinen und Piperidinen sowie einiger deuterierter Derivate gibt die Möglichkeit, die gefundenen Signale der Spektren mehrerer Lupinen-Alkaloide zuzuordnen. Die beobachteten chemischen Verschiebungen folgen im allgemeinen den üblichen Regeln. Jedoch werden besondere Effekte beobachtet, die vor allem auf spezielle sterische Situationen zurückzuführen sind. Die Brauchbarkeit der ¹³C-NMR-Spektroskopie für Lupinen-Alkaloide wird gezeigt.

Lupin-Alkaloids, XLI¹⁾**¹³C-N.M.R. Spectra of Lupin-Alkaloids**

The analysis of the ¹³C-n. m. r. spectra of 47 quinolizidines and piperidines as well as some deuterated derivatives give the possibility to coordinate the found signals of the spectra of several lupin-alkaloids. The observed chemical shifts follow in general the common rules. However several particular effects can be recognized mainly due to special steric situations. The usefulness of ¹³C-n. m. r. spectroscopy for lupin-alkaloids has been shown.

Die ¹³C-NMR-Spektroskopie ist in den letzten Jahren mit gutem Erfolg auf den verschiedensten Gebieten der organischen Chemie eingesetzt worden²⁾. Auch einige Alkaloide sind schon untersucht worden³⁾. Aus der Reihe der Lupinen-Alkaloide findet sich jedoch bisher nur das Spektrum des Lupinins⁴⁾ analysiert. Auch die Zuordnung beim Grundkörper, dem Chinolizidin (**1**) ist gesichert⁴⁾. Bei komplexeren Molekülen, wie z. B. Spartein-Derivaten, ist zu erwarten, daß die Zuordnung der Signale größere Schwierigkeiten aufwerfen wird. Mit Hilfe eines möglichst großen Datenmaterials aus Messungen an den verschiedensten Lupinen-Alkaloiden und einfachen Modellsubstanzen war jedoch eine weitgehend eindeutige Zuordnung zu erhoffen. Zur Interpretation der zunächst breitband-entkoppelten Spektren haben wir „off-resonance“-Spektren sowie z. T. auch die-

¹⁾ XL. Mittel.: F. Bohlmann, H.-J. Müller und D. Schumann, Chem. Ber. 106, 3026 (1973).

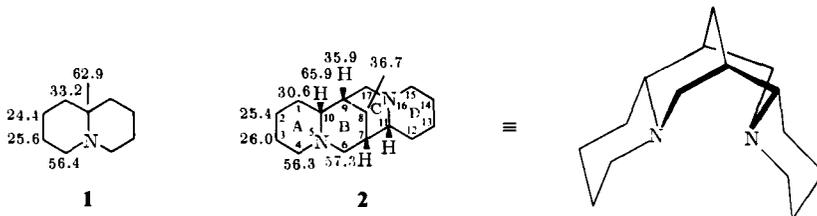
^{2a)} J. B. Stothers, Carbon-13-NMR-Spectroscopy, Academic Press, New York 1972. — ^{2b)} E. Breitmayer und W. Voelter, ¹³C-NMR-Spectroscopy, Verlag Chemie, Weinheim 1974.

³⁾ E. Wenkert, J. S. Bindra, Ch. J. Chang, D. W. Cochran und F. M. Schell, Accounts Chem. Res. 7, 46 (1974).

⁴⁾ E. Wenkert, B. Chauncy, K. G. Dave, A. R. Jeffcoat, F. M. Schell und H. P. Schenk, J. Amer. Chem. Soc. 95, 8427 (1973).

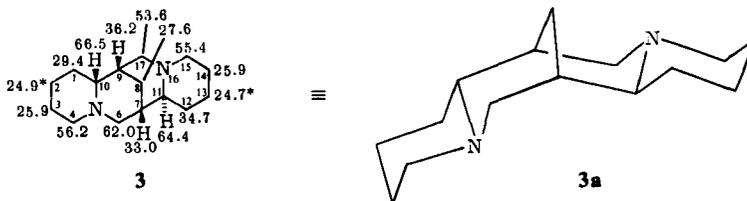
jenigen von partiell deuterierten Substanzen herangezogen. Durch möglichst ausgiebige Vergleiche der Spektren von verschiedenen Systemen wurde weiterhin geprüft, wie weit die Standardregeln über die chemische Verschiebung durch Substituenten²⁾ Geltung haben und welche Besonderheiten auftreten.

Beim symmetrischen α -Isosparteïn (2) ergibt sich so die folgende Zuordnung:



Eine genaue Analyse der beobachteten Signallagen läßt jedoch bereits erkennen, daß gegenüber den Gesetzmäßigkeiten bei Decalin-Derivaten²⁾ gewisse Besonderheiten auftreten. So ist z. B. der β -Effekt²⁾ auf C-6 nur sehr gering, während der entsprechend doppelte auf C-8 12.3 ppm beträgt.

Schwieriger zuzuordnen sind die ¹³C-Signale beim Sparteïn (3), da die Werte von 2 erheblich abweichen. Um eine eindeutige Zuordnung zu ermöglichen, haben wir daher neben dem „off-resonance“-Spektrum 1-, 4-, 8-, 10- bzw. 17-deuterierte Sparteïne dargestellt und ihre ¹³C-NMR-Spektren ebenfalls vermessen. Die dabei, bedingt durch das Fehlen des Overhauser-Effektes sowie durch die C-²H-Kopplung, praktisch nicht mehr auftretenden ¹³C-Signale erlauben sofort die Zuordnung des betreffenden Signals. Daraus ergibt sich für das Sparteïn (3) die folgende Zuordnung der Signale⁵⁾:



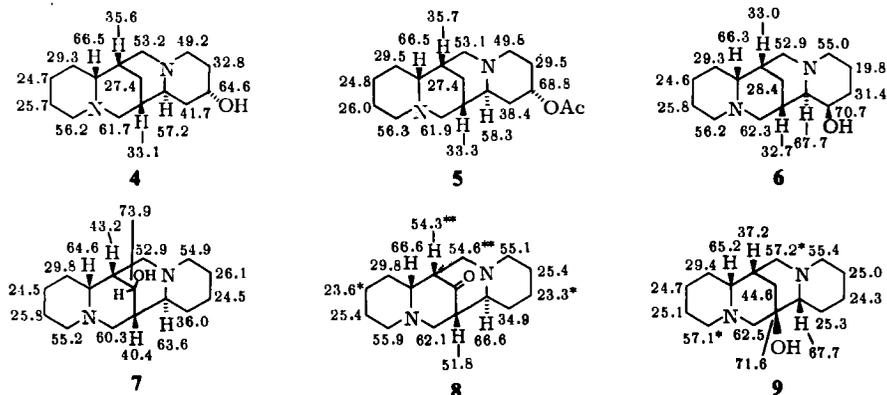
Sparteïn liegt, wie IR- und ¹H-NMR-Untersuchungen gezeigt haben, in der Konformation 3a mit Wannenform für den Ring C vor⁶⁾. Dadurch wird vor allem das C-8-Signal im Vergleich zu dem beim α -Isosparteïn sehr stark zu höherem Feld verschoben (9.1 ppm), da eine sterische Behinderung zwischen dem freien Elektronenpaar an N-16 und dem 8-H auftritt.

Die Zuordnung der Signale für C-7 und C-9 basiert auf der Überlegung, daß C-7 durch die 12-H-Bindungen stärker als C-9 durch die 1-H-Bindungen behindert wird. Analoge Effekte müssen auch für die gegenüber α -Isosparteïn unterschiedlichen Signallagen für C-1, -6, -12 und -17 angenommen werden.

⁵⁾ Mit * versehene Signallagen sind hier und im folgenden evtl. austauschbar.

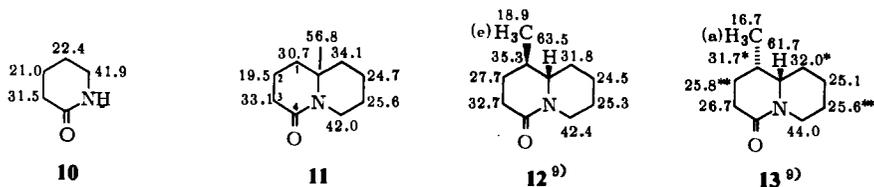
⁶⁾ F. Bohlmann, D. Schumann und C. Arndt, *Tetrahedron Lett.* **1965**, 2705; F. Bohlmann, *Chem. Ber.* **91**, 2157 (1958).

Aufbauend auf diesen Befunden sowie auf den bekannten Verschiebungen durch Substituenten²⁾ lassen sich auch die Signale von 13a-Hydroxysparteïn (4)⁷⁾, 13a-Acetoxy-sparteïn (5)⁷⁾, 12a-Hydroxysparteïn (Retamin) (6)⁸⁾, 8-Hydroxysparteïn (7)⁸⁾, 8-Oxo-sparteïn (8)⁸⁾ und 7-Hydroxy- α -isosparteïn (9)⁸⁾ zuordnen, wobei auch die Spektren von einfachen Chinolizidin-Derivaten als Vergleich mit herangezogen wurden (s. u.).



Die Zuordnungen bei 4–7 dürften sicher sein, während bei 8 und 9 gewisse Probleme offen bleiben. Bei 8 fallen zwei Signale zusammen; trotzdem sind die Intensitäten nicht sehr verschieden, so daß nicht sicher ist, ob das Signal bei 66.6 ppm wirklich doppelt vorkommt oder evtl. ein anderes. Bei 9 gibt die Vielzahl der Signale um ≈ 25 ppm gewisse Schwierigkeiten. Die hohe Lage des Signals von C-12 dürfte auf den sterischen Effekt der 7-OH-Gruppe zurückzuführen sein.

Um die Spektren von Lactamen aus der Sparteïn-Reihe interpretieren zu können, haben wir zunächst auch einige einfachere Lactame untersucht, bei denen die Zuordnungen relativ unproblematisch sind. Beim 4-Chinolizidin (11) haben wir durch Vermessung des [3-²H]-Derivats die Frage geklärt, welches der beiden C-Signale, das neben dem Carbonyl-C oder das neben dem N-Atom, das tiefer liegende ist. Das Ergebnis ist zweifellos auf alle Lactame übertragbar, da der Unterschied beträchtlich ist. Die Zuordnungen der Signale bei den Lactamen 10–13 bereitet unter dieser Voraussetzung nur manchmal Schwierigkeiten, z. B. bei 13, wo die Werte für C-2, C-3 und C-9 nicht sicher zuzuordnen sind. Der Einfluß der axialen Methylgruppe bei 13 wirkt jedoch wahrscheinlich stärker abschirmend auf C-3 als auf C-9.

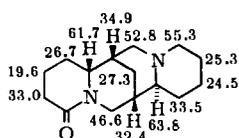
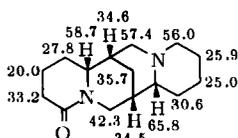
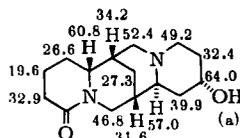
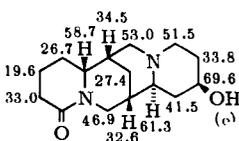
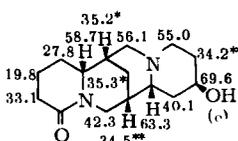
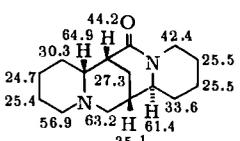
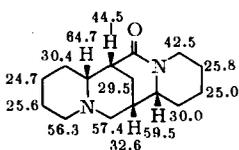
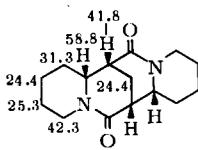
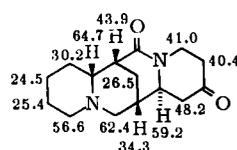


⁷⁾ F. Bohlmann, E. Winterfeldt und H. Brackel, Chem. Ber. **91**, 2194 (1958).

⁸⁾ F. Bohlmann, E. Winterfeldt, D. Schumann, V. Zarnack und P. Wandrey, Chem. Ber. **95**, 2365 (1962).

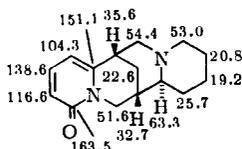
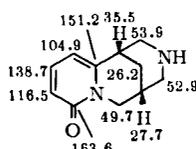
⁹⁾ F. Bohlmann, E. Winterfeldt, P. Studt, H. Laurent, G. Boroschewski und K. M. Kleine, Chem. Ber. **94**, 3151 (1961).

Jedenfalls lassen sich mit den Erkenntnissen dieser einfachen Lactam-Spektren sowie denen von 2–9 auch die Signale von 4-Oxosparteïn (Lupanin) (14), 4-Oxo- α -isoparteïn (Isolupanin) (15), 13a-Hydroxylupanin (16), 13e-Hydroxylupanin (17), 13e-Hydroxyisoparteïn (18), 17-Oxosparteïn (19), 17-Oxo- α -isoparteïn (20), 6,17-Dioxo- α -isoparteïn (21) und 13,17-Dioxosparteïn (22) zuordnen, wenngleich in einigen Fällen sehr nahe beieinander liegende Signale evtl. noch vertauschbar sind:

14¹⁰⁾15¹⁰⁾16¹⁰⁾17¹¹⁾18¹¹⁾19¹⁰⁾20¹²⁾21¹³⁾22¹¹⁾

Es muß jedoch betont werden, daß bei 14–22 keine Deuterierungen vorgenommen wurden, so daß die obigen Zuordnungen nur als wahrscheinlich, jedoch nicht als gesichert angesehen werden können. In der Tabelle sind die relativen Verschiebungen der Signale der Sparteïn-Derivate zusammengestellt.

Bei den Spektren von Anagryrin (23) und Cytisin (24) ist bemerkenswert, daß auch hier das Signal des Brücken-C-Atoms bei relativ hohem Feld liegt. Da beim Anagryrin die gleiche Konformation vorliegt wie beim Sparteïn (3), muß der Effekt z. T. auf das α -Pyridon-System zurückgeführt werden:

23¹³⁾24¹⁴⁾

¹⁰⁾ Lit. s. R. Manske und H. Holmes, *The Alkaloids*, Vol. III, S. 119, Academic Press, New York 1953.

¹¹⁾ F. Bohlmann, E. Winterfeldt, O. Schmidt und W. Reusche, *Chem. Ber.* **94**, 1767 (1961).

¹²⁾ F. Bohlmann, W. Weise, H. Sander, H. G. Hanke und E. Winterfeldt, *Chem. Ber.* **90**, 653 (1957).

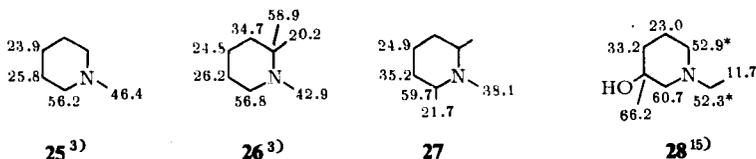
¹³⁾ F. Bohlmann, D. Rahtz und C. Arndt, *Chem. Ber.* **91**, 2189 (1958).

¹⁴⁾ F. Bohlmann, A. Englisch, N. Ottowa, H. Sander und W. Weise, *Chem. Ber.* **89**, 792 (1956).

Relative Signalverschiebungen bei 3–9 und 14–22, bezogen auf α -Isospartein (– = Verschiebung zu höherem Feld)

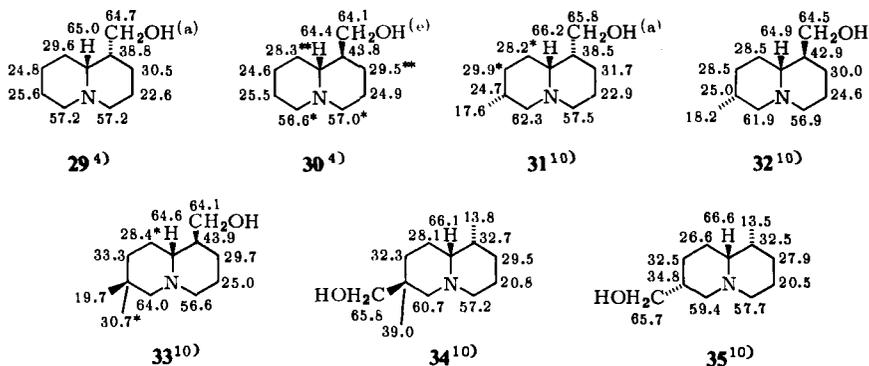
| | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 |
|------|------|------|------|------|------|------|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| C-1 | -1.2 | -1.3 | -1.1 | -1.3 | -0.8 | -0.8 | -1.2 | -3.9 | -2.8 | -4.0 | -3.9 | -2.8 | -0.3 | -0.2 | 0.7 | -0.4 |
| C-2 | -0.5 | -0.7 | -0.6 | -0.8 | -0.9 | -1.8 | -0.7 | -5.8 | -5.4 | -5.8 | -5.8 | -5.6 | -0.7 | -0.7 | -1.0 | -0.9 |
| C-3 | -0.1 | -0.3 | 0 | -0.2 | -0.2 | -0.6 | -0.9 | 7.0 | 7.2 | 6.9 | 7.0 | 7.1 | -0.6 | -0.4 | -0.7 | -0.6 |
| C-4 | -0.1 | -0.1 | 0 | -0.1 | -1.1 | -0.4 | 0.8 | – | – | – | – | – | 0.6 | 0 | -14.0 | 0.3 |
| C-6 | 4.7 | 4.4 | 4.6 | 5.0 | 3.0 | 4.8 | 5.2 | -10.7 | -15.0 | -10.5 | -10.4 | -15.1 | 5.9 | 0.1 | – | 5.1 |
| C-7 | -2.9 | -2.8 | -2.6 | -3.2 | 4.5 | 15.9 | 35.7 | -3.5 | -1.4 | -4.3 | -3.3 | -1.4 | -0.8 | -3.3 | 5.9 | -1.6 |
| C-8 | -9.1 | -9.3 | -9.3 | -8.3 | 37.2 | – | 8.3 | -9.4 | -1.0 | -9.4 | -9.3 | -1.4 | -9.4 | -7.2 | -12.3 | -9.2 |
| C-9 | 0.3 | 0.3 | -0.2 | -2.9 | 7.3 | 18.4 | 1.3 | -1.0 | -1.3 | -1.7 | -1.4 | -0.7 | 8.3 | 8.6 | 5.9 | 8.0 |
| C-10 | 0.6 | 0.6 | 0.7 | 0.4 | -1.3 | 0.7 | -0.7 | -4.2 | -7.2 | -5.1 | -7.2 | -7.2 | -1.0 | -1.2 | -7.1 | -1.2 |
| C-11 | -1.5 | -8.7 | -7.6 | 1.8 | -2.3 | 0.7 | 1.8 | -2.1 | -0.1 | -8.9 | -4.6 | -2.6 | -4.5 | -6.4 | -7.1 | -6.7 |
| C-12 | 4.1 | 11.1 | 7.8 | 40.1 | 5.4 | 4.3 | -5.3 | -2.9 | 0 | 9.3 | 10.9 | 9.5 | 3.0 | -0.6 | 0.7 | 17.6 |
| C-13 | -0.7 | 39.2 | 43.4 | 6.0 | -0.9 | 2.1 | -1.1 | -0.9 | -0.4 | 38.6 | 44.2 | 44.2 | 0.1 | -0.4 | -1.0 | – |
| C-14 | -0.1 | 6.8 | 3.5 | -6.2 | 0.1 | -0.6 | -1.0 | -0.7 | -0.1 | 6.4 | 7.8 | 8.2 | -0.5 | -0.2 | -0.7 | 14.4 |
| C-15 | -0.9 | -7.1 | -6.5 | -1.3 | -1.5 | -1.2 | -0.9 | -1.0 | -0.3 | -7.1 | -4.8 | -1.3 | -13.9 | -13.8 | -14.0 | -15.3 |
| C-17 | -3.7 | -4.1 | -4.2 | -4.4 | -4.4 | -2.7 | -0.1 | -4.5 | 0.1 | -4.9 | -4.3 | -1.2 | – | – | – | – |

Für die Zuordnung der Signale beim Matrin und verwandten Verbindungen sowie ferner, um den Einfluß von OH-Gruppen zu studieren, haben wir uns der Untersuchung mehrerer Chinolizidin-Derivate ausgehend von einfachen Piperidinen (**25**–**28**) zugewandt.



Die Signallagen bei **25**–**28** zeigen, daß der α -Effekt auf ein Aminomethin-C deutlich kleiner ist, als bei Cyclohexanderivaten²⁾. Beim Spektrum von **28** zeigt sich weiterhin, daß nicht nur das γ -C- sondern auch das δ -C-Atom durch die äquatoriale OH-Gruppe entschirmt wird.

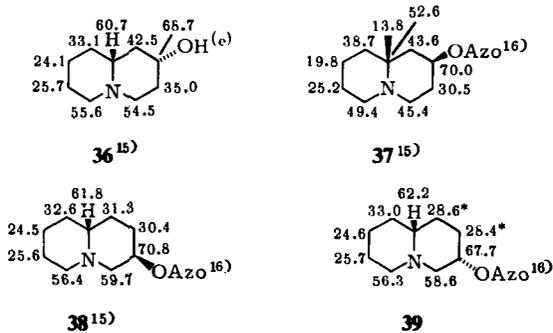
Aufbauend auf diesen Ergebnissen und den bereits zugeordneten Spektren von **1**, Lupinin (**29**) und Epilupinin (**30**)⁴⁾, haben wir fünf weitere Chinolizidin-Derivate (**31**–**35**) vermessen. Die beobachteten Signale lassen sich weitgehend eindeutig zuordnen, lediglich in einigen Fällen sind Unsicherheiten vorhanden.



Wenn man die Signallagen bei **29**–**35** vergleicht, erkennt man, daß im wesentlichen die üblichen Gesetzmäßigkeiten für Substituenteneinflüsse aus der Decalin-Reihe²⁾ auch hier anwendbar sind. Jedoch schwanken die beobachteten Verschiebungen relativ stark. Vergleicht man z. B. den Einfluß einer äquatorialen und axialen CH₂OH-Gruppe auf das α -C-Atom, so sieht man, daß bei C-3 die e-CH₂OH-Gruppe eine Verschiebung von 13.4 ppm und bei C-9 von 9.7–10.7 ppm, bei C-3 die a-CH₂OH-Gruppe eine solche von 9.2 ppm und bei C-9 von 5.2–5.6 ppm zu tieferem Feld bewirkt.

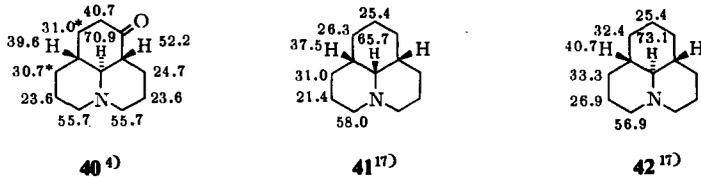
Wir haben weiterhin die Hydroxychinolizidine bzw. deren Azobenzolcarbonsäureester **36**–**39** vermessen. Man kommt hier zu folgenden Zuordnungen, wenn man die bisherigen Erfahrungen mit einbezieht:

¹⁵⁾ F. Bohlmann und W. Lache, Chem. Ber. **97**, 1619 (1964).



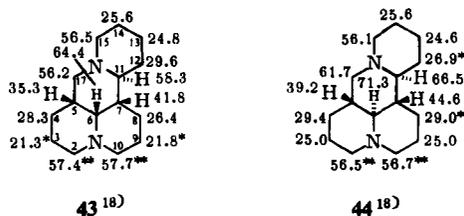
Auffallend ist wieder der unterschiedliche Substituenteneinfluß. Bei **37** ist der β -Effekt des axialen Azobenzolcarbonsäureester-Restes 4.9 ppm, bei **39** 4.0 bzw. 2.2 ppm auf C-4. Auch der äquatoriale Rest bei **38** bewirkt beim Aminomethylen-C nur eine Verschiebung um 3.3 ppm und bei C-2 um 6.0 ppm, während wiederum der γ -Effekt bei **37** auch auf die Aminomethylen-C-Atome sehr stark zur Wirkung kommt. Derartige Unterschiede machen sich nahezu bei allen untersuchten Verbindungen bemerkbar.

Gute Modelle für die Spektren der Matrin-Derivate sind Hexahydrojulolidine (**40**–**42**). **40** ist bereits von *Wenkert* und Mitarbb.⁴⁾ untersucht. Da **41** und **42** symmetrisch sind, ist die Zuordnung der beobachteten Signale relativ unproblematisch:



Der große Unterschied in den Signallagen bei den Spektren von **41** und **42** für C-11 ist wahrscheinlich auf die sterische Behinderung durch das einsame Elektronenpaar und die Wechselwirkung zwischen C-7 und C-11 bei **41** zurückzuführen, während der für C-10 durch die Tatsache zu erklären ist, daß einmal zwei β -ständige axiale und einmal zwei β -ständige äquatoriale Reste auf dieses C-Atom einwirken.

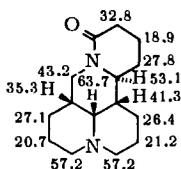
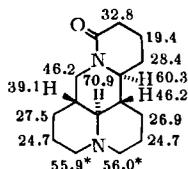
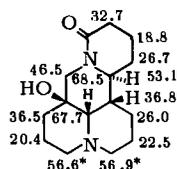
Betrachtet man jetzt die Signale der Matrin-Derivate **43**–**47**, so ist auch hier eine weitgehend sichere Zuordnung möglich. Bei **43** haben wir das [$15\text{-}^2\text{H}$]-Derivat zur Sicherung der Zuordnung mit herangezogen:



¹⁶⁾ Azo = CO–C₆H₄–N=N–C₆H₅–(p).

¹⁷⁾ F. Bohlmann und C. Arndt, Chem. Ber. **91**, 2167 (1958).

¹⁸⁾ F. Bohlmann, W. Weise, D. Rahtz und C. Arndt, Chem. Ber. **91**, 2176 (1958).

45¹⁸⁾46¹⁸⁾47¹⁸⁾

Eine genauere Betrachtung der einzelnen Zuordnungen läßt erkennen, daß auch hier in einigen Fällen noch nahe beieinanderliegende Signale austauschbar sein könnten. Eine völlig sichere Zuordnung würde die Vermessung sehr vieler definiert ²H-markierter Verbindungen erfordern. Leider sind hier die nicht entkoppelten Spektren relativ wenig instruktiv, da man nur die großen Kopplungen ablesen kann, während sich alle Fernkopplungen nur als Signalverbreiterungen zu erkennen geben.

Die zu beobachtenden Unterschiede in der Matrin- und Allomatrin-Reihe entsprechen denen bei 41 und 42.

Zusammenfassend läßt sich feststellen: die ¹³C-Spektren der untersuchten Chinolizidin-Derivate zeigen, daß vor allem sterische Effekte sehr maßgeblich für die chemische Verschiebung in dieser Reihe sind. Dadurch sollte diese Methode für die Klärung stereochemischer Fragen gerade in dieser Reihe neben der IR- und ¹H-NMR-Spektroskopie von Bedeutung sein.

Dem *ERP-Sondervermögen* danken wir für die Förderung dieser Untersuchungen. Herrn Prof. Dr. D. Schumann, Institut für Organische Chemie der Technischen Universität Berlin, danken wir für die Überlassung mehrerer Chinolizidin-Derivate.

Experimenteller Teil

Die ¹³C-NMR-Spektren wurden in CDCl₃ in 10–50proz. Lösung im Varian CFT 20 mit TMS als innerem Standard aufgenommen. Die Signallagen (auf 0.1 ppm abgerundet) sind mit einem maximalen Fehler von 0.1 ppm behaftet; das Auflösungsvermögen war besser als 1 Hz. Alle Substanzen wurden vor der Messung durch Hochvakuumdestillation oder durch Kristallisation gereinigt; die meisten Substanzen standen aus früheren Untersuchungen zur Verfügung.

[1-²H]-3 und [1,10-²H₂]-3: 1,10-Dehydrospartein, in Methanol gelöst, wurde in schwerem Wasser mit ²HCl in das Immoniumsalz übergeführt und mit NaBH₄ bzw. NaB²H₄ reduziert. Nach Zugabe von Natriumhydroxidlösung nahm man in Chloroform auf und destillierte den den Eindampfrückstand i. Vak., Ausb. 70%. MS: M⁺ m/e 236.222, ber. für C₁₅H₂₄D₂N₂ 236.222 (Deuterierungsgrad >95%).

[4,4-²H₂]-3: 200 mg Lupanin (14) in 5 ml absol. THF erwärmte man 1 h mit 50 mg LiAlD₄ zum Sieden. Anschließend zersetzte man mit verd. Natronlauge, nahm in Chloroform auf und destillierte den Eindampfrückstand i. Vak., Ausb. 70%. MS: M⁺ m/e 236.222, ber. für C₁₅H₂₄D₂N₂ 236.222 (Deuterierungsgrad >95%).

[8,8-²H₂]-3: 300 mg 8-Oxosparteïn (8) erwärmte man in 5 ml Diäthylenglycol mit 2 ml 85proz. Hydrazinhydrat 2 h auf 120°C. Das nach Erkalten auskristallisierte Hydrazon löste man in 5 ml Diäthylenglycol, dem 1 g KOH zugesetzt war (dieser Lösung wurden vorher dreimal je 5 ml D₂O zugesetzt und i. Vak. eingedampft). Anschließend erhitze man 3 h auf 200°C, versetzte mit Wasser und nahm in Äther auf. Die Ätherphase schüttelte man 2 mal mit Wasser und destillierte den Eindampfrückstand i. Vak., Ausb. 70%. MS: M⁺ m/e 236.221, ber. für C₁₅H₂₄D₂N₂ 236.222 (Deuterierungsgrad >90%).

[17,17-²H₂]-3: Analog [4,4-²H₂]-3 erhielt man aus 17-Oxosparteïn (19) in 75proz. Ausbeute [17,17-²H₂]-3. MS: M⁺ m/e 236.222, ber. für C₁₅H₂₄D₂N₂ 236.222 (Deuterierungsgrad >95%).

[375/74]
