

80. Abbau von Palustrin zu (-)-Dihydropalustraminsäure ((2*R*, 6*S*, 1'*S*)-[6-(1'-Hydroxypropyl)-2-piperidyl]essigsäure) und Struktur von Palustrin und Palustridin

15. Mitteilung über Schachtelhalmalkaloide¹⁾²⁾

von Carl Mayer, Clinton Ludlow Green, Werner Trueb, Peter Christian Wächli
und Conrad Hans Eugster

Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich, Rämistrasse 76, CH-8001 Zürich

(21. II. 77)

Degradation of palustrin to (-)-dihydropalustramic acid ((2*R*, 6*S*, 1'*S*)-[6-(1'-hydroxypropyl)-2-piperidyl]acetic acid), and the structure of palustrin and palustridin

Summary

The structure of the macrocyclic alkaloid palustrin is shown to be **1a**. Its piperidine unit can be obtained as (-)-dihydropalustramic acid (**6a**) by the following sequence of degradation reactions (*Scheme 1*): catalytic hydrogenation of **1a** followed by methylation and *Hofmann* degradation provides the allyl base **4**. The regioselectivity of the *Hofmann* elimination is explained by intramolecular proton abstraction at C(3) by C(18)-O⁻. Catalytic reduction of **4** and subsequent acidic hydrolysis yielded **6a** and *N,N*-dimethylputrescine (= *N,N*-dimethyl-1,4-butanediamine; **7**). Loss of the *N*-alkyl group in the formation of **6a** occurs during the catalytic hydrogenation step. This interpretation is supported by the results of model experiments. The position of the double bond in **1a** is deduced from the IR. spectrum of the bromo- δ -lactone **19** prepared by treatment of **1a** with *N*-bromo-succinimide at pH 4 (*Scheme 3*). Some of our previously published results on the degradation of dihydropalustrin (**2a**) are obviously at variance with the newly proposed structure for palustrin (**1a**). They can easily be explained by assuming a partial hydrogenolysis of the C(17)-N(1) bond during the preparation of dihydropalustrin from palustrin. Periodate cleavage of dihydropalustramic acid methyl ester (**6b**) liberates propionaldehyde, which can be trapped by working at pH 7.5 (*Scheme 2*); at lower pH values it condenses rapidly with the simultaneously generated 3,4,5,6-tetrahydropyridine derivative **15**. The structure of the condensation product is proposed to be **16** on the basis of the isolation of its hydrogenation product, an isomeric dihydropalustramic acid (**17**).

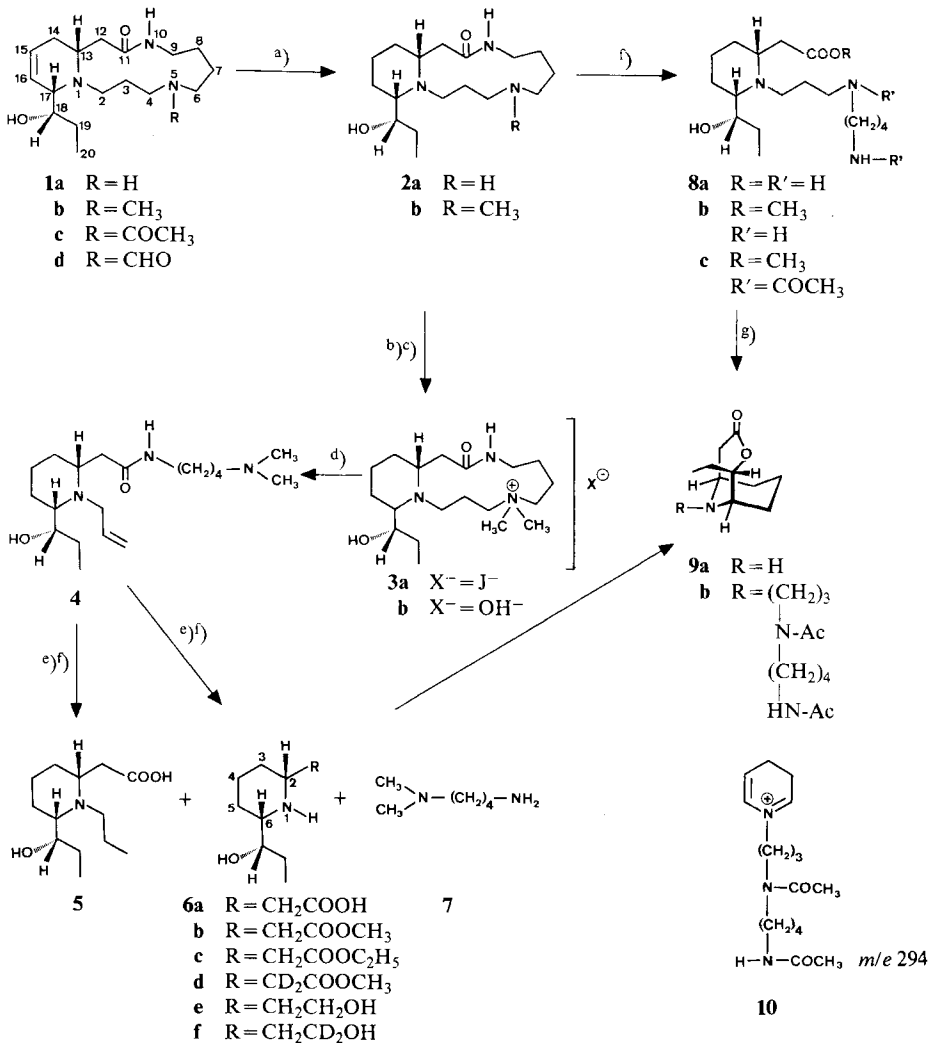
(-)-Dihydropalustraminsäure (**6a**) ist eine Schlüsselsubstanz in der Strukturherleitung von Palustrin (**1a**), dem toxischen Hauptalkaloid im Sumpfschachtel-

¹⁾ 13. und 14. Mitt. s. [1a][1b].

²⁾ Aus der Diss. von C. M. [1c].

halm (*Equisetum palustre* L., Fam. *Equisetaceae*). Ihre Konstitution wurde in einer vorläufigen Mitteilung bekanntgegeben [2]. Im Zusammenhang mit der Synthese der (\pm)-Dihydropalustraminsäure (13. Mitt. [1a]) und der Bestimmung der absoluten Konfiguration (16. Mitt. [1d]) tragen wir hier nähere Angaben zum *Hofmann*'schen Abbau von Palustrin nach und geben Erklärungen zu bisher nicht verstandenen Abbaureaktionen dieses Alkaloids. Die hier vorweggenommenen absoluten Konfigurationen werden in der nachfolgenden Arbeit begründet.

Schema 1



a) H₂/Pd/C. b) CH₃I/Alkohol. c) Ag₂O/H₂O. d) Pyrolyse, 12 Torr. e) H₂/Pd/C. f) 6N HCl, Rückflusskochen. g) HCl(Gas)/Dioxan.

Formeln 1-6 geben absolute Konfigurationen wieder; Beweise s. nachfolgende Publikation.

1. *Abbaureaktionen an Palustrin*. Katalytische Hydrierung von Palustrin-dihydrochlorid (**1a** · 2 HCl · H₂O) führte quantitativ zum Dihydropalustrin-dihydrochlorid³⁾ (Smp. 197°; freie Base **2a**: Smp. 102,2–102,7°, $[\alpha]_D^{18} = +30^\circ$ (H₂O) bzw. $[\alpha]_D^{24} = -19,7^\circ$ (Alkohol)). *N*-Monomethylierung nach *Eschweiler-Clarke* [4] zu *N*(5)-Methyldihydropalustrin (**2b**; Dihydrochlorid Smp. 253–254°) und anschliessende Reaktion mit CH₃I ergab im wesentlichen ein monoquaternäres Salz **3a**, das bisher nicht kristallisiert werden konnte⁴⁾. Nach I⁻/OH⁻-Austausch mit Ag₂O/H₂O und anschliessender Pyrolyse der Ammoniumbase bei 180–190°/12 Torr wurde die Allylverbindung **4** vom Sdp. 150°/0,0001 Torr in 68% Ausbeute (bezogen auf **2b**) isoliert. Im NMR. erscheint (CH₃)₂N als Singulett bei 2,2 ppm und die *N*-Allylgruppe mit Signalen bei 5,1 (*t* aufgespalten, 2 H), 5,9 (*m*, 1 H) und 3,2 ppm (*d* mit Feinaufspaltung). **4** wurde katalytisch reduziert (15proz. Pd/C in Alkohol, Aufnahme von 1 Mol-Äqu. H₂ bei frisch vorbereitetem **4**; Verschwinden der Vinylprotonen im NMR.) und hierauf an der Amidbindung mit 6*N* HCl durch Rückflusskochen aufgespalten. Nach säulenchromatographischer Trennung der Hydrolyseprodukte wurden **6a** (s. unten) und **7** (Hydrochlorid Smp. 171°) erhalten. Die Entalkylierung, welche bei der Bildung des sekundären Amins **6a** aus **4** oder dessen Reduktionsprodukt eintrat, war zunächst unverständlich, weil bei der katalytischen Hydrierung ziemlich genau 1 Mol-Äqu. H₂ aufgenommen wurde⁵⁾, und weil das MS. des Hydrierungsproduktes mit dem Vorliegen der *N*-Propylverbindung (hydrierte Verbindung **4**) übereinstimmte⁶⁾. Das Problem wurde mit Hilfe der Verbindungen **12** und **13** gelöst, welche aus dem Epoxid **11**⁷⁾ durch Umsetzung mit Allylamin bzw. Propylamin hergestellt wurden; die Methylester **12a** und **13a** liessen sich mit *N,N*-Dimethyl-1,3-propandiamin im Bombenrohr bei 100° in die Amide **12b** bzw. **13b** überführen (s. *Schema 2*). Weder **13a** noch **13b** liessen sich durch saure Hydrolyse in rac. Dihydropalustraminsäure (Epimerengemisch **14c**) umwandeln, hingegen gab die katalytische Reduktion von **12a** und **12b** (Methanol, 15proz. Pd/C) innert sehr kurzer Zeit unter Aufnahme von 1 Mol-Äqu. H₂⁵⁾ das Gemisch von **13a** und **14a** bzw. **13b** und **14b** im Verhältnis von je ca. 1:1. Somit ist nachgewiesen, dass sich die Entalkylierung an **4** durch Hydrogenolyse vollzogen hat, allerdings in weit höherem Masse als bei den Modellsubstanzen **12a** und **12b**. Es wurden nämlich aus 800 mg **4** nach Hydrierung,

³⁾ Vgl. die Angaben in [3] und in der 14. Mitt. [1b], sowie die Erläuterungen in Kap. 4. Die Werte sind gegenüber früher publizierten Daten teilweise verbessert.

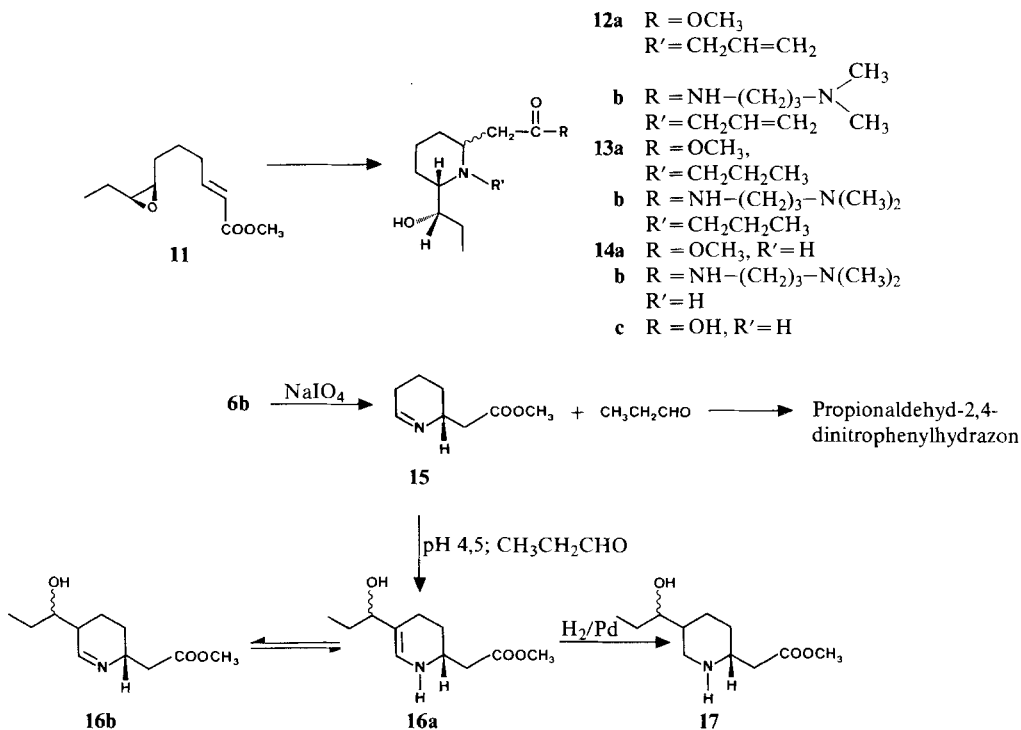
⁴⁾ An und für sich wäre auch Quaternierung an N(1) zu erwarten, doch ist aus sterischen und elektrostatischen Gründen Monoquaternierung an N(5) wahrscheinlicher. Die Integration der NMR.-Spektren liess wegen Überlappung der Methyl- mit anderen Signalen diesbezüglich keine eindeutigen Schlüsse zu; der Verlauf des *Hofmann*'schen Abbaus zeigte aber, dass im wesentlichen Monoquaternierung an N(5) eingetreten ist. Das in [3] als Methyl-dihydropalustrin-dijodmethylat beschriebene und durch Verbrennungsanalysen belegte Salz mit Smp. 203° stammte aus Dihydropalustrin, welches durch katalytische Reduktion von Palustrin-dihydrochlorid mit Pt (*Adams*) in H₂O gewonnen worden war. Dabei trat vermutlich teilweise Hydrogenolyse der C(17)-N(1)-Bindung zu **20** ein (s. die spätere Diskussion), an dem Diquaternierung eher möglich ist; unter Umständen lag damals aber auch das *N*(5)-Methojodid-*N*(1)-hydrojodid von **2b** vor.

⁵⁾ Vermutlich wegen Bildung von Propan verfälschte Ablesung.

⁶⁾ Allerdings traten in NMR.-Spektren Unstimmigkeiten auf, worauf in [1c] hingewiesen wird.

⁷⁾ Vgl. 13. Mitt. [1a].

Schema 2



Hydrolyse und Säulenchromatographie an 1,2 kg Cellulosepulver 340 mg **6a** und 200 mg **7** (d. h. je ca. 70%) erhalten.

2. *Eigenschaften der (-)-Dihydropalustraminsäure (6a)*. Die freie Säure wurde als farbloses Pulver mit $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -80^\circ$ (Methanol) erhalten (Hydrochlorid Smp. 213–214°; Äthylester **6c** $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -25,4^\circ$ (Äthanol), **6c** · HBr, Smp. 174–176°; Methylester **6b** $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -23^\circ$ (Methanol), **6b** · HCl, Smp. 183°; *O, N*-Diacetat von **6a**, Smp. 143–144°). Bei Deuterierungsversuchen an **6b** in DCl/CH₃OD wurde nach Rückflusskochen während 3 Stunden kein H/D-Austausch an C-Atomen beobachtet. Erhitzen dieses Gemisches im Bombenrohr während 15 Stunden auf 150° ergab eine Intensitätsverminderung des Dubletts von CH₂CO₂CH₃ um höchstens 30%. Hingegen gab CH₃OD/CH₃ONa schon nach kurzem Erwärmen auf 50° einen praktisch vollständigen Austausch von 2 H- gegen 2 D-Atome unter Bildung von **6d**. Rückaustauschversuche an **6d** in H₂O, Methanol und 2*N* HCl zeigten, dass die Verbindung bei RT. kein Deuterium verliert⁸⁾.

Diese Versuche beweisen zusammen mit der Tatsache, dass in den an der Methylengruppe partiell und ganz deuterierten Verbindungen alle übrigen Signale im NMR.-Spektrum unverändert blieben, dass keine Epimerisierung an C(2) von **6b** eingetreten ist und dass damit die für **6a** abgeleitete *cis*-Konfiguration am

⁸⁾ An Palustrin selbst wurde beim Stehenlassen in CH₃OD/NaOCH₃/Dioxan bei RT. kein H/D-Austausch an C-Atomen erreicht.

Piperidinring (s. 13. und 14. Mitt. [1a] [1b]) auch für Palustrin und alle Zwischenprodukte des Abbaus Gültigkeit hat.

Die Stabilität der einzelnen stereoisomeren Dihydropalustraminsäuren bei O-Acethylhydrolysen ist in der 13. Mitt. [1a] bereits erwähnt worden. Racemisierungsmechanismen, wie sie für die Alkaloide Hygrin, Isopelletierin, Methypelletierin [5] und Lobelin [6] diskutiert worden sind, entfallen demnach für **6a** und seine Derivate und **1a**, wenn Amid- und Esterfunktionen unter sauren Bedingungen hydrolysiert werden.

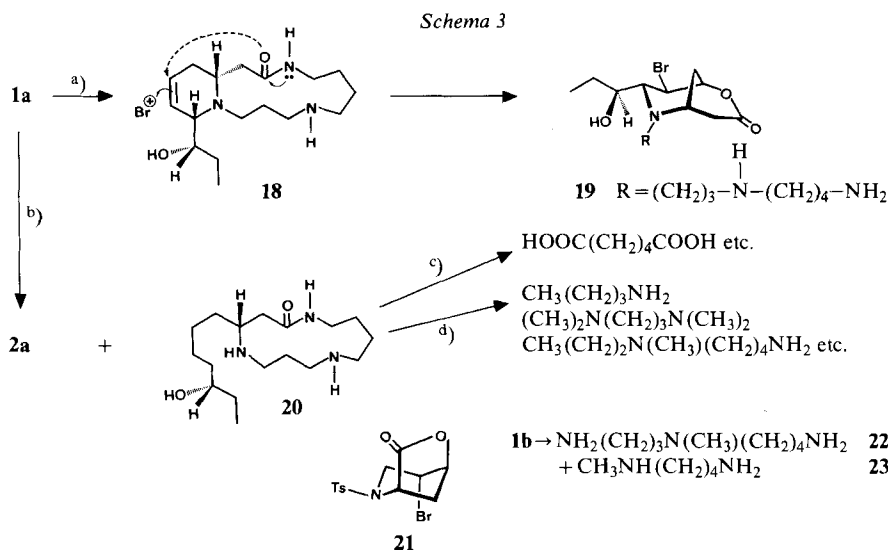
Reduktionen von **6b** mit LiAlH_4 und LiAlD_4 zu **6e** und **6f** sind im exper. Teil, NMR.- und Massenspektren von **6b-6f** in [2] beschrieben.

Der Methylester **6b** verbrauchte in 5M Acetatpuffer (pH 4,5) nach [7] innert 20 Min. genau 1 Mol-Äqu. NaIO_4 . Flüchtige Aldehyde liessen sich mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin weder beim Durchblasen von N_2 während der Reaktion noch nach Destillation der Reaktionslösung nachweisen. Hingegen enthielt die Reaktionslösung eine neue Verbindung mit zu **6b** sehr ähnlichen chromatographischen und elektrophoretischen Eigenschaften. Im Gegensatz zu **6b** liess sie sich katalytisch reduzieren und hierauf als Hydrochlorid (Smp. 180°) kristallisieren. Das Hydrierungsprodukt war zu **6b** isomer⁹⁾. Eine plausible Deutung für diese Beobachtungen ergibt sich unter der Annahme, dass sich das durch NaIO_4 -Abbau gebildete 3,4,5,6-Tetrahydropyridin **15** mit dem Propionaldehyd sehr rasch zu **16** kondensiert, welches dann katalytisch zum **6b**-isomeren **17** reduziert würde (Schema 2). Bei höherem pH dürfte diese Aldolkondensation wesentlich langsamer ablaufen. Tatsächlich liess sich dann bei gleichzeitigem Durchblasen von N_2 in einer geeigneten Apparatur (s. Fig. 1 im exper. Teil) Propionaldehyd ohne Schwierigkeit als Dinitrophenylhydrazon isolieren.

3. *Lactonisierungsexperimente.* Sowohl Dihydropalustraminsäure (**6a**) als auch Dihydropalustrinsäure (**8a**) liessen sich in alkoholfreier Dioxanlösung mit Salzsäure teilweise in die ϵ -Lactone **9a** bzw. **9b** überführen. Jedoch wurde keines dieser Produkte kristallin erhalten. Beide weisen im IR.-Spektrum eine Lactonbande bei 1733 cm^{-1} auf. Dass keine Ester vorliegen, beweisen NMR.- und Massenspektren. So fehlt im MS. von **9b** die charakteristische Abspaltung der α -ständigen Hydroxypropylseitenkette (vgl. dazu das MS. von *N*(5),*N*(10)-Diacetyl-dihydropalustrinsäure-methylester (**8c**). m/e 427 (M^+) \rightarrow 398 ($427 - \text{C}_2\text{H}_5 \cdot$, 30%) \rightarrow 368 ($398 - \text{CH}_2\text{O}$, 82%) \rightarrow 294 ($368 - \text{C}_3\text{H}_6\text{O}_2$, 30%)). Statt dessen erfolgt die Abspaltung beider Seitenketten ($-\text{C}_3\text{H}_5\text{O}_2 \cdot$) in einem einzigen Schritt aus M^+ (m/e 395) zum Hauptfragment m/e 294 (100%). Fragment-ion **10** s. Schemata 7 und 8 im exper. Teil und Schema 1. Mit dem Nachweis, dass **6a** und **8a** in bicyclische ϵ -Lactone übergeführt werden können, ist die *cis*-2,6-Substitution in diesen Piperidinderivaten bewiesen. Unabhängig von den Lactonisierungsexperimenten haben die in der 13. Mitt. [1a] beschriebenen Synthesen und die ^{13}C -NMR.-Spektren in der 14. Mitt. [1b] zum gleichen Resultat geführt.

4. *Zur Lage der Doppelbindung im Palustrin (Schema 3).* Die massenspektroskopische Evidenz für die Lage der Doppelbindung, wie sie in Strukturformel **1** ange-

⁹⁾ Versuche von Dr. W. Paulus 1962; aufgrund des chromatographischen Verhaltens wurde damals auf das Vorliegen von **6b** geschlossen.



absolute Konfigurationen

a) NBS in Acetat/Formiat-Puffer (pH 4,0). b) H_2/PtO_2 (Adams) in Wasser. c) $\text{HNO}_3/\text{V}_2\text{O}_5$ -Abbau.

d) Hofmann'scher Abbau, gefolgt von Hydrierung und saurer Hydrolyse.

geben ist, wurde schon in [8] beschrieben. Mit diesen Schlussfolgerungen stimmen auch Ergebnisse von Versuchen zur intramolekularen Bildung eines Carboximid-säureesters überein: Umsetzen von Palustrin analog den Vorschriften von *Witkop et al.* [9] mit *N*-Bromsuccinimid (NBS) in einem Puffer von pH 4,0 lieferte ein öliges Bromlacton, das im IR. eine starke Carbonylbande bei 1770 cm^{-1} aufweist. Da das in ähnlicher Reaktion aus *N*-Tosyl-Baikianin (= *N*-Tosyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-6-carbonsäure) bereitete γ -Lacton **21** [9] eine Carbonylbande bei 1805 cm^{-1} aufweist, nehmen wir an, dass sich aus Palustrin mit dem in **18** angegebenen Mechanismus das δ -Lacton **19** gebildet hat. Wurde Dihydropalustrin in gleicher Weise wie Palustrin mit NBS umgesetzt, so entstand keine Spur eines spektroskopisch nachweisbaren Lactons.

5. *Struktur von Palustrin und Palustridin.* Die Isolierung von Spermidin (= *N*-(3-Aminopropyl)-1,4-butandiamin) nach Kalischmelze von Palustrin wurde schon vor längerer Zeit [10] mitgeteilt. Die Art und Weise, wie es in das Alkaloid eingebaut ist, ergab sich aus der massenspektrometrischen Fragmentierung von Palustridin (= *N*(5)-Formylpalustrin; **1d**) [8] sowie aus den in *Schema 1* und *3* dargestellten Abbaureaktionen zweifelsfrei¹⁰⁾. Mit der Strukturaufklärung der (-)-Dihydropalustraminsäure (**6a**; [2] [1a] [1b] [1d]) und der Synthese ihres Racemates (s. [1a]), folgt nun für Palustrin Struktur **1a** (Chiralitätsbeweis s. [1d]). Palustrin kann systematisch als (13*R*, 17*S*, 1'*S*)-17-(1'-Hydroxypropyl)-1,5,10-

¹⁰⁾ Alle Abbauersuche wurden an Palustrin ausgeführt, das über das kristallisierte Dihydrochlorid gereinigt worden war. Es ist deshalb nicht auszuschliessen, dass in den Mutterlauge auch ein «Isopalustrin» mit umgekehrtem Einbau von Spermidin angereichert war.

¹¹⁾ Gegenüber [8] abgeänderte Bezifferung.

triazabicyclo[11.4.0]heptadec-15-en-11-on bezeichnet werden¹¹⁾). Das natürlich vorkommende Palustridin ist die entsprechende *N*(5)-Formylverbindung **1d** [8].

6. *Deutung von früheren Abbauergebnissen an Dihydropalustrin.* Die Interpretation einiger von uns vor etlichen Jahren mit klassischen Abbaumethoden durchgeführter Versuche bot Schwierigkeiten und verhinderte die Herleitung der Konstitution der Dihydropalustraminsäure während längerer Zeit. Dies betraf vor allem die Entstehung von *N, N, N', N'*-Tetramethyl-1,3-propandiamin, Butylamin, *N*-Methyl-*N*-propylputrescin (= *N*-Methyl-*N*-propyl-1,4-butandiamin) durch *Hofmann*'schen Abbau, Hydrierung und Hydrolyse [10], sowie von Adipinsäure (neben Glutar-, Bernstein- und Malonsäure) durch oxydativen Abbau [11] von Dihydropalustrin. Sie stehen auch jetzt noch mit Formel **2a** für Dihydropalustrin scheinbar in Widerspruch. Eine Überprüfung dieser älteren Versuche hat nun ergeben, dass damals zur Herstellung von Dihydropalustrin **1a** · 2 HCl mit PtO₂ (*Adams*) in Wasser hydriert wurde. Offensichtlich war unter diesen Bedingungen neben normaler Hydrierung zu **2a** auch Hydrogenolyse der *N*(1)-*C*(17)-Bindung zu **20** eingetreten¹²⁾. Bei den aus **20** gebildeten quaternären *N*-Methylammoniumsalzen können die *Hofmann*-Eliminierungen einen ganz anderen Verlauf nehmen als bei **3a**, wo der Abbau wahrscheinlich durch die *C*(18)-OH-Gruppe regioselektiv gesteuert wird: Die intramolekulare Deprotonierung an *C*(3) durch das Alkoholat-Ion dürfte bei **3a** viel leichter erfolgen als im quaternären Salz von **20**.

Mit der Hypothese, dass diese älteren Abbauversuche mit einem Gemisch von **2a** und **20** durchgeführt worden sind, lassen sich deren Ergebnisse zwanglos deuten.

Wir danken den Herren Dr. *W. Dietsche* und Dr. *W. Paulus* für zahlreiche Vorversuche, den Herren Prof. Dr. *W. v. Philipsborn* und Prof. Dr. *M. Hesse* für NMR.- bzw. Massenspektren, Herrn *H. Frohofer* für IR.-Spektren und Verbrennungsanalysen; *C.L.G.* dankt dem Science Research Council (GB) für ein NATO-Stipendium, welches ihm die Teilnahme an dieser Arbeit ermöglicht hat. Für grosszügige finanzielle Unterstützung haben wir wiederum dem *Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung* (Gesuche Nr. 5011.2 und 2.434.71) zu danken.

Experimenteller Teil

1. Vorbemerkungen. - Angaben über verwendete Geräte, Spektraldaten, Chromatographietechniken s. [1a]. Nah-IR.-Spektren sind in μ angegeben; sie wurden in der angegebenen Verdünnung mit einem Quarzprisma gemessen. Chromatographie- und Elektrophoresebedingungen s. *Tabelle 2*. Zusätzliche Abkürzung: Lsgm. = Lösungsmittel.

2. Palustrin, Derivate und Salze. - Zur Verwendung gelangten Alkaloidproben, die aus *Equisetum palustre* L., gesammelt in der Gegend von Biberbrugg-Altmatte SZ, nach dem in [3] und [12] angegebenen Verfahren isoliert und über das kristallisierte Dihydrochlorid gereinigt worden waren. Bezüglich Ausbeute und chromatographische Trennungen s. [3] [13] sowie Kap. 9.

Palustrin (1a). Smp. 121° [12], $[\alpha]_D^{18} = +15,8^\circ$ ($c = 1,2$, H₂O) [12], $[\alpha]_D^{22} = +19,4^\circ$ ($c = 1,6$, Äthanol). - IR. (CCl₄, 1 mg/1 ml, 10 mm Zelle): 2,91/2,98/3,04 μ . IR. (CHCl₃): 3412m, 3311m, 3236m, 2924s br., 1639ss br. - IR. (Nujol): ~ 3311s, 3257ss, 3067m, 2994m, 1639ss, 1560s, 1401m, 1370s, 1346s, 1335s, 1324s, 1311s, 1282m, 1272m, 1262s, 1241m, 1215s, 1196m, 1170m, 1155m, 1136s, 1126s, 1099m, 1221s, 1050m, 1035m, 977s, 959w, 946w, 926w, 898w, 885m, 870w, 826m, 807m br., 755s br., 929s br., 710s br., 700s br. - MS. s. [8].

¹²⁾ Nachrechnungen haben Aufnahme von 1,1-1,45 Mol-Äqu. H₂ pro Mol-Äqu. **1a** · 2 HCl ergeben; die Schwankungen sind auf wechselnde Menge und Aktivität von PtO₂ zurückzuführen. Bei den später mit Pd/C in Äthanol ausgeführten katalytischen Reduktionen von **1a** · 2 HCl wurden keine «Überreduktionen» beobachtet.

Hydrochlorid (**1a** · HCl · H₂O), Smp. 150–152° ([14]: 154–155°), bildet sich auch beim Stehenlassen von **1a** in Methylenchlorid oder Chloroform. – IR. (Nujol): 3521_m, 3448_m, 3356_s, 3205_m, 1658_s, 1642_m, 1592_w, 1555_m.

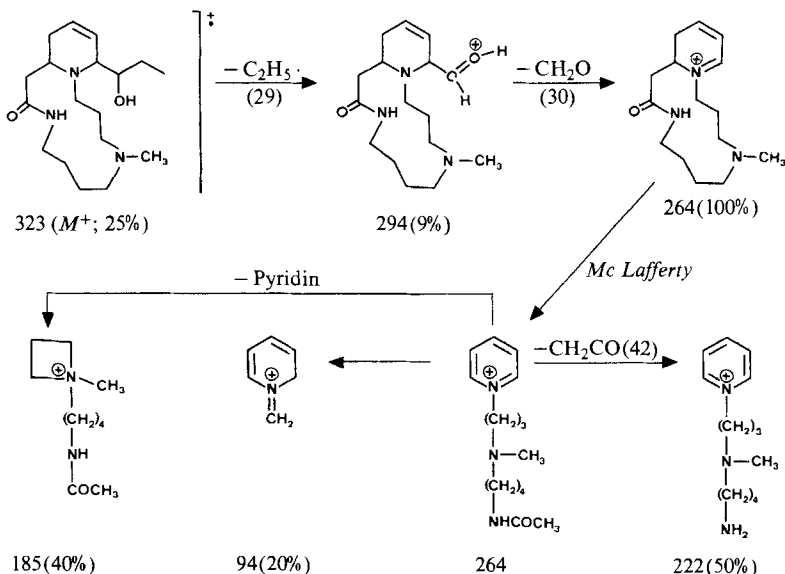
Dihydrochlorid (**1a** · 2 HCl · H₂O). Smp. 188–190° (Zers.), $[\alpha]_D^{25} = +8,3$ ($c = 1,48$, H₂O) [3] [12]. – IR. (KBr): 3322_s, 3164_s, 3026_s, 2899_s, 2732_s, 2660_s, 2500_m, ~2350_m, 2247_{ww}, 2096_w, 1644_{ss}, 1602_m, 1560_s, ~1477_s, 1457_s, 1439_s, 1416_s, 1391_s, 1353_s, ~1312_s, 1302_s, 1279_s, 1253_s, 1241_s, 1217_s, 1178_s, 1143_m, 1133_m, 1115_m, 1095_m, 1070_w, 1053_w, 1028_m br., 1001_m, 987_m, 978_m, 960_w, 946_m, 923_w, 907_w, 892_{ww}, 885_{ww}, 880_{ww}, 842_{ww}, 810_m, 803_w br., 967_m, 737_m, 730_m, 695_s.

Über einige Derivate von **1a** s. [3] [12] und [14].

N(5)-Methylpalustrin (**1b**) und Kalischmelze zu *N*(2)-Methylspermidin (= *N*-(3-Aminopropyl)-*N*-methyl-1,4-butandiamin; **22**) und *N*-Methylputrescin (= *N*-Methyl-1,4-butandiamin; **23**). Entgegen der Angabe in [3] ist **1b** leicht und in guter Ausbeute wie folgt zu gewinnen: 91 mg **1a**, 0,5 ml 90proz. Ameisensäure und 0,3 ml 40proz. Formaldehyd werden in einem kleinen Reagensglas, dessen obere Hälfte zu einer langen Kapillare ausgezogen wird, während 1 Std. im Dampfbad erhitzt, die hellgelbe Lösung dann eingedampft, der Rückstand in 5 ml 1N HCl aufgenommen. Die Neutralteile wurden mit etwas Chloroform entfernt, die wässrige Phase hierauf basisch gestellt und die gebildete Base mit Chloroform extrahiert. Ausbeute: 94 mg hellgelbes, zähes Öl, Sdp. 160–165°/0,001 Torr (Kugelrohr), Rf 0,50 (Nr. 14), vgl. Rf (**1a**) 0,35 (Nr. 14). – Nah-IR. (7 mg in 3 ml CCl₄, 10 mm Zelle): 2,90 scharf, 3,0 μ sehr br., keine «freie» OH. – NMR. ((D₂O), TMS extern): 2,3 (s, 3 H, H₃C–N). – MS.: Fragmentierung weitgehend analog Palustrin, vgl. [8].

C₁₈H₃₃N₃O₂ (323,46) Ber. C 66,83 H 10,28 N 12,99% Gef. C 66,80 H 9,94 N 12,69%.

Schema 4. MS.-Fragmentierung von **1b**



Dihydrochlorid, farblose Kristalle, Smp. 234–236° (Zers.) aus Äthanol/Äther.

C₁₈H₃₃N₃O₂ · 2 HCl (396,40) Ber. C 54,53 H 8,90 N 10,60%
 Gef. „ 54,45 „ 8,89 „ 10,14%
 „ 54,25 „ 8,88 „ 10,17%

Dipikrat, Smp. 123° (aus Aceton/Wasser)

C₁₈H₃₃N₃O₂ · 2 C₆H₃N₃O₇ (781,68) Ber. C 46,09 H 5,03 N 16,13%
 Gef. „ 45,84 „ 5,15 „ 15,75%

Kalischmelze mit 1b: 68 mg **1b** · 2 HCl wurden in Portionen von je 15 mg und 500 mg feinstgepulvertem KOH gut vermischt und jede Portion in ein kleines Reagensglas aus Jenaer Fiolaxglas übergeführt. Dieses hierauf in der oberen Hälfte zu einer ca. 80 cm langen Kapillare ausgezogen; darauf diese im oberen Drittel zum U umgebogen. Offenes Ende eintauchen lassen in kleines Reagensglas mit vorgelegter methanolischer Salzsäure. Unteren Teil des Reagensglases mit dem KOH-Gemisch im Metallbad rasch auf 350° geheizt. Bei ca. 320° tritt heftige Reaktion unter Aufschäumen ein; die entstehenden Gase inkl. Wasserdampf treiben alle flüchtigen Amine (inkl. Spermidin!) rasch durch die Kapillare in die Vorlage. Nach beendeter Reaktion Vorlage tiefer stellen, Kapillare abschneiden und mit etwas Methanol durchspülen. Gewonnene Basen können chromatographisch getrennt [15] oder nach Acetylierung massenspektroskopisch untersucht werden [16]¹³.

Die vereinigten Aminfraktionen wurden an einer Cellulosesäule (200 g *Whatman*-Pulver) mit Lsgm. Nr.14 aufgetrennt; Prüfung der Fraktionen mit Ninhydrin. Aus Fr.29-42 wurde *N*-Methylputrescin isoliert, Dipikrat (aus Wasser) Smp. 221° (Zers.) ([18]: Smp. 229-230,5°), aus Fr. 48-59 *N*(2)-Methylspermidin, Tripikrat (aus Wasser) Smp. 200-201° (deutliche Depression im Misch-Smp. mit authentischem Spermidindipikrat).

N(5)-Acetylpalustrin (**1c**). 150 mg **1a** · 2 HCl · H₂O in 7 ml Acetanhydrid gelöst und Lösung während 13 Std. bei RT. stehen gelassen, darauf während 5 Std. auf 45-50° erwärmt. Überschüssiges Acetanhydrid i.V. abgedampft, Rückstand 170 mg. *N*(5)-Acetylpalustrin-hydrochlorid (**1c** · HCl) als hygroskopische, farblose Kristalle vom Smp. 200-202° (Zers.)¹⁴, p*K*_s = 7,34, gemessen in Wasser (Palustrin · 2 HCl · H₂O: p*K*₁ = 5,9, p*K*₂ = 10,2). Elektrophorese: 2,8 cm (pH 1,9, 500 V, 1 Std.), d.h. ca. ½ Wanderungstrecke von Palustrin. Papierchromatographie Rf 0,48 (Nr.14). [α]_D²⁰ = +40,4° (c = 1,2; H₂O). - IR. (**1c**, CHCl₃): 3425s, 3333s, 2932s, 1656ss, 1623ss, 1515m. - NMR. (**1c** · HCl, D₂O, TMS extern): 2,18 (s, 3 H, NCOCH₃). - MS. und andere analytische Daten s. [8].

C₁₉H₃₃N₃O₃ · HCl (387,93) Ber. C 58,82 H 8,84% Gef. C 57,28 H 9,04%

Rückflusskochen von **1c** mit CH₃I in Äthanol führte nicht zu einem quaternären Salz.

3. Dihydropalustrin und Derivate. - *Dihydropalustrin* (**2a**). 1,27 g **1a** · 2 HCl · H₂O in 50 ml abs. Alkohol mit 0,5 g 15proz. Pd/BaSO₄ bei RT. und ohne Überdruck reduziert. Aufnahme von 1,0 Moläqu. H₂ innert 40 Min., darauf Ende der H₂-Aufnahme. Nach Filtration und Eindampfen Rückstand i.HV. trocknen, kristallines Dihydrochlorid **2a** · 2 HCl, Smp. 186-188° (Zers.), nach Umkristallisation aus Äthanol/Äther 197° (Zers.). Freie Base **2a** aus Hydrochlorid destilliert bei 130-140°/0,001 Torr (Kugelfrohr): farbloses, zähes Öl, das beim Anreiben mit Äther kristallisiert, Smp. 102-102,7° (vgl. auch die Angaben in [3] sowie in der 14.Mitt., vorstehend). [α]_D²⁴ = -19,7° (c = 1,40, Äthanol), [α]_D¹⁸ = +30° (c = 0,83, H₂O [3]). Mikroanalyse s. [3]. - IR. (**2a**, Nujol): 3300ss, 3077s, 1639ss, 1548ss, 1376s, 1344m, 1312m, 1299m, 1267m, 1255m, 1242m, 1217s, 1206s, ~1199m, 1172m, 1140m, 1289m, ~1116s, 1109s, ~1100s, 1089m, 1064m, 1059m, 1049m, 1030m, 1010m, ~994m, 981s, 963m, 943m, 933m, 917w, 906m, 898m, 888m, 866m, 851m, 831m, 822m, 755s br., 736s br., 706s br. - IR. (**2a** · 2 HCl, Nujol): ~3278ss, 3215ss, 3155ss, ~3077ss, 2849ss, ~2778s, ~2703s, ~2632s, 2519m, 2457m, 2404m, 2160w, 1992ww, 1650ss, 1616s, 1553s, ~1486m, 1443s, 1414s, 1391m, 1376s, 1366s, 1357s, ~1348m, 1326m, 1305s, 1282s, 1236s, 1216s, 1194m, 1149m, 1131m, 1116m, 1101m, 1073m, 1057m, 1030m, 1004m, 994s, 979s, 956w, 949w, 932m, 916w, 905m, 890w, 885w, 874w, 841ww, 818w, 780m, 731s br. - MS.: verschieden von dem des Palustrins: s. *Schema* 5.

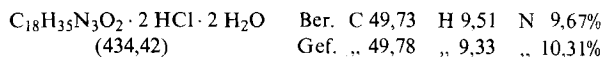
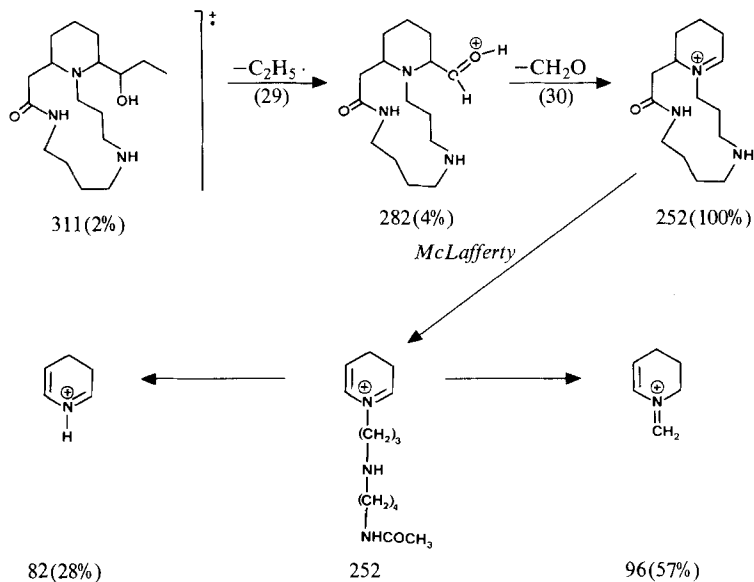
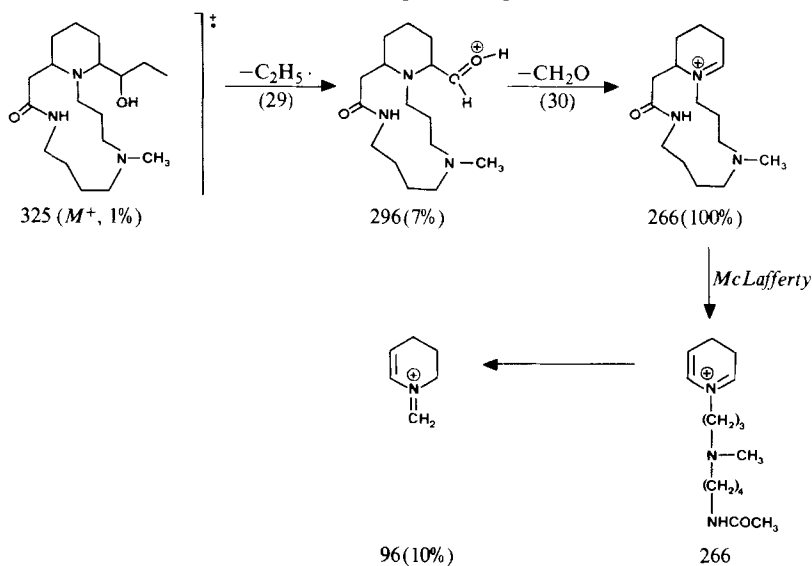
Bei Reduktion mit PtO₂ (*Adams*) von **1a** · 2 HCl · H₂O oder **1b** in Wasser bei RT. und ohne Überdruck wurden Hydrogenolysen beobachtet: 195 mg **1b**, 30 mg PtO₂, 15 ml 0,1*N* HCl, 1 Moläqu. H₂ innert 25 Min., Stillstand nach 50 Min. mit 1,2 Moläqu. H₂. 500 mg **1a** · 2 HCl · H₂O, 30 mg PtO₂, 15 ml H₂O, 1 Moläqu. H₂ innert 36 Min., Ende nach 59 Min. mit 1,34 Moläqu. 150 mg **1a** · 2 HCl · H₂O, 15 mg PtO₂, 20 ml H₂O, 1,45 Moläqu. H₂ innert 130 Min., Stillstand. Gewinnung von Basen aus diesen Hydrierprodukten s. Kap. 8.

N(5)-Methyldihydropalustrin (**2b**). Methylierung von **2a** nach *Eschweiler-Clarke* analog **1b** aus **1a**, Ausbeute 95%, Rf 0,37 (Nr.14). Hydrochlorid Smp. 253-254° (Zers.), farblose Nadeln aus Alkohol/Äther. - IR. (**2b**, CHCl₃): 3175m, 2933ss, 2865s, 2817m, 1645ss, 1548s, 1466s. - IR. (**2b** · HCl, KBr):

¹³) Diese Form der Mikrokalischemelze (Anwendung auf Palustrin s.[15]) gibt gute Ausbeuten und ist zweckmässiger als das Arbeiten in Pyrexbombenröhren [17].

¹⁴) Gegenüber [8] korrigierter Wert.

3175s, mehrere überlagerte Banden, 3021s, 2959s, 2545m, 2381s, br., mehrere überlagerte Banden, 1634ss, 1550m, 1486s, 1468s, 1445m, 1428m, 1404m, 1387m, 1368m. - NMR. (**2b**, CDCl₃): 2,22 (s, 3 H, H₃C-N). - MS.: s. Schema 6.

Schema 5. MS.-Fragmentierung von **2a**Schema 6. MS.-Fragmentierung von **2b**

4. Hofmann'scher Abbau von 2b. Hydrierung und Hydrolyse. - 1,2 g *N*(5)-Methyldihydropalustrin (**2b**) in 70 ml Äthanol mit 10 ml CH₃I versetzt und Mischung über Nacht unter Rückfluss gekocht. Nach Eindampfen 1,58 g (91%) als blassgelbes Glas (Monojodmethylat-monohydrojodid), einheitliche Substanz (DC., Papierchromatographie, Elektrophorese). In 30 ml Wasser gelöst, mit 2 g Ag₂O unter N₂ 2 Std. bei 50-60° geschüttelt, darauf rasche Filtration durch Celit, Eindampfen i.V.: 1,2 g farbloser Lack. In Methanol gelöst und auf 3 Kugelhöhre verteilt. Im Kugelhöhren (waagrechte Stellung) im Wasserstrahlvakuum auf 180-190° (Aufschäumen beginnt!) erhitzt und solange bei dieser Temp. gehalten, bis Reaktion beendet. Hierauf i.V. auf 150° abkühlen lassen und i.HV. bei 10⁻⁴ Torr. 0,8 g (68%) blassgelbe Allylverbindung **4** destilliert. Das zähe Öl sofort in 25 ml abs. Alkohol mit 150 mg 15proz. Pd/C (vorhydriert!) reduziert. Aufnahme von 1 Mol-Äqu. H₂ bei RT. und ohne Überdruck innert weniger Min. Nach Filtration und Eindampfen 0,80 g Rückstand, der in 30 ml 6*N* HCl gelöst und 6 Std. unter Rückfluss gekocht wurde. Darauf Eindampfen i.V. zur Trockene: 0,80 g Rückstand. Elektrophorese: 3,2 cm (stark, **6a**), 3,4 cm (schwach, evtl. **5**), 9,5 cm (stark, **7**). Papierchromatogramm (Nr. 14): Rf 0,06 (scharfer Fleck, **7**) und 0,5-0,8 (langgezogener Fleck, **6a** und evtl. **5**). Ganzes Hydrolysat an Säule (5 × 80 cm) aus 1,2 kg Cellulosepulver (*Whatman*, 'standard grade') mit Lsgm.-System Nr. 1 aufgetrennt, Fraktionen zu 5 ml; Prüfung mit Chloramintest. **6a** erschien in Fraktionen 87-108 (roh 340 mg, s. Kap. 6), **7** in Fraktionen 243-271 (200 mg).

Die *Eschweiler-Clarke*-Methylierung von **2a** kann übergangen werden: Beim Umsetzen von **2a** in Äthanol und CH₃I wie beschrieben, aber unter Zusatz von etwas Ag₂O, entsteht ebenfalls **3a** bzw. **3b**. Ausbeute: 240 mg (33%) **6b** · HCl aus 0,90 g **2a**; Veresterung s. Kap. 6.

5. *N,N*-Dimethylputrescin (= *N,N*-Dimethyl-1,4-butandiamin; **7).** - Rohe Base aus Fraktionen 243-271 (Kap. 4) als Dihydrochlorid aus Methanol/Äther kristallisiert, farblose, hygroskopische Nadeln, Smp. im geschlossenen Röhrchen 171°; Elektrophorese 9,6 cm (Ninhydrin!). Identifikation mittels Papierchromatographie, Elektrophorese und IR. mit authentischem Material sowie anhand des (ölgigen) *N*-Acetates und *N*-Benzoates.

C₆H₁₆N₂ · 2 HCl · H₂O (207,14) Ber. C 34,80 H 9,74 N 13,54% Gef. C 34,54 H 9,87 N 13,81%

6. (-)-Dihydropalustraminsäure (6a**) und Derivate.** - Die aus Fraktionen 87-108 (Kap. 4) erhaltene Aminosäure **6a** ist ein farbloses Pulver von [α]_D = -82° (Methanol), das nur unter grossen Verlusten umkristallisiert werden konnte, Ninhydrinreaktion auf Papier schwach grau violett, mit *Dragendorff*-Reagens schwache Gelbfärbung, Chloramintest: stark blau, sehr empfindlich. Rf 0,6 (Nr. 16), 0,8 (Nr. 14). Elektrophorese: 3,6 cm. Austausch von 3 Protonen in D₂O. Reinigung von **6a** über Ester **6b**, hergestellt nach *Fischer-Speier*. Hydrochlorid des Esters nach Eindampfen direkt kristallisierbar (80% Ausbeute). **6b** · HCl farblose Kristalle aus Methanol/Äther, Smp. 185°; freie Base **6b** (daraus hergestellt durch Alkalisieren einer wässrigen Lösung bei 0° mit Na₂CO₃-Lösung und Extraktion mit Chloroform), farbloses Öl vom Sdp. 60-65°/0,0001 Torr (Kugelhöhre), [α]_D = -23° (Methanol). Äthylester **6c**, Sdp. 65-70°/0,001 Torr, [α]_D²² = -25,4° (c = 0,95, Äthanol). - IR. (**6b**): 8,3 mg in 28 ml CCl₄, 100 mm-Zelle, Ge-Filter: 2,75 sehr scharf, 2,855 br., 2,992 μ br.; analog Conhydrin (5,6 mg, 3 ml CCl₄, 10 mm-Zelle): 2,76 scharf, 2,85 br., 2,99 μ br. - IR. (**6b**, CCl₄): 3460_w, 3322_w, 3164_w, 2933_s, 2857_s, 1736_{ss}, 1456_s, 1435_s, 1333_s, 1292_s, 1215_{ss}, 1196_s, 1178_s, 1156_s, 1114_m, 968_m. - IR. (**6b** · HCl, KBr): 3472_s, 2930_m, ~ 2770_m, ~ 2702_m, 2667_m, 2545_m, ~ 2463_m, 2410_w, 1706_{ss}, 1613_w, 1587_w, 1458_m, ~ 1445_m, 1429_m, 1408_m, ~ 1368_m, 1359_m, 1333_m, 1305_m, 1289_s, 1215_s, 1181_m, 1148_m, 1126_w, 1110_w, 1098_w, 1082_w, 1048_w, 1030_w, 1014_w, 990_w, 976_m, 930_w, 894_w. - IR. (**6c**, CCl₄): 3472_w, 2950_s, 2874_m, 1736_{ss}, 1460_m, 1443_m, 1412_m, 1370_m, 1332_m, 1292_m, 1244_m, 1183_s, etc. - NMR. und MS. von **6b** s. [2].

C₁₁H₂₁NO₃ · HCl Ber. C 52,46 H 8,81 N 5,57 O 19,06 OCH₃ 12,33%
(251,76) Gef. „ 52,59 „ 8,83 „ 5,47 „ 19,40 „ 12,30%

6c · HBr. farblose Nadeln aus Äthanol/Äther, Smp. 174-176°.

C₁₂H₂₃NO₃ · HBr Ber. C 46,46 H 7,80 N 4,52 Br 25,76%
(310,24) Gef. „ 46,48 „ 7,84 „ 6,17 „ 26,62%

C₁₂H₂₃NO₃ (229,31) Ber. C 62,85 H 10,11 N 6,11% Gef. C 63,81 H 10,49 N 5,87%

O,*N*-Diacetat von **6a**. 20 mg **6b** in 5 ml Essigsäure-anhydrid und 2,5 ml Pyridin 36 Std. bei RT. stehen lassen. Lsgm. i.V. entfernen: 25 mg Öl mit Sdp. 110°/0,0001 Torr (Kugelhöhre). Aufnehmen in

2 ml 0,1N HCl, 1 Std. unter Rückfluss kochen, dann Lösung auf kleines Volumen einengen, worauf die *O,N*-Diäcetylsäure auskristallisiert. Umkristallisieren aus H₂O, Smp. 143-144° (längeres Rückflusskochen gibt **6a**). - IR.(CHCl₃): 2933s br., 1727ss br., 1631s br., 1418s br., 1376s br.

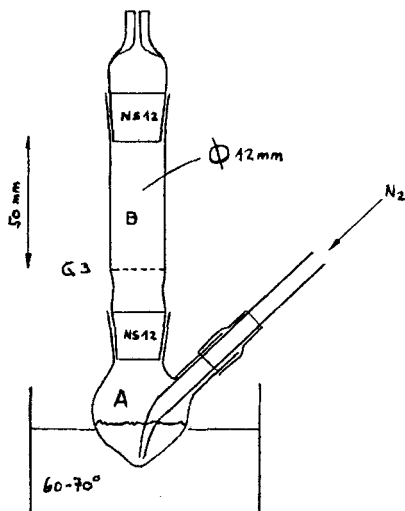
Methylester (*O,N*-Diäcetat von **6b**) durch Veresterung nach *Fischer-Speier*, Sdp. 110°/0,0001 Torr (Kugelrohr). - MS.: s. [2].

6d: 20 mg **6b** · HCl, gelöst in 2 ml CH₃OD mit einer Lösung von 10 mg Na in 0,4 ml CH₃OD unter N₂ versetzt und hierauf das Gemisch während 6 Std. auf 60° und 3 Tagen bei RT. gehalten. Ansäuern mit DCl, Lsgm. i.V. entfernen, Rückstand mit CH₃OH behandeln, vom Kochsalz abfiltrieren, Filtrat einengen und mit Äther versetzen: 16 mg farblose Kristalle. - NMR. [2]: vollständiger Austausch der CH₂CO₂CH₃. - MS. s. [2].

6e und **6f**: 18 mg **6b** mit überschüssiger ätherischer LiAlH₄- bzw. LiAlD₄-Lösung 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach Aufarbeitung 12 mg farbloses Öl, Sdp. 100°/0,0001 Torr (Kugelrohr) kristallisiert in farblosen Rosetten. Papierchromatographie: R_f 0,75 (Lsgm.-System Nr.1). Elektrophorese: 3,9 cm. - MS.: kein M⁺. Identifiziert wurden die Fragmente, die durch Abspaltung der Hydroxypropylseitenkette entstehen: MS. (**6e**): 128 (M⁺ - C₃H₇O), 142 (M⁺ - C₂H₅O), 82 (Dihydropyridinium-ion); **6f**: 130 (M⁺ - C₂H₇O), 142 (M⁺ - C₂H₃D₂O), 82 (Dihydropyridinium-ion).

Perjodatabbau von 6b. a) bei pH 4,5: 52,9 mg **6b** in 7 ml H₂O und 2 ml 5M Acetatpuffer (pH 4,5) mit 2,32 ml 0,111M NaIO₄ bei RT. versetzt. Nach 15 Min. war **6b** praktisch verbraucht (Kontrolle durch Elektrophorese). Darauf Lösung basisch stellen, Produkt mit Äther extrahieren, gibt 40,5 mg bräunliches Öl. Orangefärbung mit *o*-Aminobenzaldehyd in methanolischer Salzsäure nach [19]; chromatographisches Verhalten s. *Tabelle 1*. - IR.(CHCl₃): 1730. - UV.(Methanol): 217, 275. Reduktion mit 5proz. Pt/C in verd. methanolischer Salzsäure ergab eine Aufnahme von ca. 0,5 Mol-Äqu. H₂. Reduktionsprodukt, vermutlich **17**, kristallisierte als Hydrochlorid vom Smp. 182°, Elektrophorese wie **6b**. Destillation der Reaktionslösung des NaIO₄-Ansatzes gab keine flüchtigen Aldehyde.

b) bei pH 7,5: Reagentien: 2,4-Dinitrophenylhydrazin-Lösung nach [20] frisch zubereitet, N₂ durch Gas-Waschflasche mit Fritte und Reagens-Lösung geleitet, 0,415N NaIO₄-Lösung (*pro analysi*) mit verd. NaOH-Lösung auf pH 7,5 eingestellt. Apparatur s. *Figur 1*. Blindversuche ohne Aminoalkohol; Testversuche mit Conhydrin. Vorgehen bei der Oxydation: 1 ml NaIO₄-Lösung in Spitzkolben vorlegen, N₂ durch Apparatur leiten, Kolben in Wasserbad von 60-70° stellen, darauf 3-4 ml Hydrazin-Lösung in Gefäß B geben, Kapillaraufsatz aufsetzen. Nun 10 mg **6b**, gelöst in 2 ml H₂O zur Perjodatlösung zutropfen. Nach wenigen Sekunden Trübung der Hydrazin-Lösung und nach 30 Sek. Bildung eines kristallinen Niederschlages. Noch während 30 Min N₂ durch Lösung leiten. Hierauf ausgefallenes Hydrazon abnutschen. Mit wenig eiskaltem Methanol waschen. Entfernen von mit gefälltem Dinitrophenylhydrazin auf DC.-Platte (SiO₂; Benzol/Petroläther 3:1), dann Hydra-



Figur 1

zon i.V. sublimiert, Smp. 149-151°. Identifikation durch Vergleich mit authentischem Propionaldehyd-2,4-dinitrophenylhydrazon. - MS.: 238 (M^+), 152, 122.

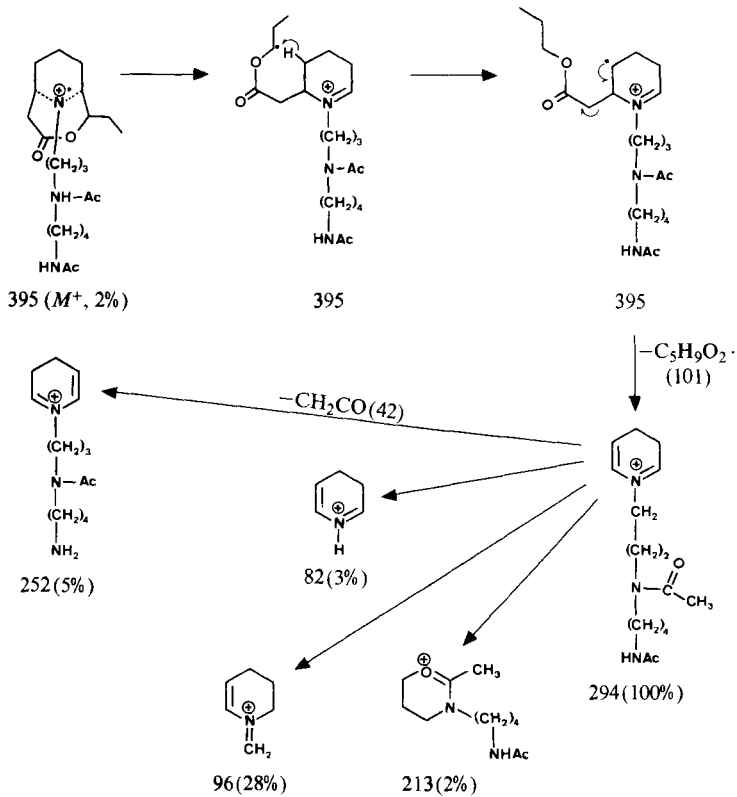
In Spuren entstand ein Hydrazon, das nicht identifiziert wurde (Acetaldehyd?).

In den Modellversuchen mit Conhydrin wurde das unter den geschilderten Bedingungen entstandene Isotripiperidein (Tetradecahydro-tripyrido[1,2-a:1',2'-c:3'',2''-e]pyrimidin) mit Smp. 97-98° isoliert. Das aus **6b** zu erwartende analoge Trimerisationsprodukt wurde wegen Materialmangels nicht isoliert.

7. Lactone 9a, 9b und 19. - Dihydropalustrinsäure **8a**, Ester **8b**, Diacetat **8c** und Lacton **9b**. 190 mg **1a** · 2 HCl · H₂O in 10 ml H₂O mit 70 mg Pd/C hydriert; Aufnahme bei RT. und ohne Überdruck 1 Mol-Äqu. H₂ innert 15 Min. Hydrolyse durch Rückflusskochen mit 6N HCl während 16 Std. Papierchromatographie und Elektrophorese von **8a** s. *Tabelle 1*. Im Gegensatz zu **1a** ist **8a** stark ninhydrin-positiv (violett).

Ester **8b** hergestellt nach *Fischer-Speier* mit Methanol/HCl. Er verändert sich bei Kugelrohrdestillation zu einem ninhydrin-negativen Produkt mit Amidbande im IR., das chromatographisch von **2a** verschieden ist, bei der Säurehydrolyse jedoch wieder **8a** gibt. **8b** gab nach Acetylierung in Essigsäure-anhydrid und wenig Pyridin ein Gemisch von 2 Produkten; Trennung auf präp. DC.-Platte mit Chloroform/Methanol 19:1, Detektion mit KPTL₄-Lösung. Zone mit grösserem R_f-Wert war ϵ -Lacton **9b**, mit kürzerem **8c**.

Schema 7. MS.-Fragmentierung von ϵ -Lacton **9b**¹⁵⁾



¹⁵⁾ Bezüglich der Fragmentierungsmechanismen von acetylierter Spermidinseitenkette s. [21].

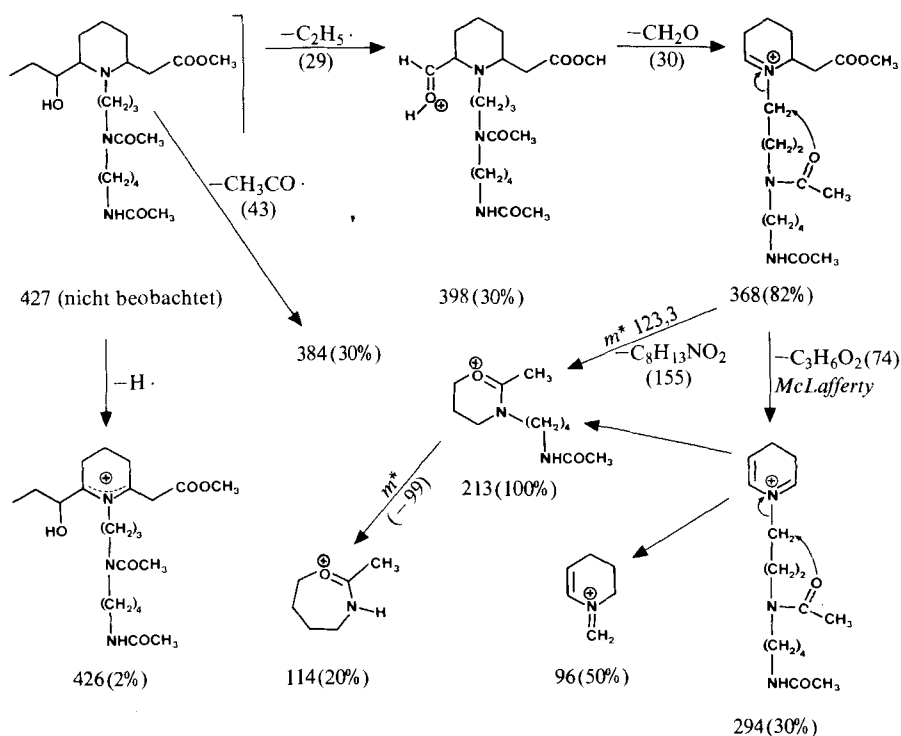
9b, Öl. - IR.(CHCl₃): 3584_w, 3333_w, mehrere überlagerte Banden, 2924_s, 1721_s (ϵ -Lacton), 1664_s, 1621_s.

8c, Öl. - IR.(CHCl₃): 3636_w, 3436_w br., 2933_s, 1730_s, 1667_s, 1629_s. - MS.: s. *Tabelle 1* und nachfolgendes *Schema 8*.

Tabelle 1. MS.-Hochauflösungsdaten von **8c**

Ion	Summenformel	Messwerte	Berechnete Werte	Fehler
426	C ₂₂ H ₄₀ N ₃ O ₅	426,297419	426,296778	< 2 ppm
368	C ₁₉ H ₃₄ N ₃ O ₄	368,254925	368,254916	≤ 1 ppm
213	C ₁₁ H ₂₁ N ₂ O ₂	213,160373	213,160294	≤ 1 ppm

Schema 8. MS.-Fragmentierung von **8c**



9a: Die Lösung von 12 mg **6a** in 2 ml trockenem, alkoholfreiem Dioxan wurde bei 0° mit HCl-Gas gesättigt und nach 12 Std. Stehenlassen eingedampft. Nach Zugabe von verdünnter Natriumcarbonat-Lösung und Extraktion wurden die nach üblicher Aufarbeitung gewonnenen Basen auf Dünnschicht (SiO₂, Chloroform/Methanol 19:1, Detektion mit KPtI₄-Lösung) getrennt. Aus der Zone mit Rf 0,3 erhielt man wenig des öligen ϵ -Lactons **9a**. - IR. (CHCl₃): 1730_s.

Bromlacton 19: Puffer: 1 Teil 0,2M Natriumacetat/Eisessig (pH 4) und 1 Teil 0,2M Natriumformiat/Ameisensäure (pH 4). *N*-Bromsuccinimid (NBS) frisch umkristallisiert aus H₂O. 228 mg **1a** · 2 HCl · H₂O, gelöst in 15 ml Äthanol und 45 ml Pufferlösung mit 255 mg NBS versetzt

(**1a** · 2 HCl · H₂O/NBS 1:2,5 Mol-Äqu). Unter Rühren bei RT. während 1 Std. reagieren gelassen; Kontrolle durch Probeentnahmen und Elektrophorese. Nach der angegebenen Zeit war der grösste Teil des Palustrins umgesetzt. Darauf Zugabe von 2N HCl bis pH 1 und Eindampfen i.V. zur Trockene. Extraktion mit abs. Alkohol. Chromatographie an 200 g Cellulosepulver mit Butanol/Eisessig/H₂O 4:1:5 (obere Phase). Isoliertes Bromlacton halbester Lack. - IR.(KBr): 1770s (δ -Lacton), 1698ss, 1639s.

Der analoge Versuch an Dihydropalustrin gab kein δ -Lacton.

8. Amine aus 1b und 20 (Schema 3). - Die in [10] erwähnten Abbau-Amine aus «Dihydropalustrin» wurden wie folgt erhalten und charakterisiert: Mit Pt (Adams) in Wasser reduziertes **1a** · 2 HCl · H₂O (enthält Hydrogenolyseprodukte, z.B. **20**) wurde nach Eschweiler-Clarke methyliert, entstehende Base im Kugelrohr destilliert, dann mit CH₃I in Äthanol (Rückfluss) quaternisiert, Ionenaustausch an Amberlite IRA 400 (OH⁻), Pyrolyse bei 160-180° i.V. und Destillation der Abbauprodukte i.V. wie unter 4. beschrieben. Die dabei mit flüssiger Luft in einer Kühlfalle kondensierten flüchtigen Basen als Hydrochloride isoliert und durch Chromatographie an einer Cellulosesäule getrennt in *N,N,N',N'*-Tetramethyl-1,3-propan-diamin-Dipikrat vom Smp. 199° (identifiziert durch Vergleich mit authentischem Präparat: Smp., Misch-Smp., IR. und Papierchromatographie) und wenig Dimethylamin (Papierchromatogramm).

Destillierte Abbaubase mit Pd/H₂ hydriert, dann Hydrolyse mit 18proz. Salzsäure, 5 Std. Rückflusskochen, Lösung eindampfen, aufnehmen in verdünnter NaOH-Lösung und Extrahieren mit Methylenchlorid. Nach Ausziehen dieser Extrakte mit verd. Salzsäure die gewonnenen Amine als Hydrochloride an Cellulosepulver mit Lsgm. Nr.14 chromatographiert. Detektion mit Ninhydrin. Aus früheren Fraktionen Butylamin, identifiziert mit Papierchromatographie. Elektrophorese und Reaktion mit 2,4-Dinitrofluorbenzol als *N*-(2,4-Dinitrophenyl)butylamin, Smp. nach Destillation i.V. und Umkristallisation aus Petroläther 87°. In mittleren Fraktionen *N*-Methyl-*N*-propylputrescin (identifiziert mit synthetischem Präparat). In späteren Fraktionen ist ein Methylspermidin enthalten, Struktur möglicherweise **22**.

Kalischmelze mit überreduziertem 1b. Ausführung wie unter 2. beschrieben. Trennung der flüchtigen Amine als Hydrochloride (68 mg) an Cellulosepulver mit Lsgm. Nr.14, aus früheren Fraktionen 9,8 mg *N*-Methylputrescin (**23**; Dipikrat Smp. 221° (Zers.; aus Wasser)); aus späteren Fraktionen 9,8 mg eines Spermidinderivates (vermutlich **22**; Tripikrat Smp. 200-201°, 4° Depression mit Spermidin-tripikrat (Smp. 204°)).

9. Synthese der Verbindungen 12, 13 und 14; Hydrogenolysereaktionen. - Die Piperidinsynthesen aus **11** mit diversen Aminen erfolgten wie in der 13. Mitt. [1a] beschrieben.

12a: 130 mg **11** in 2 ml Methanol mit 50 mg Allylamin während 4 Tagen bei RT. Chromatographie an Alox neutral mit Benzol/Chloroform 2:1, Sdp. 70°/0,0001 Torr (Kugelrohr), Ausbeute 120 mg. - NMR.(CDCl₃): 1,02 (*t*, 3 H), 1,2-1,9 (*m*, 6 H), 2,46 (*m*, 5 H), 3,26 (*m*, 4 H), 3,66 (*s*, 3 H), 5,11 (*m*, 2 H), 5,72 (*m*, 1 H). - MS.: 255 (*M*⁺, 1), 238 (1), 226 (13), 196 (100), 182 (9), 156 (5), 136 (2), 122 (19), 108 (2), 96 (6), 82 (9), 68 (5), 55 (7), 41 (17).

C₁₄H₂₅NO₃ (255,35) Ber. C 65,85 H 9,87 N 5,49% Gef. C 65,56 H 10,13 N 5,63%

12b: 50 mg **12a** und 50 mg *N,N*-Dimethyl-1,3-propandiamin, Bombenrohr 100-120° während 10 Std., Chromatographie an Alox neutral (Akt. IV) mit Chloroform/Aceton 3:1; Sdp. 150-160°/0,0001 Torr (Kugelrohr), Ausbeute 24 mg. - NMR.(CDCl₃): 1,02 (*t*, 3 H), 1,2-1,8 (*m*, 9 H), 2,0-2,7 (*m*, 12 H), 3,40 (*m*, 6 H), 5,15 (*m*, 2 H), 5,70 (*m*, 1 H). Das Spektrum hat grosse Ähnlichkeit mit dem der Verbindung **4**. - MS. 325 (*M*⁺, 2), 307 (1), 296 (5), 284 (4), 266 (100), 226 (6), 195 (2), 182 (10), 152 (5), 135 (4), 122 (58), 96 (5), 84 (6), 58 (26).

13a: 150 mg **11** mit 45 mg Propylamin in 4 ml Methanol während 7 Tagen bei RT. Chromatographie an Alox neutral (Akt. V) mit Cyclohexan/Chloroform 4:1. Sdp. 75-80°/0,0001 Torr (Kugelrohr), Ausbeute 110 mg. - NMR.: 0,86 (*t*, 3 H), 1,04 (*t*, 3 H), 1,2-1,8 (*m*, 11 H), 2,47 (*m*, 4 H), 3,32 (*m*, 2 H), 3,67 (*s*, 3 H), 3,92 (*m*, 1 H). - MS.: 257 (*M*⁺, <1), 256 (<1), 228 (25), 198 (100), 184 (10), 170 (3), 156 (4), 124 (23), 112 (4), 96 (9), 82 (13).

C₁₄H₂₇NO₃ (257,36) Ber. C 65,33 H 10,57 N 5,44% Gef. C 65,51 H 10,34 N 5,18%

Hydrolyse von **13a** mit 6N HCl während 6 Std. unter Rückfluss führte nicht zu chromatographisch nachweisbaren Mengen von **6a**.

Bei der katalytischen Reduktion von 33 mg **12a** in 4 ml Methanol mit 35 mg 15proz. Pd/C wurde innert $3\frac{1}{2}$ Min. 1 Äqu. H₂ aufgenommen. Produkt zeigte im DC. (Alox, Benzol/Chloroform 10:1, I₂) ein Gemisch von **13a** und **14a**.

Katalytische Reduktion von **12b** gab ebenfalls 2 Produkte (**13b** und **14b**). Anschliessende Hydrolyse mit 6N HCl während 6 Std. unter Rückfluss und Veresterung der entstandenen Säuren nach Fischer-Speier (Methanol/HCl) gab erneut ein ca. 1:1-Gemisch von **13a** und **14a**.

10. Chromatographische und elektropheretische Daten.

Tabelle 2

Substanz	Elektrophorese		Papierchromatographie mit			Detektion mit		Chloramin
	a)	b)	c)	d)	e)	Drogen-dorff-R.	Ninhydrin	
1a · 2 HCl	6,2	0,14	0,35 (br.)	0,32	0,94	orange	(+)	+
1b · 2 HCl			0,5					
1c · HCl	2,8 ^f)		0,48					
1d	3,3	0,4				orange		
2a	6,2	0,16	0,32		0,92	orange	(+)	+
2b	5,9	0,19	0,37 (br.)			orange	(+)	+
6a	3,6		0,8 (br.)			gelb	(+)	+
6b	3,9	0,64	0,5			gelb	(+)	+
6e	4,0	0,75	0,72					
7	9,6	0,04	0,06			gelb	+	+
8a	6,6	0,11	0,03		0,72	gelb	+	+
16	4,0		0,54			gelb	(+)	+
17	4,0	0,6	0,52			gelb	(+)	+
19	4,9	0,3		0,8		orange		

a) 550 V, pH 1,9, 60 Min., Wanderungsstrecke in cm; b) Butanol/konz. HCl/HOAc/H₂O 20:1:1:4;

c) Lsgm. Nr.14; d) Butanol/Eisessig/H₂O 4:1:5, obere Phase; e) 3proz. NH₄Cl-Lösung in Wasser;

f) Wie a), jedoch 500 V.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] a) P. C. Wälchli & C. H. Eugster, *Helv.* **61**, 885 (1978); b) P. Rüedi & C. H. Eugster, *Helv.* **61**, 898 (1978); c) C. W. Mayer, «Beiträge zur Konstitution von Palustrin, dem Hauptalkaloid aus *Equisetum palustre* L.», Diss. Universität Zürich 1968; d) P. C. Wälchli, G. Mukherjee-Müller & C. H. Eugster, *Helv.* **61**, 920 (1978).
- [2] C. Mayer, W. Trueb, J. Wilson & C. H. Eugster, *Helv.* **51**, 661 (1968).
- [3] C. H. Eugster, R. Griot & P. Karrer, *Helv.* **36**, 1387 (1953).
- [4] H. T. Clarke, H. B. Gillespie & S. Z. Weisshaus, *J. Amer. chem. Soc.* **55**, 4571 (1933).
- [5] F. Galinovsky & H. Zuber, *Mh. Chem.* **84**, 798 (1953); F. Galinovsky, A. Bianchetti & O. Vogl, *ibid.* **84**, 1221 (1953).
- [6] A. Ebnöther, *Helv.* **41**, 386 (1958).
- [7] S. Suzuki & J. L. Strominger, *J. biol. Chemistry* **235**, 2768 (1960).
- [8] C. L. Green, C. Mayer & C. H. Eugster, *Helv.* **52**, 673 (1969).
- [9] W. B. Lawson, A. Patchornik & B. Witkop, *J. Amer. chem. Soc.* **82**, 5918 (1960); A. Patchornik, W. B. Lawson, E. Gross & B. Witkop, *ibid.* **82**, 5923 (1960); N. Izumiya, J. E. Francis, A. V. Robertson & B. Witkop, *ibid.* **84**, 1702 (1962).
- [10] C. G. Baumann, W. Dietsche & C. H. Eugster, *Chimia* **14**, 85 (1960).
- [11] W. Dietsche & C. H. Eugster, *Chimia* **14**, 353 (1960).
- [12] P. Karrer & C. H. Eugster, *Helv.* **31**, 1062 (1948).
- [13] C. H. Eugster, *Heterocycles (Sendai, Japan)* **4**, 51 (1976).
- [14] W. Wöhlbier & S. Beckmann, *Chem. Ber.* **83**, 310 (1950).

- [15] C. G. Baumann, «Über Schachtelhalmalkaloide», Diss. Universität Zürich 1958.
 [16] a) H. Bosshardt & M. Hesse, *Angew. Chem.* 1974, 256; b) E. Schöpp & M. Hesse, *Helv.* 56, 124 (1973); c) H. Bosshardt, H. J. Veith & M. Hesse, *Org. Mass Spectrom.* 6, 325 (1972); d) E. Lerch & M. Hesse, *Helv.* 55, 1883 (1972).
 [17] H. J. Veith, M. Hesse & H. Schmid, *Helv.* 53, 1355 (1970).
 [18] H. W. Dudley & W. V. Thorpe, *Biochem. J.* 19, 845 (1925).
 [19] C. Schöpf & D. Klein, *Chem. Ber.* 87, 1638 (1954).
 [20] A. I. Vogel, 'Textbook of Practical Organic Chemistry', Longmans, Green & Co., London 1956, S. 1061, Method 2.
 [21] K. Sailer & M. Hesse, *Helv.* 51, 1817 (1968); E. Schöpp & M. Hesse, *ibid.* 56, 124 (1973); H. Bosshardt, H. J. Veith & M. Hesse, *Org. Mass Spectrom.* 6, 325 (1972); E. Lerch & M. Hesse, *Helv.* 55, 1883 (1972).

81. Absolute Konfiguration der Equisetumalkaloide (+)-Palustrin, Palustridin ((+)-Monohydrochlorid) sowie der (-)-Dihydropalustraminsäure und weiterer Derivate

16. Mitteilung über Schachtelhalmalkaloide¹⁾²⁾³⁾

von Peter Christian Wälchli²⁾, Gabriele Mukherjee-Müller³⁾ und Conrad Hans Eugster

Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich, Rämistrasse 76, CH-8001 Zürich

(21. II. 77)

Determination of the absolute configuration of alkaloids from *Equisetum* sp., e.g. (+)-palustrin, palustridin ((+)-hydrochloride), and (-)-dihydropalustramic acid and derivatives

Summary

The absolute configuration of the title alkaloids has been determined using chiroptical methods (ORD., superposition of CD. values of appropriate models and a modified Horeau method). (+)-Palustrin is (13 *R*, 17 *S*, 1' *S*)-17-(1-hydroxypropyl)-1, 5, 10-triazabicyclo [11.4.0]heptadec-15-en-11-on.

In dieser Mitteilung werden die Argumente angegeben, welche für die Bestimmung der absoluten Konfiguration der im Titel genannten Verbindungen Verwendung gefunden haben.

Modifizierte Horeau-Methode. Die Konfigurationsbestimmung erfolgte aufgrund der Gas-chromatographie der diastereomeren Amide von (+)-(*R*)-Phenyläthylamin nach [3]. Über die Ergebnisse orientiert *Tabelle 1*. Daraus folgt, dass (+)-Palustrin (**1**) und die daraus hergestellten Basen *N*(5)-Methylpalustrin (**3**)⁴⁾

¹⁾ 13., 14. und 15. Mitt. s. [1a-c].

²⁾ Teilweise aus der Dissertation von C. P. W. [1d].

³⁾ Aus der Diplomarbeit von G. M.-M. [2].

⁴⁾ Herstellung s. 15. Mitt. [1c], exper. Teil. Drehwerte dieser Verbindungen sind noch nicht gemessen worden.