

188. Über Juliprosin, ein weiteres Alkaloid aus *Prosopis juliflora* A.DC.180. Mitteilung über organische Naturstoffe¹⁾

von Peter Dätwyler, Rita Ott-Longoni, Emanuel Schöpp und Manfred Hesse

Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich, Winterthurerstrasse 190, CH-8057 Zürich

(27.IV.81)

Juliprosine, a Further Alkaloid Isolated from *Prosopis juliflora* A.DC.*Summary*

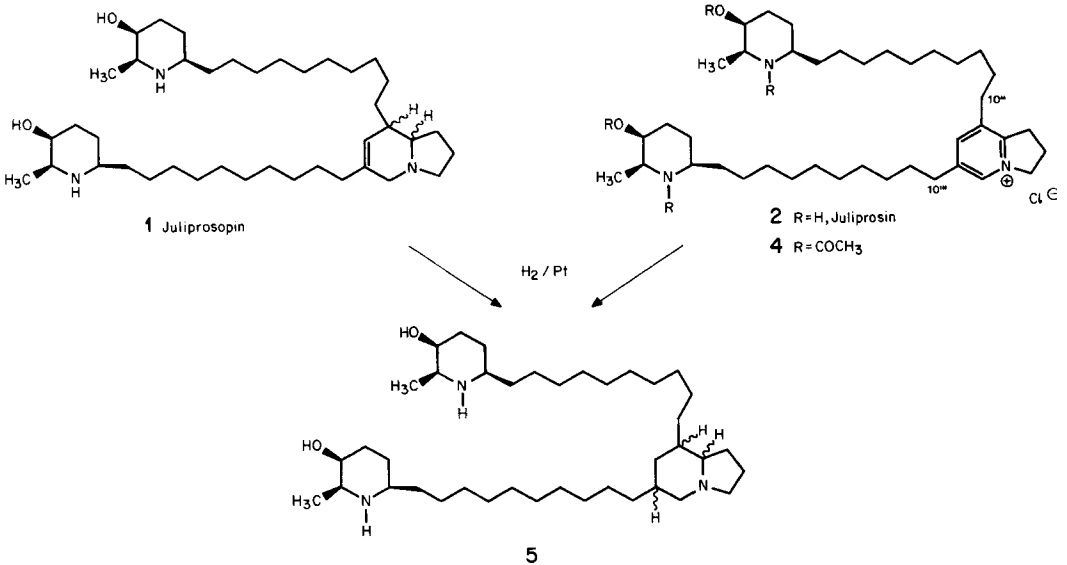
By catalytic hydrogenation of the second base juliprosine (**2**) isolated from *Prosopis juliflora* (*Leguminosae*) the hexahydroderivative **5** was formed. The same product was obtained also by catalytic hydrogenation of juliprosopine (**1**) of known structure. The absolute configuration of **2** was deduced by comparison of $[M]_D$ values of *Prosopis* alkaloids of known absolute configuration.

In einer vorhergehenden Mitteilung [2] haben wir die Isolierung von vier Alkaloiden, Juliprosopin, Isojuliprosopin, Juliprosin und Isojuliprosin, aus *Prosopis juliflora* A.DC. (*Leguminosae*) beschrieben und für Juliprosopin die Konstitution **1** abgeleitet. In der Zwischenzeit ist es uns gelungen, für Juliprosin die Struktur **2**²⁾ zu ermitteln, die im Gegensatz zu Juliprosopin (**1**) eine Dihydroindolizinium- und keine Hexahydroindolizin-Teilstruktur enthält.

Juliprosin (Formelgewicht des Kations $626 = C_{40}H_{72}N_3O_2$) ist ein Öl, welches im UV.-Spektrum (C₂H₅OH) ein Maximum bei 279 nm ($\log \epsilon = 3,77$) und eine Schulter bei 286 (3,69) zeigt. Dieses Spektrum ist sehr ähnlich demjenigen von 1,3,5-Tri-methyl-pyridiniumchlorid (**3**) mit einem Maximum bei 274 nm ($\log \epsilon = 3,76$); der Unterschied zwischen Spektren von **2** und **3** erklärt sich durch die zusätzliche Substitution am Chromophor in **2**. Verglichen mit dem von **1** weist das IR.-Spektrum (CHCl₃) zusätzliche Banden bei 1625, 1602 und 1501 cm⁻¹ auf, die auch in demjenigen der Modellsubstanz **3** bei 1628, 1599 und 1500 cm⁻¹ vorhanden sind. Ein auffallender Unterschied im ¹H-NMR.-Spektrum (360 MHz, CDCl₃) von **2** gegenüber **1** ist das Vorhandensein von zwei s bei 9,35 und 7,83 ppm, die den Protonen an C(5) und C(7) zugeordnet werden können. Im ¹H-NMR.-Spek-

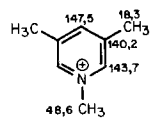
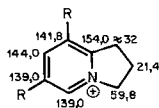
¹⁾ 179. Mitt. s. [1].

²⁾ Die systematischen Namen von Juliprosin lauten: 6,8-Bis[10'-((5''S)-hydroxy-(6''S)-methyl-(2''R)-piperidyl)decyl]-2,3-dihydro-1H-indoliziniumchlorid bzw. (3S,3'S)-Dihydroxy-(2S,2'S)-dimethyl-(6R,6'R)-[10'',10'''-(2''',3'''-dihydro-1''''H-indolizinio-6''',8'''-diyl)didecyl]dipiperidinchlorid (vgl. Fussnote 4 in [2]). In dieser Mitteilung entspricht die Atomnumerierung der in [2] verwendeten, d. h. dem zweiten hier angegebenen Namen.



trum der Modellverbindung **3** werden (in CDCl_3) analoge Signale bei 9,37 und 7,96 ppm beobachtet (in CD_3OD : bei 8,61 und 8,16 für **2**; bei 8,63 und 8,25 für **3**). Ferner werden im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zwei *t* bei 5,31 ($J = 7,6$ Hz) und 3,45 ppm ($J = 7,4$ Hz) gefunden, die von $\text{H-C}(3'')$ bzw. $\text{H-C}(1'')$ stammen.

Im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum (CDCl_3) werden die C-Resonanzen der Piperidinringe und der C-Atome 1 bis 8 der Polymethylketten bei gleichen Werten registriert wie im Falle von **1**. Hingegen werden erwartungsgemäss erhebliche Veränderungen derjenigen Absorptionen beobachtet, die vom zentralen Dihydroindolizinium-Kern stammen (vgl. Partialformel **2a**). Auch bezüglich des $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrums erwies sich **3** als geeignete Modellverbindung.



$^{13}\text{C-NMR}$ -Daten (δ in ppm)

Durch Acetylierung (Acetanhydrid/Pyridin) von **2** wird *N, N', O, O'*-Tetraacetyljuliprosin (**4**) gebildet. Die massenspektrometrische Molekulargewichtsbestimmung von **2** und **4** unter Elektronenstoss-Bedingungen ist sehr schwierig: Die Kationenformelgewichte (FG.) betragen 626 bzw. 794. Die entsprechenden Ionen werden zwar registriert, aber sie sind teilweise von gleich intensiven Satellitenpiken bei $\text{FG.} \pm 1$ bis $\text{FG.} \pm 3$ umgeben. Dies gilt auch für einige Signale der Fragmentionen im oberen und mittleren Massenbereich. Beide Verbindungen scheinen teilweise thermische Disproportionierungsreaktionen einzugehen, wobei der zentrale

Dihydroindolizinium-Kern involviert ist. Die früher am Juliprosopin (**1**) beobachteten [2] Fragment-Ionen der Piperidin-Teile werden auch an **2** und **4** ohne Satellitensignale nachgewiesen; m/z 114, 96 und 70 für **2**; m/z 198, 156, 138, 114 und 96 an **4**. Im FD./MS. von **2** wird m/z 626 als Molekular-Ion registriert.

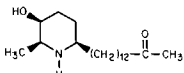
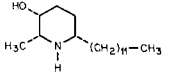
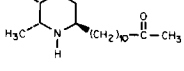
Durch katalytische Hydrierung (H_2/Pt) in Eisessig wird **2** in 6''', 7'''-Dihydrojuliprosopin (**5**) umgewandelt. Verbindung **5** wurde bereits früher durch katalytische Hydrierung von **1** gewonnen [2]. Die Identifizierung erfolgte durch Spektralanalyse (1H - und ^{13}C -NMR., MS.), DC.-Vergleich (Kieselgel, *Alox*) und die spezifische optische Drehung.

Ableitung der absoluten Konfiguration von 2. Unter der Annahme, dass der zentrale aromatische Ring in **2** keine starke Veränderung der optischen Drehungsbeiträge der beiden chiralen Piperidin-Ringe bewirkt, repräsentiert die für Juliprosopin angegebene Struktur **2** seine absolute Konfiguration. Dieses Ergebnis folgt durch Vergleich der $[M]_D$ -Werte von Prosopis-Alkaloiden bekannter absoluter Konfiguration.

In der *Tabelle* sind die $[M]_D$ -Werte in Chloroform einerseits von Spectalin [3], Desoxoprosafarinin [4], Iso-6-cassin [3] und andererseits von Juliprosopin (**1**) [2], Juliprosopin (**2**) und 6''', 7'''-Dihydrojuliprosopin (**5**) angeführt. Die $[M]_D$ -Werte von Spectalin und der Absolut-Betrag der optischen Drehung von Desoxoprosafarinin sind etwa halb so gross wie diejenigen von **1**, **2** und **5**. Würden in **2** die beiden Piperidin-Ringe entgegengesetzte absolute Konfiguration besitzen, so wäre ein $[M]_D$ von 0° zu erwarten. Der positive $[M]_D$ -Wert von **2** jedoch zeigt an, dass beide Piperidin-Ringe die gleiche absolute Konfiguration wie Spectalin haben. Somit gilt für Juliprosopin die angegebene absolute Konfiguration **2**.

Die katalytische Hydrierung von Juliprosopin und Juliprosopin führt, wie erwähnt, zu dem gleichen Hydrierungsprodukt **5**; auch die $[M]_D$ -Werte dieses Produktes aus verschiedener Quelle sind gleich: aus **1** $[M]_D = +52^\circ$, aus **2** $[M]_D = +51^\circ$. Da in **2** die chiralen Molekelteile vom zu hydrierenden Zentrum durch 10 CH_2 -

Tabelle. Spezifische und molekulare optische Drehungen von Prosopis-Alkaloiden

Struktur		$[a]_D$ in $CHCl_3$	$[M]_D$	Literatur
	Spectalin M = 325	$+8,0^\circ$	$+26^\circ$	[3]
	Desoxoprosafarinin M = 283	-10° -11°	-28° -31°	[4]
	Iso-6-cassin M = 299	$+3,3^\circ$	$+10^\circ$	[3]
1	M = 629	$+10^\circ$	$+63^\circ$	[2]
2	FG. = 662	$+11^\circ$	$+73^\circ$	
5	aus 1 aus 2	$+8,3^\circ$ $+8,0^\circ$	$+52^\circ$ $+51^\circ$	

Gruppen getrennt sind, ist anzunehmen, dass deren Einfluss auf den Hydrierungsprozess selbst zu vernachlässigen ist. Es kann also nicht ausgeschlossen werden, dass es sich bei 6''', 7'''-Dihydrojuliprosopin (5³) um ein Diastereomeren-Gemisch mit gleicher Konfiguration an den beiden Piperidin-Ringen, jedoch entgegengesetzter Konfiguration am zentralen Ringsystem handelt. Aufgrund der grossen räumlichen Trennung der drei chiralen «Blöcke» voneinander wären die gleichen spektroskopischen Eigenschaften (besonders ¹H- und ¹³C-NMR.-Spektrum) zu erklären. Auch liess sich bisher durch chromatographische Methoden (vgl. exper. Teil) das Vorliegen eines Gemisches nicht beweisen. Versuche zur Abklärung dieses Problems sind im Gange.

Unser Dank gilt dem *Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung* für die grosszügig gewährte Unterstützung. Ferner danken wir Herrn Dr. *N. Viswanathan*, Ciba-Geigy AG, Bombay, für die freundliche Überlassung des Rohextraktes, Herrn Dipl.-chem. *R. Kyburz* für die Diskussionen über NMR.-Spektren und den spektroskopischen Abteilungen unseres Institutes für die Aufnahme der Spektren.

Experimenteller Teil

Allgemeine Bemerkungen. Vgl. [2] sowie folgende Ergänzungen: Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC.), analytisch an *Lichrosorb* SI 60 von *Merck* (5 µm, Säule 250×4,5 mm, Flussrate 80 ml/Std., 50 bar), semipräparativ an *Lichroprep* SI 60 (25-40 µm, Säule 500×16,5 mm, Flussrate 500 ml/Std., 10 bar) mit einem *Varian Aerograph* 8500 (UV.-Detektor bei 254 oder 280 nm); präp. HPLC. an Kieselgel (80 µm, Säule 300×57 mm, Flussrate 50 ml/Min., 4 bar) mit einem *Waters Prep LC/System* 500 (Brechungsindex-Detektor). UV.-Spektren Lösungen in 99proz. Äthylalkohol auf *Perkin-Elmer* Modell 555, λ_{max} in nm (log ε), S=Schulter; optische Drehung [α]_D auf *Perkin-Elmer* Modell 241.

1. *Isolierung.* Die polarste Fraktion der Säulenchromatographie der Rohalkaloide aus *Prosopis juliflora* [2] wurde weiter durch HPLC. gereinigt. Aus 2,7 g dieser Fraktion konnten durch präp. und semipräp. HPLC. mit CH₂Cl₂/CH₃OH/CH₃NH₂ (40% in H₂O) 86,5:12:1,5 Juliprosin (1,1 g) und Isojuliprosin (0,45 g) isoliert werden. Die Einheitlichkeit der beiden Alkaloide wurde durch analytische HPLC. mit dem gleichen Eluierungsmittel geprüft wie für die präp. Trennung; Retentionszeiten 6 Min. für Juliprosin, 11 Min. für Isojuliprosin.

2. *Juliprosin* (2). [α]_D = +11° (c=0,50, CHCl₃). - UV.: 279 (3,77); 286 (3,69) S. - IR.: 3660, 3350, 2930, 2860, 2460, 1625, 1602, 1501, 1463, 1435, 1392, 1370, 1320, 1113, 1092, 1005, 965, 877. - ¹H-NMR. (360 MHz): 9,35 (s, H-C(5''')); 7,83 (s, H-C(7''')); 5,31 (t, J=7,6, 2 H-C(3''')); 3,56 (br. s, H-C(3), H-C(3')); 3,45 (t, J=7,4, 2 H-C(1''')); 2,95-2,76 (m, H-C(2), H-C(2')); 2 H-C(10'') oder 2 H-C(10''); 2,73 (t, J=7,7, 2 H-C(10'') oder 2 H-C(10'')); 2,68-2,50 (m, 2 H-C(2'''), H-C(6), H-C(6')); 2,0-1,85 (m, 2 H); 1,8-1,25 (m); 1,13 und 1,11 (2d, je J=7, H₃C-C(2), H₃C-C(2')); in CD₃OD: u. a. 8,61 (s, H-C(5''')); 8,16 (s, H-C(7''')). Entkopplungsexperimente: Einstrahlung bei 2,60→5,31 (s) und 3,45 (s); 5,31→2,68-2,50 (Veränderung); 3,45→2,68-2,50 (Veränderung). - ¹³C-NMR.: 154,0 (s, C(8a''')); 144,0 (d, C(7''')); 141,8 (s, C(8''')); 139,0 (s und d, C(6''') und C(5''')); 67,6 (d, C(3), C(3')); 59,8 (t, C(3''')); 57,2 (d, C(2), C(2')); 55,8 (d, C(6), C(6')); 36,1 und 36,0 (2t, C(1''), C(1'')); 31,8 (C(4), C(4')); 32,4, 32,0, 30,8, 30,5 (4t) und 29,6-29,0 (C(1'''), C(3'')-C(10''), C(3'')-C(10'')); 25,6 (t, C(5), C(5')); 25,1 und 25,0 (2t, C(2''), C(2'')); 21,4 (t, C(2''')); 18,1 und 18,0 (2qa, H₃C-C(2), H₃C-C(2')). - MS. (B): 629 (54, C₄₀H₇₅N₃O₂), 628 (28), 627 (48), 626 (53, C₄₀H₇₂N₃O₂), 623 (17), 611 (11), 610 (11), 608 (12), 606 (10), 573 (13), 572 (11), 570 (9), 401 (9), 399 (11).

3) Leider konnte der optische Drehungsbeitrag des zentralen Ringsystems nicht abgeschätzt werden. Optische Angaben von Verbindungen mit bekannter absoluter Konfiguration, die als Modellverbindungen für den zentralen Ring von **1** und **5** verwendbar wären, liegen unseres Wissens nicht vor.

389 (71, C₂₅H₄₅N₂O), 387 (19), 373 (74, C₂₄H₄₁N₂O), 240 (7), 160 (10), 147 (10), 134 (9), 128 (8), 114 (100), 96 (27), 84 (10), 70 (45). - FD./MS.: 626 (M⁺).

3. 1,3,5-Trimethylpyridiniumchlorid (3). 3,5-Dimethylpyridin wurde in Nitromethan mit Methyljodid versetzt, worauf nach kurzer Zeit 1,3,5-Trimethylpyridiniumjodid ausfiel; dieses wurde abfiltriert und an einem Anionentauscher (Amberlite IRA-400, Cl⁻-Form) in das Chlorid überführt und darauf aus 2-Propanol/Isopropyläther umkristallisiert. - UV.: 274 (3,76), 279 (3,69) S. - IR. (KBr): 2990, 2935, 2910, 1628, 1599, 1500, 1437, 1391, 1304, 1290, 1205, 1185, 1065, 955, 937, 908. - ¹H-NMR.: 9,37 (s, H-C(2), H-C(6)); 7,96 (s, H-C(4)); 4,64 (s, H₃C-N); 2,54 (s, H₃C-C(3), H₃C-C(5)); in CD₃OD: 8,63 (s, H-C(2), H-C(6)); 8,25 (s, H-C(4)); 4,35 (s, H₃C-N); 2,53 (s, H₃C-C(3), H₃C-C(5)). - ¹³C-NMR. (CD₃OD): 147,5 (d, C(4)); 143,7 (d, C(2), C(6)); 140,2 (s, C(3), C(5)); 48,6 (qa, H₃C-N); 18,3 (qa, H₃C-C(3), H₃C-C(5)).

4. N,N',O,O'-Tetraacetyljuliprosin (4). Aus Juliprosin wurde mit Acetanhydrid/Pyridin unter üblichen Bedingungen und Chromatographie an Kieselgel (CH₂Cl₂/CH₃OH/25proz. Ammoniak-Lösung 20:7:1) N,N',O,O'-Tetraacetyljuliprosin erhalten. - IR.: 3000, 2930, 2860, 2455, 1730, 1625, 1500, 1465, 1417, 1382, 1370, 1317, 1165, 1110, 1063, 1025, 995, 968, 950, 910, 880. - ¹H-NMR.: 9,6-9,4 (H-C(5'''')); 7,83 (s, H-C(7'''')); 5,5-5,3 (m, 2 H-C(3'''')); 4,99 (qa x d, je J ≈ 6, ca. 1 H, H-C(2), H-C(2'))); 4,9-4,7 (m, H-C(3), H-C(3'))); 4,7-4,5 (m, ca. 1 H, H-C(6), H-C(6'))); 4,24 (qa x d, je J ≈ 6, ca. 1 H, H-C(2), H-C(2'))); 3,8-3,65 (m, ca. 1 H, H-C(6), H-C(6'))); 3,5-3,3 (m, 2 H-C(1'''')); 2,83 und 2,73 (2t, J = 7 und 8, 2 H-C(10''), 2 H-C(10''')); 2,65-2,5 (m, 2 H-C(2'''')); 2,11 und 2,06 (2s, 2 H₃CCON und 2 H₃CCOO); 2,0-1,1 (m). - MS. (C): 797 (4), 796 (13), 795 (27), 794 (36), 793 (11), 792 (22), 791 (30), 780 (16), 778 (18), 753 (27), 752 (39), 749 (23), 748 (23), 735 (24), 734 (29), 692 (20), 688 (17), 639 (20), 597 (17), 593 (20), 583 (12), 569 (14), 555 (15), 541 (12), 537 (15), 527 (35), 526 (20), 485 (20), 481 (20), 471 (24), 457 (18), 444 (35), 425 (19), 401 (18), 198 (54), 156 (100), 138 (40), 114 (22), 96 (100).

5. 6''', 7''''-Dihydrojuliprosopin (5) aus Juliprosin (2). In 5 ml Eisessig wurden 100 mg 2 in Gegenwart von 100 mg PtO₂ mit H₂ bei Normaldruck und 20° 24 Std. hydriert und entsprechend [2] aufgearbeitet. Nach Chromatographie an Kieselgel (CHCl₃/CH₃OH/25proz. Ammoniak-Lösung 50:15:2) wurden 56 mg 6,7-Dihydrojuliprosopin (5) erhalten, [α]_D = +8,0° (c = 0,90, CHCl₃). - ¹H-NMR.: 3,56 (s, H-C(3), H-C(3'))); 3,2-3,0 (m, H_{aq}-C(3''''), H_{aq}-C(5'''')); 2,77 (qa x d, J = 6,5 und 1,5, H-C(2), H-C(2'))); 2,65-2,5 (m, H-C(6), H-C(6'))); 2,2-1,15 (m); 1,09 (d, J = 6,5, H₃C-C(2), H₃C-C(2')). - ¹³C-NMR.: 69,7 (d, C(8a'''')); 67,9 (d, C(3), C(3'))); 58,8 (t, C(5'''')); 57,3 (d, C(2), C(2'))); 55,9 (d, C(6), C(6'))); 54,3 (t, C(3'''')); 41,3 (C(8'''')); 37,7 (t, C(7'''')); 36,9 (t, C(1''), C(1''')); 36,2 (d, C(6'''')); 34,7 und 33,3 (2t, C(10''), C(10''')); 32,1 (t, C(4), C(4'))); 30,0-29,6 (C(3'')-C(8''), C(3'')-C(8'')); 29,0 (C(1'''')); 27,0 und 26,7 (2t, C(9''), C(9''')); 26,0 und 25,8 (C(5), C(5')), C(2''), C(2'')); 20,9 (t, C(1'''')); 18,6 (qa, H₃C-C(2), H₃C-C(2')). - MS. (A): 631 (3, M⁺), 630 (5), 614 (6), 613 (11), 575 (4), 574 (8), 558 (6), 557 (13), 546 (4), 545 (4), 519 (3), 518 (3), 389 (5), 377 (4), 373 (7), 114 (26), 110 (12), 98 (6), 97 (5), 96 (11), 84 (100), 70 (24).

Aufgrund der angegebenen Spektren, der chromatographischen Eigenschaften (an Kieselgel: CHCl₃/CH₃OH/25proz. Ammoniak-Lösung 100:25:3; an Alox: untere Phase von CHCl₃/CH₃OH/25proz. Ammoniak-Lösung 98:2:5) und der Farbreaktion mit dem Kaliumiodoplatinat-Reagens sowie der spezifischen optischen Drehung [aus 1: [α]_D = +8,3° (c = 1,33, CHCl₃)] handelt es sich bei 5 aus 2 und aus 1 [2] um die gleiche Substanz.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] G. Neukomm, E. Kletzhändler & M. Hesse, *Helv. Chim. Acta* 64, 90 (1981).
- [2] R. Ott-Longoni, N. Viswanathan & M. Hesse, *Helv. Chim. Acta* 63, 2119 (1980).
- [3] I. Christofidis, A. Welter & J. Jadot, *Tetrahedron* 33, 977 (1977).
- [4] Q. Khuong-Huu, G. Ratle, X. Monseur & G. Goutarel, *Bull. Soc. Chim. Belges* 81, 443 (1972).