

Über die Synthese des d,l-Oxysparteins.

Von

F. Galinovsky und G. Kainz.

Aus dem II. Chemischen Laboratorium der Universität Wien.

(Eingelangt am 25. April 1946. Vorgelegt in der Sitzung am 27. Juni 1946.)

Das im Besenginster und in zahlreichen Lupinenarten vorkommende Spartein und viele andere Alkaloide, die das gleiche C-H-N-Gerüst wie Spartein besitzen, so das Lupanin, Anagyrin, Aphyllin und Aphyllidin, waren, zum Teil schon seit vielen Jahrzehnten, Gegenstand eingehender Untersuchungen. Die Versuche zur Ermittlung der Konstitution haben bezüglich des Aufbaues dieser interessanten und wichtigen Alkaloide weitgehend Klärung und Übereinstimmung gebracht. Eine Synthese aber ist bis heute noch von keinem dieser Alkaloide durchgeführt worden.

G. R. Clemo, W. McG. Morgan und R. Raper¹ gelang jedoch die Synthese des d,l-Oxysparteins, das identisch war mit der aus d,l-Spartein durch Oxydation erhaltenen Verbindung.² Das d,l-Spartein konnte zwar in der Natur noch nicht aufgefunden werden, wurde aber durch Reduktion des natürlich vorkommenden d,l-Lupanins dargestellt.² Die Synthese des d,l-Oxysparteins von Clemo, Morgan und Raper nimmt folgenden Verlauf: 1 Molekül Orthoameisensäureester wird mit den reaktionsfähigen Methylengruppen von 2 Molekülen α -Pyridylessigsäure-äthylester zur Verbindung I kondensiert. Hierauf erfolgt Ringschluß zwischen dem Iminostickstoff des tautomer reagierenden Pyridinkernes und der Carbäthoxygruppe, wodurch in guter Ausbeute eine kristallisierte gelbe Verbindung, das 5-Carbäthoxy-7-(α -pyridyl)-8-oxo-ps-chinolizin-(8) (Formel II),³ entsteht.

¹ J. chem. Soc. London, 1936, 1025.

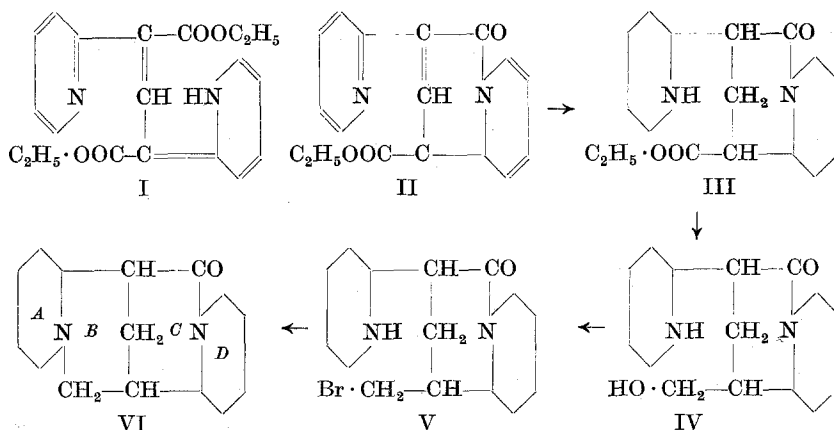
² G. R. Clemo und G. C. Leitch, J. chem. Soc. London, 1928, 1811.

³ Bei G. R. Clemo 1-carbäthoxy-4-keto-3-(2'-pyridyl)-pyridocoline genannt. Unsere Bezeichnung erfolgt in Anlehnung an die Bezeichnungsweise im Beilstein.

Die Stammsubstanz dieser Verbindung, das 7-(α -Pyridyl)-8-oxo-ps-chinolizin-(8) (Formel XV) ist, wie wir gefunden haben, ebenfalls eine kristallisierte gelbe Substanz, die wie II stark fluoresziert. Zu ihr stehen in naher Beziehung das 8-Oxo-ps-chinolizin-(8), sowie ein einfacheres Derivat desselben, das 2,4-Dimethyl-8-oxo-ps-chinolizin-(8), ein auch synthetisch zugängliches Abbauprodukt des dem Spartein nahestehenden Cytisins, welche durch Arbeiten von *E. Späth* und *F. Galinovsky*⁴ bekannt wurden.

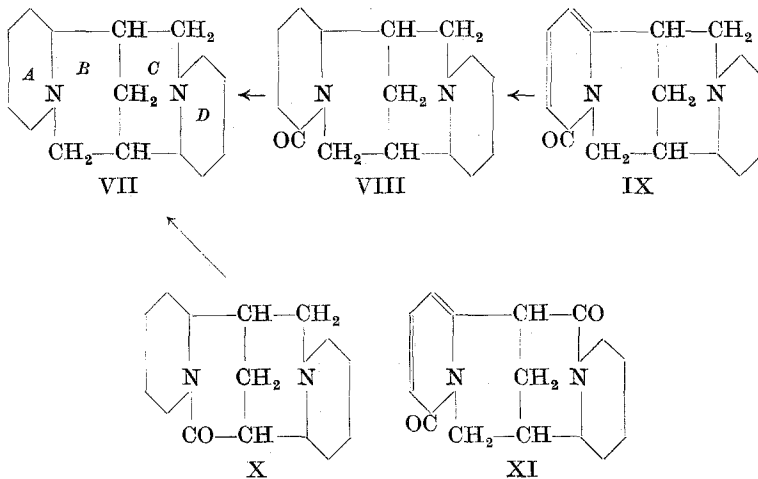
Die englischen Autoren haben nun versucht, die laktamartig gebundene Carbonylgruppe von II elektrolytisch zu reduzieren, jedoch ohne Erfolg. Wohl aber konnten die 7 Doppelbindungen, nämlich die des 8-Oxo-ps-chinolizyl-(8)- sowie des Pyridyl-Restes, bei der katalytischen Hydrierung unter Bildung der Verbindung III abgesättigt werden. Die Carbäthoxygruppe der Verbindung III wurde nun nach *Bouveault-Blanc* zum Alkohol (IV) reduziert und dieser mittels PBr_5 in das Bromid (V) übergeführt. Das Bromid ergab beim Erhitzen mit wasserfreiem K_2CO_3 im Rohr bei Wasserbadtemperatur Ringschluß unter Bildung von Oxysparteïn (VI).

Die Verbindungen III, IV und V konnten nicht mehr rein erhalten werden, da selbst bei Destillation im Hochvakuum Zersetzung eintritt, wobei, wie *G. R. Clemo* annimmt, partieller Ringschluß stattfindet. Daher waren die Ausbeuten auch ziemlich gering. So wurden aus 10 g der Verbindung II nur 0,2 g noch unreines d,l-Oxysparteïn gewonnen. Diese Ausbeute ist zu niedrig, um aussichtsreiche Versuche zur völligen Synthese des natürlichen Sparteins, also zur Weiterreduktion des d,l-Oxysparteins zum d,l-Sparteïn sowie zur Spaltung desselben in die optischen Antipoden, durchführen zu können.



⁴ Ber. dtsch. chem. Ges. 69, 761 (1936); 71, 721 (1938).

In der Verfolgung dieses Zieles standen wir also vor der Aufgabe, die Synthese des d,l-Oxysparteins so zu gestalten und zu vereinfachen, daß das synthetische Oxyspartein zu einer gut zugänglichen Verbindung wird. Es kamen uns dabei Erfahrungen sehr zustatten, die wir bei der katalytischen Reduktion von Alkaloiden der Sparteingruppe, die einen Laktamring enthalten, gesammelt hatten.⁵ Hierbei hatte sich gezeigt, daß Lupanin (VIII) und Anagyrin (IX), das sich durch Hydrierung auch in Lupanin überführen läßt und die beide die Laktamgruppe in einem *Außenring* enthalten, unter bestimmten Bedingungen bei Anwesenheit eines wirksamen Platinkatalysators glatt zu Spartein (VII) reduziert werden können. Auch Aphyllin (X), das nach den bisherigen Ergebnissen die Laktamgruppe in einem *Innenring* enthält, ließ sich zu Spartein reduzieren. Hingegen blieb das Oxyspartein (VI), das in der Natur noch nicht aufgefunden wurde, aber bei milder Oxydation des Sparteins erhalten wird, bei katalytischen Reduktionsversuchen völlig unangegriffen. Ferner wurde Oxyanagyrin (XI) (Anagyrinamid), das von *H. R. Ing*⁶ bei der Oxydation des Anagyrins erhalten wurde, bei der katalytischen Reduktion nur im Pyridonring (Außenring) durchgreifend reduziert, der zweite Laktamring (Innenring) blieb unangegriffen und es entstand reines Oxyspartein (VI).

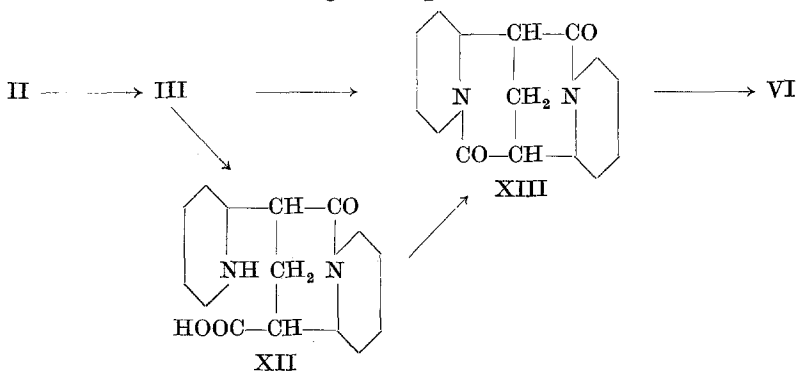


Damit ist bewiesen, daß Oxyspartein die Laktamgruppe im Ring *C* enthält, wenn man mit *A* den Ring bezeichnet, der im Lupanin und Anagyrin als Piperidon- bzw. als Pyridonring vorkommt. Damit ist weiters bewiesen, daß die beiden Methylengruppen der Innenringe des Sparteins, die den Stickstoffatomen benachbart sind, nicht gleichwertig

⁵ *F. Galinovsky* und *E. Stern*, Ber. dtsh. chem. Ges. **77**, 132 (1944).

⁶ *J. chem. Soc. London*, **1933**, 504.

sind, wie dies noch von *Clemo*, *Morgan* und *Raper*¹ angenommen wurde. Diese Ungleichwertigkeit, die sich z. B. im verschiedenen Verhalten des Aphyllins und Oxysparteins bei der katalytischen Reduktion äußert, kann also nach den bisherigen Ergebnissen nur dem verschiedenen räumlichen Bau der beiden Innenringe des Sparteins zuzuschreiben sein.



Wir wendeten nun die von uns ausgearbeitete Methode der katalytischen Reduktion von Laktamen auf das von *Clemo* und Mitarbeitern¹ erhaltene Kondensationsprodukt II an. Wir konnten dabei nur die von den englischen Autoren beobachtete Hydrierung von 7 Doppelbindungen feststellen, eine Reduktion der Laktamgruppe konnte nicht erzielt werden. Die Laktamgruppe der hydrierten Verbindung III verhält sich also bei Reduktionsversuchen so wie die des Oxysparteins. Die Weiterführung der Synthese war nun nach zwei Methoden möglich. Nach Verfahren 1 stellten wir durch völlige Verseifung des hydrierten Esters (III) mit HCl das Aminosäurechlorhydrat her, das in die freie Aminosäure (XII) übergeführt wurde. Beim Erhitzen der Aminosäure auf 200° mit nachfolgender Destillation im Hochvakuum wurde eine Verbindung erhalten, die nach Entstehung, Eigenschaften und Analyse als Dilaktam anzusehen ist. Hierbei erfolgte Ringschluß zwischen der Carboxylgruppe und dem Iminostickstoff der Aminosäure (XII) unter Bildung des Dilaktams (XIII). Dieses Dilaktam wird im folgenden als 10,17-Dioxosparteine bezeichnet.⁷ Die zweite, bei dem Ringschluß aus der Aminosäure gebildete Laktamgruppe sollte sich nach den bisherigen Erfahrungen wie die des Aphyllins verhalten, sich also katalytisch reduzieren lassen. Wir führten die Reduktion mit dem aus PtO₂ hergestellten wirksamen Pt-Katalysator in salzsaurer Lösung durch und konnten tatsächlich eine 2 Molen Wasserstoff, also der Reduktion einer Laktamgruppe zur sauerstofffreien Verbindung entsprechende Wasserstoffaufnahme beobachten. Bei der Aufarbeitung des Reaktionsproduktes wurde fast reines Oxysparteine erhalten,

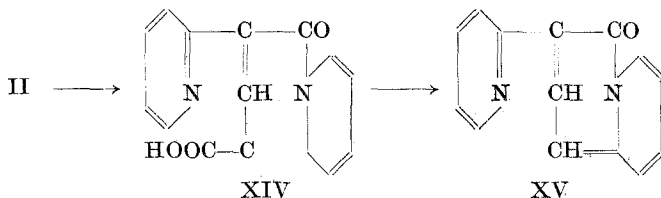
⁷ Die Numerierung der C-Atome des Sparteins erfolgt in derselben Weise, wie bei *G. R. Clemo* beim Oxysparteine¹ angegeben.

das nach dem Umlösen den richtigen Schmelzpunkt von 112° zeigte und mit dem aus d- und l-Oxysparteïn hergestellten Racemat von gleichem Schmelzpunkt identisch war.

Nach Verfahren 2 läßt sich noch eine bedeutende Vereinfachung der Oxysparteïnsynthese erzielen. Wie wir im vorhergehenden schon gezeigt haben, führt ein Ringschluß zwischen der Carboxyl- und der Iminogruppe der Aminosäure (XII) quantitativ zum 10,17-Dioxosparteïn (XIII). Es erschien nun zweckmäßig zu untersuchen, ob schon bei der Verbindung III ein Ringschluß zwischen der Carbäthoxy- und der Iminogruppe unter Bildung von 10,17-Dioxosparteïn möglich wäre. Hiebei sei erwähnt, daß die englischen Autoren bei Destillation der Verbindung III eine teilweise Umsetzung feststellten, wobei sie stets untrennbare Gemische erhielten. Sie vermuteten deshalb, daß ein partieller Ringschluß stattgefunden hat. Um bei der Verbindung III Ringschluß zu erreichen, erhitzen wir dieselbe auf 200° und erhielten bei der anschließenden Destillation im Hochvakuum das 10,17-Dioxosparteïn. Um die Vollständigkeit des Ringschlusses zu überprüfen, führten wir eine Äthoxybestimmung aus, die ein negatives Resultat ergab. Damit ist erwiesen, daß auch diese Ringschlußbildung quantitativ verläuft und die Verbindung XIII auf diesem einfacheren Weg in gleicher Ausbeute wie nach Verfahren 1 erhalten werden kann. Das so gewonnene Dioxosparteïn wurde, wie bereits angeführt, katalytisch zu d,l-Oxysparteïn reduziert.

Diese Synthese des d,l-Oxysparteïns, die von dem aus α -Pyridyl-essigsäureäthylester und Orthoameisensäureester erhältlichen 5-Carbäthoxy-7-(α -pyridyl)-8-oxo-ps-chinolizin-(8) (II) ausgeht und über wenige Zwischenstufen, die Aminosäure XII, bzw. deren Ester III und das 10,17-Dioxosparteïn (XIII), in sehr guter Ausbeute zum Ziel führt, macht das d,l-Oxysparteïn für weitere Versuche zu einer leichter als bisher zugänglichen Verbindung.

Schließlich sei noch die Herstellungsweise der eingangs erwähnten Stammsubstanz XV von II, des 7-(α -Pyridyl)-8-oxo-ps-chinolizins-(8), aus II angeführt. Hiezu wurde die Estergruppe von II verseift und daraus die Aminosäure (XIV) erhalten. Diese weist eine der α -Pyridyl-essigsäure analoge Konstitution auf. Sie spaltet auch wie die α -Pyridyl-essigsäure in wäßriger Lösung bei erhöhter Temperatur sofort CO_2 ab und geht in das 7-(α -Pyridyl)-8-oxo-ps-chinolizin-(8) (XV) über. Dies ist eine intensiv



gelbe Substanz, welche wie das 8-Oxo-ps-chinolizin-(8) auch in verdünnten Lösungen eine starke Fluoreszenz aufweist.

Diese Umsetzung gibt neben der Herstellungsweise und der Analyse einen weiteren Beweis für die Richtigkeit der von *Clemo*, *Morgan* und *Raper* angenommenen Konstitutionsformel II für das aus α -Pyridyl-essigsäureester und Orthoameisensäureester erhaltene Kondensationsprodukt.

Experimenteller Teil.

5-Carbäthoxy-7-(α -pyridyl)-8-oxo-ps-chinolizin-(8).

α -Pyridyl-essigsäuremethyl- und -äthylester: α -Pyridyl-essigsäureester wurde zuerst von *M. P. Oparina*⁸ aus dem Anilid der α -Pyridyl-essigsäure, das bei der *Beckmannschen* Umlagerung des α -Phenacylpyridinoxims erhalten wurde, hergestellt. Da uns die Originalarbeit nicht zugänglich war und eine genaue Darstellungsvorschrift in der Literatur auch sonst nicht aufgefunden wurde, mußte eine eigene Vorschrift ausgearbeitet werden, die hier angegeben sei.

3 g α -Phenacylpyridinoxim (Schmp. 118°)⁹ wurden in 500 ccm abs. Äther gelöst und unter Schütteln allmählich mit 3 g PCl_5 versetzt. Dann wurde noch 3 Stunden maschinell geschüttelt. Es schied sich ein flockiger, schwach gelber Niederschlag aus. Nun wurde unter Kühlung mit Wasser versetzt und mit K_2CO_3 vorsichtig schwach alkalisch gemacht. Zu schnelles Neutralisieren, verbunden mit starker Wärmeentwicklung, führt ebenfalls wie die Verwendung größerer Mengen PCl_5 als oben angegeben, zur Bildung von schmierigen Verunreinigungen und Nebenprodukten. Das Anilid wurde durch mehrmaliges Ausschütteln mit Äther der Lösung entzogen. Nach Abdestillieren des Äthers hinterblieben noch etwas gelbe Kristalle, die durch Umlösen aus Benzol gereinigt wurden. Das reine Anilid der α -Pyridyl-essigsäure stellte farblose Kristalle vor, die bei 134° schmolzen. Ausbeute an Rohprodukt 90% d. Th.

2,5 g getrocknetes Anilid wurden in 60 ccm abs. Alkohol (Methyl- bzw. Äthylalkohol) gelöst und durch Einleiten von HCl-Gas in üblicher Weise umgeestert. Zur Vollendung der Reaktion wurde noch 3 Stunden gekocht, dann der Alkohol im Vakuum abdestilliert. Aus dem zurückbleibenden Chlorhydrat wurde in üblicher Weise der Ester in Freiheit gesetzt. Der Methyl- bzw. Äthylester der α -Pyridyl-essigsäure gingen als schwach grünlichgelb gefärbte Flüssigkeiten bei 120 bis 130° im Wasserstrahlvakuum über und gaben kristallisierte Pikrate. Der Schmp. des Pikrates des Methylesters lag bei 140 bis 141°, der des Äthylesters bei

⁸ Chem. Zbl. 1935 I, 2536 (Chem. pharmaz. Ind. (russ.: Chimiko-pharmazewtitscheskaja Promyschlennost) 1934, Nr. 4, 12). Siehe auch Chem. Zbl. 1935 II, 3240.

⁹ *G. Scheuing* und *L. Winterhalder*, Liebigs Ann. Chem. 473, 126 (1929).

136 bis 137°. Die Ausbeuten betragen 80 bis 85% der aus dem Anilid berechneten Menge.

Kondensation des α -Pyridylessigsäureesters mit Orthoameisensäure-äthylester: Die Kondensation wurde nach der von Clemo und Mitarbeitern gegebenen Vorschrift¹ durchgeführt. 1,6 g α -Pyridylessigsäureäthylester wurden mit 1,5 g Orthoameisensäureäthylester in 2,1 ccm Essigsäureanhydrid 2 Stunden (Metallbad) erhitzt. Nach dem Erhitzen wurde aus der dunkelroten Lösung sofort das Essigsäureanhydrid und der gebildete Essigester im Vakuum abdestilliert und der Rückstand einer fraktionierten Destillation im Hochvakuum unterzogen. Bei 0,1 Torr ging bei 90° (Luftbad) zuerst etwas α -Pyridylessigsäureester über, bei 140° destillierte eine gelbe Flüssigkeit, das Kondensationsprodukt II destillierte erst bei 220 bis 240° Luftbadtemperatur über und erstarrte sofort. Die Lösungen von II zeigten stark grünlichblaue, die verdünnten Lösungen blaue Fluoreszenz. Es kristallisierte aus Petroläther in gelben Prismen, die bei 126° schmolzen. Das Pikrat, aus viel Alkohol umgelöst, schmolz bei 216°.

Die Kondensation mit dem Methylester der Pyridylessigsäure verlief im wesentlichen in gleicher Weise wie die mit dem Äthylester. Der Methylester der Verbindung II zeigte den Schmp. von 170 bis 171°, das Pikrat schmolz bei 242 bis 243°. Ausbeute ist 65%, bezogen auf Pyridylessigsäureester.

Darstellung des 10,17-Dioxosparteins (XIII).

(Verfahren 1: II \rightarrow III \rightarrow XII \rightarrow XIII).

Hydrierung von II und Verseifung von III zur Aminosäure XII: 0,649 g des Kondensationsprodukts wurden in 20 ccm 2%iger Salzsäure mit Pt (aus 0,3 g PtO₂) als Katalysator hydriert. Die zuerst bräunlichgelbe Farbe der Lösung wurde nach einer 3 bis 4 Doppelbindungen entsprechenden Wasserstoffaufnahme farblos. In einigen Stunden wurden bei Zimmertemperatur 370 ccm H₂ aufgenommen, während für 7 Doppelbindungen ein Verbrauch von 369 ccm berechnet werden konnte. Die Hydrierung kam nun vollständig zum Stillstand, auch nach 48stündigem Weiterschütteln war keine Wasserstoffaufnahme mehr festzustellen.

Nach Abfiltrieren des Katalysators wurde die salzsaure Lösung eingedampft und der Ester (III) durch 5ständiges Kochen mit 2n-HCl völlig verseift. Der Eindampfrückstand (Chlorhydrat der Aminosäure XII) erstarrte beim Trocknen im Exsikkator zu einer amorphen, etwas hygroskopischen Masse (0,69 g).

Zur Umwandlung des Chlorhydrats in die freie Aminosäure wurden 0,69 g Chlorhydrat mit frisch gefälltem Ag₂CO₃ am Wasserbad digeriert, dann abfiltriert und in die Lösung H₂S eingeleitet. Nach Abfiltrieren des

geringen Niederschlags wurde die Lösung eingedampft. Es hinterblieben 0,61 g Aminosäure als feste weiße Substanz.

Ringschluß zum Dioxosparteïn: Die Aminosäure wurde im Vakuum von 0,1 Torr erhitzt. Bei 170° Luftbadtemperatur trat Wasserabspaltung ein und es destillierte langsam ein sehr viskoses, schwach gefärbtes Öl über. Die Destillation war bei 190° beendet. Das gebildete 10,17-Dioxosparteïn (XIII) wurde zwecks Reinigung nochmals destilliert. Es ging dann im Hochvakuum einheitlich bei 170° (Luftbad) über. Ausbeute: 0,49 g.

$C_{15}H_{22}O_2N_2$ Ber. C 68,67, H 8,45 Gef. C 68,40, H 8,62.

Verfahren 2: II → III → XIII.

Katalytische Hydrierung von II zu III. 0,123 g Kondensationsprodukt wurden in 15 ccm Eisessig mit Pt (aus 0,06 g PtO_2) hydriert. Die H_2 -Aufnahme erfolgte anfangs sehr rasch. Bei Zimmertemperatur wurden in 30 Stunden 75,1 ccm Wasserstoff aufgenommen (für 7 Doppelbindungen ber.: 75,45 ccm). Damit kam die Hydrierung völlig zum Stillstand. Die farblose Lösung wurde vom Katalysator abfiltriert und die Essigsäure am Wasserbad im Wasserstrahlvakuum abgedampft. Zurück blieb ein fast farbloses Öl (III).

Ringschluß zu 10,17-Dioxosparteïn (XIII). Das Öl (III) wurde 20 Minuten im Metallbad auf 200° unter vermindertem Druck erhitzt. Anschließend im Hochvakuum (0,01 Torr) destilliert, ging bei 170° ein schwach gefärbtes Öl über (XIII). Ausbeute: 0,09 g.

Katalytische Hydrierung des Dioxosparteïns zum d,l-Oxysparteïn.

Die Hydrierung wurde in 5%iger HCl durchgeführt, da sich das 10,17-Dioxosparteïn in verdünnter HCl nur schlecht löst. 0,49 g der Verbindung XIII wurden mit Pt (aus 0,25 g PtO_2) in 15 ccm 5%iger HCl bei einer Temperatur von 32° hydriert. Die Wasserstoffaufnahme erfolgte rasch und kam nach Verbrauch von 89 ccm (theor. Verbrauch für die Reduktion einer CO-Gruppe zur CH_2 -Gruppe 92 ccm) zum Stillstand. Auch bei längerem Schütteln (durch 48 Stunden) konnte keine weitere Wasserstoffaufnahme erzielt werden.

Nach Abfiltrieren des Katalysators wurde die Lösung stark alkalisch gemacht und mit Äther extrahiert. Der Ätherrückstand begann sofort zu kristallisieren und wurde durch Hochvakuumdestillation (165° Luftbadtemperatur) und Umlösen aus Petroläther völlig gereinigt. Die Verbindung schmolz dann bei 112° und zeigte sich nach Mischschmp. mit dem aus gleichen Teilen d- und l-Oxysparteïn hergestellten Racemat identisch. Die Ausbeute an reinem d,l-Oxysparteïn betrug 0,40 g.

7-(α -Pyridyl)-8-oxo-ps-chinolizin-(8) (XV).

16 mg Methylester der Verbindung II wurden mit 2n-HCl 4 Stunden lang gekocht. Nach dem Erkalten wurde mit Na_2CO_3 neutralisiert und mit etwas KOH alkalisch gemacht. Hierbei schied sich ein hellgelber flockiger Niederschlag aus, der durch dreimaliges Ausschütteln mit Äther der wäßrigen Lösung entzogen wurde. Die gelbe Ätherlösung, die stark fluoreszierte, wurde nach Trocknen über Na_2SO_4 eingedampft. Es hinterblieb ein gelbes Öl, das bald zu gelben Kristallen erstarrte. Zwecks weiterer Reinigung wurde im Ölvakuum destilliert. Bei 150 bis 160° (Luftbad) ging ein gelbes Öl über, das sofort kristallisierte. Aus Petroläther umgelöst: Schmp. 111 bis 112°.

$\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{ON}_2$ Ber. C 75,67, H 4,53 Gef. C 75,72, H 4,59.