

Die Konstitution des Aphyllins.

Von

F. Galinovsky und E. Jarisch.

Aus dem II. Chemischen Laboratorium der Universität Wien.

(Eingelangt am 29. Nov. 1952. Vorgelegt in der Sitzung am 11. Dez. 1952.)

Die Konstitution des Aphyllins wird durch einen übersichtlich verlaufenden Abbau im Sinne der Formel II sichergestellt.

Aus der hochsiedenden Alkaloidfraktion von *Anabasis aphylla* L., einer in Mittelasien verbreiteten Pflanze, wurden von *Orechoff* und *Menschikoff*¹ zwei Alkaloide, das Aphyllidin und Aphyllin, in größerer Menge isoliert und näher untersucht. Das kristallisierte ungesättigte Aphyllidin lieferte bei der katalytischen Hydrierung ein Dihydroprodukt, das mit Aphyllin (C₁₅H₂₄ON₂) identisch war². Bei der elektrolytischen Reduktion wurde *d*-Sparteïn (I) erhalten³, womit der Beweis erbracht war, daß beide Basen konstitutionell der Sparteïngruppe angehören. Für das O-Atom war nach allen Eigenschaften die Bindung in einer Lactamgruppe wahrscheinlich, die auch mit Salzsäure leicht unter Bildung der Aminosäure aufgespalten werden konnte. Nach diesen Ergebnissen war im Aphyllin nur mehr die Stellung der CO-Gruppe im Vierringsystem des Sparteïns festzulegen. Mit dieser Frage hat sich *Orechoff*³ in seiner letzten Arbeit über die beiden Alkaloide befaßt und ohne weitere experimentelle Beweise auf Grund von Erwägungen theoretischer Natur, auf die später noch näher eingegangen wird, dem Aphyllin die Formel II zuerteilt.

Späth, *Galinovsky* und *Mayer*⁴ haben dann die Chromatographie zur Trennung der beiden Alkaloide herangezogen und die Darstellung

¹ *A. Orechoff* und *G. Menschikoff*, Ber. dtsh. Chem. Ges. **65**, 234 (1932).

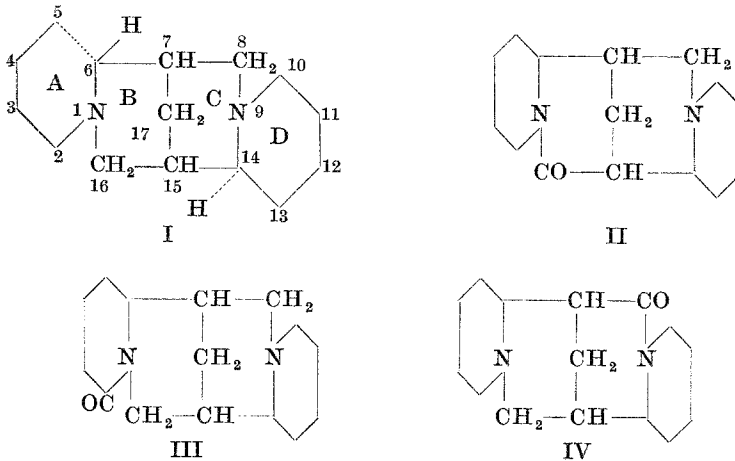
² *A. Orechoff* und *S. Norkina*, Ber. dtsh. chem. Ges. **67**, 1845 (1934).

³ *A. Orechoff*, J. Gen. Chem. U. S. S. R. **7**, 2048 (1937).

⁴ *E. Späth*, *F. Galinovsky* und *M. Mayer*, Ber. dtsh. chem. Ges. **75**, 805 (1942).

der reinen Verbindungen dadurch vereinfacht. Die durch Aufspaltung des Aphyllins erhaltene Aphyllinsäure konnte in kristallisierte Esterhydrate übergeführt werden. In einer weiteren Arbeit⁵ wurde bei der durchgreifenden katalytischen Reduktion von Aphyllin und Aphyllidin neben dem als Hauptprodukt entstehenden *d*-Sparteïn eine kristallisierte Verbindung vom Schmp. 154° und der Molekularformel C₁₅H₂₈ON₂ erhalten.

Was nun die Lage der Lactamgruppe im Aphyllin anlangt, so hat *Orechhoff* in der schon erwähnten Arbeit³ aus folgendem Grund die CO-Gruppe in einem Innenring gemäß Formel II angenommen. Wenn das Aphyllin die Struktur III hätte, so wäre es, da es vom Lupanin, das die Konstitution III besitzt, verschieden ist, stereoisomer mit diesem Alkaloid. Wegen der großen Verschiedenheit der Eigenschaften von Lupanin und Aphyllin hielt er dies für wenig wahrscheinlich und zog daher die Formel II für das Aphyllin vor.



Dabei wurde aber die Tatsache nicht erwähnt und beachtet, daß es noch ein drittes sich vom Sparteïn ableitendes Lactam gibt, nämlich das Oxosparteïn⁶, das in der Natur nicht aufgefunden wurde, aus Sparteïn aber durch milde Oxydation dargestellt werden kann. Für das Oxosparteïn ist die Formel IV durch Synthese⁷ und seine Bildung bei der katalytischen Hydrierung⁵ des Anagyramids (Oxoanagyris)⁸ festgestellt. Wenn nun das Aphyllin die Formel II besitzt, ist es stereo-

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

⁶ Die Verbindung wurde in der Literatur immer als *Oxysparteïn* bezeichnet, enthält aber eine Lactamgruppe und ist daher ein *Oxosparteïn*.

⁷ G. R. Clemon, W. Morgan und R. Raper, J. Chem. Soc. London **1936**, 1025. — F. Galinovsky und G. Kainz, Mh. Chem. **77**, 137 (1947).

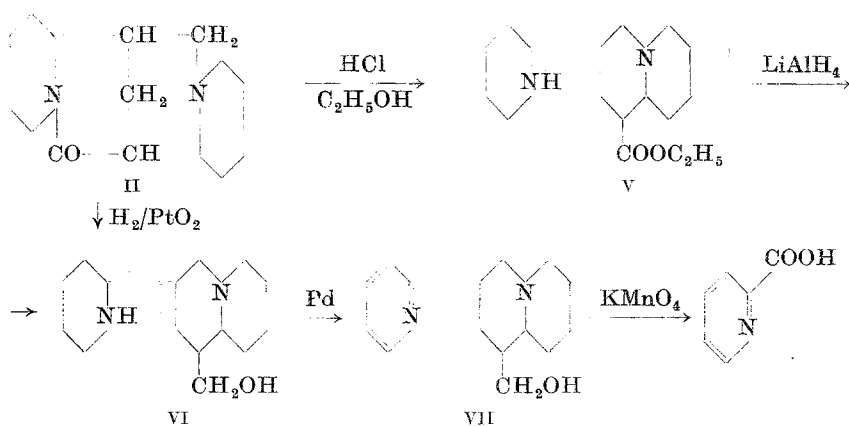
⁸ H. R. Ing, J. Chem. Soc. London **1933**, 504.

isomer mit Oxosparteïn. So groß auch die Unterschiede zwischen Lupanin und Aphyllin sein mögen, die zwischen Oxosparteïn und Aphyllin erscheinen keineswegs geringer. Lupanin läßt sich nicht nach *Hofmann* abbauen, während beim Aphyllin und Aphyllidin der Abbau normal erfolgt. Lupanin ist weit schwerer mit Säuren aufzuspalten als Aphyllin, hat aber mit diesem die leichtere Reduzierbarkeit zu Sparteïn gemeinsam. Beim Oxosparteïn verläuft der *Hofmannsche* Abbau analog wie beim Aphyllin, dagegen verhalten sich die beiden Verbindungen bei der Aufspaltung und Hydrierung ganz verschieden. Oxosparteïn wird katalytisch (mit PtO_2 nach *Adams*) unter Normalbedingungen nicht zum Sparteïn reduziert, während diese Reduktion beim Aphyllin glatt erfolgt. Auf Grund dieser Verschiedenheiten der Eigenschaften und Reaktionsweisen von Aphyllin und Lupanin einerseits und von Aphyllin und Oxosparteïn andererseits könnte das Aphyllin ebensogut wie mit Oxosparteïn auch mit Lupanin stereoisomer sein und die CO-Gruppe im Ring D aufweisen. Eine solche Stereoisomerie ist, wie schon früher ausgeführt wurde⁹, aber überhaupt nur dann möglich, wenn im Sparteïn die beiden H-Atome an C_6 und C_{14} (siehe Formel I) in cis-trans-Stellung zur Methylenbrücke zwischen C_7 und C_{15} stehen. Aus der Tatsache der Existenz von drei sich von Sparteïn ableitenden Lactamen ergibt sich also auf jeden Fall, ob die CO-Gruppe des Aphyllins im Ring B oder im Ring D liegt, für das Sparteïn ein Raummodell gemäß Formel I. Ein strenger Beweis für die Lage der Lactamgruppe des Aphyllins war aber, wie auch aus den Ausführungen von *Orechoff* selbst hervorgeht³, noch zu erbringen.

Zur endgültigen Bestimmung der Stellung der CO-Gruppe im Aphyllin wurde von der Überlegung ausgegangen, daß bei Vorliegen der Konstitution II bei Öffnung des Ringes B der Ring A als in α -Stellung substituierter Piperidinring vorliegen muß, der sich schon unter milden Bedingungen zu einem Pyridinring dehydrieren lassen sollte. Die Oxydation dieser Verbindung würde dann Picolinsäure ergeben. Wenn dagegen das Aphyllin dem Lupanin strukturell gleich wäre, würde man bei der Aufspaltung des Außenringes das tricyclische Gerüst des hydrierten Cytisins, das noch eine Seitenkette in α -Stellung zum sekundären Stickstoff enthält, erhalten. Eine Dehydrierung dieses Stoffes mit Pd-Mohr unter milden Bedingungen (180°) wäre unmöglich, unter schärferen Bedingungen wäre höchstens eine Umlagerung zu erwarten.

Ein zur Dehydrierung geeignetes Produkt schien nun die schon eingangs erwähnte kristallisierte Verbindung zu sein, die von *Galinovskiy* und *Stern*⁵ bei der Hydrierung des Aphyllidins und Aphyllins mit PtO_2

⁹ *J. N. Leonard* und *R. E. Beyler*, *J. Amer. Chem. Soc.* **70**, 2298 (1948). — *F. Galinovskiy*, Lupinen-Alkaloide und verwandte Verbindungen, Fortschritte d. Chemie organ. Naturstoffe, Bd. 8, S. 258—260 u. 268. Dort auch alle weiteren Literaturangaben.



als Katalysator als Nebenprodukt erhalten worden war. Diese Base, die 4 H-Atome mehr als das Aphyllin enthält, besitzt nach der *Zerewitinoff*-Bestimmung 2 aktive H-Atome. Es lag nahe anzunehmen, daß es sich dabei um den Alkohol VI handelt, dessen Entstehung so erklärt werden kann, daß bei der Hydrierung des Aphyllins die CO-Gruppe teilweise zur CHO-Gruppe reduziert wird, worauf sich das Carbinolamin zum Aminoaldehyd umlagert, der weiter zum Aminoalkohol reduziert wird. In dieser Weise verlaufende Reduktionen von Lactamen sind bereits beobachtet worden¹⁰. Eine Verbindung von der Formel VI mußte nun auch aus dem Aphyllinsäureester V (immer bei Annahme der Struktur II für das Aphyllin) bei der Reduktion mit LiAlH_4 entstehen. Bei der Reduktion des aus Aphyllin hergestellten Aphyllinsäure-äthylesters⁴ mit LiAlH_4 wurde tatsächlich in guter Ausbeute eine kristallisierte Verbindung vom Schmp. 154° erhalten, die mit dem Hydrierungsprodukt von Aphyllin identisch war. Dieser Aminoalkohol wurde nun mit Pd-Mohr bei 180 bis 200° dehydriert und als Hauptprodukt eine Verbindung erhalten, die kristallisierte, bei 136° schmolz und nach der Analyse die Zusammensetzung $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{ON}_2$ hatte, also 6 H-Atome weniger als das Ausgangsmaterial besaß. Bei der Oxydation der Verbindung mit KMnO_4 wurde glatt Picolinsäure erhalten. Damit ist für das Dehydrierungsprodukt die Struktur VII, für den Aminoalkohol die Formel VI und für das Aphyllin schließlich die Formel II eindeutig bewiesen.

Als letzte Frage wäre noch die der Konfiguration des Aphyllins zu erwähnen. Vor kurzem haben sich *Marion* und *Leonard*¹¹ auf Grund von Modellbetrachtungen und theoretischen Überlegungen mit der Stereochemie der Lupinenalkaloide mit 15 C-Atomen befaßt und unter anderem

¹⁰ A. Stoll und J. Rutschmann, *Helv. Chim. Acta* **34**, 382 (1951). — A. Stoll, A. Hofmann und Th. Petrzilka, *ibid.* **34**, 1559 (1951).

¹¹ L. Marion und N. J. Leonard, *Canad. J. Chem.* **29**, 355 (1951).

dem Lupanin eine Konfiguration zuerteilt, in der das H-Atom an C₆ in cis- und das an C₁₄ in trans-Stellung zur Methylenbrücke stehen. Bei Stichhaltigkeit dieser Überlegungen hätte dann das Aphyllin eine gleiche Anordnung an C₆ und C₁₄. Wir wollen diese Frage und die anderen mit der auffälligen Verschiedenheit vieler Eigenschaften der stereoisomeren Basen Aphyllin und Oxosparteïn zusammenhängenden Probleme sterischer Natur aber in einer weiteren Arbeit, die sich mit der Konstitution des Aphyllidins beschäftigen wird, eingehender erörtern.

Experimenteller Teil.

Darstellung des Aminoalkohols VI aus Aphyllin.

1. *Katalytische Hydrierung von Aphyllin (Aphyllidin)*: Die bei der Hydrierung von Aphyllin und Aphyllidin mit PtO₂ nach Adams als Katalysator in salzsaurer Lösung neben *d*-Sparteïn in 25%iger Ausbeute erhaltene kristallisierte Verbindung vom Schmp. 154° und der Molekularformel C₁₅H₂₃ON₂⁵ ergab bei der Zerewitinoff-Bestimmung bei Zimmertemp. 0,77% aktiven Wasserstoff; dieser Wert entspricht 1,94 aktiven H-Atomen.

2. *Reduktion des Aphyllinsäure-äthylesters (V) mit LiAlH₄*: Der Äthylester wurde durch Aufspaltung des Aphyllins (II) mit verd. HCl und Verestern der erhaltenen Aphyllinsäure mit alkohol. HCl, wie früher beschrieben⁴, erhalten. 0,49 g des über P₂O₅ aufbewahrten Esters wurden in 30 ml absol. Äther gelöst und zu einer Lösung von 0,22 g LiAlH₄ (72%ig) in 20 ml absol. Äther unter Schütteln zutropfen gelassen. Es fiel unter H₂-Entwicklung ein Niederschlag aus und die Lösung färbte sich gelborange. Nach Zutropfen der Esterlösung wurde noch 2 Stdn. am Rückfluß erhitzt. Nun wurde mit Eiswasser zersetzt, die Lösung mit KOH stark alkalisch gemacht und mit Äther erschöpfend extrahiert. Nach dem Abdampfen des Äthers blieben 0,44 g zur Hauptsache kristallisierte Substanz zurück. Sie wurde mit heißem Aceton aufgenommen, wobei 0,38 g in Lösung gingen, während der Rest verharzt und in Aceton unlöslich war. Die Acetonlösung wurde eingengt, mit Äther versetzt und auskristallisieren gelassen. 0,23 g weiße, verfilzte Nadeln vom Schmp. 152° wurden erhalten. Die Mutterlauge wurde eingedampft und der Rückstand bei 1 Torr destilliert. Bei 120 bis 140° Luftbadtemp. kam ein geringer Vorlauf (0,03 g), zwischen 140 bis 160° destillierte ein zähes Öl, welches bald erstarrte. Diese Fraktion, 0,11 g, wurde wieder aus Aceton-Äther umgelöst: 0,09 g, Schmp. 152°. Insgesamt betrug die Ausbeute an kristallisiertem Alkohol VI 0,32 g, was 76% d. Th. entspricht. Durch nochmaliges Umlösen stieg der Schmp. auf 154°, der Mischschmp. mit der durch katalytische Hydrierung des Aphyllins erhaltenen Verbindung vom gleichen Schmp. ergab keine Depression.

C₁₅H₂₃ON₂. Ber. C 71,36, H 11,19. Gef. C 71,65, H 11,17.

Dehydrierung von VI mit Pd-Mohr.

0,14 g des Aminoalkohols VI wurden mit 0,07 g Pd-Mohr fein verrieben und in einem kleinen Kugelrohr im Metallbad zuerst auf 180° erhitzt. Während der ersten 10 Min. war eine lebhafte Reaktion (H₂-Entwicklung) zu beobachten, auch trat deutlich basischer Geruch auf. Es wurde dann 1 Std. auf 190° erhitzt, erkalten gelassen, etwas hinaufsublimierte Substanz mit Aceton hinuntergespült und anschließend nach der Entfernung des Acetons

noch weitere 20 Min. auf 190 bis 200° erhitzt. Das Reaktionsprodukt wurde nun bei 1 Torr fraktioniert. Ein geringer Vorlauf (0,02 g) ging im Luftbad bei 120 bis 130°, die 2. Fraktion (0,04 g) als bewegliches Öl bei 130 bis 150° über, die 3. Fraktion (0,05 g) destillierte als gelblich gefärbtes zähes Öl bei 170 bis 200°. Etwas höhermolekulare Substanz blieb beim Pd zurück.

Die 2. Fraktion, die nicht weiter untersucht wurde, könnte nach dem Sdp. und den anderen beobachteten Eigenschaften die sauerstofffreie Base, die statt der CH₂OH-Gruppe eine CH₃-Gruppe enthält, darstellen. Die 3. und Hauptfraktion kristallisierte beim Stehenlassen mit Äther und schmolz nach dem Umlösen aus wenig Aceton-Äther bei 136°. Nach den Eigenschaften und der Analyse handelt es sich um das Dehydrierungsprodukt VII.

C₁₅H₂₂ON₂. Ber. C 73,13, H 9,00. Gef. C 72,88, H 8,98.

Oxydation von VII mit KMnO₄.

43 mg des Dehydroproduktes VII wurden in 7 ml Wasser und 0,7 ml 2n H₂SO₄ gelöst und eine 1%ige KMnO₄-Lösung in Portionen zu 2 ml zugesetzt. Anfangs erfolgte die Entfärbung rasch. Nach Zugabe von 20 ml der Oxydationslösung wurde, um raschere Oxydation zu erzielen, am Wasserbad gelinde erwärmt. Nach Verbrauch von 38 ml KMnO₄-Lösung wurde immer je 1 ml zugesetzt und die Oxydation beendet, als zur Entfärbung 45 Min. gebraucht wurden. Der Gesamtverbrauch betrug dann 43 ml KMnO₄-Lösung. Nun wurde vom ausgeschiedenen Braunstein abfiltriert, mit heißem Wasser gewaschen, die Lösung mit Salzsäure angesäuert und im Vak. eingedampft. Der Rückstand wurde mit etwas Wasser aufgenommen, mit einigen Tropfen Ammoniak versetzt und mit einer heißen CaCl₂-Lösung die Oxalsäure gefällt. Nach dem Abfiltrieren des Niederschlages wurde die angesäuerte Lösung wieder im Vak. eingengt, mit konz. HCl stark sauer gemacht und im Extraktor 45 Stdn. mit Äther extrahiert, um die bei der Oxydation entstandene Bernsteinsäure zu entfernen. Dann wurde die wäßr. Lösung im Vak. auf ein kleines Volumen gebracht, genau kongosauer gemacht und erneut im Extraktor 2 Tage mit Äther ausgezogen. Der kristalline Ätherrückstand sublimierte im Ölvak. zum größten Teil bei 100 bis 110° Luftbadtemp. Die übergegangenen Kristalle schmolzen bei 138°, der Mischschmp. mit Picolinsäure lag bei der gleichen Temperatur.

Die Analysen wurden von Herrn Dr. G. Kainz im Mikrolaboratorium des II. Chemischen Institutes ausgeführt.