

Über das Spartein-N-oxyd und seine thermische Zersetzung. Eine neue Methode zur Darstellung von α -Isospartein

Von

F. Galinovsky und W. Fischer

Aus dem II. Chemischen Institut der Universität Wien

(Eingelangt am 10. Juli 1956)

Spartein-N-oxyd zerfällt bei der Thermolyse im Vakuum in ein Gemisch von zwei ungesättigten Verbindungen, die bei der katalytischen Hydrierung Spartein und α -Isospartein ergeben. Die letztere Verbindung kann so präparativ am einfachsten dargestellt werden. Die Konstitution des Spartein-N-oxyds entspricht nach diesen Umsetzungen der Formel I. Aus dem Oxospartein-N-oxyd, das bei der Thermolyse eine analoge Zersetzung erleidet, erhält man erwartungsgemäß nur Oxospartein.

Bei der Einwirkung von Wasserstoffsperoxyd auf Spartein erhielt als erster *Ahrens*¹ eine kristallisierte Verbindung, die er nach dem Analysenergebnis als Dioxyspartein bezeichnete. *Wackernagel* und *Wolffenstein*² nahmen auf Grund der Eigenschaften der Verbindung, besonders ihrer leichten Reduzierbarkeit zu Spartein an, daß es sich um ein Di-N-oxyd des Alkaloids handelte. *M.* und *M. Polonovski*³ untersuchten die Substanz genauer und bewiesen, daß sie ein Hydrat eines Mono-N-oxyds des Sparteins vorstellt. Als Schmp. der aus Äther umgelösten Verbindung wurde 129° angegeben.

Beim Erhitzen von Spartein-N-oxyd bei 0,02 Torr erhielten wir nun, nachdem es sich bei 130 bis 140° stürmisch zersetzt hatte, bei der anschließenden Destillation eine bei nur wenig höherer Temperatur als Spartein übergehende Flüssigkeit, die aber ungesättigten Charakter hatte

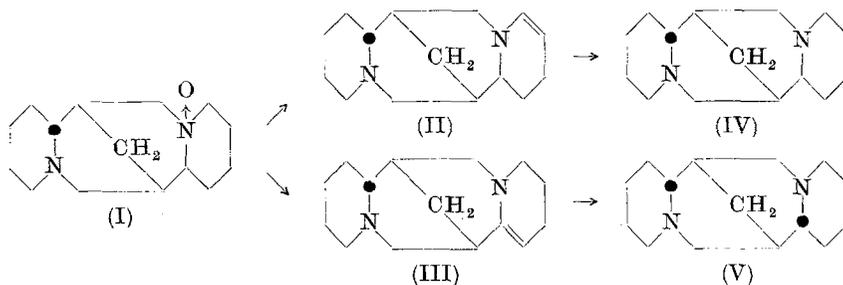
¹ *F. Ahrens*, Ber. dtsch. chem. Ges. **20**, 2218 (1887); **25**, 3609 (1892); **26**, 3035 (1893); **30**, 195 (1897).

² *R. Wackernagel* und *R. Wolffenstein*, Ber. dtsch. chem. Ges. **37**, 3238 (1904).

³ Bull. soc. chim. France (5), **3**, 891 (1936).

und im Vakuum stabil war, sich aber an der Luft unter Braunfärbung rasch veränderte. Wir bemühten uns um die Aufklärung dieser Reaktion, um so mehr, als sie möglicherweise Rückschlüsse auf die Konstitution des N-Oxyds gestatten konnte. Nach der vor kurzem erfolgten Aufklärung des genauen räumlichen Baus des Sparteins⁴ war die Frage von Interesse, ob der Sauerstoff in dem nach den Literaturangaben einheitlich erscheinenden N-Oxyd an das Stickstoffatom des cis- oder trans-Norlupinan(Chinolizidin)-Ringes gebunden ist.

Zuerst wurde das Spartein-N-oxyd nochmals genau untersucht. Es wurde in üblicher Weise aus Spartein und Wasserstoffsuperoxyd hergestellt³. Die nach der Zersetzung des überschüssigen H_2O_2 mit Pd erhaltene Lösung hinterließ nach vorsichtigem Einengen im Vak. einen kristallisierten Rückstand, der gewichtsmäßig einem Monohydrat des Spartein-N-oxyds entsprach. Das durch Umlösen mit absol. Äther daraus gewonnene vakuumtrockene Produkt vom Schmp. 133° war nach der Analyse und dem Gewichtsverlust beim Erhitzen auf 90° (im Vak. über Phosphorpentoxyd) ebenfalls ein Monohydrat. Diese durch Umlösen gereinigte Verbindung gab ein gut kristallisierendes Dipikrat, das konstant bei 140° schmolz. Aus dem Dipikrat wurde das N-Oxyd-chlorhydrat hergestellt und mit Silberoxyd in das Aminoxyd zurückverwandelt, das nach allen Eigenschaften mit dem oben erhaltenen Spartein-N-oxyd identisch war. Nach diesem Ergebnis liegt kein Grund vor, an der Einheitlichkeit des aus Äther umgelösten Spartein-N-oxyd-hydrats zu zweifeln.

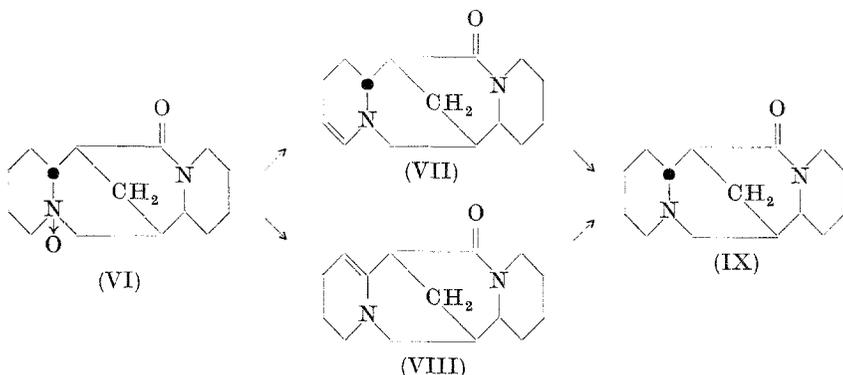


Das bei der schon vorhin beschriebenen Thermolyse des Spartein-N-oxyd-hydrats erhaltene Destillat wurde nun in saurer Lösung, die sich gegen Luftsauerstoff ziemlich stabil erwies, katalytisch hydriert, wobei 1 Mol Wasserstoff aufgenommen wurde. Das Hydrierungsprodukt kristallisierte schon teilweise bei der Destillation; durch Umlösen aus Aceton wurde daraus eine Substanz erhalten, die nach den Schmp. und Mischschmp. der wasserfreien Verbindung (61°), des Hydrats (105°) und des Dipikrats (221°) mit α -Isosparteine (V) identisch war. Mit Hilfe

⁴ F. Galinovsky, P. Knoth und W. Fischer, Mh. Chem. 86, 1014 (1955).

chromatographischer Trennung⁵ konnte als zweites Hydrierungsprodukt Spartein (IV) nachgewiesen werden. Durch die Bestimmung der spezifischen Drehung des Basengemisches ließ sich das Mengenverhältnis α -Isospartein : Spartein genau bestimmen. Es ergab sich aus mehreren Versuchen, daß die Mengen α -Isospartein und Spartein fast gleich sind, das entspricht, auf das eingesetzte Spartein-N-oxyd-hydrat bezogen, einer Ausbeute an α -Isospartein von etwa 30%. Auch mit dem über das Dipikrat gereinigten Aminoxyd wurden die beiden Basen in gleicher Weise und mit den gleichen Ausbeuten erhalten. Die angegebene Methode stellt von allen Darstellungsweisen⁶ des α -Isosparteins aus Spartein wohl die für präparative Zwecke am besten geeignete dar.

Diese Ergebnisse lassen für das Spartein-N-oxyd die Konstitution I annehmen, bei welcher das Sauerstoffatom an den Stickstoff des cis-Norlupinanringes gebunden ist. Bei der Zersetzung des N-Oxyds entstehen dann durch Wasserabspaltung die beiden Dehydrosparteine II und III. II kann bei der Hydrierung nur in Spartein übergehen, III dagegen gibt α -Isospartein, da das H-Atom des neu entstandenen asymmetrischen C-Atoms immer in cis-Stellung zur Methylenbrücke steht⁷. Wenn das O-Atom des N-Oxyds am N-Atom des trans-Norlupinanringes stehen würde, könnte bei der Hydrierung der entstehenden Dehydrosparteine nur Spartein gebildet werden. Die Richtigkeit dieser Annahme ließ sich beim N-Oxyd des 8-Oxosparteins⁸, für das die erwähnte Voraussetzung zutrifft (Formel VI), experimentell überprüfen und beweisen. Bei der Thermolyse dieses N-Oxyds bei 180° und nachfolgender Hydrierung der beiden möglichen Dehydroverbindungen VII und VIII wurde nur Oxospartein (IX) erhalten.



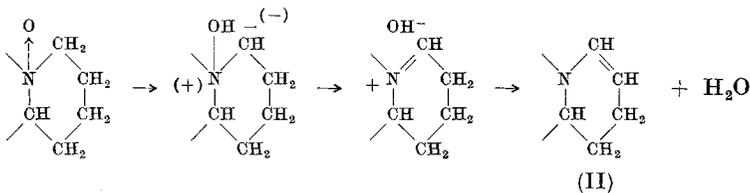
⁵ N. J. Leonard und R. E. Beyler, J. Amer. Chem. Soc. **72**, 1316 (1950).

⁶ K. Winterfeld und C. Rauch, Arch. Pharmaz. **272**, 273 (1934), und Anm. 4.

⁷ Siehe Anm. 4, dort weitere Literaturangaben.

⁸ C. Schöpf und W. Braun, Ann. Chem. **465**, 138 (1928).

Für den Mechanismus dieser unseres Wissens noch nicht beschriebenen, neuartigen Zersetzungsreaktion von N-Oxyden kann vorläufig folgendes, am Beispiel der Bildung des aus dem Spartein-N-oxyd entstehenden Dehydrosparteins II erläutertes Schema angenommen werden:



Nach der Beibringung von weiterem experimentellen Material sollen diese Vorstellungen noch näher präzisiert werden.

Experimenteller Teil

Sparteine-N-oxyd

16 g frisch destilliertes (—)-Sparteine wurden mit 100 ml 5%igem Wasserstoffsperoxyd 20 Stdn. maschinell geschüttelt, dann wurde die nun fast klare Lösung unter häufigem Schütteln noch 3 Tage lang gelassen. Das überschüssige H_2O_2 wurde mit Pd-Mohr zersetzt, die Lösung nach dem Abfiltrieren des Pd zuerst im Vak. bei milder Temp. eingeengt und schließlich im Vak.-Exsikkator über H_2SO_4 bei Zimmertemp. zur Trockene gebracht. Das Gewicht des vakuumkonstanten kristallinen Rückstandes (18,1 g) entsprach der Bildung des N-Oxyd-monohydrates.

6 g des Rohproduktes wurden mehrmals mit je 500 ml absol. Äther ausgekocht und das N-Oxyd (jeweils zirka 0,6 g) aus der Ätherlösung auskristallisieren lassen. Schöne Nadeln, die im Vak.-Exsikkator über P_2O_5 zur Gewichtskonstanz gebracht wurden. Der Schmp. lag im Vak.-Röhrchen bei 131 bis 133°, vorher Sintern. An der Luft nimmt die Verbindung rasch Wasser auf und zerfließt. Nach der Analyse stellt die vakuumtrockene Substanz das Monohydrat des Sparteine-N-oxys vor.

$\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{ON}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$. Ber. C 67,12, H 10,52. Gef. C 67,28, H 10,48.

Auch der Gewichtsverlust beim Erhitzen im Vak. entspricht einem Gehalt von 1 Mol H_2O . 0,2525 g N-Oxyd-hydrat verloren bei 7stdg. Erhitzen auf 90°/0,1 Torr 18 mg H_2O (theor. 17 mg). Der Zersp. der wasserfreien, hygroskopischen Verbindung lag bei 158 bis 160°, ab 152° Sintern (Vak.-Röhrchen).

Dipikrat: 6,5 g Sparteine-N-oxyd-hydrat wurden in 75 ml Alkohol gelöst und in der Wärme mit einer Lösung von 13 g Pikrinsäure in 75 ml Alkohol versetzt. Die erhaltenen Kristalle zeigten einen Vak.-Schmp. von 139—141° (ab 134° Sintern), der sich bei vorsichtigem Umlösen aus Alkohol nicht veränderte. Ausbeute 19 g. Den in der Literatur³ angegebenen Schmp. von 150° konnten wir nicht erhalten.

$\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{ON}_2 \cdot \text{H}_2\text{O} \cdot 2 \text{C}_6\text{H}_3\text{O}_7\text{N}_3$. Ber. C 44,63, H 4,72, N 15,42.
Gef. C 45,00, H 4,76, N 15,53.

Thermische Zersetzung des Spartein-N-oxyds

1,5 g Spartein-N-oxyd-hydrat wurden in einem Kugelrohr bei 0,02 Torr im Luftbad erhitzt. Bei 130 bis 140° erfolgte unter Aufschäumen stürmische Zersetzung und Destillation einer hellgelben Flüssigkeit, die, nochmals destilliert, bei 120° übergang (1 g). Die Flüssigkeit färbte sich an der Luft in dünner Schicht rotviolett, sonst braun. Die Verharzung ging an der Oberfläche ziemlich rasch vor sich. Im Vak. war die Substanz stabil, ebenso in saurer Lösung.

Beim Erhitzen des N-Oxyds auf 140° sublimiert es in geringer Menge selbst über, das Zersetzungsprodukt kann durch nochmalige Destillation davon abgetrennt werden. Auch durch Aufnehmen des Destillats in Äther und Ausschütteln des N-Oxyds mit wenig wäßr. Lauge ist eine Trennung möglich.

Hydrierung: 0,92 g des N-oxyd-freien Destillats wurden rasch in verdünnt-salzsäure Lösung übergeführt und mit Pt aus 0,3 g PtO₂ bei Zimmertemp. hydriert. In 2 Stdn. wurden 85 ml H₂ (umger. auf Normalbedingungen, ber. für 1 Doppelbindung 88 ml) aufgenommen. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators wurde die Lösung stark alkalisch gemacht, mit Äther extrahiert und der Ätherrückstand im Kugelrohr bei 110° (Luftbad) und 0,02 Torr destilliert, wobei teilweise Kristallisation eintrat. Die Drehung des Destillats wurde in absol. Äthylalkohol bestimmt: $[\alpha]_D^{20} = -39^\circ$ ($\alpha_D = -1,62^\circ$, $c = 4,15$, 1-dm-Rohr). Aus den bekannten Drehungen des Sparteins ($-16,5^\circ$) und des α -Isosparteins (-60°) ergab sich ein Gehalt an α -Isospartein von 51,7% und an Spartein von 48,3%. Der niedrigste Drehwert, der bei einer Reihe von weiteren Versuchen erhalten wurde, betrug -36° . Der Mittelwert von $-37,5^\circ$ entspricht dann einem Gehalt von 48,3% α -Isospartein. Auf das eingesetzte Spartein-N-oxyd-hydrat bezogen, ergibt sich eine Ausbeute von 29,5%.

Chromatographische Trennung von Spartein und α -Isospartein: Es wurde eine Säule von Aluminiumoxyd (Brockmann) mit den Ausmaßen 1,5 × 12 cm verwendet. 0,35 g des bei der Hydrierung erhaltenen Basengemisches wurden mit 20 ml Petroläther auf die Säule gebracht und zuerst 3mal mit je 50 ml Petroläther (50°) eluiert. Es wurden 0,15 g Spartein erhalten, das nach der Destillation in das Dipikrat übergeführt wurde. Schmp. u. Zers. 207°, keine Depression mit (—)-Spartein-dipikrat. Dann wurde 2mal mit je 50 ml Petroläther-Benzol, 1mal mit Benzol und 1mal mit 50 ml Äther eluiert. Diese Lösungen hinterließen 0,16 g kristallisierte Verbindung, die bei 90° im Ölvak. übergang. Sie schmolz im Vak.-Röhrchen bei 61°, keine Schmp.-Erniedrigung mit wasserfreiem α -Isospartein. Das in Alkohol hergestellte Pikrat zeigte einen Zersp. von 221°, der Mischschmp. mit α -Isosparteindipikrat lag bei der gleichen Temp.

Versuche mit über das Dipikrat gereinigtem Spartein-N-oxyd: 17 g N-Oxyd-dipikrat vom Schmp. 140° wurden mit Salzsäure 1 : 1 digeriert und die Pikrinsäure mit Äther erschöpfend extrahiert. Die salzsäure Lösung wurde im Vak. eingedampft, der Rückstand (7 g) in Wasser aufgenommen und mit frisch gefälltem Silberoxyd (aus 14 g AgNO₃) geschüttelt. Die filtrierte Lösung wurde im Vak. bei niedriger Temp. auf ein kleines Volumen eingengt und im Vak.-Exsikkator über H₂SO₄ weiter entwässert. Die kristalline Substanz wurde in Aceton aufgenommen, vom unlöslichen Rückstand abfiltriert und wieder zur Trockene gebracht. Schmp. des vakuumtrockenen N-Oxyds 132°. Mit diesem Produkt wurde die Thermolyse wie oben beschrieben durchgeführt.

Nach der Hydrierung zeigte das Basengemisch eine spez. Drehung von $-38,5^\circ$, was fast dem gleichen Verhältnis von α -Isospartein : Spartein wie oben entspricht.

Präparative Darstellung von α -Isospartein

Für die präparative Darstellung von α -Isospartein aus Spartein wurde das rohe Spartein-N-oxyl-hydrat verwendet, was auch den Vorteil hat, daß bei der Zersetzung weniger N-Oxyl mitübergibt als bei Verwendung von durch Umlösen aus Äther gereinigtem Produkt. 5 g Hydrat wurden wie beschrieben im Kugelrohr bei 0,1 Torr erhitzt und das bei 140° übergehende Basengemisch im gleichen Kugelrohr anschließend nochmals bei 120° destilliert. Nach Beendigung der Destillation wurde das Kugelrohr mit Stickstoff gefüllt. Die 3,0 g Destillat wurden sofort in 20 ml 1 n HCl gelöst und katalytisch mit 0,5 g PtO_2 bei Zimmertemp. hydriert. H_2 -Aufnahme: Ber. 290 ml, gef. 271 ml (Normalbeding.). Das Platin wurde abfiltriert, die Lösung stark alkalisch gemacht und mit Äther ausgezogen. Der Rückstand ging bei 100 bis $110^\circ/0,02$ Torr über und wurde aus wäßr. Aceton umgelöst. 1,40 g α -Isospartein-hydrat vom Schmp. 105° (ab 100° Sintern) wurden erhalten (30% d. Th., auf das Spartein-N-oxyl-hydrat bezogen). Der Mischschmp. mit der auf andere Weise⁴ hergestellten Verbindung lag bei der gleichen Temp.

Thermische Zersetzung des Oxospartein-N-oxyls

1 g Oxospartein wurde mit 10 ml 5%igem H_2O_2 1 Woche unter häufigem Schütteln stehen gelassen und nach Zerstörung des überschüssigen Oxydationsmittels mit Pd das unveränderte Oxospartein mit Äther extrahiert. Die wäßr. Lösung wurde im Vak., schließlich im Exsikkator über H_2SO_4 zur Trockene gebracht. Der glasartige Rückstand (0,75 g) wurde bei 0,1 Torr im Kugelrohr erhitzt. Bei 180 bis 200° Luftbadtemp. erfolgte eine stürmische Zersetzung und 0,35 g einer Verbindung gingen über, bei nochmaliger Destillation bei 140 bis 150° . Das Destillat war ebenfalls sehr luftempfindlich und wurde sofort in salzsaurer Lösung katalytisch (0,1 g PtO_2) hydriert. Während 3 Stdn. wurden 29 ml H_2 (ber. für 1 Doppelbindung 31 ml, Normalbeding.) aufgenommen. Der Katalysator wurde abfiltriert, die stark alkalisch gemachte Lösung mit Äther erschöpfend extrahiert und der Ätherrückstand bei 0,02 Torr und 140° (Luftbad) destilliert. Er kristallisierte vollkommen durch, zeigte nach einmaligem Umlösen aus Petroläther einen Schmp. von 86° und war nach dem Mischschmp. identisch mit Oxospartein.

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