

Zur Konstitution des Aphyllidins

Von

F. Galinovsky, P. Knoth und E. Jarisch

Aus dem II. Chemischen Institut der Universität Wien

Mit 1 Abbildung

(Eingegangen am 2. Oktober 1956)

Die Lage der Doppelbindung im Aphyllidin (II) wird durch erschöpfende Oxydation mit Chromsäure zu den Aminosäuren, das UV-Absorptionsspektrum und die Hydrolyse des bei der Oxydation mit der berechneten Menge Chromsäure primär entstandenen Oxydationsproduktes (IV) eindeutig festgelegt. Die räumlichen Verhältnisse beim Aphyllidin und seinen Abbauprodukten werden kurz erörtert.

Neben Aphyllin konnten *Orechoff* und *Menschikoff*¹ aus dem höher-siedenden Anteil der Basen von *Anabasis aphylla* L. das gut kristallisierende, ungesättigte Aphyllidin erhalten. Bei der elektrolytischen Reduktion desselben wurde (+)-Sparteïn (*Pachycarpin*), bei der katalytischen Hydrierung ein Dihydroprodukt erhalten, das mit Aphyllin identisch war². Für dieses Alkaloid konnte durch verschiedene Überlegungen und Abbaureaktionen, die teilweise von den russischen Autoren, teilweise im hiesigen Laboratorium durchgeführt wurden³, schließlich die Formel I sichergestellt werden⁴.

Es war also noch die Lage der Doppelbindung im Aphyllidin zu bestimmen. *Orechoff*⁵ stützte sich dabei, ohne direkte Abbaureaktionen an der Doppelbindung des Aphyllidins durchzuführen, auf die Resultate

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

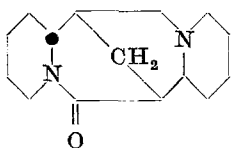
² *A. Orechoff* und *S. Norkina*, Ber. dtsch. chem. Ges. **67**, 1845 (1934).

³ *F. Galinovsky* und *E. Jarisch*, Mh. Chem. **84**, 199 (1953).

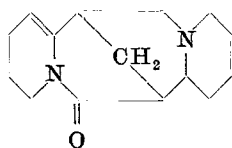
⁴ Die Formel I gibt auch die sterischen Verhältnisse wieder. Siehe dazu: *L. Marion* und *N. J. Leonard*, Canad. J. Chem. **29**, 355 (1951). — *F. Galinovsky*, *P. Knoth* und *W. Fischer*, Mh. Chem. **86**, 1014 (1955).

⁵ *A. Orechoff*, J. Gen. Chem. USSR **7**, 2048 (1937); Chem. Zbl. **1938 I**, 2365.

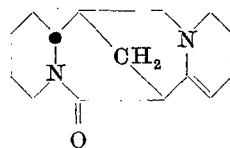
des *Hofmannschen* Abbaus dieser Base. Es hatte sich nämlich ergeben, daß nach zweimaligem Abbau ein optisch inaktives Produkt entsteht, obgleich bei dieser Reaktionsfolge die optische Aktivität von höchstens drei asymmetrischen C-Atomen aufgehoben werden kann. *Orechoff*



(I)



(II)



(III)

folgerte daraus, daß im Aphyllidin eines der vier asymmetrischen C-Atome des Sparteinmoleküls infolge der Doppelbindung seine Asymmetrie verloren hat und nahm schließlich — ohne daß hier auf die Stichhaltigkeit dieser Argumentation näher eingegangen sei⁶, auch über die räumlichen Verhältnisse beim Spartein und seinen Abkömmlingen war damals noch nichts bekannt — für das Aphyllidin die Formel II als wahrscheinlich an. Ein exakter Beweis für die Lage der Doppelbindung war aber noch zu erbringen.

Wir hatten uns nun nach der Sicherstellung der Konstitution des Aphyllins⁴ auch mit der Lage der Doppelbindung im Aphyllidin beschäftigt⁷ und waren zu Ergebnissen gelangt, welche die Formel II dieser Base bestätigten. Nur waren noch einige Fragen sterischer Natur offen geblieben, die nach Beschaffung größerer Mengen des Alkaloids bzw. seiner Abbauprodukte bearbeitet werden sollten. Inzwischen ist aber eine Arbeit von *Sadykow* und *Nuriddinov*⁸ erschienen, die bei einer Oxydation des Aphyllidins mit der berechneten Menge Chromsäure γ -Aminobuttersäure und die Chinolizidin-7,9-dicarbonsäure erhielten, ein Ergebnis, das mit der Konstitution II des Alkaloids in Einklang steht. Wir veröffentlichen deshalb unsere bisherigen Ergebnisse, die mit denen der russischen Autoren bestens übereinstimmen und sie in einiger Hinsicht noch ergänzen.

⁶ Es soll nur erwähnt werden, daß man auch beim *Hofmannschen* Abbau des Oxosparteins schon bei der 2. Stufe ein nur schwach drehendes des-N-dimethyl-oxosparteins [*E. Späth* und *F. Galinovsky*, Ber. dtsh. chem. Ges. **71**, 1282 (1938)] erhält, das mindestens ein asymmetr. C-Atom besitzen sollte. Nach der Hydrierung ist eine Drehung nicht mehr nachweisbar. Es kann sich dabei um eine Verschiebung einer semicyclischen Doppelbindung in den Ring handeln, was mit dem Verlust eines weiteren asymmetr. C-Atoms verbunden ist.

⁷ *E. Jarisch*, Dissertation Univ. Wien (1953). — *P. Knoth*, Dissertation Univ. Wien (1953).

⁸ *A. S. Sadykow* und *R. N. Nuriddinov*, Dokl. Akad. Nauk SSSR **102**, 755 (1955); Chem. Abstr. **50**, 4995 g (1956).

Zuerst wurden erschöpfende Chromsäureoxydationen des Aphyllidins und Aphyllins nebeneinander durchgeführt, die beim Spartein⁹ und ähnlichen Alkaloiden hauptsächlich zur Bildung von γ -Aminobuttersäure führten und von uns im Verein mit der papierchromatographischen Trennung der entstandenen Aminosäuren zur Konstitutionsbestimmung des Hydroxylupanins herangezogen wurden¹⁰. Die papierchromatographische Trennung der aus Aphyllidin und Aphyllin gebildeten Aminosäuren ergab nun ein völlig gleiches Bild, es entstanden hauptsächlich γ -Aminobuttersäure und β -Alanin. Dieses Ergebnis spricht für eine Stellung der Doppelbindung gemäß Formel II bzw. III. Bei einer anderen Lage der Doppelbindung in einem der beiden Außenringe müßten größere Mengen Glycin oder β -Alanin gebildet werden, was papierchromatographisch leicht nachzuweisen ist. Eine Lage der Doppelbindung in einem Innenring kommt entsprechend der *Bredt*-schen Regel nicht in Betracht. Die Formel III scheidet nun deshalb aus, da bei der Hydrierung der Doppelbindung des Aphyllidins Aphyllin (I) und bei der Weiterreduktion der Carbonylgruppe Spartein und nicht α -Isospartein erhalten wird¹¹. Die papierchromatographische Trennung der bei der erschöpfenden CrO_3 -Oxydation entstandenen Aminosäuren sprach also für die Formel II des Aphyllidins. Mit dieser Konstitution steht auch das

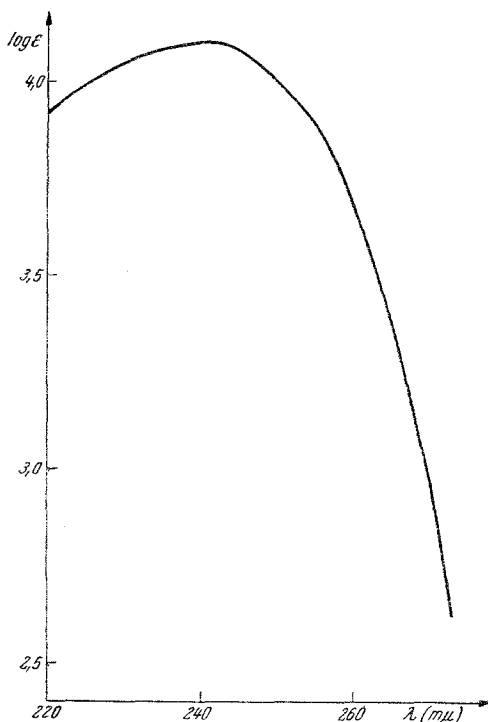


Abb. 1. UV-Absorptionsspektrum des Aphyllidins in äther. Lösung

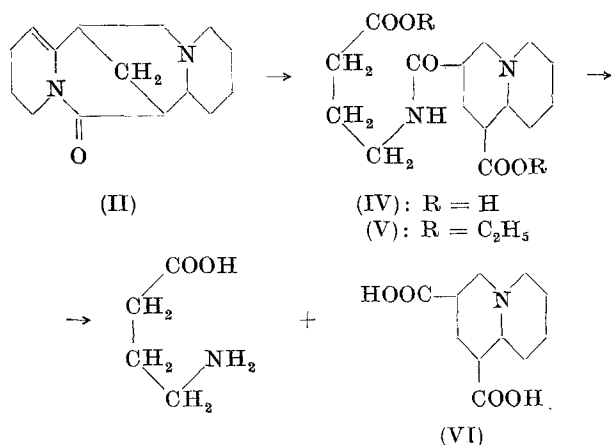
Abb. 1. UV-Absorptionsspektrum des Aphyllidins in äther. Lösung

⁹ P. Karrer und A. Widmer, Helv. Chim. Acta 9, 886 (1926).

¹⁰ F. Galinovsky, M. Pöhm und K. Riedl, Mh. Chem. 81, 77 (1950).

¹¹ Bei der katalytischen Hydrierung von Doppelbindungen, wie sie in II und III vorkommen, tritt der Wasserstoff an den neu entstehenden asymmetrischen C-Atomen immer in cis-Stellung zur Methylenbrücke ein. Siehe Anm. 4.

UV-Absorptionsspektrum des Alkaloids (Abb. 1) in Einklang. Während Aphyllin oberhalb von $220\text{ m}\mu$ kein Absorptionsmaximum besitzt, absorbiert das Δ^5 -Dehydrospartein in ätherischer Lösung nach *Leonard* und *Locke*¹² bei $225\text{ m}\mu$ ($\epsilon = 7200$). Für Aphyllidin erhielten wir im gleichen Lösungsmittel ein Maximum bei $242\text{ m}\mu$ mit $\epsilon = 12500$. Die starke Rotverschiebung und Extinktionserhöhung wird verständlich, wenn die Konstitution des Alkaloids der Formel II entspricht, da bei dieser Anordnung der Doppelbindung und der Lactamgruppe ein resonanzfähiges System vorliegt, das die bathochrome Verschiebung des Absorptionsmaximums verursacht.



Schließlich wurde noch eine Oxydation des Aphyllidins mit der zur Aufspaltung der Doppelbindung berechneten Menge CrO_3 durchgeführt. Die entstandenen Aminosäuren wurden mit Äthanol verestert. Bei der Destillation im Hochvakuum ging neben geringen Mengen γ -Aminobuttersäure- und Chinolizidin-dicarbonsäureester, wie sie auch *Sadykow* und *Nuriddinov*⁸ erhalten haben, bei 180° eine gut kristallisierende Verbindung über, die nach dem Umlösen bei 154° schmolz. Die Substanz hatte die Molekularformel $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{O}_5\text{N}_2$ und enthielt zwei Carbäthoxygruppen, besaß also noch alle C-Atome des Aphyllidins. Ein N-Atom war säureamidartig gebunden, da bei der Aufspaltung mit Salzsäure im Rohr γ -Aminobuttersäure und eine zweite Säure $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{O}_4\text{N}$, die nur die Chinolizidin-dicarbonsäure VI vorstellen kann, erhalten wurde. Der Ester vom Schmp. 154° besitzt demnach die Formel V und das primäre Oxydationsprodukt die Konstitution der Amiddicarbonsäure IV. Für das Aphyllidin kommt nach diesem Abbau nur die Konstitution II in Betracht.

¹² *N. J. Leonard* und *D. M. Locke*, *J. Amer. Chem. Soc.* **77**, 437 (1955).

Zum Schluß seien noch einige sterische Probleme, die bei den Abbauprodukten des Aphyllidins und Aphyllins auftreten, kurz besprochen. Das Aphyllidin und das Aphyllin sind Derivate des Sparteins, das heißt also, daß die Ringe C und D einem cis-Chinolizidin(Norlupinan)-Ring angehören¹³. Dieser cis-Chinolizidinring wird nun bei der hydrolytischen Spaltung der Lactamgruppe im Aphyllin bzw. Aphyllidin, die sehr leicht erfolgt, freigelegt. Beim Chinolizidin selbst kann man annehmen¹⁴, daß die cis-Verbindung, indem das N-Atom durchschwingt, sich leicht in die energetisch begünstigte trans-Form umlagert. Es ergibt sich nun die Frage, ob und unter welchen Bedingungen sich der substituierte cis-Chinolizidinring in den durch Spaltung der Lactamgruppe und weitere Umsetzungen erhaltenen Abbauprodukten des Aphyllins⁴ oder in den hier erwähnten Oxydationsprodukten des Aphyllidins, der Amiddicarbonsäure IV und der Chinolizidin-dicarbonensäure VI, in den trans-Ring umlagert. Diese Fragen sollen nach Beschaffung von größeren Mengen dieser Verbindungen noch bearbeitet werden und wir hoffen, darüber später berichten zu können.

Experimenteller Teil

Erschöpfende Chromsäureoxydation von Aphyllidin und Aphyllin

Aphyllidin und Aphyllin wurden aus einer technischen Sulfatlösung von *Anabasis aphylla* L., wie früher beschrieben¹⁵, dargestellt. Eine Vereinfachung der dort angegebenen Aufarbeitung ergab sich insofern, als ein Teil des Aphyllidins durch Umlösen des hochsiedenden Basengemisches aus Äther kristallisiert abgetrennt und durch weiteres Umlösen aus Äther auf den richtigen Schmp. von 112° gebracht werden konnte. Die Mutterlaugen wurden dann vereinigt und wie beschrieben an Al₂O₃ chromatographiert. Das durch Eluieren erhaltene Aphyllidin wurde wieder durch Umlösen aus Äther rein dargestellt.

Die CrO₃-Oxydation der beiden Basen wurde unter gleichen Bedingungen in einem mit Kühler versehenen Einkugelrohr durchgeführt, das derart gewählt wurde, daß die Kugel nach Zusatz der letzten Portion der Oxydationslösung fast vollständig gefüllt war. Die Oxydation sei am Beispiel des Aphyllidins genauer beschrieben. 50,7 mg Aphyllidin wurden im Kugelrohr mit einer Lösung von 165 mg CrO₃ in 0,44 ml H₂O und 0,14 ml konz. H₂SO₄ versetzt und im siedenden Wasserbad 1 Std. erhitzt, dann wurde nochmals die gleiche Menge der Oxydationslösung zugefügt und weitere 40 Stdn. erhitzt. Nun wurde das überschüssige CrO₃ mit SO₂ reduziert und die saure Lösung zur Entfernung der bei der Oxydation entstandenen Bernsteinsäure erschöpfend mit Äther extrahiert. Die wäßr. Lösung wurde danach mit einer heißen Lösung von Bariumhydroxyd versetzt, vom aus-

¹³ F. Galinovsky, P. Knoth und W. Fischer, Mh. Chem. 86, 1014 (1955).

¹⁴ R. C. Cookson, Chem. and Ind. 1953, 337. — F. Galinovsky und H. Nesvadba, Mh. Chem. 85, 1300 (1954).

¹⁵ E. Späth, F. Galinovsky und M. Mayer, Ber. dtsch. chem. Ges. 75, 805 (1942).

gefallenen BaSO_4 und $\text{Cr}(\text{OH})_3$ abfiltriert, der Niederschlag gut mit heißem Wasser gewaschen und das Filtrat im Vak. eingeengt. Die alkalische Lösung wurde wieder mit Äther erschöpfend extrahiert, darauf CO_2 eingeleitet, vom BaCO_3 abfiltriert und das Filtrat im Vak. zur Trockene gebracht. Der Rückstand wurde in wenig 50%igem Alkohol gelöst, nochmals CO_2 eingeleitet, filtriert und wieder im Vak. eingedampft. Es hinterblieben 27 mg eines schwach gelb gefärbten Aminosäuregemisches, das papierchromatographisch nach der absteigenden Methode auf Schleicher & Schüll-Papier 2043 b getrennt wurde. Als Lösungsmittelgemisch wurde n-Butanol-Eisessig-Wasser (4:1:5) verwendet. Die Tabelle gibt die Stärke der mit Ninhydrin erhaltenen Farbflecken an.

Tabelle

Base	γ -Aminobuttersäure, $R_F = 0,31$	β -Alanin, $R_F = 0,23$
Aphyllidin	+++	+
Aphyllin	+++	+
Oxosparteïn	+++	+

Aphyllin und das als weitere Vergleichssubstanz verwendete Oxosparteïn wurden in gleicher Weise oxydiert und die Aminosäuren aufgearbeitet. Glycin entstand bei den angeführten Oxydationsversuchen nur in geringen Spuren, solange die Konzentration der Lösung während der Oxydation unverändert blieb.

Chromsäureoxydation von Aphyllidin zur Amiddicarbonsäure IV

0,50 g Aphyllidin wurden in 10 ml 10%iger Schwefelsäure gelöst und in kleinen Portionen mit einer Lösung von 0,45 g CrO_3 in 1,6 ml Wasser versetzt. Vor weiterem Zusatz der Oxydationslösung wurde jeweils vollständige Reduktion des bis dahin zugesetzten CrO_3 abgewartet, wozu gegen Ende der Reaktion Erwärmen am Wasserbad auf 60 bis 70° erforderlich war. Nach beendetem CrO_3 -Zusatz wurde noch 3 Stdn. bei Zimmertemp. stehen gelassen und dann das überschüssige Oxydationsmittel mit SO_2 reduziert. Anschließend wurde bei Siedehitze mit gesättigter $\text{Ba}(\text{OH})_2$ -Lösung bis zur alkalischen Reaktion versetzt, der Niederschlag von BaSO_4 und $\text{Cr}(\text{OH})_3$ abfiltriert, gründlich mit heißem Wasser gewaschen und in das Filtrat CO_2 eingeleitet. Vom BaCO_3 wurde abfiltriert, die klare Lösung im Vak. eingedampft, der Rückstand in 50%igem Alkohol gelöst, nochmals CO_2 eingeleitet und das Filtrat wieder im Vak. zur Trockene gebracht. Es blieben 0,55 g amorpher Rückstand zurück, der in 20 ml absol. Alkohol gelöst und in üblicher Weise durch Einleiten von HCl -Gas und Erwärmen am Wasserbad verestert wurde. Die alkohol. Lösung wurde im Vak. eingedampft, der Rückstand mit Äther überschichtet, kalte konz. K_2CO_3 -Lösung zugesetzt und der Ester mit viel Äther aufgenommen. Nach Abdampfen des Äthers hinterblieben 0,4 g einer kristallisierenden Verbindung, die im Luftbad bei 0,02 Torr destilliert wurde. Es gingen 3 Fraktionen über. Die 1. Fraktion bestand aus wenigen Milligramm eines farblosen Öles, das bei 100° überging. Es war hauptsächlich α -Pyrrolidon, das mit Salzsäure aufgespalten wurde; durch Entchloren mit Silberkarbonat und Einleiten von H_2S wurde die freie Aminosäure gewonnen, die sich papierchromatographisch, wie vorher beschrieben, als γ -Aminobuttersäure identifizieren ließ. Als 2. Fraktion

gingen 25 mg eines zähen Öles bei 110—130° Luftbadtemp. über, hauptsächlich Chinolizidin-dicarbonsäureester, der nicht weiter untersucht wurde. Die Hauptfraktion destillierte bei 180 bis 190° und kristallisierte sofort. 0,3 g Amiddicarbonsäureester (V) wurden erhalten, der nach zweimaligem Umlösen aus Aceton bei 154° schmolz.

$C_{19}H_{32}O_5N_2$. Ber. C 61,92, H 8,76, N 7,60, 2 OCH_3 24,46.
Gef. C 61,65, H 8,81, N 7,58, OCH_3 22,80.

Hydrolytische Spaltung der Amiddicarbonsäure IV: 0,136 g des Diäthylesters V wurden mit 10 ml konz. Salzsäure 40 Stdn. im Bombenrohr auf 100° erhitzt und hierauf die salzsaure Lösung im Vak. eingedampft. Der Rückstand wurde in 10 ml absol. Alkohol aufgenommen und mit HCl in üblicher Weise verestert. Dann wurde zur Isolierung der Ester, wie oben beschrieben, aufgearbeitet. Durch Destillation des Ätherrückstandes konnten folgende Produkte gewonnen werden: 1. 17 mg eines Öles, das im 12-Torr-Vak. bis 80 bis 120° (Luftbad) überging. Es war ein Gemisch von γ -Aminobuttersäureester und α -Pyrrolidon. Durch Eindampfen mit verd. HCl wurde das Chlorhydrat erhalten, das, aus Alkohol-Äther umkristallisiert, bei 133° schmolz und mit γ -Aminobuttersäure-chlorhydrat keine Schmp.-Depression zeigte. Die wie oben in Freiheit gesetzte γ -Aminobuttersäure konnte auch papierchromatographisch identifiziert werden. — 2. 50 mg viskoses Öl, das bei 130°/0,01 Torr überdestillierte und den Chinolizidin-dicarbonsäureester (V) vorstellte. Über ihn und die Dicarbonsäure (IV) wird später noch in anderem Zusammenhang berichtet werden. — 3. Bei 190° gingen noch 40 mg Ausgangsmaterial über.

Das UV-Spektrum wurde mit einem Beckman-Spektrophotometer, Modell DU, aufgenommen.

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