

## KONSTITUTION DES NEUEN ALKALOIDS HYSTRIN AUS *GENISTA HYSTRIX* LGE—XV.

MITTEILUNG ÜBER LEGUMINOSEN-ALKALOIDE<sup>1</sup>

E. STEINEGGER, CH. MOSER und P. WEBER

Pharmakognostische Abteilung des Pharmazeutischen Institutes der Universität,  
Bern, Switzerland

(Received 22 November 1967)

**Zusammenfassung**—Für das neue Alkaloid Hystrin aus *Genista hystrix* Lge wird mit Hilfe chemischer und physikalischer Methoden die Konstitution eines 3-[2',3',4',5'-Tetrahydropyridyl(6')]-1,4,5,6-tetrahydropyridins wahrscheinlich gemacht.

**Abstract**—By chemical and physical methods, the structure of the new alkaloid hystrine, from *Genista hystrix* Lge, has been shown to be most likely 3-[2',3',4',5'-tetrahydropyridyl(6')]-1,4,5,6-tetrahydropyridine.

VOR KURZEM berichteten Steinegger und Moser<sup>2</sup> über die Isolierung eines neuen Alkaloids aus *Genista hystrix* Lge (Leguminosae—Papilionatae), das als Hystrin bezeichnet worden war. Die in Form farbloser Nadeln als Hydrochlorid erhaltene Verbindung schmilzt bei 209° und zeigt in wässriger Lösung keine optische Aktivität. Ihr u.v.-Spektrum weist in Wasser ein Maximum bei  $\lambda$ 323 nm ( $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 1684$ ) auf. Die an Hand der Elementaranalysen ermittelte Bruttoformel  $C_{10}H_{17}N_2Cl$  (Ber. C 59,84; H 8,54; N 13,96; Cl 17,67. Gef. C 60,02, 59,7; H 8,44, 8,5; N 13,75, 13,9; Cl 17,79, 17,7%)<sup>\*</sup> wird durch das Massenspektrum (Abb. 1) sowie durch das NMR-Spektrum (Abb. 2) bestätigt.

Die Gattung *Genista* ist durch das Vorkommen von Chinolizidin-Alkaloiden ausgezeichnet. Eine bemerkenswerte Ausnahme stellt *Genista hystrix* dar, die neben Hystrin nur ein einziges Alkaloid, das zur Gruppe der Di-piperidyl-Derivate gehörende (+)-Ammodendrin (III) enthält, während Chinolizidinalkalioide wie Lupinin, Spartein, Retamin, Lupanin, Cytisin und Anagyrin fehlen.

Eine Chinolizidinstruktur ist beim Hystrin anhand der Bruttoformel nicht auszuschliessen. Aus biogenetischen Überlegungen wäre dann ein doppelt ungesättigtes 1-Amino-methyl-chinolizidin (I) in Betracht zu ziehen.

Nun zeigt das i.r.-Spektrum (Abb. 3) des Hystrins die für trans-Chinolizidine typische Bande bei etwa 2700–2800  $\text{cm}^{-1}$  (Bohlmann<sup>3</sup>) nicht. Es bestand zwar die Möglichkeit einer Maskierung dieser Bande infolge Vorliegens einer Immoniumform. Doch trat sie auch nach Boranat-Reduktion, die in diesem Fall stets zu den thermodynamisch stabileren, trans-verknüpften Chinolizidinen führt<sup>4,5</sup> nicht auf.

\* Die Elementaranalysen wurden im mikroanalytischen Laboratorium der Sandoz AG, Basel, und von Herrn Dr. K. Eder, Laboratoire microchimique, école de chimie, Genève, ausgeführt.

<sup>1</sup> 14. Mitt.: E. STEINEGGER und E. HERDT, *Pharm. Acta Helv.* Im Druck.

<sup>2</sup> E. STEINEGGER und CH. MOSER, *Pharm. Acta Helv.* **42**, 177 (1967).

<sup>3</sup> F. BOHLMANN, *Chem. Ber.* **91**, 2157 (1958).

<sup>4</sup> F. BOHLMANN und O. SCHMIDT, *Chem. Ber.* **97**, 1354 (1964).

<sup>5</sup> H. PETER, Reaktionen in der Sparteinreihe. Diss. TU Berlin (1965).

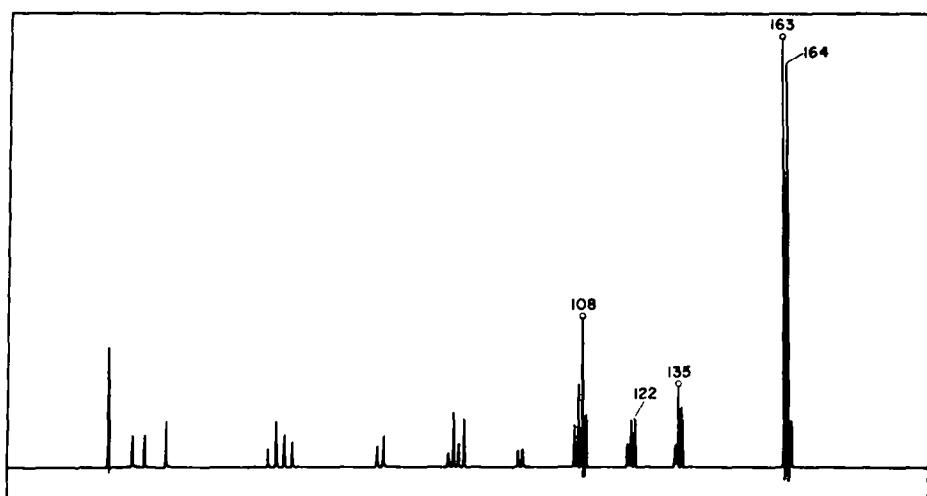
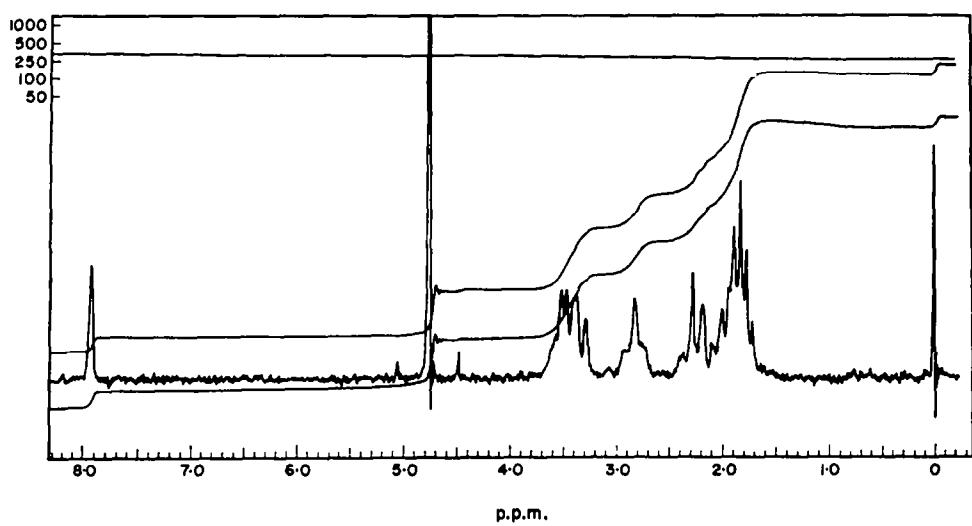
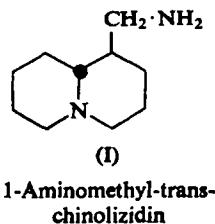


ABB. 1. MASSENSPEKTRUM VON HYSTRIN-HYDROCHLORID.

ABB. 2. NMR-SPEKTRUM VON HYSTRIN-HYDROCHLORID IN D<sub>2</sub>O.

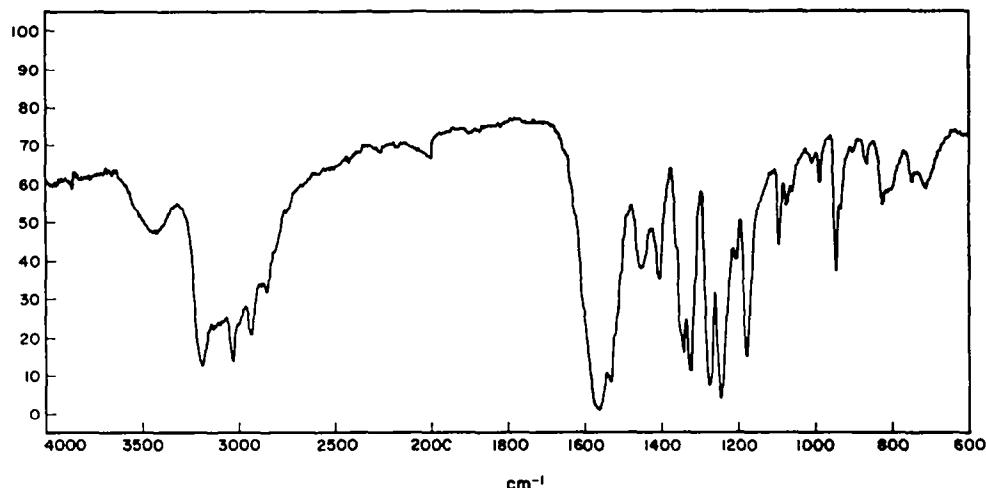
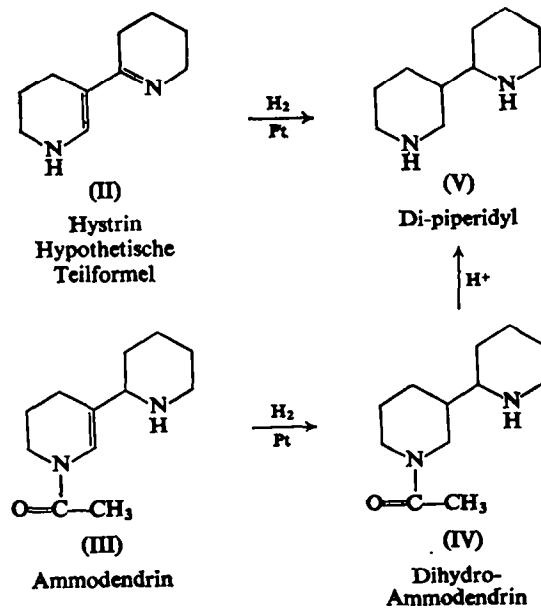


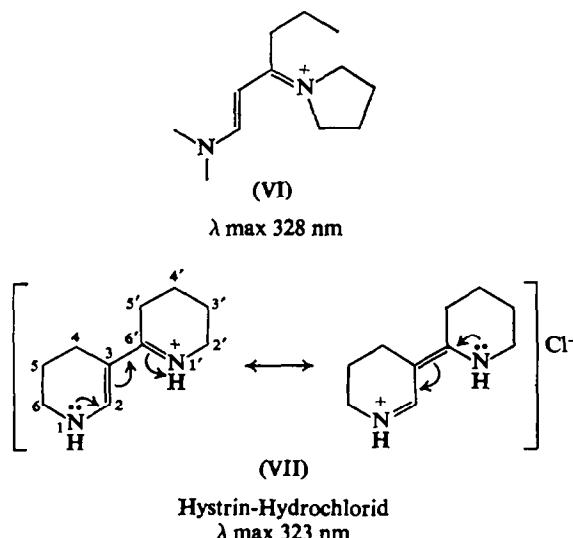
ABB. 3. IR-SPEKTRUM DES HYSTRIN-HYDROCHLORIDS IN KBr.

Das gemeinsame Vorkommen mit Ammodendrin (III) legte die Möglichkeit eines Di-piperidyl-Skelets nahe. In diesem Fall erforderte die Bruttoformel ebenfalls zwei Doppelbindungen. Ein solcher Stoff musste sich demnach vom Ammodendrin durch das Fehlen der Acetylgruppe und durch eine zusätzliche Doppelbindung (II) unterscheiden. Er musste ferner bei der Hydrierung Di-piperidyl liefern, wie es auch aus Ammodendrin zu erhalten ist. Hydrieren von Hystrin mit Wasserstoff und Pt-Katalysator ergab ein Produkt, das sich im Gegensatz zur Ausgangssubstanz unzersetzt alkalisch ausschütteln liess und gleiches chromatographisches Verhalten sowie identisches i.r.-Spektrum zeigte wie das aus Ammodendrin (III) durch Hydrieren und anschliessende Hydrolyse des Dihydro-ammodendrins (IV) erhaltene Di-piperidyl (V).



Damit ist die Annahme eines 3,6'-Dipiperidyl-Gerüstes mit zwei Doppelbindungen bestätigt.

Über die Anordnung der beiden Doppelbindungen gibt bereits die Lage des u.v.-Maximums im längeren Wellenbereich einen Hinweis auf eine mögliche cyaninartige Struktur des Hydrochlorids. So liegt z.B. das Maximum der Verbindung (VI) bei  $\lambda 328 \text{ nm}$ <sup>6</sup> (Hystrin-Hydrochlorid  $\lambda 323 \text{ nm}$ ). Eine Bestätigung hierfür liefert das NMR-Spektrum, das mit einer cyaninartigen Struktur des Hydrochlorids übereinstimmt, wie sie durch die beiden Grenzformeln (VII) formuliert werden kann.



Bei kleinsten Feldstärke (etwa 8 ppm) liegt das Signal des Protons an C-2. Die zwei austauschbaren Protonen sind jene am Stickstoff. Das bei etwa 3,5 ppm lokalisierte Multiplett stammt von den vier Protonen neben den N-Atomen (C-6 und C-2'). Die vier allylischen Protonen an C-4 und C-5' sind als Multiplette bei etwa 2,75 und 2,25 ppm lokalisierbar. Gewöhnliche Methylenprotonen gibt es sechs (an C-5, C-3' und C-4'). Somit wird der Strukturvorschlag (VII) für Hystrin-Hydrochlorid durch das NMR-Spektrum gut bestätigt.

In der folgenden Mitteilung soll über den endgültigen Strukturbeweis durch Totalsynthese berichtet werden.

## EXPERIMENTELLER TEIL

### (1) Allgemeines

Die i.r.-Spektren wurden mit einem Infrarot Spektrophotometer Beckman 10 in KBr (Abb. 3) oder in  $\text{CCl}_4$  (Di-piperidyl, V), das NMR-Spektrum mit einem Varian A-60 Spektrometer und das Massenspektrum mit einem CH4-Instrument (ATLAS-Bremen bei 70 eV SEV und mit Direkt einlass) aufgenommen.

### (2) Dihydroammodendrin (IV)

50 mg Ammodendrin Monohydrat wurden in 3 ml Eisessig gelöst, mit 20 mg  $\text{PtO}_2$  und  $\text{H}_2$  bei einem Ueberdruck von 0,7 atm während 3 Stunden hydriert. Anschliessend wurde vom Katalysator abfiltriert, mit 5 ml 95-proz. Alkohol aufgekocht und im Vakuum abgedampft. Den Rückstand nahm man in wenig Wasser auf und schüttelte die schwach saure Lösung viermal mit je 10 ml Äther aus. Diese Auszüge wurden verworfen.

<sup>6</sup> N. J. LEONARD und J. A. ADAMCIK, *J. Am. Chem. Soc.* 81, 595 (1959).

Nach Alkalinisierung mit 30-proz. Natronlauge extrahierte man einmal mit 10 ml, dann viermal mit je 5 ml Aether, filtrierte über trockenes Natriumsulfat und dampfte im Vakuum ab, wobei ein farbloses Oel zurückblieb.

(3) *Di-piperidyl (V) aus Dihydro-ammodendrin (IV)*

Der Rückstand der obigen Stufe wurde in 2 ml 25-proz. HCl gelöst und während  $1\frac{1}{2}$  Stunden am Rückfluss zum Sieden erhitzt. Dann schüttete man die Reaktionslösung viermal mit je 10 ml Aether aus; die Auszüge wurden verworfen. Die mit Wasser auf das doppelte Volumen verdünnte Lösung stellte man mit 30-proz. NaOH alkalisch und extrahierte einmal mit 10 ml, dann viermal mit je 5 ml Aether, filtrierte über trockenes Natriumsulfat und engte im Vakuum auf etwa 1 ml ein. Beim Stehen über Nacht im Kühlschrank bildeten sich farblose, rosettenförmige Kristalle.

(4) *Di-piperidyl (V) aus Hystrin (II)*

25 mg Hystrin Hydrochlorid wurden in 2 ml Eisessig gelöst und mit 10 mg PtO<sub>2</sub> und H<sub>2</sub> bei einem Ueberdruck von 0,7 atm während 6 Stunden hydriert. Dann arbeitete man nach (2) auf. Die getrockneten Aether-Auszüge der alkalischen Lösung wurden gemäss (3) zur Kristallisation gebracht.

*Verdankung*—Für die Aufnahme des NMR-Spektrums sind wir Herrn Dr. P. Niklaus, Sandoz AG, Basel, für jene des Massenspektrums Herrn PD Dr. M. Hesse, Organ.-chem. Institut der Universität Zürich, zu Dank verpflichtet. Besonderen Dank schulden wir Herrn Prof. Dr. H. Schmid, Direktor des Organ.-chem. Instituts der Universität Zürich für die Interpretation des NMR-Spektrums.

Die Arbeit wurde im Rahmen von Projekt Nr. 3149 des *Schweiz. Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung* ausgeführt.