

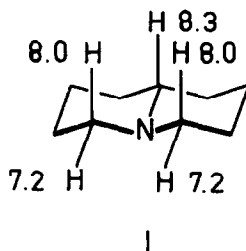
NMR-SPEKTREN VON CHINOLIZIDIN-DERIVATEN:  
DIE KONFORMATION DES SPARTEINS (1)

Ferdinand Bohlmann, Dieter Schumann und Christian Arndt

Organisch-Chemisches Institut der Technischen Universität Berlin

(Received 15 June 1965)

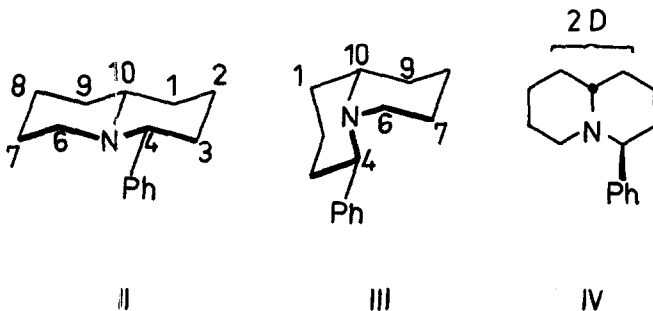
In einer vorangegangenen Mitteilung wurde das NMR-Spektrum des Chinolizidins (1) diskutiert und die Resonanzpositionen der zum Stickstoff  $\alpha$ -ständigen Protonen zugeordnet (2) und durch die entsprechenden Deuteriumresonanzen bestätigt:



Die Abweichung der chemischen Verschiebungen der  $\alpha$ -Protonen von den in Tabellen angegebenen Werten ( $\text{>N-CH}_3$  8.3  $\tau$ ;  $\text{>N-CH}_2$ -7.5  $\tau$ ;  $\text{>N-CH}$  7.1  $\tau$ ) sind bezeichnend für die besondere Situation im fixierten Ringsystem des Chinolizidins, das in Lösung bei Zimmertemperatur nur in der trans-Konformation vorliegt.

Offen blieb die Frage nach der Resonanzposition eines tertiären  $\alpha$ -Protons, das cis-ständig zum freien Elektronenpaar eines Chinolizidinstickstoffs angeordnet ist. Die beiden epimeren Phenyl(4)-chinolizidine liegen in ihren

stabilen Konformationen als *trans*-Chinolizidin (II) bzw. *cis*-Chinolizidin (III) vor:



Während im NMR-Spektrum des *trans*-Phenyl(4)-chinolizidins (II) zwei Protonen ein Multiplett bei ca. 7,3  $\tau$  bilden ( $C_4$ -H,  $C_6$ -H<sub>äq</sub>), sind im Spektrum des *cis*-Phenyl(4)-chinolizidins (III) die Signale für vier Protonen bei kleineren Feldern zu erkennen:  $C_4$ -H 6,17  $\tau$ ;  $C_{10}$ -H 7,00  $\tau$ ;  $C_6$ -H<sub>äq</sub> 7,37  $\tau$  d ( $J = 13$  Hz);  $C_6$ -H<sub>ax</sub> 7,61  $\tau$  ddd ( $J = 18, 13, 3$  Hz)<sup>1)</sup>.

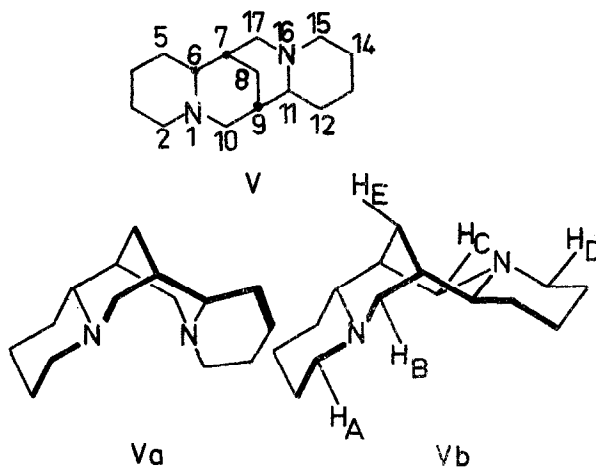
Die Zuordnung wird durch Darstellung eines deuterierten *cis*-Phenyl(4)-chinolizidins (IV) bestätigt: *trans*-Phenyl(4)-chinolizidin wird mit Quecksilber-II-acetat dehydriert und das erhaltene Enamin-Gemisch in Essigester mit Platinoxid deuteriert. Das als Nebenprodukt entstehende  $d_2$ -*cis*-Phenyl(4)-chinolizidin (IV) lässt sich durch Säulenchromatographie abtrennen. Das NMR-Spektrum von IV bestätigt die oben angegebene Zuordnung.

<sup>1)</sup> Das  $C_4$ -Proton ist in beiden Verbindungen ähnlich zum tert. Stickstoff angeordnet. Die Verschiebung von 7,3 nach 6,17  $\tau$  ist vielleicht auf die parallele Anordnung der CH-Bindung zu den beiden  $C_9$ - $C_{10}$ - und  $C_6$ - $C_7$ -Bindungen zurückzuführen (vgl. Anmerkung <sup>2)</sup>).

Unter Vernachlässigung des Einflusses des Phenylrestes, der sicher gering ist, lassen sich die chemischen Verschiebungen des  $C_{10}$ -Protons im Chinolizidin ( $8.3\tau$ ,  $180^\circ$ -Winkel zum N-Elektronenpaar) und im cis-Phenyl(4)-chinolizidin ( $7.00\tau$ , ca.  $60^\circ$ -Winkel zum N-Elektronenpaar) vergleichen. Die Differenz beträgt also ca.  $1.3\tau$ -Einheiten.

Sparteine ist der Grundkörper der tetracyclischen Lupinenalkaloide. Vom  $\alpha$ -Isosparteine ist durch Röntgenstrukturanalyse bekannt, dass im Kristall alle Ringe in der stabilen Sesselkonformation vorliegen (3). Verschiedene Beobachtungen sprechen dagegen beim Sparteine und seinen einfachen Derivaten für das Vorliegen des Ringes C in der Wannenkonformation (Vb):

- 1) Retamin (4) und 8-Hydroxy-sparteine (VII) (5) zeigen stabile Wasserstoffbrücken, die nur bei Vorliegen des Ringes C in der Wannenform möglich sind.
- 2) Lupanin wird nur etwas langsamer dehydriert als  $\alpha$ -Isolupanin und zeigt im IR-Spektrum eine "trans-Bande".
- 3) Sparteine bildet mit Wasserstoffperoxyd stereospezifisch das  $N_{16}$ -Oxyd. Der Angriff am  $N_{16}$  ist nur beim Vorliegen des Ringes C in der Wannenform begünstigt.



Aus den NMR-Spektren von Spartein,  $17d_2$ -Spartein,  $2.17-d_4$ -Spartein und  $6,10,17-d_5$ -Spartein ergibt sich, dass die Signale der vier Protonen bei kleineren Feldern, die sich von den übrigen Signalen absetzen, nach den Ergebnissen beim NMR-Spektrum des Chinolizidins die  $\alpha$ -ständigen äquatorialen Protonen sind, die wie folgt zugeordnet werden können:

Proton	Lage in $\tau$	Bemerkungen
$H_A$	7.37	$dm^+$ (J=11Hz)
$H_B$	7.49	ddd (J=11Hz)
$H_C$	7.68	$dm^+$ (J=11Hz)
$H_D$	7.24	$ddd^+$ (J=10Hz)
$H_E^{++}$	8.96	ddd (J=11.5Hz)

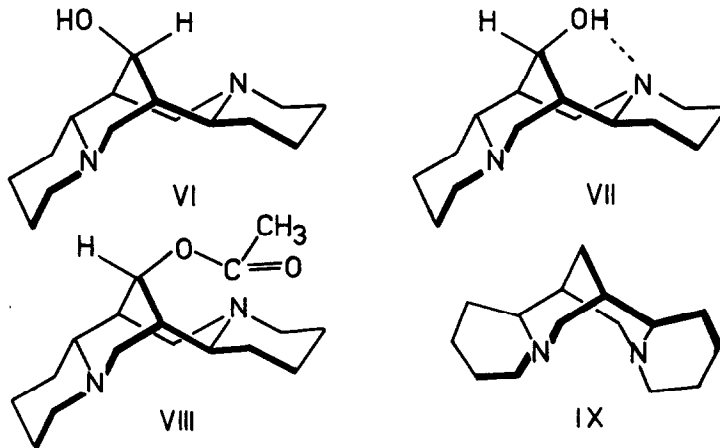
+ ) Die Signale sind nicht völlig auflösbar.

++) In allen NMR-Spektren von Spartein und seinen Derivaten, die die Ringe C und D cis-verknüpft haben, fällt ein Dublett (mit Triplett-Feinaufspaltung) bei höheren Feldern als die übrigen Protonensignale auf. Es ist vermutlich dem  $C_8$ -Proton zuzuordnen, das durch das darunter liegende trans-Chinolizidin stark abgeschirmt ist, während sein geminaler Partner durch den anisotropen Einfluss des Elektronenpaares an  $N_{16}$  zu kleineren Feldern verschoben ist und im grossen Signalhaufen nicht zu erkennen ist. Erwartungsgemäss ist das Signal in den 8-substituierten Sparteinen in diesem Bereich nicht zu finden.

Die Spektren sind also nur mit der Konformation Vb vereinbar, da für die Konformation Va mindestens 6 Protonen Signale bei niederen Feldern ergeben müssten. Die oben erwähnten Argumente werden also durch die NMR-Spektren bestätigt.

In den beiden 8-Hydroxy-sparteinen unterscheiden sich die chemischen Verschiebungen der  $C_8$ -Protonen im NMR-Spektrum um  $0.97 \tau$  [VI:  $C_8$ -H  $5.66 \tau$  ( $J = 4 \text{ Hz}$ ); VII:  $C_8$ -H  $6.59 \tau$  ( $J = 3 \text{ Hz}$ )]. In VI liegt das Proton am  $C_8$  über dem freien Elektronenpaar am  $N_{16}$ , was sich in einer zusätzlichen anisotropen Verschiebung äussert (vgl. die NMR-Spektren von Matrin und Allomatrin (1)). In VII ist die angegebene Konformation durch die Wasserstoffbrücke bewiesen (5).

In den beiden acetylierten 8-Hydroxysparteinen unterscheiden sich die chemischen Verschiebungen der  $C_8$ -Protonen im NMR-Spektrum um  $2.75 \tau$  - Einheiten [Acetat von VI:  $C_8$ -H  $4.72 \tau$  ( $J = 4 \text{ Hz}$ ); Acetat von VII (VIII):  $C_8$ -H  $7.47 \tau$  ( $J = 3.5 \text{ Hz}$ )]. Im ersten Falle ist das  $C_8$ -Proton infolge der Beeinflussung durch das freie Elektronenpaar am  $N_{16}$  nach kleineren Feldern verschoben. Die Lage des  $C_8$ -Protons in VIII ist erstaunlich hoch und nur durch die Wechselwirkung der Acetylgruppe mit dem  $N_{16}$  zu erklären, die zu einer Verminderung der Elektronegativität des O-Atoms führt.



Im  $\beta$ -Isosparteïn (IX) sind die beiden tertiären Protonen an  $C_6$  und  $C_{11}$  cisständig zum freien N-Elektronenpaar angeordnet. Dementsprechend sind im NMR-Spektrum alle Signale der  $\alpha$ -ständigen Protonen bei kleineren Feldern zu finden. Die Methinprotonen an  $C_6$  und  $C_{11}$  mit der grössten chemischen Verschiebung geben ein Doppeldublett bei  $7.00 \tau$  ( $J = 11 + 6.5$  Hz). Die Signale der anderen Protonen liegen bei  $7.21$ ,  $7.52$ ,  $7.74$  und  $7.85 \tau$ <sup>2)</sup>. Die Methinprotonen koppeln offensichtlich nur mit der  $C_5$ - bzw.  $C_{12}$ -Methylen-Gruppe und nicht mit dem Proton am  $C_7$  bzw.  $C_9$ . Damit ist die Frage nach der Konformation des  $\beta$ -Isosparteïns im Einklang mit dem IR-Spektrum (keine trans-Bande bei  $2.700$ - $2.800$ /cm) beantwortet. Alle Ringe liegen in der Sesselkonformation vor.

Das 7-Acetoxy- $\beta$ -isosparteïn ergibt ein weniger gut aufgelöstes NMR-Spektrum infolge der geringeren Symmetrie. Sicher zuordnen lassen sich die Signale der beiden Methinprotonen [ $C_6$ -H  $6.52 \tau$  d ( $J = 11$  Hz) und  $C_{11}$ -H  $7.03$  dd ( $J = 11 + 3$  Hz)] und die der beiden Protonen am  $C_{17}$  bei  $7.34 \tau$  ( $J = 12.5$  Hz) und  $7.75 \tau$  ( $J = 12.5$  Hz).

Aus den NMR-Spektren des Sparteïns und seiner Derivate muss man also schliessen, dass in der energetisch günstigsten Konformation der Ring C in der Wannenform vorliegt (Vb).

2) Die Protonen  $C_{10}$  bzw.  $17$ -H<sub>ax</sub> sind infolge der trans-Anordnung zum N-Elektronenpaar bei höheren Feldern zu erwarten. Auch hier (vgl. Anmerkung<sup>1)</sup>) ist vielleicht die parallele Anordnung der  $C_2$ - $C_3$ / $C_5$ - $C_6$  bzw.  $C_{11}$ - $C_{12}$ / $C_{15}$ - $C_{14}$ -Bindungen die Ursache des "deshielding"-Effektes.

- (1) Lupinenalkaloide XXXIV. Mitteil. : XXXIII. Mitteil. Tetrahedron Letters, im Druck.
- (2) F. Bohlmann, D. Schumann und H. Schulz, Tetrahedron Letters [London] 1965, 173.
- (3) M. Przybylska und W. H. Barnes, Acta Kristallographica 6, 377 (1953).
- (4) F. Bohlmann, H. Overwien und D. Schumann, Chem. Ber. 98, 659 (1965).
- (5) F. Bohlmann, E. Winterfeldt, D. Schumann, U. Zarnack und P. Wandrey, Chem. Ber. 95, 2365 (1962).