

Form in ihre Enantiomere trennen (Abb. 2c). Selbst Verbindungen, die an entgegengesetzten Enden der Polaritätsskala liegen wie chirale Alkane und beispielsweise *N*-Acetylprolinmethylester, zeigen in einem gemeinsamen Lauf vollständige Trennung in die optischen Antipoden (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1. Gaschromatographische Daten der Enantiomerentrennung an Poly(dimethylsiloxan)-gebundenem Permethyl- β -cyclodextrin [5].

Verbindungsklassen und Verbindungen	T [°C]	Trennfaktor α [a]
Alkandiole (underivatisiert)		
2,3-Butandiol	100	<1.010
1,2-Pentandiol	125	1.049
<i>trans</i> -1,2-Cyclohexandiol	145	1.057
2-Cetyl-1,3-hexandiol	145	1.035
(Diastereoisomerenpaar)		1.037
1-Cyclohexyl-1,2-ethandiol	170	1.028
1-Phenyl-1,2-ethandiol	170	1.034
1-(4-Chlorphenyl)-1,2-ethandiol	200	1.044
2-Hydroxycarbonsäuren (als Methylester)		
2-Hydroxy-3-methylbuttersäure	100	1.021
2-Hydroxycapronsäure	100	1.132
2-Hydroxyisocapronsäure	100	1.046
2-Hydroxyoctansäure	120	1.045
Mandelsäure	140	<1.010
Phenylmilchsäure	140	1.077
2-Hydroxydicarbonsäuren (als Methylester)		
Äpfelsäure	125	1.075
Citramalsäure (Methyläpfelsäure)	125	1.069
Ethyläpfelsäure	125	1.074
Hexansäuren (als Methylester)		
2-Bromhexansäure	110	1.133
4-Bromhexansäure	110	1.050
5-Bromhexansäure	110	<1.010
2-Dimethylaminohexansäure	110	<1.010
3-Dimethylaminohexansäure	110	<1.010
2-Brom-6-methoxyhexansäure	130	1.106
6-Brom-2-methoxyhexansäure	130	1.019
2,6-Dimethoxyhexansäure	130	<1.010
Alkancarbonsäuren (underivatisiert)		
2-Methylcapronsäure	130	1.065
2-Ethylcapronsäure	140	1.037
Cyanhydrine (O-acetyliert) von		
Benzaldehyd	140	1.290
Vanillin	190	1.112
Heliotropin	190	1.079
<i>o</i> -Chlorbenzaldehyd	165	1.021
<i>m</i> -Chlorbenzaldehyd	165	1.189
<i>p</i> -Chlorbenzaldehyd	165	1.173
Aminosäuren (N-Acetyl-methylester)		
Leucin	130	<1.010
Prolin	150	1.034
Alkane		
2,2,4,4,6,8,8-Heptamethylnonan	120	1.111

[a] α -Werte <1.01 bedeuten, daß keine chromatographische Trennung gelang.

Ein weiterer Vorzug des neuen Materials liegt darin, daß, sofern Derivatisierung erforderlich ist, Acetylierung ausreicht, wie die Trennungen der Cyanhydrine belegen (Tabelle 1)^[10]. Dabei liegt die Auflösung für (*R*)- und (*S*)-Benzaldehydcyanhydrin ($\alpha \approx 1.3$) an der oberen Grenze der bislang bei gaschromatographischen Enantiomerentrennungen erreichten Werte. Diese extrem hohe Grundauflösung für das Strukturelement $-C^*H(OH)CN$ ermöglicht die problemlose Trennung weiterer Cyanhydrine bis hin zum *o*-Chlorbenzaldehyd-Derivat (siehe Tabelle 1).

Als problematisch haben sich bisher lediglich Amine und Aminoalkohole erwiesen. Diese basischen Verbindungen werden sicherlich auch bei phasengebundenen Cyclodextri-

nen eine spezielle Funktionalisierung der OH-Gruppen im chiralen Selektor erfordern.

Eingegangen am 4. Dezember 1989 [Z 3664]

- [1] D. W. Armstrong, T. J. Ward, R. D. Armstrong, T. E. Beesley, *Science (Washington)* 232 (1986) 1132.
- [2] a) V. Schurig, H. P. Nowotny, *J. Chromatogr.* 441 (1988) 155; b) V. Schurig, H. P. Nowotny, D. Schmalzing, *Angew. Chem.* 101 (1989) 785; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 28 (1989) 736.
- [3] a) J. Ehlers, W. A. König, S. Lutz, G. Wenz, H. tom Dieck, *Angew. Chem.* 100 (1988) 1614; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 27 (1988) 1566; b) W. A. König, S. Lutz, G. Wenz, E. von der Bey, *HRC CC J. High Resolut. Chromatogr. Chromatogr. Commun.* 11 (1988) 506; c) W. A. König, S. Lutz, C. Colberg, N. Schmidt, G. Wenz, E. von der Bey, A. Mosandl, C. Günther, A. Kustermann, *ibid.* 11 (1988) 621; d) W. A. König, S. Lutz, P. Mischnick-Lübecke, B. Brassart, *J. Chromatogr.* 447 (1988) 193; e) W. A. König, S. Lutz, M. Hagen, R. Krebber, G. Wenz, K. Baldeus, J. Ehlers, H. tom Dieck, *HRC CC J. High Resolut. Chromatogr. Chromatogr. Commun.* 12 (1989) 35; f) W. A. König, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* 37 (1989) 471; g) W. A. König, *Carbohydr. Res.* 192 (1989) 51.
- [4] H. Frank, G. J. Nicholson, E. Bayer, *Angew. Chem.* 90 (1978) 396; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 17 (1978) 363.
- [5] U. Bötz, *Diplomarbeit*, Universität Stuttgart 1989.
- [6] J. S. Bradshaw, S. K. Aggarwal, C. A. Rouse, B. J. Tarbet, K. E. Markides, M. L. Lee, *J. Chromatogr.* 405 (1987) 169.
- [7] B. Koppenhoefer, H. Allmendinger, G. J. Nicholson, *Angew. Chem.* 97 (1985) 46; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 24 (1985) 48.
- [8] K. Grob, G. Grob, K. Grob, Jr., *J. Chromatogr.* 219 (1981) 13.
- [9] Über die Trennung von α -Chlor- und α -Bromcarbonsäuren in Form ihrer *n*-Butylamide berichten E. Koch, G. J. Nicholson, E. Bayer, *HRC CC J. High Resolut. Chromatogr. Chromatogr. Commun.* 7 (1984) 398.
- [10] Bislang wurde erst einmal über eine Enantiomerentrennung von Cyanhydrinen in Form ihrer Trifluoracetyl-Derivate berichtet [3f].

Grahamin, ein ungewöhnliches Tropan-Alkaloid aus *Schizanthus grahamii***

Von Rudolf Hartmann, Aurelio San-Martin, Orlando Muñoz und Eberhard Breitmaier*

Alkaloide mit Cyclobutan-Teilstruktur sind selten. Eine CAS-on-line-Recherche ergab den α -Truxillsäure-bis(2-methoxycarbonyltropyl)ester aus den Blättern des Cocastrauchs *Erythroxylum coca*^[1] und das als Santiaguin bezeichnete Truxillsäurediamid von 1,2,3,4-Tetrahydro-5-(2-piperidyl)pyridin^[2]. Ein weiteres Tropan-Alkaloid mit einem 2-Methyl-4-phenylcyclobutan-1,2,3-tricarbonsäuretriester als zentraler Teilstruktur fanden wir nun in *Schizanthus grahamii*.

Schizanthus grahamii (Gill) gehört zur Familie der Solanaceae (Nachtschattengewächse) und zu dem in Chile beheimateten Tribus Salpiglossideae. Die Pflanze wächst aufrecht bis 60 cm hoch und hat doppelt fiederschnittige Blätter sowie große, schmetterlingsartige, purpurrosa Blüten^[3]. Bisher bekannte Inhaltsstoffe sind mehrere Tropan-Alkaloide, z. B. Hygrolinhydroxytropanester und Schizanthin, in dem zwei 6 β -Hydroxytropan-3 α -angelicasäureester als Mesaconsäurediester verknüpft vorliegen^[4, 5].

[*] Prof. Dr. E. Breitmaier, Dr. R. Hartmann
Institut für Organische Chemie der Universität
Gerhard-Domagk-Straße 1., D-5300 Bonn
Prof. Dr. A. San-Martin, Dr. O. Muñoz
Faculty of Science, Department of Chemistry
University of Chile, Santiago (Chile)

[**] Diese Arbeit wurde vom Ministerium für Wissenschaft und Forschung des Landes Nordrhein-Westfalen gefördert. Wir danken Herrn Dr. G. J. Wolff und Frau M. Mörtter (Bruker, Rheinstetten) für Meßzeit an einem 600 MHz-NMR-Spektrometer.

Aus den getrockneten und pulverisierten oberirdischen Teilen der Pflanze erhielten wir mit bereits beschriebenen Methoden^[5] einen Extrakt, der einer Gegenstrom-Verteilung (Dichlormethan und McIlvaine-Puffer, pH = 5.4) unterzogen wurde. Säulenchromatographie der ersten neun Fraktionen (Aluminiumoxid 60/E, Petrolether (40–60 °C): Ethylacetat = 4:5) ergab neben dem bereits bekannten Schizanthin das neue Grahamin als ölige, aber einheitliche, gut haltbare Substanz $[\alpha]_{D}^{20} = +6.21$ ($c = 0.0016 \text{ g mL}^{-1}$ in CHCl_3), $R_f = 0.1125$ (Dünnschichtchromatographie, Aluminiumoxid neutral, CHCl_3).

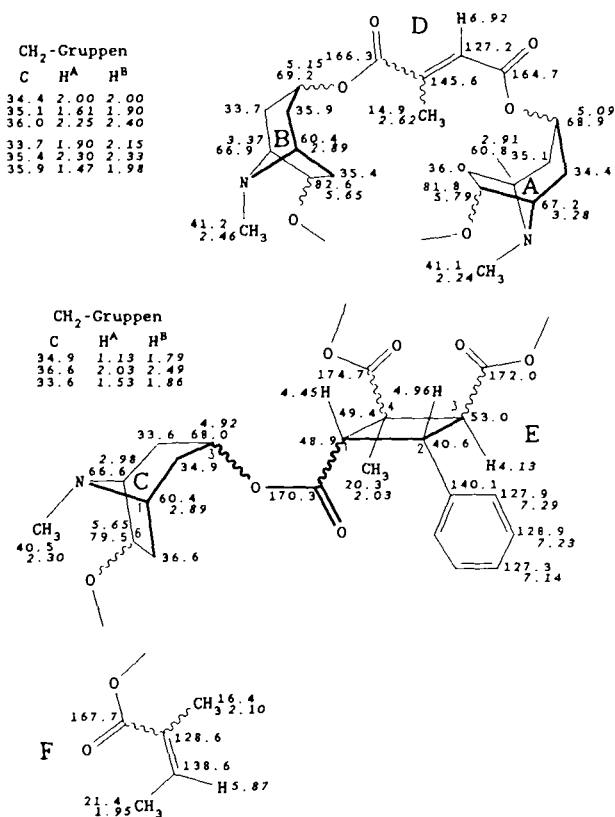
Durch FAB (Fast Atom Bombardement)-Massenspektrometrie ermittelten wir für Grahamin eine Molmasse von 871. Die beste NMR-Signaltrennung im Protonenbereich wurde mit Hexadeuteriobenzol als Lösungsmittel erreicht^[6]. Im ^1H -breitbandenkoppelten ^{13}C -NMR-Spektrum erscheinen 46 Signale, von denen zwei mit doppelten Intensitäten auftreten (sie gehören zu einem monosubstituierten Benzol-Ring), so daß von 48 C-Atomen auszugehen ist. Aus DEPT-Subspektren folgen sieben Methyl- (C_7H_{21}), neun aliphatische Methylen- (C_9H_{18}), 22 Methin- ($\text{C}_{22}\text{H}_{22}$) und zehn quartäre C-Atome (C_{10}). Die Summe dieser CH_n -Fragmente, $\text{C}_{48}\text{H}_{61}$, entspricht einer Molmasse von 637; zur tatsächlichen Molmasse 871 besteht eine Differenz von 234. Subtrahiert man von dieser Differenz wegen der für *N*-Methyl-Gruppen typischen Verschiebungen ($\delta = 40.5, 41.1, 41.2$), Aufspaltungen (Quartetts) und CH-Kopplungskonstanten ($^1J = 134\text{--}140 \text{ Hz}$) 42 für drei N-Atome, so entspricht die Restmasse 192 genau zwölf Sauerstoff-Atomen. Daraus folgt die Summenformel $\text{C}_{48}\text{H}_{61}\text{N}_3\text{O}_{12}$, die mit zwanzig Doppelbindungsäquivalenten in Einklang ist.

Die weitere Aufklärung der Struktur gelingt mit ein- und zweidimensionalen NMR-Methoden (^1H -NMR: 400 und 600 MHz; ^{13}C -NMR: 100 und 150 MHz, Schema 1). Im

C,H-COSY-Konturdiagramm lassen sich alle 38 CH_n -Fragmente des Moleküls ablesen. Man findet alle 61 H-Atome des Moleküls an C gebunden, so daß keine OH- oder NH-Gruppen vorliegen können. Aus den Kreuzsignalen eines H,H-COSY-Diagramms folgen drei 3,6-Dihydroxytropan-Ringe A, B und C sowie eine Methylcyclobutan-Teilstruktur, letztere auch aufgrund typischer CH-Kopplungskonstanten ($^1J = 140\text{--}145 \text{ Hz}$) im gekoppelten ^{13}C -NMR-Spektrum. Im C,H-COLOC-Diagramm erkennt man die Verknüpfung aller sechs Carboxy-C-Atome ($\delta = 164.7\text{--}174.7$) an den $^2J_{\text{CH}}$ - und $^3J_{\text{CH}}$ -Beziehungen zu Protonen im Abstand von zwei bzw. drei Bindungen. Demnach sind die Tropan-Ringe A und B als Mesaconsäurediester D aneinander gebunden. Weitere Kreuzsignale im C,H-COLOC-Diagramm zeigen, daß ein 2-Methyl-4-phenylcyclobutan-1,2,3-tricarbonsäure-ester E vorliegt, wobei die Carbonsäure-Funktion an C1 das dritte 3,6-Dihydroxytropan C an der 3-Hydroxy-Gruppe verestert. Zusätzlich enthüllt das C,H-COLOC-Diagramm eine Angelicasäureester-Teilstruktur F, die den Tropan-Ring C an der 6-Hydroxy-Gruppe bindet. Fügt man alle Teilstrukturen zusammen, so ergibt sich in Übereinstimmung mit den zwanzig Doppelbindungsäquivalenten die Konstitution von Grahamin 1.

Die relative Konfiguration der *O*-Acyl-Gruppen an den Tropan-Ringen folgt aus den HH-Kopplungskonstanten. Alle Signale von Protonen in einer 3-Position sind infolge der Kopplungen mit den pseudoaxialen Protonen 2-H und 4-H in Doppeldubletts mit $^3J_{\text{HH}} = 4\text{--}5 \text{ Hz}$ aufgespalten (Interplanarwinkel etwa 60°). Signalverbreiterungen sind eine Folge nicht aufgelöster HH-Kopplungen zu den pseudoäquatorialen Protonen in 2- und 4-Position (Interplanarwinkel ca. 90°). Demnach stehen die Protonen 3-H pseudoäquatorial und die 3-*O*-Acyl-Gruppen pseudoaxial. Die Signale der Protonen 6-H sind jeweils Doppeldubletts mit $^3J_{\text{HH}} = 7.8\text{--}8.8 \text{ Hz}$ zu 7- H_{endo} und $3.5\text{--}3.8 \text{ Hz}$ zu 7- H_{exo} . Zusätzliche Kopplungen mit 5-H sind wiederum nicht aufgelöst (Interplanarwinkel nahe 90°); betrachtet man am Dreiding-Modell von 6-Tropanol die Interplanarwinkel zwischen den Protonen 5-H und 6-H, so ist nur bei *endo*-ständigem 6-H der Interplanarwinkel zu 5-H etwa 90° . Somit stehen die 6-*O*-Acyl-Gruppen *exo*.

CH-Kopplungskonstanten der Carboxy-C-Atome bei $\delta = 166.3$ (D) und 167.7 (F) reflektieren die relative Konfiguration an den beiden C-C-Doppelbindungen. Eine $^3J_{\text{CH}}$ -Kopplung von 15 Hz des Carboxy-Signals bei $\delta = 167.7$ zum Proton bei $\delta = 5.87$ kennzeichnet die *trans*-Konfiguration der Methyl-Gruppen des Angelicasäureesters F. Eine entsprechend große Kopplung zum Proton bei $\delta = 6.92$ fehlt dem



Carboxy-Signal bei $\delta = 166.3$, was die *E*-Konfiguration der Mesoacensäurediester-Teilstruktur **D** bestätigt.

Da sich in Cyclobutan-Derivaten die $^3J_{\text{HH}}$ -Kopplungen *cis*- und *trans*-ständiger Protonen zu wenig unterscheiden^[7], wurde die relative Konfiguration dieses Rings durch H,H-NOE-Differenzspektroskopie bestimmt. Deutliche Kern-Overhauser-Effekte für *cis*-Beziehungen findet man zwischen den Protonen bei $\delta = 4.45$ und 4.96 sowie 4.13 und 2.03 (Methyl). Sättigung der Resonanz bei $\delta = 2.03$ führt auch zu einem NOE bei den *N*-Methyl-Protonen des Tropan-Rings **B** ($\delta = 2.46$). Damit lassen sich die Teilstrukturen gemäß **1** zusammenfügen.

Wahrscheinlich baut die an sonnigen Standorten wachsende Pflanze den Cyclobutan-Ring durch [2 + 2]-Cycloaddition aus Mesoacensäurediester (linke Hälfte in **1**) und Zimtsäureester (rechte Hälfte) auf.

Eingegangen am 30. November 1989 [Z 3660]

CAS-Registry-Nummer:
Grahamin, 24583-56-0.

- [1] C. Liebermann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 21 (1888) 2342; *ibid.* 22 (1889) 672; W. C. Evans, *J. Ethnopharmacol.* 3 (1981) 265.
- [2] I. Ribas, E. Riviera, *An. R. Soc. Esp. Fis. Quim. Ser. B* 49 (1953) 707.
- [3] E. Petersen: *Praktisches Gartenlexikon*, 3. Aufl., Nymphenburger Verlagshandlung, München 1982.
- [4] H. Ripperger, *Phytochemistry* 18 (1979) 717; A. San-Martin, J. Roviore, V. Gambaro, M. Castillo, *ibid.* 19 (1980) 1007.
- [5] A. San-Martin, C. Labbe, M. Castillo, *Phytochemistry* 22 (1983) 1838; *ibid.* 26 (1987) 819.
- [6] R. Hartmann, *Dissertation*, Universität Bonn 1989 (ausführlichere Beschreibung der Aufklärung und Dokumentation der Spektren).
- [7] D. J. Pasto, S. H. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* 106 (1984) 152.

[PhLiNCH₂CH₂NLiPh] · 3 HMPA, ein monomeres Dilithiummethyldiamid mit N₂Li₂-Doppelüberbrückung: Synthese, Kristallstruktur und MO-Rechnungen**

Von David R. Armstrong, Donald Barr, Alan T. Brooker,
William Clegg, Karina Gregory, Susan M. Hodgson,
Ronald Snaith* und Dominic S. Wright

Professor Paul von Ragué Schleyer
zum 60. Geburtstag gewidmet

Seit kurzem beschäftigen wir uns mit Lithierungen von Aminen, die funktionelle Gruppen (z. B. Me₂N^[1a], MeO^[1b] und C=S^[1c]) in Nachbarstellung (α , β , γ) zu den NH-Zentren tragen, um die mögliche inter- und intramolekulare Koordination dieser Heteroatome am *N*-gebundenen Lithium im resultierenden Li-Amid zu untersuchen^[2]. In

[*] Dr. R. Snaith, Dr. D. Barr, A. T. Brooker, Dr. D. S. Wright
University Chemical Laboratory
Lensfield Road, GB-Cambridge, CB2 1EW (Großbritannien)

Dr. D. R. Armstrong
Department of Pure and Applied Chemistry
University of Strathclyde
GB-Glasgow, G1 1XL (Großbritannien)

Dr. W. Clegg, S. M. Hodgson
Department of Chemistry, The University
GB-Newcastle upon Tyne, NE1 7RU (Großbritannien)

K. Gregory
Institut für Organische Chemie der Universität Erlangen-Nürnberg
D-8520 Erlangen

[**] Diese Arbeit wurde vom britischen Science and Engineering Research Council, dem Gonville and Caius College, Cambridge (Research Fellowship für D. S. W.) und der Ciba-Geigy („Award for Collaboration in Europe“-Programm) gefördert.

{[PhCH(CH₂OMe)]₂NLi}₂ fungieren die MeO-Gruppen nur als zusätzliche Koordinationsstellen der Li-Zentren im (LiN)₂-Vierring^[1b], wogegen die C=S-Gruppierung im dilithiierten Thioharnstoff [PhLiNC(=NPh)SLi · 2 HMPA]₂ eine strukturbestimmende Rolle spielt: Die monomeren Einheiten weisen sowohl N(μ_2 -Li)N- als auch S-Li-Bindungen auf, die Assoziation der Monomere erfolgt durch N-Li-Koordination^[1c]. In diesem Zusammenhang galt unser Interesse auch der Dilithiierung von Diaminen, d. h. Verbindungen, deren zweite funktionelle Gruppe ebenfalls eine NH-Gruppe ist. Es erschien wahrscheinlich, daß die beiden durch Dilithiierung erzeugten N^{δ-}-Zentren mit beiden Li^{δ+}-Ionen gleichzeitig wechselwirken würden. Dieser Strukturtyp wäre somit das Heteroatom-Analogon der doppelt überbrückten C₂Li₂-Ionen-Tripel-Strukturen, die, wie in zahlreichen theoretischen und experimentellen Studien von Schleyer et al.^[2a, 3-5] und Streitwieser et al.^[6] gezeigt wurde, sehr häufig bei dilithiierten Kohlenwasserstoffen gefunden werden.

Hier diskutieren wir die Ergebnisse der Dilithiierung von *N,N'*-Diphenylethyldiamin, PhHNCH₂CH₂NHPh, in Gegenwart von Hexamethylphosphorsäuretriamid (HMPA, O=P(NMe₂)₃), die zum Dilithiumdiamid **1** führt. Im Kristall liegt **1** als monomeres Zweikernkomplex vor, der neben der erwarteten N₂Li₂-Doppelüberbrückung eine Li(μ_2 -O)Li-Brücke enthält, deren O-Atom von HMPA stammt.



Vor Beginn der Experimente wurden ab-initio-Rechnungen an Ethyldiamin sowie den *N*-mono- und *N,N'*-dilithiierten Derivaten durchgeführt (6-31G-Basisatz). In Abbildung 1 sind die berechneten Strukturen (Energiminima, bestätigt durch Frequenzanalyse mit dem vollständigen Satz harmonischer Kraftkonstanten) gezeigt, wobei die Geometrien frei, d. h. ohne Symmetriebeschränkung, optimiert wurden. Das Amin nimmt eine *gauche*-ähnliche Struktur ein,

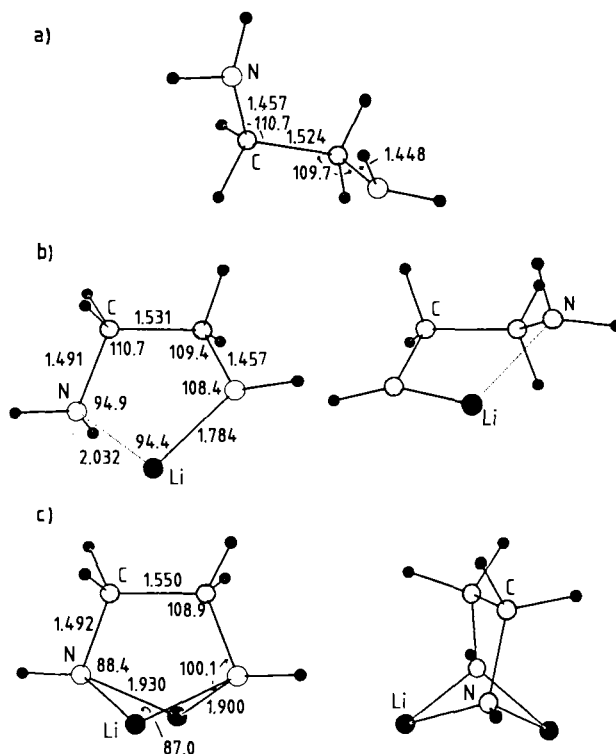


Abb. 1. Bindungslängen [Å] und -winkel [°] der berechneten Strukturen (ab initio, 6-31G-Basisatz) von a) H₂NCH₂CH₂NH₂, b) HNLiCH₂CH₂NH₂ und c) HNLiCH₂CH₂NHLi.