

**135. Clemens Schöpf und Hermanus L. de Waal<sup>\*)</sup>: Über  $\alpha$ - und  $\beta$ -Diplospartyrin (= „Dehydrospartein“ von Wolfenstein und Reitmann)**

(Mitbearbeitet von Karlfried Keller)

[Vorläufige Mitteilung aus dem Institut für organische Chemie der  
Technischen Hochschule Darmstadt]

(Eingegangen am 9. Dezember 1955)

Es wird gezeigt, daß das nach Wolfenstein und Reitmann aus ( $-$ )-Spartein mit Hypobromit erhältliche „Dehydrospartein“ vom Schmp. 179° dimolekular ist und demnach die Summenformel  $C_{30}H_{48}N_4$  besitzt. Die gleiche Summenformel kommt einem bisher als Hydrat dieses Dehydrosparteins angesehenen Isomeren vom Schmp. 150° zu. Die Verbindungen werden jetzt als  $\alpha$ - und  $\beta$ -Diplospartyrin bezeichnet. Es wird weiter gezeigt, daß bei der Dehydrierung des ( $-$ )-Sparteins mit Hypobromit bei niedrigem  $p_H$  ( $\sim 2$ ) bevorzugt das  $\alpha$ , bei etwas höherem  $p_H$  ( $\sim 6$ ) das  $\beta$ -Diplospartyrin entsteht; letzteres läßt sich auf verschiedenen Wegen leicht in  $\alpha$ -Diplospartyrin umlagern. Die Entstehung dimolekularer Verbindungen wird als eine Aldimkondensation primär entstehender Dehydrosparteine aufgefaßt und in Parallelie gesetzt zum Übergang des  $\Delta^1$ -Piperideins in Tetrahydro-anabasin und des *N*,*N'*-Dimethyl-piperideins in *N*,*N'*-Dimethyl-tetrahydro-anabasin.

Bei der katalytischen Hydrierung der Diplospartyrine werden 2 Moll. Wasserstoff aufgenommen, wobei aus beiden Isomeren daselbe Tetrahydro-diplospartyrin entsteht, bei dessen Bildung 1 Mol. Wasserstoff zur Aufspaltung einer C—N-Bindung verbraucht wird. Die entstandene NH-Gruppe wird durch die Bildung einer kristallisierten Monoacetyl-Verbindung und eines Phenylthioharnstoffs nachgewiesen. Die Hydrierung der Diplospartyrine wird in Parallelie gesetzt zur Hydrierung des *N*,*N'*-Dimethyl-tetrahydro-anabasins zum 1-Methyl-3-[5-methylamino-pentyl]-piperidin.

Die Konstitutionsmöglichkeiten für die Diplospartyrine und die stereochemischen Verhältnisse werden diskutiert.

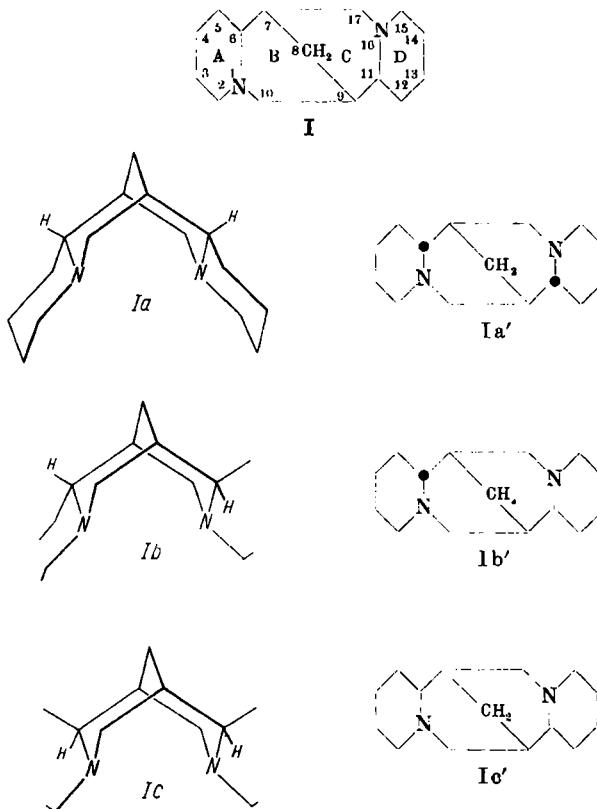
Von einer Verbindung der Formel I, die die Strukturformel des Sparteins und seiner Stereoisomeren darstellt, müssen drei stereoisomere Racemate existieren, die durch die räumlichen Formeln Ia, Ib und Ic<sup>1)</sup> wiedergegeben werden<sup>2)</sup>.

<sup>\*)</sup> Universität von Pretoria, Pretoria (Südafrika). Wir danken dem Suid-Afrikaanse Wetenskaplike en Nywerheidnavorsingsraad für ein Stipendium, das dem einen von uns die Teilnahme an dieser Arbeit ermöglichte.

<sup>1)</sup> Der Übersichtlichkeit halber sind in Ib und Ic die äußeren Ringe A und D jeweils zur Hälfte weggelassen. Die Formeln Ia bis Ic geben natürlich jeweils nur einen der optischen Antipoden der drei Racemate wieder. Die Bezeichnung des Ringsystems ist die von G. R. Clemo u. R. Raper, J. chem. Soc. [London] 1938, 644, vorgeschlagene.

<sup>2)</sup> Vergl. die Diskussion der sterischen Verhältnisse bei F. Galinovsky in Fortschr. d. Chemie organ. Naturstoffe (hrsg. v. L. Zechmeister), B. 8, 258 (Springer-Verlag 1951), N. J. Leonhard in "The Alkaloids" (hrsg. v. R. H. F. Manske u. H. L. Holmes, Vol. 8, 191 (Academic Press, New York 1953) u. L. Marion, Bull. Soc. chim. France 1954, 1193.

In Ia stehen die beiden eingezeichneten Wasserstoffatome in *cis*-Stellung zu der den beiden mittleren Ringen gemeinsamen Methylen-Brücke, in Ic stehen sie in *trans*-Stellung, und in Ib steht eines dieser Wasserstoffatome in *cis*-, das zweite in *trans*-Stellung. Man kann das durch die vereinfachten Formeln Ia' bis Ic' wiedergeben, in denen jeweils ein



Punkt an den Kohlenstoffatomen 6 bzw. 11 bedeutet, daß dort der Wasserstoff in *cis*-Stellung zur Methylen-Brücke steht. Alle drei Stereoisomeren sind heute als optisch aktive Verbindungen<sup>3)</sup> und als synthetisch gewonnene Racemate<sup>4)</sup> bekannt, und zwar kommt dem  $\alpha$ -Isospartein auf Grund der röntgenographischen Strukturanalyse von M. Przybylska und W. H. Barnes<sup>5)</sup>, die die Richtigkeit der von L. Marion und N. J.

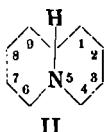
<sup>3)</sup> Es sind dies das lange bekannte (-)- und das (+)-Spartein (letzteres = Pachycarpin), das (-)- $\alpha$ -Isospartein (= Genistein) und das  $\beta$ -Isospartein, dessen (-)-Form neuerdings von M. Carmack, B. Douglas, E. W. Martin u. H. Suss, J. Amer. chem. Soc. **77**, 4435 [1955], als (-)-Spartalupin beschrieben wurde.

<sup>4)</sup> Vergl. G. R. Clemo, W. Morgan u. R. Raper, J. chem. Soc. [London] **1936**, 1025; F. Galinovsky u. H. Schmid, Mh. Chem. **79**, 322 [1948]; F. Šorm u. B. Keil, Collect. czechoslov. chem. Commun. **13**, 544 [1948]; F. Galinovsky u. G. Kainz, Mh. Chem. **80**, 112 [1949]; G. R. Clemo, R. Raper u. W. S. Short, Nature [London] **162**, 296 [1948]; J. chem. Soc. [London] **1949**, 663; N. J. Leonard u. R. E. Beyler, J. Amer. chem. Soc. **70**, 2298 [1948]; **71**, 757 [1949]; **72**, 1316 [1950]; K. Tsude u. Y. Satoh, Pharmac. Bull. Japan **2**, 190 [1954]. Vergl. ferner Carmack u. Mitarbb. l. c.<sup>3)</sup>.

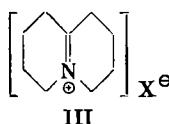
<sup>5)</sup> Acta crystallogr. [Copenhagen] **6**, 377 [1953]; C. **1954**, 9255.

Leonard<sup>6)</sup> abgeleiteten räumlichen Formeln bestätigte, die räumliche Formel Ia mit zur Methylen-Brücke *cis*-ständigen Wasserstoffatomen zu. Da im Spartein die Ringe B und C trotz gleicher Konstitution nicht gleichwertig sind, muß in ihm entsprechend der Formel Ib eines der fraglichen Wasserstoffatome in *cis*- und eines in *trans*-Stellung zur Methylen-Brücke stehen<sup>7)</sup>. Für das  $\beta$ -Isospartein bleibt schließlich nur die Konfiguration Ic mit zwei *trans*-ständigen Wasserstoffatomen übrig.

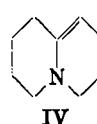
Alle drei stereoisomeren Verbindungen der Konstitution I enthalten in den Ringen A + B und C + D zwei miteinander kondensierte Chinolizidin-Systeme. Chinolizidin (II = Norlupinan) kann demnach als Modell des Sparteins und seiner Stereoisomeren gelten. Dehydriert man es mit Quecksilberacetat in essigsaurer Lösung<sup>8)</sup>, so entstehen unter Wegnahme von zwei Wasserstoffatomen vom Stickstoff und dem tertiären Kohlenstoffatom Salze der Formel III, aus denen mit Alkali über die Pseudobase die bei 80°/18 Torr siedende Anhydrobase der Konstitution IV entsteht, die mit Säuren natürlich die Salze der Formel III zurückbildet.



II



III



IV

Nun ist Spartein (Ib) schon vor längerer Zeit von K. Winterfeld mit Quecksilberacetat in essigsaurer Lösung dehydriert worden<sup>9)</sup>. Je nach den Bedingungen werden 2 oder 4 Wasserstoffatome unter Bildung eines ölichen Dehydrosparteins bzw. eines kristallisierten, leicht sublimierbaren Didehydrosparteins entfernt. Daß die Dehydrierung in Analogie zur Dehydrierung des Chinolizidins (II) verläuft und dementsprechend den Salzen dieser Verbindungen die Formeln V bzw. VII zukommen, haben N. J. Leonard, P. D. Thomas und V. W. Gash<sup>10)</sup> überzeugend nachgewiesen. Da die diesen quartären Salzen entsprechenden Pseudobasen nicht nach C<sup>7</sup> bzw. C<sup>9</sup> hin Wasser abspalten können, weil aus sterischen Gründen in Analogie zur Bredtschen Regel in diesen Lagen eine Doppelbindung nicht möglich ist, so wird die allein mögliche Konstitution für das Dehydrospartein C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub> durch die Formel VI und für das kristallisierte  $\alpha$ -Didehydrospartein C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub><sup>10a)</sup> durch die Formel VIII wiedergegeben.

<sup>6)</sup> Canad. J. Chem. 29, 355 [1951].

<sup>7)</sup> Vergl. die unter l. c.<sup>2)</sup> zitierten Übersichten.

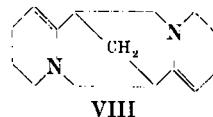
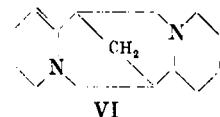
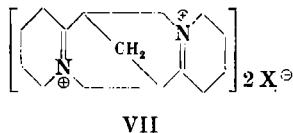
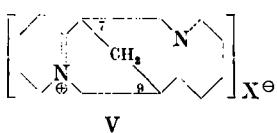
<sup>8)</sup> N. J. Leonard, A. S. Hay, R. W. Fulmer u. V. W. Gash, J. Amer. chem. Soc. 77, 439 [1955]; vergl. ferner den Vortrag vor der Amer. Chem. Soc., Div. of Organic Chemistry, Minneapolis, Sept. 1955, Abstr. 9-0. Bezifferung des Ringsystems von II nach Patterson.

<sup>9)</sup> K. Winterfeld u. C. Rauch, Arch. Pharmaz. Ber. dtsch. pharmaz. Ges. 272, 273 [1934]; dort frühere Literatur.

<sup>10)</sup> J. Amer. chem. Soc. 77, 1552 [1955]; diese Konstitution nehmen jetzt auch M. Rink u. H. J. Groebel, Naturwissenschaften 42, 557 [1955] an.

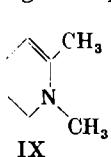
<sup>10a)</sup> Neben dieser kristallisierten gut definierten Verbindung ist noch ein öliges „ $\beta$ -Didehydrospartein“ beschrieben, das aber nicht genügend als chemisches Individuum charakterisiert ist. Daß bei seiner Hydrierung (+)-Spartein entsteht, wie K. Winterfeld und C. Rauch für möglich halten, ist theoretisch kaum vorstellbar.

Die katalytische Hydrierung der beiden Doppelbindungen des  $\alpha$ -Didehydrosparteins führt unter jeweiliger Anlagerung des Wasserstoffs von der räumlich am wenigsten gehinderten Seite der Methylen-Brücke her zum ( $-$ )- $\alpha$ -Isospartein (Ia). Da die Hydrierung des Dehydrosparteins VI zum ( $-$ )-Spartein



zurückführt<sup>9)</sup> und auch die Hydrierung dieser Doppelbindung sterisch analog, d. h. von der Seite der Methylen-Brücke her erfolgen dürfte, so stellt die Formel VI in Analogie zur Formel I b' für Spartein nicht nur die richtige Strukturformel, sondern zugleich auch die richtige räumliche Formel des Dehydrosparteins von Winterfeld dar<sup>10)</sup>.

Im Dehydrospartein von Winterfeld (VI) liegt, wenn man den ungesättigten Piperidin-Ring ins Auge faßt, ein Vertreter der Körperklasse vor,



die von A. Lipp und E. Widmann<sup>11)</sup> eingehend untersucht wurde. Die einfachste Verbindung dieser Art ist das 1,2-Dimethyl- $\Delta^2$ -piperidein (IX); im Gegensatz zu den gleich zu besprechenden 1-Alkyl-piperideinen mit unsubstituierter 2-Stellung haben diese Verbindungen keine Neigung zur Dimerisation.

Dehydriert man Spartein nicht mit Quecksilberacetat, sondern unter bestimmten Bedingungen mit Hypobromit, so erhält man, wie R. Wolffenstein und J. Reitmann<sup>12)</sup> zeigen konnten, eine andere, kristallisierte Dehydroverbindung derselben analytischen Zusammensetzung. Auch bei dieser Reaktion, die übrigens beim Chinolizidin anders als beim Spartein zu demselben Dehydrierungsprodukt führt wie die Dehydrierung mit Quecksilberacetat<sup>10)</sup>, verliert ein Sparteinmolekül 2 Wasserstoffatome, und es fragt sich, an welcher Stelle des Moleküls die Wasserstoffatome weggenommen werden.

Zunächst ist noch festzustellen, daß außer der bei 179° schmelzenden<sup>13)</sup> Dehydroverbindung in der Literatur später noch eine bei 142–143° schmelzende, bei derselben Reaktion entstehende Verbindung erwähnt wird, die als „Hydrat des Dehydrosparteins vom Schmp. 176°“ beschrieben ist, weil sie beim Erhitzen auf 110° i. Vak. in die bei 176° schmelzende Verbindung übergeht<sup>14)</sup>. Wir haben bei vielen Versuchen neben harzigen Nebenprodukten

<sup>11)</sup> Liebigs Ann. Chem. 409, 79 [1915].

<sup>12)</sup> Biochem. Z. 186, 289 [1927].

<sup>13)</sup> Bei K. Winterfeld u. M. Schirm, Arch. Pharmaz. Ber. dtsch. pharmaz. Ges. 276, 544 [1938], ist erstmalig der Schmelzpunkt 172–173° angegeben.

<sup>14)</sup> M. Rink, Liebigs Ann. Chem. 588, 131 [1954]; der Schmelzpunkt der reinen Verbindung liegt, wie wir fanden, bei 149–150°.

zunächst bald beide Verbindungen nebeneinander, bald die hoch- und bald die niedrigschmelzende Verbindung in überwiegender Menge bekommen. Aus Versuchen von K. Keller ergab sich dann, daß das bei der Dehydrierung herrschende  $p_H$  für die Bildung der einen bzw. anderen Verbindung maßgeblich ist. Hält man das  $p_H$  bei der Dehydrierung auf 2, so entsteht die hochschmelzende, arbeitet man bei  $p_H$  6, so entsteht die niedrigschmelzende Verbindung jeweils in etwa 50-proz. Ausbeute. Bei dazwischen liegenden  $p_H$ -Werten werden Gemische erhalten. Beide Verbindungen enthalten kein Kristall-Lösungsmittel und haben dieselbe analytische Zusammensetzung ( $C_{15}H_{24}N_2$ )<sub>x</sub>. Der Name „Dehydrospartein-hydrat“<sup>15)</sup> ist also aus der Literatur zu streichen.

Molekulargewichtsbestimmungen der Basen in Benzol, in dem sie sich wenigstens für einige Zeit ohne Veränderung lösen, ergaben eindeutig das Doppelte des bisher angenommenen Molekulargewichts für beide Basen<sup>16)</sup>. Die bisherige Bezeichnung „Dehydrospartein“ ist daher irreführend; wir schlagen die Bezeichnung „ $\alpha$ - bzw.  $\beta$ -Diplospartyrin“ vor<sup>17)</sup>, wobei wir die stabilere, höher schmelzende Verbindung als die  $\alpha$ -, die instabile, niedriger schmelzende Form als die  $\beta$ -Form bezeichnen. Diese letztere geht unter verschiedenen Bedingungen leicht in die hochschmelzende  $\alpha$ -Verbindung über. Das tritt z. B. ein, wenn man sie i. Vak. einige Zeit auf 110° erhitzt, eine Reaktion, die bisher fälschlich als Entwässerung eines Hydrats angesehen wurde<sup>18)</sup>. Die Umlagerung wird auch beobachtet, wenn man die niedrig schmelzende Base in Salzsäure löst, die Lösung längere Zeit stehen läßt oder eine bis mehrere Stunden erwärmt und die Base dann wieder mit Alkali ausfällt.

Man könnte nun meinen, daß  $\alpha$ - und  $\beta$ -Diplospartyrin einfach allotrope Kristallmodifikationen derselben Substanz darstellen. Es läßt sich aber leicht zeigen, daß sie tatsächlich isomere Verbindungen sind. So erhält man aus dem labilen, niedrig schmelzenden  $\beta$ -Diplospartyrin beim Umkristallisieren aus Chloroform unter Zusatz von Aceton sowie beim Lösen in gekühlter verd. Salzsäure und sofortigem Wiederausfällen immer nur die gleiche, niedrigschmelzende Verbindung zurück. Noch deutlicher wird das Vorliegen von isomeren Verbindungen dadurch bewiesen, daß die Lösungen von  $\alpha$ - und  $\beta$ -Diplospartyrin in 2n HCl verschiedenes Drehungsvermögen aufweisen und

<sup>15)</sup> Vergl. l. c.<sup>14)</sup>, S. 138.

<sup>16)</sup> Daß das bisher für das Dehydrospartein von Wolffenstein und Reitmann angenommene Molekulargewicht zu verdoppeln ist, hat inzwischen auch Fr. M. Rink festgestellt (Privatmitteilung vom 5. 11. 1955).

<sup>17)</sup> Der Name Didehydrospartein ist bereits vergeben. Da die Bezeichnung „Spartyrin“ von R. Willstätter und W. Marx, Ber. dtsch. chem. Ges. 38, 1772 [1905], für ein Dehydrospartein eingeführt wurde, benutzen wir sie hier an Stelle von Dehydrospartein.

<sup>18)</sup> Daß kein Hydrat vorliegen kann, geht schon aus der Literaturangabe hervor, daß die Abnahme beim Erhitzen i. Vak. auf 110° nur 1.5% statt der für 1 H<sub>2</sub>O berechneten 7.2% beträgt. Wir fanden bei 5 stdg. Erhitzen auf 110°, wobei sich die Verbindung zum kleinen Teil schon unter Braunfärbung zu zersetzen begann, eine Abnahme von 1.0%. Bei 100° trat in derselben Zeit keine Abnahme, allerdings auch noch keine vollständige Umlagerung ein.

darüber hinaus den in Abbild. 1 dargestellten völlig verschiedenen Verlauf der Mutarotation zeigen. Nach genügend langem Stehenlassen endet die Mutarotation bei beiden Verbindungen annähernd bei demselben Drehwert; aus solchen Lösungen wird durch Alkali nur  $\alpha$ -Diplospartyrin ausgefällt.

Bei der katalytischen Hydrierung nehmen die Lösungen von  $\alpha$ - und  $\beta$ -Diplospartyrin in verdünnter Salzsäure je 2 Moll. Wasserstoff auf.

Das Hydrierungsprodukt ist in der Literatur<sup>14)</sup> als  $(-)\alpha$ -Isospartein beschrieben. Tatsächlich scheidet auch die zunächst amorphe Rohbase aus der Hydrierung beim Anreiben mit wasserhaltigem Alkohol seidenglänzende Nadeln ab, die bei oberflächlicher Beobachtung dem Hydrat des  $\alpha$ -Isosparteins ähneln und auch ähnlich unscharf schmelzen. Die mit wasserhaltigem Alkohol angeriebene Base zeigt jedoch im Vakuumexsiccator im Gegensatz zum Hydrat des  $\alpha$ -Isosparteins keinen Gewichtsverlust, und es läßt sich aus ihr das i. Vak. leicht sublimierbare  $\alpha$ -Isospartein auch nicht spurenweise heraussublimieren. Beim Verreiben mit Wasser von Zimmertemperatur geht ein Teil der Base ziemlich leicht in Lösung. Diese Lösung trübt sich beim Erhitzen, d. h. die in kaltem Wasser leicht löslichen Hydrierungsprodukte sind in heißem Wasser schwer löslich, ein Verhalten, das  $\alpha$ -Isospartein gleichfalls nicht zeigt.

Aus dem Rohprodukt der Hydrierung sowohl des  $\alpha$ - wie des  $\beta$ -Diplospartyrins läßt sich durch Anreiben mit Aceton oder über ein kristallisiertes Pikrat vom Schmp. 176–177° eine schön kristallisierte Base darstellen, die nach dem Umkristallisieren aus Chloroform/Aceton bei 184–185° schmilzt. Sie besitzt die nach der beobachteten Wasserstoffaufnahme zu erwartende Summenformel  $(C_{15}H_{28}N_2)_2$  und zeigt bei der Bestimmung der Gefrierpunktserniedrigung in Benzol wie bei der Molekulargewichtsbestimmung nach Rast das für ein dimolekulares Produkt mit 30 Kohlenstoffatomen zu erwartende Molekulargewicht. Mutarotation wird an der sauren Lösung der hydrierten Base nicht beobachtet.

Versucht man, sich nun ein Bild von den Vorgängen zu machen, die vom Spartein  $C_{15}H_{28}N_2$  zum  $\alpha$ - und  $\beta$ -Diplospartyrin  $(C_{15}H_{24}N_2)_2$  führen<sup>19)</sup>, so kommt man u. E. dann zu einer plausiblen Vorstellung, wenn man z. B. als eine Möglichkeit annimmt, daß mit Hypobromit unter den von Wolffenstein und Reitmann erprobten Bedingungen das Sparteinmolekül nicht in 1.6-, sondern in 1.2-Stellung dehydriert wird.

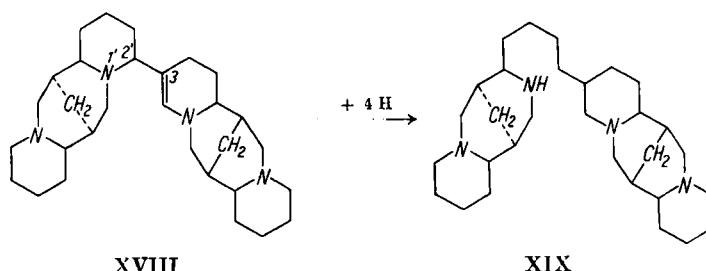
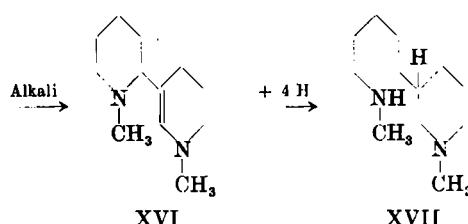
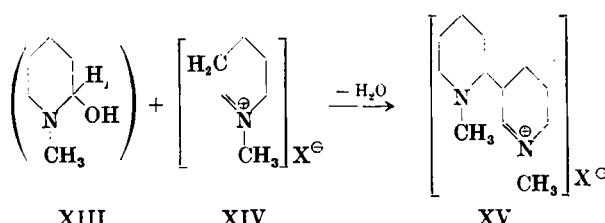
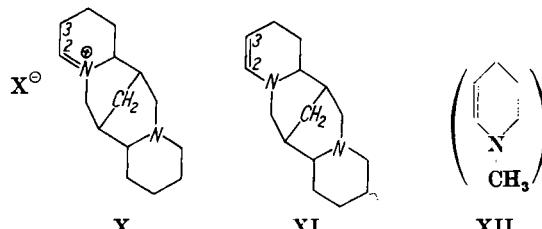
Die entstehende quartäre Verbindung X sollte mit Alkali in die Anhydrobase mit der Doppelbindung in 2.3-Stellung (XI) übergehen, deren einfaches Analogon, wenn man wiederum den ungesättigten Piperidin-Ring ins Auge faßt, das 1-Methyl- $\Delta^2$ -piperidein (XII) ist, das die Anhydrobase der quartären Salze (XIV) des  $\Delta^1$ -Piperideins wäre. Diese Verbindung ist nicht bekannt und allem Anschein nach wenigstens als Base nicht beständig. Bei Versuchen sie darzustellen<sup>20)</sup>, haben wir immer nur eine bei 124–126°/12 Torr siedende Base vom doppelten Molekulargewicht erhalten. Die gleiche dimere Base ist offenbar auch von F. Galinovsky, A. Wagner und R. Weiser<sup>21)</sup> bei der Reduktion von 1-Methyl-piperidon-(2) mit Lithiumaluminiumhydrid

<sup>19)</sup> Formeln mit 46 oder 50 Wasserstoffatomen kommen auf Grund zahlreicher Analysen nicht in Frage.

<sup>20)</sup> Über diese Versuche, die u. a. auch zu einer bequemen Darstellungsmethode für XVI geführt haben, wird später berichtet werden. <sup>21)</sup> Mh. Chem. 82, 558 [1951].

sowie von R. Lukeš und K. Kovář<sup>22)</sup> erhalten worden, als sie z. B. 1-Methyl-piperidon-(2) mit Natrium in Butanol reduzierten, wobei ebenfalls die Bildung der monomeren Base XII zu erwarten gewesen wäre.

Die dimere Base besitzt die Konstitution XVI, wie aus ihrer Hydrierbarkeit zu *N,N'*-Dimethyl- $\alpha,\beta$ -dipiperidyl hervorgeht. Sie kann nur so zustande kommen, daß bei der Reduktion oder bei der Aufarbeitung der Reaktionsansätze die der zu erwartenden Anhydrobase XII entsprechende quartäre Base XIV ( $X = OH$ ), die eine reaktionsfähige Methylengruppe in 3-Stellung besitzt, und die im Gleichgewicht damit stehenden Pseudobase XIII, die wie



<sup>22)</sup> Collect. czechoslov. chem. Commun. **19**, 1215 [1954]; dort sind weitere Bildungsweisen angegeben.

alle Pseudobasen zur Wasserabspaltung mit Verbindungen mit reaktionsfähigem Wasserstoff neigt, intermediär entstehen. Eine der Aldolkondensationen analoge Aldimkondensation, d. h. eine Wasserabspaltung zwischen XIII und XIV, führt über die quartäre Base XV beim Aufarbeiten mit Alkali zur Anhydrobase XVI, eben dem bei 124–126°/12 Torr siedenden Dimeren der unbekannten monomeren Base XII. Diese, dem Übergang von  $\Delta^1$ -Piperidein in Tetrahydro-anabasin<sup>23)</sup> entsprechende Aldimkondensation erfolgt bei den bisher noch unbekannten quartären Salzen des  $\Delta^1$ -Piperideins (XIV) offenbar so leicht, daß es nicht gelingt, die monomere Anhydrobase XII zu isolieren. Daß das Homologe von XII, die oben erwähnte, in 2-Stellung durch Methyl substituierte Verbindung IX, diese Dimerisierung nicht erleidet, hat seinen Grund offenbar in der Substitution der 2-Stellung. Bei einer analogen Dimerisation müßte sich hier ein quartäres Kohlenstoffatom herausbilden.

Entsteht nun tatsächlich aus Spartein bei der Dehydrierung mit Hypobromit primär ein Dehydrospartein der Formel XI<sup>24)</sup>, so sollte diese, bei Gegenwart von Wasser natürlich gleichfalls im Gleichgewicht mit der entsprechenden Pseudobase und quartären Base (X) stehende Verbindung analog XII eine Aldimkondensation zu einer Verbindung der Konstitution XVIII erleiden. Auf diese Weise wäre die Bildung dimerer Reaktionsprodukte der angegebenen Summenformel zwangslösbar erklärbar.

Auch die Bildung zweier isomerer Diplospartyrine, die wir als Stereoisomere auffassen, ist so ohne weiteres verständlich: durch die Kondensation wird an C<sup>2'</sup> der einen Molekülhälfte ein neues asymmetrisches Kohlenstoffatom geschaffen, das zu den asymmetrischen Kohlenstoffatomen des optisch aktiven Sparteins hinzukommt und zur Bildung zweier an C<sup>2'</sup> stereoisomerer Verbindungen Anlaß gibt. Der leichte Übergang des instabilen  $\beta$ - in das  $\alpha$ -Diplospartyrin beim Erhitzen der Base für sich sollte bei Annahme der Formel XVIII darauf beruhen, daß das Wasserstoffatom an C<sup>2'</sup> in der freien Base durch die benachbarte Doppelbindung aktiviert ist. Der Übergang in salzsaurer Lösung könnte so zu erklären sein, daß XVIII über die entsprechende Pseudobase und quartäre Base bzw. deren Salze eine Rückspaltung zur monomeren Verbindung X erleidet, die nun in der angegebenen Weise von neuem zum  $\alpha$ -Diplospartyrin zusammentritt. Die angenommenen Reaktionen könnten auch für die Mutarotationserscheinungen in salzsaurer Lösung verantwortlich sein. Die Auffassung der Diplospartyrine als Anhydrobasen erklärt im übrigen auch zwangslösbar, warum die in ihnen enthaltene Doppelbindung Halogenwasserstoff nicht anlagert<sup>12)</sup>.

Die als eine Möglichkeit vorgeschlagene Formel XVIII für  $\alpha$ - und  $\beta$ -Diplospartyrin enthält nur eine Doppelbindung. Dem scheint zu widersprechen, daß bei der katalytischen Hydrierung zwei Mol. Wasserstoff aufgenommen

<sup>23)</sup> Vergl. Angew. Chem. 59, 29 [1947].

<sup>24)</sup> In den Formeln X, XI und XVIII ist willkürlich angenommen, daß die Dehydrierung im Ring A erfolgt ist. Die Dehydrierung könnte aber wohl auch im Ring D in analoger Weise erfolgen. Wegen der Verschiedenheit der Konfiguration von C<sup>6</sup> und C<sup>1</sup> müßten diese Verbindungen und die daraus entstehenden Dimeren Stereoisomere sein.

werden. Tatsächlich liegt aber kein Widerspruch vor, denn es läßt sich zeigen, daß bei der katalytischen Hydrierung der Diplospartyrine 1 Mol. Wasserstoff für die Sprengung einer C–N-Bindung verbraucht wird. Im Tetrahydro-diplospartyrin ist nämlich ein Stickstoffatom sekundär geworden, wie aus der Bildung einer kristallisierten Monoacetyl-Verbindung und eines kristallisierten Phenylthioharnstoffs hervorgeht. Nach Lage der Dinge kommt für diese Aufspaltung nur die unter dem Einfluß der Kohlenstoff-Doppelbindung stehende C–N-Bindung in Frage, die in XVIII von N<sup>1</sup> nach C<sup>2</sup> führt.

Dieses Verhalten der Diplospartyrine bei der katalytischen Hydrierung findet nun seine Analogie im Verhalten der u. E. den Diplospartyrinen analogen Base XVI bei der katalytischen Hydrierung. Sie kann ebenfalls 2 Mol. Wasserstoff aufnehmen, wobei sie in das 1-Methyl-3-[ $\omega$ -methylamino-pentyl]-piperidin (XVII) übergeht, dessen Konstitution vor kurzem von R. Lukeš und J. Kovář durch die Synthese bewiesen wurde<sup>25)</sup>.

Die Verbindung XVI verhält sich allerdings je nach den Bedingungen der katalytischen Hydrierung verschieden. In stark salzsaurer Lösung absorbiert sie nur 1 Mol. Wasserstoff. Dabei entsteht ein Gemisch der beiden theoretisch möglichen stereoisomeren N,N'-Dimethyl- $\alpha$ , $\beta$ -dipiperide, deren Di-pikrolonate durch fraktionierte Kristallisation aus Eisessig getrennt werden können (Schmp. 248° bzw. 227°). Hydriert man dagegen in weniger stark saurer Lösung, so erhält man unter Aufnahme von entsprechend mehr Wasserstoff daneben unter Aufspaltung einer C–N-Bindung die sekundär-tertiäre Base der Konstitution XVIII. Die Verbindung ist identisch mit der von Lukeš und Kovář<sup>25)</sup> beschriebenen Verbindung<sup>26)</sup>.

$\alpha$ - und  $\beta$ -Diplospartyrin verhalten sich also bei der katalytischen Hydrierung analog der Base XVI nur mit dem Unterschied, daß hier die hydrierende Spaltung der C–N-Bindung noch mehr begünstigt ist als bei XVI, so daß sie allein beobachtet wird.

Bei der Hydrierung der Diplospartyrine verschwindet mit der Sprengung der C–N-Bindung das neu gebildete, hier zunächst an C<sup>2</sup> angenommene Asymmetriezentrum, das nach unserer Auffassung den Unterschied zwischen  $\alpha$ - und  $\beta$ -Diplospartyrin bedingt. Das durch die Hydrierung der Kohlenstoff-doppelbindung neu (an C<sup>3</sup>) gebildete Asymmetriezentrum wird unter dem Einfluß der übrigen Asymmetriezentren des Moleküls offenbar bevorzugt in einer Richtung ausgebildet. Es entsteht so sowohl aus  $\alpha$ - wie aus  $\beta$ -Diplospartyrin in der Hauptsache dasselbe bei 184–185° schmelzende Tetrahydro-diplospartyrin.

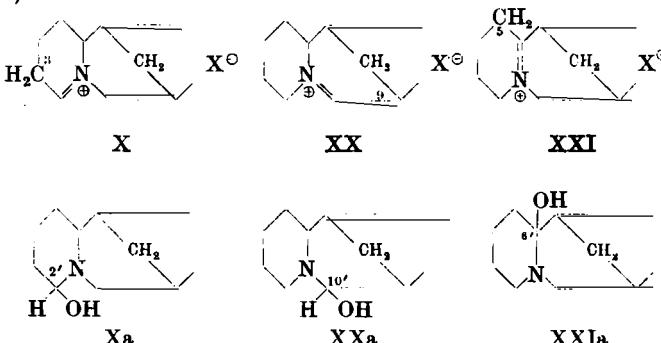
Die vorstehend angenommenen Reaktionen, nach denen die Verdoppelung des Moleküls der Dehydroverbindung durch eine Aldimkondensation erfolgt, müssen nicht unbedingt eine Verknüpfung zweier Moleküle von C<sup>2</sup> nach C<sup>3</sup> entsprechend der Formel XVIII bewirken. Es ist nämlich auch denkbar, daß bei Annahme einer Dehydrierung im Ring A bzw. B<sup>27)</sup> die Dehydrierung des Sparteins vom Stickstoff aus nebeneinander zu allen drei theoretisch mög-

<sup>25)</sup> Collect. czechoslov. chem. Commun. **20**, 1004 [1955].

<sup>26)</sup> Unveröffentlichte Versuche von R. Rausch und R. Klug.

<sup>27)</sup> Die bei einer analogen Dehydrierung des Ringes D bzw. C entstehenden Stereoisomeren, die den nachstehend formulierten Verbindungen bis auf die Stereoisomerie an C<sup>6</sup> und C<sup>11</sup> völlig analog sind, sind weiter unten erwähnt.

lichen, unter Einbeziehung des Stickstoffs entstehenden Dehydroverbindungen führt. Diese können durch die abgekürzten Formeln X, XX und XXI wiedergegeben werden, denen die Pseudobasen Xa, XXa und XXIa entsprechen<sup>28)</sup>.



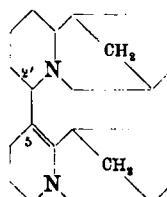
Bei einer Aldimkondensation können sowohl X als auch XXI als „Methylenkomponente“ an den eingezeichneten  $\text{CH}_2$ -Gruppen in 3- bzw. 5-Stellung reagieren, während XX, das im Ring B dehydriert wäre, nur eine  $\text{CH}$ -Gruppe neben der aktivierenden  $\text{C}=\text{N}$ -Doppelbindung trägt, und so wegen der dabei nötigen Herausbildung eines quartären Kohlenstoffatoms kaum als Methylenkomponente in Frage kommt. Tatsächlich kann auch die Kondensation nicht nach dieser Stelle gegangen sein, da sich bei Annahme dieser Verknüpfung keine dimere Anhydروبase formulieren lässt.

Als „Carbonylkomponente“, d. h. in unserem Falle als Aldehydammoniak, kommen für eine Kondensation von  $\text{C}^2'$  bzw.  $\text{C}^{10}'$  aus nur die Pseudobasen Xa und XXa in Frage, dagegen nicht XXIa, denn dieses von K. Winterfeld dargestellte Dehydrospartein<sup>9)</sup> dimerisiert sich trotz der in XXI vorhandenen reaktionsfähigen Methylengruppe ebensowenig wie die oben erwähnte Verbindung IX. So bestehen, wenn die Dehydrierung des Sparteins mit Hypobromit gleichzeitig nach zwei Richtungen erfolgt, und man von der Herausbildung eines neuen Asymmetriezentrums an der reagierenden  $\text{CH}_2$ -Gruppe an  $\text{C}^3$  bzw.  $\text{C}^5$ , die jeweils zu einer  $\alpha$ - und  $\beta$ -Verbindung führt, absieht, insgesamt vier Kombinationsmöglichkeiten. Außer der vorstehend ausführlich diskutierten Kondensation von  $\text{C}^2'$  nach  $\text{C}^3$  (aus Xa + X) kommen noch die „gemischten“ Kondensationen von  $\text{C}^2'$  nach  $\text{C}^6$  (aus Xa + XXI), von  $\text{C}^{10}'$  nach  $\text{C}^3$  (aus XXa + X) und schließlich von  $\text{C}^{10}'$  nach  $\text{C}^5$  (aus XXa + XXI) in Frage. Die entstehenden Verbindungen werden durch die Formel XVIII und die Teilformeln XXII–XXIV wiedergegeben. Die Tetrahydroverbindungen wären XIX analog zu formulieren. Von den gemischten Kombinationsmöglichkeiten scheint die zu XXIII führende, vorstehend an zweitletzter Stelle genannte, am wahrscheinlichsten, weil hier die Methylenkomponente sterisch am wenigsten gehindert sein dürfte.

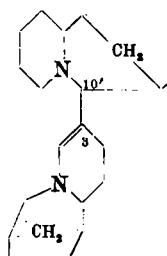
Weitere vier, den Formeln XVIII, XXII, XXIII und XXIV entsprechende, aber stereoisomere Kombinationen sind möglich, wenn nicht Ring A

<sup>28)</sup> In den Formeln der Pseudobasen ist Bezeichnung mit einem ' versehen.

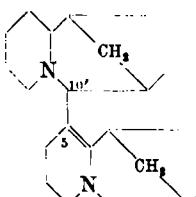
bzw. B sondern Ring D bzw. C im Spartein vom Stickstoff aus dehydriert wird. Von jeder der erwähnten 8 Kombinationen ist natürlich, wie bereits erwähnt, eine  $\alpha$ - und eine  $\beta$ -Form möglich, die sich durch Stereoisomerie an der an der Kondensation beteiligten Aldehydammoniak-Gruppierung unterscheiden.



XXII



XXIII



XXIV

Schließlich ist es auch noch denkbar, daß die Dehydrierung des Sparteins mit Hypobromit sowohl im Ring A bzw. B als auch im Ring D bzw. C erfolgt, und daß die eine Dehydrierung zu einer bevorzugt als Methylenkomponente, die andere zu einer bevorzugt oder ausschließlich als Carbonylkomponente reagierenden monomeren Dehydroverbindung führt. Wegen der sterischen Verschiedenheit der Kohlenstoffatome 6 und 11 im Spartein würden sich dadurch weitere 8 stereoisomere Kombinationen ergeben, deren Formeln hier nicht näher diskutiert werden sollen, da sie leicht ableitbar sind.

Die nächste Aufgabe besteht nun darin, zwischen diesen zahlreichen Möglichkeiten eine Auswahl zu treffen. Der oxydative Abbau könnte weiterführen. Leider widersprechen sich die Angaben der Literatur über die Oxydation des Diplospartyrins, die bisher auch nur mit Chromsäure in schwefelsaurer Lösung durchgeführt wurde.

K. Winterfeld und M. Schirrm<sup>13)</sup> berichten, daß sie dabei eine Verbindung  $C_{15}H_{24}O_3N_2$  erhalten haben, die sie für eine Ketocarbonsäure halten; ein Beweis für das Vorliegen einer Carbonylgruppe fehlt jedoch in ihrer Arbeit. M. Rink<sup>14)</sup> berichtet dagegen, daß sie 17-Oxo-spartein<sup>20)</sup> und die diesem Lactam entsprechende Carbonsäure erhalten hat. Ein weiteres, als Goldsalz eines acetylierten Esters gefalltes Oxydationsprodukt wird von ihr als  $\epsilon$ -[1-(3-Carboxy)-chinolizidyl]- $\delta$ -aza-capronsäure bezeichnet; ein Beweis für die angenommene Konstitution ist jedoch nicht erbracht worden. Die Oxydation mit Chromsäure bedarf also noch der Nachprüfung.

Sollte es sich bestätigen, daß sich bei der Chromsäureoxydation tatsächlich 17-Oxo-spartein bzw. die entsprechende Carbonsäure bildet, so würde das bedeuten, daß bei der Entstehung des Diplospartyrins eine Hälfte des Dimeren aus der Pseudobase 17-Hydroxy-spartein (analog XXa) als Carbonylkomponente gebildet wird, und daß dem Diplospartyrin demnach eine der XXIII, vielleicht auch XXIV analogen Konstitutionen zukäme. Ein weiterer Weg

<sup>20)</sup> Es ist die durch Oxydation von (-)-Spartein mit Kaliumhexacyanoferrat(III) erhältliche, früher als „Oxyspartein“ bezeichnete Verbindung, die von G. R. Clemo, W. Morgan u. R. Raper, J. chem. Soc. [London] 1936, 1025, erstmalig synthetisch dargestellt und in der von F. Galinovsky u. G. Kainz, Mh. Chem. 77, 137 [1947], die 17-Stellung der CO-Gruppe erstmalig bewiesen wurde. Vergl. dazu ferner O. E. Edwards, F. H. Clarke u. B. Douglas, Canad. J. Chem. 32, 235 [1954].

zur endgültigen Konstitutionsaufklärung des Diplospartyrins wäre die Synthese der Tetrahydroverbindung, wofür es Möglichkeiten gibt. Wir setzen die Untersuchung in den angedeuteten Richtungen fort.

Bei der Untersuchung der Diplospartyrine haben wir einige Beobachtungen gemacht, die vorläufig noch nicht gedeutet werden können, die aber u. E. nicht gegen die vorstehend entwickelte Auffassung sprechen.

Zunächst fehlt im UV-Spektrum der Basen eine Absorptionsbande im Bereich von 225 bis 238 m $\mu$ , wie sie nach N. J. Leonard und D. M. Locke<sup>30)</sup> für eine Doppelbindung in  $\alpha, \beta$ -Stellung zum Stickstoff charakteristisch ist.  $\alpha$ - und  $\beta$ -Diplospartyrin zeigen in Äther nur eine uncharakteristische Endabsorption, die bei 218 m $\mu$  den Wert des molaren Extinktionskoeffizienten  $\epsilon = 13\,000$  erreicht. Auffallenderweise zeigt aber die Base, die wir für das „Modell“ der Diplospartyrine ansehen und für die auf Grund ihrer Bildungsweise die Konstitution XVI nicht zweifelhaft sein kann, in Äther ein ganz analoges UV-Spektrum, in dem ebenfalls nur eine uncharakteristische Endabsorption zu sehen ist ( $\epsilon = 10\,000$  bei 218 m $\mu$ ). Hierin sind sich also die Diplospartyrine und die Base XVI ebenso ähnlich wie im Verhalten bei der katalytischen Hydrierung, was wiederum für eine analoge Konstitution spricht.

Die Analogie erstreckt sich auch darauf, daß bei diesen Verbindungen in essigsaurer Lösung eine starke Absorptionsbande bei 268 m $\mu$  (bei den Diplospartyrinen) bzw. bei 261 m $\mu$  (bei der Base XVI) auftritt. Die Absorption erstreckt sich bei den Diplospartyrinen bis in das sichtbare Gebiet; die Lösungen von  $\alpha$ - sowohl wie von  $\beta$ -Diplospartyrin in verdünnter Essigsäure sind dementsprechend<sup>31)</sup> zitronengelb. Bei der Base XVI reicht das langwellige Ende der Absorptionsbande nicht ganz so weit; sie ist in Essigsäure farblos löslich. In mineralsaurer Lösung wird dieses Maximum wesentlich erniedrigt, und  $\alpha$ - und  $\beta$ -Diplospartyrin lösen sich in verdünnter Salzsäure farblos auf. Offenbar sind an dem Absorptionsmaximum der Diplospartyrine in essigsaurer Lösung die Elektronenpaare schwach basischer Stickstoffatome beteiligt, die erst in stärker saurer Lösung Salze bilden.

Eine weitere auffällige Erscheinung ist, daß bei der Papierchromatographie im System Butanol/Eisessig/Wasser zwar  $\beta$ -Diplospartyrin als einheitlicher Fleck vom  $R_F$ -Wert 0.46 wandert, daß aber  $\alpha$ -Diplospartyrin zwei Flecke mit den  $R_F$ -Werten 0.28 und 0.46 bildet. Man hätte eher angesichts der Tatsache, daß  $\beta$ -Diplospartyrin das labile Isomere ist, das Umgekehrte erwarten sollen. Möglicherweise werden beim  $\alpha$ -Diplospartyrin unter den gewählten Bedingungen Salze mit verschiedenen Äquivalenten Säure gebildet, deren Ionen an verschiedenen Stellen im Chromatogramm erscheinen.

Schließlich ist noch zu erwähnen, daß das durch die Bildung einer Acetylverbindung und des Phenylthioharnstoff-Derivates im Tetrahydro-diplospartyrin u. E. einwandfrei nachgewiesene Wasserstoffatom am Stickstoff bei der Zerewitinoff-Bestimmung in Amyläther nicht glatt 1 Mol. Methan liefert. Es wird nur etwa die 0.2–0.4 aktiven Wasserstoffatomen entsprechende Menge Gas erhalten. Möglicherweise entsteht hier ein Kom-

<sup>30)</sup> J. Amer. chem. Soc. 77, 437 [1955].

<sup>31)</sup> R. Willstätter u. W. Marx, Ber. dtsch. chem. Ges. 38, 1777 [1905], beschreiben eine Gelbfärbung ihres aus Spartein durch Oxydation mit Chromsäure erhaltenen, in seiner Konstitution noch nicht geklärten, den Diplospartyrinen möglicherweise aber analog gebauten Spartyrins „beim Zutritt von Säuredämpfen“.

plex mit der Grignard-Verbindung, in der das Wasserstoffatom am Stickstoff unter den üblichen Bedingungen nicht mehr reagiert. Über ähnliche Schwierigkeiten bei der Zericwitinoff-Bestimmung von Aminoalkoholen werden wir später berichten.

Weniger leicht erklärbar ist, daß im IR-Spektrum an der zu erwartenden Stelle bei  $3\mu$  keine NH-Bande gefunden wird. Wir glauben aber, diesen Befund vorläufig angesichts des positiven Nachweises einer NH-Gruppe durch die Acetylverbindung und das Phenylthioharnstoff-Derivat bei unseren Schlüssen vernachlässigen zu können. Eine Deutung des Fehlens der NH-Bande an der erwarteten Stelle wird sich wohl erst nach der endgültigen Konstitutionsermittlung der Diplospartyne finden lassen.

Wir danken der Vereinigung von Freunden der Technischen Hochschule Darmstadt für die Unterstützung der vorliegenden Arbeit sowie den Herren Prof. Dr. R. Mecke und Dr. W. Lütke, Freiburg i. Br., für ihre Hilfe bei der Aufnahme der IR-Spektren im Physikalisch-Chemischen Institut der Universität Freiburg.

### Beschreibung der Versuche

#### $\alpha$ -Diplospartyrin

1. Aus (-)-Spartein: Die nachstehende Vorschrift unterscheidet sich von denen der Literatur<sup>12,13)</sup> im wesentlichen dadurch, daß das Alkali nicht von Zeit zu Zeit, sondern kontinuierlich zugegeben und so annähernd ein bestimmter  $p_H$ -Wert eingehalten wird.

Eine aus 10.2 ccm Brom (32.0 g = 0.40 Mol) und 300 ccm 1nNaOH (0.30 Mol) unter Eiskühlung und Rühren bereitete, orangefarbene Bromlauge wurde im Laufe von  $2\frac{1}{2}$  Std. bei Zimmertemperatur unter lebhaftem Rühren zu einer Lösung von 21.1 g Sparteinsulfat-pentahydrat (Merck; 0.050 Mol) in 35 ccm Wasser aus einer Bürette zugetropft. Gleichzeitig wurden aus einer zweiten Bürette 75 ccm 1nNaOH zugetropft, wobei das Verhältnis der Zulaufgeschwindigkeiten so geregelt wurde, daß das  $p_H$  des Reaktionsgemisches zwischen 1.5 und 3 lag (Kontrolle durch Tüpfeln mit Merckschem Universalindikatorpapier). Das an der Eintropfstelle der Bromlauge zunächst ausfallende gelbe Perbromid löste sich bei dieser Zutropfgeschwindigkeit gerade noch in der farblosen Lösung auf, die nach Beendigung des Zutropfens 1 Stde. bei Zimmertemperatur aufbewahrt, dann von wenig gelben Flocken filtriert und mit konz. Natronlauge stark alkalisch gemacht wurde, wobei sich die Base als farbloses Öl abschied. Sie wurde mit Äther erschöpfend ausgeschüttelt. Beim Anreiben des teilweise kristallinen Ätherrückstands mit 10 ccm Methanol unter Kühlung mit einer Kältemischung schieden sich sandige Kristalle ab, die abgesaugt und mit 20 ccm gekühltem Methanol nachgewaschen wurden: 5.3 g (45% d. Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 174–175° (unter Gelbfärbung). Die 5.3 g Rohprodukt wurden in 20 ccm Chloroform gelöst und mit 80 ccm Aceton versetzt, wobei 4.0 g derbe, vielflächige Kristalle vom Schmp. 170–171° auskristallisierten. Das Präparat enthält noch etwas von dem in dem Chloroform-Aceton-Gemisch schwerer löslichen  $\beta$ -Diplospartyrin. Die Reindarstellung des  $\alpha$ -Diplospartyriins erfolgt am besten durch Erwärmen mit Säure nach der nachstehend für die Umwandlung von  $\beta$ - in  $\alpha$ -Diplospartyrin gegebenen Vorschrift<sup>31a)</sup>.

2. Aus  $\beta$ -Diplospartyrin durch Erwärmen mit Salzsäure: Die Lösung von 1.0 g  $\beta$ -Diplospartyrin vom Schmp. 144–145°, dessen Darstellung weiter unten beschrieben ist, in 20 ccm 20-proz. Salzsäure wurde  $1\frac{1}{2}$  Stde. auf dem siedenden Wasser-

<sup>31a)</sup> Anm. b. d. Korr. (20. 2. 1956): Wie Herr Keller inzwischen feststellte, erhält man nach diesem Verfahren bei 172–173° schmelzendes  $\alpha$ -Diplospartyrin in 55-proz. Ausbeute, wenn man eine etwas größere Brommenge (10.7 ccm) anwendet, dementsprechend während der Reaktion etwas mehr 1nNaOH zutropfen läßt (ca. 100 ccm), die Lösung nach dem Zutropfen der Bromlauge 12 Std. bei Zimmertemperatur aufbewahrt und wie angegeben aufarbeitet. Nach einmaligem Umkristallisieren des Rohprodukts aus Butanol liegt der Schmp. des so erhaltenen  $\alpha$ -Diplospartyriins konstant bei 178–179°.

bad erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde wie oben alkalisch gemacht, ausgeäthert und der Ätherrückstand aus 5 ccm Chloroform unter Zusatz von 30 ccm Aceton umkristallisiert. Man erhielt nach Kühlen in Eiswasser 0.6 g  $\alpha$ -Diplospartyrin in Form von farblosen Nadeln, wie sie für das reine  $\alpha$ -Diplospartyrin charakteristisch sind, vom Schmp. 174–175°. Die Verbindung wurde exsiccatortrocken analysiert.

$C_{30}H_{48}N_4$  (464.7) Ber. C 77.53 H 10.41 N 12.06

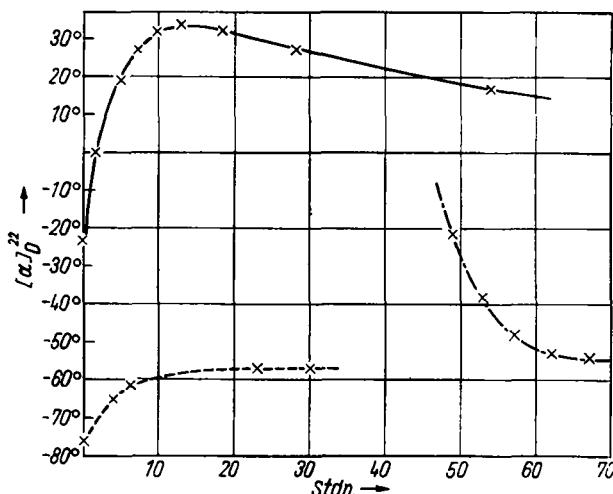
Gef. C 77.43 H 10.43 N 12.28 Mol.-Gew. 454, 472

Das Molekulargewicht wurde durch Gefrierpunktsterniedrigung in Benzol bestimmt. Die benzolische Lösung färbt sich nach 1 stdg. Stehenlassen braun; das  $\alpha$ -Diplospartyrin lässt sich aber auch aus einer solchen bereits verfärbten Lösung durch Ausschütteln mit verd. Salzsäure und Fällen mit Ammoniak unverändert zurückgewinnen. Eine Molekulargewichtsbestimmung in Eisessig ergab den Wert 270. Offenbar liegt das gebildete Acetat z. Tl. dissoziiert vor, wodurch der zu niedrige Wert bedingt wird.

$\alpha$ -Diplospartyrin ist leicht löslich in Chloroform und Kohlenstofftetrachlorid, in Äther, Dioxan, Tetrahydrofuran und Benzol. In Aceton und Wasser ist es schwer löslich. Es lässt sich auch aus Butylacetat und den Alkoholen umkristallisieren. Alle Lösungen der Base werden bei längerem Aufbewahren braun.

Die Papierchromatographie (absteigend) in einem Butanol-Eisessig-Wasser-Gemisch (100:20:46) ergab nach dem Entwickeln des Chromatogramms mit einer Lösung von Wismutsubnitrat und Kaliumjodid in verd. Essigsäure<sup>32)</sup> auffällenderweise zwei Flecke mit den  $R_F$ -Werten 0.28 und 0.46. Die Base zeigte in Chloroform  $[\alpha]_D^{24}$ : -253° (1.13-proz. Lösung)<sup>33)</sup>. Die Mutarotation der salzsauren Lösung zeigt Abbild. 1. Das IR-Spektrum der in KBr geprästen Substanz ist identisch mit dem von M. Rink<sup>14)</sup> veröffentlichten.

Das in Wasser schwer lösliche Pikrat konnte nicht zur Kristallisation gebracht werden.



Abbild. 1. Spezifische Drehung von Lösungen von  $\alpha$ - und  $\beta$ -Diplospartyrin in 2n HCl:  
 ----- Mutarotation einer 1.24-proz. Lösung von  $\alpha$ -Diplospartyrin in 2n HCl bei 22°.  
 ——— Mutarotation einer 1.21-proz. Lösung von  $\beta$ -Diplospartyrin in 2n HCl bei 22°.  
 Dieser Versuch wurde bis 315 Std. aufbewahrt;  $[\alpha]_D$  war dann -45°, aber immer noch nicht konstant.

----- Mutarotation der vorstehenden, zunächst 45 Std. bei Zimmertemperatur aufbewahrten Lösung von  $\beta$ -Diplospartyrin beim Erwärmen auf 60°.

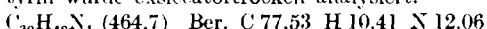
<sup>32)</sup> R. Munier u. M. Macheboeuf, Bull. Soc. Chim. biol. 33, 846 [1951]; C. 1952, 5626. <sup>33)</sup> M. Rink fand in Chloroform  $[\alpha]_D^{25}$ : -238°; vergl. l. c.<sup>14)</sup>.

Erwärmung der Base mit Acetanhydrid auf dem Wasserbad führt zu völliger Verharzung.

3. Aus  $\beta$ -Diplospartyrin durch Erhitzen für sich: 0.8046 g des nachstehend beschriebenen  $\beta$ -Diplospartyrins vom Schmp. 145° wurden in der Trockenpistole über Diposphorpettoxyd 5 Stdn. bei 15 Torr auf 110° erhitzt, wobei eine braunrote Verfärbung der zusammengesinterten Substanz beginnende Zersetzung anzeigen. Die Abnahme betrug 0.0080 g = 0.99%; Umkristallisieren aus Chloroform/Aceton ergab farblose Nadeln von  $\alpha$ -Diplospartyrin vom Schmp. 170–174° (Mischprobe).

### 3-Diplospartyrin

Für das  $\beta$ -Diplospartyrin ist in der Literatur bisher noch keine Darstellungsmethode angegeben; nur der Schmelzpunkt ist erwähnt<sup>14)</sup>. Die Darstellung erfolgte im wesentlichen nach der Vorschrift für das  $\alpha$ -Diplospartyrin, allerdings mit dem Unterschied, daß bei  $p_{\text{H}}$  5–6 gearbeitet wurde. Um das zu erreichen, wurden statt 75 ccm 105 ccm 1 n NaOH zugetropft. Die Reaktionsdauer betrug hier nur  $1\frac{1}{2}$  Stdn., da sich das zunächst ausfallende Perbromid in der weniger stark sauren Lösung rascher auflöste. Die Aufarbeitung erfolgte wie bei dem  $\alpha$ -Isomeren. Aus dem Ätherrückstand kristallisierten nach dem Anreiben mit Methanol 3.9 g (33% d. Th.) farblose vielflächige Kristalle vom Schmp. 143°<sup>33a)</sup>. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Chloroform/Aceton, wobei wegen der raschen Verfärbung der Chloroformlösung nach Braun rasch gearbeitet werden muß, schmolz die Verbindung konstant bei 149–150° unter Gelbfärbung. Auch das  $\beta$ -Diplospartyrin wurde exsiccatortrocken analysiert.



Gef. C 77.31 H 10.40 N 12.22 Mol.-Gew. (kryoskop. i. Benzol) 458, 471

Die Löslichkeiten des  $\beta$ -Isomeren sind die gleichen wie die des  $\alpha$ -Isomeren; nur in Chloroform/Aceton ist es schwerer löslich, so daß in diesem System die Isomeren durch fraktionierte Kristallisation getrennt werden können.  $\alpha$ - und  $\beta$ -Diplospartyrin lösen sich in verdünnten Mineralsäuren farblos, in verd. Essigsäure jedoch mit zitronengelber Farbe. Das Papierchromatogramm des  $\beta$ -Isomeren im oben beschriebenen Lösungsmittelgenüge zeigt nur einen Fleck vom  $R_F$ -Wert 0.46.

Die Base zeigte in Chloroform  $[\alpha]_D^{25} = 264^\circ$  (1.10-proz. Lösung), also fast den gleichen Wert wie  $\alpha$ -Diplospartyrin. In 2 n salzsaurer Lösung sind die Drehungen jedoch stark verschieden; die Mutarotation der salzsauren Lösung ist in Abbild. 1 wiedergegeben.

Das IR-Spektrum des  $\beta$ -Diplospartyrins (Abbild. 2) zeigt zusätzlich zu den Absorptionsbanden des  $\alpha$ -Isomeren Banden bei 6.78, 7.09, 7.22 und 11.20  $\mu$ .

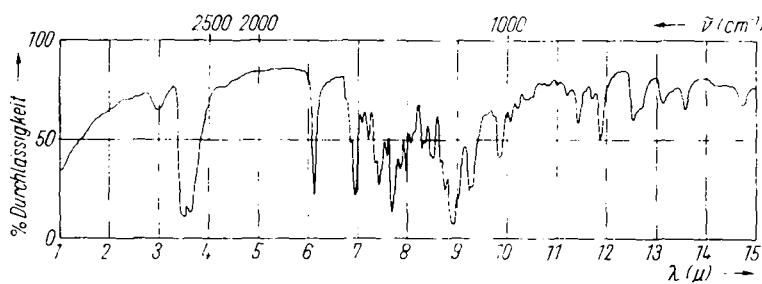


Abbildung 2. IR-Spektrum des  $\beta$ -Diplospartyrins (Base in KBr gepreßt)

In stärker alkalischer Lösung wird (–)-Spartein von Hypobromit nicht angegriffen.

<sup>33a)</sup> Anm. b. d. Korr. (20.2.1956): Auch hier erhält man eine wesentlich höhere Ausbeute (50% d. Th.), wenn man eine um 5% erhöhte Brommenge (10.7 ccm) anwendet; dementsprechend wird während der Reaktion mehr 1 n NaOH zugetropft (120 ccm).

### Tetrahydro-diplospartyrin

Die Lösung von 2.35 g  $\alpha$ -Diplospartyrin (5 mMol) in 40 ccm 1*n*HCl wurde mit 0.40 g Platin unter Wasserstoff geschüttelt. Die Wasserstoffsaufnahme (92% der für 2 Moll. berechneten Menge) kam nach 50 Min. zum Stillstand. Die Hydrierlösung wurde nach dem Absaugen vom Katalysator alkalisch gemacht, ausgeäthert, der Ätherrückstand in 15 ccm siedendem Aceton gelöst und die Lösung 2 Stdn. auf 0° gekühlt, wobei 1.3 g (= 55% d. Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 173–176° auskristallisierten. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Chloroform/Aceton (1:5) schmolzen die diamantähnlichen Kristalle konstant bei 184–185°. Analysiert wurde die bei 60° i. Hochvak. getrocknete Substanz.

$C_{30}H_{52}N_4$ (468.7)	Ber. C 76.88 Gef. C 76.09, 76.17, 76.08 Mol.-Gew. 502, 492	H 11.18 H 11.16, 11.12, 10.96 -	N 11.93 N 11.87 -	O 0.00 O 0.95 -
---------------------------	--	---------------------------------------	-------------------------	-----------------------

Der erste Wert für das Molekulargewicht wurde durch Gefrierpunkterniedrigung in Benzol, der zweite nach Rast in Campher erhalten.

Die gleiche Verbindung wurde in gleicher Ausbeute bei der analogen Hydrierung des  $\beta$ -Diplospartyrins erhalten.

Das IR-Spektrum (Lösungsmittel Kohlenstofftetrachlorid) wies bei 5.83  $\mu$  eine schwache aber deutliche Bande auf. Aceton absorbiert bei 5.80  $\mu$ , so daß man annehmen muß, daß von dem aus Chloroform/Aceton umkristallisierten Tetrahydro-diplospartyrin etwas Aceton hartnäckig festgehalten wird. Diese Annahme würde auch den geringen O-Gehalt und den zu niedrigen C-Wert erklären.

Die Base ist in Chloroform, Kohlenstofftetrachlorid, Alkoholen und Benzol leicht, in Äther schwerer löslich, in Wasser und Aceton fast unlöslich; sie läßt sich aus Butylacetat umkristallisieren.

Das Pikrat der Base bildet aus Aceton/Methanol gelbe Nadeln vom konstanten Schmp. 176–177°.

$C_{30}H_{52}N_4 \cdot 4C_6H_5O_2N_3$ (1385.2)	Ber. C 46.82 Gef. C 46.69	H 4.65 H 4.80	N 16.18 N 16.25
--	------------------------------	------------------	--------------------

Aus Eisessig kristallisiert das Pikrat gut nur bei Gegenwart überschüss. Pikrinsäure und bei sehr langsamem Abkühlen.

Das Papierchromatogramm der Base zeigte im oben angegebenen Lösungsmittelgemisch nur einen Fleck vom  $R_F$ -Wert 0.24. Die spezif. Drehung einer 1.30-proz. Lösung in Chloroform betrug  $[\alpha]_D^{25}$ : -17.0°, die einer 1.33-proz. Lösung in absolut. Äthanol  $[\alpha]_D^{25}$ : -13.5° und die einer 1.32-proz. Lösung in 2*n*HCl  $[\alpha]_D^{25}$ : -17.4°. Die Drehwerte in Chloroform und Äthanol waren nach 48 Stdn. bei Zimmertemperatur, der Drehwert in 2*n*HCl nach 4 stdg. Erwärmten auf 60° unverändert.

### Acetyl-tetrahydro-diplospartyrin

Die Lösung von 0.47 g Tetrahydro-diplospartyrin (1 mMol) vom Schmp. 184 bis 185° in 10 ccm Acetanhydrid wurde 3 Stdn. auf dem siedenden Wasserbad erwärmt, wobei sie sich rötlich verfärbte. Dann wurde die Lösung i. Vak. auf dem Wasserbad zu Sirupkonsistenz eingeeigt, der Rückstand in 10 ccm 2*n*HCl gelöst, die saure Lösung zweimal ausgeäthert und mit Kaliumcarbonat gesättigt. Nun wurde die Base erschöpfend ausgeäthert, der Ätherrückstand in 4 ccm Aceton heiß gelöst und die Lösung mit 2 ccm Wasser versetzt. Beim Kühlen mit Kältemischung schieden sich 0.25 g (= 48% d. Th.) farblose Nadeln vom Schmp. 185–189° aus, die nach zweimaligem Umkristallisieren aus Essigester konstant bei 196° schmolzen.

$C_{32}H_{54}ON_4$ (510.7)	Ber. C 75.25 Gef. C 74.85	H 10.65 H 10.69	O 3.13 O 3.60	N 10.97 N 10.99
----------------------------	------------------------------	--------------------	------------------	--------------------

Die Acetylverbindung ist leicht löslich in Methyläthylketon, Essigester, Cyclohexan, Chloroform und in den Alkoholen; schwer löslich ist sie in Wasser und Petroläther. Sie läßt sich auch aus Butylacetat umkristallisieren.

### Phenylthioharnstoff aus Tetrahydro-diplospartyrin

0.27 g reines Tetrahydro-diplospartyrin (0.5 mMol) wurden fein gepulvert mit 0.40 g Phenylsenföl (3.0 mMol) 1 Stde. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt, wobei die Base bis auf einen kleinen Rest in Lösung ging. Nach dem Abkühlen wurde mit 10 ccm Äther versetzt, von etwa 2 mg eines amorphen Niederschlags abfiltriert und die äther. Lösung zweimal mit je 5 ccm 1*n*HCl ausgeschüttelt. Die salzaure Lösung wurde dann unter Eiskühlung mit 10 ccm 2*n*NaOH versetzt, die Base erschöpfend ausgeäthert, der Ätherrückstand in 12 ccm siedendem Aceton gelöst und diese Lösung mit Kältemischung gekühlt, wobei 0.19 g (= 55% d. Th.) gelbliche flache Nadeln vom Schmp. 186 bis 187° ausfielen. Nach zweimaligem weiterem Umkristallisieren aus Aceton schmolzen die jetzt farblosen Nadeln konstant bei 193°. Beim Trocknen i. Hochvak. bei 60° verlor die Substanz nicht an Gewicht.

$C_{37}H_{57}N_5S$  (603.9) Ber. C 73.59 H 9.52 N 11.59 S 5.30  
Gef. C 73.37 H 9.50 N 11.52 S 5.31

### 136. Leonidas Zervas und Irene Dilaris: Entalkylierung und Entbenzylierung von neutralen Pyrophosphorsäureestern. Pyrophosphorylierung von Hydroxyverbindungen

[Aus dem Laboratorium für organische Chemie der Universität Athen]  
(Eingegangen am 12. Dezember 1955)

Neutrale Pyrophosphorsäure-benzyl- bzw. substituierte -benzylester werden durch Natriumjodid unter milden Bedingungen partiell entbenzyliert, wobei je nach den Versuchsbedingungen Triester oder symm. Diester entstehen. Neutrale Pyrophosphorsäure-alkylester werden durch Natriumjodid ebenfalls, wenn auch etwas schwerer, angegriffen und unmittelbar in symm. Dialkylester umgewandelt. Liegen neutrale, gemischte Pyrophosphorsäureester vor, die sowohl Benzyl- wie auch Alkylgruppen enthalten, so werden unter den angewandten Bedingungen nur Benzylgruppen entfernt.

Die wie oben bereiteten Tribenzyl- und Dibenzylester werden für die Synthese von Pyrophosphorsäuremono- bzw. dialkylestern verwendet, indem man sie erst alkyliert und anschließend die Benzylgruppen selektiv mittels Natriumjodids bzw. mittels katalytischer Hydrierung entfernt.

Vor vielen Jahren haben wir eine Phosphorylierungsmethode eingeführt, die darin besteht, daß man das Silbersalz der Dibenzylphosphorsäure mit geeigneten Halogeniden umsetzt und anschließend die erhaltenen Produkte zwecks Entfernung der Benzylgruppen katalytisch hydriert<sup>1, 2</sup>). Später haben Todd und Mitarbb.<sup>3)</sup> zu demselben Zweck statt der Dibenzylphosphorsäure ihr Chlorid und neuerdings L. Zervas und I. Dilaris<sup>4)</sup> das Chlorid der Bis-*p*-nitrobenzyl- bzw. Bis-*p*-jodbenzyl-phosphorsäure verwendet und so der oben genannten Methode insofern einen größeren Anwendungsbereich ermöglicht,

<sup>1)</sup> L. Zervas, Naturwissenschaften 27, 317 [1939]; K. Panagopoulos, Dissertat. Universität Athen, 1940.

<sup>2)</sup> F. Lynen, Ber. dtsch. chem. Ges. 73, 367 [1940]; M. L. Wolfrom, C. S. Smith, D. E. Pletcher u. A. E. Brown, J. Amer. chem. Soc. 64, 23 [1942].

<sup>3)</sup> F. R. Atherton, H. T. Openshaw u. A. R. Todd, J. chem. Soc. [London] 1945, 382, 660. <sup>4)</sup> J. Amer. chem. Soc. 77, 5354 [1955].