

FERDINAND BOHLMANN, EKKEHARD WINTERFELDT
und DIETER SCHUMANN

Lupinen-Alkaloide, XIV¹⁾

Über die isomeren 3-[Piperidyl-(2)]-chinolizidin-carbonsäure-(1)-ester

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Universität Berlin-Charlottenburg
(Eingegangen am 9. März 1960)

Das nur sehr schwer aufspaltbare 17-Oxo-spartein liefert bei der Hydrolyse unter energischen Bedingungen ein Gemisch von drei Isomeren, deren Konfiguration bestimmt wird. Das vierte Isomere läßt sich durch Reduktion der entsprechenden Dehydroverbindung, die stereospezifisch verläuft, gewinnen.

Im Rahmen unserer Untersuchung über ringoffene Spartein-Abkömmlinge¹⁾ haben wir auch die 3-[Piperidyl-(2)]-chinolizidin-carbonsäure-(1)-ester dargestellt. Wie schon F. GALINOVSKY und Mitarbb.²⁾ fanden, läßt sich 17-Oxo-spartein (I) nur unter äußerst drastischen Bedingungen aufspalten. Es ist daher nicht verwunderlich, daß dabei bereits teilweise Isomerisierungen auftreten. Zur Trennung eignet sich die Chromatographie der Ester. Dabei zeigt sich, daß drei Isomere entstehen. Zunächst eluiert man einen Ester, der aus Petroläther kristallisiert und nach dem IR-Spektrum eindeutig die Anwesenheit eines *trans*-Chinolizidin-Ringes erkennen läßt³⁾. Die nächste Verbindung entsteht nur dann in nennenswerter Menge, wenn man die Hydrolyse mit Salzsäure oberhalb von 200° durchführt. Auch dieser Ester enthält einen *trans*-Chinolizidin-Ring wie aus seinem IR-Spektrum eindeutig hervorgeht. Schließlich läßt sich das letzte Isomere eluieren, das ebenfalls kristallisiert. Dieser Ester, der bis zu Tempp. von 220° als Hauptprodukt entsteht, zeigt keine *trans*-Bande im IR-Spektrum³⁾ und ist eindeutig das normale Spaltprodukt, da er beim Erhitzen unter Alkoholabspaltung in 17-Oxo-spartein zurückverwandelt wird. Ihm kommt also die Konfiguration IVa bzw. die Konstellation IV zu, die aus der zunächst zu erwartenden Konstellation II unter Durchschwingen des N-Atoms und Umklappen der Sesselform entsteht, da II energetisch wegen der 1,3-ständigen axialen Reste nicht beständig sein dürfte.

Die Konfiguration des zweiten Isomeren läßt sich ebenfalls einfach und sicher zuordnen. Beim Erhitzen erfolgt hier, wenn auch langsamer als beim *cis*-Ester IV, Lactambildung zum 17-Oxo-β-isospartein, das wir bereits eindeutig synthetisch dargestellt hatten⁴⁾. Die Substituenten müssen also am *trans*-Chinolizidin-Ring beide

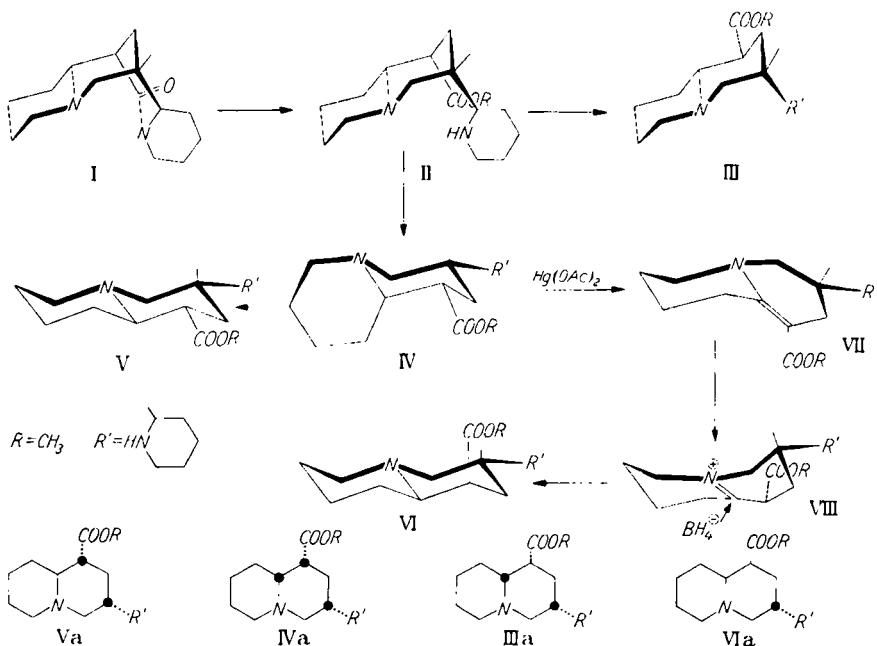
¹⁾ XIII. Mitteil.: F. BOHLMANN, Chem. Ber. **92**, 1798 [1959].

²⁾ F. GALINOVSKY, J. DERKOSCH, H. NESVADBA, P. MEINDL und KH. ORGLER, Mh. Chem. Ber. **88**, 967 [1957].

³⁾ F. BOHLMANN, Chem. Ber. **91**, 2157 [1958].

⁴⁾ F. BOHLMANN, W. WEISE, H. SANDER, H. G. HANKE und E. WINTERFELDT, Chem. Ber. **90**, 653 [1957].

äquatorial stehen, was in Konfiguration Va bzw. Konstellation V der Fall ist. Bevor die Konfiguration des dritten Esters diskutiert wird, soll zunächst die Darstellung des vierten Isomeren beschrieben werden.



Wenn man einen der isomeren Ester mit Quecksilber(II)-acetat dehydriert, so erhält man einen kristallinen Dehydroester mit einem UV-Maximum bei 299 m μ , was charakteristisch ist für α,β -ungesättigte, substituierte Ester mit β -ständiger Aminogruppe.

Nach Bildung des Immoniumsalzes dieses Esters gibt die Reduktion mit Kaliumborhydrid neben sehr wenig *cis*-Ester IV den vierten isomeren Ester VI, der ebenfalls aus Petroläther kristallisiert. Das IR-Spektrum zeigt wiederum eindeutig die Anwesenheit eines *trans*-Chinolizidin-Rings. Alle vier isomeren Ester lassen sich durch die gut kristallisierenden Azobenzolcarbonsäureamide charakterisieren. Neben der „*trans*-Bande“ zwischen 2800 und 2700/cm ist besonders das „Fingerprint“-Gebiet zur Unterscheidung sehr gut geeignet.

Von den 4 möglichen Konfigurationen für die Ester (die Isomerie durch die Verknüpfung des Piperidin-Ringes ist außer Betracht gelassen, da hier keine Änderungen vorgenommen werden) sind somit noch zwei Ester zuzuordnen. Beide enthalten eine *trans*-Ringverknüpfung³⁾. Es kommen also nur die Konfigurationen bzw. Konstellationen III, IIIa und VI, VIa in Betracht. Die Konfiguration des bei der Aufspaltung des Oxosparteins entstehenden Isomeren ergibt sich aus Folgendem. Eine Isomerisierung an C-3 (α -ständig zum Piperidin-Ring) ist wesentlich weniger wahrscheinlich als an C-1 (α -ständig zur CO-Gruppe). Daß diese Annahme richtig ist, ergibt sich aus folgendem Ergebnis. Wenn man dieses Isomere sowie das Isomere V dehydriert,

so erhält man in beiden Fällen den gleichen Antipoden von VII. Wenn jedoch eine Isomerisierung an C-3 stattgefunden hätte, so müßte sich dies bei der Dehydrobase dadurch zu erkennen geben, daß jetzt der andere Antipode vorläge. Weiterhin spricht folgende Reaktion ebenfalls für die Zuordnung. Wenn man den Dehydroester VII katalytisch hydriert, so erhält man neben dem *cis*-Ester IV den *trans*-Ester, der auch durch Reduktion des Dehydrosalzes VIII mit Kaliumborhydrid entsteht. Da hier jedoch mit einer *cis*-Addition des Wasserstoffes zu rechnen ist, können nur die Isomeren IV und VI entstehen. Somit muß das bei der Reduktion entstehende Isomere mit *trans*-Chinolizidin-Ring die Konfiguration VIa bzw. die Konstellation VI besitzen und demzufolge das dritte, bei der Hydrolyse entstehende Isomere die Konfiguration IIIa bzw. die Konstellation III. Das Isomere V, das nur bei sehr energischer Hydrolyse entsteht, verdankt seine Bildung zweifellos einer *cis-trans*-Isomerisierung aus der Konstellation IV des normalen Isomeren heraus, während das Isomere III durch Isomerisierung neben der Carbonylgruppe aus der Konstellation II entstehen dürfte.

Die Bildung des vierten, bei der Borhydrid-Reduktion entstehenden Esters ist theoretisch von gewissem Interesse. Folgende Überlegungen sind hier anzustellen.

Wenn man die Dehydrobase VII in ein Salz überführt, so ist die Addition des Protons theoretisch von zwei Seiten möglich. Da jedoch, wie bereits gezeigt, bei der Reduktion praktisch nur die Verbindung mit *trans*-ständigen Substituenten entsteht, muß die Addition des Protons weitgehend stereospezifisch erfolgen. Die anschließende Reduktion verläuft streng stereospezifisch nur von der Seite, die nicht durch die Estergruppe behindert wird. Es ist daher anzunehmen, daß das Dehydrosalz VIII in der gestreckten Konstellation vorliegt, da in der anderen möglichen Konstellation eine Behinderung der Hydrid-Addition durch den sperrigen, quasi-axial-ständigen Piperidylrest zu erwarten wäre, so daß zumindest bei der Reduktion ein Gemisch entstehen sollte.

Schließlich ist noch erwähnenswert, daß es unter energischen Bedingungen auch gelingt, die beiden Isomeren mit *trans*-ständigen, also an sich einen Ringschluß nicht zulassenden Substituenten, zu cyclisieren. Nach 24stdg. Erhitzen auf 180° erhält man ein Gemisch, das zum Teil bereits Lactam enthielt. Demnach ist in dieser Reihe auch eine rein thermische Isomerisierung möglich.

Der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT und dem FONDS DER CHEMISCHEN INDUSTRIE danken wir für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit.

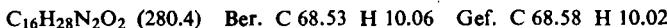
BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Die IR-Spektren wurden in Tetrachlorkohlenstoff mit dem Beckman Recording Spektrophotometer Modell IR 5 und die UV-Spektren in Methanol mit dem Beckman Spektrophotometer Modell DU gemessen. Für die Chromatographien wurde neutrales Aluminiumoxyd der Firma „Giulini“ (Akt.-St. IV) verwendet. Die Destillationen wurden im Kugelrohr durchgeführt, die angegebenen Siedetempp. sind Luftbadempp. Die Analysen verdanken wir Frau Dr. FAASS.

Darstellung des Estergemisches⁵⁾: 3.0 g *17-Oxo-spartein* (I) wurden in 25 ccm konz. Salzsäure gelöst und 40 Stdn. auf 245° erhitzt. Die salzaure Lösung wurde eingedampft, alkalisch gemacht und ausgeäthert (0.27 g rückgebildetes 17-Oxo-spartein). Die Hydrochloride der Aminosäuren wurden in absol. Methanol gelöst und durch Einleiten von Chlorwasserstoff und 3 stdg. Erhitzen unter Rückfluß verestert; Ausb. 2.3 g Estergemisch, das an 120 g Aluminiumoxyd chromatographiert wurde.

Frakt. 1 mit 600 ccm Petroläther/5% Äther	0.200 g III
Frakt. 2 mit 900 ccm Petroläther/10% Äther	0.572 g III
Frakt. 3 mit 700 ccm Äther	1.163 g V
Frakt. 4 mit 400 ccm Äther/5–20% Methanol	0.192 g IV

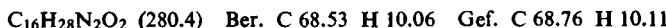
Die *Faktionen 1 und 2* wurden vereinigt und aus Petroläther umkristallisiert, farblose Kristalle vom Schmp. 58.5°, IR-Spektrum: $\text{>} \text{NH}$ 3300; *trans*-Chinolizidin 2800, 2740; –COOR 1730/cm.



Der *Ester III* konnte unverändert im Kugelrohr destilliert werden, Sdp._{0.02} 125–130°.

Faktion 3 blieb auch nach wiederholter Destillation und Reinigung ölig. IR-Spektrum: *trans*-Chinolizidin 2790, 2750; –COOR 1730/cm.

Faktion 4 wurde in Petroläther aufgenommen, farblose Kristalle vom Schmp. 102°. IR-Spektrum: *cis*-Chinolizidin (keine Bande zwischen 2800–2700); –COOR 1730/cm.



Beim Destillieren des *Esters IV* im Kugelrohr erfolgte teilweise Ringschluß zum Oxospartein.

Dehydrierung des Esters III: 6 g *Ester III* wurden in 300 ccm 5-proz. Essigsäure gelöst, 46 g *Quecksilber(II)-acetat* zugegeben und 5 Stdn. bei 50–60° geführt. Vom ausgefallenen Quecksilber(I)-acetat wurde abfiltriert und das restliche Quecksilbersalz als Sulfid entfernt. Das Filtrat wurde mit einigen Tropfen konz. Schwefelsäure versetzt und bis zur Trockne eingedampft. Der Eindampfrückstand wurde alkalisch mit Methylenechlorid ausgeschüttelt, Ausb. 5.1 g Öl, das an 150 g Aluminiumoxyd chromatographiert wurde.

Frakt. 1 mit 1000 ccm Petroläther/5–10% Äther	1.232 g
Frakt. 2 mit 200 ccm Petroläther/10% Äther	0.075 g
Frakt. 3 mit 600 ccm Petroläther/10% Äther	0.680 g
Frakt. 4 mit 1800 ccm Petroläther/15% Äther	1.680 g
Frakt. 5 mit 400 ccm Äther	0.060 g

Faktion 1 enthielt einen Ester, der im Piperidylrest dehydriert worden war. UV-Spektrum: $\lambda_{\max} = 212 \text{ m}\mu$.

Faktion 4 enthielt die *Dehydrobase VII*, die aus Petroläther kristallisierte, Schmp. 64°. $[\alpha]_D^{20}: +54^\circ$ (1.85 g/100 ccm Äther). UV-Spektrum: $\lambda_{\max} = 299 \text{ m}\mu (\epsilon = 21350)$. IR-Spektrum: –COOR 1680, $\text{>} \text{C}=\text{C} \text{ <} 1560/\text{cm}$.

⁵⁾ Wenn die Spaltung bei 200° durchgeführt wurde, so erhielt man ca. 50 % des Esters IV.

Dehydrierung des Esters V: 240 mg *V* wurden in 12 ccm 5-proz. Essigsäure mit 1.5 g Quecksilber(II)-acetat dehydriert, indem 5 Stdn. auf 60° erwärmt wurde. Aus 170 mg Rohdehydrobase konnten durch Chromatographie an Aluminiumoxyd 40 mg *Dehydrobase VII* erhalten werden. $[\alpha]_D^{20}: +54.8^\circ$ (0.76 g/100 ccm Äther).

Reduktion des Dehydroesters VII zum Ester VI: 98 mg *VII*, gelöst in 25 ccm Methanol, wurden mit Salzsäure in das Salz übergeführt und anschließend mit 100 mg Kaliumborhydrid reduziert. Nach 5 Min. langem Erhitzen auf dem Wasserbad ließ man erkalten, machte alkalisch und nahm in Methylenechlorid auf. Nach Verdampfen des Lösungsmittels destillierte man i. Vak., Sdp._{0.01} 150°, Ausb. 85 mg. Aus Petroläther erhielt man farblose Kristalle vom Schmp. 122°. IR-Spektrum: >NH (3300); *trans-Chinolizidin* 2800, 2750; —COOR 1730/cm. 80 mg des rohen Reduktionsproduktes überführte man in die Azobenzolcarbonsäureamide (s. u.). Durch chromatographische Trennung an Aluminiumoxyd konnten zwei Azoamide isoliert werden: 113 mg Azoamid von *VI*, 2 mg Azoamid-Gemisch, 15 mg Azoamid von *IV*.

Durch Vergleich der IR-Spektren mit den unten dargestellten Azoamiden wurden sie identifiziert.

Katalyt. Hydrierung des Dehydroesters VII: 50 mg *Dehydroester VII* wurden in 10 ccm Methanol gelöst und mit Platin als Katalysator 24 Stdn. hydriert. Das Hydrierungsprodukt konnte durch Chromatographie an Aluminiumoxyd aufgetrennt werden. Man erhielt 10 mg *Ester VI* und 35 mg *Ester IV*.

Darstellung der Azobenzolcarbonsäureamide: 100 mg *Ester* löste man jeweils in 1 ccm Pyridin und erwärme mit einer Lösung von 200 mg *Azobenzolcarbonsäure-(4)-chlorid* in 10 ccm absol. Benzol 1 $\frac{1}{2}$ Stdn. auf dem Wasserbad. Nach Ausschütteln mit 10-proz. Natronlauge wurde zur Trockne gedampft, in Äther aufgenommen und über Aluminiumoxyd filtriert. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels kristallisierten die Azoamide aus den angegebenen Lösungsmitteln aus.

Azoamid von III: Schmp. 174–175° (aus Äther).

$C_{29}H_{36}N_4O_3$ (488.6) Ber. C 71.28 H 7.43 Gef. C 71.40 H 7.44

Azoamid von V: Schmp. 174–175° (aus Äther).

$C_{29}H_{36}N_4O_3$ (488.6) Ber. C 71.28 H 7.43 Gef. C 70.83 H 7.13

Azoamid von VI: Schmp. 90–93° (aus Äther).

$C_{29}H_{36}N_4O_3$ (488.6) Ber. C 71.28 H 7.43 Gef. C 71.45 H 7.47

Azoamid von IV: Schmp. 199° (aus Aceton).

$C_{29}H_{36}N_4O_3$ (488.6) Ber. C 71.28 H 7.43 Gef. C 71.45 H 7.53

Ringschluß zum Lactam

a) 100 mg *Ester V* wurden im verschlossenen Glaskolben 2 Stdn. auf 180° erhitzt. Das Reaktionsprodukt wurde im Kugelrohr destilliert, Sdp._{0.01} 150–170°. Das IR-Spektrum des Destillats war mit dem des *Desoxylupanins (17-Oxo-β-isopartein)* identisch.

b) Wenn die *Ester III* und *VI* den gleichen Bedingungen unterworfen wurden, erfolgte Ringschluß zum Lactam nur zu einem geringen Teil, wie das IR-Spektrum ergab.

c) 60 mg *Ester III* wurden 24 Stdn. in verschlossenen Glaskolben auf 180° erhitzt. Es entstand ein Gemisch, aus dem nach Chromatographie *Oxospartein* isoliert werden konnte.