

*Reaktion des Dehydrospartein-monoperchlorats mit tert.-Butylhydroperoxyd:* Analog dem Diperchlorat (entspr. II) wurden 384 mg *Dehydrospartein-monoperchlorat* (entspr. I) mit 208 mg *tert.-Butylhydroperoxyd* umgesetzt und wie oben aufgearbeitet. Es wurde praktisch kein *Piperidylchinolizidin* (IX) erhalten und nur ca. 5% d. Th. an *(N-Formyl-piperidyl)-chinolizidin* (VII).

FERDINAND BOHLMANN und EKKEHARD WINTERFELDT

Lupinen-Alkaloide, XVI<sup>1)</sup>

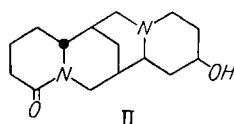
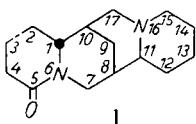
Die Konstitution des Angustifolins

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Universität Berlin-Charlottenburg

(Eingegangen am 9. März 1960)

Aus den Samen von *Lupinus polyphillus* L. haben wir neben den bereits bekannten Alkaloiden Lupanin (I) und Hydroxy-lupanin (II) zwei neue Verbindungen isoliert und deren Struktur aufgeklärt. Die eine Verbindung ist offensichtlich identisch mit dem auch von F. GALINOVSKY und Mitarbb.<sup>2)</sup> isolierten, als „Angustifolin“ bezeichneten Alkaloid. Die Struktur des Angustifolins ist biogenetisch interessant, da es durch Kondensation mit Formaldehyd in Pufferlösung in Epi-hydroxy-lupanin übergeführt werden kann. Daraus folgt eindeutig die Struktur III für das neue Alkaloid. Bei der zweiten Verbindung handelt es sich um 17-Oxo-lupanin.

Bei der chromatographischen Auftrennung eines Extraktes aus *Lupinus polyphillus* L. haben wir neben Lupanin (I) und Hydroxy-lupanin (II)<sup>3)</sup> zwei neue kristalline Alkaloide erhalten. Davon ist das eine zweifellos identisch mit dem von F. GALINOVSKY und Mitarbb.<sup>2)</sup> beschriebenen, als „Angustifolin“ bezeichneten Alkaloid. Die Autoren geben an, daß ihre Base keine NH-Gruppe enthält. Als Summenformel ergibt sich aus der C,H-Bestimmung C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O.



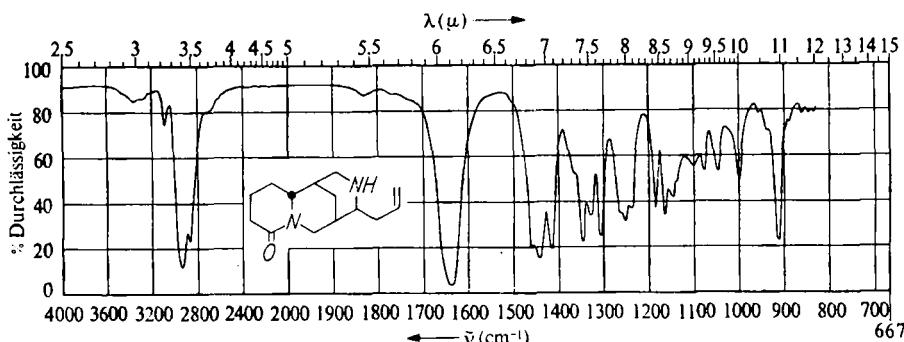
Mit diesen Ergebnissen sind unsere eigenen Untersuchungen nur teilweise vereinbar. Das IR-Spektrum der Base (vgl. Abbild.) zeigt zwar praktisch keine NH-Bande, aber das Alkaloid gibt ganz glatt ein N-Aacetat. Weiterhin ist im IR-Spektrum eine

<sup>1)</sup> XV. Mitteil.: F. BOHLMANN, E. WINTERFELDT und G. BOROSCHEWSKI, Chem. Ber. 93, 1953 [1960], vorstehend.

<sup>2)</sup> M. WIEWIOROWSKI, F. GALINOVSKY und M. D. BRATEK, Mh. Chem. 88, 663 [1957].

<sup>3)</sup> F. BOHLMANN, E. WINTERFELDT und H. BRACKEL, Chem. Ber. 91, 2194 [1958].

Lactambande zu sehen, während eine „*trans*-Bande“<sup>4)</sup> nicht zu beobachten ist. Wenn man die Base katalytisch hydriert, erhält man ein gesättigtes Lactam (IX), das nach Reduktion mit Lithiumalanat und Acetylierung das gut kristallisierende Dihydro-desoxo-angustifolinacetat (XI) ergibt. Das IR-Spektrum deutet auf das Vorliegen eines *trans*-Chinolizidin-Derivates hin<sup>4)</sup>.



IR-Spektrum von Angustifolin (III) in Tetrachlorkohlenstoff

Durch Reduktion des Angustifolins (III) mit Lithiumalanat entsteht eine Base (VIII), die im IR-Spektrum deutlich das Vorliegen einer Doppelbindung erkennen lässt (1640/cm). Alle Befunde lassen vermuten, daß es sich bei Angustifolin um eine Verbindung handelt, die mit den beiden Hauptalkaloiden Lupanin (I) und Hydroxy-lupanin (II) nahe verwandt ist; es muß jedoch ein C-Atom fehlen, und zwar ein solches, das normalerweise am zweiten N-Atom gebunden ist. In Frage kommen also die C-Atome 17, 11 oder 15.

Wenn das C-Atom 17 fehlte, so müßte das Dihydro-desoxo-angustifolin ein 3-[Piperidyl-(2)]-chinolizidin sein. Da wir jedoch die vier isomeren 3-Piperidyl-chinolizidine eindeutig synthetisch dargestellt haben<sup>5)</sup> und keines mit der aus Angustifolin erhaltenen gesättigten Base identisch ist, kann diese Möglichkeit ausgeschlossen werden. Beim Fehlen vom C-Atom 11 wäre kaum anzunehmen, daß eine solche Verbindung kristallin wäre. Am wahrscheinlichsten ist somit das Fehlen des C-Atoms 15. Die Analyse der IR-Spektren läßt vermuten, daß die im Angustifolin vorhandene Doppelbindung endständig ist, was durch Ozonisierung und anschließende Isolierung von Formaldehyd als Dinitrophenylhydrazone eindeutig bestätigt werden kann. Somit kommt für das Angustifolin die Struktur III in Betracht.

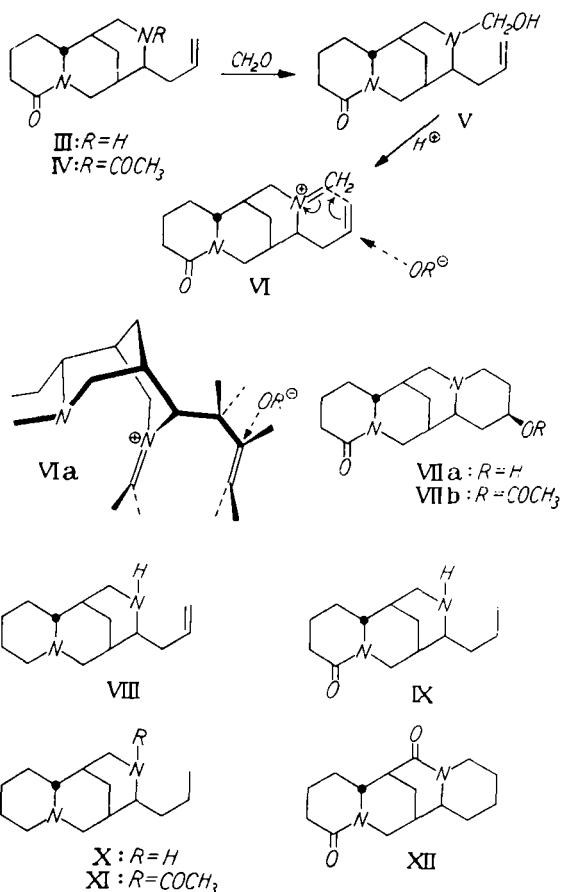
Der eindeutige Beweis einer derartigen Struktur durch Abbau dürfte nicht ganz einfach sein. Wir haben daher versucht, durch Überführung des Angustifolins in ein normales tetracyclisches Lupinen-Alkaloid den Strukturbeweis zu erbringen.

Setzt man Angustifolin in essigsaurer Lösung oder in einem Phosphatpuffer bei  $\rho\text{H}$  5.5 mit Formaldehyd um, so erfolgt in der Tat glatt Ringschluß, und man erhält Epi-hydroxy-lupanin (VIIa) bzw. das entsprechende Acetat VIIb. Durch Reduktion von VIIa mit Lithiumalanat entsteht nämlich 13-Epi-hydroxy-spartein, wie durch

<sup>4)</sup> F. BOHLMANN, Chem. Ber. 91, 2157 [1958].

<sup>5)</sup> F. BOHLMANN, Chem. Ber. 92, 1798 [1959].

Vergleich des IR-Spektrums mit dem bereits synthetisch dargestellten<sup>3)</sup> bewiesen wird. Damit ist die Struktur des Angustifolins im Sinne von III als gesichert zu betrachten.



Da es durchaus denkbar ist, daß das Angustifolin eine natürliche Vorstufe des Hydroxy-lupanins (II) ist, bleibt als einziger Punkt die Frage, warum im Modellversuch nur die entsprechende Epi-Verbindung entsteht.

Wie man aus Modellbetrachtungen entnehmen kann, ist bei Annahme von Sesselkonstellationen für das Zwischenprodukt VI nur dann ein zum Ringschluß führender Mechanismus denkbar, wenn die Vinylgruppe, von der Methylenbrücke auf das Molekül blickend, oberhalb der N-Methylen-Bindung angeordnet ist. Wenn man weiterhin annimmt, daß die Orientierung des noch offenen Teils des Moleküls so erfolgt, daß im Übergangszustand eine Sesselkonstellation vorgebildet wird, dann muß die Addition des Anions so erfolgen, daß die Epi-Verbindung entsteht. (Die eindeutige Zuordnung der beiden Epimeren wird in einer späteren Mitteilung beschrieben werden.)

Wenn also wirklich in der Pflanze der Übergang vom Angustifolin in das Hydroxy-lupanin erfolgt, so muß hier ein anderer Mechanismus vorliegen, da in der Pflanze keine Epi-Verbindung entsteht. Trotzdem dürfte dieser Reaktionstyp für die Biogenese von Alkaloiden von Bedeutung sein<sup>6)</sup>. Weitere Untersuchungen in der Reihe der Lupinen-Alkaloide sind in Angriff genommen.

Das zweite Alkaloid, das wir durch Chromatographie aus den Mutterlaugen des Angustifolins abgetrennt haben, ist identisch mit dem Oxydationsprodukt aus Lupanin. Es handelt sich um das Dilactam XII<sup>7)</sup>.

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

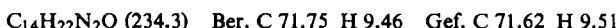
### BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Die IR-Spektren wurden in Tetrachlorkohlenstoff mit dem Beckman Recording Spektrophotometer Modell IR 5 gemessen. Die Destillationen wurden im Kugelrohr durchgeführt, die Temperaturangaben beziehen sich auf die Luftbadtemp. Die Schmp. sind auf dem Heiztischmikroskop (Leitz) bestimmt. Alle Reaktionen mit Dehydrobasen wurden unter reinem Stickstoff ausgeführt. Herrn Dipl.-Chem. H. PAGEL und Fr. K. KLEINE danken wir für ihre geschickte Hilfe bei der Durchführung der Experimente.

*Isolierung von Angustifolin (III):* 500 g gemahlener Samen von *Lupinus polyphillus* L. wurden mit Methanol im Soxhlet extrahiert, der Extrakt wurde angesäuert und i. Vak. eingedampft. Nach Zugabe von Wasser nahm man die Fette in Äther auf, machte die wäßr. Phase alkalisch und extrahierte mit Chloroform. Nach Verdampfen des Lösungsmittels destillierte man i. Vak.:

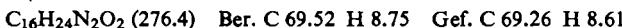
1. Frakt.: Sdp.<sub>0.01</sub> 100–160° (rohes Lupanin)
2. Frakt.: Sdp.<sub>0.01</sub> 160–190° (Lupanin und Angustifolin)
3. Frakt.: Sdp.<sub>0.01</sub> 190–220° (Hydroxy-lupanin)

Nach längerem Aufbewahren bei –20° erhielt man aus Frakt. 2 aus Petroläther 1.0 g kristallines Angustifolin. Die Mutterlaugen lieferten nach Chromatographie an Aluminiumoxyd (Brockmann, Akt.-St. III) ca. 0.5 g weiteres Angustifolin (III), Schmp. 80°. [α]<sub>D</sub><sup>25</sup>: –8.0° (c = 1.2 in 100 ccm Alkohol). IR-Spektrum: –CO–N< 1620; –CH=CH<sub>2</sub> 3070, 915/cm (s. Abbild.).



*Hydrochlorid:* Farblose Kristalle aus Aceton vom Schmp. 134–136°.

*N-Acetyldehydrat (IV):* 100 mg Angustifolin (III) wurden mit 5 ccm Acetanhydrid 12 Stdn. auf dem Wasserbad erwärmt. Nach Verdampfen des überschüss. Anhydrids erhielt man Kristalle, die nach Umkristallisation aus Äther bei 151–152° schmolzen. IR-Spektrum: –CO–N< 1620/cm.

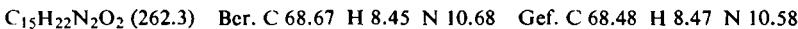


*Ozonisierung:* 45 mg Angustifolinacetat wurden in 3 ccm Essigester und 2 ccm Essigsäure ozonisiert. Nach Spaltung des Ozonids wurde mit Wasserdampf destilliert und im Destillat der Aldehyd mit Dinitrophenylhydrazin gefällt. Papierchromatographisches Verhalten, Schmp. und UV-Spektrum erwiesen das Vorliegen von *Formaldehyd-dinitrophenylhydrazone*.

<sup>6)</sup> Eine ähnliche Reaktion hat H. HENECKA, Liebigs Ann. Chem. **583**, 110 [1953], bei der Synthese von Benzyl-decahydro-isochinolinen benutzt. Auch hier könnte die Reaktion für den Biogeneseweg der Isochinolin-Alkaloide von Bedeutung sein.

<sup>7)</sup> O. E. EDWARDS, F. H. CLARKE und B. DOUGLAS, Canad. J. Chem. **32**, 235 [1954].

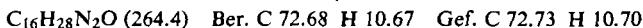
Als weiteres Alkaloid erhielt man bei der Chromatographie der Mutterlaugen von Angustifolin ein kristallines Dilactam (XII) vom Schmp. 155.5° (aus Petroläther). IR-Spektrum: Amid 1625/cm. Die Verbindung war nach Misch-Schmp. und IR-Spektrum identisch mit authent. *17-Oxo-lupanin*<sup>7)</sup>.



*Dihydro-desoxo-angustifolinacetat (XI):* 200 mg *Base III* hydrierte man in Eisessig mit Platinoxyd als Katalysator. Nach Aufnahme von 1 Mol. Wasserstoff ist die Hydrierung praktisch beendet. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wurde alkalisch gemacht und in Äther aufgenommen. Den Eindampfrückstand (IX) destillierte man i. Vak., Sdp.<sub>0.01</sub> 140°.

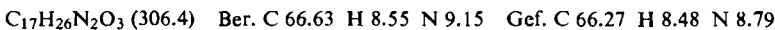
100 mg *Dihydro-angustifolin* (IX) in 10 ccm Tetrahydrofuran wurden mit 100 mg *Lithiumalanat* 12 Stdn. zum Sieden erhitzt. Nach Versetzen mit konz. Natronlauge nahm man in Äther auf und destillierte den Eindampfrückstand (X) i. Vak., Sdp.<sub>0.01</sub> 130 – 140°. IR-Spektrum: *trans-Chinolizidin* 2800, 2760/cm.

50 mg *Dihydro-desoxo-angustifolin* (X) wurden mit 5 ccm *Acetanhydrid* 4 Stdn. auf dem Wasserbad erwärmt. Nach Verdampfen des Anhydrids machte man alkalisch und nahm in Äther auf. XI bildet farblose Kristalle vom Schmp. 97° (aus Petroläther). IR-Spektrum: *trans-Chinolizidin* 2800, 2750, 2720; –CO–N<sup>+</sup> 1635/cm.



*Desoxo-angustifolin (VIII):* 50 mg *Angustifolin* (III) wurden in 5 ccm Tetrahydrofuran mit 100 mg *Lithiumalanat* 10 Stdn. zum Sieden erhitzt. Nach Versetzen mit Natronlauge nahm man in Äther auf und destillierte i. Vak., Sdp.<sub>0.01</sub> 100 – 120°. IR-Spektrum: *trans-Chinolizidin* 2800, 2760; –C–C– 1640, 910/cm.

*Epi-hydroxy-lupaninacetat (VIIb):* 100 mg *Angustifolin* wurden mit 0.1 ccm 40-proz. Formalin-Lösung und 2 ccm Eisessig 8 Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt. Nach dem Abdampfen des Eisessigs wurde alkalisch gemacht und mit Methylenchlorid extrahiert. Aus Äther/Aceton erhielt man 75 mg kristallines Acetat vom Schmp. 167°. IR-Spektrum: –COOR 1720; Amid 1620/cm.



*13-Epi-hydroxy-spartein:* 50 mg *Epi-hydroxy-lupanin* wurden in 5 ccm absol. Tetrahydrofuran gelöst und mit 50 mg *Lithiumalanat* 6 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach üblicher Aufarbeitung (s. o.) erhielt man 40 mg Base, die i. Vak. destilliert wurde, Sdp.<sub>0.01</sub> 150°; farblose Nadeln vom Schmp. 166° (aus Aceton). Das IR-Spektrum war identisch mit dem des synthetisch dargestellten *13-Epi-hydroxy-sparteins*<sup>3)</sup>.

*13-Epi-hydroxy-lupanin:* 100 mg III, 1.5 ccm 40-proz. Formalin-Lösung und 15 ccm Phosphatpuffer pH 5.5 wurden 4 Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt. Nach dem Alkalisieren extrahierte man die Base mit Methylenchlorid und erhielt nach Abdampfen des Lösungsmittels 80 mg *13-Epi-hydroxy-lupanin* in farblosen Nadeln vom Schmp. 190° (aus Aceton).

