

**Belichtung von I mit Benzoesäure:** 1.95 g I wurden in einer Mischung von 80 ccm Benzol, 20 ccm Äther und 12.1 g Benzoesäure in 1 Stde. ausbelichtet (keine Gasentwicklung). Die Lösung wurde mit Natriumhydrogencarbonat erschöpfend ausgezogen, getrocknet, abgedampft und der Rückstand in 10 ccm Methanol aufgenommen. Auf Anreiben erfolgte Kristallisation: 1.90 g (76% d. Th.) IX; Schmp. 169° (Zers.) (aus Äthanol).

$C_{34}H_{26}N_2O_3$  (510.6) Ber. C 79.97 H 5.13 N 5.49 Gef. C 79.97 H 5.21 N 5.60

Die etwas schwieriger als bei der Acetylverbindung erfolgende Verseifung hatte entsprechende Ergebnisse.

**Belichtung von I mit Methanol:** 1.95 g I wurden in 50 ccm Benzol + 50 ccm Methanol unter Stickstoff belichtet. Die Gasentwicklung betrug 23 ccm und die rote Farbe des Diphenyldiazomethans war zwischendurch deutlich wahrnehmbar. Nach 1 Stde. war die Lösung entfärbt; sie wurde eingedampft und der Rückstand in 5 ccm Methanol aufgenommen; nach Einsetzen der Kristallisation wurde auf 0° gekühlt und nach 12 Std. abgesaugt: 1.45 g (69% d. Th.) blaßgelbes Rohprodukt (X), das nach Umkristallisieren aus Methanol farblos war, Schmp. 167°.

$C_{28}H_{24}N_2O_2$  (420.5) Ber. C 79.97 H 5.75 N 6.66 Gef. C 79.75 H 5.72 N 7.34

**Belichtung von I mit Wasser:** 1.95 g I wurden in 100 ccm Tetrahydrofuran/Wasser (4:1) unter Stickstoff belichtet. Die Gasentwicklung betrug 72 ccm. Durch Abdampfen, Aufnehmen in Äther, Ausschütteln mit Natriumhydrogencarbonatlösung und Ansäuern wurden 0.45 g Diphenylessigsäure (Schmp. und Misch-Schmp. 148°) erhalten (Folgeprodukt des Zerfalls in Diphenylketen und Diphenyldiazomethan). Die schmierigen Rückstände des Neutralteils gaben bei saurer Verseifung Benzophenon (als 2.4-Dinitrophenylhydrazon abgeschieden) und Benzilsäure-hydrazid (Folgeprodukte der Photoaddition von Wasser).

---

## BURCHARD FRANCK

### Sedum-Alkaloide, IV<sup>1)</sup>

## Struktur und Biosynthese des Sedinins

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Göttingen

(Eingegangen am 19. April 1960)

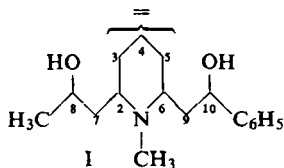
Durch Protonenresonanzspektren von *Sedinin* und Sedinindiacetat sowie Ozon- und Hofmann-Abbau des kristallisierten Diketosedinins wurde die Lage der Ringdoppelbindung des Sedinins bestimmt. Die Molrotationsänderung bei Absättigung der Doppelbindung entspricht der beim *Lobinanidin* aus *Lobelia inflata*, wonach Sedinin ein *trans-8-Methyl-10-phenyl-4.5-dehydro-lobelldiol* (VI) ist. Mit Hilfe von Modellversuchen wird die Biosynthese des Sedinins diskutiert.

Für *Sedinin*,  $C_{17}H_{25}NO_2$ , ein kürzlich aus *Sedum acre* L. (Mauerpfeffer) isoliertes Alkaloid<sup>2)</sup> hatte die Konstitutionsermittlung bisher ergeben, daß es sich um ein

<sup>1)</sup> III. Mitteil.: B. FRANCK, Chem. Ber. **92**, 1001 [1959].

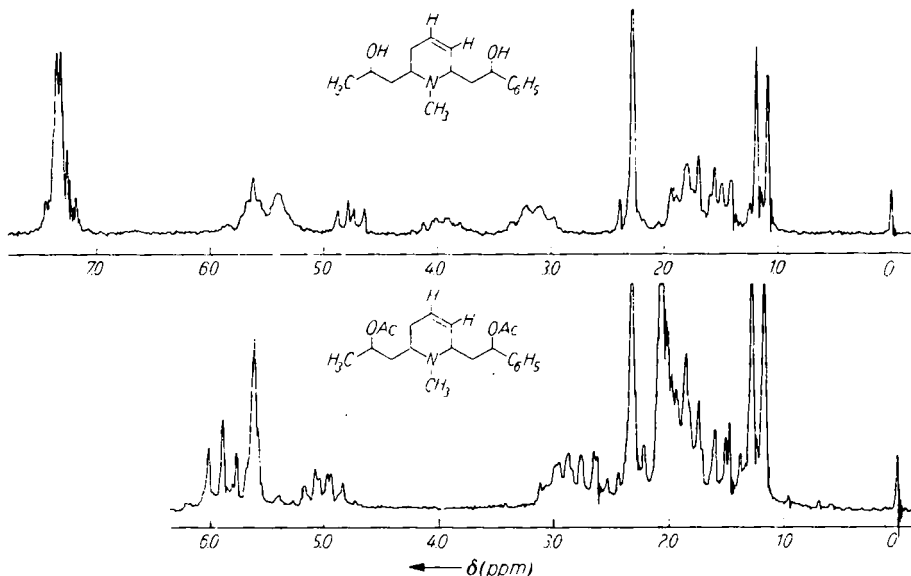
<sup>2)</sup> B. FRANCK, Chem. Ber. **91**, 2803 [1958].

8-Methyl-10-phenyl-dehydrolobelidol<sup>3)</sup> (I) handelt<sup>1)</sup>. Wegen der geringen verfügbaren Substanzmenge — die Ausbeute an reinem Sedinin aus frischem *Sedum acre* beträgt nur 0.001% — war es zunächst nicht möglich, die Lage der Doppelbindung im Piperidinring zu bestimmen<sup>4)</sup>. Erneute Aufarbeitung von 185 kg *Sedum acre* und adsorptionschromatographische Auftrennung des Rohalkaloids ergab jetzt ausreichend Sedinin, um durch Protonenresonanzspektren und chemischen Abbau die Doppelbindung lokalisieren zu können. Hierüber sowie über die Konfiguration der Seitenketten des Sedinins und über Modell-Versuche zum Verständnis der Biosynthese der doppelseitig substituierten Piperidin-Alkaloide aus *Sedum acre* soll in dieser Arbeit berichtet werden.



#### STRUKTUR DES SEDININS

Die IR-Spektren von Sedinin und Dihydro-sedinin hatten gezeigt, daß sich die Doppelbindung des Sedinins in *cis*- oder Ringstellung befinden muß<sup>1)</sup>. 60-MHz-Protonen-



Protonenresonanzspektren von *Sedinin* und *Sedinindiacetat* in  $\text{CDCl}_3$  bei 60 MHz. Chemische Verschiebung in ppm-Einheiten, bezogen auf  $(\text{CH}_3)_4\text{Si} = 0$

<sup>3)</sup> C. SCHÖPF und T. KAUFFMANN, Liebigs Ann. Chem. **608**, 88 [1957]. In dieser Arbeit ist die Nomenklatur der Sedum- und Lobelia-Alkaloide beschrieben.

<sup>4)</sup> Auch beim *Lobinanidin* (Va) und drei weiteren, aus *Lobelia inflata* isolierten Alkaloiden ähnlicher Struktur<sup>5)</sup> ist die Stellung der Ringdoppelbindung noch nicht festgelegt.

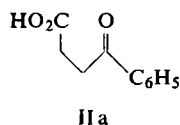
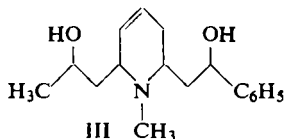
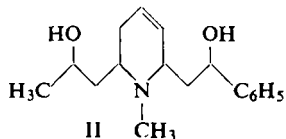
<sup>5)</sup> H. WIELAND, W. KOSCHARA, E. DANE, J. RENZ, W. SCHWARZE und W. LINDE, Liebigs Ann. Chem. **540**, 103 [1939].

resonanzspektren in  $\text{CDCl}_3$  von Sedinin und Sedinindiacetat, deren Messung durch das Entgegenkommen der VARIAN ASSOCIATES ermöglicht wurde, lieferten außer einer Bestätigung sämtlicher Wasserstoff-Funktionen im Sinne von Formel I (vgl. Tab. 3 im Versuchsteil) den Beweis, daß für die Doppelbindung nur eine  $\beta,\gamma$ -Stellung in Betracht kommt.

Im Spektrum des Sedinins kommt das Dublett bei 1.2 ppm der C-Methylgruppe zu, wobei aus der Aufspaltung hervorgeht, daß das benachbarte Kohlenstoffatom nur ein Wasserstoffatom trägt. Bei 3.95 und 4.78 ppm erscheinen die an Kohlenstoff neben der Hydroxygruppe gebundenen Protonen der  $-\text{CHOH-methyl-}$  und  $-\text{CHOH-phenyl-}$ Gruppen. Infolge des größeren Verschiebungseffektes von Acetoxygruppen, verglichen mit Hydroxygruppen, sind diese Maxima im Sedinindiacetat nach 5.00 bzw. 5.90 ppm verschoben. Die beiden Wasserstoffatome an den Ringverzweigungen absorbieren im Sedinin gemeinsam bei 3.16 ppm. Wegen der Überlagerung ihrer Banden ist es nicht möglich, nach der Methode von S. BROWNSTEIN und R. MILLER<sup>6)</sup> aus der Halbhöhenbreite des Maximums auf die *cis-* oder *trans-*Konfiguration der Seitenketten zu schließen. Diesen Autoren zufolge ist nämlich bei *trans*-1.3-Dimethyl-cyclohexanen wegen anderer Spinspinwechselwirkung die Halbhöhenbreite der Bande der tert. Wasserstoffatome größer (0.32 ppm) als bei der *cis*-Verbindung (0.22). Beim Sedinin-Spektrum liegen die Maxima der Hydroxylprotonen (5.38 ppm) und der Protonen an doppelt gebundenen Kohlenstoffatomen (5.60 ppm) so nahe beieinander, daß sie sich teilweise überlagern. Da die integrierte Intensität dieses Doppelmaximums vier Wasserstoffatomen entspricht und Sedinin zwei Hydroxygruppen enthält, müssen sich zwei Protonen an doppelt gebundenen Kohlenstoffatomen befinden. Der Doppelbindung kommt daher eine  $\beta,\gamma$ -Stellung im Piperidinring zu. Mit diesem Befund steht das Spektrum des Sedinindiacetates in Einklang, wo durch die Entfernung der Hydroxylprotonen die Protonen am doppelt gebundenen Kohlenstoff eine isolierte scharfe Bande bei 5.60 ppm bilden, deren Intensität zwei Protonen entspricht. Die Protonenresonanzspektren ermöglichten jedoch keine Entscheidung darüber, welche der beiden isomeren Formen II oder III im Sedinin vorliegt.

Um zwischen den beiden möglichen 1.2.5.6-Tetrahydropyridin-Strukturen II und III zu unterscheiden, wurde Sedinin zu Diketosedinin oxydiert, dieses durch Ozonisieren bei 0° und Behandeln des Ozonids mit Peressigsäure an der Doppelbindung oxydativ aufgespalten. Die so gebildete Aminodicarbonsäure wurde gleich einem Hofmann-Abbau unterworfen, der wegen der Lockerung der  $\beta$ -ständigen Protonen in Nachbarschaft zur Carbonylgruppe besonders leicht erfolgt. Dabei entstand der Ester einer ungesättigten Ketosäure. Sie konnte durch Hydrieren und Verseifen in eine Säure übergeführt werden, die im Papierchromatogramm, wo sie nur eine Zone zeigte, und IR-spektroskopisch mit synthet.  $\beta$ -Benzoyl-propionsäure (IIa) identisch war.

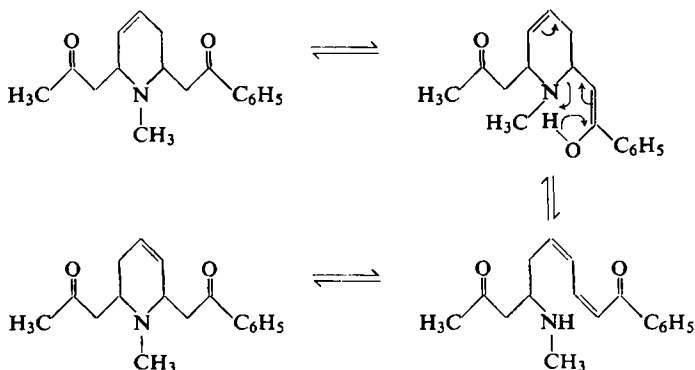
IIa kann nur aus der Struktur II entstehen. Da keine  $\gamma$ -Acetyl-buttersäure gefunden



wurde, trat die  $\beta$ -Eliminierung beim Hofmann-Abbau nur an der benzoylsubstituierten Methylengruppe des Diketosedinins ein. III hätte bei dieser Reaktionsfolge  $\gamma$ -Benzoyl-buttersäure ergeben müssen und kann daher ausgeschlossen werden.

<sup>6)</sup> S. BROWNSTEIN und R. MILLER, J. org. Chemistry **24**, 1886 [1959].

Gegen die Annahme von Struktur II für Sedinin könnte eingewendet werden, daß im Diketosedinin eine Verschiebung der Ringdoppelbindung von einer  $\beta,\gamma$ -Stellung in die andere nach folgendem Mechanismus möglich sei, wie er ähnlich von F. GALINOVSKY, G. BIANCHETTI und O. VOGEL<sup>7)</sup> für die Racemisierung von *N*-Methylisopelletierin in alkalischem Medium diskutiert wird. Auch 8.10-Diphenyllobelidion (Lobelanin VIIb) wird nach A. EBNÖTHER<sup>8)</sup> beim Erhitzen von Lösungen der freien Base verhältnismäßig schnell racemisiert. Nimmt man an, daß Umlagerungen dieser



Art bei 1.2.5.6-Tetrahydro-pyridinen genauso schnell erfolgen, wie bei den erwähnten Piperidinderivaten, so sollte sich die Doppelbindung des Diketosedinins nach Einstellung des Racemisierungsgleichgewichtes immer in der  $\beta,\gamma$ -Stellung befinden, die dem leichter racemisierenden Asymmetriezentrum benachbart ist. Das ist dasjenige, welches den Acetophenonrest trägt. Aus folgenden Gründen läßt sich jedoch ausschließen, daß bei der Darstellung des Diketosedinins Verschiebung der Doppelbindung unter Racemisierung erfolgte:

1. Das für die Ozonisierung verwendete Diketosedinin war optisch aktiv ( $[\alpha]_D^{20}$ :  $-37.1^\circ$ ).
2. Ein entsprechend durchgeführter Ozon- und Hofmann-Abbau von Sedinin-diacetat führte zu einem Reaktionsprodukt, in dem ebenfalls Benzoylpropionsäure nachgewiesen werden konnte.

Anscheinend racemisieren Lobelidione leichter als Dehydrolobelidione, denn die Oxydation von *Dihydrosedinin*<sup>1)</sup> und einem *8-Methyl-10-phenyl-lobelidiol* aus *Lobelia inflata*<sup>3)</sup> ergab nur optisch inaktives 8-Methyl-10-phenyl-lobelidion (VIIa), obwohl dieselben Oxydationsbedingungen wie zur Darstellung des Diketosedinins angewendet wurden.

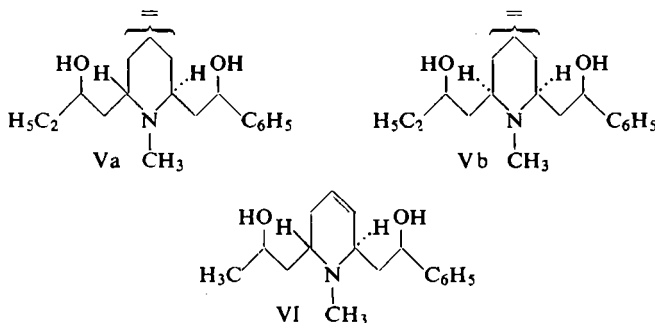
Es blieb noch die Konfiguration der Seitenketten des Sedinins zu klären, was durch Vergleich der Molrotationen von Sedinin und Dihydrosedinin mit entsprechenden Literaturwerten<sup>5)</sup> für *Lobinanidin* (Va) und *Isobobinanidin* (Vb) möglich war.

Die mit der Hydrierung der Ringdoppelbindung einhergehende Molrotationsänderung ist für die in Tab. I genannten Alkaloide stark abhängig von der Konfiguration der Seitenketten. Lobinanidin gibt beim Übergang der freien Base in das

<sup>7)</sup> F. GALINOVSKY, B. Bianchetti und O. VOGEL, Mh. Chem. **83**, 1221 [1953].

<sup>8)</sup> A. EBNÖTHER, Helv. chim. Acta **41**, 386 [1958].

Salz der Dihydrobase eine Rotationsänderung von  $+192^\circ$ . Beim Sedinin liegt die entsprechende Änderung mit  $+78^\circ$  in derselben Richtung. Im Gegensatz dazu steht der Molrotationsdifferenz von  $-46^\circ$  zwischen Isolobinanidin-hydrochlorid und Dihydro-



Tab. 1. Molrotationsdifferenzen beim Sedinin, Lobinanidin und Isolobinanidin

Lobinanidin *) (Äthanol)	Sedinin (Methanol)	Isolobinanidin-*) hydrochlorid (Wasser)	Sedinin- hydrochlorid (Methanol)
$\Delta[M]_D +192^\circ$	$\Delta[M]_D +78^\circ$	$\Delta[M]_D -46^\circ$	$\Delta[M]_D +241^\circ$
↓	↓	↓	↓
Dihydrolobinanidin- hydrojodid **) (Äthanol)	Dihydrosedinin- hydrochlorid (Methanol)	Dihydroisolobinanidin- hydrochlorid (Äthanol)	Dihydrosedinin- hydrochlorid (Methanol)

\*) Beim Lobinanidin und Isolobinanidin wurden die zur Berechnung von  $\Delta[M]_D$  verwendeten Rotationswerte der Literatur<sup>5)</sup> entnommen.

\*\*) Hydrochlorid und Hydrojodid geben, wie sich beim Dihydroisolobinanidin zeigte, gleiche Molrotationen ( $136$  und  $135^\circ$ ). Ebenso lassen sich auch die in Methanol, Äthanol oder Wasser gemessenen Rotationen bei den angeführten Verbindungen vergleichen.

isolobinanidin-hydrochlorid (*l*-Lobinanidin-hydrochlorid) der Differenzbetrag von  $+241^\circ$  als entsprechender Wert des Sedinins gegenüber. Demzufolge gehört Sedinin wie Lobinanidin der *trans*-Reihe an und hat die Struktur eines *trans*-8-Methyl-10-phenyl-4.5-dehydro-lobelidiols (VI).

#### ZUR BIOSYNTHESE DER DOPPELSEITIG SUBSTITUIERTEN PIPERIDIN-ALKALOIDE AUS SEDUM ACRE

Neben den Piperidin-Alkaloiden *Sedamin*, *Sedridin* und *Isopelletierin* mit nur einer Seitenkette enthält *Sedum acre* zwei doppelseitig substituierte Alkaloide, *Sedinin* und *Sedinon*<sup>1,2)</sup>, die sich vom 8-Methyl-10-phenyl-lobelidion (VIIa) ableiten. Dieses Lobelidion bildet sich *in vitro* nach C. SCHÖPF unter zellmöglichen Bedingungen mit guter Ausbeute durch Kondensation von Glutardialdehyd, Methylamin und einem Gemisch aus Benzoyl- und Acetessigsäure, wobei außerdem die beiden symmetrischen Basen Diphenyl-lobelidion (VIIb) und Dimethyl-lobelidion (VIIc) entstehen<sup>9,3,1)</sup>. Da die Ausgangsprodukte dieser Kondensation der Pflanzenzelle zur Verfügung

9) C. SCHÖPF und G. LEHMANN, Liebigs Ann. Chem. **518**, 1 [1935].



entstehen, welches so stabil ist, daß es sich auf Grund seines Verteilungskoeffizienten in einem anderen Zellbereich anreichern kann, in dem die Konzentration der zweiten  $\beta$ -Ketosäure überwiegt. Die Existenz einer solchen *stabilen* Zwischenstufe, die schneller entsteht, als sie mit einem zweiten Molekül  $\beta$ -Ketosäure weiterreagiert, war durch *Modellversuche*, welche die beiden in verschiedenen Zellbereichen erfolgenden Kondensationsschritte imitieren, nachzuweisen. Hierzu wurde Glutardialdehyd in  $p_H$  4-Citratpufferlösung bei Gegenwart von Methylamin mit 1 Mol. Benzoylessigsäure kondensiert. Darauf trennte man durch vorübergehendes Ansäuern und Ausäthern nicht umgesetzte Benzoylessigsäure sowie Glutardialdehyd ab und setzte in einer zweiten Kondensation mit 1 Mol. Acetessigsäure um. Das Reaktionsprodukt bestand, wie das Papierchromatogramm ergab, zum *überwiegenden Teil* aus unsymmetrischem 8-Methyl-10-phenyl-lobelidion (VIIa) und enthielt daneben nur geringe Mengen von 8.10-Diphenyl-lobelidion (Lobelin VIIb) sowie einer langsam laufenden Substanz. Trennte man nicht umgesetzten Glutardialdehyd nicht zwischenher durch Ausäthern ab, so zeigte das Papierchromatogramm ferner eine schwache Zone von 8.10-Dimethyl-lobelidion (VIIc).

Die überwiegende Bildung von Methyl-phenyl-lobelidion beweist, daß aus Glutardialdehyd, Methylamin und 1 Mol. Benzoylessigsäure ein Zwischenprodukt (VIIIb,  $R = C_6H_5$ ) mit nur einer Seitenkette entsteht, welches erst dann mit einem zweiten Mol.  $\beta$ -Ketosäure (Acetessigsäure) kondensiert, wenn kein freier Glutardialdehyd mehr vorhanden ist. SCHÖPF und LEHMANN<sup>9)</sup> hatten eine Verbindung der Struktur VIIa schon als mögliches Zwischenprodukt der Lobelidionsynthese diskutiert. Für die unsymmetrischen Lobelidion-Derivate aus *Sedum acre* ergibt sich somit, daß ihre Biosynthese durch eine fermentunabhängige Lobelidionsynthese erfolgen kann, auch wenn Anzeichen für gleichzeitig gebildete symmetrische Lobelidione fehlen.

Bei der langsam laufenden Chromatogrammzone scheint es sich um Anteile des Zwischenproduktes zu handeln, die bei der zweiten Kondensation übrig blieben und die wie *N*-Methyl- $\Delta^1$ -piperidein<sup>11)</sup> dimer, als *N,N'*-Dimethyl- $\Delta^2$ -tetrahydro-anabasin-derivat (VIIIc) vorliegen dürften. Es ließ sich auf Grund der Schwerlöslichkeit seines Hydrochlorides in Methyläthylketon aus dem Reaktionsprodukt abtrennen und durch Umsetzung mit Acetessigsäure in Pufferlösung vom  $p_H$  4 teilweise in VIIa überführen.

Phenyl-lobelidione spalten in neutraler und alkalischer Lösung Acetophenon ab<sup>9)</sup>, wobei möglicherweise ein stabiles Zwischenprodukt ähnlich VIIIb ( $R = C_6H_5$ ) entsteht, das erneut mit einer  $\beta$ -Ketosäure kondensieren kann. Um nachzuprüfen, ob das Methyl-phenyl-lobelidion unseres Modellversuches nicht etwa aus Diphenyl-lobelidion durch Abspaltung von Acetophenon und anschließende Kondensation mit Acetessigsäure gebildet wurde, haben wir Diphenyl-lobelidion sowie Diphenyl-norlobelidion in Pufferlösung ( $p_H$  4) mit Acetessigsäure behandelt. In beiden Versuchen wurde jedoch keine Bildung der Methylphenylbase beobachtet.

Interessanterweise konnte bei der *Norlobelidionsynthese* mit Ammoniak an Stelle von Methylamin *keine* stabile Zwischenstufe nachgewiesen werden. Es wurde nämlich gefunden, daß Kondensation von Glutardialdehyd und Ammoniak mit 1 Mol. Benzoylessigsäure und Nachkondensation mit Acetessigsäure nur 8.10-Diphenyl-norlobelidion

<sup>11)</sup> C. SCHÖPF, R. KLUG und R. RAUSCH, Liebigs Ann. Chem. **616**, 151 [1958].

(Norlobelanin Xa) in guter Ausbeute lieferte. Zwar wird bei der Kondensation von Glutardialdehyd, Ammoniak und 1 Mol. Benzoylessigsäure ein Zwischenprodukt der Struktur IX gebildet werden, jedoch ist dieses im Gegensatz zu VIIIb so reaktionsfähig, daß es dem noch nicht umgesetzten Glutardialdehyd die  $\beta$ -Ketosäure wegfängt, wodurch schon bei der ersten Kondensation Diphenyl-norlobelidion an Stelle einer stabilen Zwischenstufe entsteht. Unterblieb das Ausäthern restlichen Glutardialdehyds zwischen den beiden Kondensationen, so fand sich erwartungsgemäß auch 8.10-Dimethyl-norlobelidion (Xb) im Reaktionsprodukt.

Herrn Dr. I. N. SCHOOLERY, VARIAN ASSOCIATES, Californien, bin ich für Aufnahme und Deutung der Protonenresonanzspektren zu Dank verpflichtet. Fräulein I. KOSEGARTEN danke ich für experimentelle Mitarbeit. Die Arbeit wurde von der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT und dem FONDS DER CHEMISCHEN INDUSTRIE sowie von den FARBENFABRIKEN BAYER AG, Werk Elberfeld, durch großzügige Hilfe bei der Aufarbeitung von *Sedum acre* gefördert.

### BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Zur Papierchromatographie wurde nach der früher beschriebenen Methodik<sup>2)</sup> verfahren. Als  $R_f$ -Werte der Basen sind die auf *Sedamin* bezogenen Laufstrecken im Lösungsmittelsystem n-Butanol/n-Dibutyläther/1-proz. Ameisensäure (2:1:3) auf Papier, das mit 0.5 m  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  imprägniert ist, angegeben.

*Isolierung des Sedinins:* 185 kg *Sedum acre*, das zwischen dem 20. und 23. 8. 1958 teils aus Monokulturen auf alluvialem Schwemmsand vom  $p_H$ -Wert 8.2, teils aus Wildvorkommen im Hunsrück gesammelt war, ergaben bei der wie früher<sup>2)</sup> erneut durchgeführten Aufarbeitung 67 g tert. und 16 g sek. Rohbasen. Aus dem Gemisch der tert. Rohbasen konnten in der beschriebenen Weise durch Adsorptionschromatographie, fraktionierte Sublimation und Kristallisation 2.492 g in derben Prismen kristallisiertes *Sedinin* vom Schmp. 121° abgetrennt werden.

(-)-*Sedinindiacetat-hydrochlorid*: 349 mg *Sedinin*, in einer Mischung aus 13 ccm Pyridin und 5 ccm Acetanhydrid gelöst, wurden 1 Stde. auf 90° erwärmt. Danach dampfte man i. Vak. ein, trocknete den Rückstand i. Vak. über KOH, nahm in 20 ccm absol. Äther auf, versetzte bis zur vollständigen Fällung mit absol. äther. Salzsäure, dekantierte nach 2 Stdn. von der weißen, harzartigen Fällung, wusch mit Äther, trocknete i. Vak. über KOH und kristallisierte das sehr leicht lösliche Hydrochlorid dreimal aus Methylpropylketon um. 189 mg derbe Prismen vom Schmp. 194°.  $R_f$ -Wert 1.66 (*Sedinin* 1.18);  $[\alpha]_D^{20}$ : -102.4° ( $c = 2.037$ , in Methanol).

$\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{NO}_4 \cdot \text{HCl}$  (395.9) Ber. C 63.70 H 7.64 N 3.54 2  $\text{CH}_3\text{CO}$  21.74  
Gef. C 63.52 H 7.75 N 3.86  $\text{CH}_3\text{CO}$  21.6

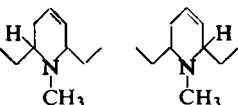
Zur Darstellung der freien Base löste man 190 mg mit einer Spur Methanol angefeuchtetes *Sedinindiacetat-hydrochlorid* in 20 ccm Wasser, brachte mit wäßr. Ammoniak auf  $p_H$  9 und extrahierte mit Chloroform. Der ölige Rückstand der vereinigten Chloroformextrakte, welcher nicht kristallisierte, wurde 48 Stdn. i. Vak. über konz. Schwefelsäure und danach 4 Stdn. bei 50° i. Hochvak. getrocknet.

*Messung der kernmagnetischen Protonenresonanzspektren von Sedinin und Sedinindiacetat:* Es wurden  $^1\text{H}$ -Spektren von *Sedinin* und *Sedinindiacetat* in  $\text{CDCl}_3$  mit einem 60-MHz-VARIAN-Kernresonanz-Spektrographen gemessen (Abbild.). Als chemische Verschiebung sind in Tab. 3 die auf die Resonanzfrequenz von  $(\text{CH}_3)_4\text{Si}$  bezogenen Frequenzdifferenzen bei bestimmter Feldstärke in ppm-Einheiten (parts per million) angegeben.



$$\delta = \frac{\nu - \nu(\text{CH}_3)_4\text{Si}}{\nu(\text{CH}_3)_4\text{Si}} \cdot 10^6$$

Tab. 3. Chemische Verschiebung und relative Intensität der Protonenresonanzen von Sedinin und Sedinindiacetat

Wasserstoffatome	Sedinin (ppm)	Intensität	Sedinindiacetat (ppm)	Intensität
Aromat. CH	7.34	5	7.34	5
$\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{H} \\   \quad   \\ -\text{C}=\text{C}- \\   \\ -\text{OH} \end{array}$	5.60 5.38	4	5.60 —	2
Phenyl- $\begin{array}{c} \text{H} \\   \\ \text{C} \\   \\ \text{OH} \end{array}$	4.78		—	
Phenyl- $\begin{array}{c} \text{H} \\   \\ \text{C} \\   \\ \text{OAc} \end{array}$	—		5.90	1
Methyl- $\begin{array}{c} \text{H} \\   \\ \text{C} \\   \\ \text{OH} \end{array}$	3.95	1	—	
Methyl- $\begin{array}{c} \text{H} \\   \\ \text{C} \\   \\ \text{OAc} \end{array}$	—		5.00	1
	3.16	2	2.90	2
N-CH <sub>3</sub>	2.29	3	2.31	3
CO-CH <sub>3</sub>	—		2.05	12
-CH <sub>2</sub> -	1.3-2.0	9	1.3-2.0	
-CH <sub>3</sub>	1.12, 1.23		1.16, 1.28	3

*Diketosedinin-hydrochlorid*: Eine Lösung von 749 mg *Sedinin* in 35 ccm Eisessig (E. MERCK, indifferent gegen Chromsäure) wurde mit 750 mg Chromsäure, gelöst in 35 ccm 90-proz. Eisessig, versetzt und 30 Min. auf 65° erwärmt. Zur abgekühlten Lösung gab man 150 ccm Wasser, reduzierte überschüssige Chromsäure mit einer Lösung von 4.0 g Natriumsulfit in 15 ccm Wasser, sättigte mit Kaliumcarbonat, versetzte mit 15 ccm 2 *n* NaOH, extrahierte mit Chloroform, führte den Eindampfrückstand des Chloroformextraktes mit absol. äther. Salzsäure in das Diketosedinin-hydrochlorid über und trocknete es i. Vak., 698 mg. Dreimaliges Umkristallisieren aus Methyläthylketon ergab derbe Prismen vom Schmp. 119°. *R<sub>s</sub>*-Wert 0.92 (*Sedinin* 1.18);  $[\alpha]_D^{20}$ : -37.1° (*c* = 1.887, in Methanol).

C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>·HCl·½ H<sub>2</sub>O (316.8) Ber. C 64.45 H 7.32 Cl 11.18 N 4.42  
Gef. \*) C 64.32 H 7.35 Cl 10.8 N 4.55

\*) Substanz 4 Stdn. bei 60° i. Hochvak. getrocknet

*Hofmannscher Abbau von Diketosedinin*: Zur Lösung von 70 mg *Diketosedinin* in 1.5 ccm absol. Äther fügte man 0.1 ccm *Methyljodid* und ließ 48 Stdn. stehen. Man dekantierte vom Jodmethylat, das sich in Nadeldrusen abgeschieden hatte, wusch mit Äther nach, versetzte mit 15 ccm gesätt. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und extrahierte mit Äther. Beim Schütteln der gelben

Ätherlösung mit verd. Natronlauge entfärbte sich die Ätherphase, und die Lauge wurde tiefviolett, wie es bei Dehydrolobelidionen beschrieben ist<sup>5)</sup>.

*Ozonabbau von Diketosedinin-hydrochlorid:* 336 mg (1.09 Mol) *Diketosedinin-hydrochlorid*, gelöst in 20 ccm 10-proz. Essigsäure wurden unter Eiskühlung 20 Min. bei 80 ccm/Min. Strömungsgeschwindigkeit in einer Frittenwaschflasche unter Zusatz eines Tropfens Silicon-Antischaummittel *ozonisiert*. In Vorversuchen hatten 20 ccm 5-proz. wäbr. Kaliumjodidlösung unter denselben Bedingungen 1.20 mMol Ozon absorbiert. Anschließend versetzte man mit 0.7 ccm 13.2-proz. *Peressigsäure* (1.20 Mol), erwärmte 3 Std. auf 50° und 1 Stde. zum Sieden und dampfte bei 60° i. Vak. ein. Den über KOH getrockneten Verdampfungsrückstand löste man unter Zusatz von 0.5 g Silberoxyd in 10 ccm *Methyljodid*, ließ 42 Std. stehen, dampfte das *Methyljodid* ab, versetzte den Rückstand mit 40 ccm Wasser, schüttelte 1 Stde. und fügte währenddessen zweimal 300 mg Silberoxyd hinzu. Die alkalisch gewordene ( $p_H$  9–10) und stark nach Dimethylamin riechende Lösung wurde noch 10 Min. auf 40° erwärmt, filtriert, der Filtrückstand nacheinander mit heißem Wasser, Methanol und Äther gewaschen. Methanol- und Ätherfiltrat dampfte man ein, vereinigte die Rückstände mit dem wäbr. Filtrat, säuerte auf  $p_H$  1 an, extrahierte mit Chloroform und dampfte den getrockneten Extrakt ein. 108.4 mg gelbes Öl. Zur Überführung des Estergemisches in die freien, gesättigten Abbauketosäuren wurde der in 30 ccm Methanol gelöste Rückstand mit 150 mg vorhydriertem Platindioxyd in 10 ccm Methanol hydriert. Die Wasserstoffaufnahme kam mit 16.3 ccm (20°, 758 Torr) innerhalb von 2½ Std. zum Stillstand. Man filtrierte vom Katalysator ab, nahm den Eindampfrückstand des Filtrates in 1 ccm Methanol auf, erhitzte nach Zusatz von 2 ccm 2 *N* NaOH 30 Min. auf 90°, wobei etwas braunes Harz ungelöst blieb, extrahierte nach Zufügen von 20 ccm Wasser mit Chloroform zur Abtrennung von Neutralstoffen, säuerte auf  $p_H$  1 an und extrahierte wieder mit Chloroform. Eindampfen des zweiten Chloroformauszuges ergab 30.9 mg Rückstand, der das Abbauprodukt des Sedinins als gesättigte Ketosäure enthält.

Die beim Ozonabbau des Sedinins erhaltene Ketosäure zeigte im Ringpapierchromatogramm mit dem System *n*-Butanol/1.5 *N* wäbr. Ammoniak nur eine Zone, die langsamer läuft, als Benzoylbuttersäure<sup>12)</sup> und in mehrfach wiederholten Papierchromatogrammen mit *Benzoylpropionsäure*<sup>12)</sup> übereinstimmt.  $\gamma$ -Acetylbuttersäure<sup>13)</sup> und Laevulinsäure konnten nicht nachgewiesen werden. Es wurden folgende, auf die Laufstrecke von Benzoylbuttersäure bezogene  $R_f$ -Werte gefunden:

Abbausäure  $R_f$  0.88,  $\beta$ -Benzoylpropionsäure  $R_f$  0.87,  $\gamma$ -Benzoyl-n-buttersäure  $R_f$  1.00,  $\gamma$ -Acetyl-n-buttersäure  $R_f$  0.48, Laevulinsäure  $R_f$  0.39.

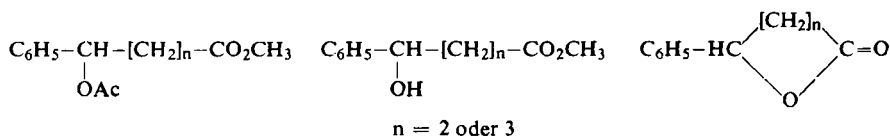
Zur weiteren Charakterisierung wurden IR-Spektren der Abbausäure und ihres Natriumsalzes mit denen entsprechender Vergleichsverbindungen verglichen. Um die Abbausäure hierfür weiter zu reinigen, wurde sie mit 3 ccm heißem Wasser aufgenommen, wobei einige mg brauner Rückstand ungelöst blieben. Beim Eindunsten des wäßrigen Auszuges schied sich die Hauptmenge nunmehr farblos in teilweise kristalliner Form ab. In den IR-Spektren der freien Säure und ihres Natriumsalzes läßt die Abbausäure noch Verunreinigungen erkennen, stimmt aber in den Hauptbanden mit Benzoylpropionsäure überein.

*Ozonabbau von Sedinindiacetat-hydrochlorid:* 372 mg (0.94 mMol) *Sedinindiacetat-hydrochlorid*, gelöst in 20 ccm 10-proz. Essigsäure, wurden wie im vorbergehenden Ansatz mit 1.03 mMol Ozon und 0.7 ccm 11.5-proz. *Peressigsäure* (1.05 mMol) behandelt. Das Reaktionsprodukt der Peressigsäureoxydation (285.2 mg) ergab nach Veresterung, Quartärisierung und Hofmann-Abbau mit Methyljodid und Silberoxyd in der beschriebenen Weise 114 mg der Abbausäure als veresterte, ungesättigte Hydroxysäure. Bei der Hydrierung mit 150 mg Platin-

<sup>12)</sup> L. F. SOMMERVILLE und C. F. H. ALLEN, Org. Syntheses, Coll. Vol. II, 81 [1943].

<sup>13)</sup> K. WINTERFELD und H. RÖNSBERG, Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. 274, 40 [1936].

dioxyd wurden unter Aufnahme von 15.5 ccm Wasserstoff (21°, 756 Torr) 102.1 mg gelbes Harz erhalten. Es bestand, da beim HOFMANN-Abbau Estergruppen verseift werden können, aus einem Gemisch folgender Verbindungen:



Da sich freie  $\gamma$ - oder  $\delta$ -Hydroxysäuren infolge Lactonisierung schlecht zur papierchromatographischen Untersuchung eignen, war das im Hydrierungsprodukt vorliegende Gemisch über Hydroxyester und Ketoester in die freie Ketosäure überzuführen. Hierzu ließ man eine Lösung des Hydrierungsproduktes in 10 ccm absol. methanol. Salzsäure 2 Tage bei 20° stehen, dampfte bei 40° ein, versetzte den Rückstand mit 20 ccm gesätt.  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ -Lösung und extrahierte mit Chloroform. Eindampfen des getrockneten Extraktes ergab 74.9 mg Rückstand, der in 3 ccm Pyridin gelöst, in SARRETT-Reagenz<sup>14)</sup> (aus 150 mg Chromsäure und 2 ccm Pyridin) eingetragen und 18 Stdn. bei 20° belassen wurde. Danach versetzte man mit 50 ccm gesätt.  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ -Lösung, stellte mit verd. Salzsäure auf  $p_{\text{H}}$  5–6 ein, extrahierte mit Chloroform, nahm den Extraktückstand in 2 ccm Methanol auf und erwärmte nach Zusatz von 2 ccm  $n$  NaOH 1 Stde. auf 60°. Die Verseifungslösung wurde mit 30 ccm gesätt.  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ -Lösung versetzt, zur Abtrennung von Neutralstoffen mit Chloroform extrahiert, mit verd. Salzsäure auf  $p_{\text{H}}$  1 angesäuert und mit Chloroform extrahiert. Der Chloroformrückstand, der die Abbausäure als freie Ketosäure enthält, ließ neben einer schwachen, sehr schnell laufenden Zone nur eine Hauptzone ( $R_f$  0.88) erkennen, die mit  $\beta$ -Benzoylpropionsäure übereinstimmt.

*Untersuchung über den stufenweisen Ablauf der Kondensation von Glutardialdehyd mit  $\beta$ -Ketosäuren und Methylamin bzw. Ammoniak*

Sämtliche Kondensationsansätze wurden in Citratpufferlösung ( $p_{\text{H}}$  4), deren  $p_{\text{H}}$ -Wert nach Zugabe der Reaktionspartner korrigiert worden war, bei 20° während 72 Stdn. ausgeführt. Dabei gab man stets zuerst Glutardialdehyd und Amin in die Pufferlösung und ließ die  $\beta$ -Ketosäure 2 Stdn. später langsam zutropfen. Dasselbe gilt für die Nachkondensationen. Glutardialdehyd wurde als wäbr. Lösung zugefügt, die man durch 40 Min. langes Kochen der berechneten Menge 2-Äthoxy-3,4-dihydro-1,2-pyran<sup>15)</sup> mit dem doppelten Vol. 2-proz. Essigsäure erhält. Die Verseifung von Acet- und Benzoyl-essigester führte man, wie früher beschrieben<sup>1)</sup>, durch. Zur Aufarbeitung und papierchromatographischen Auswertung der Ansätze säuerte man an, ätherte aus, brachte mit wäbr. Ammoniak auf  $p_{\text{H}}$  9 und extrahierte die Basen mit Chloroform.

*Versuch a):* 0.02 Mol Glutardialdehyd, 0.02 Mol Benzoylessigsäure und 0.04 Mol Methylamin-hydrochlorid wurden unter Rühren in 1 l Pufferlösung kondensiert. Anschließend führte man unter Neueinstellung des auf 4.6 angestiegenen  $p_{\text{H}}$ -Wertes eine Nachkondensation mit 0.02 Mol Acetessigsäure durch. 2.808 g Rohbasengemisch.

*Versuch b):* Wie Versuch a), jedoch entfernte man nach der ersten Kondensation nicht umgesetzten Glutardialdehyd und Benzoylessigsäure durch vorübergehendes Ansäuern und Ausäthern. 2.016 g Rohbasengemisch.

<sup>14)</sup> G. I. POOS, G. E. ARTH, R. E. BEYLER und L. H. SARRETT, J. Amer. chem. Soc. **75**, 422 [1953].

<sup>15)</sup> R. I. LONGLEY JR. und W. S. EMERSON, J. Amer. chem. Soc. **72**, 3079 [1950].

Chromatogrammzonen *)	Versuch a	Versuch b
1. $R_s$ 0.05	++	++
2. $R_s$ 0.30 8.10-Dimethyl-lobelidion (VII c)	+	—
3. $R_s$ 0.95 8-Methyl-10-phenyl-lobelidion (VII a)	+++	+++
4. $R_s$ 1.35 8.10-Diphenyl-lobelidion (VII b)	+	+

\*) mit modifiziertem<sup>2)</sup> DRAGENDORFF-Reagenz entwickelt.

*Versuch c):* 0.02 Mol Glutardialdehyd, 0.02 Mol Benzoylessigsäure und 0.04 Mol Ammoniumchlorid wurden in 1 l Pufferlösung kondensiert, wobei der  $p_H$ -Wert auf 4.6 anstieg. Darauf erfolgte eine zweite Kondensation mit 0.02 Mol Acetessigsäure. 2.943 g Rohbasengemisch.

*Versuch d):* Wie Versuch c), jedoch wurde nach der ersten Kondensation vorübergehend angesäuert und ausgeäthert. 2.954 g Rohbasengemisch.

Chromatogrammzonen *)	Versuch c	Versuch d
1. $R_s$ 0.48 8.10-Dimethyl-norlobelidion (X b)	+	—
2. $R_s$ 2.04 8.10-Diphenyl-norlobelidion (X a)	+++	+++

\*) entwickelt nach F. REINDEL und W. HOPPE<sup>16)</sup>.

*cis-8.10-Diphenyl-norlobelidion-hydrochlorid (Norlobelanin-hydrochlorid, X a):* 2.8 g Rohbase von Versuch c) führte man mit absol. äther. Salzsäure ins Hydrochlorid (2.12 g) über und kristallisierte dreimal aus Methyläthylketon um. Farblose Prismen vom Schmp. 193°. (*cis*-Norlobelanin-hydrochlorid 195°<sup>17)</sup>; *trans*-Norlobelanin-hydrochlorid 163—168°<sup>8)</sup>.  $R_s$ -Wert 2.04.

$C_{21}H_{23}NO_2 \cdot HCl$  (357.9) Ber. C 70.47 H 6.76 N 3.91 Gef. C 70.29 H 6.76 N 3.94

*8.10-Dimethyl-norlobelidion-hydrochlorid (X b):* 0.01 Mol Glutardialdehyd, 0.02 Mol Acetessigsäure und 0.02 Mol Ammoniumchlorid wurden in 0.5 l Pufferlösung kondensiert. Die isolierte Rohbase ergab mit äther. Salzsäure 1.738 g Hydrochlorid, das nach dreimaligem Umkristallisieren aus Aceton bei 196° schmolz (Prismen).  $R_s$ -Wert 0.48.

$C_{11}H_{19}NO_2 \cdot HCl$  (233.7) Ber. C 56.52 H 8.63 N 5.99 Gef. C 56.20 H 8.09 N 6.14

*Versuch e):* 1.9 g Rohbase von Versuch b) führte man mit äther. Salzsäure ins Hydrochlorid über, extrahierte dieses dreimal mit 40 ccm heißem Methyläthylketon und kondensierte 500 mg (ca. 0.002 Mol) des Rückstandes, dessen Papierchromatogramm neben der langsam laufenden Zone ( $R_s$  0.05) die Zone des 8-Methyl-10-phenyl-lobelidions nur sehr schwach erkennen ließ, mit 0.01 Mol Acetessigsäure in 0.2 l Pufferlösung. Das ins Hydrochlorid (274.2 mg) übergeführte Reaktionsprodukt zeigte eine deutliche Intensitätszunahme der Zone des 8-Methyl-10-phenyl-lobelidions (VII a) ( $R_s$  0.95), jedoch war die langsam laufende Zone trotz des mehrfachen Überschusses an Acetessigsäure nicht wesentlich vermindert.

*Versuch f):* In zwei getrennten Ansätzen behandelte man 0.1 mMol 8.10-Diphenyl-lobelidion (Lobelanin VII b)-hydrochlorid und 0.1 mMol 8.10-Diphenyl-norlobelidion (Norlobelanin X a)-hydrochlorid jeweils mit 3 mMol Acetessigsäure in 50 ccm Pufferlösung wie bei den Kondensationen. In beiden Fällen stimmte das Reaktionsprodukt nach Schmp. und Chromatogramm mit dem Ausgangsmaterial überein.

<sup>16)</sup> Chem. Ber. 87, 1103 [1954].

<sup>17)</sup> H. WIELAND und J. DRISHAUS, Liebigs Ann. Chem. 473, 117 [1929].