

FERDINAND BOHLMANN und OTFRIED SCHMIDT

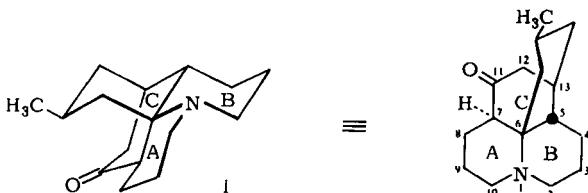
Lupinen-Alkaloide, XXVI¹⁾

Reaktionen mit cyclischen Enaminen

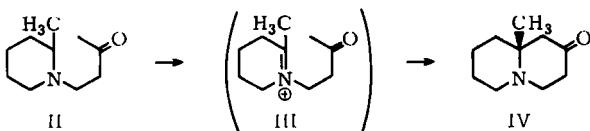
Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Universität Berlin
(Eingegangen am 21. Dezember 1963)

Ausgehend von cyclischen Enaminen lassen sich stereospezifisch Hexahydrojulolidin-Derivate mit der Konfiguration des Lycopodins darstellen. Bildungsmechanismus und stereochemische Verhältnisse werden diskutiert. Weiterhin wird eine stereospezifische Synthese des Lupinins beschrieben.

Das tetracyclische Ringsystem der Lycopodium-Alkaloide enthält ein A, B-B, C-*cis,cis*-Hexahydrojulolidin-Ringsystem, das bisher praktisch nicht synthetisch zugänglich ist. Bei der katalytischen Hydrierung von Julolidin erhält man lediglich Spuren des Grundkörpers²⁾, so daß eine Synthese substituierter *cis,cis*-Verbindungen auf diesem Wege wenig sinnvoll wäre. Wir haben daher eine Reihe von Reaktionen untersucht, die im Zusammenhang mit dem Aufbau des Lycopodins (I) von Interesse sein könnten.



Zunächst haben wir die Frage untersucht, ob cyclische Immoniumsalze geeigneter Struktur zur innermolekularen Mannich-Kondensation befähigt sind, wenn es sich formal um Ketonderivate handelt. Ein geeignetes Modell ist die Mannichbase II. Durch Quecksilberacetat-Dehydrierung sollte das intermediär entstehende Immoniumsalz III evtl. gleich in IV übergehen:

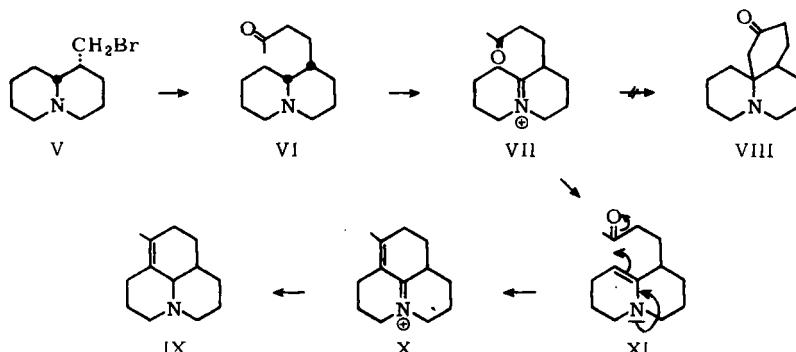


In der Tat erhält man glatt das erwartete Keton IV, das von uns schon früher auf anderem Wege dargestellt wurde³⁾. Um diese Reaktion auf die Chinolizidin-Reihe zu übertragen, haben wir, ausgehend von Bromlupinan (V), durch Acetessigester-Synthese das Keton VI dargestellt.

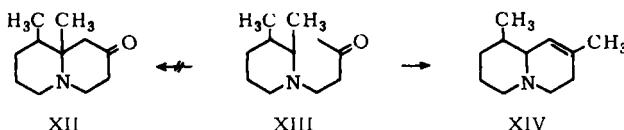
1) XXV. Mitteil.: F. BOHLMANN, E. WINTERFELDT, B. JANIAK, D. SCHUMANN und H. LAURENT, *Chem. Ber.* **96**, 2254 [1963].

2) F. BOHLMANN und C. ARNDT, *Chem. Ber.* **91**, 2167 [1958].

3) F. BOHLMANN, E. WINTERFELDT, O. SCHMIDT und W. REUSCHE, *Chem. Ber.* **94**, 1767 [1961].

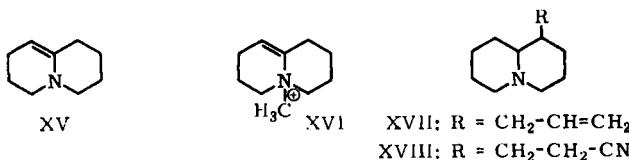


Die Dehydrierung liefert jedoch in diesem Falle nicht VIII, sondern es bildet sich, offenbar über XI, das Immoniumsalz X, das nach Boranat-Reduktion die Dehydrobase IX ergibt. Das gleiche Verhalten zeigt das Keton XIII. Auch hier erhält man nach Reduktion nur die Dehydrobase XIV.



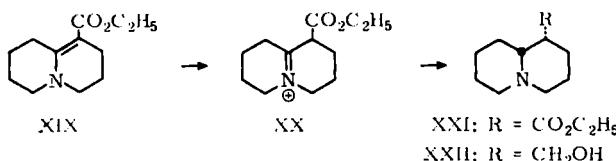
Die unterschiedliche Reaktionsweise von II und VI bzw. XIII ist vorerst nicht zu deuten, da allein der sterische Effekt keine ausreichende Erklärung bietet.

Um geeignete Ausgangsmaterialien für eine Synthese des Lycopodins (I) zugänglich zu machen, haben wir die Reaktivität des Dehydrochinolizidins (XV) eingehend untersucht. Diese durch Dehydrierung von Chinolizidin leicht zugängliche Base ist ein cyclisches Enamin, was erwarten läßt, daß die Reaktionen der normalen Enamine⁴⁾ auch hier möglich sind. Erwartungsgemäß bewirkt Methyljodid eine *N*-Methylierung, während mit Allylbromid *C*-Alkylierung eintritt: nach Boranat-Reduktion erhält man XVII. Mit Acrylnitril gelingt leicht eine Michael-Addition; anschließende Reduktion liefert das Nitril XVIII.



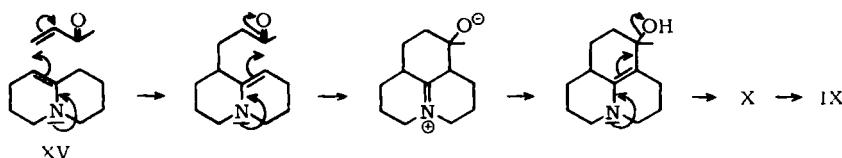
Die Umsetzung von XV mit Chlorameisensäureester gibt glatt den Ester XIX, dessen Konstitution durch das UV- und IR-Spektrum belegt wird. Die Reduktion von XIX (in Form des Immoniumsalzes XX) führt praktisch ausschließlich zu dem Epimeren XXI mit axialer Estergruppe, das bei der Alanat-Reduktion in hoher Ausbeute Lupinin (XXII) liefert.

⁴⁾ G. STORK, A. BRIZZOLARA, H. LANDESMAN, J. SZMUSZKOVICZ und R. TERELL, J. Amer. chem. Soc. **85**, 207 [1963].

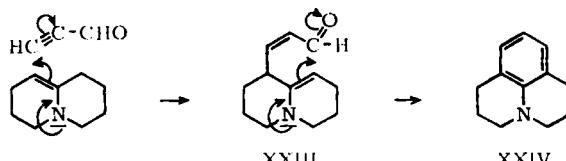


Die Boranat-Reduktion von XX erfolgt also stereospezifisch nur von der nicht durch die Estergruppe behinderten Seite.

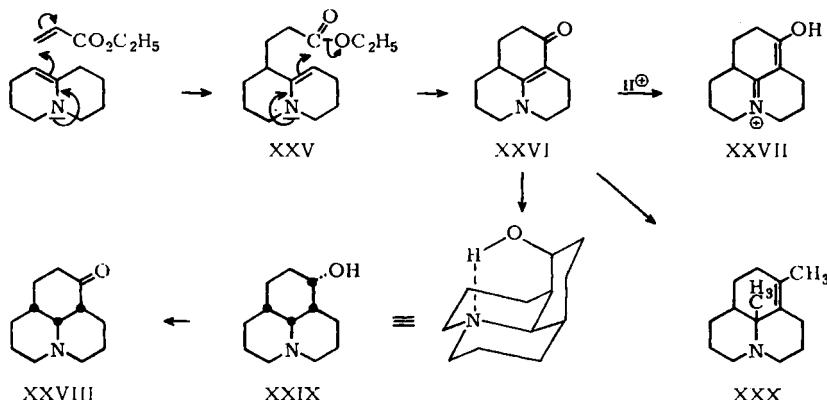
Das bei der Dehydrierung von VI zu erwartende Intermediärprodukt VII sollte evtl. auch durch Kondensation von XV mit Methylvinylketon entstehen, so daß IX auch auf diesem Wege zugänglich würde. In der Tat erhält man nach Boranat-Reduktion des Reaktionsproduktes in 90-proz. Ausbeute die Base IX. Der Reaktionsablauf dürfte wie folgt zu formulieren sein:



Die Struktur von IX wird auch durch das NMR-Spektrum bestätigt. Man findet kein olefinisches Signal, aber ein Singlett (8.40 τ), das einer an einer Doppelbindung gebundenen Methylgruppe zugeordnet werden muß. Setzt man XV mit Propargylaldehyd um, so erhält man Julolidin (XXIV). Da im ersten Reaktionsschritt bevorzugt das *trans*-Isomere entsteht, beträgt die Ausbeute allerdings nur 15%.



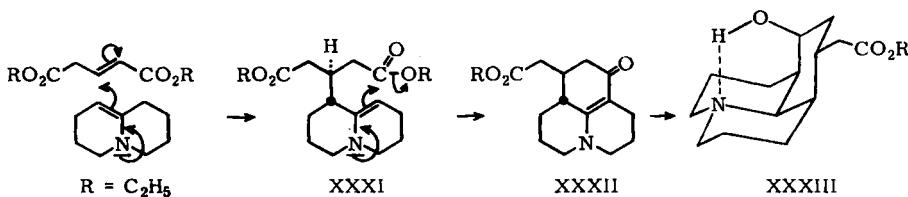
Estergruppen reagieren nicht mit normalen Enaminen⁴⁾. Im Falle einer innermolekularen Reaktion ist es jedoch denkbar, daß eine Umsetzung erzwungen werden kann. Die Kondensation von XV mit Acrylester ergibt tatsächlich über das Michael-



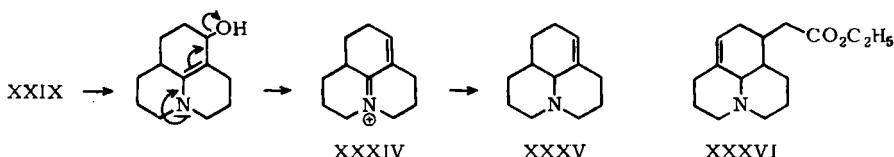
Additionsprodukt XXV das vinyloge Lactam XXVI, wie aus den spektralen Daten sofort zu entnehmen ist. Das Hydrochlorid hat nach dem UV-Spektrum offenbar im Gegensatz zum Salz des vinylogen Urethans XIX die Struktur XXVII.

Die katalytische Hydrierung von XXVI führt stereospezifisch nur zum Carbinol XXIX, ersichtlich aus dem IR-Spektrum, das eine H-Brücke anzeigt ($\tilde{\nu}_{OH} = 3350/cm$). XXIX gibt mit Chromsäure in Pyridin das sterisch einheitliche Keton XXVIII. Mit überschüssigem Methylmagnesiumjodid ergibt XXVI die Dimethylverbindung XXX.

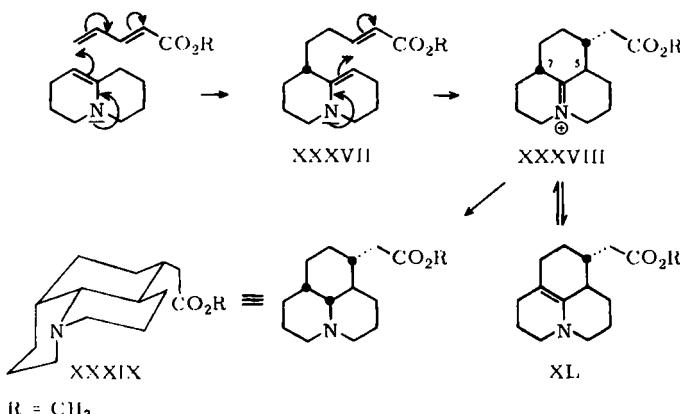
Kondensiert man XV mit Glutaconester, so erhält man in 75-proz. Ausbeute eine einheitliche kristallisierende Substanz (XXXII). Der Mechanismus ist wie folgt anzunehmen:



Offenbar führt bereits die Michael-Addition stereospezifisch nur zu XXXI. Wie im Kalottenmodell leicht zu erkennen ist, sollte der zur Bildung von XXXI führende Übergangszustand sterisch der günstigste sein. Die katalytische Hydrierung von XXXII liefert wiederum nur einen Alkohol mit innermolekularer H-Brücke ($\tilde{\nu}_{OH} = 3350/cm$), ihm muß daher die Konfiguration und Konstellation XXXIII zukommen. Da bei der Kondensation von XV mit Methylvinylketon sofort X erhalten wird, haben wir die Frage untersucht, ob generell vinyloge Carbinolamine in die Dien-immoniumsalze übergehen. Die Dehydrierung von XXIX ergibt ebenfalls sofort eine Bisdehydrobase, die als Perchlorat isoliert wird. Mit Boranat erhält man das Tetrahydrojulolidin XXXV, was durch das NMR-Spektrum bestätigt wird: man findet das zu erwartende olefinische Multiplett bei 4.67τ . In gleicher Weise reagiert auch XXXIII zu XXXVI.



Die Kondensation von XV mit Butadienkarbonsäureester läßt zunächst die Frage offen, welche der beiden Doppelbindungen reagieren wird. Entsprechende Michael-Additionen verlaufen unterschiedlich. Die Umsetzung von XV mit Butadienkarbonsäureester ergibt jedoch nach Boranat-Reduktion des primär erhaltenen kristallinen Immoniumsalzes in 60-proz. Ausbeute wiederum stereospezifisch nur eines der theoretisch möglichen 8 Racemate. Wie aus dem Fehlen der *trans*-Bande im IR-Spektrum zu entnehmen ist, handelt es sich um ein *cis,cis*-Hexahydrojulolidin-Derivat. Dieses erfordert, daß in dem primär gebildeten Salz XXXVIII die Wasserstoffe an den C-Atomen 5 und 7 in *trans*-Stellung zueinander stehen. Der Mechanismus dürfte daher wie folgt anzunehmen sein:



Für den Ablauf der stereospezifischen Reaktionen sind drei Schritte wesentlich. Nach der primären Addition von XV an den Dienester erfolgt die innermolekulare Michael-Addition von XXXVII nur aus *einer* Konstellation. Wie schon bei der Bildung von XXXI sind hierfür die sterischen Faktoren im Übergangszustand entscheidend. Am Kalottenmodell erkennt man, daß die zu fordernde Konstellation eindeutig die günstigste sein dürfte. Da unter den Reaktionsbedingungen mit einem Übergang von XXXVIII in XL gerechnet werden muß, kann die Deprotonierung nur an C-7 erfolgen, denn die zu XL isomere Dehydrobase würde zweifellos nicht zur Konfiguration XXXIX führen. Ebenso muß die Protonierung stereospezifisch nur von der Seite erfolgen, die nicht durch die Essigester-Seitenkette behindert wird. Daß diese Überlegungen zutreffen, ergibt sich aus folgendem: man kann das zunächst isolierte Perchlorat XXXVIII in die Dehydrobase XL überführen, diese wieder in das Immoniumsalz XXXVIII verwandeln und als solches reduzieren. Man erhält dabei wiederum nur XXXIX. Wie aus dem Kalottenmodell leicht zu entnehmen ist, muß die Boranat-Reduktion stereospezifisch erfolgen, da der Angriff von einer Seite stark behindert ist. Die Konfiguration von XXXIX entspricht der des Lycopodins (I). Durch Kombination der gesammelten Erfahrungen sollte es daher möglich sein, mit geeignet substituiertem Ausgangsmaterial auch das Lycopodin-Ringsystem aufzubauen.

Der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT und dem ERP-SONERVERMÖGEN danken wir für die finanzielle Unterstützung der Arbeit.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Die IR-Spektren wurden mit dem Beckman IR 4 in CCl_4 , die UV-Spektren mit dem Beckman DK 1 und die NMR-Spektren mit dem Varian A 60 in CCl_4 mit TMS als innerem Standard gemessen. Die Destillationen führte man im Kugelrohr durch, die angegebenen Siedetempp. sind die des Luftbades. Alle Reaktionen mit Dehydrobasen wurden unter Stickstoff ausgeführt. Die Analysen verdanken wir unserer mikroanalytischen Abteilung unter Leitung von Frau Dr. U. FAASS.

10-Methyl-chinolizidone-(2) (IV): 1.7 g 2-Methyl-1-(3-oxo-butyl)-piperidin (II) erwärmte man in 150 ccm 5-proz. Essigsäure 4 Stdn. mit 20 g Quecksilber(II)-acetat. Nach Abtrennung

der gebildeten Basen erhielt man bei der Chromatographie an Al_2O_3 mit Petroläther 63% **Keton IV**, identisch mit authent. Material³⁾.

11-Methyl-5,6,12,13-tetrahydrojulolidin (IX)

1. 7.9 g **Bromlupinan (V)** wurden mit dem Kaliumsalz aus 9 g **Acetessigester** in 300 ccm Benzol 48 Stdn. zum Sieden erhitzt. Das Reaktionsgemisch erhitzte man 8 Stdn. mit 20-proz. Salzsäure und destillierte die erhaltenen Basen i. Vak. Das Destillat wurde an Al_2O_3 chromatographiert. Mit Petroläther/5% Äther erhielt man 2.3 g **VI**. IR-Spektrum: *trans*-Chinolizidin 2770, 2810/cm; C=O 1735/cm. Das **Perchlorat** schmolz bei 125–126° (aus Äthanol/Äther).



1.25 g **VI** erhitzte man in 50 ccm 3-proz. Essigsäure mit 8 g **Quecksilber(II)-acetat** 30 Min. auf 80°. Die erhaltenen Basen destillierte man i. Vak., nahm das Destillat in methanol. Salzsäure auf und reduzierte mit **Natriumboranat**. Nach chromatographischer Trennung erhielt man 110 mg **IX**, Sdp._{0.1} 93–95°. Das **Perchlorat** schmolz bei 194–195° (aus Äthanol/Äther).



2. 274 mg **Dehydrochinolizidin XV** wurden in 3 ccm Dioxan mit 145 mg **Methylvinylketon** 24 Stdn. bei 20° stehengelassen. Man neutralisierte mit verd. Salzsäure, dampfte ein, reduzierte das Salz in wäßr. Methanol mit **Natriumboranat** und erhielt nach Destillation i. Vak. 355 mg **IX** (93% d. Th.). NMR-Spektrum: s 8.40 τ (3).

Julolidin (XXIV): 274 mg **XV** wurden in 3 ccm Dioxan mit 108 mg **Propargylaldehyd** in 2 ccm Dioxan versetzt. Nach 15 Stdn. bei 20° destillierte man i. Vak., Ausb. 54 mg **XXIV**, identisch mit authent. Material.

2,9-Dimethyl-Δ¹-dehydrochinolizidin (XIV): 1.75 g **2,3-Dimethyl-1-[3-oxo-butyl]-piperidin (XIII)** wurden wie oben mit **Quecksilber(II)-acetat** dehydriert. Nach Aufarbeitung und Boranat-Reduktion lag ein Basengemisch vor, das chromatographisch aufgetrennt wurde. Petroläther eluierte **XIV**. IR-Spektrum: *trans*-Chinolizidin; CH₃ 1385, 1360/cm.

Dehydrochinolizidin-jodmethylat (entspr. XVI): 137 mg **XV** in 1 ccm Äthanol wurden 48 Stdn. bei 20° mit 150 mg **Methyljodid** stehengelassen. Nach Zugabe von Äther erhielt man farblose Kristalle, aus deren wäßr. Lösung nach Zusatz von Kalilauge sich keine Spur einer Base ausschütteln ließ.

1-Allyl-chinolizidin (XVII): 137 mg **XV** wurden in 2.5 ccm Äthanol mit 121 mg **Allylbromid** 5 Stdn. auf 100° erhitzt. Die entstandene Base wurde nach Destillation in das Salz übergeführt und mit **Natriumboranat** reduziert. Man erhielt 63 mg **XVII**. IR-Spektrum: *trans*-Chinolizidin 2770, 2810/cm, –CH=CH₂ 3090, 998, 915/cm.

1-[β-Cyan-äthyl]-chinolizidin (XVIII): 137 mg **XV** wurden mit 60 mg **Acrylnitril** in 2.5 ccm Dioxan 36 Stdn. bei 20° stehengelassen. Nach Destillation i. Vak. erhielt man 151 mg Dehydrobase, die (in Salzform) mit **Natriumboranat** reduziert wurde. Man gewann 120 mg **XVIII**. IR-Spektrum: *trans*-Chinolizidin 2770, 2810/cm, C≡N 2250/cm.

D,L-Lupinin (XXII): 1.5 g **XV** erhitzte man in 5 ccm Benzol mit 1.3 g **Chlorameisensäure-äthylester** in 5 ccm Benzol 5 Stdn. auf 80°. Die gebildeten Basen reduzierte man (in Form der Säze) mit **Natriumboranat**. Mit Perchlorsäure erhielt man 1.65 g **XXI-Perchlorat**. Reduktion mit Lithiummalanat in THF ergab hieraus 73% **Lupinin (XXII)**, identisch mit authent. Material.

Darstellung von XXVI: 1.51 g **XV** in 10 ccm Dioxan und 1.1 g **Acrylsäure-äthylester** erhitzte man 24 Stdn. auf 100°. Nach Eindampfen überführte man mit methanol. Salzsäure in das **Hydrochlorid von XXVI**. Ausb. 58% d. Th., Schmp. 225° (Zers.), λ_{max} (in Wasser) 312 mμ (log ε = 23900).



Das in Freiheit gesetzte Keton *XXVI* mit Sdp._{0.1} 153–155° bildete zerfließliche Kristalle, IR-Spektrum: N—C=C—C=O 1630, 1570/cm. λ_{\max} (in Äther) 301 m μ .

Die *Hydrierung* von 600 mg *XXVI* in Eisessig mit 20 mg PtO₂ ergab 575 mg *XXIX*. IR-Spektrum: —OH 3350/cm (c = 0.1 %); *trans*-Chinolizidin. *Pikrat*: Gelbe Kristalle aus Äthanol, Schmp. 166–167°.

C₁₂H₂₁NO·C₆H₃N₃O₇ (424.4) Ber. C 50.94 H 5.70 N 13.20 Gef. C 50.88 H 5.83 N 12.93

Oxydation von *XXIX*: 500 mg *XXIX* oxydierte man in 10 ccm Pyridin mit 500 mg *Chromtrioxyd*. 60 Stdn. später wurde aufgearbeitet und nach Vak.-Destillation chromatographiert. Man erhielt 409 mg *XXVIII* (83 % d. Th.), die nach Destillation i. Vak. (Sdp._{0.2} 100–105°) kristallisierten, IR-Spektrum: *trans*-Chinolizidin 2770, 2810/cm, C=O 1720/cm.

Umsetzung von XXVI mit Methylmagnesiumjodid: Zu 10 mMol *Methylmagnesiumjodid* in 50 ccm Äther gab man 380 mg *XXVI* in 2 ccm Äther. Nach 5 stdg. Erhitzen zum Sieden erbrachte die Aufarbeitung 258 mg *XXX* (63 % d. Th.), Sdp._{0.1} 90–95°. *Pikrat*: Schmp. 183–184° (aus Methanol).

C₁₄H₂₃NO·C₆H₃N₃O₇ (434.4) Ber. C 55.30 H 6.03 Gef. C 55.23 H 5.97

5.6.12.13-Tetrahydro-*juololidin* (*XXXV*): 680 mg *XXIX* wurden in 100 ccm 3-proz. Essigsäure mit 6.7 g *Quecksilber(II)-acetat* 2 Stdn. auf 70° erwärmt. Die erhaltene Base überführte man in das *Perchlorat* (entspr. *XXXIV*), Schmp. 266° (Zers.), λ_{\max} 265 m μ (ε = 23000) (in Wasser). 300 mg *XXXIV* lieferten bei Reduktion mit *Natriumboranat* nach Aufarbeitung und Reinigung über das Perchlorat 166 mg *XXXV* (86 % d. Th.), Sdp._{0.2} 103–105°. *Pikrat*: Schmp. 223° (Zers.). NMR-Spektrum: m 4.67 τ (1).

Darstellung von XXXV: 2.1 g *XV* in 15 ccm Dioxan erhielt man mit 4.5 g *Glutaconsäure-diäthylester* 24 Stdn. auf 100°. Man erhielt 3.21 g *XXXVII*, farblose Kristalle aus Äther, Schmp. 104°. IR-Spektrum: —CO₂R 1740; N—C=C—C=O 1630, 1570/cm. λ_{\max} 302 m μ (ε = 23300) (in Äther).

C₁₆H₂₃NO₃ (277.4) Ber. C 69.27 H 8.36 Gef. C 69.27 H 8.57

Hydrierung von XXXVII: 1.5 g *XXXVII* hydrierte man in 20 ccm Eisessig mit 50 mg PtO₂. Die erhaltene Base (*XXXVIII*) wurde durch Destillation (Sdp._{0.1} 130–135°) und über das Perchlorat gereinigt. IR-Spektrum: —OH 3350 (c = 0.1 %); —CO₂R 1735/cm.

Dehydrierung von XXXVIII: 1 g *XXXVIII* dehydrierte man mit *Quecksilber(II)-acetat* und reduzierte nach Überführung der Base in das Immoniumsalz mit *Natriumboranat*. Nach chromatographischer Reinigung isolierte man 273 mg *XXXVI*. Das *Pikrat* schmolz bei 159° (aus Äthanol).

C₁₆H₂₅NO₂·C₆H₃N₃O₇ (492.5) Ber. C 53.64 H 5.73 Gef. C 53.64 H 5.90

Darstellung von XXXIX: 1.37 g *XV* wurden in 10 ccm Dioxan mit 1.25 g *Butadien-carbonsäure-(1)-methylester* 24 Stdn. auf 100° erwärmt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels überführte man das Reaktionsprodukt in das Hydrochlorid und reduzierte mit *Natriumboranat*. Man erhielt 2.05 g *XXXIX*, die über das Perchlorat gereinigt wurden. Farblose Kristalle aus Petroläther, Schmp. 73°. IR-Spektrum: Keine Banden bei 2820–2750/cm, —CO₂R 1735/cm.

C₁₅H₂₅NO₂ (251.4) Ber. C 71.66 H 10.02 Gef. C 71.87 H 10.07

Zur Überführung von *XL* in das Immoniumsalz *XXXVIII* versetzte man das Reaktionsgemisch gleich nach der Kondensation mit Perchlorsäure. Das *Perchlorat* schmolz bei 172° (aus Methanol/Äther). Ausb. 61 % d. Th.