

FERDINAND BOHLMANN und DIETER SCHUMANN

Lupinen-Alkaloide, XXXI¹⁾

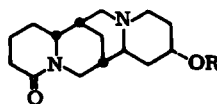
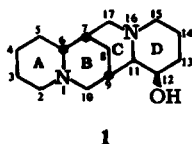
Über die Fragmentierung von Lupanin-Derivaten

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Universität Berlin

(Eingegangen am 22. März 1965)

Die Tosylate der epimeren 13-Hydroxy-lupanine fragmentieren je nach den Reaktionsbedingungen in verschiedener Richtung. Die dabei unter sehr milden Bedingungen entstehenden Alkaloide Angustifolin, Tetrahydrohombifolin und 13e-Methoxy-lupanin könnten eventuell auch biogenetisch auf diesem Wege gebildet werden. Die Ergebnisse lassen vermuten, daß ein Fragmentierungsgleichgewicht vorliegt. Die stereochemischen Gegebenheiten werden diskutiert.

Bei der Strukturaufklärung des Retamins (1)²⁾, eines Lupinenalkaloids, das u. a. aus *Retama sphärocarpa* erhalten wird, zeigte es sich, daß die Reaktionen am C-Atom 12 vom α -ständigen Stickstoff entscheidend beeinflusst werden.

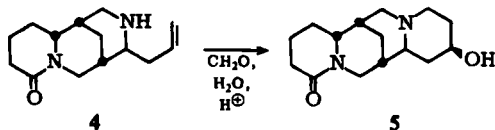


2: R = H

3: R = Ts

Es war daher interessant, den Einfluß des Stickstoffs auf Reaktionen am C-Atom 13 zu untersuchen. Eine geeignete Modellverbindung ist das 13a-Hydroxy-lupanin (2), ein in Lupinenarten verbreitetes Hauptalkaloid.

Vor allem auf Grund der leichten Umwandlung von Angustifolin (4)³⁾, ebenfalls in Lupinenarten vorkommend, in 13e-Hydroxy-lupanin (5), schlugen Wiewiorowski und Mitarb.⁴⁾ ein neues Biogeneseschema für die Bildung der tetracyclischen Lupinenalkaloide vor:



Durch geeignete Wahl des Substituenten am C-Atom 13 sollte jedoch auch umgekehrt die Umwandlung von 5 in 4 im Sinne einer Fragmentierung möglich sein.

1) XXX. Mitt.: F. Bohlmann, D. Schumann und H. Schulz, Tetrahedron Letters [London] 1965, 173.

2) F. Bohlmann, H. Overwien und D. Schumann, Chem. Ber. 98, 659 (1965).

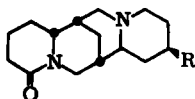
3) F. Bohlmann und E. Winterfeldt, Chem. Ber. 93, 1959 (1960); L. Marion, M. Wiewiorowski und M. D. Bratek, Tetrahedron Letters [London] 1960, 19.

4) M. Wiewiorowski und I. Reifer, Bull. Acad. Polon. Sci., Ser. Sci. Biol. 9, 441 (1961), C. A. 57, 14156f (1962).

Die auf übliche Weise aus **2** bzw. **5** erhaltenen epimeren Tosylate **3** und **6** sind relativ instabil. Sie liefern in siedendem absol. Methanol nur ein Produkt, das im IR-Spektrum und dünnschichtchromatographisch mit 13e-Methoxy-lupanin (**7**), einem von *Bratek* und Mitarb.⁵⁾ aus *Lupinus angustifolius* isolierten Alkaloid, identisch ist. Die Methoxygruppe ist äquatorial am C-Atom 13 angeordnet, wie durch das NMR-Spektrum bestätigt wird (breites Multiplett bei 6.9 τ). Die Solvolyse ist also einmal unter Umkehrung und im anderen Fall unter Retention der Konfiguration am C-Atom 13 erfolgt. Analog liefert das Erhitzen der beiden epimeren Tosylate **3** und **6** in absol. Äthanol das 13e-Äthoxy-lupanin (**8**).

Auch die Acetolyse mit oder ohne Natriumacetat in wasserfreiem Eisessig führt zu einem Hauptprodukt, dem 13e-Acetoxy-lupanin (**9**), wie durch Vergleich mit einem authentischen Präparat gezeigt werden kann. Die Hydrolyse der Tosylate mit Natronlauge in wäßrigem Dioxan verläuft sehr langsam und führt nur zum 13e-Hydroxy-lupanin (**5**) und nicht zum Epimeren **2**.

- 6: R = OTs
 7: R = OCH₃
 8: R = OC₂H₅
 9: R = OCOCH₃



Eindeutig unterschiedlich verhalten sich die beiden Tosylate **3** und **6** beim Erhitzen in 80-proz. wäßrigem Äthanol. Während nach 2 Stdn. das äquatoriale Tosylat (**6**) weitgehend unverändert zurückerhalten wird, wandelt sich das axiale Tosylat (**3**) vollständig in 13e-Äthoxy-lupanin (**8**) und 13e-Hydroxy-lupanin (**5**) um.

Diese Ergebnisse lassen sich nicht durch einen direkten Nachbargruppeneffekt des β -ständigen Stickstoffs erklären. Das freie Elektronenpaar am Stickstoff sollte allenfalls die Solvolyse des axialen Tosylates **3** unter Ausbildung eines stabilisierten Kations (die Ringe C und D im Sparteingerüst müssen dann in der Wannenkonformation vorliegen) unterstützen. Die Substitution des Kations nach einem S_N1-Mechanismus sollte die C-13-Epimeren von **7**, **8** und **9** ergeben. Die Bildung eines definierten Kations am C-Atom 13, welches anschließend nach S_N1 stereospezifisch substituiert wird, ist wenig wahrscheinlich und läßt sich aus Modellbetrachtungen nicht ableiten.

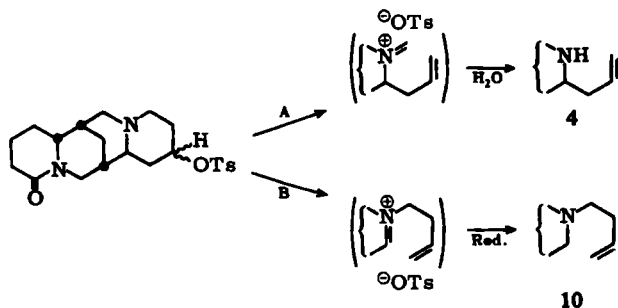
Die epimeren Tosylate **3** und **6** sind γ -Amino-cycloalkyltosylate und sollten so fragmentieren wie die in mehreren Arbeiten von *Grob* und Mitarbb.⁶⁾ untersuchten Vertreter dieser Verbindungsklasse. Die für die Fragmentierung üblichen Bedingungen — Erhitzen in 80-proz. wäßrigem Äthanol — ergeben keine isolierbaren Fragmentierungsprodukte (s. o.). Beim Erhitzen der Tosylate in Acetonitril bleibt **6** unverändert, und **3** ergibt das epimere Tosylat **6**.

Der Zusatz von Basen erleichtert die Fragmentierung⁶⁾. Erhitzt man in 80-proz. Äthanol in Gegenwart von Triäthylamin, so entsteht aus **6** langsam Angustifolin

⁵⁾ M. D. Bratek und M. Wiewiorowski, Bull. Acad. Polon. Sci., Ser. Sci. Chim. **9**, 705 (1961).

⁶⁾ C. A. Grob, F. Ostermayer und W. Randenbusch, Helv. chim. Acta **45**, 1672 (1962); C. A. Grob und W. Schwarz, ebenda **47**, 1870 (1964); C. A. Grob, H. R. Kiefer, H. Lutz und H. Wilkens, Tetrahedron Letters [London] **1964**, 2901; P. Brenneisen, C. A. Grob, R. A. Jackson und M. Otha, Helv. chim. Acta **48**, 146 (1965).

(4) und in geringer Menge Tetrahydrorhombifolin (10); aus 3 bildet sich ebenfalls langsam Angustifolin, und das nicht umgesetzte Tosylat epimerisiert während des Erhitzens zu 6. Erhitzt man die epimeren Tosylate in frisch gereinigtem Acetonitril in Gegenwart von Triäthylamin, so bildet sich Angustifolin (4) und in geringer Menge Tetrahydrorhombifolin (10). Die Fragmentierung verläuft unter diesen Bedingungen schneller. Die Bildung von Angustifolin erfolgt offensichtlich nach folgendem Mechanismus (Weg A):



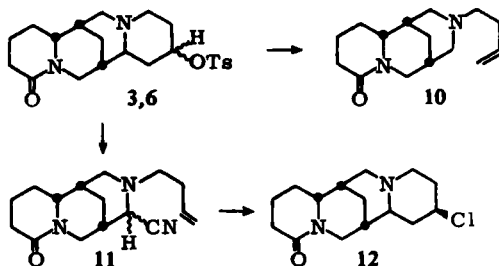
Grundsätzlich ist die Fragmentierung auch in der anderen Richtung (Weg B) möglich.

So ergeben z. B. beide Tosylate, das äquatoriale Tosylat wesentlich schneller, bei 20° in wäßrigem Methanol in Gegenwart von Natriumborant nur ein Produkt, dem nach den spektralen Daten und dem dünnenschichtchromatographischen Vergleich die Struktur des Tetrahydrorhombifolins (10) zuzuordnen ist. Tetrahydrorhombifolin ist ein ebenfalls aus Lupinenarten isoliertes Alkaloid⁷⁾. Das primär gebildete Fragmentierungsprodukt wird durch Natriumborant abgefangen, und 10 ist das einzige Reaktionsprodukt (Weg B). Der zum *N*-Methylangustifolin führende Weg wird nicht beobachtet, da das Primärprodukt mit endocyclischer Imoniumdoppelbindung vermutlich stabiler ist.

Das Boranat-Anion sollte sich durch das ebenfalls sehr nucleophile Cyanid-Anion ersetzen lassen. Tatsächlich liefern beide Tosylate bei Raumtemperatur, das äquatoriale wieder viel schneller, in Acetonitril in Gegenwart von Kaliumcyanid und Triäthylamin nur ein Produkt. Auf Grund seiner spektralen Daten ist ihm die Struktur 11 zuzuordnen. In verdünnter Salzsäure wandelt es sich leicht in das 13e-Chlorlupanin (12) um, dem nach dem NMR-Spektrum nur die angegebene Konfiguration zukommen kann (breites Multiplett bei 6.13 τ). Die Reduktion mit Lithiumalanat führt zum Spartein. Der Ringschluß ist also bezüglich der Konfiguration am C-Atom 11 stereospezifisch verlaufen. Die gleiche Verbindung 12 erhält man auch durch Umsetzung von 13a-Hydroxy-lupanin (2) mit Phosphortrichlorid in Äther.

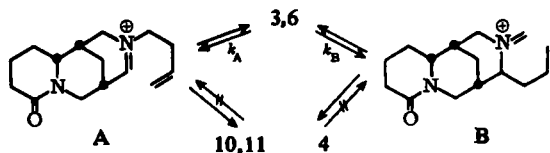
In wäßrigem Methanol in Gegenwart von frisch gefälltem Silberoxyd wandeln sich dagegen die beiden Tosylate 3 und 6, letzteres wiederum schneller, in Angustifolin (4) um. Auch diese Reaktion läuft glatt bei Raumtemperatur ab. Offensichtlich fehlt

⁷⁾ F. Bohlmann, E. Winterfeldt, B. Janiak, D. Schumann und H. Laurent, Chem. Ber. 96, 2254 (1963).



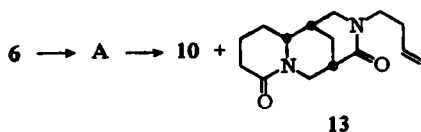
unter diesen Bedingungen ein starkes nucleophiles Agens, und die Fragmentierung läuft in der weniger bevorzugten Richtung (Weg A) ab, wobei das Silberoxyd das primär entstehende Fragmentierungsprodukt abfängt.

Es ist naheliegend, folgende Gleichgewichte zu postulieren, wobei B einen nur kleinen Anteil hat ($k_B < k_A$):



Grundsätzlich ist allerdings auch der direkte Übergang von A nach B und zurück nach Art einer Cope-Umlagerung möglich, was jedoch unter den angewandten Bedingungen wenig wahrscheinlich wäre.

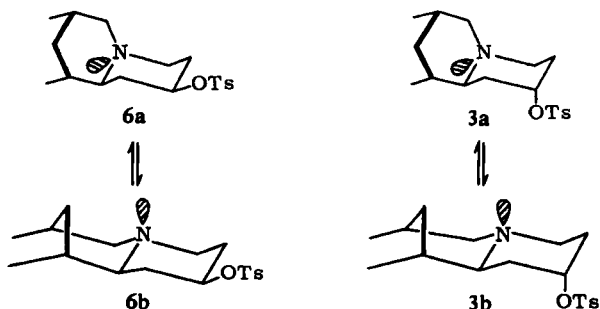
Interessant ist die Beobachtung, daß sich das Tosylat 6 ohne Lösungsmittel bei 25° in einigen Tagen weitgehend umwandelt. Die zu gleichen Teilen entstandenen Produkte sind Tetrahydrorhombifolin (10) und ein Neutralstoff, dem nach den spektralen und analytischen Daten die Struktur eines 11-Oxo-tetrahydrorhombifolins (13) zukommt. Beide Produkte gehen offenbar aus einer leicht ablaufenden Disproportionierung hervor. Beim Erhitzen der beiden Tosylate im Hochvakuum auf 200° destilliert Tetrahydrorhombifolin ab, und im Rückstand läßt sich der Neutralstoff 13 nachweisen.



Nach den Ergebnissen von Grob und Mitarbb.⁶⁾ ist die Fragmentierung von γ -Aminoalkylhalogeniden ein Zweistufenprozeß. Primär und RG-bestimmend ist die Ausbildung des Kations, und dieses stabilisiert sich in Konkurrenz zu anderen Möglichkeiten durch Fragmentierung. Ein synchroner Ablauf der Fragmentierung ist an strenge sterische und stereoelektronische Voraussetzungen geknüpft. Er wurde bei γ -Amino-cycloalkylhalogeniden beobachtet und ist durch eine beträchtliche Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit gekennzeichnet. Die Ionisierung der nucleofugen Gruppe wird durch das freie Elektronenpaar am

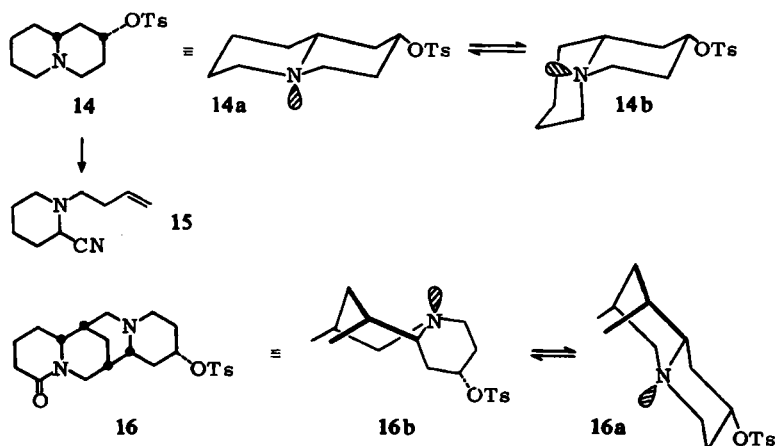
Stickstoff soweit unterstützt, daß praktisch nur Fragmentierung auftritt. Für diesen Effekt wurde der Begriff der „frangomeren Beschleunigung“ eingeführt. Die günstigste Konformation für die synchrone Fragmentierung ist die koplanare Anordnung der Bindungen $X-C\alpha$, $C\beta-C\gamma$, freies Elektronenpaar am N („antiperiplanar“).

Die Übertragung dieser Ergebnisse auf die epimeren Tosylate **3** und **6** erfordert, daß das Tosylat **6** wesentlich leichter als **3** fragmentiert, wenn man Konformationen **6a** bzw. **3a** annimmt.



Das bedeutet nicht, daß in Lösung nur diese Konformationen vorliegen. Tatsächlich deuten die NMR-Spektren von Lupanin und in 13-Stellung substituierten Derivaten des Lupanins auf das Vorliegen der Konformationen **6b** und **3b**, mit dem Ring C in der Wannenkonformation⁸⁾. Die gleiche Konformation kommt auf Grund des IR-Spektrums dem Retamin (1)²⁾ zu. Bei Raumtemperatur liegt möglicherweise ein sich rasch einstellendes Konformerengleichgewicht vor, das für die Kinetik der synchronen Fragmentierung keine Rolle spielt.

Für 2e-Hydroxy-chinolizidin-tosylat (**14**) und 13e-Hydroxy- α -isolupanin-tosylat (**16**) sind wesentlich kleinere Reaktionsgeschwindigkeiten zu erwarten, da die für den synchronen Ablauf der Fragmentierung notwendigen Konformationen **14b** bzw. **16b** energetisch wenig begünstigt sind.



⁸⁾ Eine Diskussion der NMR-Spektren derartiger Verbindungen ist in Vorbereitung.

Das Tosylat **16** bleibt unter den üblichen Bedingungen auch nach längerem Erhitzen unverändert. Erst mit Natriumboratan ergibt es langsam Tetrahydrohombifolin (**10**). 2e-Hydroxy-chinolizidin-tosylat (**14**) liefert mit Cyanid-Ionen ebenfalls erst nach längerem Erhitzen das Nitril **15**.

Die für die synchrone Fragmentierung von *Grob* und Mitarbb.⁶⁾ geforderten Voraussetzungen werden durch diese Ergebnisse bestätigt.

Das wichtigste Argument für den Biogeneseweg mit Angustifolin als Vorläufer für die tetracyclischen Lupinenalkaloide⁴⁾, die leichte „in vitro“-Umwandlung in 13e-Hydroxy-lupanin, ist somit in Frage gestellt, da unter genauso milden Bedingungen der umgekehrte Weg „in vitro“ möglich ist. Gegen die Funktion des Angustifolins als Vorläufer sprechen auch die Ergebnisse von *Schütte* und Mitarbb.⁹⁾, die nach Verfütterung von markiertem Angustifolin keine Aktivität in den tetracyclischen Alkaloiden nachweisen konnten. Angustifolin, Tetrahydrohombifolin, 13e-Methoxy-lupanin und Alkaloide mit einem O-Acylrest in 13-Stellung des Lupanins stehen vermutlich am Ende des Biogeneseweges der Lupinenalkaloide.

Da die Möglichkeit bestand, daß **4** und **10** evtl. erst bei der Aufarbeitung aus Lupinderivaten mit einer den Tosylaten vergleichbaren nucleofugen Gruppe in 13-Stellung gebildet werden, haben wir die Samen von *Lupinus polyphyllus* sehr schonend extrahiert. Man erhält jedoch auch so Angustifolin und Tetrahydrohombifolin, die somit keine Sekundärprodukte darstellen.

Dem ERP-Sondervermögen und der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken wir für die Förderung der Arbeit.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Die IR-Spektren wurden in CHCl_3 bzw. CCl_4 mit dem Beckman IR 4 oder IR 9 gemessen. Die NMR-Spektren nahm man in CCl_4 bzw. CDCl_3 mit dem Varian HR oder HA 100 mit TMS als innerem Standard auf. Zur Identifizierung und Charakterisierung der Basen wurde außer den IR-Spektren die Dünnschichtchromatographie benutzt, wobei stets drei verschiedene Lösungsmittelsysteme herangezogen wurden (A: CHCl_3 /Methanol (10:1); B: Benzol/Essigester/Diäthylamin (30:15:5); C: Cyclohexan/Diäthylamin (7:3)). Sprühreagenz: Kaliumjodoplatinat-Lösung. Die Destillationen erfolgten im Kugelrohr, die angegebenen Siedepunkte sind die Temperaturen des Luftbades. Die Analysen verdanken wir unserer mikroanalytischen Abteilung unter der Leitung von Frau Dr. U. Faass.

13a-Hydroxy-lupanin-tosylat (**3**) und 13e-Hydroxy-lupanin-tosylat (**6**): 0.5 g 13a-Hydroxy-lupanin (**2**) wurden in 10 ccm Pyridin mit 1.45 g *p*-Toluolsulfochlorid 2 Tage bei Raumtemperatur umgesetzt. Das Pyridin wurde bei 50° i. Vak. abgedampft und der Rückstand mit 10 ccm *n* HCl aufgenommen. Die Lösung ätherte man aus und alkalisierte anschließend mit Natriumcarbonatlösung. Durch Ausäthern erhielt man nach Chromatographie 667 mg (90%) 13a-Hydroxy-lupanin-tosylat (**3**). Zers. 126–134°. IR-Spektrum: δ -Lactam 1650/cm.

$\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ (418.5) Ber. C 63.13 H 7.22 N 6.69 Gef. C 64.19 H 7.42 N 6.42

Analog erhielt man aus 0.5 g 13e-Hydroxy-lupanin (**5**) 506 mg 13e-Hydroxy-lupanin-tosylat (**6**) (64%) nach Chromatographie. IR-Spektrum: δ -Lactam 1650/cm. Die ölige Verbindung war für eine Analyse zu instabil.

⁹⁾ H. R. Schütte, H. Hindorf, K. Mothes und G. Hübner, Liebigs Ann. Chem. **680**, 93 (1964).

13e-Methoxy-lupanin (7): 15 mg 6 wurden in 10 ccm absol. *Methanol* 5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Entfernen des Methanols nahm man mit wäbr. Natriumcarbonatlösung auf und erhielt durch Ausäthern 8 mg 7 (80%), das aus Äther/Petroläther kristallisierte, Schmp. 96°. IR-Spektrum: δ -Lactam 1650/cm. NMR-Spektrum¹⁰⁾: H_{10} d 5.65 τ ($J = 12.3$); H_6 m 6.63 τ ; H_{15} , H_{17} d 7.28 τ ($J = 10$ u. 11); H_{13} m 6.9 τ .

Aus 20 mg 3 erhielt man analog 10 mg 7 (78%).

13e-Äthoxy-lupanin (8): 150 mg 3 wurden in 25 ccm absol. *Äthanol* 4 Stdn. zum Sieden erhitzt. Nach üblicher Aufarbeitung erhielt man 92 mg 8 (86%), das aus Äther/Petroläther kristallisierte, Schmp. 69–72°. IR-Spektrum: δ -Lactam 1650/cm.

$C_{17}H_{28}N_2O_2$ (292.4) Ber. C 69.82 H 9.65 N 9.58 Gef. C 68.91 H 9.86 N 8.29

Aus 50 mg 6 erhielt man analog 30 mg 8 (78%).

13e-Acetoxy-lupanin (9): 34 mg 3 und 400 mg *Natriumacetat* wurden in 10 ccm *Eisessig* 5 Stdn. zum Sieden erhitzt. Nach üblicher Aufarbeitung erhielt man 19 mg 9 (77%), das aus Äther kristallisierte, Schmp. 167°. IR-Spektrum: —OAc 1740, δ -Lactam 1650/cm. Analog entstanden aus 45 mg 6 30 mg 9 (89%).

31 mg 3 erhitzte man in 10 ccm *Eisessig* 2 Stdn. unter Rückfluß und isolierte nach üblicher Aufarbeitung 20 mg 9 (89%). Analog entstanden aus 15 mg 6 9 mg 9 (82%).

Hydrolyse der epimeren Tosylate: 10 mg 3 erhitzte man in 8 ccm Dioxan und 1 ccm *n NaOH* 2 Stdn. unter Rückfluß. Die übliche Aufarbeitung lieferte 5 mg Basengemisch, in dem nach der dünnschichtchromatographischen Analyse in den drei Lösungsmittelgemischen A, B und C neben einem großen Teil unveränderten Ausgangsmaterials und anderen nicht identifizierten Basen nur **13e-Hydroxy-lupanin (5)** und nicht 2 nachzuweisen war. Auch die Hydrolyse von 6 führte unter den gleichen Bedingungen zum gleichen Basengemisch.

Fragmentierungsversuche mit 13a-Hydroxy-lupanin-tosylat (3): 5 mg 3 erhitzte man in 10 ccm 80-proz. wäbr. *Äthanol* 4 Stdn. zum Sieden. Das nach der üblichen Aufarbeitung erhaltene Produkt wurde in drei Lösungsmittelgemischen (A, B und C) dünnschichtchromatographisch identifiziert¹¹⁾. Neben 65% 8 hatten sich 25% 5 und 10% **Angustifolin (4)** gebildet.

150 mg 3 erhitzte man in 25 ccm reinem *Acetonitril* 2 Stdn. unter Rückfluß. Durch Dünnschichtchromatographie ließ sich zeigen, daß sich 6 und eine geringe Menge 4 gebildet hatten. Das IR-Spektrum bestätigte den Befund.

5 mg 3 wurden in 10 ccm 80-proz. *Äthanol* und 0.25 ccm *Triäthylamin* 4 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Das resultierende Basengemisch bestand aus 6 und 10% 4, wie die dünnschichtchromatographische Analyse ergab.

5 mg 3 wurden in 12.5 ccm *Acetonitril* und 0.25 ccm *Triäthylamin* 4 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Das erhaltene Basengemisch bestand nach der dünnschichtchromatographischen Analyse zu 75% aus **Angustifolin (4)** und zu 25% aus **Tetrahydrorhombifolin (10)**.

Fragmentierungsversuche mit 13e-Hydroxy-lupanin-tosylat (6): 5 mg 6 erhitzte man in 10 ccm 80-proz. wäbr. *Äthanol* 4 Stdn. unter Rückfluß. Das nach der üblichen Aufarbeitung erhaltene Produkt wurde in drei Lösungsmittelgemischen (A, B und C) dünnschichtchromatographisch identifiziert. Neben unverändertem Ausgangsmaterial ließen sich nur geringe Mengen **Angustifolin (4)** und **Tetrahydrorhombifolin (10)** nachweisen.

6 mg 6 erhitzte man in 8 ccm reinem *Acetonitril* 2 Stdn. unter Rückfluß. Das Ausgangsmaterial blieb unverändert neben einer geringen Menge **Angustifolin (4)**.

¹⁰⁾ Es sind nur die eindeutig zugeordneten Signale angegeben. Die Indices bezeichnen das C-Atom, an dem der betreffende Wasserstoff steht. In Klammern sind die Kopplungskonstanten in Hertz angegeben.

¹¹⁾ Die angegebenen Prozentzahlen sind aus der Fleckenintensität geschätzt.

6 mg **6** wurden in 10 ccm 80-proz. wäbr. Äthanol und 0.25 ccm Triäthylamin 4 Stdn. zum Sieden erhitzt. 75% der Substanz blieben unverändert, gebildet hatten sich 20% *Angustifolin* (**4**) und wenig *Tetrahydrorhombifolin* (**10**).

Wurden 5 mg **6** in 12.5 ccm reinem Acetonitril und 0.25 ccm Triäthylamin 4 Stdn. zum Sieden erhitzt, so blieb ein Viertel der Substanz unverändert; gebildet hatten sich 65% **4** und 10% **10**.

Tetrahydrorhombifolin (**10**): 8 mg **6** wurden in 3.80 ccm 80-proz. wäbr. Methanol (0.005 m) mit 20 mg Natriumborant gerührt und nach 3 Min. aufgearbeitet, indem man den Überschuß des Boranats unter Kühlung mit Salzsäure zersetzte. Nach dem Alkalisieren und Ausäthern wurden 4 mg **10** als Öl erhalten (90%). IR-Spektrum: $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 3080, 925; δ -Lactam 1650/cm. NMR-Spektrum: $-\text{CH}=\text{CH}_2$ m 4.36 τ , d 4.98 τ ($J = 7$), m 5.12 τ ; H_{10} d 5.36 τ ($J = 14.0$), d 7.38 τ ($J = 14.0$); H_6 m 6.51 τ ; H_{15} , H_{17} d 6.83 τ und 7.05 τ ($J = \text{ca. } 13$).

8 mg **3** setzte man analog mit Natriumborant um. Die Reaktion war nach 4 Stdn. beendet, man erhielt 4 mg **10**.

11-Cyan-tetrahydrorhombifolin (**11**): 20 mg **6** wurden in 9.6 ccm reinem Acetonitril und 0.03 ccm Triäthylamin mit 48 mg Kaliumcyanid 4 Min. bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Verdampfen des Acetonitrils wurde alkalisiert und ausgeäthert. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels verblieben 12 mg Base, die bei $140^\circ/10^{-3}$ Torr als farbl. Öl destillierten: *11-Cyan-tetrahydrorhombifolin* (**11**) (90%). IR-Spektrum: $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 3080, 925; δ -Lactam 1650/cm. NMR-Spektrum: $-\text{CH}=\text{CH}_2$ m 4.36 τ , d 4.98 τ ($J = 7$), m 5.12 τ ; H_{10} d 5.36 τ ($J = 14.1$), d 7.24 τ ($J = 14.1$); H_6 m 6.41 τ ; H_{11} m 5.97 τ .

$\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}$ (237.4) Ber. C 70.29 H 8.48 N 15.37 Gef. C 69.28 H 8.81 N 15.73

16 mg **3** setzte man analog mit Kaliumcyanid um. Die Reaktionstemperatur wurde auf 60° gehalten. Nach 2 Stdn. war die Umsetzung vollständig. Man erhielt 9 mg **11** (84%).

13e-Chlor-lupanin (**12**): 24 mg **11** erwärmte man in 6 ccm 3n HCl einige Minuten auf dem Wasserbad. Nach üblicher Aufarbeitung wurden 18 mg **12** (73%) als farbl. Öl erhalten, das bei $140^\circ/10^{-3}$ Torr destillierte. IR-Spektrum: δ -Lactam 1650/cm. NMR-Spektrum: H_{10} d 5.52 τ ($J = 11.4$); H_6 m 6.63 τ ; H_{15} , H_{17} d 7.17 τ ($J = \text{ca. } 11$ und 12.5); H_{13} m 6.13 τ .

$\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}$ (282.8) Ber. C 63.70 H 8.20 N 9.91 Gef. C 63.69 H 8.24 N 8.85

12 wurde durch Erhitzen mit Lithiumalanat in Tetrahydrofuran zu *Sparteïn* reduziert und durch Acetolyse in *Eisessig* in *13e-Acetoxy-lupanin* (**9**) umgewandelt.

13e-Chlor-lupanin (**12**) konnte in geringer Ausbeute auch durch Erhitzen von *13a-Hydroxy-lupanin* (**2**) mit Phosphortrichlorid in absol. Äther während 3 Stdn. erhalten werden. Das Produkt bestand in der Hauptmenge aus unverändertem Ausgangsmaterial.

Angustifolin (**4**): 16 mg **6** wurden in 10 ccm 75-proz. wäbr. Methanol mit frisch gefälltem Silberoxyd (aus 200 mg Silbernitrat) 2 Stdn. bei Raumtemperatur gerührt. Nach der üblichen Aufarbeitung erhielt man 8 mg **4** (88%) als farbl. Öl. IR-Spektrum: $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 3080, 925; δ -Lactam 1650/cm.

Analog wurden 16 mg **3** mit Silberoxyd umgesetzt. Nach 6 Stdn. war die Reaktion beendet, die Ausb. an **4** betrug 6 mg (66%). In einem Konkurrenzversuch setzte man ein Gemisch der beiden epimeren Tosylate (jeweils 8 mg) wie oben mit frisch gefälltem Silberoxyd um: nach 100 Min. ließ sich dünnschichtchromatographisch kein **6** und nach 6 Stdn. auch kein **3** mehr nachweisen.

11-Oxo-tetrahydrorhombifolin (**13**): 247 mg **6** ließ man einige Tage ohne Lösungsmittel bei Raumtemperatur stehen. Das Produkt wurde mit 10 ccm n HCl aufgenommen und mehrmals mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Aus der organischen Phase isolierte man 88 mg

eines Neutralstoffes (13), der aus Aceton/Petroläther kristallisierte, Schmp. 118°. IR-Spektrum: $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 3080, 925; δ -Lactam 1650/cm. NMR-Spektrum: $-\text{CH}=\text{CH}_2$ m 4.30 τ , d 4.92 τ ($J = 7$), m 5.05 τ ; H_{10} d 5.17 τ ($J = 14$); H_6 , H_{15} , H_{17} m 6.2–7.1 τ .

$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$ (262.3) Ber. C 68.67 H 8.25 N 10.68 Gef. C 68.70 H 8.80 N 10.97

Die salzsaure Lösung wurde mit Natriumcarbonatlösung alkalisiert und mehrmals ausgeäthert. Das Produkt wurde an Kieselgel chromatographisch getrennt: Mit Chloroform/1% Methanol eluierte man 80 mg *Tetrahydrorhombifolin* (10) und mit Chloroform/3% Methanol 40 mg unverändertes 6.

Destillationsversuche von 3 und 6: Jeweils 30 mg 3 bzw. 6 wurden bei 10^{-4} Torr bis 210° erhitzt. In beiden Fällen destillierte *Tetrahydrorhombifolin* (10) ab. Der Destillationsrückstand wurde mit Wasser aufgenommen, alkalisiert und mit Methylenchlorid extrahiert. Im nach Entfernen des Lösungsmittels verbleibenden Rückstand konnte dünn-schichtchromatographisch neben anderen Produkten eine kleine Menge 13 nachgewiesen werden.

Tetrahydrorhombifolin (10) aus 13e-Hydroxy- α -isolupanin-tosylat (16): 25 mg 16 wurden in 10 ccm 10-proz. wäbr. Methanol 7 Stdn. unter laufender Zugabe von Natriumboranat auf dem Wasserbad erhitzt. Nach der üblichen Aufarbeitung erhielt man ein Gemisch, das an 1.5 g Kieselgel chromatographisch aufgetrennt wurde: Mit Chloroform/0.5% Methanol eluierte man 7 mg 10; mit Chloroform/1% Methanol wurden 11 mg unverändertes Ausgangsmaterial eluiert.

1-[Buten-(3)-yl]-2-cyan-piperidin (15): 130 mg 2e-Hydroxy-chinolizidin-tosylat (14) wurden in 12.5 ccm Acetonitril und 0.25 ccm Triäthylamin mit 90 mg Kaliumcyanid 6 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach üblicher Aufarbeitung wurden 90 mg Base 15 erhalten, Sdp.₁₄ 120°. IR-Spektrum: $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 3080, 1645, 918/cm.

$\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_2$ (164.2) Ber. C 73.12 H 9.82 N 17.05 Gef. C 72.66 H 10.36 N 17.66

Extraktion von Lupinus polyphyllus-Samen: 100 g Samen von *Lupinus polyphyllus* wurden fein gemahlen und mit 1 l Tetrahydrofuran 48 Stdn. geschüttelt. Nach Entfernen des Lösungsmittels und der Neutralanteile erhielt man ein Basengemisch, das an Aluminiumoxyd (Merck, bas., Akt.-St. III) chromatographiert wurde. Die Äther-Fractionen enthielten *Angustifolin* (4) und *Tetrahydrorhombifolin* (10), wie sich durch dünn-schichtchromatographischen Vergleich mit authent. Proben in drei Lösungsmittelgemischen (A, B, C) zeigen ließ.

[141/65]