

Über eine Umlagerung des Lupinin-p-toluolsulfonsäureesters. Die Konfiguration des Lupinins.

Von

F. Galinovsky und H. Nesvadba.

Aus dem II. Chemischen Laboratorium der Universität Wien.

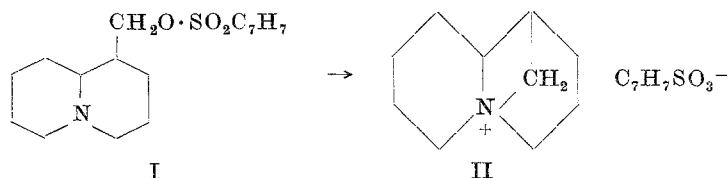
(Eingelangt am 14. September 1954.)

Der Lupinin-tosylester lagert sich beim Erwärmen leicht in eine salzartige Verbindung um, in der ein Vierring mit quartärem Stickstoff angenommen werden kann, der epi-Lupinin-tosylester dagegen zeigt diese Umlagerung nicht. Daraus lassen sich eindeutige Schlüsse auf die Konfigurationen beider Verbindungen ziehen. Diese entsprechen den Vorstellungen, die man sich auf Grund der Regeln der Konstellationsanalyse, die bei den alicyclischen Verbindungen gelten, machen kann, wenn man sie auf die analogen stickstoffhaltigen Verbindungen überträgt.

Wie wir in einer vor kurzem erschienenen Arbeit mitgeteilt haben¹, fanden wir bei Versuchen, das Lupinin durch Reduktion seines p-Toluolsulfonsäureesters (I) mit LiAlH_4 in Lupinan überzuführen, daß dieser Ester sehr leicht eine Umlagerung erleidet, über die wir nun in dieser Arbeit näher berichten. Der Ester ließ sich in üblicher Weise darstellen und durch Fällung mit Pikrinsäure in ätherischer Lösung als bei 147° schmelzendes Pikrat charakterisieren. Beim Eindampfen der ätherischen Lösung des Esters hinterblieb ein zuerst öligler Rückstand, der nur mehr teilweise in Äther löslich war; der in den Äther übergegangene Anteil lagerte sich bei neuerlichem Eindampfen wieder zum Teil in eine äther-unlösliche Verbindung um. Die Umlagerung ging beim Erhitzen des Esters auf 100 bis 150° rascher vor sich. Das im Hochvak. nicht destillierbare Umlagerungsprodukt kristallisierte und konnte nach dem Umlösen aus Alkohol-Äther als rein weiße Verbindung vom Schmp. 136° erhalten

¹ F. Galinovsky, O. Vogl und H. Nesvadba, Mh. Chem. 85, 913 (1954).

werden. Löslichkeitsverhältnisse und die anderen Eigenschaften wiesen auf einen salzartigen Charakter der Verbindung hin. Es lag nahe, anzunehmen, daß unter Abspaltung des p-Toluolsulfonates als Anion ein intramolekularer Ringschluß unter Bildung einer Methylenbrücke



zwischen dem C-Atom, das im Lupinin die Oxymethylgruppe gebunden enthält, und dem damit quartär werdenden Stickstoff eintritt, wobei ein Vierring entsteht (Formel II)². Diese Umsetzung verläuft analog der Selbstcyclisierung von N-Dialkyl- γ -brom-propylaminen zu Vierringsystemen mit quartärem Ammoniumstickstoff, wie sie *Gibbs* und *Marvel*³ beobachtet haben. Die weitere Untersuchung des Umlagerungsproduktes des Lupinin-tosylesters bestätigte die Formel II. Das Tosylation ließ sich durch andere Ionen ersetzen; so wurde in Alkohol mit Pikrinsäure das schwer lösliche Pikrat, das bei 208° schmolz, erhalten. Das Pikration wurde wieder gegen das Chlorion und dieses durch Umsetzung mit Silberoxyd gegen das Hydroxylion ausgetauscht. Beide Verbindungen ließen sich durch Eindampfen im Vakuum bei Zimmertemperatur unverändert gewinnen, beim Erhitzen der wäßrigen Lösungen trat aber wieder Aufspaltung des Vierringes ein, wobei in ersterem Falle die Entstehung von Chlorlupinan, beim Hydroxyd die von Lupinin nachgewiesen werden konnte. Ebenso leicht wie der Vierring sich bildet, läßt er sich also wieder aufspalten, was nach den Spannungsverhältnissen in dem tricyclischen Ringsystem des Chinolizidiniumions durchaus zu erwarten ist.

Es wurde nun der Tosylester des epi-Lupinins (Isolupinins)⁴ dargestellt, das aus Lupinin mit Natrium in Benzol erhalten werden kann⁵. Der

² Die Verbindung kann als 1,5-Endo-methylen-chinolizidinium-tosylat bezeichnet werden. Bezifferung des Ringsystems nach *G. R. Clemo* und *R. Raper*, J. Chem. Soc. London 1929, 1928.

³ *C. F. Gibbs* und *C. S. Marvel*, J. Amer. Chem. Soc. 56, 725 (1934). Vgl. auch die Umwandlungen von α -(2-Pyridyl)- β -brom(jod)-alkanen in die Pyridiniumverbindungen. *Z. B. K. Löffler* und *P. Plöcker*, Ber. dtsch. chem. Ges. 40, 1310 (1907).

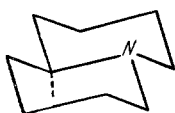
⁴ Die sterischen Beziehungen zwischen Lupinin und epi-Lupinin (Isolupinin) wurden durch die Arbeiten von *C. Schöpf* eindeutig im Sinne einer Epimerie geklärt. Siehe *C. Schöpf* und *O. Thomä*, Ann. Chem. 465, 98 (1928). — *C. Schöpf*, *E. Schmidt* und *W. Braun*, Ber. dtsch. chem. Ges. 64, 683 (1931).

⁵ *W. Krieg*, Dissertation Marburg (1928). — *K. Winterfeld* und *F. W. Holschneider*, Ber. dtsch. chem. Ges. 64, 137 (1931).

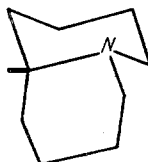
gut kristallisierende Tosylester des epi-Lupinins (Schmp. 72°) zeigte im Gegensatz zu dem des Lupinins keine Veränderung beim Erhitzen und ließ sich im Hochvak. unverändert destillieren. Das Esterpikrat schmolz bei 171°.

Das verschiedene Verhalten der Tosylester des Lupinins und epi-Lupinins läßt eindeutige Rückschlüsse auf die räumliche Anordnung der Oxymethylgruppe in beiden Verbindungen zu. Eine Vierringbildung durch intramolekularen Ringschluß ist nur dann möglich, wenn die Oxymethylgruppe cisständig ist zur potentiellen 4. Bindung des Stickstoffs, die bei seiner Quartärisierung entsteht. Beim Lupinin muß das, da dessen Tosylester den Ringschluß gibt, also der Fall sein, beim epi-Lupinin steht die Oxymethylgruppe zur potentiellen 4. Bindung des N-Atoms dagegen transständig.

Zu den gleichen räumlichen Vorstellungen für Lupinin und epi-Lupinin kommt man, wenn man die Ergebnisse der Konstellationsanalyse bei den Dekalinen auf das Norlupinan(Chinolizidin)-Ringsystem überträgt, so wie man die neueren Erkenntnisse über die Konstellation des Cyclohexans⁶ und seiner Derivate mit Erfolg auf den Piperidinring übertragen hat⁷. Wie wir schon in einer kurzen Mitteilung⁸ erwähnt haben, wären also zwei stereoisomere Norlupinane denkbar, die beide aus Sesselformen aufgebaut sind, ein trans-Norlupinan (III), das dem trans-Dekalin entspricht, und ein cis-Norlupinan (IV), das dem cis-Dekalin analog gebaut ist, dessen Konfiguration *Bastiansen* und *Hassel*⁹ durch Elektronenbeugungsversuche bewiesen haben.



trans-Norlupinan (III)



cis-Norlupinan (IV)

Bei allen Synthesen des Norlupinans wurde nun bisher immer nur eine einzige Verbindung erhalten¹⁰. Diese Tatsache könnte damit erklärt

⁶ Zusammenfassungen: *O. Hassel*, Quart. Rev. **1953**, 221. — *D. H. R. Barton*, J. Chem. Soc. London **1953**, 1027. — *H. D. Orloff*, Chem. Rev. **54**, 347 (1954).

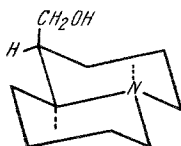
⁷ Siehe z. B. *A. K. Bose* und *D. K. P. Chandhuri*, Nature **171**, 652 (1953). — *E. Hardegger* und *H. Ott*, Helv. Chim. Acta **36**, 1186 (1953).

⁸ *F. Galinovsky* und *P. Knoth*, Naturwiss. **41**, 454 (1954).

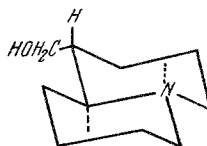
⁹ *O. Bastiansen* und *O. Hassel*, Nature **157**, 765 (1946); Tidsskr. Kjem. **6**, 70 (1946).

¹⁰ Ein zuerst als stereoisomer angesehenes Norlupinan B (*G. R. Clemons* und *G. R. Ramage*, J. Chem. Soc. London **1931**, 437) erwies sich nach *V. Prelog* und *R. Seiwert*, Ber. dtsch. chem. Ges. **72**, 1638 (1939), als strukturisomer mit Norlupinan.

werden, daß das N-Atom im Norlupinanring noch durchschwingen kann, wobei das ebenso wie das cis-Dekalin energiereichere cis-Norlupinan in das energetisch begünstigte trans-Norlupinan übergehen würde¹¹. Es ist demnach anzunehmen, daß dem einzig bekannten Norlupinan, wie es bei allen Synthesen dieser Base erhalten wurde, die energieärmere trans-Konfiguration zukommt.



Lupinin (V)



epi-Lupinin (VI)

Man kann daher weiters auch beim Lupinin annehmen, daß es einen trans-Norlupinanring enthält. Was nun die Stellung der Oxymethylgruppe im Lupinin und epi-Lupinin anlangt, so kann auf Grund der Erfahrungen bei den alicyclischen Verbindungen erwartet werden, daß sich im epi-Lupinin, das durch Umlagerung von Lupinin entsteht und das die stabilere Form vorstellt, die Oxymethylgruppe in der energetisch begünstigten äquatorialen Stellung (V) befinden wird, während sie im Lupinin axial gebunden ist (VI)¹². Sie steht im Lupinin in trans-Stellung zum H-Atom der benachbarten Methingruppe und in cis-Stellung zur potentiellen 4. Bindung des Stickstoffs (in den Formeln punktiert). Das ist also die gleiche räumliche Lage, wie sie aus der Cyclisierung des Lupinintosylesters geschlossen werden kann. Schließlich stehen die H-Atome der beiden Methingruppen im Lupinin in cis-Stellung, im epi-Lupinin in trans-Stellung zueinander¹³.

Das Verhalten der Tosylester der beiden Verbindungen liefert einen

¹¹ Die Aktivierungsenergie für diesen Vorgang wurde unseres Wissens noch nicht berechnet. Sie müßte bei normalen Bedingungen unter 25 kcal/Mol liegen. Siehe *B. Eistert*, *Chemismus und Konstitution*, S. 64/65. Stuttgart: Verlag Enke, 1948. — *Schöpf, Schmidt und Braun*, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **64**, 688 (1931), erhielten bei der Umsetzung des Carbinols, das aus Lupininsäureester mit C_6H_5MgBr entstanden war, mit Jodmethyl zwei Jodmethylate, was auf cis-trans-Isomerie des Norlupinanringes zurückgeführt wurde. Es wäre auch beim Norlupinan selbst zu prüfen, ob das Gleichgewicht zwischen der trans- und cis-Verbindung durch Energiezufuhr nicht soweit auf die Seite des cis-Norlupinans verschoben werden kann, daß die experimentelle Möglichkeit besteht, dieses zu isolieren und als unsymmetrische Substanz in optische Antipoden zu spalten.

¹² Siehe auch *N. J. Leonard* und *B. L. Ryder*, *J. Org. Chem.* **18**, 598 (1953).

¹³ Auch *V. Boekelheide* und *J. P. Lodge*, *J. Amer. Chem. Soc.* **73**, 3681 (1951), nahmen cis-Stellung der H-Atome an den Methingruppen des Lupinins an, da bei einer Synthese, in deren Verlauf die beiden Asymmetriezentren durch Hydrierung einer Doppelbindung mit Pt als Katalysator entstanden waren, hauptsächlich rac. Lupinin erhalten wurde.

einfachen Beweis für die oben angegebenen Konfigurationen des Lupinins (V) und epi-Lupinins (VI) und die Übereinstimmung der experimentell und theoretisch erhaltenen Ergebnisse rechtfertigt auch die Anwendung der Konstellationsanalyse auf diese heterocyclischen Systeme, ohne daß hier bis jetzt so grundlegende physikalische Strukturuntersuchungen vorliegen, wie das beim Cyclohexan und Dekalin der Fall ist.

Experimenteller Teil.

Lupinin-tosylester (I).

Der Ester wurde, wie früher beschrieben¹, dargestellt. 1,5 g Lupinin in 12 ml absol. Pyridin wurden mit 1,5 g Tosylchlorid, in 9 ml Pyridin gelöst, versetzt und über Nacht bei 0° stehen gelassen. Dann wurde die gleiche Menge des Säurechlorids in Pyridin zugesetzt und nach 48stünd. Stehen bei Zimmertemp. am Wasserbad bei 50° und 50 Torr von dem überschüssigen Pyridin befreit. Der rotbraun gefärbte ölige Rückstand wurde in Wasser gelöst, mit 15 ml 2 n HCl angesäuert und mit Äther ausgeschüttelt. Die wäßr. Lösung wurde sodaalkalisch gemacht und mit Äther extrahiert, die Ätherlösung mit KOH getrocknet und das Lösungsmittel bei Wasserbadtemp., zum Schluß im Vak. abgedampft, um die Umlagerung zu II möglichst zu vermeiden. Ausbeute: 3,37 g Rohprodukt.

Lupinin-tosylester-pikrat: 0,53 g Rohprodukt wurden zur völligen Entfernung des Pyridins 15 Min. bei 0,02 Torr im Kugelrohr auf 50° Luftbadtemp. erhitzt und anschließend in 100 ml absol. Äther gelöst. Die hier beobachtete, von geringen Mengen Umlagerungsprodukt stammende Trübung wurde durch schwaches Erwärmen und Umschütteln geklärt, wobei sich an der Kolbenwand ein öliges Belag abschied. Die abdekantierte klare Ätherlösung wurde nun mit einer alkohol. Pikrinsäurelösung bis zur Sättigung versetzt und das abfiltrierte sandige Pikrat mit Äther gewaschen. Die Substanz wurde nach dem Lösen in siedendem Aceton und Versetzen mit Alkohol bis zur beginnenden Trübung in Form großer derber Kristalle erhalten. Schmp. 145 bis 147°¹⁴.

$C_{23}H_{28}O_{10}N_4S$. Ber. N 10,14. Gef. N 10,19.

Umlagerung des Lupinin-tosylesters zum 1,5-Endo-methylen-chinolizidinium-tosylat (II).

3,37 g des Rohproduktes von I wurden bei 10 Torr 4 Stdn. im siedenden Wasserbad erhitzt. Die anfangs ölige Substanz erhärtete zu einer rötlich-braunen und ätherunlöslichen zähen Masse (2,8 g, das sind 97% d. Th., auf Lupinin bezogen). In absol. Äthanol in Siedehitze gelöst und mit Äther bis zur beginnenden Trübung versetzt, kristallisierte das Chinolizidinium-tosylat in kleinen, schwach gelb gefärbten Kristallen aus, die mit einem gekühlten Äther-Alkohol-Gemisch kurz gewaschen wurden. Ausbeute 0,74 g. Aus der Mutterlauge konnte noch eine geringe Menge an kristallisierter Substanz erhalten werden. Nach 2maligem Umlösen aus Äthanol-Äther (1 : 4) wurde die Verbindung rein weiß erhalten und zeigte einen konst. Schmp. von 135 bis 136°.

$C_{17}H_{25}O_3NS$. Ber. C 63,10, H 7,79, S 9,91. Gef. C 63,19, H 7,61, S 9,89.

¹⁴ Die Schmelzpunkte wurden durchwegs im Vakuumröhrchen bestimmt.

Beim Versuch, Lupinin-tosylester im Hochvak. zu destillieren, trat bei raschem Erhitzen auf 150° sofort die Umlagerung ein, ohne daß eine Spur des Esters destillierte.

Pikrat: 0,37 g II wurden mit der berechneten Menge Pikrinsäure (0,26 g) in alkohol. Lösung gefällt. Nach mehrfachem Umlösen aus absol. Äthanol wurde die Substanz in Form feinsten pilzförmig anschließender Nadeln erhalten. Schmp. 207 bis 208° u. Zers.

$C_{16}H_{21}O_7N_4$. Ber. C 50,39, H 5,55. Gef. C 50,61, H 5,28.

Chlorid: 0,35 g Pikrat wurden mit 15 ml 2 n HCl zersetzt und die freie Pikrinsäure mit Äther quantitativ extrahiert. Die wäßr. Lösung wurde nun im Vakuumexsikkator über konz. H_2SO_4 und KOH bei Zimmertemp. eingedunstet. Das in Äther unlösliche Chlorid kristallisierte nach einigen Tagen rosettenförmig aus, da es aber sehr stark hygroskopisch war, wurde auf eine weitere Reinigung verzichtet.

Aufspaltung des Chlorids: 0,16 g Pikrat wurden, wie oben beschrieben, zersetzt und die nach der Extraktion der Pikrinsäure erhaltene salzsaure Lösung im Wasserstrahlvak. am Wasserbad eingedampft. Der farblose, ölige, zum Teil kristallisierende Rückstand wurde in einigen ml H_2O aufgenommen, mit Sodalösung alkalisch gemacht und mit Äther ausgeschüttelt. Nach Trocknen der Ätherlösung mit Na_2SO_4 wurde auf einige ml eingengt und mit äther. Pikrinsäurelösung gefällt. Das kristallisierte Pikrat zeigte nach 2maligem Umlösen aus absol. Alkohol einen Schmp. von 144 bis 145°. Der Mischschmp. mit Chlorkupinin-pikrat vom Schmp. 145° ergab keine Depression.

Hydroxyd: 0,20 g Chlorid wurden in 20 ml H_2O gelöst, die Lösung mit einem Überschuß von frisch gefälltem Silberoxyd geschüttelt, filtriert und im Vakuumexsikkator über konz. H_2SO_4 bei Zimmertemp. eindunsten gelassen. Auf die Reindarstellung der gleichfalls hygroskopischen, kristallisierten Substanz wurde verzichtet.

Alkalische Spaltung: 0,18 g Hydroxyd wurden in 10 ml Wasser gelöst und nach Zusatz von 2 ml 30%iger NaOH 1 Std. auf 50° erwärmt. Dann wurde erschöpfend ausgeäthert, die äther. Lösung mit KOH getrocknet und abdestilliert. Der Rückstand wurde im Kugelrohr bei 0,5 Torr und 80° Luftbadtemp. als farbloses Öl (0,09 g) überdestilliert. Das Destillat wurde in wenig Äther gelöst und durch Zusatz von äther. Pikrinsäurelösung als pulveriges Pikrat ausgefällt. Nach Umlösen aus Alkohol zeigte es einen Schmp. von 136 bis 137°. Der Mischschmp. mit Lupininpikrat vom Schmp. 136 bis 137° zeigte keine Depression.

epi-Lupinin-tosylester.

*Darstellung des epi-Lupinins*⁵: 3 g Lupinin wurden in 100 ml absol. Benzol gelöst und mit 1 g eingepreßtem Na-Draht 72 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Die vom Na abdekantierte Lösung wurde 5mal mit je 20 ml 2 n HCl ausgeschüttelt, die wäßr. Phase mit konz. KOH stark alkalisch gemacht und die Base mit Äther extrahiert. Nach Abdampfen des Lösungsmittels blieb ein viskoses Öl als Rückstand, aus welchem bei der Destillation bei 90 bis 100° Luftbadtemp. und 0,04 Torr 2 g (das sind 66% d. Th.) farbloses Öl erhalten wurden, welches nach einiger Zeit kristallisierte und noch nicht ganz reines epi-Lupinin vorstellte. Zur weiteren Reinigung wurde das Destillat aus absol. Äther umgelöst und die erhaltenen Kristalle nochmals in Benzin vom Sdp. 70° gelöst und Petroläther vom Sdp. 30 bis 40° bis zur Trübung

zugesetzt. Epi-Lupinin kristallisierte in Form seidig glänzender Nadeln aus. Ausbeute 1,16 g. Schmp. 77 bis 78°. Aus der Mutterlauge konnten noch weitere Mengen der kristallisierten Verbindung erhalten werden¹⁵.

Pikrat: 0,10 g epi-Lupinin wurden in äther. Lösung mit Pikrinsäure gefällt. Es wurden 0,15 g Pikrat erhalten, welches, aus Äthanol-Äther umgelöst, in Nadeln vom Schmp. 143 bis 144° kristallisierte.

$C_{16}H_{22}O_8N_4$. Ber. N 14,06. Gef. N 14,18.

Tosylester: 1 g epi-Lupinin wurde, wie beim Lupinin beschrieben, mit Tosylchlorid in Pyridinlösung umgesetzt und aufgearbeitet. Der nach Abdampfen des Äthers am Wasserbad hinterbleibende ölige Rückstand war bis auf geringe Mengen verharzter Produkte in Äther wieder löslich und veränderte sich auch bei 4stünd. Erhitzen im Vak. bei 100° Luftbadtemp. nicht. 1,25 g ätherlösliche Substanz wurden erhalten. Bei der folgenden fraktionierten Destillation im Kugelrohr ging als Vorlauf bei 50 bis 60° Luftbadtemp. und 0,04 Torr eine geringe Menge eines farblosen Öles über, der Ester selbst destillierte bei 150 bis 160° als schwach gelblich gefärbtes Öl, welches über Nacht kristallisierte. Nach 2maligem Umlösen aus Äther-Petroläther (Sdp. 30 bis 40°) lag der Schmp. konstant bei 72°. Farblose, pilzartig anschießende Kristalle.

$C_{17}H_{25}O_8NS$. Ber. C 63,10, H 7,79. Gef. C 63,22, H 7,89.

Ester-pikrat: 0,10 g Ester wurden in äther. Lösung als Pikrat gefällt. Nach Umlösen aus verd. Alkohol kristallisierte es in sternförmig angeordneten Kristallen vom Schmp. 170 bis 171° aus.

$C_{23}H_{28}O_{10}N_4S$. Ber. C 49,99, H 5,11, N 10,14. Gef. C 49,83, H 5,13, N 10,18.

Die Analysen wurden von Herrn Dr. G. Kainz im Mikrolaboratorium des II. Chemischen Institutes ausgeführt.

Die Arbeit wurde durch Mittel aus der *Van't Hoff*-Stiftung unterstützt, wofür wir unseren besten Dank aussprechen.

¹⁵ Wir führten die Umlagerung von Lupinin in epi-Lupinin nach dieser Vorschrift mehrmals durch und erhielten im Gegensatz zu der Angabe von G. R. Clemons und J. Rudiger, J. Chem. Soc. London 1951, 2715, immer befriedigende Ausbeuten an epi-Lupinin.