

Synthesen von Heterocyclen, 96. Mitt.:

Chinolizine und Indolizine II. Über eine Synthese des ($\pm$)-Lupinins

Von

Th. Kappe

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie
der Universität Graz

(Eingegangen am 11. März 1967)

1-Methoxycarbonyl-2-hydroxy-chinolizinon-(4) (**1**), welches aus 2-Pyridylessigsäureester und C_3O_2 zugänglich ist, kann in einer vierstufigen Reaktionsfolge in ($\pm$)-Lupinin übergeführt werden.

1-Methoxycarbonyl-2-hydroxy-quinolizin-4-one (**1**)¹⁵, readily obtained by the addition of carbon suboxide (C_3O_2) to methyl 2-pyridylacetate, has been converted by a 4 step synthesis to ($\pm$)-lupinin.

Lupinin ist das Hauptalkaloid aus dem Samen der gelben Lupinen. Auf Grund der Arbeiten von Willstätter¹, Karrer² und Schöpf³ besitzt es die Struktur eines 1-Hydroxymethylchinolizidins. Die relative Konfiguration der beiden asymmetrischen Zentren im Lupinin ist auf verschiedene Weise bestimmt worden.

Galinovsky⁴ konnte 1954 die räumliche Stellung der Hydroxymethylgruppe folgendermaßen festlegen: Der Tosylester des Lupinins isomerisiert sich beim Erhitzen unter intramolekularer N-Alkylierung in ein Azetidinderivat, während der Tosylester des Epilupinins unter den gleichen Bedingungen beständig ist. Daher befindet sich im Lupinin die Methylgruppe in axialer Stel-

¹ R. Willstätter und E. Fourneau, Ber. dtsch. chem. Ges. **35**, 1910 (1902).

² P. Karrer, F. Canal, K. Zohner und R. Widmer, Helv. Chim. Acta **11**, 1062 (1928); **13**, 1073 (1930).

³ C. Schöpf, O. Thoma, E. Schmidt und W. Braun, Ann. Chem. **465**, 98, 117 (1928); Ber. dtsch. chem. Ges. **64**, 683 (1931).

⁴ F. Galinovsky und H. Nesvadba, Mh. Chem. **85**, 913 (1954).

lung, da aus sterischen Gründen nur aus dieser Lage ein Ringschluß möglich ist; gleichzeitig ergibt sich dadurch für das Epilupinin die äquatoriale Anordnung. Gegen diese Auffassung ist von *Leonard*⁵ der Einwand erhoben worden, daß es sich bei der von *Galínovsky*⁴ als Azetidinderivat angesprochenen Substanz auch um ein Dimeres mit einer Diazacyclooctanstruktur handeln könne, doch haben 1966 *Edwards*, *Fodor* und *Marion*⁶ durch osmometrische Molekulargewichtsbestimmungen und spektroskopische Untersuchungen die ursprüngliche Ansicht einer Vierringstruktur bestätigt. Die axiale Stellung der Hydroxymethylgruppe im Lupinin ergibt sich auch aus infrarotspektroskopischen Studien⁷ sowie aus dem Vergleich der Dipolmomente⁸ des Lupinins und des Epilupinins. Schließlich ist es gelungen, die absolute Konfiguration des natürlichen (—)-Lupinins durch Abbau⁹ zum (—)-4-Methylnonan, dessen absolute Konfiguration bekannt ist, zu bestimmen.

Von den bisher beschriebenen Synthesen^{10, 11, 12, 13, 14} des Lupinins führt nur jene von *Boekelheide* und *Lodge*¹² stereospezifisch zum ($\pm$)-Lupinin, die übrigen liefern ein Gemisch von Lupinin und Epilupinin, welches nach *Ratusky* und *Sorm*¹⁴ durch Chromatographie an Al_2O_3 getrennt werden kann. *Clemon* und Mitarb.¹⁰ ist die Reindarstellung der beiden Diastereomeren durch fraktionierte Kristallisation der Pikrolonate des 1-Brommethyl-chinolizidins, der Vorstufe beider Isomeren, gelungen. (Bei den anderen Synthesen^{11, 13} ist auf eine Trennung des Lupinins vom Epilupinin verzichtet worden.)

In einer vorangehenden Mitt.¹⁵ ist über die leichte Zugänglichkeit des 1-Methoxy-carbonyl-2-hydroxychinolizinons-(4) (**1**) aus 2-Pyridylessigsäureester und Kohlensuboxid und die fast quantitativ verlaufende Hydrierung dieser Verbindung an Pd in Eisessig zum Tetrahydroderivat **2** berichtet worden. Da diese Substanzen bereits das vollständige C,N,O-Gerüst des Lupinins bzw. Epilupinins enthalten, wurde versucht, sie als Ausgangsprodukte für eine stereospezifische Synthese des ($\pm$)-Lupinins zu verwenden.

Schlüsselpunkt in *Boekelheides*¹² Synthese ist die katalytische Hydrierung des Tetrahydrochinolizinons **4** an Pt in neutralem Medium zum 1-Methoxy-

⁵ *N. J. Leonard*, „Lupin Alkaloids“ in: *R. H. F. Manske*, The Alkaloids, Vol. VII, Academic Press, 1960.

⁶ *O. E. Edwards*, *G. Fodor* und *L. Marion*, Canad. J. Chem. **44**, 13 (1966).

⁷ *A. F. Thomas*, *H. J. Vipond* und *L. Marion*, Canad. J. Chem. **33**, 1290 (1955).

⁸ *J. Ratusky*, *A. Reiser* und *F. Šorm*, Collect. Czechoslov. Chem. Commun. **20**, 798 (1955).

⁹ *R. C. Cookson*, Chem. and Ind. [London] **1953**, 337.

¹⁰ *G. R. Clemon*, *W. McG. Morgan* und *R. Raper*, J. chem. Soc. [London] **1937**, 965; **1938**, 1574.

¹¹ *K. Winterfeld* und *H. v. Cosel*, Arch. Pharmaz. **278**, 70 (1940).

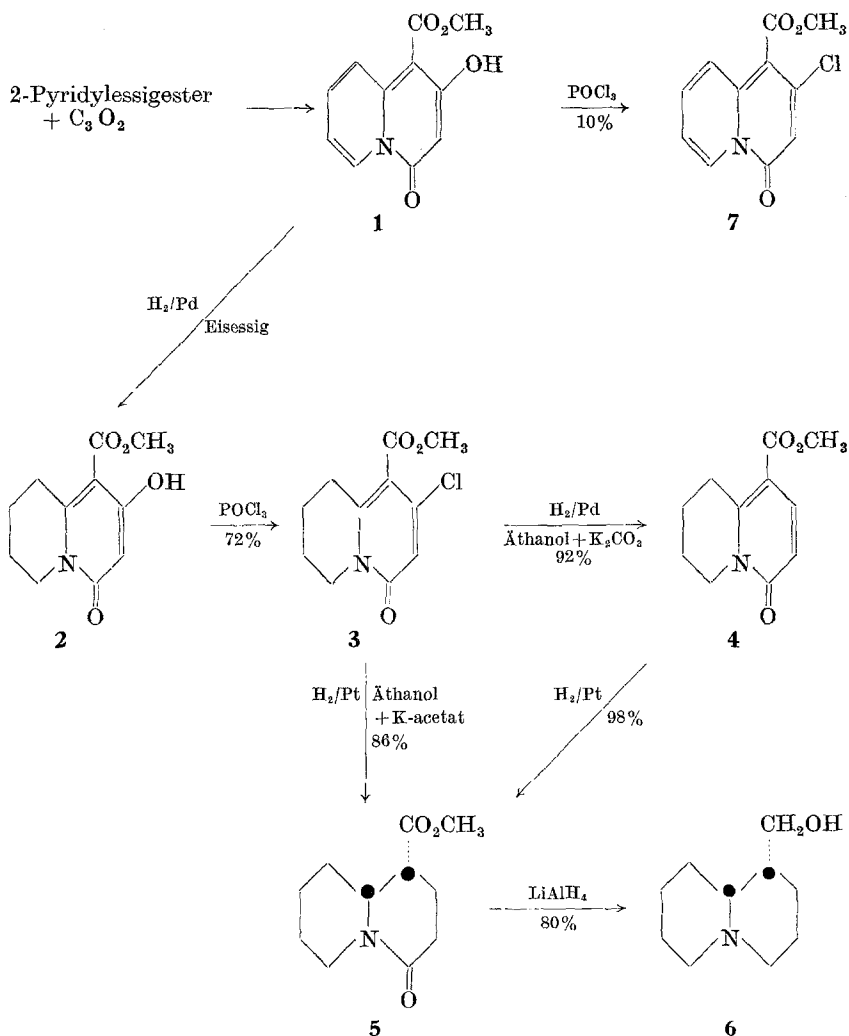
¹² *V. Boekelheide* und *J. P. Lodge*, J. Amer. Chem. Soc. **73**, 3681 (1951).

¹³ *V. Boekelheide*, *W. J. Linn*, *P. O'Grady* und *M. Lamborg*, J. Amer. Chem. Soc. **75**, 3243 (1953).

¹⁴ *J. Ratusky* und *F. Šorm*, Chem. listy **47**, 1491 (1953); Collect. Czechoslov. Chem. Commun. **19**, 340 (1954).

¹⁵ *Th. Kappe*, Mh. Chem. **98**, 874 (1967).

carbonyl-chinolizinon-(4) (5), wodurch die *cis*-Addition des Wasserstoffs an C-1 und C-10 gesichert ist und nur eines der diastereomeren Racemate gebildet wird.



Es ist daher zunächst versucht worden, 4 aus 2 zu synthetisieren. Das Tetrahydrochinolizinon ist vom chemischen Standpunkt als ein N-substituiertes 4-Hydroxypyridon-(2) anzusehen. Beim Erhitzen mit $POCl_3$ entsteht daher die Monochlorverbindung 3, die katalytisch an Pd in schwach alkalischem Medium glatt unter Bildung von 4 enthalogeniert wird. Die weitere Hydrierung von 4 an Pt in Äthanol liefert, entsprechend den Angaben vom Boeckelheide¹², das Chinolizidion 5. 5 ist aber auch direkt

aus dem Chlorpyridon **3** zugänglich, wenn die Hydrierung an Pt in verd. Äthanol in Gegenwart von K-Acetat durchgeführt wird. Hierbei erfolgt rasch die Aufnahme von einem Mol H_2 (Enthalogenierung), während die weitere Reduktion etwas langsamer verläuft. Ein Vergleich der aus **3** bzw. **4** gewonnenen Verbindungen zeigt völlige Identität, es findet also auch im schwach alkalischen Medium nur *cis*-Addition an die C=C-Bindung statt.

Die Überführung von **5** in ($\pm$)-Lupinin (**6**) gelingt nach *Boekelheide*¹² in einer zweistufigen Reaktionsfolge: zunächst wird das tertiäre Amid nach *Galínovsky*¹⁶ in konz. HCl katalytisch zum Amin und anschließend der Ester mit $LiAlH_4$ zum Alkohol reduziert. *Lewis* und *Shoppe*¹⁷ haben die Synthese dadurch verbessert, daß sie beide Funktionen gleichzeitig mit $LiAlH_4$ reduzieren und so **6** in 50% d. Th. Ausb. erhalten.

Nach eigenen Untersuchungen läßt sich die Ausbeute durch Anwendung eines größeren $LiAlH_4$ -Überschusses auf über 80% d. Th. steigern. Das so erhaltene ($\pm$)-Lupinin stimmt in seinen Eigenschaften (Schmp. 59°; *Pikrolonat* 202—203°, *Methojodid* 298—300°) mit den in der Literatur beschriebenen Daten völlig überein. Lediglich das *Pikrat* zeigt mit einem Schmp. von 157—160° eine beträchtliche Abweichung von den Literaturwerten (127°^{10, 14}, 124—125°¹²).

Die Verbindungen **4** und **5** haben einen um 5° bzw. 7° höheren Schmp. als von *Boekelheide*¹² angegeben. Es ist daher die Möglichkeit in Betracht gezogen worden, daß bei der Chlorierung von **2** nicht **3**, sondern ein isomeres γ -Pyridon, das 1-Methoxy-carbonyl-4-chlor-6,7,8,9-tetrahydrochinolizinon-(2) entstehen könnte. In weiterer Folge wäre dann **4** nicht als α -, sondern als γ -Pyridon und **5** nicht als tertiäres Amid, sondern als β -Ketoester anzusprechen gewesen. Die IR-Spektren (s. Experim. Teil) von **3** und **4**, insbesondere aber das von **5**, schließen diese Reaktionsweise eindeutig aus.

Es ist auch versucht worden, auf einem kürzeren Weg von **1** über das 1-Methoxy-carbonyl-2-chlor-chinolizinon-(4) (**7**) zum Lupinin zu gelangen, da dieses chlórsubstituierte Chinolizinon sich unter geeigneten Bedingungen direkt zu **5** hätte hydrieren lassen sollen. Die Darstellung von **7** aus **1** durch Einwirkung von PCl_3 oder $POCl_3$ stößt aber auf beträchtliche Schwierigkeiten. Trotz mannigfacher Abänderung der Versuchsbedingungen konnte die Ausbeute an **7** nicht über 5—10% d. Th. gesteigert werden. Die Formulierung von **7** als Chinolizinon-(4) ist durch das IR-Spektrum gesichert, welches die üblichen Banden¹⁵ bei 1675/cm ($C=O$) und 1630/cm ($C=C$) zeigt.

Die vorliegende Arbeit wurde von der J. R. Geigy AG, Basel, unterstützt, wofür ich danke. Herrn Dr. H. Sterk danke ich für die Aufnahme von IR-Spektren.

¹⁶ F. Galínovsky und E. Stern, Ber. dtsch. chem. Ges. **76**, 1034 (1943).

¹⁷ H. R. Lewis und C. W. Shoppe, J. chem. Soc. [London] **1956**, 313.

Mein besonderer Dank gilt meinem verehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. E. Ziegler, für die weitreichende Förderung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil*

1. 1-Methoxycarbonyl-2-chlor-6,7,8,9-tetrahydrochinolizinon-(4) (3)

Man erhitzt 4,46 g (0,02 Mol) **2**¹⁵ mit 50 ml POCl₃ 20 Min. zum Rückfluß. Nach Entfernen des POCl₃ im Vak. wird der Rückstand mit Eis und Wasser zersetzt und unter Kühlung auf 5° mit 2*n*-NaOH alkalisch gemacht. Um die anorganischen Salze in Lösung zu halten, muß das Gesamtvolumen durch Zusatz von H₂O auf 300 ml gebracht werden. Im Neutralbereich ist die Farbe der Lösung dunkelviolett, bei höherem pH braun. Es wird bis zum Umschlag der Farbe nach Braun (pH etwa 10) Lauge zugesetzt, und die Lösung fünfmal mit je 100 ml einer Mischung aus Benzol—Äther (1:1) extrahiert. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels verbleiben 4,5 g eines dunkelbraunen Produktes, aus dem sich mit Hilfe von 300 ml siedendem Cyclohexan 3,45 g (72% d. Th.) **3** extrahieren lassen. Aus Cyclohexan farblose Platten. Schmp. 110—111°.

C₁₁H₁₂ClNO₃. Ber. C 54,66, H 5,01, Cl 14,67.

Gef. C 54,77, H 5,15, Cl 14,81.

IR: 1732/cm (C=O, Ester), 1650/cm (C=O, α -Pyridon), 1582/cm (C=C).

2. 1-Methoxycarbonyl-6,7,8,9-tetrahydrochinolizinon-(4) (4)

Man schüttelt die Lösung von 1,2 g (0,005 Mol) **3** und 1,5 g K₂CO₃ in 100 ml 50proz. Äthanol unter H₂ in Gegenwart von 0,3 g 10proz. Pd/Aktivkohle. Die ber. Menge (125 ml H₂) wird im Verlauf von 10—15 Min. verbraucht, danach kommt die H₂-Aufnahme praktisch zum Stillstand. Nach Entfernen des Katalysators wird am Rotationsverdampfer auf etwa 20 ml eingeeengt, auf 0° gekühlt, abgesaugt und mit wenig Eiswasser gewaschen. Ausb. 0,95 g (92% d. Th.) **4**, Schmp. 143—145°, (Lit.¹² 139—140°).

IR: 1705/cm (C=O, Ester), 1660, 1645/cm (C=O, α -Pyridon).

3. 1-Methoxycarbonyl-chinolizidon-(4) (5)

Zu 0,2 g vorreduziertem PtO₂-Katalysator (nach Adams und Shriner) in 25 ml Äthanol wird die Lösung von 1 g **3** und 2 g K-Acetat in 100 ml Äthanol gefügt und unter H₂ geschüttelt. Im Verlauf von 4 Stdn. werden etwa 330 ml H₂ aufgenommen. Nach Entfernen des Katalysators engt man im Vak. zur Trockne ein und extrahiert den Rückstand mit 200 ml Benzol. Die beim Abdestillieren des Benzols zurückbleibende kristalline Masse wird bei 135°/10 mm sublimiert. Es resultieren 0,75 g (86% d. Th.) **5** in Form von derben, farblosen Prismen. Schmp. 76—78° (Lit.¹² 70—71°).

Ein Produkt mit gleichem Schmp. und identischem IR-Spektrum kann durch Hydrierung von **4** in absol. Äthanol an Pt erhalten werden.

C₁₁H₁₇NO₃. Ber. C 62,53, H 8,11, N 6,63.

Gef. C 62,48, H 7,99, N 6,77.

* Die Schmelzpunkte sind korrigiert. Wenn nicht besonders vermerkt, sind die IR-Spektren in KBr gemessen worden.

IR: 1745, 1728, 1235/cm (C=O, Ester), 1640 sh, 1630/cm (C=O, Amid). In CCl₄ ist die kurzwellige Esterbande nicht aufgespalten und liegt bei 1748/cm; Amidcarbonyl bei 1650/cm.

4. ($\pm$)-Lupinin (1-Hydroxymethyl-chinolizidin) (6)

Die Suspension von 3,5 g LiAlH₄ in 150 ml Äther wird unter gutem Rühren 6 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Danach läßt man die Lösung von 1 g **5** in 50 ml Äther im Verlauf von 2 Stdn. zutropfen und erhitzt noch weitere 10 Stdn. zum Sieden. Die gekühlte und gerührte Reaktionsmischung wird durch langsame Zugabe von 100 ml wassergesättigtem Äther und 8 ml H₂O hydrolysiert, die äther. Lösung dekantiert und der zurückbleibende Brei von Lithium- und Aluminiumhydroxid viermal mit je 100 ml Äther ausgezogen. Die vereinigten Ätherextrakte werden nach dem Trocknen mit Na₂SO₄ eingengt. Die Sublimation des zurückbleibenden Öls bei 95°/10 mm ergibt 0,68 g (85% d. Th.) derbe Kristalle vom Schmp. 54—58°. Eine Kristallisation aus Petroläther (30—60°) liefert reines ($\pm$)-Lupinin. Schmp. 58—59° (Lit. 59°^{10, 12, 14}). Das IR-Spektrum in CS₂ zeigt völlige Identität mit dem des (—)-Lupinins⁷.

Pikrat: 41 mg **6** und 55 mg Pikrinsäure löst man in 2 ml heißem Äthanol. Die nach 12 std. Stehen bei 5° ausgefallenen gelben Prismen werden aus Äthanol umkristallisiert. Schmp. 157—160° (Lit. 127°^{10, 14}, 124—125°¹²).

C₁₆H₂₂N₄O₈. Ber. C 48,24, H 5,57, N 14,06.

Gef. C 48,27, H 5,75, N 13,88.

Pikrolonat: Aus Äthanol orange Prismen. Schmp. 202—203° (Lit. 203°¹⁰, 203—204°¹²). *Winterfeld*¹¹ gibt einen Schmp. von 179° an, doch handelt es sich hierbei offenbar um ein Gemisch aus Lupinin + Epilupinin-Pikrolonat.

Methojodid: Farblose Stäbchen. Schmp. 298—300° (Zers.) (Lit. 303°¹⁰, 298—301°¹², 288—289°¹⁰).

5. 1-Methoxycarbonyl-2-chlor-chinolizinin-(4) (7)

Die Lösung von 1,1 g (0,005 Mol) **1** in 10 ml POCl₃ erhitzt man 12 Min. zum gelinden Sieden. Nach Entfernen des POCl₃ im Vak. wird der Rückstand mit Eis zersetzt, das verbleibende Öl durch Zugabe von H₂O in Lösung gebracht und nach 12stdg. Stehen bei 5° mit Na₂CO₃-Lösung alkalisch gemacht. Aus dieser Lösung gewinnt man **7** durch viermaliges Ausschütteln mit je 60 ml Benzol auf die übliche Weise. Ausb. wechselnd, von 0,05—0,12 g (4—10% d. Th.). Aus Cyclohexan schwach gelbe Stäbchen. Schmp. 143—145°.

C₁₁H₈ClNO₃. Ber. C 55,59, H 3,39, Cl 14,92.

Gef. C 55,31, H 3,39, Cl 15,01.

IR: 1700, 1245/cm (C=O, Ester), 1675/cm (C=O), 1630, 1570/cm (C=C).