

Synthese von 5,7a-Didehydroheliotridin-3-on, dem Grundkörper einer neuen Gruppe von Pyrrolizidin-Alkaloiden

Walter Klose, Klaus Nickisch und Ferdinand Bohlmann*

Institut für Organische Chemie der Technischen Universität Berlin,
Straße des 17. Juni 135, D-1000 Berlin 12

Eingegangen am 7. Dezember 1979

Ausgehend vom substituierten Pyrrol-Derivat **4c** wurde die Titelverbindung **12b** in drei Stufen in einer Gesamtausbeute von 40% synthetisiert, wobei die *Bestmann*-Reaktion mit (Triphenylphosphoranyliden)keten (**6**) benutzt wurde.

Synthesis of 5,7a-Didehydroheliotridin-3-one, the Basis Compound of a New Class of Pyrrolizidine Alkaloids

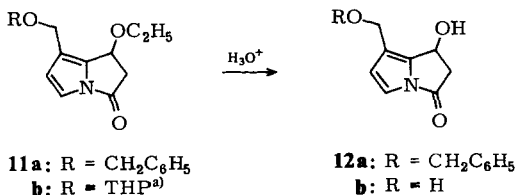
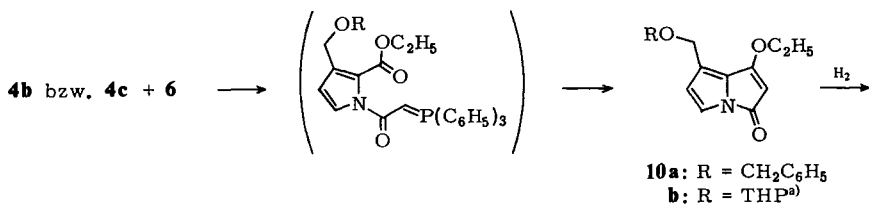
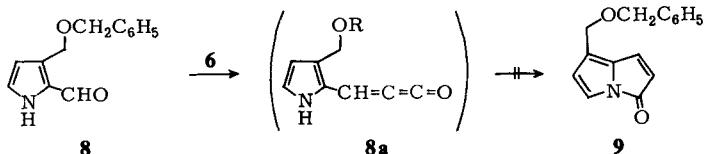
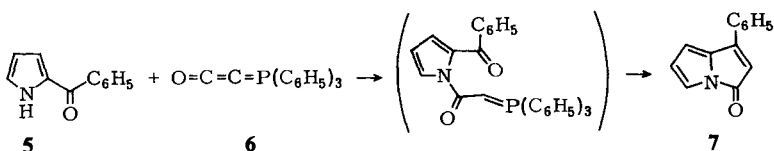
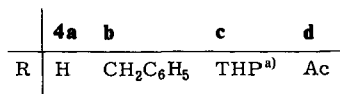
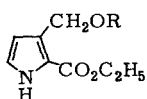
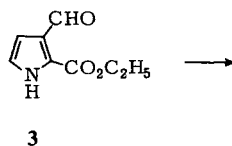
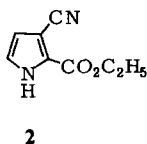
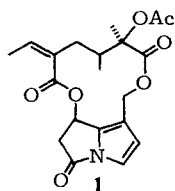
Starting with the disubstituted pyrrole derivative **4c** the title compound **12b** was synthesized in three steps in 40% overall yield using the *Bestmann* reaction with (triphenylphosphoranylidene)ketene (**6**).

In letzter Zeit haben wir mehrere neuartige Pyrrolizidin-Alkaloide vom Typ **1** isoliert, bei denen an Stelle des üblichen heterocyclischen Ringsystems das eines Dihydropyrrolizinons getreten ist¹⁾. Derartige Verbindungen sind äußerst alkalilabil, so daß anzunehmen war, daß auch der Grundkörper **12b** sehr empfindlich sein wird. Für eine Synthese der Naturstoffe war jedoch zweifellos der Aufbau von **12b**, 5,7a-Didehydroheliotridin-3-on, bzw. von Derivaten notwendig.

Kürzlich haben wir bereits über die Synthese des Dehydroheliotridins und des 3-Oxo-Derivates **12b** berichtet²⁾. Die erzielte Ausbeute bei **12b** ließ jedoch sehr zu wünschen übrig. Wir haben jetzt einen direkten Weg mit wesentlich besseren Ausbeuten erarbeitet.

Bestmann und Mitarbb.³⁾ haben das Phenylpyrrolizinon **7** ausgehend von Benzoylpyrrol **5** durch Reaktion mit dem Ylen **6** dargestellt. Es wurde daher versucht, analog den Aldehyd **8**²⁾ mit **6** in das Pyrrolizinon **9** zu überführen. Trotz mannigfaltiger Variation der Versuchsbedingungen konnte jedoch **9** nicht erhalten werden. Wahrscheinlich reagiert in diesem Fall **6** primär mit der reaktiven Aldehydgruppe, während **5** wahrscheinlich zuerst mit der NH-Gruppe reagiert (s. Schema). Es war daher denkbar, daß 2-Pyrrolcarbonsäureester mit seiner weniger reaktionsfähigen Carbonylgruppe mit **6** in der gewünschten Weise reagiert.

Wir haben daher ausgehend von dem relativ gut zugänglichen Cyanpyrrol **2**⁴⁾ durch Reaktion mit Diisobutylaluminiumhydrid den Aldehyd **3** dargestellt, der mit Boranat den Alkohol **4a** liefert. Weder **4a** noch das entsprechende Acetat **4d** geben jedoch mit **6** die gewünschten Pyrrolizinone. Offenbar muß die OH-Gruppe durch Veretherung geschützt werden. Den Benzylether **4b** erhält man protonenkatalysiert aus **4a**, während



^{a)}THP = Tetrahydro-2-pyranyl

der Alkohol mit Dihydropyran das Tetrahydropyranyl-Derivat **4c**⁵⁾ liefert. Beide Derivate, **4b** und **c**, geben mit **6** in siedendem Xylol in guter Ausbeute die entsprechenden Pyrrolizinone **10a** bzw. **b**. Die partielle katalytische Hydrierung liefert die Ether **11a** bzw. **b**. **11a** lässt sich durch Erwärmen mit verd. Säure selektiv zu **12a** spalten. Hydrogenolyse von **12a** führt zur reduktiven Spaltung des Acylpyrrols. Weiteres Erwärmen

führt in guter Ausbeute zu **12b**, das direkt durch saure Hydrolyse auch aus **11b** erhalten wird, so daß insgesamt der Weg über den Tetrahydropyranylether **4c** günstiger ist. Damit ist der Grundkörper der Naturstoffe vom Typ **1** ausgehend von **4c** in drei Stufen in einer Gesamtausbeute von 40% wesentlich besser zugänglich geworden als bei unserer ersten Synthese²⁾, bei der ausgehend von **4b** die Ausbeute nur ca. 3% beträgt. Die Darstellung der Naturstoffe vom Typ **1** erscheint somit durchführbar, obwohl noch erhebliche Probleme beim Aufbau der Lactone bestehen.

Dem *ERP-Sondervermögen* danken wir für die Förderung dieser Arbeit, W. K. und K. N. dem *Fonds der Chemischen Industrie/Frankfurt* für ein Promotionsstipendium.

Experimenteller Teil

IR: Beckman IR 9. – ¹H-NMR: Varian XL 100 bzw. Bruker WH 270, TMS als innerer Standard. – Säulenchromatographie (SC): SiO₂ Akt.-St. II. – DC: SiO₂ GF 254.

5,7a-Didehydroheliotridin-3-on (**12b**)

4.3 g (26.2 mmol) 3-Cyan-2-pyrrolcarbonsäure-ethylester (**2**)⁴⁾ in 150 ml absol. Toluol wurden bei –20°C unter Stickstoffatmosphäre und Rühren innerhalb 1 h mit 53 ml 1 M Diisobutylaluminiumhydrid-Lösung versetzt. Nach Zersetzung mit 200 ml 10proz. wäßriger Citronensäurelösung wurde mit Ether und Methylenchlorid ausgeschüttelt. Der Rückstand der organischen Phase gab aus Essigester/Petrolether (1:2) 3.07 g (70%) 3-Formyl-2-pyrrolcarbonsäure-ethylester (**3**), Schmp. 97–98°C. – IR (CHCl₃): NH 3420, CO₂R 1710, CHO 1680 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): s δ = 10.50 (1); dd 6.90 (1) (*J* = 3 und 3 Hz); dd 6.80 (1) (*J* = 3 und 3); q 4.42 (2) (*J* = 7); t 1.37 (3) (*J* = 7).

C₈H₉NO₃ (167.2) Ber. C 57.48 H 5.43 N 8.38 Gef. C 57.41 H 5.44 N 8.30

Die Lösung von 2.4 g (14.4 mmol) **3** in 75 ml absol. Ethanol wurde mit 2.0 g (53 mmol) Natriumborhydrid und 0.3 g Natriumhydrogencarbonat versetzt und 2 h zum Sieden erhitzt. Nach Eindampfen i. Vak. nahm man in Wasser auf, säuerte mit verd. Salzsäure an und extrahierte mit Methylenchlorid. Der Eindampfrückstand gab nach SC (Ether) 1.82 g (75%) 3-Hydroxymethyl-2-pyrrolcarbonsäure-ethylester (**4a**), Schmp. 79°C. – IR (CHCl₃): OH 3700, NH 3470, CO₂R 1695 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): dd δ = 6.80 (1) (*J* = 3 und 3 Hz); dd 6.23 (1) (*J* = 3 und 3); s (br) 4.75 (2); q 4.30 (2) (*J* = 7); t 1.32 (3) (*J* = 3).

C₈H₁₁NO₃ (169.2) Ber. C 56.79 H 6.55 N 8.28 Gef. C 56.59 H 6.61 N 8.12

Die Lösung von 500 mg (3.0 mmol) **4a** in 7.0 g Benzylalkohol rührte man 3 h bei 50°C mit 50 mg *p*-Toluolsulfonsäure. Nach Zugabe von Methylenchlorid wurde neutralgewaschen, getrocknet, eingengt und der überschüssige Benzylalkohol durch Kugelrohrdestillation bei 0.1 Torr (Luftbadtemperatur maximal 100°C) abdestilliert. Der verbleibende Rückstand wurde durch SC (Ether/Petrolether 1:1) gereinigt. Man erhielt 498 mg (65%) 3-Benzoyloxymethyl-2-pyrrolcarbonsäure-ethylester (**4b**), farbloses Öl. – IR (CHCl₃): NH 3450, CO₂R 1695 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): s (br) δ = 7.34 (5); dd 6.83 (1) (*J* = 3 und 3 Hz); dd 6.39 (1) (*J* = 3 und 3); s 4.80 (2); s 4.60 (2); q 4.27 (2) (*J* = 7); t 1.30 (3) (*J* = 7).

C₁₅H₁₇NO₃ (259.3) Ber. C 69.48 H 6.61 N 5.40 Gef. C 69.52 H 6.70 N 5.37

0.68 g (4.0 mmol) **4a** in 10 ml Methylenchlorid versetzte man mit 0.67 g (8.0 mmol) 3,4-Dihydro-2*H*-pyran und 0.1 g Pyridinium-*p*-toluolsulfonat⁵⁾ und rührte 18 h bei Raumtemp. Nach Waschen mit Wasser wurden ohne weitere Reinigung 1.0 g (98%) 3-(Tetrahydro-2-pyranyloxymethyl)-2-pyrrolcarbonsäure-ethylester (**4c**) als farbloses Öl erhalten. – IR (CHCl₃): NH 3460, CO₂R 1710 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): dd δ = 6.86 (1) (*J* = 3 und 3 Hz); dd 6.40 (1) (*J* = 3 und

3); d 4.97 (1) ($J = 13$); d 4.79 (1) ($J = 13$); s (br) 4.78 (1); q 4.30 (2) ($J = 7$); m 3.95 (1); m 3.60 (1); m 1.80–1.55 (6); t 1.35 (3) ($J = 7$).

Die Lösung von 1.14 g (6.75 mmol) **4a** in 10 ml absol. Essigsäure wurde 6 h bei 65 °C gerührt. Nach Eindampfen i. Vak. gab der Rückstand nach SC (Ether/Petrolether 1:1) 0.22 g (16%) 3-Acetoxymethyl-2-pyrrolcarbonsäure-ethylester (**4d**), farbloses Öl. – IR (CHCl₃): NH 3450, OAc 1640, CO₂R 1705 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): dd δ = 6.90 (1) ($J = 3$ und 3 Hz); dd 6.32 (1) ($J = 3$ und 3); s 5.37 (2); q 4.32 (2) ($J = 7$); s 2.10 (3); t 1.35 (3) ($J = 7$).

C₁₀H₁₃NO₄ (211.2) Ber. C 56.86 H 6.20 N 6.63 Gef. C 56.90 H 6.10 N 6.59

Man rührte die Lösung von 284 mg (1.1 mmol) **4b** und 530 mg (1.7 mmol) (Triphenylphosphoranyliden)keten (**6**) in 5 ml absol. Xylol unter N₂ 48 h bei 135 °C. Nach Eindampfen i. Vak. wurde der Rückstand mit Ether/Petrolether (7:3) chromatographiert. Man erhielt 217 mg (70%) 7-Benzyloxymethyl-1-ethoxy-3-H-pyrrolizin-3-on (**10a**) als gelb gefärbtes Öl. – IR (CHCl₃): >N–C=O 1740 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): s (br) δ = 7.35 (5); d 6.96 (1) ($J = 3$ Hz); d 6.14 (1) ($J = 3$); s 4.73 (1); s 4.58 (2); s 4.44 (2); q 4.11 (2) ($J = 7$); t 1.30 (3) ($J = 7$).

C₁₇H₁₇NO₃ (283.3) Ber. C 72.02 H 6.05 N 4.94 Gef. C 71.80 H 5.98 N 4.88

1.19 g (4.7 mmol) **4c** und 2.19 g (7.26 mmol) **6** wurden wie bei **10a** umgesetzt. Man erhielt 0.98 g (75%) 1-Ethoxy-7-(tetrahydro-2-pyranyloxy)-3-H-pyrrolizin-3-on (**10b**), gelb gefärbtes Öl. – IR (CHCl₃): >N–C=O 1735 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): d δ = 6.93 (1) ($J = 3$ Hz); d 6.10 (1) ($J = 3$); s (br) 4.72 (1); s 4.70 (1); d 4.62 (1) ($J = 13$); d 4.39 (1) ($J = 13$); q 4.13 (2) ($J = 7$); m 3.92 (1); m 3.55 (1); m 1.80–1.55 (6); t 1.45 (3) ($J = 7$).

35 mg (0.12 mmol) **10a** in 30 ml THF wurden unter Zusatz von 10 mg Palladium (10 proz.) auf Bariumsulfat bis zum Verschwinden der Gelbfärbung hydriert. Man erhielt 31 mg (90%) 7-Benzyloxymethyl-1-ethoxy-1,2-dihydro-3-H-pyrrolizin-3-on (**11a**) als farbloses Öl. – IR (CHCl₃): >N–C=O 1750 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): s (br) δ = 7.35 (5); d 7.05 (1) ($J = 3$ Hz); d 6.51 (1) ($J = 3$); dd 4.97 (1) ($J = 7$ und 2); s 4.57 (2); d 4.53 (1) ($J = 12$); d 4.44 (1) ($J = 12$); q 3.52 (2) ($J = 7$); dd 3.28 (1) ($J = 18$ und 7); dd 2.94 (1) ($J = 18$ und 2); t 1.18 (3) ($J = 7$).

C₁₇H₁₉NO₃ (285.4) Ber. C 71.56 H 6.71 N 4.91 Gef. C 71.61 H 6.77 N 4.90

448 mg (1.60 mmol) **10b** wurden wie bei **11a** hydriert. Man erhielt 408 mg (90%) 1-Ethoxy-1,2-dihydro-7-(tetrahydro-2-pyranyloxy)-3-H-pyrrolizin-3-on (**11b**), farbloses Öl. – IR (CHCl₃): >N–C=O 1755 cm⁻¹. ¹H-NMR des erhaltenen Diastereomerenmischens (CDCl₃): d δ = 7.06 (0.5) ($J = 3$ Hz); d 7.04 (0.5) ($J = 3$); d 6.52 (1) ($J = 3$); dd 5.03 (1) ($J = 7$ und 2); d 4.73 (0.5) ($J = 12$); m 4.71 (1); d 4.67 (0.5) ($J = 12$); d 4.48 (0.5) ($J = 12$); d 4.41 (0.5) ($J = 12$); m 3.92 (1); m 3.57 (3); dd 3.29 (1) ($J = 18$ und 7); d (br) 2.96 (1) ($J = 18$); m 1.90–1.55 (6); t 1.25 (1 1/2) ($J = 7$); t 1.23 (1 1/2) ($J = 7$).

Die Lösung von 27 mg (0.09 mmol) **11a** in 4 ml THF/Wasser (1:3) wurde mit 10 mg *p*-Toluolsulfonsäure versetzt und 18 h bei 65 °C gerührt. Anschließend versetzte man mit gesättigter Hydrogencarbonatlösung, nahm in Methylenchlorid auf und reinigte durch präparative DC (Ether/Petrolether 7:3). Man erhielt 17 mg (76%) 7-Benzyloxymethyl-1,2-dihydro-1-hydroxy-3-H-pyrrolizin-3-on (**12a**), farbloses Öl. – IR (CHCl₃): OH 3440, >N–C=O 1755 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): s (br) δ = 7.37 (5); d 7.00 (1) ($J = 3$ Hz); d 6.32 (1) ($J = 3$); dd 5.28 (1) ($J = 7$ und 2); s 4.67 (2); d 4.65 (1) ($J = 12$); d 4.54 (1) ($J = 12$); dd 3.33 (1) ($J = 18$ und 7); dd 2.94 (1) ($J = 18 + 2$).

C₁₅H₁₅NO₃ (257.3) Ber. C 70.02 H 5.88 N 5.44 Gef. C 70.15 H 5.78 N 5.34

408 mg (1.48 mmol) **11b** wurden wie bei **12a** gespalten. Die Extraktion erfolgte jedoch mit Hilfe eines Flüssig-Flüssig-Extraktors. Man erhielt nach DC 148 mg (60%) **12b** als farbloses Öl. – IR (CHCl₃): OH 3440, >N–C=O 1755 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): d δ = 7.02 (1) (*J* = 3 Hz); 6.34 (1) (*J* = 3); dd 5.36 (1) (*J* = 7 und 25); d 4.84 (1) (*J* = 12.5); d 4.72 (1) (*J* = 12.5); dd 3.37 (1) (*J* = 18 und 7); d 2.98 (1) (*J* = 18 und 2.5).

C₈H₉NO₃ (167.2) Ber. C 57.47 H 5.43 N 8.38 Gef. C 57.23 H 5.64 N 8.20

Literatur

- ¹⁾ F. Bohlmann, C. Zdero und G. Snatzke, Chem. Ber. **111**, 3009 (1978); dort weitere Lit.
- ²⁾ F. Bohlmann, W. Klose und K. Nickisch, Tetrahedron Lett. **1979**, 3699.
- ³⁾ H. J. Bestmann, G. Schmid und D. Sandmaier, Angew. Chem. **88**, 92 (1976); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **15**, 115 (1976).
- ⁴⁾ R. Huisgen und E. Laschtuvka, Chem. Ber. **93**, 65 (1960).
- ⁵⁾ N. Miyashita, A. Yoshikoshi und P. A. Grieco, J. Org. Chem. **42**, 3772 (1977).

[411/79]