

137. Über Pyrrolizidinchemie

4. Mitteilung [1]¹⁾

Hydrierte Derivate des 2,5-Dioxo-3-phenyl-2,3-dihydro-5H-pyrrolo[2,1-a] isoindol-1-carbonsäure-äthylesters

von **M. Viscontini** und **H. A. Pfenninger**²⁾

(15. V. 64)

In der vorhergehenden Mitteilung [1] haben wir über einige Reduktionsversuche mit dem Pyrrolo-isoindol Ia \leftrightarrow Ib berichtet. Je nach Bedingungen (NaBH_4 in Tetrahydrofuran, Pyridin, Äthanol; katalytische Hydrierung, usw.) konnten das gesättigte Keton II (bzw. dessen Enolat III), das Diol XX, der ungesättigte Alkohol IV oder verschiedene stereoisomere gesättigte Alkohole der allgemeinen Formel V isoliert werden.

In dieser Mitteilung beschreiben wir diejenigen Reduktionsprodukte von I und ihre Derivate, die in der 3. Mitteilung nicht erwähnt bzw. beschrieben wurden.

Führt man die NaBH_4 -Reduktion von I in einem unpolaren Lösungsmittel durch, so ändern sich Reduktionsprodukte und Ausbeuten beträchtlich. In Methylenchlorid als Lösungsmittel verschwinden das gesättigte Keton II und der Dialkohol XX vollkommen und die Ausbeute an ungesättigtem Alkohol IV und Tetrahydroalkohol VIII nimmt entsprechend zu. Die Methode erlaubt, den ungesättigten Alkohol IV in grosser Menge zu erhalten und ihn durch Chromatographie rein zu isolieren.

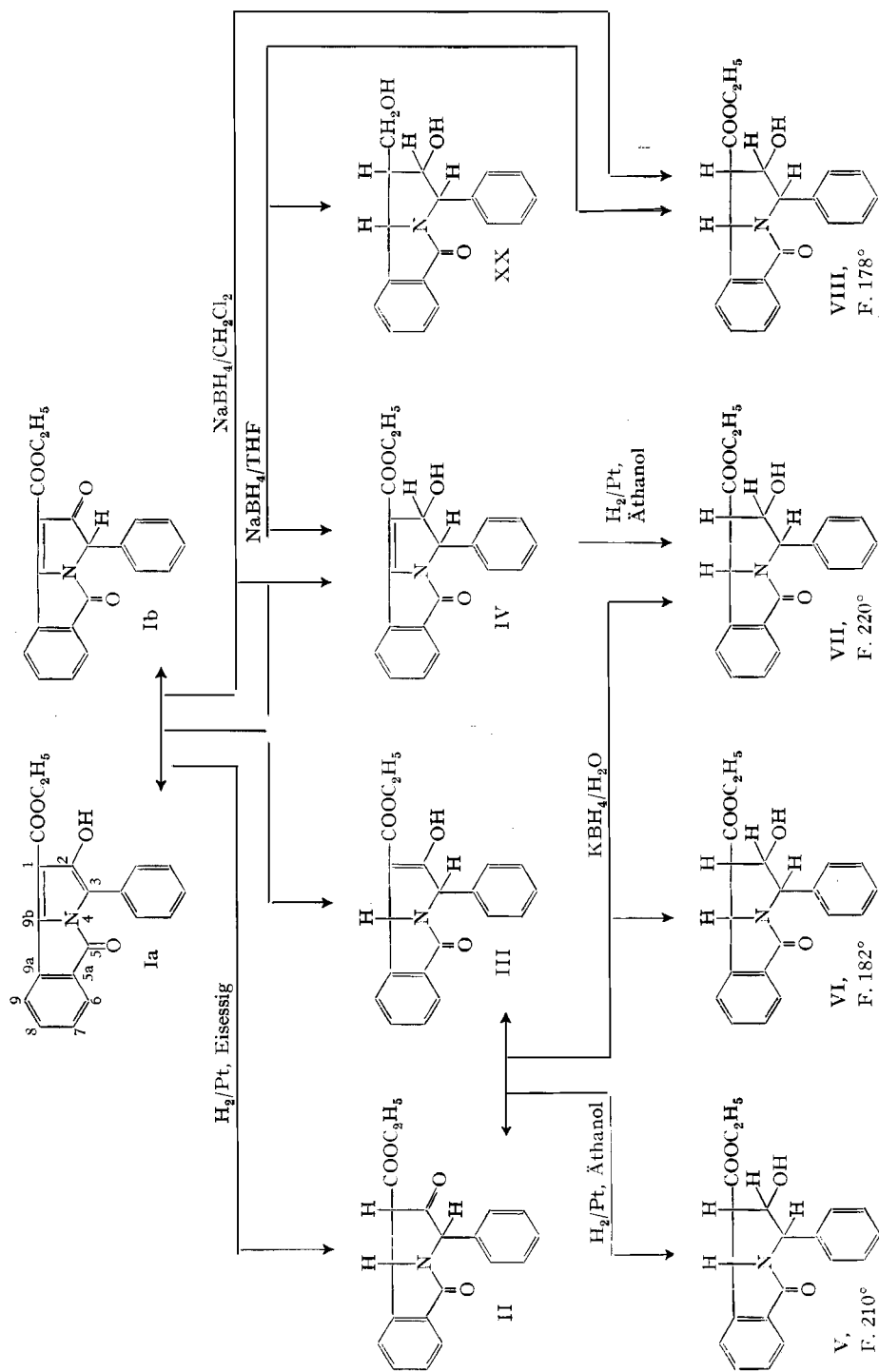
Im weiteren Verlauf unserer Reduktionsreaktionen erhielten wir bei der Behandlung einer wässrigen Lösung des Enolates III mit NaBH_4 , oder noch besser mit KBH_4 , ein Gemisch von zwei Tetrahydroalkoholen VI und VII. Die beiden Substanzen weisen einen beträchtlichen Schmelzpunktsunterschied auf (182° bzw. 220°) und lassen sich auf acetyliertem Papier chromatographisch voneinander trennen. Die quantitative Trennung erfolgt an einer Aluminiumoxidsäule; der Alkohol VII kann auch durch katalytische Reduktion des ungesättigten Alkohols IV gewonnen werden. Das freie Keton II lässt sich ebenfalls katalytisch hydrieren und liefert den neuen tetrahydrierten Alkohol V mit dem Schmelzpunkt 210° .

Um den stereochemischen Vergleich der vier Isomeren V, VI, VII, VIII zu erleichtern wurde versucht, die OH-Gruppe am C-2 herauszureduzieren, um aus der Molekel ein Asymmetriezentrum zu eliminieren. Doch stösst man dabei auf unerwartete Schwierigkeiten. In Betracht kommt einzig der Ersatz der OH-Gruppe durch Chlor mit nachfolgender Hydrogenolyse der entstandenen Chloride. Die OH-Gruppe lässt sich aber nur in den drei Isomeren V, VII und VIII durch Chlor ersetzen, und dies nur unter ziemlich drastischen Bedingungen mit PCl_5 . Die Ausbeuten an den entsprechenden Chloriden IX, X und XI sind dementsprechend schlecht; es tritt immer starke Verharzung ein. Die Hydrogenolyse der drei Chloride führt nur bei IX und XI

¹⁾ Die Zahlen in eckigen Klammern verweisen auf das Literaturverzeichnis, S. 1246.

²⁾ Gegenwärtige Adresse: c/o GEIGY, CHEM. CORP., Ardsley (N. Y.), U.S.A.

Schema 1



zum Erfolg: Mit Zinkstaub in Eisessig/HBr reduziert, liefern sie die entsprechenden Desoxy-pyrrolo-isoindole XII und XIII. Beide Produkte sind voneinander verschieden; die Konfigurationen am C-1 oder C-3 oder an beiden C-Atomen sind deswegen verschieden, wie die NMR.-Spektren-Analyse es bestätigt³⁾.

Alle Versuche, die Estergruppierung am C-1 zu eliminieren, misslingen. Es ist sehr schwierig, den Ester überhaupt zur Reaktion zu bringen, oder einfach zu verseifen. Infolgedessen war es auch nicht möglich, die Asymmetrie am C-1 verschwinden zu lassen.

Für richtige NMR.-Spektrum-Interpretation der Stereochemie der Tetrahydroalkohole benötigten wir Acylderivate derselben. Drei Mesylate (XIV, XV, XVI) und zwei Acetate (XVIII, XIX) konnten hergestellt werden. Der Tetrahydroalkohol VI liefert beim Behandeln mit Mesylchlorid ein Produkt XVII, das eine Molekel Wasser verloren hat. Die Lage der entstehenden (C-1)-(C-2)- oder (C-2)-(C-3)-Doppelbindung bleibt noch unbestimmt.

Die Mikroanalysen verdanken wir Herrn H. FROHOFER (Org.-chemisches Institut der Universität Zürich), die UV.- und IR.-Spektren ebenfalls Herrn FROHOFER sowie den Herren Dres E. GIROD und R. W. SCHMID (J. R. GEIGY A.G.). Wir danken der Firma J. R. GEIGY A.G., Basel, für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil⁴⁾

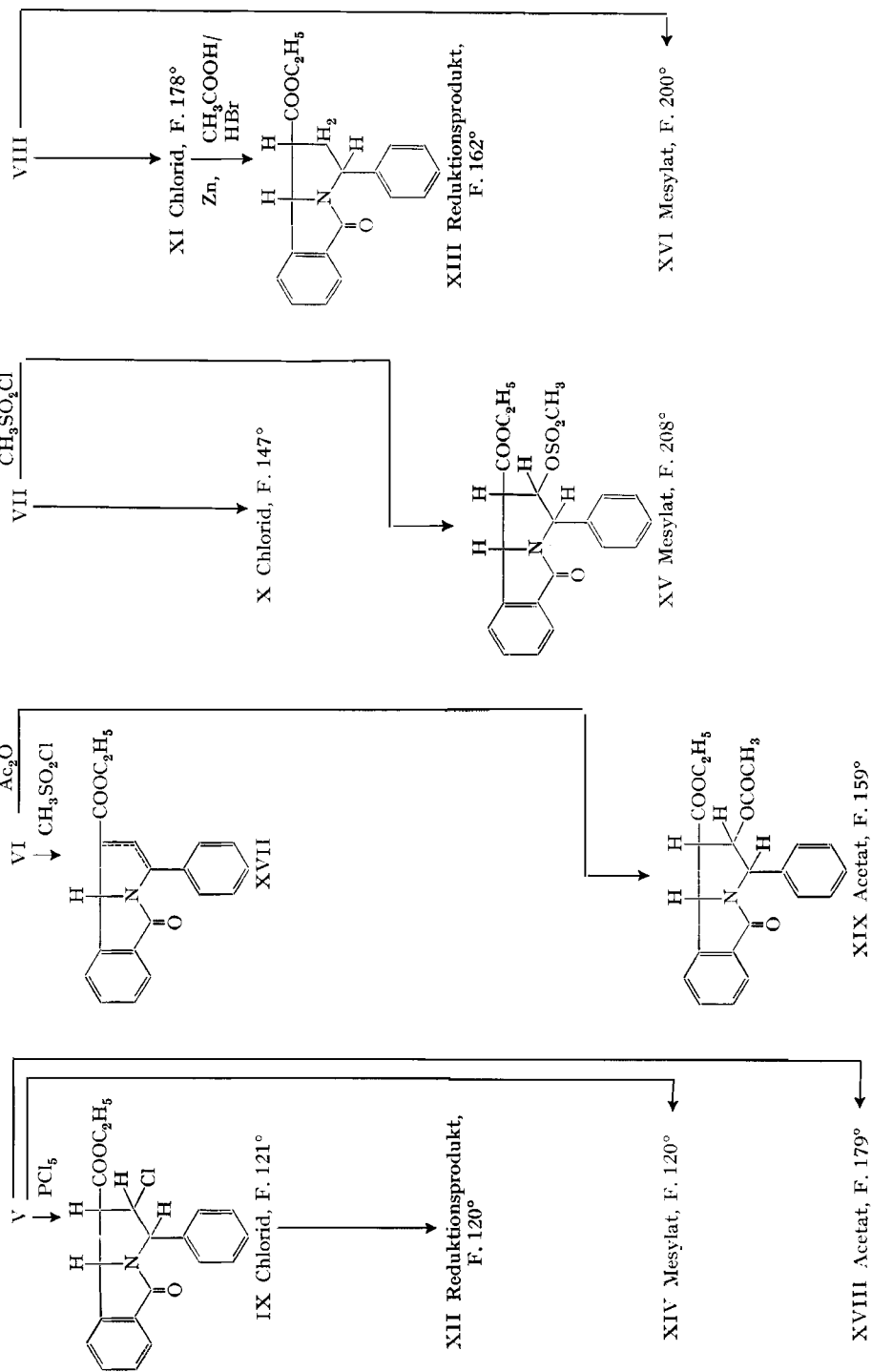
NaBH₄-Reduktion von 2-Hydroxy-3-phenyl-5-oxo-5H-pyrrolo[2,1-a]isoindol-1-carbonsäure-äthylester (Ia) in Methylenchlorid. – Zu einer Suspension von 33,3 g Enol Ia in 300 ml Methylenchlorid wird bei 0–5° unter Rühren so lange eine 10-proz. Lösung von NaBH₄ in 90-proz. tÄhanol langsam getropft, bis das Reaktionsgemisch dunkelgelb wird. Darauf lässt man 2 Std. bei 0° stehen, wäscht die Methylenchloridlösung mit Wasser, trocknet sie und engt sie im Vakuum ein. Den Rückstand kristallisiert man aus Äthanol/Äther um und erhält insgesamt 20 g Gemisch von Dihydroalkohol IV und Tetrahydroalkohol VIII. – Ein gleiches Gemisch befindet sich in den Mutterlaugen dieser NaBH₄-Reduktion in Tetrahydrofuran nach der Trennung des ausgefallenen Na-Enolates III [1].

Trennung des Gemisches von Dihydroalkohol IV und Tetrahydroalkohol VIII durch Säulen-Chromatographie an acetylierter Cellulose: 500 g Papierpulver (WHATMAN No. 1) werden unter Umschwenken portionenweise in einen 3-l-Rundkolben gegeben, in dem sich eine Lösung von 350 ml Acetanhydrid und 1,5 ml konz. Schwefelsäure in 1150 ml Benzol befindet. Unter Feuchtigkeitsausschluss wird das Ganze 6 Std. unter Rückfluss auf 70° erhitzt. Man lässt über Nacht stehen und nutsch dann so viel wie möglich von der Flüssigkeit ab. Das rohe Papierpulver wird in einem Stutzen so lange mit fließendem Wasser gewaschen, bis es vollkommen neutral reagiert (Dauer 2–3 Std.). Danach wird wiederum abgenutscht, mit Wasser gewaschen, bei 70° getrocknet und dann gesiebt. Das so erhaltene Papier ist zu ca. 30% acetyliert. Eine Säule aus 1400 g dieses Papiere (Durchmesser 6,4 cm, Höhe 81 cm) wird mit Dioxan/Essigester/Wasser (4,5:2:4,5) klimatisiert (Durchsatz: 30 ml/Std.), dann werden 2 g Gemisch IV+VIII, gelöst in 100 ml Lösungsmittel aufgetragen. Es wurden Fraktionen von je 20 ml aufgefangen. Der Dihydroalkohol IV, der langsamer als der Tetrahydroalkohol VIII wandert, kann durch seine intensive, blaue Fluoreszenz direkt auf der Säule erkannt werden. Sobald die fluoreszierende Zone aus der Säule eluiert ist, wird die Chromatographie unterbrochen. Die Dihydroalkohol-haltigen Fraktionen liest man mit Hilfe einer UV.-Lampe aus, während die Tetrahydroalkohol-haltigen Fraktionen durch Papierchromatographie einer Probe auf acetyliertem Papier ausgesucht werden müssen (siehe unten).

³⁾ Siehe die nachfolgende 5. Mitteilung, Helv. 47, 1247 (1964).

⁴⁾ IR- und UV.-Spektren der beschriebenen Produkte stehen im Einklang mit den vorgeschlagenen Strukturen und sind in der Dissertation von Herrn Dr. H. A. PFENNINGER, Universität Zürich, 1960, wiedergegeben.

Schema 2



Zur Aufarbeitung engt man die zusammengehörigen Fraktionen im Vakuum ein, nimmt den Rückstand in kochendem Methyläthylketon auf und filtriert die trübe Lösung durch eine dünne Schicht von «Hyflo». Das Elutionsmittel löst immer etwas acetyliertes Papier aus der Säule heraus, welches aber durch obigen Prozess aus den Fraktionen entfernt werden kann. Man engt die Methyläthylketon-Lösungen im Vakuum ein und kristallisiert den Alkohol IV aus Essigester und den Alkohol VIII aus Aceton um. Der *Dihydroalkohol IV* kristallisiert in feinen, lichtempfindlichen Nadeln vom Smp. 175°, während der *Tetrahydroalkohol VIII* derbe, farblose Kristalle vom Smp. 178°–179° bildet [1].

Dihydroalkohol = 2-Hydroxy-3-phenyl-5-oxo-2,3-dihydro-5H-pyrrolo[2,1-a]isoindol-1-carbonsäure-äthylester (IV):

$C_{20}H_{17}O_4N$ (335,35) Ber. C 71,63 H 5,11 N 4,18% Gef. C 71,50 H 5,18 N 4,10%

Tetrahydroalkohol VII = 2-Hydroxy-3-phenyl-5-oxo-9b,1,2,3-tetrahydro-5H-pyrrolo[2,1-a]isoindol-1-carbonsäure-äthylester 25,2 mg Dihydroalkohol IV werden mit 9,9 mg Platinoxid in 5 ml Äthanol bei 25° und normalem Druck hydriert. Nach Aufnahme von 1 Mol. Wasserstoff, was nach 1 Std. geschehen ist, wird die Reaktion unterbrochen, die Lösung abfiltriert und eingeengt. Aus Essigester umkristallisiert bildet der Alkohol VII weisse Nadeln vom Smp. 220°. Ausbeute 22 mg (88% der Theorie).

$C_{20}H_{19}O_4N$ (337,36) Ber. C 71,20 H 5,68 N 4,15% Gef. C 71,45 H 5,73 N 4,16%

Katalytische Reduktion des Gemisches von IV und VIII aus NaBH₄-Reduktion von Pyrroloisoindol I. 14,8 g Gemisch von IV und VIII werden mit 700 mg Platinoxid in 300 ml Äthanol unter normalen Bedingungen bis zur Beendigung der H₂-Aufnahme behandelt. Darauf wird abfiltriert, eingedampft und das Isomergemisch VII + VIII an Aluminiumoxid chromatographiert.

Trennung des Gemisches der Tetrahydroalkohole VII + VIII. Pro Gramm Isomergemisch werden 30 g Al₂O₃ (standardisiert nach BROCKMANN) mit CH₂Cl₂ in die Säule eingeschlämmt und mit demselben Lösungsmittel gewaschen. – 15,3 g Gemisch werden in 550 ml CH₂Cl₂ gelöst und auf einer Säule aus 459 g Al₂O₃ (4,5 cm Durchmesser, 34 cm Höhe) aufgetragen. Die erste Fraktion wird von dem Moment an aufgefangen, in dem die Substanz aufgetragen wird. Volumen der Fraktionen: 550 ml.

| Eluierungsmittel | Fraktion Nr. | eluierte Substanz in g | Produkt | Smp. °C |
|--------------------|--------------|---------------------------|---------|---------|
| Methylenchlorid | 1 | 0,5 | — | — |
| | 2 | 2,1 | VII | 220° |
| | 3 | 2,3 | VII | 220° |
| Äthanol (95-proz.) | 4 | 2,5 | VIII | 178° |
| | 5 | 6,1 | VIII | 178° |
| | usw. } | | | |

KBH₄-Reduktion des Na-Enolates III (=2-Hydroxy-3-phenyl-5-oxo-9b,3-dihydro-5H-pyrrolo[2,1-a]isoindol-1-carbonsäure-äthylester) in Wasser. 17,8 g Na-Enolat III werden in 400 ml Wasser aufgeschlämmt und unter Rühren bei 0–5° tropfenweise mit einer Lösung von 2 g KBH₄ in 50 ml Wasser versetzt. Dann wird 2–3 Std. bei Zimmertemperatur weitergerührt. Nach Zugabe von 200 ml Essigester zum Reaktionsgemisch wird unter kräftigem Rühren auf 70° erwärmt, danach werden die beiden Phasen getrennt und die wässrige Schicht noch zweimal mit Essigester ausgezogen. Die Auszüge werden vereinigt, getrocknet, eingedampft und der Rückstand aus Essigester umkristallisiert. Ausbeute: 8,5 g (51%) Gemisch der *Tetrahydroalkohole VI + VII*.

Trennung des Gemisches von VI und VII. Das Gemisch wird an einer Al₂O₃-Säule aufgetrennt. Adsorbens: 69 g Al₂O₃; Durchmesser der Säule: 2 cm, Höhe: 15 cm; Volumen der Fraktionen: 90 ml. – 2,3 g Gemisch werden in 45 ml CH₂Cl₂ gelöst und aufgetragen.

Papierchromatographie. Der papierchromatographische Nachweis der Pyrrolo[2,1-a]isoindol-Derivate lässt sich auf leicht acetyliertem Papier (SCHLEICHER & SCHÜLL 2045 b, acetyliert) durchführen, Lösungsmittel: Dioxan/Essigester/Wasser (4,5:2:4,5). Die Identifizierung der Sub-

| Eluierungsmittel | Fraktion Nr. | eluierte Substanz in g | Produkt | Smp. °C |
|---------------------|--------------|---------------------------|---------|---------|
| Methylenchlorid | 1 | — | | |
| | 2 | 0,7 | VII | 220° |
| | 3 | 0,1 | VII | 220° |
| | 4 | — | | |
| Äthanol/Äther (1:1) | 5 | 1,3 | VI | 182° |
| | usw. } | | | |

stanzen erfolgt unter dem Licht einer «Mineral-light»-Lampe. Die Produkte erscheinen als dunkle Flecke auf schwach bläulich fluoreszierendem Grund, während der Dihydroalkohol IV intensiv hellblau fluoresziert. – Da die Papierqualität und dadurch auch die Rf-Werte ziemlichen Schwankungen unterworfen sind, geben wir die relativen Werte an, die sich auf den Alkohol IV beziehen (R_{IV}):

| Substanzen | IV | II | V | VI | VII | VIII |
|-----------------|------|------|------|------|------|------|
| R _{IV} | 1,00 | 1,10 | 1,45 | 1,29 | 1,14 | 1,50 |

Chlorid IX des Tetrahydroalkohols V = 2-Chlor-3-phenyl-5-oxo-9b,1,2,3-tetrahydro-5H-pyrrolo[2,1-a]isoindol-1-carbonsäure-äthylester. Zu einer Aufschlammung von 337 mg Tetrahydroalkohol V in 50 ml Brenzol gibt man unter Feuchtigkeitsausschluss und Rühren eine Lösung von 230 mg PCl₅ in 1,5 ml Pyridin und 15 ml Benzol. Nach 2-stdg. Rühren bei Zimmertemperatur wird das Reaktionsgemisch im Vakuum eingedampft, der Rückstand zwischen Essigester und NaHCO₃-Lösung verteilt und die organische Phase mit Wasser gewaschen und getrocknet. Der nach dem Eindampfen bleibende Rückstand wird aus Methanol umkristallisiert: 35 mg weisse Kristalle, Smp. 121°; Ausbeute 10% der Theorie.

C₂₀H₁₈O₃NCl (355,83) Ber. C 67,51 H 5,10 Cl 9,93% Gef. C 67,77 H 5,32 Cl 10,10%

Chlorid X des Tetrahydroalkohols VII. Die Lösung von 337 mg Tetrahydroalkohol VII in 2 ml Pyridin wird bei Zimmertemperatur mit einer Lösung von 340 mg PCl₅ in 2 ml Pyridin versetzt und unter Feuchtigkeitsausschluss bei 5° über Nacht stehengelassen. Darauf wird im Vakuum bei 40° das überschüssige Pyridin abgedampft und das Reaktionsgemisch zwischen Essigester und NaHCO₃-Lösung verteilt. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, getrocknet, eingengt und das anfallende Produkt aus Essigester umkristallisiert: 40 mg (11%) weisse Kristalle, Smp. 147°.

C₂₀H₁₈O₃NCl (355,83) Ber. C 67,51 H 5,10 Cl 9,93% Gef. C 67,67 H 5,30 Cl 9,93%

Chlorid XI des Tetrahydroalkohols VIII. Ein Gemisch aus 337 mg Tetrahydroalkohol VIII und 208 mg PCl₅ wird unter Feuchtigkeitsausschluss auf dem Wasserbad vorsichtig bis zum Aufhören der HCl-Entwicklung erhitzt. Das Gemisch wird zwischen Essigester und NaHCO₃-Lösung verteilt, die organische Phase mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingengt, und aus Essigester umkristallisiert: 90 mg (25%) weisse Nadeln, Smp. 178°.

C₂₀H₁₈O₃NCl (355,83) Ber. C 67,51 H 5,10 Cl 9,93% Gef. C 67,76 H 5,31 Cl 10,02%

Hydrogenolyse des Chlorids IX. Die Lösung von 33 mg Chlorid IX in 3 ml Eisessig wird mit 1 ml bei 0° mit HBr gesättigtem Eisessig und 1 g Zinkstaub versetzt und unter Rückfluss 1 Std. unter Feuchtigkeitsausschluss gekocht. Dann wird filtriert und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird zwischen Essigester und 2N Schwefelsäure verteilt und die organische Phase mit NaHCO₃-Lösung neutral gewaschen, getrocknet und eingengt. Aus Essigester erhält man 25 mg (78%) 3-Phenyl-5-oxo-9b,1,2,3-tetrahydro-5H-pyrrolo[2,1-a]isoindol-1-carbonsäure-äthylester (XII) in weissen Kristallen, Smp. 120°.

C₂₀H₁₉O₃N (321,36) Ber. C 74,74 H 5,96 N 4,36% Gef. C 74,61 H 5,99 N 4,21%

Hydrogenolyse des Chlorids XI. Wie oben beschrieben mit 33 mg Chlorid durchgeführt, ergibt die Hydrogenolyse 20 mg (62%) XIII in weissen Kristallen, Smp. 162°.

C₂₀H₁₉O₃N (321,36) Ber. C 74,74 H 5,96 N 4,36% Gef. C 74,81 H 6,13 N 4,56%

Mesylat XIV des Tetrahydroalkohols V = 2-Mesyloxy-3-phenyl-5-oxo-9b,1,2,3-tetrahydro-5H-pyrrolo[2,1-a]isoindol-1-carbonsäure-äthylester. Eine Lösung von 337 mg Tetrahydroalkohol V in 10 ml Pyridin wird bei Zimmertemperatur mit 1 ml Mesylchlorid, das in 2 ml Pyridin gelöst ist, versetzt und über Nacht unter Feuchtigkeitsausschluss stehengelassen. Dann wird das überschüssige Mesylchlorid mit Methanol zersetzt, das Reaktionsgemisch im Vakuum eingengt und zwischen Essigester und NaHCO_3 -Lösung verteilt. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Aus Essigester umkristallisiert bildet das Mesylat XIV 50 mg (12%) weisse Kristalle, Smp. 120°.

$\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{O}_6\text{NS}$ (415,46) Ber. C 60,71 H 5,10 S 7,72% Gef. C 60,54 H 5,29 S 7,55%

Mesylat XV des Tetrahydroalkohols VII. Wie oben beschrieben hergestellt: Ausbeute 120 mg (29%) weisse Kristalle, Smp. 208°.

$\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{O}_6\text{NS}$ (415,46) Ber. C 60,71 H 5,10 S 7,72% Gef. C 60,78 H 5,02 S 7,91%

Mesylat XVI des Tetrahydroalkohols VIII. Ebenfalls wie oben beschrieben hergestellt: Ausbeute 200 mg (48%) weisse Kristalle, Smp. 200°.

$\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{O}_6\text{NS}$ (415,46) Ber. C 60,71 H 5,10 S 7,72% Gef. C 60,54 H 5,25 S 7,84%

Wasserabspaltung aus dem Tetrahydroalkohol VI. 337 mg Tetrahydroalkohol VI werden wie oben mit 350 mg Mesylchlorid behandelt. Die erhaltenen Kristalle werden aus Aceton umkristallisiert; Ausbeute 120 mg (38%) 3-Phenyl-5-oxo-9b,1 (oder 9b,3)-dihydro-5H-pyrrolo[2,1-a]isoindol-1-carbonsäure-äthylester (XVII) in weissen Kristallen vom Smp. 122°.

$\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{O}_3\text{N}$ (319,34) Ber. C 75,22 H 5,37 N 4,39% Gef. C 75,25 H 5,39 N 4,24%

Acetat XVIII des Tetrahydroalkohols V. Eine Lösung von 300 mg Tetrahydroalkohol V in 10 ml Pyridin wird bei 0° mit 0,15 ml Essigsäureanhydrid versetzt. Nach 24 Std. bei Zimmertemperatur wird die Mischung im Vakuum eingedampft. Der kristalline Rückstand wird zweimal aus Hexan umkristallisiert: weisse Nadeln, Smp. 179°. Ausbeute quantitativ.

$\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{O}_5\text{N}$ (379,40) Ber. C 69,64 H 5,58 N 3,69% Gef. C 69,49 H 5,60 N 3,61%

Acetat XIX des Tetrahydroalkohols VI. Gleich wie XVIII hergestellt. Smp. 159–160°.

$\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{O}_5\text{N}$ (379,40) Ber. C 69,64 H 5,58 N 3,69% Gef. C 69,65 H 5,64 N 3,85%

ZUSAMMENFASSUNG

Ein Dihydroalkohol und 4 stereoisomere Tetrahydroalkohole wurden nach NaBH_4 - oder katalytischer Reduktion des 2-Hydroxy-3-phenyl-5-oxo-5H-pyrrolo[2,1-a]isoindol-1-carbonsäure-äthylesters erhalten, isoliert und charakterisiert. Die Konfiguration der Tetrahydroalkohole ist noch nicht abgeklärt.

Organisch-chemisches Institut
der Universität Zürich

LITERATURVERZEICHNIS

[1] 3. Mitteilung: K. ADANK *et al.*, Helv. 46, 1030 (1963).