

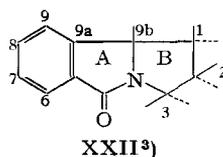
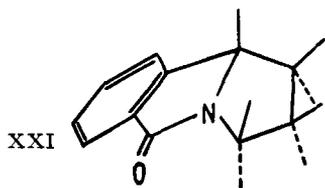
138. Über Pyrrolizidinchemie

5. Mitteilung [1]¹⁾**Konfigurationsermittlung von hydrierten Pyrrolo[2,1-a]isindolen durch Protonenresonanz-Spektroskopie**von **W. von Philipsborn, R. Mondelli und M. Viscontini**

(15. V. 64)

In früheren Publikationen [1] [2] haben wir gezeigt, wie sich das Pyrrolo-isindol (Ia \rightleftharpoons Ib)²⁾ reduzieren lässt, und die Herstellungsmethode einer Reihe hydrierter Pyrrolo-isindole beschrieben. Selbstverständlich entstehen hierbei Stereoisomere mit asymmetrischen Kohlenstoffatomen, deren Konfiguration noch nicht behandelt wurde. Die vorliegende Publikation befasst sich mit diesem Problem.

Alle in den früheren Arbeiten [1] [2] synthetisierten Stereoisomere sind Racemate, und wir haben nicht versucht, sie in die einzelnen Antipoden zu spalten. Als Formel dieser Racemate werden wir trotzdem die Struktur eines Antipoden, willkürlich ausgelesen, verwenden, dessen Gerüst in der räumlichen Formel XXI bzw. der Projektionsformel XXII wiedergegeben ist.



Man weiss, dass in der räumlichen Struktur eines Pyrrolizidin-Gerüsts nur eine *cis*-Verknüpfung der beiden Fünfringe möglich ist, so dass beim Pyrrolo-isindol XXI das H an C-9b oberhalb der «Dachkante» der beiden Ringe A und B haftet. Die Lage der Substituenten an C-1, C-2 und C-3 kann dann nur in bezug auf H (C-9b) festgelegt werden und wird mit ausgezogener Linie, falls sie sich oberhalb, oder mit punktierter Linie, falls sie sich unterhalb des Pyrrolidinringes B befindet, wiedergegeben.



2-Hydroxy-3-phenyl-5-oxo-5H-pyrrolo[2,1-a]isindol-1-carbonsäure-äthylester

2,5-Dioxo-3-phenyl-2,3-dihydro-5H-pyrrolo[2,1-a]isindol-1-carbonsäure-äthylester

¹⁾ Die Zahlen in eckigen Klammern verweisen auf das Literaturverzeichnis, S. 1255.

²⁾ Wir benützen in dieser Publikation die gleiche Bezifferung wie in der 4. Mitteilung [1] und setzen sie weiter fort.

³⁾ Das Wasserstoffatom H (C-9b) ist in allen NMR.-Spektren als H-10 bezeichnet.

Das *Pyrrolo-isoindol* I wurde als Enol Ia und als Keton Ib isoliert. Unter der Voraussetzung, dass die Verbindung planar ist oder dass rasche Inversion am Stickstoffatom erfolgt, kann das Keton nur als Racemat der Formel Ib vorliegen. Die NMR.-Spektren des Ketons und Enols in CF_3COOH sind identisch und zeigen, dass in dieser Lösung das Gleichgewicht weitgehend auf der Seite der Ketoform liegt [2].

Dihydro-pyrrolo[2,1-a]isoindol (II \rightleftharpoons III). Dieses dihydrierte Produkt entsteht aus dem *Pyrrolo-isoindol* I einerseits als Keton II durch schnelle, katalytische Reduktion in Eisessig mit Platin, andererseits als Enolat III durch NaBH_4 -Reduktion des Ringes B. Auch hier liegen beide Formen in Lösungen im Gleichgewicht vor; deshalb befindet sich das Keton in der thermodynamisch günstigeren Konfiguration. Daraus folgt eine *cis*-Lage des (C-3)-Phenylrestes bezogen auf H (C-9b); eine Aussage über die *cis*- oder *trans*-Konfiguration des H (C-1)-Atoms relativ zu H (C-9b) kann nicht gemacht werden.

Das NMR.-Spektrum⁴⁾ des Ketons II ermöglicht hier eine eindeutige Aussage. In CF_3COOH zeigt dieses Spektrum (Fig. 1) zwei Dublett-Signale (3,78 und 5,89 ppm) für H (C-1) bzw. H (C-9b) mit einer Koppelungskonstanten $J_{1,9b} \approx 10,5$ Hz. Dieser Wert entspricht einem (C-1)-H, (C-9b)-H-Projektionswinkel von ≈ 0 – 10° (*cis*) oder 160 – 180° (*trans*) [3]. DREIDING-Stereomodelle zeigen, dass für die vorliegenden Verbindungen nur die *cis*-Konfiguration beider Wasserstoffatome hiermit vereinbar ist.

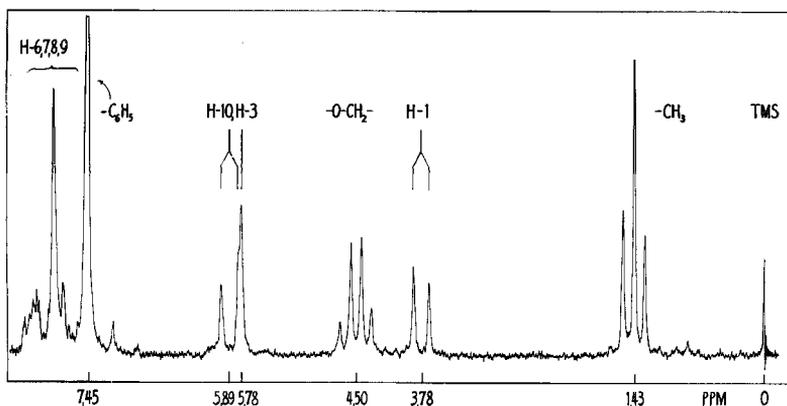
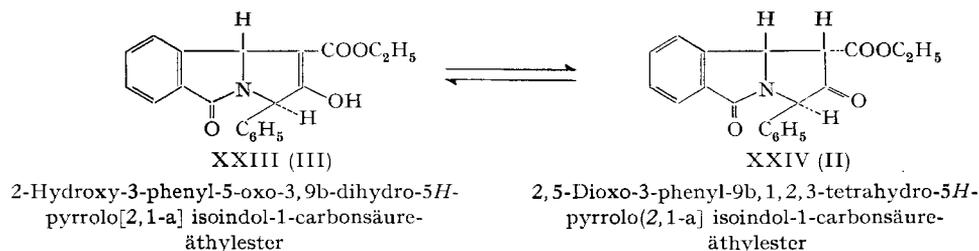


Fig. 1. NMR.-Spektrum von *Dihydro-pyrrolo-isoindol* II (XXIV) in CF_3COOH

⁴⁾ Alle Spektren wurden mit einem VARIAN A-60-(MHz)-Spektrometer gemessen. Als Lösungsmittel diente Trifluoressigsäure und bei der Verbindung XXV Deuteriochloroform. Resonanzpositionen sind in δ (ppm) relativ zu Tetramethylsilan = 0 und Koppelungskonstanten in Hz angegeben.

Für 1,2-*cis*-ständige Protonen in Fünfferringen werden meist relativ grosse vicinale Koppelungskonstanten (8–11 Hz) gefunden [4]. H (C-3) gibt ein Singulett bei 5,78 ppm. Das Keton II besitzt daher die Struktur XXIV.

In Pyridin gelöst ergibt das Keton II ein ganz anderes Spektrum. Das H (C-1)-Signal verschwindet, und nur zwei Singulette bei 5,95 und 6,05 ppm bleiben übrig. Das Keton II ist vollkommen enolisiert, und auf Grund der Resonanzpositionen und der Singulettstruktur dieser Protonen kommt von den beiden möglichen Enolformen nur diejenige mit $\Delta^{1,2}$ -Lage der Doppelbindung (XXIII) in Frage.

Dihydroalkohol IV (= 2-Hydroxy-3-phenyl-5-oxo-2,3-dihydro-5H-pyrrolo[2,1-*a*]isoindol-1-carbonsäure-äthylester). Dieser ungesättigte und unbeständige Alkohol entsteht am besten durch NaBH_4 -Reduktion von I in CH_2Cl_2 . Aus dieser Synthese kann keine Aussage über seine Konfiguration an C-2 und C-3 gemacht werden. Das NMR.-Spektrum ermöglicht auch hier eine Konfigurationszuordnung. In CDCl_3 zeigt es (Fig. 2) ein Dublett bei 5,35 ppm (H (C-3)) mit $J_{2,3} = 8$ Hz und ein Quadruplett bei 5,60 ppm (H (C-2)). Das Dublett bei 2,55 ppm entspricht dem Proton der Hydroxylgruppe und seine Aufspaltung befindet sich auch im H (C-2)-Signal, $J_{\text{H(C-2), OH}} \approx 3$ Hz. Man kann annehmen, dass eine Kopplungskonstante von 8 Hz für die (C-2)–(C-3)-Bindung einer *cis*-Konfiguration beider Protonen entspricht. Von den beiden dann möglichen diastereomeren Strukturen kann ferner diejenige mit der Phenylgruppe unterhalb der B-Ebene auf Grund der Singulettstruktur der Phenylprotonen ausgeschlossen werden (vgl. hierzu weiter unten). Die Struktur des Alkohols IV entspricht folglich XXV.

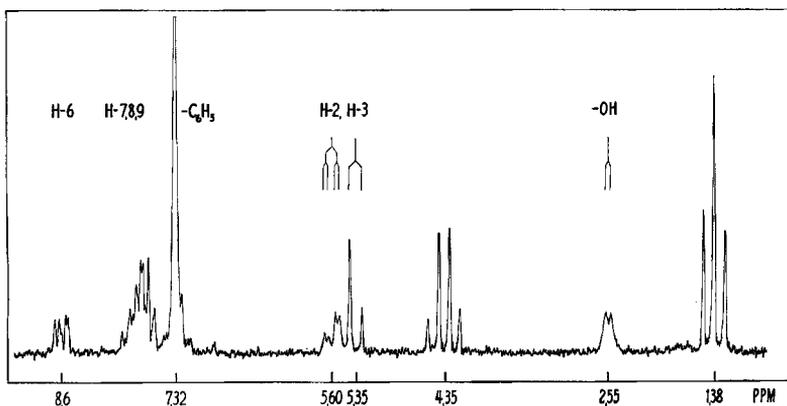
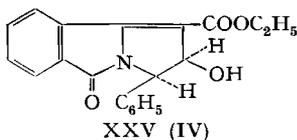
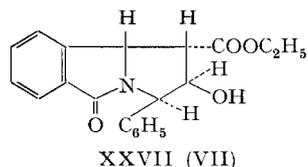
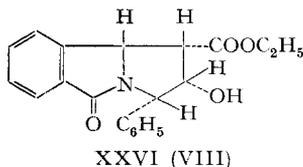


Fig. 2. NMR.-Spektrum von Dihydro-pyrrolo-isoindol IV (XXV) in CDCl_3



Tetrahydroalkohol VII (= 2-Hydroxy-3-phenyl-5-oxo-1,2,3,9b-tetrahydro-5H-pyrrolo[2,1-*a*]isoindol-1-carbonsäure-äthylester). Dieser Alkohol entsteht aus dem oben beschriebenen Alkohol XXV durch katalytische Hydrierung der Doppelbindung (C-1)–(C-9b). Da die Anlagerung des Wasserstoffes nur *cis* stattfinden und von keiner

Umlagerung begleitet werden kann, muss die Struktur dieses Alkohols entweder XXVI oder XXVII sein, je nach dem Angriff des Katalysators unterhalb oder oberhalb der Ebene B.



Die *cis*-Konfiguration von H (C-9b) und H (C-1) wird durch den hohen Wert von $J_{1,9b} = 11,5$ Hz bestätigt, welcher sowohl im NMR.-Spektrum des freien Alkohols VII (Fig. 3) als auch in demjenigen seines Mesylats XV (Fig. 4) gefunden wird. Die (C-3)-Phenylgruppe liefert ein relativ scharfes Signal bei 7,45 ppm. Die sehr ähnliche Resonanzposition aller fünf Phenylprotonen ist nur mit einer sterisch ungehinderten Lage des (C-3)-Phenylrestes, nämlich in *cis*-Stellung zu H (C-9b) vereinbar. Diese Konfiguration des Phenylrings ist in allen Hydrierungsprodukten mit Ausnahme von VIII

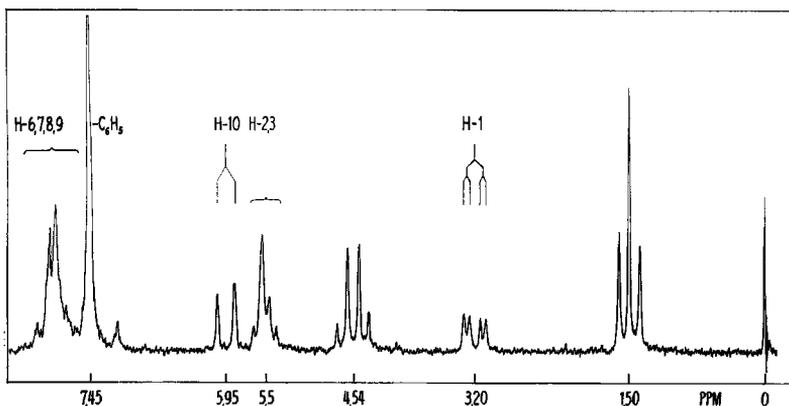


Fig. 3. NMR.-Spektrum von Tetrahydro-pyrrolo-isoindol VII (XXVII) in CF_3COOH

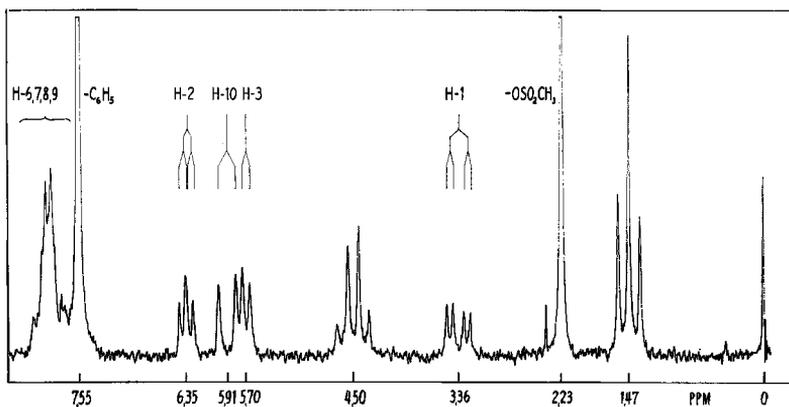


Fig. 4. NMR.-Spektrum von Tetrahydro-pyrrolo-isoindol-VII (XXVII)-mesylat in CF_3COOH

(siehe dort) vorhanden. Die Konfiguration des (C-2)-Zentrums folgt aus der anomal hohen Resonanzposition (2,23 ppm) der Methylgruppe in dem Mesylat XV des Alkohols VII. Diese starke Abschirmung (vgl. hierzu die NMR.-Spektren des Mesylats XIV, Fig. 11, und des Mesylats XVI, Fig. 8) ist durch die *cis*-ständige (C-3)-Phenylgruppe bedingt. Hieraus folgt die angegebene vollständige Stereochemie XXVII des Alkohols VII. Die kleine Koppelungskonstante $J_{1,2} = 4$ Hz bestätigt die *trans*-Stellung von H (C-1) und H (C-2), während die Grösse von $J_{2,3} \approx 5$ Hz keine eindeutige Aussage zulässt.

Tetrahydroalkohole VI und VIII. Das NMR.-Spektrum des Alkohols VI in CF_3COOH (Fig. 5) zeigt, dass es sich bei dieser Verbindung um das (C-2)-Epimere des Alkohols XXVII handelt. Die relative Lage der Zentren 9b, 1 und 3 folgt wie bei den anderen Substanzen aus der Koppelungskonstante $J_{1,9b} = 10$ Hz, der chemischen Verschiebung des Protons H (C-1) (3,12 ppm) und der Singulettstruktur der fünf Protonen des (C-3)-Phenylringes bei 7,45 ppm. Im Acetat XIX (Fig. 6) er-

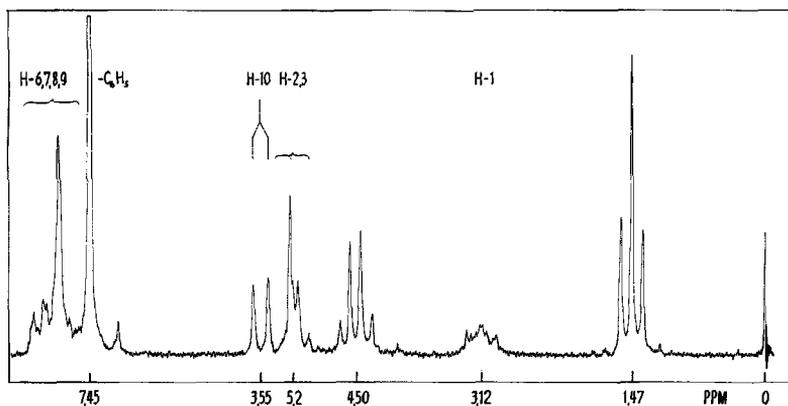


Fig. 5. NMR.-Spektrum von Tetrahydro-pyrrolo-isoindol VI (XXVIII) in CF_3COOH

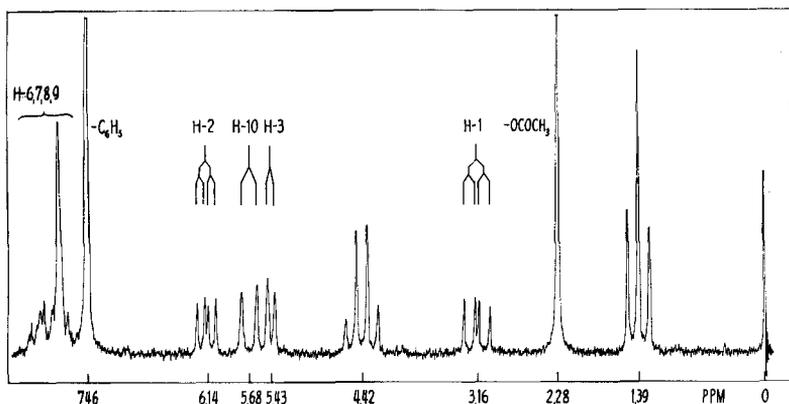
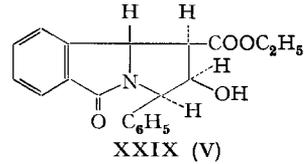
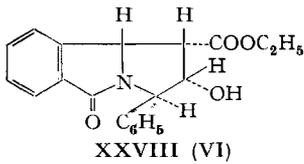


Fig. 6. NMR.-Spektrum von Tetrahydro-pyrrolo-isoindol-VI(XXVIII)-acetat in CF_3COOH

scheint das Signal der Acetylgruppe in normaler Lage bei 2,28 ppm [5], im Gegensatz zu der stark abgeschirmten Methylresonanz im Mesylat XV des Alkohols XXVII

(Fig. 4). Dies erlaubt die Ableitung der relativen Konfiguration an C-2 und C-3 mit *trans*-ständiger Hydroxyl- und Phenyl-Gruppe und der gesamten Konfiguration XXVIII für den Alkohol VI. Die Koppelungskonstanten $J_{1,2}$ und $J_{2,3}$ betragen 7,5 bzw. 4,5 Hz im Spektrum des Acetates XIX.



Andererseits zeigt ein Vergleich der NMR.-Spektren von VI (Fig. 5) und VIII (Fig. 7) sowie ihrer Derivate (Fig. 6 und 8), dass es sich um an C-3 epimere Verbindungen handelt, so dass dem Alkohol VIII die Konfiguration XXVI zuzuschreiben ist. Dies folgt vor allem aus der starken Aufspaltung (6,9–7,6 ppm) der Protonen des (C-3)-Phenylringes, welcher sich einzig in diesem Stereoisomeren in der sterisch gehinderten Lage unterhalb der B-Ebene befindet. Die hieraus resultierende *cis*-Lage aller vier Protonen des B-Ringes wird durch die Grösse der drei Koppelungskonstan-

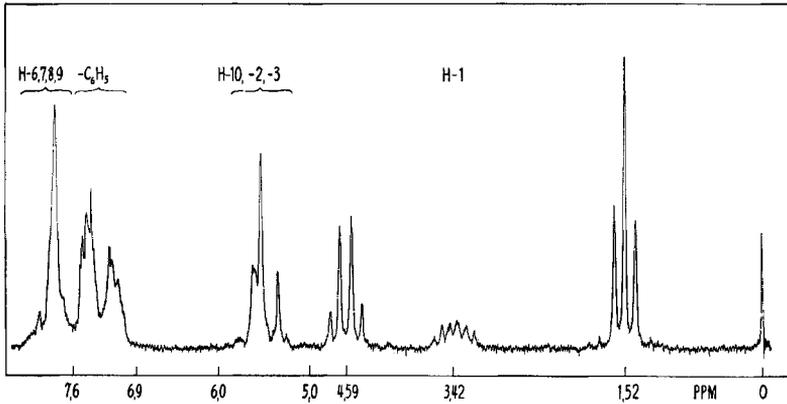


Fig. 7. NMR.-Spektrum von Tetrahydro-pyrrolo-isoindol VIII (XXVI) in CF_3COOH

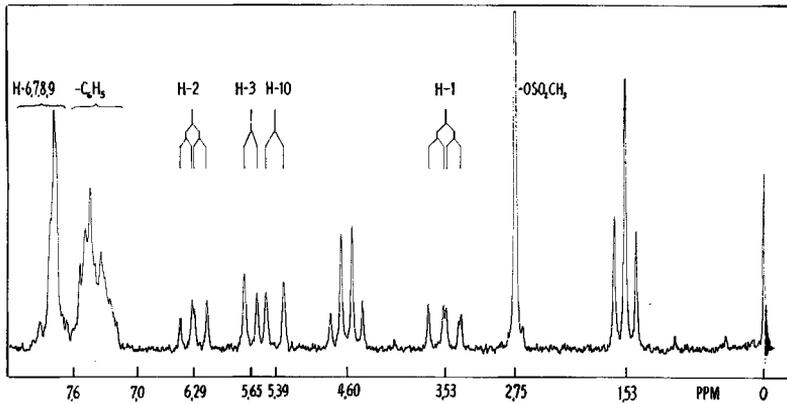


Fig. 8. NMR.-Spektrum von Tetrahydro-pyrrolo-isoindol-VIII (XXVI)-mesylat in CF_3COOH

ten $J_{1,9b} = 11,5$ Hz, $J_{1,2} = 9,5$ Hz und $J_{2,3} = 8$ Hz gestützt, die sich aus der Analyse des NMR.-Spektrums des Mesylates XVI (Fig. 8) ergeben. Die chemische Verschiebung des Protons H (C-1) (3,42 ppm) im Spektrum des Alkohols VIII (Fig. 7), welches bei tieferer Feldstärke erscheint als in den Alkoholen VI (3,12 ppm, Fig. 5) und VII (3,20 ppm, Fig. 3), ist ebenfalls mit der *trans*-Konfiguration von H (C-1) und der (C-3)-Phenylgruppe in Einklang.

Tetrahydroalkohol V. Dieser Alkohol wird durch katalytische Hydrierung aus dem Keton-Enol XXIII-XXIV erhalten. Aus den NMR.-Spektren des Alkohols V (Fig. 9), seines Acetates XVIII (Fig. 10) und Mesylates XIV (Fig. 11) ergibt sich die Kopplungskonstante $J_{1,9b}$ zu 6 Hz. Dieser kleine Wert im Vergleich zu allen anderen Verbindungen dieser Reihe deutet auf die *trans*-Konfiguration der Protonen an C-1 und C-9b hin. Diese wird bestätigt durch die starke Abschirmung der Methyl- (0,90–0,97 ppm) und Methylen-Protonen (3,98–4,02) der Äthylester-Gruppe im Alkohol V, Acetat XVIII und Mesylat XIV, welche nur mit der *cis*-Stellung dieser Estergruppe zum anisotropen (C-3)-Phenylring erklärt werden kann⁵⁾, sowie durch die Verschiebung des (C-1) Signals um ca. 1,0 ppm nach tieferer Feldstärke gegenüber den Spektren der Alkohole VI und VII.

Die normale chemische Verschiebung der Methylresonanz im Acetat XVIII sowie im Mesylat XIV (3,08 ppm) des Alkohols V würde auf eine *trans*-Stellung von (C-2)-Hydroxyl- und (C-3)-Phenyl-Gruppe hindeuten. Andererseits sind die gemessenen Kopplungskonstanten $J_{1,2} = 6$ Hz und $J_{2,3} = 6,5$ Hz im Alkohol V und seinen Derivaten XVIII und XIV mit einer *trans*-Konfiguration der H-Atome an C-1 und C-2 sowie an C-2 und C-3 schwer zu vereinbaren. Eine Konfigurationszuordnung für C-2 nur auf Grund der NMR.-Spektren erscheint für den Alkohol V nicht möglich. Auf Grund von chemischen Argumenten würde man die Formel XXIX vorziehen, da bei der katalytischen Hydrierung in Alkohol eine *cis*-Addition von Wasserstoff an die enolische (C-1)–(C-2)-Doppelbindung zu erwarten ist. Die hieraus sich ergebende *cis*-Lage der Substituenten Carboxyl, Hydroxyl und Phenyl führt zweifellos zu einer konfor-

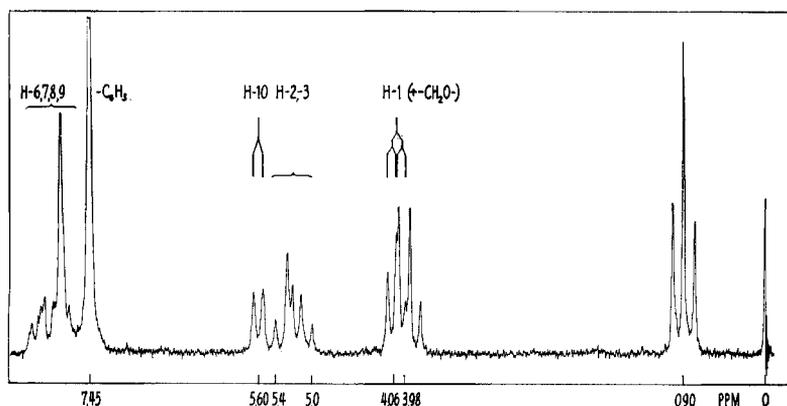


Fig. 9. NMR.-Spektrum von Tetrahydro-pyrrolo-isoindol V (XXIX) in CF_3COOH

⁵⁾ Dieser Effekt tritt in der analog konfigurierten Verbindung XXVI (VIII) nicht auf, da wegen der sterischen Behinderung der Phenylgruppe die für eine positive Abschirmung der Estergruppe erforderliche Konformation des Benzolringes energetisch ungünstig ist.

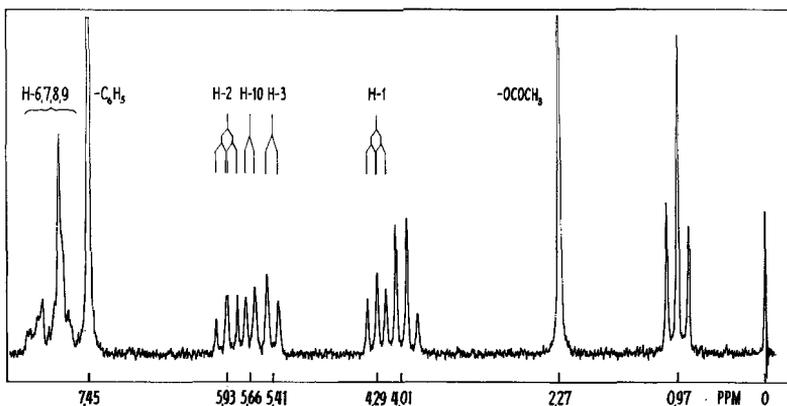


Fig. 10. NMR.-Spektrum von Tetrahydro-pyrrolo-isoindol-V (XXIX)-acetat in CF_3COOH

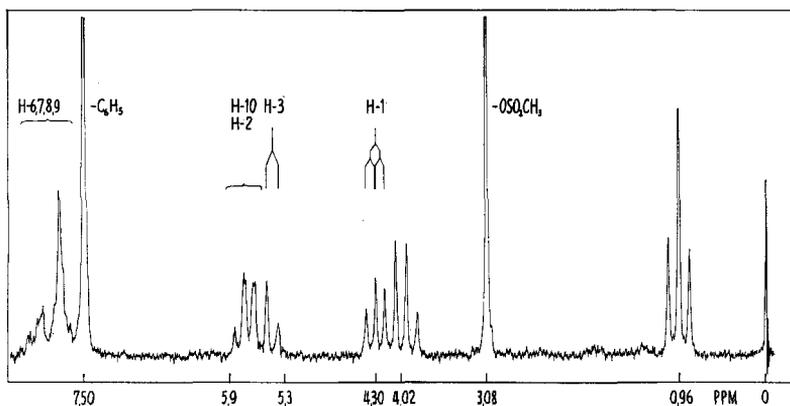


Fig. 11. NMR.-Spektrum von Tetrahydro-pyrrolo-isoindol-V (XXIX)-mesylat in CF_3COOH

mationellen Deformation des Ringes B, was eine Interpretation der NMR.-Spektren wesentlich erschwert. Ein solcher Effekt könnte auch zu der unterschiedlichen Grösse (8–11,5 Hz) der Koppelungskonstanten der *cis*-ständigen Protonen H (C-9b), H (C-1), H (C-2) und H (C-3) der Verbindung XXVI beitragen. Ferner muss für die H-(C-9b)–(C-1)-H-, H-(C-1)–(C-2)-H- und H-(C-2)–(C-3)-H-Systeme infolge der stark unterschiedlichen Substitution eine grössere Variation in den *K*-Werten der KARPLUS-Gleichung erwartet werden, welche ausser dem Winkel θ die Grösse der Proton-Koppelungskonstanten bestimmen [3] [4] [6].

Wir danken der Firma J. R. GEIGY A. G., Basel, sowie dem SCHWEIZERISCHEN NATIONALFONDS ZUR FÖRDERUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN FORSCHUNG für die Unterstützung dieser Arbeit.

ZUSAMMENFASSUNG

Es werden die Protonenresonanz-Spektren von zwei Dihydro- und vier Tetrahydro-Derivaten des 2,5-Dioxo-3-phenyl-2,3-dihydro-5*H*-pyrrolo[2,1-*a*]isoindol-1-carbonsäure-äthylesters analysiert und die relativen Konfigurationen dieser Verbindungen abgeleitet.

Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich

LITERATURVERZEICHNIS

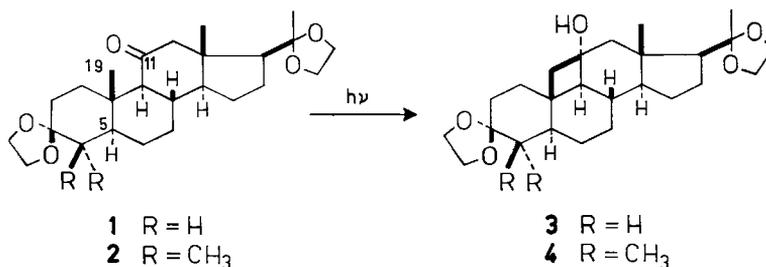
- [1] 4. Mitteilung: M. VISCONTINI & H. A. PFENNINGER, *Helv.* **47**, 1240 (1964).
 [2] K. ADANK *et al.*, *Helv.* **46**, 1030 (1963).
 [3] M. KARPLUS, *J. chem. Physics* **30**, 11 (1959).
 [4] R. J. ABRAHAM & K. A. MCLAUGHLAN, *Mol. Physics* **5**, 195, 513 (1962); M. HESSE, H. HILTEBRAND, CH. WEISSMANN, W. v. PHILIPSBORN, H. SCHMID & P. KARRER, *Helv.* **44**, 2211 (1961).
 [5] Vgl. L. M. JACKMAN, *Application of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry*, S. 57, Pergamon Press, 1959.
 [6] K. L. WILLIAMSON & W. S. JOHNSON, *J. Amer. chem. Soc.* **83**, 4623 (1961); N. SHEPPARD & J. J. TURNER, *Proc. Roy. Soc. A.* **252**, 506 (1959).

139. Photochemische Reaktionen

28. Mitteilung [1]¹⁾UV.-Bestrahlung von 11-Oxo-Steroiden IV. 3,20-Di-äthylendioxy-11-oxo-C-nor-5 α -pregnanvon J. Iriarte²⁾, K. Schaffner und O. Jeger

(15. V. 64)

In früheren Mitteilungen hatten wir über die UV.-Bestrahlung von Δ^5 -ungesättigten [2] [3] sowie gesättigten 5 α - [3] [4] und 5 β -Vertretern [2] der 11-Oxopregnan-Reihe berichtet. In allen drei Verbindungsreihen tritt *t*-Cyclobutanol-Bildung ein unter selektiver γ -Wasserstoff-Abstraktion von der angulären Methylgruppe 19³⁾. Das Ausmass dieser lichtinduzierten Cyclisation wird durch die Konstitution bzw. Konfiguration von C-5 entscheidend beeinflusst und lässt sich durch Erhöhung des sterischen Druckes auf die anguläre Methylgruppe 19 mittels einer *gem*-Dimethylgruppierung an C-4 noch steigern. Optimale Umsätze wurden auf diese Weise in der 5 α -Pregnanreihe erzielt (**1** \rightarrow **3**: 47% und **2** \rightarrow **4**: 83% nach 12stdg. Reaktionszeit) [3].



¹⁾ Die Zahlen in eckigen Klammern verweisen auf das Literaturverzeichnis, S. 1264.

²⁾ Gegenwärtige Adresse: SYNTEX Research Laboratories, Mexico, D. F.

³⁾ Für eine kürzlich beschriebene, weitere Anwendung der 11 β ,19-Cyclobutanol-Bildung aus 11-Oxosteroiden vgl. [5].