

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] A. S. DREIDING, «The Betacyanins, a Class of Red Pigments in the *Centrospermae*». Kap. 11 in «Recent Developments in the Chemistry of Natural Phenolic Compounds», S. 194, Pergamon Press, London 1961.
- [2] H. WYLER & ANDRÉ S. DREIDING, *Experientia* 17, 23 (1961).
- [3] H. WYLER, M. E. WILCOX & ANDRÉ S. DREIDING, *Helv.* 48, 361 (1965).
- [4] M. E. WILCOX, H. WYLER & ANDRÉ S. DREIDING, *Helv.* 48, 1134 (1965).
- [5] H. WYLER, T. J. MABRY & ANDRÉ S. DREIDING, *Helv.* 46, 1745 (1963).
- [6] B. BADGETT, unveröffentlichte Arbeiten aus diesem Laboratorium.
- [7] K. AUWERS & G. KEIL, *Ber. deutsch. chem. Ges.* 36, 3911 (1903).

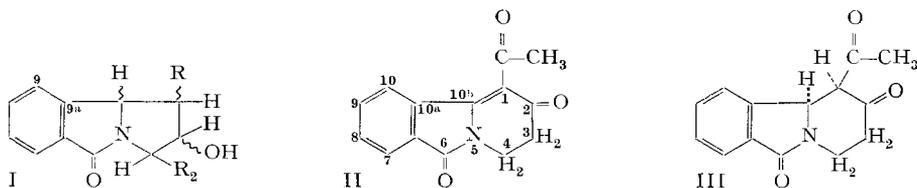
206. Herstellung hydrierter Produkte aus 1-Acetyl-2, 6-dioxo-2, 3, 4, 6-tetrahydro-pyrido[2, 1-a] isoindol

2. Mitteilung [1]

von M. Viscontini und W. Kaiser

(8. X. 65)

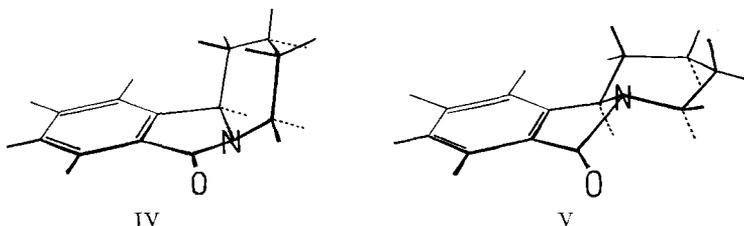
In einer früheren Arbeit haben wir die verschiedenen, durch Reduktion von Pyrrolo-isoindolen erhaltenen hydrierten Produkte I beschrieben und deren Konfiguration mit Hilfe chemischer und spektrophotometrischer Überlegungen ermittelt [2].



Die Arbeit wurde dadurch erleichtert, dass die beiden Fünferinge der Molekeln nur eine *cis*-Verknüpfung haben und die vorliegenden Pyrrolizidine eine einzige Konformation einnehmen können.

Wir haben uns jetzt entschlossen, diese Untersuchungen auf das in der 1. Mitteilung [1] beschriebene Dioxo-tetrahydropyrido-isoindol II auszudehnen und es durch katalytische bzw. NaBH_4 -Reduktion zu hydrieren. Bei der katalytischen Hydrierung wird eine Molekel Wasserstoff an der 1,10b-Doppelbindung unter der Voraussetzung, dass die beiden anwesenden Ketogruppen auf die Konfiguration des H(C-1)-Atoms keinen Einfluss ausüben, *cis*-addiert; die Molekel II ist annähernd planar, so dass der katalytische Angriff von beiden Seiten her stattfinden kann. Man erhält also ein Racemat, welches wir jedoch nur als Antipodes III wiedergeben. Dieses Antipode entsteht eigentlich als Folge des Angriffs von Wasserstoff auf die Rückseite der planaren Formel II. Wenn man diese Molekel III mit DREIDING-Modellen aufbauen will und annimmt, dass in ihr das Stickstoffatom trigonal ist, so stellt man fest, dass für das Produkt zwei Konformationen, IV und V, möglich sind, in denen jedesmal der Piperidinring dieselbe Konformation und das H(C-10b) dieselbe α -axiale Lage besitzen.

Nur auf Grund der vorliegenden Arbeit ist es schwierig, zu entscheiden, welche der beiden Konformationen IV und V thermodynamisch die beständigere ist. Es ist durchaus möglich, dass in Lösung ein Gleichgewicht $IV \rightleftharpoons V$ besteht und in den Kristallen nur die eine der beiden Formen existiert. Das Problem ist noch dadurch erschwert, dass sich die zwei bereits erwähnten Ketogruppen nur partiell reduzieren lassen und eine Enolisierung erleiden können.



Führt man die katalytische Hydrierung des Pyrido-isoindols II in CH_3COOH durch, so werden eigentlich nicht eine, sondern zwei Molekeln Wasserstoff addiert, und nach Beendigung der Reaktion lassen sich zwei isomere Racemate A (Smp. 188–194°) und B (Smp. 210°) im Verhältnis 60:40 mit guter Ausbeute isolieren. Bei Hydrierung in Äthanol erhält man ein Gemisch der beiden gleichen isomeren Racemate A und B, aber in umgekehrtem Mengenverhältnis.

Die IR.-Spektren beider Substanzen sind ähnlich und zeigen bei 3μ eine starke OH-Bande, die im IR.-Spektrum des Ausgangsmaterials II nicht vorhanden ist. Andererseits ist die starke Bande der konjugierten 1,10b-Doppelbindung bei $6,3 \mu$ völlig verschwunden. Daraus kann man schliessen, dass diese Doppelbindung und eine einzige Ketogruppe in den Isomeren A und B reduziert sind. NMR.-Spektren bringen uns noch weiteren Aufschluss über Struktur, Konformation und Konfiguration beider Produkte.

Das in CF_3COOH aufgenommene NMR.-Spektrum der Substanz B (s. Fig. 1) lässt bei 2,25 ppm das Singulett von 3 Protonen einer CH_3 -Gruppe, ohne benachbarten Proton, erkennen. Daraus schliesst man, dass in der Substanz B der CH_3 -CO-Rest

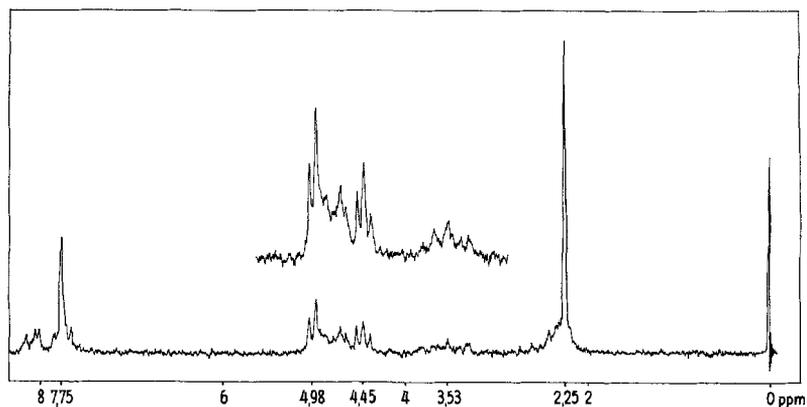


Fig. 1. NMR.-Spektrum der Substanz B (VII), in CF_3COOH aufgenommen

nicht reduziert wird, während die cyclische Ketogruppe in einen sekundären Alkohol umgewandelt wird.

Die vier aromatischen Protonen geben Signale, die auf zwei Abschnitte verteilt sind, nämlich ein Multiplett bei 8,15 ppm für H(C-7) und ein Singulett bei 7,75 ppm für die drei anderen Protonen H(C-8), H(C-9), H(C-10). Die Interpretation des Restes des Spektrums, 7 Protonen umfassend, ist komplizierter. Man erkennt noch das Dublett von H(C-10b) bei 4,98 ppm mit einer Kopplungskonstante $J_{1,10b} = 4$ Hz, welche zeigt, dass H(C-1) und H(C-10b) axial-äquatorial bzw. *cis* stehen. Da H(C-10b) axial ist, muss H(C-1) äquatorial und die $\text{CH}_3\text{-CO(C-1)}$ -Gruppe axial vorliegen. Weiter findet man das Triplett bei 4,45 ppm von H(C-1). Dazwischen liegen von 4,6 bis 4,9 ppm die Signale für H(C-4) äquatorial und H(C-2). Das breite Signal von 3,2 bis 3,8 ppm kann dem axialen H(C-4) zugeteilt werden. Beide H(C-3), axial und äquatorial, mischen ihre Signale zwischen 2,1 und 2,5 ppm mit dem Singulett der $\text{CH}_3\text{-CO}$ -Gruppe.

Da das Spektrum keine Aussage über die Konfiguration der HO(C-2)-Gruppe erlaubt, haben wir diesen OH-Rest acetyliert. Das NMR.-Spektrum der monoacetylierten Substanz (s. Fig. 2) ist mit Ausnahme des neuen Singulett der $\text{CH}_3\text{CO-O(C-2)}$ -

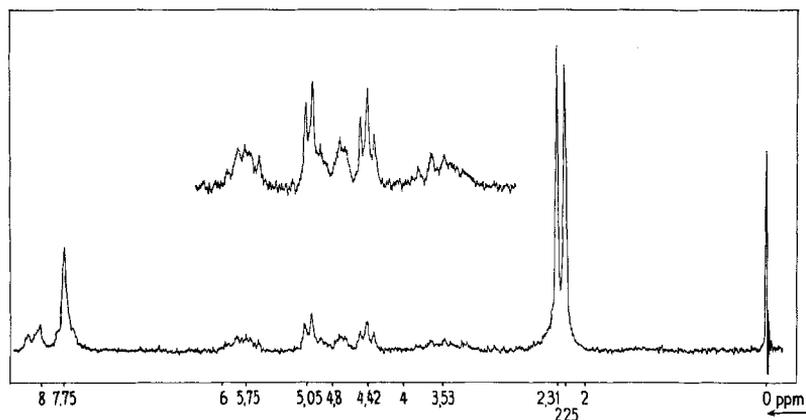
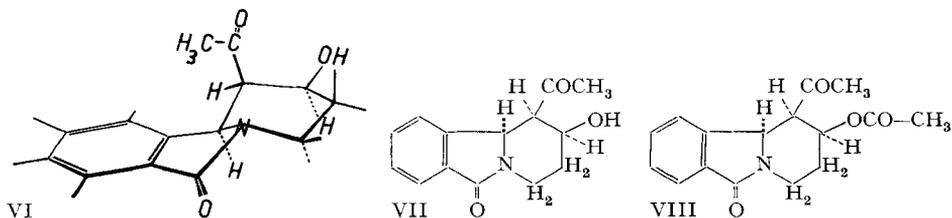


Fig. 2. NMR.-Spektrum der O-acetylierten Substanz B (VIII)

Protonen bei 2,31 ppm dem Spektrum von B sehr ähnlich. Hieraus folgt, dass die Acetylierung keine Konfigurationsänderung in der Molekel verursacht hat und dass die Konformation des neuen Gerüstes mit derjenigen der Substanz B identisch geblieben ist. Da das HO(C-2)-Proton durch Acylierung entfernt worden ist, zeigt nun das H(C-2) ein deutliches breites Multiplett bei 5,75 ppm; daraus folgt, dass eine *trans*-axiale Kopplung mit einem anderen Proton vorhanden ist, welche nur



möglich ist, wenn die O-CO-CH₃-Gruppe und folglich die HO-Gruppe in der Substanz B eine äquatoriale Lage einnimmt. Der Substanz B entspricht demzufolge die räumliche Struktur VI, der wir die Konformation V zugeteilt haben, und die planare Struktur VII. Die acetylierte Substanz B besitzt die planare Struktur VIII.

Die Interpretation des in CF₃COOH aufgenommenen NMR.-Spektrums des Stereoisomeren A (s. Fig. 3) bietet keine Schwierigkeit.

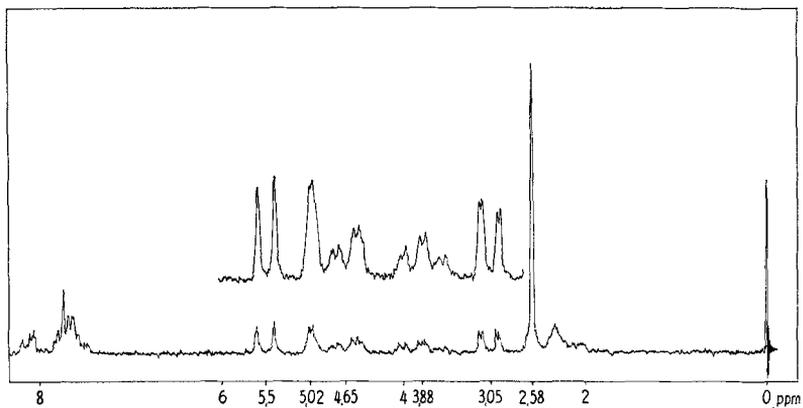


Fig. 3. NMR.-Spektrum der Substanz A (X)

Das CH₃(C-2)-Singulett bei 2,58 ppm beweist auch, dass in der Substanz A die CH₃-CO-Gruppe nicht reduziert ist. Daraus ergeben sich:

Das Signal der 4 aromatischen Protonen bei 7,5–8,2 ppm.

Das Dublett von H(C-10b) bei 5,5 ppm mit einer Kopplungskonstante $J_{1,10b} = 11$ Hz. Dieser hohe Wert weist auf eine axiale Konformation für H(C-10b) und H(C-1) und eine *trans*-Konfiguration für beide Protonen hin. Die CH₃-CO(C-1)-Gruppe liegt also äquatorial vor.

Das Dublett von H(C-2) bei 5,02 ppm mit einer kleinen Kopplungskonstanten von 2 Hz; H(C-2) ist also äquatorial und die HO(C-2)-Gruppe diesmal axial, mit einer *cis*-Konfiguration in bezug auf CH₃-CO(C-1).

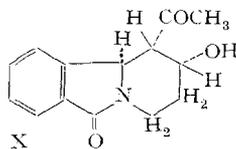
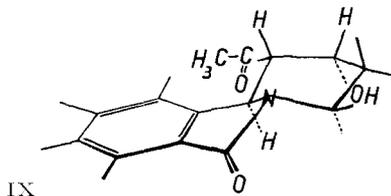
Das Signal von H(C-4), äquatorial, bei 4,65 ppm.

Das Signal von H(C-4), axial, bei 3,88 ppm.

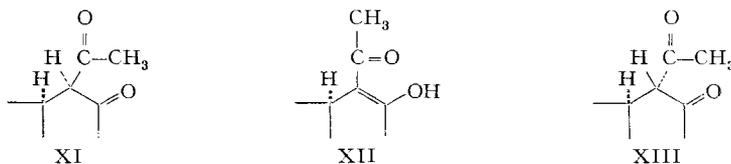
Das Multipllett beider H(C-3) bei 2,0–2,5 ppm.

Das Quadruplett von H(C-1) bei 3,05 ppm, mit den beiden bereits gemessenen Kopplungskonstanten $J_{1,10b} = 11$ Hz und $J_{1,2} = 2$ Hz.

Dementsprechend zeigt IX die räumliche Struktur von A und X seine planare Struktur.



Es ist dann anzunehmen, dass während der katalytischen Hydrierung der Doppelbindung 10b,1 eine Enolisierung stattfindet, die das Gleichgewicht $XI \rightleftharpoons XII \rightleftharpoons XIII$ mit Umkehrung der Konfiguration an C-1 herstellt; erwartungsgemäss ist diese Umkehrung deutlich von den Lösungsmitteln abhängig.



Weiter wurden auch Reduktionen mit NaBH_4 in CH_2Cl_2 durchgeführt. Neben den schon erwähnten Stereoisomeren VI (B) und IX (A) konnte weder ein dihydriertes noch ein hexahydriertes Derivat isoliert werden.

Wir danken Herrn PD Dr. W. VON PHILIPSBORN für seine Mithilfe bei der Interpretation der NMR.-Spektren, Herrn H. FROHOFER, dem Leiter unseres Mikrolabors, für die Elementaranalysen und der Firma J. R. GEIGY A.G., Basel, für die materielle Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

Katalytische Hydrierung in Eisessig. 2,4 g 1-Acetyl-2,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahydro-pyrido[2,1-a]isoindol (II) werden mit 60 mg Platinoxid in 300 ml Eisessig bei 25° unter Atmosphärendruck hydriert. Die gelbe Lösung entfärbt sich im Laufe der Reduktion und wird farblos nach der Aufnahme von 2 Mol. Wasserstoff. Hierauf wird die Lösung vom Katalysator abfiltriert und der Eisessig unter vermindertem Druck entfernt. Weisse Kristalle bleiben zurück, die auch nach einer Umkristallisation aus Äthanol-Äther keinen scharfen Schmelzpunkt zeigen. Ausbeute 2,3 g (90%). Mit Dünnschichtchromatographie auf Silicagel, Chloroform-Methanol-(5:1) als Laufmittel und Jod als Entwicklungsreagens lassen sich aus diesen Kristallen die beiden Stereoisomere A und B erkennen und gut voneinander trennen.

Katalytische Hydrierung in Äthanol. Als Lösungsmittel wird die gleiche Menge Äthanol anstelle von Eisessig verwendet. Das Pyrido-isoindol II ist in Äthanol nicht gut löslich und bildet anfänglich eine gelbe Suspension, die im Laufe der Reduktion in Lösung geht, währenddem die Farbe langsam verschwindet. Die Reduktion ist nach der Aufnahme vom 2 Mol. Wasserstoff beendet. Mit Dünnschichtchromatographie erkennt man ebenfalls die beiden Stereoisomeren A und B in der Lösung.

Chromatographische Trennung der Isomeren A (X) und B (VII). 500 mg Gemisch A und B werden an der 100fachen Menge Silicagel chromatographiert. Das Silicagel wird mit reinem Chloroform in die Säule eingeschlämmt und mit demselben Lösungsmittel gewaschen. Das Isomerenmischgemisch wird in möglichst wenig Methanol gelöst und aufgetragen. Man beginnt die Chromatographie mit Chloroform-Methanol-(95:5), und Fraktionen von 10 ml werden aufgefangen. Nach Verbrauch von 200 ml Lösungsmittel wird die Mischung auf 90:10 eingestellt. Die Chromatographie ist nach dem Verbrauch von 300 ml dieses neuen Lösungsmittels beendet. Die einzelnen Fraktionen werden über Dünnschichtplatten (Silicagel) identifiziert, die entsprechenden Fraktionen gesammelt, miteinander eingeengt und aus Äthanol-Äther umkristallisiert.

Stereoisomeres A (X). Weisse Kristalle, Smp. 188–194°. Rf: 0,73.

$\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{N}$ (245,27) Ber. C 68,55 H 6,16 N 5,71% Gef. C 68,70 H 6,17 N 5,83%

Stereoisomeres B (VII). Weisse Kristalle, Smp. 210°. Rf: 0,42.

Gef. C 68,56 H 6,10 N 5,95%

Acetat des Stereoisomeren X. 2,4 g der tetrahydrierten Substanz X lässt man zusammen mit 1,5 g Essigsäureanhydrid und wenig Pyridin 24 Std. bei Zimmertemperatur reagieren. Danach

wird das Reaktionsgemisch noch $\frac{1}{2}$ Std. auf dem Wasserbad erwärmt. Anschliessend wird am Rotationsverdampfer eingengt und mit wenig Wasser und Äther aufgenommen. Die Ätherschicht wird abgetrennt, getrocknet und eingengt. Man erhält weisse Kristalle, die sich aus Äther-Petroläther umkristallisieren lassen. Smp. 180° ; 2,2 g (77%).

$C_{16}H_{17}O_4N$ (287,30) Ber. C 66,88 H 5,96 N 4,88% Gef. C 66,54 H 6,05 N 4,95%

Acetat VIII des Stereoisomeren VII. Dieses Acetat wird nach demselben Verfahren wie sein Isomeres erhalten. Smp. 200° ; 2,3 g (80%).

$C_{16}H_{17}O_4N$ (287,30) Gef. C 66,38 H 6,09 N 4,81%

NaBH₄-Reduktion von Pyrido-isoindol II. Zuerst wird eine NaBH₄-Lösung auf folgende Weise bereitet: 0,3 g NaBH₄ wird in der kleinstmöglichen Menge kalten Wassers aufgelöst, 5 ml Äthanol dazugegeben und die Lösung bei einer Temperatur von $0-5^{\circ}$ gehalten. Anschliessend werden 2,4 g II in 30 ml CH₂Cl₂ gelöst. Unter Rühren wird zu dieser Lösung bei $0-5^{\circ}$ von der NaBH₄-Lösung etwas mehr als die Menge zutropft, die nötig ist, um die gelbe Farbe zum Verschwinden zu bringen. Der Verbrauch beträgt 0,2–0,3 g NaBH₄.

Hierauf werden dem Reaktionsgemisch 100 ml Äther zugesetzt und bei 0° die Lösung 2 Std. stehengelassen. Anschliessend wird mit verdünnter H₂SO₄ auf pH 4 angesäuert, die ätherische Schicht mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen und eingengt. Das erhaltene Rohprodukt besteht aus einem Gemisch von beiden Stereoisomeren A und B.

NMR.-Spektren: Die Spektren sind auf einem VARIAN-A-60-Apparat aufgenommen. Als Lösungsmittel wurde CF₃COOH verwendet. Als interner Standard diente Tetramethylsilan ($\delta = 0,00$).

ZUSAMMENFASSUNG

1-Acetyl-2,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahydro-pyrido[2,1-a]isoindol (II) liefert bei der katalytischen bzw. NaBH₄-Reduktion zwei Tetrahydro-stereoisomere VII und X, deren Konfiguration und Konformation mit Hilfe von IR.- und NMR.-Spektren aufgeklärt wurden.

Organisch-Chemisches Institut
der Universität Zürich

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 1. Mitteilung: M. VISCONTINI, W. KAISER & H. A. LEIDNER, *Helv.* **48**, 1221 (1965).
[2] W. VON PHILIPSBORN, R. MONDELLI & M. VISCONTINI, *Helv.* **47**, 1247 (1964).
-