

73. Über Pyrrolizidinchemie

11. Mitteilung [1]

Totalsynthese von (\pm)-Platynecin

von M. Viscontini und H. Buzek

Organisch-Chemisches Institut der Universität CH-8001 Zürich, Rämistrasse 76

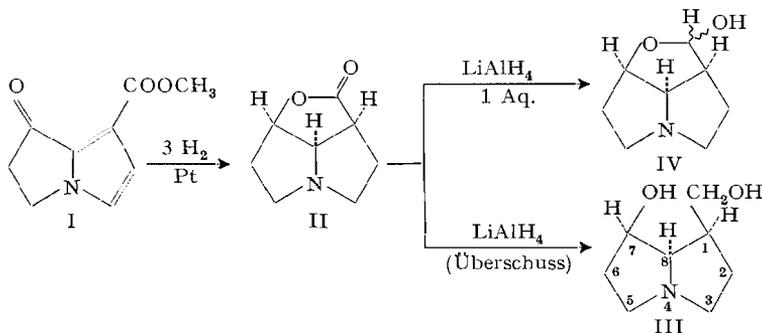
(25. I. 72)

Zusammenfassung. 1-Methoxycarbonyl-7-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin (I) bildet durch katalytische Hydrierung vorwiegend das (\pm)-Lacton (II), dessen Konfiguration eindeutig bestimmt wurde. Reduktion mittels LiAlH_4 wandelt dieses Lacton in (\pm)-Platynecin (III) um, ohne Berührung der chiralen Zentren der Molekel. Die chemischen und physikalisch-chemischen Eigenschaften des synthetisch erhaltenen Razemates stimmen mit jenen des natürlichen ($-$)-Platynecins überein.

($-$)-Platynecin (III) wurde 1935 durch alkalische Hydrolyse von Platyphyllin, einem Pyrrolizidin-Alkaloid aus *Senecio platyphyllus*, zum ersten Mal rein erhalten [2]. Die Strukturauflösung dieser Substanz wurde von *Orechhoff* [3], *Menschikow* [4], und von *Adams et al.* [5] durchgeführt.

In der Literatur findet man eine einzige Arbeit, in welcher versucht wurde, die Struktur des Platynecins durch Totalsynthese zu bestätigen [6]. Die Autoren gaben jedoch nur den Schmelzpunkt ihres razemischen Präparates (138–141°) an.

In der 10. Mitteilung [1] hatten wir schon auf eine mögliche, einfache Herstellung des Lactons II hingewiesen. In dieser Arbeit beschreiben wir, wie dieses Lacton durch Totalsynthese erhalten und mittels LiAlH_4 zu (\pm)-Platynecin reduziert werden konnte.



Die katalytische Reduktion von 1-Methoxycarbonyl-7-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin (I) lieferte unter Aufnahme von 3 Mol H₂ verschiedene Produkte, die chromatographisch getrennt wurden. Das Hauptprodukt war das (\pm)-Lacton II, dessen Struktur und Konfiguration durch NMR-, IR- und Massen-Spektrometrie (Fig. 1 und 2) sowie Elementaranalyse des Pikrats bestimmt wurde. Die weiteren Produkte sind wahrscheinlich Stereoisomere der allgemeinen V.

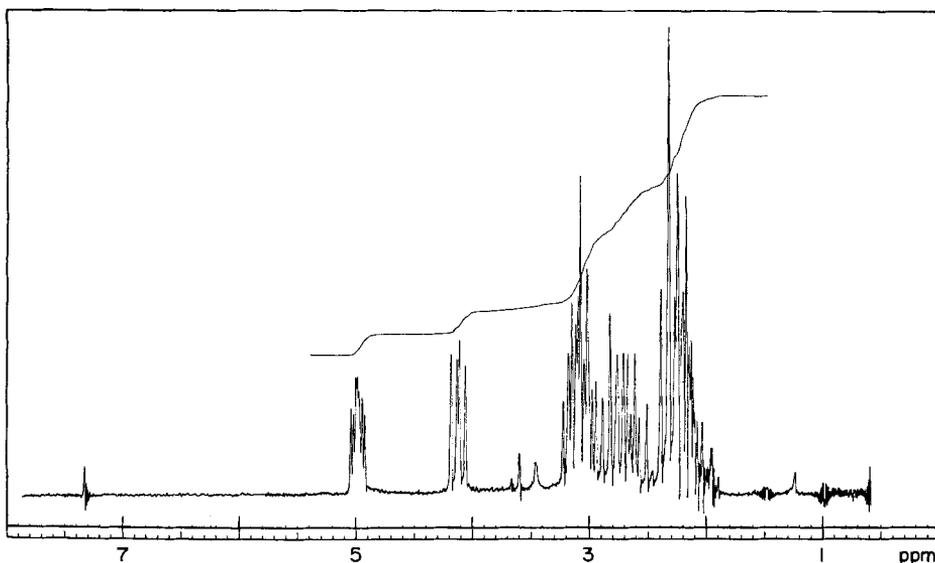


Fig. 1. NMR.-Spektrum von Lacton II in $CDCl_3$

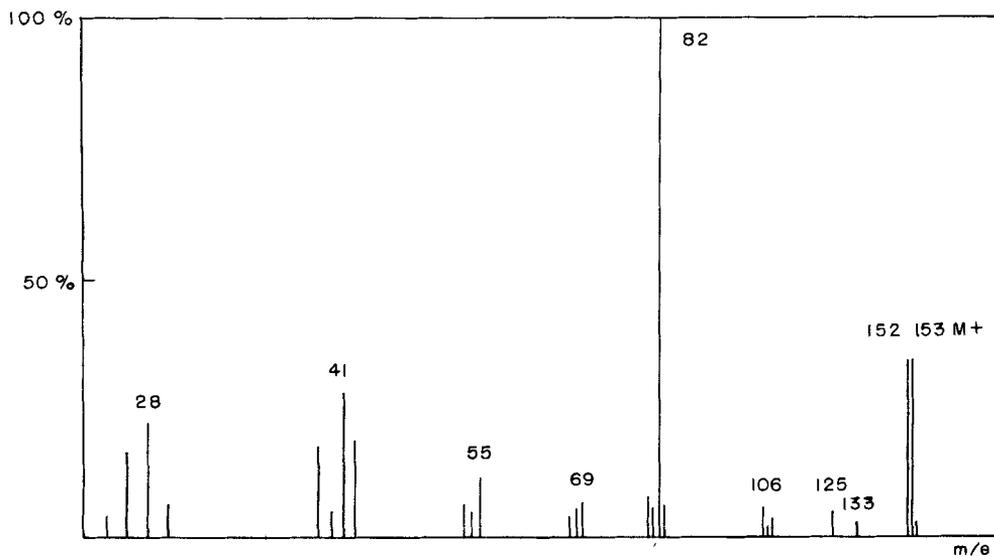
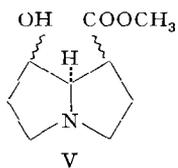


Fig. 2. Massen-Spektrum von Lacton II



Die Reduktion des Lactons II mit stöchiometrischen Mengen LiAlH_4 lieferte zur Hauptsache das Halbacetal IV. Mit überschüssigem Reduktionsmittel wurde (\pm)-Platynecin (III) erhalten. Chemische Eigenschaften und physikalisch-chemische Daten (Fig.3 und 4) des synthetisch erhaltenen Produktes stimmen mit jenen des natürlichen Enantiomeren überein [7].

Das enantiomere Lacton II wurde schon früher, beim Versuch das aus natürlichen Quellen stammende 1β -Methoxycarbonyl- 7β -hydroxy- 8α -pyrrolizidin mit NaOH zu

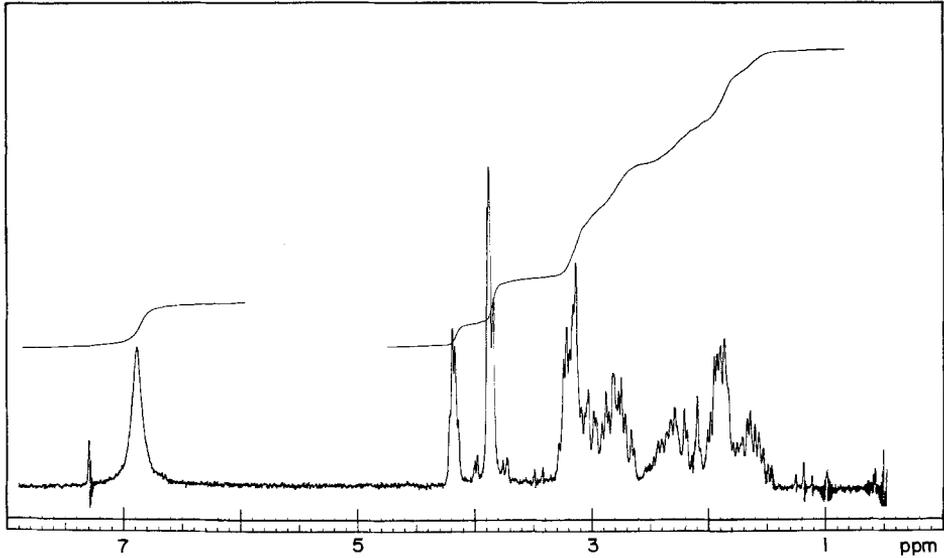


Fig. 3. NMR.-Spektrum von (\pm)-Platynecin in CDCl_3

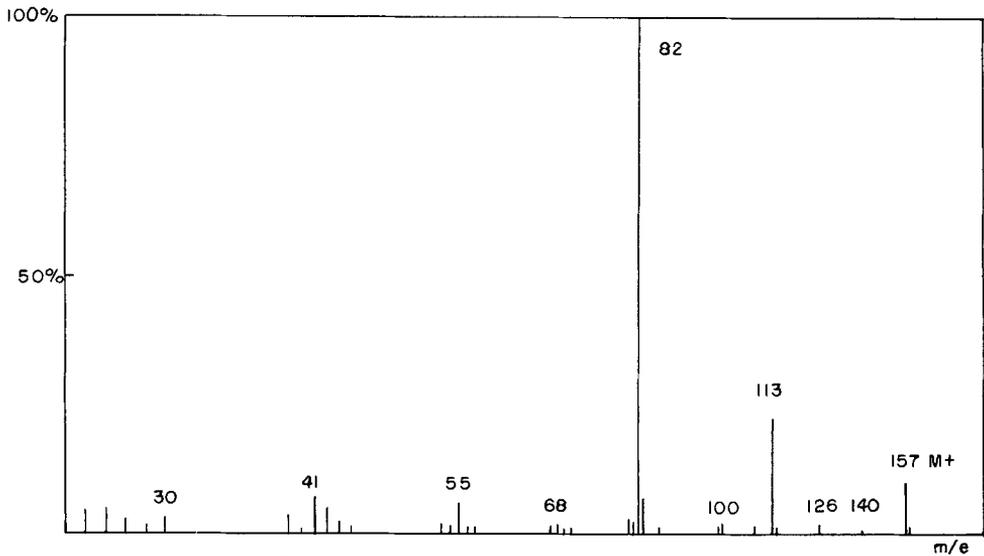


Fig. 4. Massen-Spektrum von (\pm)-Platynecin

epimerisieren [8], erhalten. Durch Reduktion mit LiAlH_4 wurde dieses Lacton zu (–)-Platynecin umgewandelt.

Wir danken Herrn Prof. Dr. *W. von Philipsborn* für die Aufnahme der NMR.-Spektren, Herrn Prof. *M. Hesse* und seinen Mitarbeitern für die Aufnahme der Massenspektren sowie Herrn *H. Frohofer* für die Elementaranalysen und die Aufnahme von IR.-Spektren.

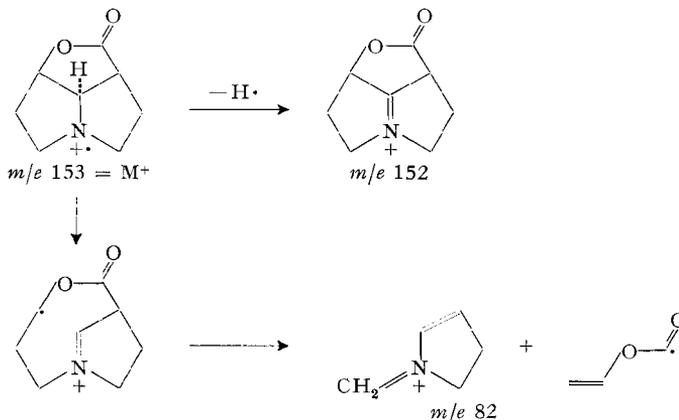
Experimenteller Teil

Die analytische Dünnschichtchromatographie wurde auf *Polygram* Fertigfolien ausgeführt. Die Entwicklung erfolgte mit Jod. Die NMR.-Spektren wurden auf einem *Varian* HA-100-Gerät, Frequency sweep, mit Tetramethylsilan als internem Standard gemessen. Die Massenspektren wurden auf einem *CEC*-Gerät, Typ 21-110 B (70 eV), gemessen und die IR.-Spektren mit einem *Perkin-Elmer*-Gerät, Typ 257, aufgenommen.

(±)-7β-Hydroxy-8α-pyrrolizidin-1β-hydroxycarbonyl-lacton (II). 200 mg (1,12 mmol) 1-Methoxycarbonyl-7-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin (I) [1] wurden in 20 ml Eisessig gelöst und mit 100 mg PtO_2 -Katalysator hydriert. Innerhalb von 12 Std. wurden drei Äqu. Wasserstoff aufgenommen. Der Katalysator wurde abfiltriert, die Essigsäure am Rotationsverdampfer wegdestilliert und der Rückstand über eine Kieselgelsäule mit Chloroform/Methanol 3:1 chromatographiert. Als erstes reines Produkt wurde das Lacton II erhalten. Die weiteren Fraktionen erwiesen sich dünnschichtchromatographisch nicht als rein. Da das basische Lacton II nach der Chromatographie immer noch etwas Essigsäure enthielt, wurde es in Chloroform gelöst und mit wasserfreiem Natriumcarbonat unter einem Stickstoffstrom während einer Stunde gerührt. Nach Filtration und Einengen zeigte das NMR.-Spektrum die Abwesenheit von Essigsäure an. 82 mg eines öligen Produktes (40%). NMR.-Spektrum¹⁾ (CDCl_3) (Fig. 1): C(2) H_2 und C(6) H_2 : *m*, 1,9–2,5 ppm, 4 H; C(3) H_2 , C(5) H_2 und C(1)H: *m*, 2,5–3,3 ppm, 5 H; C(8)H: *q*, 4,12 ppm, 1 H; C(7)H: *m*, 4,99 ppm, 1 H.

Die Signale von 1,9–2,5 ppm können mit Sicherheit den vier C(2)- und C(6)-Protonen zugeordnet werden. Ein Doppelresonanzexperiment zeigt eine Kopplung zwischen jenen und dem Signal bei 4,99 ppm. Dieses kann daher dem C(7)-Proton zugeordnet werden. Die Einstrahlung bei 4,99 ppm zeigt ferner eine Kopplung mit dem Signal bei 4,12 ppm, das demnach dem C(8)-Proton zuzuordnen ist. Einstrahlung bei 4,12 ppm zeigt eine Kopplung mit Signalen im Bereich von 3,12 ppm, welche demzufolge zum C(1)-Proton gehören. Die Signale der restlichen vier C(3)- und C(5)-Protonen müssen im Bereich von 2,5–3,3 ppm liegen.

Massenspektrum, Gaseinlass (Fig. 2). Wichtigste Signale: M^+ 153 (29%), 152 (29%), 82 (100%). Fragmentierungsmechanismus [9]:



IR.-Spektrum (Chloroform): $1760\ \text{cm}^{-1}$: Fünfring-Lacton; $2935, 2875$ und $2835\ \text{cm}^{-1}$ (C–H-Valenzschwingungen).

¹⁾ *br s* = breites Singulett, *q* = Quadrupelett, *m* = Multipelett, H = Proton(en).

Vom Lacton II wurde das Pikrat hergestellt, das aus Äthanol umkristallisiert wurde. Schmelzpunkt: 230–250° (Zers.).

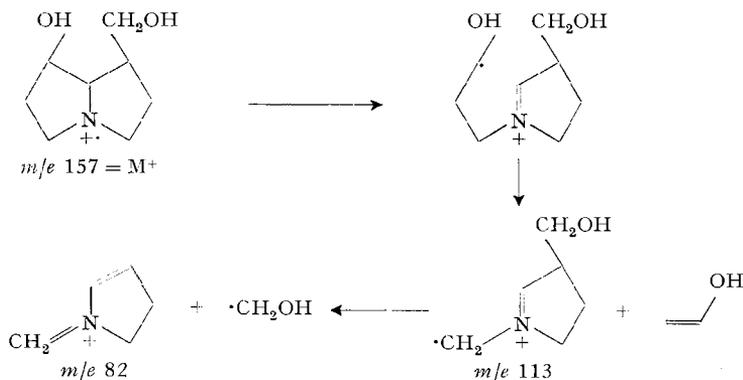
$C_{14}H_{13}N_4O_9$ (382,29) Ber. C 43,99 H 3,69% Gef. C 44,22 H 3,86%

(±)-1β-Hydroxymethyl-7β-hydroxy-8α-pyrrolizidin. ((±)-Platynecin (III)). 100 mg (0,65 mMol) II wurden in 10 ml abs. THF gelöst und tropfenweise unter Rühren zu 20 ml einer 0,1M Lösung von $LiAlH_4$ in THF gegeben (Bestimmung der $LiAlH_4$ -Lösung: jodometrisch nach [10]). Das Gemisch wurde während 4 Std. unter Rückfluss gekocht. Die Hydrolyse erfolgte durch Zugabe von 1,5 ml eines Gemisches von Tetrahydrofuran/Wasser 10:1. Die Lithium- und Aluminiumhydroxide wurden abfiltriert, das Filtrat eingeeengt, in Chloroform aufgenommen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Das so erhaltene Öl wurde durch Zugabe von etwas Aceton zum Auskristallisieren gebracht. Umkristallisation aus Methanol/Aceton ergab reines (±)-Platynecin, 62 mg (60%), Smp. (korr.): 128,5°. Das reine kristalline (±)-Platynecin ist nicht luftempfindlich und kann ohne besondere Vorsichtsmassnahmen über längere Zeit aufbewahrt werden.

NMR.-Spektrum ($CDCl_3$) (Fig. 3): C(2) H_2 , C(6) H_2 , C(1)H: *m*, 1,4–2,6 ppm, 5H; [C(1)H bei ca. 2,3 ppm]; C(3) H_2 , C(5) H_2 , C(8)H: *m*, 2,6–3,3 ppm, 5H; [C(8)H bei ca. 3,2 ppm]; C(9) H_2 : *m*, 3,86 ppm, 2H; C(7)H: *q*, 4,18 ppm, 1H; 2 OH, *br s*, 6,9 ppm, 2H.

Dieses Spektrum stimmt mit demjenigen überein, das *Culvenor* [7] von natürlichem (–)-Platynecin erhalten hat.

Massenspektrum, Direkteinlass (Fig. 4): Wichtigste Piks: M^+ 157 (11%), 113 (23%), 82 (100%). Fragmentierungsmechanismus:



Die wichtigsten Piks sind identisch mit denjenigen, die *Culvenor* [9] von natürlichem Platynecin erhalten hat.

IR.-Spektrum in Chloroform: 3260 cm^{-1} (breit) (OH-Gruppe) (die Frequenz deutet auf intramolekulare Wasserstoffbrücken); 2980, 2960, 2930 und 2870 cm^{-1} (C–H-Valenzschwingungen).

$C_8H_{15}NO_2$ (157,21) Ber. C 61,12 H 9,62 N 8,91% Gef. C 61,36 H 9,87 N 8,85%

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 10. Mitteilung: *M. Viscontini & H. Gillhof-Schauvelberger*, *Helv. 54*, 449 (1971).
- [2] *A. Orechhoff*, *Chem. Ber.* **68**, 650 (1935).
- [3] *A. Orechhoff & R. Konowalowa*, *Chem. Ber.* **68**, 1886 (1935); *R. Konowalowa & A. Orechhoff*, *Chem. Ber.* **69**, 1908 (1936).
- [4] *G. P. Menschikow*, *J. Gen. Chem. URSS* **7**, 1632 (1937).
- [5] Zusammenfassung: *R. Adams*, *Angew. Chem.* **65**, 433 (1953).
- [6] *K. Babor, J. Jezo, V. Kalac & K. Tihlarik*, *Chem. Zvesti, 14*, 679 (1960); *C. A.* **55**, 17620a (1961).
- [7] *C. C. J. Culvenor & W. G. Woods*, *Austr. J. Chem.* **18**, 1625 (1965).
- [8] *A. J. Aasen & C. C. J. Culvenor*, *Austr. J. Chem.* **22**, 2657 (1969).
- [9] *A. J. Aasen, C. C. J. Culvenor & L. W. Smith*, *J. org. Chemistry* **34**, 4137 (1969).
- [10] *H. Felkin*, *Bull. Soc. chim. France*, 1951, 347.