

## Synthese von Nigrifactin

Von

M. Pailer und E. Haslinger\*

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Wien

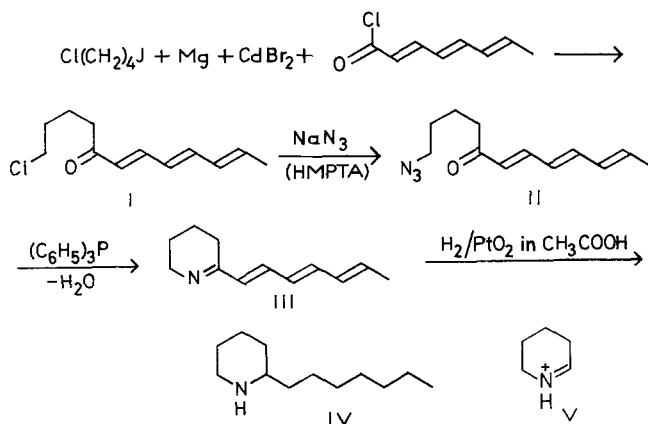
(Eingegangen am 14. Januar 1970)

Es wird die Synthese des Nigrifactins, eines aus Streptomyces (Stamm FFD-101) gewonnenen Alkaloids, entsprechend nachfolgendem Formelschema beschrieben.

### Synthesis of Nigrifactine

A synthesis of nigrifactine, an alcaloid of streptomyces (strain FFD-101), is described (see flow chart below).

Nigrifactin ist ein Alkaloid, das vor kurzer Zeit von einem japanischen Arbeitskreis aus Streptomyces-kulturen (Stamm Nr. FFD-101) isoliert wurde<sup>1, 2</sup>. Es ist ein 2-Heptatrienyl- $\Delta^1$ -piperidein (III) und wird als höchst instabil beschrieben. Als pharmakologische Eigenschaften wurden Antihistaminaktivität sowie Einfluß auf den Blutdruck erwähnt.



\* E. H. dankt Herrn Doz. Dr. E. Zbiral für wertvolle Diskussionen.

<sup>1</sup> Y. Kaneko, T. Terashima und Y. Kuroda, Agr. Biol. Chem. **32**, 783 (1968).

<sup>2</sup> T. Terashima, Y. Kuroda und Y. Kaneko, Tetrahedron Letters **30**, 2535 (1969).

Wir haben das Nigrifactin auf dem im Formelschema skizzierten Weg synthetisiert. Die Ausgangssubstanzen für unsere Synthese waren 2,4,6-Octatriensäurechlorid<sup>3, 4</sup> und 1-Chlor-4-jodbutan<sup>5</sup>.

Das 1-Chlor-6,8,10-dodecatrien-5-on (I) wurde durch Umsetzung von 1-Chlor-4-jodbutan mit Magnesium und  $\text{CdBr}_2$  und nachfolgende Zugabe von 2,4,6-Octatriensäurechlorid hergestellt. Das Keton (I) ist sehr instabil und polymerisiert sich sehr leicht.

Sein NMR-Spektrum (aufgenommen in Hexadeuteroaceton) zeigt eine Signalgruppe bei etwa 1,75 ppm, die 7 Protonen entspricht. Es handelt sich dabei um die  $\text{CH}_3$ -Gruppe sowie um jene  $\text{CH}_2$ -Gruppen, die der CO-Gruppe oder dem Chlor nicht unmittelbar benachbart sind. Ferner findet man zwei Triplets bei 2,61 ppm ( $\text{RCH}_2\text{—CO}$ ) bzw. 3,59 ppm ( $\text{RCH}_2\text{Cl}$ ), die je 2 H-Atomen entsprechen. Die olefinischen Protonen geben kompliziert aufgespaltene Signale zwischen 6,0 ppm und 7,44 ppm.

Das Massenspektrum zeigt das erwartete Molgewicht 212. Ebenso wurde das für Monochlorderivate charakteristische Verhältnis der Peakintensitäten gefunden. Der Peak bei 121 entspricht der erwarteten Fragmentierung zwischen Carbonyl- und  $\text{CH}_2$ -Gruppe. Das IR-Spektrum zeigt eine kräftige Bande bei  $1680\text{ cm}^{-1}$ , die der Carbonylgruppe zuzuordnen ist. Zwei weitere starke Banden bei  $1600\text{ cm}^{-1}$  und  $1580\text{ cm}^{-1}$  sowie eine etwas aufgespaltene Bande bei etwa  $1015\text{ cm}^{-1}$  entsprechen dem konjugierten Doppelbindungssystem.

Das 1-Chlor-6,8,10-dodecatrien-5-on (I) ließ sich mit  $\text{NaN}_3$  in Hexamethylphosphorsäuretriamid (*HMPTA*) zu dem 1-Azido-6,8,10-dodecatrien-5-on (II) umsetzen. Auch diese Verbindung ist äußerst instabil. Die Charakterisierung von II war durch die im IR-Spektrum bei  $2100\text{ cm}^{-1}$  auftretende Azidbande möglich.

Das Azid (II) wurde durch Reaktion mit Triphenylphosphin unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluß in das Piperideinderivat übergeführt. Das so entstandene Nigrifactin (III) wurde als Pikrat isoliert. Die Identität der synthetischen Verbindung mit dem Naturstoff konnte durch die Elementaranalyse, IR-, UV-, NMR- und Massenspektrum sowie durch Charakterisierung der hydrierten Base (IV) bewiesen werden (s. Exper. Teil).

## Experimenteller Teil

### 1-Chlor-6,8,10-dodecatrien-5-on (I)

3,3 g Magnesium und 23,5 g  $\text{CdBr}_2$  (im Trockenschrank bei  $120^\circ\text{C}$  bis zur Gewichtskonstanz getrocknet und anschließend über Phosphorpentoxid aufbewahrt) wurden mit 27,6 g 1-Chlor-4-jodbutan in etwa 400 ml absol.

<sup>3</sup> R. Kuhn und M. Hoffer, Ber. **63**, 2164 (1930).

<sup>4</sup> F. G. Fischer und O. Wiedemann, Ann. Chem. **513**, 256 (1934).

<sup>5</sup> L. Field und J. R. Holstein, J. Amer. Chem. Soc. **77**, 1286 (1955).

Äther heftig gerührt. Genau 10 Min. nach Beginn der Reaktion ließ man 6,5 g 2,4,6-Octatriensäurechlorid rasch zutropfen; dabei färbte sich die Lösung gelb. Nach weiteren 10 Min. wurde die Reaktion durch vorsichtiges Zutropfen von Wasser abgebrochen. Die Ätherphase wurde 3mal mit Wasser, 3mal mit gesätt.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und dann noch einmal mit Wasser gewaschen, über  $\text{K}_2\text{CO}_3$  und anschließend über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (p. a.) getrocknet und der Äther im Vak. verdampft. Das im Überschuß vorhandene  $\text{J}(\text{CH}_2)_4\text{Cl}$  wurde im Wasserbad bei etwa 0,5 Torr abdestilliert. Die zurückbleibende Substanz erstarrte beim Kühlen zu einer rotgelben, kristallinen Masse. Durch Waschen mit kaltem Hexan und Umkristallisieren aus diesem Lösungsmittel erhielt man 1,5 g gelbliche Kristalle, die für die Weiterverarbeitung genügend rein waren. Die Verbindung wurde durch Destillation bei  $120^\circ/0,001$  Torr weiter gereinigt und hatte dann Schmp.  $78-80^\circ$ . Diese Substanz wurde auch für die spektroskopischen Untersuchungen verwendet.

*1-Azido-6,8,10-dodecatrien-5-on* (II) \*

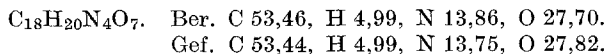
In 50 ml frisch destill. Hexamethylphosphorsäuretriamid (*HMPTA*) wurden 500 mg Keton I gelöst. Dann wurden 5 g  $\text{NaN}_3$  zugefügt und das Gemisch 2 Tage unter  $\text{N}_2$  gerührt. Danach wurde mit 100 ml Wasser verdünnt und 3mal mit je 20 ml Äther ausgeschüttelt. Die vereinigten Ätherlösungen wurden 3mal mit Wasser gewaschen, mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  p. a. getrocknet und der Äther im Vak. verdampft. Man erhielt 210 mg gelbliches Öl, das sofort weiter verwendet wurde. Das Azid II polymerisiert sich nach einigen Stunden zu einer schwarzbraunen, zähen Masse. Das oben beschriebene Öl ist zur Weiterverarbeitung genügend rein.

Das IR-Spektrum zeigt neben der starken Azidbande bei  $2100\text{ cm}^{-1}$  Absorption bei  $1685\text{ cm}^{-1}$  (CO), bei  $1600\text{ cm}^{-1}$ ,  $1580\text{ cm}^{-1}$  und  $1025\text{ cm}^{-1}$ .

*2-Heptatrienyl- $\Delta^1$ -piperidin* (*Nigrifactin*, III)

200 mg Azid II wurden in absol. Petroläther (*PÄ*) gelöst und mit 500 mg Triphenylphosphin unter  $\text{N}_2$  3 Std. gerührt<sup>6</sup>. Dann wurde mit verd. HCl ausgeschüttelt. Die vereinigten salzsauren Lösungen wurden 3mal mit Äther gewaschen, nach Überschichten mit Äther mit NaOH alkalisch gemacht und weitere 3mal mit Äther extrahiert. Die gelbliche Ätherlösung wurde mit Wasser neutral gewaschen, mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  p. a. getrocknet und im Vak. auf etwa 20 ml eingeengt.

Durch Zusatz einiger Tropfen gesätt. äther. Pikrinsäurelösung konnte das *Pikrat* gefällt werden. Es wurde abgesaugt, mit Äther gewaschen, in  $\text{CHCl}_3$  gelöst und durch Zusatz von *PÄ* wieder ausgefällt. Nach Trocknen erhielt man 41 mg eines lockeren, gelben Pulvers.



Das Massenspektrum wurde bei  $50^\circ\text{ C}$  aufgenommen. Dabei zersetzte sich das *Pikrat* und es war möglich, das Molekulargewicht der Base zu bestimmen:  $M^+ = 175$ . Das IR-Spektrum der freien Base weist, wie für den Naturstoff beschrieben, bei  $1610\text{ cm}^{-1}$  und bei  $1000\text{ cm}^{-1}$  starke Banden auf. Die

\* Herstellung analog den Angaben bei *H. Normant*, *Angew. Chem.* **79**, 1029 (1967).

<sup>6</sup> *H. Staudinger* und *E. Hauser*, *Helv. chim. acta* **4**, 861 (1921).

IR-Spektren des Hydrochlorides und des Pikrates haben charakteristische Banden bei etwa  $1645\text{ cm}^{-1}$  und  $1610\text{ cm}^{-1}$ .

Die UV-Absorption des Pikrates wurde in  $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH} : \text{H}_2\text{O} = 1 : 1$  bestimmt. In neutraler Lösung tritt ein Maximum bei  $\lambda = 352\text{ nm}$  auf, in alkalischer Lösung bei  $\lambda = 301\text{ nm}$ . Die entsprechenden, für den Naturstoff angegebenen Werte<sup>2</sup>:  $354\text{ nm}$  ( $\epsilon = 36\,700$ ) und  $300\text{ nm}$ . Das NMR-Spektrum des Pikrates zeigt ein Signal mit Schwerpunkt bei  $1,98\text{ ppm}$ , das 7 Protonen entspricht. Damit ist die Lage der Doppelbindung im Ring festgelegt. Die für das Nigrifactin angegebenen Werte<sup>2</sup> sind  $1,75\text{ ppm}$  bis  $2,05\text{ ppm}$ , 7 H; 2 Peaks bei  $2,96\text{ ppm}$ , 2 H (Lit.<sup>2</sup>  $2,98\text{ ppm}$ , 2 H) und  $3,90\text{ ppm}$  2 H (Lit.<sup>2</sup>  $3,67\text{ ppm}$ , 2 H). Letztere entspricht der dem Stickstoff benachbarten  $\text{CH}_2$ -Gruppe und ist wahrscheinlich durch die positive Ladung am Stickstoff etwas nach höheren  $\delta$ -Werten verschoben, denn die Literaturangaben beziehen sich auf die freie Base. Die olefinischen Protonen treten in mehreren Signalen zwischen  $6,2\text{ ppm}$  und  $7,3\text{ ppm}$  auf (Lit.<sup>2</sup> 6 bis 8 ppm).

#### Hydrierung von III zu IV

10 mg III, gelöst in 5 ml Eisessig, wurden in üblicher Weise mit  $\text{H}_2$  und  $\text{PtO}_2$  als Katalysator hydriert. Der Eisessig wurde mit Wasser verdünnt, mit  $\text{NaOH}$  alkalisch gemacht und mit Äther extrahiert. Nach Trocknen der Ätherlösung konnte durch Einleiten von  $\text{HCl}$  das *Hydrochlorid* von IV ausgefällt werden; Schmp.  $138\text{--}140^\circ\text{ C}$  (Lit.<sup>2</sup>  $140,5\text{--}141,5^\circ$ ).

Im IR-Spektrum des Hydrochlorides sind, wie bei der Verbindung, die durch Hydrierung des Naturstoffes erhalten worden war, die Banden bei  $1610\text{ cm}^{-1}$ ,  $1645\text{ cm}^{-1}$  und  $1000\text{ cm}^{-1}$  verschwunden. Auch das Massenspektrum entspricht der erwarteten Verbindung V:  $M^+ = 183$ ,  $m/e = 84$ .