

STEREOSELEKTIVE SYNTHESE VON (\pm)-PORANTHERIDIN

Edda Gossinger

Institut für Organische Chemie der Universität Wien A-1090

Abstract: The synthesis of Porantheridine is described. Keystep of this synthesis is the 1,3-dipolar addition of a nitron to an alkene.

Porantheridin (1) ist eines der Hauptalkaloide der australischen Wolfsmilch-
art *Poranthera corymbosa*. Lamberton et al. isolierten das Alkaloid ^{1,3} und
klärten dessen Struktur auf ^{1,2}.

Für den synthetischen Aufbau des Porantheridins schien der Weg über 2,6-
trans-disubstituierte Piperidinderivate, wie sie auch als Zwischenprodukte der
Biogenese vermutet werden ³, am günstigsten.

Eigene Versuche zeigten, daß die Addition eines Alkens mit endständiger
Doppelbindung an ein 6-alkylsubstituiertes Piperidin-1-N-oxid mit sehr hoher
Selektivität zu einem Isoxazolidinderivat führt, das bei der reduktiven Öffnung
der N-O-Bindung in ein 2,6-trans-disubstituiertes Piperidin übergeht. Diese
Methode bietet neben der Darstellung des transsubstituierten Piperidins den zu-
satzlichen Vorteil, daß eine Hydroxylgruppe in die erwünschte Position der
Seitenkette eingebaut wird. Da die 1,3-dipolare Addition über die exo-Anordnung
der Reaktanten erfolgt, muß die Hydroxylgruppe im Verlauf der Synthese inver-
tiert werden, um die richtige Anordnung dreier Chiralitätszentren des Piperidin
derivats relativ zueinander zu erreichen. Dadurch ist aber auch die sterische
Anordnung am vierten Chiralitätszentrum festgelegt, denn aus sterischen Gründen
muß die Hydroxylgruppe an die Iminiumeinheit des im Laufe der Synthese gebil-
deten Chinolizidinderivates aus jener Konformation addieren, bei der die C₅-
Seitenkette axial steht. Das bedingt aber den axialen Angriff der Hydroxyl-
gruppe von derselben Seite des Molekuls.

Damit ist der stereoselektive Syntheseweg vorgegeben.

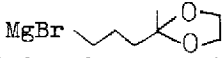
Aus Piperidin-1-N-oxid (2) entsteht durch Addition von 4-(tert. Butyldi-
methylsilyloxy)pentylmagnesiumbromid ⁵ das Diastereomergemisch (3) und (4),
das durch Oxidation mit HgO in ein Gemisch der Nitronen (6), (7) und (5)
[[6+7]:5=1:3] übergeführt wird. In Chloroformlösung bei 48°C über einen Zeitraum
von 135 Stunden addiert Penten-1 nur an (6) und (7). (5) kann abgetrennt wer-
den und durch Reduktion mit NaBH₄ bei 0°C in Methanol in (3) und (4) überge-
führt werden ⁴.

Die bei der 1,3-dipolaren Addition von Penten-1 an (6) und (7) entstandenen
diastereomeren Isoxazolidine (8) und (9) werden unter 1 atm. H₂ mit Raney-
Nickel als Katalysator in Methanol in 4 Stunden zu den Aminoalkoholen (10) und
(11) hydrogenolysiert (88,5% der Theorie). Die NMR-Spektren weisen auf die

trans-Anordnung der Substituenten hin. So erscheint das Signal eines der beiden zum Stickstoff α -ständigen Wasserstoffatome bei $\delta=2,88$ ppm, das andere bei $\delta=3,2$ ppm. Durch Veresterung mit Hilfe von 1,2 aqu. Triphenylphosphan, 1,2 aqu. Azodicarbonsäurediethylester und 2 aqu. Benzoesäure in einem Benzol/THF-Gemisch bei Raumtemperatur ⁸ wird die Hydroxylgruppe gleichzeitig geschützt und invertiert, ohne daß die sekundäre Aminogruppe besonders berücksichtigt werden muß. Nach der Abtrennung von Hydrazodicarbonsäurediethylester und Triphenylphosphanoxid an einer kurzen Kieselgelsäule mit Benzol/Essigester-Gemischen kann das mit Essigester/Methanol eluierte Rohmaterial durch Chromatographie an Al_2O_3 mit Toluol/Essigester (5:1) als Laufmittel gereinigt werden und liefert in 65% Ausbeute die Benzoate (12) und (13) ⁷. Auch hier zeigt die chemische Verschiebung im PMR-Spektrum die trans-Stellung der Alkylsubstituenten am Piperidinring an. ($\delta=2,9$ ppm für C-H(2) und C-H(6)). (12) und (13) werden innerhalb von 4 Stunden durch Einwirken eines Gemisches aus Methanol und 10%iger wäßriger HCl (2:1) bei Raumtemperatur entsilyliert. Das erhaltene Material wird durch Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel Benzol (ges. NH_3) $CHCl_3:CH_3OH=10:7:3$) gereinigt und ergibt (14) und (15) ⁷ in 91% Ausbeute.

(14) und (15) werden mit Jones-Reagens ⁹ in Aceton bei 0°C behandelt. Das Reaktionsgemisch wird mit wäßriger $Na_2S_2O_3$ und $(NH_4)_2SO_4$ versetzt und dann bei 0°C basisch gemacht und mit Ether ausgeschüttelt. Das erhaltene Material wird ohne weitere Reinigung bei 0°C in THF gelöst und zu 10%iger methanolischer KOH bei 0°C getropft und 16 Stunden bei 4°C belassen ¹⁰. Dann wird das Reaktionsgemisch in Eiswasser gegossen und mit Ether extrahiert. Das erhaltene Rohmaterial kann durch Destillation im Hochvakuum gereinigt werden. Dabei erhält man, ausgehend von (14) und (15) in 68% Ausbeute reines (\pm)-Porantheridin (1), das in seinen Spektraldaten (IR, MS, PMR und ¹³C-NMR) mit dem aus *Poranthera corymbosa* isolierten Material ¹¹ identisch ist.

Literatur und Bemerkungen:

- 1 W.A.Denne, S.R.Johns, J.A.Lamberton, A.McL.Mathieson und H.Suares, *Tetrahedron Lett.* 1972, 1767.
- 2 W.A.Denne und A.McL.Mathieson, *J.Cryst.Mol.Structure* 3, 87 (1973).
- 3 S.R.Johns, J.A.Lamberton, A.A.Sioumis und H.Suares, *Austr.J.Chem.* 27, 2025 (1974).
- 4 E.Gossinger, *Mh.Chem.* 111, 143 (1980) und die dort erwähnten Literaturzitate.
- 5 Von der direkten Einführung des geschützten Ketons in Form der folgenden Grignardverbindung ⁶ $MgBr$  wurde wegen der ungünstigeren Herstellungsmethode und den damit verbundenen geringeren Ausbeuten abgesehen.
- 6 Cl.Feugeas und H.Norman, *Bull.Soc.Chim.France* 1963, 1441; E.J.Corey und R.D. Balanson, *J.Am.Soc.* 96, 6615 (1974).

7 Charakterisierung der Verbindungen:

(10) und (11): PMR(CDCl₃)(δ): 3,8 (m)(2H)C-H(2'') und C-H(4'); 3,2 (m) $w_{1/2}$ = 20Hz(2H)O-H und C-H(6); 2,88 (m)(1H)C-H(2); 1,13 (d)J=6Hz(3Hz)C-H(5'); 0,9 (12H)Si-t.C₄H₉-H und C-H(5''); 0,02 Si-CH₃-H (s)(6H).

IR(CH₂Cl₂)·3250 cm⁻¹(br).

MS: 475(M⁺)(0,7%), 284(M⁺-C₅H₁₀OH)(10%), 170(M⁺-C₅H₁₀OSi(CH₃)₂C₄H₉)(100%), 152(M⁺-C₅H₁₀OSi(CH₃)₂C₄H₉-H₂O)(36%).

(12) und (13): PMR(CDCl₃)(δ): 8,07 und 7,45(5H) Aromaten-H; 5,25 (8 Linien-signal) J=5,5Hz(q), J=7Hz(d)C-H(2''); 3,73(sex)J=6Hz(1H)C-H(4'); 2,9 (m) $w_{1/2}$ = 22 Hz(2H)C-H(6) und C-H(2); 1,8 (m)J_{1'',2''}=5,5Hz, J_{1'',6''}=6Hz, J_{1'',1''}=14Hz C-H(1''); 0,9 (12H)Si-t.-C₄H₉-H und C-H(5''); 0,02 (s)(6H)Si-CH₃-H.

IR(CH₂Cl₂): 3340(br), 3040, 1715, 1605, 1590.

MS: 475(M⁺)(0,7%), 284(M⁺-C₅H₁₀OOC₇H₅)(19%), 174(M⁺-C₅H₁₀OSi(CH₃)₂C₄H₉)(100%), 152(M⁺-HOOC₇H₅-C₅H₁₀OSi(CH₃)₂C₄H₉)(60%).

(14) und (15). PMR(CDCl₃)(δ): 8,03 und 7,47(5H) Aromaten-H; 5,22(m)J_{2'',3''}= J_{2'',3''}=J_{2'',1''}=6Hz, J_{2'',1''}=8Hz(1H)C-H(2''); 3,7(sex)J=6Hz(1H)C-H(4'); 2,9(m)(2H)C-H(2) und C-H(6); 2,55(m)(2H)N-H und O-H; 1,15(d)J=6Hz(3H)C-H(5'); 0,94 (m)(3H)C-H(5'').

IR(CH₂Cl₂)·3620, 3400, 3040, 1715, 1607, 1590.

MS: 361(M⁺)(1%), 274(M⁺-C₅H₁₀OH)(100%), 170(M⁺-C₅H₁₀OOC₇H₅)(71%), 152(M⁺-C₅H₁₀OH-HOOC₇H₅)(67%), 105(C₇H₅O⁺)(24%).

(1): PMR(CDCl₃)(δ): 4,07-3,6 (m)(2H)C-H(2), C-H(3a); 2,96 (m)J_{6,6a}=J_{7,6a}=11Hz, J_{6,6a}=J_{7,6a}=2,5Hz(1H)C-H(6a); 1,5 (s)(3H)C(9a)-CH₃-H; 0,93 (m)(3H)C-H(3').

¹³C-NMR(CDCl₃)(δ): 86,1(s), 69,2(d), 49,4(d), 48,4(d), 40,1(t), 39,25(t), 34,2(t), (t), 30,9(t), 27,4(t), 23,8(q), 19,8(t), 19,4(t), 18,0(t), 14,2(q).

MS: 237(M⁺)(4%), 222(M⁺-CH₃)(53%), 194(M⁺-C₃H₇)(100%), 165(M⁺-C₄H₈O)(11%), 152(Δ^4 -Chinolizidinon-6-kation)(52%).

8 O.Mitsunobu und M.Eguchi, Bull.Chem.Soc.Jpn. 44, 3427 (1971); O.Mitsunobu und M.Yamada, Bull.Chem.Soc.Jpn. 40, 2380 (1967); A.K.Bose, Bansi Lal, W.A.Hoffman III und M.S.Manhas, Tetrahedron Lett. 1973, 1619; H.Loibner und E.Zbiral, Helv.Chim.Acta 59, 2100 (1976).

9 A.Bowers, T.G.Halsall, E.R.H.Jones und A.J.Lemin, J.Chem.Soc. 1953, 2555.

10 Auf Grund der größeren sterischen Hinderung zeigt (17) unter diesen Bedingungen keine Tendenz zu dimerisieren. Vgl. dagegen F.Bohlmann, H.-J. Muller und D.Schubert, Chem.Ber. 106, 3026 (1973) und die dort zitierte Literatur.

11 Herrn Dr.J.A.Lamberton mochte ich für die Überlassung von Porantheridin danken.

(Received in Germany 19 March 1980)