

EINE NEUE TOTALSYNTHESE VON (<sup>±</sup>)DEPLANCHEIN

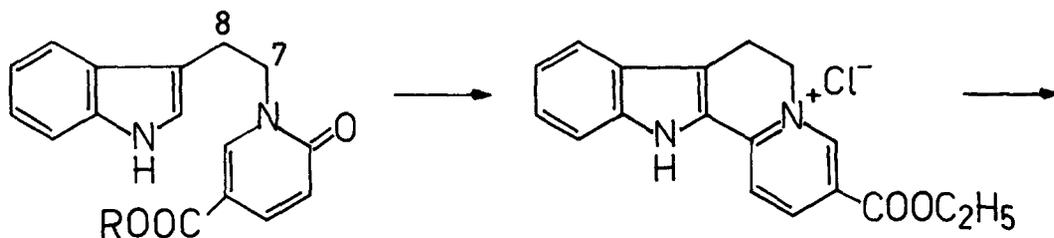
Peter Rosenmund\* und Michael Casutt

Institut für Organische Chemie der Universität Frankfurt/M.  
6000 Frankfurt/Main Krautgartenweg W. Germany

Summary: The key step in this synthesis, basing on the toluene-tricarbonyl-chrome promoted 1.4-H<sub>2</sub> addition on the diene 7, proceeds with nearly 100 per cent yield and full stereoselectivity.

Mehrere Veröffentlichungen aus jüngster Vergangenheit<sup>1-5)</sup> bewogen uns, unsere Erfahrungen bei der Darstellung des racemischen Deplancheins 8 mitzuteilen. Die Synthese nahm folgenden Verlauf:

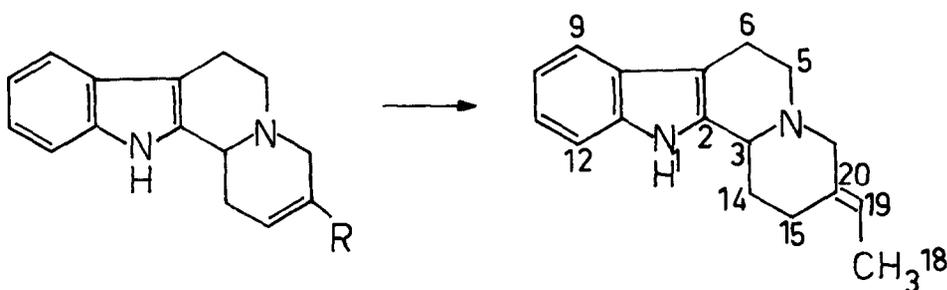
Reiner Cumalinsäuremethylester<sup>6)</sup> reagiert mit Tryptamin zum Oxynicotinsäurederivat 1<sup>7)</sup>, die freie Säure wird sodann in Ethanol gelöst und unter Zugabe von SOCl<sub>2</sub> zum Ethylester 2 verestert (Rückfluß, 36 h, Fp. 174°C (EtOH); PMR (CDCl<sub>3</sub>-DMSO): Ester: 1.56(t), 4.65(q); H-7: 4.3(t); H-8: 3.2(t, J<sub>7,8</sub> = 7 Hz). Durch die Veresterung - der Methylester<sup>7)</sup> läßt sich etwas schwerer gewinnen - und die nachfolgend damit möglich gewordene Bischler-Napieralski Reaktion in Benzol mit 6 - 7 Äquivalenten POCl<sub>3</sub> konnte die Ausbeute an Pyridiniumverbindung 3 gegenüber der früher gegebenen Vorschrift<sup>7)</sup> wesentlich von 55% auf nun 92% gesteigert werden. Das aus siedendem Benzol nach ca. 5 h quantitativ ausfallende orangefarbene Kristallisat wurde abgesaugt und nach Waschen mit Benzol-Ether in heißem Wasser zerlegt, worauf direkt 3 erhalten wurde, welches nach Umlösen (EtOH) in angegebener Reinausbeute anfiel. Fp. (EtOH): 250°C (Zers.). PMR (CF<sub>3</sub>COOD): Ester: 1.56(t), 4.65(q); H-5: 5.0(t), H-6: 3.5(t, J<sub>5,6</sub> = 7 Hz). 3 wurde sodann in MeOH mit NaBH<sub>4</sub> reduziert, wobei nach Durchlaufen einer farblosen, intensiv roten 4.21-Dihydropyridin-Zwischenstufe der konjugiert ungesättigte Ester 4<sup>7,8)</sup> erhalten wurde. Fp. (MeOH): 140 - 141°C (Zers.). PMR (CDCl<sub>3</sub>): Ester: 1.3(t), 4.23(q); H-3: 3.45(d, J<sub>3,14a</sub> = 10.3 Hz), H-15: 7.0(m). IR (KBr): 1680 cm<sup>-1</sup>. Die Reduktion von 4 zum Allylalkohol 5 gelingt problemlos mit Diisobutylaluminiumhydrid in Dichlormethan (10°C, 4 h). Nebenreaktionen wurden nicht beobachtet. Fp. (MeOH): 228 - 230°C - (234 - 236°C)<sup>9)</sup> - PMR (DMSO): OH: 4.76(t, J = 5.6 Hz); H-15: 5.7(m), übrige Daten wie Lit.<sup>9)</sup>. Die nun not-



1: R = H (95%)

2: R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (96%)

3: (91%)



4: R = COEt (95%)

5: R = CH<sub>2</sub>-OH (94%)

6: R = -CH = O (72%)

7: R = -HC = CH<sub>2</sub> (92%)

8: (93%)

wendige Oxidation von 5 zum Aldehyd 6 gelang am besten nach Lit. <sup>9)</sup>, es bewährte sich unter den vielen Varianten der Moffat-Oxidation die Originalvorschrift mit DMSO als Lösungsmittel <sup>10)</sup>. Wir konnten den bislang als amorphes, rötliches Pulver beschriebenen Aldehyd kristallin erhalten und die Ausbeute verbessern. Trotzdem bleibt dies der unbefriedigendste Schritt der Synthese. Eine direkte Reduktion des Esters zum Aldehyd, wie sie mittels Diisobutylaluminiumhydrid beschrieben wurde <sup>11)</sup> gelang nicht. Fp. (Essigester): 193 - 194°C - (179 - 183°C) <sup>9)</sup> - PMR (CDCl<sub>3</sub>): H-3: 3.6(d, J<sub>3,14a</sub> = 11.2 Hz); H-15: 6.89(m); H-19: 9.49(s). IR (KBr): 1670 cm<sup>-1</sup>. Der genügend haltbare Aldehyd ließ sich nach üblichem Verfahren mit Triphenylphosphinmethylen in THF bei R.T. glatt umsetzen, wobei das relativ oxidationsempfindliche Dien 7 gebildet wurde. Fp. (MeOH): 211°C (Zers.). PMR (CDCl<sub>3</sub>): H-3: 3.55 (d, J<sub>3,14a</sub> = 10.5 Hz). Wegen fehlender gem. Kopplung zeigt das exocyclische Olefin ein reduziertes AB-X Spinsystem. H-18: 4.98 - 5.13 (4 Linien, AB); H-19: 6.3 - 6.41 (4 Linien, X); H-15: 5.85(m). Die Zielverbindung 8 wurde aus 7 durch eine 1.4 H<sub>2</sub>-Addition erhalten, hierbei entstand 8 analysenrein, andere Produkte konnten (DC) nicht ausgemacht werden <sup>12-14)</sup>.

Aceton statt des in Lit. 12 vorgeschlagenen  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ist notwendig ( $130^\circ\text{C}$ , 4 h, 75 bar). Der Schmelzpunkt (MeOH:  $161.5^\circ\text{C}$ ) ist der höchste für ( $\pm$ ) Deplanchein gefundene:  $161^\circ\text{C}$  (Ether)<sup>1)</sup>;  $140 - 142^\circ\text{C}$  (Ether)<sup>3)</sup> sowie  $115^\circ\text{C}$  für den Naturstoff (+) 8<sup>2)</sup>. Zudem verläuft die hier vorgestellte Synthese mit der - ber. auf Tryptamin - u.W. bisher besten Gesamtausbeute (46%). Alle Stufen sind ohne wesentlichen apparativen Aufwand realisierbar, chromatographische Trennungen waren nicht erforderlich.

8: Ber. C 80.92, H 7.99, N 11.10 Gef. C 80.76, H 7.95, N 10.98  
PMR-Daten wie in Lit. <sup>5)</sup>.

Abkürzungen: PMR = Proton Magnetic Resonance; d,t,q,J = Dublett, Triplet, Quartett, Kopplungskonstante; DC = Dünnschichtchromatogramm.

Nomenklatur: Verbindungen 3 - 8 werden nach der übl. Yohimbanzählung beziffert.

Die Prozentzahlen an den Formeln sind Reinausbeuten.

PMR-Angaben in  $\delta$  -ppm. Schmp. sind nicht korrigiert.

#### Fußnoten.

- 1) D. Thielke, J. Wegener und E. Winterfeldt Angew. Chem. 86, 646 (1974); Chem. Ber. 108, 1791 (1975).
- 2) R. Besselièvre, J.-P. Cosson, B.C. Das und H.-P. Husson Tetrahedron Lett. 1980, 63.
- 3) W.R. Ashcroft und J.A. Joule Tetrahedron Lett. 1980, 2341.
- 4) M. Hämeilä und M. Lounasmaa Acta Chem. Scand B 35, 217 (1981).
- 5) L. Calabi, B. Danieli, G. Lesma und G. Palmisano Tetrahedron Lett. 1982, 2139.
- 6) Org. Syntheses, Coll. Vol IV, S.201, J. Wiley Sons New York (1963). Den Ester gewinnt man zweckmäßig aus der rohen Säure über das Säurechlorid. Hierzu wird das lufttrockene Rohprodukt (90% Ausb.) in Benzol suspendiert und am Wasserabscheider entwässert. Nach dem Absaugen wird mit eiskaltem MeOH digeriert und getrocknet (85%). Mit  $\text{PCl}_5$  (v. Pechmann, Liebigs Ann. Chem. 264, 272 (1891) 1 h bei  $60^\circ\text{C}$ , danach i.V. destillieren ( $130^\circ\text{C}$ , 15 Torr) Ausb. 80%. Mit MeOH entsteht farbloser Methylester Fp.  $74^\circ\text{C}$  quantitativ.
- 7) R. Oehl, G. Lenzer und P. Rosenmund Chem. Ber. 109, 705 (1976).
- 8) M. Lounasmaa, C.-J. Johansson und J. Svensson Acta Chem. Scand. B 30, 251 (1976).
- 9) F.E. Ziegler und J.G. Sweeny J. Org. Chem. 34, 3545 (1969).
- 10) K.E. Pfitzner und J.G. Moffat J. Amer. Chem. Soc. 87, 670 (1965). Die Aufarbeitung wurde vereinfacht. 5 in DMSO lösen, nach Zugabe von DCC und krist.  $\text{H}_3\text{PO}_4$ , über Nacht bei R.T. reagieren lassen. Man gießt auf Eis,

neutralisiert mit  $\text{NH}_3$  auf pH 8, saugt ab, trocknet und filtriert das Produkt mit Essigester über eine kurze Kieselgelsäule (Edukt  $\underline{5}$ :  $R_F \sim 0,1$ ; Produkt  $\underline{6}$ :  $R_F \sim 0,8$ ).

- 11) C. Szántay und L. Töke, Tetrahedron Lett. 1963, 1323; L.T. Zakharkin, V.V. Gavrilenko, D.N. Maslin und I.M. Khorlina Tetrahedron Lett. 1963, 2087.
- 12) M. Cais, E.N. Frankel und A. Rejoan Tetrahedron Lett. 1968, 1919; E.N. Frankel, E. Selke und C.A. Glass J. Amer. Chem. Soc. 90, 2446 (1968). Die Hydrierung verläuft, trotz mehrerer im Molekül vorhandener Komplexierungspositionen (Aromat,  $\text{N}_6$ ) so, wie dies an den einfachen Modellen gezeigt worden ist. Ferner konnte ein Teil des in katal. Mengen eingesetzten Komplexes unverändert zurückgewonnen werden.
- 13) M. Wrighton und M.A. Schroeder J. Amer. Chem. Soc. 95, 5767 (1973).
- 14) Ch.U. Pittman Jr., Bong T. Kim und W.M. Douglas J. Org. Chem. 40, 590 (1975).

(Received in Germany 7 February 1983)