

Stereoselektive Synthese von (±)-Porantheridin und (±)-Porantherilidin

Kurze Mitteilung

Edda Gössinger

Institut für Organische Chemie, Universität Wien,
A-1090 Wien, Österreich

(Eingegangen 30. April 1980. Angenommen 7. Mai 1980)

Stereoselective Synthesis of (±)-Porantheridine and (±)-Porantherilidine

A variation of the recently described synthesis of porantherilidine leads to an intermediate, which can be converted to porantheridine as well as to porantherilidine.

[Keywords: Natural products, total synthesis; (±)-Porantheridine, synthesis; (±)-Porantherilidine, synthesis]

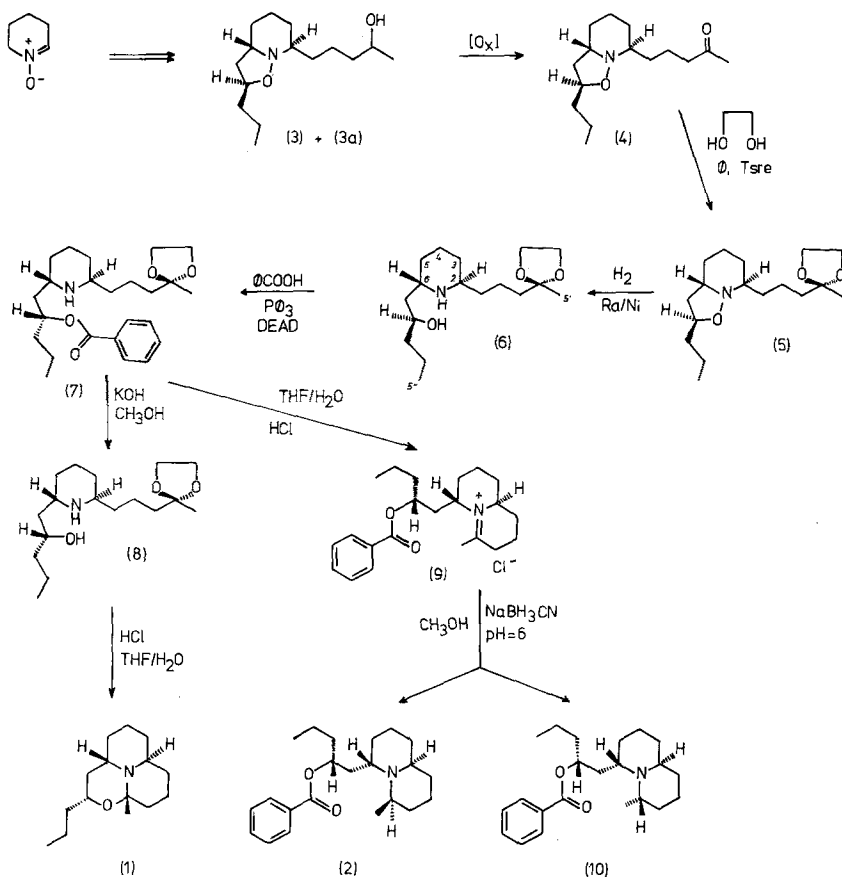
Vor kurzem wurde über die Darstellung von Porantherilidin berichtet¹. In der vorliegenden Arbeit soll eine Variante beschrieben werden, die zu Porantherilidin (**2**) in höheren Ausbeuten sowie auch zu Porantheridin (**1**) führen kann.

1 und **2** sind Alkaloide der australischen Wolfsmilchart *Poranthera corymbosa*. Die Isolierung und Strukturaufklärung erfolgte durch J. A. Lamberton et al.².

Der neue Syntheseweg folgt bis zu den diastereomeren Isoxazolidinen **3** und **3a** dem kürzlich beschriebenen¹. Die Hydroxylgruppe in **3** und **3a** wird mit Jones-Reagens³ bei 0°C in Aceton innerhalb von 30 min zum Keton oxidiert. Das Reaktionsgemisch wird mit wäßriger Na₂S₂O₃ und (NH₄)₂CO₃ versetzt und mehrmals mit Ether ausgeschüttelt. Der Abdampfrückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel mit Petrolether:Ether = 3:1 und nachfolgender Destillation im Hochvak. gereinigt, wobei man **4** mit 85% Ausbeute erhält. [Schmp.: 39—41°C; PMR (CDCl₃) (δ): 4,26 (m) (1 H) C—H (2), 3,54 (m) (1 H) C—H (3a), 2,46 (m) (1 H) C—H (7), 2,44 (t) J = 7 Hz (2 H) C—H (3'),

2,13 (s) C—H (5'); IR (CH₂Cl₂): 1715 cm⁻¹; MS: 253 (*M*⁺) (3%), 168 (*M*⁺-C₅H₉O) (100%).]

Die Carbonylfunktion von **4** wird durch Ketalisierung mit Ethylen-glykol (Kochen am Wasserabscheider in Benzol mit *p*-Toluolsulfon-säure als Katalysator) geschützt. Nach der üblichen Aufarbeitung und Reinigung durch Chromatographie an Kieselgel (Petrol-ether:Ether = 2:1) oder Destillation im Hochvak. erhält man das



Dioxolan **5** mit 92% Ausbeute. [Hellgelbes Öl; PMR (CDCl₃) (δ): 4,25 (m) (1 H) C—H (2), 3,91 (s) (4 H) (CH₂O)₂—H, 3,5 (m) (1 H) C—H (3 a), 2,55 (m) (1 H) C—H (7), 1,32 (s) (3 H) C—H (5'); MS: 297 (*M*⁺) (4%), 168 (*M*⁺-C₅H₉(CH₂O)₂) (100%).]

Die N—O-Bindung von **5** wird unter 1 atm H_2 mit *Raney*-Nickel als Katalysator in Methanol bei Raumtemp. hydrogenolysiert. Durch Chromatographie an Kieselgel mit einem Gemisch aus Benzol (ges. mit NH_3): $CHCl_3$: CH_3OH = 20:14:3 kann der Aminoalkohol **6** mit 89% Ausbeute erhalten werden. [Farbloses Öl; PMR ($CDCl_3$) (δ): 4,32 (m) (2 H) N—H und O—H, 3,92 (s) (4 H) $(CH_2O)_2$ —H, 3,88 (m) (1 H) C—H (2''), 3,3 (m) (1 H) C—H (6), 2,96 (m) (1 H) C—H (2), 1,3 (s) (3 H) C—H (5'), 0,94 (m) (3 H) C—H (5''); MS: 299 (M^+) (0,2%), 212 (M^+ - $C_5H_{10}OH$) (33%), 170 (M^+ - $C_5H_9(CH_2O)_2$) (100%).]

Mit Hilfe von 1,2 Äqu. Triphenylphosphan, 2 Äqu. Benzoessäure und 1,2 Äqu. Azodicarbonsäurediethylester in einem Benzol: *THF*-Gemisch bei Raumtemp. wird die Alkoholfunktion von **6** invertierend verestert⁴. Nach Chromatographie an Kieselgel (Lösungsmittelgemisch wie für **6** erhält man den Benzoessäureester **7** mit 66% Ausbeute. [Farbloses Öl; PMR ($CDCl_3$) (δ): 8,00 (m) (2 H) und 7,40 (m) (3 H) Aromaten-H, 5,21 (m) (1 H) C—H (2''), 3,9 (s) (4 H) $(CH_2O)_2$ —H, 3,55 (m) (1 H) N—H, 3,0 (m) (2 H) C—H (2) und C—H (6), 1,25 (s) (3 H) C—H (5'), 0,9 (m) (3 H) C—H (5''); IR (CH_2Cl_2): 1715, 1605, 1590; MS: 274 (M^+ - $C_5H_9(CH_2O)_2$) (100%), 212 (M^+ - $C_5H_{10}OOC_7H_5$) (47%), 152 (M^+ - $HOOC_7H_5$ - $C_5H_9(CH_2O)_2$) (67%).] Anhand der PMR-Spektren läßt sich **7** als 2,6-*trans*-disubstituiertes Piperidin erkennen: die Signale der beiden zum Stickstoffatom α -ständigen Wasserstoffatome zeigen die gleiche Verschiebung von 3,00 ppm⁵.

Wird das Benzoat **7** einige Stunden mit 10%iger methanolischer KOH behandelt, so erhält man nach der üblichen Aufarbeitung den Aminoalkohol **8** mit 88% Ausbeute. **8** unterscheidet sich vom Aminoalkohol **6** nur durch geänderte Kopplungskonstanten der Wasserstoffatome an C(1'') und im Massenspektrum durch ein größeres Verhältnis zwischen den Spaltprodukten mit den Masseinheiten 170 und 212. **8** wird bei Raumtemperatur mit *THF*:10%iger wäßriger HCl = 5:1 versetzt und 1,5 h gerührt. Dadurch wird die Carbonylfunktion freigesetzt, die mit dem Stickstoffatom des Piperidinringes reagiert und dabei ein Chinolizidiniumsalz bildet. Durch die drei bereits im Molekül vorhandenen chiralen Zentren ist die sterische Anordnung an dem durch den Angriff der Hydroxylgruppe auf die Iminiumeinheit entstehenden neuen Chiralitätszentrum festgelegt. Tatsächlich erhält man nach Zugabe von wäßriger KOH und Extrahieren mit Ether ausschließlich **1**. ($\pm$)-Porantheridin (**1**), ein farbloses Öl, ist in allen Spektraldaten [PMR ($CDCl_3$) (δ): 4,07—3,6 (m) (2 H) C—H (2) und C—H (3 a), 2,96 (m) (1 H) C—H (6 a), 1,5 (s) (3 H) C (9 a) CH_3 —H, 0,93 (m) (3 H) C—H (3'); ^{13}C -NMR, IR und MS⁶] mit jenen des Naturproduktes² identisch.

Behandelt man das Benzoat **7** mit *THF*:10%iger wäßriger

HCl = 5:1 bei Raumtemp., so erhält man das Iminiumsalz **9**, das durch mehrmaliges Abdampfen mit Benzol lösungsmittelfrei erhalten werden kann. **9** wird ohne zusätzliche Reinigung in Methanol bei Raumtemp. mit einem Überschuß an NaBH₃CN bei $p_H = 6$ (die Acidität wird durch gelegentliche Zugabe von verd. wäßriger HCl aufrecht erhalten) innerhalb von 5 h reduziert⁷. Das Reaktionsgemisch wird nach der üblichen Aufarbeitung an Aluminiumoxid mit CH₂Cl₂:CHCl₃ = 3:1 als Eluens chromatographiert. Dabei isoliert man 54,5% Porantherilidin (**2**) und 23,7% der zu Porantherilidin an C(6) epimeren Verbindung **10**. [Farbloses Öl; PMR (CDCl₃) (δ): 8,02 (m) (2 H) und 7,45 (m) (3 H) Aromaten-H, 5,24 (m) $J_{2,3'} = J_{2',3} = 6$ Hz, $J_{1',2'} = 5,5$ Hz, $J_{1,2'} = 7,5$ Hz (1 H) C—H (2'), 3,25 (m) (2 H) C—H (4) und C—H (9a), 3,06 (m) C—H (6), 2,18 (m) $J_{1',1'} = 14$ Hz, $J_{1',2'} = 7,5$ Hz, $J_{1,4} = 6$ Hz (1 H) C—H (1'), 1,82 (m) $J_{1',1'} = 14$ Hz, $J_{1',4} = 8$ Hz, $J_{1,2'} = 5,5$ Hz (1 H) C—H (1'), 0,97 (d) $J = 6$ Hz (3 H) C(6)CH₃—H, 0,94 (m) (3 H) C—H (5'); IR (CH₂Cl₂): 1715, 1608, 1590; MS: 343 (M^+) (1%), 328 ($M^+ - CH_3$) (4%), 152 ($M^+ - C_5H_{10}OOC_7H_5$) (100%).]

Auf dem hier beschriebenen Syntheseweg kann Porantherilidin (**2**) ausgehend von **3** und **3a** mit 25% Gesamtausbeute erhalten werden, während die früher beschriebene Synthese¹ (ausgehend von **3** und **3a**) Porantherilidin mit 9% Ausbeute liefert.

Dank

Mein Dank gilt den Herren Dr. E. Haslinger und Dr. W. Silhan für die NMR-Messungen. Den Herren Dr. A. Nikiforov und H. Bieler für die Massenspektren. Herrn Prof. Dr. E. Zbiral habe ich für seine Unterstützung zu danken. Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Dr. A. Lamberton für die Überlassung von Porantheridin und Porantherilidin zu Vergleichszwecken und für die Übersendung von Kopien der Infrarot- und NMR-Spektren der genannten Substanzen.

Die 60 MHz NMR-Spektren wurden auf einem vom Jubiläumsfond der Oesterreichischen Nationalbank (Projekt 996) zur Verfügung gestellten Gerät durchgeführt.

Literatur

- ¹ E. Gössinger, Mh. Chem. **111**, 143 (1980).
- ² W. A. Denne, S. R. Johns, J. A. Lamberton, A. McL. Mathieson und H. Soares, Tetrahedron Lett. **1972**, 1767; W. A. Denne und A. McL. Mathieson, J. Cryst. Mol. Structure **3**, 87 (1973); S. R. Johns, J. A. Lamberton, A. A. Sioumis und H. Soares, Austr. J. Chem. **27**, 2025 (1974); W. A. Denne, J. Cryst. Mol. Structure **3**, 367 (1973).
- ³ A. Bowers, T. G. Halsall, E. R. Jones und A. J. Lemm, J. Chem. Soc. **1953**, 2555.

- ⁴ *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).
- ⁵ *H. Booth*, *J. H. Little* und *J. Feeney*, Tetrahedron **24**, 279 (1968).
- ⁶ *E. Gössinger*, Tetrahedron Lett., im Druck.
- ⁷ *R. F. Borch*, *M. D. Bernstein* und *H. D. Hurst*, J. Amer. Chem. Soc. **93**, 2897 (1971); *P. H. Morgan* und *A. H. Beckett*, Tetrahedron **31**, 2595 (1975).