

Erstmalige Umwandlung eines *cis*-Rheadans in ein *trans*-Rheadan¹⁾

Reinhard Hohlbrugger und Wilhelm Klötzer*

Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie der Universität Innsbruck,
Innrain 52a, A-6020 Innsbruck

Eingegangen am 31. Januar 1979

Die aus dem Oxyrheagenintyp **2** (*cis*-Lacton) erhältliche *cis*-Hydroxysäure **4** wird mit Triphenylphosphan/Azodicarbonester unter Inversion zum Isooxyrheagenintyp **5** (*trans*-Lacton) dehydratisiert. Als Nebenprodukte erhält man wenig *cis*-Lacton **2** und das Enaminoketon **6**.

First Transformation of a *cis*-Rheadane to a *trans*-Rheadane¹⁾

The *cis*-hydroxy acid **4**, accessible from the oxyrheagenine type **2** (*cis*-lactone) is dehydrated with inversion under the influence of triphenylphosphane/azodicarboxylic ester to yield the isooxyrheagenine type **5** (*trans*-lactone). In addition the reaction mixture contained some *cis*-lactone **2** and the enamino ketone **6**.

Die etwa 30 in der Gattung *Papaver* vorkommenden Tetrahydrobenzazepin-Alkaloide unterscheiden sich außer durch ihr variables aromatisches Substitutionsmuster auch durch die *cis*-Verknüpfung (Rheadine) oder die *trans*-Verknüpfung (Isorheadine) der Ringe B und C. Auch die entsprechenden *N*-Desmethylderivate (Papaverrubine) kommen in der Natur B/C *cis*- sowie *trans*-verknüpft vor.

Während zur Synthese der *cis*-verknüpften Alkaloide genügend Möglichkeiten bestehen²⁾, beschränken sich die bisher publizierten Zugangswege zu den *trans*-Verbindungen auf die Synthese des *racem.* Alpinigenins³⁾ und einer Modellverbindung vom Isorheadin-Typ⁴⁾. Die prinzipiell mögliche *cis* → *trans*-Isomerisierung wurde bis jetzt nicht beschrieben, wohl aber ist die thermodynamisch begünstigte *trans* → *cis*-Isomerisierung gut bekannt⁵⁾.

Der naheliegende Lactonringschluß an der von uns früher beschriebenen *racem. trans*-Hydroxysäure **1** führt unter sauren Dehydratisierungsbedingungen unter Isomerisierung am alkoholischen C-Atom zum *racem. cis*-Lacton **2**, während die neutrale Dehydratisierung von **1** (thermisch oder mit Carbonyldiimidazol) unter Ringkontraktion das *racem. α*-Narcotin (**3**) ergibt⁶⁾.

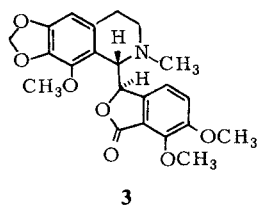
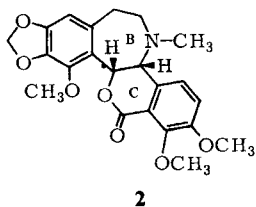
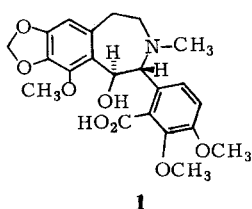
Gleich den Lactolen vom Isorheadintyp, die beim Erwärmen mit 1 N HCl einer irreversiblen *trans* → *cis*-Isomerisierung unterliegen⁵⁾, sind also auch die *cis*-Lactone vom Oxyrheagenintyp thermodynamisch stabiler als die entsprechenden *trans*-Lactone.

Das unerwartete Versagen der gewünschten Cyclisierungsreaktion an der *trans*-Hydroxysäure **1** veranlaßte uns, Isomerisierungsversuche in der ohnehin besser zugänglichen *cis*-Reihe zu unternehmen. Als Modell wurde das leicht erhältliche *racem. cis*-Oxyrheagenin (**2**) gewählt, das durch alkalische Hydrolyse in die *cis*-Hydroxysäure **4** verwandelt wird.

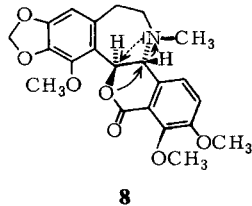
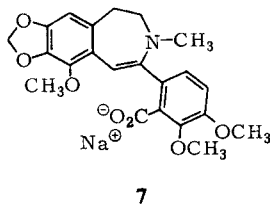
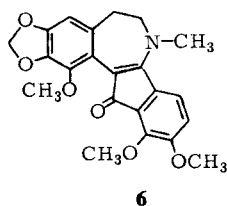
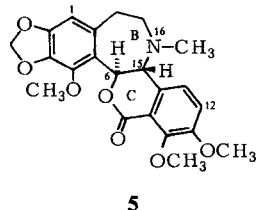
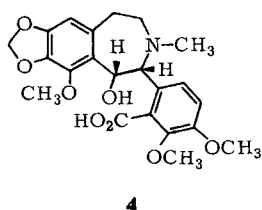
Dieselbe Säure kann auch als Vorstufe von **2** direkt gewonnen werden⁶⁾.

Das System Triphenylphosphan/Azodicarbonsäureester ist dafür bekannt, daß es Alkohole invertierend verestert^{7–10)}. Auch in unserem Falle tritt in diesem System bei

der Lactonbildung am alkoholischen C-Atom der *racem. cis*-Hydroxysäure **4** Inversion ein, und man erhält als Hauptprodukt das *racem. trans*-verknüpfte Isooxyrheagenin (**5**). Als Nebenprodukte erhält man allerdings auch wenig *cis*-Lacton **2** und das rote Enaminketon **6**¹¹⁾. Diese Verbindung **6** ist in hoher Ausbeute besser aus dem Na-Salz **7**⁶⁾ (einer Vorstufe von **2**) erhältlich.



1-5
wurden als Racemate
angewendet und erhalten.
Dargestellt ist jeweils
ein Enantiomeres.



Die Unterscheidung der *cis*- und *trans*-isomeren Rheadane erfolgt am besten mit Hilfe der Kopplungskonstanten der Protonen 6-H und 15-H. Üblicherweise liegt sie in der *cis*-Reihe bei 1–2.5 Hz, in der *trans*-Reihe bei > 8 Hz⁵⁾. In unserem Falle zeigt das *cis*-Lacton **2** $J_{6,15} = < 1$ Hz, während das isomere *trans*-Lacton **5** $J_{6,15} = 11$ Hz aufweist. Bemerkenswert ist ferner, daß auch das *trans*-Lacton **5** – ähnlich der Hydroxysäure **1** – bei seinem Schmelzpunkt (170–174°C) unter Ringkontraktion in der in **8** angegebenen Weise in das *racem. α*-Narcotin (**3**) übergeht.

Diese in der *N*-protonierten Form nicht wahrscheinliche Ringkontraktion unterbleibt beim Erhitzen von **5** in 1 N HCl. Es tritt hierbei erwartungsgemäß die Isomerisierung zum *cis*-Lacton **2** ein.

Für eine nucleophile Verdrängungsreaktion im Sinne von **8** ist sicherlich nur die freie Base und die *trans*-Geometrie geeignet, da das *cis*-Lacton **2** (Schmp. 218–220°C) unter vergleichbaren Bedingungen keine Tendenz zur Umwandlung in **3** erkennen läßt.

Wir danken den Firmen Hoffmann-La Roche, Wien und Basel, verbindlichst für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

Geräte: Kofler Heizmikroskop (Schmpp. nicht korrigiert), Beckman AccuLab 2, CEE-21-100-Massenspektrometer und Jeol C-60 HL-NMR-Spektrophotometer.

($\pm$)-2,3-Dimethoxy-6-(6,7,8,9-tetrahydro-5 α -hydroxy-4-methoxy-7-methyl-5H-1,3-dioxolo[4,5-h]-[3]benzazepin-6c-yl)benzoesäure (**4**): 200 mg *racem. cis*-Lacton **2**⁶⁾ werden mit einer Mischung aus 5 ml 2 N NaOH und 20 ml Methanol 2 min zum Sieden erhitzt, wobei Lösung eintritt. Dann wird i. Vak. auf ca. 3 ml eingengt und die Lösung mit Eisessig auf pH 5–6 eingestellt, wobei 170 mg **4** vom Schmp. 258–260°C (Zers.)⁶⁾ kristallisieren.

($\pm$)-4,10,11-Trimethoxy-16-methyl-2,3-methylenedioxy-6,15-trans-rheadan-8-on (**5**): Eine Suspension von 1.44 g über Phosphorpentoxid getrockneter *cis*-Hydroxysäure **4** und 1.05 g Triphenylphosphan in 50 ml absol. Tetrahydrofuran wird bei 20°C innerhalb von 90 min unter Rühren tropfenweise mit einer Lösung von 0.63 g Azodicarbonsäure-diethylester in 10 ml absol. Tetrahydrofuran versetzt. Die entstandene gelbe Lösung wird noch 20 min bei 20°C belassen und zeigt dann folgendes Dünnschicht-Chromatogramm¹²⁾: R_F 0.05 Triphenylphosphanoxid, R_F 0.15 *cis*-Lacton **2**, R_F 0.3 **6** (rot), R_F 0.35 unidentifizierte Verbindung und R_F 0.4 **5**. Die präparative Auftrennung erfolgte an einer Trockensäule¹³⁾. Das im Eluat zuerst anfallende **5** wird aus wenig Ethanol umgelöst. Ausb. 370 mg (26%), Schmp. 170–174°C. Die Schmelze wird bei 180°C wieder kristallin, zeigt dann einen Schmp. von 231–234°C und ist identisch mit *racem. α* -Narcotin (**3**).

5: IR (KBr): 1730 cm⁻¹ (C=O). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2.18 (s, 3H, NCH₃), 2.34–3.80 (m, 4H, CH₂CH₂), 3.88, 4.00 (2s, 9H, 3OCH₃), 4.68, 5.60 (2d, 2H, 15-H, 6-H, J = 11 Hz), 5.89 (s, 2H, OCH₂O), 6.32–7.40 (m, 3H, arom.). – MS: m/e = 413 (M⁺).

C₂₂H₂₃NO₇ (413.4) Ber. C 63.92 H 5.61 N 3.39 Gef. C 63.69 H 5.34 N 3.35

Aus den späteren Fraktionen des Eluates erhält man 60 mg rotes **6** vom Schmp. 275°C und 80 mg **2**.

6,7-Dihydro-10,11,13-trimethoxy-7-methyl-1,3-dioxolo[4,5-h]indeno[2,1-a][3]benzazepin-12-(5H)-on (**6**): 3.0 g Natriumsalz **7**⁶⁾ werden mit 20 ml Acetanhydrid 3 h am Wasserbad erhitzt. Nach Abdestillieren des Acetanhydrids i. Vak. wird mit 30 ml 85 proz. Methanol aufgeköcht. Nach Erkalten filtriert man 2.7 g rotes **6** (90%) vom Schmp. 275–276°C ab.

IR (KBr): 1650 cm⁻¹ (C=O). – UV (Ethanol): $\lambda_{\max}$ 238 (26650), 303 (sh), 312 (34900), 487 (2400). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2.60–3.90 (m, 4H, CH₂CH₂), 3.35 (s, 3H, NCH₃), 3.90, 4.12 (2s, 9H, 3 OCH₃), 5.94 (s, 2H OCH₂O), 6.34 (s, 1 H, arom.), 6.84, 7.25 (q, 2H, arom., J = 8.5 Hz).

C₂₂H₂₁NO₆ (395.4) Ber. C 66.83 H 5.35 N 3.54 Gef. C 66.79 H 5.51 N 3.54

($\pm$)-4,10,11-Trimethoxy-16-methyl-2,3-methylenedioxy-6,15-*cis*-rheadan-8-on (**2**): 20 mg *trans*-Lacton **5** werden in 1 ml 1 N HCl durch kurzes Erhitzen auf dem Wasserbad gelöst. Nach 30 min bei 20°C bringt man das inzwischen ausgefallene Hydrochlorid durch Verdünnen mit Wasser in Lösung und stellt mit Natriumcarbonatlösung auf pH 7–8 ein. Die Fällung wird mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformlösung hinterläßt 17 mg **2** vom Schmp. 212–218°C⁶⁾.

Literatur

- ¹⁾ Letzte Arbeit auf diesem Gebiet: R. Hohlbrugger und W. Klötzer, Chem. Ber. **112**, 849 (1979).
- ²⁾ T. Kametani und K. Fukumoto, Heterocycles **3** (11), 931 (1975).
- ³⁾ H. Irie, S. Tani und H. Yamane, J. Chem. Soc., Perkin Trans. **1** **1972**, 2986.
- ⁴⁾ M. Shamma und L. Töke, Tetrahedron **31**, 1991 (1975).
- ⁵⁾ R. M. Manske, The Alkaloids, Vol. 12, S. 399, Academic Press, New York, London 1970; H. Rösner, Helv. Chim. Acta **60**, 2402 (1977).

- ⁶⁾ W. Klötzer, S. Teitel, J. Blount und A. Brossi, *Monatsh. Chem.* **103**, 435 (1972).
⁷⁾ O. Mitsunobu und M. Eguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **44**, 3427 (1971).
⁸⁾ A. K. Bose, Bansi Lal, W. A. Hoffmann und M. S. Manhas, *Tetrahedron Lett.* **1973**, 1619.
⁹⁾ H. Loibner und E. Zbiral, *Helv. Chim. Acta* **59**, 2100 (1976).
¹⁰⁾ Wir danken Herrn Prof. E. Zbiral für die Diskussion unseres Planes.
¹¹⁾ Enaminoketone mit dem gleichen Grundgerüst, aber abgewandeltem aromatischem Substitutionsmuster wurden bereits beschrieben: K. Orito, R. M. Manske und R. Rodrigo, *J. Am. Chem. Soc.* **96**, 1944 (1974); H. L. Holland, M. Curcumelli-Rodostamo und D. B. MacLean, *Can. J. Chem.* **54**, 1472 (1976).
¹²⁾ Polygram SIL G/UV₂₅₄; Benzol/Essigester (4:1).
¹³⁾ 700 g Kieselgel Silica Woelm TSC, Aktivität III/30 mm, Säulenlänge 170 cm, Nylonschlauchfolie, 0,04 mm Wandstärke, 50 mm flacher Durchmesser. Elution mit Benzol/Essigester (4:1).

[32/79]