

- [8] *O. L. Chapman, J. B. Sieja & W. J. Welstead, Jr.*, J. Amer. chem. Soc. **88**, 161 (1966); *B. J. Ramay & P. D. Gardner*, *ibid.* **89**, 3949 (1967); *T. Matsuura & K. Ogura*, *ibid.* **88**, 2602 (1966); Bull. chem. Soc. Japan **40**, 945 (1967).
- [9] *T. Masamune, M. Takasugi, M. Gohda, H. Suzuki, S. Kawahara & T. Irie*, J. organ. Chemistry **29**, 2282 (1964).
- [10] a) *H. Sugimoto, M. Murakami & T. Masamune*, Chem. Commun. **1966**, 343; – b) *idem*, J. chem. Soc. Japan **41**, 468 (1968); – c) *H. Sugimoto, H. Umeda & T. Masamune*, Tetrahedron Letters **1970**, 4571.
- [11] *F. F. Blicke & C.-J. Lu*, J. Amer. chem. Soc. **74**, 3933 (1952).
- [12] *O. L. Chapman*, J. Amer. chem. Soc. **85**, 2014 (1963); *G. V. Smith & H. Kriloff*, *ibid.* **2016**; *P. Laszlo & P. v. R. Schleyer*, *ibid.* **2017**.
- [13] a) *J. A. Saboz, T. Iizuka, H. Wehrli, K. Schaffner & O. Jeger*, Helv. **51**, 1362 (1968); – b) *M. Debono, R. M. Molloy, D. Bauer, T. Iizuka, K. Schaffner & O. Jeger*, J. Amer. chem. Soc. **92**, 420 (1970); – c) *O. Jeger & K. Schaffner*, Pure appl. Chemistry **21**, 247 (1970).
- [14] *H. Wehrli, C. Lehmann, P. Keller, J. J. Bonet, K. Schaffner & O. Jeger*, Helv. **49**, 2218 (1966); *H. Wehrli, C. Lehmann, T. Iizuka, K. Schaffner & O. Jeger*, *ibid.* **50**, 2403 (1967); *S. Kuwata & K. Schaffner*, *ibid.* **52**, 173 (1969); *J. G. Pacifici & C. Diebert*, J. Amer. chem. Soc. **91**, 4595 (1969); *R. Simonaitis & J. N. Pitts, Jr.*, *ibid.* **91**, 108 (1969); *W. H. Pirkle, S. G. Smith & G. F. Koser*, *ibid.* **1580**; *L. E. Friedrich & G. B. Schuster*, *ibid.* **7204**; *E. F. Ullman & N. Baumann*, *ibid.* **92**, 5892 (1970); *R. W. Hoffmann & K. R. Eicken*, Chem. Ber. **102**, 2987 (1969); *E. F. Ullman*, Accounts Chem. Res. **1**, 353 (1968).
- [15] *J. G. Calvert & J. N. Pitts, Jr.*, «Photochemistry», S. 455 ff., 460 ff., J. Wiley & Sons, New York 1966.
- [16] *D. I. Schuster & D. F. Brizzolara*, J. Amer. chem. Soc. **92**, 4357 (1970).
- [17] *D. Herlem & F. Khuong-Huu*, C. r. hebdom. Séances Acad. Sc., **269C**, 1405 (1969).
- [18] *J. Frei, C. Ganter, D. Kägi, K. Kocsis, M. Miljković, A. Siewinski, R. Wenger, K. Schaffner & O. Jeger*, Helv. **49**, 1049 (1966), und dortige Literaturhinweise.
- [19] *C. Ganter, E. C. Utzinger, K. Schaffner, D. Avigoni & O. Jeger*, Helv. **45**, 2403 (1962).
- [20] *K. Saito, H. Sugimoto & M. Takaoka*, J. chem. Soc. Japan **11**, 172 (1936).
- [21] *C. G. Hatchard & C. A. Parker*, Proc. Roy. Soc. **A235**, 518 (1956).

44. Über Pyrrolizidinchemie

10. Mitteilung [1]

Synthese von (±)-Dehydroheliotridin

von **M. Viscontini** und **H. Gillhof-Schaufelberger**

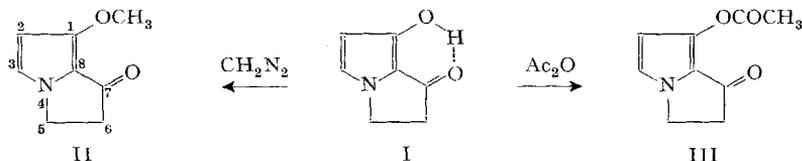
Organisch-chemisches Institut der Universität, CH-8001 Zürich, Rämistrasse 76

(2. XII. 70)

Zusammenfassung. Die Synthese von (±)-Dehydroheliotridin, dem enzymatisch produzierten Hauptabbauprodukt der Alkaloide Lasiocarpin und Heliotrin, wird beschrieben. Als Edukt dient 1,6-Dihydroxy-2,5-dicyan-hexatrien-(1,3,5)-dicarbonsäure-(1,6)-diäthylester, der mit β-Alanin-äthylester versetzt wird. Das erhaltene 1-(2-Äthoxycarbonyl-äthyl)-2-äthoxycarbonyl-3-cyan-pyrrol wird zu einer Tricarbonsäure hydrolysiert, dann verestert und schliesslich zu (±)-1,6-Di-äthoxycarbonyl-7-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrrolizidin cyclisiert. Letzteres ergibt Dehydroheliotridin durch Verseifung, Decarboxylierung, Veresterung zu 1-Methoxycarbonyl-7-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrrolizidin und anschliessende LiAlH₄-Reduktion.

Bis jetzt waren alle unsere Versuche, Necin-Basen von *Senecio*-Alkaloiden, ausgehend von Pyrrolizidonen, zu synthetisieren, fehlgeschlagen. Entweder sind diese

Pyrrolizidone zu unbeständig und verharzen sehr rasch oder sie reagieren nicht mit Ketonreagenzien. Wir setzten deshalb unsere Hoffnungen auf ein neues Pyrrolizidon, das von uns kürzlich erhaltene 1-Hydroxy-7-oxo-6,7-dihydro-5*H*-pyrrolizin (I), eine Substanz, die im Gegensatz zu allen bis jetzt synthetisierten Pyrrolizidonen jahrelang beständig ist. Aber im Pyrrolizidon I ist die Ketogruppe selbst nicht reaktiv und wir



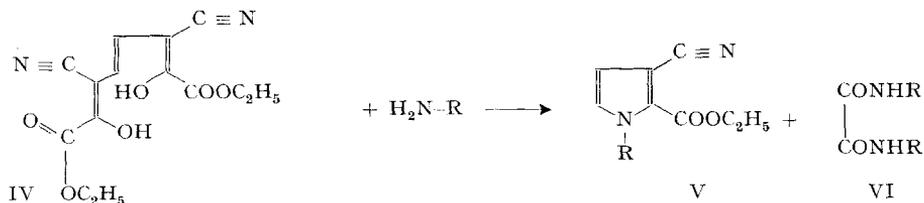
dachten, dass die dienyloge Amidgestaltung seiner Amino-Ketogruppierung dafür verantwortlich ist [1]. Man könnte auch annehmen, dass die Wasserstoff-Brücke, wie sie in der Formel (I) formuliert ist, zu der Trägheit der Substanz ebenfalls beiträgt. Folgende Experimente beweisen aber, dass dies nicht der Fall ist:

a) Mit Diazomethan liefert das Pyrrolizidon I das 1-Methoxy-7-oxo-6,7-dihydro-pyrrolizidin (II). Dieses Produkt reagiert weder mit Blausäure noch mit *Grignardschen* Reagenzien, obwohl das brückenbildende Wasserstoffatom ausgeschaltet wurde.

b) Mit Essigsäureanhydrid wird aus I das 1-Acetoxy-7-oxo-6,7-dihydro-pyrrolizidin (III) gebildet; III ist ebenso reaktionsträge wie II.

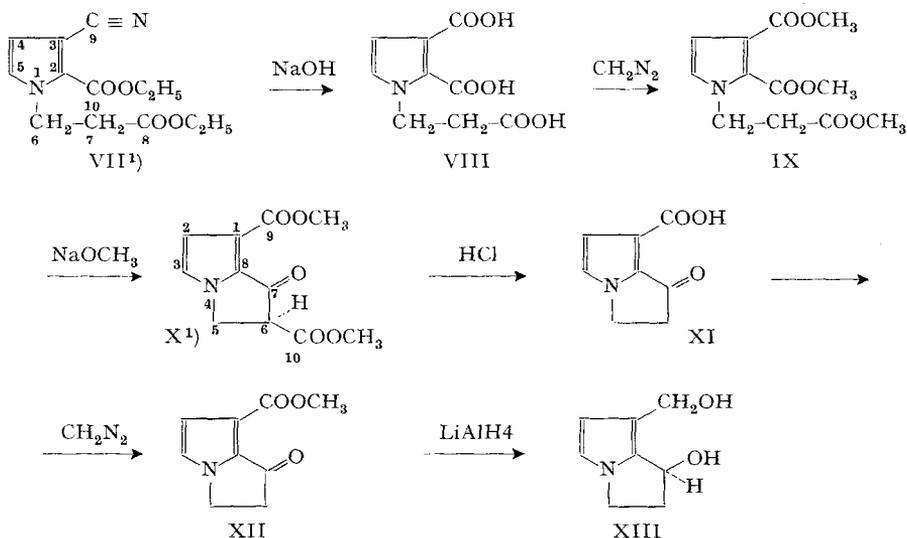
Zu beachten ist jedoch, dass die Amino-Ketogruppierung von I, die wie ein dienyloges Amid reagiert, sich reduzieren lässt, eine Tatsache, die für die Folge unserer Forschungen von Bedeutung ist.

Da I als Ausgangsmaterial für die Synthesen von Necinen der *Senecio*-Alkaloide also nicht in Betracht kam, wurde nach weiteren Synthesemöglichkeiten des Pyrrolizidin-Grundgerüsts gesucht. Im Jahre 1960 berichteten *Huisgen et al.* [2] über eine neuartige Pyrrolsynthese: Umsatz von 1,6-Dihydroxy-2,5-dicyan-hexatrien-(1,3,5)-dicarbonsäure(1,6)-diäthylester [(2,7-Dihydroxy-3,6-dicyan-octandisäure (IV)] mit



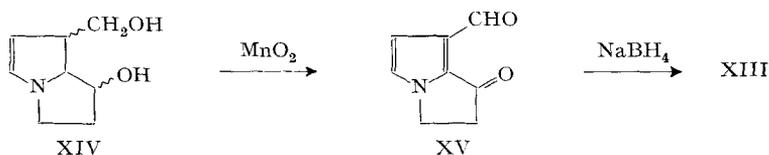
primären Aminen ergab neben dem Oxalsäurediamid VI N-substituierte Pyrrole V mit einer Nitrilgruppe in 3-Stellung und einer Äthoxycarbonylgruppe in 2-Stellung.

Wir setzten nun β -Alanin-äthylester als primäres Amin ein, das zum 1-(2-Äthoxycarbonyl-äthyl)-2-äthoxycarbonyl-3-cyan-pyrrol (VII) führte. Da sich in dieser Verbindung die am Pyrrolkern sitzenden Nitril- bzw. Äthoxycarbonylgruppen als ziemlich säurebeständig erwiesen, wurde die basische Hydrolyse der Nitrilgruppe untersucht. Mit verdünnter Natronlauge wurde die Nitrilgruppe nicht hydrolysiert und mit konzentrierter wurde Acrylester abgespalten. Wenn man aber die aliphatischen Estergruppen zunächst mit verdünnter NaOH hydrolysierte und dann die NaOH-Konzen-



tration so stark erhöhte, dass die Nitrilgruppe angegriffen wurde, fand keine Acrylsäure-Abspaltung mehr statt. Bei sehr langsamer Zugabe der NaOH-Lösung zu der unter Rückfluss kochenden Suspension von VII ging das Produkt in Lösung, ohne dass ein Acrylester- oder Ammoniak-Geruch auftrat. Nach weiterer NaOH-Zugabe begann schliesslich ein intensiver Ammoniakgeruch die Verseifung der Nitrilgruppe anzuzeigen. Durch quantitatives Übertreiben des Ammoniaks mit N_2 in 0,1N HCl wurde die Reaktion verfolgt. Jedesmal konnte eine 95–98-proz. Hydrolyse festgestellt werden. Die Tricarbonsäure VIII ergab mit Diazomethan den Trimethylester IX, der durch *Dieckmann*-Kondensation mit NaOCH_3 in Benzol zum Pyrrolizinon X cyclisiert wurde. Mit 2N HCl konnte dieser β -Ketosäureester in die Carbonsäure XI übergeführt werden, welche mit Diazomethan den Methylester XII lieferte. Dieser Ester XII darf als Schlüsselprodukt der vorliegenden Untersuchungen betrachtet werden. Er enthält nicht nur das vollständige Gerüst der Necin-Alkaloide, sondern führt auch durch einfache LiAlH_4 -Reduktion zum (\pm)-Dehydroheliotridin (XIII).

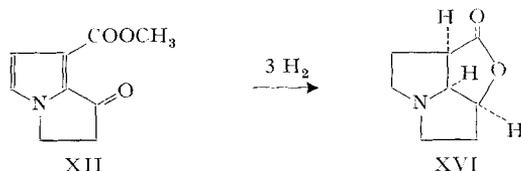
Wir erhielten so (\pm)-Dehydroheliotridin XIII als farbloses, oxydations- und säureempfindliches Öl. Es ist gut löslich in organischen Lösungsmitteln wie CHCl_3 und Pyridin, aber schlecht löslich in Äther. Es muss vorsichtig aufgearbeitet werden, da es in saurer Lösung sofort in einen roten bis rot-schwarzen Festkörper umgewandelt wird. Dem Dehydroheliotridin kommt heute eine besondere Bedeutung zu. Es wurde vor kurzem festgestellt, dass einige Metabolite der *Senecio*-Alkaloide stark hemmend auf die Zellteilung wirken [3]. Einer dieser Metabolite wurde bei Tierversuchen aus Leber



¹⁾ Diese Numerierung wird bei der Beschreibung der NMR.-Spektren im exp. Teil benutzt.

und Nieren isoliert und als Dehydroheliotridin identifiziert [4], welches schon von *Culvenor et al.* [5] durch Oxydation von Heliotridin bzw. Retronecin (XIV) mit MnO_2 in $CHCl_3$, gefolgt von der Reduktion der entstandenen Keto- und Aldehydgruppen in XV mit $NaBH_4$, hergestellt, aber nicht näher beschrieben wurde.

Eine andere interessante Beobachtung, die noch weiterer Aufklärung bedarf, wurde bei der Hydrierung von XII gemacht. Nach der Aufnahme von 3 Mol-Äquivalenten Wasserstoff wurden mehrere Produkte erhalten, von denen eines isoliert und auf Grund von Elementaranalyse und Spektrometrie als Lacton XVI identifiziert werden konnte.



Wir setzen unsere Forschungen in dieser Richtung fort.

Wir danken Herrn Prof. Dr. *W. von Philipsborn* und seiner Arbeitsgruppe für die Aufnahme der NMR.-Spektren, Herrn Prof. Dr. *M. Hesse* und seinen Mitarbeitern für die Aufnahme und Interpretation der Massenspektren, Herrn *H. Frohofer* für die Elementaranalysen, die Aufnahme von IR.-Spektren und Hydrierversuche sowie Frl. *S. Harre* für die Mithilfe bei der Synthese zahlreicher Präparate und die Aufnahme von UV.-Spektren.

Experimenteller Teil

Die Dünnschichtchromatographien wurden auf Glasplatten durchgeführt, die mit Kieselgel G nach *Stahl (Merck, Darmstadt)* beschichtet waren, Laufmittel: Chloroform-Hexan-Methanol (100:10:2). Die Anfärbung der Substanzflecken erfolgte mit Joddämpfen.

Die Säulenchromatographien erfolgten, wo nicht anders vermerkt, an etwa der 15-fachen Menge Kieselgel im entsprechenden Laufmittel mit einer Durchflusgeschwindigkeit von 15 ml pro Stunde. Bei dieser Schnell-Chromatographie blieben die polaren Verunreinigungen auf der Säule zurück.

1-Methoxy-7-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin (II). Eine Lösung von 1,23 g (9 mMol) Hydroxy-oxo-pyrrolizin I [1] in 100 ml absolutem Äthanol wurde mit einem geringen Überschuss an Diazomethan in Äther versetzt und über Nacht stehengelassen. Nach Zerstörung des überschüssigen Diazomethans mit einigen Tropfen Eisessig wurde die Lösung abgedampft. Der Rückstand wurde mit Chloroform-Hexan (4:1) über eine Kieselgelsäule chromatographiert, wobei stark gelb gefärbte Verunreinigungen auf der Säule zurückblieben. Das Eluat wurde eingedampft, der Rückstand in Chloroform gelöst und mit Äther versetzt. Beim Stehen fielen 1,15 g (85%) II in farblosen Kristallen aus. Smp. 79°.

$C_9H_9NO_2$ (151,16) Ber. C 63,56 H 6,00 N 9,27% Gef. C 63,65 H 6,10 N 9,05%

1-Acetoxy-7-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin (III). 1,23 g (9 mMol) Hydroxy-oxo-pyrrolizin I wurden in 30 g Acetanhydrid durch leichtes Erwärmen gelöst. Nach 15 Std. Stehen bei Zimmertemperatur wurde das Gemisch im Rotationsverdampfer eingedampft. Der grüngelbe Rückstand wurde in Äthanol-Wasser (1:1) gelöst. Nach Entfärbung mit Norit wurde filtriert. Das farblose Filtrat wurde abgedampft und der kristalline Rückstand aus Essigester umkristallisiert: 1,52 g (82%) III, Smp. 82°.

$C_9H_9NO_3$ (179,17) Ber. C 60,33 H 5,06 N 7,82% Gef. C 60,33 H 5,29 N 7,80%

1-(2-Äthoxycarbonyl-äthyl)-2-äthoxycarbonyl-3-cyan-pyrrol (VII). In eine im Sieden gehaltene Suspension von 7,5 g (24,5 mMol) fein zerriebenem 1,6-Dihydroxy-2,5-dicyan-hexatrien-(1,3,5)-dicarbonsäure-(1,6)-diäthylester (IV) [2] in 600 ml trockenem Toluol wurde unter kräftigem Rühren Stickstoff eingeleitet und im Lauf von 45 Min. eine Lösung von 3,05 g (26 mMol) β -Alanin-

äthylester in 25 ml Toluol getropft. Die Lösung wurde noch 1 Std. gekocht, dann abgekühlt und von teerartigen Verunreinigungen abgossen. Die Lösung enthält neben dem Pyrrol VII das Oxalsäurediamid VI ($R = -NHCH_2CH_2CO_2C_2H_5$) von β -Alanin-äthylester. Beide Produkte können durch Kieselgel-Chromatographie voneinander abgetrennt werden, da das Diamid auf diesem Adsorbens einen etwas kleineren Rf-Wert besitzt. Die Lösung wurde dann im Vakuum eingedampft und über eine Kieselgelsäule chromatographiert, Lösungsmittel: Chloroform-Hexan (10:1). Nötigenfalls wurde die Chromatographie wiederholt. Die reinen, das Pyrrol VII enthaltenden Fraktionen wurden im Vakuum eingedampft und die Rückstände in Benzol aufgenommen. Nach Zusatz von etwas Äther und Animpfen²⁾ kristallisierten beim Stehen im Kühlschrank 2,9 g (45%) VII in farblosen, derben Kristallen vom Smp. 54°. – UV.-Spektrum (Äthanol): λ_{max} : 253 nm ($\epsilon = 9,4 \cdot 10^3$); 276 nm ($\epsilon = 11,8 \cdot 10^3$). IR.-Spektrum (CCl_4): 2230 cm^{-1} ($-C \equiv N$); 1705 cm^{-1} (aliphatischer Ester); 1730 cm^{-1} (aromatischer Ester). – Massenspektrum, wichtigste Signale: 264 (100%), 219 (52%), 190 (50%), 163 (31%), 147 (72%), 119 (95%) und 101 (14%). – NMR.-Spektrum³⁾ ($CDCl_3$): C(8)-(OCH₂)-CH₃: T, 1,23 ppm, 3 Pr.; C(10)-(OCH₂)-CH₃: T, 1,44 ppm, 3 Pr.; C(7)H₂: T, 2,86 ppm, 2 Pr.; C(8)-OCH₂–: Q, 4,14 ppm, 2 Pr.; C(10)-OCH₂–: Q, 4,42 ppm, 2 Pr.; C(6)H₂: T, 4,67 ppm, 2 Pr.; C(4)-H: D, 6,51 ppm, 1 Pr.; C(5)-H: D, 7,05 ppm, 1 Pr.

$C_{13}H_{16}N_2O_4$ (264,27) Ber. C 59,08 H 6,10 N 10,60% Gef. C 58,71 H 5,87 N 10,90%

1-(2-Carboxy-äthyl)-2,3-dicarboxy-pyrrol (VII). Eine Suspension von 2,64 g (10 mMol) Pyrrol VII in 10 ml Wasser wurde im Ölbad von 135° unter Rühren und Rückfluss gekocht. Dazu wurde innerhalb von 45 Min. eine Lösung von 4,5 g (112 mMol) NaOH in 20 ml Wasser getropft. Das bei der Verseifung der Nitrilgruppe entstehende NH₃ wurde mittels eines N₂-Stroms in 0,1N HCl übergetrieben und quantitativ bestimmt (Indikator: Bromthymolblau). Nach ungefähr 35 Min. begann die Ammoniakentwicklung. Nach 5–7 Std. waren 95–98% des Eduktes hydrolysiert. Nach dem Erkalten wurde das Gemisch mit 100 ml H₂O verdünnt und bei 0° mit 10N HCl versetzt bis pH 2. Über Nacht fielen im Kühlschrank dichte Büschel farbloser Kristalle aus, die abfiltriert und aus heissem Aceton umkristallisiert wurden: Farblose Kristalle vom Smp. 185°; Ausbeute bis 95%.

$C_9H_9NO_6$ (227,17) Ber. C 47,58 H 3,99 N 6,17% Gef. C 47,21 H 3,86 N 6,05%

Die wässrigen Mutterlaugen wurden auf Triester IX aufgearbeitet: Sie wurden gesammelt, abgedampft und der Rückstand mehrmals mit Aceton ausgewaschen. Die Acetonlösungen lieferten den Triester IX nach Zugabe von Diazomethan in Methanol.

1-(2-Methoxycarbonyl-äthyl)-2,3-di-methoxycarbonyl-pyrrol (IX). Eine Lösung von 2,27 g (10 mMol) Tricarbonsäure VIII in 100 ml Aceton wurde mit einer methanolischen Lösung von Diazomethan bis zum Bestehenbleiben der gelben Farbe versetzt. Nach 15 Std. Stehen wurde das überschüssige Diazomethan mit einigen Tropfen Eisessig zerstört und die Lösung im Rotationsverdampfer abgedampft. Der Rückstand wurde mit Chloroform-Hexan (10:1) über Kieselgel chromatographiert. Die den Triester IX enthaltenden Fraktionen wurden eingengt und der Rückstand mit etwas Benzol und ein wenig Petroläther versetzt. Der reine Triester kristallisierte daraus in farblosen, derben Nadeln. Smp.: 53,5°; Ausbeute: 95–100%.

$C_{12}H_{15}NO_8$ (269,25) Ber. C 53,53 H 5,62 N 5,20% Gef. C 53,53 H 5,85 N 5,44%

(±)-1,6-Di-methoxycarbonyl-7-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin (X). Eine Lösung von 2,02 g (7,5 mMol) Triester IX in 30 ml trockenem Benzol wurde zu einer Suspension von 9 mMol Natrium-methylat (aus 0,207 g Na) in 30 ml Benzol gegeben. Nach gutem Durchschütteln bildete sich schnell eine gelbe, feste Masse. Nach Stehen über Nacht unter Feuchtigkeitsausschluss wurde die Masse mit Eisessig auf pH 5 angesäuert, wobei sie flüssiger wurde. Hierauf wurde das Gemisch im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde in 20 ml Wasser suspendiert und dreimal mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformphasen wurden über MgSO₄ getrocknet und eingedampft. Das zurückbleibende Öl wurde mit wenig Methanol versetzt und kühl gestellt, worauf feine Nadeln auskristallisierten. Zweimaliges Umkristallisieren aus heissem Methanol lieferte 1,690 g (95%) X in farblosen Kristallen vom Smp. 115–116°, Farbreaktion mit FeCl₃: grünblau. – UV.-Spektrum (Äthanol): λ_{max} : 265 nm ($\epsilon = 6,35 \cdot 10^3$); 304 nm ($\epsilon = 14 \cdot 10^3$). – NMR.-Spektrum ($CD_3-SO-CD_3$)

²⁾ Ohne Animpfen ist die Kristallisation sehr langsam.

³⁾ S = Singulett; D = Dublett; T = Triplett; Q = Quadruplett; M = Multipllett; Pr. = Proton(en).

C(10)-OOCH₃: S, 3,70 ppm, 3 Pr.; C(9)OOCH₃: S, 3,74 ppm, 3 Pr.; C(6)H: M, 4,30 ppm, 1 Pr.; C(5)H₂: M, 4,55 ppm, 2 Pr.; C(2)H: D, 6,94 ppm, 1 Pr.; C(3)H: D, 7,45 ppm, 1 Pr.

C₁₁H₁₁NO₅ (237,21) Ber. C 55,69 H 4,67 N 5,91% Gef. C 55,72 H 4,71 N 5,85%

1-Carboxy-7-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin (XI). 0,95 g (4 mMol) Ester X wurden mit 20 ml 5N HCl zehn Min. im Ölbad von 130° gerührt, wobei X langsam in Lösung ging. Sobald alles gelöst war, wurde die rote Lösung gekühlt, mit Wasser auf das doppelte Volumen verdünnt, mit Tierkohle entfärbt und filtriert. Das gelbe Filtrat wurde eingedampft und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert: 0,46 g (70%) XI in farblosen Kristallen vom Smp. 180°.

C₈H₇NO₃ (165,14) Ber. C 58,18 H 4,27 N 8,48% Gef. C 58,29 H 4,69 N 8,47%

1-Methoxycarbonyl-7-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin (XII). 0,95 g (4 mMol) Ester X wurden mit 90 ml 2N HCl 20 Min. im Ölbad von 130° gerührt. Die braune Lösung wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand in Aceton gelöst. Zugabe von einer methanolischen Diazomethanlösung führte die gebildete Carbonsäure XI in den Methylester XII über. Nachdem kein Diazomethan mehr verbraucht wurde, und nach 15 Std. Stehen, wurde das überschüssige Diazomethan mit Eisessig zerstört und die Lösung im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde in Chloroform gelöst und über eine Kieselgelsäule gereinigt. Umkristallisieren aus Aceton ergab 0,64 g (90%) XII in farblosen Nadeln vom Smp. 157°. - UV.-Spektrum (Äthanol) (Fig. 1): λ_{max} : 263 nm ($\epsilon = 6,8 \cdot 10^3$); 301 nm ($\epsilon = 14,5 \cdot 10^3$). - NMR.-Spektrum (CDCl₃) - C(6)H₂, T, 3,12 ppm, 2 Pr.; C(9)OOCH₃: S, 3,86 ppm, 3 Pr.; C(5)H₂, T, 4,35 ppm, 2 Pr.; C(2)H: S, 6,96 ppm; C(3)H: S, 7,00 ppm, 1 Pr. (Fig. 2).

C₉H₉NO₃ (179,17) Ber. C 60,33 H 5,06 N 7,82% Gef. C 59,72 H 5,18 N 7,75%

(±)-*Dehydroheliotridin (XIII)*. 1,25 g LiAlH₄ wurden in einen trockenen 100-ml-Kolben mit 50 ml absolutem Äther übergeführt und gut vor Feuchtigkeit geschützt über Nacht stehengelassen, wobei sich die unlöslichen Anteile absetzten. Die überstehende klare Lösung wurde zur Reduktion verwendet.

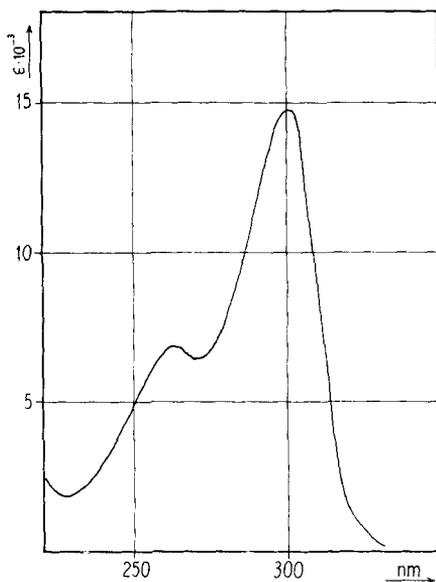


Fig. 1. UV.-Spektrum von *1-Methoxycarbonyl-7-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin (XII)* in Äthanol aufgenommen

0,2 g (1,12 mMol) Methylester XII wurden in einem Kolben mit Rückflusskühler unter Erwärmen in 30 ml absolutem Tetrahydrofuran gelöst. Dazu wurde unter Rühren die LiAlH₄-Lösung getropft, wobei das Gemisch zu Sieden begann. Die Zugabe wurde so dosiert, dass die Lösung gerade im Sieden erhalten wurde. Nachdem kein LiAlH₄ mehr verbraucht wurde, wurde

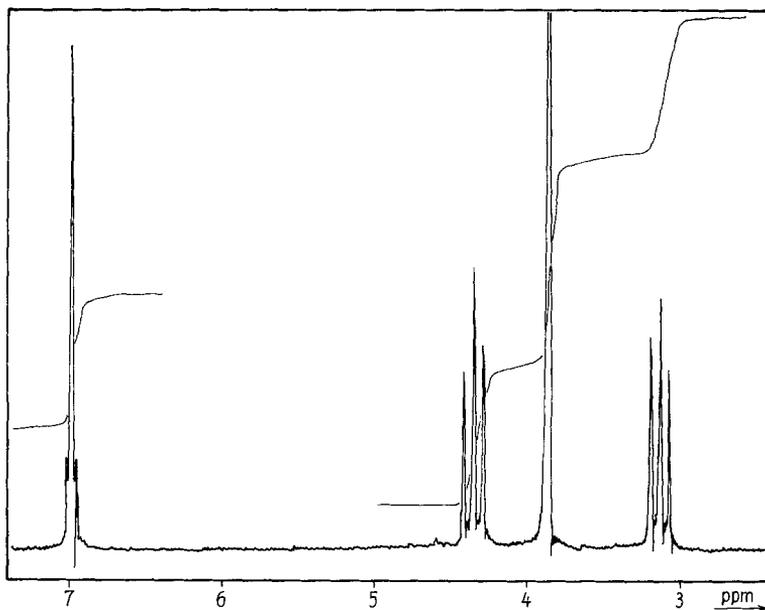


Fig. 2. NMR.-Spektrum von 1-Methoxycarbonyl-7-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin (XII) in CF_3COOH aufgenommen

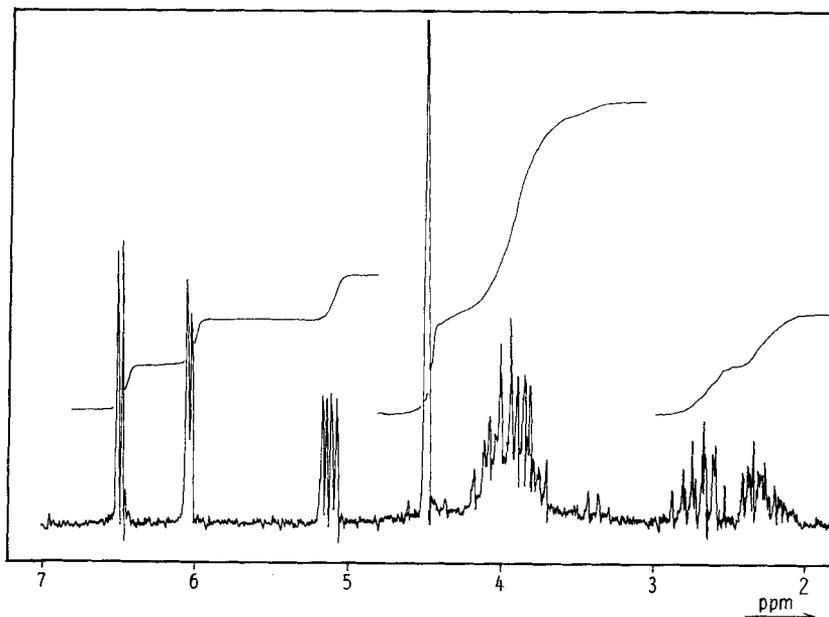


Fig. 3. NMR.-Spektrum von Dehydroheliotridin (XIII) in Hexadeutero-aceton aufgenommen

das Gemisch noch $\frac{1}{2}$ Std. gerührt, dann abgekühlt und tropfenweise mit Tetrahydrofuran-Wasser (95:5) versetzt, um das überschüssige LiAlH_4 zu zersetzen. Der Niederschlag von LiOH und $\text{Al}(\text{OH})_3$ wurde abgesaugt und mehrmals mit Chloroform gewaschen. Alle Filtrate wurden im Rotationsverdampfer eingedampft. Der Rückstand wurde in Chloroform-Methanol (10:1) aufgenommen und an einer Kieselgel-Säule chromatographiert. Dabei trat jedoch eine gewisse Zersetzung ein, die durch die sauren Eigenschaften des Kieselgels bedingt sein dürfte. Ausbeute: 0,094 mg (55%) XII. - IR.-Spektrum (CHCl_3). 3375 cm^{-1} ($-\text{OH}$); 2920 cm^{-1} ($-\text{CH}_2-$). Keine Carboxyester- und keine Carbonyl-Bande zwischen 1800 und 1600 cm^{-1} . - Massenspektrum, wichtigste Signale: 153 (62%), 136 (100%), 134 (57%), 106 (83%), 94 (39%), 80 (60%), 79 (98%). - NMR.-Spektrum (CD_3COCD_3). $\text{C}(6)\text{H}_2$: *M*, 2,2-2,9 ppm, 2 Pr.; $\text{C}(5)\text{H}_2 + 2-\text{OH}$: *M*, 3,7-4,1 ppm, 4 Pr.; $\text{C}(9)\text{H}_2$: *S*, 4,50 ppm, 2 Pr.; $\text{C}(7)\text{H}$: *Q*, 5,48 ppm, 1 Pr.; $\text{C}(2)\text{H}$: *D*, 6,03 ppm, 1 Pr.; $\text{C}(3)\text{H}$: *D*, 6,50 ppm, 1 Pr. (Fig. 3).

$\text{C}_8\text{H}_{11}\text{NO}_2$ (153,18) Ber. C 62,72 H 7,24 N 9,14% Gef. C 62,88 H 7,50 N 8,90%

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 9. Mitteilung: *M. Viscontini & H. Bühler*, *Helv.* 53, 351 (1970).
 [2] *R. Huisgen & E. Laschtwka*, *Chem. Ber.* 93, 65 (1960).
 [3] *L. B. Bull, C. C. J. Culvenor, A. T. Dick* in «The Pyrrolizidine Alkaloids», North-Holland Publishing Co., Amsterdam 1968.
 [4] *C. C. J. Culvenor, D. T. Downing, J. A. Edgar & M. V. Jago*, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 163, 837 (1969); *N. D. Black & M. V. Jago*, *Biochem. J.* 118, 347 (1970).
 [5] *C. C. J. Culvenor, J. A. Edgar, L. W. Smith & H. J. Tweeddale*, *Tetrahedron Letters*, 1969, 3599.

45. Applications synthétiques de la cyclisation d'alcools tertiaires γ -éthyléniques en α -bromotétrahydrofurannes sous l'action du N-bromosuccinimide. I. Synthèse facile de la triméthyl-2,2,5-cycloheptène-4-one ou karahanaénone à partir du linalol¹⁾

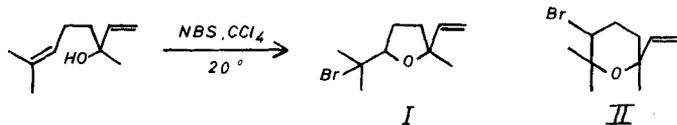
par **Edouard Demole** et **Paul Enggist**

Firmenich & Cie, Laboratoire de Recherche, Genève

(18 XI 70)

Summary. The ionic reaction of linalool and N-bromosuccinimide in CCl_4 at room temperature afforded 2-methyl-2-vinyl-5-(1-bromo-1-methyl-ethyl)-tetrahydrofuran (I). On treatment with refluxing collidine this compound yielded the intermediate allyl vinyl ether III, which immediately rearranged to 2,2,5-trimethylcyclohept-4-en-one (V) or «karahanaenone» through a [3,3]-sigmatropic process. Karahanaenone, a constituent of hop oil, was thus synthesized for the first time (overall yield 62% from linalool). The mechanisms of these reactions are discussed.

Le linalol réagit aisément avec le N-bromosuccinimide (NBS) dans le tétrachlorure de carbone à 20° . On obtient avec un excellent rendement (85%) une substance $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{BrO}$ à laquelle nous assignons la structure I du méthyl-2-vinyl-2-(bromo-1-méthyl-1-éthyl)-5-tétrahydrofuranne.



¹⁾ Ce travail a fait l'objet d'une Communication préliminaire [1].