

Arch. Pharm. (Weinheim) 317, 394–403 (1984)

Zur Oxidation von 2,5-Dihydroxyphenylethylamin-Derivaten

Uwe Kuckländer* und Ullrich Henze

Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Marburg und Düsseldorf, Universitätsstr. 1, D-4000 Düsseldorf 1

Eingegangen am 17. Februar 1983

Es wird die Darstellung der freien Basen **1c**, **1f** und **11b**, der entsprechenden Hydrochloride, sowie der Acetyl-Derivate **12a** und **12b** beschrieben. Bei der Einwirkung von Oxidationsmitteln in katalytischen Mengen auf die 2,5-Dihydroxyphenylethylamin-Abkömmlinge **1c** und **1f** entstehen die Indolin-Derivate **5c** und **5f**. Die Verbindung **5c** kann als Hydrochlorid, als N,O-Diacetat **13a** und N-Monoacetat **5g** charakterisiert werden. Das Indolin **5f** wird als Base und Hydrochlorid dargestellt und in das Monoacetat **13b** überführt. Die Strukturen werden jeweils massen-, ^1H -NMR- und ^{13}C -NMR-spektroskopisch untersucht. Der Reaktionsverlauf bei der Bildung der Indoline **5** wird diskutiert.

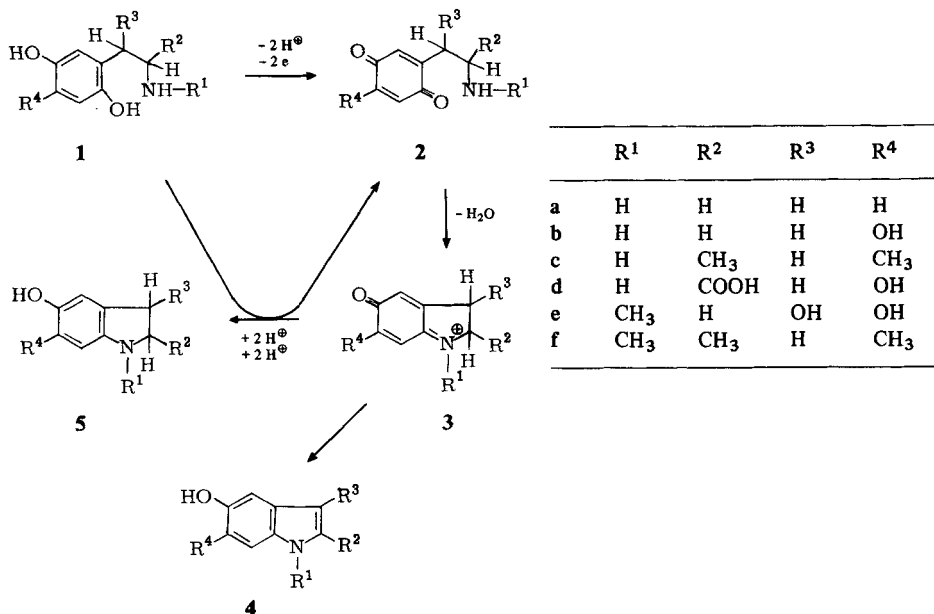
Oxidation of 2,5-Dihydroxyphenylethylamine Derivatives

The syntheses of the free bases **1c**, **1f** and **11b**, their hydrochlorides and the acetyl derivatives **12a** and **12b** are described. Treatment of the 2,5-dihydroxyphenylethylamine derivatives **1c** and **1f** with catalytical amounts of oxidants affords the indolines **5c** and **5f**. Compound **5c** is characterised as hydrochloride, diacetate **13a** and monoacetate **5g**. Indoline **5f** is synthesized as base and hydrochloride and transformed to the monoacetate **13b**. The structures are analysed by MS, ^1H -NMR and ^{13}C -NMR spectroscopy. The course of the reaction that leads to the indolines **5** is discussed.

Es ist schon seit längerem bekannt¹⁾, daß bei der Oxidation von 2,5-Dihydroxyphenylethylamin **1a** das Indol **4a** entsteht.

Die gleiche Beobachtung wurde an biologisch interessanten Molekülen gemacht und zwar bei dem neurotoxischen 6-Hydroxydopamin **1b**²⁾ und dem Bis-O-desmethyl-Metaboliten **1c** des Halluzinogens DOM³⁾. Durch eine irreversible tautomere Umlagerung des Chinonimins **3** soll sich jeweils die Doppelbindung in der 2-Stellung des Indol-Ringes ausbilden. Der Mechanismus ist jedoch noch nicht endgültig geklärt⁴⁾. Eine entsprechende Umlagerung wurde auch bei anderen Aminochrom-Derivaten **3** festgestellt; so beim Dopachrom **3d**⁵⁾, beim Adrenochrom **3e**⁶⁾ und bei der Melanin-Bildung⁷⁾.

Wir haben nun beim Arbeiten mit dem DOM-Metaboliten **1c**, sowie dem entsprechenden N-Methyl-Derivat **1f** u.E. erstmals festgestellt, daß bei unvollständiger Oxidation z.B. bei Kontakt mit Luftsauerstoff, aus den 2,5-Dihydroxyphenylethylamin-Abkömmlingen **1** nicht die Indole **4**, sondern die Indoline **5** entstehen.



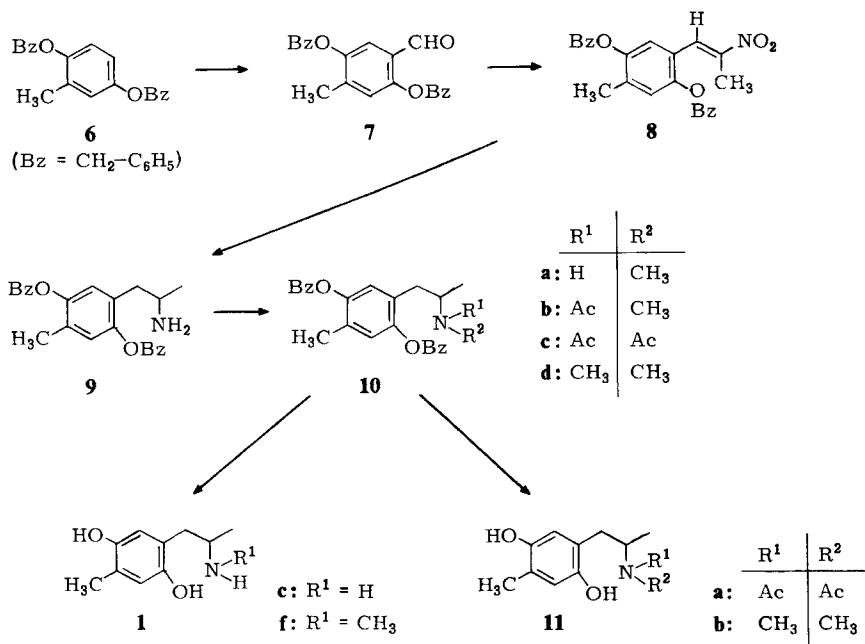
Schema 1

Darstellung von 1

Für unsere ursprünglich geplanten Untersuchungen benötigen wir die freie Base **1c**, sowie insbesondere dessen N-Monomethylderivat **1f** (s. Schema 2). Da uns die Überführung des bekannten³⁾ Hydrochlorides in die Base **1c** wenig aussichtsreich erschien, haben wir das Dihydroxyphenylethylamin-Derivat **1c** als Base nach grundsätzlich bekannten Methoden ausgehend vom Methylhydrochinondibenzylether **6**⁹⁾ auf folgendem Weg hergestellt: Die *Vilsmeier*-Formylierung von **6** ergibt den Aldehyd **7**, der sich mit Nitroethan zum Nitrostyrol **8** kondensieren läßt. **8** liegt in der *E*-Form vor, wie die chemische Verschiebung des Nitrovinyl-Protons bei 8,3 ppm im ¹H-NMR-Spektrum anzeigt.

Bei der LiAlH₄-Reduktion von **8** erhielten wir das gesättigte Amin **9**. Die Umsetzung mit Benzaldehyd und Methylierung des gebildeten Benzaldimins mit Dimethylsulfat ergab nach Hydrolyse das N-monomethylierte Amin **10a**, das zu **10b** acetyliert werden konnte. Die Strukturen der neu dargestellten Zwischenstufen sind jeweils durch die spektroskopischen Daten (s. Exp. Teil) sichergestellt. Chemisch konnte die Struktur des Dibenzylethers **9** ferner durch Überführung in das bekannte Hydrochlorid von **1c** durch katalytische Hydrierung, sowie durch Umsetzung zum N,N-Diacetat **10c** bewiesen werden.

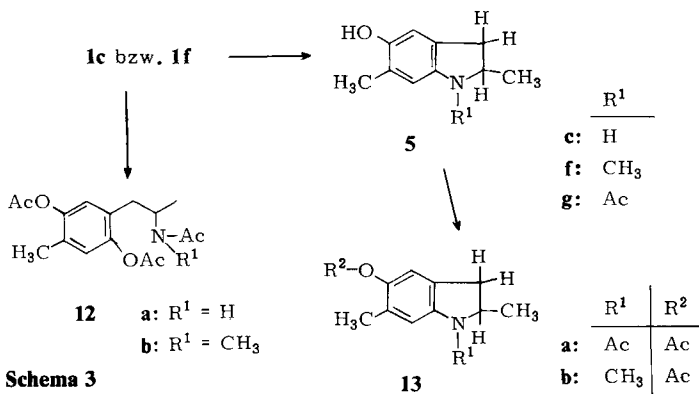
Durch katalytische Hydrierung des Dibenzylethers **9** ließ sich das sauerstoffempfindliche Hydrochinon **1c** darstellen, das als Triacetat **12a** (s. Schema 3) charakterisiert werden konnte.



Schema 2

Indolin-Bildung

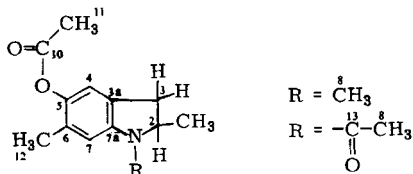
Bei der Hydrierung des N-Mono-methyl-dibenzylethers **10a** in THF bei Raumtemp. haben wir jedoch überraschenderweise zunächst nicht den Hydrochinon-Abkömmling **1f** erhalten, sondern das Indolin **5f**. Dieses konnte zusätzlich durch sein Acetyl-Derivat **13b** charakterisiert werden.



Schema 3

Die Indolinstruktur geht eindeutig aus den spektroskopischen Daten (s. Exp. Teil), sowie den ¹³C-NMR-Spektren (s. Tab. 1) hervor.

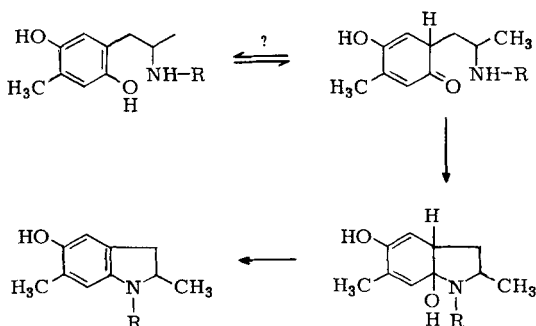
Tab. 1: ^{13}C -NMR-spektroskopische Daten
(chemische Verschiebung δ (ppm), Multiplizität M)



C-Atom	M	13b-Base in CDCl_3	13b-HCl in CDCl_3	5c-HCl in DMSO-D_6	5f-Base in DMSO-D_6	13a-Base in CDCl_3
12	q	16,23	15,98	16,06	16,43	16,05
9	q	18,57	15,35	17,52	18,42	20,29
11	q	20,52	20,32	—	—	21,14
8	q	33,67	40,01	—	34,87	22,69
3	t	36,75	35,08	36,43	37,01	35,45
2	d	62,92	67,88	56,80	63,34	56,12
7	d	108,58	120,47	120,74	109,87	117,99
4	d	117,45	119,25	111,29	111,59	119,23
3a	s	127,49	131,15	126,84	126,85	128,62
6	s	127,78	132,22	123,91	121,17	128,23
7a	s	140,70	138,31	133,76	146,40	138,93
5	s	151,32	149,81	156,32	147,62	144,78
10	s	169,84	168,33	—	—	168,91
13	s	—	—	—	—	167,48

Die weitere Untersuchung ergab, daß primär das Hydrochinon **1f** entsteht, denn bei der sofortigen Acetylierung des Hydrierungsansatzes von **10a** wurde das Triacetat **12b** erhalten. Ferner konnte durch Hydrierung des Hydrochlorides vom Dibenzylether **10a** das Hydrochlorid des Hydrochinons **1f** dargestellt werden.

Zunächst wurde die Möglichkeit eines Ringschlusses über die Ketoform des Hydrochinons **1f** (s. Schema 4) in Erwägung gezogen.



Schema 4

Um diese Möglichkeit zu untersuchen, haben wir das primäre Amin **9** mit Ameisensäure/Formaldehyd in das tertiäre Amin **10d** umgewandelt und dann zum freien Phenol **11b** hydriert. Aufgrund der N,N-Dialkyl-Struktur ist bei **11b** ein Ringschluß zum Indolin

unmöglich. So konnten wir die Substanz bezüglich einer Keto-Enol-Tautomerisierung untersuchen. Es ist uns weder chemisch (LiAlH_4 -Reduktion, Oxim-Bildung) noch spektroskopisch gelungen, eine Keto-Form nachzuweisen.

Wie die weiteren Untersuchungen ergaben, konnte sogar das Hydrochlorid von **1f** in einem Pyridin-Wasser-Gemisch durch Rühren bei Raumtemperatur an der Luft zum Hydrochlorid des Indolins **5f** umgesetzt werden. Die gleiche Behandlung des Hydrochlorides von **1f** aber unter Stickstoff ergab unverändertes Ausgangsprodukt. Damit war klar, daß die Cyclisierung zum Indolin oxidativ erfolgte. Tatsächlich gelang es unter sorgfältigem Ausschluß von Luftsauerstoff die freie Base des Hydrochinons **1f** darzustellen. Die Cyclisierung der sekundären Base **1f** konnte in DMSO-d_6 ^{13}C -NMR-spektroskopisch an dem Verschwinden der Signale des Hydrochinons **1f** und dem Auftreten der Signale des Indolins **5f** bei Zutritt von Luftsauerstoff verfolgt werden. Nach einstündigem Erhitzen war kein Hydrochinon-Derivat mehr nachweisbar.

Schließlich gelang es uns auch die freie primäre Base **1c** in Dioxan unter Stickstoff durch Zugabe katalytischer Mengen DDQ zum Indolin **5c** zu cyclisieren. Wir konnten **5c** als Hydrochlorid oder als N,O-Diacetyl-Derivat **13a**, sowie als N-Monoacetat **5g** isolieren.

Offenbar wird bei der Bildung der Indoline das in der Startreaktion oxidativ gebildete Aminochrom **3** (s. Schema 1) durch noch nicht oxidiertes Hydrochinon-Derivat **1** reduziert. **1** wird dabei seinerseits zum Chinon **2** oxidiert und über **3** analog in **5** überführt. Durch diesen cyclischen Redox-Prozeß kann das Phenylethylamin-Derivat **1** bei Einwirkung katalytischer Mengen eines Oxidationsmittels quantitativ in das Indolin **5** umgewandelt werden.

Die Reduktion des Aminochroms **3** muß demnach zumindest für den Fall **c** und **f** schneller als die Umlagerung zum Indol **4** erfolgen. Daß die Indolbildung aus **3** langsam erfolgt, zeigt die Untersuchung von *Castagnoli*⁽⁸⁾, der das Aminochrom **3c** als Base bei 100° i. Vak. unzersetzt sublimieren konnte. Bei pH = 9,5 verläuft die basenkatalysierte Umlagerung zum Indol **4** dagegen schnell⁽³⁾.

Unsere Feststellung ist u.E. insofern interessant, als die Indolin-Bildung auch unter physiologischen Bedingungen möglich sein sollte.

Beim Arbeiten mit dem Indolin-Hydrochlorid **5f** konnten wir beobachten, daß die Substanz auf Haut- und Schleimhaut stark hyperämisierend wirkt. Bei pharmakologischen Vorversuchen konnten wir feststellen, daß etwa 60 mg/kg bei der Maus letal wirken, während bei vorheriger Gabe von 2 mg/kg Amphetamin die Tiere die gleiche Dosis überlebten.

Die in vivo-Bildung der Indoline **5c** bzw. **5f** als möglicher Metabolit von DOM ist u.E. in Erwägung zu ziehen. Das erscheint insbesondere deswegen interessant, weil von 6-Hydroxy-indolinen eine psychotrope Wirksamkeit berichtet wird⁽¹⁰⁾.

Experimenteller Teil

2,5-Dibenzyl-4-methyl-benzaldehyd (**7**)

60,2 ml (0,66 mol) frisch dest. Phosphororychlorid wird mit 69 ml (0,56 mol) N-Methylformanilid versetzt und gerührt bis die Mischung erstarrt. Dann erhitzt man auf dem Wasserbad auf 60° bis die Masse geschmolzen ist. Nach dem Abkühlen versetzt man unter Rühren tropfenweise mit 46 g (0,15 mol) geschmolzenem Methylhydrochinondibenzylether. Es wird schließlich 3 h auf 60–80° erwärmt. Die klare Lösung wird auf 2 l Eis gegeben und gerührt. Das abgeschiedene Öl wird mit

Methanol zur Kristallisation gebracht und aus Methanol umkristallisiert. Schmp. 118°. Ausb. 60 %. $C_{22}H_{20}O_3$ (332,4). Ber. C 79,5 H 6,06 Gef. C 79,2 H 6,07. IR (KBr): 1675, 1610 cm^{-1} . 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 2,33 s (Aryl- CH_3); 5,08 s und 5,18 s (Aryl- CH_2 -); 6,92 s (Aryl-H); 7,40 m (11 Aryl-H); 10,44 s (CHO).

1-(2,5-Dibenzyloxy-4-methyl-phenyl)-2-nitro-propen (8)

29 g (87,2 mmol) **7** werden in 100 ml Nitroethan nach Zusatz von 3,5 g Ammoniumacetat 2 h unter Rückfluß erhitzt und der Ansatz i. Vak. zur Trockne abgezogen. Umkristallisation aus Isopropanol. Ausb. 95 %. Schmp. 103°. $C_{24}H_{23}NO_4$ (389,5). Ber. C 74,0 H 5,95 N 3,6 Gef. C 74,2 H 5,97 N 3,6. IR (KBr): 1640, 1615 cm^{-1} . MS (124°): m/e = 389, 388, 252, 161, 91. 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 2,22 s (Vinyl- CH_3); 2,32 s (Aryl- CH_3); 5,08 s (2-Aryl- CH_2O); 6,80 s und 6,90 s (2 Aryl-H); 7,40 m (10 Aryl-H); 8,30 s (Vinyl-H).

1-(2,5-Dibenzyloxy-4-methyl-phenyl)-2-amino-propan (9)

11,0 g (0,289 mol) $LiAlH_4$ werden in 500 ml trockenem THF erhitzt und bei starkem Rühren langsam mit einer Lösung von 20,6 g (0,053 mol) **8** versetzt. Das Gemisch wird 10 h zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit Essigester, 30 ml Wasser und 10 ml 15proz. Natronlauge versetzt und 1 h gerührt. Der gelartige Niederschlag wird mehrmals mit 100 ml THF gewaschen. Die vereinigten THF-Phasen werden zur Trockne eingeeengt. Das Öl kristallisiert beim Kratzen und wird aus Petrolether umkristallisiert. Ausbeute 80 %, Schmp. 70°, Schmp. des Hydrochlorids 195° (Isopropanol/Ether). $C_{24}H_{27}NO_2$ (361,5). Ber. C 79,7 H 7,53 N 3,9 Gef. C 79,2 H 7,43 N 3,9. IR (KBr): 2900 cm^{-1} . MS (68°): 361, 318, 227, 178. 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 1,07 d (J = 6,4 Hz; $\underline{CH_3}$ -CH); 1,30 s (NH_2); 2,26 s (Aryl- CH_3); 2,46 und 2,76 dq (J_{AB} = 12,9 Hz; J_{AX} = 5,4 Hz; J_{BX} = 8,1 Hz; Aryl- CH_2 -C); 3,14 m (Aryl-C- $\underline{CH}$ -); 5,0 s (2 Aryl- CH_2O); 6,7 s und 6,8 s (2 Aryl-H); 7,4 m (10 Aryl-H).

9-HCl: $C_{24}H_{28}NO_2Cl$ (497,95) Ber. C 72,4 H 7,09 N 3,5 Cl 8,9 Gef. C 72,5 H 7,05 N 3,4 Cl 9,1.

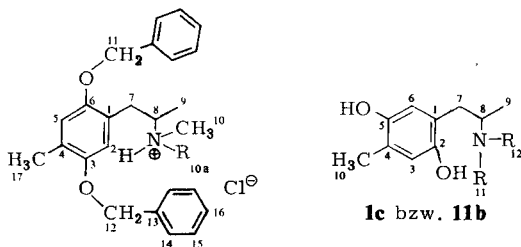
1-(2,5-Dibenzyloxy-4-methyl-phenyl)-2-methyl-amino-propan-Hydrochlorid (10a)

a) Herstellung der Imin-Zwischenstufe: 36,15 g (0,1 mol) **9** wurden mit 11,7 g (0,11 mol) frisch dest. Benzaldehyd 30 min auf dem Wasserbad erhitzt und dann am Rotavapor i. Vak. zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wurde mit Ether zur Kristallisation gebracht und das Benzaldimin aus Cyclohexan umkristallisiert. Schmp. 80°. Ausb. 90 %. $C_{31}H_{31}NO_2$ (449,6). Ber. C 82,8 H 6,95 N 3,1 Gef. C 82,5 H 7,00 N 3,1. IR (KBr): 1640 cm^{-1} . MS: m/e (rel. I. %) = 449,5 (22,4); 358,1 (12,3); 342,3 (7,7); 317,2 (4,4); 162,8 (8,5); 131,8 (77,3); 90,8 (100). 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 1,30 d (J = 5 Hz, $\underline{CH-CH_3}$); 2,23 s (Aryl- CH_3); 2,9 m ($\underline{CH_2-CH}$); 3,6 m ($\underline{CH_2-CH-N}$); 6,68 s und 6,97 s (2 Aryl-H); 7,3 mc (5 Aryl-H); 7,98 s ($-CH=N$).

b) Methylierung und Hydrolyse: 11 g (24,5 mmol) des nach a) dargestellten Imins von **9**, 3,2 g (25,4 mmol) Dimethylsulfat und 8 ml Benzol wurden 6 h auf dem Wasserbad erwärmt. Nach dem Erkalten wurden 75 ml Ethanol (80 %) zugesetzt und 45 min unter Rückfluß erhitzt. Dann wurde 10proz. Kalilauge hinzugefügt und mit Ether extrahiert. Nach dem Trocknen über KOH wurde HCl eingeleitet. Aus Isopropanol Ausb. 66 %, Schmp. 180°. $C_{25}H_{30}NO_2Cl$ (411,98). Ber. C 72,9 H 7,34 N 3,4 Cl 8,6 Gef. C 72,7 H 7,32 N 3,5 Cl 8,5. MS (150°): m/e = 375, 318, 227, 163, 91. 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 1,30 d (J = 6 Hz, C- CH_3); 2,26 s (Aryl- CH_3); 2,44 s (N- CH_3); 2,7 m und 3,3 m ($\underline{CH_2-CH}$ -); 4,99 s und 5,02 s (Aryl- CH_2O); 6,75 s und 6,78 s (2 Aryl-H); 7,35 mc (Aryl-H). ^{13}C -NMR ($CDCl_3$)*: δ (ppm) = 16,27 q (C-17); 16,80 q (C-9); 30,18 q (C-10); 34,14 t (C-7); 55,44 d (C-8); 70,52 t (C-11 und C-12); 114,78 d und 115,69 d (C-2 und C-5); 122,17 s (C-4 und C-1); 127,04 d und 127,48 d (C-14 und C-14a); 127,90 d und 126,88 d (C-16 und C-16a); 128,23 d und 128,45 d (C-15 und C-15a); 136,75 s und 137,20 s (C-13 und C-13a); 150,21 s und 150,50 s (C-3 und C-6).

1-(2,5-Dihydroxy-4-methyl-phenyl)-2-amino-propan (1c)

3,62 g (10 mmol) **9** werden in 150 ml THF gelöst, mit 1,5 g Pd/C versetzt und bis zur Beendigung der H₂-Aufnahme in einer H₂-Atmosphäre geschüttelt. Mit Hilfe einer Umkehrfritte wird unter N₂ vom Katalysator abfiltriert und die Lösung i. Vak. abgezogen. Das Öl wird mit Ether zur Kristallisation gebracht und mit Ether gewaschen. Ausb. 80 %, Schmp. 145°. C₁₀H₁₅NO₂ (181,1). Ber. C 66,3 H 8,34 N 7,7 Gef. C 66,3 H 8,50 N 7,1. IR (KBr): 3140, 2500 cm⁻¹. MS (30°): m/e = 181, 160, 161, 148, 138. ¹³C-NMR (DMSO-d₆)*: δ (ppm) = 15,94 q (C-9); 22,98 q (C-10); 41,56 t (C-7); 47,02 d (C-8); 117,8 d und 118,4 d (C-3 und C-6); 122,4 s (C-4); 123,6 s (C-1); 147,2 s und 148,9 s (C-2 und C-5).

**Schema 5**

1c-HCl: Die Fällung des Hydrochlorids von **1c** durch Einleiten von HCl in THF ergab eine Substanz mit Schmp. 226°, die in allen spektroskopischen Eigenschaften mit denen der von *Castagnoli*⁽⁸⁾ beschriebenen Substanz übereinstimmte. Die gleiche Substanz wurde auch bei der Hydrierung des Hydrochlorids von **9** in Methanol in 86proz. Ausbeute erhalten. C₁₀H₁₆NO₂Cl (217,5). Ber. C 55,2 H 7,41 N 6,4 Cl 16,3 Gef. C 55,2 H 7,50 N 6,4 Cl 16,3.

¹³C-NMR (DMSO-d₆)*: δ(ppm) = 15,86 q (C-9); 17,60 q (C-10); 35,02 t (C-7); 46,96 d (C-8); 117,04 d und 117,40 d (C-3 und C-6); 120,30 s und 122,94 s (C-4 und C-1); 147,60 s (C-5 und C-2).

2-(N,N-Diacetylamino)-1-(2,5-dibenzyloxy-4-methyl-phenyl)-propan (10)

9 wird 3 h in Acetanhydrid unter Rückfluß erhitzt, das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert. Ausb. 91 %. Schmp. 115°. C₂₈H₃₁NO₄ (445,4). Ber. C 75,5 H 7,02 N 3,2 Gef. C 75,5 H 6,85 N 2,9. IR (KBr): 1680, 1695 cm⁻¹. MS (96°): m/e = 445, 403, 354, 344, 312, 253, 163, 91. ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1,38 d (J = 6,5 Hz, CH₃-C-H); 2,05 s (2 CH₃CO); 2,23 s (Aryl-CH₃); 3,1 m (Aryl-CH₂-CH); 4,25 m (N-CH); 5,02 s (2 Aryl-CH₂O); 6,65 s und 6,77 s (2 Aryl-H); 7,37 m (Aryl H).

1-(2,5-Dibenzyloxy-4-methylphenyl)-3-(dimethyl-amino)-propan-Hydrochlorid (10d)

2 g (5,5 mmol) **9** werden zu 1,1 g (24 mmol) Ameisensäure gegeben und 1,41 g 35proz. Formaldehydlösung dazugetropt. Das Gemisch wird 3 h bei Raumtemp., dann 6 h bei 40° gehalten. Nach Zusatz von 1 ml Formaldehyd-Lösung wird über Nacht weitergerührt. Dann werden 10 ml 15proz. Natronlauge dazugegeben und mit Ether ausgeschüttelt. In die getrocknete Etherphase wird HCl eingeleitet. Der Niederschlag wird mit Ether gewaschen, Ausb. 60 %, Schmp. 195° (Isopropanol). C₂₆H₃₂NO₂Cl (426,0). Ber. C 73,3 H 7,57 N 3,3 Cl 8,3 Gef. C 73,3 H 7,48 N 3,2 Cl 8,2. MS (76°): m/e = 389, 372, 360, 342, 318, 296, 281, 269, 252, 239, 227, 225, 206, 190, 175, 163, 161. ¹³C-NMR (CDCl₃)*: δ (ppm) = 14,33 q (C-9); 16,08 q (C-17); 31,09 t (C-7); 37,18 q und 40,06 q (C-10 und C-10a); 61,11 d (C-8); 70,32 t und 70,57 t (C-11 und C-12); 114,58 d und 115,31 d (C-2 und C-5);

* Zuordnung: s. Schema 5

121,20 s (C-4 und C-1); 126,76 d und 127,59 d (C-14 und C-14a); 127,05 s und 127,34 s (C-13 und C-13a); 127,93 d (C-16 und C-16a); 128,08 d und 128,27 d (C-15 und C-15a); 136,26 s und 136,90 s (C-13 und C-13a); 149,91 s und 150,25 s (C-3 und C-6).

1-(2,5-Dihydroxy-4-methyl-phenyl)-2-diacetyl-amino-propan (**11a**)

10 mmol **10c** wurden in THF gelöst, mit 2 g Pd/C versetzt und hydriert. Nach Beendigung der H₂-Aufnahme wurde filtriert, i. Vak. zur Trockne eingengt und aus Toluol umkristallisiert. Ausb. 95 %, Schmp. 142°. C₁₄H₁₉NO₄ (265,3). Ber. C 63,4 H 7,22 N 5,3 Gef. C 63,4 H 7,28 N 5,2. IR (KBr): 3300, 3100, 1710 und 1630 cm⁻¹. MS (92°): m/e = 265, 223, 206, 164, 165, 149, 137, 86. ¹H-NMR (Pyridin-d₅): δ (ppm) = 1,57 d (J = 6 Hz; CH₃-CH); 2,34 s (2 CH₃CO); 2,40 s (Aryl-CH₃); 3,4 mc (-CH₂-CH); 4,7 mc (-CH-N); 7,0 s (2 Aryl-H); 10,05 s (2 OH).

1-(2,5-Dihydroxy-4-methyl-phenyl)-2-dimethyl-amino-propan (**11b**)

10 mmol **10d** wurden mit 2 g Pd/C in THF hydriert. Nach Filtration und Abziehen des Lösungsmittels wurde der Rückstand aus Toluol umkristallisiert. Ausb. 93 %. Schmp. 165° (Hydrochlorid: 184°). C₁₂H₁₉NO₂ (209,3). Ber. C 68,9 H 9,15 N 6,7 Gef. C 68,8 H 9,20 N 6,7. IR (KBr): 3230, 2480 cm⁻¹. MS (64°): m/e = 209, 164, 149, 137, 138, 121. ¹H-NMR (CD₃OD): δ (ppm) = 1,01 d (J = 6 Hz; CH₃-CH); 2,09 s (Aryl-CH₃); 2,34 s (-N(CH₃)₂); 2,4–2,9 m (CH₂-CH); 4,92 s (2 OH); 6,43 s und 6,50 s (2 Aryl-H). ¹³C-NMR (DMSO-d₆)*: δ (ppm) = 13,43 q (C-9); 15,77 q (C-10); 35,50 t (C-7); 59,97 d (C-8); 39,94 q (C-11 und C-12); 117,33 d (C-6); 118,01 d (C-3); 122,11 s (C-1); 124,01 s (C-4); 147,11 s (C-5); 148,57 s (C-2).

1-(2,5-Diacetoxy-4-methyl-phenyl)-2-acetamino-propan (**12a**)

Durch Hydrierung von **9** frisch dargestelltes **1c** wurde sofort 1–2 h in Acetanhydrid erwärmt, i. Vak. zur Trockne eingengt und aus wenig Toluol umkristallisiert. Schmp. 113°. Ausb. 45 %. C₁₆H₂₁NO₅ (307,4). Ber. C 62,5 H 6,89 N 4,6 Gef. C 62,4 H 6,95 N 4,6. IR (KBr): 1640, 1760, 3250 cm⁻¹; MS (40°): m/e = 307, 265, 248, 223, 206, 180, 164, 137, 86. ¹H-NMR (CDCl₃): δ = (ppm) = 1,10 d (J = 6 Hz, CH₃-CH); 1,89 s (CH₃CON); 2,13 s (Aryl-CH₃); 2,29 s (CH₃COO); 2,34 s (CH₃COO); 2,60 dq (CH₂-CH); 4,20 mc (CH-N); 5,5 d (J = 7 Hz, AC-NH); 6,87 s und 6,90 s (2 Aryl-H).

1-(2,5-Diacetoxy-4-methyl-phenyl)-2-(N-acetyl-N-methyl-amino)-propan (**12b**)

Durch Hydrierung von **10a** (bzw. dessen Hydrochlorids) frisch hergestelltes **1f** wird sofort 2 h in Acetanhydrid unter Rückfluß erhitzt und dann zur Trockne eingengt und der Rückstand aus einem Hexan-Cyclohexan-Benzol-Gemisch (7:2:1) umkristallisiert. Ausb. 75 %. Schmp. 102°. C₁₇H₂₃NO₅ (321,4). Ber. C 63,5 H 7,21 N 4,4 Gef. C 63,6 H 7,15 N 4,4. IR (KBr): 1760, 1630 cm⁻¹. MS (28°): m/e = 321, 279, 248, 206, 164, 137, 100, 58. ¹H-NMR (Nitrobenzol-d₅/100°): δ (ppm) = 1,18 d (J = 6,4 Hz; CH₃-CH); 2,00 s (Aryl-CH₃); 2,10 s (CH₃CON); 2,27 s (CH₃COO); 2,38 s (CH₃COO); 2,86 s (N-CH₃); 4,7 mc (CH-N); 6,97 s und 7,05 s (2 Aryl-H). Bei Temp. unter 100° ist das Spektrum infolge Behinderung der Rotation um die N-CO-Bindung komplizierter.

5-Acetoxy-1,2,6-trimethyl-indolin (**13b**)

a) *Hydrochlorid*: **5f**-HCl wird 2 h in Acetanhydrid unter Rückfluß erhitzt, das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen und der Rückstand in Ether aufgenommen. Der nach dem Einleiten von HCl auftretende Niederschlag wird aus Isopropanol/Ether umkristallisiert. Ausb. 85 %. Schmp. 190°. C₁₃H₁₈NO₂Cl (255,75). Ber. C 61,1 H 7,09 N 5,5 Cl 13,9 Gef. C 61,3 H 7,13 N 5,4 Cl 13,9. IR (KBr): 2360, 1750 cm⁻¹. MS (28°): m/e = 219, 177, 162. ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1,74 d (J = 6,4 Hz; CH₃-CH); 2,21 s (Aryl-CH₃); 2,34 s (CH₃COO); 3,08 s (N-CH₃); 4,0 mc (CH-N); 3,0 und 3,4 dq (-CH₂-CH); 7,03 s und 7,37 s (2 Aryl-H).

b) *Base*: Mit der Base **5f** wird, wie unter a) beschrieben, verfahren. Das unter a) hergestellte Hydrochlorid wurde in verd. wäßriger Kalilauge mit Ether ausgeschüttelt, die org. Phase getrocknet und abgezogen. Ausb. 55 %. Schmp. 48°.

IR (KBr): 1745 cm⁻¹; MS (28°): m/e = 219, 177, 162. ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1,29 d (J = 6 Hz; CH₃-CH); 2,09 s (Aryl-CH₃); 2,27 s (CH₃CO); 2,67 s (N-CH₃); 2,5 und 3,0 dq (-CH₂-CH); 3,4 m (-CH₂-CH); 6,24 s und 6,67 s (2 Aryl-H). ¹³C-NMR (s. Tab).

5-Hydroxy-2,6-dimethyl-indolin-Hydrochlorid (**5c**)

5,5 g (11 mmol) **9** - HCl wurden in CHCl₃ gelöst und nach Zusatz von 1,5 g Pd/C hydriert. Der Niederschlag wurde mit CHCl₃ gewaschen, in 200 ml Pyridin gelöst, von der Pd/C abfiltriert, mit 200 ml Wasser versetzt und über Nacht gerührt. Nach 30 min Erhitzen wird das Lösungsmittel i. Vak. zur Trockne abgezogen und der Rückstand mit Isopropanol versetzt. Weißer Niederschlag, Ausb. 91 %, Schmp. 218°. C₁₀H₁₄NOCl (199,7). Ber. C 60,2 H 7,07 N 7,0 Cl 17,8 Gef. C 60,1 H 7,11 N 6,9 Cl 17,6. IR (KBr): 3220, 2840, 2510 cm⁻¹. MS (200°): m/e = 163, 148, 133. ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 1,44 d (J = 7 Hz; CH₃-CH-); 2,13 s (Aryl-CH₃); 2,71 dd (J_{AB} = 16 Hz, 3-H); 3,26 dd (J_{AB} = 16 Hz; 3-H); 4,16 m (2-H) J_{AX} = J_{BX} = 7,8 Hz; 6,87 s (4-H) und 7,07 s (7-H).

5-Hydroxy-1,2,6-trimethyl-indolin (**5f**)

4,12 g (10 mmol) des Hydrochlorids von **10a** wurden mit wäßrigem Alkali behandelt und mit Ether ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen über KOH wurde i. Vak. eingeeengt und in THF gelöst. Nach Zusatz von 2 g Pd/C wurde bis zur Beendigung der H₂-Aufnahme in einer H₂-Atmosphäre geschüttelt. Nach Filtration und Abziehen des Lösungsmittels i. Vak. und Zugabe von Cyclohexan wurde **5f** erhalten. Ausb.: 85 %. Schmp. 107° (Cyclohexan). Die Substanz wurde zur Reinigung bei 50° und 0,01 atm. sublimiert. C₁₁H₁₅NO (177,3). Ber. C 74,5 H 8,53 N 4,9 Gef. C 74,5 H 8,64 N 8,0. IR (KBr): 3120 cm⁻¹. MS: m/e = 177, 162, 147. ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 1,22 d (J = 6 Hz; CH₃-CH); 2,04 s (Aryl-CH₃); 2,53 s (N-CH₃); 2,4 mc und 2,8 mc, sowie 3,0 mc (-CH₂-CH-N); 6,20 s und 6,50 s (Aryl-H); 8,29 s (OH).

5f-HCl: a) Der beim Einleiten von HCl in eine etherische Lösung von **5f** ausfallende Niederschlag wird gewaschen und aus Alkohol umkristallisiert. Schmp. 235°.

b) 4,12 g (10 mmol) **10a**-HCl werden in einem CHCl₃-Alkohol-Gemisch (1:9) mit 1,5 g Pd/C hydriert. Nach Filtration und Abziehen des Lösungsmittels wurde in 100 ml Pyridin gelöst und mit 100 ml Wasser versetzt. Es wurde über Nacht im offenen Kolben gerührt und das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen. Der Rückstand ergab beim Behandeln mit Isopropanol **5f**-HCl (Ausb. 61 %). Schmp. 240° (Ethanol). C₁₁H₁₆NOCl (213,7). Ber. C 61,8 H 7,55 N 6,6 Gef. C 61,6 H 7,53 N 6,6. IR (KBr): 2500-2600; 3120 cm⁻¹. MS (140°): 177, 162, 147. ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 1,51 d (J = 6 Hz; CH₃-CH); 2,14 s (Aryl-CH₃); 3,01 s (N-CH₃); 2,8 und 3,3 dq (CH₂-CH); 3,9 mc (CH₂-CH-N); 6,83 s (4-H) und 7,24 s (7-H).

1-Acetyl-5-hydroxy-2,6-dimethyl-indolin (**5g**)

4,0 g (8 mmol) **9**-HCl wurden mit 10proz. Kalilauge in die Base überführt und mit Ether ausgeschüttelt. Nach Trocknen und Abziehen i. Vak. wurde der Rückstand in Dioxan gelöst und nach Zusatz von 1,5 g Pd/C hydriert. Die Dioxanlösung wurde filtriert und nach Zusatz von 100 mg DDQ über Nacht unter N₂ gerührt. Es wurde 45 min zum Sieden erhitzt und abgezogen. Der Rückstand wurde mit Acetanhydrid versetzt und nach einiger Zeit abgenutscht. Aus Isopropanol 49 % **5g**, Schmp. 230°. C₁₂H₁₅NO₂ (205,25). Ber. C 70,2 H 7,31 N 6,8 Gef. C 70,4 H 7,44 N 6,8. IR (KBr): 1600, 3120 cm⁻¹. MS (120°): m/e = 205, 163, 148, 133, 91. ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 1,15 d (J = 6 Hz; CH₃-CH); 2,09 s (CH₃CO); 2,15 s (Aryl-CH₃); 2,5 und 3,25 dq (-CH₂-CH); 4,48 mc (CH-N); 6,67 s (4-H); 7,75 s (7-H); 8,98 s (OH).

5-Acetoxy-1-acetyl-2,6-dimethyl-indolin (13a)

5g bzw. **5c** werden für 2 h in Acetanhydrid unter Rückfluß erhitzt. Nach Abziehen des Lösungsmittels i. Vak. wird der Rückstand aus Toluol/Petrolether umkristallisiert. Ausbeute 92 %. Schmp. 120°. $C_{14}H_{17}NO_3$ (247,3). Ber. C 68,0 H 6,93 N 5,7 Gef. C 68,0 H 6,97 N 5,7. IR (KBr): 1640, 1750 cm^{-1} . MS (100°): $m/e = 247, 205, 163, 148, 91$. 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 1,25 d ($J = 6,4$ Hz, CH_3 -CH); 2,14 s (CH_3CON); 2,23 s (Aryl- CH_3); 2,27 s (CH_3COO); 2,55 d ($J = 16,1$ Hz, 3-H); 3,3 dd ($J = 16,1$ und 8,8 Hz, 3-H); 4,42 mc (CH-N); 6,83 s (4-H); 8,07 s (7-H).

Literatur

- 1 J. Harley-Mason, J.Chem.Soc. 1951, 2248.
- 2 a) P.A. Wehrli, F. Pigott, U. Fischer und A. Kaiser, Helv.Chim.Acta 55, 3057 (1972).
b) G.A. Swan, J.Chem.Soc.Perkin Trans. 1976, 339.
- 3 J.S. Zweig und N. Castagnoli, J.Med.Chem. 7, 747 (1974).
- 4 W.A. Remers, Indole Aldehydes and Ketones, S.446, in Heterocyclic Compounds, Ed. Houlihan, Vol. 25, Indoles, Part 3, John Wiley and Sons, New York 1979.
- 5 H. S. Raper, J. Biochem. Tokyo 21, 89 (1927).
- 6 J. Harley-Mason, J.Chem.Soc. 1950, 1276.
- 7 R.A. Nicolaus, in Chemistry of Natural Products, Series No. 6, Ed. Lederer, Hermann, Paris 1968.
- 8 P. Jacob, T. Kline und N. Castagnoli, J.Med.Chem. 22, 662 (1979).
- 9 P. Mammalis, J. Green, S. Marcinkiewicz und D. McHale, J.Chem.Soc. 1959, 3350.
- 10 E. Gyogyszer es Tapszergyar, Hung.P. 153386 (1967); C.A. 68, 68881 x (1968).

[Ph 748]

Arch. Pharm. (Weinheim) 317, 403–407 (1984)

Synthese der Pyrrolizidine ($\pm$)-Tussilaglin und ($\pm$)-Isotussilaglin

Erhard Röder*, Helmut Wiedenfeld und Ernst-Joachim Jost**

Pharmazeutisches Institut der Universität Bonn, An der Immenburg 4, 5300 Bonn 1

Eingegangen am 23. Februar 1983

Die Synthese der Titelverbindungen wird beschrieben. Die einzelnen Syntheseschritte werden durch IR-, 1H -NMR- und Massenspektroskopie bestätigt.

Syntheses of the Pyrrolizidines ($\pm$)-Tussilagine und ($\pm$)-Isotussilagine

The syntheses of the title compounds are described. The structures of the intermediates are elucidated by IR, 1H -NMR and mass spectroscopy.

Aus der Asteracee *Tussilago farfara* L., die als Hustenmittel in großem Umfang arzneilich verwendet wird, konnte das Pyrrolizidinalkaloid Tussilaglin isoliert werden¹⁾. Durch Röntgenstrukturanalyse wurde für diese in der Literatur bislang noch nicht beschriebene Verbindung die absolute