

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, $\underline{CH_3}$ -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 \times (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)-Tussilage and (\pm)-Isotussilage

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

Konfiguration des (-)-(1*S*,2*S*,8*S*)-1-Methoxycarbonyl-2 α -hydroxy-2 β -methyl-1,2,3,5,6,8-hexahydro-7*H*-pyrrolizins ermittelt²).

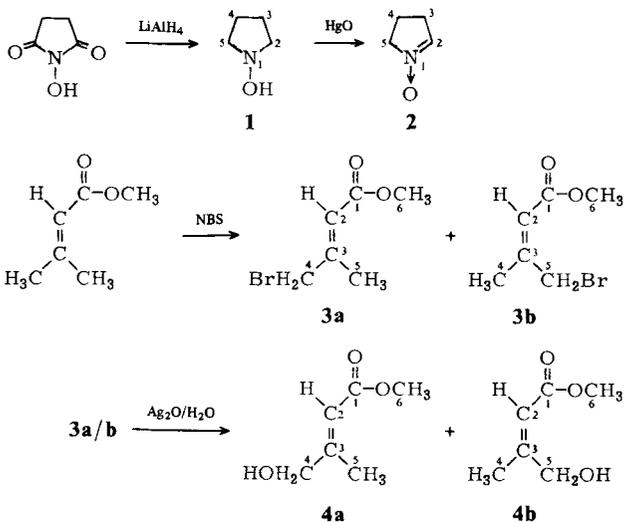
Ein weiteres Alkaloid, das sich von Tussilagin lediglich durch die gegenteilige Stellung der Substituenten am Kohlenstoffatom 2 unterscheidet, konnte inzwischen ebenfalls isoliert werden. Für diese Substanz wird der Name Isotussilagin vorgeschlagen.

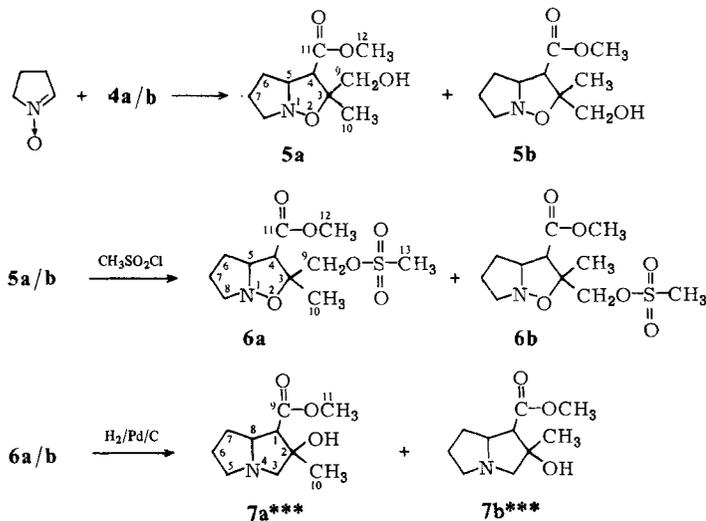
Da beide Pyrrolizidinalkaloide eine für diese Substanzklasse untypische Konstitution aufweisen, wird ein Verfahren erarbeitet, nach dem die beiden Substanzen auf synthetischem Wege zugänglich gemacht werden können.

Bislang beschriebene Totalsynthesen von Pyrrolizidinalkaloiden verlaufen über sehr viele Syntheseschritte und zeigen häufig unbefriedigende Ergebnisse bezüglich Ausbeute und Reproduzierbarkeit. Deshalb soll im vorliegenden Fall ein neuer und einfacherer Syntheseweg gezeigt werden. Über eine interessante Möglichkeit zur Darstellung von Pyrrolizidinen wurde von *Tufariello* und *Tette* berichtet, die ein Nitron als Ausgangsverbindung einsetzen^{3,4}. Da die beiden gewünschten Verbindungen am C-Atom 2 und nicht wie sonst üblich am C-Atom 7 des Pyrrolizidinringes substituiert sind, kann auch hier ein geeignetes Nitron als Ausgangsprodukt verwendet werden und durch 1,3-dipolare Cycloaddition über eine Isoxazolidinzwischenstufe zu den Endprodukten umgesetzt werden. Ausgehend vom leicht zugänglichen Δ^1 -Pyrrolin-1-oxid (**2**) sollen die Titelverbindungen in einer dreistufigen Synthese analog dem Reaktionsschema erhalten werden.

Das genannte Nitron **2** wird durch Reduktion von N-Hydroxysuccinimid mit LiAlH₄⁵ und Oxidation des gebildeten N-Hydroxy-pyrrolidins (**1**) mit HgO hergestellt⁶. Anschließend wird **2** mit den Butensäureestern **4a/b** zu den Isoxazolidinderivaten **5a/b** umgesetzt.

Die Ester **4a/b** werden durch Allylbromierung von 3-Methyl-2-butensäuremethylester mit NBS⁷ und anschließende alkalische Hydrolyse der auf diese Weise gebildeten Bromverbindungen **3a/b** erhalten. Das ¹H-NMR-Spektrum bestätigt das Vorliegen der beiden isomeren *cis*- und *trans*-4-Hydroxy-3-methyl-2-butensäuremethylester **4a** und **4b**.





*** Die Numerierung der Verbindungen 7a und 7b folgt der für Pyrrolizidinalkaloide üblichen Zählweise.

Durch den Einsatz dieses Isomerengemisches bei der Cycloaddition werden, wie aus dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ersichtlich, zwei isomere Verbindungen 5a und 5b erhalten, analog den gewünschten Endprodukten. Das Gemisch 5a/b wird nicht aufgetrennt sondern mit Methansulfonsäurechlorid zu 6a/b verestert. Bei hydrogenolytischer Spaltung von 6a/b mit Pd/C erfolgt dann der Ringschluß zu den 1-Methoxycarbonyl-2-hydroxy-2-methyl-pyrrolizidinen 7a/b. Säulenchromatographisch lassen sich zwei isomere Verbindungen isolieren, die durch IR-, Massen-, ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektroskopie als racem. Isotussilagin (7a) und Tussilagin (7b) identifiziert werden.

Dem Bundesministerium für Jugend, Familie und Gesundheit danken wir für die Bereitstellung von Sach- und Personalmitteln im Rahmen des Projektes „Qualitätsbeurteilung von Arzneimitteln“.

Experimenteller Teil

IR-Spektren: IR-33 und IR-20A Beckmann, KBr-Film. *$^1\text{H-NMR}$ -Spektren:* WH 90 Bruker und T 60 Varian, in CDCl_3 , TMS, inn. Stand. *MS:* MS 50 Kratos, 70 eV.

N-Hydroxy-pyrrolidin (1)

17.0 g (0.148 mol) N-Hydroxy-succinimid werden nach Soxhlet-Extraktion durch absol. Ether mit 11.25 g (0.296 mol) LiAlH_4 im Laufe von 24 h zur Reaktion gebracht. Danach werden zur Zersetzung 21.2 g (1.18 mol) H_2O unter Kühlung zugetropft und die Mischung über Nacht gerührt. Die Etherlösung wird abgetrennt, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen. Der Rückstand wird i. Vak. destilliert. Ausb.: 3.32 g (25.8 % d. Th.). Sdp.₁₃: 66°; Lit.⁶⁾: Sdp.₁₂: 65–65.5°. IR: 3400–3150 (OH), 3000–2800 cm^{-1} (CH). $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 6.38 (s, 1H, D_2O -Austausch, OH, N-1), 2.98 (m, 4H, C-2, C-5), 1.80 (m, 4H, C-3, C-4).

Δ^1 -Pyrrolin-1-oxid (2)

Zu einer Lösung von 3.15 g (0.036 mol) **1** in 120 ml absol. CHCl_3 werden nach Abkühlung auf 0° 15.7 g (0.073 mol) gelbes HgO unter Rühren hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wird 4 h bei 0° gerührt, anschließend filtriert und der Rückstand mit trockenem CHCl_3 nachgewaschen. Nach Abziehen des Lösungsmittels i. Vak. wird das verbleibende Öl einer Hochvakuumdest. unterzogen und danach sofort weiter umgesetzt. Ausb.: 1.72 g (55.9 % d. Th.). Sdp._{0.1}: 74° ; Lit.⁶⁾: Sdp._{0.07}: 65° . IR: 3060 (CH), 2980–2800 (CH), 1585 (C=N), 1230 cm^{-1} (NO). ¹H-NMR: δ (ppm) = 6.93 (t, 1H, C-2), 4.01 (m, 2H, C-5), 2.83 (m, 2H, C-3), 2.35 (m, 2H, C-4).

4-Brom-3-methyl-2-butensäuremethylester (3a/b)

15.8 g (0.138 mol) 3-Methyl-2-butensäuremethylester werden in 140 ml über P_2O_5 getrocknetem CCl_4 gelöst. Nach Zugabe von 24.5 g (0.138 mol) N-Bromsuccinimid und 0.3 g Azo-bis-isobutyronitril wird unter Rückfluß zunächst leicht und nach Einsetzen der Reaktion stärker erwärmt. Nach 2 h wird abgekühlt, das Succinimid abgesaugt und mit trockenem CCl_4 nachgewaschen. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und das Produkt durch Vakuumdest. gereinigt. Ausb.: 17.2 g (64.4 % d. Th.). Sdp.₂: 68° ; Lit.⁷⁾: Sdp.₁₂: $84\text{--}89^\circ$. IR: 3060 (CH), 2980–2840 (CH), 1720 (C=O), 1645 cm^{-1} (C=C). ¹H-NMR: **3a**: δ (ppm) = 5.93 (d, 1H, C-2, $J = 1.5$), 3.92 (s, 2H, C-4), 3.70 (s, 3H, C-6), 2.27 (d, 3H, C-5, $J = 1.5$). **3b**: δ (ppm) = 5.73 (d, 1H, C-2, $J = 1.5$), 4.57 (s, 2H, C-4), 3.70 (s, 3H, C-6), 2.05 (d, 3H, C-5, $J = 1.5$).

4-Hydroxy-3-methyl-2-butensäuremethylester (4a/b)

Zu einer Suspension von 9.61 g (0.042 mol) Ag_2O in 90 ml H_2O werden unter intensivem Rühren 16 g (0.083 mol) **3a/b** zugegeben. Die Mischung wird 48 h bei Raumtemp. gerührt, anschließend filtriert und H_2O am Rotationsverdampfer abgezogen. Der Rückstand wird i. Vak. destilliert. Ausb.: 3.86 g (35.8 % d. Th.). Sdp._{0.6}: $76\text{--}82^\circ$; Lit.⁸⁾: Sdp.₆: $90\text{--}100^\circ$. IR: 3450 (OH), 3100 (CH), 3000–2840 (CH), 1740–1715 (C=O), 1650 cm^{-1} (C=C). ¹H-NMR: **4a**: δ (ppm) = 6.00 (m, 1H, C-2), 4.12 (d, 2H, C-4, $J = 4$), 3.70 (s, 3H, C-6), 3.29 (m, 1H, D_2O -Austausch, C-4-OH), 2.08 (m, 3H, C-5). **4b**: δ (ppm) = 5.86 (m, 1H, C-2), 4.74 (m, 2H, C-4), 3.70 (s, 3H, C-6), 3.29 (m, 1H, D_2O -Austausch, C-4-OH), 2.15 (m, 3H, C-5).

3-Hydroxymethyl-3-methyl-4-methoxycarbonyl-2-oxa-1-azabicyclo[3.3.0]octan (5a/b)

Zu einer Lösung von 2.55 g (0.020 mol) **4a/b** in 40 ml trockenem CHCl_3 werden unter Stickstoffbe-gasung 1.67 g (0.020 mol) der frisch dest. Verbindung **2** zugetropft. Nach 4 h Rühren bei Raumtemp. wird das Gemisch 12 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen wird das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen, der braune, ölige Rückstand in 20 ml CHCl_3 aufgenommen und durch Niederdruck-SC an Kieselgel 60 der Fa. Merck aufgetrennt. Die Trennung erfolgt auf einer Glassäule $100 \times 2.5\text{ cm}$ bei 5–6 bar. Fließmittel: 1. CHCl_3 (2500 ml) 2. CHCl_3 /Essigsäureethylester (1:1) (1000 ml) 3. Essigsäureethylester (1200 ml) 4. Aceton (2000 ml). Die Fraktionen 1–4 werden einzeln eingedampft und durch DC und IR-Spektroskopie analysiert. DC-Fließmittel: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ (9:1), Detektion mit Dragendorffs Reagens. Nach den Ergebnissen dieser Voruntersuchungen werden von der Hauptfraktion 4 ein ¹H-NMR- und ein Massenspektrum angefertigt, anhand dieser kann sie als **5a/b** identifiziert werden. Ausb.: 1.36 g (32.2 % d. Th.). IR: 3400–3200 (OH), 2980–2860 (CH), 1730 cm^{-1} (C=O). ¹H-NMR: δ (ppm) = 4.28 (m, 1H, C-5), 3.74, 3.73 (s, 3H, C-12), 3.68 (s, 2H, C-9), 3.31 (d, 1H, C-4, $J = 7$), 3.00 (m, 2H, C-8), 2.47 (m, 1H, D_2O -Austausch, C-9-OH), 1.93 (m, 4H, C-6, C-7), 1.20 (s, 3H, C-10). $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NO}_4$ (215.3) Gef.: Mol.-Masse 215 (MS).

3-(Methylsulfonyloxymethyl)-3-methyl-4-methoxycarbonyl-2-oxa-1-azabicyclo[3.3.0]octan (6a/b)

Zu der Lösung von 1.26 g (0.059 mol) der Verbindungen **5a/b** in 25 ml wasserfreiem Pyridin werden bei -15° 0.74 g (0.007 mol) Methansulfonsäurechlorid unter Rühren zugefügt. Nach 3 h Rühren bei 0° wird mit 25 ml Eiswasser hydrolysiert und die wäßrige Lösung viermal mit jeweils 60 ml CHCl_3 extrahiert. Die organische Phase wird mit 100 ml NaHCO_3 -Lösung gewaschen, um überschüssige Methansulfonsäure zu entfernen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel abgezogen. Reste von Pyridin werden mit Ethanol azeotrop entfernt. **6a/b** bleiben als gelblich gefärbtes Öl zurück. Ausb.: 1.48 g (86.2 % d. Th.). IR: 2980–2860 (CH), 1730 (C=O), 1350, 1165 cm^{-1} ($\text{SO}_2\text{-O}$). $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 4.31 (s, 2H, C-9), 4.03 (m, 1H, C-5), 3.76, 3.73 (s, 3H, C-12), 3.58 (d, 1H, C-4, $J = 7$), 3.28 (m, 2H, C-8), 3.09, 3.07 (s, 3H, C-13), 1.92 (m, 4H, C-6, C-7), 1.30 (s, 3H, C-10).

1-Methoxycarbonyl-2-hydroxy-2-methyl-pyrrolizidine (7a/b)

1.42 g (5 mmol) **6a/b** werden in 50 ml Methanol gelöst und mit 0.15 g 10 % Pd/C 24 h hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators und Abdampfen des Lösungsmittels verbleibt ein gelblich-öliger Rückstand, der in 80 ml CHCl_3 aufgenommen wird. Die Lösung wird mit 20 ml NaOH gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und CHCl_3 am Rotationsverdampfer abgezogen. Der ölige Rückstand (0.81 g) wird dc im Fließmittel $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3$ (25 %) (85:14:1) untersucht. Bei der Detektion durch die Dann'sche Probe^{9,10} lassen sich zwei Zonen mit den Rf-Werten 0.21 und 0.14 anfärben. Durch Niederdruck-SC an Kieselgel 60 der Fa. Merck werden die Substanzen **7a** und **7b** isoliert, die den beiden DC-Zonen entsprechen. Bedingungen der sc Trennung: Fließmittel: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3$ (25 %) (85:15:0.125); Säulendruck: 5 bar; Probenvol.: 10 ml; Säulenmaße: 96 x 1,3 cm; Detektion: DC-Analyse, Dann'sche Probe. – **7a** fällt als hellgelbes Öl an, das mit Aceton zur Kristallisation gebracht werden kann. Ausb.: 0.10 g Schmp. $40\text{--}42^{\circ}$. IR: 3400–3200 (OH), 2960–2860 (CH), 1730 cm^{-1} (C=O). $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 3.97 (m, 1H, C-8), 3.91 (m, 1H, D_2O -Austausch, C-2-OH), 3.74 (s, 3H, C-11), 3.14 (m, 2H, C-5), 2.96 (d, 1H, C-1, $J = 9.5$), 2.96 (s, 2H, C-3), 1.86 (m, 4H, C-6, C-7), 1.37 (s, 3H, C-10). $^{13}\text{C-NMR}$: δ (ppm) = 173.7 (C-9), 80.1 (C-2), 66.3 (C-8), 65.6 (C-3), 56.4 (C-1), 54.1 (C-5), 51.9 (C-11), 29.6 (C-7), 26.7 (C-6), 25.5 (C-10). $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ (199.3) Gef.: Mol.-Masse 199 (MS). **7b** wird als weißer Feststoff erhalten und mit Aceton kristallisiert. Ausb.: 0.12 g. Schmp.: 78° . IR: 3200 (OH), 2960–2860 (CH), 1730 cm^{-1} (C=O). $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 4.35 (m, 1H, D_2O -Austausch, C-2-OH), 4.17 (m, 1H, C-8), 3.76 (s, 3H, C-11), 3.47, 2.65 (dd, 2H, C-3, $J = 68$, $J = 10.5$), 3.19, 2.72 (m, 2H, C-5), 2.53 (d, 1H, C-1, $J = 9.5$), 1.99 (m, 4H, C-6, C-7), 1.45 (s, 3H, C-10). $^{13}\text{C-NMR}$: δ (ppm) = 170.4 (C-9), 80.9 (C-2), 68.3 (C-3), 65.6 (C-8), 58.8 (C-1), 54.8 (C-5), 51.2 (C-11), 30.3 (C-7), 25.3 (C-6), 24.3 (C-10). $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ (199.3) Gef.: Mol.-Masse 199 (MS).

Literatur

** Teil der Dissertation E.-J. Jost, Bonn 1983.

- 1 E. Röder, H. Wiedenfeld und E.-J. Jost, *Planta Med.* **43**, 99 (1981).
- 2 H. Wiedenfeld, E. Röder, A. Kirfel und G. Will, *Arch. Pharm.* (Weinheim) **316**, 367 (1983).
- 3 J.J. Tufariello und J.P. Tette; *J. Org. Chem.* **40**, 3866 (1975).
- 4 A. Ingendoh, *Pharm. Unserer Zeit II*, 48 (1982) (Übersicht).
- 5 G. Zinner und R. Moll, *Chem. Ber.* **99**, 1292 (1966).
- 6 J. Thesing und W. Sirrenberg, *Chem. Ber.* **92**, 1748 (1959).
- 7 K. Ziegler, A. Spath, E. Schaaf, W. Schumann und E. Winkelmann, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **551**, 80 (1942).
- 8 M. Halmos und T. Mohacsi, *J. Prakt. Chem.* **12**, 50 (1960).
- 9 A.T. Dann, *Nature* (London) **186**, 1015 (1960).
- 10 A.R. Mattocks, *J. Chromatogr.* **27**, 505 (1967).