

# Kurze Mitteilungen

Maximalumfang: 6 Schreibmaschinenseiten (alles inbegriffen). Bis zum 1. des Monats bei der Redaktion eingehende Manuskripte können günstigenfalls im folgenden Monat veröffentlicht werden.

## Totalsynthese von ( $\pm$ )-Petasol und von ( $\pm$ )-Isopetasol\*

Hansueli Mühle\*\* und Markus Neuenschwander\*\*\*

Institut für Organische Chemie, Universität Bern, Freiestrasse 3, CH-3012 Bern

### Abstract

The first total synthesis of ( $\pm$ )-petasol (**2**) as well as a new synthesis for isopetasol (**1**) is described. Pure ( $\pm$ )-isopetasol is available by a simple 10-step-sequence with a total yield of 10% (Scheme 2). If the reaction conditions of steps *h, i, j*, are carefully controlled, the same procedure leads predominantly to the thermodynamically instable petasol (**2**), which is isolated and characterised for the first time.

### 1. Einleitung

Extrakte der gemeinen Pestwurz (*Petasites hybridus*) sind in der Volksheilkunde seit Jahrhunderten vielseitig und erfolgreich eingesetzt worden. Den aktuellen Anlass zur Untersuchung der Inhaltsstoffe und deren Struktur bildeten Versuche von *Bucher* [3], der eine starke spasmolytische Aktivität von Wurzelextrakten der gemeinen Pestwurz am isolierten Meerschweinchendarm nachweisen konnte. In der Folge befassten sich vor allem *Aebi, Büchi, Stoll* und *Djerassi* [4–8] mit der Isolierung und Strukturklärung von vier Hauptkomponenten dieser Extrakte. Dabei stellte sich heraus, dass es sich um Ester zweier Grundkörper handelt, die zur Klasse der Eremophilan-Sesquiterpene gehören. Während die Konstitution dieser Grundkörper und deren Säurereste seit 1960 bekannt war [4–8], herrschte über einige Details der Konfiguration noch Unklarheit. *Neuenschwander, Steingger* und *Engel* isolierten mittels besserer Analytik (HPLC) eine grosse Zahl von Sesquiterpenestern [9] und entdeckten mit Neopetasol (**3**) einen neuen Grundkörper [10]. Sodann konnte mit Hilfe der 360 MHz-<sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie sowie der Röntgenstrukturanalyse eines Petasolderivats (**2d**) die vollständige Struktur der drei wichtigen Grundkörper Isopetasol (**1**), Petasol (**2**) und Neopetasol (**3**) aufgeklärt werden [11, 12].

Im Hinblick auf die interessanten physiologischen Eigenschaften der Sesquiterpenester des Typs **1**, **2**, **3** ist eine Totalsynthese der drei Grundkörper wünschenswert.

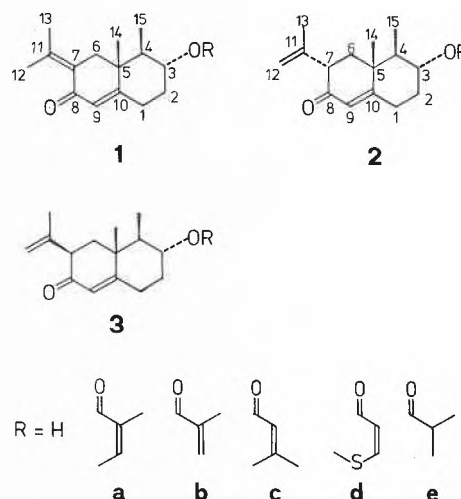
\* Eingegangen am 21. Dezember 1982. Auf Wunsch der Autoren erst jetzt veröffentlicht.

Petasites-Inhaltsstoffe, 8. Mitt., 7. Mitt. [1].

\*\* Teil der Dissertation [2].

\*\*\* Korrespondenzautor: Prof. M. Neuenschwander.

Schema 1: Inhaltsstoffe der Sesquiterpen-Fraktion von *Petasites hybridus* nach [11, 12].

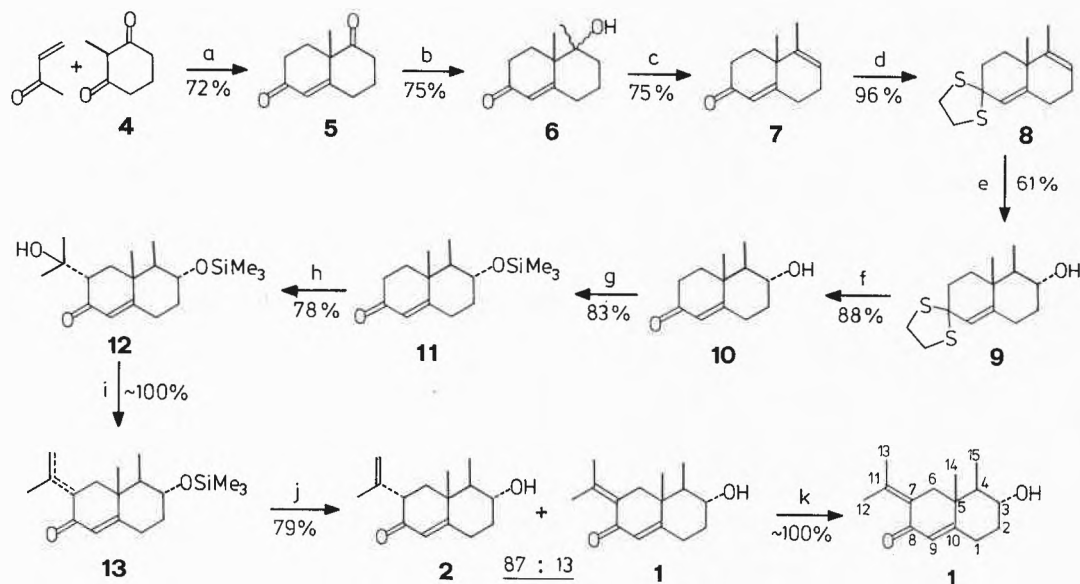


Dies umso mehr, als von Isopetasol bisher nur drei Synthesen mit relativ schlechten Ausbeuten existieren [13, 14, 15] und von Petasol (**2**) und Neopetasol (**3**) keine Synthese bekannt ist.

### 2. Synthese von Petasol (**2**) und Isopetasol (**1**)

**2.1. Beschreibung der Synthese.** – Das Edukt der Synthese, 2-Methyl-1,3-cyclohexandion (**4**) ist durch partielle katalytische Hydrierung von 2-Methylresorcin im Autoklaven in grossen Mengen und guten Ausbeuten (ca. 85%) zugänglich [16]. Die *Robinson-Anellierung* von 2-Methyl-1,3-cyclohexandion (**4**) mit Methylvinylketon führt zu dem als *Miescher-Wieland-Keton* bekannten Diketon **5** [17] (*Reaktion a*). Weil die direkte selektive *Grignard-Addition* einer Methylgruppe an die gesättigte Carbonylgruppe von **5** misslingt, muss die  $\alpha$ ,  $\beta$ -ungesättigte Carbonylgruppe vorgängig selektiv geschützt werden. Dies geschieht durch selektive Dienaminbildung von **5** mit Morpholin, wonach das Reaktionsgemisch direkt mit Methylmagnesiumjodid umgesetzt und anschliessend zur milden Hydrolyse des Dienamins in Acetatpuffer erhitzt wird. Das Resultat dieser Eintopfreaktion in drei Schritten (*Reaktion b*) ist der gewünschte

Schema 2: Reaktionsschema zur Synthese von Petasol (2) und Isopetasol (1). Gesamtausbeute an Isopetasol bzw. an 87:13-Gemisch von Petasol und Isopetasol: 10,6 %.



#### Reaktionsbedingungen:

*a*: 1) KOH, MeOH, RF. 2) Pyrrolidin, Benzol, RF. *b*: 1) Morpholin, *p*-Toluolsulfonsäure, Toluol, RF. 2)  $\text{CH}_3\text{MgI}$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ , RF. 3) NaOAc, HOAc,  $\text{H}_2\text{O}$ , MeOH, RF. *c*:  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (50%ig),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , RT. *d*: Äthandithiol,  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ , RT. *e*: 1)  $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ , THF,  $0^\circ$ . 2) NaOH,  $\text{H}_2\text{O}_2$ . *f*:  $\text{Ti}(\text{NO}_3)_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ , THF, MeOH,  $0^\circ$ . *g*:  $\text{Me}_3\text{SiCl}$ ,  $\text{NEt}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , RT. *h*: 1) LDA,  $\text{ZnCl}_2$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ . 2) Aceton *i*:  $\text{EtOCO}-\text{N}^-\text{SO}_2-\text{N}^+\text{Et}_3$ , Benzol, RT. *j*:  $n\text{-Bu}_4\text{N}^+\text{F}^-$ , THF,  $0^\circ$ . *k*: NaOH,  $\text{H}_2\text{O}$ , MeOH, RT.

Ketoalkohol **6**, dessen Konfiguration an C(4) nicht bestimmt wurde, der aber weit überwiegend ( $> 95\%$ ) aus einem der beiden möglichen Diastereomeren besteht. Elimination von Wasser aus dem Ketoalkohol **6** im 2-Phasensystem aus 50% Schwefelsäure und Methylenchlorid nach Dutcher [18] führt zum thermodynamisch bevorzugten endozyklischen Dienon **7**. Allerdings ist das Reaktionsgemisch mit drei Nebenprodukten (total ca. 20%) kontaminiert, die durch Carbeniumion-Umlagerungen entstehen (Reaktion *c*). Die versuchte Hydroborierung von **7** mit Boran-Tetrahydrofuran-Komplex zeigt, dass bevorzugt die Carbonylgruppe zum Alkohol reduziert wird, bevor die Hydroborierung der Doppelbindung stattfindet. Deshalb muss die Carbonylgruppe geschützt und gleichzeitig die Reaktivität der zur Carbonylgruppe  $\alpha$ ,  $\beta$ -ständigen Doppelbindung so weit herabgesetzt werden, dass die isolierte Doppelbindung in Ring B selektiv hydroboriert werden kann. Behandlung des Dienons **7** mit Äthandithiol und Bortrifluorid-Ätherat als Katalysator führt in guten Ausbeuten zum Thioketal-dien **8** (Reaktion *d*) [19].

Die Hydroborierung von **8** (Reaktion *e*) ist der entscheidende Schritt der Synthese. Nur bei sorgfältiger Dosierung (0.75 Äquivalente) des Boran-Tetrahydrofuran-Komplexes verläuft sie einigermaßen selektiv an der Doppelbindung in Ring B. Neben ca. 9% Edukt, das durch Säulenchromatographie zurückgewonnen und wieder eingesetzt werden kann, erhält man 52% des Thioketalalkohols **9**, 13% des C(3)-C(4)-epimeren Thioketalalkohols sowie 25% Nebenprodukte. Nach Abzug von zurückgewonnenem Edukt ergibt sich somit

eine Ausbeute von 61% für **9** und 15% für das C(3)-C(4)-Epimere. Die milde Thioketal-Hydrolyse von **9** mit Thallium(III)-nitrat-trihydrat in Tetrahydrofuran/Methanol bei  $0^\circ\text{C}$  (Reaktion *f*) [19] ergibt das Zwischenprodukt **10**, das zwecks Vergleich mit den von Yamakawa [13] und Torii [14] publizierten Daten für das auf verschiedenen Wegen synthetisierte Acetat von **10** mit Acetanhydrid in Pyridin verestert wird. Der spektroskopische Vergleich der acetylierten Verbindungen bestätigt deren Identität. Der Ketoalkohol **10** wird mit Trimethylchlorosilan und Triäthylamin in Methylenchlorid [20] in den Silyläther **11** übergeführt (Reaktion *g*), weil die direkte Aldoladdition von Aceton an **10** wegen Unlöslichkeit des Dianions von **10** misslingt. Auch im Hinblick auf die Wasserabspaltung in Reaktion *i* erweist sich der Schutz des sekundären Alkohols als nützlich, um von vornherein die zweifache Wasserabspaltung auszuschließen.

Die Verbindung **11** wird mittels Lithiumdiisopropylamid in das Enolat übergeführt und mit Aceton unter Zusatz von Zinkchlorid in einer Aldoladdition zum Addukt **12** umgesetzt [21] (Reaktion *h*). Die Funktion des Zinkchlorides besteht darin, das nach der Addition entstandene Ketoalkoxid zu stabilisieren, so dass es weder Mehrfachaddition noch Dehydratation erleidet. Wie verschiedene Autoren [22, 23] bei ähnlichen Verbindungen festgestellt haben, entsteht stereospezifisch nur das eine der beiden möglichen Isomeren, nämlich dasjenige mit der Seitenkette an C(7) in  $\alpha$ -Position bezüglich des Ringes, was der Konfiguration von Petasol (**2**) entspricht. Die Wasserabspaltung aus dem Aldoladdukt **12** mit dem inneren Salz  $\text{N}$ -Äthoxycarbonyl-triäthylammoniumsulfonylimid [24]

führt unter schonenden Bedingungen in einer E<sub>1</sub>-ähnlichen Reaktion bevorzugt (Verhältnis ca. 9:1) zum terminalen Doppelbindungsisomeren **13** (Reaktion i). Dieses Gemisch jedoch ist zersetzungsanfällig, so dass es sich empfiehlt, das Rohprodukt direkt weiter umzusetzen. Die Desilylierung des Gemisches **13** mit Tetrabutylammoniumfluoridhydrat (Reaktion j [25]) führt in THF bei 0°C zu einem Gemisch von Petasol (**2**) und Isopetasol (**1**) im gut reproduzierbaren Verhältnis von 87:13. Im günstigsten Fall kann sogar ein Gemisch mit grösserem Anteil an Petasol als 9:1 erhalten werden. Dieses Gemisch aus Petasol (**2**) und Isopetasol (**1**) kann zur vollständigen Isomerisierung zu Isopetasol (**1**) mit wenig wässriger Natronlauge in Methanol behandelt werden. (Reaktion k).

2.2. *Diskussion.* – Die vorliegende Synthese erlaubt die Herstellung eines 87:13-Gemisches von Petasol (**2**)/Isopetasol (**1**) in 10 Stufen in einer Ausbeute von 10.6% ausgehend von 2-Methyl-1,3-cyclohexandion (**4**). Die Reindarstellung von Petasol (**2**) aus diesem Gemisch durch Kristallisation ist möglich, jedoch bisher mit Verlusten verbunden, da Isopetasol (**1**) die bessere Kristallisationsfähigkeit aufweist. Zur quantitativen Auftrennung kleiner Mengen des Petasol/Isopetasol-Gemisches bietet sich die HPLC an. Die basische Isomerisierung des Petasol/Isopetasol-Gemisches verläuft in nahezu quantitativer Ausbeute zu Isopetasol (**1**), so dass sich eine Totalausbeute an Isopetasol (**1**) von ca. 10% über 11 Stufen ergibt.

Die Struktur von Petasol (**2**) und Isopetasol (**1**) sowie der meisten Zwischenprodukte wurde mittels spektroskopischer

Methoden (<sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, MS, IR und UV) verifiziert. (Tabelle 1). – Da Petasol (**2**) bisher weder als synthetisches Produkt beschrieben worden ist, noch aus Pestwurzextrakten isoliert werden konnte, wurden die aus <sup>1</sup>H-NMR- und <sup>13</sup>C-NMR-Messungen erhaltenen Werte mit denjenigen von *Neuenschwander* [11, 12] für Petasyl- und Neopetasylester verglichen. Dadurch lässt sich der Isopropenylgruppe im synthetischen Produkt die  $\alpha$ -äquatoriale Position, also die Konfiguration von Petasol (**2**) zuordnen. – Ebenso stimmen die Daten von Isopetasol mit den Werten von synthetischem [13, 14] oder natürlichem Isopetasol\* [11] gut überein. Die dritte Grundstruktur, das Neopetasol (**3**) mit  $\beta$ -Konfiguration der Isopropenylgruppe ist über den vorliegenden Syntheseweg nicht zugänglich.

### 3. Vorteile im Vergleich zu bekannten Synthesen von Isopetasol (**1**)

In den letzten Jahren sind drei Synthesen von Isopetasol (**1**) bekanntgeworden, nämlich von *Yamakawa* [13], *Torii* [14] und *Bohlmann* [15]. Die Synthese von *Bohlmann* et al. (10 Stufen, Totalausbeute an (+)-Isopetasol 0,7%) verläuft ähnlich wie diejenige von *Yamakawa* et al. (10-Stufen, Totalausbeute 0,2%) ist jedoch mit moderneren Reagenzien durchgeführt worden und ergibt etwas bessere Ausbeuten. Dagegen ist das Verfahren von *Torii*

\* Geringfügige Lageunterschiede der <sup>13</sup>C-NMR-Spektren sind darauf zurückzuführen, dass die <sup>13</sup>C-NMR-Lösung von (+)-Isopetasol etwa 6 Mal konzentrierter war als diejenige von (+)-Isopetasol.

Tabelle 1: Spektroskopische Daten von synthetischem (±)-Petasol (**2**) und (±)-Isopetasol (**1**) sowie von (+)-Isopetasol (**1**) aus Pestwurzextrakten

	(±)-Petasol ( <b>2</b> )	(±)-Isopetasol ( <b>1</b> )	(+)-Isopetasol ( <b>1</b> )
<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) (ppm)	5.80/bs/H-C(9) 4.99/m/H <sub>c</sub> -C(12) 4.84/bs/H <sub>t</sub> -C(12) 3.63/txd/H-C(3) 3.11/m/H-C(7) 1.76/s/H-C(13) 1.18/s/H-C(14) 1.09/d/H-C(15)	5.76/bs/H-C(9) 3.58/txd/H-C(3) 2.91/d/H <sub>c</sub> -C(6) 2.09/s/H-C(12) 1.85/s/H-C(13) 1.11/d/H-C(15) 0.99/s/H-C(14)	5.75/bs/H-C(9) 3.56/txd/H-C(3) 2.91/d/H <sub>c</sub> -C(6) 2.09/s/H-C(12) 1.85/s/H-C(13) 1.12/d/H-C(15) 0.99/s/H-C(14)
<sup>13</sup> C-NMR* (CDCl <sub>3</sub> )	10.4/q/C(15) 17.2/q/C(14) 20.0/q/C(13) 31.0/t/C(1) 35.1/t/C(2) 39.7/s/C(5) 41.7/t/C(6) 50.2/d/C(4) 50.2/d/C(7) 70.8/d/C(3) 114.1/t/C(12) 124.1/d/C(9) 143.2/s/C(11) 167.8/s/C(10) 198.5/s/C(8)	10.7/q/C(15) 17.2/q/C(14) 22.0/q/C(13) 22.5/q/C(12) 30.4/t/C(1) 35.2/t/C(2) 41.1/t/C(6) 41.9/s/C(5) 49.0/d/C(4) 70.8/d/C(3) 126.0/d/C(9) 127.1/s/C(7) 143.0/s/C(11) 166.6/s/C(10) 191.6/s/C(8)	10.8/q/C(15) 17.3/q/C(14) 22.1/q/C(13) 22.6/q/C(12) 30.4/t/C(1) 35.3/t/C(2) 41.2/t/C(6) 42.0/s/C(5) 49.1/d/C(4) 71.3/d/C(3) 126.4/d/C(9) 127.1/s/C(7) 143.0/s/C(11) 165.8/s/C(10) 191.4/s/C(8)

et. al. recht aufwendig, indem die Synthese über 21 Stufen mit einer Gesamtausbeute von 0,3 % verläuft.

Im Vergleich zu diesen drei Synthesen bietet der von uns entwickelte Syntheseweg folgende Vorteile:

a) Die Gesamtausbeute an Isopetasol (**1**) liegt mit rund 10% wesentlich höher.

b) Nach unserem Verfahren entsteht unter kinetischer Kontrolle ein 9:1-Gemisch von Petasol (**2**)/Isopetasol (**1**). Damit ist erstmals der Grundkörper der in Pestwurz-extrakten stark vertretenen Petasylester zugänglich geworden.

c) Da in der Literatur die asymmetrische Synthese des (+)-Enantiomeren des *Miescher-Wieland*-Ketons **5** beschrieben worden ist [26], eröffnet sich die Möglichkeit zur Synthese der in der Pflanze als Ester vorkommenden Enantiomeren (+)-Petasol (**2**) und (+)-Isopetasol (**1**). Eigene Vorarbeiten zeigen allerdings, dass die Wasserabspaltung mit Schwefelsäure (*Reaktion c*) unter vollständiger Racemisierung verläuft [27]. Wenn es gelingt, schonendere Bedingungen für diesen Reaktionsschritt zu finden, dann sollte einer asymmetrischen Synthese von (+)-Petasol (**2**) und (+)-Isopetasol (**1**) nichts mehr im Wege stehen.

#### Literatur

- 1 E. Steinegger, A. Neuenschwander und M. Neuenschwander: Pharm. Acta Helv. 54, 57 (1979).
- 2 H. Mühle: Dissertation, Bern (1982).
- 3 K. Bucher: Arch. exp. Path. & Pharmacol. 213, 69 (1951).
- 4 A. Aebi, J. Büchi, T. Waaler, E. Eichenberger und J. Schmutz: Pharm. Acta Helv. 29, 277 (1959).
- 5 A. Stoll, R. Morf, A. Rheiner und J. Renz: Experientia 12, 360 (1956).
- 6 A. Aebi, T. Waaler und J. Büchi: Pharm. Weekblad 93, 397 (1958).
- 7 A. Aebi und C. Djerassi: Helv. Chim. Acta 42, 1785 (1959).
- 8 D. Herbst und C. Djerassi: J. Amer. Chem. Soc. 82, 4337 (1960).
- 9 E. Steinegger, A. Neuenschwander und M. Neuenschwander: Pharm. Acta Helv. 53, 216 (1978).
- 10 M. Neuenschwander, A. Neuenschwander und E. Steinegger: Chimia 33, 50 (1979).
- 11 M. Neuenschwander, A. Neuenschwander, E. Steinegger und P. Engel: Helv. Chim. Acta 62, 609 (1979).
- 12 M. Neuenschwander, A. Neuenschwander und E. Steinegger: Helv. Chim. Acta 62, 627 (1979).
- 13 K. Yamakawa, I. Izuta und H. Oka: Chem. Pharm. Bull. 27, 331 (1979).
- 14 S. Torii, T. Inokuchi und K. Kawai: Bull. Chem. Soc. Japan 52, 861 (1979).
- 15 F. Bohlmann und W. Otto: Liebigs Ann. Chem. (1982), 186.
- 16 J. Marshall, W. Snyder, B. Goldberg und D. Seitz: Synth. Comm. 4, 79 (1974).
- 17 S. Ramachandran und M. Newman: Org. Synthesis 41, 38 (1961).
- 18 J. Dutcher, J. McMillan und C. Heathcock: J. Org. Chem. 41, 2663 (1976).
- 19 R. Smith und D. Hannah: Synth. Comm. 9, 301 (1979).
- 20 R. Ireland und A. Willard: J. Org. Chem. 39, 421 (1974).
- 21 H. House, D. Crumrine, A. Ternishi und H. Olmstead: J. Amer. Chem. Soc. 95, 3310 (1973).
- 22 H. Hagiwara, H. Uda und T. Kodama: J. Chem. Soc. I (1980) 963.
- 23 K. Yamakawa, T. Mashiko und T. Satoh: Chemistry Letters 929 (1981).
- 24 E. Burgess, H. Penton und E. Taylor: J. Org. Chem. 38, 26 (1978).
- 25 E. Corey und A. Venkateswarlu: J. Amer. Chem. Soc. 94, 6190 (1972).
- 26 J. Gutzwiller, P. Buchschacher und A. Fuerst: Synthesis 167 (1977).
- 27 K. Krienbühl: Diplomarbeit, Bern (1982).