

Arch. Pharm. (Weinheim) 313, 785–790 (1980)

Synthese von racem. 5-Hydroxy-3,4-dimethyl-1-hexen-2,5-dicarbonsäure (Seneciverninsäure)

Ulrich Pastewka **, Helmut Wiedenfeld und Erhard Röder *

Pharmazeutisches Institut der Universität Bonn, An der Immenburg 4, 5300 Bonn-Endenich
Eingegangen am 16. November 1979

Die Synthese der Titelverbindung **10** wird beschrieben. Die einzelnen Syntheseschritte werden durch IR-, ¹H-NMR- und Massen-Spektroskopie bestätigt.

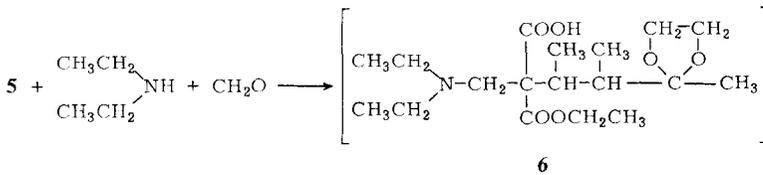
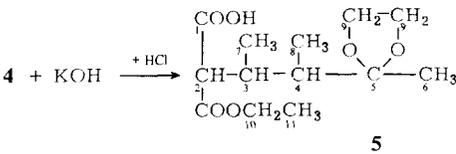
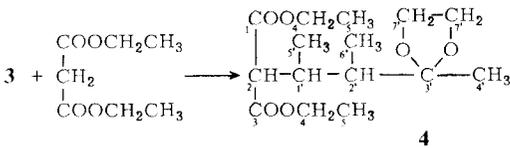
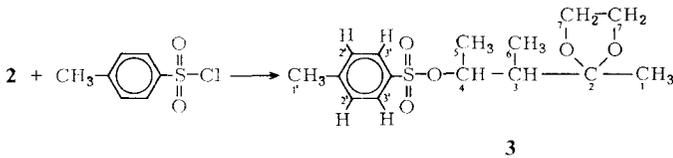
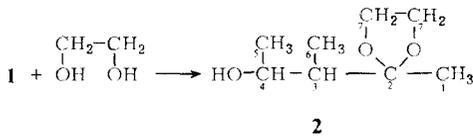
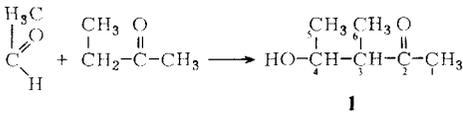
The Synthesis of Racemic 5-Hydroxy-3,4-dimethyl-1-hexene-2,5-dicarboxylic Acid (Senecivernic Acid)

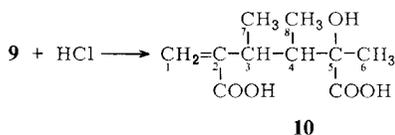
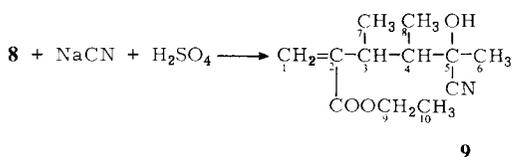
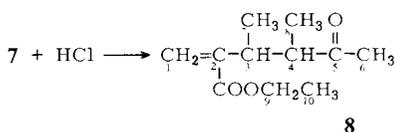
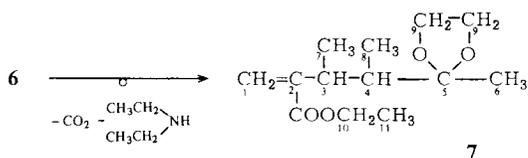
The synthesis of the title compound **10** is described. The structures of the intermediates were elucidated by IR, ¹H-NMR and mass spectrometry.

Aus den oberirdischen Pflanzenteilen von *Senecio vernalis* Waldst. et Kit., Asteraceen, wurden vier Alkaloide aus der Pyrrolizidinreihe isoliert¹). Hierbei handelt es sich um Senecionin, Senkirkin, Retrorsin sowie um ein bis dahin unbekanntes Alkaloid, dem der Name Senecivernin gegeben wurde. Durch IR-, Massen-, ¹H-NMR- und ¹³C-NMR-Spektroskopie konnte dem Alkaloid die Struktur des 5-Hydroxy-3,4-dimethyl-1-hexen-2,5-dicarbonyl-retronecins zugeordnet werden. Senecivernin stellt somit einen cyclischen Diester aus Retronecin und der 5-Hydroxy-3,4-dimethyl-1-hexen-2,5-dicarbonsäure (**10**) dar. Da diese Säure, von uns Seneciverninsäure genannt, bislang in der Literatur noch nicht beschrieben ist, wird ein Syntheseweg erarbeitet. Wie aus dem Formelschema ersichtlich, führen zehn Reaktionsschritte zur racem. Seneciverninsäure, deren Struktur anhand von IR-, ¹H-NMR- und Massen-Spektren bestätigt wird.

Acetaldehyd wird in einer Aldolreaktion mit Butan-2-on zum 4-Hydroxy-3-methylpentan-2-on (**1**) umgesetzt. Zum Schutz der Carbonylfunktion und zur Reaktivitätsverminderung der benachbarten Methylgruppe wird das Keton mit Ethylenglykol in das cyclische Ethylenketal **2** (1,3 Dioxolan) überführt²). Durch Tosylierung der alkoholischen Gruppe erhält man das 3-Methyl-4-p-toluolsulfonyl-pentan-2-on-ethylenketal (**3**), das zur weiteren Alkylierung verwendet wird³). Ein Austausch des Tosylrests gegen Bromid oder Jodid ist nicht ratsam, da die Alkyltosylate stärker alkylierend wirken als die entsprechenden Alkylhalogenide. Die anschließende Umsetzung des Tosylats **3** mit Malonsäurediethylester zum 2-(1',2'-Dimethyl-3'-oxo-butyl)-1,3-propansäurediethylester-ethylenketal (**4**) erfolgt nur in mäßiger Ausbeute⁴). Dies kann durch Nebenreaktionen verzweigter Alkylierungsreagenzien unter Bildung von Olefinen und Ethern erklärt werden. Mit ethanolischer Kalilauge ist der Alkylmalonhalbester **5** leicht zugänglich⁵).

Seine C-H Azidität reicht aus, um eine Mannich-Reaktion mit Diethylamin und Formaldehyd zu einem instabilen, nicht isolierbaren Zwischenprodukt **6** durchzuführen, das sich unmittelbar unter Decarboxylierung und Aminabspaltung zu einem in α -Stellung alkylierten Acrylsäureester **7** umlagert⁶). Verdünnte Salzsäure spaltet die Ethenketalschutzgruppe unter Freisetzung des Ketons wieder ab. Die Reaktion des gebildeten 3,4-Dimethyl-5-oxo-1-hexen-2-carbonsäureethylesters (**8**) mit NaCN liefert das Cyanhydrin **9**, aus dem im letzten Reaktionsschritt durch Verseifung mit Salzsäure das gewünschte Endprodukt **10** erhalten wird⁷).





Dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die Bereitstellung von Sachmitteln.

Experimenteller Teil

IR-Spektren: Spektrophotometer IR-33 und IR-20A Beckmann, als KBr-Film. **¹H-NMR-Spektren:** Spektrometer WH 90 Bruker und T 60 Varian in CDCl₃ mit TMS als inn. Stand., δ-Werte in ppm, J-Werte in Hz. **Massen-Spektren:** MS 50 Kratos, 70 eV.

4-Hydroxy-3-methyl-pentan-2-on (1)

Zu einer Mischung aus 820 g (10 mol) Butan-2-on und 16,8 g (0,3 mol) 15proz. methanol. Kalilauge werden unter Rühren und Kühlen 440 g (10 mol) frisch destillierter Acetaldehyd, gelöst in 750 ml Ether, innerhalb 6 h bei einer Innentemp. von 10–15° zugetropft; anschließend wird 1,5 h bei RT gerührt. Nach Neutralisation mit Eisessig wird über Na₂SO₄ getrocknet, der Ether i. Vak. abgezogen und der Rückstand über eine 20 cm Vigreux-Kolonnen fraktioniert destilliert. Ausb.: 717,6 g (61 % d. Th.) farblose Flüssigkeit. Sdp.₁₀ 76°; n²⁰ = 1,435 Lit.⁸⁾ Sdp.₁₀ 74–75°; IR: 3440 (OH), 2970–2880 (CH), 1705 (C=O), 1350 cm⁻¹ (CHOH). ¹H-NMR: 3,91 (m; J = 6,5; 1H an C-4); 3,27 (s; OH); 2,58 (m; J = 7; 1H an C-3); 2,23 (s; 3H an C-1); 1,20 (d; J = 6,5; 3H an C-5); 1,18 (d; J = 7; 3H an C-6).

4-Hydroxy-3-methyl-pentan-2-on-ethylenketal (2)

696 g (6 mol) **1** werden mit 446,4 g (7,2 mol) frisch destilliertem Ethylenglykol und 0,6 g p-Toluolsulfonsäure in 900 ml Chloroform am Wasserabscheider unter Rückfluß so lange gekocht, bis sich kein Reaktionswasser mehr bildet. Nach Abkühlen wird jeweils dreimal mit 5proz. Na₂CO₃-Lösung und Wasser gewaschen, die Chloroformphase getrocknet und i. Vak. destilliert. Ausb.: 291,8 g (30 % d. Th.) schwach gelbliche Flüssigkeit. Sdp.₁₄ 98°. IR: 3500 (OH), 2980–2880 (CH), 1330 (CHOH), 1175, 1135, 1080 und 1050 cm⁻¹ (CO). ¹H-NMR: 3,91 (s; 4H an C-7); 3,72 (m; 1H an C-4); 3,43 (s; OH); 1,61 (m; 1H an C-3); 1,20 (s; 3H an C-1); 1,11 (d; J = 7; 3H an C-5); 0,93 (d; J = 7; 3H an C-6). C₈H₁₆O₃ (160,2); Gef.: Mol.-Masse 160 (ms).

3-Methyl-4-p-toluolsulfonyl-pentan-2-on-ethylenketal (3)

Die Lösung von 188 g (1,8 mol) **2** in 2,88 l trockenem Pyridin wird auf –5° gekühlt, mit 380 g (1,98 mol) Tosylchlorid versetzt, bis zur klaren Lösung geschüttelt und dann weitere 2 h auf 0° gehalten. Danach werden bei max. 5° innerhalb 5 min 30, 30, 30, 90 und 150 ml sowie anschließend 2,9 l Wasser zugefügt. Das gebildete Tosylat wird mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden nacheinander mit 2proz. H₂SO₄, Wasser und 5proz. NaHCO₃-Lösung gewaschen. Nach Abziehen des Lösungsmittels Ausb.: 321,6 g (60 % d. Th.). IR: 2980–2880 (CH), 1600 und 1495 (C=C), 1365, 1190 und 1180 (S=O), 1175, 1130, 1090 und 1060 cm⁻¹ (CO); ¹H-NMR: 7,71 (d; J_{AB} = 8; 2H an C-2'); 7,27 (d; J_{AB} = 8; 2H an C-3'); 4,80 (m; 1H an C-4); 3,87 (s; 4H an C-7); 2,49 (s; 3H an C-1'); ca. 1,60 (m; 1H an C-3); 1,22 (d; J = 7; 3H an C-5); 1,21 (s; 3H an C-3); 1,06 (d; J = 7; 3H an C-6). C₁₅H₂₂SO₅ (314,4); Gef.: Mol.-Masse 314 (ms).

2-(1',2'-Dimethyl-3'-oxo-butyl)-1,3-propansäurediethylester-ethylenketal (4)

Aus 23 g (1 g At) Natrium und 500 ml absol. Ethanol wird eine Natriumethylatlösung frisch bereitet. Zu der noch heißen Lösung werden zunächst 160 g (1 mol) Malondiester und danach 316 g (1,05 mol) **3** unter Rühren zuge tropft, wobei die Reaktionsmischung mäßig siedet. Weitere 8 h wird unter Rühren erhitzt, bis die Lösung neutral reagiert. Aus dem Gemisch wird die Hauptmenge Ethanol abdestilliert. Nach dem Abkühlen fügt man so viel Eiswasser hinzu, daß das ausgeschiedene Natriumtosylat eben in Lösung geht. Die organische Phase wird dreimal mit je 200 ml Ether extrahiert, die Auszüge vereinigt, getrocknet, das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand über eine 20 cm Vigreux-Kolonnen i. Vak. fraktioniert destilliert. Ausb.: 30,4 g (10 % d. Th.) schwach gelbliche Flüssigkeit. Sdp._{0,5} 135–150°; IR: 3000–2900 (CH), 1755 und 1740 (C=O), 1180, 1160, 1080 und 1045 cm⁻¹ (CO); ¹H-NMR: 4,17 (q; J = 7; 2H an C-4); 3,90 (s; 4H an C-7'); 3,41 (d; J = 7; 1H an C-2); ca. 1,60 (m; 1H an C-1'); ca. 1,60 (m; 1H an C-2'); 1,29 (s; 3H an C-4'); 1,26 (t; J = 7; 3H an C-5); 1,05 (d; J = 7; 3H an C-5'); 1,05 (d; J = 7; 3H an C-6'). C₁₅H₂₆O₆ (302,4); Gef.: Mol.-Masse 302 (ms).

2-Ethoxycarbonyl-3,4-dimethyl-5-oxo-hexansäure-ethylenketal (5)

Zu der Lösung von 29,6 g (0,098 mol) **4** in 64 ml absol. Ethanol wird innerhalb 1 h bei RT eine Lösung von 5,5 g (0,098 mol) KOH in 64 ml absol. Ethanol unter Rühren zuge tropft. Nach weiterem 3stdg. Rühren wird die Reaktionsmischung über Nacht zur Auskristallisation stehengelassen; danach erhitzt man bis zum Kochen und filtriert heiß ab. Während das Monokaliumsalz in heißem Ethanol sich löst, bleibt das Dikaliumsalz ungelöst zurück. Nach Abkühlen des Filtrats auf 0° kristallisiert das Monokaliumsalz aus. Ausb.: 27,52 g (90 % d. Th.) gelblich weiße Festsubstanz. In einem Eis-Kochsalz-Bad werden zu einer Lösung von 27,5 g (0,088 mol) Monokaliumsalz in 12 ml Wasser portionsweise 11 ml konz. Salzsäure unter Rühren zugegeben. Das Gemisch wird viermal mit

je 100 ml Ether extrahiert, die Extrakte über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Eine Destillation des Rückstandes ist wegen der hierbei einsetzenden Decarboxylierung nicht möglich. Ausb.: 23,24 g (98 % d. Th.). IR: 3200 und 2750–2600 (OH), 2980–2880 (CH), 1735 und 1715 (C=O), 1385 (OH), 1260 (CO), 1150 (CO), 1180, 1080 und 1035 cm^{-1} (CO); $^1\text{H-NMR}$: 6,03 (s; COOH); 4,23 (q; J = 7; 2H an C-10); 3,99 (s; 4H an C-9); 3,75 (d; J = 7; 1H an C-2); 1,66 (m; J = 7; 1 H an C-3); 1,66 (m; J = 7; 1H an C-4); 1,32 (s; 3H an C-6); 1,26 (t; J = 7; 3 H an C-11); 1,15 (d; J = 7; 3H an C-8); 1,11 (d; J = 7; 3H an C-7). $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_6$ (298,3); Gef.: Mol.-Masse 298 (ms).

3,4-Dimethyl-5-oxo-1-hexen-2-carbonsäureethylester-ethylenketal (7)

Unter Eiskühlung werden 23 g (0,084 mol) **5** mit 6,14 g (0,084 mol) Diethylamin neutralisiert und 8,4 ml 30proz. Formaldehydlösg. zugefügt. Unter CO_2 -Entwicklung trübt sich die Mischung. Über Nacht bilden sich zwei alkalisch reagierende Phasen. Nach Sättigung mit K_2CO_3 wird mehrmals ausgeethert, die vereinigten Etherauszüge mit 2,5proz. Salzsäure gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert. Ausb.: 5,29 g (26 % d. Th.) gelbe Flüssigkeit. IR: 3010 (CH), 2980–2885 (CH), 1715 (C=O), 1625 (C=C), 1260 und 1125 (CO), 1175, 1155, 1070 und 1035 cm^{-1} (CO); $^1\text{H-NMR}$: 6,03 und 5,46 (s; 2H an C-1); 4,21 (q; J = 7; 2H an C-10); 3,85 (s; 4H an C-9); 2,58 (m; J = 7; 1H an C-3); 1,71 (m; J = 7; 1H an C-4); 1,29 (s; 3H an C-6); 1,22 (t; J = 7; 3H an C-11); 1,20 (d; J = 7; 3H an C-7); 1,18 (d; J = 7; 3H an C-8). $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_4$ (266,3); Gef.: Mol.-Masse 266 (ms).

3,4-Dimethyl-5-oxo-1-hexen-2-carbonsäureethylester (8)

5,1 g (0,021 mol) **7** werden nach Zugabe von 20 ml 2,5proz. Salzsäure 2 h bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wird mehrmals ausgeethert und nach Trocknung das Extraktionsmittel abgezogen. Der gelbliche, ölige Rückstand wird einer Mikrodestillation i. Hochvak. unterworfen. Ausb.: 3,14 g (75 % d. Th.) schwach gelbliche Flüssigkeit. $\text{Sdp}_{0,4}$ 68°; IR: 3000–2800 (CH), 1710 (C=O), 1620 (C=C), 1255 und 1160 cm^{-1} (CO); $^1\text{H-NMR}$: 6,20 und 5,53 (s; J = 1,5; 2H an C-1); 4,22 (q; J = 7; 2H an C-9); 2,47 (m; 1H an C-3); 2,17 (s; 3H an C-6); 1,57 (m; J = 7; 3H an C-4); 1,25 (t; J = 7; 3H an C-10); 1,16 (d; J = 7; 3H an C-7); 1,04 (d; J = 7; 3H an C-8). $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_3$ (198,3); Gef.: Mol.-Masse 198 (ms).

5-Cyan-5-hydroxy-3,4-dimethyl-1-hexen-2-carbonsäureethylester (9)

0,88 g (0,012 mol) fein gepulvertes NaCN werden in 2 ml Wasser gelöst und mit 3 g (0,015 mol) **8** versetzt. Nach Abkühlen auf 0° werden unter Rühren 0,9 g 35proz. H_2SO_4 so langsam zugetropft, daß die Temp. des Reaktionsgemisches nicht über 5° ansteigt. Nach beendeter Zugabe wird weitere 15 min gerührt. Die organische Phase wird mehrmals ausgeethert, die vereinigten Etherauszüge über Na_2SO_4 getrocknet und der Ether i. Vak. abdestilliert. Da **9** thermisch instabil ist, wird auf eine Reinigung durch Destillation verzichtet. Ausb.: 1,89 g (55 % d. Th.) gelblich grüne Flüssigkeit; IR: 3500 (OH), 3100 (CH), 3000–2800 (CH), 1720 (C=O), 1635 (C=C), 1390 (OH), 1260 und 1160 cm^{-1} (CO); $^1\text{H-NMR}$: 6,15 und 5,52 (s; 2H an C-1); 4,83 (s; OH); 4,21 (q; J = 7; 2H an C-9); 2,48 (m; J = 7; 1H an C-3); 2,39 (s; 3H an C-6); 1,72 (m; 1H an C-4); 1,23 (d; J = 7; 3H an C-7); 1,21 (t; J = 7; 3H an C-10); 1,06 (d; J = 7; 3H an C-8).

5-Hydroxy-3,4-dimethyl-1-hexen-2,5-dicarbonsäure (10)

Das Gemisch von 1,82 g (8,1 mmol) rohen Nitrils **9** in 10 ml konz. Salzsäure wird 12 h in der Kälte gerührt, danach 6 h im Wasserbad erhitzt. Nach dem Abkühlen wird dreimal mit je 20 ml Ether

extrahiert, die vereinigten Auszüge über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen. Zur Reinigung wird der braune, ölige Rückstand in 5proz. NaHCO_3 -Lösg. aufgenommen, mit CHCl_3 ausgeschüttelt und nach Ansäuern mit verd. Salzsäure mit Ether extrahiert. Nach Trocknen und Abziehen des Ethers fällt die racemische Seneciverninsäure **10** als hellgelbes Öl an. Ausb.: 0,37 g (50 % d. Th.); IR: 3400 (OH), 3200, 2700–2500 (OH), 2980–2880 (CH), 1715 und 1690 (C=O), 1625 (C=C), 1390 (OH), 1170 cm^{-1} (CO); $^1\text{H-NMR}$: 8,22 (s; OH und COOH); 6,35 und 5,63 (s; 2H an C-1); 2,55 (m; J = 7; 1H an C-3); 1,67 (m; J = 7; 1H an C-4); 1,29 (s; 3H an C-6); 1,19 (d; J = 7; 3H an C-7); 0,99 (d; J = 7; 3H an C-8); $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_5$ (216,2); Gef.: Mol.-Masse 216 (ms).

Literatur

** Teil der Dissertation U. Pastewka, Bonn 1980.

- 1 E. Röder, H. Wiedenfeld und U. Pastewka, *Planta Med.* 37, 131 (1979).
- 2 M. W. Cronyn und J. E. Goodrich, *J. Am. Chem. Soc.* 74, 3331 (1952).
- 3 R. S. Tipson, *J. Org. Chem.* 9, 238 (1944).
- 4 W. Braker, E. J. Pribyl und W. A. Lott, *J. Am. Chem. Soc.* 69, 866 (1947).
- 5 D. S. Breslow, E. Baumgarten und C. R. Hauser, *J. Am. Chem. Soc.* 66, 1287 (1944).
- 6 C. Mannich und K. Ritsert, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 57, 1116 (1924).
- 7 C. C. J. Culvenor und T. A. Geissman, *J. Am. Chem. Soc.* 83, 1647 (1961).
- 8 L. Claisen, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 306, 322 (1899).

[Ph 199]

Arch. Pharm. (Weinheim) 313, 790–794 (1980)

Diindolylmethane, 4. Mitt.¹⁾

Säure-katalysierte Kondensation von 3-Methylindol und Tryptophanmethylester mit sterisch anspruchsvollen aromatischen Aldehyden.

Ulf Pindur

Institut für Pharmazeutische Chemie der Philipps-Universität Marburg, Marbacher Weg 6, 3550 Marburg/Lahn

Eingegangen am 16. November 1979

Die 3-substituierten Indole **1** und **2** reagieren mit 2,6-Dimethoxybenzaldehyd (**3a**) unter Säure-Katalyse zu den Diindolylmethanen **4** und **6**, bei der Reaktion von Tryptophanmethylester (**2**) zusätzlich zum Tetrahydro- β -carbolin **7**. Mit dem sterisch anspruchsvolleren Mesitylaldehyd (**3b**) läßt sich nur bei der Umsetzung mit 3-Methylindol (**1**) ein 2,2'-Diindolylmethan **5** erhalten, während der Tryptophanmethylester (**2**) mit diesem Aldehyd lediglich zum Tetrahydro- β -carbolin **8** reagiert.