

Verunreinigung von ca. 5 %, die durch erneute präp. DC entfernt wird. Von der lt. DC reinen und im Radiochromatogramm einheitlichen Substanz wird die spezifische Aktivität mit 400 mCi/mmol bestimmt. Die Substanz, Ausbeute (2,6 mCi), wird in Benzol gelöst aufbewahrt.

Literatur

- 1 B. Kammerau, A. Zesch und H. Schäfer, *Invest. Dermatol.* **64**, 145 (1975).
- 2 W. P. Raab und B. M. Gmeiner, *Dermatol. Int.* **150**, 267 (1975).
- 3 A. Gerber, A. Retzow, J. Schäublin und W. Wiegrebe, Vortragsveranstaltung der Deutschen Pharmaz. Gesellschaft, Hamburg, Sept. 1979; ref. Beilage zur Dtsch. Apoth. Ztg. **119** (1979).
- 4 *Organikum*, 14. Aufl., S. 445; Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1975.
- 5 H. Auterhoff und R. Oettmeier, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **308**, 732 (1975).
- 6 A. Hassner und V. Alexanian, *Tetrahedron Lett.* **46**, 4475 (1979).
- 7 W. Wiegrebe, A. Gerber, J. Kappler und Chr. Bayerl, *Arzneim. Forsch.* **29**, 1083 (1979).
- 8 H. Yarrow, *Brit. Pat.* 1.070.949; *C. A.* **67**, 90 585 e (1967).
- 9 Privatmitt. Dr. A. Gerber, Bern.
- 10 H. Auterhoff und F. C. Scherff, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **293**, 918 (1960) und dort zit. Lit.
- 11 A. Murray und D. L. Williams, *Organic Syntheses with Isotopes, Part I*, S. 413, Interscience Publishers, Inc., New York-London 1958.

[Ph 202]

Arch. Pharm. (Weinheim) **313**, 803–806 (1980)

Zur Synthese der 5-Hydroxy-2,4-dimethyl-1-hexen-1,5-dicarbonsäure (Nemorensinsäure)

Erhard Röder*, Helmut Wiedenfeld und Manfred Frisse**

Pharmazeutisches Institut der Universität Bonn, An der Immenburg 4, 5300 Bonn 1
Eingegangen am 30. November 1979

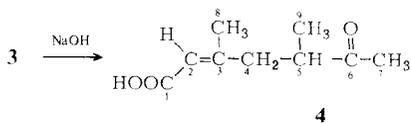
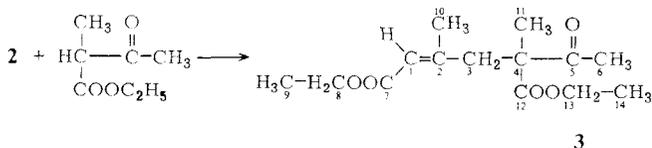
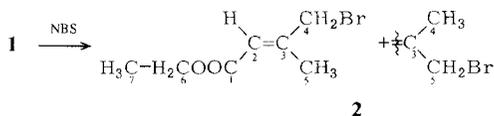
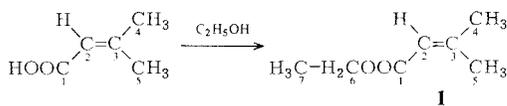
Es wird ein Weg zur Darstellung der offenkettigen Form der Nemorensinsäure, der 5-Hydroxy-2,4-dimethyl-1-hexen-1,5-dicarbonsäure, aufgezeigt.

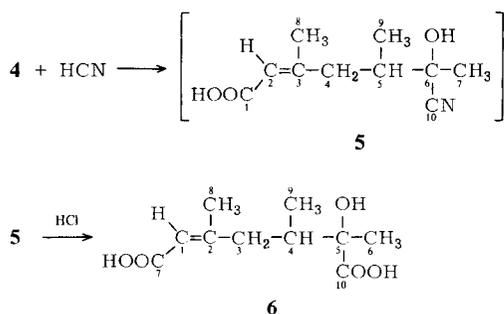
The Synthesis of 5-Hydroxy-2,4-dimethyl-1-hexene-1,5-dicarboxylic Acid (Nemorensic Acid)

The synthesis of nemorensic acid in the open-chain form, i.e. of 5-hydroxy-2,4-dimethyl-1-hexene-1,5-dicarboxylic acid is described.

Wie bereits berichtet, konnten aus der Asteracee *Senecio doronicum*, L., die von der Bevölkerung der Alpenländer als Volksheilmittel gegen Asthma verwendet wird, die Alkaloide Bulgarsenin und Doronenin isoliert werden¹⁾. Der Säureteil beider Alkaloide

weist die Konstitution einer 5-Hydroxy-2,4-dimethyl-1-hexen-1,5-dicarbonsäure auf. Bei der alkalischen Verseifung beider Alkaloide tritt eine Umlagerung der Säure von der offenkettigen in die cyclische Form ein. Diese cyclische Dicarbonsäure – Nemorensinsäure genannt – weist die absolute Konfiguration des (2*S*,4*R*,5*R*)-2-Carboxymethyl-5-carboxy-2,4,5-trimethyl-2,3,4,5-tetrahydrofurans auf²⁾. Um weitere Einblicke in die Eigenschaften der Nemorensinsäure zu erhalten, wird ein Syntheseweg erarbeitet. Die offenkettige Form der Nemorensinsäure ist eine C₁₀-Dicarbonsäure, die sich formal aus zwei C₅-Körpern ableitet. Der eine Teil enthält die 3,3-Dimethylacrylsäure als Grundstein, der andere die 2-Methyl-2-hydroxypentensäure. Die 3,3-Dimethylacrylsäure dient bei der Synthese als Ausgangssubstanz. Sie wird zuerst zu **1** verestert und anschließend mit NBS zu **2** bromiert³⁾. Es wird ein Gemisch der cis- und trans-Form des 4-Brom-3-methyl-2-buten-säureesters **2** zu gleichen Teilen erhalten, wie aus dem ¹H-NMR-Spektrum zu entnehmen ist. Diese Substanz wird mit Methylacetessigsäureethylester als Alkylierungsmittel unter der katalytischen Wirkung von Dibenzo-18-Krone-6 umgesetzt⁴⁾. Als Verknüpfungsprodukt wird 2,4-Dimethyl-5-oxo-1-hexen-1,4-dicarbonsäurediethylester (**3**) erhalten. Dieser wird mit NaOH verseift und in β-Stellung zur Ketongruppe decarboxyliert. Durch Ausfrieren wird die 3,5-Dimethyl-6-oxo-2-heptensäure (**4**) erhalten. **4** wird im Sauren mit HCN zum Cyanhydrin **5** umgesetzt⁵⁾, das wegen seiner Instabilität direkt mit HCl verseift wird⁵⁾. Aus einem Aceton/Petrolether-Gemisch kann die offenkettige Form der Nemorensinsäure, die 5-Hydroxy-2,4-dimethyl-1-hexen-1,5-dicarbonsäure (**6**) ölig erhalten werden.





Dem Minister für Wissenschaft und Forschung des Landes Nordrhein-Westfalen danken wir für die Bereitstellung von Sach- und Personalmitteln.

Experimenteller Teil

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

3,3-Dimethylacrylsäureethylester (**1**)

250,0 g (2,5 mol) 3,3-Dimethylacrylsäure werden mit 201,25 g (4,375 mol) Ethanol unter Zusatz von 12,5 g p-Toluolsulfonsäure am Wasserabscheider 24 h in CCl₄ gekocht. Anschließend wird der Katalysator mit Wasser und gesättigter Hydrogencarbonatlösung entfernt, CCl₄ abgezogen und der Ester i. Vak. destilliert. Ausb.: 284,0 g (88,8 % d. Th.). Sdp₁₆: 52°. IR: 1650 (C=C), 1710 cm⁻¹ (α, β-ungesättigter Ester). ¹H-NMR: 5,65 (d, J=1,5, 1H, C-2), 4,10 (q, 2H, C-6), 2,18 (d, J=1,5, 3H, C-4), 1,90 (d, J=1,5, 3H, C-5). C₇H₁₂O₂ (128,2) Gef.: Mol.-Masse 128 (ms).

4-Brom-3-methyl-2-butensäureethylester (**2**)

284,0 g (2,22 mol) **1** werden in 1,5 l über P₂O₅ getrocknetem CCl₄ gelöst. Nach Zugabe von 394,9 g (2,2 mol) NBS und 4,5 g Azo-bis-isobutyronitril wird unter Rückfluß leicht erwärmt. Die Reaktion setzt sehr stürmisch ein, klingt dann jedoch ab, so daß stärker erwärmt werden muß. Nach 1,5 h wird abgekühlt, das Succinimid abgesaugt und mit CCl₄ nachgewaschen. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und das Reaktionsprodukt i. Vak. durch Destillation gereinigt. Ausb.: 295,3 g (64,4 % d. Th.). Sdp₁₆: 118°.

¹H-NMR: trans-Form: 5,94 (d, J=1,5, 1H, C-2), 4,59 (s, 2H, C-4), 2,10 (d, J=1,5, 3H, C-5), 4,17 (q, 2H, C-6), 1,31 (t, 3H, C-7); cis-Form: 5,74 (d, J=1,5, 1H, C-2), 3,95 (s, 2H, C-5), 2,28 (d, J=1,5, 3H, C-4), 4,17 (q, 2H, C-6), 1,31 (t, 3H, C-7). C₇H₁₁O₂Br (207,1) Gef.: Mol.-Masse 207 (ms).

2,4-Dimethyl-5-oxo-1-hexen-1,4-dicarbonsäurediethylester (**3**)

Zu 72,2 g (0,5 mol) Methylacetessigsäureethylester und 0,5 g (1 mol %) Dibenzo-18-Krone-6 werden bei -10° unter starkem Rühren 250 ml 50proz. NaOH hinzugegropft. Anschließend werden 103,5 g

(0,5 mol) **2** in 250 ml Benzol vorsichtig hinzugegeben, wobei durch Kühlung eine Temperaturerhöhung vermieden wird. Nach beendeter Zugabe wird langsam bis auf Raumtemp. erwärmt und 14 h gerührt. **3** wird mit Ether extrahiert, über Na_2SO_4 getrocknet und nach Abziehen des Extraktionsmittels i. Vak. destilliert. Ausb. 64,8 g (48,0 % d. Th.). $\text{SdP}_{0,05}$: 65–108°.

$^1\text{H-NMR}$: 5,65 (d, $J=1,5$, 1H, C-1), 4,18 (dq, 4H, C-8, C-13), 2,75 (s, 2H, C-3), 2,22 (s, 3H, C-6), 2,10 (d, $J=1,5$, 3H, C-10), 1,38 (s, 3H, C-11), 1,30 (dt, 6H, C-9, C-14).

$\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_5$ (270,3) Gef.: Mol.-Masse 270 (ms).

3,5-Dimethyl-6-oxo-2-heptensäure (**4**)

64,8 g (0,24 mol) **3** werden nach Zugabe von 250 ml 5proz. NaOH durch 6-stdg. Rühren bei Raumtemp. und anschließendes Erhitzen unter Rückfluß verseift und decarboxyliert. Nach dem Abkühlen wird angesäuert und mit Ether extrahiert. Die etherische Lösung wird über Na_2SO_4 getrocknet, eingedampft und das zurückbleibende Öl ausgefroren. Ausb.: 32,7 g (80,1 % d. Th.). Schmp. 92–94°. IR: 3000 (OH), 1690 (α,β -ungesättigte Carbonsäure), 1650 cm^{-1} (C=C). $^1\text{H-NMR}$: 8,60 (s, 1H, C-1), 5,75 (d, $J=1,5$, 1H, C-2), 2,58 (m, 3H, C-4, C-5), 2,22 (s, 3H, C-7), 2,15 (d, $J=1,5$, 3H, C-8), 1,20 (d, $J=6,0$, 3H, C-9). $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_3$ (170,2) Gef.: Mol.-Masse 170 (ms).

6-Cyan-6-hydroxy-3,5-dimethyl-2-heptensäure (**5**)

Zu einer Lösung von 0,49 g (0,01 mol) NaCN in 10 ml Wasser werden 2,04 g (0,012 mol) **4** gegeben und auf -5° gekühlt. Unter starkem Rühren werden 8,5 mmol 35proz. H_2SO_4 langsam zugetropft, wobei die Temp. 0° nicht übersteigen darf. Danach wird ohne Kühlung 15 min. gerührt. Da das entstandene Cyanhydrin instabil ist, wird auf eine weitere Aufarbeitung verzichtet. IR: 3500 (OH), 3000 (COOH), 1700 (α,β -ungesättigte Carbonsäure), 1640 cm^{-1} (C=C). $^1\text{H-NMR}$: 8,60 (s, 1H, C-1), 5,75 (d, $J=1,5$, 1H, C-2), 2,74 (m, 3H, C-4, C-5), 2,15 (d, $J=1,5$, 3H, C-8), 1,20 (d, $J=6,0$, 3H, C-9), 1,20 (s, 3H, C-7).

5-Hydroxy-2,4-dimethyl-1-hexen-1,5-dicarbonsäure (**6**)

Zu dem rohen Cyanhydrin **5** werden 5 ml konz. HCl gegeben. Die Lösung wird 12 h in der Kälte gerührt, dann 6 h auf 100° erwärmt. Nach Ausethern, Trocknen über Na_2SO_4 und Eindampfen der etherischen Lösung fällt **6** aus einem Aceton/Petrolether-Gemisch ölig an. Ausb.: 0,13 g. IR: 3400 (OH), 3000 (COOH), 2980 (CH), 1700 (α,β -ungesättigte Carbonsäure), 1640 cm^{-1} (C=C). $^1\text{H-NMR}$: 5,95 (d, $J=1,5$, 1H, C-1), 5,20 (OH, C-5), 2,76 (m, 3H, C-3, C-4), 2,12 (d, $J=1,5$, 3H, C-8), 1,29 (d, $J=6,0$, 3H, C-9), 1,25 (s, 3H, C-6). $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_5$ (216,1) Gef.: Mol.-Masse 216 (ms).

Literatur

** Teil der beabsichtigten Dissertation M. Frisse, Bonn.

- 1 E. Röder, H. Wiedenfeld und M. Frisse, *Phytochemistry*, im Druck.
- 2 A. Kirfel, H. Wiedenfeld, G. Will und E. Röder, *Cryst. Struct. Commun.*, im Druck.
- 3 L. Horner und E. H. Winkelmann, *Angew. Chem.* 71, 349 (1959).
- 4 F. Vögtle und E. Weber, *Kontakte (Merck)*, 1/1977, S. 11.
- 5 C. C. J. Culvenor und T. A. Geissman, *J. Am. Chem. Soc.* 83, 1647 (1961).