

Arch. Pharm. (Weinheim) 313, 846–850 (1980)

## Synthese von racemischer *trans*-6-Hydroxy-5-methyl-2-hepten-3,6-dicarbonsäure (Integerrinecinsäure)

Ulrich Pastewka\*\*, Helmut Wiedenfeld und Erhard Röder\*

Pharmazeutisches Institut der Universität Bonn, An der Immenburg 4, 5300 Bonn-Endenich  
Eingegangen am 17. Dezember 1979

Die Synthese der Titelverbindung **9** wird beschrieben. Durch IR-, <sup>1</sup>H-NMR- und Massen-Spektroskopie werden die einzelnen Syntheseschritte bestätigt.

### The Synthesis of Racemic *trans*-6-Hydroxy-5-methyl-2-heptene-3,6-dicarboxylic Acid (Integerrinecic Acid)

The synthesis of the title compound **9** is described. The structures of the isolated intermediates of the synthesis were elucidated by IR, <sup>1</sup>H-NMR and mass spectroscopy.

Im Rahmen der Senecio-Säuresynthesen wird in einer neuen Darstellungsweise eine weitere C<sub>10</sub>-Dicarbonsäure vom Typ der Adipinsäure synthetisiert<sup>1,2</sup>. Hierbei handelt es sich um die Integerrinecinsäure, die als Necinsäurekomponente cyclischer Pyrrolizidinalkaloide z.B. des Integerrimins weit verbreitet ist<sup>3</sup>. Erstmals schlugen 1961 *Culvenor* und *Geissman*<sup>4</sup> einen Weg zur Darstellung des (±) Integerrinecinsäurelactons vor. 1964 gelang *Kochetkovet al.*<sup>5</sup> eine Synthese, die ausschließlich (±) Integerrinecinsäure lieferte. Wegen des großen Aufwandes der bislang beschriebenen Synthesen, wird ein einfacher Darstellungsweg ausgearbeitet.

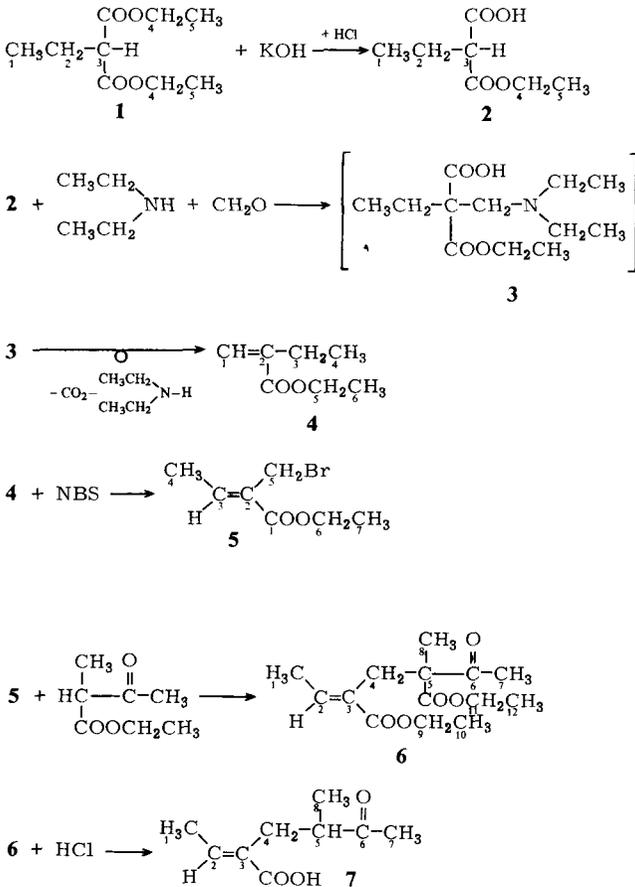
Wie aus dem Formelschema ersichtlich, führen neun Reaktionsschritte zur racemischen Integerrinecinsäure, deren Struktur anhand von IR-, <sup>1</sup>H-NMR- und Massen-Spektren bestätigt wird.

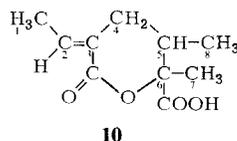
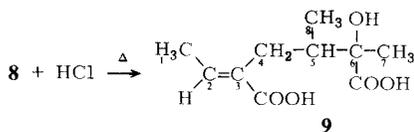
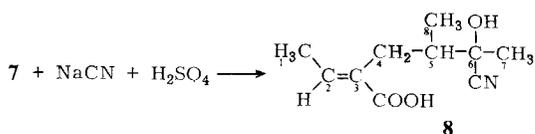
Malonsäurediethylester wird mit Ethylbromid zum Ethylmalonsäurediethylester (**1**) alkyliert. Eine der beiden Estergruppen wird mit methanol. Kalilauge zum Ethylmalonsuremonoethylester (**2**) verseift. Seine C–H Azidität reicht aus, um eine Mannich-Reaktion mit Diethylamin und Formaldehyd zu einem instabilen, nicht isolierbaren Zwischenprodukt **3** durchzuführen, das sich unter Decarboxylierung und Aminabspaltung zum 2-Ethyl-acrylsäureethylester (**4**) stabilisiert<sup>6</sup>. Eine Bromierung mit N-Bromsuccinimid führt infolge einer Allylumlagerung quantitativ zum *trans* 2-Brommethyl-2-butensäureethylester (**5**). Diese Umlagerung wird durch das Konjugationsbestreben der Doppelbindung mit der benachbarten Carboxylgruppe gefördert. In mäßiger Ausbeute ist der *trans* 5-Methyl-6-oxo-2-hepten-3,5-dicarbonsäurediethylester (**6**) durch Verknüpfung mit α-Methyl-acetessigester erhältlich. Nach saurer Verseifung des Diesters wird über die β-Ketodicarbonsäure durch Decarboxylierung die *trans* 5-Methyl-6-oxo-2-hepten-3-

carbonsäure (**7**) gewonnen. Letztere wird mit NaCN zum Cyanhydrin **8** umgesetzt, aus dem nach Verseifung des Nitrils mit Salzsäure die racemische Integerrineinsäure (**9**) erhalten wird<sup>7)</sup>.

NMR- und IR-Spektrum des Endprodukts zeigen, daß im letzten Reaktionsschritt in einer Nebenreaktion eine Lactonisierung unter Ausbildung eines Sechsrings **10** stattgefunden hat. So bestätigt im NMR-Spektrum die Integration von 2,5 statt 3 austauschbarer Protonen, daß die freie Säure zu etwa 25 % als Lacton vorliegt. Im IR-Spektrum wird das ungesättigte  $\delta$ -Lacton durch die Absorption bei  $1745\text{ cm}^{-1}$  bewiesen.

Bei der Cyanhydrinreaktion erfolgt erwartungsgemäß eine Aufspaltung in die beiden diastereomeren Erythro- und Threo-Formen im Verhältnis 1:1. Dies zeigt sich im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum in den Signalverschiebungen des Singulets für C-7-Methyl und des Dubletts für C-8-Methyl um jeweils 8 Hz.





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. *<sup>1</sup>H-NMR-Spektren:* Spektrometer WH 90 Bruker und T 60 Varian (in CDCl<sub>3</sub>, TMS als inn. Stand.). *Massen-Spektren:* MS 50 Kratos, 70 eV.

#### Ethylmalonsäuremonoethylester (2)

Eine Lösg. von 92,4 g (1,65 mol) KOH in 1056 ml absol. Ethanol tropft man bei RT unter Rühren innerhalb 1h zu einem Gemisch aus 310 g (1,65 mol) **1** und 1056 ml absol. Ethanol. Nach weiterem 3-stdg. Rühren wird das Reaktionsgemisch über Nacht stehengelassen. Daraufhin bringt man den weißen kristallinen Niederschlag durch Erhitzen in Lösg.. Im Gegensatz zum Mono- ist das Dikaliumsalz auch in kochendem Ethanol unlöslich und wird in der Hitze abfiltriert. Aus dem Filtrat fällt nach Abkühlen auf 0° das Monokaliumsalz aus. Es wird mit Ether gewaschen und getrocknet. Ausb.: 264,9 g (81 % d.Th) weiße, kristalline Substanz.

Unter Kühlung in einem Eis-Kochsalz-Bad fügt man zu einer Lösg. von 260 g (1,31 mol) des Monokaliumsalzes in 120 ml Wasser tropfenweise unter Rühren 110 ml konz. Salzsäure. Das Gemisch wird dreimal mit je 150 ml Ether extrahiert, die Extrakte getrocknet und i. Vak. eingedampft. Auf eine fraktionierte Destillation muß infolge der dabei einsetzenden Zersetzung durch CO<sub>2</sub>-Abspaltung verzichtet werden. Ausb.: 199,1 g (95 % d.Th.) farblose Flüssigkeit,  $n_D^{21} = 1,4292$ ; Lit.<sup>9)</sup>  $n_D^{21} = 1,4294$ ; IR: 3300–3100 und 2700–2500 (OH), 2980–2880 (CH), 1745 und 1720 (C=O), 1390 (OH), 1270 und 1160 (CO) und 940 cm<sup>-1</sup> (OH); <sup>1</sup>H-NMR:  $\delta(\text{ppm}) = 10,4$  (s; COOH); 4,23 (q; J=7; 2H an C-4); 3,31 (t; J=7; 1H an C-3); 1,91 (quin; J=7; 2H an C-2); 1,30 (t; J=7; 3H an C-5); 1,03 (t; J=7; 3H an C-1).

#### 2-Ethyl-acrylsäureethylester (4)

192 g (1,2 mol) **2** werden zunächst mit 87,6 g (1,2 mol) Diethylamin unter Eiskühlung neutralisiert und dann mit 120 ml (1,2 mol) 30proz. Formaldehydlösg. versetzt. Eine Trübung des Reaktionsgemisches sowie CO<sub>2</sub>-Entwicklung setzen sofort ein. Über Nacht bilden sich zwei alkalisch reagierende Schichten. Nach Sättigung mit K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> wird die organische Phase dreimal mit je 100 ml Ether

ausgeschüttelt, die vereinigten Etherauszüge mit 2,5proz. Salzsäure gewaschen und getrocknet. I. Vak. wird das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand über eine 20 cm Vigreux-Kolonne destilliert. Ausb.: 46,8 g (30 % d.Th.) farblose Flüssigkeit; Sdp.: 137–138°; Lit.<sup>10</sup> Sdp.: 138°; IR: 2980–2880 (CH), 3100 (CH), 1720 (C=O), 1635 (C=C), 1255 und 1175 cm<sup>-1</sup> (CO); <sup>1</sup>H-NMR: δ(ppm) = 6,07 und 5,47 (s; J=2; 2H an C-1); 4,20 (q; J=7; 2H an C-5); 2,33 (q; J=7; 2H an C-3); 1,33 (t; J=7; 3H an C-6); 1,10 (t; J=7; 3H an C-4).

#### *trans*-2-Brommethyl-2-butensäureethylester (5)

In 350 ml über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> getrocknetem CCl<sub>4</sub> werden 46 g (0,35 mol) **4** gelöst und nacheinander mit 62,3 g (0,35 mol) N-Bromsuccinimid und 0,7 g Azo-bis-isobutyronitril versetzt. Die Mischung wird vorsichtig im Wasserbad unter Rückfluß erhitzt, bis die Reaktion anspringt. Dies zeigt sich in einem heftigen Siedevorgang. Nach 1 h ist das Ende der Reaktion an der quantitativen Auflösung des NBS zu erkennen. Das gebildete Succinimid wird abgesaugt, mit CCl<sub>4</sub> nachgewaschen und das Lösungsmittel aus dem Filtrat abgezogen. Der Rückstand wird über eine 20 cm Vigreux-Kolonne i. Vak. fraktioniert destilliert. Ausb.: 58,8 g (80 % d.Th.) farblose Flüssigkeit; Sdp.<sub>18</sub>: 120–125°; IR: 2980–2880 (CH), 1710 (C=O), 1650 (C=C), 1275 und 1175 cm<sup>-1</sup> (CO); <sup>1</sup>H-NMR: δ(ppm) = 6,99 (q; J=7; 1H an C-4); 4,26 (s; 2H an C-5); 4,22 (q; J=7; 2H an C-6); 1,97 (d; J=7; 3H an C-3); 1,33 (t; J=7; 3H an C-7); C<sub>7</sub>H<sub>11</sub>BrO<sub>2</sub> (207,1); Gef.: Mol.-Masse 207 (ms).

#### *trans*-5-Methyl-6-oxo-2-hepten-3,5-dicarbonsäurediethylester (6)

In die aus 5,21 g (0,27 mol) Natrium und 135 ml absol. Ethanol frisch zubereitete, noch heiße Natriumethylatlösg. werden unter stetem Rühren nacheinander 38,88 g (0,27 mol) 2-Methylacetessigester und 58 g (0,28 mol) **5** zugetropft. Dabei soll das Reaktionsgemisch mäßig sieden. Nach weiterem 24-stdg. Erhitzen unter Umrühren liegt eine neutrale Lösg. vor. Danach destilliert man die Hauptmenge Ethanol unter vermindertem Druck ab. Nach dem Abkühlen fügt man so viel Eiswasser hinzu, daß das ausgefallene NaBr sich eben löst. Die organische Phase wird dreimal mit je 50 ml Ether extrahiert. Die Etherauszüge werden vereinigt, getrocknet und vom Lösungsmittel abgezogen. Der Rückstand wird über eine 20 cm Vigreux-Kolonne i. Hochvak. fraktioniert destilliert. Ausb.: 18,2 g (25 % d.Th.) farblose Flüssigkeit; Sdp.<sub>0,1</sub>: 102–110°; IR: 2990–2900 (CH), 1750, 1720 und 1710 (C=O), 1650 (C=C), 1200 und 1170 cm<sup>-1</sup> (CO); <sup>1</sup>H-NMR: δ(ppm) = 6,99 (q; J=7; 1H an C-2); 4,13 (q; J=7; 2H an C-9); 4,11 (q; J=7; 2H an C-11); 2,91 (s; 2H an C-4); 2,17 (s; 3H an C-7); 1,83 (d; J=7; 3H an C-1); 1,32 (t; J=7; 3H an C-10); 1,31 (t; J=7; 3H an C-12); 1,20 (s; 3H an C-8); C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>O<sub>7</sub> (302,3); Gef.: Mol.-Masse 302 (ms).

#### *trans*-5-Methyl-6-oxo-2-hepten-3-carbonsäure (7)

18 g (0,066 mol) **6** werden mit 264 ml 20 proz. Salzsäure 24 h unter Rückfluß gekocht, bis die Eisen(III)-chlorid-Reaktion auf β-Ketoester negativ ausfällt. Man kühlt ab, extrahiert mit Ether, wäscht die vereinigten Auszüge mit Wasser, trocknet über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und dampft i. Vak. den Ether ab. Der ölige Rückstand wird in n-Pentan aufgenommen und durch Ausfrieren bei 0° zur Kristallisation gebracht. Ausb.: 4,71 g (42 % d.Th.) weiße Festsubstanz; Schmp.: 50–52°; Lit.<sup>11</sup> Schmp.: 49–51°; IR: 3000–2900 (CH), 2700–2500 (OH), 1710, 1690 (C=O), 1640 (C=C), 935 cm<sup>-1</sup> (OH); <sup>1</sup>H-NMR: δ (ppm) = 12,1 (s; COOH); 6,83 (q; J=7; 1 H an C-2); 2,59 (m; 2 H an C-4); 2,55 (m; 1 H an C-5); 2,12 (s; 3 H an C-7); 1,75 (d; J=7; 3 H an C-1); C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub> (170,2); Gef.: Mol.-Masse 170 (ms).

*trans*-6-Cyan-6-hydroxy-5-methyl-2-hepten-3-carbonsäure (**8**)

1,08 g (0,022 mol) fein gepulvertes NaCN werden in 3 ml Wasser gelöst und mit 4,6 g (0,027 mol) **7** versetzt. Nach Abkühlen auf 0° werden unter Rühren langsam 1,87 g (0,019 mol) 35 proz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> derart zugetropft, daß die Temp. des Reaktionsgemisches nicht über 5° ansteigt. Die Cyanhydrin-schicht wird dreimal mit je 20 ml Ether extrahiert, die vereinigten Extrakte über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Wegen der thermischen Instabilität wird das Cyanhydrin nicht destilliert, sondern sofort weiter verarbeitet. Ausb.: 3,21 g (60 % d. Th.) gelblich grüne Flüssigkeit; IR: 3440 (OH), 2980–2820 (CH), 2700–2500 (OH), 2240 (CN), 1685 (C=O), 1645 (C=C), 1380 (OH), 1160 (CO), 940 cm<sup>-1</sup> (OH).

*trans*-6-Hydroxy-5-methyl-2-hepten-3,6-dicarbonsäure (**9**)

3,1 g (0,016 mol) des rohen Nitrils **8** werden mit 20 ml konz. Salzsäure versetzt, 12 h in der Kälte gerührt und anschließend 6 h im Wasserbad erhitzt. Nach Vertreiben des Ammoniaks wird die erkaltete Mischung dreimal mit je 50 ml Ether ausgeschüttelt. Man trocknet die vereinigten organischen Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und destilliert i. Vak. das Lösungsmittel ab. Der braune, ölige Rückstand wird in 5 proz. NaHCO<sub>3</sub>-Lösg. gelöst, mit CHCl<sub>3</sub> ausgeschüttelt, die alkalisch-wässrige Phase mit 2,5 proz. Salzsäure angesäuert und mehrmals mit Ether extrahiert. Nach Trocknen und Abziehen des Ethers verbleibt ein hellgelbes Öl, das aus Aceton/Petrolether zur Kristallisation gebracht wird. Ausb.: 2,80 g (60 % d. Th.) weiße Festsubstanz; Schmp.: 146–149°; Lit.<sup>11)</sup> Schmp.: 142–143°; IR: 3500–3400 (OH), 3300–3100 und 2700–2500 (OH), 1745, 1710, 1685 (C=O), 1630 (C=C), 1385 (OH), 1295 (CO), 960 cm<sup>-1</sup> (OH); <sup>1</sup>H-NMR: δ (ppm) = 7,19 (m; 1 H an C-2); 5,43 (s; OH und COOH); 1,76 (d; J = 7; 3 H an C-1); ca. 2,33 (m; 2 H an C-4); ca. 2,22 (m; 1 H an C-5); 1,63 und 1,54 (s; 3 H an C-7); 1,14 und 1,06 (d; J = 7; 3 H an C-8); C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>O<sub>5</sub> (216,2); Gef.: Mol.-Masse 216 (ms).

**Literatur**

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

- 1 U. Pastewka, H. Wiedenfeld und E. Röder, Arch. Pharm. (Weinheim) 313, 785 (1980).
- 2 E. Röder, H. Wiedenfeld und M. Friese, Arch. Pharm. (Weinheim) 313, 803 (1980).
- 3 A. Klásek und O. Weinbergová, The Pyrrolizidine Alkaloids, S. 93. Akadémiai Kiadó, Budapest 1975.
- 4 C. C. J. Culvenor und A. T. Geissman, J. Am. Chem. Soc. 83, 1647 (1961).
- 5 N. K. Kochetkov, A. E. Vasil'ev und S. N. Levchenko, Zh. Obshch. Khim. 34, 2202 (1964); C. A. 61, 9399d (1964).
- 6 C. Mannich und K. Ritsert, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 57, 1116 (1924).
- 7 C. C. J. Culvenor und A. T. Geissman, J. Am. Chem. Soc. 83, 1647 (1961).
- 8 A. Michael, J. Prakt. Chem. 72, 550 (1905).
- 9 M. F. Marguery, Bull. Soc. Chim. Fr. 33, 545 (1905).
- 10 C. Mannich und K. Ritsert, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 57, 1116 (1924).
- 11 C. C. J. Culvenor und A. T. Geissman, J. Am. Chem. Soc. 83, 1647 (1961).