

THEODOR WIELAND und ROSHDY M. ISMAIL \*)

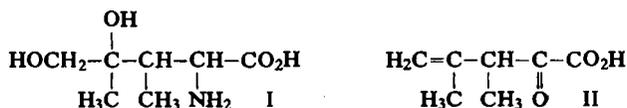
## Synthese der 2-Oxo-3.4-dimethyl-penten-(4)-säure

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Frankfurt a. M.

(Eingegangen am 29. Juli 1961)

Die ungesättigte Ketosäure II konnte aus dem Isopentenylchlorid III über die Grignard-Verbindung mit Oxalester in 10-proz. Ausbeute erhalten werden. Ihr Strukturbeweis wurde durch IR- und Protonenresonanzspektroskopie geführt. Das Phenylhydrazon geht bei der katalytischen Hydrierung in eine einheitliche ninhydrin-positive Verbindung über, die wohl ein  $\beta$ -Methyl-leucin ist.

Bei der Hydrolyse der Pilzgiftstoffe  $\alpha$ - und  $\beta$ -Amanitin ist eines der 8 möglichen  $\beta$ -Methyl- $\gamma$ - $\delta$ -dihydroxy-leucine (I) als neue Aminosäure aufgefunden worden<sup>1, 2)</sup>. Beim Versuch ihrer Synthese haben wir die im Titel genannte  $\alpha$ -Oxosäure (II) dargestellt.



Es wurde von der  $\alpha$ -Oxosäuresynthese nach TH. WIELAND<sup>3)</sup> Gebrauch gemacht, die in der Einwirkung einer Grignard-Verbindung auf im Überschuß vorliegenden Oxal-säure-diäthylester besteht. Dabei hat sich gezeigt, daß primäre Magnesiumverbindungen keine oder wenig Ketone liefern, da deren Weiterreaktion zu tert. Carbinolen zu rasch erfolgt, während sekundäre, bei denen sterische Hinderung die weitere Umsetzung verlangsamt, befriedigende Ausbeuten geben. Im vorliegenden Fall bestand Aussicht, mit der Grignard-Verbindung IV, die aus 3-Chlor-2-methyl-buten-(1) (III) und Magnesium entsteht, zum Ziel zu kommen. Nach sorgfältigen Untersuchungen von W. G. YOUNG und J. D. ROBERTS<sup>4)</sup> reagiert die aus 3-Halogen-buten-(1) hergestellte Grignard-Verbindung (wie auch die aus dem isomeren Crotylbromid<sup>5)</sup>) mit allen möglichen anlagerungsfähigen Substanzen wie CO<sub>2</sub>, einfachen Aldehyden und Ketonen oder Phenylisocyanat unter Einführung des sek. Methylvinylcarbinylrests und sogar mit sterisch gehinderten Ketonen wie Diisopropylketon, die keine gesättigten sek. Magnesiumverbindungen mehr addieren, sondern nur Enolisierung erleiden. Die amerikanischen Autoren schreiben der metallorganischen Allylverbindung die primäre Struktur des Crotylmagnesiumhalogenids zu und erklären ihre Reaktions-

\*) Teil der Dissertat. Univ. Frankfurt/M. 1961; D 30.

1) TH. WIELAND und A. HÖFER, Liebigs Ann. Chem. **619**, 35 [1958].

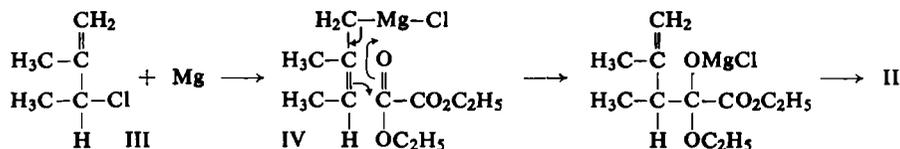
2) TH. WIELAND, Helv. chim. Acta **44**, 919 [1961].

3) TH. WIELAND, Chem. Ber. **81**, 314 [1948].

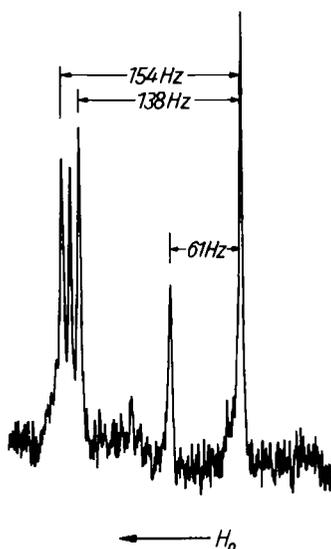
4) W. G. YOUNG und J. D. ROBERTS, J. Amer. chem. Soc. **67**, 148, 319 [1945]; **68**, 649, 1472 [1946].

5) J. F. LANE, J. D. ROBERTS und W. G. YOUNG, J. Amer. chem. Soc. **66**, 543 [1944].

bereitschaft durch eine anomale Reaktion, der ein Abrollmechanismus zu Grunde liegt. Dies läßt sich für unseren Fall wie angegeben formulieren:



Das Chlorid III wurde aus 2-Methyl-buten-(2) nach D. W. TISCHTSCHENKO<sup>6)</sup> durch Chlorieren bei 0° in Gegenwart von wasserfreiem Natriumhydrogencarbonat als hauptsächliches Reaktionsprodukt erhalten und durch fraktionierte Destillation an einer Drehbandkolonne auf etwa 90% angereichert, wie aus der gaschromatographischen Analyse hervorging. Dieses Präparat führten wir in die Grignard-Verbindung über, deren Ätherlösung nach Lit.<sup>3)</sup> zum vorgelegten Oxalester getropft wurde. Nach Verseifung des Oxosäureesters erhielt man, allerdings nur mit 10% Ausbeute, die gewünschte Säure als ein bei 74°/3–4 Torr destillierendes farbloses Öl. Im IR-Spektrum zeigte sich neben allen zu erwartenden Banden auch die für die Methylenschwingung charakteristische bei 900/cm, so daß eine allyl-umgelagerte β.γ-Doppelbindung ausgeschlossen erscheint. Zur weiteren Charakterisierung haben wir aus II das kristallisierte Phenylhydrazon hergestellt. Auch sein IR-Spektrum enthält die Bande bei 900/cm für die endständige Methylengruppe, deren Anwesenheit hier auch durch das Protonenresonanzspektrum (Abbild.) demonstriert werden konnte<sup>7)</sup>.



Protonenresonanzspektrum des Phenylhydrazons von Verbindung II.  $H_0 = 6000$  Gauss

<sup>6)</sup> D. W. TISCHTSCHENKO, J. allg. Chem. (russ.) **8**, 1232 [1938]; C. 1939 II, 4221.

<sup>7)</sup> Das Spektrum wurde in Schwefelkohlenstofflösung von Dr. F. MERTEN in den Farbenwerken Hoechst aufgenommen, dem wir auch an dieser Stelle herzlich danken möchten.

Die Verschiebung der Signale wurde an dem bei kleinster magnetischer Feldstärke auftretenden Signal, das von den Protonen des aromatischen Rings herrührt, gemessen. Die im Abstand von 138–154 Hz sichtbaren 3 Zacken sind einer freien Methylgruppe ( $\gamma$ ) und dem Dublett einer Methylgruppe, die einem CH benachbart ist, ( $\beta$ ) zuzuordnen. Das mittlere Signal im Spektrum gehört der Methylengruppe an.

Durch Hydrierung einer kleinen Probe des Phenylhydrazons in 50-proz. Äthanol über PtO<sub>2</sub> wurde eine Aminosäure erhalten, die bei der Papierchromatographie im Gemisch von sek. Butanol/Ameisensäure/Wasser (75:15:10) weiter wandert ( $R_F = 0.54$ ) als Isoleucin ( $R_F = 0.48$ ) und die Struktur eines  $\beta$ -Methyl-leucins haben dürfte. Bekanntlich ist das *N*-Methylderivat dieser Aminosäure als Baustein des Antibiotikums Etamycin aufgefunden worden<sup>8)</sup>.

Roshdy M. Ismail dankt der ALEXANDER VON HUMBOLDT-STIFTUNG und dem DEUTSCHEN AKADEMISCHEN AUSTAUSCHDIENST für die Gewährung von Stipendien.

### BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

*2-Oxo-3.4-dimethyl-penten-(4)-säure (II)*: 14 g nach Lit.<sup>6)</sup> dargestelltes, über eine Tantal-drehbandkolonne (40 cm) fraktioniertes (Sdp.<sub>140</sub> 43°) laut gaschromatographischer Analyse 88.5-proz. *3-Chlor-2-methyl-buten-(1)* (III) ließ man unter Feuchtigkeitsausschluß und kräftigem Rühren zu 4 g Mg in 150 ccm absol. Äther zutropfen, nachdem die Reaktion durch wenig Jod in Gang gebracht war. Am Ende der Reaktion setzte sich ein Teil der schwerlöslichen *Grignard-Verbindung IV* in Kristallen ab. Man suspendierte diese in der Ätherlösung und ließ die Suspension innerhalb von 4 Stdn. zu 30 g über CaCl<sub>2</sub> getrocknetem *Oxalsäure-diäthylester* unter gutem Rühren und Kühlen mit fließendem Leitungswasser zutropfen. Dann wurde mit Eis versetzt, mit 2 *n* HCl auf pH 4 angesäuert und die gelbe Ätherschicht im Scheidetrichter abgetrennt. Die wäßrige Lösung wurde nochmals mit Äther ausgeschüttelt, der mit dem ersten Extrakt vereinigt wurde. Man schüttelte die Ätherextrakte mit wäßriger NaHCO<sub>3</sub>-Lösung, dann mit Wasser aus, trocknete mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und dampfte das Lösungsmittel ab. Das zurückgebliebene gelbe Öl wurde unter Schütteln solange mit 5-proz. wäßriger Kalilauge versetzt, bis die alkalische Reaktion erhalten blieb. Dann ließ man 12 Stdn. stehen, extrahierte zur Entfernung von gelbem 1.2-Diketon mit Äther und brachte die wäßrige Lösung mit 2 *n* H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> auf ein pH von 2. Dann wurde 24 Stdn. mit Äther im Extraktionsapparat ausgezogen, der Extrakt mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und nach Abdampfen des Äthers destilliert. Man erhielt in mehreren Ansätzen 1–2 g farblose Flüssigkeit, die bei 74°/3–4 Torr übergangen und gaschromatographisch analysiert einen Reinheitsgrad von 89.7% aufwies.

C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub> (142.2) Ber. C 59.14 H 7.09 Gef. C 58.80 H 7.04

*Phenylhydrazon von II*: 200 mg der *Oxosäure II* wurden in einigen ccm 5-proz. Essigsäure mit einer Lösung von 250 mg *Phenylhydrazin* in 50-proz. Essigsäure versetzt. Es fiel sehr bald ein Niederschlag aus, der nach 1 stdg. Stehenlassen bei 0° abgesaugt und mit Wasser gewaschen wurde. Nach dem Trocknen im Exsikkator wurde aus niedrigsiedendem Petroläther umkristallisiert. Schmp. 128°.

C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (232.3) Ber. C 67.22 H 6.94 N 12.06 Gef. C 67.14 H 6.99 N 12.01

Das IR-Spektrum zeigt bei 900/cm die Bande der endständigen Methylengruppe; diese ist im Protonenresonanzspektrum (Abbild.) durch ihr Signal ebenfalls erkennbar.

<sup>8)</sup> J. C. SHREHAN, H. G. ZACHAU und W. B. LAWSON, J. Amer. chem. Soc. 79, 3933 [1957].