

Synthese der Racemate der beiden stereoisomeren Evoninsäuren

Über Euonymus-Alkaloide, 4. Mitt.

Von

Matthias Pailer und Karl Pflieger

Pharmazeutisch-Chemisches Institut, Universität Wien, Österreich

(Eingegangen am 18. Februar 1976)

Synthesis of the Racemic Forms of the Two Stereoisomeric Evoninic Acids

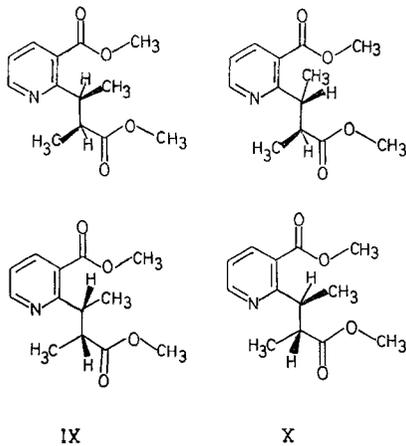
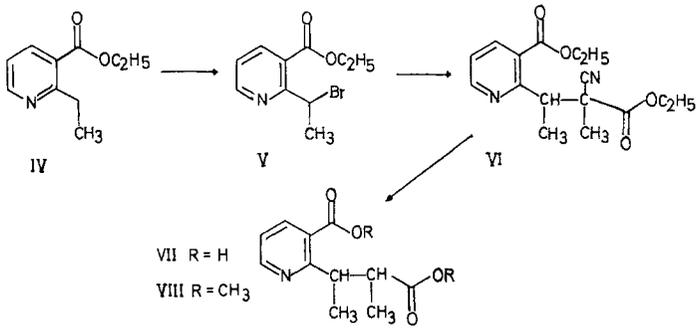
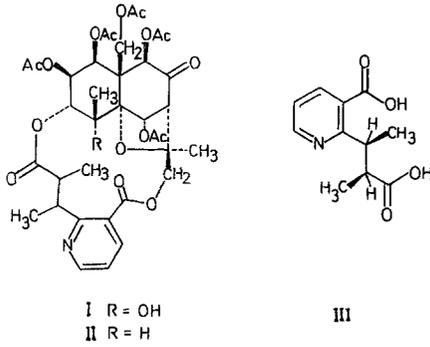
The synthesis of the title compounds in accordance with Table 1 is reported.

Vor einiger Zeit konnten wir aus *Euonymus europaeus* L. zwei Alkaloide, das Evonin und das Evonolin, isolieren und ihre Konstitution und relative Konformation ermitteln¹. Evonin war demnach ein mehrfach hydroxyliertes Sesquiterpenderivat, bei dem fünf Hydroxylgruppen mit Essigsäure und zwei mit Evoninsäure verestert sind (I). Dem Evonolin entspricht Formel II. Zur gleichen Zeit hat auch eine japanische Forschergruppe über die Konstitutionsermittlung des Evonins berichtet^{2, 3}.

Der eine von uns (*M. P.*) erhielt seinerzeit gemeinsam mit *Libiseller*⁴ bei der alkalischen Hydrolyse von Evonin eine stickstoffhaltige Dicarbonsäure mit der Summenformel $C_{11}H_{13}NO_4$, die Evoninsäure, die an Hand spektroskopischer und chemischer Daten als (αS , βS)-3-Carboxy-2-pyridin- α, β -dimethyl-propionsäure identifiziert werden konnte (III). Die Säure ist mit den beiden Hydroxylgruppen am C-3 und C-14 des Sesquiterpenanteils verestert und stellt die eigentliche basische Komponente des Evonins (und auch des Evonolins) dar. Über die Synthese dieser Verbindung III wird in der vorliegenden Arbeit berichtet, womit die auf dem Abbaueweg ermittelten Ergebnisse bestätigt werden.

Ausgehend von 2-Äthylnicotinsäureäthylester (IV)⁵ wurde (Tafel 1) die Seitenkette der Evoninsäure aufgebaut. IV wurde mit N-Bromsuccinimid zu Verbindung V bromiert und diese durch Dünnschichtchromatographie gereinigt. Die Charakterisierung erfolgte durch

Tafel 1



$^1\text{H-NMR}$ - und Massenspektrum (s. Exper. Teil). Das Bromid V wurde hierauf mit dem Natriumsalz des Methylcyanessigsäureäthylesters umgesetzt. Die so gewonnene Verbindung VI wurde wieder durch präparative Dünnschichtchromatographie gereinigt. Das massenspektrometrisch bestimmte Molekulargewicht von VI ist 304.

Im Infrarotspektrum treten erwartungsgemäß die den Carbonylgruppen bzw. der Nitrilgruppe entsprechenden Banden bei 1730 cm^{-1} und 1745 cm^{-1} bzw. 2220 cm^{-1} auf. Das Protonenresonanzspektrum ist durch das Vorliegen von vier möglichen Stereoisomeren sehr komplex.

Der Ester VI wurde durch Kochen mit konz. HCl verseift und gleichzeitig (partiell) decarboxyliert. Die so erhaltenen stereoisomeren Verbindungen VII wurden in Methanol/Wasser mit Diazomethan verestert.

Die Trennung der diastereomeren Methylester (VIII) erfolgte zuerst durch präparative Gaschromatographie. Dabei erwies sich die Fraktion mit der kleineren Retentionszeit in allen spektroskopischen Daten (IR, NMR, MS) und im gaschromatographischen Verhalten mit dem aus Evonin erhaltenen Evoninsäuredimethylester identisch. Es handelt sich demnach um das *rac.* Gemisch aus *S,S*- und *R,R*-Form.

Das entsprechende diastereomere *rac.* Gemisch aus *R,S*- bzw. *S,R*-Form fällt als Festsubstanz an. Das Protonenresonanzspektrum unterscheidet sich signifikant von dem der *S,S*- und *R,R*-Form. Die Signallage bzw. die Multiplizität der aromatischen Protonen ist weitgehend unverändert ($\delta = 8,58$, 1 H dd, $\delta = 8,06$ 1 H dd, $\delta = 7,16$ 1 H dd). Ebenfalls gleichbleibend ist die chemische Verschiebung des Methyl-estersignals des Nicotinsäuremethylesterteiles ($\delta = 3,93$ 3 H s) bzw. die der beiden Methinprotonen ($\delta = 3,22$ 1 H m; $\delta = 3,92$ 1 H m). Deutlich verschoben sind das Methylsignal des Esters in der Seitenkette ($\delta = 3,72$ 3 H s) und die beiden Methylsignale an den Asymmetriezentren ($\delta = 0,90$ 3 H d; $\delta = 1,32$ 3 H d).

Mit Hilfe der präp. GLC ist die Trennung der diastereomeren Ester möglich, die Ausbeute war allerdings unbefriedigend, so daß auch eine präp. dünn-schichtchromatographische Trennung durchgeführt wurde. Hier entspricht im Gegensatz zur GLC-Trennung die Zone mit dem größeren R_f -Wert der *R,S*- und *S,R*-Form, während die andere Zone mit der *S,S*- und *R,R*-Form identisch ist.

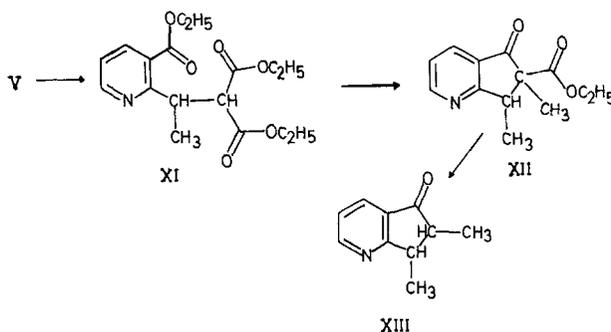
Durch Kochen mit 2*N*-KOH wurde das Dimethylestergemisch IX verseift und die entstehenden Säuren isoliert: weiße Kristalle, Schmp. $132\text{--}136^\circ$ (Zers.). (Schmp. der opt.-akt. Evoninsäure aus Evonin $128\text{--}133^\circ$ Zers.)

Das Gemisch aus *R,S*- und *S,R*-Säure wurde in gleicher Weise durch Verseifung der Ester X erhalten. Umkristallisiert aus Äther/Petroläther, erhielt man weiße Kristalle vom Schmp. $132\text{--}137^\circ$ (Zers.).

Das IR-Spektrum der *S,S*- und *R,R*-Säure unterscheidet sich im Fingerprintbereich signifikant von dem der *R,S*- und *S,R*-Form.

Mit der Darstellung und Charakterisierung der *S,S*- und *R,R*- bzw. der *R,S*- und *S,R*-Säuren (entsprechend den Methylestern **IX** und **X**) war das Synthesziel, nämlich die Bestätigung der auf dem Abbauweg ermittelten Ergebnisse, erreicht.

Tafel 2



Die ursprünglich geplante Darstellung der Evoninsäure sollte über eine Malonestersynthese verlaufen. Im Gegensatz zur vorher beschriebenen Synthese sollte zuerst **V** mit Na-Malonester umgesetzt werden und nach darauffolgender Methylierung und Decarboxylierung das Gemisch der isomeren Evoninsäuren liefern. Die Alkylierung des Malonesters mit **V** zu **XI** verlief erwartungsgemäß; die folgende Methylierung von **XI** mit CH_3J und Na-Alkoholat lieferte jedoch unter den von uns gewählten Bedingungen, neben viel Ausgangskörper, die Verbindung **XII**. Diese bildet sich zweifellos durch *Dieckmann*-Kondensation und C-Methylierung, wobei eine Äthoxycarbonylgruppe abgespalten wird. Die Struktur von **XII** wurde durch MS, IR- und NMR-Spektren gesichert. Eine weitere Bestätigung der vorgeschlagenen Struktur lieferte die saure Hydrolyse des cyclischen β -Ketoesters zur Verbindung **XIII** (siehe Tafel 2).

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte wurden auf dem Heiztischmikroskop nach *Kofler* bestimmt und sind nicht korrigiert. Die Massenspektren wurden mit einem Varian MAT 111, die IR-Spektren mit einem Perkin-Elmer-Gerät 237 aufgenommen. Die Protonenresonanzen wurden bei 60 MHz (Varian T 60) unter Verwendung von *TMS* als inneren Standard vermessen.

2-Äthyl-3-pyridincarbonsäureäthylester (**IV**)⁵

aus 3-Amino-2-pentensäureäthylester und Acrolein.

2-(1-Bromäthyl)-3-pyridincarbonsäureäthylester (**V**)

8,6 g (0,048 Mol) **IV** werden in 110 ml CCl_4 gelöst, mit 16 g (0,09 Mol) N-Brom-succinimid und 500 mg Dibenzoylperoxid versetzt und unter

kräftigem Rühren 2 Stdn. am Wasserbad erhitzt. Die erkaltete Lösung wird filtriert und eingedampft. Der Rückstand wird durch präp. Dünnschichtchromatographie von den Ausgangsstoffen getrennt (KGF₂₅₄ Merck; Benzol + Äthylacetat, 7 + 3), $R_f = 0,57$. Ausb. 7,3 g (59,3%) leicht gelbliches Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 7,20$ dd 1 H; 8,12 dd 1 H; 8,65 dd 1 H; 6,28 q 1 H; 4,40 q 2 H; 2,13 d 3 H; 1,40 t 3 H.

C₁₀H₁₂BrNO₂ (258). Ber. N 5,42. Gef. N 5,63.

MG (massenspektr.) 257/259.

3-Äthoxycarbonyl- α -cyano- α,β -dimethyl-2-pyridin-propionsäureäthylester (VI)

1,1 g (0,047 Mol) Na werden in 30 ml absol. Äthanol gelöst, unter Rühren mit 5,6 g (0,044 Mol) α -Cyanpropionsäureäthylester versetzt und anschließend 30 Min. auf 70° erwärmt. Darauf wird abgekühlt und tropfenweise mit 7,5 g (0,042 Mol) V versetzt. Nach beendeter Zugabe wird 90 Min. unter Rühren erhitzt, nach dem Abkühlen mit 50 ml Äther, dann unter Eiskühlung mit Wasser versetzt und die org. Phase abgetrennt. Die wäbr. Phase wird noch 2mal mit Äther ausgeschüttelt, die gereinigten Ätherphasen mit Na₂SO₄ sicc. getrocknet, filtriert und der Äther abdestilliert. Ausb. (roh) 8,4 g, bräunliches Öl.

Reindarstellung durch präp. Dünnschichtchromatographie (KGF₂₅₄: Benzol + Äthylacetat, 95 + 5), $R_f = 0,32$. Ausb. aus 2,2 g Rohprodukt 800 mg (36,3%) reine Verbindung VI. C₁₆H₂₀N₂O₄ (304).

MG (massenspektr.) 304.

IR (CHCl₃): C=O 1730 cm⁻¹ bzw. 1745 cm⁻¹, C≡N 2220 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 8,58$ —8,80 m 1 H; 8,05—8,27 m 1 H; 7,05 bis 7,35 m 1 H; 3,85—4,65 m 5 H; 1,05—1,70 m 12 H.

3-Methoxycarbonyl- α,β -dimethyl-2-pyridin-propionsäuremethylester (VIII)

1,30 g (0,0042 Mol) VI werden mit 20 ml konz. HCl 5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung wird unter Eiskühlung mit 50proz. NaOH auf pH 1—1,5 gebracht und 10 Stdn. mit Äther extrahiert. Die mit Na₂SO₄ sicc. getrocknete äther. Lösung wird filtriert und eingedampft. Der Rückstand gibt in Methanol/Wasser (9 + 1) mit Diazomethan die Ester VIII.

Präp. Dünnschichtchromatographie: [KGF₂₅₄ Merck Benzol + Petroläther + Butylacetat 1 + 1 + 2], $R_f = 0,55$. Ausb. 657 mg (61,4%), gelb. Öl (VIII). C₁₃H₁₇NO₄ (251).

MG (massenspektr.) 251.

¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 8,59$ m; 8,00 m; 7,10 m; 3,93 s; 3,89 m; 3,76 s; 3,42 s; 3,20 m; 1,27 d; 0,95 d.

Präp. GLC-Trennung der SS-RR-(IX) und RS-SR-Ester (X)

Säule: XE 60 mit 20% Anaprap., 160° isotherm. Getrennt wurden 110 mg Estergemisch VIII. Ausb. S,S; R,R-Form (IX) 14 mg. S,R; R,S-Form (X) 15 mg.

($\alpha R, \beta R + \alpha S, \beta S$)-3-Carboxymethyl- α,β -dimethyl-2-pyridin-propionsäuremethylester (IX)

C₁₃H₁₇NO₄ (251).

MG (massenspektr.) 251.

IR: deckungsgleich mit IR-Spektrum des nat. Evoninsäuredimethylester.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 8,59$ dd 1 H; 8,08 dd 1 H; 7,17 dd 1 H; 3,93 m 1 H; 3,93 s 3 H; 3,45 s 3 H; 3,14 m 1 H; 1,36 d 3 H; 1,27 d 3 H.

(αR , $\beta S + \alpha S$, βR)-3-Carboxymethyl- α,β -dimethyl-2-pyridin-propionsäuremethylester (**X**)

MG (massenspekt.) 251.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 8,28$ dd 1 H; 8,06 dd 1 H; 7,16 dd 1 H; 3,92 m 1 H; 3,91 s 3 H; 3,72 s 3 H; 3,22 m 1 H; 1,35 d 3 H; 0,90 d 3 H.

Leicht gelbl. Kristalle, Schmp. 47—52°.

$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_4$. Ber. C 62,14, H 6,82, N 5,57.

Gef. C 62,71, H 6,93, N 5,54.

Präp. dünnschichtchromatogr. Trennung von **IX** und **X**

KGF₂₅₄ (Merck); Diisopropyläther, NS, Mehrfachtechnik.

520 mg Estergemisch (**IX—X**) wurden auf 2 präp. Dünnschichtplatten aufgebracht und 3mal mit Diisopropyläther entwickelt. Die Zonen wurden ausgekratzt, mit Methanol eluiert, die Lösung zur Trockene gebracht, der Rückstand in CHCl_3 aufgenommen, filtriert und abermals eingedampft. Die Zone mit dem größten R_f -Wert entspricht der $RS + SR$ -Form (**X**). Ausb. 235 mg gelbl. Kristalle (45,3%).

Die Zone mit dem kleineren R_f -Wert ist ident mit der $SS + RR$ -Form (**IX**). Ausb. 150 mg gelbl. Öl (28,8%).

Verseifung von **IX**

159 mg des Estergemisches **IX** wurden 10 Stdn. mit 25 ml 2N-KOH unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wurde mit 6N-HCl auf pH 1 bis 1,5 gebracht und die Lösung 6 Stdn. kontinuierlich mit Äther extrahiert. Die äther. Lösung wurde mit Na_2SO_4 sicc. getrocknet, filtriert und zur Trockene gebracht. Der Rückstand wurde aus Äther/Petroläther umkristallisiert. Schmp. 132—136° (Zers.). Ausb. 85 mg (60%) weiße Kristalle.

$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_4$. Ber. C 59,18, H 5,87, N 6,27.

Gef. C 58,99, H 5,90, N 6,26.

Verseifung von **X**

225 mg Ester **X** wurden wie oben verseift und aufgearbeitet. Ausb. 100 mg (51,16%); weiße Kristalle, Schmp. 132—137 °C.

$\alpha,3$ -Di-(äthoxycarbonyl)- β -methyl-2-pyridin-propionsäure-äthylester (**XI**)

190 mg ($\approx 0,008$ Mol) Na werden in 4,2 ml absol. Äthanol gelöst und unter Rühren mit 1,3 g ($\approx 0,008$ Mol) Malonester versetzt. Darauf werden 2,1 g ($\approx 0,008$ Mol) **V** zugetropft und 90 Min. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wird mit Eiswasser versetzt und 3mal mit Äther ausgeschüttelt. Die vereinigten Ätherphasen werden mit Na_2SO_4 sicc. getrocknet, filtriert und eingedampft. Reinigung durch präparative DC auf KGF₂₅₄; Benzol + Äthylacetat 9 + 1, $R_f = 0,45$. Ausb. 1,45 g (52,9%). Umkristallisiert aus Petroläther: weiße Kristalle; Schmp. 41—44°.

$\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_6$ (337). Ber. C 60,52, H 6,87, N 4,15.

Gef. C 60,13, H 6,89, N 4,00.

MG (massenspektr.) 337.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 8,59$ dd 1 H; 8,09 dd 1 H; 7,16 dd 1 H; 3,78 bis 4,65 m 8 H; 0,90—1,52 m 12 H.

6,7-Dimethyl-5-oxo-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[b]pyridin-6-carbonsäure-äthylester (XII)

35 mg Na (0,0015 Mol) werden in 0,75 ml absol. Äthanol gelöst, mit 500 mg (0,0015 Mol) **XI** und unter Eiskühlung mit 0,4 g (0,0028 Mol) CH_3J versetzt. Darauf wird 4 Stdn. auf 80° erhitzt, anschließend mit Eiswasser versetzt und 3mal mit Äther ausgeschüttelt. Die Ätherphasen werden mit Na_2SO_4 sicc. getrocknet, filtriert und der Äther im Vak. abdestilliert.

Reinigung von 310 mg durch präp. DC: KGF₂₅₄ Benzol + Äthylacetat 7 + 3, $R_f = 0,28$. Ausb. 60 mg (17,3%).

MG (massenspektr.) 233.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 8,75$ dd 1 H; 8,02 dd 1 H; 7,22 dd 1 H; 3,80 bis 4,22 m 2 H; 3,24 q 1 H; 0,97—1,58 m 9 H.

IR (CCl_4): C=O 1740 cm^{-1} bzw. 1760 cm^{-1} .

6,7-Dimethyl-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[b]pyridin-5-on (XIII)

43 mg **XII** wurden 4 Stdn. mit 6N-HCl unter Rückfluß erhitzt, mit 2N- NH_3 neutralisiert und 3mal mit CHCl_3 ausgeschüttelt. Die vereinigten org. Phasen wurden mit Na_2SO_4 sicc. getrocknet, filtriert und eingedampft.

Reinigung durch präp. DC: KGF₂₅₄, Benzol + Äthylacetat 7 + 3, $R_f = 0,24$. Ausb. 20 mg weiße Nadeln, Schmp. 34—36°.

MG (massenspektr.) 161.

IR (CHCl_3): C=O 1720 cm^{-1} , Pyridin 1568 cm^{-1} ; 1595 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 8,51$ m 1 H; 7,69 m 1 H; 7,08 m 1 H; 3,08 m 1 H; 2,34 m 1 H; 1,52 d 3 H; 1,33 d 3 H.

Für die Aufnahme der Massenspektren danken wir Herrn Dr. G. Hanel, für die der IR-Spektren Frau Ing. M. Thimler, für die Durchführung der präp. GLC Herrn Ing. H. Begutter.

Literatur

- ¹ M. Pailer, W. Streicher und J. Leitich, Mh. Chem. **102**, 1873 (1971).
- ² H. Wada, Y. Shizuri, K. Yamada und Y. Hirata, Tetrahedron Lett. **28**, 2655 (1971).
- ³ Y. Shizuri, H. Wada, K. Sugiura, K. Yamada und Y. Hirata, Tetrahedron Lett. **28**, 2659 (1971).
- ⁴ M. Pailer und R. Libiseller, Mh. Chem. **93**, 511 (1962).
- ⁵ L. Reppel, H. D. Eichauer und P. Kretschmer, Arch. Pharm. **298**, 342 (1965).

Korrespondenz und Sonderdrucke:

Prof. Dr. M. Pailer
Pharmazeutisch-Chemisches Institut
Universität Wien
Währinger Straße 10
A-1090 Wien
Österreich