

Umsetzungen mit Nitroenaminen, XIV¹⁾

Synthese von 4-(*O*-Methyl-*aci*-nitro)crotonsäure, einer antibiotisch wirksamen Verbindung aus *Streptomyces*-Kulturen

Theodor Severin*, Irmgard Bräutigam und Karl-Heinz Bräutigam

Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München,
Sophienstr. 10, D-8000 München 2

Eingegangen am 12. Januar 1976

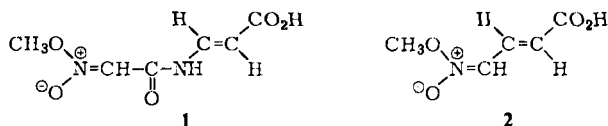
Thioessigsäure-äthylester kann mit 1-Dimethylamino-2-nitroäthylen zum *aci*-Nitroäthyliden-Derivat **6** umgesetzt werden. Durch Methylierung mit Dimethylsulfat und anschließende Spaltung mit Quecksilberacetat erhält man 4-(*O*-Methyl-*aci*-nitro)crotonsäure (**2**).

Reactions with Nitroenamines, XIV¹⁾

Synthesis of 4-(*O*-Methyl-*aci*-nitro)crotonic Acid, a Compound with Antibiotic Activity from *Streptomyces* Fermentation Broths

S-Ethyl thioacetate reacts with 1-dimethylamino-2-nitroethylene to give the *aci*-nitroethylidene-derivative **6**. Methylation with dimethyl sulfate and cleavage with mercuric acetate leads to 4-(*O*-methyl-*aci*-nitro)crotonic acid (**2**).

Stoffwechselprodukte mit einer *O*-Alkyl-*aci*-nitro-Gruppierung kommen offenbar nur selten vor. Schon länger bekannt ist das Antibiotikum Enteromycin (**1**), das von *Streptomyces achromogenes* gebildet wird²⁾.



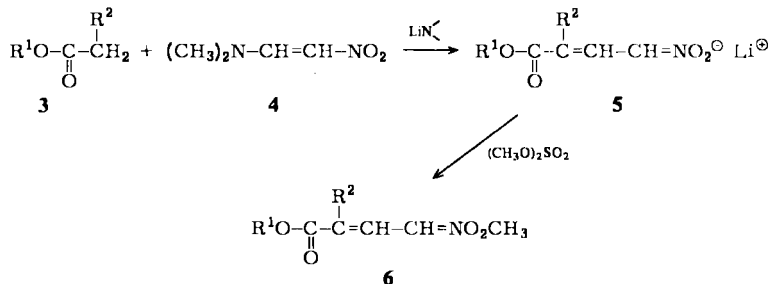
Vor einigen Jahren berichtete eine amerikanische Arbeitsgruppe über die Isolierung von 4-(*O*-Methyl-*aci*-nitro)crotonsäure (**2**) aus Kulturen von *Streptomyces fervens* var. *melrosporus*³⁾. Diese Verbindung soll gegen verschiedene Bakterien stark wirksam sein. Die Konstitution **2** wurde im wesentlichen aus den Spektren abgeleitet³⁾. An Reaktionen ist für *O*-methylierte Nitroverbindungen ihre thermische Spaltung in Formaldehyd und das betreffende Oxim charakteristisch. Im folgenden berichten wir über eine Synthese von **2**.

¹⁾ XIII. Mittell.: Th. Severin, P. Adhikary und J. Bräutigam, Chem. Ber. 109, 1179 (1976).

²⁾ S. Nakamura, Y. Maeda und H. Umezawa, J. Antibiot. 7, 57 (1954).

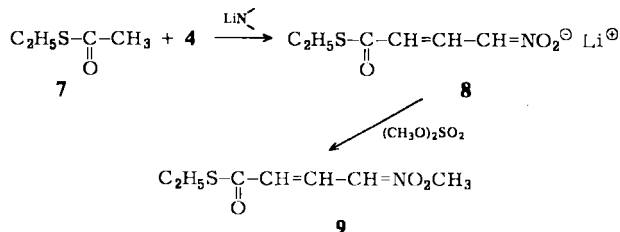
³⁾ P. Wiley, R. Herr, F. MacKellar und A. Argoudelis, J. Org. Chem. 30, 2330 (1965).

Wie wir bereits gezeigt haben, lassen sich Carbonsäureester mit α -ständiger Methylengruppe (3) mit 1-Dimethylamino-2-nitroäthylen (4) zu den entsprechenden *aci*-Nitroäthyliden-Derivaten 5 umsetzen⁴⁾. Die Reaktion erfolgt zweckmäßig in aprotischem Medium mit einem Lithiumamid als Base. Durch Methylierung von 5 erhält man die *O*-Methyl-*aci*-nitro-Verbindung 6.



In Anbetracht des genannten Synthesziels lag es nahe, die Verbindungen 6 partiell zu verseifen. Vorversuche ergaben jedoch, daß *O*-Alkyl-*aci*-nitro-Verbindungen durch Basen leicht wieder entalkyliert werden. Beispiele für derartige Rückspaltungen findet man vereinzelt in der Literatur angegeben⁵⁾. Auch der weiter unten beschriebene 4-(*O*-Methyl-*aci*-nitro)crotonsäure-methylester (10) ergibt beim Erhitzen mit Natronlauge in Dioxan/Wasser ein Gemisch von Produkten, das nach dünnschichtchromatographischer Analyse die gewünschte Verbindung 2 nicht oder nur in geringer Menge enthält. Zur Darstellung von 2 erschien dieser Weg daher wenig erfolgversprechend.

Da Thioester durch einige Schwermetall-Salze spaltbar sind, haben wir Thioessigsäureäthylester (7) einer analogen Reaktionsfolge unterworfen. Aus 7 erhält man über das Lithiumsalz in aprotischem Medium mit 4 das Lithium-Salz 8 des 4-(*aci*-Nitro)thiocrotonsäure-äthylesters als gelbe feste Verbindung. Die Konstitution folgt vor allem aus dem NMR-Spektrum. Für die Äthylgruppe findet man ein Triplett bei $\delta = 1.35$ ppm ($J = 7.0$ Hz) und ein Quadruplett bei $\delta = 3.02$ ppm. Die olefinischen Protonen erscheinen als Dubletts bei $\delta = 6.35$ ppm ($J = 14.0$ Hz) und bei $\delta = 6.93$ ppm ($J = 10.0$ Hz), sowie als doppeltes Dublett bei $\delta = 7.66$ ppm.



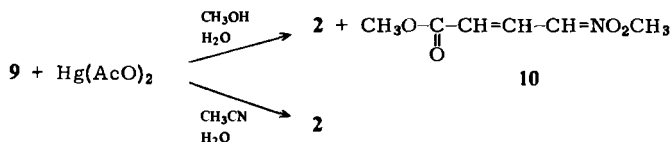
Alkylierung von 8 mit Dimethylsulfat in wäßriger, hydrogencarbonathaltiger Lösung ergibt in allerdings nur mäßiger Ausbeute die gut kristallisierende *O*-Methyl-*aci*-nitro-Verbindung 9. Im Massenspektrum dieser Substanz tritt deutlich ein durch Formaldehyd-

⁴⁾ H. Lerche, D. König und Th. Severin, Chem. Ber. 107, 1509 (1974).

⁵⁾ H. Feuer, Chemistry of the Nitro and Nitroso Groups, Part I, S. 438, Interscience Publishers, New-York-London-Sydney-Toronto 1969.

abspaltung gebildetes Bruchstück in Erscheinung, was als charakteristisch für *O*-methylierte Nitrogruppen anzusehen ist. Besonders aufschlußreich ist das NMR-Spektrum. Man findet für die Methylgruppe nur ein Singulett, für die Äthylgruppe nur ein Triplett und ein Quadruplett; die übrigen Protonen ergeben zwei Dubletts sowie ein doppeltes Dublett (vgl. experimentellen Teil). Danach ist anzunehmen, daß ein sterisch einheitliches Produkt vorliegt und nicht – wie früher bei Verbindungen vom Typ **9** beobachtet – ein *cis,trans*-Gemisch.

Als schwierig erwies sich die Spaltung der Thioestergruppe. Sie gelang – wenn auch in schlechter Ausbeute – durch Erhitzen mit Quecksilberacetat in verschiedenen wasserhaltigen organischen Lösungsmitteln. Die so gebildete Säure **2** ist durch Kieselgel-Schichtchromatographie aus dem Reaktionsgemisch abtrennbar. **2** ist nach den Spektren identisch mit dem isolierten Stoffwechselprodukt. Im IR-Spektrum findet man die für Carbonsäuren typischen Banden. Dem NMR-Spektrum nach liegt ein sterisch einheitliches Produkt vor. Der Methylgruppe ist ein Singulett bei $\delta = 3.90$ ppm zuzuordnen. Für die olefinischen Protonen ergeben sich zwei Dubletts bei $\delta = 6.36$ ppm ($J = 16.0$ Hz) und $\delta = 6.99$ ppm ($J = 10.0$ Hz), außerdem ein doppeltes Dublett bei $\delta = 7.63$ ppm.



Im Massenspektrum ist wieder die Abspaltung von Formaldehyd deutlich erkennbar.

Bei der Spaltung von **9** mit Quecksilberacetat in Methanol/Wasser entsteht neben **2** in beträchtlicher Menge der Methylester **10**. Der Thioester **9** dürfte daher auch als Ausgangsmaterial zur Darstellung anderer Carbonsäurederivate der 4-(*O*-Methyl-*aci*-nitro)-crotonsäure geeignet sein.

Dem *Fonds der Chemischen Industrie* danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

Bei den NMR-Spektren wurde als innerer Standard Tetramethylsilan für CDCl_3 und 3-(Trimethylsilyl)propansulfonsäure, Natrium-Salz, für D_2O als Lösungsmittel ($\delta = 0.00$ ppm) verwendet. Massenspektren: Varian CH7-Gerät bei 70 eV und 160°C Ionenquellentemp. Säulenchromatographie: Aluminiumoxid für die Trockensäulenchromatographie und Aluminiumoxid I der Firma Woelm; präp. Schichtchromatographie: PSC-Fertigplatten Kieselgel 60 F_{254} der Firma Merck.

4-*aci*-Nitro-thiocrotonsäure-*S*-äthylester, Lithium-Salz (**8**): Die Darstellung folgt einer allgemeinen Vorschrift von *Lerche, König und Severin*⁴⁾ aus Thioessigsäure-äthylester (**7**) und 1-Dimethylamino-2-nitroäthylen (**4**). In Abweichung zu dieser Vorschrift ersetzt man die MeOH/CO_2 -Kühlung 30 min nach der Zugabe von **4** durch ein Eisbad und beläßt den Reaktionskolben darin für weitere 30 min. Die so erhaltene gelbe Lösung wird i. Vak. eingedampft. Der feste Rückstand kristallisiert beim Verreiben mit Äther. Die hellgelben Kristalle werden rasch abgesaugt, mit Äther gewaschen und i. Vak. getrocknet. Ausb. 80%.

IR (KBr): 1660 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$), 1590 (NO_2). – Das ^1H -NMR-Spektrum (D_2O) (s. allgem. Teil) zeigt Verunreinigungen. Die Konstitution folgt jedoch eindeutig aus der Umsetzung zu **9**.

4-(*O*-Methyl-*aci*-nitro)thiocrotonsäure-*S*-äthylester (**9**): Eine Lösung von 1.0 g **8** in 100 ml Wasser wird mit 2.0 g Natriumhydrogencarbonat und 2.0 g Dimethylsulfat bei Raumtemp. 6 h gerührt. Manschüttelt die wäßr. Lösung mit CH_2Cl_2 aus, trocknet die organische Phase mit Natriumsulfat und filtriert über eine Al_2O_3 -Säule (zur Trockensäulenchromatographie, Länge 8 cm, Dicke 2 cm). Zur weiteren Reinigung wird das Reaktionsprodukt auf Kieselgel-Dickschichtplatten mit dem Fließmittelsystem Petroläther/Essigester (9 : 1) getrennt. Dabei besitzt **9** einen R_F -Wert von etwa 0.6. Farblose Kristalle, Schmp. 49°C , Ausb. 20%.

IR (KBr): 1650 cm^{-1} ($\text{O}=\text{C}-\text{S}$, $\text{C}=\text{O}$), 1565 (NO_2CH_3). — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.34$ ppm (t, $J = 7.0$ Hz, CH_3), 3.04 (q, $J = 7.0$ Hz, CH_2), 3.87 (s, CH_3), 6.60 (d, $J = 16.0$ Hz, CH), 6.86 (d, $J = 10.0$ Hz, CH), 7.43 (dd, $J = 10.0$ und 16.0 Hz, CH). — MS: m/e 189 (5%), 161 (3), 128 (88), 98 (100), 96 (96), 39 (44).

$\text{C}_7\text{H}_{11}\text{NO}_3\text{S}$ (189.2) Ber. C 44.43 H 5.85 N 7.40 Gef. C 44.63 H 5.82 N 7.03

4-(*O*-Methyl-*aci*-nitro)crotonsäure (**2**): Eine Lösung von 200 mg **9** in 15 ml Methanol + 3 ml Wasser wird nach Zugabe von 400 mg Quecksilber(II)-acetat und 0.2 ml Essigsäure 30 min unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit verd. Salzsäure angesäuert und mit Äther extrahiert. Den mit Wasser gewaschenen Ätherauszug schüttelt man mit wäßr., konz. Natriumhydrogencarbonatlösung aus. Die wäßr. Phase wird mit verd. Salzsäure angesäuert und mit Äther extrahiert. Nach dem Einengen i. Vak. bleiben farblose Kristalle zurück. Ausb. 5%.

Mit Acetonitril oder Dioxan anstelle von Methanol als Lösungsmittel erhält man höhere Ausbeuten, jedoch auch ein unreineres Produkt. In diesem Fall trennt man **2** durch Chromatographie über eine Kieselgel-Dickschichtplatte im Fließmittelsystem *n*-Propanol/25proz. Ammoniaklösung (9 : 1) als Zone mit $R_F = 0.4$ von den Verunreinigungen ab. Aus Äther/ CCl_4 farblose Kristalle, Schmp. 128°C .

IR (KBr): 1695 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$), 1580 (NO_2CH_3). — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): s. allgem. Teil. — MS: m/e 145 (40%, M^+), 115 (20), 98 (57), 74 (100), 70 (70).

$\text{C}_5\text{H}_7\text{NO}_4$ (145.1) Ber. C 41.38 H 4.86 N 9.65 Gef. C 41.42 H 4.79 N 9.39

4-(*O*-Methyl-*aci*-nitro)crotonsäure-methylester (**10**): Den bei der Darstellung von **2** (Lösungsmittelgemisch Methanol/Wasser) anfallenden, mit Natriumhydrogencarbonatlösung ausgeschüttelten Ätherextrakt chromatographiert man an präp. Kieselgelschichten im Fließmittelsystem Benzol/Essigester (5 : 1). Eine Zone mit R_F -Wert 0.5 liefert nach dem Eluieren mit CH_2Cl_2 farblose Kristalle. Ausb. 20%. Schmp. 81°C .

IR (KBr): 1710 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$), 1580 (NO_2CH_3). — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 3.84$ ppm (s, CH_3), 3.88 (s, CH_3), 6.36 (d, $J = 16.0$ Hz, CH), 6.92 (d, $J = 10.0$ Hz, CH), 7.53 (dd, $J = 16.0$ und 10.0 Hz, CH).

$\text{C}_6\text{H}_9\text{NO}_4$ (159.1) Ber. C 45.28 H 5.70 N 8.80 Gef. C 45.14 H 5.54 N 8.83

[5/76]