

den Oxalsäurerest als homöopolar an das Metallatom gebunden vorzustellen (XX) und können es in diesem Zustande verglichen mit am Sauerstoff durch den Oxalsäurerest substituierten Säure-amiden (XXI).

Von den letzteren konnten wir<sup>9)</sup> aber zeigen, daß sie sehr leicht, und zwar schon bei gewöhnlicher Temperatur, unter Abspaltung von Kohlenoxyd und -dioxid und Rückbildung des Säureamids zerfallen, wobei aller Wahrscheinlichkeit nach das Zwitterion  $\overset{(+)}{\text{CO}}-\overset{(-)}{\text{COO}}$  als Zwischenprodukt auftritt. Wir dürfen uns deshalb nicht wundern, wenn die gleiche Reaktion auch bei belichtetem Uranyloxalat abläuft. Dies um so weniger, als die Abspaltung des Zwitterions hier wie dort durch Hinzutritt eines Wasserstoffions an das andere Ende des Dreiersystems jedenfalls begünstigt, wenn nicht sogar überhaupt erst erzwungen werden muß.

## 7. Mitizo Asano und Tiaki Azumi: Über die Konstitution der Nephromopsinsäure (II. Mitteil. \*)).

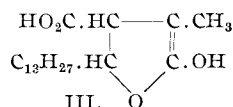
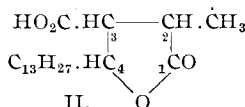
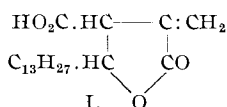
[Aus d. Pharmazeut. Institut d. Medical College Kanazawa, Japan.]

(Eingegangen am 3. Dezember 1938.)

Vor einiger Zeit haben wir \*) gezeigt, daß die Nephromopsinsäure  $\text{C}_{19}\text{H}_{34}\text{O}_4$ , ein Bestandteil der Flechte Nephromopsis Stracheyi f. ectocarpisma Hue, wohl ein Diastereomeres der Dihydro-protolichesterinsäure ist.

Erhitzt man die Nephromopsinsäure mit dem doppelten Äquivalent alkohol. Kalilauge, so daß der Lactonring gespalten wird, und versetzt mit Silbernitratlösung, so gewinnt man ein grauschwarzes Silbersalz. Digeriert man dieses mit Jodmethyl, so erhält man den Methylester der Nephromopsinsäure, der mit dem durch Einwirkung von Diazomethan dargestellten \*) identisch ist.

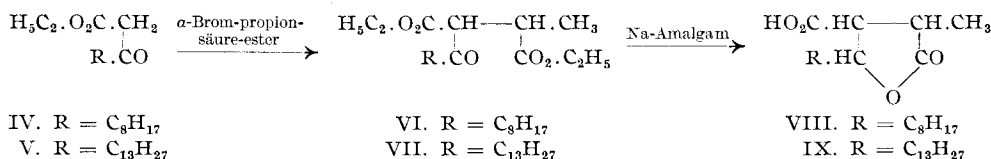
Dagegen bildet sich durch Verseifung des Methylesters mit alkohol. Kalilauge nicht mehr die ursprüngliche Nephromopsinsäure, sondern Dihydro-*o*-l-protolichesterinsäure. Da die Dihydro-protolichesterinsäure (II) durch Hydrierung von Protolichesterinsäure (I) entsteht, so muß angenommen werden, daß das (2)-Kohlenstoffatom der ersteren racemisiert ist. Hieraus folgt, daß der Lacton-Ring der Nephromopsinsäure zwar bei alkalischer Verseifung geöffnet, das (2)-Kohlenstoffatom aber dabei nicht racemisiert wird. Behandelt man jedoch ihren Methylester mit Alkalilauge, so wird das (2)-Kohlenstoffatom zunächst unter Bildung von III enolisiert, so daß beim Ansäuern nicht die Nephromopsinsäure ((2)-Kohlenstoffatom aktiv), sondern die Dihydro-protolichesterinsäure ((2)-Kohlenstoffatom racemisiert) entsteht.



<sup>9)</sup> Mumm, Hesse u. Volquartz, B. 48, 384 [1915]; Chr. Bomskov, Dissertat. Kiel, S. 11 [1930]; W. Stülcken, Dissertat. Kiel, S. 17 [1935].

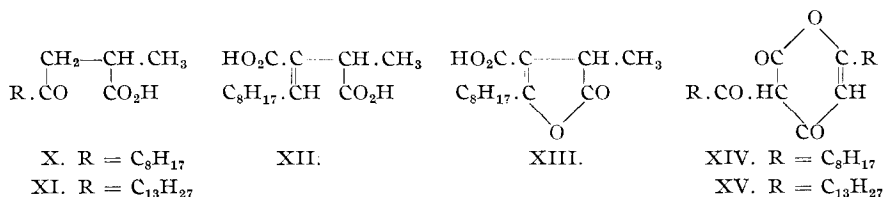
\*) I. Mitteil.: B. 68, 995 [1935].

Zur Synthese der  $\alpha$ -Methyl- $\gamma$ -alkyl-paraconsäure gingen wir nach dem folgenden Schema vor:



Als Vorversuch haben wir aus Pelargonoyl-essigester (IV)  $\alpha$ -Methyl- $\gamma$ -octyl-paraconsäure (VIII) vom Schmp. 112—114° dargestellt. Dann konnten wir auf gleiche Weise die  $\alpha$ -Methyl- $\gamma$ -tridecyl-paraconsäure (IX), das racemische Diastereomere der Dihydroprotolichesterinsäure, vom Myristinoylessigester (V) aus gewinnen. Bei der Reduktion von VI oder VII erhielten wir neben der substituierten Paraconsäure auch die Ketosäure X oder Lichesterylsäure<sup>1)</sup> (XI). Durch Erhitzen des Esters von VIII mit Natriumäthylat entstand die ungesättigte Säure XII; dagegen gelang es nicht, durch Erhitzen des Bromids die ungesättigte Lactonsäure XIII zu fassen.

Bei der Vakuumdestillation der  $\beta$ -Ketonsäure-ester IV oder V fanden wir im Destillationsrückstand ein Dehydracetsäure-Homologes, nämlich 6-Octyl-3-pelargonoyl-pyranon (XIV) oder 6-Tridecyl-3-myristinoyl-pyranon (XV). Beim Erhitzen mit Jodwasserstoffsäure ging das letztere in das Ditridecyl-pyranon über.



### Beschreibung der Versuche.

#### Verseifung des Nephromopsinsäure-methylesters.

2.5 g Nephromopsinsäure wurden mit 40 ccm 5-proz. alkohol. Kalilauge  $1\frac{1}{2}$  Stdn. auf dem Wasserbad erwärmt und dann eine alkohol. Lösung von 6.9 g Silbernitrat zugefügt. Der graue Niederschlag wurde mit Alkohol gewaschen und auf Ton getrocknet. Nach 2-stdg. Erwärmen des Silbersalzes mit 15 g Jodmethyl destillierte man das überschüss. Jodmethyl ab und ätherte den Rückstand aus. Beim Verdampfen des Äthers erhielt man ein bald erstarrendes Öl. Nadeln vom Schmp. 59—60° aus Methanol. Eine Mischprobe mit Nephromopsinsäure-methylester zeigte keine Erniedrigung.

Man verseifte den Ester mit 40 ccm 5-proz. methylalkohol. Kalilauge  $1\frac{1}{2}$  Stdn. auf dem Wasserbad, destillierte das Methanol ab, säuerte mit verd. Salzsäure an und nahm die ausgeschiedenen Krystalle in Äther auf. Nach Abdestillieren des Äthers bekam man Blättchen vom Schmp. 103—105° (aus Eisessig), die in Alkohol leichter löslich waren als Nephromopsinsäure. Eine

<sup>1)</sup> Journ. pharmac. Soc. Japan **51**, 36 [1931].

Mischprobe mit Dihydro-*l*-protolichesterinsäure<sup>2)</sup> (Schmp. 102—103.5°,  $[\alpha]_D^{25}$ : —35.1°) zeigte keine Schmp.-Depression.

0.2248 g Sbst., in Chloroform zu 5 ccm gelöst (1 dm, 9°):  $\alpha_D$ : —1.5°;  $[\alpha]_D^{25}$ : —33.3°.

5.550 mg Sbst.: 14.17 mg CO<sub>2</sub>, 5.2 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>19</sub>H<sub>34</sub>O<sub>4</sub>. Ber. C 69.88, H 10.50. Gef. C 69.63, H 10.48.

Erwärmte man 0.1 g Nephromopsinsäure mit 50 ccm 5-proz. methylalkohol. Kalilauge 6 Stdn. auf dem Wasserbad und säuerte die Lösung an, so entstand auch die ursprüngliche Säure.

#### Pelargonoyl-essigester.

Der Ester wurde einerseits nach Bouveault und Bongert<sup>3)</sup> durch Einwirkung von trockenem Ammoniak auf den Pelargonoyl-acetessigester, andererseits durch Kondensation von Pelargonsäure-ester und Essigester mittels Natriums dargestellt. Farbloses Öl vom Sdp.<sub>16</sub> 149—151°, Sdp.<sub>2</sub> 115°.

6-Octyl-3-pelargonoyl-pyronon: Der Kolben-Rückstand bei der Rektifizierung des Pelargonoylessigesters erstarrte nach längerem Stehenlassen. Farblose Tafeln aus Eisessig vom Schmp. 70—71°. In Alkali ist die Substanz unlöslich; ihre alkohol. Lösung färbt sich mit Eisenchlorid nicht.

5.169 mg Sbst.: 13.64 mg CO<sub>2</sub>, 4.61 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>22</sub>H<sub>36</sub>O<sub>4</sub>. Ber. C 72.47, H 9.96. Gef. C 71.97, H 9.98.

#### $\alpha$ -Methyl- $\alpha'$ -pelargonoyl-bernsteinsäure-äthylester.

Man erhitzte im Rohr 6 g Pelargonoyl-essigester, 5 g  $\alpha$ -Brom-propionsäure-äthylester und 0.6 g Natrium, gelöst in 10 ccm absol. Alkohol, 5 Stdn. auf 120°. Der Inhalt wurde ausgeäthert und im Vak. destilliert. Farbloses Öl vom Sdp.<sub>3</sub> 158—162°. Ausb. etwa 8 g. Die alkohol. Lösung färbt sich mit Eisenchlorid schwach braun.

#### $\alpha$ -Methyl- $\gamma$ -keto-laurinsäure und $\alpha$ -Methyl- $\gamma$ -octyl-paraconsäure.

20 g des oben erhaltenen  $\alpha$ -Methyl- $\alpha'$ -pelargonoyl-bernsteinsäure-esters wurden in 300 ccm Alkohol gelöst, mit 50 ccm Wasser verdünnt und mit 300 g 3-proz. Natriumamalgam innerhalb von 3 Tagen allmählich versetzt, wobei man die alkalische Reaktion von Zeit zu Zeit durch Essigsäure abstumpfte. Dann destillierte man den Alkohol ab, säuerte mit Essigsäure an und ätherte aus. Durch Schütteln mit Sodalösung (A) wurde dem Äther das saure Reduktionsprodukt entzogen. Das in Äther verbliebene neutrale Produkt (5 g) wurde nochmals wie oben reduziert. Beim Ansäuern der Sodalösung (A) wurden etwa 8 g einer Säure erhalten, die beim Verestern mittels Alkohols und Chlorwasserstoffs neben viel neutralem Ester etwa 1 g saure Substanz (B) lieferten. Diese bildete beim Umlösen aus Alkohol feine, farblose Nadeln vom Schmp. 112—114° und erwies sich als identisch mit der  $\alpha$ -Methyl- $\gamma$ -octyl-paraconsäure (s. unten).

Beim Destillieren des vom (B) befreiten Esters wurden 2 Fraktionen erhalten: C. 4 g, Sdp.<sub>2</sub> 130—160° und D. 2 g, Sdp.<sub>2</sub> 164—170°.

<sup>2)</sup> Die Dihydro-*l*-protolichesterinsäure besitzt nach Asahina u. Yanagita (B. 69, 120 [1936]) den Schmp. 106° und die Drehung  $[\alpha]_D^{25}$ : —30.96°. Da unser früheres Präparat nicht rein gewesen war, haben wir *l*-Proto-lichestersäure wieder aus *Cetraria tenuifolia* (Retz.) Höwe (in Nikko gesammelt) extrahiert und erneut hydriert, wobei wir die Angabe von Asahina und Yanagita bestätigen konnten.

<sup>3)</sup> Bull. Soc. chim. France [3] 27, 1088 [1902].

$\alpha$ -Methyl- $\gamma$ -keto-laurinsäure: Beim Verseifen von Frakt. C mit alkohol. Kali entstanden farblose Blättchen vom Schmp. 62—63° (aus Petroläther), leicht löslich in Alkohol, Aceton und Chloroform.

3.955 mg Sbst.: 9.850 mg CO<sub>2</sub>, 3.640 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>13</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub>. Ber. C 68.36, H 10.60. Gef. C 67.92, H 10.30.

Semicarbazon: Farblose Prismen vom Schmp. 125—126.5° (aus Methanol).

3.645 mg Sbst.: 7.820 mg CO<sub>2</sub>, 3.060 mg H<sub>2</sub>O. — 3.575 mg Sbst.: 0.453 ccm N (23.5°, 768 mm).

C<sub>14</sub>H<sub>27</sub>O<sub>3</sub>N<sub>3</sub>. Ber. C 58.90, H 9.54, N 14.73. Gef. C 58.51, H 9.39, N 14.45.

$\alpha$ -Methyl- $\gamma$ -octyl-paraconsäure: Beim Verseifen von Frakt. D mit alkohol. Kalilauge wurden farblose Nadeln vom Schmp. 112—114° (aus verd. Alkohol) erhalten; leicht löslich in Alkohol, Eisessig und Aceton.

5.390 mg Sbst.: 13.00 mg CO<sub>2</sub>, 4.41 mg H<sub>2</sub>O. — 0.0274 g Sbst. verbr. 2.30 ccm 0.05-n. KOH.

C<sub>14</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub>. Ber. C 65.58, H 9.44, Mol.-Gew. 256.2.

Gef. „ 65.78, „ 9.16, „ 238.2.

$\alpha$ -Methyl- $\alpha'$ -nonyliden-bernsteinsäure.

2 g  $\alpha$ -Methyl- $\gamma$ -octyl-paraconsäure-ester (D) wurden mit 0.2 g Natrium, gelöst in 2 g absol. Alkohol, 3 Stdn. im Ölbad auf 90—100° erwärmt. Nach dem Abdestillieren des Alkohols verseifte man mittels 5-proz. Kalilauge und säuerte mit Salzsäure an. Das abgeschiedene Öl erstarrte nach längerem Stehenlassen: Farblose Nadeln vom Schmp. 132—134° aus 60-proz. Alkohol. Sie entfärben Permanganat-Lösung sofort; die Lösung riecht beim Ansäuern mit Salzsäure nach Pelargonsäure.

4.447 mg Sbst.: 10.64 mg CO<sub>2</sub>, 3.73 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>14</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub>. Ber. C 65.58, H 9.44. Gef. C 65.23, H 9.39.

Wurde 0.1 g  $\alpha$ -Methyl- $\alpha'$ -nonyliden-bernsteinsäure in 3 ccm Wasser suspendiert und unter Zusatz von 1 g Brom gut umgerührt, so schied sich ein bräunliches Öl ab. Man fügte noch etwas Brom hinzu und erhitze auf dem Drahtnetz bis zur Entfärbung (10 Min.). Destillierte man das Produkt mit Wasserdampf ab, so gewann man eine Spur farblosen Öls. Der Destillationsrückstand wurde ausgeäthert. Nach Verdampfen des Äthers blieb ein zähes Öl, das aus Eisessig farblose Krystalle vom Schmp. 115—120° bildete, die wegen der geringen Menge nicht weiter untersucht werden konnten<sup>4)</sup>.

Myristinoyl-essigester.

Der Ester wurde wie Pelargonoyl-essigester nach Bouveault und Bongert durch Einwirkung von trockenem Ammoniak auf Myristinoyl-acetessigester in absol. Äther sowie durch Kondensation von Myristinsäure-ester und Essigester mittels Natriums dargestellt. Beim Rektifizieren wurde die Fraktion, Sdp.<sub>3</sub> 165—170°, gesammelt; im Kolben blieb eine beträchtliche Menge zurück. Die alkoholische Lösung des Destillats färbt sich mit Eisenchlorid dunkelrot.

6-Tridecyl-3-myristinoyl-pyronon: Der beim Kühlen mit Eis erstarrte Kolbenrückstand bildete nach wiederholtem Umkrystallisieren aus Eisessig farblose Schuppen vom Schmp. 85.5—87°. Sie sind in Alkalien unlöslich, in Alkohol schwer löslich. Die alkohol. Lösung färbt sich mit Eisenchlorid nicht.

4.338 mg Sbst.: 12.12 mg CO<sub>2</sub>, 4.26 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>32</sub>H<sub>56</sub>O<sub>4</sub>. Ber. C 76.12, H 11.19. Gef. C 76.20, H 10.99.

Ditridecyl-pyron: 1 g 6-Tridecyl-3-myristinoyl-pyronon wurde im Rohr mit 10 g Jodwasserstoffsäure (*d* 1.7) 5 Stdn. auf 160—170° er-

<sup>4)</sup> vergl. A. 256, 102, 108 [1890].

hitzt. Beim Öffnen des Rohrs bemerkte man einen Überdruck von Kohlen-  
säure. Der Inhalt wurde ausgeäthert, mit Soda-Lösung gewaschen, mit  
Natriumthiosulfat-Lösung jodfrei gemacht, mit Wasser gewaschen und ge-  
trocknet. Der Äther-Rückstand bildet farblose Nadeln vom Schmp. 65—66°  
(aus Äther).

3.580 mg Sbst.: 10.575 mg CO<sub>2</sub>, 3.830 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>31</sub>H<sub>56</sub>O<sub>2</sub>. Ber. C 80.79, H 12.26. Gef. C 80.56, H 11.97.

*α*-Methyl-*α'*-myristinoyl-bernsteinsäure-äthylester.

7 g Myristinoyl-essigester wurden mit Natriumäthylat (0.5 g  
Natrium in 70 ccm absol. Alkohol) und 4.3 g *α*-Brom-propionsäure-äthyl-  
ester im Rohr 4 Stdn. auf 120—130° erhitzt. Der Inhalt wurde mit Salzsäure  
angesäuert und ausgeäthert. Der Äther-Rückstand bildet ein schwach bräun-  
liches Öl. Ausb. etwa 34 g aus 28 g Myristinoyl-essigester. Die alkohol.  
Lösung färbt sich mit Eisenchlorid schwach braun.

Lichesterylsäure und *α*-Methyl-*γ*-tridecyl-paraconsäure.

34 g rohe *α*-Methyl-*α'*-myristinoyl-bernsteinsäure wurden in  
300 ccm Alkohol gelöst, mit Eis gekühlt und unter Einleitung von Kohlen-  
dioxid und stetem Umschütteln mit 780 g 3-proz. Natriumamalgam inner-  
halb von 4 Tgn. portionsweise versetzt. Man säuerte mit Essigsäure an,  
destillierte den Alkohol ab und ätherte aus. Die ätherische Lösung wurde  
mit Soda-Lösung ausgezogen. Der Auszug lieferte beim Ansäuern etwas  
Myristinsäure (Schmp. 52—53°).

Beim Verdampfen des Äthers verblieben etwa 27 g neutrales Produkt.  
Da 1 g davon beim Verseifen mit alkohol. Kali wiederum Myristinsäure  
lieferte, wurde, um die Reduktion zu Ende zu führen, der Rest (26 g) des  
neutralen Produktes in 200 ccm Alkohol gelöst und bei Raumtemperatur  
mit 600 g 3-proz. Natriumamalgam innerhalb von 2 Tgn. in kleinen Portionen  
versetzt, wobei die Reaktion der Flüssigkeit durch zeitweiligen Zusatz von  
Essigsäure möglichst neutral gehalten wurde. Man destillierte den Alkohol  
ab und ätherte aus. Das saure Reduktionsprodukt (A) wurde der ätherischen  
Lösung mittels Soda-Lösung entzogen. Die im Äther verbliebene neutrale  
Substanz bildet ein gelbliches Öl (B). Ausb. etwa 5 g.

Beim Ansäuern der Soda-Lösung (A) schieden sich Krystalle (11 g) aus,  
die aus Eisessig farblose Blättchen vom Schmp. 52—53° bildeten und mit  
Myristinsäure identifiziert wurden. Beim Verdünnen der Mutterlauge mit  
Wasser fiel eine zweite Substanz aus, die nach Waschen mit Petroläther (Ent-  
fernung der Myristinsäure) aus Eisessig umgelöst wurde. Sie bildete farblose  
Blättchen vom Schmp. 80—83° und erwies sich durch Misch-Schmp.-Bestim-  
mung als identisch mit Lichesterylsäure.

*α*-Methyl-*γ*-tridecyl-paraconsäure: Das neutrale Reduktionspro-  
dukt (B) wurde mit alkohol. Kalilauge verseift und nach Ansäuern  
ausgeäthert. Der beim Verdampfen des Äthers verbliebene Rückstand wurde  
mit Petroläther gewaschen und aus Eisessig wiederholt umgelöst. Farblose  
Nadeln vom Schmp. 134—136°. Ausb. 0.1 g.

3.650 mg Sbst.: 9.30 mg CO<sub>2</sub>, 3.41 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>19</sub>H<sub>34</sub>O<sub>4</sub>. Ber. C 69.88, H 10.50. Gef. C 69.49, H 10.46.

Der Nippon-Gakuzyutu-Sinkokai (Japan. Gesellschaft zur Förde-  
rung der wissenschaftlichen Forschung) danken wir ganz ergebenst für die  
finanzielle Unterstützung dieser Arbeit.