

2253. H.-D. Stachel

Über γ -Alkyliden-tetronsäuren, I¹⁾

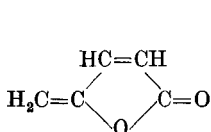
Aus dem Pharmazeutisch-chemischen Institut der Universität Marburg/Lahn

(Eingegangen am 18. Februar 1963)

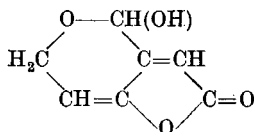
γ -Alkyliden-tetronsäure-derivate kommen als Inhaltsstoffe einiger Flechtenarten vor. Ein Beispiel ist die sog. Vulpinsäure (II)^{2) 3)}, die in der Usneacee *Evernia vulpina* (*Achatius*) u. a. Flechten gefunden wird. Nahe Verwandte davon sind das Calycin⁴⁾ und die Pinastrinsäure⁵⁾ aus einigen *Cetraria*- und *Lepraria*-Arten.

II besitzt noch in hoher Verdünnung bedeutende antibakterielle Wirkungen, z. B. gegen *Mycobact. tuberculosis*⁶⁾. Für eine therapeutische Anwendung kommt jedoch die Vulpinsäure wegen ihrer Giftigkeit auch für den Menschen nicht in Betracht. Die Giftwirkungen betreffen vornehmlich Atmung und Herztätigkeit, sie ähneln denen des Aconitins⁷⁾.

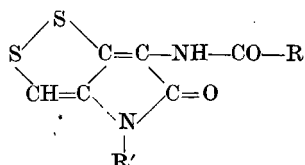
Die starke physiologische Wirksamkeit ist offenbar nicht an die spezielle Struktur der Vulpinsäure gebunden, vielmehr sind auch eine Reihe anderer ungesättigter Lactone und Lactame ähnlich stark wirksam⁸⁾, so das Protoanemonin, das antibiotische Prinzip aus *Anemone pulsatilla* und anderen *Anemone*-Arten⁹⁾ sowie die neueren Antibiotika Patulin¹⁰⁾



Protoanemonin



Patulin (Clavacin)



Thiolutin: R u. R' = CH₃
Aureothricin: R' = CH₃, R = C₂H₅
Holomycin: R = CH₃, R' = H

¹⁾ Zugleich XI. Mitt. „Über Ketten-Derivate“; X. Mitt.: H.-D. Stachel, Arch. Pharmaz. 296, 337 (1963).

²⁾ A. Spiegel, Liebigs Ann. Chem. 219, 1 (1883).

³⁾ P. Karrer, K. A. Gerckens und W. Heuß, Helv. chim. Acta 9, 446 (1926).

⁴⁾ M. Asano und Y. Kameda, Ber. dtsch. chem. Ges. 68, 1568 (1935); B. Åkermark, Acta chem. Scand. 15, 1695 (1961).

⁵⁾ G. Koller und Mitarb., Monatsh. Chem. 62, 160 (1933) und 63, 213 (1933); M. Asano und Y. Kameda, Ber. dtsch. chem. Ges. 67, 1522 (1934).

⁶⁾ A. Stoll und Mitarb., Experientia [Basel] 3, 111, 115 (1947).

⁷⁾ J. W. Supniewski, Ber. ges. Physiol. exp. Pharmacol. 117, 318 (1940).

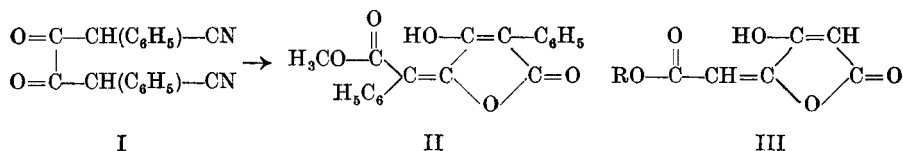
⁸⁾ L. J. Haynes, Quart. Reviews 2, 46 (1948).

⁹⁾ B. C. Seegal und M. Holden, Science [New York] 101, 413 (1945); Y. Asahina und A. Fujita, ref. C. 1922, III, 712; F. B. Kipping, J. chem. Soc. [London] 1935, 1145; Synthesen: E. Shaw, J. Amer. chem. Soc. 68, 2510 (1946); C. Grundmann und E. Kober, ebenda 77, 2332 (1955); K. E. Schulte und K. Baranowsky, Pharmaz. Zentralhalle Deutschland 98, 403 (1959).

¹⁰⁾ R. B. Woodward und G. Singh, J. Amer. chem. Soc. 71, 758 (1949) und 72, 1428 (1950); H. J. Dauben jr. und F. L. Weisenborn, ebenda 71, 3853 (1949).

aus *Aspergillus clavatus*, *Penicillium patulum* u. a., Thiolutin und Aureothricin aus Streptomyces- und Holomycin aus Actinomycetes-Arten¹¹⁾.

Vulpinsäure (II) ist leicht synthetisch herstellbar; sie entsteht aus dem Dinitril der Diphenyldiketoadipinsäure I ^{3) 12)}:



Nachdem nun, wie kürzlich berichtet¹³⁾, die leichte Zugänglichkeit von 3,4-Diketoadipinsäure-Derivaten aus der Verbindung IV aufgefunden wurde, erschien der Versuch reizvoll, Analoge der stark wirkenden Vulpinsäure (II) herzustellen. Zunächst interessierte dabei die Synthese des unsubstituierten Grundkörpers III.

Die Synthese derartiger Lactone gelingt auf drei Wegen, die von dem Bis-dioxenon IV ausgehen. Am vorteilhaftesten ist der Weg über die Carbonsäure VI, die man in einem Reaktionsschritt erhält, nämlich durch Einwirkung von kalter 99 bis 100proz. Schwefelsäure auf IV. Die Umsetzung ist so zu verstehen, daß hierbei aus IV zwei Molekeln Aceton herausgespalten werden und gleichzeitig eine Molekel Wasser aufgenommen wird. Man muß annehmen, daß dabei als instabiles Zwischenprodukt V auftritt, das sich intramolekular zu VI stabilisiert.

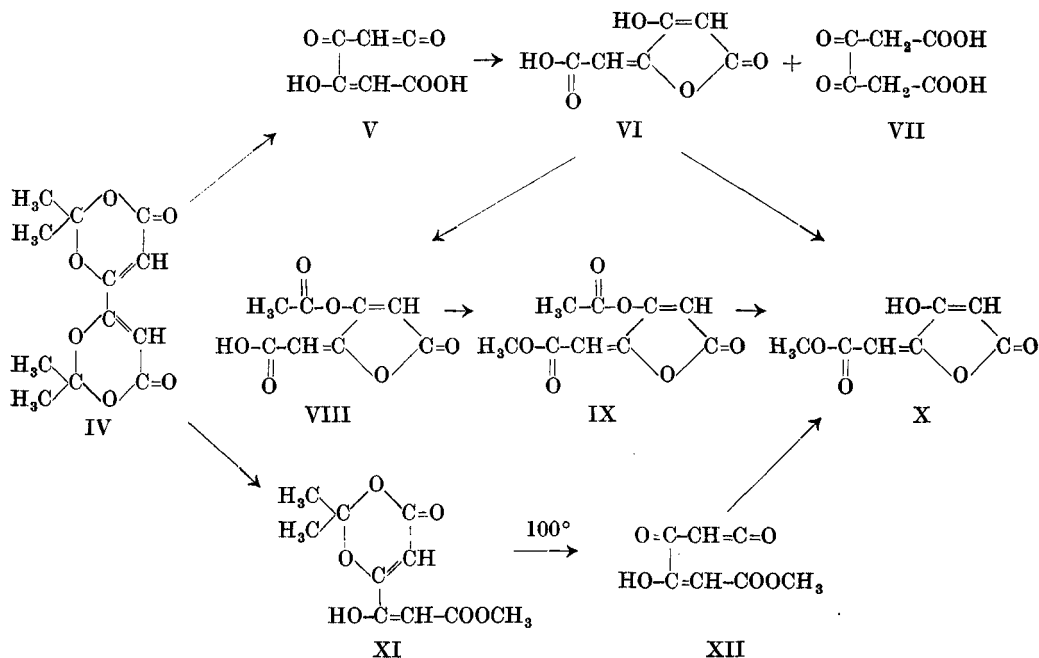
Im Unterschied dazu entsteht bei der Behandlung von IV mit handelsüblicher konz. Schwefelsäure 3,4-Diketoadipinsäure (VII). Zur Unterscheidung oder auch zur Trennung der beiden möglichen Reaktionsprodukte kann man ihre unterschiedliche Alkalistabilität ausnützen. Während die Diketoadipinsäure VII aus alkalischer Lösung nicht mehr wiedergewonnen werden kann, wird die Lacton-carbonsäure VI aus ihren Salzen durch Säuren unverändert in Freiheit gesetzt.

Die Lacton-carbonsäure VI läßt sich mit Methanol-Chlorwasserstoff zu X verestern. Dabei muß die Reaktionszeit möglichst kurz gehalten werden, um die unter gleichen Bedingungen verlaufende alkoholytische Lactonspaltung zum Dimethylester von VII hinten zu halten. Man vermeidet diese Schwierigkeit durch den Umweg über die acetylierte Säure VIII und den acetylierten Ester IX, der auch alkalisch zu X gespalten werden kann.

¹¹⁾ Thiolutin und Aureothricin: W. D. Celmer und I. A. Solomons, J. Amer. chem. Soc. 77, 2861 (1955); Holomycin: L. Ettlinger, E. Gäumann, R. Hüter, W. Keller-Schierlein, F. Kradolfer, L. Neipp, V. Prelog und H. Zähne, Helv. chim. Acta 42, 563 (1959); D. S. Bhate und Mitarb., Experientia [Basel] 16, 504 (1960); Synthesen: U. Schmidt und F. Geiger, Angew. Chem. 74, 328 (1962).

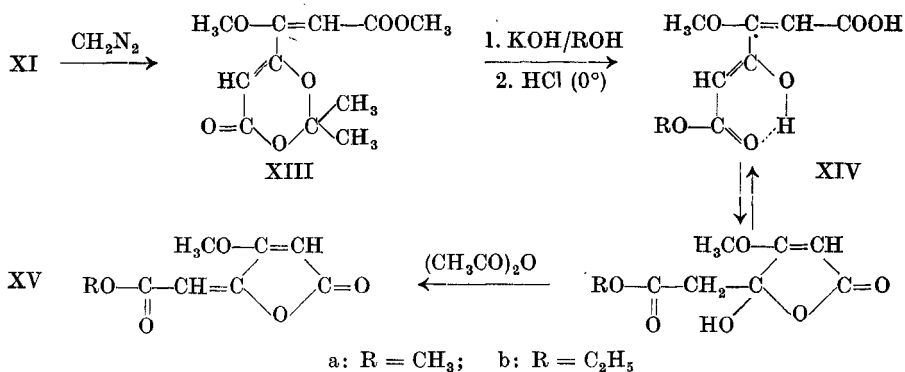
¹²⁾ J. Volhard, Liebigs Ann. Chem. 232, 1 (1894).

¹³⁾ H.-D. Stachel, Arch. Pharmaz. 295, 735 (1962).



Eine weitere Möglichkeit zur Synthese von X verläuft ebenfalls über ein intermediäres Keten-Derivat. Aus IV läßt sich mittels Natriummethylat, wie schon beschrieben¹³⁾, der β -Ketoester XI herstellen. Bei dessen Pyrolyse in geeigneten Lösungsmitteln kommt es zur thermischen Aceton-Abspaltung. Es dürfte dabei das nicht faßbare Keten XII entstehen, das sich zu X stabilisiert. Allerdings ist es schwierig, auf diese Weise ein von der Ausgangsverbindung XI völlig freies Produkt zu erhalten.

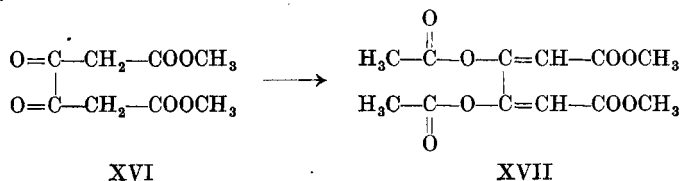
Schließlich führt auch die vierstufige Reaktionsfolge, die in den folgenden Formeln dargestellt ist, zu einem Derivat von X:



Zunächst überführt man die schon erwähnte Verbindung XI mittels Diazomethan in den kristallinen Enoläther XIII. Bei der Einwirkung von methanolischer Kalilauge auf XIII wird die Estergruppe zum Kaliumsalz verseift und gleichzeitig der Dioxenon-Ring zum Kaliumenolat eines β -Ketoesters aufgespalten. Es entsteht also zunächst das Dikalium-Salz der Estersäure XIV (a), aus dem die freie Säure beim vorsichtigen Ansäuern in einer Gesamtausbeute bis zu 20% erhalten werden kann.

XIV ist zugleich eine γ -Ketosäure, die ein Lactol bilden könnte, und ein β -Ketoester, der ein Chelat bilden kann. In Lösung überwiegen, wie das UV-Spektrum zeigt, die β -Ketoester-Eigenschaften. Man beobachtet nämlich ein scharfes Maximum bei $283\text{ m}\mu$, für das man nur die Chelatform verantwortlich machen kann; das Lactol müßte wesentlich kurzwelliger, etwa wie die β -Methoxycrotonsäure ($234\text{ m}\mu$)¹⁴, absorbieren. Trotzdem ist es möglich, über die Lactolform hinweg mittels Acetanhydrid-Schwefelsäure Wasser abzuspalten. Es entsteht dabei XVa, das auch aus VI oder X mit Diazomethan als sublimierbare Substanz erhalten werden kann.

Diese Reaktion legte nahe, die Cyclisierungstendenz des 3,4-Diketoadipinsäure-dimethylesters (XVI) unter ähnlichen Bedingungen zu prüfen. Mit Acetanhydrid-Schwefelsäure in der Kälte wurde jedoch nicht X, sondern der Diacetoxy-muconsäure-dimethylester XVII erhalten. Die Struktur der erstaunlich hochschmelzenden Verbindung ergibt sich aus der fehlenden Eisen(III)-chlorid-Reaktion, ihrer Spaltbarkeit zu XVI durch Alkoholat sowie UV- und IR-Spektren. Man findet eine Vinylester-Bande bei $5,65\text{ }\mu = 1770\text{ cm}^{-1}$ neben der Esterbande bei $5,80\text{ }\mu = 1725\text{ cm}^{-1}$. Das scharfe UV-Maximum liegt bei $265\text{--}266\text{ m}\mu$ (Äthanol) und damit ähnlich wie bei der Muconsäure ($265\text{ m}\mu$ in Äthanol)¹⁵. XVII läßt sich auch aus XVI und Keten herstellen. Es gelang bisher nicht, Diensynthesen mit XVII durchzuführen.



Die IR-Spektren der beschriebenen γ -Alkyliden-tetronsäuren weisen Banden um $5,60\text{ }\mu = 1785\text{ cm}^{-1}$ (Vinyl-lacton) und $5,80$ bzw. $5,90\text{ }\mu = 1725$ bzw. 1695 cm^{-1} (Ester- bzw. Säure-Carbonyl) auf; die Acetyl-Verbindungen VIII und IX zeigen außerdem die Vinylester-Bande bei $5,65\text{ }\mu = 1770\text{ cm}^{-1}$. Eine identische Vinyl-lacton-Absorption wurde bereits beim Protoanemonin und Homoprotoanemonin¹⁶ sowie beim Perchlorprotoanemonin¹⁷ festgestellt.

¹⁴) K. Bowden, E. A. Braude und E. R. H. Jones, J. chem. Soc. (London) 1946, 948.

¹⁵) A. Smakula, Angew. Chem. 47, 657 (1934).

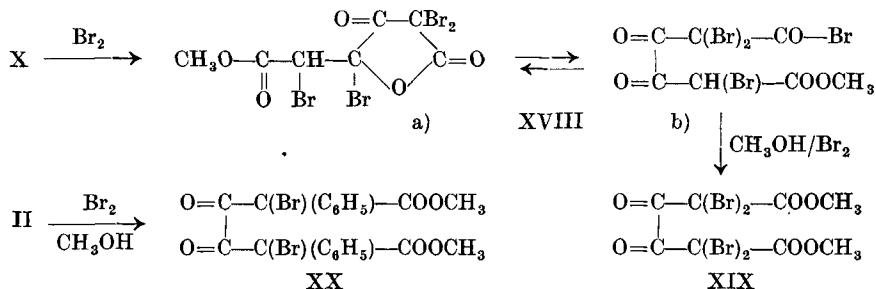
¹⁶) W. Brügel, K. Dury, G. Stengel und H. Suter, Angew. Chem. 68, 440 (1956).

¹⁷) A. Roedig und G. Märkl, Liebigs Ann. Chem. 636, 1 (1960).

Die Ähnlichkeit mit Protoanemonin äußert sich auch im UV-Spektrum; X absorbiert bei 265 $m\mu$ und XV a bei 266 $m\mu$ (Äthanol); für Protoanemonin¹⁸⁾ sowie für 2-Methyl-protoanemonin¹⁹⁾ wurden 260 bzw. 262 $m\mu$ (Wasser) angegeben.

X löst sich schon in Hydrogencarbonat-Lösungen unter Salzbildung auf. Diese den Carbonsäuren vergleichbare Acidität läßt auf eine weitgehende Enolisierung schließen. Versucht man, den Enolgehalt wie üblich mittels der Rücktitrationmethode von K. H. Meyer²⁰⁾ in Methanol zu bestimmen, so findet man auch bei raschestem Arbeiten Werte um 175%. Dies bedeutet, daß X innerhalb weniger Sekunden mehr als ein Äquivalent Brom in jodometrisch erfaßbarer Form aufnimmt. Man kann den Verbrauch so deuten, daß die weitgehend enolisierte Verbindung X momentan bromiert wird, dann das entstandene α -Brom-Derivat sehr rasch erneut enolisiert und seinerseits weiterbromiert wird. Es könnte sich aber auch um eine neben der Enol-Bromierung verlaufende Addition von Brom an die exocyclische*) Doppelbindung handeln.

Um Aufschluß hierüber zu erhalten, wurde X mit überschüssigem Brom in Methanol vollständig bromiert. In diesem Fall isoliert man Tetrabrom-3,4-diketo-adipinsäuredimethylester (XIX), der auch bei der Bromierung des Diketo-adipinsäure-esters XVI erhalten wird. Der Reaktionsverlauf läßt sich also in folgender Weise darstellen:



Durch Bromaddition an die exocyclische Doppelbindung entsteht ein „Pseudobromid“, z. B. XVIII a, das wie ein γ -Ketosäure-bromid, z. B. XVIII b, mit Methanol unter Esterbildung zu reagieren vermag. Derartige Umsetzungen sind von anderen „Pseudohalogeniden“ her bekannt²¹⁾. Auf diese Weise entsteht ein teilweise bromierter Diketo-adipinsäure-dimethylester, der zu XIX weiterbromiert wird.

*) Die Doppelbindung wird hier entsprechend dem angloamerikanischen Gebrauch als „exocyclisch“ bezeichnet; im deutschen Schrifttum ist die Bezeichnung „semicyclisch“ gebräuchlich.

¹⁸⁾ E. Shaw, J. Amer. chem. Soc. 68, 2510 (1946).

¹⁹⁾ E. Buchta und G. Satzinger, Chem. Ber. 92, 471 (1959).

²⁰⁾ K. H. Meyer und P. Kappelmeier, Ber. dtsch. chem. Ges. 44, 2720 (1911).

²¹⁾ D. P. Langlois und H. Wolff, J. Amer. chem. Soc. 70, 2624 (1948); H.-D. Stachel, Arch. Pharmaz. 294, 775 (1961).

Völlig analog läßt sich auch der Lacton-Ring der Vulpinsäure (II) bromierend aufspalten; man isoliert XX. In der Literatur finden sich Angaben russischer Autoren über bromierende Spaltungen von γ,δ -ungesättigten δ -Lactonen²²).

In diesem Zusammenhang interessierte es, die Stabilität des Lactonrings gegenüber Alkoholen in Gegenwart von starken Säuren zu untersuchen. Es zeigt sich, daß VI durch 4stdg. Erhitzen mit 10proz. methanolischer Chlorwasserstoff-Lösung zunächst verestert und in der Folge vollständig zu 3,4-Diketo adipinsäure-dimethylester XVI aufgespalten wird. Man kann diese Umsetzung durch Identifizierung von XVI als Chinoxalin¹³) sowie durch die UV- und IR-Spektren nachweisen. Man findet das UV-Maximum jetzt bei 291—292 m μ (Äthanol) und im IR-Spektrum fehlt jede Absorption unterhalb von 6 μ . Im UV-Spektrum lassen sich bereits nach 1stdg. Stehen von VI mit 10proz. oder nach 3stdg. Stehen mit 1proz. methanolischer Chlorwasserstoff-Lösung bei Raumtemperatur Veränderungen des Maximums zum langwelligeren Maximum des Diketo adipinesters hin erkennen. Die alkoholysische Aufspaltung des Lactonrings in der Verbindung VI erfolgt also in Gegenwart starker Säuren recht rasch. Dagegen scheint die Beständigkeit des Ringsystems in verdünnt alkalischer Lösung erheblich größer zu sein.

Vulpinsäure (II) und ihr Methyläther erwiesen sich dagegen bei mehrstündigem Erhitzen unter denselben Bedingungen als beständig. Es ist zu vermuten, daß räumliche Gründe für die Unterschiede zwischen II und VI verantwortlich sind. Außer dem Einfluß der Phenylgruppe in der Seitenkette von II ist dabei eine unterschiedliche Stellung der Carboxylgruppen in II und VI in Betracht zu ziehen. Da II leicht ein Bis-lacton bildet, dürfte hier die Carboxylgruppe cis-ständig sein. Dagegen ist bisher bei keinem der beschriebenen Derivate von III die Bildung eines entsprechenden Bis-lactons beobachtet worden. Es liegt daher nahe, in diesem Fall eine trans-orientierte Carboxylgruppe anzunehmen.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft bin ich für die finanzielle Förderung der vorliegenden Arbeit sehr zu Dank verpflichtet.

Beschreibung der Versuche*)

β -Hydroxy- γ -carboxymethylen-butenolid (VI)

Man löst 10,0 g Bis-[2,2-dimethyl-1,3-dioxenon-(4)-yl-(6)] (IV)²³) in 40—50 ml 100proz. Schwefelsäure durch etwa 1stdg. Rühren bei Raumtemperatur. Die gelbbraune Lösung versetzt man unter Eiskühlung und ständigem Rühren mit mindestens dem doppelten Vol. abs. Äther und erhält ein schwach gelbliches Pulver, das auf einer Glasfritte (G 4) abgesaugt und mit Äther säurefrei gewaschen wird.

Zur Reinigung löst man das Rohprodukt bei Raumtemperatur in wenig 2 n NaOH und fällt unter Eiskühlung alsbald mit verd. Salzsäure. Das Pulver bleibt bis 300° ungeschmolzen, es ist schwer löslich in Dioxan und Eisessig, leicht in Dimethylformamid. Rote Eisen-

*) Unter Mitarbeit von K. Harigel.

²²) R. J. Levina, N. P. Schuscherina und M. J. Lurje, Ber. Akad. Wiss. UdSSR 113, 820 (1957), cf. C. A. 51, 14707 (1957); dieselben mit I. S. Trubnikov, J. allg. Chem. 28, 1351 (1958); ref. C. A. 52, 20138 (1958).

²³) H.-D. Stachel, Angew. Chem. 69, 507 (1957).

(III)-chlorid-Reaktion (in Methanol). Ausbeute schwankend 3,3—4,4 g (53—70% d. Th.). $\lambda_{\max}$ 264—265 m μ (Äthanol).

$C_8H_4O_5$ (156,1)	Ber.: C 46,20	H 2,58
	Gef.: C 45,86	H 2,70

3,4-Diketoadipinsäure (VII)²⁴⁾

VII entsteht beim Lösen von IV (5,0 g) in konz. Schwefelsäure und Fällen mit Äther, wie bei der Herstellung von VI beschrieben. Das nicht rekristallisierbare Produkt (2,7 g) zersetzt sich bei 185°. Es ist gut löslich in Dimethylformamid und gibt in Methanol rote Eisen(III)-chlorid-Reaktion.

$C_8H_6O_6$ (174,1)	Ber.: C 41,39	H 3,47
	Gef.: C 40,77	H 3,45

β -Acetoxy- γ -carboxymethylen-butenolid (VIII)

2,0 g der Tetrone-säure VI werden in 10 ml Acetanhydrid unter Zusatz von 5 Tropfen Schwefelsäure und gelindem Erwärmen gelöst. Nach mehrstdg. Stehen wird durch reichlichen Zusatz von Äther die Hauptmenge des Produktes gefällt; beim Eindampfen der Lösung erhält man nahezu quantitative Ausbeuten. Rekristallisation aus Methanol. Farbloses Pulver, das sich bei 175° zersetzt.

$C_8H_6O_6$ (198,1)	Ber.: C 48,51	H 3,05
	Gef.: C 48,26	H 3,09

β -Acetoxy- γ -carbomethoxymethylen-butenolid (IX)

Aus vorstehender Verbindung (VIII) durch Eintragen in eisgekühlte, überschüssige ätherische Diazomethan-Lösung. Man dampft ab und reinigt das in nahezu quantitativer Ausbeute erhaltene Produkt durch Vak.-Sublimation bei 120° (Badtemperatur). Schmp. 128°.

$C_9H_8O_6$ (212,2)	Ber.: C 50,95	H 3,81
	Gef.: C 50,79	H 3,85

β -Hydroxy- γ -carbomethoxymethylen-butenolid (X)

a) Aus IX: 1,0 g der Acetoxy-Verbindung IX werden in 8 ml 10proz. methanol. Chlorwasserstoff-Lösung durch gelindes Erwärmen in Lösung gebracht; nach sofortigem Abkühlen auf Raumtemperatur läßt man kurze Zeit stehen und dampft bei Raumtemperatur das Lösungsmittel ab. Ausbeute nahezu quantitativ.

Die Entacetylierung von IX zu X kann auch durch Alkoholyse mit Methanol-Pyridin und Abdampfen der Solventien vorgenommen werden.

b) aus VI: 0,5 g der Carbonsäure VI werden in 10proz. methanolischer Chlorwasserstoff-Lösung durch Erwärmen gelöst; anschließend wird bei Raumtemperatur das Lösungsmittel abgedampft. Aus dem festen Rückstand (0,35 g) erhält man durch Rekristallisation 0,1 g X.

c) Aus XI: Man erhitzt 5,0 g 2,2-Dimethyl-6-(carbomethoxyacetyl)-1,3-dioxenon-(4) (XI)²⁵⁾ in 10 ml Dioxan 1 Std. unter Rückfluß. Bereits in der Hitze beginnt sich ein bräunlicher Niederschlag abzuschcheiden. Nach dem Erkalten saugt man ab (2,4 g), entfernt durch Vak.-Sublimation (20 Min. bei 130—140° Badtemperatur) Reste der Ausgangsverbindung und kristallisiert um.

Rekristallisation aus Dioxan. Farblose Kristalle, die bei 187—189° unter Zers. schmelzen und rote Eisen(III)-chlorid-Reaktion geben. $\lambda_{\max}$ 265 m μ (Äthanol).

$C_7H_6O_5$ (170,1)	Ber.: C 49,41	H 3,55
	Gef.: C 49,68	H 3,74

²⁴⁾ R. Fittig, C. Daimler und H. Keller, Liebigs Ann. Chem. 249, 182 (1888).

β -Methoxy- β -[2,2-dimethyl-1,3-dioxenon-(4)-yl-(6)]-acrylsäure-methylester (XIII)

XIII entsteht aus 2,2-Dimethyl-6-(carbomethoxy-acetyl)-1,3-dioxenon-(4) (XI)¹³ und überschüssiger ätherisch-methanolischer Diazomethan-Lösung. Der Verdampfungsrückstand wird auf Ton abgepreßt (3,1 g aus 3,8 g XI) und aus Äther rekristallisiert. Farblose Nadeln vom Schmp. 62°.

$C_{11}H_{14}O_6$ (242,2)	Ber.: C 54,54	H 5,83
	Gef.: C 54,57	H 5,92

β -Methoxy- β -(carbomethoxy-acetyl)-acrylsäure (XIVa)

Man fügt 2,5 g der vorstehend beschriebenen Verbindung XIII zur heißen Lösung von 2,5 g Kaliumhydroxid in 25 ml Methanol und kocht die bräunliche Lösung 1 Std. unter Rückfluß. Anschließend entfernt man bei Raumtemperatur das Lösungsmittel i. Vak. und preßt den teilkristallinen Rückstand auf Ton ab (3,5 g). Das Dikalium-Salz löst man in wenig Wasser, überschichtet mit Äther und säuert unter guter Eiskühlung vorsichtig an (Farbaufhellung). Man extrahiert mehrmals mit Äther, trocknet die vereinigten Auszüge mit Natriumsulfat und erhält nach dem Abdampfen des Lösungsmittels einen teilweise kristallisierenden Rückstand. Man preßt auf Ton ab und kristallisiert aus Tetrachlorkohlenstoff um. Ausbeute 0,5 g grobe, farblose Nadeln vom Schmp. 99–100°.

$C_8H_{10}O_6$ (202,2)	Ber.: C 47,52	H 4,99
	Gef.: C 47,45	H 4,83

β -Methoxy- β -(carboäthoxy-acetyl)-acrylsäure (XIVb)

XIVb erhält man analog XIVa aus XIII (3,0 g) und Kaliumhydroxid in Äthanol (3,0 g in 40 ml). Farblose Kristalle (1,2 g), die aus Tetrachlorkohlenstoff rekristallisiert werden können. Schmp. 88°. $\lambda_{\max}$ 283 m μ (Äthanol).

$C_9H_{12}O_6$ (216,2)	Ber.: C 50,00	H 5,59
	Gef.: C 49,83	H 5,50

β -Methoxy- γ -carbomethoxymethylen-butenolid (XVa)

a) Aus VI oder X durch Eintragen in überschüssige ätherische Diazomethan-Lösung. Man dampft ab und reinigt den kristallinen Rückstand durch Vak.-Sublimation bei 140° (Badtemperatur).

b) Aus XIVa: Man löst 0,25 g β -Methoxy- β -(carbomethoxyacetyl)-acrylsäure (XIVa) durch gelindes Erwärmen in etwas Acetanhydrid in Gegenwart eines Tropfens konz. Schwefelsäure. Nach Stehenlassen über Nacht im Eisschrank erhält man 0,1 g farblose Kristalle. Schmp. 134–136°. $\lambda_{\max}$ 266 m μ (Äthanol).

$C_8H_8O_5$ (184,1)	Ber.: C 52,17	H 4,38
	Gef.: C 52,28	H 4,39

β -Methoxy- γ -carboäthoxymethylen-butenolid (XVb)

Man läßt 0,2 g β -Methoxy- β -(carboäthoxy-acetyl)-acrylsäure (XIVb) in Acetanhydrid in Gegenwart eines Tropfens Schwefelsäure 1 Std. lang stehen, kühlt dann mit Kältemischung und wäscht die ausgeschiedenen Kristalle mit Tetrachlorkohlenstoff. Farblose Kristalle vom Schmp. 120–121°. $\lambda_{\max}$ 266 m μ (Äthanol).

$C_9H_{10}O_5$ (198,2)	Ber.: C 54,54	H 5,09
	Gef.: C 54,48	H 5,08

3,4-Diketo adipinsäure-dimethylester (XVI)¹³)

XVI entsteht bei 4stdg. Erhitzen unter Rückfluß von VI mit 10proz. methanolischer Chlorwasserstofflösung und Abdampfen des Lösungsmittels bei Raumtemperatur. Nach Rekristallisation aus Tetrahydrofuran Schmp. 115–120° (Zers.). Identifizierung als Chinoxalin¹³) durch Mischschmp.. $\lambda_{\max}$ 291–292 m μ (Äthanol).

3,4-Diacetoxy-muconsäure-dimethylester (XVII)

Man löst 1,0 g 3,4-Diketo adipinsäure-dimethylester (XVI) in einigen ml heißem Acetanhydrid, dem einige Tropfen konz. Schwefelsäure zugefügt wurden. Beim Erkalten kristallisieren farblose Nadeln aus, die nach dem Waschen mit Äther analysenrein sind. Ausbeute: 0,8 g. Schwerlöslich in Methanol und Äther. Schmp. 180° (unter Sublimation). $\lambda_{\max}$ 265 bis 266 m μ (Äthanol).

$C_{12}H_{14}O_8$ (286,2)	Ber.: C 50,35	H 4,93
	Gef.: C 50,38	H 4,86

Tetrabrom-3,4-diketo adipinsäure-dimethylester (XIX)

a) Man versetzt eine Lösung von 0,34 g (2 mMol) β -Hydroxy- γ -carbomethoxymethylenbutenolid (X) in Methanol mit 0,96 g (6 mMol) Brom. Nach 15 Min. wird durch Zusatz einiger Tropfen Wasser der Bromester gefällt.

b) Man setzt 3,4-Diketo adipinsäure-dimethylester (XVI) in methanolischer Suspension mit der berechneten Menge Brom um und fällt nach 2 Std. mit Wasser.

Rekristallisation aus Cyclohexan mit einigen Tropfen Isopropanol. Gelbe Kristalle vom Schmp. 139°.

$C_8H_6Br_4O_6$ (517,8)	Ber.: C 18,56	H 1,17
	Gef.: C 18,51	H 1,20

2,5-Diphenyl-dibrom-diketo adipinsäure-dimethylester (XX)

Man versetzt 0,65 g (2 mMol) Vulpinsäure¹²), suspendiert in 15 ml heißem Methanol, mit 0,65 g (4 mMol) Brom. Nach wenigen Min. ist vollständige Lösung eingetreten und die Bromfarbe verschwunden. Beim Erkalten kristallisiert der Bromester aus. 0,75 g gelbe Kristalle vom Schmp. 171–172°. Rekristallisation aus Äthanol + Dioxan (1 + 1).

$C_{20}H_{18}Br_2O_6$ (514,2)	Ber.: C 46,72	H 3,53
	Gef.: C 46,40	H 3,44

Anschrift: Dozent Dr. H.-D. Stachel, z. Z. Frick Chemical Laboratory, Princeton University, Princeton, N. J. (USA).

2254. F. Gstirner und H. J. Bodenbach

Rheologische Untersuchungen an Salbengrundlagen

4. Mitteilung *): Viskosität und Kristallbildungen in Lipogelen

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Bonn

(Eingegangen am 15. März 1963)

In der 2. Mitteilung dieser Reihe waren die Strukturviskosität und Thixotropie von 12 Lipogelen nach mechanischer Bearbeitung dargestellt worden. Da die Lipogele durch starke Kristallbildung ausgezeichnet sind, sollte der Einfluß der Kristallbildung auf das rheologische Verhalten näher untersucht werden. Zu diesem Zwecke wurden die Salbengrundlagen vor und nach Bearbeitung mit der Salbenmühle in dünner Schicht polarisationsmikroskopisch geprüft. Im polarisierten Licht erschei-

*) 1. Mitt.: Pharmaz. Ztg. 106, 1312 (1961); 2. Mitt.: Arch. Pharmaz. 296, 184 (1963); 3. Mitt.: Pharmac. Acta Helvetiae 38, 235 (1963). Dem Fonds der Chemischen Industrie, mit dessen Unterstützung diese Untersuchungen ausgeführt wurden, möchten wir unseren ergebenen Dank zum Ausdruck bringen.