mit Eiswasser und kristallisiert mehrfach aus Aceton um: 25 g gelbe Kristallnadeln vom Schmp. 169 – 170°. Durch SC des Rückstandes der vereinigten Mutterlaugen an Kieselgel (s. o.) erhält man weitere 4 g reines **6**. Gesamtausbeute 81 % d. Th.
b) 21 g (0,05 Mol) 2-[Acetoxy-bis(4-acetoxyphenyl)-methyl]-pyridin und 2,1 g (0,01 Mol) Äthyl-diisopropyl-ammoniumbromid werden in 150 ml Acetanhydrid 1 Std. am Rückfluß zu kräftigem Sieden erhitzt. Das erkaltete Reaktionsgemisch wird wie unter a) aufgearbeitet. Ausbeute 70 % d. Th. an **6**.

$C_{22}H_{17}NO_4$ (359,3)	Ber.:	C 73,50	H 4,77	N 3,90
	Gef.:	C 73,25	H 4,73	N 3,98

Anschrift: Prof. Dr. J. Schnekenburger, 23 Kiel, Gutenbergstr. 76 [Ph 197]

E. Graf*) und K.-C. Liu

Versuche zur Synthese der Agaricinsäure[1)]

3. Mitt.: Über die Anlagerung von Jodessigsäureäthylester an α-Oxalylstearinsäure-diäthylester[2)]

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Tübingen
(eingegangen am 27. Juni 1972)

Unter Katalyse mit dem Zink-Kupfer-Paar läßt sich Jodessigsäureäthylester an die Carbonylgruppe von α-Oxalylstearinsäurediäthylester anlagern. Dadurch wurde racemische Agaricinsäure mit 2,6 % Ausb. synthetisiert und als Diäthylester bzw. Diäthylester-mono-kaliumsalz isoliert und identifiziert.

Studies on the Synthesis of Agaricic Acid

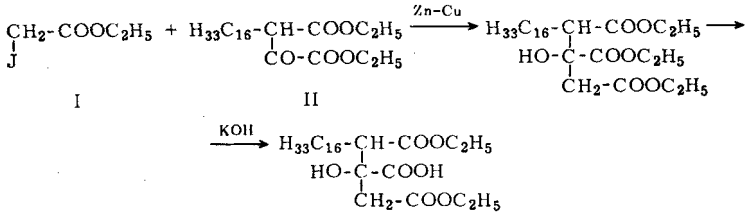
Under the catalysis of zinc copper couple, ethyl iodoacetate has been added to the carbonyl group of diethyl α-oxalosterate. The agaricic acid thus synthesized with 2,6 % yield was isolated as diethylester or diethylester-monopotassium salt in racemic form and identified.

Unsere Versuche zur Synthese von Agaricinsäure durch Reformatsky-Reaktion hatten gezeigt[2)], daß ein solches Ausgangsmaterial gewählt werden muß, bei dem sich die Cetylkette und die Carbonylgruppe im selben Molekül befinden. Statt von Bromstearinsäureäthylester bzw. Oxalessigester gingen wir deshalb nun von Jodessigsäureäthylester und α-Oxalyl-stearinsäurediäthylester aus. Für diese Wahl sprachen folgende Gesichtspunkte: Da primäre Halogenester weniger aktiv sind

*) Herrn Prof. Dr. O.-E. Schultz zum 65. Geburtstag gewidmet.
1 Teilergebnis der Dissertation K.-C. Liu, Tübingen 1967.
2 2. Mitt. E. Graf und K.-C. Liu, Arch. Pharmaz. *300*, 348 (1967).

als die entsprechenden sekundären und tertiären Halogenester, wurde zum Ausgleich der aktivere Jodessigester statt des Bromessigesters gewählt. Im α-Oxalylstearinsäureester ist eines der sonst durch seine Enolisierbarkeit störenden Wasserstoffatome am α-Kohlenstoffatom bereits durch die Cetylkette ersetzt; andererseits wäre diese aus räumlichen Gründen später nur schwer einzuführen.

Ähnlich diesem Versuch konnten Asano, Arata und Matsui[3] Bromessigester an α-Oxalylcapronsäure-diäthylester bzw. Jodessigester an α-Oxalylpalmitinsäure-diäthylester in Toluol in Gegenwart von Zink-Kupfer-Paar[4] anlagern. Vom α-n-Butylcitronensäure-triäthylester erhielten sie noch 15 % Ausbeute, vom α-Myristylcitronensäure-triäthylester dagegen nur noch 8 %, obgleich der aktivere Jodessigester statt des Bromessigesters verwendet wurde. Die Anlagerung höherer homologer Halogenester an α-Oxalylstearinester haben Asano und Mitarb. nach der letzten Mitteilung[3] nicht weiter versucht. Es scheint, daß die Reaktionsfähigkeit der α-Oxalylfettsäureester von der Länge der Alkylkette abhängt und beim α-Oxalylstearinester schließlich aufhört. In unseren Versuchen brachten wir die Substanzen zuerst in Toluol unter Katalyse mit dem Zink-Kupfer-Paar in Reaktion. Die Kochzeit betrug 3 Std. bei 120 – 130° bzw. 18 Std. bei 123 – 128°. In beiden Fällen trat das Zink leicht in die Reaktion ein, denn die organische Phase ergab nach Säurehydrolyse eine Menge Zinksalz; nach der Verseifung des Reaktionsprodukts wurden aber nur Stearinsäure und Cetylmalonsäure isoliert.



Bei der Ausführung der gleichen Reaktion in Benzol wurde nach 2stdg. Kochen bei 95 – 105° das Reaktionsprodukt angesäuert und die organische Phase abgetrennt. Durch DC war Agaricinsäure-triäthylester in der Estermischung als schwacher Fleck erkennbar. Aus den Versuchen mit der natürlichen Säure wußten wir[5], daß der Agaricinsäure-triäthylester sich sehr schwer aus dem Gemisch mit Cetylacetondicarbonsäure-diäthylester (Schmp. 39°), Stearinsäureäthylester (Schmp. 32°), Cetylmalonsäure-diäthylester (Schmp. 23°) und α-Oxalylstearinsäure-diäthylester (Schmp. 20°) rein isolieren läßt. Um Verluste zu vermeiden, wurde deshalb die Estermischung direkt mit unterschüssiger 10proz. äthanolischer Kaliumhydroxidlösung bei 100° verseift. Das Verseifungsprodukt ergab neben Stearinsäure (11,6 %)

3 M. Asano, Y. Arata und K. Matsui, J. pharmac. Soc. Japan *75*, 1568 (1955).
4 M. Asano, J. pharmac. Soc. Japan *44*, 81 (1925).
5 E. Graf, K.-C. Liu und C.-Y. Shih, J. Taiwan Pharmac. Ass. *24*, im Druck (1972).

und Cetylmalonsäure (7,5 %) den Agaricinsäure-diäthylester-(1,3). Ein Teil davon fiel aus der Mutterlauge als Monokaliumsalz an. Beide Substanzen ergaben beim Erwärmen mit Essigsäureanhydrid die violette Färbung wie die natürliche Agaricinsäure und entsprachen dieser auch im IR-Spektrum (Abb. 1), nur daß das des Diäthylester-Kaliumsalzes noch eine zusätzliche Bande bei 1600/cm zeigte. Andere charakteristische Banden fand man bei 1720 (C =O), 2850 (aliphat. CH_2) und 3450/cm (OH). Die Ausbeute betrug insgesamt nur 2,6 %, lag aber damit doch schon viel höher als die von Passerini und Banti[6] angegebene (0,6 %), bei der überdies die Identität sehr fraglich ist.

Als Nebenprodukt wurden Stearinsäure (11,6 %) und Cetylmalonsäure (7,5 %) isoliert. Diese wurden durch Behandlung mit Ligroin bzw. 96proz. Äthanol abgetrennt. Sie müssen durch Abbau des unumgesetzten α-Oxalylstearinesters entstanden sein, nicht des Agaricinsäure-triäthylesters, denn die anderen Abbauprodukte von Agaricinsäure und ihrem Triäthylester, nämlich Methylcetylmaleinsäure und Methylheptadecylketon,[1,6–10] haben wir in diesem Fall in dem Reaktionsgemisch nicht gefunden.

Der synthetische Agaricinsäure-diäthylester-(1,3) schmilzt bei 104 – 105° nach Umkristallisieren aus Ligroin. Für weitere Umsetzungen oder die Racematspaltung war die Menge Substanz nicht ausreichend.

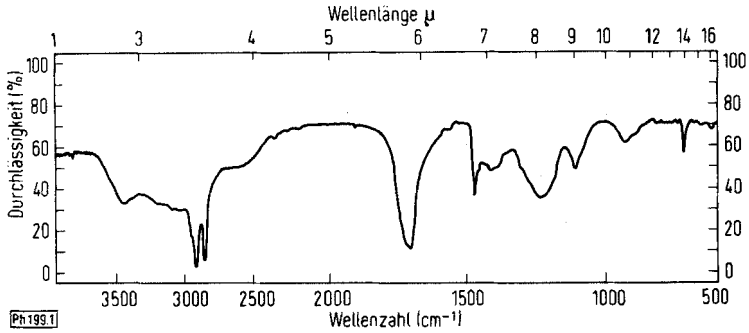


Abb. 1: IR-Spektrum von Agaricinsäure-diäthylester-(1,3)

Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie für seine Unterstützung.

6 M. Passerini und G. Banti, Att. III Congr. naz. Chim. pura appl. VIII, 343 (1929); C. *102*, 1433 (1931).
7 H. Thoms und J. Vogelsang, Liebigs Ann. Chem. *357*, 145 (1907).
8 M. Asano, Ber, dtsch. chem. Ges. *67*, 1844 (1934).
9 J.D. Riedel, C. *1909* I, 1043.
10 Y. Kameda, J. pharmac. Soc. Japan *61*, 266 (1941).

Beschreibung der Versuche

Schmp. Leitz-Heizmikroskop. Elementaranalysen: Mikroanalyt. Laboratorium Ilse Beetz, Kronach/Ofr.

Jodessigsäureäthylester (I)

Aus 55,7 g Bromessigsäureäthylester nach[11]. Ausb.: 62 g (87 % d. Th.). Sdp.$_{25}$ 85 – 89°; d^{20} 1,700.

α-Oxalylstearinsäure-diäthylester (II)

In einem mit Calciumchlorid-Rohr verschlossenen Dreihalskolben wurden 4 g frisch geschnittenes Natrium mit 52 g frisch absol. Äthanol kräftig gerührt, bis alles Natrium in Lösung war. Das Äthanol wurde bei 200° Badtemp. abdestilliert. Dann wurden 48 g Stearinsäureäthylester in 145 ml absol. Äther schnell in den Kolben gebracht und 25 g getrockneter Oxalsäurediäthylester zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 26 Std. unter Rückfluß und Rühren bei 55 – 70° gekocht und über Nacht stehen gelassen. Die entstandene Masse wurde unter Eiskühlung mit 10proz. Schwefelsäure auf pH 3 angesäuert, die wäßrige Phase abgetrennt und mit Äther extrahiert. Die organische Phase wurde zusammen mit dem gesamten ätherischen Extrakt mit 2proz. Natriumcarbonatlösung ausgeschüttelt. Diese alkalische Lösung wurde mit 2proz. Schwefelsäure wieder auf pH 3 angesäuert und mit Äther extrahiert. Sie gab ein braunes Öl (0,3 g).

Die organische Phase wurde mit 10proz. Natronlauge geschüttelt; 15 g unveränderter Stearinsäureäthylester wurden wiedergewonnen. Die alkalische Phase wurde mit 1proz. Schwefelsäure auf pH 2 angesäuert und mit Äther extrahiert. Die Ätherrückstand gab weitere 4,4 g braunes Öl. Die beiden Rohprodukte wurden gemeinsam durch Behandlung mit Ligroin (50 – 70°) und Äthanol von unverändertem Stearinester befreit. Das Produkt erstarrte bei 4° und war laut DC einheitlich. Ausb.: 11 g (18 % d. Th.). Schmp. 20°, n_D^{20} 1,4518, Rf-Wert 0,56 (Kieselgel G; Cyclohexan/Isopropyläther = 1 : 1), $\lambda_{max}^{Methanol}$ 206 nm, lg ε 3,07; $\lambda_{min}^{Methanol}$ 235 nm, lg ε 2,96.

ν_{CS_2} 710, 775, 1025, 1225, 1360, 1650, 1730, 2850 cm^{-1} (Beckman IR-4). Absorptionsspektrum des Eisen(III)-chlorid-Komplexes in Methanol: λ max 337, 524 nm, λ min 452, 692 nm.

$C_{24}H_{44}O_5$ (412,6)	Ber.:	C 69,87	H 10,75
	Gef.:	C 70,32	H 10,60
		70,52	10,72

Die Darstellung von II nach[12] gab zwar eine höhere Ausbeute (52 % d. Th.), diese war aber immer spurenweise mit Cetylmalonsäure-diäthylester verunreinigt, der sich nur durch DC nachweisen, jedoch nicht völlig entfernen ließ.

Zink-Kupfer-Paar[4]

Ein gleichmäßiges Gemisch von 100 g Zinkstaub und 120 g Kupferoxid wurde in einem Quarz-Rohr (80 cm lang, 30 mm ϕ) mit gereinigtem und getrocknetem Wasserstoff durchströmt. Das Quarz-Rohr wurde dann in einem elektrischen Bombenofen allmählich bis auf 400° so lange erhitzt, bis trotz Durchströmung mit H_2 längere Zeit kein Wasser mehr gebildet wurde. Das Zink-Kupfer-Paar hinterblieb nach Abkühlung als graubraunes Pulver. Ausb.: 193 g (98 % d. Th.).

11 W.H. Perkin und B.F. Duppa, Liebigs Ann. Chem. *112*, 125 (1859).
12 D.E. Floyd und S.E. Miller, Org. Syntheses *34*, 13 (1954).

Anlagerung von I an II

a. Reformatsky-Reaktion

In einem mit Calciumchlorid-Rohr verschlossenen Dreihalskolben wurde eine Mischung von 32 g II, 2 g Zink-Kupfer-Paar und 8 g Zinkstaub in 110 ml über Natriumdraht getrocknetem Benzol unter Rückfluß und Rühren bis zum Sieden erhitzt. Dann wurden 17 g I in 20 ml absol. Äther nach Zugabe eines Jod-Kristalls langsam zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde 3 Std. unter kräftigem Rühren bei 95 – 105° Badtemperatur gekocht, über Nacht stehen gelassen und dann mit 120 ml Äther verdünnt. Der unveränderte Zinkstaub (3 g) wurde wiedergewonnen. Die Nachwaschflüssigkeit des Zinkstaubs gab mit methanol. Eisen(III)-chlorid-Lösung keine Farbreaktion und der unveränderte Zinkstaub keinen organischen Rückstand mehr.

b. Säurehydrolyse der zinkorganischen Verbindung.

Das vom unveränderten Zinkstaub befreite Filtrat wurde mit 80 ml 12,5proz. Weinsäure angesäuert. Nach mehrstdg. Rühren wurde die organische Schicht abgetrennt, mit 10proz. Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen und getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. blieben 32 g braunes Öl zurück, das bei 4° zu einer farblosen Masse erstarrte. Durch DC [Kieselgel G; Chloroform/Cyclohexan (1 : 1)] wurden α-Oxalylstearinsäure-diäthylester (Rf 0,45), Cetylmalonsäure-diäthylester (Rf 0,57) und Stearinsäureäthylester (Rf 0,75) gefunden. Ein vergleichsweise schwächerer Fleck war mit Agaricinsäuretriäthylester (Rf 0,37) identisch. Diese Estermischung ließ sich durch Umkristallisieren aus Äthanol oder Ligroin (50 – 70°) nicht trennen.

c. Verseifung des zinkfreien Estergemisches

Das Rohprodukt (26 g) wurde mit 80 ml 10proz. Kaliumhydroxidlösung 3 Std. unter Rückfluß gekocht. Dann wurde das Äthanol völlig abdestilliert. Der Rückstand wurde in Wasser suspendiert und mit 10proz. Salzsäure angesäuert. Die ausgeschiedene Fällung wurde mit Äthanol und dann mit Ligroin (50 – 70°) gewaschen. Der in beiden Lösungsmitteln schwer lösliche Teil wurde aus Chloroform umkristallisiert. Er gab 2 g Cetylmalonsäure (Schmp. 116°).

Der in Äthanol lösliche Teil wurde eingeengt und bei Raumtemperatur stehen gelassen, wobei eine Menge Kristalle ausfielen. Diese wurden aus Äthanol umkristallisiert. Ausbeute: 0,3 g (1 % d. Th.), Kalium-1,3-diäthylagaricinat Schmp. 119 – 125°. Die Substanz gab beim Erwärmen mit Essigsäureanhydrid eine violette Färbung. ν_{KBr} 715, 1240, 1470 (scharf), 1590 (breit), 1720 (breit), 2850, 2920, 3440/cm (Beckman IR-4).

$C_{26}H_{47}KO_7$ (511,0)	Ber.:	C 61,17	H 9,27
	Gef.:	C 61,54	H 9,82
		C 61,56	H 9,97

Der in Ligroin lösliche Teil wurde nach dem Einengen in Ligroin bei 4° stehen gelassen: weiße Kristalle. Diese wurden 3 mal aus Ligroin umkristallisiert:

0,5 g (1,6 % d. Th.) Agaricinsäure-diäthylester-(1,3). Schmp. 104 – 106°. PC: Rf-Wert 0,69 – 0,70, [Ederol 208; n-Propanol/10proz. Ammoniumcarbonat/17,5proz. Ammoniak (4 : 1 : 1)]. Die Substanz gab beim Erwärmen mit Essigsäureanhydrid ebenfalls eine violette Färbung. IR-Spektrum s. Abb. 1.

$C_{26}H_{48}O_7$ (472,7)	Ber.:	C 66,10	H 10,17
	Gef.:	C 66,34	H 10,27
		C 66,40	H 10,24

Aus der Ligroin-Mutterlauge wurden 2,7 g Stearinsäure (Schmp. 68°) isoliert.

Versuche zur Anlagerung von I und II in absol. Toluol bei 120 – 130° wie beschrieben ergaben nur Stearinsäure und Cetylmalonsäure.

Anschrift: Prof. Dr. E. Graf, 74 Tübingen, Wilhelmstr. 27 [Ph 199]