

ENGELBERT GRAF und ERICH DAHLKE*)

Die Strukturaufklärung der Exogonsäure

Aus dem Pharmazeutisch-Chemischen Institut der Universität Tübingen

(Eingegangen am 2. Mai 1964)

Die in brasilianischem Jalapenharz von *Ipomoea operculata* MARTIN zu 7% enthaltene Exogonsäure¹⁾ $C_{10}H_{16}O_4$ wird als ein Gemisch der stereoisomeren 7-Methyl-2-carboxymethyl-1.6-dioxa-spiro[4.4]nonane aufgeklärt.

C. MANNICH und P. SCHUMANN¹⁾ entdeckten 1938 unter den Hydrolyseprodukten des „Convolvulins“, des ätherunlöslichen Anteils von brasilianischem Jalapenharz aus den Wurzelknollen von *Ipomoea operculata* MARTIN, eine bisher unbekannte Säure und gaben ihr in der irrtümlichen Annahme, das officinelle Harz von *Exogonium purga* (WENDEROTH) BENTHAM untersucht zu haben, den Namen *Exogonsäure*.

Sie beschrieben die Säure als eine schwach terpenartig riechende, optisch inaktive Flüssigkeit vom Sdp.₁₅ 175°, dem Äquivalentgewicht 201 und der Summenformel $C_{10}H_{16}O_4$. Die Säure enthielt ein aktives Wasserstoffatom, keine alkalisch verseifbaren Gruppen und kein Methoxyl. Sie ließ sich nicht hydrieren und entfärbte Brom in Chloroform unter Bromwasserstoffbildung. Ein Reduktionsversuch mit Natrium in Äthanol führte zu nicht destillierbaren Kondensationsprodukten. Kochen mit Acetanhydrid und Natriumacetat ergab ein Harz. Mit Carbonylreagenzien entstanden keine kristallisierbaren Derivate.

Bei der Oxydation mit Permanganat in alkalischer Lösung entstanden etwa 10% flüchtige Säuren, vermutlich Propionsäure. Außerdem wurde zu 65% eine wasserlösliche, aber in Äther schwerlösliche, flüssige Säure erhalten, die bei der Destillation zum Teil verharzte. Mit Diazomethan bildete sich der Methylester $C_{11}H_{18}O_4$. Bei der Prüfung auf Ätherbindungen wurde mit Jodwasserstoff ein Produkt $C_{10}H_{16}J_2O_3$ erhalten, d. h. formal war ein Sauerstoffatom durch zwei Jodatome ersetzt worden. Auf Grund dieser Versuchsergebnisse konnte die Formel nur nach $C_9H_{15}O_2CO_2H$ aufgelöst werden.

Später stellte H. W. VOIGTLÄNDER²⁾ an Convolvulaceenharzen vergleichende Untersuchungen an und diskutierte die Möglichkeit, daß Exogonsäure ein Dimeres der Tiglinsäure sei. Bei der Destillation der flüchtigen Säuren könnte unter Dimerisierung und Aufhebung der Doppelbindung ein Cyclobutan-dicarbonsäure-Derivat zustande gekommen sein, analog der bekannten Bildung von Truxill- bzw. Truxinsäuren aus Zimtsäure durch Lichteinwirkung oder der Dimerisierung von Apoptropin zu Belladonnin^{3,4)} beim Erhitzen.

Für die Formulierung als Cyclobutan-dicarbonsäure-Derivat sprachen wohl manche Analysenergebnisse, unerklärlich blieben aber der Gehalt nur eines aktiven Wasserstoffs sowie die Bildung eines Monoesters und eines Dijodprodukts.

Wir isolierten die Exogonsäure aus brasilianischem Jalapenharz, dessen Herkunft aus *Ipomoea operculata* MARTIN durch pharmakognostische Untersuchung der Wur-

*) Dissertat. Univ. Tübingen 1964.

1) Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. 276, 211 [1938].

2) Diplomarb. Erlangen 1948.

3) W. KÜSSNER, Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. 276, 617 [1938].

4) H. W. VOIGTLÄNDER und E. GRAF, Liebigs Ann. Chem. 625, 196 [1959].

zelknollen einwandfrei sichergestellt war, anfangs nach MANNICH und SCHUMANN¹⁾, vereinfachten aber später die Aufarbeitung durch Hydrolyse mit Natronlauge anstelle von Barytlauge. Bei beiden Verfahren erhielten wir die Säure mit 7% Ausb. Die gaschromatographische Analyse des Methylesters auf einer 25-m-Q-Kapillarsäule zeigte 5 Komponenten (A bis E) im ungefähren Mengenverhältnis 6 : 1 : 11 : 41 : 41. Durch Ausfrieren der Säuren oder durch fraktionierte Destillation der Methylester in der Drehbandkolonne ließ sich die zu 6% enthaltene Substanz A abtrennen, die wir als 4-Oxo-caprylsäure identifizierten⁵⁾.

Das restliche Gemisch der Säuren B bis E verhielt sich bei allen anderen Untersuchungen (Säulen-, Papier- und Dünnschichtchromatographie, Flüssig-flüssig-Verteilung, Elektrophorese) einheitlich. Wie sich später erwies, sind zumindest die Komponenten C, D und E, wahrscheinlich aber auch B, Stereoisomere.

Die Strukturaufklärung wurde am Gemisch der stereoisomeren Säuren D und E durchgeführt, das durch alkalische Verseifung der nicht weiter präparativ trennbaren Hauptfraktion aus der Destillation der Methylester erhalten wurde.

Daß MANNICH und SCHUMANN¹⁾ bei der Elementaranalyse ihrer Exogonsäure etwas zu hohe Kohlenstoff- und Wasserstoffgehalte fanden, läßt sich durch eine Verunreinigung mit Substanz A leicht erklären. Unsere Werte aus Esterverseifung und direkter Titration der Säure bestätigten die Resultate von MANNICH und SCHUMANN. Das Molekulargewicht des Esters wurde kryoskopisch zu 213 bestimmt.

Die nunmehr gesicherte Partialstrukturformel $C_9H_{15}O_2-CO_2H$ wies zwei ungeklärte Sauerstoffatome auf. Die Intensität einer IR-Bande bei 1375/cm und die KUHN-ROTH-Bestimmung bewiesen eine C-Methylgruppe. Eine zweite, nicht veresterbare Carboxylgruppe schied eindeutig nach dem Infrarotspektrum des Methylesters aus: Im νOH -Gebiet zwischen 3100 und 4000/cm war keine Absorption feststellbar. Damit entfielen gleichzeitig andere Hydroxylgruppen. Die Frage nach einem Ketocarbonyl konnte durch Infrarotspektroskopie wegen Anwesenheit der störenden Carboxylgruppe nicht gelöst werden:

Vergleichspektren von authentischen Ketocarbonsäureestern zeigten im verfügbaren Gerät keine Aufspaltung der Carbonylbande.

Das Ausbleiben kristallisierender Derivate mit 2,4-Dinitro-phenylhydrazin, Semicarbazidhydrochlorid oder Thiosemicarbazid sowie einer Farbreaktion mit LEGALS Reagens sprach für die Abwesenheit einer Carbonylgruppe, wie auch MANNICH und SCHUMANN¹⁾ geschlossen hatten. Ebenso zeigte das durch den CURTIUSSchen Säureabbau erhaltene Exogonamin (VIII) keine CO-Schwingungen zwischen 1690 und 1800/cm.

Trotzdem sprach im UV-Spektrum der Exogonsäure und ihres Methylesters ein überraschendes Maximum zwischen 270 und 275 nm für eine Ketogruppe⁶⁾.

Für Doppelbindungen konnte weder aus den Hydrierungsversuchen in Methanol noch aus dem Infrarotspektrum ein Anhaltspunkt erhalten werden. Auch gab Tetra-

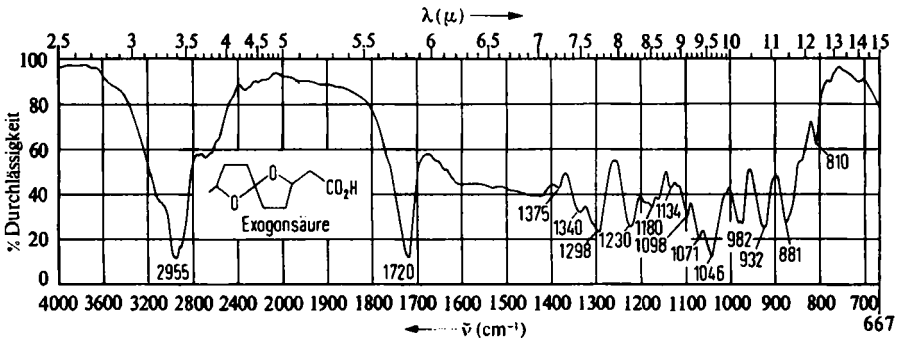
⁵⁾ E. GRAF und E. DAHLKE, Arch. Pharmaz. [1964], im Druck.

⁶⁾ A. E. GILLAM und E. S. STERN „An introduction to electronic absorption spectroscopy in Organic chemistry“, R. Clay & Co., London 1955.

nitromethan keine Reaktion. Dennoch wurden bei einer gravimetrisch-bromometrischen Jodzahlbestimmung nach W. HEIDBRINK⁷⁾ pro Molekül Exogonsäure drei Atome Brom aufgenommen. Wie bei der Entfärbung von Brom in Chloroform mußte auch hier die Aufnahme des Broms zumindest teilweise auf Substitutionsvorgängen beruhen.

Prüfungen auf Alkoxygruppen (C₁ bis C₃) und Methylendioxygruppen verliefen negativ. Starke Banden im Infrarotspektrum der Säure (Abbild. 1) bei 1134, 1098, 1071 und 1046/cm sprachen für Äthergruppierungen, konnten aber nicht mit Sicherheit zugeordnet werden. Sollte aber ein Äthersauerstoffatom vorliegen, so mußte es cyclisch gebunden sein, denn das Molekül war bei der Spaltung mit Jodwasserstoff nicht verkleinert worden.

Nach Oxydation mit KMnO₄ ließen sich Essigsäure gaschromatographisch, Bernsteinsäure und Malonsäure papierchromatographisch nachweisen. Danach wäre eine Ketogruppe in γ -Stellung zum Carboxyl denkbar gewesen.



Abbild. 1. IR-Spektrum von Exogonsäure (IV) (in CS₂)

Ebenso sprach im optisch aktiven Exogonsäure-methylester (V) ($[\alpha]_D^{20}$: +10,6°, in Chloroform) ein Maximum bei 270 nm für eine Ketogruppe. Ein Versuch zur Reduktion dieser fraglichen Gruppe nach MEERWEIN-PONNDORF-VERLEY gab aber nach dreiwöchiger Reaktion nur durch Umesterung den Isopropylester. Der durch Reduktion des Exogonsäure-methylesters mit Lithiumaluminiumhydrid erhaltene Alkohol *Exogonol* (II) zeigte zwar im IR bei 1600 bis 1800/cm und im UV bei 210 bis 330 nm keine Carbonylbande mehr, besaß aber andererseits nur die eine OH-Gruppe, die aus der Reduktion der Estergruppierung zu fordern war (Monoacetat und 1 Mol Methan bei ZEREWITINOFF-Bestimmung).

Bei der Hydrierung des Exogonsäure-methylesters mit Platindioxid/H₂ in Eisessig wurde überraschenderweise 1 Mol. H₂ schnell aufgenommen. Das IR-Spektrum des erhaltenen „Dihydro-exogonsäure-methylesters“ (IX) zeigte zwar bei 3415 und 3540/cm die erwarteten OH-Banden, aber noch immer unverändert die Carbonylbande bei 1748/cm. Nach den Werten der Elementaranalyse schien die Substanz nicht ganz einheitlich zu sein. Ausschlaggebend wurde dann die Oximierung des Exogonsäure-methylesters. Sie wurde, weil auch bei ihr wie bei allen bisherigen Reaktionen mit

⁷⁾ Fette, Seifen, Anstrichmittel 61, 194 [1959].

Exogonsäure kein festes, kristallisierbares Produkt erwartet wurde, mit einer quantitativen Ketonbestimmung gekoppelt, indem die bei der Umsetzung mit Hydroxylaminhydrochlorid freiwerdende Salzsäure durch Titration bestimmt wurde⁸⁾. In der Tat wurde 1 Mol. HCl pro Mol. Exogonsäureester frei. Das gebildete ölige Oxim (I) hatte nicht die erwartete Summenformel $C_{11}H_{19}NO_4$, sondern $C_{11}H_{21}NO_5$. Das UV-Spektrum zeigte bei 270 nm kein Maximum, das Infrarotspektrum entsprach dem von Oximen.

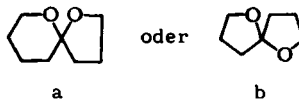
So sprachen die Befunde aus Exogonol, Exogonamin, der Nichthydrierbarkeit mit Pt/H₂ in Alkohol und der Nichtreduzierbarkeit mit Aluminiumisopropylat/Isopropylalkohol *gegen* eine Ketogruppe.

Andererseits war die Bildung eines Oxims aus dem Methylester sowie die Bildung eines „Dihydro-exogonsäure-methylesters“ durch Hydrierung in Eisessig mit Platindioxid/H₂ nur mit einer Ketogruppe möglich. Auch die UV-Messungen sprachen *für* eine Ketogruppe.

Die Oximierung unter Aufnahme eines Moleküls Wasser erlaubten nur eine Erklärung: Exogonsäure mußte eine als Acetal maskierte Ketogruppe enthalten.

Solche können in saurem Milieu zu einem gewissen Grad unter Wasseraufnahme als ringoffene Keto-diole reagieren. Damit war gleichzeitig eine Erklärung für das unterschiedliche Verhalten den verschiedenen Hydrierungsmethoden gegenüber gegeben: Lithiumaluminiumhydrid reagiert unter normalen Bedingungen nicht mit Ketonacetalen⁹⁾, ebensowenig Aluminiumisopropylat/Isopropylalkohol; andererseits lassen sich Acetale in saurem Milieu leicht hydrieren. Entsprechend wurde nun auch Exogonol mit Platindioxid/H₂ in Eisessig hydriert: Nach 5 Stunden war 1 Mol. Wasserstoff aufgenommen, dann blieb die Hydrierung stehen. Im IR-Spektrum des „Dihydroexogonols“ (III) war die Intensität der OH-Valenzschwingungen (3350/cm) etwa doppelt so stark wie im Ausgangsprodukt, wenn auch die Analysen keine einheitliche Substanz vermuten ließen. Bessere Analysenwerte lieferte das aus „Dihydroexogonol“ erhaltene „Diacetyl-dihydroexogonol“. Eine quantitative Ketonbestimmung in Exogonol nach der Oximierungsmethode⁸⁾ ergab 1 Ketogruppe.

Hydrierung und Oximierung von Exogonol bestätigten also eine als Spiroketal verkappte Carbonylgruppe. Das Grundgerüst mußte demnach eine der folgenden Strukturen besitzen:



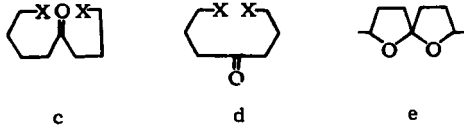
Verbindungen dieses Typs müssen mit Halogenwasserstoffsäure zu Dihalogenketonen c bzw. d aufspalten, wie schon R. FITTIG¹⁰⁾ am Dimethyloxeton e festgestellt hatte. (Die wenig bekannte Stoffklasse der Oxetone ist erst in neuerer Zeit untersucht

⁸⁾ E. HEUSER in Methoden der organ. Chemie (Houben-Weyl), 4. Aufl., Bd. 2, S. 459, Georg Thieme-Verlag, Stuttgart 1953.

⁹⁾ H. M. DOUKAS und TH. D. FONTAINE, J. Amer. chem. Soc. 73, 5917 [1951].

¹⁰⁾ Liebigs Ann. Chem. 256, 56, 130, 141 [1890].

worden¹¹⁾ und liegt auch einigen von BOHLMANN und Mitarbb.¹²⁾ aus verschiedenen Arten des Tribus *Anthemideae* isolierten Polyinen zugrunde.) Die aus Oxeton sowie Dimethyloxeton bei der Einwirkung von konz. Bromwasserstoffsäure entstehenden kristallisierenden Ketodihalogenverbindungen geben beim Kochen mit Kaliumcarbonat wieder die Oxetone. Dijodexogonsäure (VI) lieferte schon mit Wasser Exogonsäure

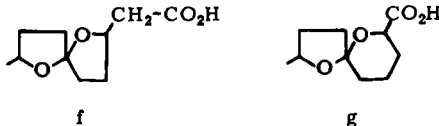


zurück. Interessanterweise war es gleich, ob von dem Dijodprodukt der Säuren C, D und E oder nur der Säuren D und E ausgegangen wurde: In beiden Fällen ergaben die Ester der rückgebildeten Säuren gaschromatographisch 3 identische Peaks. Dadurch erfuhr die Hypothese, daß die Substanzen C, D und E Stereoisomere sind, eine starke Stütze.

Der Ersatz der Halogenatome der Dijodexogonsäure durch Wasserstoff mittels Zink/Eisessig ergab mit 61 % Ausb. die Säure $C_{10}H_{18}O_3$ (VII) vom Schmp. 45° , deren mit Diazomethan erhaltener Methylester gaschromatographisch einheitlich war. Da bei der Herstellung der Dijodexogonsäure von einem Gemisch der Substanzen C, D und E ausgegangen worden war, mußte also durch die Spaltung ein Isomeriezentrum aufgehoben worden sein.

Zum Vergleich mit dem Zink/Eisessig-Reduktionsprodukt wurden die Ketocarbonsäuren 5-Oxo-3-äthyl-caprylsäure, 5-Oxo-3-methyl-pelargonsäure und 6-Oxo-caprinsäure (VII) als Methylester synthetisiert.

Dazu setzte man geeignete Dicarbonsäure-monomethylester-chloride nach J. CASON¹³⁾ mit entsprechenden Cadmiumalkylen zu den Ketoestern um. Alle diese Ketoester zeigten bei 275 nm Ketonbanden. Die Retentionszeiten im Gaschromatogramm verkürzten sich mit zunehmender Verzweigung, diejenigen von 6-Oxo-caprinsäuremethylester und dem Zink/Eisessig-Reduktionsprodukt aus Dijodexogonsäure waren gleich. Auch die Infrarotspektren und die Misch.-Schmpp. bestätigten das Reduktionsprodukt von Dijodexogonsäure als 6-Oxo-caprinsäure. Somit blieb für Exogonsäure nur noch eine der beiden Strukturen f und g übrig.

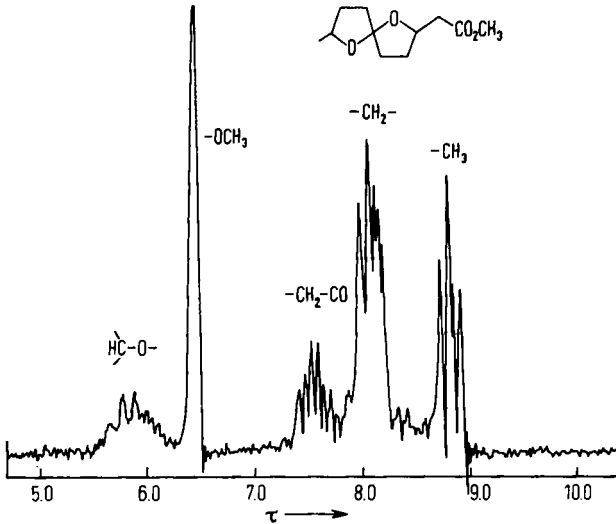


Alle anderen gäben bei einer Spaltung mit Halogenwasserstoff verzweigte Säuren. Biogenetische Überlegungen (β -Oxydation!) sprachen mehr für Formel f. Eine ein-

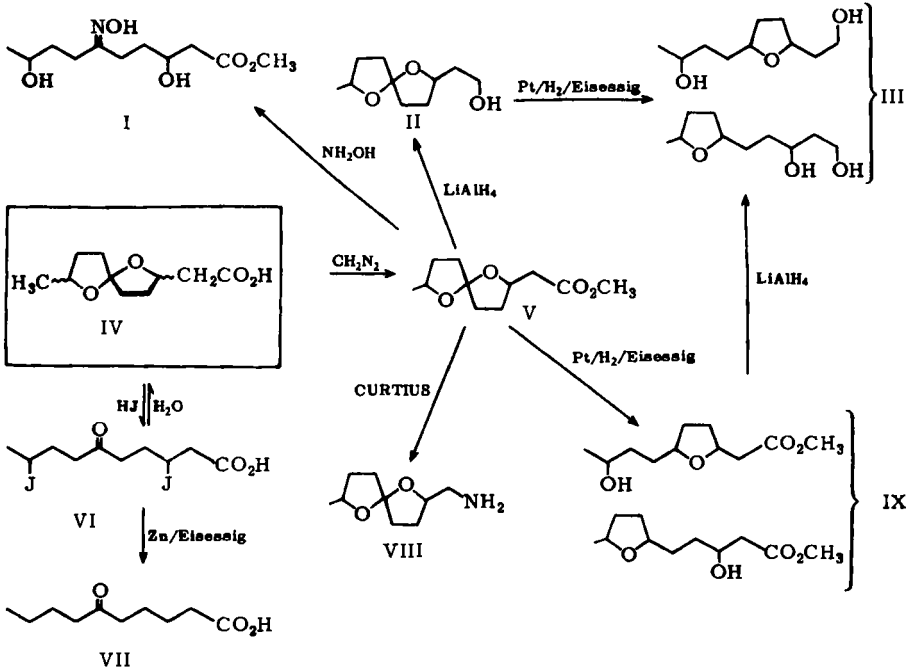
¹¹⁾ H. STETTER und H. RAUHUT, Chem. Ber. **91**, 2553 [1958].

¹²⁾ F. BOHLMANN, P. HERBST, CHR. ARNDT, H. SCHÖNOWSKY und H. GLEINIG, Chem. Ber. **94**, 3193 [1961]; F. BOHLMANN, P. HERBST und J. DORMANN, ebenda **96**, 226 [1963].

¹³⁾ J. Amer. chem. Soc. **68**, 2080 [1946].



Abbild. 2. NMR-Spektrum von Exogonsäure-methylester (V) in CCl_4 mit TMS als innerem Standard



deutige Entscheidung erlaubten in diesem Stadium nunmehr die Kernresonanzspektren^{*)}, die bis dahin nicht schlüssig interpretierbar waren, weil das nicht trennbare

^{*)} Die Aufnahme der Kernresonanzspektren erfolgte mit einem "Varian high resolution spectrometer 56.4 MHz".

Stereoisomerengemisch verwaschene Signale verursachte (Abbild. 2). Die Spektren von Säure und Methylester in Tetrachlorkohlenstoff zeigten bei $\tau = 5.7$ ein nicht aufgelöstes Multipllett der Intensität 2, das den Wasserstoffen in Nachbarstellung zum Äthersauerstoff entsprach, bei $\tau = 7.5$ ein Multipllett der Intensität 2 für die Wasserstoffe in Nachbarstellung zur Carboxylgruppe, eine sekundäre Methylgruppe bei $\tau = 8.8$ und ein nichtaufgelöstes Signal bei $\tau = 8$ für die Methylengruppen der Ringe.

Bei der Reduktion zum Alkohol Exogonol verschwand die Bande bei $\tau = 7.5$ und man fand statt dessen ein Multipllett bei $\tau = 6.4$, das durch die Überlagerung der Hydroxylbande mit dem Triplett der 1-Methylengruppe gebildet wurde. Durch Zusätze von Pyridin oder Trifluoressigsäure wurde die Hydroxylbande nach tieferer Feldstärke verschoben. Das Spektrum des Exogonamins war dem von Säure und Ester sehr ähnlich. Die Bande der zwei Protonen in Nachbarstellung zur Aminogruppe lag bei $\tau = 7.4$.

Die Spektren von Säure, Methylester, Exogonol und Exogonamin verlangten also eine CH_2 -Gruppe in α -Stellung zur ursprünglichen Carboxylgruppe. Danach ist Exogonsäure als 3.6;6.9-Diepoxy-decansäure (IV) (7-Methyl-2-carboxymethyl-1.6-dioxa-spiro[4.4]nonan), und zwar als Gemisch von mindestens drei der vier theoretisch denkbaren Stereoisomeren aufgeklärt.

Wir danken der E. MERCK AG, Darmstadt, insbesondere Herrn Dr. H. W. VOIGTLÄNDER, für die Überlassung der Harze, Herrn Doz. Dr. H. SUHR, Chemisches Institut der Univ. Tübingen, für die Messung und Deutung der NMR-Spektren, Herrn F. LANGENBUCHER, Physikalisch-Chemisches Institut der Univ. Freiburg i. Br., für Aufnahme und Deutung einiger IR-Spektren sehr herzlich.

Dem VERBAND DER CHEMISCHEN INDUSTRIE, FONDS CHEMIE, Düsseldorf, danken wir herzlich für die Förderung der Arbeit.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Die Schmelzpunkte wurden mit einem Leitz-Heizmikroskop mit abgekürzten Thermometern und die Brechungsindices mit einem Abbe-Refraktometer (Zeiss-Opton) bestimmt. Die Infrarotspektren nahm man mit einem Beckman-Spektrophotometer IR-4*) mit NaCl-Prisma und die UV-Spektren mit einem Zeiss-Spektralphotometer PMQ II auf.

Elementaranalysen und C-Methyl-Bestimmungen führten A. BERNHARDT/Mülheim-Ruhr und Dr. Ing. A. SCHOELLER/Kronach aus.

Exogonsäure, roh: 500 g Harz von *Ipomoea operculata* ergaben bei der modifizierten (vgl. allgemeinen Teil) Aufarbeitung analog C. MANNICH und P. SCHUMANN¹⁾ 36.3 g (7.25%) rohe *Exogonsäure*, Sdp.₁₂ 172–175°.

$\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_4$ (200.2) Ber. C 59.98 H 8.06 Gef. C 60.10 H 8.20

Daneben fielen 45 g (9.0%) niedere *Fettsäuren*, 17 g (3.4%) *Tiglin säure* und etwa 10 g Destillationsrückstand an.

Die rohe Exogonsäure (Stereoisomerengemisch) verharzte beim Destillationsversuch in der Drehbandkolonne innerhalb von 4 Stdn.

Gaschromatographie

a) 3.6-m-Apiezonsäule (30% Apiezon-L auf C₂₂ Firebrick, 42/60 mesh, 190°, 50 psi Wasserstoff): Retentionszeit 45 Min., langgezogenes „Tailing“.

b) 4-m-Reoplex säule (190°, 50 psi H₂): Retentionszeit 70 Min., schwaches „Tailing“.

*) Nur das von Exogonsäure-methylester mit einem IR-8-Gerät.

Exogonsäure-methylester, roh: Beim Versuch zur Veresterung der *Roh-Exogonsäure* mit Methanol/Salzsäure trat reichliche Verharzung ein. Das Säuregemisch wurde am besten in der doppelten Menge absol. Äther gelöst und unter Rühren und Eiskühlung mit äther. *Diazomethan*-Lösung langsam bis zur bleibenden Gelbfärbung versetzt. Nach Zugabe weiterer 10 ccm *Diazomethan*-Lösung wurde über Nacht bei etwa 0° aufbewahrt, dann vom ausgefallenen Polymethylen abfiltriert und der Äther über eine Kolonne abdestilliert.

Gaschromatographie

a) 4-m-Apiezonsäule (160°, 50 psi H₂): 2 Peaks, Retentionszeiten 5.7 und 12.7 Min. (Tiglin-säure-methylester: 1.5 Min.).

b) 4-m-Reoplexsäule (160°, 50 psi H₂): 4 Peaks, Retentionszeiten 15.5, 17.5, 21.0 und 23.8 Min.

c) 25-m-Q-Kapillarsäule (140°, N₂ 0.6, H₂ 1.2, O₂ 0.6 atü): 5 Peaks, Retentionszeiten 11.2, 19.9, 22.3, 23.5 und 24.3 Min.

Die den einzelnen Peaks entsprechenden Ester bzw. Säuren werden in der Reihenfolge steigender Retentionszeiten mit „Substanz A, B, C, D und E“ bezeichnet.

Exogonsäure-methylester (V): Das Methylestergemisch wurde über eine Mikro-Vakuum-Drehbandkolonne nach Dr. KOCH (Firma Ernst Haage, Mülheim/Ruhr) bei 15 Torr fraktioniert (Rückfluß 2 Tropfen/3 Sek.).

Anfangs wurde 1 Tropfen in 90 Sek. abgenommen, entsprechend einem Rücklaufverhältnis = 60 : 1. Nach 5 Fraktionen wurde 1 Tropfen in der Min. abgenommen. Die Mantelheizung wurde stets 5° unter dem Siedepunkt gehalten. Die anfallenden Fraktionen untersuchte man gaschromatographisch auf ihre Zusammensetzung (Reoplex, 4 m, 160°, 50 psi H₂). Es wurden 12 Fraktionen mit zusammen 36.5 g gewonnen.

Destillationsverlauf:

| Fraktion | Sdp. ₁₅ | Ausb. (g) | n_D^{20} | Gehalt an Substanzen D + E (%) | daneben enthalten |
|----------|--------------------|-----------|------------|--------------------------------|-------------------|
| 1 | 118–124° | 2.17 | | 0 | A (90%), B, C |
| 2 | 124–131° | 1.98 | 1.4450 | 60 | A, B, C |
| 3 | 131–133° | 2.02 | | 72 | A, B, C |
| 4 | 133–133.5° | 2.66 | 1.4520 | 80 | B, C |
| 5 | 133.5–134° | 2.68 | 1.4530 | 86 | C |
| 6 | 134° | 2.66 | | 87 | C |
| 7 | | 3.00 | | 90 | C |
| 8 | | 2.48 | | 93 | C |
| 9 | | 3.14 | | 96 | C |
| 10 | | 2.26 | | 98 | C |
| 11 | | 2.50 | | 99 | C |
| 12 | | 8.95 | 1.4528 | 100 | – |

Elementaranalyse von Fraktion 12:

C₁₁H₁₈O₄ (214.2) Ber. C 61.67 H 8.46 Gef. C 61.20 H 8.49

Mol.-Gew. 216, 216, 225, 202, 203 (kryoskop. in Benzol);

215, 217, 216, 213 (Rücktitration nach Verseifung mit 0.1 n KOH)

Spezif. Drehung (c = 5% (g/v))

| Lösungsmittel: | Chloroform | Methanol | Äthanol | Aceton | Benzol |
|---------------------|------------|----------|---------|--------|--------|
| $[\alpha]_D^{20}$: | +10.6° | +14.8° | +11.9° | +10.1° | +7.8° |

UV-Spektren

| Lösungsmittel | λ_{\max} (nm) | log ϵ | λ_{\min} (nm) | log ϵ | λ_{\max} (nm) | log ϵ |
|-------------------|--------------------------|----------------|--------------------------|----------------|--------------------------|----------------|
| Cyclohexan | 225 | 2.21 | 247 | 1.41 | 268 | 1.63 |
| Methanol | 214 | 2.46 | 245 | 1.65 | 267 | 1.86 |
| Methanol + 3% HCl | 210 | 2.11 | 247 | 1.32 | 272 | 1.54 |

IR-Banden von Exogonsäure-methylester (in CHCl_3): 885, 915, 975, 1030, 1100, 1130, 1170, 1375, 1435, 1730, 2880, 2940/cm.

Exogonsäure (IV): 5.0 g Methylesterfraktion 12 (s. Abschnitt Exogonsäure-methylester) wurden mit wäbr.-methanol., 3-proz. Natronlauge 2 Stdn. unter Rückfluß verseift. Dann wurde das Methanol i. Vak. abdestilliert und der wäbr. Rückstand mit 10-proz. Schwefelsäure angesäuert. Nach 5maliger Extraktion mit je 30 ccm Äther wurden die vereinigten Ätherauszüge über Natriumsulfat getrocknet. Der Äther wurde über eine Kolonne abdestilliert und das zurückbleibende Säuregemisch i. Vak. destilliert, wobei nur ein sehr geringer Rückstand hinterblieb. Ausb. 4.4 g (94% d. Th.), Sdp.₁₂ 175°. Bei Verwendung konzentrierter Lösungen zur Verseifung war der Destillationsrückstand wesentlich größer.

$\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_4$ (200.2) Ber. C 59.98 H 8.06 Gef. C 59.35 H 7.95

Äquiv.-Gew. 202, 200, 201 (alkalimetr.)

Mol.-Gew. 230 (kryoskop. in Benzol, auf $c = 0$ extrapoliert)

UV-Spektren

| Lösungsmittel | λ_{\max} (nm) | log ϵ | λ_{\min} (nm) | log ϵ | λ_{\max} (nm) | log ϵ |
|-------------------|--------------------------|----------------|--------------------------|----------------|--------------------------|----------------|
| Hexan | 230 | 2.35 | 250 | 1.39 | 275 | 1.69 |
| Cyclohexan | 225 | 2.30 | 245 | 1.35 | 275 | 1.65 |
| Methanol | 210 | 2.32 | 246 | 1.36 | 271 | 1.79 |
| 3-proz. Salzsäure | 215 | 2.25 | 245 | 1.52 | 275 | 1.76 |
| 3-proz. Kalilauge | 216 | 2.04 | 240 | 1.60 | 270 | 1.78 |

Jodzahl nach W. HEIDBRINK⁷⁾ gef. 188.2 (gravimetr. mit Brom) \cong 3 Br/Molekül (Mittelwert aus 9 Bestimmungen).

Oxydation mit Permanganat: 200 mg Exogonsäure wurden in 10 ccm 10-proz. Natriumcarbonatlösung langsam mit einer 5-proz. Kaliumpermanganat-Lösung versetzt. Nach Verbrauch von 6.3 ccm (6 Oxydationsäquivv.) wurde auf 50° erwärmt und nach einem Gesamtverbrauch von 15 ccm Permanganat-Lösung die Reaktion unterbrochen. Es wurde mit verd. Schwefelsäure angesäuert und mit Äther extrahiert. Anschließend wurde die äther. Lösung mit Hydrogencarbonat neutralisiert, i. Vak. eingeeengt, der Rückstand in sehr wenig Wasser aufgenommen, angesäuert und nochmals mit Äther extrahiert. Die gesammelten Ätherauszüge wurden über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abdestillieren des Äthers hinterblieb ein teils flüssiger, teils kristalliner Rückstand. Gaschromatographie des flüssigen Anteils (4-m-Reoplexsäule, 160°, 30 psi H_2): Retentionszeit 3.9 Min. (Essigsäure).

Der kristalline Anteil wurde durch 2malige Sublimation i. Hochvak. gereinigt. Ausb. 25 mg; Schmp. und Misch-Schmp. mit Bernsteinsäure 185°.

Unter den Säuren aus dem Permanganat-Abbau wurden papier- und dünnschichtchromatographisch Malonsäure und Bernsteinsäure nachgewiesen (Papier: Schleicher & Schüll Nr. 2043 b Mgl; absteigendes Verfahren. Platten: Kieselgel G nach STAHL für Dünnschichtchromatographie). Lösungsmittel bei Dünnschichtchromatographie (Dc): Äthanol/Wasser/

25-proz. Ammoniak (100 : 12 : 16), Lösungsmittel bei Papierchromatographie (Pc): n-Butanol/ Ameisensäure/Wasser (75 : 7.5 : 37.5).

| <i>R_F</i> -Werte | | identifiziert als |
|-----------------------------|------|--------------------|
| Pc | Dc | |
| 0.59 | 0.17 | Malonsäure (wenig) |
| 0.74 | 0.27 | Bernsteinsäure |
| 0.91 | 0.53 | Exogonsäure |

Exogonsäure-methylester-oxim (I): Die Ketonbestimmung nach I. c.⁸⁾ mit 0.2 g *Exogonsäure-methylester* ergab im Mittel 0.99 Ketogruppen pro Mol. Demgemäß wurden im präparativen Ansatz 2.1 g Ester ohne Indikatorzusatz unter potentiometrischer Neutralisation oximiert. Nach der Titration wurde das Lösungsmittel vorsichtig i. Vak. im 20°-Bad verdampft. Der Rückstand wurde 5mal mit Äther unter Rückfluß extrahiert. Nach Entfernen des Äthers wurde das *Oxim* (650 mg) in Essigester über 25 g Kieselgel „0.08 mm“ (Merck) chromatographiert. Die ersten 75 ccm Eluat enthielten geringe Mengen an nicht umgesetztem Ester. Nach Durchlauf von 150 ccm Essigester wurden mit den folgenden 100 ccm 550 mg *Oxim I* erhalten.

Der Verlauf der Säulenchromatographie wurde dünn-schichtchromatographisch kontrolliert (Kieselgel G, Merck, Essigester; anschließend Besprühen mit Vanillin-Schwefelsäure (1%) und kurzes Erhitzen auf 110°). *R_F*-Wert von *Exogonsäure-methylester*: 0.68, von *Exogonsäure-methylester-oxim*: 0.28. IR-Banden (in CHCl₃): 937, 967, 985, 1008, 1083, 1126, 1370, 1440, 1750, 2900, 3300, 3575/cm.

C₁₁H₁₉NO₄ (229.3) Ber. C 57.65 H 8.35 N 6.10

C₁₁H₂₁NO₅ (247.3) Ber. C 53.45 H 8.57 N 5.66

Gef. C 52.65 H 8.59 N 5.82

Exogonol (II): 12.0 g *Exogonsäure-methylester (V)* wurden in 100 ccm absol. Äther innerhalb einer halben Stde. zu einer Aufschlammung von 6 g *Lithiumaluminiumhydrid* in 250 ccm Äther getropft. Nach 4 $\frac{1}{2}$ stdg. Rühren unter Rückfluß wurde Wasser und danach 100 ccm 25-proz. Schwefelsäure zugesetzt. Die abgetrennte wäbr. Phase wurde noch 3mal mit je 100 ccm Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherextrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abdestillieren des Äthers über eine Kolonne wurde *II* durch Destillation i. Vak. gereinigt. Ausb. 9.95 g (95% d. Th.), Sdp._{0.5} 81.5–82.5°. Dünn-schichtchromatographie: *R_F* 0.4 (Kieselgel, Essigester, zum Nachweis Sprühen mit Vanillin-Schwefelsäure (1%) und Erwärmen auf 110°). Gaschromatographie: Retentionszeiten 54 und 55 Min. (50-m-R-Kapillarsäure, 140°, Luft 1.2, H₂ 0.7, N₂ 1 atü).

C₁₀H₁₈O₃ (186.2) Ber. C 64.49 H 9.74 I C-CH₃ 8.06

Gef. C 64.46 H 9.68 C-CH₃ 8.52

Die Hydroxamatreaktion auf unumgesetzten Ester verlief negativ. Durch Umsetzung mit *p*-Nitro-benzoylchlorid oder 3.5-Dinitro-benzoylchlorid waren keine kristallisierten Derivate zu erhalten. UV-Spektrum in Methanol: Zwischen 210 und 330 nm kein Maximum.

IR-Banden (in CS₂): 813, 871, 897, 932, 968, 1012, 1067, 1108, 1176, 1340, 1375, 1590, 2180, 2350, 2960, 3575/cm.

Hydroxylgruppenbestimmung nach A. P. FIORE¹⁴⁾ (ausführlich beschrieben, weil die Methode an einer schwer zugänglichen Stelle publiziert ist): Zu der in einem Jodzähl-

¹⁴⁾ News Capsule (Essential Oil Assoc. of USA, Vol 1, Nr. 15 [1943]).

kolben gewogenen Substanz gab man 5.0 ccm frisch bereitetes Reagens (1 Tl. Acetylchlorid und 4 Tle. Dimethylanilin „rein, frei von Monomethylanilin“, Merck) und erwärmte den gut verschlossenen Kolben $\frac{1}{2}$ Stde. im Thermostaten auf 40°. Der Kolben tauchte nicht weiter in das Wasserbad ein, als er selbst gefüllt war. Dann wurde bei Raumtemperatur mit 20 ccm Wasser versetzt und $\frac{1}{2}$ Stde. unter häufigem Umschwenken stehengelassen. Das überschüss. Acetylchlorid wurde mit n NaOH gegen Phenolphthalein zurücktitriert. Gef. 1.06 OH-Gruppen.

*Quantitative Ketonbestimmung mit Hydroxylaminhydrochlorid*⁸⁾: Gef. 0.98 C=O-Gruppen.

Dünnschichtchromatographie: Exogonoloxim R_F 0.22, Exogonol R_F 0.68 (Aluminiumoxid, Essigester; Besprühen mit Vanillin-Schwefelsäure, 1%).

Die Bestimmung des *aktiven Wasserstoffs* geschah in absol. Anisol bei 20° in Stickstoffatmosphäre, gef. 1.0.

Acetyloxogonol: 0.4 g *Exogonol* wurden 4 Tage bei Raumtemperatur mit einer Mischung aus 4 ccm *Acetanhydrid* und 4 ccm Pyridin acetyliert. Dann wurde auf 10 g Eis gegossen, nach 1 Stde. mit 10-proz. Salzsäure auf pH 5–6 gebracht und 5 mal mit je 10 ccm Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherextrakte wurden 2 mal mit je 5 ccm 2-proz. Natriumcarbonatlösung und 2 mal mit je 5 ccm Wasser gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat wurde der Äther abgedampft und der Rückstand i. Vak. destilliert. Ausb. 0.31 g (63% d. Th.) *Monoacetat*, Sdp.₁ 87.5–88°. IR-Banden (als Film): 680, 807, 860, 890, 920, 1045, 1182, 1256, 1386, 1468, 1760, 3000/cm.

$C_{12}H_{20}O_4$ (228.3) Ber. C 63.13 H 8.83 Gef. C 62.13 H 8.54

Äquiv.-Gew. 234 (Rücktitration der 0.1 n NaOH)

„*Dihydro-exogonsäure-methylester*“ (IX): 4.5 g *Exogonsäure-methylester* (V) wurden in 150 ccm Eisessig mit 150 mg Platindioxid bei 1 at H_2 hydriert. Wasserstoffaufnahme in 180 Min. 487.5 ccm (ber. für 1 Mol H_2 /Mol Ester 472 ccm). Danach stand die Hydrierung still. Man goß vom Katalysator ab und dekantierte mehrmals mit Eisessig. Nach Filtration wurde der Eisessig i. Vak. abdestilliert. Ausb. (nach Destillation) 4.1 g (90% d. Th.), Sdp.₃ 120°.

$C_{11}H_{20}O_4$ (216.3) Ber. C 61.14 H 9.31 Gef. C 59.86 H 9.31

„*Dihydroexogonol*“ (III): 7.0 g *Exogonol* (II) wurden in 80 ccm Eisessig mit 200 mg Platindioxid bei 1 at H_2 hydriert. Wasserstoffaufnahme bis zum Stillstand innerhalb von 5 Stdn. 815 ccm (ber. für 1 Mol H_2 /Mol II 846 ccm). Man goß vom Katalysator ab, dekantierte mehrmals mit Eisessig, dampfte das Filtrat i. Vak. ein, erhitzte den Rückstand 3 Stdn. mit 30 ccm 10-proz. Natronlauge unter Rückfluß und extrahierte dann 5 mal mit je 30 ccm Äther. Ausb. nach Destillation i. Vak. 6.15 g (86.5% d. Th.), Sdp.₂ 142°. Die Substanz enthält 2.5 akt. Wasserstoffatome.

$C_{10}H_{20}O_3$ (188.3) Ber. C 63.79 H 10.71

Gef. C 61.74, 61.85 H 10.55, 10.63

$C_{10}H_{22}O_4$ (206.3) Ber. C 58.22 H 10.75

„*Diacetyl-dihydroexogonol*“: 1.5 g *Dihydroexogonol* (III) wurden in 5 ccm Pyridin und 5 ccm *Acetanhydrid* 4 Tage bei Raumtemperatur stehengelassen. Dann wurde auf 30 g Eis gegossen, nach einer Stde. mit 10-proz. Salzsäure auf pH 3–4 gebracht und 5 mal mit je 25 ccm Äther extrahiert. Der Äther wurde mit 5-proz. Natriumcarbonatlösung und Wasser bis zur neutralen Reaktion gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Ausb. nach Destillation i. Vak. 1.42 g (65.5% d. Th.), Sdp.₂ 158°.

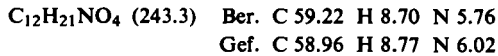
$C_{14}H_{24}O_5$ (272.4) Ber. C 61.73 H 8.9 Gef. C 60.8 H 8.7

Äquiv.-Gew. 130.5, 134 (Rücktitration der 0.1 n NaOH)

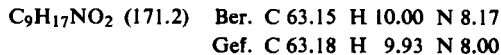
Exogonamin (VIII)

a) *Hydrazid*: 2.5 g *Exogonsäure-methylester* (V) wurden mit 1 g *Hydrazinhydrat* (98-proz.) und 3 ccm Methanol 60 Stdn. bei Raumtemperatur stehengelassen. Dann war dünn-schicht-chromatographisch kein Ester mehr nachweisbar. Lösungsmittel und überschüss. Reagens wurden i. Vak. abdestilliert. Ausb. 2.4 g (94%).

b) *Urethan*: Das flüssige *Hydrazid* wurde in 25 ccm 5-proz. Schwefelsäure gelöst, die Lösung sofort mit 30 ccm Äther überschichtet und auf 0° abgekühlt. Unter kräftigem Rühren wurden 2 ccm 40-proz. *Natriumnitrit*-Lösung zugetropft. Nach Abtrennen des Äthers wurde noch 2 mal mit je 20 ccm Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherauszüge wurden mit 20 ccm 5-proz. Natriumhydrogencarbonatlösung und 10 ccm Wasser gewaschen. Dann wurde 5 Min. über Calciumchlorid getrocknet, die filtrierte Lösung des *Azids* langsam in 25 ccm *Äthanol* von 65° eingetropt und 8 Stdn. gekocht. Das unreine Urethan wurde auf einer Säule von 2 cm Durchmesser über 150 g Aluminiumoxid (Giulini, neutral, Aktivitätsstufe I) mit Essigester chromatographiert. Nach 120 ccm Vorlauf wurden in den folgenden 80 ccm Essigester 1.54 g *Urethan* erhalten.



c) *Amin VIII*: 850 mg *Urethan* wurden in 10 ccm 10-proz. äthanol. *Natronlauge* 24 Stdn., dann nach Zusatz von 10 ccm 10-proz., wäbr. *Kalilauge* weitere 5 Stdn. unter Rückfluß verseift. Der Alkohol wurde i. Vak. abdestilliert und das *Amin* durch 5malige Extraktion mit Äther isoliert. Ausb. nach Destillation i. Vak. 510 mg (85% d. Th.).



Dijodexogonsäure (VI): 8.5 g *Exogonsäure* (IV) wurden mit Methanol/Trockeneis gekühlt und mit 0.4 g rotem Phosphor und 42 ccm frisch dest. *Jodwasserstoffsäure* (57-proz.) von -20° versetzt. (Beim Mischen der Reaktionspartner gemäß MANNICH und SCHUMANN¹⁾ bei Raumtemperatur bilden sich unter Selbsterwärmung leicht ölige Produkte, die nicht zur Kristallisation gebracht werden können.) Die Mischung wurde 1 Tag bei 0°, dann 2 Tage bei Raumtemperatur unter Lichtabschluß gehalten. Danach wurde der Kristallbrei abgenutscht und 2 mal mit je 35 ccm Wasser gewaschen. Nach Trocknen über NaOH/CaCl₂/Blaugel i. Vak. Rohausb. 8.45 g (45.4% d. Th.). 2 g des Rohproduktes wurden aus Petroläther (50–70°) mehrfach umkristallisiert: 700 mg farblose Kristallmasse vom Schmp. 80–81°.



IR-Banden (KBr): 785, 938, 990, 1063, 1086, 1133, 1150, 1168, 1260, 1279, 1386, 1420, 1442, 1718, 2900/cm.

Exogonsäure (IV) aus Dijodexogonsäure (VI): 49 mg *Dijodexogonsäure* wurden in 2.5 ccm *Wasser* 3 Stdn. auf 90° erhitzt, wobei sie langsam in Lösung ging. Nach Abkühlen wurde 3 mal mit je 5 ccm Äther extrahiert. Ausb. nach Abdestillieren des Äthers 15 mg. Die Säure wurde mit *Diazomethan* verestert. Gaschromatographie (25-m-Apiezon-Kapillarsäule 140°, N₂ 0.6, H₂ 1.2, O₂ 0.6 atü): 3 Peaks. Retentionszeiten: 22.8, 23.5 und 24.3 Min., entspr. den Fraktionen C, D und E der natürlichen Exogonsäure.

6-Oxo-caprinsäure (VII) aus Dijodexogonsäure: 3.65 g *Dijodexogonsäure* wurden mit 10 g zuvor mit Salzsäure gewaschener *Zink-Granula* und 1 g Zinkstaub in 50 ccm *Eisessig* 12 Stdn. unter gelegentlichem Umschütteln bei Raumtemperatur reduziert. Vom ungelösten Zink wurde abfiltriert, der Eisessig i. Vak. abdestilliert, der Rückstand in 30 ccm *Wasser* aufgenommen und 5 mal mit je 20 ccm Äther extrahiert. Die Ätherextrakte wurden über Natrium-

sulfat getrocknet. Nach Abdestillieren des Äthers über eine Kolonne erhielt man ein zähflüssiges Öl und daraus durch Extraktion mit Petroläther (50–70°) farblose Kristalle. Ausb. 0.95 g (61 % d. Th.). Nach häufigem Umkristallisieren aus Petroläther (50–70°) 685 mg Kristalle vom Schmp. 44–45°.

$C_{10}H_{18}O_3$ (186.3) Ber. C 64.49 H 9.74 I C-CH₃ 8.06

Gef. C 64.70 H 9.74 C-CH₃ 6.71

Äquiv.-Gew. 185.5, 184.5 (acidimetr.)

6-Oxo-caprinsäure (VII), synthetisch

a) *Adipinsäure-monomethylester*: 70 g *Adipinsäure*, 20 ccm *Methanol* und 6 ccm konz. *Salzsäure* wurden unter Rückfluß 8 Stdn. erhitzt¹⁵⁾. Das Estergermisch wurde durch fraktionierte Destillation getrennt. Ausb. 12.4 g *Adipinsäure-dimethylester* (28 % d. Th.), Sdp.₁₀ 112° und 29.6 g *Adipinsäure-monomethylester* (39 % d. Th.), Sdp.₁₀ 159–160°.

b) *Adipinsäure-monomethylester-chlorid*: Aus 18.55 g *Adipinsäure-monomethylester* und 15.9 g *Thionylchlorid*. Ausb. 20.17 g (98 % d. Th.), Sdp.₁₀ 108°.

c) *6-Oxo-caprinsäure-methylester*: Aus 2.06 g *Magnesium*, 11.6 g *n-Butylbromid*, 8.47 g *Cadmiumchlorid* und 12 g *Adipinsäure-monomethylester-chlorid* analog J. CASON¹³⁾, Ausb. 8.58 g (68 % d. Th.), Sdp.₁₀ 135–136°.

5-Oxo-3-äthyl-caprylsäure-methylester und *5-Oxo-3-methyl-pelargonsäure-methylester* wurden analog dargestellt. Retentionszeiten (4-m-Reoplex-Säule, 160°, 50 psi H₂): 18.8 Min. = *5-Oxo-3-äthyl-caprylsäure-methylester*, 20.3 Min. = *5-Oxo-3-methyl-pelargonsäure-methylester*, 38.0 Min. = *6-Oxo-caprinsäure-methylester* und *Zink/Eisessig-Reduktionsprodukt*.

d) *6-Oxo-caprinsäure*: 2.0 g *6-Oxo-caprinsäure-methylester* wurden mit einer Mischung aus je 40 ccm 10-proz. *Natronlauge* und *Methanol* 2 Stdn. unter Rückfluß verseift. Der Alkohol wurde i. Vak. abdestilliert. Nach Ansäuern mit 10-proz. *Schwefelsäure* wurde 5 mal mit je 25 ccm Äther extrahiert und der Äther nach Trocknen über *Natriumsulfat* abdestilliert. Ausb. 1.69 g (91 % d. Th.), Schmp. 45°, nach häufigem Umkristallisieren aus Petroläther (50–70°).

¹⁵⁾ H. HUNSDIECKER und CL. HUNSDIECKER, Ber. deutsch. chem. Ges. 75, 291, und zwar 296 [1942].