

## 27. Über die Konstitution des Fulvoplumierins I

von H. Schmid und W. Benzce.

(12. XII. 52.)

Wie wir bereits an anderer Stelle kurz mitteilten<sup>1)</sup>, lässt sich aus der Rinde von *Plumiera acutifolia* (*Apocynaceae*, auch *Plumeria acuminata* genannt) ein orange gefärbter, einheitlicher Pflanzenstoff isolieren, der in Konzentrationen von 1–5  $\gamma$ /ml das Wachstum verschiedener Stämme von *Mycobacterium tuberculosis* in vitro hemmt.

Das neue Pigment, für das wir den Namen Fulvoplumierin vorschlagen, liess sich aus dem Ätherextrakt der Rinde nach Abtrennung von gummiartigen Begleitstoffen in einer Ausbeute von etwa 0,25% gewinnen. Aus der mit Äther extrahierten Rinde kann durch Ausziehen mit Alkohol das farblose Glucosid Plumierid<sup>2)</sup> erhalten werden.

Fulvoplumierin (I), Smp. 151–152° (Zers.), ist unlöslich in Wasser und Petroläther und mässig löslich in den meisten organischen Lösungsmitteln. In reinem Zustand ist es praktisch unbeschränkt haltbar, während sich unreine Präparate allmählich polymerisieren. In kleinen Mengen lässt es sich im Hochvakuum bei 120–130° unzersetzt sublimieren.

Fulvoplumierin zeigt mit Aceton und Natriumäthylat und mit Lithiumaluminiumhydrid in Äther intensiv rote, wenig beständige Farbreaktionen<sup>3)</sup>. *Tollens*-Reagens wird momentan stark reduziert. Das charakteristische UV.-Absorptionsspektrum von I zeigt eine Hauptbande bei 366 m $\mu$  ( $\lg \epsilon = 4,56$ ) (Fig. 1). Fulvoplumierin und seine Hydrierungsprodukte erwiesen sich als optisch inaktiv.

Die Summenformel von Fulvoplumierin beträgt C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>O<sub>4</sub>. Aus seiner Unlöslichkeit in verd. Lauge und auf Grund von *Zerewitinoff*-Bestimmungen und des IR.-Spektrums kann auf die Abwesenheit von Hydroxylgruppen geschlossen werden. Hingegen liess sich nach *Zeisel* eine Methoxygruppe nachweisen. Die Oxydation nach *Kuhn-Roth* gab ein Mol leicht flüchtiger Säure. Die CH<sub>3</sub>(C)-Gruppe liegt im Rest CH<sub>3</sub>-CH= vor, denn bei der Ozonisierung von I entstand Acetaldehyd (38%; als p-Nitrophenylhydrazon identifiziert). Bei sehr milder Aufarbeitung des Ozonids konnte ferner Glyoxal nachgewiesen werden (20%; identifiziert als Glyoxim durch Analyse, Spektrum und Mischprobe). Dieser Befund weist auf die Gruppierung =CH-CH= in I hin.

<sup>1)</sup> A. Grumbach, H. Schmid & W. Benzce, Exper. **8**, 224 (1952).

<sup>2)</sup> H. Schmid, H. Bickel & Th. M. Meijer, Helv. **35**, 415 (1952).

<sup>3)</sup> Weitere Farbreaktionen siehe experimenteller Teil.

Versuche, die Natur der funktionellen Gruppen in I durch Umsetzung mit Säuren oder Basen, Carbonyl- und Acylierungsreagenzien zu bestimmen, führten wegen Verharzung des Fulvoplumierins nicht zum Ziel. Diese Frage konnte durch eine nähere Untersuchung der Hydrierungsprodukte von I abgeklärt werden.

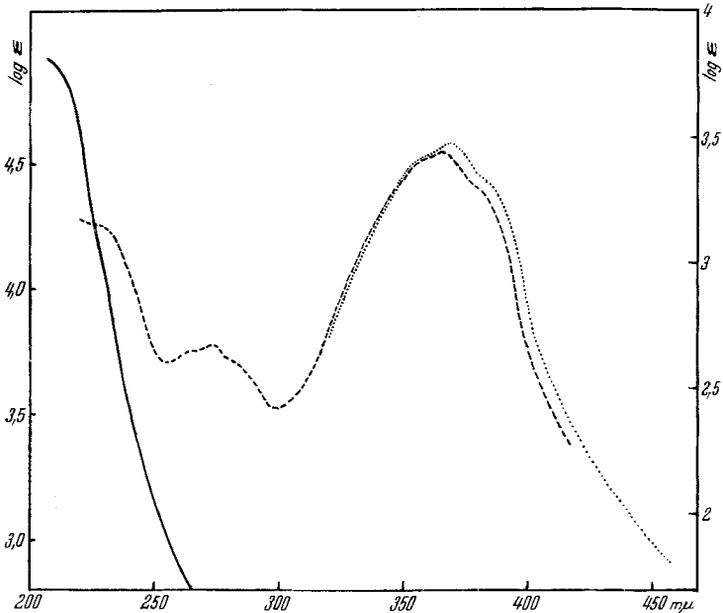


Fig. 1.

-----	Fulvoplumierin in Alkohol	( $c = 3,8 \cdot 10^{-5}$ )	} $\log \epsilon$ linke Skala
.....	Fulvoplumierin in Benzol	( $c = 4,5 \cdot 10^{-5}$ )	
———	Säure HB	in Wasser-Alkohol 25:1 ( $c = 2,1 \cdot 10^{-4}$ )	} $\log \epsilon$ rechte Skala

I nahm bei der katalytischen Hydrierung unter energischen Bedingungen ( $\text{PtO}_2$  oder 30-proz. Pd-Norit in Eisessig) 5,3–5,5 Mole Wasserstoff, unter milderen Verhältnissen weniger<sup>1)</sup>, auf. Entfärbung trat hierbei nach Aufnahme von 2,5 Molen Wasserstoff auf. Das Hydrierungsprodukt der  $\text{PtO}_2$ -Eisessig-Hydrierung bestand zu  $\frac{2}{3}$  aus Säuren, zu  $\frac{1}{3}$  aus neutralen Produkten. Aus letzteren liess sich Dekahydro-fulvoplumierin vom Smp.  $44^\circ$  (II) in 11–13-proz. Ausbeute (bezogen auf eingesetztes I) isolieren. II besitzt die empirische Formel  $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_4$  (MG. gef. 230), enthält eine Methoxyl- und eine C-Methylgruppe, aber keine Hydroxyl- oder Carbonylgruppen und ist optisch inaktiv. Der Stoff liess sich nicht mehr weiter hydrieren. Beim Erwärmen mit 0,5-n. wässriger Lauge wurden zwei Äquivalente Base verbraucht. Es entstand die Säure HA. Die präparative Ver-

<sup>1)</sup> Vgl. den experimentellen Teil dieser Arbeit.

seifung mit wässrig-methanolischer Lauge führte zur selben methoxylfreien Monocarbonsäure HA (III) vom Smp. 87,5–88,5° und einer methoxylfreien Dicarbonsäure HB (IV) vom Smp. 144°. HA (C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub>; Äqu.-Gew. gef. 240; pK = 4,1<sup>1)</sup>) liess sich mit Diazomethan wieder in Dekahydro-fulvoplumierin Smp. 44° zurückverwandeln. In II und somit auch in I liegen daher ein Lactonring und eine Carbomethoxygruppe vor.

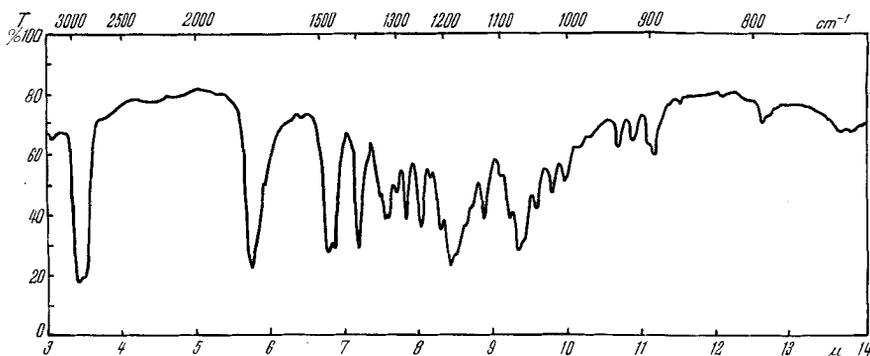


Fig. 2.

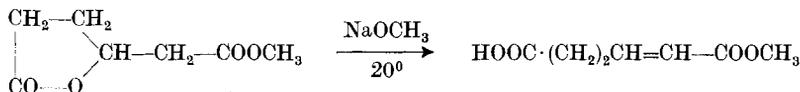
IR-Spektrum von Dekahydro-fulvoplumierin, Smp. 44° (Nujol).

Die Dicarbonsäure HB (IV) (C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub>; Äqu.-Gew. gef. 121; pK<sub>1</sub> = 4,4; pK<sub>2</sub> = 7,1) nahm bei der katalytischen Hydrierung 1 Mol Wasserstoff auf; das Hydrierungsprodukt gab bei der Destillation ein öliges Anhydrid C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub> (V), so dass in IV ein Bernstein- oder Glutarsäureabkömmling vorliegen muss. Da die Säure HB (IV) im UV. (Fig. 1) eine für wenig substituierte  $\alpha$ ,  $\beta$ -ungesättigte Carbonsäuren charakteristische hohe Endabsorption zeigt und bei der Ozonisierung nach *Dæuvre*<sup>2)</sup> 30% Formaldehyd gab – das aus ihr bereitete gesättigte Anhydrid lieferte dabei weniger als 7% CH<sub>2</sub>O –, muss sie den Rest H<sub>2</sub>C=C-COOH enthalten. Die unter den angewandten, milden Verseifungsbedingungen unerwartete Bildung von IV kann nur verstanden werden, wenn im Lactonester II die Carbomethoxygruppe in  $\beta$ -Stellung zum Lacton-Sauerstoff steht<sup>3)</sup>. Die wenig aufgespaltene Doppelbande im IR.-Spektrum von II bei 5,73 und 5,76  $\mu$  (Fig. 2) rührt von der  $\nu$  (C=O)-Schwingung eines sechs-

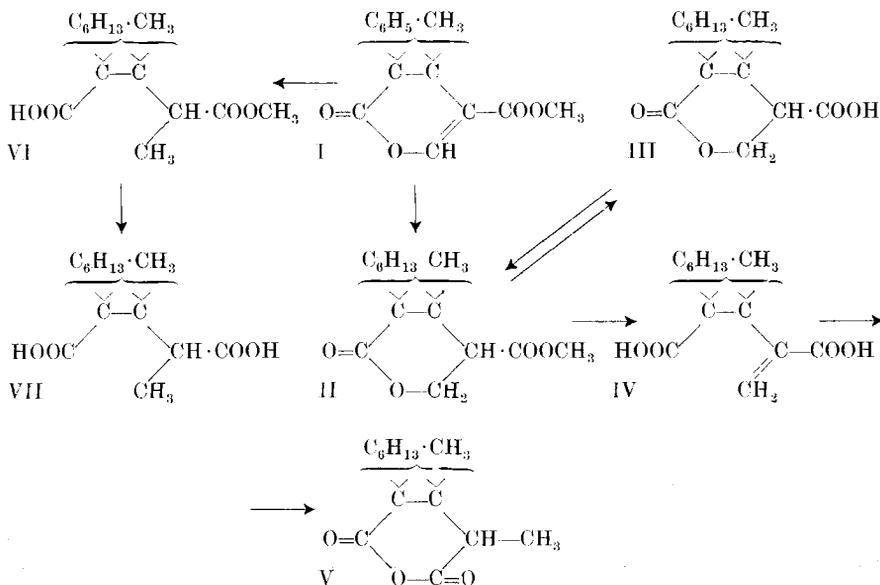
<sup>1)</sup> Scheinbare pK-Werte, bestimmt mittels Glasselektrode in Methylcellosolve-Wasser-Gemischen.

<sup>2)</sup> *J. Dæuvre*, Bl. 1936, 612; vgl. *P. Karrer & J. Kebrle*, Helv. 35, 862 (1952).

<sup>3)</sup> Vgl. die ähnliche Reaktion:



gliedrigen Lactons<sup>1)</sup> und einer Carbomethoxygruppe her. Für die aufgeführten Verbindungen gelten somit die untenstehenden Teilformeln. Erwähnt sei noch, dass auch aus den öligen, neutralen Hydrierungsprodukten von I durch Verseifung neben Ölen die beiden Carbonsäuren HA (III) und HB (IV) gebildet wurden.



Das bei der katalytischen Hydrierung von Fulvoplumierin anfallende saure Produkt erwies sich als noch teilweise ungesättigt und wurde deshalb nachhydriert. Es resultierte ein Gemisch von offensichtlich stereoisomeren monobasischen Desoxycarbonsäuren der Zusammensetzung  $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{O}_3 \cdot \text{OCH}_3$  (VI), die aber im Gegensatz zu den Verbindungen I bis IV zwei C-Methylgruppen enthalten. Verseifung von VI gab neben Ölen zwei stereoisomere Dicarbonsäuren  $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_4$  der Konstitution VII: HD, Smp.  $170^\circ$  (gef. Äqu.-Gew. 123), und HE, Smp.  $136-138^\circ$  (gef. Äqu.-Gew. 125).

Die zweite C-Methylgruppe in den Desoxyverbindungen VI bzw. VII kann nur durch reduktive Öffnung eines ungesättigten Lactonringes entstanden sein. Aus Untersuchungen, namentlich von W. A. Jacobs und A. B. Scott<sup>2)</sup> geht hervor, dass nur solche ungesättigte  $\gamma$ - oder  $\delta$ -Lactone bei der katalytischen Hydrierung grösserer Menge

<sup>1)</sup> Herrn Prof. H. Günthard danken wir bestens für das Spektrum; 5gliedrige Lactone absorbieren bei deutlich kürzeren Wellenlängen, vgl. H. Conroy, Am. Soc. **74**, 491 (1952), Fussnote 26.

<sup>2)</sup> J. Biol. Chem. **87**, 601 (1930); **93**, 139 (1931). Vgl. W. Cocker & St. Hornsby, Soc. **1947**, 1157; P. Ruggli & A. Maeder, Helv. **26**, 1476 (1943); U. Eisner, J. A. Elvidge & R. P. Linstead, Soc. **1951**, 1501. Bezüglich des Mechanismus vgl. R. B. Woodward & W. E. Doering, Am. Soc. **67**, 865 (1945).

Desoxysäuren geben, die eine Doppelbindung in  $\beta, \gamma$  resp.  $\gamma, \delta$ -Stellung besitzen. Dem Fulvoplumierin kann daher die Partialformel I zugeteilt werden.

Über die vollständige Konstitutionsaufklärung des Fulvoplumierins, die inzwischen abgeschlossen wurde, werden wir in Kürze berichten.

Wir danken der „Stiftung für wissenschaftliche Forschung an der Universität Zürich“ und der „Jubiläumsspende für die Universität Zürich“ bestens für die gewährte Unterstützung.

### Experimenteller Teil<sup>1)</sup>.

Isolierung von Fulvoplumierin: 1,75 kg trockene, fein zermahlene Rinde von *Plumiera acutifolia* (auch *Plumiera acuminata* genannt) wurden mit trockenem, peroxyd-freiem Äther rasch extrahiert, wobei die Temperatur des Heizbades nicht über 70° steigen sollte. Nach 24 Std. war die Extraktion praktisch beendet. Ein grosser Teil des Fulvoplumierins hatte sich an der Wand und auf dem Boden des Kolbens als gelbbraune, kristalline Masse ausgeschieden. Der Ätherextrakt wurde nun bis auf 200 ml eingengt und 2—3 Std. in den Eisschrank gestellt. Anschliessend hat man mit 200 ml Leichtbenzin (Sdp. 35—45°) versetzt, kräftig umgeschwenkt, absetzen gelassen und die überstehende, in reichlichen Mengen grüngelbe, gummiartige Substanzen enthaltende Lösung abgossen. Der brockige, orangegelbe Rückstand wurde mit Hilfe von Leichtbenzin quantitativ in ein Becherglas übergeführt und fein zerstoßen. Nun wurde wieder kräftig aufgerührt, kurz absetzen gelassen, wobei sich die schweren Fulvoplumierin-Kristalle auf den Boden des Gefässes setzten. Die überstehende, grüngelbe Flocken enthaltende Gummilösung hat man abkantiert. Dieser Prozess wurde so oft (fünf- bis sechsmal) wiederholt, bis die Leichtbenzin-Lösung nach dem Eindampfen nur noch sehr wenig klebrigen Rückstand hinterliess. Man erhielt in dieser Weise, im Durchschnitt mehrerer Versuche, 4,5 g rohes Fulvoplumierin. Eine Aufarbeitung der Leichtbenzin-Auszüge erwies sich als sehr zeitraubend und lieferte zudem nur noch sehr kleine Mengen von Fulvoplumierin. Eine Fortführung der Extraktion über 70 Std. lieferte nur einige Milligramm von Fulvoplumierin. Die mit Äther extrahierte Rinde hat man weiter auf das Glucosid Plumierid<sup>2)</sup> verarbeitet.

Zur Reinigung hat man das Rohprodukt durch kurzes Erwärmen in Chloroform gelöst und die trübe Lösung durch eine Schicht aus Hyflo-Supercel und Calciumcarbonat filtriert und mit Chloroform nachgewaschen. Das klare Filtrat wurde in partiellem Vakuum so weit eingengt, bis das ausgefallene Fulvoplumierin beim kurzen Aufkochen gerade noch in Lösung ging. Die warme und klare Chloroform-Lösung hat man tropfenweise mit Alkohol oder Methanol versetzt. Nach kurzer Zeit begann sich die Verbindung in orange gefärbten Nadeln auszuscheiden. Nach längerem Stehen im Eisschrank wurde abgesaugt. Das reine Fulvoplumierin schmolz nach weiteren Umkristallisationen aus Chloroform-Petroläther, Chloroform-Alkohol, Essigester und Alkohol bei 151—152° (Zers.). Die Verbindung liess sich in kleinen Mengen bei 120—130° (Badtemperatur) unter 0,001 mm Druck unzerstetzt sublimieren. Zur Analyse gelangten sublimierte Präparate.

$C_{14}H_{12}O_4$	Ber. C 68,82	H 4,96	1 $OCH_3$ 12,71	1 $CH_3$ (C) 6,15%
(244,10)	Gef. „ 68,93; 68,48	„ 5,03; 4,97	„ 12,71; 12,80	„ 6,03%

Die Verbindung enthielt weder Stickstoff noch nach *Zerewitinoff* nachweisbaren H. Sie erwies sich, ebenso wie ihre hydrierten Derivate, als optisch inaktiv. Fulvoplumierin ist in reinem Zustand bei 20° unbeschränkt haltbar (Smp. und Misch-Smp. eines zwei Jahre alten Analysepräparates). Rohes Fulvoplumierin dagegen zersetzt sich innerhalb von mehreren Wochen zu einer wenig gefärbten, hochmolekularen Verbindung. Fulvo-

<sup>1)</sup> Die Smp. wurden auf dem *Kofler*-Block bestimmt.

<sup>2)</sup> *H. Schmid, H. Bickel & Th. M. Meijer*, *Helv.* **35**, 415 (1952).

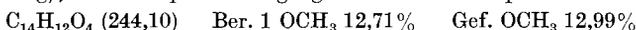
plumierin ist gut löslich in Chloroform, weniger in Pyridin und Aceton, löslich in heissem Essigester, Benzol und Alkohol; wenig löslich in diesen letzten Lösungsmitteln bei Zimmertemperatur, sowie auch in Äther, sehr schwer löslich in Petroläther und unlöslich in Wasser. Beim Umkristallisieren, besonders von unreinen Präparaten, soll nur möglichst kurz und nicht zu hoch erwärmt werden. Wir haben schon beobachtet, dass beim Reinigen von Fulvoplumierin ganze Ansätze aus unersichtlichen Gründen sich plötzlich verfärbten und innerhalb kurzer Zeit in ein harzartiges Produkt umwandelten. Bei einem Versuch, Fulvoplumierin an Aluminiumoxyd zu chromatographieren (Aktivität I und IV), wurde die Verbindung weitgehend zerstört, während sie Zinkcarbonat unverändert passierte.

Eigenschaften von Fulvoplumierin: Die Substanz reduziert ammoniakalische Silbernitratlösung langsam in der Kälte, rasch beim Erwärmen. *Tollens*-Reagens wird sofort und sehr stark reduziert<sup>1)</sup>. Der *Legal*-Test<sup>2)</sup> verlief negativ. Fulvoplumierin gab bei pH 8, 9 und 11 innerhalb 60 Min. keine Farbreaktion mit Dichlorphenolindophenol<sup>3)</sup> und Ferricyankalium<sup>3)</sup>. Erst bei pH 13 wurden wenig charakteristische Farbänderungen beobachtet (oliv-grün mit dem ersteren, orange mit dem letzteren Reagens). Fulvoplumierin in Aceton gab folgende Farbreaktionen: a) mit Natriumäthylat: intensiv blutrot → braunschwarz; b) mit 2-n. wäss. Lauge: braunrot; c) mit konz. Ammoniak: rotorange. Die ätherische Lösung des Pflanzenstoffes zeigte mit Lithiumaluminiumhydrid eine intensive weinrote Farbreaktion, die allmählich verblasste.

Fulvoplumierin liess sich aus seiner ätherischen Lösung mit Sodalösung, oder 2-n. Lauge nicht ausschütteln. 40-proz. Kalilauge färbte sich allmählich rot.

Fulvoplumierin löste sich anfänglich ohne Verfärbung in konz. Schwefelsäure. Nach 6—7 Min. färbte sich aber die Lösung braun. Man goss auf Eiswasser und löste das ausgeschiedene Produkt aus Chloroform-Methanol um. Auf Grund des Smp. und Misch-Smp. (148—149°) handelte es sich um unverändertes Ausgangsmaterial.

300 mg Fulvoplumierin wurden in 2 ml Chloroform gelöst und bei  $-10^{\circ}$  unter Schütteln in 15 ml 1,5-proz. alkoholische Kalilauge gegeben. Es trat sofort intensiv rot-orange Färbung ein. Man liess über Nacht bei  $-15^{\circ}$  stehen. Bei dieser Temperatur liess sich aus der Lösung nichts ausschütteln. Nun wurde bei  $-15^{\circ}$  mit 1-n. Salzsäure auf pH 4 eingestellt und mit Äther-Chloroform-Gemisch ausgeschüttelt. Die Auszüge wurden wiederholt mit Wasser gewaschen, getrocknet und bei  $20^{\circ}$  im Vakuum eingedampft. Nach Umlösen aus Methanol und Chloroform-Methanol: braune Nadeln von Smp. 148—150° (Zersetzung); Misch-Smp. mit Ausgangsmaterial ohne Depression.



Persäure Titration: 243 mg Fulvoplumierin, gelöst in 10 ml Chloroform, wurden mit 25 ml einer ätherischen Monoperphtalsäure-Lösung versetzt. Nach 23stündigem Stehen bei Raumtemperatur wurden im Vergleich zu einer analog angesetzten Blindprobe 1,4-O-Atome, nach weiteren 92 Std. noch zusätzliche 0,1—0,2 O-Atome aufgenommen. Die Lösung verlor von ihrer intensiven gelben Farbe. Beim Versuch, das Oxydationsprodukt aufzuarbeiten, trat Zersetzung ein.

Diensynthese: 106 mg Fulvoplumierin, 5 mg Hydrochinon und 51,4 mg frisch sublimiertes Maleinsäureanhydrid in 10 ml Äther wurden 4 Std. zum Sieden erwärmt. Die Lösung wurde dann bis auf etwa 3 ml eingeengt und mit Petroläther versetzt. Die ausgefallenen gelben Kristalle (Smp. 140—141°) erwiesen sich auf Grund der Mischprobe als unverändertes Ausgangsmaterial.

Versuche, aus Fulvoplumierin ein Oxim zu bereiten, oder es mit *Girard*-Reagens T umzusetzen, führten zu tiefgreifender Zersetzung des Produktes. Dasselbe wurde auch beobachtet, als man Fulvoplumierin nach *Clemmensen*, oder mit Natriumamalgam in wässrigem Tetrahydrofuran unter Durchleiten von Kohlendioxyd reduzierte. Beim Versetzen von Fulvoplumierin mit ätherischer Diazomethan-Lösung bei  $0^{\circ}$  trat stürmische

<sup>1)</sup> *W. Cocker & St. Hornsby, Soc. 1947, 1157.*

<sup>2)</sup> *W. D. Paist, E. R. Blout, F. C. Uhle & R. C. Elderfield, J. org. Chem. 6, 273 (1941).*

<sup>3)</sup> *A. Kuehl, R. P. Linstead & B. A. Orkin, Soc. 1950, 2213.*

Reaktion ein, wobei sich ein fast farbloses Harz ausschied. Bei einem Acetylierungsversuch mit Essigsäureanhydrid-Pyridin bei 40° trat ebenfalls Verharzung ein.

Salpetersäure-Oxydation: 211 mg Fulvoplumierin in 5 ml konz. Salpetersäure hat man bis zum Einsetzen der Reaktion auf dem Wasserbad erwärmt. Anschliessend liess man 1 Tag bei 20° stehen und dampfte 16 Std. auf dem Wasserbad ein. Der Rückstand wurde erneut mit 5 ml konz. Salpetersäure 8 Std. erwärmt und dann eingedampft. Nach viermaligem Eindampfen mit Wasser wurde der Rückstand im Hochvakuum destilliert. In der bis 170° (Luftbadtemperatur) übergehenden Fraktion (Oxalsäure) liess sich weder durch Papierchromatographie, noch durch den Resorcin-Schwefelsäure-Test Bernsteinsäure nachweisen.

Ozonisierung von Fulvoplumierin: a) 420 mg Substanz in 13 ml reinstem, alkoholfreiem Chloroform hat man bei -14° mit 40 l 1,5-proz. Ozon-Sauerstoffgemisch behandelt. Nach dem Eindampfen der Lösung bei 20° im Vakuum nahm man das farblose Ozonid in 4 ml Eisessig auf und versetzte unter Schütteln zuerst bei 0°, dann bei 20° mit Zinkstaub. Man fügte hierauf 25 ml Wasser zu, kühlte auf 0° ab, filtrierte und unterwarf das Filtrat einer Wasserdampfdistillation. Das Destillat lieferte mit wässriger p-Nitrophenylhydrazin-hydrochlorid-Lösung 116 mg (38%) Acetaldehyd-p-nitrophenylhydrazon; Smp. und Misch-Smp. nach Sublimieren bei 128°/0,03 mm (Luftbad) und Umlösen aus Alkohol-Wasser: 127—128°. Das verwendete Chloroform gab bei der Ozonisierung keinen flüchtigen Aldehyd.

Bei einem anderen Versuche wurde nach dem Verkochen des Ozonids und Abdestillieren des Aldehyds der Destillationsrückstand erschöpfend mit Äther extrahiert. Der eingedampfte Ätherextrakt gab bei der Hochvakuumdestillation nur Oxalsäure (Smp. und Misch-Smp.). Bernsteinsäure liess sich im Sublimat nicht nachweisen. Es hinterblieb ein beträchtlicher Rückstand.

b) 422 mg Fulvoplumierin in 15 ml Chloroform wurden bei -15° mit 62 l 1,5-proz. Ozon-Sauerstoffgemisch ozonisiert. Die Chloroformlösung des Ozonids hat man während 12 Std. mit einer Lösung von 5 g Hydroxylamin-hydrochlorid und 9 g Soda in 20 ml Wasser mittels eines Vibromischers bei 20° verrührt. Nach dem Abtrennen der Chloroformphase hat man sechsmal mit Äther ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen hat man den Äther vorsichtig abgedampft und den krist. Rückstand bei 80—100°/0,1 mm (Luftbad) destilliert. Das mit Chloroform gewaschene Sublimat wog 31,6 mg (20%). Zur Reinigung wurde das Glyoxim nochmals sublimiert und aus Äther-Chloroform umkristallisiert. Smp. und Misch-Smp. 171—173° (geschlossenes Röhrchen). Die mit Ammoniak neutralisierte wässrige Lösung des Abbauproduktes gab, wie authentisches Glyoxim, mit Silbernitrat ein weisses Silbersalz. Die UV.-Spektren des Abbauproduktes und von Glyoxim waren identisch. Abbauprodukt:  $\lambda_{\max} = 329 \mu\mu$ ,  $\lg \epsilon = 4,222$  (Wasser); Glyoxim:  $\lambda_{\max} = 329 \mu\mu$ ,  $\lg \epsilon = 4,227$  (Wasser).



Hydrierungen von Fulvoplumierin. *Mikrohydrierungen*: 31,5 mg Substanz in 5 ml Eisessig nahmen mit 30 mg vorhydriertem Platinoxid bei 24,2° unter 709 mm Wasserstoffdruck innerhalb 32 Min. 5,47 Mol. Wasserstoff auf (Endwert). Nach der Aufnahme von 3,6 Mol. H<sub>2</sub> wurde die Lösung farblos.

27,81 mg Substanz in 5 ml Eisessig, 30 mg 30-proz. Pd-Norit, 25,7°, 709 mm: innerhalb 32 Min. 5,28 Mol. H<sub>2</sub> aufgenommen (Endwert); Entfärbung nach Absorption von 2,5 Mol. Wasserstoff.

27,27 mg Substanz in 5 ml Feinsprit, 29 mg 30-proz. Pd-Norit, 24,6°, 664 mm: innerhalb 25 Min. 4,95 Mol. H<sub>2</sub> aufgenommen (Endwert); Entfärbung nach Aufnahme von 2,5 Mol.

23,41 mg Substanz in 5 ml Feinsprit, 5,5 mg 3-proz. Pd-Bariumsulfat, 25,8°, 660 mm: innerhalb 30 Min. 4,80 Mol. H<sub>2</sub> aufgenommen (Endwert); Entfärbung nach Absorption von 2,56 Mol.

1) Vgl. J. P. Wibaut & J. van Dijk, R. 65, 413 (1946).

24,08 mg Substanz in 5 ml Essigester, 8 mg 0,7-proz. Pd-Calciumcarbonat, 23,2<sup>o</sup>, 631 mm: innerhalb 35 Min. 3,07 Mol. H<sub>2</sub> aufgenommen; Entfärbung nach Aufnahme von 2,4 Mol. Wasserstoff.

*Präparative Hydrierung:* 1,0 g frisch umgelöstes Fulvoplumierin wurde in 55 ml Eisessig mit 158 mg Platinoyd hydriert. Nach 3 Std. kam die Hydrierung nach der Aufnahme von 600 ml Wasserstoff (22<sup>o</sup>, 727 mm, 5,65 Mol.) zum Stehen. Man filtrierte vom Katalysator ab und dampfte das farblose Filtrat im Vakuum ein (HI). Das Produkt ist optisch inaktiv.

In einem anderen Versuch hat man das Hydrierungsprodukt im Hochvakuum destilliert (Sdp. 129<sup>o</sup>/0,04 mm). 181,7 mg des Destillates wurden mit 4,118 ml 0,5-n. Kalilauge 11 Std. unter Kohlensäureausschluss erhitzt und verbrauchten dann (Phenolphthalein!) 2,907 ml 0,5-n. KOH. Berechnet für Verseifung einer Carbomethoxygruppe und Öffnung eines Lactonringes: 2,860 ml 0,5-n. KOH.

Das Hydrierungsprodukt HI haben wir in Äther gelöst und erschöpfend, zuerst mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung, dann mit einem Gemisch von gesättigter Natriumhydrogencarbonat- und Soda-Lösung 1:1 und schliesslich mit gesättigter Sodalösung und 1-proz. Natronlauge ausgeschüttelt. Die Auszüge hat man jeweils sofort angesäuert. Anschliessend wurde die Ätherlösung neutral gewaschen und nach dem Trocknen eingedampft.

Die Natriumhydrogencarbonat-Auszüge enthielten nur sehr wenig Substanz.

Die Natriumhydrogencarbonat-Soda-Auszüge enthielten 252 mg Öl, das zur Analyse bei 140<sup>o</sup>/0,01 mm (Luftbad) zweimal destilliert wurde (192 mg).  $n_D^{45} = 1,4742$ .

C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub> (254,17) Ber. C 66,10 H 8,72% Gef. C 65,63 H 8,95%

Die Soda- und Lauge-Auszüge gaben zusammen 352 mg Öl, das bei 140<sup>o</sup>/0,01 (Luftbad) destilliert wurde (323 mg).  $n_D^{45} = 1,4602$ .

C<sub>14</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub> (256,19) Ber. C 65,58 H 9,44% Gef. C 65,42 H 9,34%

Die Ätherlösung hinterliess 316 mg Neutralprodukt, das bei 130<sup>o</sup>/0,05 mm (Luftbad) als farbloses Öl destillierte (305 mg).  $n_D^{45} = 1,4719$ .

Bei der energischen katalytischen Hydrierung von Fulvoplumierin entstanden demnach 34% Neutralprodukte und 66% Säuren. Zum selben Resultat führte auch die Titration des Rohproduktes HI.

Aufarbeitung des Neutralteiles: krist. Dekahydro-fulvoplumierin. Durch wiederholte Kristallisation des Neutralteiles aus Äther-Pentan gewann man 114 mg (11% bezogen auf eingesetztes Fulvoplumierin) Dekahydro-fulvoplumierin von Smp. 43,7—44,2<sup>o</sup> neben 190 mg Neutralölen (NOe).

Zur Analyse wurden die farblosen Nädlechen im Hochvakuum destilliert.

C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub> Ber. C 66,09 H 8,72 1 OCH<sub>3</sub> 12,20 1 (C) — CH<sub>3</sub> 5,9 H aktiv 0,0%  
(254,17) Gef. „ 66,12 „ 8,75 „ 11,92 „ 6,0 „ „ 0,02%  
„ „ 66,13 „ 8,68%

Mol.-Gew. (Rast) Gef. 230.

Der Stoff reduzierte in Pyridinlösung Tollen's-Reagens nicht und liess sich weder acylieren noch in Eisessig mit Platinoyd hydrieren. Auch mit Carbonylreagentien trat keine Reaktion ein. Stets wurde unverändertes Ausgangsmaterial isoliert (Mischprobe). In konz. alkoholischer Lösung ( $c = 2,5 \cdot 10^{-3}$  und  $1,6 \cdot 10^{-1}$ ) konnte im UV. nur Endabsorption beobachtet werden. Carbonyl-Hydroxyl- oder C=C-Gruppen liegen demnach nicht vor. Krist. Dekahydro-fulvoplumierin hat man auch auf folgendem, zum erstmaligen Kristalle liefernden Weg, erhalten: 3,09 g Fulvoplumierin in 120 ml Alkohol aufgeschwemmt, hat man mit 324 mg 30-proz. Pd-Norit-Katalysator hydriert. In einer Std. (16<sup>o</sup>, 685 mm H<sub>2</sub>-Druck) wurden 3 Mol. Wasserstoff aufgenommen; die Lösung war dann farblos. In weiteren 14 Std. wurden noch 1,3 Mol. Wasserstoff und nach der Zugabe von 100 mg frischen Katalysators nochmals 0,5 Mol. aufgenommen. Nach der üblichen Aufarbeitung wurde bei 130<sup>o</sup>/0,01 mm (Luftbad) destilliert. Ausbeute 2,98 g (93%).

Gef.  $\text{OCH}_3$  12,45, aktiv H 0,21—0,33%. Das Destillat wurde nun an neutralem Aluminiumoxyd ( $14,7 \times 1,7$  cm, bei  $108^\circ$  getrocknet) chromatographiert. Hexan- und Benzol-Hexan-Gemische eluierten nur Spuren Substanz. Die ersten 30 ml Benzol-Äther-9 : 1-Eluate enthielten 442 mg (14%) Öl, das nach der Hochvakuumdestillation kristallisierte (Smp.  $38$ — $42^\circ$ ). Die späteren Eluate sowie die Eluate mit reinem Äther enthielten nur ölige Neutralprodukte. Die Säuren wurden mit schwach essigsäurem Methanol-Äther (1 : 4)-Gemisch aus der Säule isoliert. Insgesamt erhielt man 80% der eingesetzten Substanz zurück.

Verseifung des krist. Dekahydrofulvoplumierins: a) 143,72 mg Substanz wurden mit 3,412 ml 0,5-n. wäss. Kalilauge unter Kohlensäureausschluss 14 Std. auf  $80^\circ$  erwärmt. Anschliessend wurde mit 0,1-n. Salzsäure zurücktitriert (Phenolphthalein!). Verbrauch: 2,308 ml 0,5-n. KOH; berechnet für Aufspaltung eines Lactonringes und Verseifung einer Carbomethoxygruppe: 2,261 ml 0,5-n. Nach dem Ansäuern auf pH 4 und längerem Stehen wurde die ausgeschiedene Säure abgesaugt und mehrmals aus Äther-Pentan und Benzol-Pentan umgelöst. Smp. der farblosen Kristalle  $87,5$ — $88,5^\circ$ ; Misch-Smp. mit Lactoncarbonsäure HA ebenso.

$\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_4$  (240,16) Ber. C 64,95 H 8,40% Gef. C 64,95 H 8,50%

b) 889 mg Substanz wurden 60 Std. mit n. methanolischer Kalilauge bei Raumtemperatur stehengelassen. Anschliessend hat man mit Wasser verdünnt, vom Methanol im Vakuum befreit und angesäuert. Das nach üblicher Aufarbeitung erhaltene, schmierige Säuregemisch wurde einer systematischen, fraktionierenden Kristallisation aus Äther-Pentan und Aceton-Wasser unterworfen. Die schwerer lösliche Säure, Dicarbonsäure HB, schmolz nach öfterem Umlösen aus Äther konstant bei  $143,5$ — $144,5^\circ$  (Rhomboide). Die leichter lösliche Säure erhielt man nach etwa 20 Kristallisationen in Form von fächerartigen Prismen, oder Nadeln von Smp.  $87,5$ — $88,5^\circ$ , Lactoncarbonsäure HA.

Bei einem anderen Versuch entstanden aus 71 mg krist. Dekahydrofulvoplumierin bei der Verseifung 97% Säuren, deren Aufarbeitung 11 mg (16%) Dicarbonsäure HB und 16 mg (24%) Lactoncarbonsäure HA neben 36 mg schmierigen Säuren lieferte.

Eine Trennung von HA und HB kann auch durch fraktioniertes Ausschütteln des in Äther gelösten Gemisches mit Natriumhydrogencarbonat erreicht werden. HB wird zuerst extrahiert.

Verseifung des öligen Dekahydrofulvoplumierins NOe: Auch aus diesen Ölen, die bei der Nachhydrierung meistens noch etwas Wasserstoff aufnahmen, erhielt man nach der Verseifung in 2-n. Natronlauge und Methanol 1 : 1 neben öligen Produkten die beiden Säuren HA und HB (Smp. und Misch-Smp.).

Lactoncarbonsäure HA. Smp.  $87,5$ — $88,5^\circ$ .

$\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_4$  (240,16) Ber. C 64,95 H 8,40% Gef. C 64,94 H 8,32% (aus b)  
kein Methoxyl.

20,172 mg Substanz verbr. 0,851 ml 0,1-n. NaOH: Äqu.-Gew. 238;  $\text{pK} = 4,0$   
( $c = 3,5 \cdot 10^{-3}$ ; Methylcellosolve-Wasser 1 : 5).

1,008 mg Substanz verbr. 0,0412 ml 0,1-n. NaOH: Äqu.-Gew. 243;  $\text{pK} = 4,1$   
( $c = 6 \cdot 10^{-3}$ ; Methylcellosolve-Wasser 1 : 2,5).

Mit ätherischer Diazomethanlösung bildete sich quantitativ Dekahydrofulvoplumierin von Smp. und Misch-Smp.  $44$ — $44,5^\circ$  zurück.

Dicarbonsäure HB. Smp.  $143,5$ — $144,5^\circ$ .

$\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_4$  (240,16) Ber. C 64,95 H 8,40% Gef. C 64,76; 65,22 H 8,40; 8,52%

1,891 mg Substanz verbr. 0,1562 ml 0,1-n. NaOH: Äqu.-Gew. 121;  $\text{pK}_1 = 4,4$ ,  $\text{pK}_2 = 7,1_5$  ( $c = 1,1 \cdot 10^{-2}$ , Methylcellosolve-Wasser 3 : 4). Absorptionsspektrum siehe bei theoretischem Teil.

Zum Nachweis einer  $>\text{C}=\text{CH}_2$ -Gruppe nach *J. Dœuvre*<sup>1)</sup> wurden 3,8 mg; 26,2 mg Dicarbonsäure HB nach der Vorschrift von *P. Karrer & J. Kebrle*<sup>2)</sup> 5 Min. ozonisiert. Gef.

<sup>1)</sup> Bl. 1936, 613; vgl. *Y. R. Naves*, Helv. 32, 1151 (1949).

<sup>2)</sup> Helv. 35, 862 (1952).

$\text{CH}_2\text{O}$ : 0,147 mg (31%); 0,90 mg (28%). 13,6 mg Dihydro-dicarbon säure-HB-Anhydrid gaben in 5 Min. 0,12 mg (7%) Formaldehyd, ein analog angesetztter Blindversuch 0,02 mg Formaldehyd. In der Dicarbon säure HB liegt somit eine  $\text{>C}=\text{CH}_2$ -Gruppierung vor.

Dihydro-dicarbon säure-HB-Anhydrid: 75,0 mg Dicarbon säure HB in 5 ml Eisessig nahmen mit 92 mg vorhydriertem Platinoxid bei  $20^\circ$  unter 715 mm Druck in 25 Min. 7,85 ml (0,98 Mol)  $\text{H}_2$  auf. Nach der üblichen Aufarbeitung fiel die hydrierte Säure als Öl an, das bisher noch nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte. Durch zweimalige Destillation bei  $160^\circ/0,01$  mm (Luftbad) erhielt man 68 mg öliges Anhydrid.

$\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_3$  (224,29) Ber. C 69,61 H 8,99% Gef. 69,33 H 9,07%

Aufarbeitung der bei der Hydrierung von Fulvoplumierin entstandenen sauren Produkte: Da, wie aus den Analysen hervorging, vgl. Seite 212, die sauren Anteile z. T. noch ungesättigt waren, wurden diese vereinigt und in 6 ml Eisessig mit 207 mg Platinoxid nachhydriert. Die Wasserstoffaufnahme betrug 0,75 Mol. Nach der üblichen Aufarbeitung hat man bei  $130^\circ/0,01$  mm (Luftbad) destilliert. Farbloses Öl (HC).

$\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_4$  Ber. C 65,58 H 9,44 1  $\text{OCH}_3$  12,11 2  $\text{CH}_3(\text{C})$  11,71%  
(256,19) Gef. ,, 65,34 ,, 9,48 ,, 12,05 ,, 10,80%

24,73 mg Subst. verbrauchten 0,995 ml 0,1-n. NaOH: Äqu.-Gew. 249.

Es handelt sich um ein Gemisch von Stereoisomeren.

Verseifung der Säuren HC: 402 mg Säuren HC hat man mit 3 ml 2-n. Natronlauge und 2 ml Methanol 8 Std. auf etwa  $60-80^\circ$  erwärmt. Nach dem Stehen über Nacht wurde angesäuert und mit Äther extrahiert. Nach der üblichen Aufarbeitung verblieben 374 mg ölige Dicarbon säuren. Durch Umlösen aus Äther-Pentan erhielt man als Spitzenfraktion 154 mg Kristallinat vom Smp.  $153-166^\circ$ . Die Mutterlauge lieferte aus Äther-Pentan 85 mg Kristalle vom Smp.  $115-128^\circ$ . Durch wiederholtes Umlösen der Spitzenfraktion aus Benzol und Aceton-Wasser fiel schliesslich die Dicarbon säure HD vom Smp.  $169-170^\circ$  an (72 mg).

$\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_4$  (242,17) Ber. C 64,42 H 9,16% Gef. C 64,24 H 8,95%

1,456 mg Substanz verbr. 0,1185 ml 0,1-n. NaOH: Äqu.-Gew. 123;  $\text{pK}_1 = 5,3_4$ ,  $\text{pK}_2 = 7,4$  ( $c = 9 \cdot 10^{-3}$ , Methylcellosolve-Wasser 3 : 4).

Die Mutterlauge gab nach wiederholtem, fraktioniertem Umlösen aus Äther-Pentan eine isomere Dicarbon säure HE vom Smp.  $136,2-137,8^\circ$  (28 mg).

$\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_4$  (242,17) Ber. C 64,42 H 9,16% Gef. C 64,39; 63,87 H 8,98; 9,04%

1,874 mg Substanz verbr. 0,1500 ml 0,1-n. NaOH: Äqu.-Gew. 125;  $\text{pK}_1 = 5,2_4$ ,  $\text{pK}_2 = 6,6_5$  ( $c = 1 \cdot 10^{-2}$ , Methylcellosolve-Wasser 3 : 4).

### Zusammenfassung.

Aus *Plumiera acutifolia* wurde ein neues, als Fulvoplumierin bezeichnetes Pigment isoliert, das in vitro das Wachstum von *Mycobacterium tuberculosis* hemmt. Fulvoplumierin besitzt die Summenformel  $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_4$  und enthält einen  $\gamma, \delta$ -ungesättigten, sechsgliedrigen Lactonring mit einer zum Lactonsauerstoff  $\beta$ -ständiger Carbo-methoxy-Gruppe. Der Stoff ist verschieden von Plumericin<sup>1)</sup> aus *Plumiera multiflora*.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

<sup>1)</sup> J. E. Little & D. B. Johnstone, Arch. Biochem. **30**, 445 (1951).