

Versuche über die synthetische Darstellung der Agarizinsäure

Von

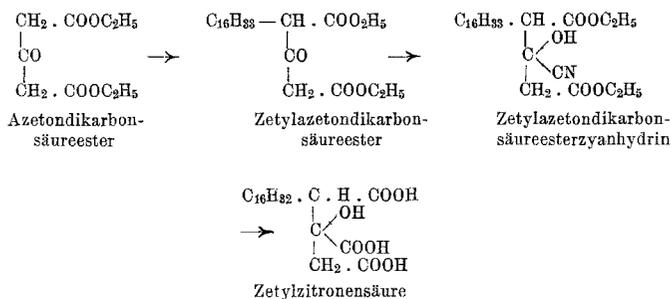
NORBERT FRÖSCHL und JOSEF HARLASS

(Vorgelegt in der Sitzung am 3. Dezember 1931)

Eine Veröffentlichung von M. PASSERINI und G. BANTI¹ über eine Synthese der Agarizinsäure veranlaßt uns, Versuche, die schon 1928 ausgeführt und in einer Dissertation² beschrieben wurden, kurz mitzuteilen. Eine frühere Publikation war unterblieben, weil das Hauptziel — die Synthese der Zetylzitronensäure — nicht erreicht wurde. Immerhin wurden aber auch Ergebnisse erzielt, die für die fernere Bearbeitung des Themas von Wert sein könnten, zumal die von obigen Autoren durchgeführte Synthese nach ihren eigenen, uns schriftlich gemachten Angaben, anscheinend nur schwer reproduzierbar ist.

Wir haben auf zwei Wegen die Synthese der Zetylzitronensäure (der angeblichen Agarizinsäure) durchzuführen gesucht.

Als Ausgangsmaterial diente uns Azetondikarbonsäureäthylester, den wir nach folgender Skizze zur Zetylzitronensäure aufzubauen beabsichtigten:



Nach bekannter Methode wurde die Azetondikarbonsäure aus Zitronensäure und rauchender Schwefelsäure mit 15% Anhydridgehalt dargestellt und diese mit absolutem Alkohol durch

¹ Atti del III Congresso Nazionale di Chimica Pura ed Applicata Firenze e Toscana 1929, S. 343–346; 1930, Florenz, Universität; referiert in Chem. Centr. 102, 1931, S. 1432.

² Dissertation JOSEF HARLASS, Wien, Universität (1928).

Salzsäuregas verestert. Der auf diese Weise dargestellte Azetondikarbonsäureester (Sp. 138° C bei 12 mm Druck) wurde mit metallischem Natrium in 25—30 cm^3 absolutem Alkohol am Rückflußkühler gelöst. Nun wird in kleinen Portionen die notwendige Menge Zetyljodid (F. P. 22° C) eingetragen und noch zwei Stunden am Rückflußkühler zum Sieden erhitzt, der Alkohol abgedampft, die letzten Spuren im Vakuum entfernt und das ganze Reaktionsprodukt mit Äther aufgenommen. Das in Äther unlösliche Natriumjodid wurde abfiltriert, die ätherische Lösung dreimal mit 10% Schwefelsäure, dann einige Male mit wenig Wasser bis zur neutralen Reaktion gewaschen. Die über $CaCl_2$ getrocknete Lösung wurde vom Äther befreit und der Rückstand im Vakuum unter 10 mm Druck bis auf 140° C erhitzt, wobei der nicht umgesetzte Azetondikarbonsäureäthylester in die Vorlage übergeht. Das nun zurückbleibende Produkt wird aus Ligroin (Fraktion 50—70°) unter Zusatz von etwas Tierkohle umkristallisiert. Nach mehrmaligem Umkristallisieren erhält man den Ester reinweiß als amorphes Pulver, das einen Schmelzpunkt von $38\cdot5^{\circ}$ C aufweist. Die Ausbeute beträgt 75% vom angewandten Zetyljodid. Beim Umkristallisieren scheidet sich der Ester aus der heißen Lösung in winzigen Öltröpfchen ab, die nach einiger Zeit erstarren.

3·579 mg Substanz gaben 9·213 mg CO_2 , 3·550 mg H_2O .

Ber. für $C_{25}H_{46}O_5$: C 70·36, H 10·87%.

Gef.: C 70·20, H 11·10%.

Bemerkenswert ist, daß das Zetylazetondikarbonsäureester sich bald zersetzt. Derselbe Ester wurde nach einem halben Jahre aus Essigester umkristallisiert und ein Schmelzpunkt von 47° C gefunden. Die Verbrennung gab davon folgende Werte:

4·921 mg Substanz gaben 13·501 mg CO_2 und 5·399 mg H_2O .

Ber. für $C_{25}H_{46}O_5$: C 70·36, H 10·87%.

Gef.: C 74·82, H 12·27%.

Bemerkenswert ist, daß der Zetylazetondikarbonsäureester selbe Zersetzlichkeit zu haben wie die von der Firma Kahlbaum bezogene Agarizinsäure, bei der wir nach längerer Aufbewahrung einen Schmelzpunkt von 128 — 129° fanden, der durch Behandeln mit Chloroform auf 141 — 142° stieg.

Darstellung des Kupferzetylazetondikarbonsäureäthylesters.

Ein Teil des oben dargestellten Esters wurde, in Alkohol gelöst, mit ammoniakalischer Kupferoxydlösung versetzt. Es ent-

stand ein grüner, in Chloroform, Petroläther und Äther leicht löslicher, in Alkohol löslicher, in Wasser unlöslicher Körper, der bei 27° C schmolz.

5·122 mg Substanz gaben 0·448 mg CuO.

Gef.: Cu 6·98%.

2·197 mg Substanz gaben 0·199 mg CuO.

Ber. für $C_{50}H_{90}O_{10}Cu$: Cu 6·95%.

Gef.: Cu 7·24%.

Die Verseifung des Zetylazetondikarbonsäureäthylesters ergab nur Stearinsäure und Heptadezylmethylketon.

Versuche, an Zetylazetondikarbonsäureester Blausäure anzulagern.

Die Blausäureanlagerung an Zetylazetondikarbonsäureester gelang auf keine der verschiedenst versuchten Weisen, auch nicht als mit Piperidin als Katalysator und wasserfreier Blausäure im Einschlußrohr einige Stunden auf 60° C erhitzt wurde, ebenso nicht die Versuche, ein Phenylhydrazon, ein Oxim und ein Semikarbazon des Esters herzustellen; ein Fall sterischer Hinderung durch den langen Zetylrest.

Unter anderem wurden 1 g Ester mit etwa 8 cm³ frisch bereiteter wasserfreier Blausäure und 0·2 g Piperidin in ein Bombenrohr, das mit Kohlensäureschnee gekühlt wurde, eingeschmolzen, 48 Stunden sich selbst überlassen und hierauf auf 60° langsam erhitzt. Die Blausäure wurde samt dem Ester mit Äther behandelt und das Reaktionsgemisch im Wasserbade erwärmt; hierauf Blausäure und Äther abgedampft, mit Äther wieder aufgenommen und mit Wasser bis zur Entfernung der Blausäurereaktion gewaschen, mit geglühtem Natriumsulfat getrocknet und vom Äther befreit. Der aus 70% Alkohol umkristallisierte Rückstand ist ein weißes Pulver vom Schmelzpunkt 52° C. Die LASSAIGNESCHE Probe auf Stickstoff ist schwach positiv. Es dürfte sich nur um eine stickstoffhaltige Verunreinigung handeln.

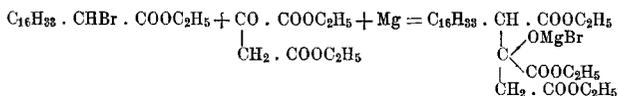
5·259 mg Substanz gaben 0·026 cm³ N (18° C unter 737 mm).

Ber. für $C_{26}H_{47}O_5N$: N 3·08%.

Gef.: N 0·55%.

Nach diesen und anderen vergeblichen Versuchen sahen wir uns gezwungen, diesen Weg zur Erreichung der Zetylzitronensäure zu verlassen und neue Möglichkeiten zu suchen. Als Ausgangs-

material wählten wir nun α -Brom-Stearinsäureäthylester und α -Jodstearinsäureester und Oxalessigester, die mit Mg grignardiert wurden. Der Plan der Reaktion sei hier kurz wiedergegeben:



7.82 g Bromstearinsäureester wurden in absolutem Äther gelöst, mit 2 g Magnesium versetzt und 2.64 Oxalessigester zutropfen gelassen. Das Magnesium erscheint nach zweitägigem Erhitzen mit einer rotbraunen Kruste überzogen. Der Versuch wurde unterbrochen, die ätherische Lösung abgegossen, das Magnesium in Wasser eingetragen und mit Äther ausgeschüttelt. Aus der ätherischen Lösung erhielten wir ein weiß gefärbtes Pulver vom Schmelzpunkt 34—35° C. Auf Kupferdraht zeigte es sehr starke Halogenreaktionen und dürfte unveränderter Bromstearinsäureester (F. P. 33° C) sein.

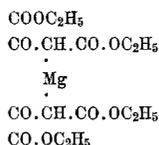
In einer Reihe weiterer Versuche wurde das Magnesium in Pulver-, Band- und Drahtform verwendet, vorher mit Äthyljodid angeätzt, davon abgegossen, mit absolutem Äther schnell nachgewaschen und dann mit α -Bromstearinsäureester vermengt: Die Dauer des Erhitzens wurde bis auf 10 Tage erhöht. Nach dem sechsten Tage zeigte sich ein ziemlich dichter Niederschlag im Kolben, das Magnesium ist stark verkrustet. Die ätherische Lösung wird bald gelb, doch verschwindet diese Färbung bei weiterem Erhitzen. Das Reaktionsprodukt wurde in Wasser gegossen und mit Äther extrahiert. Der Rückstand der abgedampften Ätherlösung zeigt, aus 96%igem Alkohol umkristallisiert, sehr schöne Nadeln, die, am Platinblech erhitzt, Asche hinterlassen. Sie schmelzen bei 115—117° C. Am Kupferdraht nach BEILSTEIN erhitzt, geben sie keine Halogenreaktionen.

10.842 mg Substanz gaben 1.096 mg MgO.

Ber. für $C_{16}H_{22}C_{10}Mg$: MgO 10.12%.

Gef.: MgO 10.12%.

Es käme demnach diesem Salz folgende Konstitutionsformel zu:



Versuche mit Pyridin als Lösungsmittel waren ebenfalls erfolglos.

An Stelle des Bromstearinsäureesters versuchten wir weiters, den reaktionsfähigeren *α -Jodstearinsäureester* zu verwenden, den wir uns auf eine bisher noch unbeschriebene Weise darstellten. Molare Mengen *α -Bromstearinsäureäthylester* und Jodkalium wurden in 96%igem Alkohol gelöst und 6—8 Stunden am Rückflußkühler gekocht. Nach 1—2 Stunden beginnt sich bereits Kaliumbromid auszuschcheiden. Das Reaktionsprodukt wird in viel Wasser gegossen, mit Äther aufgenommen, die ätherische Lösung mit Wasser, dann zur Entfernung der vom Jod herrührenden gelben Farbe mit schwefliger Säure, hierauf wieder mit Wasser bis zur neutralen Reaktion gewaschen. Die ätherische Lösung wird über geglühtem Natriumsulfat getrocknet, der Äther abdestilliert und der Rückstand zuerst aus 96%igem und endlich aus 70%igem Alkohol umkristallisiert. Der *α -Jodstearinsäureäthylester* ist ein amorph aussehendes Pulver von wachsähnlichem Aussehen, das gegen Licht beständig ist. Nach wochenlangem Stehen oder Erhitzen über den Schmelzpunkt und nachherigem Erstarren wird es schuppenartig fest. Es schmilzt bei 22° C und ist in Alkohol, Äther, Chloroform löslich.

0.152 g Substanz gaben 0.0814 g AgJ.

Ber. für $C_{20}H_{38}O_2J$: Jod 28.96%.

Gef.: Jod 28.95%.

GRIGNARDSCHE VERSUCHE MIT *α -JODSTEARINSÄUREÄTHYLESTER*.

1.63 g Magnesium wurden mit einer Spur Jodäthyl in absolutem Äther angeätzt, davon abgegossen, mit absolutem Äther schnell nachgewaschen und auf das angeätzte Magnesium eine absolut ätherische Lösung von 29.3 g Jodstearinsäureäthylester gegossen. Das Magnesium wurde nach kurzer Zeit schon merklich angegriffen. Am nächsten Tag zeigte sich bereits ein Niederschlag und nun wurde Oxalessigester zugegeben. Die Lösung färbte sich sofort rötlich, das Magnesium begann sich bereits wieder zu verkrusten. Bei weiterem Erhitzen verkrusteten sich die Magnesiumspiralen derart, daß die langsam gehende Reaktion endlich aufhörte. Die ätherische Lösung wurde abgegossen, der Niederschlag von den Magnesiumspiralen möglichst getrennt und mit 5%iger Schwefelsäure zersetzt, die auf 0° C abgekühlt war. Nach der Zersetzung wurde die saure Lösung ausgeäthert, die ätherische Lösung

mit Wasser und einer Natriumbikarbonatlösung gewaschen, bis die Waschflüssigkeit nicht mehr gelb gefärbt erscheint; dann wurde nochmals mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, der Äther abgedampft und der Rückstand wiederholt aus Alkohol umkristallisiert. Man erhielt schließlich einen weißen Körper, der bei 28—29° schmolz.

3·842 *mg* Substanz gaben 11·051 *mg* CO₂, 4·182 *mg* H₂O.

Ber. für C₃₈H₇₄O₃: C 78·81, H 12·89%.

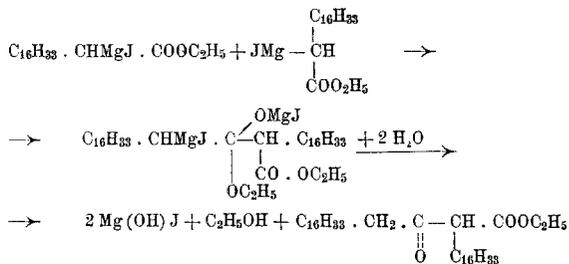
Gef.: C 78·45, H 12·18%.

0·953 *mg* in 7·432 *mg* Kampher gaben eine Depression Δ = 11·1°.

Ber. für C₃₈H₇₄O₃: M = 578·56.

Gef.: M = 569.

Analyse und Molekulargewicht wiesen darauf hin, daß α-Stearylstearylsäureäthylester vorliegt, dessen Entstehung nach folgenden Gleichungen möglich wäre:



Wir haben darauf unsere Versuche nicht mehr fortgesetzt.