

Zur Chemie der Roccellsäure

On the Chemistry of Roccellic Acid

Siegfried Huneck*, Jürgen Schmidt, Andrea Porzel

Institut für Pflanzenbiochemie, Postfach 250, D-06018 Halle/Saale

Z. Naturforsch. **49b**, 561–568 (1994); eingegangen am 10. November 1993

Lichens, *Rocella fucoides*, Roccellic Acid, Acaranoic Acid

The isomerization of roccellic acid to threo-roccellic acid has been investigated. Reduction of dimethyl roccellate with LiAlH_4 gave the corresponding diol which yielded on oxidation with Jones' reagent two isomeric γ -lactones. 1-Methyl roccellic amide has been transformed by a photochemical reaction to the δ -lactone acaranoic acid. Two copper complexes of roccellic-imide have been prepared.

Einleitung

Bei der Aufarbeitung der Färbeflechte *Rocella fucoides* (Dicks.) Vain. (Roccellaceae) fielen größere Mengen (+)-Rocellsäure an, die den Anstoß gaben, weitere Untersuchungen mit dieser Dicarbonsäure durchzuführen. Nach der erstmaligen Isolierung von Rocellsäure aus *Rocella tinctoria* DC. durch Heeren [1] dauerte es mehr als 100 Jahre bis Nolan und Mitarbeiter [2] die Struktur der Rocellsäure als α -Methyl- β -dodecylbernsteinsäure erkannten und durch Synthese des Razemates bewiesen. Åkermark [3, 4] bestimmte die Absolutkonfiguration der (+)-Rocellsäure als α -Methyl-3R-dodecyl-bernsteinsäure (1) und Åkermark und Johansson [5] beschrieben 1967 eine weitere Synthese der racemischen Rocellsäure. Twomey und Mitarbeiter [6, 7] fanden, daß die Monoethylester, das α -Methyl- β -dodecyl-butandiol, einige N-substituierte α -Methyl- β -dodecylbutanolamine und Derivate des 3-Methyl-4-dodecyl-pyrrolidins das Wachstum von *Mycobacterium tuberculosis* hemmen.

Wir berichten nachstehend über die Darstellung und spektroskopischen Eigenschaften von einigen neuen Derivaten der (+)-Rocellsäure und deren Umwandlung in (–)-Acaranosäure.

Ergebnisse und Diskussion

(+)-Rocellsäure gibt mit Diazomethan den Dimethylester (2) [2]. Hesse [8] erhielt aus Rocell-

säure mit Ethanol und Salzsäure ein „blaßgelbes aromatisch riechendes“ Öl, das er als „Äthylsalz“ bezeichnete. Die Wiederholung dieses Experimentes führte nach Chromatographie zu einem geruchlosen Öl vom Drehwert $[\alpha]_D^{24} +9,7$, das sich laut $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum [(Aufspaltung der Signale der Quartetts der Methylengruppe vom Ethylester bei $\delta 4,15$ in Triplets (Abb. 1)] als Gemisch der Ethylester von Rocellsäure (erythro-Form) (3) und threo-Rocellsäure (4) erwies. Demnach erfolgt unter den Bedingungen der Veresterung teilweise Isomerisierung (Schema 1).

Um die Lage des Gleichgewichtes zwischen Rocell- und threo-Rocellsäure zu bestimmen,

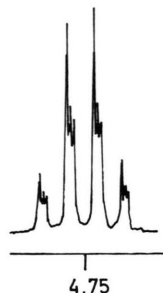
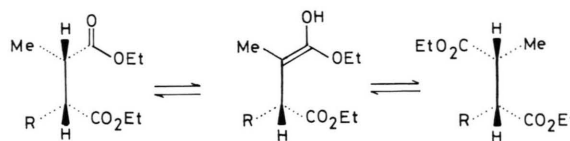


Abb. 1. $^1\text{H-NMR}$ -Signale der Methylengruppen des Gemisches aus erythro- und threo-Rocellsäureethylester.



Schema 1. Isomerisierung von Rocellsäureethylester.

* Sonderdruckanforderungen an S. Huneck.

wurde das Gemisch aus **3** und **4** alkalisch verseift, das resultierende Säuregemisch (**1** und **5**) mit Diazomethan umgesetzt und das Gemisch der Methyl-ester (**2** und **6**) $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch analysiert: es bestand aus 68% **2** und 15% **6**. Åkermark [4] erhielt die threo-Säure **5** durch Erhitzen von **1** mit konz. Schwefelsäure. Der Versuch, Roccellsäure mit Ethanol in Gegenwart eines sauren Ionenaustauschers (vgl. z. B. [9]) zu verestern, verlief erfolglos.

Die beiden Roccellsäuremonomethylester **7** und **8** wurden von Åkermark [3] durch Methanolyse von Roccellsäureanhydrid (**9**) bzw. durch partielle Verseifung von **2** hergestellt. Da in beiden Fällen nur schwierig trennbare Gemische der Monomethylester entstehen, wurde von uns die partielle enzymatische Hydrolyse von **2** mit Schweineleberesterase versucht, doch leider ohne Erfolg; der Dimethylester wurde nicht angegriffen.

Das 2-Methyl-3-*n*-dodecylbutan-1,4-diol (**10**) wurde zwar schon von Barry und Twomey [6] durch Reduktion von **3** mit Lithiumaluminiumhydrid hergestellt, jedoch wurde kein Drehwert angegeben. Wir haben das Diol **10** aus dem Dimethylester **2** mit Lithiumaluminiumhydrid gewonnen und den Schmp. 40–42 °C und den Drehwert $[\alpha]_D^{24} +4,1$ gefunden. Acetylierung und Benzoylierung von **10** mit Acetanhydrid/Pyridin bzw. Benzoylchlorid/Pyridin lieferte das Diacetat (**11**) bzw. Dibenzolat (**12**). Beim Versuch, **11** partiell mit NaOH in Methanol zum Monoacetat (**13**) zu hydrolysieren, wurde lediglich das Diol erhalten. Auch die partielle enzymatische Hydrolyse von **11** mit Bäckerhefe war erfolglos: es wurde keine Verseifung beobachtet.

Reduktion des Roccellsäure-1-methylesters (**7**) mit Lithiumborhydrid und anschließende Lactonisierung (vgl. [10]) führt zum 2R-*n*-Dodecyl-3S-methyl- γ -butyrolacton (**14**), dessen Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid das Diol **10** ergibt. Das Lacton **14** entsteht neben dem isomeren 2S-Methyl-3R-*n*-dodecyl- γ -butyrolacton (**15**) auch bei der Oxidation von **10** mit Jones'-Reagenz. Unter Anwendung der Sektoren-Regel [11] folgt für das Lacton **14** eine positive und für das Lacton **15** eine negative optische Rotation, in Übereinstimmung mit dem beobachteten Drehsinn: Abb. 2 und 3. Nach Barton *et al.* [12, 13] lassen sich geeignete Säureamide mit Bleitetraacetat und Iod durch Bestrahlung mit UV-Licht über die intermediär gebil-

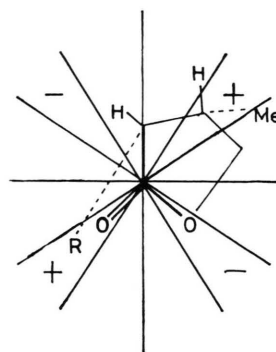


Abb. 2. Sektorenschema für (+)-2R-*n*-Dodecyl-3S-methyl- γ -butyrolacton (**14**).

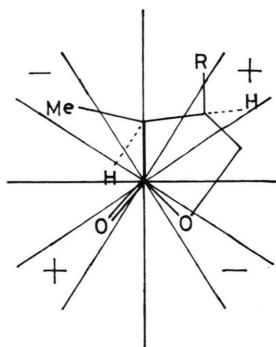
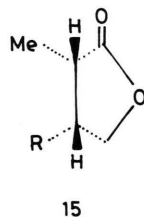
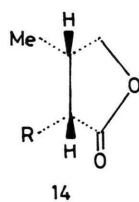
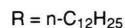
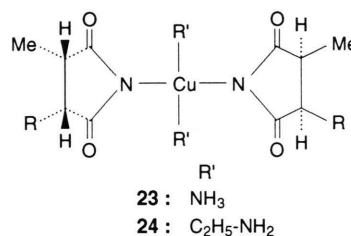
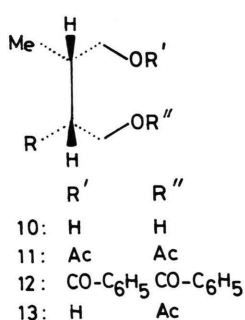
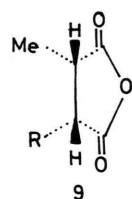
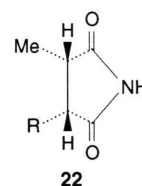
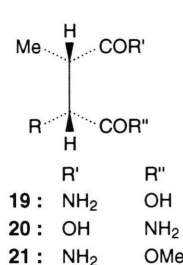
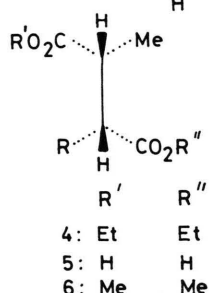
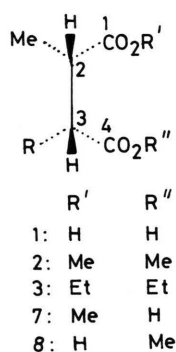
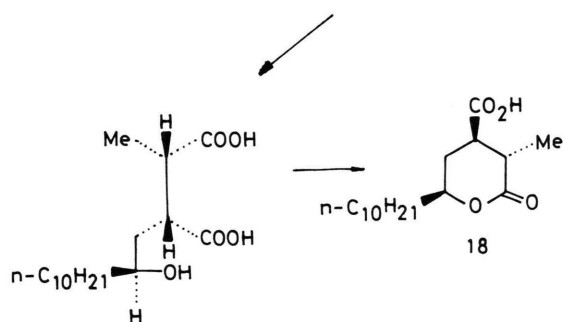


Abb. 3. Sektorenschema für (-)-2S-*n*-Dodecyl-3R-methyl- γ -butyrolacton (**15**).

deten N-Iodamide in die entsprechenden γ -Lactone überführen. Auf das (-)-Roccellsäure-1-methylester-4-amid (**16**) angewandt, sollte daraus laut Schema 2 das γ -Lacton **17** resultieren, das nach Hydrolyse und Relactonisierung des δ -Lacton **18** liefern sollte, identisch mit der aus der Krustenflechte *Acarospora chlorophana* (Wahlenb. ex Ach.) Mass. isolierten Acaranosäure [14]. Das erforderliche Amid **16** wurde durch Umsetzung des aus dem Monomethylester **7** gewonnenen Säurechlorids mit Ammoniak hergestellt.

In der Tat wurde in der geschilderten Reaktionsfolge eine Verbindung – wenn auch in niedriger Ausbeute – erhalten, die sich mit authentischer Acaranosäure (**18**) identisch erwies. Aus Mangel an Roccellsäure konnten keine weiteren Versuche zur Erhöhung der Ausbeute durchgeführt werden. Umsetzung von Roccellsäureanhydrid mit Ammoniak bei 100 °C gab ein Gemisch aus Roccellsäure-1-amid (**19**) und Roccellsäure-4-



Schema 2. Umwandlung von (-)-Roccellsäure-1-methylester-4-amid in Acaranosäure.

amid (**20**), das mit Diazomethan ein Gemisch der Methylester **16** und **21** lieferte. Dagegen resultierte bei 160 °C das Roccellsäureimid (**22**), das beim Schütteln mit Ammoniak bzw. Ethylamin und Kupfer in Gegenwart von Sauerstoff fliederfarbene Komplexe bildete, denen in Analogie zum Succinimid möglicherweise die Strukturen **23** bzw. **24** zukommen [15].

Experimentelles

Aufarbeitung von *Roccella fucoides*

Roccella fucoides (Sardinien, leg. et det. G. B. Feige 1983; 925 g) wird gemahlen und 14 h mit *n*-Hexan extrahiert, wobei ein grünes Öl (8,5 g) resultiert, das über Kieselgel (mit 5% Wasser; 300 g) chromatographiert wird. *n*-Hexan (2 l) eluiert ein Wachs (0,05 g) und *n*-Hexan: Et₂O = 12:1 *Dechlor-O-methyldiploicin* (**26**) (0,05 g, 0,005%) in Nadelchen (CHCl₃-MeOH) vom Schmp. 225–228 °C. C₁₇H₁₃Cl₃O₈ (403,64). MS, *m/z* 406 (18%), 402 (48, M⁺), 371 (20), 369 (78), 367 (100, [M-Cl]⁺), 354 (29), 352 (37), 341 (28), 339 (14, [M-Cl-CO]⁺), 325 (14), 323 (20), 313 (6), 311 (11). ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 2,49 (s, 3 H, Me), 3,84 (s, 3 H, Me), 3,93 (s, 3 H, OMe), 6,65 (s, 1 H, 3-H). IR, ν_{max}^{KBr} 740, 828, 846, 892, 970, 1048, 1120, 1170, 1190, 1248, 1280, 1332, 1356, 1422, 1442, 1462, 1470, 1546, 1740, 3000, 3550 cm⁻¹.

Weitere Elution mit *n*-Hexan: Et₂O = 4:1 (2 l) liefert ein Öl (1,3 g) und schließlich wird mit *n*-Hexan: Et₂O = 3:1 (1 l) *Dechlordiploicin* (**27**) (0,05 g, 0,005%) in Nadelchen (CHCl₃-MeOH) vom Schmp. 256–267 °C eluiert. C₁₆H₁₁Cl₃O₅ (389,62). MS, *m/z* 392 (24%), 390 (59), 388 (60, M⁺), 357 (86), 353 (100, [M-Cl]⁺), 340 (21), 338 (31, [M-Cl-Me]⁺), 327 (36), 325 (55, 100 [M-Cl-CO]⁺), 311 (16), 309 (23), 299 (11), 297 (19), 262 (13), 261 (12), 235 (10), 233 (23), 185 (18), 156 (13), 140 (10). ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 2,47 (s, 3 H, Me), 2,54 (s, 3 H, Me), 3,84 (s, 3 H, OMe), 6,14 (s, 1 H, OH), 6,81 (s, 1 H, 3-H). UV λ_{max}^{MeOH} (log ε) 216 (4,45), S 225 (4,44), 265 (3,98), S 320 (3,06). UV λ_{max}^{MeOH+NaOH} 215 (4,47), S 244 (4,22), S 286 (4,02), 315 nm (4,27). IR, ν_{max}^{KBr} 720, 740, 762, 830, 860, 898, 978, 1006, 1046, 1080, 1170, 1182, 1270, 1350, 1440, 1462, 1576, 1606, 1692, 3000, 3350 cm⁻¹.

Die vom *n*-Hexan befreite Flechte wird 16 h mit Ether (500 ml) extrahiert, der schwerlösliche Anteil (A) abgesaugt und mit Ether gewaschen; das Filtrat wird eingedampft, der Rückstand mit Benzen farblos gewaschen und dreimal aus Methanol umkristallisiert: (+)-*Roccellsäure* (14,8 g, 1,6%) in Prismen vom Schmp. 126–128 °C und [α]_D²⁴ +18,6 (MeOH, c 0,8).

Der in Et₂O schwerlösliche Anteil (A) liefert nach Kristallisation aus Aceton (+)-*Erythrin* (10 g, 1%) vom Schmp. 152–154 °C und [α]_D²⁴ +11,7 (Dioxan, c 2,2).

(+)-*Roccellsäuredimethylester* (**2**)

Aus (+)-*Roccellsäure* und etherischer Diazomethanol-Lösung in 1 h bei R.T.: Kristalle vom Schmp.

28–29 °C und [α]_D²² +14 (CHCl₃, c 1,5). Åkermark [3] gibt den Schmp. 28–29 °C und [α]_D²⁰ +14,5 (CHCl₃, c 1,67) an. C₁₀H₃₆O₄ (328,48). MS, *m/z* 328 (7%, M⁺), 297 (15, [M-OMe]⁺), 241 (83, C₁₂H₂₅-CH-CO₂Me⁺), 209 (4), 198 (7), 184 (37), 170 (31), 160 (100, MeO₂C-CHMe-CH₂-CO₂Me⁺), 152 (31), 138 (16), 128 (89), 111 (19), 101 (46). ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 0,88 (t, 3 H, J = 7,1 Hz, Me-CH₂-), 1,13 (d, 3 H, J = 6,7 Hz, Me-CH<), 2,65–2,73 (m, 2 H, 2×CH), 3,69, 3,70 (2×s, 2×3 H, 2×CO₂Me). ¹³C-NMR (125,6 MHz, CDCl₃): δ 14,14 (Me-CH₂-), 15,11 (Me-CH<), 22,75, 27,52, 29,43, 29,46, 29,61, 29,69, 29,74, 30,73, 32,00 (11×CH₂), 42,11 (CH), 48,62 (CH), 51,49 (CO₂Me), 51,73 (CO₂Me), 174,65 (COOMe), 175,31 (COOMe).

Veresterung von (+)-*Roccellsäure* mit Ethanol

In eine Lösung von (+)-*Roccellsäure* (5 g) in abs. Ethanol wird zunächst bei 0 °C 1 h und dann bei 24 °C 2 h lang über konz. Schwefelsäure getrockneter Chlorwasserstoff eingeleitet, der Ansatz 48 h bei R.T. aufbewahrt, dann 3 h unter Rückfluß erhitzt und anschließend i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wird in Et₂O aufgenommen, mit 5-proz. wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und nach dem Verdampfen des Ethers über Kieselgel (mit 5% Wasser, 60 g) chromatographiert: *n*-Hexan (2 l) eluiert den Diethylester als Öl vom Drehwert [α]_D²⁴ +9,76 (CHCl₃, c 16,9). C₂₁H₄₀O₄ (356,53). ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 0,88 (t, 3 H, J = 6,9 Hz, Me-CH₂-), 1,14 (d, 3 H, J = 6,7 Hz, Me-CH<), 1,20–1,30 (m, Me-(CH₂)_n-), 1,42 (m, 2 H, -CH₂-CH<), 1,63 (m, 2 H, -CH₂-CH₂-CH<), 2,62–2,72 (m, 2 H, EtO₂C-CH-CH₂-CO₂Et), 4,14, 4,15, 4,16 (3×q, 4 H, J = 7 Hz, -CO₂-CH₂-Me). ¹³C-NMR (125,6 MHz, CDCl₃): δ 13,98 (Me-CH₂-), 14,09 (-CO₂-CH₂-Me), 22,59, 27,31, 29,26, 29,29, 29,44, 29,53, 29,55, 30,53, 31,83, (11×-CH₂-), 42,09 (-CH<), 48,50 (-CH<), 174,05, 174,75 (2×-CO-).

Verseifung des Diethylestergemisches (1 g) in Methanol (40 ml) und Wasser (10 ml) mit KOH (10 g) in 4 h unter Rückfluß gibt ein Gemisch aus *Roccellsäure* und threo-*Roccellsäure* vom Schmp. 105–110 °C und [α]_D¹⁸ +15,01 (MeOH, c 1,36). Dieses Gemisch wird mit etherischer Diazomethanol-Lösung umgesetzt, wobei ein Gemisch aus erythro-*Roccellsäuredimethylester* (74%) und threo-*Roccellsäuredimethylester* (26%) vom Schmp. 27–28 °C resultiert. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 0,88 (t, 3 H, J = 6,7 Hz, Me-(CH₂)_n-), 1,13

(d, 3 H, $J = 6,6$ Hz, erythro-Me-CH<), 1,17 (d, 3 H, $J = 7,3$ Hz, threo-Me-CH<), 2,70 (m, 4 H, erythro- und threo-Me-CH-CH<), 3,67, 3,68, (2×s, 2×3 H, 2×threo-CO₂Me), 3,69, 3,70 (2×s, 2×3 H, 2×erythro-CO₂Me).

(+)-Roccellsäure-1-methylester (7)

Nach Åkermark [3] aus (+)-Roccellsäureanhydrid und Methanol. Aus Methanol Nadelchen vom Schmp. 44–46 °C und $[\alpha]_D^{24} + 15,07$ (CHCl₃, c 2,71). ¹³C-NMR (125,6 MHz, CDCl₃): δ 14,17 (Me-CH₂-), 15,02 (Me-CH<), 22,75, 27,45, 29,41, 29,44, 29,62, 29,68, 29,70, 29,73, 30,38, 31,98 (11×-CH₂-), 41,73 (-CH-), 48,44 (-CH-), 51,93 (-CO₂Me), 175,25 (-CO-), 180,48 (-CO-).

(+)-Roccellsäure-4-methylester (8)

(+)-Roccellsäuredimethylester (2,23 g) wird in einem Gemisch aus Methanol (50 ml) und H₂O (2 ml) mit NaOH (0,29 g) 2 h unter Rückfluß auf dem Wasserbad erhitzt. Der Ansatz wird anschließend i. Vak. eingedampft und der Rückstand mit wäßriger Natriumcarbonatlösung (10%) geschüttelt. Der Säureanteil wird abgetrennt und mittels präparativer DC auf Kieselgel-Platten mit *n*-Hexan:Et₂O:HCOOH = 30:20:6 getrennt. Die Bande vom R_F 0,45 liefert nach Extraktion mit Et₂O ein Öl, das aus MeOH-H₂O kristallisiert: Nadeln vom Schmelzpunkt 50–51° und $[\alpha]_D^{20} + 11,8$ (CHCl₃, c 5,52).

$$[\alpha]^{20}_D \frac{11,8 \quad 14,7 \quad 20,6 \quad 20,6 \quad 33,5}{578 \quad 546 \quad 436 \quad 406 \quad 366 \text{ nm}}.$$

Åkermark [3] gibt den Schmp. 56–58 °C und den Drehwert $[\alpha]_D^{20} + 11,8$ an. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 0,88 (3 H, t, $J = 7$ Hz, -(CH₂)_n-Me), 1,18 (3 H, d, $J = 6$ Hz, -CH-Me), 1,25 (bs, -(CH₂)_n-), 2,71 (2 H, m, -CH-CH-), 3,70 (3 H, s, -COOMe). ¹³C-NMR (125,7 MHz, CDCl₃): δ 14,08, 14,79, 22,67, 27,47, 29,33, 29,40, 29,53, 29,62, 29,64, 30,54, 31,90, 41,85, 41,86, 48,14, 51,58, 174,60 (-CO-).

(+)-Roccellsäureanhydrid (9)

Aus (+)-Roccellsäure (12 g) und Acetylchlorid (20 ml) nach Åkermark [3]. Nach Destillation im Kugelrohr im Ölpumpenvakuum 9,5 g vom Schmp. 25–27 °C und $[\alpha]_D^{24} - 1,3$ (CHCl₃, c 2,33). Åkermark [3] gibt den Schmp. 26–27,5 °C und $[\alpha]_D^{20} - 5,55$ (CHCl₃, c 7,35) an, IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Film}}$: 1774 cm⁻¹, 1840 cm⁻¹ (CO eines 5-gliedrigen Anhydrides).

$$[\alpha]^{24}_D \frac{-1,3 \quad -1,3 \quad -1,3 \quad -3,0 \quad -4,3}{578 \quad 546 \quad 436 \quad 406 \quad 366 \text{ nm}}.$$

Versuch zur enzymatischen Hydrolyse von (+)-Roccellsäuredimethylester

Eine Suspension (+)-Roccellsäuredimethylester (0,5 g) in 0,1 M Phosphatpuffer vom pH 8 (1,36 g KH₂PO₄ in 100 ml H₂O mit *n*/10 KOH bis pH 8) wird bei 25 °C mit Schweineleberesterase (Fluka) 2 h gerührt und der Ansatz anschließend mit Ether ausgeschüttelt. Der nach dem Verdampfen des Ethers verbleibende Rückstand besteht laut DC aus unverändertem Roccellsäuredimethylester.

(+)-2 S-Methyl-3 R-n-dodecylbutan-1,4-diol (10)

Aus (+)-Roccellsäuredimethylester (3 g) in abs. Diethylether (50 ml) mit Lithiumaluminiumhydrid (1 g) in 1 h unter Rückfluß auf dem Wasserbad. Nach Zersetzung mit Essigsäureethylester (3 ml) und üblicher Aufarbeitung Öl, das nach Aufbewahren über Nacht bei 20 °C kristallisiert; aus wenig *n*-Pentan 1,6 g Plättchen vom Schmp. 40–42 °C und $[\alpha]_D^{24} + 4,1$ (CHCl₃, c 3,06). C₁₇H₃₆O₂ (272,46). MS, *m/z* 236 (M-2H₂O). IR, $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3380 cm⁻¹ (-OH)

$$[\alpha]^{24}_D \frac{4,2 \quad 4,5 \quad 8,5 \quad 9,8 \quad 14,0}{578 \quad 546 \quad 436 \quad 406 \quad 366 \text{ nm}}.$$

(+)-2 S-Methyl-3 R-n-dodecylbutan-1,4-diol-diacetat (11)

Aus dem Diol **10** (0,25 g) in Pyridin (0,5 ml) mit Acetanhydrid (1,5 ml) in 24 h bei R.T.; nach üblicher Aufarbeitung und Chromatographie über Kieselgel Öl vom Drehwert $[\alpha]_D^{24} + 8,9$ (CHCl₃, c 3,69). C₂₁H₄₀O₄ (356,53). MS, *m/z* 296 (M-AcOH). IR, $\nu_{\text{max}}^{\text{Film}}$ 1740 cm⁻¹ (-CH₂OAc).

$$[\alpha]^{24}_D \frac{9,5 \quad 11,4 \quad 17,9 \quad 20,8 \quad 27,9}{578 \quad 546 \quad 436 \quad 406 \quad 366 \text{ nm}}.$$

(+)-2 S-Methyl-3 R-n-dodecylbutan-1,4-diol-dibenzoat (12)

Aus dem Diol **10** (0,4 g) in Pyridin (5 ml) mit Benzoylchlorid (0,35 ml) in 24 h bei R.T. Nach üblicher Aufarbeitung und Chromatographie über Kieselgel Öl vom Drehwert $[\alpha]_D^{20} - 2,9$ (CHCl₃, c 4,18).

$$[\alpha]^{24}_D \frac{-3,1 \quad -3,8 \quad -8,4 \quad -11,7 \quad -17,4}{578 \quad 546 \quad 436 \quad 406 \quad 366 \text{ nm}}.$$

Versuch zur partiellen Hydrolyse von (+)-2 S-Methyl-3 R-n-dodecylbutan-1,4-diol-diacetat

Hydrolyse von **11** (0,233 g) mit NaOH (0,028 g) in Methanol (2 ml) und Wasser (0,2 ml) in 1 h unter Rückfluß gibt das Diol **10** vom Schmp. 39–40 °C.

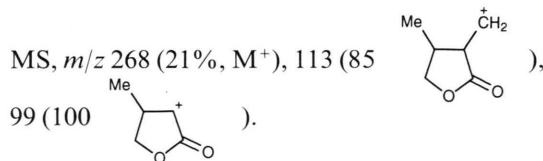
Versuch zur enzymatischen Hydrolyse von (+)-2 S-Methyl-3 R-n-dodecylbutan-1,4-diol-diacetat mit Bäckerhefe

Zu einer Suspension von Bäckerhefe (10 g) in Wasser (100 ml) mit Saccharose (10 g) wird nach 30 min eine Lösung von **11** (0,08 g) in Ethanol (2 ml) zugegeben und der Ansatz 4 h bei 24 °C gerührt: nach üblicher Aufarbeitung unumgesetztes **11**.

2 R-n-Dodecyl-3 S-methyl-γ-butyrolacton (14)

(+)-Roccellsäure-1-methylester (2,64 g) wird in Methanol (10 ml) gelöst, mit Lithiumhydroxid (0,2 g) versetzt, das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert, der Rückstand zweimal mit Benzen (je 10 ml) abgedampft, das verbleibende Öl 24 h über Phosphorpentoxid getrocknet, in abs. Ether (50 ml) gelöst und mit Lithiumborhydrid (0,4 g) 2,5 h auf dem Wasserbad unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit Methanol (6 ml) zersetzt, mit 10-proz. Schwefelsäure angesäuert, ausgeethert, der Ether verdampft, der Rückstand in Benzen (10 ml) mit einer Spatelspitze *p*-Toluolsulfonsäure eingedampft und über Kieselgel (mit 5% H₂O, 50 g) chromatographiert: *n*-Hexan:Ether = 5:1 (1 l) eluieren das Lacton **14** als Öl (1,4 g), das beim Aufbewahren im Eisschrank kristallisiert; aus wenig *n*-Pentan Kristalle vom Schmp. 29–30 °C und $[\alpha]_D^{21} + 23,8$ (CHCl₃, c 3,42). C₁₇H₃₂O₂ (268,43).

$$[\alpha]_D^{21} \frac{25,2 \quad 29,6 \quad 46,8 \quad 54,7 \quad 72,0}{578 \quad 546 \quad 436 \quad 406 \quad 366 \text{ nm}}$$



IR, $\nu_{\text{max}}^{\text{Film}}$ 1775 cm⁻¹ (γ-Lacton). ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 0,88 (3H, t, *J* = 6,72 Hz, Me-CH₂-), 1,17 (3H, d, *J* = 7,67 Hz, Me-CH), 2,48 (1H, m, β-CH), 2,68 (1H, dt, *J* = 7,5/15 Hz, α-CH), 4,02 (1H, dd, *J* = 5,5/9 Hz, γ-CH), 4,28 (1H, dd, *J* = 6,5/9 Hz, γ-CH).

Reduktion von **14** (0,2 g) mit LiAlH₄ (0,4 g) in abs. Et₂O (20 ml) in 2 h unter Rückfluß liefert nach

üblicher Aufarbeitung das Diol **10** vom Schmp. 40 °C und $[\alpha]_D^{20} + 5,5$ (CHCl₃, c 2,0). ¹³C-NMR (125,6 MHz, CDCl₃): δ 10,01 (Me-CH₂-), 13,40 (Me-CH), 22,63, 27,06, 27,18, 29,28, 29,40, 29,50, 29,55, 29,57, 29,58, 29,61, 31,85 (11 × -CH₂-), 37,65 (-CH-), 39,11 (-CH-), 70,77 (-CH₂-O-), 180,11 (-CO-).

Oxidation von (+)-2 S-Methyl-3 R-n-dodecylbutan-1,4-diol zu 2 R-n-Dodecyl-3 S-methyl-γ-butyrolacton (14) und (-)-2 S-Methyl-3 R-n-dodecyl-γ-butyrolacton (15)

Das Diol **10** (1 g) wird in Aceton (50 ml) mit Jones' Reagenz bei R.T. bis zur bestehenbleibenden Braunfärbung oxidiert; danach wird mit konz. wäßriger Oxalsäure überschüssiges CrO₃ zersetzt, der Ansatz ausgeethert, mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand besteht laut GC (2 m Säule, 4 mm Ø mit 3% OV 225 auf Supelcoport 100–120 mesh bei 190°; FID) aus gleichen Teilen Lacton **14** und **15** und wird über Kieselgel (mit 5% H₂O, 10 g) chromatographiert. *n*-Hexan:Et₂O = 46:1 (600 ml) eluieren ein Öl, das nach einiger Zeit kristallisiert. Die Kristalle werden abgesaugt und aus wenig *n*-Pentan umkristallisiert: 2 R-n-Dodecyl-3 S-methyl-γ-butyrolacton (**14**) in Nadeln vom Schmp. 28–30 °C. Im öligen Anteil scheiden sich nach mehrjährigem Aufbewahren bei R.T. Kristalle aus, die auf einem Tonteller abgesaugt und aus wenig *n*-Hexan umkristallisiert werden: (-)-2 S-Methyl-3 R-n-dodecyl-γ-butyrolacton (**15**) in Nadeln vom Schmp. 36–37 °C und $[\alpha]_D^{21} - 39,1$ (CHCl₃, c 0,87). C₁₇H₃₂O₂ (268,43).

$$[\alpha]_D^{21} \frac{-41,2 \quad -48,1 \quad -80,0 \quad -97,3 \quad -121,3}{578 \quad 546 \quad 436 \quad 406 \quad 366 \text{ nm}}$$

IR, $\nu_{\text{max}}^{\text{Film}}$ 1722 cm⁻¹ (γ-Lacton). ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 0,87 (3H, t, *J* = 6,71 Hz, Me-CH₂-), 1,02 (3H, d, *J* = 6,02 Hz, Me-CH), 1,26 (b s, -(CH₂)_n-), 2,50–2,55 (1H, m, β-CH), 2,61 (1H, m, α-CH), 3,96 (1H, dd, *J* = 2/9 Hz, γ-CH), 4,26 (1H, dd, *J* = 3,5/9 Hz, γ-CH).

(-)-Roccellsäure-1-methylester-4-amid (16)

(+)-Roccellsäure-1-monomethylester (**7**) (11,54 g) werden mit Thionylchlorid (50 ml) und Pyridin (0,5 ml) unter gelegentlichem Schwenken 4 h bei R.T. aufbewahrt; dann wird das überschüssige Thionylchlorid i. Vak. bei 30 °C abdestilliert und der Rückstand mit Benzen (20 ml) i. Vak. abgedampft. Die Lösung des Rückstandes in abs. Diethylether (250 ml) wird bei -10 °C langsam mit

einer Lösung von trockenem Ammoniak in abs. Ether versetzt, der Ansatz 1 h bei R.T. aufbewahrt, mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, i. Vak. eingedampft und der Rückstand über Kieselgel (mit 5% H₂O, 100 g) chromatographiert, wobei Benzen:Et₂O = 4:1 (3 l) ein Gemisch der isomeren Amide (6,5 g) vom Schmp. 84–86 °C und $[\alpha]_D^{24} + 6,02$ (CHCl₃, c 4,155) eluiert. Rechromatographie dieses Gemisches über Kieselgel (mit 5% H₂O, 350 g) und Elution mit Benzen:Et₂O = 9:1 (3 l) liefert (–)-Roccellsäure-1-methylester-4-amid (**16**), aus *n*-Hexan Nadelchen vom Schmp. 86–89 °C und $[\alpha]_D^{24} - 3,08$ (CHCl₃, c 5,08). C₁₈H₃₅NO₃ (313,47).

$$[\alpha]_D^{24} \frac{-3,2 \quad -3,4 \quad -7,5 \quad -11,0 \quad -16,6}{578 \quad 546 \quad 436 \quad 406 \quad 366 \text{ nm}}.$$

MS, *m/z* 313 (44%, M⁺), 296 (18), 282 (52), 281 (52), 270 (24), 254 (37), 226 (95), 198 (72), 184 (45), 170 (56), 158 (50), 145 (100), 128 (61), 113 (80), 101 (47). IR, $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 1652 (–CONH₂), 1730 (–COOMe), 3260, 3480 cm^{–1} (–NH₂).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0,89 (3 H, t, *J* = 7,5 Hz, Me–CH₂–), 1,19 (3 H, d, *J* = 7 Hz, Me–(H), 1,25 (b s, –(CH₂)_{*n*}–), 2,42–2,53 (1 H, m, Me–CH–COOMe), 2,6–2,72 (1 H, m, –CH–CONH₂), 3,70 (3 H, s, –COOMe).

Photochemische Lactonisierung von
(+)-Roccellsäure-1-methylester-4-amid (**16**)
zu (–)-Acaranosäure (**18**)

Eine Lösung von (+)-Roccellsäure-1-methylester-4-amid (**16**) (1,68 g), Bleitetraacetat (9 g) und Iod (5 g) in abs. Benzen (100 ml) wird unter Stickstoff und Wasserkühlung 6 h mit einer Quecksilberhochdrucklampe (Hanau Q 81) bestrahlt. Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser gewaschen, das ausgeschiedene Bleidioxid abgesaugt, das Filtrat mit 2-proz. wäßriger Natriumhydrogensulfatlösung und Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wird über Kieselgel (mit 5% H₂O) chromatographiert: Benzen (3 l) eluiert ein Öl (0,497 g), das mit 10-proz. methanolischer Kalilauge (10 ml) 2 h unter Rückfluß verseift und nach dem Ansäuern mit 10-proz. Schwefelsäure ausgeethert wird. Nach dem Trocknen der etherischen Lösung mit Natriumsulfat und dem Eindampfen i. Vak. resultiert ein Öl, das mit wenig Methanol teilweise kristallisiert; nach Rekristallisation aus Methanol quadratische Plättchen vom Schmp. 143–144 °C und $[\alpha]_D^{24} - 20,5$ (CHCl₃, c 0,147), identisch mit authentischer (–)-Acaranosäure. Ausbeute: 0,03 g.

Umsetzung von (+)-Roccellsäureanhydrid mit Ammoniak

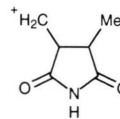
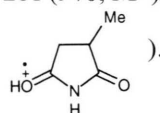
In geschmolzenes Roccellsäureanhydrid (5 g) werden zunächst bei 20 °C und dann bei 100 °C 15 min lang über NaOH getrocknetes Ammoniak eingeleitet. Das Reaktionsprodukt wird in Ether aufgenommen, die etherische Lösung mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand liefert nach Kristallisation aus Methanol ein Gemisch aus Roccellsäure-1-amid (**19**) und Roccellsäure-4-amid (**20**) in Plättchen vom Schmp. 154–155 °C und $[\alpha]_D^{24} + 18,2$ (CHCl₃:MeOH = 3:1, c 1,035). Methylierung des Säuregemisches mit Diazomethan gibt ein Gemisch der beiden isomeren Methylester **16** und **22** vom Schmp. 95–96 °C und $[\alpha]_D^{24} + 21,6$ (CHCl₃, c 1,793).

(+)-Roccellsäureimid (**22**)

Aus (+)-Roccellsäureanhydrid (6 g) und Ammoniak in 30 min bei 150–170 °C; nach Kristallisation aus *n*-Pentan und Methanol Nadelchen vom Schmp. 61–63 °C und $[\alpha]_D^{24} + 0,65$ (MeOH, c 3,075). C₁₇H₃₁NO₂ (281,43).

$$[\alpha]_D^{24} \frac{0,65 \quad 0,65 \quad 1,62 \quad 1,63 \quad 3,9}{578 \quad 546 \quad 436 \quad 406 \quad 366 \text{ nm}}.$$

MS, *m/z*, 281 (9%, M⁺), 126 (59, 113 (100,



IR, $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 1714, 1746 (–CO–), 3240 cm^{–1}. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 0,88 (3 H, t, *J* = 6,7 Hz, Me–CH₂–), 1,26 (b s, –(CH₂)_{*n*}–), 1,36 (3 H, d, *J* = 7,6 Hz, Me–CH), 2,44 (1 H, dt, *J* = 5/8,5 Hz, –CH₂–CH), 2,57 (1 H, dq, *J* = 5/7,5 Hz, Me–CH), 7,79 (1 H, b s, =NH). ¹³C-NMR (125,6 MHz, CDCl₃): δ 14,10 (Me–CH₂–), 16,12 (Me–CH), 22,66, 26,70, 29,32, 29,34, 29,39, 29,51, 29,55, 29,58, 29,61, 30,41, 31,89 (11×–CH₂–), 42,08 (–CH–), 49,17 (–CH), 179,41 (–CO–), 180,11 (–CO–).

Kupfer-di-roccellimid-di-ammoniakat (23)

(+)-Roccellsäureimid (1 g) wird in Ethanol (5 ml) unter Erwärmen gelöst und in einem Stöpselzylinder mit einer Spule (5 cm lang, 1 cm Durchmesser) aus blankem Kupferdraht (0,2 mm Durchmesser) in Gegenwart von Ammoniak und Sauerstoff geschüttelt: die Lösung färbt sich tiefblau

und der Kupferkomplex scheidet sich in fliederfarbenen Kristallen vom Schmp. 115–135 °C ab. Der Komplex ist in CHCl_3 mit blauer Farbe löslich.

IR, $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 730, 770, 900, 1090, 1230, 1358, 1382, 1466, 1610, 1702, 2980, 3250, 3380 cm^{-1} .

Kupfer-di-roccellimid-di-ethylaminat (24)

Aus (+)-Roccellsäureimid (1 g) in Ethanol (5 ml) und Ethylamin (0,25 ml) analog dem Am-

moniakkomplex. Schwach fliederfarbene Nadelchen vom Schmp. 121–123 °C. IR, $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 700, 720, 775, 900, 920, 1060, 1230, 1300, 1335, 1364, 1382, 1468, 1610, 1702, 2970, 3240, 3340 cm^{-1} .

S. Huneck dankt Herrn Prof. G. B. Feige (Universität Essen) für das Sammeln von *Roccella fucoides* und dem Fonds der Chemischen Industrie (Frankfurt/Main) für finanzielle Unterstützung.

-
- [1] I. Heeren, Schweiggers, J. **59**, 346 (1830).
 - [2] G. Kennedy, J. Breen, J. Keane, T. J. Nolan, Scient. Proc. Royal Dublin Soc. **21**, 557 (1937).
 - [3] B. Åkermark, Acta Chem. Scand. **16**, 599 (1962).
 - [4] B. Åkermark, Acta Chem. Scand. **24**, 1456 (1970).
 - [5] B. Åkermark, N.-G. Johansson, Arkiv Kemi **27**, 10 (1967).
 - [6] V. C. Barry, D. Twomey, Proc. Royal Irish Acad. **55B**, 1 (1952).
 - [7] V. C. Barry, M. L. Conalty, D. Twomey, Proc. Royal Irish Acad. **55B**, 137 (1953).
 - [8] O. Hesse, Liebigs Ann. Chem. **117**, 297 (1891).
 - [9] L.-F. Tietze, T. Eicher, Reaktionen und Synthesen im organisch-chemischen Praktikum, S. 114, G. Thieme-Verlag, Stuttgart–New York (1981).
 - [10] C. S. Chen, Y. Fujimoto, G. Girdaukas, C. J. Shi, J. Am. Chem. Soc. **104**, 7294 (1982).
 - [11] W. Klyne, P. M. Scopes, Carboxylic Acids, Lactones, and Related Compounds, in G. Snatzke (ed.): Optical Rotatory Dispersion and Circular Dichroism in Organic Chemistry, S. 194, Heyden & Son Ltd., London (1967).
 - [12] D. H. R. Barton, A. J. L. Beckwith, Proc. Chem. Soc. **1963**, 335.
 - [13] D. H. R. Barton, A. L. J. Beckwith, A. Goosen, J. Chem. Soc. **1965**, 181.
 - [14] S. Huneck, G. Höfle, Phytochemistry **19**, 2713 (1980).
 - [15] L. Tschugaeff, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **38**, 2899 (1905).