

## Untersuchungen über Flechtenstoffe. XCIX. Synthese der Dimethyläther-olivetonensäure und des Dimethyläther-olivetonids.<sup>(\*)</sup>

Von Yasuhiko ASAHINA und Hisasi NOGAMI.

(Eingegangen am 17. Februar, 1942.)

Wie wir in einer vorläufigen Mitteilung<sup>(1)</sup> dargethan haben, ist die Jerdansche Orientierung<sup>(2)</sup> der Carboxyl-Gruppen in Dioxy-homophthalsäure und Dioxy-homo-teraphtalsäure (entstanden aus Orcin-tricarbon-säuretriäthylester durch Abspaltung eines kernständigen Carboxyls) im umgekehrten Sinne zu berichtigen. Bei der Darstellung der Orcin-tricarbon-säure-triäthylesters (I) nach Cornelius und Pechmann<sup>(3)</sup> entsteht zugleich Orcin-tricarbon-säure-diäthylester (II) vom Schmp. 141°, den Jerdan durch Kondensation von Aceton-dicarbon-säure-diäthylester in Gegenwart des Chloressigsäureäthylesters mittels Magnesiumpulvers erhielt. Derselbe Diäthylester vom Schmp. 141° lässt sich auch aus dem Orcin-tricarbon-säure-triäthylester durch konz. Schwefelsäure darstellen. Hierbei ist aber die Ausbeute sehr gering.

Wird der Diäthylester vom Schmp. 141° (II) mit Kalilauge erhitzt, so wird Orcin-dicarbon-säure-monoäthylester (III, R=H) vom Schmp. 190° erhalten. Vor einiger Zeit hat der eine von uns (H.N.)<sup>(4)</sup> denselben Monoäthylester über Dimethyläther-mono-äthylester-chlorid (IV, R=Cl) in Dimethoxy-carbäthoxy-phenacetyllessigsäure-äthylester (V, R=H) übergeführt. Bei der Ketonspaltung des letzteren entstand die niedrigere Homologe der Dimethyläther-olivetonensäure (VI, R=H) und des Dimethyl-äther-olivetonids (VII, R=CH<sub>3</sub>). Die Desmethyl-Verbindung der ersteren kommt nach Oxyford und Raistrick<sup>(5)</sup> im Stoffwechselprodukt von Penicillium brevi-compactum vor. Die Bildung solchen Enollaktons spricht dafür, dass die Dicarbon-säure (III), nicht ein Homoterephtalsäure-Derivat (wie Jerdan glaubte), sondern ein Homophthalsäure-Derivat sein muss. Zu demselben Schluss gelangt man durch die Bildung des Orsellin-säure-äthylesters aus (III, R=H) beim Decarboxylieren.

Wird nun die Natriumverbindung des  $\gamma$ -(3,5-Dimethoxy-2-carbäthoxy-phenyl)-acetessigsäure-äthylester (V, R=Na) mit n-Butyljodid umgesetzt und das so erhaltene Butyl-Derivat (V, R=nC<sub>4</sub>H<sub>9</sub>) der Ketonspaltung unterworfen, so entsteht eine Ketosäure (VI, R=nC<sub>4</sub>H<sub>9</sub>), die sich als identisch mit Dimethyläther-olivetonensäure erweist. Beim Erhitzen mit Ameisensäure geht die letztere leicht in Dimethyläther-olivetonid (VII, R=C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>) über.

Anderseits lässt sich die Orcin-dicarbon-säure vom Schmp. 198° (VIII), die nach Jerdan<sup>(2)</sup> aus Orcin-tricarbon-säure-triäthylester durch

(\*) Asahina u. Asano, *Ber.*, **65** (1932), 475.

(1) *Proc. Imp. Acad. Tokyo*, **16** (1940), 119; *Chem. Zentr.*, **1940** II, 1419.

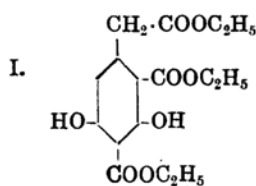
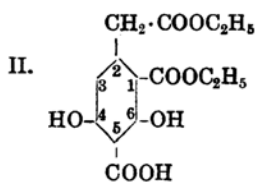
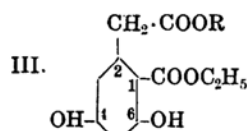
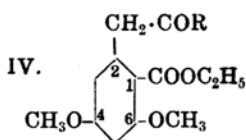
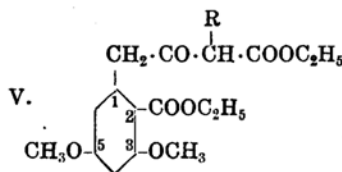
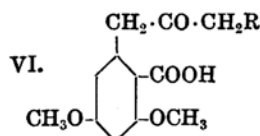
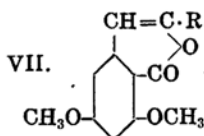
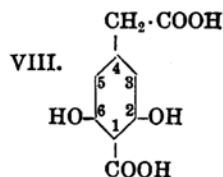
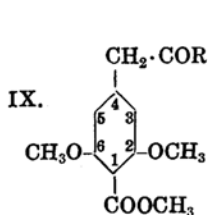
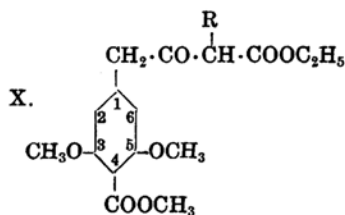
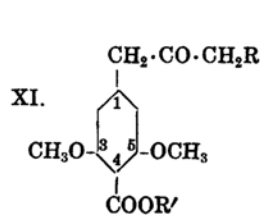
(2) *J. Chem. Soc.*, **75** (1899), 808.

(3) *Ber.*, **19** (1886), 1448.

(4) *J. Pharmaceut. Soc. Japan*, **61** (1941), 56.

(5) *Biochem. Journ.*, **27** (1933), 634; *Chem. Zentr.*, **1934** II, 3515.

starke Kalilauge entsteht, nach folgender Umwandlung als 2.6-Dioxyhomoterephtalsäure charakterisieren. Der daraus dargestellte Dimethylätherdimethylester (IX,  $R=OCH_3$ ) (Schmp.  $72-73^\circ$ ) liefert bei der partiellen Verseifung 3.5-Dimethoxy-4-carbäthoxy-phenyllessigsäure (IX  $R=OH$ ), deren Säurechlorid (IX,  $R=Cl$ ) mit Natrium-acetessigester gekuppelt wird. Beim Desacetylieren des Kuppelungsprodukts bildet sich 3.5-Dimethoxy-4-carbäthoxyphenylacetyl-essigsäure-äthylester (X,  $R=H$ ) welcher bei der Ketonspaltung die Verbindung (XI,  $R=R'=H$ ) giebt. Zufälligerweise stimmt der Schmp. der letzteren mit demjenigen des Dimethyläthers von der Raistrickschen Verbindung (VI,  $R=H$ ) überein. Unsere Substanz liefert aber in keiner Weise Enollakton. Auch die aus der Verbindung (X,  $R=C_4H_9$ ) erhaltene Ketonsäure (XI,  $R=C_4H_9$ ,  $R'=H$ ) erwies sich als nicht identisch mit Olivetonsäure und lieferte kein Enollakton.

Schmp.  $98^\circ$ .Schmp.  $141^\circ$ . $R = H$ , Schmp.  $190^\circ$ . $R = C_2H_5$ , Schmp.  $108^\circ$ . $R = OH$ , Schmp.  $103^\circ$ . $R = Cl$ , Öl. $R = H$ , Schmp.  $38.5^\circ$ . $R = n\cdot C_4H_9$ , Öl. $R = H$ , Schmp.  $139-141^\circ$ . $R = n\cdot C_4H_9$ , Schmp.  $93^\circ$ . $R = CH_3$ , Schmp.  $155.5^\circ$ . $R = C_6H_{11}$ , Schmp.  $94^\circ$ .Schmp.  $198^\circ$  $R = OCH_3$  Schmp.  $72-73^\circ$ . $R = OH$ , Schmp.  $147.5^\circ$ . $R = H$ , Schmp.  $115^\circ$ . $R = n\cdot C_4H_9$ , Öl. $R = H$ ,  $R' = H$ , Schmp.  $139-140^\circ$ . $R = n\cdot C_4H_9$ ,  $R' = H$ , Schmp.  $137^\circ$ .

### Beschreibung der Versuche.

**Kondensation von } Acetondicarbonsäure-diäthylester mittels  $\frac{1}{2}$  Natriums.<sup>(3)</sup>** Man fügt 2 g. Natrium zu 200 g. abgekühltem Aceton-dicarbonsäure-diäthylester hinzu und erhitzt nach Auflösen des Metalls im Oelbad 4 Stdn. auf 140–150°. Dann schüttelt man das beim Erkalten erstarrte Produkt mit viel Benzol, wobei die Verbindung (II) teilweise ungelöst verbleibt. Um die letztere vom Triäthylester vollständig zu trennen wird die Benzollösung mit gesättigter Bicarbonatlösung (A) geschüttelt.

**Orcin-tricarbonsäure-triäthylester (I):** Scheidet sich beim Verdampfen der Benzollösung krystallinisch aus. Umgelöst aus Alkohol bildet er farblose Prismen vom Schmp. 98°. Ausbeute 45–50 g.

**Orcin-tricarbonsäure-diäthylester-(1.2) (II):** Das in Benzol schwer lösliche Kondensationsprodukt wird mit dem aus der angesäuerten Bicarbonatlösung (A) ausgeschiedenen vereinigt und aus Alkohol umgelöst. Die so erhaltene Substanz bildet farblose undurchsichtige Prismen vom Schmp. 141°. In Chloroform sehr leicht, in Alkohol und Benzol in der Wärme leicht, in Petroläther schwerlöslich. Die alkoholische Lösung färbt sich mit Eisenchlorid rotviolett, mit Chlorkalk orange. Eine Mischprobe mit dem nach Jerdan<sup>(2)</sup> dargestellten Präparat zeigte keine Schmp.-Depression. 3.605 mg. Sbst.: 7.140 mg. CO<sub>2</sub>, 1.695 mg. H<sub>2</sub>O. C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>O<sub>8</sub>. Ber. C 53.84 H 5.15. Gef. C 54.02 H 5.26

Derselbe Orcin-tricarbonsäure-diäthylester entsteht auch aus dem Triäthylester durch viertägiges Stehenlassen einer Lösung von 5 g. Triäthylester in 40 ccm. konz. Schwefelsäure. Man giesst die Schwefelsäure-Lösung im Eiswasser, extrahiert das ausgeschiedene mit Aether und schüttelt die Aether-Lösung mit Bicarbonatlösung. Im Aether bleibt 1.6 g. Ausgangsmaterial zurück. Die Bicarbonatlösung fällt beim Ansäuern ein Säure-Gemisch, woraus sich beim Fraktionieren aus Alkohol etwa 0.5 g. Orcin-tricarbonsäure-diäthylester vom Schmp. 141° isolieren lässt. In der Mutterlauge desselben befindet sich eine bei 173° schmelzende Substanz von unbekannter Struktur.

**Bildung des Orsellinsäure-äthylester aus dem 4,6-Dioxy-homophthalsäure-monoäthylester-(1) (III), R=H.** 0.35 g. Verb. (III R=H) werden mit 0.1 g. Kupfer-bronze in 4 ccm. Chinolin eingetragen und 15 Minuten auf 200–210° erhitzt. Das so erhaltene decarboxylierte Produkt bildet beim Umlösen aus kochendem Wasser farblose Prismen vom Schmp. 131–2°. Eine Mischprobe mit dem Orsellinsäureäthylester zeigt keine Schmp.-Depression.

**Dimethyläther-olivetonensäure und -olivetonid.**  $\gamma$ -(3,5-Dimethoxy-2-carbäthoxy-phenyl)- $\alpha$ -n-butyl-acetessigsäure-äthylester (V, R=n C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>): 1.67 g.  $\gamma$ -(3,5-Dimethoxy-2-carbäthoxy-phenyl)-acetessigsäure-äthylester (V, R=H) werden in 10 ccm. Alkohol gelöst und unter Zusatz von 0.11 g. Natrium (gelöst in 6 ccm. Alkohol) und 1.4 g. n-Butyljodid 4 Stdn. gekocht. Dann wird das Lösungsmittel abdestilliert, der Rückstand mit Wasser umgerührt und ausgeäthert. Das beim Verdampfen des Aethers verbleibende, rohe n-Butyl-Derivat bildet ein Oel, dessen alkohol. Lösung sich mit Eisenchlorid nicht färbt. Ausb. 1.5 g.

**Dimethyläther-olivetonensäure (VI, R=n-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>):** Man kocht 0.5 g. oben erhaltenes n-Butyl-Derivat ca. 2 Stdn. in 20 c.c. Alkohol (90%) unter Zusatz von 1 g. Kaliumhydroxyd, destilliert den Alkohol im Vakuum, löst den Rückstand im Wasser, säuert die Lösung an und äthert das so oelig ausgeschiedene Produkt aus. Beim Umlösen zunächst aus Ligroin, dann aus Benzol-Petroläther (1:1) bildet es farblose Prismen vom Schmp. 93°. Eine Mischprobe mit der aus Mikrophyllinsäure erhalten Dimethyläther-olivetonensäure<sup>(6)</sup> zeigte keine Schmp.-Depression. 3.820 mg. Sbst.: 9.095 mg. CO<sub>2</sub>, 2.505 mg. H<sub>2</sub>O. C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>O<sub>5</sub>. Ber. C 65.27 H 7.54 Fef. C 64.92 H 7.34.

**Dimethyläther-olivetonid (VII, R=C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>):** 0.1 g. VI (R=C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>) wird in 5 ccm. Ameisensäure (95%) gelöst, 2 Stdn. gekocht und im Vakuum verdampft. Der Rückstand wird in Aether gelöst, die Lösung mit Bicarbonatlösung geschüttelt und ver-

dampft. Das so erhaltene, neutrale Produkt bildet beim Umlösen aus Alkohol farblose Prismen vom Schmp. 94°. Eine Mischprobe mit dem Dimethyläther-olivetonid aus der Mikrophyllinsäure zeigte keine Schmp.-Depression. 3.925 mg. Sbst.: 9.990 mg. CO<sub>2</sub>, 2.570 mg. H<sub>2</sub>O. C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub>. Ber. C 69.52, H 7.30. Gef. C 69.42, H 7.33.

**Derivate der 2,6-Dioxy-homoterephthalsäure (VIII) und deren Umwandlungen.** 2,6-Dioxy-homoterephthalsäure-dimethylester: Dargestellt durch Einwirkung von Diazomethan auf 2,6-Dioxy-homo-terephthalsäure von Schmp. 198°, die Jerdan<sup>(2)</sup> aus Orcinticarbonsäure-triäthylester beim Kochen mit konz. Kalilauge erhielt und für Dioxyhomophthalsäure hielt. Farblose Prismen vom Schmp. 77° (aus Alkohol). C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>O<sub>6</sub>. Ber. C 54.98 H 5.04. Gef. C 55.04, H 5.02.

2,6-Dimethoxy-homoterephthalsäure-dimethylester (IX, R=OCH<sub>3</sub>). Dargestellt durch Kochen von oben erhaltenen Dioxy-dimethylester mit Jodmethyl und Kaliumcarbonat in Methyläthylketon. Farblose Blättchen von Schmp. 72–73° (aus Alkohol). C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>O<sub>6</sub>. Ber. C 58.18 H 6.01. Gef. C 57.98 H 5.98.

2,6-Dimethoxy-homoterephthalsäure-monomethylester-(1) (IX, R=OH). Dargestellt durch einstündigem Kochen von IX (R=OCH<sub>3</sub>) in alkohol. Kalilauge. Farblose Blättchen vom Schmp. 147.5° (aus Benzol). C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>O<sub>6</sub>. Ber. C 56.67 H 5.55. Gef. C 56.98 H 5.29.

2,6-Dimethoxy-homoterephthalsäure-chlorid-(4)-methylester-(1) (IX, R=Cl). Dargestellt durch Lösen von IX (R=OH) in Phosphor-trichlorid, Abgießen nach gelindem Erwärmen und längerem Stehen von abgeschiedener Phosphorigsäure und Fällen durch Zusatz von Petroläther. Farblose Krystalle, die ohne weiteres zur folgenden Umwandlung verwendet wird.

γ-(3,5-Dimethoxy-4-carbomethoxy-phenyl)-acetessigsäure-äthylester-(1) (X, R=H). Man kuppelt das oben erhaltene Säurechlorid mit Natriumacetessigester und entacetyliert das Kupplungsprodukt mittels Ammoniaks in Gegenwart von Ammonchlorid. Farblose Tafeln vom Schmp. 115°. Die alkohol. Lösung färbt sich mit Eisenchlorid weinrot. C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>O<sub>7</sub>. Ber. C 59.23 H 6.22. Gef. C 59.19 H 6.05.

3,5-Dimethoxy-4-carbomethoxy-benzyl-methyl-ke-ton (XI, R=H, R'=CH<sub>3</sub>). Dargestellt durch einstündigem Kochen von X (R=H) in alkoholischer Kalilauge. Farblose Prismen vom Schmp. 100.5° (aus Petroläther). C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>O<sub>5</sub>. Ber. C 61.87 H 6.40. Gef. C 61.83 H 6.31.

3,5-Dimethoxy-4-carboxy-benzyl-methyl-ke-ton (XI, R=H, R'=H). Dargestellt durch Lösen von XI (R=H, R'=CH<sub>3</sub>) in konz. Schwefelsäure und Fällen nach 5 stündigem Stehen mit Wasser. Farblose Nadeln vom Schmp. 139–140° (aus Benzol). Auch bei 3 stündigem Kochen mit Acetanhydrid ändert es sich nicht. C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>O<sub>5</sub>. Ber. C 60.48 H 5.93. Gef. C 60.24 H 5.93.

γ-(3,5-Dimethoxy-4-carbomethoxy-phenyl)-α-n-butyl-acetessigester (X, R=n-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>). Man kocht die Natriumverbindung (X, R=Na) mit n-Butyljodid in Alkohol. Farbloses Öl, unlöslich in wässriger Kalilauge, färbt sich nicht mit Eisenchlorid.

3,5-Dimethoxy-4-carbomethoxy-benzyl-n-amylketon (XI, R=n-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, R'=CH<sub>3</sub>). Dargestellt durch Ketonspaltung von X (R=n-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>) mittels alkoholischer Kalilauge. Syrup.

3,5-Dimethoxy-4-carboxy-benzyl-n-amylketon (XI, R=n-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, R'=H). Dargestellt durch Lösen von XI (R=n-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, R'=CH<sub>3</sub>) in konz. Schwefelsäure und Fällen mit Wasser. Man kann auch die Verseifung mit alkohol. Kalilauge bewerkstelligen. Farblose Prismen vom Schmp. 137° (aus Benzol). C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>O<sub>5</sub>. Ber. C 65.27 H 7.54. Farblose Prismen vom Schmp. 137° (aus Benzol). C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>O<sub>5</sub>. Ber. C 65.27 H 7.54.

(Pharmazeutisches Institut der kaiserl. Universität Tokyo.)