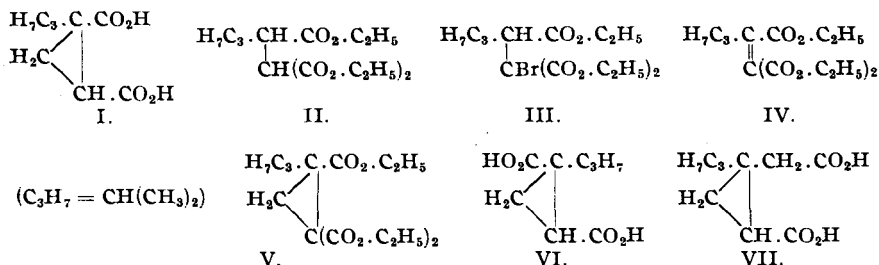


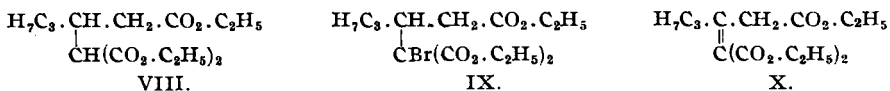
441. P. C. Guha und M. S. Muthanna: Synthetische Versuche in der Thujangruppe, VI. Mittel.: Ein neues Verfahren zur Synthese der Umbellularsäure; Versuche zur Darstellung von Thujadicarbonsäure und Thujaketonsäure.

[Aus d. Abteil. für Organ. Chemie d. Indian Institute of Science, Bangalore.]
(Eingegangen am 11. November 1938.)

Umbellularsäure (I), ein Abbauprodukt des natürlichen bicyclischen Ketons Umbellulon ist nach zwei Methoden synthetisch erhalten worden¹⁾. Wir haben es nunmehr auf einem bequemen Wege gewonnen, ausgehend vom α -Isopropyl- α' -carbäthoxy-bernsteinsäure-äthylester (II), der leicht die Bromverbindung III liefert. Diese verliert bei der Einwirkung von Diäthylanilin 1 Mol. Bromwasserstoff und gibt den Äthylester der Isopropylcarbäthoxy-fumarsäure (IV), der mit 1 Mol. Diazomethan unter Bildung des Cyclopropan-tricarbonsäure-esters V reagiert. Durch 8-stdg. Kochen desselben mit 18-proz. Salzsäure wird er zur *trans*-Umbellularsäure (VI) hydrolysiert und decarboxyliert. Die *trans*-Säure VI wurde durch Behandlung mit Acetylchlorid in die *cis*-Form verwandelt (Monohydrat, Schmp. 94—95°), die mit einer auf anderem Wege dargestellten Probe der Säure keine Schmp.-Erniedrigung gab.



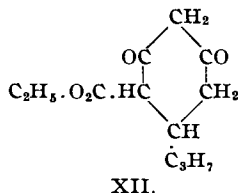
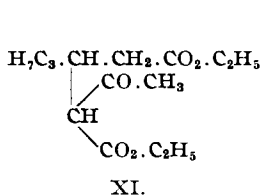
Im Anschluß daran versuchten wir auf ähnliche Weise die Synthese der Thujadicarbonsäure (VII), ausgehend vom β -Isopropyl- α' -carbäthoxy-glutar-säure-äthylester (VIII). Obwohl die Verbindung X, die aus IX mittels Diäthylanilins gewonnen worden war, auf Grund ihrer Reaktionen ungesättigt war, lieferte das aus X durch Einwirkung von Diazomethan erhaltene Produkt bei der Hydrolyse und Decarboxylierung eine Verbindung, die sich mit β -Isopropyl-glutar-säure identisch erwies.



Ähnlich suchten wir, vom Äthylester der α -Acetyl- β -isopropyl-glutar-säure (XI) aus, Thujaketonsäure darzustellen. XI wurde durch Kondensation von Natracetessigester mit β -Brom-isocaprinsäure-äthylester bereitet. Das Reaktionsprodukt konnte nicht unzersetzt destilliert werden; das halb-feste Destillat bestand auf Grund seiner violetten Farbreaktion mit Eisenchlorid

¹⁾ Rydon, Journ. chem. Soc. London **1936**, 829; Simonsen, ebenda, S. 830; Ranganathan, Journ. Indian. chem. Soc. **13**, 419 [1936].

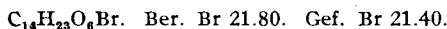
und seiner Verbrennungswerte wohl aus 3-Carbäthoxy-4-isopropyl-cyclohexan-dion-(2.6) (XII).



Beschreibung der Versuche.

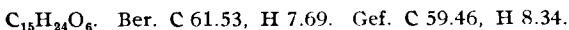
α -Isopropyl- α' -carbäthoxy-bernsteinsäure-äthylester (II) wurde nach Roser²⁾ bereitet mit den folgenden Abänderungen: 52 g α -Bromisovaleriansäure-äthylester³⁾ wurden auf dem Wasserbad mit Natriummalonester, der aus 40 g Ester und 4.8 g Natrium in 100 ccm absol. Alkohol dargestellt worden war, am Rückflußkühler bis zur neutralen Reaktion erhitzt. Nach Entfernung des Alkohols wurde mit verd. Salzsäure zersetzt und mit Äther ausgezogen. Mit wasserfr. Magnesiumsulfat getrocknet und abdestilliert, ergab der Auszug durch Destillation unter vermindertem Druck 40 g α -Isopropyl- α' -carbäthoxy-bernsteinsäure-äthylester (53% d. Th.), Sdp.₂₈ 178—180°.

α -Isopropyl- α' -carbäthoxy- α' -brom-bernsteinsäure-äthylester (III): In einem 3-Hals-Kolben mit Rückflußkühler wurden 30 g α -Isopropyl- α' -carbäthoxy-bernsteinsäure-äthylester in 50 ccm Tetrachlorkohlenstoff bei 50° mit 17 g Brom tropfenweise versetzt. Nach Aufhören der reichlichen Bromwasserstoff-Entwicklung wurde ungefähr 4 Stdn. auf dem Wasserbade erhitzt, wobei die Bromfarbe verschwand. Dann wurde in Wasser von 0° eingerührt, das abgeschiedene Öl mit 5-proz. Sodalösung gewaschen, getrocknet und fraktioniert destilliert. Die bei 155—156°/3 mm übergegangene Fraktion wurde gesammelt. Ausb. 27 g (70% d. Th.).



α -Isopropyl- α' -carbäthoxy-fumarsäure-äthylester (IV): 20 g der Verb. III wurden mit 16 g Diäthylanilin 10 Stdn. unter Rückfluß auf dem Sandbad erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde mit 18-proz. Salzsäure behandelt, das Gemisch sorgfältig (6-mal) ausgeäthert, der Auszug nacheinander mit verd. Salzsäure, Natriumcarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet, der Äther entfernt und der Rückstand unter vermindertem Druck destilliert. Ausb. 5 g, Sdp.₃ 135—140°. Neutrale Kaliumpermanganat-Lösung und Brom in Tetrachlorkohlenstoff wurden entfärbt.

Cyclopropan-tricarbonsäure-ester V: 4.5 g des ungesättigten Esters wurden mit 1.0 g Diazomethan in 40 ccm Äther behandelt und 15 Tage im Eisschrank stehengelassen. Nach Entfernung des Äthers wurde der Rückstand unter vermindertem Druck auf 100° erhitzt und dann im Vak. destilliert, wobei 4 g eines Öls vom Sdp.₃ 148—150° erhalten wurden.



²⁾ A. 220, 274 [1883].

³⁾ bereitet nach Schleicher, A. 267, 120 [1892].

trans-Umbellularsäure (VI): 1.5 g Ester V wurden unter Rückfluß 8 Stdn. mit 18-proz. Salzsäure erhitzt und die klare Lösung auf dem Wasserbad zur Trockne verdampft. Nach Umkrystallisieren aus Benzol-Petroläther und Wasser schmolz die erhaltene Säure bei 191—192° und gab im Gemisch mit *trans*-Umbellularsäure keine Depression.

$C_6H_{12}O_4$. Ber. C 55.81, H 7.0, Äquiv.-Gew. 86. Gef. C 55.63, H 7.26, Äquiv.-Gew. 85.38.

cis-Umbellularsäure: 1 g *trans*-Säure wurde im geschlossenen Rohr 3 Stdn. mit 5 ccm Acetylchlorid auf 180° erhitzt. Nach Entfernung des Acetylchlorids wurde der ölige Rückstand mit kochendem Wasser behandelt, die Lösung zur Trockne verdampft und die so erhaltene feste Säure aus Wasser umkrystallisiert. Schmp. 94—95°, keine Erniedrigung mit dem Monohydrat einer auf anderem Wege dargestellten Säure.

$C_8H_{14}O_5$. Ber. Äquiv.-Gew. 95, gef. 94.6.

α -Brom-isobutyl-essigsäure-äthylester: Durch Einwirkung von 1 Mol. Thionylchlorid auf Isocaprinsäure gewonnenes Isobutyl-acetylchlorid wurde mit 1 Mol. Brom auf dem Wasserbad behandelt. Das Reaktionsprodukt wurde in absol. Alkohol eingerührt und der Ester auf übliche Weise isoliert. Ausb. 94% d. Th. vom Sdp.₁₇ 100—102°.

β -Isopropyl-acrylsäure-äthylester wurde nach Crossley⁴⁾ durch Einwirkung von $1\frac{1}{2}$ Mol. Diäthylanilin auf α -Brom-isobutyl-essigsäure-äthylester dargestellt. Sdp.₆₈₅ 164—166°.

β -Isopropyl- α -carbäthoxy-glutarsäure-äthylester (VIII): 71 g β -Isopropyl-acrylsäure-äthylester wurden mit Natrium-malonester, der aus 80 g Malonsäure-diäthylester und 11.5 g Natrium in 150 ccm absol. Alkohol gewonnen worden war, unter Eiskühlung behandelt und das Gemisch 24 Stdn. bei 0° gehalten. Am andern Tag wurde der Alkohol unter vermindertem Druck entfernt, das Produkt mit Eiswasser zersetzt, die erhaltene Ölschicht mit angesäuertem Wasser und verd. Sodalösung gewaschen, getrocknet und mit Äther extrahiert. Nach Entfernen des Äthers ging der Rückstand unter 4 mm bei 135—140° über.

$C_{15}H_{26}O_6$. Ber. C 59.6, H 8.6. Gef. C 60.68, H 9.05.

β -Isopropyl- α -carboxy-glutarsäure: 2 g Ester VIII wurden mit 10-proz. alkohol. Kalilauge hydrolysiert und die entstandene Säure aus Benzol-Petroläther umkrystallisiert. Schmp. 160—162°.

$C_9H_{14}O_6$. Ber. Äquiv.-Gew. 72.6, gef. 71.89.

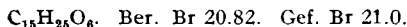
β -Isopropyl-glutarsäure: Die Tricarbonsäure vom Schmp. 160—162° wurde $\frac{1}{2}$ Stde. auf 160—162° erhitzt, wobei sich Kohlendioxyd entwickelte. Die geschmolzene Masse wurde nach dem Abkühlen aus Benzol-Petroläther umkrystallisiert. Schmp. 101—102°.

$C_8H_{14}O_4$. Ber. Äquiv.-Gew. 87.0, gef. 87.98.

β -Isopropyl- α' -carbäthoxy- α' -brom-glutarsäure-äthylester (IX): In einem 3-Hals-Kolben mit Rückflußkühler und Calciumchloridrohr wurden 90 g des Esters VIII in 90 ccm Tetrachlorkohlenstoff tropfenweise mit 48 g Brom bei 50° versetzt. Nach Beendigung der Reaktion wurden Brom und Bromwasserstoff auf dem Wasserbad entfernt, das Ganze in Wasser von 0° eingerührt, mit verd. Sodalösung gewaschen, getrocknet und das

⁴⁾ Journ. chem. Soc. London 75, 168 [1899].

Lösungsmittel entfernt. Die Bromverbindung ging bei 175—176°/3 mm über. Ausb. 88 g (77% d. Th.).

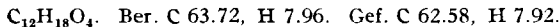


Einwirkung von Diäthylanilin auf IX: 25 g IX wurden mit 20 g Diäthylanilin 10 Stdn. auf dem Sandbad erhitzt. Das Reaktionsprodukt wurde vom nicht umgesetzten Diäthylanilin durch Behandeln mit 18-proz. Salzsäure befreit und dann mit Äther ausgezogen. Der Auszug wurde mit verd. Salzsäure, Natriumcarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet, der Äther entfernt und der Rückstand fraktioniert. Der Hauptteil ging bei 135—140°/4 mm über, Ausb. 8 g (40% d. Th.); er entfärbte neutrales Permanganat und Bromlösung.

Ähnliche Versuche wurden mit Chinolin, Pyridin, alkohol. Kalilauge und gepulvertem Ätzkali in trockenem Toluol in Suspension oder in Lösung unternommen. Die höchste Ausbeute an entbromtem Produkt (74% d. Th.) wurde mit in trockenem Toluol suspendiertem gepulvertem Ätzkali erzielt.

Behandlung der entbromten Verbindung mit Diazomethan: Auf 1 Mol. der obigen Verbindung ließ man 1.5 Mol. Diazomethan in äther. Lösung einwirken. Nach 15-tägig. Aufbewahren im Eisschrank wurde der Äther entfernt und der Rest fraktioniert. Die erhaltene Flüssigkeit vom Sdp. 138—142° lieferte nach 8-stdg. Hydrolyse mit 18-proz. Salzsäure nicht die erwartete Thujadicarbonsäure, sondern β -Isopropyl-glutarsäure.

Verbindung XII (?): Eine alkohol. Lösung von 22.3 g β -Brom-isocaproensäure-äthylester wurde mit Natracetessigester (12 g Acetessigester, 2.3 g Natrium) bis zur neutralen Reaktion am Rückflußkühler erhitzt. Das auf übliche Weise aufgearbeitete Reaktionsprodukt lieferte bei der Destillation einen halbfesten Körper, der mit Eisenchlorid eine violette Färbung gab.

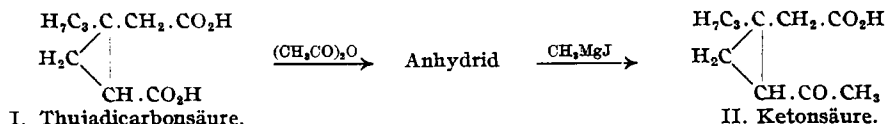


442. P. C. Guha und M. S. Muthanna: Synthetische Versuche in der Thujangruppe, VII. Mitteil.: Über die Totalsynthese von Thujon.

[Aus d. Abteil. für Organ. Chemie d. Indian Institute of Science, Bangalore.]

(Eingegangen am 11. November 1938.)

Ruzicka und Koolhaas¹⁾ gelang die Partialsynthese von Thujon, ausgehend von Thujaketonsäure, einem direkten Abbauprodukt des Thujons. Da sich Versuche zur Synthese von Thujadicarbonsäure und Thujaketonsäure nicht sehr aussichtsreich erwiesen²⁾, beabsichtigten wir die Totalsynthese des Thujons aus Umbellularsäure über Thujadicarbonsäure und Thujaketonsäure. Aus Thujon über Thujaketonsäure (Schmp. 74—75°) bereitete Thujadicarbonsäure (Schmp. 145—146°) konnte nach dem folgenden Reaktionsgang wieder in Thujaketonsäure umgewandelt werden:



¹⁾ Helv. chim. Acta 15, 944 [1932].

²⁾ s. VI. Mitteil. (voranstehend).