

158. Hermann Stetter und Wolfgang Dierichs: Eine neue Methode zur Darstellung langkettiger Carbonsäuren, III. Mitteil.*): Darstellung einiger ungesättigter und phenylsubstituierter Carbonsäuren

[Aus dem chemischen Institut der Universität Bonn]

(Eingegangen am 21. April 1952)

Durch Kondensation des Dihydroresorcins mit Allylbromid,¹ 1-Brom-cyclohexen-(2), 1,4-Dibrom-buten-(2) und Benzylchlorid wurden C-alkylierte Dihydroresorcine dargestellt. Die Säurespaltung und Reduktion dieser substituierten Dihydroresorcine ergab die entsprechenden ungesättigten und phenylsubstituierten langkettigen Carbonsäuren. Durch Alkylierung von 1-Benzyl-cyclohexandion-(2.6) mit Methyljodid konnte 1-Methyl-1-benzyl-cyclohexandion-(2.6) erhalten werden. Diese Verbindung erleidet in Methanol eine Alkohololyse unter Ringöffnung zum 4-Oxo-5-methyl-6-phenyl-hexan-carbonsäure-(1)-methylester, aus dem durch Verseifung und Reduktion 5-Methyl-6-phenyl-hexan-carbonsäure-(1) erhalten werden konnte.

Wie aus der I. Mitteilung¹⁾ hervorgeht, ist die C-Alkylierung des Dihydroresorcins dann begünstigt, wenn das Halogen in den zur Alkylierung benutzten organischen Halogeniden besonders aktiv ist. Es war deshalb zu erwarten, daß bei organischen Halogen-Verbindungen, bei denen sich das Halogen in Nachbarschaft zu einer Äthylen-Bindung oder zum Phenyl-Rest befindet, besonders hohe Ausbeuten an C-alkylierten Dihydroresorcinen zu erhalten sind.

M. Klingenfuss²⁾ erwähnt bereits die Darstellung von 1-Allyl-cyclohexandion-(2.6) aus Allylbromid und Dihydroresorcin, ohne daß die Darstellung und die Eigenschaften dieser Verbindung beschrieben werden. Es wird lediglich darauf hingewiesen, daß Kupferpulver die Reaktion beschleunigt ohne die Ausbeute zu beeinflussen.

Durch Kondensation der Kalium-Verbindung des Dihydroresorcins mit Allylbromid in Methanol konnte 1-Allyl-cyclohexandion-(2.6) (I) vom Schmp. 126° in 33-proz. Ausbeute erhalten werden. Die Ausbeute bei dieser Reaktion konnte auf 75 % d.Th. gesteigert werden, als die Reaktion in wäßriger Lösung durchgeführt wurde.

Die Säurespaltung des 1-Allyl-cyclohexandions-(2.6) (I) mit Barytwasser ergab die erwartete 4-Oxo-octen-(7)-carbonsäure-(1) (II) in 61-proz. Ausbeute.

Durch Säurespaltung und Reduktion in einer Operation nach dem vereinfachten, in der II. Mitteilung beschriebenen Verfahren konnte Octen-(7)-carbonsäure-(1) (III) mit 64-proz. Ausbeute erhalten werden. Der Beweis dafür, daß unter den Bedingungen der Reaktion keine Verschiebung der Doppelbindung eingetreten ist, konnte durch oxydativen Abbau zur Korksäure erbracht werden.

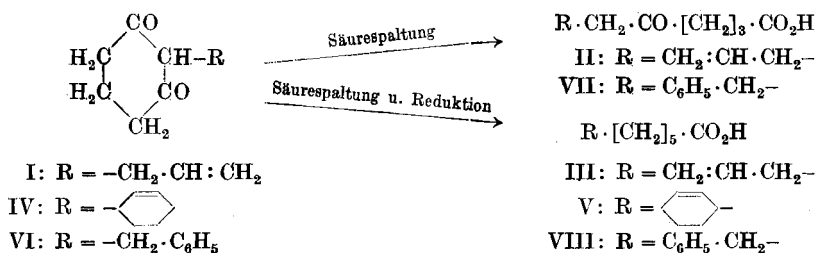
In der gleichen Weise wie Allylbromid wurde auch 1-Brom-cyclohexen-(2) mit Dihydroresorcin zu 1-[Cyclohexen-(2)-yl]-cyclohexandion-(2.6) (IV) kondensiert. Die Ausbeute beträgt bei dieser Reaktion 54.5 % d.Theorie. Durch

*) II. Mitteil.: H. Stetter u. W. Dierichs, B. 85, 290 [1952].

¹⁾ H. Stetter u. W. Dierichs, B. 85, 61 [1952].

²⁾ Festschrift Emil Borell, Basel 1936, 217.

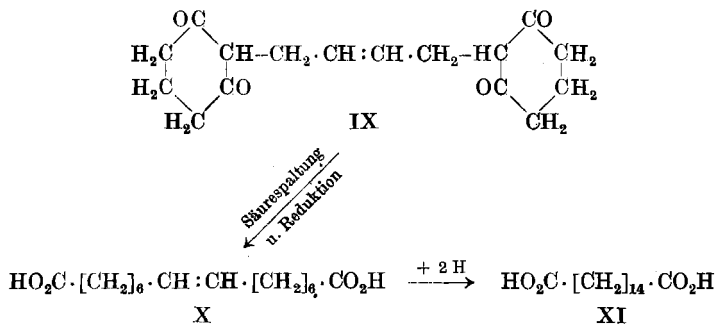
Säurespaltung und Reduktion nach dem vereinfachten Verfahren wurde 5-[Cyclohexen-(2)-yl]-pentan-carbonsäure-(1) (V) in 73-proz. Ausbeute erhalten.



1-Benzyl-cyclohexandion-(2.6) (VI) wurde bereits von C. L. Hewett³⁾ durch Kondensation von Natrium-dihydroresorcin mit Benzylchlorid in Äthanol in 18-proz. Ausbeute erhalten. Durch Umsetzung der Kalium-Verbindung des Dihydroresorcins mit Benzylchlorid in wäßriger Lösung i. Ggw. von Kaliumjodid konnte die Ausbeute bis auf 70 % d. Th. gesteigert werden.

Die Säurespaltung ergab 4-Oxo-6-phenyl-hexan-carbonsäure-(1) (VII) mit 78-proz. Ausbeute. Säurespaltung und Reduktion nach dem vereinfachten Verfahren führten zu 6-Phenyl-hexan-carbonsäure-(1) (VIII) (Ausb. 98 % d. Th.).

Durch Kondensation von 2 Moll. Dihydroresorcin mit 1 Mol. 1.4-Dibrombuten-(2), das durch Bromaddition an Butadien leicht zugänglich ist, konnte die Verbindung IX in 69-proz. Ausbeute erhalten werden. Die Säurespaltung und Reduktion ließen in Analogie zur Bildung der Brassylsäure aus Methylenebis-dihydroresorcin (II. Mitteil.) Tetradecen-(7)-dicarbonsäure-(1.14) (X) erwarten. Diese Säure konnte auch durch Säurespaltung und Reduktion nach dem vereinfachten Verfahren in glatter Reaktion erhalten werden. (Ausb. 79 % d. Th.) Durch katalytische Reduktion konnte diese Säure quantitativ in die Tetradecan-dicarbonsäure-(1.14) (Thapsiasäure) (XI) übergeführt werden. Damit ist diese bis heute nur schwer zugängliche Säure nunmehr leicht durch Synthese erhältlich.



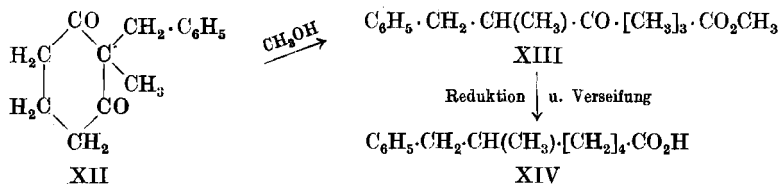
Da die C-alkylierten Dihydroresorcine noch über einen aktiven Wasserstoff verfügen, der durch Metall ersetzbar ist, war es von Interesse zu untersuchen, ob auch Dialkylierungsprodukte des Cyclohexandions-(1.3) darstellbar

³⁾ Journ. chem. Soc. London 1936, 50.

sind. Die Säurespaltung und Reduktion ließ in diesem Falle langkettige Carbonsäuren erwarten, die in 5-Stellung eine Verzweigung aufweisen.

Um nachzuprüfen, ob auch in diesem Falle die Methode anwendbar ist, wurde die Kalium-Verbindung des 1-Benzyl-cyclohexandions-(2.6) (VI) in absol. Methanol mit Methyljodid umgesetzt. Die Aufarbeitung des Reaktionsgemisches ergab eine destillierbare Flüssigkeit, die sich als Methylester der 4-Oxo-5-methyl-6-phenyl-hexancarbonsäure-(1) (XIII) erwies. Die Ausbeute betrug 71 % d. Theorie. Die Verseifung ergab die freie Ketosäure, die als 2.4-Dinitro-phenyl-hydrason charakterisiert wurde. Zur Erklärung der Bildung dieses Ketosäureesters muß angenommen werden, daß es primär zur Bildung des Methylierungsproduktes kommt und dieses eine Alkohololyse unter Ringaufspaltung erleidet. Die Dialkylierungsprodukte des Cyclohexandions-(1.3) scheinen demnach besonders leicht die Ringöffnung zu erleiden, so daß sie beim Arbeiten in Methanol nicht faßbar sind.

1-Methyl-1-benzyl-cyclohexandion-(2.6) (XII) konnte erhalten werden, als die Natrium-Verbindung des 1-Benzyl-cyclohexandions-(2.6) in Aceton mit Methyljodid umgesetzt wurde.



Die 5-Methyl-6-phenyl-hexan-carbonsäure-(1) (XIV) konnte durch Wolff-Kishner-Reduktion des Esters XIII in 75-proz. Ausbeute erhalten werden.

Es ergibt sich also in diesem Falle der Dialkylierung die Möglichkeit, Alkylierung und Ringaufspaltung in einer Operation zusammenzufassen, so daß auch hier die Möglichkeit eines abgekürzten 2-Stufen-Verfahrens für die Darstellung von in 5-Stellung verzweigten Säuren gegeben ist. Es soll noch nachgeprüft werden, wieweit sich dieses Beispiel einer Dialkylierung verallgemeinern läßt.

Beschreibung der Versuche

1-Allyl-cyclohexandion-(2.6) (I). a) In wäßr. Lösung: 11 g (0.1 Mol) Dihydroresorcin werden in 22 ccm 20-proz. Kalilauge (0.1 Mol KOH) gelöst. Nach Zugabe von 13 g Allylbromid und 0.3 g Kupferpulver wird das Reaktionsgemisch bei Zimmertemperatur 5 Stdn. gerührt. Nach dieser Zeit haben sich Kristalle ausgeschieden und die Lösung reagiert schwach sauer. Nach Zugabe von 100 ccm 5-proz. Natronlauge wird die Lösung 2mal mit Äther extrahiert. Die alkal. wäßr. Schicht wird durch Durchsaugen von Luft vom Äther befreit und darauf vorsichtig mit 4*n*HCl bis zum p_{H} 4 angesäuert. Dabei fällt 1-Allyl-cyclohexandion-(2.6) als krist. Niederschlag aus; Ausb. 11.4 g (75% d.Th.). Aus Tetrachlorkohlenstoff oder Benzol blättchenförmige Kristalle, aus Essigester Nadeln vom Schmp. 126°. Leicht löslich in Äthanol, Aceton und Chloroform; wenig löslich in kaltem, löslich in heißem Wasser.

$\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_2$ (152.2) Ber. C 71.03 H 7.94 Gef. C 70.85 H 7.91

b) In methanol. Lösung: 3.9 g (0.1-g-Atom) Kalium werden in 30 ccm absol. Methanol gelöst. Zu dieser Lösung werden 11 g (0.1 Mol) Dihydroresorcin gegeben und

gelöst. Darauf setzt man 13.3 g (0.11 Mol) Allylbromid zu und erhitzt auf dem Wasserbad 10 Min. unter Rückfluß; dabei färbt sich die Lösung unter Abscheidung von Kaliumbromid rot. Aus dem neutral reagierenden Reaktionsgemisch wird das Methanol i. Vak. abdestilliert und der Rückstand mit 100 ccm 3-proz. Natronlauge aufgenommen. Die Aufarbeitung erfolgt wie bei dem vorstehenden Beispiel beschrieben; Ausb. 5 g (33% d.Th.).

4-Oxo-octen-(7)-carbonsäure-(1) (II): 8 g (0.052 Mol) 1-Allyl-cyclohexandion-(2.6) (I) (Rohprodukt) werden mit einer Lösung von 67 g (0.21 Mol) krist. Bariumhydroxyd in 156 ccm dest. Wasser 25 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Das überschüss. Barium wird durch Einleiten von Kohlendioxyd in die heiße Lösung ausgefällt, bis diese gegen Lackmus neutral reagiert. Nach dem Abfiltrieren vom ausgefallenen Bariumcarbonat wird die Ketosäure durch Zugabe von 2*n*HCl in Freiheit gesetzt und mit Äther extrahiert. Nach dem Trocknen der äther. Lösung mit Natriumsulfat und Abdestillieren des Äthers bleibt ein gelbliches Öl, das, in einem gekühlten Exsiccator über Schwefelsäure aufbewahrt, kristallin erstarrt; Ausb. 5.4 g (61% d.Th.).

Aus einem Äther-Ligroin-Gemisch umkristallisiert, zeigt die 4-Oxo-octen-(7)-carbonsäure-(1) den Schmp. 28°.

$C_8H_{14}O_3$ (170.2) Ber. C 63.51 H 8.29 Gef. C 63.15 H 8.01

Octen-(7)-carbonsäure-(1) (III): 13 g (0.33 Mol) feingepulvertes Natriumhydroxyd werden in 100 ccm Diäthylenglykol unter gelindem Erwärmen gelöst und 10 g (0.065 Mol) 1-Allyl-cyclohexandion-(2.6) (I) (Rohprodukt) hinzugegeben. Zu dieser Lösung fügt man 8.2 ccm 85-proz. Hydrazinhydrat und etwa 15 ccm absol. Methanol, bis die Innentemperatur der siedenden Lösung 105–110° beträgt. Bei dieser Temperatur erhitzt man 27 Stdn. unter Rückfluß und destilliert darauf das gebildete Wasser, Methanol und überschüss. Hydrazinhydrat ab, bis die Innentemperatur der siedenden Lösung 195° beträgt (Thermometer in der Flüssigkeit!). Man kocht bei dieser Temperatur weitere 13 Stdn. unter Rückfluß. Nach dem Abkühlen wird der Kolbeninhalt mit dem gleichen Volumen Wasser verdünnt und mit konz. Salzsäure angesäuert. Das sich abscheidende, dunkel gefärbte Öl wird in Äther aufgenommen und nach dem Abdestillieren des Äthers fraktioniert destilliert. Ausb. 6.5 g (64% d.Th.); Sdp. 127–128°. Die Säure III zeigt die von P. Gaubert, R. Linstead und H. N. Rydon⁴⁾ angegebenen Eigenschaften. Ihre Identifizierung erfolgte durch Oxydation zur Korksäure nach der angegebenen⁴⁾ Vorschrift.

1-Cyclohexenyl-cyclohexandion-(2.6) (IV): Zu der Lösung von 11 g (0.1 Mol) Dihydroresorcin in 22 ccm 20-proz. Kalilauge gibt man 17.4 g (0.11 Mol) 1-Bromcyclohexen-(2), das durch Bromierung von Cyclohexen mit *N*-Brom-succinimid nach den Angaben von K. Ziegler, A. Späth, E. Schaaf, W. Schumann und E. Winkelmann⁵⁾ dargestellt wurde, und etwas Kupferpulver. Das Reaktionsgemisch wird 2 Stdn. bei Zimmertemperatur gerührt. Das zunächst am Boden des Kolbens befindliche Bromid verschwindet nach einiger Zeit. Dafür zeigt sich an der Oberfläche des Reaktionsgemisches eine gelbe, ölige Abscheidung. Diese wird mit Alkali in Lösung gebracht. Nach dem Abfiltrieren des Kupferpulvers und Ausäthern des Filtrates saugt man zur vollständigen Entfernung des Äthers Luft durch die Lösung und säuert vorsichtig an. Das Alkylierungsprodukt scheidet sich dabei zunächst als Emulsion ab, die aber nach wenigen Minuten durch Anreiben fest wird. Nach dem Umkristallisieren aus Methanol-Wasser (1:1) schmilzt die Verbindung IV bei 140°; Ausb. 9 g (54.5% d.Th.). Leicht löslich in Äthanol, wenig in Benzol, Eisessig und heißem Wasser; fast unlöslich in Aceton, Äther und Essigester.

$C_{12}H_{16}O_2$ (192.2) Ber. C 74.97 H 8.39 Gef. C 74.84 H 8.37

5-[Cyclohexen-(2)-yl]-pentan-carbonsäure-(1) (V): Eine Lösung von 9.5 g (0.24 Mol) Natriumhydroxyd, 8 g (0.048 Mol) 1-[Cyclohexen-(2)-yl]-cyclohexandion-(2.6) (IV) (Rohprodukt), 6 ccm 85-proz. Hydrazinhydrat und 4 ccm absol. Methanol in 71 ccm Diäthylenglykol werden 30 Stdn. bei 125° erhitzt und nach dem Abdestillieren

⁴⁾ Journ. chem. Soc. London 1937, 1971.

⁵⁾ A. 551, 110 [1942].

weitere 12 Stdn. bei 195° gekocht. Die Durchführung der Umsetzung erfolgt wie bei der Darstellung der Octen-(7)-carbonsäure-(1) (III). Die beim Erkalten fest werdende Lösung wird mit dem gleichen Vol. Wasser verdünnt und mit konz. Salzsäure angesäuert. Die sich als braunes Öl abscheidende Säure V wird mit Äther extrahiert und nach dem Abdampfen des Äthers i. Vak. destilliert.

Sdp.₁₀ 174—175°. Das Destillat erstarrt beim Abkühlen kristallin. Schmp. 25—26°; Ausb. 6 g (73.2% d.Th.).

$C_{12}H_{20}O_2$ (196.3) Ber. C 73.42 H 10.27 Gef. C 73.43 H 10.24

1-Benzyl-cyclohexandion-(2.6) (VI): Zu einer Lösung von 11 g (0.1 Mol) Dihydroresorcin in 22 ccm 20-proz. Kalilauge werden 13.6 g (0.11 Mol) Benzylchlorid und 1 g Kaliumjodid hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 2 Stdn. unter Rühren auf dem Wasserbad erwärmt. Es bildet sich ein rotbraunes Öl, das beim Abkühlen zu einer halbfesten Masse erstarrt. Man gibt verd. Natronlauge hinzu, bis das Öl in Lösung geht. Nach dem Ausäthern der alkal. Lösung und dem Vertreiben des gelösten Äthers säuert man vorsichtig mit verd. Salzsäure bis pH 4 an. Man erhält 14 g 1-Benzyl-cyclohexandion-(2.6) (70% d.Th.). Nach dem Umkristallisieren aus 70-proz. Eisessig oder Methanol-Wasser zeigt die Verbindung den von C. L. Hewett⁵⁾ angegebenen Schmp. 184 bis 185°. Leicht löslich in Äthanol, Eisessig und Dioxan, wenig in Tetrachlorkohlenstoff, Äther, Essigester und Benzol, unlöslich in Ligroin und Wasser. Nach längerem Stehen an der Luft zeigt die Verbindung Zersetzungserscheinungen.

4-Oxo-6-phenyl-hexan-carbonsäure-(1) (VII): 10 g (0.05 Mol) 1-Benzyl-cyclohexandion-(2.6) (VI) (Rohprodukt) werden in einer Lösung von 62.5 g (0.2 Mol) Bariumhydroxyd in 145 ccm dest. Wasser 30 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Durch Einleiten von Kohlendioxyd in die siedende Lösung wird überschüss. Barium gefällt und abfiltriert. Aus dem Filtrat kristallisiert beim Erkalten das schwer lösliche Bariumsalz der Ketosäure VII aus. Nach dem Ansäuern wird mit Äther extrahiert, mit Natriumsulfat getrocknet und der Äther abdestilliert. Nach dem Umkristallisieren aus Ligroin erhält man 8.5 g der Säure VII (78% d.Th.) vom Schmp. 58°. Leicht löslich in Chloroform, Äthanol, Aceton, Dioxan und Tetrachlorkohlenstoff, unlöslich in Wasser.

$C_{13}H_{16}O_3$ (220.3) Ber. C 70.86 H 7.32 Gef. C 70.69 H 7.35

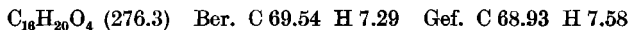
6-Phenyl-hexan-carbonsäure-(1) (VIII): Zu einer Lösung von 11.9 g (0.29 Mol) feingepulvertem Natriumhydroxyd in 89 ccm Diäthylenglykol werden 12 g (0.06 Mol) 1-Benzyl-cyclohexandion-(2.6) (VI) (Rohprodukt), 7.4 ccm 85-proz. Hydrazinhydrat und 10 ccm absol. Methanol zugegeben. Das Gemisch wird zunächst 30 Stdn. bei einer Siedetemperatur von 125° unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abdestillieren von Methanol, Wasser und Hydrazinhydrat in der bei der Darstellung der Octen-(7)-carbonsäure-(1) (III) beschriebenen Weise wird das Reaktionsgemisch weitere 14 Stdn. bei einer Innentemperatur von 195° unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten erstarrt der Kolbeninhalt zu einer wachsartigen Masse. Die Aufarbeitung erfolgt wie bei der Octen-(7)-carbonsäure-(1) (III) beschrieben. Man erhält 12 g (98% d.Th.) 6-Phenyl-hexan-carbonsäure-(1) vom Sdp.₁₄ 201°. Diese Säure wurde bereits von J. v. Braun⁶⁾ auf anderem Wege erhalten.

$C_{13}H_{18}O_2$ (206.3) Ber. C 75.69 H 8.79 Gef. C 75.74 H 8.71

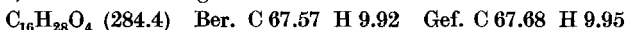
Kondensation von Dihydroresorcin mit 1.4-Dibrom-buten-(2): Zu einer Lösung von 11 g (0.1 Mol) Dihydroresorcin in 22 ccm 20-proz. Kalilauge gibt man 11.6 g (0.055 Mol) 1.4-Dibrom-buten-(2) zusammen mit 0.5 g Kupferpulver. Das Reaktionsgemisch wird 2 Stdn. bei Zimmertemperatur bis zum Verschwinden der alkal. Reaktion gerührt. Das Kondensationsprodukt IX scheidet sich als weißes Pulver ab, wobei der Kolbeninhalt fast vollständig erstarrt. Durch Zugabe von verd. Natronlauge wird das Kondensationsprodukt in Lösung gebracht und vom Kupferpulver durch Filtrieren abgetrennt. Nach dem Ausäthern der alkal. Lösung und Entfernung des gelösten Äthers setzt man die gleiche Menge Wasser zu und fällt die Verbindung IX durch langsames Zutropfen von verd. Salzsäure; Ausb. 9.3 g (69% d.Th.).

⁶⁾ B. 44, 28, 78 [1911].

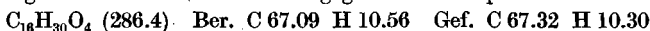
Zur Analyse wurde die Verbindung mit Wasser, Eisessig und Methanol ausgekocht und aus alkal. Lösung erneut mit Säure gefällt; Schmp. 224° (Zers.). Fast in allen organ. Lösungsmitteln unlöslich, sehr wenig löslich in siedendem Methanol. Wie die meisten C-alkylierten Dihydratesoerine ist IX in konz. Salzsäure löslich und scheidet sich beim Verdünnen mit Wasser unverändert wieder aus.



Tetradecen-(7)-dicarbonsäure-(1.14) (X): Zu einer Lösung von 11 g (0.28 Mol) Natriumhydroxyd in 82 ccm Diäthylenglykol werden 15 g (0.055 Mol) der Verbindung IX, 13.8 ccm 85-proz. Hydrazinhydrat und 12 ccm absol. Methanol zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wird 28 Stdn. unter Rückfluß erhitzt, wobei die Temperatur der siedenden Lösung 125° beträgt. Nach dem Abdestillieren von Wasser, Methanol und Hydrazinhydrat, bis die Innentemperatur der siedenden Lösung 195° beträgt, wird weitere 7 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten erstarrt der Kolbeninhalt und wird mit 150 ccm Wasser aufgenommen. Beim Ansäuern mit verd. Salzsäure fällt die Dicarbonsäure in weißen Flocken aus. Nach dem Umkristallisieren aus Benzol schmilzt die Säure bei 113°; Ausb. 12.4 g (79% d.Th.). Leicht löslich in Äthanol, löslich in Eisessig und heißem Ligroin, unlöslich in Essigester und Wasser.



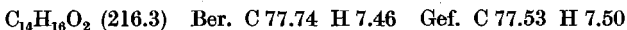
Tetradecan-dicarbonsäure-(1.14) (XI): 1 g Tetradecen-(7)-dicarbonsäure-(1.14) (X) wird in 50 ccm Methanol gelöst und unter Zugabe von 0.5 g Raney-Nickel 12 Stdn. bei Zimmertemperatur und Normaldruck hydriert. Dabei kristallisiert die in Methanol schwerer lösliche Dicarbonsäure XI (Thapsiasäure) z.Tl. aus. Die Lösung muß deshalb heiß vom Katalysator abfiltriert werden. Aus dem Filtrat wird nach dem Einengen in fast quantitativer Ausbeute die Säure erhalten. Nach dem Umkristallisieren aus Aceton zeigt sie den in der Literatur angegebenen Schmp. 124°.



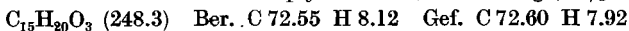
Dimethylester: Zur Identifizierung wurde der Dimethylester dargestellt; Schmp. 53°. P. Chuit⁷⁾ fand demgegenüber Schmp. 51.5°.

1-Methyl-1-benzyl-cyclohexandion-(2.6) (XII): Das Kaliumsalz des 1-Benzyl-cyclohexandions-(2.6) wird durch Lösen von äquiv. Mengen Kalium und 1-Benzyl-cyclohexandion-(2.6) (VI) in absol. Methanol und Abdestillieren des Alkohols dargestellt. Die letzten Spuren des Alkohols entfernt man durch azeotrope Destillation nach Zugabe von trockenem Benzol.

10 g dieses Kaliumsalzes werden in 100 ccm absol. Aceton gelöst und mit 7.5 g Methyljodid unter Rückfluß erhitzt. Nach 5 Stdn. ist die alkalische Reaktion verschwunden. Nach dem Abfiltrieren des ausgeschiedenen Kaliumjodids wird das Aceton i. Vak. abdestilliert, der ölige Rückstand in Ligroin aufgenommen und für einige Zeit im Eisschrank aufgehoben. Das Diketone XII kristallisiert in farblosen Nadeln vom Schmp. 89° aus.



4-Oxo-5-methyl-6-phenyl-hexan-carbonsäure-(1)-methylester (XIII): Zu der Lösung von 3.1 g (0.079 g-Atom) Kalium in 70 ccm absol. Methanol gibt man 16 g (0.079 Mol) 1-Benzyl-cyclohexandion-(2.6) (VI) (Rohprodukt) und bringt alles durch Erwärmen in Lösung. Nach Zugabe von 12 g (0.084 Mol) Methyljodid wird die Lösung bei Ausschluß von Feuchtigkeit unter Rückfluß erhitzt. Nach 1 Stde. beginnt die Ausscheidung von Kaliumjodid. Nach 6 Stdn. setzt man nochmals 3 g Methyljodid hinzu und erhitzt weitere 6 Stdn. unter Rückfluß. Nach dieser Zeit ist die alkal. Reaktion verschwunden. Nach dem Abdestillieren des Methanols i. Vak. wird der Rückstand in Äther aufgenommen und mit verd. Natriumcarbonat-Lösung, dann mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen der Äther-Lösung mit Calciumchlorid wird der Äther abdestilliert und der Rückstand i. Vak. destilliert. Sdp.₆ 160–161°; Ausb. 14 g (71% d.Th.).



⁷⁾ Helv. chim. Acta 9, 274 [1926].

4-Oxo-5-methyl-6-phenyl-hexan-carbonsäure-(1): Man erhält die freie Säure durch Verseifen des Methyl ester XIII mit alkohol. Kalilauge. Nach dem Umkristallisieren aus Ligroin schmilzt die Säure bei 76°.

Sie entsteht auch in geringer Menge bei der Methylierung des 1-Benzyl-cyclohexandions-(2.6) in wäßr. Milieu.

$C_{14}H_{18}O_3$ (234.3) Ber. C 71.77 H 7.74 Gef. C 71.86 H 7.87

2.4-Dinitro-phenylhydrazon: 0.3 g 2.4-Dinitro-phenylhydrazin werden in 30 ccm Äthanol suspendiert und 0.5 g der Ketosäure zugegeben. Nach 10 Stdn. Kochen unter Rückfluß hat sich eine klare, rote Lösung gebildet. Beim Einengen der Lösung scheidet sich ein rötes Öl ab, das nach einigem Stehen fest wird. Nach dem Umkristallisieren aus Methanol Schmp. 127°.

$C_{20}H_{22}O_6N_4$ (414.4) Ber. N 13.52 Gef. N 13.23

5-Methyl-6-phenyl-hexan-carbonsäure-(1) (XIV): Zu einer Lösung von 7.3 g (0.18 Mol) Natriumhydroxyd in 55 ccm Diäthylenglykol werden 9 g (0.036 Mol) 4-Oxo-5-methyl-6-phenyl-hexan-carbonsäure-(1)-methyl ester (XIII), 4.5 ccm 85-proz. Hydrazinhydrat und 4 ccm absol. Methanol hinzugegeben und 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt; Temperatur der siedenden Lösung etwa 110°. Darauf destilliert man Wasser, Hydrazinhydrat und Methanol ab, bis die Temperatur in der siedenden Lösung 195° beträgt. Bei dieser Temperatur wird das Reaktionsgemisch weitere 12 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Die Aufarbeitung zur Säure XIV erfolgt in der gleichen Weise wie bei der 6-Phenyl-hexan-carbonsäure-(1) (VIII). Sdp.₉ 190–191°; Ausb. 6 g (75% d.Th.).

$C_{14}H_{20}O_2$ (220.3) Ber. C 76.32 H 9.15 Gef. C 76.15 H 9.10

159. Rudolf Tschesche und Annemarie Heesch: Über Triterpene, II. Mitteil.: Gratosid, ein Triterpenglykosid aus *Gratiola officinalis* L.

[Aus der Biochemischen Abteilung des Chemischen Staatsinstituts der Universität Hamburg]

(Eingegangen am 22. April 1952)

Im Gottesgnadenkraut (*Gratiola officinalis* L.) ließ sich ein Vorkommen von Herzgiften vom Digitalis-Typ nicht bestätigen. Die Blätter der Pflanze enthalten ein Triterpenglykosid, für das an Stelle der früheren Bezeichnung Gratiolin der Name Gratosid vorgeschlagen wird. Gratosid zerfällt bei der Hydrolyse in Gratiogenin und 2 Moll. Glucose. Das Aglykon gehört zum β -Amyrin-Typ und auf Grund von Abbauprobieren wird für diese Verbindung die Konstitution eines 2.19.30-Trioxo- $\Delta^{12,13}$ - β -amyrenons-(21) für wahrscheinlich gehalten.

Gottesgnadenkraut (*Gratiola officinalis* L.), eine Scrophulariacee, die in der Volksmedizin gelegentlich eine Rolle spielt, soll nach Jaretsky und Krug¹⁾ Herzgifte vom Digitalis-Typ enthalten. Im Zusammenhang mit Arbeiten über diese Stoffklasse beschlossen wir eine Untersuchung dieser Glykoside vorzunehmen, um ihren chemischen Aufbau zu klären. Es sei gleich erwähnt, daß es uns nicht gelang, eine Verbindung vom Typ des „Gratiotoxins“ in dieser Pflanze chemisch oder tierexperimentell beim Frosch nachzuweisen. Weder in der handelsüblichen Droge, noch in Frischpflanzen, die in der Gegend von

¹⁾ R. Jaretsky, Arch. Pharmaz. 278, 340 [1935]; J. Krug, Dissertat. Braunschweig, 1935.