

299. Über Cyclopentan-1,3-dione und isomere Enol-lactone.

2. Mitteilung¹⁾2).

Butanoliden- γ -essigester (5-Oxo-tetrahydrofuryliden-(2)-essigester)

von Rob. Richter.

(10. X. 49.)

In der 1. Mitteilung wurde für eine von *Becker*^{a)}3) aus I durch reduktive Entfernung des Jods hergestellte Substanz $C_8H_{10}O_4$ vom Smp. 75—76° (Substanz „B“ genannt) die Konstitution eines Cyclopentan-1,3-dion-2-carbonsäure-äthylesters vorgeschlagen und die *Becker*'sche γ -Enol-lactonformel XI abgelehnt. Durch die hier beschriebene, eindeutige Synthese von XI (Butanoliden- γ -essigester⁴⁾ oder 5-Oxo-tetrahydrofuryliden-(2)-essigester) wird die Verschiedenheit dieses Körpers von Substanz „B“ bewiesen.

Durch einseitige Verseifung des β -Keto-adipinsäure-äthyl-methylesters (2-Butanon-1,4-dicarbonsäure-1-äthyl-4-methylester) (IV)^{b)}4) mit methanolischem KOH entstand unter gleichzeitiger Umesterung das kristallisierte Dikaliumsalz des Enol-mono-methylesters Va und nicht, wie *Ruggli* und *Maeder*^{d)} angenommen hatten, dasjenige des entsprechenden Äthylesters VIa⁵⁾, das erst durch Behandeln mit äthanolischem KOH erhalten wurde. Die beiden entsprechenden, kristallisierten Estersäuren V und VI wurden als Semicarbazone VIII und IX charakterisiert⁶⁾.

Durch kurzes Erhitzen der Methylestersäure V in Pyridin mit Essigsäureanhydrid wurde eine kristallisierte Substanz „A₁“ der Zusammensetzung $C_7H_8O_4$ (Smp. 108°) erhalten, für welche die Formeln X, XVIII resp. XVIIIa und XXI, eventuell XXIII⁷⁾,

¹⁾ 1. Mitteilung, *Rob. Richter*, *Helv.* **32**, 1123 (1949).

²⁾ 2. Auszug aus der Diss. *Rob. Richter*, Basel 1949. Diese Arbeit wurde auf Anregung der Herren Prof. Dr. *P. Ruggli* † und Dr. *A. Maeder* begonnen. Ich danke vor allem dem letzteren für weitere Anregungen und Diskussionen.

³⁾ Die mit Buchstaben bezeichneten Fussnoten siehe Formelseite.

⁴⁾ Im Gegensatz zu der für XXV sowie XI vorgeschlagenen Bezeichnung „2-Butanoliden-malonester“¹⁾ resp. „-essigester“^{a)} sei hier, um jede Verwechslung auszuschliessen, die Stellung der Carbalkoxy-methengruppe mit „ γ “ bezeichnet. Über die Nomenklatur der ungesättigten Lactone siehe Diss. *Rob. Richter*, S. 19.

⁵⁾ Indessen erwähnten *Lukeš* und Mitarbeiter²⁾, wohl aus Versehen, *Ruggli* und *Maeder*^{d)} hätten den Methylester V hergestellt, was nun infolge doppelten Irrtums allerdings stimmt.

⁶⁾ Schon *Ruggli* und *Maeder*^{d)} beschrieben eines der beiden Semicarbazone und dessen Ringschluss zu einem Pyrazolon.

⁷⁾ Vgl. *G. Schroeter*, *B.* **49**, 2697 (1916); **59**, 973 (1926).

ferner aber auch II resp. IIa zu diskutieren waren, da die Estersäure als Enol Va oder als Keton V reagieren könnte und ausserdem eine Umlagerung von II in X oder umgekehrt, so wie eine Verschiebung der Doppelbindung ($X \rightleftharpoons XVIII \rightleftharpoons XXI$) möglich wären¹⁾. In gleicher Weise wurde aus der Äthylestersäure VI eine kristallisierte Substanz „A₂“ C₈H₁₀O₄ (Smp. 97—98°) gewonnen, die der Substanz „B“ isomer war, und für welche die analogen Formeln XI, XIX resp. XIXa, XXII, XXIV, sowie III resp. IIIa in Frage kamen.

Vorliegende Abhandlung befasst sich mit der Strukturbestimmung der Substanzen „A₁“ und „A₂“²⁾. Sodalösung oder 2-n. NaOH lösen sie nicht. Brom in Chloroform wird nur sehr langsam bei anhaltendem Schütteln entfärbt. Wasser hydrolysiert bei 20° innert 3 Tagen, bei 100° innert 2 Stunden zu V resp. VI. Mit methanolischem KOH entsteht das Kaliumsalz von Va, mit konz. HCl dagegen β -Keto-adipinsäure (VII). Bei der Oxydation mit KMnO₄ wird Bernsteinsäure, mit Ozon Bernsteinsäureanhydrid (XV), Bernsteinsäure und Oxalsäure (XVI) erhalten. SeO₂ in siedendem Dioxan wirkt nicht ein. Die Hydrierung von „A₁“ in Äthanol mit PtO₂ bei 14° und leichtem Überdruck liefert unter rascher Aufnahme von 2 Mol H₂ und ohne fassbare Zwischenstufe Adipinsäure-mono-methylester (XII).

Durch diese Reaktionen³⁾ sind die Strukturen X für „A₁“ und XI für „A₂“ sichergestellt. Da sich nun aber diese beiden Substanzen in allen ihren Eigenschaften von der Substanz „B“ unterscheiden, ist die Becker'sche Formel XI für „B“ eindeutig widerlegt.

Insbesondere ist auch die semicyclische Lage der Doppelbindung durch die Farbreaktionen⁴⁾⁵⁾¹⁾ mit FeCl₃ (allmählich rosa), methanolischem KOH (schwach gelb) und alkalischer Silberdiamminsalzlösung (schwach gelb), ferner durch die negativen Reaktionen mit Triäthylamin⁴⁾ und aromatischen Aldehyden⁴⁾⁵⁾, sowie durch die Oxydation und die katalytische Hydrierung⁶⁾⁷⁾ bewiesen. Der 2-Butanoliden-malonester (XXV), mit dem die Substanzen „A₁“ und „A₂“ in allen Reaktionen weitgehend übereinstimmen, ist zwar schwerer hydrierbar¹⁾ (was auf die benachbarten 2 Carbäthoxygruppen zurückgeführt werden kann), liefert aber gleichwohl die entsprechende Desoxysäure¹⁾⁸⁾. Die leichte Hydrolyse des Lactonringes, die auch die allmählich stärker werdende Färbung mit FeCl₃ erklärt, weist ebenfalls darauf hin, dass die Doppelbindung vom γ -Kohlenstoffatom ausgeht („Semipseudosäure-anhydride“¹⁾).

1) Die Literatur solcher Umlagerungen ist in der 1. Mitteilung zusammengestellt; vgl. auch G. Swain, A. R. Todd und W. S. Waring, Soc. 1944, 548.

2) Die Untersuchungen wurden zunächst am Methylester („A₁“) ausgeführt, da dieser auf Grund der erwähnten Literaturangabe⁴⁾ als Äthylester angesehen werden musste. Der wirkliche Äthylester („A₂“) wurde erst später hergestellt.

3) Über die Eigenschaften der Cyclopentan-1,3-dione siehe 1. Mitteilung, loc. cit.
4) J. Thiele, A. 306, 194 (1899); 319, 144 (1901); J. Thiele und F. Straus, A. 319, 155, 211 (1901); J. Thiele, R. Tischbein und E. Lossow, A. 319, 180 (1901).

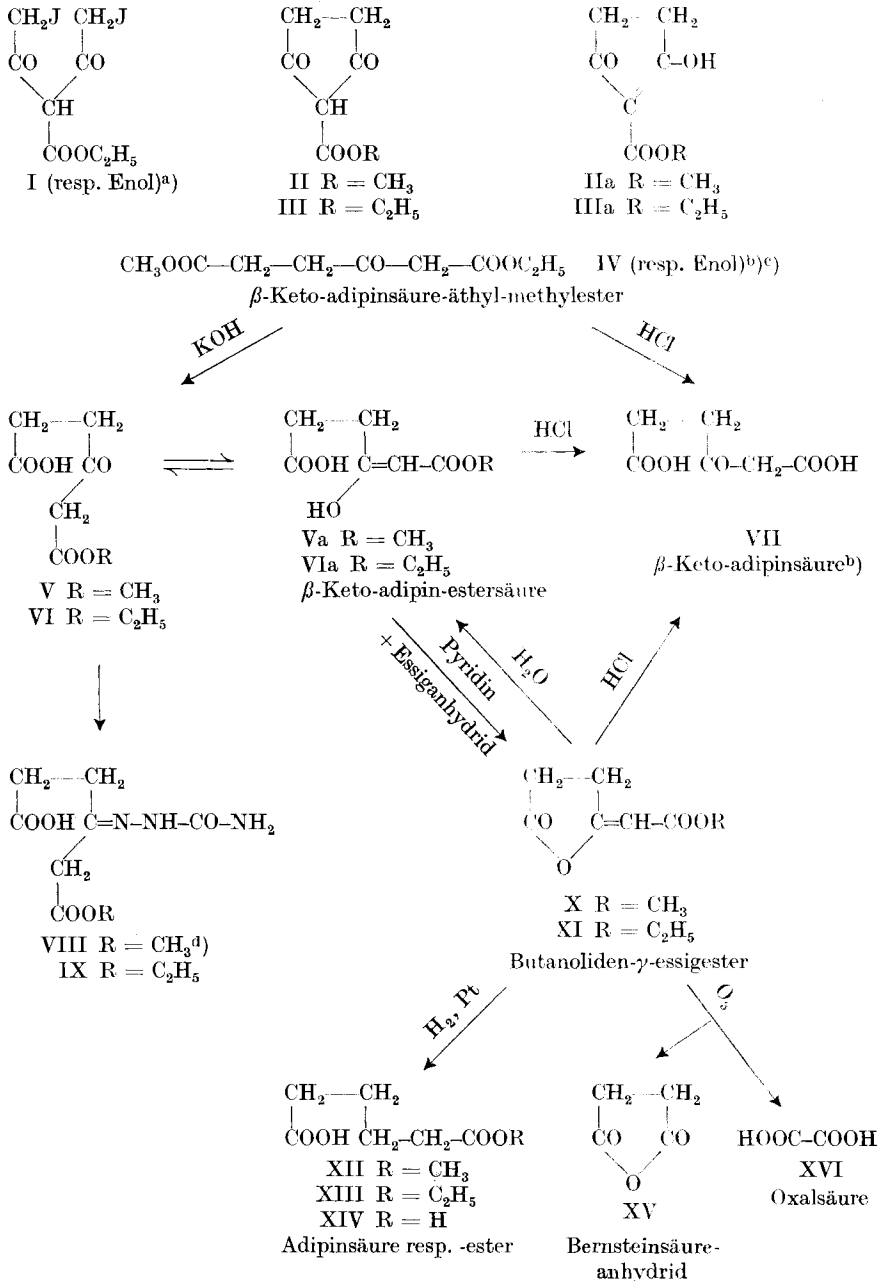
5) H. Pauly, R. Gilmour und G. Will, A. 403, 119 (1914); H. Pauly und G. Will, A. 416, 1 (1918).

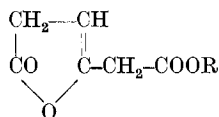
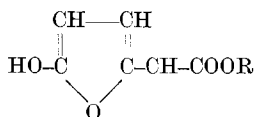
6) Y. Asahina und A. Fujita, Acta Phytochimica 1, 1 (1922).

7) W. A. Jacobs und A. B. Scott, J. Biol. Chem. 87, 601 (1930); 93, 139 (1931).

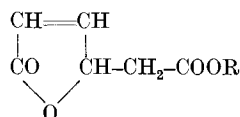
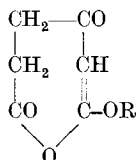
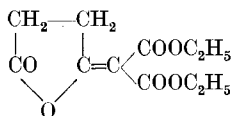
8) P. Ruggli † und Rob. Richter, Helv. 32, 1433 (1949).

Lukeš und Mitarbeiter⁶⁾ erhielten aus IV durch Lösen in NaOH, Wiederausfällen mit Säure und Destillation wenig einer Substanz C₈H₁₀O₄ (Smp. 98°) und nahmen ohne weitere Untersuchungen an, dass XIX vorläge. Indessen scheint diese Substanz mit „A₂“ identisch zu sein, für die nun die Struktur XI bewiesen ist. Ferner glaubten Lukeš

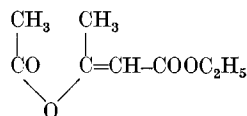


XVII R = H^{e)}f)XVIII R = CH₃XIX R = C₂H₅^{g)}

XVIIa R = H

XVIIIa R = CH₃XIXa R = C₂H₅XX R = H^{b)}l)^{k)}XXI R = CH₃^{k)}XXII R = C₂H₅XXIII R = CH₃XXIV R = C₂H₅

XXV

2-Butanoliden-
malonester^{l)}

XXVI

O-Acetyl-acetessig-
ester^{m)}n)^{o)}

und Mitarbeiter, dass ihr Lacton durch Behandeln von IV mit Lauge und Säure entstanden sei, was jedoch in Anbetracht der oben angeführten Synthese und der Eigenschaften der Substanzen „A₁“ und „A₂“ wohl nicht möglich ist. Die Bildung des Lactons ist eher auf die nachfolgende Destillation (bei 160⁰) zurückzuführen, da Substanz „A₁“ in Spuren aus V auch durch starkes Erhitzen im Vakuum gebildet wird.

Verschiedene Literaturangaben über die Lactone XVII^{e)}f), XX^{b)}l)^{k)} und XXI^{k)} widersprechen sich gegenseitig und bedürfen deshalb der Nachprüfung.

Nach *Chen* und *Elderfield*¹⁾ ist der ungesättigte γ -Lactonring, wenigstens in einem gewissen Grade für die Herzwirksamkeit der Digitalis-Glykoside verantwortlich. So soll auch den Lactonen XX und XXI^{k)}, deren Konstitution sichergestellt sein soll²⁾, sowie den beiden Angelicalactonen^{k)}3) nennenswerte digitalisähnliche Wirkung zukommen. Demgegenüber besitzt jedoch X bis zur Konzentration von 2mal 10⁻⁴ g/cm³ keine solche Wirkung am isolierten Frosch-

a) *A. Becker*, *Helv.* **32**, 1114 (1949); *Diss. A. Becker*, Basel 1945.

b) *J. C. Bardhan*, *Soc.* **1936**, 1848.

c) *P. Ruggli* und *A. Maeder*, *Helv.* **25**, 936, 948 (1942).

d) *P. Ruggli* und *A. Maeder*, *Helv.* **26**, 1477, 1485 (1943).

e) Vgl. *H. Limpricht*, *A.* **165**, 274 (1873).

f) *H. Rupe*, *A.* **256**, 22 (1890).

g) *R. Lukeš*, *F. Kastner*, *J. Gut* und *T. Herben*, *Coll. Tchéc.* **12**, 647 (1947).

h) *S. Ruhemann*, *Soc.* **57**, 941 (1890).

i) *E. H. Farmer*, *Soc.* **123**, 2539, 2548 (1923).

k) *O. Kraye*, *R. Mendez*, *E. Moisset de Espanés* und *R. P. Linstead* (mitbearbeitet von *B. A. Orkin*), *J. Pharmacolog. and Exp. Therap.* **74**, 372 (1942).

l) *P. Ruggli* und *A. Maeder*, *Helv.* **26**, 1476, 1499 (1943).

m) *J. U. Nef*, *A.* **266**, 103 (1891); **276**, 206 (1893).

n) *L. Claisen* und *E. Haase*, *B.* **33**, 1244 (1900).

o) *A. Michael*, *B.* **38**, 2088 (1905).

1) *K. K. Chen* und *R. C. Elderfield*, *J. Pharmacolog. and Exp. Therap.* **76**, 81 (1942).

2) Private Mitteilung von Herrn Dr. *B. A. Orkin*, Philadelphia.

3) *K. K. Chen*, *F. A. Steldt*, *D. Fried* und *R. C. Elderfield*, *J. Pharmacolog. and Exp. Therap.* **74**, 381 (1942).

herz¹⁾. Somit scheint durch die semicyclische Lage der Doppelbindung die Wirkung aufgehoben zu werden.

Der O-Acetyl-acetessigester (XXVI)^m)^{a)}) gibt analoge Reaktionen wie X und XI und kann somit als Modells substanz zu X resp. XI betrachtet werden.

So entsteht mit 23-proz. methanolischem KOH eine nur schwach gelbe, mit 50-proz. H₂SO₄, Pyridin oder 80-proz. H₃PO₄ auch beim Erwärmen eine farblose und mit 100-proz. H₂SO₄ bei 20° ebenfalls eine farblose Lösung, die aber bei 130—140° zunächst gelb, nach 2—3 Minuten rotbraun wird. Der Ester färbt sich mit wenig Wasser und FeCl₃ erst allmählich schwach rosa. Er entfärbt KMnO₄ rasch, Brom in Chloroform jedoch nur langsam bei anhaltendem Schütteln und löst sich weder in gesättigter Sodalösung^m), noch in 2-n. NaOH^m). Nach *Roll* und *Adams*²⁾ liefert die katalytische Hydrierung Buttersäureäthylester, also analog zu X und XI die entsprechende Desoxysäure.

Herrn Prof. *T. Reichstein* danke ich für sein dieser Arbeit entgegengebrachtes Interesse.

Experimenteller Teil.

Die mit (K) bezeichneten Schmelzpunkte wurden auf dem *Kofler*-Block bestimmt und korrigiert; Fehlergrenze $\pm 2^\circ$; die mit (Cu) bezeichneten wurden im Kupferblock bestimmt und nicht korrigiert. Wenn nicht anderes vermerkt, wurden die Substanzen zur Bestimmung der Rohausbeute 24 Stunden über CaCl₂, zur Analyse 48 Stunden bei 15—20° im Wasserstrahlvakuum über Ca Cl₂ und im Hochvakuum über P₂O₅ und Paraffin getrocknet.

A. Synthese der Lactone.

β -Keto-adipinsäure-mono-methylester (V resp. Va)³⁾.

5,00 g β -Keto-adipinsäure-äthyl-methylester (IV)^{b)}) vom Sdp. 0,05 mm 97—98° (*Claisen*-Kolben) werden bei 0° mit 20 cm³ methanolischem KOH (100 g Methanol auf 30 g KOH) vermischt und 5 Stunden bei 20—30°, sowie $\frac{1}{2}$ Stunde bei 0° stehen gelassen. Man filtriert die ausgeschiedenen Blättchen des Dikaliumsalzes unter Feuchtigkeitsabschluss ab, wäscht 2mal mit je 3 cm³ absolutem Methanol von 0°, sowie 2mal mit je 5 cm³ absolutem Äther und trocknet auf Ton; Ausbeute 5,05—5,07 g (82%); sehr leicht löslich in Wasser, mässig in Methanol, dagegen schwer in Äthanol und sehr schwer resp. unlöslich in allen andern gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln.

Nach *Ruggli* und *Maeder*^{d)} wird mit HCl versetzt, eingedampft und der Rückstand mit Äther extrahiert. Der nach Eindampfen der Ätherauszüge verbleibende, zähe Sirup kristallisiert beim Kühlen und Impfen⁴⁾; 2,67 g (76%, bezogen auf das Dikaliumsalz); Smp. 51—53°⁵⁾. Zur Analyse wurde aus Benzol-Tetrachlorkohlenstoff 1 : 4 umkristallisiert⁶⁾, bei 50—55° und 0,1 mm sublimiert, erneut 2mal aus Benzol-Petroläther 1 : 4

¹⁾ Die Untersuchung verdanke ich bestens der pharmakologischen Abteilung der Ciba (Leitung Prof. Dr. *R. Meier*).

²⁾ *L. J. Roll* und *R. Adams*, Am. Soc. **53**, 3469, 3472 (1931).

³⁾ *Ruggli* und *Maeder*^{d)} beschrieben diese Substanz irrtümlicherweise als entsprechende Äthylestersäure; Smp. 57—58°.

⁴⁾ Um Impfkristalle zu erhalten, löst man am besten eine Probe des Sirups in reinem, warmem Tetrachlorkohlenstoff und lässt auf einem Uhrglas 24 Stunden im schwachen Vakuum über CaCl₂ stehen.

⁵⁾ Über eine bei -15° aus dem Sirup auskristallisierende und bei -10° wieder schmelzende Form (vermutlich die Enolform Va) siehe Diss. *Rob. Richter*, S. 64, 254.

⁶⁾ Man löst bei 55°, versetzt bei 35° mit Tetrachlorkohlenstoff und einem Impfkristall, der sich nicht lösen darf.

umkrystallisiert und 8 Stunden bei 40° und 0,05 mm getrocknet; die farblosen, weichen Prismen schmelzen unzersetzt bei 56–57° (Cu).

4,271 mg Subst. gaben 7,60 mg CO₂ und 2,22 mg H₂O

C₇H₁₀O₅ (174,151) Ber. C 48,27 H 5,79% Gef. C 48,56 H 5,82%

Semicarbazon VIII: 0,30 g V (Rohprodukt) gaben nach *Ruggli* und *Maeder*¹⁾ mit 0,20 g Semicarbazid-hydrochlorid (Molverhältnis 1 : 1,05) 0,28 g (70%) Krystalle; Smp. 171–173° (Zers.). Zur Analyse wurde 3mal aus absolutem Methanol umkrystallisiert und 4 Stunden bei 60° und 0,01 mm getrocknet. Die farblosen Nadelchen verändern sich zwischen 130 und 140°, indem sie undurchsichtiger werden; sie sintern schwach ab 176° und schmelzen unter Gasentwicklung und Braunfärbung bei 179–180° (Cu)¹⁾²⁾.

5,282 mg Subst. gaben 8,059 mg CO₂ und 2,812 mg H₂O

4,337 mg Subst. gaben 0,690 cm³ N₂ (22°, 739 mm)

C₈H₁₃O₅N₃ Ber. C 41,56 H 5,67 N 18,18%
(231,209) Gef. „ 41,64 „ 5,96 „ 17,91%

β-Keto-adipinsäure-mono-äthylester (VI resp. VIa).

Aus 3,00 g IV vom Sdp._{0,05 mm} 97–98° und 12 cm³ äthanolischem KOH (25 cm³ absolutem Äthanol auf 4,8 g KOH) erhält man wie oben für V beschrieben das Dikaliumsalz von VIa; 3,30 g (84%). Zur Analyse wurde 2mal aus Methanol-Äthanol 1 : 1 umkrystallisiert und 6 Stunden bei 80° und 0,01 mm getrocknet.

3,912 mg Subst. gaben 0,256 mg K₂SO₄

C₈H₁₀O₅K₂ (264,353) Ber. K 29,58% Gef. K 29,36%

Zur Gewinnung von VI tropft man zu 1,20 g Dikaliumsalz, in 15 cm³ Chloroform suspendiert, bei 0° 10-proz. H₂SO₄ zu bis die wässrige Schicht deutlich kongosauer bleibt. Diese wird noch 4mal mit je 10 cm³ Chloroform ausgeschüttelt. (Die anfänglich schlechte Trennung kann durch Zusatz einiger Tropfen Wasser verbessert werden.) Die 2mal mit je 2 cm³ gesättigter Ammoniumsulfatlösung gewaschenen Chloroformauszüge (3 Scheidetrichter) hinterlassen nach dem Eindampfen im Vakuum einen zähen, farblosen Sirup, der beim Reiben sofort krystallisiert³⁾ und im Vakuum getrocknet wurde; 0,77 g (90%); Smp. 45–51° (Cu). Zur Analyse wurde 4mal aus Benzol-Tetrachlorkohlenstoff 1 : 4 umkrystallisiert und 7 Stunden bei 40° und 0,05 mm getrocknet. Die weichen Prismen schmelzen unzersetzt bei 54–55° (Cu); Mischprobe mit der Methylstersäure V (Smp. 56–57°) Smp. 53–56° (Cu).

3,795 mg Subst. gaben 7,106 mg CO₂ und 2,250 mg H₂O

C₈H₁₂O₅ (188,177) Ber. C 51,06 H 6,43% Gef. C 51,10 H 6,64%

Die Substanz besitzt ungefähr die gleichen Löslichkeiten wie V⁴⁾ und kann, im Gegensatz zu V, nicht unzersetzt im Hochvakuum sublimiert werden. Eine äthanolische oder wässrige Lösung färbt sich mit FeCl₃ violettrot.

Semicarbazon IX: 0,15 g VI (Rohprodukt) und etwas Na-acetat in 1,5 cm³ Wasser wurden mit 0,10 g Semicarbazid-hydrochlorid (Molverhältnis 1 : 1,1) in 3 cm³ Wasser 2 Minuten geschüttelt und 1 Stunde bei 0° stehen gelassen. Die beim Reiben sich ausscheidenden Krystalle wurden abgenutscht und 1mal mit wenig Eiswasser gewaschen; 88 mg (45%); Smp. 165–168° (Zers.). Zur Analyse wurde 3mal aus Aceton-Petroläther 1 : 2 umkrystallisiert und 4 Stunden bei 60° und 0,04 mm getrocknet. Die farblosen

1) Beim langsamen Erhitzen auf dem *Kofler*-Block werden die Krystalle von ca. 120° an trübe und undurchscheinend, färben sich ab 194° gelb und schmelzen bei 200–206°.

2) *Ruggli* und *Maeder*⁴⁾ krystallisierten aus Äthanol um; Smp. 180–181°; der N-Wert stimmte auf C₉H₁₅O₅N₃ (Äthylester). Bei der Nachprüfung stimmten auch meine N-Werte eines aus Äthanol umkrystallisierten Produktes eher auf C₉H₁₅O₅N₃ (Äthylester), nicht aber die CH-Werte.

3) Die Äthylestersäure VI zeigt grössere Krystallisationsfreudigkeit als die Methylstersäure V, auch beim Umkrystallisieren.

Blättchen schmelzen bei 134—135°, erstarren sogleich wieder und schmelzen erneut bei 174—175° (Cu) unter starker Braunfärbung und Gasentwicklung¹.

4,639 mg Subst. gaben 7,36 mg CO₂, 2,53 mg H₂O und 0,066 mg Rückstand (1,42%)
2,500 mg Subst. gaben 0,377 cm³ N₂ (23°, 740 mm)

C₉H₁₅O₅N₃ Ber. C 44,08 H 6,17 N 17,14%
(245,236) Gef. „ 43,92 „ 6,19 „ 16,93%

(Rückstand abgezogen)

Die Löslichkeiten sind gleich wie beim Semicarbazon der Methylestersäure (VIII)^d).

Butanoliden- γ -essigsäure-methylester (X) („A₁“).

a) 1,00 g Methylestersäure V (24 Stunden im Vakuum über CaCl₂ getrocknet; Smp. 54—56°) wird in 3 cm³ Pyridin²) bei 40—50° gelöst, nach Erkalten mit 3,5 cm³ Essigsäureanhydrid (reinst, homologenfrei) vermischt (schwache Selbsterwärmung) und unter Rückfluss und Feuchtigkeitsabschluss in einem auf 150—155° vorgeheizten Bad 2—3 Minuten in konstantem Sieden gehalten (Gelbbraunfärbung). Nach sofortigem Kühlen auf 0° gibt man die Lösung — zunächst tropfenweise — unter Rühren auf 15 g fein zerstoßenes Eis. Die sich abscheidenden Öltropfen zersetzen sich rasch. Gleichzeitig kristallisiert das Lacton aus, wird abgenutscht, 2mal mit je 1 cm³ Eiswasser gewaschen und auf Ton gepresst; 0,50—0,55 g (56—61%); Smp. 92—96° (Cu). Zur Reinigung wurde 1mal bei 50—60° und 0,03 mm sublimiert, 2mal aus Benzol-Petroläther 1:1 umkristallisiert (farblose, schillernde Blättchen) und 2mal im Rohr bei 45—50° Blocktemperatur und 0,03 mm sublimiert; die glänzenden, derben Prismen schmelzen unzerstört bei 108—108,5° (K).

5,078; 4,750; 4,753 mg Subst. gaben 9,98; 9,35; 9,40 mg CO₂ und 2,35; 2,23; 2,29 mg H₂O

3,876; 3,897 mg Subst. gaben 7,65; 7,70 mg CO₂ und 1,75; 1,78 mg H₂O (*F. W.*)

1,372 mg Subst. gaben mit 15,341 mg Campher (Smp. 179,0°; molare Depression 35,84°, bestimmt mit Phenacetin) eine Depression von 21,0° (*F. W.*).

5,668 mg Subst. verbrauchten 10,705 cm³ 0,02-n. Na₂S₂O₃

C₇H₈O₄ Ber. C 53,84 H 5,17%

(156,135) Gef. „ 53,63; 53,72; 53,97; 53,86; 53,92 „ 5,18; 5,25; 5,39; 5,05; 5,11%

Ber. —OCH₃ 19,88% Mol.-Gew. 156 Gef. —OCH₃ 19,54% Mol.-Gew. 153

b) In einem Kochglas wurden 50 mg Estersäure V in einem auf 180° vorgewärmten Bad bei 14 mm erhitzt. An den kühlen Wänden schieden sich Öltropfen ab, die beim Anreiben mit 0,5 cm³ Eiswasser ca. ½ mg kristalline Blättchen absetzten; Smp. (nach Sublimation) 107—108° (K); Mischprobe mit einem nach a) gewonnenen Präparat (Smp. 108—108,5°) Smp. 107—108,5°.

Das Lacton sublimiert auch bei 740 mm und 110—120°. Es kann auch aus Cyclohexan, Benzin oder Methanol umkristallisiert werden. Es ist sehr leicht löslich in Eisessig oder Dioxan, leicht in Aceton, Chloroform oder Essigester, mässig in Äthanol, Benzol, Tetrachlorkohlenstoff oder warmem Wasser, ziemlich schwer in kaltem Wasser oder Äther und sehr schwer in Petroläther.

Eine wässrige Suspension von „A₁“ (20°) gibt mit einem Tropfen 1-proz. Phenolphthaleinlösung und einer Spur 1-n. NaOH Rotfärbung, die sofort verschwindet. Mit alkalischer Silberdiamminsalzlösung färbt sie sich allmählich gelb, nach 1 Stunde braun; mit 1 Tropfen 1-proz. wässrigem FeCl₃ erst nach ca. 10 Minuten schwach rosa, innert 24 Stunden violettrot (in Äthanol sind die Färbungen schwächer). „A₁“ wird durch fünfminütiges Kochen in Äthanol mit einem Tropfen Triäthylamin nicht verändert. Mit

¹) Beim langsamen Erhitzen auf dem *Kofler*-Block schmelzen die Krystalle bei 134—135° und erstarren sofort wieder, so dass kaum eine vollständige Schmelze zu beobachten ist. Ab 198° färben sie sich braun und schmelzen erneut bei 201—203°.

²) 24 Stunden über KOH gekocht und abdestilliert.

23-proz. methanolischem KOH entsteht bei 20° eine schwach gelbe (beim Erwärmen dunkelgelbe), mit Pyridin¹⁾, 80-proz. H₃PO₄ oder 50-proz. H₂SO₄ auch bei anhaltendem Kochen nur eine farblose, mit 100-proz. H₂SO₄ bei 20° ebenfalls eine farblose Lösung, die jedoch bei 140° zunächst gelb, nach 2–3 Minuten unter CO₂-Entwicklung dunkelrot und nach 5–6 Minuten dunkelbraun wird. 10 mg „A₁“ in 0,3 cm³ absolutem Äthanol färbt sich mit 10 mg wasserfreiem Na-acetat beim gelinden Erwärmen schwach gelb, beim Kochen dunkelgelb. Diese Farbe bleibt auch bei 20° bestehen.

Butanoliden- γ -essigsäure-äthylester (XI) („A₂“).

Aus 0,20 g Äthylestersäure VI (24 Stunden im Vakuum über CaCl₂ getrocknet; Smp. 51–53°) in 0,6 cm³ Pyridin gewinnt man in gleicher Weise wie beim vorangehenden Präparat mit 3,5 cm³ Essigsäureanhydrid 114 mg (63%) Lacton XI (Smp. 89–93°). Zur Analyse wurde bei 55–60° und 0,02 mm sublimiert, aus Cyclohexan umkrystallisiert (schillernde Blättchen) und nochmals im Rohr sublimiert; die glänzenden Prismen sintern schwach ab 95° und schmelzen unzersetzt bei 97–98° (K).

4,339 mg Subst. gaben 8,955 mg CO₂ und 2,387 mg H₂O

C₈H₁₀O₄ (170,161) Ber. C 56,46 H 5,92% Gef. C 56,32 H 6,16%

Die Farbreaktionen und die Reaktionen mit KMnO₄, SeO₂, Brom und alkalischer Silberdiamminsalzlösung sind gleich, die Löslichkeiten und die Sublimierbarkeit ungefähr gleich wie beim Lacton X.

B. Reaktionen der Lactone.

Hydrierung.

0,50 g Butanoliden- γ -essigsäure-methylester (X) vom Smp. 108–108,5° wurden in 40 cm³ absolutem Äthanol in Gegenwart von 50 mg PtO₂²⁾ unter gelindem Überdruck bei 14° hydriert. Die Wasserstoffabsorption (anfänglich 14–15 cm³ pro Minute) war nach 15 Minuten unter Aufnahme von 143 cm³ H₂ (= 4,0 Atome) beendet. Das Filtrat, im Vakuum eingedampft, hinterliess einen sauren Sirup (0,52 g), der nach 2tägigem Stehen bei –15° krystallisierte.

0,18 g dieser (in 10-proz. Sodalösung unter CO₂-Entwicklung löslichen) Krystalle XII wurden mit 2 cm³ 20-proz. methanolischem KOH 2 Stunden unter Rückfluss (Natronkalkrohr) gekocht und dann auf –15° gekühlt. Das auskrystallisierte Kaliumsalz wurde abgesaugt (Feuchtigkeitsausschluss), 1mal mit wenig absolutem Methanol von 0° gewaschen und im Vakuum auf Ton getrocknet; 0,21 g (90%).

Dieses Salz wurde mit wenig Eis und konz. HCl bis zur kongosauren Reaktion versetzt, die sofort ausgeschiedene Säure nach Köhlen auf –15° abgenutscht, mit sehr wenig Eiswasser gewaschen und im Vakuum getrocknet; 0,13 g (84%). Zur Analyse wurde 3mal aus Essigester-Petroläther 1:1 umkrystallisiert und 3 Tage bei 20° im Vakuum über CaCl₂ getrocknet; Smp. 149–150° (Cu); Mischprobe mit Adipinsäure (149–150°) ebenso.

4,311 mg Subst. gaben 7,765 mg CO₂ und 2,711 mg H₂O

C₆H₁₀O₄ (146,141) Ber. C 49,31 H 6,90% Gef. C 49,15 H 7,04%

Die analoge Hydrierung und nachfolgende Verseifung des Butanoliden- γ -essigsäure-äthylesters (XI) lieferte ebenfalls Adipinsäure.

Hydrolyse.

a) Neutral, zu V. 0,10 g X (Smp. 104–105°) wurden in 2,5 cm³ Wasser suspendiert, 2 Stunden im Bad von 90–100° erhitzt, worauf die nun homogene Lösung eingedampft wurde. Der sirupöse Rückstand krystallisierte nach Erkalten und Impfen mit β -Keto adipin-methylestersäure (V); 0,11 g (100%); Smp. 56–57° (nach Sublimation und Umlösen); Mischprobe mit V ebenso.

Entsprechend lieferte XI die Äthylestersäure VI (Smp. 54–55°; Mischprobe ebenso).

¹⁾ Vgl. dazu die gelbe Lösung der Substanz „B“ in Pyridin, 1. Mitteilung, loc. cit.

²⁾ R. Adams und R. L. Shriner, Am. Soc. 45, 2171 (1923).

b) Alkalisch, zu V. 0,50 g X (Smp. 104—105°) wurden in 3 cm³ 23-proz. methanolischem KOH gelöst (Selbsterwärmung) und 5 Stunden bei 25°, sowie ½ Stunde bei -15° stehen gelassen. Das ausgeschiedene Kaliumsalz wurde abgenutscht, 2mal mit wenig absolutem Methanol von 0° und 2mal mit je 0,5 cm³ absolutem Äther gewaschen und auf Ton getrocknet; 0,57 g (71%). Nun wurde mit 43,2 cm³ 1-n. HCl bei 0° angesäuert, eingedampft und durch 4malige Extraktion mit je 10 cm³ warmem Äther 0,325 g Methylestersäure V gewonnen (58%, bezogen auf das Lacton). Smp. 56—57° (nach Sublimation und Umkrystallisieren); Mischprobe mit einem aus IV hergestellten Produkt ebenso. Semicarbazon Smp. 179—180° (Cu).

c) Sauer, zu VII. 40 mg X (Smp. 108—108,5°) wurden mit 0,4 cm³ reiner 38-proz. HCl 48 Stunden bei 20° im Vakuum über KOH stehen gelassen. Die verbliebenen, farblosen Krystalle (41 mg) (Smp. 112—114° unter Gasentwicklung) wurden mehrmals aus Essigester-Petroläther 1 : 1 umkrystallisiert und 40 Stunden im Hochvakuum bei 20° getrocknet; Smp. 111—112° (K)¹).

3,420 mg Subst. gaben 5,61 mg CO₂ und 1,59 mg H₂O

C₆H₈O₅ (160,125) Ber. C 45,00 H 5,04% Gef. C 44,76 H 5,20%

Oxydation.

a) Mit KMnO₄. 2,00 g X (Rohprodukt; Smp. 92—96°) wurden in 30 cm³ oxydationsbeständigem Aceton innert 2 ½ Stunden bei 0° tropfenweise mit einer Lösung von 5 g KMnO₄ (3,75 Atome O auf ein Mol Lacton) und 5 g MgSO₄ in 275 cm³ Wasser versetzt, 1 Stunde auf 70° Badtemperatur erwärmt, heiss filtriert und der Rückstand 6mal mit je 20 cm³ heissem Wasser ausgewaschen. Die vereinigten Filtrate (p_H 5—6) wurden 3mal mit je 50 cm³ Äther²) ausgeschüttelt, mit 10-proz. Sodalösung alkalisch gemacht (p_H 7,5—8), auf dem Wasserbad eingengt, mit 3-n. HCl versetzt (p_H 5—6) und 24 Stunden im *Stuedel-Kutscher*-Apparat mit Äther extrahiert. Nach Trocknen über Na₂SO₄ und Eindampfen hinterliess der Extrakt 0,80 g Krystalle vom Smp. 177—181° (Cu) (58%); 1mal aus Wasser, Smp. 181—181,5° (Cu); Mischprobe mit Bernsteinsäure ebenso. Bis-p-Brom-phenacyl ester, Smp. 208—209° (Cu) (Lit. Smp. 211°); Mischprobe mit einem Vergleichspräparat³) ebenso.

b) Mit Ozon. In eine Lösung von 1,80 g X (Rohprodukt; Smp. 92—97°) in 20 cm³ reinstem Chloroform wurde bei -10° bis -5° während 7 ½ Stunden Ozon eingeleitet. Das auskrystallisierte Bernsteinsäureanhydrid wurde abgenutscht, 2mal mit wenig absolutem Äther gewaschen, im Vakuum über P₂O₅ getrocknet (0,82 g), aus Chloroform-Petroläther 1 : 1 umkrystallisiert und bei 100—110° und 14 mm sublimiert; Smp. 117—117,5° (Cu); ebenso Mischprobe mit Bernsteinsäureanhydrid anderer Herkunft von gleichem Schmelzpunkt.

5,180; 4,391; 5,320 mg Subst. gaben 9,11; 7,44; 9,34 mg CO₂ und 2,02; 1,72; 1,92 mg H₂O

C₄H₄O₃ Ber. C 48,01 H 4,03%
(100,072) Gef. „ 47,99; 48,16; 47,90 „ 4,36; 4,38; 4,02%

Das Filtrat, im Vakuum bei 20° eingedampft, hinterliess ein mit Krystallen durchsetztes Öl, das mit 30 cm³ Wasser 18 Stunden bei 15° und 10 Minuten bei 80° stehen gelassen wurde. Die klare Lösung (p_H ca. 5) wurde 4mal mit je 8 cm³ Äther extrahiert⁴), mit 10-proz. Sodalösung alkalisch gemacht, zur Trockne eingedampft, mit 2-n. HCl bei 0° angesäuert (p_H 4—5) und im *Stuedel-Kutscher*-Apparat 3 Tage mit Äther extrahiert.

¹) Der Mischschmelzpunkt mit reiner β-Keto-adipinsäure (VII) kann aus später erörterten Gründen nicht zur Identifikation herangezogen werden.

²) Die vereinigten Ätherauszüge lieferten wenig, nicht weiter untersuchtes, dickflüssiges Öl.

³) Bernsteinsäure-brom-phenacyl ester ist schwer löslich in Eisessig, Essigester, Benzol oder Pyridin, noch schwerer in den übrigen gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln, und lässt sich gut aus Pyridin oder Toluol umkrystallisieren.

⁴) Die hieraus gewonnene halb feste Masse (0,04 g) wurde verworfen.

Nach Trocknen mit Na_2SO_4 und Eindampfen hinterliess der Extrakt 0,41 g Krystalle; Smp. 90–175° (Cu).

Zur Trennung des Säuregemisches wurden 0,22 g in 50 cm³ Wasser gelöst, heiss mit einer Lösung von 0,18 g Calciumacetat in 12 cm³ Wasser und mit Kalkwasser bis zur schwach alkalischen Reaktion versetzt, das ausgefallene Calciumoxalat filtriert, mehrmals mit Wasser gewaschen und bei 80° getrocknet; 50 mg (0,06 Mol Oxalsäure pro Mol oxydiertes Lacton). Das Filtrat wurde eingengt, mit 3-n. HCl gegen Kongo angesäuert und im *Steudel-Kutscher*-Apparat 3 Tage mit Äther extrahiert. Der Extrakt hinterliess nach Entfernung des Äthers und der Essigsäure im Vakuum bei max. 60° 0,155 g Bernsteinsäure (Mischprobe). Zusammen mit dem oben abgetrennten Bernsteinsäureanhydrid wurden somit 0,92 Mol Bernsteinsäure auf 1 Mol oxydiertes Lacton erhalten.

Die Oxalsäure wurde aus dem Säuregemisch auch direkt über das Phenylhydrazinsalz abgetrennt: aus Äthanol fast farblose Blättchen, die, langsam im Cu-Block erhitzt, unter Aufschäumen bei 176° schmolzen, gleich wieder erstarrten und erneut bei 206–207° schmolzen. Ein Vergleichspräparat wies die gleichen Eigenschaften auf¹⁾.

C. β -Keto-adipinsäure (VII)^{b)} aus IV.

1,00 g β -Keto-adipinsäure-äthyl-methylester (IV) wurde mit 10 cm³ reiner konz. HCl 3 Tage bei 20° im Vakuum über KOH stehen gelassen. Die zurückgebliebenen kristallinen Blättchen (0,75 g, d. s. 95%) wurden 3mal aus Essigester-Petroläther 1:1 bei max. 65° umkristallisiert und 40 Stunden bei 20° und 0,02 mm getrocknet; Smp. 112–113° (K)²⁾ unter Decarboxylierung.

3,800 mg Subst. gaben 6,23 mg CO₂ und 1,77 mg H₂O

$\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_5$ (160,125) Ber. C 45,00 H 5,04% Gef. C 44,74 H 5,21%

Die Säure ist sehr leicht löslich in Äthanol, leicht in Wasser, Eisessig oder Aceton, ziemlich schwer in Äther, Benzol oder Chloroform, unlöslich in Petroläther und gibt in Äthanol oder Wasser mit FeCl_3 sofort eine dunkelviolette Farbe.

2 Mikroanalysen und eine Molekulargewichtsbestimmung wurden im Laboratorium des Herrn *F. Weiser*, Basel (*F.W.*), die übrigen in unserem mikroanalytischen Laboratorium (Leitung *E. Thommen*) ausgeführt.

Zusammenfassung.

1. Der Butanoliden- γ -essigsäuremethylester (5-Oxo-tetrahydrofuryliden-(2)-essigester) und der entsprechende Äthylester werden synthetisiert. Ihre Konstitution wird besonders durch die Hydrierung, die Oxydation, die Hydrolyse und die Farbreaktionen bewiesen. Da der Äthylester mit der von *A. Becker*^{a)} als solcher betrachteten Substanz nicht identisch ist, muss letzterer eine andere Struktur zukommen.

2. Der Butanoliden- γ -essigsäuremethylester besitzt keine digitalisähnliche Wirkung am isolierten Froschherz.

3. Der O-Acetyl-acetessigester kann als Modellsubstanz zur Untersuchung des Butanoliden- γ -essigesters verwendet werden.

Organisch-chemische Anstalt der Universität Basel.

¹⁾ Vgl. *E. Bamberger* und *U. Suzuki*, B. **45**, 2752 (1912).

²⁾ Lit. Smp. 125–126^{b)}. Der Schmelzpunkt scheint jedoch von der Krystallgrösse abhängig zu sein. Bei kleineren Krystallen (mit der relativ grösseren Oberfläche) entstehen wohl beim Aufwärmen prozentual mehr Zersetzungsprodukte, und somit liegt der Schmelzpunkt tiefer.