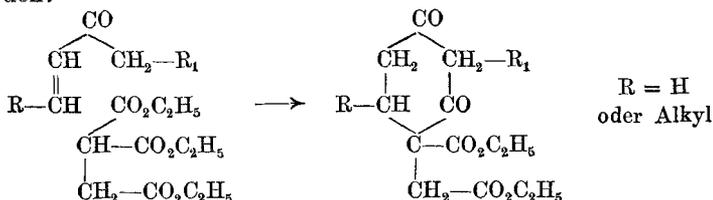


Mitteilung aus dem Biochem. Institut d. Universität Cambridge, England

Zur Kenntnis der Dihydroresorcine**III. Kondensation von Anisalaceton und α -Methyl- α' -anialaceton mit Äthan- α, α', β -tricarbonsäuretriäthylester**Von **E. Friedmann**

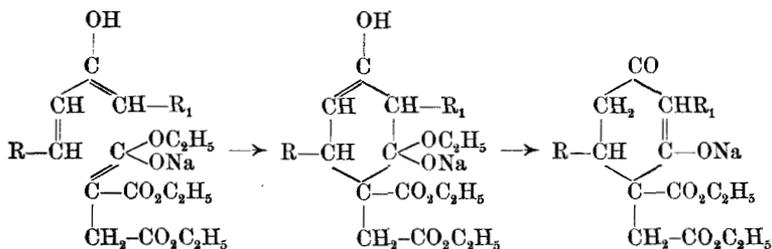
(Eingegangen am 18. Mai 1936)

Äthan- α, α', β -tricarbonsäuretriäthylester kann zur Darstellung von substituierten Dihydroresorcinderivaten benutzt werden:



Die Kondensation der ungesättigten Ketone mit Äthantricarbonsäureester wird mittels Natriumäthylat ausgeführt. Die primäre Reaktion ist die Bildung der Natriumverbindung des substituierten Malonesters. Diese kann als metallorganische Verbindung oder als Natriumenolat aufgefaßt werden. Nach jeder der beiden Formulierungen fehlt in der Natriumverbindung anlagerungsfähiger Wasserstoff. Die Reaktion wird leicht verständlich, wenn sie als 1,4-Addition an das Enolat des ungesättigten Ketons dargestellt wird. Es ist nachgewiesen, daß dieses enolationsfähig ist¹⁾ (vgl. folgende Formeln auf S. 80 oben).

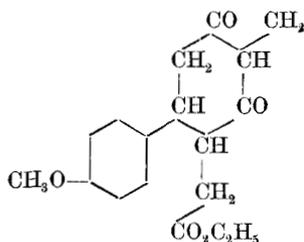
¹⁾ R. E. Lutz u. F. N. Wilder, Journ. Amer. chem. Soc. **56**, 1193 (1934).



Wie die Bildung von Dihydroresorcinderivaten aus Zimtsäureester und Acetessigester¹⁾ zeigt, ist die obige Deutung nicht allgemein anwendbar.

Die Reaktion wurde an zwei Beispielen, $\text{R}=\text{H}$, $\text{R}=\text{CH}_3$, untersucht.

Die Einwirkung von kalter, wäßriger Natronlauge auf die Kondensationsprodukte führt zur Verseifung einer der beiden Estergruppen. Unter diesen Bedingungen wird, wie nachgewiesen²⁾, die β -ständige Estergruppe hydrolysiert. Die gebildeten Estersäuren wurden isoliert. Sie spalten beim Erhitzen, nicht beim Kochen mit Essigsäure, Kohlensäure ab und geben in guter Ausbeute Dihydroresorcinderivate, die in Stellung 1 durch Essigsäureester substituiert sind:



Versuche, diese Substanzen zu hydrierten Phenathren-derivaten zu cyclisieren, haben bisher keinen Erfolg gehabt.

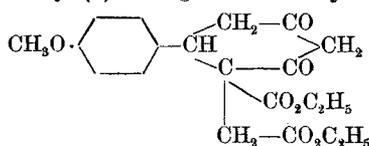
¹⁾ Michael, dies. Journ. [2] 35, 353 (1887); D. Vorländer, Ann. Chem. 294, 302 (1897).

²⁾ E. Friedmann, dies. Journ. [2] 146, 68 (1936).

Experimenteller Teil

I.

1. 2-[4-Methoxy-phenyl]-cyclohexandion(4,6)-carboxäthyl(1)-essigsäure-äthylester(1),



2,3 g Natrium, 35 ccm absoluter Alkohol, 26 g Äthanthricarbonsäureester und 17,5 g Anisalaceton werden im Ölbad von 115° 2—4 Stunden im Sieden gehalten. Nach Abdestillieren des Alkohols wird der zähe, hellgelbe Rückstand mit 200 ccm Wasser emulgiert. Die wäßrige, alkalisch reagierende Flüssigkeit wird dreimal mit Äther ausgeschüttelt und liefert beim Ansäuern mit 30 ccm Essigsäure von 33% ein schweres, orangefarbenes Öl, das in Äther aufgenommen wird. Die mit entwässertem Natriumsulfat getrocknete ätherische Lösung hinterläßt nach Abdestillieren des Äthers einen öligen Rückstand, der unter vermindertem Druck destilliert wird. Er geht bei 247—248°/11 mm bis auf einen geringen Rest konstant und ohne Zersetzung als stark visköses Öl über (15,4 g).

Die Ausbeuten an einmal destillierter, öliger Substanz waren 41 und 40,4%, bei Verarbeitung größerer Ansätze 33% d. Th.

Das ölige Destillat wird mit dem gleichen Volumen absoluten Alkohols verrieben. Hierbei erstarrt der Ester sofort krystallinisch unter Wärmeentwicklung. Es werden 80% des öligen Esters als farbloses, gut krystallisiertes Produkt erhalten.

Wird auf die Destillation des Rohproduktes verzichtet und dieses sofort mit Alkohol angerieben, so beträgt die Ausbeute an krystallisiertem Ester 23% d. Th.

Zur Analyse wurde die Substanz aus der 1½-fachen Menge Alkohol von 97% umgelöst.

3,429, 3,488 mg Subst.: 8,000, 8,145 mg CO₂, 1,950, 1,950 mg H₂O.
C₂₀H₂₄O₇ (376) Ber. C 63,8 H 6,4 Gef. C 63,6, 63,7 H 6,4, 6,3

0,3407 g Subst. verbrauchten in wäßrig-alkoholischer Lösung 9,10 ccm 0,1 n. NaOH, ber. 9,06 ccm.

C₂₀H₂₄O₇ Ber. Äquiv.-Gew. 376 Gef. Äquiv.-Gew. 375

Molekulargewichtsbestimmung nach Rast:

0,246, 0,430 mg Subst.: 2640, 4,208 mg Campher: $\Delta = 9,6^\circ$, $\Delta = 10,2^\circ$.

$C_{20}H_{24}O_7$ Ber. Mol.-Gew. 376 Gef. Mol.-Gew. 369, 381

Die Substanz krystallisiert in farblosen, durchsichtigen Prismen. Ihr Schmelzpunkt liegt bei $82,5^\circ$ (unkorr.).

Sie ist leicht löslich in verdünnten Alkalien, spielend löslich in Pyridin.

In Methanol und Äthanol ist sie in der Kälte schwer, in der Wärme leicht löslich. Aus beiden Lösungsmitteln kann sie gut umkrystallisiert werden.

In Petroläther ist sie auch in der Wärme kaum löslich. In den übrigen, gebräuchlichen, organischen Lösungsmitteln ist sie bereits in der Kälte leicht löslich.

Mit Eisen(III)chlorid gibt sie in äthylalkoholischer Lösung eine intensive, rotviolette Färbung. Konz. Schwefelsäure löst sie fast farblos. Die Lösung wird beim Erhitzen gelb, später granatrot, schließlich braunrot.

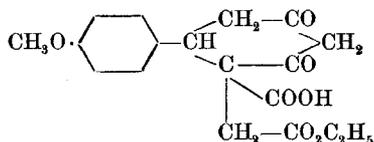
Sie destilliert unzersetzt bei $243^\circ/11$ mm. Aus 5 g durch Krystallation aus dem Rohöl gewonnener Substanz wurden 4 g einmal destilliertes Produkt erhalten. Es war identisch mit dem Ausgangsmaterial.

4,929, 3,725 mg Subst.: 11,555, 8,715 mg CO_2 , 2,840, 2,120 mg H_2O .

$C_{20}H_{24}O_7$ (376) Ber. C 63,8 H 6,4 Gef. C 63,9, 63,8 H 6,4, 6,4

Bei der katalytischen Hydrierung von 1,156 mg Substanz in 0,2 ccm Alkohol mit 150 mg Pd-BaSO₄ in 2 ccm Alkohol wurde bei 20° innerhalb von 60 Minuten kein Wasserstoff aufgenommen.

2. 2-[4-Methoxy-phenyl]-cyclohexandion(4,6)-carbonsäure(1)-essigsäure-äthylester(1)



9,4 g Diester $C_{20}H_{24}O_7$ werden in 75 ccm Wasser, das 3 g Ätznatron (3 Mol, statt 2 Mol) enthält, eingetragen. Die klare

Lösung wird nach Stehen über Nacht im Scheidetrichter mit 30 ccm 5 n. Schwefelsäure angesäuert und die farblose, halb-feste Ausscheidung mit Äther aufgenommen. Die ätherische, mit Natriumsulfat getrocknete Lösung liefert einen öligen Rückstand, der nach mehrtägigem Stehen vollständig krystallinisch erstarrt. Die Ausbeute ist annähernd die theoretische (8,5 g statt 8,7 g, Schmp. 132—133°, unkor.).

Zur Reinigung wird die Substanz aus der 10-fachen Menge Methanol von 50% umgelöst.

5,262, 4,397 mg Subst.: 12,010, 10,020 mg CO₂, 2,760, 2,325 mg H₂O.
C₁₈H₂₀O₇ (348) Ber. C 62,0 H 5,7 Gef. C 62,2, 62,1 H 5,9, 5,9

0,1850 g Substanz verbrauchten in wäßrig-alkoholischer Lösung 10,69 ccm 0,1 n. NaOH. Ber. 2 NaOH 10,62 ccm 0,1 n. NaOH.

C₁₈H₂₀O₇ Ber. Äquiv.-Gew. 348. Gef. Äquiv.-Gew. 346.

0,212 mg Subst.: 2,600 mg Campher: Δ 10,2°.

C₁₈H₂₀O₇ Ber. Mol.-Gew. 348. Gef. Mol.-Gew. 320.

Die Substanz krystallisiert in farblosen, breiten Nadeln, die bei 134° (unkorr.) schmelzen.

Sie ist leicht löslich in kohlen-sauren und fixen Alkalien. In Pyridin ist sie spielend löslich.

In Benzol und Toluol ist sie in der Wärme leicht, in der Kälte schwer löslich. Beide Lösungsmittel eignen sich zum Umkrystallisieren. In den übrigen, gebräuchlichen, organischen Lösungsmitteln ist sie bereits in der Kälte leicht löslich, in Petroläther ist sie auch in der Wärme unlöslich.

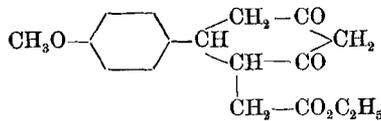
Sie löst sich in der Wärme in der 10-fachen Menge Essig-säure von 34%. Beim Erkalten krystallisiert die Estersäure zum größten Teil (1,6 g von 2 g) unverändert aus. Die Misch-schmelzprobe der aus Essigsäure umkrystallisierten Substanz mit dem Ausgangsmaterial zeigt keine Depression des Schmelz-punktes.

Sie gibt mit Eisen(III)chlorid in äthylalkoholischer Lösung eine tiefviolette Farbenreaktion.

Beim Erhitzen über den Schmelzpunkt spaltet sie Kohlen-säure ab.

Nach längerem Aufbewahren färbt sich die Substanz schwach rosa.

3. 2-[4-Methoxy-phenyl]-cyclohexandion(4,6)-
essigsäureäthylester(1),



12,9 g Estersäure $C_{18}H_{20}O_7$ werden durch $1\frac{1}{2}$ -ständiges Erhitzen im Ölbad von $140-160^\circ$ decarboxyliert. Das Reaktionsprodukt geht bei $229-231^\circ/11$ mm als hellgelbes, visköses Öl (10 g) über. Nochmalige Rektifikation innerhalb eines Grades liefert bei $228,5-229,5^\circ/11$ mm 9,5 g ölige Substanz.

9,5 g Öl werden in 30 ccm Eisessig in der Kälte gelöst. Die Lösung wird bei Zimmertemperatur tropfenweise mit Wasser bis zur eben wahrnehmbaren Trübung versetzt. Nach Stehen über Nacht wird eine prächtige Krystallisation stäbchenförmiger Krystalle erhalten, die sich bei erneutem, vorsichtigem Zusatz von Wasser vermehrt. Nach erfolgter Klärung wird wieder Wasser hinzugefügt und dies fortgesetzt, bis Wasser keine weitere Trübung hervorruft. Die Krystallisation ist in 3—4 Tagen beendet. Es werden 9,1 g krystallinisches Produkt erhalten.

Gelegentlich krystallisiert das rektifizierte Öl nach längerem Aufbewahren. Die Krystallisation ist jedoch unvollständig. Die erhaltenen Krystalle wurden als Impfmateriel bei der Krystallisation aus Eisessig benutzt.

Zur Analyse wurde die Substanz zweimal aus Methanol und Wasser in der für die Krystallisation aus Eisessig-Wasser beschriebenen Weise umkrystallisiert.

3,962, 3,906 mg Subst.: 9,725, 9,580 mg CO_2 , 2,380, 2,355 mg H_2O .
 $C_{17}H_{20}O_5$ (304) Ber. C 67,1 H 6,6 Gef. C 66,9, 66,9 H 6,7, 6,7

0,1378 g Subst. verbrauchten in wäßrig-alkoholischer Lösung 4,59 ccm 0,1 n. NaOH. Ber. für 1 NaOH 4,53 ccm 0,1 n. NaOH.

$C_{17}H_{20}O_5$ Ber. Äquiv.-Gew. 304 Gef. Äquiv.-Gew. 300

Die Analyse des Öls ergab keine stimmenden Analysen.

(Gef. C 65,1, 65,1 H 6,2, 6,1).

Die Substanz krystallisiert in farblosen, langen Nadeln, die nach vorherigem Erweichen bei $71-72^\circ$ (unkorr.) schmelzen.

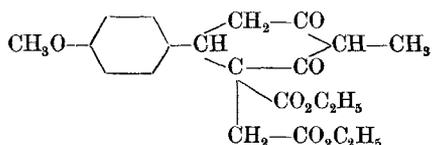
Sie ist in kohlensauen und fixen Alkalien, sowie in Pyridin leicht löslich. In den gebräuchlichen, organischen Lösungsmitteln ist sie bereits in der Kälte leicht löslich. In Petroläther ist sie schwer löslich.

Mit Eisen(III)chlorid gibt sie in äthylalkoholischer Lösung eine braunrote Farbenreaktion.

Bei der fraktionierten Krystallisation der Substanz wurden zwei scheinbar verschiedene Krystallformen beobachtet: feine, lange, garben- oder büschelförmig angeordnete Nadeln und kurze, derbe, breite, vierseitige Flächen aufweisende Gebilde, deren Trennung nur durch Auslese unter der Lupe und nur in unvollständiger Weise gelang.

II.

1. 2-[4-Methoxy-phenyl]-cyclohexandion(4,6)-methyl(5)-carboxäthyl(1)-essigsäureäthylester(1),



3,1 g Natrium in 45 ccm absolutem Alkohol werden mit 33 g Äthantricarbonsäureester und 25,5 g α -Methyl- α' -anisalacetone 4 Stunden im Ölbade von 120° erhitzt. Die gelbe, trübe, stark verdickte Reaktionsmasse wird nach dem Erkalten mit 150 ccm Wasser versetzt und das ausfallende Öl mit Äther aufgenommen. Der Ätherextrakt liefert nach dem Trocknen über entwässertem Natriumsulfat und Abdestillieren des Äthers ein hellgelbes Öl, das unter vermindertem Druck fraktioniert wird. Die Hauptmenge (13,1 g) geht bei 246 bis 250°/11 mm als schwach gelbes, viscoses Öl über. Dieses sondert beim Stehen 1 g Krystalle ab, die durch Äther, in dem sie schwer löslich sind, von dem Reaktionsprodukt getrennt werden. Das nach Abdestillieren des Äthers zurückbleibende Öl wird erneut fraktioniert. Nach 4-maliger Rektifikation geht die Substanz bei 243—245°/11 mm als viscoses Öl über, das keine Neigung zur Krystallisation zeigt. Es wurde, wie die Analysen zeigen, nicht rein erhalten.

4,427, 3,640 mg Subst.: 10,170, 8,400 mg CO₂, 2,460, 2,105 mg H₂O.
C₂₁H₂₆O₇ (390) Ber. C 64,6 H 6,8 Gef. C 62,7, 62,9 H 6,2, 6,5

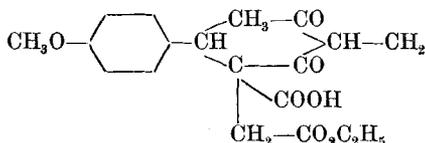
0,2059 g Subst. verbrauchten in wäßrig-alkoholischer Lösung
5,34 ccm 0,1 n. NaOH. Ber. für 1 Mol NaOH 5,28 ccm.

C₂₁H₂₆O₇ Ber. Äquiv.-Gew. 390 Gef. Äquiv.-Gew. 385

Die Substanz ist in den gebräuchlichen, organischen Lösungsmitteln bereits in der Kälte leicht löslich. In leichtem Petroläther ist sie auch in der Wärme schwer löslich.

Sie gibt mit Eisen(III)chlorid in äthylalkoholischer Lösung eine intensive, violette Farbenreaktion.

2. 2-[4-Methoxy-phenyl]-cyclohexandion(4,6)-methyl(5)-carbonsäure(1)-essigsäureäthylester(1),



5,8 g Diester C₂₁H₂₆O₇ werden mit 50 ccm n. Natronlauge 2 1/2 Tage digeriert. Lösung erfolgt langsam. Zusatz von 75 ccm n. Schwefelsäure fällt das Reaktionsprodukt als Öl, das nach 2 Tagen zu krystallisieren beginnt. Es ist nach 7 Tagen durchkrystallisiert. Die Krystalle werden abgesaugt und mit Wasser ausgewaschen. Ausbeute 5,2 g (ber. 5,23 g).

Zur Analyse wird die Substanz 2-mal aus der 12—15-fachen Menge Methanol von 50% umgelöst.

3,735, 4,023 mg Subst.: 8,470, 9,155 mg CO₂, 2,030, 2,180 mg H₂O.
C₁₉H₂₂O₇ (362) Ber. C 62,9 H 6,1 Gef. C 62,0, 62,1 H 6,1, 6,1

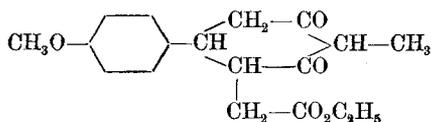
0,1852 g Subst. verbrauchten in wäßrig-alkoholischer Lösung
10,24 ccm 0,1 n. NaOH. Ber. für 2 NaOH 10,17 ccm.

C₁₉H₂₂O₇ Ber. Äquiv.-Gew. 362 Gef. Äquiv.-Gew. 358

Die Substanz krystallisiert prächtig in breiten Nadeln, die bei 127° (unkorr.) unter Kohlensäureentwicklung schmelzen. Sie ist in kohlensauren und fixen Alkalien, sowie in Pyridin leicht löslich. Die meisten der gebräuchlichen, organischen Lösungsmittel lösen sie bereits in der Kälte leicht. Nur in Toluol ist sie in der Kälte schwer, in der Wärme leicht löslich und krystallisiert aus diesem Lösungsmittel beim Erkalten.

In leichtem Petroläther ist sie auch in der Wärme schwer löslich.

3. 2-[4-Methoxy-phenyl]-cyclohexandion(4,6)-methyl(1)-essigsäure-äthylester(1),



3 g Estersäure $C_{19}H_{22}O_7$ werden durch $1\frac{1}{2}$ -stündiges Erhitzen im Ölbad von 150° decarboxyliert. Das erhaltene Öl geht bei $234-235^\circ/11$ mm als hellgelbes, visköses Öl über. Ausbeute 2,2 g, entsprechend 83,5% d. Th.

2,2 g öliges Reaktionsprodukt werden in 6,6 ccm Eisessig gelöst und durch vorsichtigen Zusatz von Wasser, wie für die Krystallisation des Esters $C_{17}H_{20}O_5$ beschrieben, zur Krystallisation gebracht. Es werden 2,1 g krystallinische, vakuumtrockne Substanz erhalten.

Der Schmelzpunkt des Rohproduktes liegt unscharf bei 59° bis 62° (unkorr.). Es scheint ein Gemisch isomerer Substanzen vorzuliegen. Ihre Trennung wurde nicht ausgearbeitet.

Zur Analyse wurde das Rohprodukt aus Methylalkohol umgelöst.

2,387 mg Subst.: 5,950 mg CO_2 , 1,500 mg H_2O .

$C_{18}H_{22}O_6$ (318,3) Ber. C 67,9 H 7,0 Gef. C 68,0 H 7,0