

Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft.

1930, Nr. 6.

— Abteilung B (Abhandlungen) —

11. Juni.

193. Hermann Bergs:

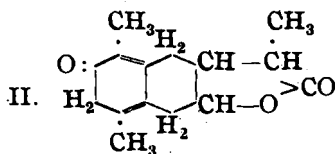
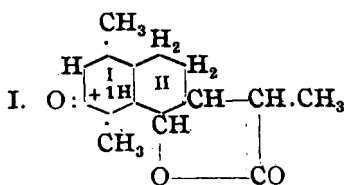
Über einige Synthesen santonin-artiger Lactone.

(Aus d. Chem.-techn. Institut d. Techn. Hochschule München u. d. Chem. Institut d. Universität Bonn.)

(Eingegangen am 11. April 1930.)

Die vorliegenden Untersuchungen wurden einerseits unternommen, um die naheliegende Vermutung nachzuprüfen, daß die therapeutisch wertvollen Eigenschaften des Santonins mit dem Vorhandensein eines Lacton-Ringes in seinem Molekül zusammenhängen. Sie wurden andererseits begonnen, um eine Methode aufzufinden, welche es ermöglichen sollte, derartige zunächst einfachere Verbindungen synthetisch zugänglich zu machen. Da über das letztere Problem der Synthese inzwischen auch von anderer Seite¹⁾ gearbeitet wird, sehe ich mich schon jetzt zu der Veröffentlichung meiner bisherigen Ergebnisse veranlaßt.

Die dem Santonin — dem wirksamen Bestandteil der Zitwerblüten (von *Artemisia maritima*), der Flores cinæ (Wurmsamen) — zukommende Konstitutionsformel wird am besten durch das Formelschema (I) wiedergegeben. Die Bindungsverhältnisse in dem linken Kern I, welcher zwei



Methyle und eine Carbonylgruppe enthält, sind noch völlig unklar. Die Kohlenstoffkette des dem rechten Kern II angeschlossenen Lacton-Ringes in β -Stellung an das hydrierte Naphthalin-Gerüst ist dagegen sicher²⁾. Für den Ringschluß zum Lacton sind ein Hydroxyl in α -Stellung oder statt dessen auch in β -Stellung angenommen worden. Die größere Wahrscheinlichkeit dürfte m. E. nach der Ringschluß zur α -Stellung haben. Hierfür spricht unsere Kenntnis über das Verhalten der im hydrierten Kern substituierten Tetrahydro-naphthalin-Derivate nach den neueren Untersuchungen von J. v. Braun³⁾, Straus⁴⁾, Schroeter u. a. im Verein mit dem Verhalten der Hyposantoninsäure bei dem Versuch, sie mit Alkohol und HCl zu verestern⁵⁾.

¹⁾ G. Clemo, R. D. Haworth u. E. Walton, Journ. chem. Soc. London 1929, 2368f.

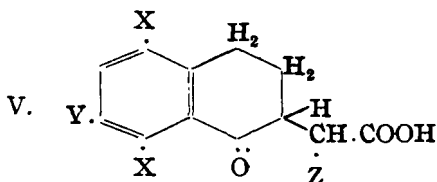
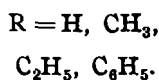
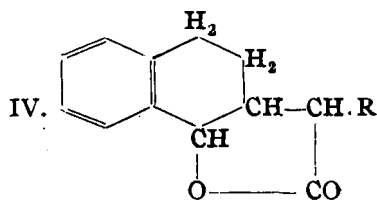
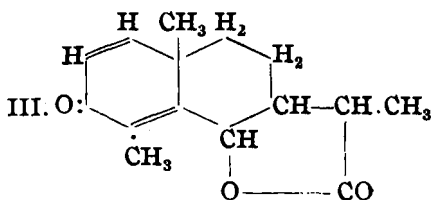
²⁾ vergl. Gazz. chim. Ital. 22, 40, 26, II, 451ff. — Die Arbeit der englischen Autoren liefert diesen Beweis auch auf synthetischem Wege.

³⁾ z. B. B. 51, 1054 [1918].

⁴⁾ B. 51, 40ff. [1918]; A 444, 178.

⁵⁾ Gazz. chim. Ital. 22, II 24, 35, 22, I 33.

Den Strukturformeln des Santonins, welches nach Cannizzaro meist in der Form (II) geschrieben wird, aber zahlreiche Variationen in Bezug auf die Bindungs-Verhältnisse im Kern I erfahren hat, wird von G. R. Clemo, R. D. Haworth und E. Walton (l. c.) eine weitere neue Formel (III) hinzugefügt, welche der Bildung des Santonins aus Isopren-Molekülen durch



Aneinanderreihung gerecht werden soll und damit das Santonin in die Selinen-Reihe bringen würde. Trotz der angeführten plausiblen Gründe für diese Formulierung ist es jedoch bemerkenswert, daß bisher noch nie beim Santonin die Abspaltung einer Methylgruppe beim Übergang des Hexahydro-Ringsystems in ein Naphthalin- bzw. Tetrahydro-naphthalin-Derivat, also bei der Umwandlung des teilweise hydrierten Kerns I in einen aromatischen, beobachtet wurde, wie dies beim Selinen der Fall ist. Ein rein formaler Aufbau des Santonin-Skeletts durch Aneinanderreihen von Isopren-Resten ist übrigens auch auf andere Weise sehr gut möglich.

Auch die neuen Untersuchungen von E. Wedekind und Mitarbeitern⁶⁾ über das Dihydro-santonin liefern keine neuen Anhaltspunkte für die Klärung der Frage nach dem Bau des das Carbonyl tragenden Kerns.

Es wurde nun versucht, Verbindungen zu synthetisieren von der allgemeinen Strukturformel (IV), also Tetrahydro-naphthalin-Körper, welche im hydrierten Kern noch eine Kohlenstoffkette in β -Stellung besitzen und die durch Wasser-Abspaltung zwischen einem Carboxyl in dieser Seitenkette und einem Hydroxyl in α -Stellung des Tetrahydro-naphthalin-Gerüsts gleichzeitig γ -Lactone darstellen.

Zur Verwirklichung dieser Synthesen mußten ganz neue Wege ausgearbeitet werden, da analoge Verbindungen noch nicht hergestellt worden sind. Von den verschiedenen versuchten Synthesen gehen zwei von fertig vorgebildeten Naphthalin- (bzw. hydrierten Naphthalin-)Körpern aus, während die zunächst in Angriff genommene Versuchsreihe (mit sehr unbefriedigenden Endergebnissen) durch Ringschluß, ausgehend von geeigneten Benzol-Derivaten, tetrahydrierte Keto-naphthalin-Verbindungen liefern sollte, die dann in Lactone überführbar sein mußten.

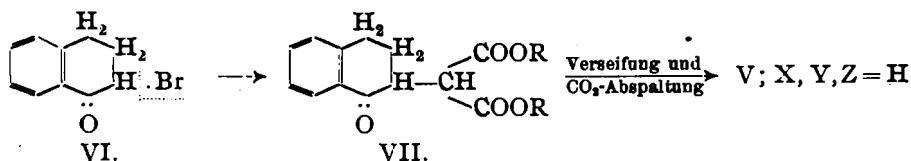
Meine Versuche, die Phenäthyl-bernsteinsäure, C₆H₅.CH₂.CH₂.CH(COOH).CH₂.COOH, mit Schwefelsäure in die α -Tetralon- β -essig-

⁶⁾ B. 63, 56 [1930].

säure (V; X, Y, Z = H) überzuführen, führten nur mit so winziger Ausbeute zum Ziel, daß ein neuer Weg zu deren Synthese eingeschlagen wurde. Auch zahlreiche Versuche, das Anhydrid oder das Chlorid der Phenäthyl-bernsteinsäure mittels AlCl_3 in die Tetralon-essigsäure umzuwandeln, hatten kein besseres Ergebnis. Das Resultat dieser Versuche ist deswegen besonders interessant, weil Clemo, Haworth und Walton (l. c.) aus β -4-Methoxy-2.5-dimethyl-phenäthyl-bernsteinsäure mit konz. H_2SO_4 die entsprechende Ketosäure (V; X = CH_3 , Y = OCH_3 , Z = CH_3) leicht erhalten konnten. Die Anwesenheit der beiden kernständigen CH_3 -Gruppen und der Methoxylgruppe scheint also nach den Versuchen der englischen Autoren den Ringschluß ganz erheblich zu erleichtern.

Die Darstellung der Phenäthyl-bernsteinsäure hingegen gelang bei meinen verschiedentlich variierten Versuchen mit durchaus befriedigenden Ausbeuten, während andererseits die englischen Autoren gerade die substituierte Phenäthyl-bernsteinsäure auf einem durchaus analogen Wege nicht erhalten konnten. Die Phenäthyl-bernsteinsäure konnte sowohl aus dem bereits von E. Fischer und W. Schmitz⁷⁾ dargestellten Phenäthyl-malonester über dessen Natriumverbindung und Kondensation mit Chlor-essigester, als auch durch Umsatz von Natrium-Äthan-tricarbonsäure-triäthylester⁸⁾ mit Phenäthylchlorid oder -bromid erhalten werden. Durch Verseifung des Tricarbonsäure-esters und geeignete Aufarbeitung ist die unbeständige Phenäthyl-äthan-tricarbonsäure, $\text{C}_6\text{H}_5\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2\cdot\text{C}(\text{COOH})_2\cdot\text{CH}_2\cdot\text{COOH}$, erhältlich. Sie gibt beim Erhitzen über den Erweichungspunkt, oder auch schon beim Erwärmen mit konz. HCl , Kohlensäure ab und geht dabei in die Phenäthyl-bernsteinsäure über. Die so erhaltene Säure erwies sich in ihren Eigenschaften als mit der schon von Thiele und Meisenheimer⁹⁾ mit sehr unbefriedigenden Ausbeuten auf anderem Wege dargestellten Säure identisch. Über die Ringschluß-Versuche wird im Versuchsteil berichtet.

Mit mehr Glück wurde dann versucht, die α -Tetralon- β -essigsäure aus dem β -Brom- α -tetralon (VI) durch Umsetzen mit Na-Malonester, Verseifen des α -Tetralon- β -malonesters (VII) und Abspaltung von Kohlendioxyd zu erhalten:



Das zu dieser Synthese erforderliche Brom-tetralon wurde nach der von Straus¹⁰⁾ angegebenen, etwas modifizierten Methode, oder zunächst durch Ringschluß aus dem Chlorid der α -Brom- γ -phenyl-buttersäure, $\text{C}_6\text{H}_5\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}(\text{Br})\cdot\text{CO}\cdot\text{Cl}$, gewonnen werden, welches seinerseits wieder leicht aus der γ -Phenyl- α -brom- n -buttersäure, $\text{C}_6\text{H}_5\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}(\text{Br})\cdot\text{COOH}$, mit PCl_5 erhältlich ist. Diese Säure ist aus dem schon oben angeführten Phenäthyl-malonester durch Verseifung, Bromierung und Abspaltung von CO_2 bequem zugänglich. Es konnte dabei gezeigt werden,

⁷⁾ B. 39, 2208 [1906].⁹⁾ Bischoff, A. 214, 38, B. 23, 634 [1890].⁸⁾ A. 306, 257 ff.¹⁰⁾ A. 444, 178.

daß die schon von E. Fischer¹¹⁾ durchgeführte Bromierung auch unabhängig von Licht sehr rasch und quantitativ erfolgt.

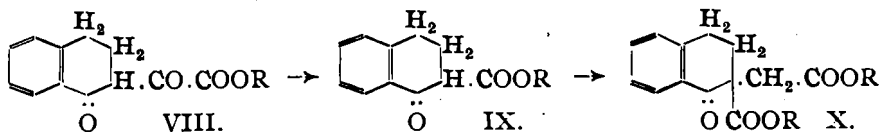
Die Darstellung des β -Brom- α -tetralons (VI) aus dem Phen-äthyl-bernsteinsäure-chlorid gelang überraschend gut, und zwar mit einer Ausbeute von ca. 80%. Dieses Resultat ist deswegen besonders überraschend, weil sich nach den Untersuchungen von Kipping und Hill¹²⁾ das gewöhnliche γ -Phenyl-*n*-buttersäure-chlorid nur mit einer Ausbeute von ca. 10% zu α -Tetralon umsetzt. Der Rest verharzt völlig, nach Annahme der genannten Autoren durch Selbstkondensation, die durch die leichte Beweglichkeit der der CO-Gruppe benachbarten Wasserstoffatome unter dem Einfluß des Aluminiumchlorids verursacht zu sein scheint. Der Eintritt des Broms in die α -Stellung zum Carbonyl verhindert also diese Kondensationen. Die nebenbei entstehende Menge harziger Produkte ist bei dem Ringschluß zum Brom-tetralon sehr geringfügig und vielleicht durch geeignete Änderung der Bedingungen vollständig vermeidbar.

Der Identitäts-Beweis war leicht zu erbringen durch das Oxim, dessen Misch-Schmelzpunkt mit dem Oxim des durch direkte Bromierung von Tetralon erhaltenen Produkts keine Depression ergab. Diesem durch Einwirkung von Brom auf Tetralon gewinnbaren Brom-keton kommt nach Straus¹³⁾ die Konstitution eines β -Brom- α -tetralons (VI) zu.

Zur Herstellung größerer Mengen Brom-tetralon wurde der ring-synthetische Weg nicht benutzt, sondern nach Straus in Eisessig Tetralon bromiert, wobei ich feststellen konnte, daß bei Anwendung von sehr reinem, mehrfach destilliertem Tetralon sofort das krystallisierte Brom-tetralon erhältlich ist. Für das Arbeiten mit diesem außerordentlich unangenehmen Körper war dies eine wesentliche Verbesserung, denn Straus gelang es erst, das krystallisierte Produkt nach mehrfachen Hochvakuum-Destillationen und Umkrystallisieren aus sehr tief gekühltem Methylalkohol zu erhalten.

Die Umsetzung des völlig reinen, krystallisierten Brom-tetralons mit Natrium-malonester lieferte in völlig absolutem Äther das beste Resultat, obwohl auch hier die Ausbeute an Tetralon-malonsäure nur 3.5 g aus 22.5 g Brom-keton war. Beim Erhitzen über den Schmelzpunkt geht die Tetralon-malonsäure unter Kohlensäure-Abspaltung in die α -Tetralon- β -essigsäure (V; X, Y, Z = H) über.

Wegen der geringen Ausbeuten, die diese Darstellungsweise ergab, und auch wegen der außerordentlich heftigen Reizwirkungen des Brom-tetralons, wurde noch ein weiterer Weg beschritten, der dann auch das erstrebte Ergebnis in zufriedenstellender Weise zeitigte: Der unter geeigneten Bedingungen aus Oxalester, Natriumäthylat und α -Tetralon in fast quantitativer Ausbeute erhältliche α -Tetralon- β -oxalester (VIII) wurde durch Vakuum-Destillation in den α -Tetralon- β -carbonsäure-ester (IX) übergeführt¹⁴⁾:



¹¹⁾ B. 39, 2208 ff. [1906].

¹³⁾ B. 51, 40 [1918].

¹²⁾ Journ. chem. Soc. London 75, 144 ff. [1899].

¹⁴⁾ Hückel, B. 57, 1288 [1924].

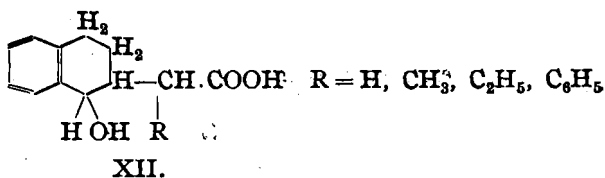
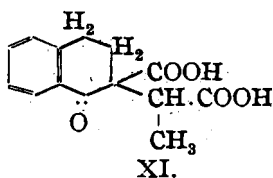
Durch Umsetzen der Natrium-Verbindung dieses Esters mit Chlor-essigester wurde der α -Tetralon- β -carbonsäure-ester- β -essigester (X) gewonnen, der dann mit NaOH im Sinne einer Keton-Spaltung wieder die α -Tetralon- β -essigsäure (V; X, Y, Z = H) lieferte.

Durch Umsatz der Natrium-Verbindung des α -Tetralon- β -carbonsäure-esters mit α -Brom-propionsäure-ester, Verseifung usw. wurde die α -Tetralon- β - α' -propionsäure (V; X, Y = H; Z = CH₃), mit α -Brom-*n*-buttersäure-ester die α -Tetralon- β - α' -buttersäure (V; X, Y = H; Z = C₂H₅), mit α -Brom-phenyl-essigsäure-ester die α -Tetralon- β -phenyl-essigsäure (V; X, Y = H; Z = C₆H₅) erhalten.

Theoretisch sind bei diesen in α -Stellung zum Carboxyl alkylierten Säuren je zwei Racemate zu erwarten, da die Verbindungen des Typus V, falls Z nicht gleich H ist, zwei asymmetrische C-Atome besitzen. Die isolierten Körper sind als die höchstschmelzenden Derivate anzusehen. Aus den Mutterlaugen wurden noch in jedem Falle niedriger schmelzende Stoffe gewonnen, jedoch noch nicht näher bearbeitet. Die unten beschriebenen Lactone wurden aus den reinen hochschmelzenden Säuren hergestellt.

In Eisessig werden diese Keto-säuren leicht bromiert unter Bildung von schön krystallisierenden Derivaten, über deren Konstitution noch nichts Bestimmtes gesagt werden kann.

Bei der Darstellung dieser Keto-säuren wurde noch eine Erscheinung beobachtet, die besonders bei der α -Tetralon- β - α' -propionsäure auffällt, jedoch endgültig noch nicht aufgeklärt ist: Die Aufarbeitung des Verseifungsproduktes des rohen Esters aus α -Tetralon- β -carbonsäure-ester mit α -Brom-propionsäure-ester (sehr dickes, nicht destillierbares Öl, welches auch nicht zur Krystallisation gebracht werden konnte) ergab eine flüssige Säure, welche keine Neigung zur Krystallisation zeigte. Bei den Versuchen zu ihrer Reinigung wurde festgestellt, daß der größere Teil aus dem offenbar vorliegenden Gemisch als sehr schwer lösliches Natriumsalz abtrennbar war. Aus diesem Natriumsalz konnte dann leicht eine reine Säure erhalten werden, die bei 135,5° unter Zersetzung schmolz. Analyse und Titration zeigten, daß es sich um eine zweibasische Säure handelte, welcher zunächst die Konstitution XI zugeschrieben wurde. Aus dem Rückstand der Fällung des schwer löslichen Natriumsalzes konnte dann schließlich eine weitere Säure gewonnen werden, für welche Analyse



und Titration ergaben, daß die gesuchte Monocarbonsäure (V; X, Y = H; Z = CH₃) vorlag.

Diese Monocarbonsäure, also die α -Tetralon- β - α' -propionsäure, schmilzt ohne Zersetzung bei 135°, sie gibt mit der zweibasischen Säure einen Depressions-Schmelzpunkt von etwa 114°. Durch Umkrystallisieren läßt sich die zweibasische Säure leicht reinigen, aber alle Versuche, aus der ganz reinen Säure nur ein Carboxyl abzuspalten, mißlingen. Beim Erhitzen auf die Schmelzpunkts-Temperatur zersetzt sich die Säure völlig

unter starkem Aufschäumen und unter Bildung von α -Tetralon. Diese auffällige Tetralon-Bildung konnte auch quantitativ verfolgt werden. Das α -Tetralon wurde nachgewiesen durch Überführung in das Semicarbazon, das Oxim und zur weiteren Sicherstellung in das Brom-tetralon. Auch dessen Oxim wurde hergestellt. Die Schmelzpunkte der entsprechenden Verbindungen waren mit denen der aus α -Tetralon zum Vergleich hergestellten völlig identisch und ergaben keine Depression. Durch Kochen mit verd. Mineralsäuren findet ebenfalls eine Zersetzung der zweibasischen Säure zu α -Tetralon statt.

Gegen Alkalien hingegen ist die Dicarbonsäure sehr beständig. Selbst 6-stdg. Kochen mit 20-proz. KOH oder sogar 1-stdg. Erhitzen mit $\text{Ba}(\text{OH})_2$ im geschlossenen Rohr auf etwa 180° bewirkten keine Zersetzung. Versuche zur Rückveresterung der Dicarbonsäure durch Sättigen der absolut-alkoholischen Lösung mit trockenem HCl in der Kälte mißlingen, da auch hier restlos α -Tetralon zurückgebildet wurde, womit auch wieder die große Empfindlichkeit der Dicarbonsäure gegenüber Säuren zum Ausdruck kommt.

Anscheinend findet wohl bei der Kondensation des Brom-propion-säure-esters mit Natrium-Tetralon-carbonsäure-ester teilweise die Bildung einer glycid-artigen Verbindung statt. Zur Aufklärung dieser Erscheinung sind weitere Versuche im Gange.

In den beschriebenen Keto-säuren läßt sich das Carbonyl leicht zu einer sekundären Alkohol-Gruppe reduzieren. Die hierbei zunächst erwarteten γ -Oxy-säuren (XII; $\text{R} = \text{H}, \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5, \text{C}_6\text{H}_5$) sind jedoch so unbeständig, daß sie schon bei dem Versuch, sie aus den Salzen durch Säuren in Freiheit zu setzen, selbst in Berührung mit viel Wasser, intramolekular die Elemente des Wassers abspalten und dabei in die zugehörigen γ -Lactone übergehen. In diesem Punkt verhalten sie sich analog den verschiedenen Oxy-säuren der Reihe des natürlichen Santonins¹⁵⁾. Besonders glatt erfolgt diese Umwandlung beim Versetzen der wäßrigen Lösungen von Salzen der Oxy-säuren mit verd. Mineralsäuren in der Hitze. Von diesen Salzen sind die Natriumsalze leicht durch Reduktion der Keto-säuren mit Natrium-amalgam oder Natrium und Alkohol oder Natrium in feuchtem Äther usw. zugänglich. Bei Versuchen, die Ketogruppe der α -Tetralon- β -essigsäure mit Zink und Eisessig zu reduzieren, entsteht ein bimolekularer Körper von Säure-Charakter, der noch nicht näher untersucht wurde, bei dem es sich aber möglicherweise um eine Pinakonsäure handeln könnte.

Die Lactone sind beständige, gut krystallisierende Stoffe. Mit Brom in Eisessig entstehen noch nicht näher untersuchte Bromierungsprodukte. Alkalicarbonate, 10-proz. Natronlauge oder Ammoniak-Lösung bewirken auch nach wochenlangem Stehen bei Zimmer-Temperatur keine Veränderung. Kochen mit Ätzalkalien verursacht in kurzer Zeit Verseifung unter Bildung des entsprechenden Salzes der Oxy-säure, deren wäßrige Lösung beim Ansäuern das Lacton zurückliefert. Es gelang bisher noch nicht, eine freie, reine Oxy-säure zu erhalten, da sich auch beim vorsichtigen Ansäuern der verd. Salzlösungen in der Kälte stets eine klebrige Masse abscheidet, die bald krystallin wird und dann das Lacton darstellt.

Von konz. Schwefelsäure werden die Lactone mit blauroter Farbe gelöst. Aus dieser Lösung werden die unveränderten Lactone wenige Sekunden

¹⁵⁾ vergl. z. B. Gazz. chim. Ital. 22, 19.

nach dem Lösen durch Wasser wieder unverändert ausgefällt. Wenn die Farbe jedoch nach einigem Stehen über rot in braungelb übergegangen ist, werden die Lactone durch Wasser nicht mehr ausgefällt; sie werden anscheinend sulfoniert.

Die Lactone besitzen im ersten Moment, analog dem Santonin, kaum einen Geschmack, haben jedoch einen bitteren Nachgeschmack. Die alkohol. Lösungen schmecken wie beim Santonin stark bitter.

Das Methyl-lacton (IV; $R = CH_3$) gibt die für das Santonin als charakteristisch beschriebene Rotfärbung beim Übergießen mit alkohol. Kali bei gelindem Erwärmen. Bei den anderen Lactonen konnte eine derartige Farbenreaktion nicht beobachtet werden.

Über die Ergebnisse der pharmakologischen Untersuchungen der neuen Lactone, welche teilweise eine sehr starke Wirkung auf die Muskulatur von Askariden, entsprechend der Santonin-Wirkung, zeigen, wird an anderer Stelle berichtet werden.

Die Untersuchungen werden fortgesetzt.

Beschreibung der Versuche.

Phenäthyl-malonsäure, $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH(COOH)_2$.

Die Säure wurde in Anlehnung an die von E. Fischer und W. Schmitz¹⁶⁾ gegebene Vorschrift in folgender Weise gewonnen: 23 g Phenäthyl-malonester wurden zu einer solchen Menge 20-proz. Kalilauge gebracht, die etwas mehr als das zur Verseifung der beiden Ester-Gruppen erforderliche KOH enthielt. Dann wurde auf dem Wasserbade unter gelegentlichem Umschütteln etwa $\frac{1}{2}$ Stde. erhitzt. Die mit etwas warmem Wasser verdünnte, homogen gewordene Lösung wurde dann mit Salzsäure 1:3 kongosauer gemacht. Beim Abkühlen schied sich sofort die Säure in festem Zustande ab. Eine aus Benzol umkrystallisierte Probe schmolz bei 130° . Zur Weiterverarbeitung wurde die Säure nicht besonders gereinigt.

Primäre Phenäthyl-brom-malonsäure, $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CBr(COOH)_2$.

Einfacher und mit mindestens gleich guter Ausbeute als nach den Angaben von E. Fischer und W. Schmitz wurde wie folgt verfahren: 11 g primäre Phenäthyl-malonsäure (s. o.) wurden in 100 ccm gewöhnlichem Äther gelöst. Die durch Einstellen in ein Wasserbad auf etwa 30° erwärmte Lösung wurde allmählich mit der entsprechenden Menge Brom (9.5 g) in etwas Äther versetzt, wobei sofort das jedesmal unter Schütteln zugegebene Brom auch im Dunkeln unter starker Entwicklung von HBr verschwindet. Zum Schluß erkennt man deutlich das Ende der Brom-Aufnahme an einer bleibenden, schwach gelben Färbung der Lösung. Wenn man mit der Brom-Zugabe genügend langsam verfährt, ist daher eine Behandlung mit schwefliger Säure am Schluß, wie dies E. Fischer und W. Schmitz beschreiben, nicht mehr erforderlich. Man schüttelt mit etwas Wasser zur Entfernung des HBr, trocknet mit Na_2SO_4 und erhält nach dem Abdampfen des Äthers die bromierte Säure in schönen Krystallen und in einer Ausbeute von etwas über 90% d. Th. Die umkrystallisierte Säure schmilzt unter Zersetzung gegen 158° .

α -Brom- γ -phenyl-*n*-buttersäure.

Durch kurzes Erhitzen auf 160—165° (vergl. Fischer und Schmitz, l. c.) geht die bromierte Phenäthyl-malonsäure in die α -Brom- γ -phenyl-*n*-buttersäure über, die in Form eines dunkelroten Öls erhalten wurde. Mischt man äquivalente Mengen dieser Säure mit PCl_5 , so reagieren beide miteinander unter starker Wärme-Entwicklung und Bildung des Chlorids der α -Brom- γ -phenyl-*n*-buttersäure. Bei der Verarbeitung mehrerer Gramm Brom-phenyl-buttersäure ist es daher zweckmäßig, das Pentachlorid in kleineren Portionen und unter Kühlung hinzuzufügen. Zum Schluß der Darstellung wird kurze Zeit auf dem Wasserbade erwärmt und das entstandene Oxychlorid durch Einstellen des Gefäßes mit dem Säure-chlorid in heißes Wasser unter Evakuieren entfernt. Das Säure-chlorid geht unter einiger Zersetzung bei 140—145° unter 14 mm Hg als gelbliches Öl über. Für den folgenden Ringschluß wurde mit gleichem Erfolg das destillierte oder auch das nicht destillierte Chlorid verwendet. Der Äthyl- und Methylester der Brom-phenyl-buttersäure bilden farblose, anis-artig und stechend riechende Öle.

Ringschluß des α -Brom- γ -phenyl-*n*-buttersäure-chlorids zu β -Brom- α -tetralon.

7 g Säure-chlorid wurden in 22 ccm Benzin (Sdp. 110—120°) gelöst und zu 6 g fein pulverisiertem AlCl_3 gebracht, das sich unter weiteren 30 ccm Benzin befand. Es begann rasch eine schwache HCl-Entwicklung; dann wurde allmählich erwärmt und schließlich ca. $\frac{3}{4}$ —1 Stde. im siedenden Wasserbade gelassen. Nach Beendigung der HCl-Entwicklung wurde vorsichtig mit Eis zersetzt. Das entstandene Brom-keton wurde entweder mit Wasserdampf übergetrieben, womit es allerdings nur langsam und auch unter teilweiser Zersetzung übergang, oder im Hochvakuum destilliert (vergl. Straus, l. c.). Unter gewöhnlichem Druck ist es nur mit ziemlicher Zersetzung destillierbar. Die Ausbeute beträgt fast 80% (vergl. dazu den theoret. Teil). Oxim: Schmp. 137°, Misch-Schmelzpunkt mit dem Oxim aus bromiertem Tetralon ohne Depression. Auch die unangenehmen Reizwirkungen sprechen für seine Identität.

α -Tetralon- β -malonsäure.

14.6 g ganz reines (mehrfach im Vakuum destilliertes) α -Tetralon in 50 ccm Eisessig wurden auf einmal mit 16 g Brom in wenig Eisessig versetzt, wodurch selbst bei Zimmer-Temperatur nach wenigen Augenblicken starke Erwärmung und Entfärbung eintrat. Als dann sofort auf Eis gegossen wurde, verwandelte sich das zunächst als farbloses Öl ausfallende Brom-Keton in wenigen Augenblicken in eine farblose Krystallmasse. Unter guter Kühlung wurde diese abgesaugt, mit Eiswasser gewaschen und im Exsiccator in der Kälte getrocknet. 2.3 g pulverisiertes Natrium unter 80 ccm absol. Äther wurden in 2 Teilen mit 16.1 g Malonester und am folgenden Tage mit einer Lösung von 22.5 g reinem Brom-Keton in 25 g Äther versetzt. Unter schwacher Violettfärbung erwärmte sich die Lösung bis zum Sieden des Äthers unter gleichzeitiger Abscheidung von Bromnatrium. Es wurde noch etwa 2 Stdn. im Sieden erhalten, mit Wasser versetzt, die ätherische Schicht abgehoben und der Äther entfernt. Der unveränderte Malonester wurde dann durch Vakuum-Destillation abgetrennt und der

Rückstand sofort der Verseifung unterworfen, da eine Probe ergab, daß sich der Ester nur mit sehr starker Zersetzung destillieren läßt. Es wurde daher mit einer Lösung von 7.5 g KOH in 65 ccm Wasser durch 1½-stdg. Kochen verseift. Das wenig erfreulich aussehende Produkt wurde dann verschiedentlich ausgeäthert, durch Ansäuern mit verd. Salzsäure eine ölige Säure abgeschieden, mit Äther aufgenommen und dem Äther durch Schütteln mit Sodalösung wieder entzogen. Nach mehrmaliger Wiederholung dieses Reinigungsprozesses, der sich durch dauernde Emulgierung der beiden Lösungen ziemlich langwierig gestaltete, wurde endlich eine reine Säure erhalten, die zunächst auch als Öl ausfiel, aber dann rasch erstarrte. Die dunkelroten Krystalle wurden mit kaltem Wasser ausgewaschen. Über Nacht ging die Farbe in hellbraun über. Durch mehrfaches Umkrystallisieren aus Alkohol wurden dann 3.5 g α -Tetralon- β -malonsäure in Form schneeweißer, mikroskopischer Krystalle, welche die Form von Sechsecken besitzen, gewonnen. Bei 168° schmilzt die Säure sehr scharf und hat nach dem Festwerden und Wiederschmelzen den Schmp. 107–108° (Tetralon-essigsäure, s. dort).

4.21 mg Subst.: 9.31 mg CO₂, 1.705 mg H₂O.

C₁₈H₁₄O₈. Ber. C 60.46, H 4.64. Gef. C 60.31, H 4.40.

Mit Calcium- und Bariumsalzen gibt die Tetralon-malonsäure als Malonsäure-Derivat sofort einen weißen Niederschlag. Die Tetralon-essigsäure gibt unter gleichen Bedingungen keine Fällung.

α -Tetralon- β -essigsäure (V; X, Y, Z = H)

entsteht beim Erhitzen der Tetralon-malonsäure auf eine Temperatur, die etwas über deren Schmelzpunkt liegt, also auf etwa 170°. Einmaliges Umkrystallisieren der wieder fest gewordenen Schmelze lieferte schneeweiße Krystalle der α -Tetralon- β -essigsäure vom Schmp. 109–110°. Mit der auf dem anderen Wege (s. unten) erhaltenen α -Tetralon- β -essigsäure ergab sich keine Depression; die Säuren sind also identisch. Ausbeuten etwa 80–83%.

Phenäthyl-äthan-tricarbonsäure-triäthylester.

A. Aus Phenäthyl-malonester und Chlor-essigester: Nach Art der Malonester-Synthesen wurden zu 15.6 g Natrium in 300 absol. Alkohol zuerst 180 g Phenäthyl-malonester gegeben, wodurch sich die Flüssigkeit etwas erwärmte; durch das Kühlrohr des Rückflußkühlers wurden dann 80 g Chlor-essigester hinzugefügt, wobei unter Erwärmung bis fast zum Sieden Ausscheidung von NaCl erfolgte. Nach 4-stdg. Erhitzen auf dem Wasserbade wurde der Alkohol möglichst entfernt und der Ester mit Wasser gefällt. Das mit Äther aufgenommene Produkt wurde im Vakuum-Kolben vom Äther, Wasser und dann vom Chlor-essigester-Überschuß befreit (bis 140° etwa). Bis 192–193° (14 mm) ging dann noch unveränderter Phenäthyl-malonester über. Der nun noch im Kolben befindliche Tricarbonsäure-ester wurde in dieser Form für die Verseifung verwendet, denn der Ester geht zwar bei 218–220° (13–14 mm) über, wobei auch nur ein geringer Rückstand bleibt, jedoch wird er bei der Destillation immer wieder zum Teil zersetzt. Wiederholt fraktionierter Ester geht bei 206–211° (12 mm) als dickflüssiges, fast farb- und geruchloses Öl über. Der Ester lieferte aber unbrauchbare Analysenwerte. Die Ausbeuten schwankten zwischen 63 und 68% d. Th., bezogen auf Phenäthyl-malonester.

53 g roher Tricarbonsäure-ester wurden mit 18.5 g NaOH in 30 bis 35 ccm Wasser und 30 ccm Spirit $\frac{1}{2}$ Stde. auf dem siedenden Wasserbade erhitzt; dabei tritt zu Anfang die Verseifung sehr energisch ein. Schütteln während der Verseifung ist zweckmäßig. Nach dem Abtreiben des Alkohols wurde die Säure auf folgende Weise erhalten: Die Verseifungs-Flüssigkeit wurde genau neutralisiert und dann mit konz. CaCl_2 -Lösung das schneeweiße bis rosarote Calciumsalz der Tricarbonsäure ausgefällt. 53 g Ester lieferten 44 g luft-trocknes Ca-Salz. Nach scharfem Absaugen und Waschen mit wenig heißem Wasser wurde das Calciumsalz durch Eintragen in kalte 25-proz. Salzsäure zersetzt. Die so erhaltene, rohe freie Säure hat meist sehr wenig Neigung zum Krystallisieren und scheidet sich immer als Öl ab, das zur Reinigung mehrere Male in das Natriumsalz übergeführt wurde. Aus Äther scheidet sie sich dann beim langsamen Abdunstenlassen in büschelförmig angeordneten Krystallen ab. Löslich in fast allen Lösungsmitteln, nicht löslich in Petroläther. Auch in Wasser ist die neue Säure einigermaßen löslich. Die mehrfach aus Äther umkrystallisierte Säure schmilzt unscharf ab etwa 95^0 .

Die Analysenwerte befriedigen wenig, was auf die Neigung, CO_2 abzuspalten zurückzuführen ist.

Das Ca-Salz und das Ba-Salz erhält man als mikro-krystalline Fällungen, die in Wasser in der Kälte etwas löslicher sind als in der Hitze.

B. Aus Phenäthylbromid(-chlorid) und Äthan-tricarbonsäure-triäthylester: Der Tricarbonsäure-ester konnte auch nach Art der Malonester-Synthese aus Phenäthylhalogenid und Äthan-tricarbonsäure-ester in üblicher Weise gewonnen werden: Zu 2.5 g Na in 100 ccm absol. Alkohol wurden nach dem Erkalten 27 g Äthan-tricarbonsäure-triäthylester¹⁷⁾ gegeben, dann 16.5 g Phenäthylchlorid, einige Stunden gekocht und wie üblich aufgearbeitet. Ausbeute nur 5 g. Ein Ansatz von 40 g Äthan-tricarbonsäure-ester mit 22 g Phenäthylchlorid in Benzol ergab ebenfalls nur 8 g Tricarbonsäure-ester. Die Verseifung lieferte die gleiche Tricarbonsäure, wie sie nach der Darstellungsweise A erhalten wurde. Die Ausbeuten auf dem Wege A sind wesentlich besser.

Phenäthyl-bernsteinsäure.

Reine Tricarbonsäure wurde 2 Stdn. auf genau 135^0 (siedendes Xylol) gehalten. Nach Beendigung der CO_2 -Abspaltung, die unter starkem Schäumen erfolgte, wurde Wasserdampf zur Entfernung kleiner Mengen wasserdampf-flüchtiger Stoffe durch die abgekühlte, halb erstarrte Schmelze geblasen und einige Male durch abwechselnde Überführung in das Natriumsalz, Ausschütteln mit Äther, dann Ansäuern, Ausschütteln mit Äther usw. gereinigt, schließlich aus reichlich siedendem Wasser oder aus viel Benzol umkrystallisiert. Die noch nicht völlig reine Säure neigt sehr dazu, sich immer wieder flüssig abzuscheiden. Allmählich wird das Öl jedoch fest.

Die Phenäthyl-bernsteinsäure krystallisiert in reinem Zustand in derben, halbzentimeter langen Krystallen und schmilzt scharf bei 136^0 . Sie besitzt im übrigen die von Thiele und Meisenheimer schon angegebenen Eigenschaften.

4.45 mg Sbst.: 10.58 mg CO_2 , 2.27 mg H_2O .

$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_4$. Ber. C 64.87, H 6.30. Gef. C 65.03, H 6.41.

¹⁷⁾ Bischoff, l. c.

Das Anhydrid schmolz bei 56° (vergl. Thiele u. Meisenheimer, l. c.) und das *p*-Toluidid bei 146°. Mit *m*-Diäthylamino-phenol gibt die Phenäthyl-bernsteinsäure beim Erhitzen auf ca. 170° leicht eine Schmelze, die nach dem Erkalten in Sprit mit schön-violetter Farbe und gelbgrüner Fluorescenz löslich ist.

Mit Eisensalzen geben Lösungen der Phenäthyl-bernsteinsäure bzw. ihrer Salze unlösliche Niederschläge analog der gewöhnlichen Bernsteinsäure.

Ausbeute aus 53 g Tricarbonsäure-ester ca. 20 g. Höheres Erhitzen bei der Decarboxylierung oder längeres Erhitzen auf niedrigere Temperatur lieferten schlechtere Ausbeuten. Kochen der Tricarbonsäure mit HCl führte zwar ebenfalls zur Dicarbonsäure, doch ist diese Methode zur Darstellung noch weniger geeignet.

Ringschluß-Versuche mit Phenäthyl-bernsteinsäure.

A) mit konz. Schwefelsäure: 5 g Phenäthyl-bernsteinsäure wurden in etwa 8–10 Portionen in 25 ccm konz. Schwefelsäure bei 145° ziemlich rasch eingetragen, worauf dann nach wenigen Sekunden die entstandene Lösung in etwa 120 ccm Wasser gegossen wurde. Die Bernsteinsäure fiel dabei fast unverändert wieder als Öl aus, welches über Nacht fest wurde. Die wäßrige Flüssigkeit war gelblich und fluorescierte (wie meist bei diesen Versuchen) stark gelbgrün. Die Phenäthyl-bernsteinsäure wurde fast quantitativ wiedergewonnen. Ähnliche Versuche wurden verschiedentlich wiederholt. Schließlich gelang es auf die folgende Weise, aus 5 g Phenäthyl-bernsteinsäure eine zur Bestimmung des Schmelzpunktes gerade reichende Menge α -Tetralon- β -essigsäure zu erhalten. Wie oben beschrieben, wurde die Phenäthyl-bernsteinsäure in Schwefelsäure eingetragen und dann noch 2 Min. auf 140° erhitzt, das Reagensglas mit der Schmelze durch Einstellen in Eiswasser und Umschütteln rasch abgekühlt und dann in 100 ccm Wasser gegossen. Das über Nacht krystallisierte Reaktionsprodukt wurde aus viel heißem Benzol umgelöst; beim Abkühlen scheidet sich die größte Menge der unveränderten Phenäthyl-bernsteinsäure ab, die Mutterlaugen wurden eingeengt, mit Petroläther gefällt, über die Natriumsalze gereinigt und die abgeschiedenen freien Säuren alsdann durch fraktionierte Krystallisation aus Benzol-Petroläther roh getrennt. Der leichter lösliche Anteil wurde weiter mit Alkohol und Äther fraktioniert und so eine sehr geringe Menge α -Tetralon- β -essigsäure, die eben zur Schmelzpunkts-Bestimmung reichte, isoliert: Schmp. 108.5–109.5°.

B. Versuche mit Aluminiumchlorid und Phenäthyl-bernsteinsäure-anhydrid oder mit dem Säure-chlorid (aus der Säure mit PCl_5) lieferten nur unveränderte Phenäthyl-bernsteinsäure zurück oder ein harziges Produkt, neben einigen Tropfen einer unangenehm riechenden, vielleicht schwefel-haltigen und mit Wasserdampf flüchtigen Substanz. Wegen der Löslichkeits-Verhältnisse konnten diese Versuche nur in CS_2 angestellt werden.

α -Tetralon- β -essigsäure aus α -Tetralon- β -carbonsäure-ester und Chlor-essigester.

Zu 2.3 g Natrium, in 35 ccm absol. Alkohol gelöst, wurden nach dem Erkalten 22 g α -Tetralon- β -carbonsäure-ester¹⁸⁾, der mit 10 ccm Alkohol verdünnt war, hinzugefügt. Zu dem dicken, weißen Brei wurden dann noch

¹⁸⁾ B. 57, 1288 [1924].

16 ccm Chlor-essigester mit 15 ccm Alkohol gebracht. Nach dem Kochen bis zur neutralen Reaktion wurde der Alkohol möglichst entfernt und der Ester (24 g roh) durch Wasser abgeschieden. Er ist nicht unzersetzt destillierbar, geht aber bei 205—210° (12 mm) als sehr dicke Flüssigkeit über, die nicht zur Krystallisation zu bringen war. Zur Verseifung wurde der rohe Ester benutzt, nach dem Abdestillieren eines Vorlaufes bis 190—195° (12 mm).

61 g α -Tetralon- β -carbonsäure-ester- β -essigester wurden mit 26 g NaOH in 300 ccm Wasser unter Rückfluß 1 Stde. durch Kochen verseift, die erkaltete Lösung verschiedentlich ausgeäthert, dann die alkalische Lösung in der Hitze mit HCl angesäuert und das ausfallende, in der Kälte erstarrende Öl aus viel Wasser mit etwas Alkohol umkrystallisiert. Eine rötliche Färbung kann durch fraktionierte Fällung des Natriumsalzes mit Essigsäure entfernt werden, doch ändern diese Färbungen am Schmelzpunkt der reinen Säure (109—110°) nichts. Die Säure ist in heißem Wasser etwas leichter löslich als in kaltem; in Alkohol, Äther, Benzol ist sie leicht löslich, schwer löslich in Petroläther. In der Kälte gibt Eisenchlorid einen rostbraunen Niederschlag, in der Wärme eine rotbraune Lösung.

Das Ergebnis verschiedener Titrations zeigte, daß eine einbasische Säure vorliegt:

- 1) 0.3335 g Sbst. verbraucht. 16.42 ccm n_{10} -NaOH; ber. für $C_{12}H_{12}O_5$ 16.35 ccm. —
- 2) 0.1076 g Sbst. verbraucht. 5.31 ccm n_{10} -NaOH; ber. für $C_{12}H_{12}O_5$ 5.28 ccm.

3.94 mg Sbst.: 10.24 mg CO_2 , 2.125 mg H_2O .

$C_{12}H_{12}O_5$. Ber. C 70.58, H 5.88. Gef. C 70.81, H 5.93.

α -Tetralon- β - α' -propionsäure (V; X, Y = H, Z = CH_3).

Zur Darstellung dieser Säure wurde analog der Tetralon-essigsäure verfahren: 35 g α -Tetralon- β -carbonsäure-ester, 3.8 g Natrium, 32.5 g α -Brom-propionsäure-ester in 120 ccm Alkohol ergaben 45 g Rohester nach Abdestillation des Vorlaufs im Vakuum. Zur Verseifung wurden 40 g Ester mit 24 g KOH in 200 ccm Wasser 2 Stdn. gekocht. Bei der Aufarbeitung erhielt man ein nicht erstarrendes Öl, das man mit wenig Äther und dann mit einer konz. Sodalösung versetzte; das bald ausfallende Natriumsalz der 2-basischen Säure wurde abgetrennt, mit Säure zersetzt und die ausfallende neue Verbindung durch Umkrystallisation aus Alkohol gereinigt. Sie läßt sich so leicht sehr rein gewinnen.

4.365 mg Sbst.: 7.48 mg CO_2 , 1.905 mg H_2O .

$C_{14}H_{14}O_6$. Ber. C 64.12, H 5.34. Gef. C 64.26, H 5.45.

Titration: 0.2362 g Sbst. verbraucht. 8.28 ccm n_{10} -NaOH.

Ber. für $C_{14}H_{14}O_6$ (2-bas.): 8.03 ccm, für $C_{13}H_{14}O_6$ (1-bas.): 10.83 ccm.

Diese 2-basische Säure ist in organischen Lösungsmitteln gut löslich. Wasser löst in der Siedehitze unter allmählicher Zersetzung 1%.

Aus der soda-alkalischen Mutterlauge von der Fällung des schwer löslichen Salzes der 2-basischen Säure wird die 1-basische α -Tetralon- β - α' -propionsäure in bekannter Weise über das Natriumsalz gewonnen. Mehrmalige Überführung in das Natriumsalz erwies sich gelegentlich als notwendig. Nur der hochschmelzende Teil der gereinigten Säure wurde zunächst untersucht (vergl. theoret. Teil).

Die α -Tetralon- β - α' -propionsäure krystallisiert aus Alkohol in Form farbloser Blättchen vom Schmp. 135—136°, die mit der 2-basischen Säure eine Schmelzpunkts-Depression von etwa 17° geben. Die Säure löst sich

gut in allen organischen Lösungsmitteln, nicht in Petroläther. In Wasser ist sie erheblich weniger löslich als die Dicarbonsäure; jedoch im Gegensatz zu dieser sehr beständig gegen Säure-Wirkungen,

4.635 mg Sbst.: 12.16 mg CO₂, 2.825 mg H₂O.

C₁₃H₁₄O₃. Ber. C 71.55, H 6.42. Gef. C 71.50, H 6.69.

Titration: 0.2784 g verbraucht. 12.98 ccm n_{10} -NaOH; ber. 12.77 ccm.

Zersetzung der Dicarbonsäure zu α -Tetralon.

Die Dicarbonsäure wird durch Erhitzen für sich, durch Kochen mit Wasser oder angesäuertem Wasser, sowie durch Kochen der alkohol. Lösung zu α -Tetralon zersetzt: 1.6 g analysen-reine Säure, die durch verschiedentliches Umkrystallisieren aus verd. Alkohol erhalten waren, wurden bis zur Beendigung der Kohlensäure-Entwicklung (Nachweis durch Ba(OH)₂) erhitzt durch Einstellen in ein Ölbad für etwa 1½ Stdn. Nach 1-tägigem Stehen wurde dann mit 5-proz. Sodalösung unter schwachem Erwärmen geschüttelt und die Emulsion mit Äther ausgezogen. Aus den vereinigten Äther-Auszügen wurden 0.85 g eines nicht-sauren Öls gewonnen, das 0.36 g Oxim lieferte. Da nach Straus¹⁹⁾ 0.9 g Tetralon nur 0.4 g reines Oxim liefern, so ist also die Umwandlung der Dicarbonsäure in Tetralon quantitativ vor sich gegangen. In einem anderen Falle wurde das Neutral-Öl in das Semicarbazon verwandelt. Es besaß den Schmp. 217° und gab mit dem Semicarbazon aus Tetralon keinen Depressions-Schmelzpunkt. Auch durch Überführung eines Teils des Neutral-Öls mit Brom in Eisessig in das β -Brom- α -tetralon und dessen Oxim (Schmp. 136.5–137°) und Misch-Schmelzpunkt mit dem Oxim des Brom-tetralons wurde diese Zersetzungs-Reaktion der Dicarbonsäure zu Tetralon bestätigt.

Ein Versuch, 1.5 g Dicarbonsäure mit trockenem HCl in der Kälte mit absol. Äthylalkohol zu verestern, lieferte nur die entsprechende Menge α -Tetralon. Diese Versuche werden fortgesetzt.

α -Tetralon- β - α' - n -buttersäure wurde beispielsweise aus 36.5 g α -Tetralon- β -carbonsäure-ester, 5.7 g Na, in 100 ccm Alkohol mit 50.0 g α -Brom- n -buttersäure-ester durch 4-stdg. Kochen und Aufarbeiten wie bei der Propionsäure-Verbindung beschrieben, erhalten. Roh-ester-Ausbeute 70 g. Bei dieser Darstellungsweise wurde nur eine geringe Menge einer anscheinend die Dicarbonsäure darstellenden Verbindung gewonnen, der allergrößte Teil bestand aus dem zu erwartenden Gemisch der Racemate der Monocarbonsäuren. Die hochschmelzende Säure, welche zunächst untersucht wurde, verhält sich der Propionsäure-Verbindung sehr ähnlich. Die Wasser-Löslichkeit ist etwas geringer. Schmp. 153–154°.

4.033 mg Sbst.: 10.701 mg CO₂, 2.529 mg H₂O.

C₁₄H₁₆O₃. Ber. C 72.41, H 6.89. Gef. C 72.51, H 6.96.

α -Tetralon- β -phenyl-essigsäure (V; X, Y = H, Z = C₆H₅).

Aus z. B. 36.5 g α -Tetralon- β -carbonsäure-ester, 5.7 g Natrium in 110 ccm Alkohol mit 62.0 g α -Brom-phenyl-essigsäure-äthylester wurden nach der oben angegebenen Verarbeitung 57 g krystallinischer Ester gewonnen. Durch Verseifung entsteht daraus anscheinend aus-

¹⁹⁾ A. 444, 184.

schließlich die Monocarbonsäure, also die α -Tetralon- β -phenyl-essigsäure. Hochschmelzend: Schmp. 155–156°.

3.961 mg Subst.: 11.220 mg CO₂, 2.042 mg H₂O.

C₁₈H₁₄O₃. Ber. C 77.14, H 5.71. Gef. C 77.27, H 5.73.

Reduktionen zu den Lactonen: Die bequemste Art zur Reduktion der Ketogruppe besteht in dem Einwirkenlassen von Natrium-amalgam auf die wäßrigen Lösungen der Keto-säuren bzw. ihrer Salze.

Lacton der α -Tetralol- β -essigsäure: 5 g α -Tetralon- β -essigsäure werden mit verd. Sodalösung bis gerade zur Lösung versetzt und das Ganze mit Wasser auf 50 ccm verdünnt. Jetzt wird (am besten im Verlauf von 1–2 Tagen) langsam Natrium-amalgam (220 g von 3%) eingetragen, nach dem Abgießen des Hg dann evtl. filtriert und kochend mit Mineralsäure versetzt. Beim Abkühlen scheidet sich aus der milchigen Flüssigkeit das Lacton in Form rhombisch begrenzter, glänzender Krystalle ab. Man löst aus Wasser oder verd. Alkohol um und gewinnt so das reine Lacton vom Schmp. 104–105°. Mit dem Ausgangsmaterial erhält man einen sehr starken Depressions-Schmelzpunkt.

3.925 mg Subst.: 10.995 mg CO₂, 2.31 mg H₂O.

C₁₈H₁₄O₃. Ber. C 76.59, H 6.36. Gef. C 76.27, H 6.52.

Das Lacton ist in den meisten organischen Lösungsmitteln leicht löslich. Durch Stehen mit 10-proz. Natronlauge oder Ammoniak-Lösung wird es in der Kälte nicht verseift, während es durch kochende Alkalien schnell in die Salze der Oxy-säure übergeführt wird (vergl. theoret. Teil).

Das Lacton der α -Tetralol- β - α' -propionsäure wird nach der oben beschriebenen Darstellungsweise ebenfalls leicht gewonnen und bildet Nadeln vom Schmp. 97°. Es ist dem Tetralol-essigsäure-lacton sehr ähnlich, in Wasser (kochend) löst es sich etwa im Verhältnis 1:4500. Es gibt zum Unterschied von allen anderen Lactonen dieser Reihe mit alkohol. Kali die für das Santonin als charakteristisch angegebene Rotfärbung. Diese Rotfärbung tritt besonders beim Erwärmen auf und scheint etwas weniger intensiv zu sein als die entsprechende Reaktion des Santonins.

3.86 mg Subst.: 10.905 mg CO₂, 2.470 mg H₂O.

C₁₈H₁₄O₂. Ber. C 77.23, H 6.93. Gef. C 77.06, H 7.10.

Lacton der α -Tetralol- β - α' -n-buttersäure: Dargestellt analog den vorigen: Schmp. 99–100°. Ist in seinen Eigenschaften den beiden anderen Lactonen sehr ähnlich. Die Löslichkeit in Wasser ist wieder etwas geringer als bei dem niederen Homologen.

4.21 mg Subst.: 11.990 mg CO₂, 2.85 mg H₂O.

C₁₈H₁₄O₂. Ber. C 77.77, H 7.41. Gef. C 77.66, H 7.50.

Das Lacton der α -Tetralol- β -phenyl-essigsäure ist analog den vorigen Lactonen leicht darstellbar und kann wie diese auch leicht durch Reduktion der Keto-säure mit Natrium und siedendem Alkohol nach der Methode von Klages erhalten werden. Es ist in organischen Lösungsmitteln noch gut löslich, in Wasser nur sehr wenig löslich in der Siedehitze und scheidet sich beim Erkalten in Form von Blättchen wieder aus. Schmp. 134–135°.

4.30 mg Subst.: 12.87 mg CO₂, 2.40 mg H₂O.

C₁₈H₁₄O₂. Ber. C 81.81, H 6.22. Gef. C 81.68, H 6.20.