

BORYS MURIN, WOLFGANG RIEDL*), KARL HEINZ RISSE
und MARGOT SCHEUBLEIN**)

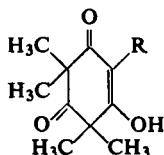
Totalsynthese des Tetra-C-methyl-phloroglucins und Leptospermons

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Hochschule München
(Eingegangen am 26. März 1959)

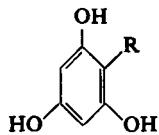
*Herrn Professor Dr. phil. Dr. rer. nat. h. c. Stefan Goldschmidt
zum 70. Geburtstag gewidmet*

Der aus Tetra-C-methyl-acetondicarbonsäure-methylester-chlorid und Dimethyl-cadmium gewonnene β,δ -Dioxo- $\alpha,\alpha',\gamma,\gamma'$ -tetramethyl-capronsäure-methylester ergab bei der Cyclisierung mit Natriummethylat Tetra-C-methyl-phloroglucin. Die weitere Umsetzung mit Isovalerylchlorid nach FRIEDEL-CRAFTS lieferte Leptospermon, die mit Acetylchlorid das einfachste Leptospermon-Analogon 1-Acetyl-3.3.5.5-tetramethyl-cyclohexen-(1)-ol-(2)-dion-(4.6).

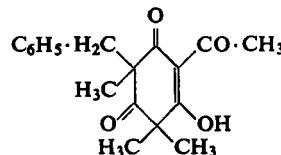
Im äther. Öl von *Leptospermum flavescens* hatte A. R. PENFOLD¹⁾ ein tetramethyliertes Phlorisovalerophenon aufgefunden, das später Leptospermon²⁾ genannt wurde. Die Konstitution Ia^{2,3)} als 1-Isovaleryl-3.3.5.5-tetramethyl-cyclohexen-(1)-ol-(2)-dion-(4.6) ergab sich u. a. aus dem Abbau zu Tetra-C-methyl-phloroglucin (Ic) und Isovaleriansäure. C. H. HASSALL und Mitarbb.⁴⁾ fanden eine Synthese durch Kernmethylierung von Phlorisovalerophenon (IIa).



I (a-c)



II (a-c)



III

a: R = CO-CH₂-CH(CH₃)₂ b: R = CO-CH₃ c: R = H

Tetra-C-methyl-phloroglucin (Ic) war von A. SPITZER⁵⁾ durch Methylierung von Phloroglucin (IIc) gewonnen worden. Im Zusammenhang mit der Synthese der Hopfenbitterstoffe hatten wir bei der Umsetzung von Phloracetophenon (IIb) mit

*) Neue Adresse: Chemisches Institut Weihenstephan der Techn. Hochschule München.

**) Aus den Diplomarbeiten B. MURIN (Techn. Hochschule München 1956) und M. SCHEUBLEIN (Techn. Hochschule München 1956) sowie den Dissertat. B. MURIN (Techn. Hochschule München 1959) und K. H. RISSE (Techn. Hochschule München 1954).

1) J. Proc. Roy. Soc. New South Wales **54**, 199 [1920].

2) L. H. BRIGGS, A. R. PENFOLD und W. F. SHORT, J. chem. Soc. [London] **1938**, 1193.

3) L. H. BRIGGS, C. H. HASSALL und W. F. SHORT, J. chem. Soc. [London] **1945**, 706.

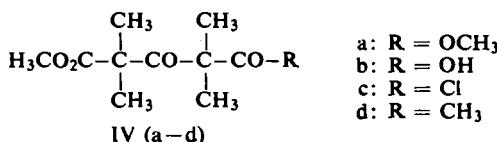
4) J. chem. Soc. [London] **1948**, 383.

5) Mh. Chem. **11**, 287 [1890].

Natriummethylat und Methyljodid u. a. das einfachste Analogon Ib des Leptospermons erhalten⁶⁾. Weiterhin hatte die Einwirkung von Benzylchlorid auf 3-Methyl-5-acetyl-filicinsäure (Dinatrium-Verbindung) zu dem Benzyl-Analogon III geführt, das schon unter milden Bedingungen eine interessante C,C-Hydrogenolyse erleidet⁷⁾.

Dieser unerwartete Befund veranlaßte uns, die Konstitutionen Ia—c der bisher lediglich durch Kernalkylierung erhaltenen Produkte durch eine Totalsynthese zu sichern.

Ausgehend von Acetondicarbonsäure-dimethylester⁸⁾ erhielten wir durch Methylierung⁹⁾ Tetra-C-methyl-acetondicarbonsäure-dimethylester (IVa). Die daraus durch Hydrolyse mit verd. Kalilauge erhaltene Dicarbonsäure (Schmp. 132—133° (Zers.)¹⁰⁾ wurde durch Erwärmen mit Acetylchlorid in Tetra-C-methyl-acetondicarbonsäure-anhydrid übergeführt, dessen Methanolyse den Halbester IVb ergab. Das daraus mit Thionylchlorid dargestellte Dicarbonsäure-methylester-chlorid IVc lieferte mit Dimethyl-cadmium β,δ -Dioxo- $\alpha,\alpha',\gamma,\gamma'$ -tetramethyl-n-capronsäure-methylester (IVd). Die Cyclisierung von IVd mit Natriummethylat in absol. Äther ergab Tetra-C-methyl-phloroglucin (Ic) (Ausbeute 9.3% d. Th.) vom Schmp. und Misch-Schmp. 185—187° (mit durch Methylierung von Phloroglucin gewonnenem Material⁵⁾).



C. R. HAUSER und B. E. HUDSON haben den IVd-analogen Äthylester beschrieben¹¹⁾, dessen Cyclisierung zu Ic ihnen merkwürdigerweise nicht gelungen ist^{11, 12)}.

Schwierigkeiten bereitete nur die Darstellung des Halbesters IVb. Versuche zur direkten partiellen Hydrolyse von IVa mittels Alkali ergaben Dimethyl-malonsäure. Wenig erfolgreich verliefen auch Entmethylierungsversuche an IVa mit Aluminiumbromid in Chlorbenzol (vgl. Versuchsteil). Der schließlich eingeschlagene Umweg über die Methanolyse des Säureanhydrids lieferte das Natriumsalz des Halbesters IVb. Dieses wird, wie beobachtet, in methanolischer Lösung zum Dimethylester IVa und zur Dicarbonsäure umgeestert. Durch Abkürzung der Methanolyse-Dauer auf 2 Stdn. erhielten wir optimal 63% d. Th. Halbester IVb neben ca. je 1% Dimethylester IVa und Dicarbonsäure.

Tetra-C-methyl-phloroglucin (Ic) ergab bei der Umsetzung mit Isovalerylchlorid nach einer milden FRIEDEL-CRAFTS-Variante¹³⁾ *Leptospermon* (Ia) (Ausbeute 27% d.

⁶⁾ W. RIEDL und K. H. RISSE, Liebigs Ann. Chem. **585**, 209 [1954].

⁷⁾ W. RIEDL und B. MURIN, Chem. Ber. **92**, 2029 [1959], vorstehend.

⁸⁾ R. WILLSTÄTTER und A. PFANNENSTIEL, Liebigs Ann. Chem. **422**, 6 [1921].

⁹⁾ Analog der Darstellung von Tetraäthyl-acetondicarbonsäure-diäthylester, M. DÜNSCHMANN und H. v. PECHMANN, Liebigs Ann. Chem. **261**, 173 [1891].

¹⁰⁾ C. H. HASSALL und Mitarb.³⁾ geben für die durch Abbau von Leptospermon erhaltenen Tetramethyl-acetondicarbonsäure Schmp. 130° (Zers.) an.

¹¹⁾ Dargestellt aus Isobutyryl-isobuttersäure-äthylester und Acetylchlorid/Tritynatrium, J. Amer. chem. Soc. **61**, 3567 [1939].

¹²⁾ C. R. HAUSER und Mitarb., Org. Reactions **8**, 137 [1954].

¹³⁾ W. RIEDL und K. H. RISSE, Chem. Ber. **87**, 865 [1954].

Th.), mit Acetylchlorid das beschriebene⁶⁾, einfachste Leptospermon-Analogon Ib (Ausbeute 11% d. Th.). Die Syntheseprodukte wurden charakterisiert durch die Ia- und Ib-Anilino-Verbindungen, das 1b-Phenylhydrazon und -Anhydro-phenylhydrazon, sowie die UV-Absorptionsspektren¹⁴⁾. Sie erwiesen sich als identisch mit den durch direkte Methylierung von Phlorisovalerophenon bzw. Phloracetophenon erhaltenen^{2,3)} Produkten.

Der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT und dem VERBAND DER CHEMISCHEN INDUSTRIE, FONDS DER CHEMISCHEN INDUSTRIE, sind wir für die Gewährung von Sachbeihilfen zu besonderem Dank verpflichtet.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE¹⁵⁾

Synthese des 1.1.3.3-Tetramethyl-cyclohexen-(5)-ol-(6)-dions-(2.4) (Tetra-C-methyl-phloroglucins) (Ic)

Tetra-C-methyl-acetondicarbonsäure-dimethylester (IVa): 34.8 g *Acetondicarbonsäure-dimethylester*⁸⁾ (0.2 Mol) wurden unter Kühlung mit einer Lösung von 4.6 g Natrium (0.2 Val) in 81 ccm absol. Methanol versetzt. Nach einigen Minuten erstarrte die Lösung zu einer farblosen Masse. Dann ließ man unter Umschwenken langsam 13.2 ccm *Methyljodid* (0.2 Mol + Überschuß) zutropfen, erwärmt allmählich und kochte die klare, gelbe Lösung bis zur Neutralreaktion (ca. 4 Stdn.)⁹⁾. Diese Operation wurde noch 3 mal wiederholt, wobei zur Erzielung neutraler Reaktion Kochzeiten von 5, 6 bzw. 8 Stdn. notwendig waren. Danach wurden Methanol und Überschüss. Methyljodid i. Vak. abdestilliert, der Rückstand in Wasser und Benzol aufgenommen und die vereinten Benzolextrakte nacheinander ausgeschüttelt mit 3 mal 15 ccm 2n NaOH und 3 mal 20 ccm Wasser. Nach Abdestillieren verblieben 22.75 g (62.5 % d. Th.) IVa als farbloses Öl vom Sdp.₃ 93–94° bzw. Sdp.₂₀ 132–133°. Bei Durchführung der Methylierung bei Raumtemperatur (11 Tage Stehenlassen bis zur Neutralreaktion) wurden nur 31.6 % Ausbeute erzielt.

C₁₁H₁₈O₅ (230.3) Ber. C 57.37 H 7.87 Gef. C 57.25 H 7.98

Tetra-C-methyl-acetondicarbonsäure: 34.5 g *Dimethylester IVa* (0.15 Mol) wurden mit einer Lösung von 84.2 g Kaliumhydroxyd (1.5 Mol) in 168 ccm Wasser und 211 ccm Methanol versetzt und 6 Tage bei Raumtemperatur stehengelassen. Nach Waschen mit Äther und Ansäuern wurde mit 6 mal 50 ccm Äther extrahiert. Der Rückstand kristallisierte aus Äther/Petroläther (1:2) in langen farblosen Nadeln (20.7 g = 68.3 % d. Th.) vom Schmp. 132 bis 133° (Zers.)¹⁰⁾.

C₉H₁₄O₅ (202.2) Ber. C 53.50 H 6.98
Gef. C 53.32 H 7.02 Äquiv.-Gew. 100.9 (titrimetr.)

Tetra-C-methyl-acetondicarbonsäure-monomethylester (IVb)

a) *Versuch zur partiellen Hydrolyse des Dimethylesters IVa:* 4.6 g IVa (0.02 Mol), verdünnt mit 1.2 ccm Methanol, wurden bei –5° mit einer Lösung von 1.12 g Kaliumhydroxyd (0.02 Mol) in 1.12 ccm Wasser versetzt. Die Aufarbeitung lieferte *Dimethyl-malonsäure* vom Schmp. und Misch-Schmp.¹⁶⁾ 192–193°.

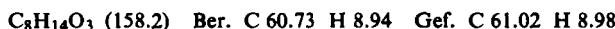
C₅H₈O₄ (132.1) Ber. C 45.45 H 6.10 Gef. C 45.83 H 6.14

¹⁴⁾ Vgl. I.c.6), S. 212, Abbild. 1, und C. H. HASSALL und Mitarbb., J. chem. Soc. [London] 1956, 3495.

¹⁵⁾ Alle Schmpps. sind unkorrigiert. Die Messung der UV-Absorptionsspektren erfolgte mit dem Gerät „Beckman DK-2“.

¹⁶⁾ W. KÖNIGS und J. HÖRLIN, Ber. dtsch. chem. Ges. 26, 2049 [1893].

b) Versuch zur partiellen Entmethylierung des Dimethylesters IVa mittels Aluminiumbromids in Chlorbenzol: 2.30 g IVa (0.01 Mol), gelöst in 25 ccm Chlorbenzol, wurden mit 5.33 g Aluminiumbromid (0.02 Mol) 15 Stdn. auf 90–135° erhitzt. Die übliche¹⁷⁾ Aufarbeitung ergab 1.17 g (57 % d. Th.) Tetra-C-methyl-acetondicarbonsäure vom Schmp. und Misch-Schmp. 132–133° (Zers.), wenig Dimethyl-malonsäure vom Schmp. und Misch-Schmp. 192 bis 193° (Zers.), eine farblose Flüssigkeit vom Sdp. ca. 100°, die Diisopropyl-keton darstellen dürfte, sowie ein farbloses Öl vom Sdp._{0.5} 105–110°, bei dem es sich um Isobutyryl-isobuttersäure handeln dürfte.

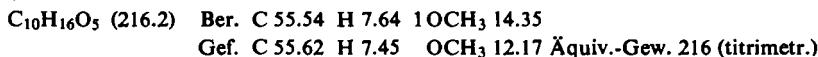


Durch Umsetzung im Mol.-Verhältnis IVa:Aluminiumbromid = 1:1 und nur 9 stdg. Erhitzen auf 95–100° ließ sich die Decarboxylierung vermeiden (Kontrolle der Abgase mit Bariumhydroxyd-Lösung). Neben Tetramethyl-acetondicarbonsäure (Schmp. 132–133°) ließ sich eine ölige Fraktion vom Äquiv.-Gew. 155 (titrimetr.) isolieren, die einem Gemisch von Monoester IVb (Äquiv.-Gew. 216.1) und Dicarbonsäure (Äquiv.-Gew. 101.1) entsprechen dürfte.

c) Tetra-C-methyl-acetondicarbonsäure-anhydrid: 0.505 g Tetra-C-methyl-acetondicarbonsäure (2.5 mMol) wurden mit 0.79 g (10 mMol) frisch dest. Acetylchlorid auf dem Wasserbad auf 40° erwärmt. Nach etwa 10 Min. war die Chlorwasserstoffentwicklung beendet. Danach wurde 5 Stdn. i. Vak. (0.6 Torr) belassen, wobei der ölige Rückstand zu farblosen Kristallen vom Schmp. 56–57° erstarrte. Das Anhydrid kristallisierte aus Petroläther in feinen, langen Nadeln (0.452 g = 98.3 % d. Th.) vom Schmp. 59–60°.



Methanolyse zu Tetra-C-methyl-acetondicarbonsäure-monomethylester (IVb): 8.29 g Tetra-C-methyl-acetondicarbonsäure-anhydrid (45 mMol), gelöst in 105 ccm absol. Methanol, wurden bei 0° im Verlaufe 1 Stde. mit 50 ccm Natriummethylat-Lösung (aus 1.035 g Natrium (45 mMol)) versetzt. Nach 2 stdg. Stehenlassen bei Raumtemperatur wurde i. Vak. eingedampft: kristallines IVb-Natriumsalz, Schmp. > 300°, leicht löslich in Wasser, wenig löslich in Äther, unlöslich in Benzol und Petroläther. Zur Abtrennung von begleitendem Dimethylester IVa (0.14 g = 1.35 % d. Th., vom Sdp.₁₀ 117°, vgl. oben) wurde das Natriumsalz in 25 ccm Wasser gelöst und mit 3 mal 10 ccm Äther (A) ausgeschüttelt. Zur Abtrennung begleitender Dicarbonsäure wurde anschließend mit 1 n HCl auf nur pH 4 angesäuert und mit 3 mal 10 ccm Äther (B) extrahiert. Die währ. Lösung zeigte danach wieder ca. pH 7. Diese Operation wurde noch 3 mal wiederholt (B). Die dann verbliebene währ. Lösung wurde auf pH 2 angesäuert und lieferte durch Ausschütteln mit Äther (C) 0.1 g Dicarbonsäure. Die vereinigten Ätherextrakte B lieferten 6.14 g (63.2 % d. Th.) Tetra-C-methyl-acetondicarbonsäure-monomethylester (IVb) in feinen, langen Nadeln vom Schmp. 66–66.5° (aus Petroläther).



Ließ man bei der Methanolyse nicht nur 2 Stdn., sondern über Nacht stehen, so konnten nur ca. 16 % Monomethylester IVb isoliert werden, sowie 17 % Dimethylester IVa und 13.7 % Dicarbonsäure.

Tetra-C-methyl-acetondicarbonsäure-methylester-chlorid (IVc): 1.08 g (5 mMol) Monomethylester IVb (Schmp. 66°) wurden mit 5.9 g (50 mMol) frisch dest. Thionylchlorid 4 Stdn. auf 75° erwärmt. Zur Entfernung des überschüss. Thionylchlorids wurde 3 Stdn. i. Vak. bei

¹⁷⁾ W. RIEDL und E. LEUCHT, Chem. Ber. 91, 2788 [1958].

Raumtemperatur belassen und dann der gelbliche Rückstand destilliert: 0.96 g (82 % d. Th.) farbloses Öl vom Sdp._{0.2} 80–85°.



β,δ-Dioxo-a,a'-γ,γ'-tetramethyl-n-capronsäure-methylester (IVd): Einer frisch bereiteten Lösung von *Dimethyl-cadmium* (aus 0.29 g Magnesium, Methylbromid und 1.08 g Cadmiumchlorid (6.6 mMol)) in 20 ccm Äther ließ man 2.35 g (10 mMol) IVc, gelöst in 10 ccm Äther, zutropfen. Nach 1 stdg. Stehenlassen bei Raumtemperatur wurde auf 25 g Eis gegossen, auf pH 4 angesäuert, mit Äther (3 mal 15 ccm) extrahiert und der Rückstand destilliert: 1.21 g (56.5 % d. Th.) farbloses Öl vom Sdp._{0.2} 70–75°.

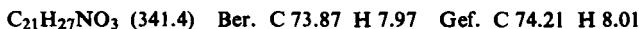


Cyclisierung von IVd mittels Natriummethylats zu Tetra-C-methyl-phloroglucin (Ic): Eine Suspension von Natriummethylat (aus 0.52 g (22.6 mVal) Natrium) in 10 ccm Äther wurde unter Kühlung mit einer äther. Lösung (5 ccm) von 1.07 g (4.9 mMol) IVd versetzt. Nach 20 stdg. Rühren bei Raumtemperatur wurde mit 10 g Eis versetzt, auf pH 4 angesäuert und mit 3 mal 5 ccm Äther extrahiert. Der Rückstand (0.83 g gelbliches Öl) lieferte beim Umlösen aus Benzol (3 ccm) 85 mg (9.3 % d. Th.) lange, farblose Nadeln, die sich nach Schmp. 185 bis 187° und Misch-Schmp. (mit durch Kernmethylierung gewonnenem Produkt^{5,6)}) als *Tetra-C-methyl-phloroglucin (Ic)* erwiesen.

1-Isovaleryl-3.3.5.5-tetramethyl-cyclohexen-(1)-ol-(2)-dion-(4.6), Leptospermon (Ia)

2 g *Tetra-C-methyl-phloroglucin (Ic)* (11 mMol) und 1.46 g Aluminiumchlorid (11 mMol) wurden mit 8 ccm Schwefelkohlenstoff überschichtet, tropfenweise mit 6 ccm Nitrobenzol versetzt und 15 Min. unter Rückfluß gekocht. Nach Zugabe von 1.98 g *Isovalerylchlorid* (16.5 mMol) wurde 1 Stde. weitergekocht, dann mit einer Mischung von 60 g Eis und 8 ccm konz. Salzsäure versetzt und nach 20 Min. mit Äther (3 mal 20 ccm) ausgeschüttelt. Nach Waschen mit gesätt. Natriumhydrogencarbonatlösung wurde das *Leptospermon (Ia)* mit 2 n NaOH (5 mal 60 ccm) extrahiert: 0.8 g (27.3 % d. Th.) gelbliches Öl vom Sdp.₁₀ 120 bis 130° (Lit.³⁾: Sdp.₁₀ 120–140°), das in Alkohol eine orangefarbene Eisenchlorid-Reaktion ergibt.

Anilino-Verbindung: Schmp. 90° (Lit.³⁾: 91°.

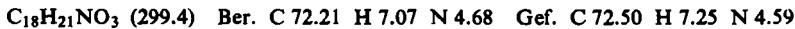


1-Acetyl-3.3.5.5-tetramethyl-cyclohexen-(1)-ol-(2)-dion-(4.6) (Ib)

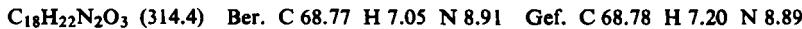
Die analoge Kernacylierung mit 1.73 g *Acetylchlorid* lieferte 0.26 g (11 % d. Th.) *Ib* vom Schmp. und Misch-Schmp. 54° (mit durch Kernmethylierung von Phloracetophenon gewonnenem Produkt⁶⁾).

UV-Absorptionsspektrum¹⁴⁾ (in Äthanol): λ_{\max} 237.5 mμ (ϵ 8420), 277.5 mμ (ϵ 13080); λ_{\min} 250 mμ (ϵ 6440).

Anilino-Verbindung: Zentimeterlange, farblose Prismen (aus Petroläther) vom Schmp. 106°.



Phenylhydrazone: Mit Phenylhydrazin in Äther bei Raumtemperatur; farblose Prismen (aus Hexan) vom Schmp. 99–100°.



Anhydro-phenyllhydrazone: Mit Phenylhydrazin-hydrochlorid in kochendem Äthanol; farblose Würfel (aus 50-proz. wäsr. Methanol) vom Schmp. 156°.

