

nol + Wasser. Nach Schmp. und Absorptionsspektrum liegt das 6-Oxy-4.4.5.7.8-pentamethyl-3.4-dihydro-cumarin²⁾ vor.

Darstellung des Trimethylhydrochinons.

Iso-pseudocumenol (Schmp. 91⁰) wird nach Karrer³⁾ nitrosiert und das entstandene Nitroso-iso-pseudocumenol (= Trimethylchinon-monoxim) (10g) mit Natriumnitrit (5 g) in 10-proz. Schwefelsäure (160 ccm) rückfließend gekocht. Dabei wird der Rückfluß so bemessen, daß das durch oxydierende Verseifung gebildete Trimethylchinon langsam als gelbes Öl mit dem Wasserdampf durch einen nachgeschalteten absteigenden Kühler abdestilliert. Die Kochdauer beträgt 2 1/2 Stdn.; nach 1 1/4 Stdn. werden 15 ccm 60-proz. Schwefelsäure nachgegeben. Das Trimethylchinon setzt sich als gelbrotes Öl von charakteristischem Geruch im Destillat ab; es wird durch Ausäthern gewonnen und durch Eiskühlung zum Erstarren gebracht (6 g = 66% d. Th.). Das Trimethylchinon wird in Methanol + Wasser gelöst, erwärmt und solange mit einer frischen wässr. Lösung von Natriumdithionit versetzt, bis die anfänglich auftretende Schwarzfärbung verschwindet. Das ausgefallene Trimethylhydrochinon wird nach dem Erkalten abfiltriert und die wässr. Lösung ausgeäthert. Durch Umlösen aus Wasser wird das Trimethylhydrochinon rein erhalten. Schmp. 171⁰; Ausb. bez. auf Iso-pseudocumenol 53%.

72. Hans A. Offe und Horst Jatzkewitz: Δ^3 -Chromen-carbonsäuren-(4)*).

[Aus dem Kaiser-Wilhelm-Institut für Biochemie, Berlin-Dahlem, jetzt Tübingen.]

(Eingegangen bei der Redaktion der Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft am 23. Februar 1945.)

Es wird ein neues Verfahren zur Herstellung von Δ^3 -Chromen-carbonsäuren-(4) beschrieben, das von *o*-Oxy-phenylessigsäuren und deren Derivaten ausgeht und über die leicht zugänglichen entsprechenden Phenoxyacetaldehyd-acetale führt.

Zur Synthese von Chromano-chromanonen¹⁾, wie sie im tetracyclischen Grundgerüst²⁾ des Rotenons und anderer Rotenoide³⁾ vorliegen, benötigten wir Δ^3 -Chromen-carbonsäuren-(4). 6.7-Dimethoxy- Δ^3 -chromen-carbonsäure-(4), die Toxicarsäure, ist zuerst als Abbauprodukt von Rotenoiden isoliert worden³⁾; sie wurde auch bereits neben einigen anderen, niedriger methoxylierten Chromencarbonsäuren von A. Robertson⁴⁾ synthetisch bereitet. Die von ihm verwendete Methode hat jedoch verschiedene Nachteile; besonders gestattet sie nicht, die Grundverbindung der Reihe, die Δ^3 -Chro-

*) Die Arbeit wurde am 1. Juli 1941 abgeschlossen; vergl. H. Jatzkewitz, Dissertat. Techn. Hochschule Berlin 1941.

¹⁾ H. A. Offe und W. Barkow, vorstehende Mitteil., B. 80, 464 [1947].

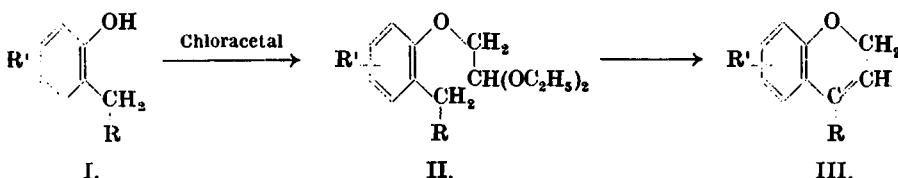
²⁾ H. A. Offe, B. 71, 1837 [1938].

³⁾ A. Butenandt u. Mitarb., A. 494, 17 [1932]; 495, 172 [1932]; 506, 158 [1933].

⁴⁾ A. Robertson, Journ. chem. Soc. London 1936, 212.

men-carbonsäure-(4) selbst, zu gewinnen⁵). Obwohl wir — wie im Versuchsteil am Beispiel der 8-Methoxy- Δ^3 -chromen-carbonsäure-(4) beschrieben — den von Robertson angegebenen Weg zur Darstellung von Chromencarbonsäuren in einigen Stufen verbessern konnten, blieb es dennoch wünschenswert, einen grundsätzlich neuen Weg für die Synthese dieser Säuren zu suchen.

Von den Reaktionen, die wir mit dieser Zielsetzung bearbeitet haben, beschreiben wir in der vorliegenden Mitteilung einigenach dem folgendem Schema verlaufende Umsetzungen von *o*-Oxy-phenylessigsäuren (I) (bzw. ihren Estern oder Nitrilen) mit Chloracetal und die anschließende Überführung der entstandenen Phenoxyacetale (II) in Chromencarbonsäuren (III):



I—III: R' = H oder $(OCH_3)_n$ R = CO_2H , $CO_2C_2H_5$, CN.

Als erste Stufe der Reaktionsfolge setzten wir Chloracetaldehyd-diäthylacetal mit dem Natriumsalz einer *o*-Oxy-phenylessigsäure bzw. dem Natriumphenolat ihres Äthylesters oder des *o*-Oxy-benzylcyanids im Einschlußrohr um. Dabei entstanden die entsprechenden Phenoxyacetaldehyd-diäthylacetale (Säure, Äthylester, Nitril II; R = CO_2H , $CO_2C_2H_5$ bzw. CN).

Bei der weiteren Umsetzung dieser Phenoxyacetale liefern die Estor (II, R = $CO_2C_2H_5$) als Endprodukt auch die freien Chromencarbonsäuren, da sie im Verlauf der Reaktionen verseift werden. Geht man von *o*-Oxy-benzylcyaniden aus, so muß man die entsprechenden Acetalnitrile (II, R = CN) zunächst alkalisch zu den Carbonsäuren verseifen, denn ihre Spaltung zum Aldehyd oder eine innermolekulare Kondensation der Acetalnitrile zum Nitril der Chromencarbonsäuren gelang nicht, da selbst bei mildem Eingriff sich eine bevorzugte Neigung zur Ätherspaltung am phenolischen Sauerstoff bemerkbar macht.

Um einen Übergang der Phenoxyacetale in die Chromencarbonsäuren zu erzielen, wandten wir zunächst am Beispiel des N't il: II (R = CN, R' = H, Cyanmethyl-phenoxyacetal) das von P. Baumgarten und A. Dornow⁶) angegebene Verfahren der Kondensation von Acetalen mit aktiven Methylengruppen an, jedoch trat der Ringschluß nicht ein; auch die Verwendung von Natriummethylat oder Pyridin als Kondensationsmittel führte zu keinem Erfolg.

Wir haben daraufhin versucht, unsere Acetale zunächst durch Erhitzen mit sehr verdünnten Säuren zu den freien Aldehyden zu spalten⁷). Das [*o*-Carboxymethyl-phenoxy]-acetal (II, R = CO_2H , R' = H) liefert bei diesem Versuch ein nicht krystallisierendes Aldehydpolymerisat, das ammoniakalische Silberlösung nicht reduziert und nach der Destillation im Hochvakuum zu

⁵) A. Robertson, Journ. chem. Soc. London 1936, 420. ⁶) B. 72, 563 [1939].

⁷) M. Rotbart, Compt. rend. Acad. Sciences 197, 1225 [1933]; Ann. chim. [11] 1, 439 [1934].

einer glasigen Masse erstarrt. Das [*o*-Cyanmethyl-phenoxy]-acetal (II, R = CN, R' = H) wird dagegen am Phenoläther-Sauerstoff weiter gespalten, so daß *o*-Oxy-benzylcyanid entsteht. Es läßt sich aber leicht der Nachweis führen, daß in beiden Fällen als erste Reaktionsprodukte die erwarteten freien Aldehyde entstehen: Führt man nämlich die Säure-Spaltung durch kurzes Kochen mit 1-proz. alkohol. Salzsäure in Ggw. von 2,4-Dinitro-phenylhydrazin durch, so gewinnt man in fast quantitativer Ausbeute die den Aldehyden entsprechenden Dinitrophenylhydrazone. 1 $\frac{1}{2}$ -stdg. Erhitzen mit 1-proz. Salzsäure nach dem Vorgehen von Rotbart⁷⁾ beim Phenoxyacetal ist nicht erforderlich, vielmehr die Ursache zu weitergehenden, unerwünschten Umwandlungen.

Obwohl wir die Aldehyde nicht als solche, sondern nur in Form ihrer Polymerisate fassen konnten, gelang doch ihre Überführung in die gewünschten Chromencarbonsäuren. Läßt man nämlich die viscosen Aldehydpolymerisate mit Essigsäureanhydrid und Pyridin stehen, so tritt Entpolymerisierung und Ringschluß ein. Auf diese Weise wurden z. B. aus den Polymerisaten von 5-Methoxy-2-carboxymethyl-phenoxyacetaldehyd und von 2-Carboxymethyl-phenoxyacetaldehyd die 7-Methoxy- Δ^3 -chromen-carbonsäure-(4) bzw. der Grundstoff der Reihe, die Δ^3 -Chromen-carbonsäure-(4) selbst, erhalten. Die Ausbeute ist bei Anwendung dieses Verfahrens jedoch gering.

Nach diesen Erfahrungen schien es wünschenswert, ohne Isolierung der nicht gut definierten Aldehyd-Zwischenstufen von den Acetalen zu den Chromencarbonsäuren zu kommen. Wir suchten daher nach einem Kondensationsmittel, das in schwach saurem Milieu — also unter den Bedingungen der Acetal-spaltung — den Ringschluß bewirkt und demnach imstande ist, den Aldehyd sofort nach seiner Entstehung in Chromencarbonsäure überzuführen. Es zeigte sich, daß Zinkchlorid in Eisessig diese Bedingungen erfüllt; unter seinem Einfluß ließ sich in einstufiger Reaktion das 5-Methoxy-2-carboxymethyl-phenoxyacetal und das 2-Carboxymethyl-phenoxyacetal in die 7-Methoxy- Δ^3 -chromen-carbonsäure-(4) bzw. in die Δ^3 -Chromen-carbonsäure-(4) überführen. Die bisher nach diesem Verfahren erzielten Ausbeuten betrugen bis zu 10% d. Theorie.

Bei den Versuchen zur Auswahl der Kondensationsmittel und Bedingungen haben wir die Agenzien, die Lösungsmittel, die Temperatur, die Konzentrationen und die Zeiten variiert. Versuche mit konz. Salzsäure⁸⁾, Flußsäure, Ameisensäure, Eisessig-Essigsäureanhydrid, Essigsäure-Aacetamid⁹⁾, Essigsäureanhydrid-Pyridin und mit Zinkchlorid führten bei Temperaturen von 20—140° und 4—48 Stdn. Reaktionsdauer nicht zum Ziel. Entweder entstanden gelatinöse oder glasige, gelegentlich auch harzartige Produkte, oder aber das Ausgangsmaterial wurde wiedergewonnen. Es ist denkbar, daß eine genauere Abtönung der Reaktionsbedingungen bei Verwendung von Zinkchlorid in Eisessig noch bessere Ausbeuten an Chromencarbonsäuren ergeben kann, und daß eine weitere systematische Prüfung von Kondensationsmitteln noch solche finden lassen wird, die das Zinkchlorid in siedender Essigsäure in ihrer Wirkung übertreffen.

Die nach dem neuen Verfahren erhaltene 7-Methoxy- Δ^3 -chromen-carbonsäure-(4) (Schmp. 130°) zeigt dieselben Eigenschaften, wie Robert-

⁸⁾ A. Wohl, B. 40, 4712 [1907].

⁹⁾ A. C. Cope, Journ. Amer. Chem. Soc. 59, 2327 [1937].

son¹⁰⁾ sie angibt (s. Versuchsteil). Ähnlich verhält sich die jetzt erstmalig zugänglich gewordene unsubstituierte Δ^3 -Chromen-carbonsäure-(4). Die UV-Absorptionsspektren beider Säuren bestätigen die aus der Art ihrer Entstehung gefolgerte Konstitution als α, β -ungesättigte Säuren mit einem aromatischen Kern in gekreuzter Konjugation zu dieser Gruppierung. Das Maximum der in Alkohol gelösten Δ^3 -Chromen-carbonsäure liegt bei $245 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 12.2 \times 10^3$), das des 7-Methoxy-Derivates ist weiter ins Langwellige verschoben ($\lambda_{\text{Max}} = 252 \text{ m}\mu$, $\epsilon = 13.3 \times 10^3$).

Wir danken Hrn. Professor A. Butenandt, Tübingen, u. Hrn. Dr. J. Jaenicke, Frankfurt/Main, für die Förderung dieser Arbeit.

Beschreibung der Versuche.

1) *o*-Oxy-phenylessigsäure.

Die Darstellung erfolgt nach dem Prinzip des von E. Erlenmeyer jun.¹¹⁾ angegebenen Verfahrens. Das aus Salicylaldehyd und Hippursäure mit Essigsäureanhydrid und Natriumacetat erhaltene Azlactonacetat (100 g aus 40 g Salicylaldehyd) wird zur Weiterverarbeitung nur auf der Nutsche mit Methanol und Wasser gewaschen. Das begleitende 3-Benzoylamino-cumarin wird dabei nicht abgetrennt, es führt bei der Verseifung und Oxydation ebenfalls zu Oxyphenylessigsäure, desgl. die α -Benzoyl-amino-cumarsäure (Schmp. 185°).

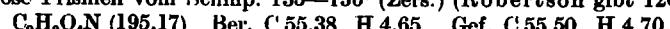
Die alkalische Verseifung mit 10-proz. Natronlauge (durch 8 bis 10-stdg. Kochen bis zum Aufhören der Ammoniakentwicklung) wird zweckmäßig in nicht zu großen Ansätzen (20–50 g) vorgenommen. Es ist nicht erforderlich, die dabei entstehende *o*-Oxy-phenylbrenztraubensäure (Nadeln aus Wasser, Schmp. 152°) zu isolieren. Vielmehr wird die alkal. Lösung hinreichend verdünnt (etwa $\frac{1}{2}$ l auf 10 g angewandten Salicylaldehyd), mit einem geringen Überschuß Perhydrol 1–2 Stdn. bei Zimmertemp. stehengelassen, mit Salzsäure angesäuert und die ausgefällte Benzoësäure abfiltriert. Die *o*-Oxy-phenylessigsäure bleibt infolge der Verdünnung in Lösung und kann mit Äther leicht extrahiert werden. Aus Chloroform Krystalle vom Schmp. 146°; Ausb. 34% d. Theorie.

Der Äthylester entsteht durch Verestern der Säure mit 3-proz. absol. alkohol. Schwefelsäure (8 Stdn., 78°). Fast farbloses Öl von schwachem Geruch und dem Sdp.₁₈ 149–151°.

2) *o*-Oxy-benzylcyanid.

3-Oxy-cumarin: 100 g des wie bei der Darstellung der *o*-Oxy-phenylessigsäure bereiteten Azlactonacetats werden mit 1.1 l 10-proz. Natronlauge unter Rückfluß 15 Stdn. gekocht. Nach dem Abkühlen wird die alkal. Lösung auf 3 l verdünnt, filtriert und in das Filtrat bis zur Sättigung Schwefeldioxyd eingeleitet. Am folgenden Tag wird die ausgefällte Benzoësäure abfiltriert, das Filtrat mit 280 ccm konz. Salzsäure versetzt und 4 Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt. Die Lösung färbt sich dabei braun und scheidet geringe Mengen eines braunen Harzes ab. Nach dem Erkalten haben sich aus der Lösung lange Spieße des 3-Oxy-cumarins abgeschieden. Nach dem Filtern, Waschen mit Wasser und Methanol hinterbleibt ein 3-Oxy-cumarin vom Schmp. 151°; Ausb. 26 g.

***o*-Oxy-phenylbrenztraubensäure-oxim:** Eine Lösung von 10 g 3-Oxy-cumarin in 120 ccm 10-proz. Natronlauge wird 5 Min. gekocht und, auf 50° abgekühlt, mit einer gesättigten Lösung von Hydroxylaminhydrochlorid in Wasser versetzt. Am nächsten Tag wird das Oxim mit konz. Salzsäure gefällt. Es wird mit wenig Eiswasser gewaschen und ist nach gründlichem Trocknen zur Weiterverarbeitung auf *o*-Oxy-benzylcyanid geeignet; Ausb. 9 g (66% d. Th.). Mehrmals aus warmem Wasser umkristallisiert farblose Prismen vom Schmp. 135–136° (Zers.) (Robertson gibt 126° an).



¹⁰⁾ Journ. chem. Soc. London 1936, 422.

¹¹⁾ A. 387, 290 [1905].

o-Oxy-benzylecyanid: 10 g über Phosphorpentoxyd getrocknetes Oxim der Oxy-phenyl-brenztraubensäure werden mit 20 ccm Essigsäureanhydrid auf dem Wasserbad erwärmt. Bei Beginn der heftigen Reaktion wird der Kolben vom Wasserbad entfernt, nach ihrer Beendigung noch 10 Min. erhitzt und in 150 ccm Wasser gegossen. Am nächsten Tage wird das rohe *o*-Oxy-benzylecyanid gewaschen, in 3-proz. währ. Natronlauge gelöst (Tierkohle) und die Lösung filtriert. Beim Ansäuern mit Essigsäure scheidet sich der Stoff blaßgelb in festem, zur Weiterverarbeitung auf Cyanmethyl-phenoxacetal genügend reinem Zustand aus; Ausb. 4.4 g.

3) [*o*-Carboxymethyl-phenoxy]-acetaldehyd-diäthylacetal.

1.2 g Natrium in 25 ccm absol. Alkohol, 3.6 g *o*-Oxy-phenylessigsäure und 10 ccm Chloracetaldehyd-diäthylacetal (Chloracetal), werden 8 Stdn. bei 180° im Bombenrohr erhitzt. Die Lösung wird mit verd. Schwefelsäure neutralisiert, der Alkohol abdestilliert, die währ. Lösung mit Äther ausgeschüttelt und die Ätherlösung in neutrale und saure Anteile geschieden; letztere ergeben aus Aceton + Wasser oder Äther + Petroläther Krystalle vom Schmp. 69 bis 72°.

$C_{14}H_{20}O_5$ (268.3) Ber. C 62.31 H 7.50 Gef. C 62.65 H 7.52 Mol.-Gew. 258.

Äthylester: 0.55 g Natrium in 20 ccm Alkohol werden mit 4.3 g rohem *o*-Oxy-phenylessigsäure-äthylester, vermischt mit 3.7 g Chloracetal und einer Messerspitze Naturkupfer C, 12 Stdn. auf 160° im Bombenrohr erhitzt. Das Natriumchlorid wird abfiltriert, der Alkohol verdampft, der Rückstand in Wasser und Äther aufgenommen, die äther. Lösung mehrmals mit 1-proz. Natronlauge ausgeschüttelt, getrocknet und nach Verdampfen des Äthers im Vak. destilliert. Der so gewonnene Äthylester des *o*-Carboxymethyl-phenoxyacetals stellt ein blaßgelbgrünes, geruchloses Öl dar, das bei 150—152°/3 Torr siedet; Ausb. 1.9 g.

$C_{14}H_{24}O_5$ (296.4) Ber. C 64.84 H 8.16 Gef. C 64.34 H 8.14.

Bei der Verseifung mit währ.-methanol. Natronlauge liefert der Ester das [*o*-Carboxymethyl-phenoxy]-acetaldehyd-diäthylacetal in sehr reiner Form vom Schmp. 72°.

Nitril: Aus *o*-Oxy-benzylecyanid entspr. den Angaben für die Darstellung des Äthylesters. Blaßgelbes, geruchloses Öl vom Sdp.₃ 159°. Das bei 80°/0.6 Torr destillierte Produkt ist farblos; Ausb. 8.5 g (56% d. Th.).

$C_{14}H_{19}O_3N$ (249.3) Ber. C 67.45 H 7.69 Gef. C 67.47 H 7.74.

Das Nitril liefert bei alkal. Verseifung das [*o*-Carboxymethyl-phenoxy]-acetaldehyd-diäthylacetal. 2 g Nitril werden mit einer Lösung von 3 g Kalilauge in 15 ccm 50-proz. Alkohol 15 Min. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Verdünnen mit Wasser wird der Alkohol abdestilliert und der Rest ausgeäthert. Die ausgeätherte währ. Lösung wird von Ätherspuren befreit und mit Essigsäure versetzt. Die Säure fällt als bald krystallin erstarrendes Öl und ist sehr rein. Aus verd. Essigsäure lange, farblose Nadeln vom Schmp. 72°; Ausb. 2 g (93% d. Th.), leicht löslich in Äther, Alkohol und Benzol.

$C_{14}H_{20}O_5$ (268.3) Ber. C 62.65 H 7.52 Gef. C 62.54 H 7.36.

4) [*o*-Carboxymethyl-phenoxy]-acetaldehyd-2,4-dinitro-phenylhydrazon.

0.5 g 2,4-Dinitro-phenylhydrazin werden in 6 ccm Alkohol und 0.5 ccm konz. Salzsäure heiß gelöst und mit der heißen Lösung von 0.7 g *o*-Carboxymethyl-phenoxyacetal in 1 ccm Alkohol versetzt. Es tritt Farbumschlag nach Gelbrot und Ausscheidung eines orangefarbenen Öls, das allmählich erstarrt ein. Der abfiltrierte Stoff wird mit Alkohol gewaschen, aus Alkohol + Benzol und Alkohol umgelöst. Citronengelbe glänzende Blättchen vom Schmp.

188 — 190° (Zers.); löslich in wäbr. Hydrogencarbonatlösung, schwer löslich in Benzol, leichter in Alkohol und Essigester.

$C_{16}H_{14}O_7N_4$ (374.3) Ber. C 51.34 H 3.77 Gef. C 51.48 H 3.92.

Aus der ersten benzolischen Mutterlauge lässt sich durch mehrmaliges Umlösen aus wenig Essigester und aus Alkohol der Äthylester gewinnen. Orangefarbene Prismen aus Essigester, gelborangefarbene Blättchen aus Alkohol vom Schmp. 124°; unlöslich in Hydrogencarbonatlösung, leicht löslich in Benzol.

$C_{18}H_{18}O_7N_4$ (402.4) Ber. C 53.73 H 4.51 N 13.92 Gef. C 53.91 H 4.77 N 13.98.

Nitril: 0.25 g 2,4-Dinitro-phenylhydrazin werden in 4 ccm Alkohol unter Zufügung von 0.25 ccm rauchender Salzsäure heiß gelöst und mit 0.32 g *o*-Cyanmethyl-phenoxyacetal versetzt. Nach kurzer Zeit trübt sich die Lösung unter Ausscheidung eines goldgelben, kristallinen Niederschlages. Nach einigem Stehenlassen wird abfiltriert und mit Alkohol nachgewaschen. Das Phenylhydrazon kristallisiert aus Alkohol in goldgelben, glänzenden Nadeln vom Schmp. 169—171° (Schwarzfärbung).

$C_{18}H_{18}O_5N_5$ (355.3) Ber. C 54.09 H 3.69 Gef. C 54.36 H 4.01.

5) 2-Oxy-4-methoxy-phenylessigsäure.

2-Oxy-4-methoxy-benzaldehyd: 30 g β -Resorcylaldehyd werden in 250 ccm Äther gelöst. Dazu lässt man unter Eiskühlung und mechanischem Rühren die ber. Menge Diazomethan in Äther zutropfen. Nach etwa 12-stündigem Stehenlassen wird die äther. Lösung mehrmals mit 5-proz. Natronlauge ausgeschüttelt, die alkal. Lösung mit Salzsäure angesäuert und mit Wasserdampf destilliert. Es gehen 23 g (70% d. Th.) farbloser 2-Oxy-4-methoxy-benzaldehyd vom Schmp. 39° über, der für die Weiterverarbeitung genügend rein ist; Schmp. nach Umlösen aus Wasser 41°. Aus dem Rückstand der Wasserdampfdestillation lässt sich durch Einengen unveränderter β -Resorcylaldehyd, aus dem äther. Neutralteil wenig 2,4-Dimethoxy-benzaldehyd gewinnen.

Azlacton des 4-Methoxy-2-acetoxy-benzaldehyds: 20 g Hippursäure und 10 g wasserfreies Natriumacetat werden fein gepulvert, mit 10 g gepulvertem 2-Oxy-4-methoxy-benzaldehyd innig vermischt und mit 75 ccm Essigsäureanhydrid 45 Min. unter gutem Rühren auf dem Wasserbad erhitzt. Die entstandene dunkelbraune Lösung wird noch warm in 1 l Wasser eingerührt. Nach dem Stehenlassen über Nacht wird das gelbe Azlacton abgesaugt und mit Wasser und Methanol gewaschen. Roh-Ausb. 22 g (= 92.5% d. Th.); aus Alkohol hellgelbe, rechteckige Blättchen vom Schmp. 165.5°.

$C_{19}H_{15}O_5N$ (347.3) Ber. C 67.65 H 4.48 N 4.15 Gef. C 67.60 H 4.57 N 3.98.

3-Oxy-7-methoxy-cumarin: 22 g des Azlactons werden mit 275 ccm 10-proz. Natronlauge 15 Stdn. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Die alkal. Lösung wird nach dem Erkalten mit Wasser auf 750 ccm verdünnt, filtriert und in das Filtrat bis zur Sättigung Schwefeldioxyd eingeleitet. Nach eintägigem Stehen haben sich 7 g Benzoesäure abgesetzt. Das hellgelbe Filtrat hierauf wird mit 70 ccm konz. Salzsäure 4 Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt. Das ausgeschiedene halbfeste, dunkelbraune Produkt wird bei 140—150°/2—3 Torr sublimiert. Dabei werden 1.5 g 3-Oxy-7-methoxy-cumarin (12% bez. auf 2-Oxy-4-methoxy-benzaldehyd) gewonnen. Aus Alkohol und Benzol farb-

lose Nadelchen vom Schmp. 177°; schwer löslich in Äther, fast unlöslich in kaltem Benzol, löslich in siedendem Wasser.

$C_{10}H_8O_4$ (192.2) Ber. C 62.50 H 4.19 Gef. C 62.49 H 4.28.

2-Oxy-4-methoxy-phenylessigsäure: 22 g Azlacton des 4-Methoxy-2-acetoxy-benzaldehyds werden wie oben beschrieben verseift, mit 500 ccm Wasser verdünnt, filtriert und mit 20 ccm 30-proz. Wasserstoffperoxyd kalt versetzt. Die Temperatur bleibt einige Stunden auf 26—28°. Nach etwa 12-stdg. Stehenlassen wird angesäuert, vom ausgeschiedenen Niederschlag (7 g) abfiltriert und die Lösung erschöpfend ausgeäthert. Nach dem Trocknen und Verdampfen des Äthers hinterbleibt ein dunkelbraunes Öl, aus dem die 2-Oxy-4-methoxy-phenylessigsäure nach dem Anreiben mit Chloroform auskristallisiert; Ausb. 3.2 g = 27% d. Th., bez. auf 2-Oxy-4-methoxy-benzaldehyd. Aus Chloroform farblose Nadeln vom Schmp. 133°; fast unlöslich in kaltem Chloroform, löslich in Wasser und Äther, leicht löslich in Alkohol und Essigester.

$C_9H_{10}O_4$ (182.2) Ber. C 59.33 H 5.53 Gef. C 59.17 H 5.58.

Äthylester: Die Veresterung der Säure kann mit Schwefelsäure + absol. Alkohol vorgenommen werden: Farblose Flüssigkeit vom Sdp.₄ 153°; Ausb. 12.5 g (= 82% d. Th.).

$C_{11}H_{14}O_4$ (210.2) Ber. C 62.84 H 6.71 Gef. C 62.28 H 6.73.

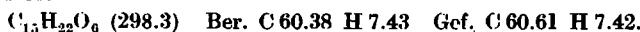
6) [5-Methoxy-2-carboxymethyl-phenoxy]-acetaldehyd-diäthylacetal.

[5-Methoxy-2-carboxymethyläthylester-phenoxy]-acetaldehyd-diäthylacetal: 8 g 2-Oxy-4-methoxy-phenylessigsäure-äthylester werden in 15 ccm absol. Alkohol gelöst und langsam mit einer Auflösung von 0.88 g Natrium in 20 ccm absol. Alkohol versetzt. Nach dem Zufügen von 6 g Chloracetaldehyd-diäthylacetal und einer Messerspitze Naturkupfer C wird die Mischung 12 Stdn. im Einschmelzrohr auf 160° erhitzt. Der Alkohol wird nach dem Abfiltrieren des ausgeschiedenen Natriumchlorids verdampft, der Rückstand in Wasser und Äther aufgenommen und die äther. Lösung mehrmals mit 1-proz. Natronlauge ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen und Verdampfen des Äthers hinterbleibt ein dunkelbraunes Öl, das bei der Destillation im Hochvak. bei 80° den reinen Äthylester des 5-Methoxy-2-carboxymethyl-phenoxy]-acetals als blaßgelbgrüne, geruchlose Flüssigkeit liefert. Ausb. 5.6 g (= 45% d. Th.).

$C_{17}H_{24}O_6$ (326.4) Ber. C 62.56 H 8.03 Gef. C 62.32 H 8.04.

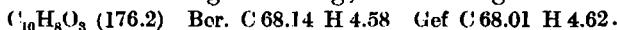
[5-Methoxy-2-carboxymethyl-phenoxy]-acetaldehyd-diäthylacetal: Darstellung aus dem Ester durch 1-stdg. Verseifen mit wäsr.-alkohol. Natronlauge. Nach dem Verdünnen des Ansatzes mit Wasser, Verjagen des Alkohols und Ausäthern der alkal. Lösung wird mit Essigsäure angesäuert und die ölig ausfallende 5-Methoxy-acetalsäure ausgeäthert. Nach dem Trocknen und Abdestillieren des Äthers krystallisiert die Säure sofort. Aus Petroläther (Sdp. 60—80°) unregelmäßige, farblose Krystalle vom Schmp.

74.5⁰. Schwerlöslich in kaltem Petroläther, leicht in Alkohol und Äther; Ausb. 97% d. Theorie.



7) Δ^3 -Chromen-carbonsäure-(4).

a) 2.4 g [*o*-Carboxymethyl-phenoxy]-acetaldehyd-diäthylacetal werden mit einer Lösung von 0.8 ccm konz. Salzsäure in 25 ccm Wasser unter Rückfluß in einer Kohlendioxyd-Atmosphäre zum Sieden erhitzt. Das *o*-Carboxymethyl-phenoxyacetal hat sich nach 10 Min. gelöst. Die erkaltete, farblose Lösung wird mit peroxydfreiem Äther ausgeschüttelt, die äther. Lösung getrocknet und eingedampft. Es hinterbleibt ein farbloses, hochviscoses Öl, das ammoniakalische Silberlösung nicht reduziert, jedoch Fuchsinschweflige Säure rötet. Dieses „Aldehyd-polymerisat“ wird mit 8 ccm Essigsäureanhydrid und 4 ccm Pyridin 24 Stdn. bei Zimmertemp. stehen gelassen. Nach einiger Zeit verfärbt sich die Lösung violettstichig braunrot. Die Lösungs- und Kondensationsmittel werden bei 50⁰ i. Vak. abdestilliert, der Rückstand in Natriumcarbonatlösung aufgenommen, filtriert, ausgeäthert, mit verd. Salzsäure angesäuert und erneut ausgeäthert. Die zuletzt gewonnene äther. Lösung wird mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Braunrotes, hochviscoses Öl, aus dem im Hochvak. bei 100⁰ die Chromencarbonsäure neben einem gelben, zähen Öl als farbloser, krystalliner Stoff destilliert. Aus Wasser farblose Nadeln vom Schmp. 118—119⁰ (korr., Kofler), nach weiterer Reinigung aus Äther + Petroläther Schmp. 128⁰ (korr., Kofler). Leicht löslich in Benzol und Alkohol, gibt mit Fuchsinschwefliger Säure keine Aldehydreaktion und entfärbt sofort wäsr. Permanganatlösung; Ausb. 5 mg.



b) 0.25 g [*o*-Carboxymethyl-phenoxy]-acetaldehyd-diäthylacetal werden in 6 ccm Eisessig mit 0.47 g wasserfreiem Zinkchlorid versetzt. Die Lösung wird 1 ½ Stdn. gekocht, mit 3 ccm Wasser versetzt und i. Vak. bei 60⁰ von den Lösungsmitteln befreit. Der Rückstand wird mit Wasser aufgenommen und mit Äther ausgeschüttelt. Dabei scheidet sich ein braunes Harz ab, das verworfen wird. Nach mehrmaligem Waschen des Äthers mit wenig Wasser wird mit Natriumhydrogencarbonatlösung ausgeschüttelt. Die Hydrogencarbonatlösung wird mit Salzsäure angesäuert, ausgeäthert, der Äther gewaschen, getrocknet und abdestilliert. Aus dem Rückstand destillieren im Hochvak. bei 100⁰ farblose Krystalle, die aus Wasser Nadeln vom Schnip. und Misch-Schnip. 118—119⁰, aus Äther + Petroläther vom Schmp. 127—128⁰ (korr., Kofler) ergeben; Ausb. 18 mg (= 11% d. Theorie).

8) 7-Methoxy- Δ^3 -chromen-carbonsäure-(4).

0.4 g [δ -Methoxy-2-carboxymethyl-phenoxy]-acetaldehyd-acetal werden mit einer Lösung von 0.75 g wasserfreiem Zinkchlorid in Eisessig 2 Stdn. rückfließend gekocht. Das Reaktionsgemisch färbt sich bald weinrot. Nach Zugabe von Wasser wird die Essigsäure i. Vak. größtenteils entfernt. Der Rückstand wird mit Natriumcarbonatlösung versetzt, sodann vom ausgeschiedenen Zinkcarbonat abfiltriert, das gut nachgewaschen wird. Neben dem Zink-

salz bleibt noch organische, soda-unlösliche Substanz auf dem Filter zurück. Das Filtrat wird mit Salzsäure angesäuert, ausgeäthert, der Äther abdestilliert und der Rückstand i. Hochvak. destilliert. Bei 120° gehen farblose Krystalle von 7-Methoxy-chromen-carbonsäure über. Aus Wasser farblose, lange Nadeln vom Schmp. 130° (korr., Kofler; Schmp. nach Robertson¹⁰) 131°; Ausb. 20 mg (= 7.5% d. Theorie).



9) 8-Methoxy- Δ^3 -chromen-carbonsäure-(4).

(Darstellung im Anschluß an die Angaben von Robertson⁵.)

6-Methoxy-2-formyl-phenoxyessigsäure-äthylester wird nach dem Prinzip des von Robertson¹²) angegebenen Verfahrens aus o-Vanillin und Bromessigester mit Kaliumcarbonat, zunächst ohne Acetonzusatz, dargestellt. Erst zur Beendigung der Reaktion wird mit wenig Aceton verdünnt und auf dem Wasserbad zum Sieden erhitzt. Dadurch kann die Ausbeute auf 95.5% erhöht werden. Prismen aus Petroläther, Schmp. 75°.

Das Azlacton des 6-Methoxy-2-formyl-phenoxyessigsäure-äthylesters wird aus vorstehendem Aldehyd durch Erwärmen mit Hippursäure, Natriumacetat und Essigsäureanhydrid unter gutem Rühren auf dem Wasserbad bereitet. Gelbe Prismen aus Alkohol vom Schmp. 126°; Ausb. 64%.

6-Methoxy-2-carboxymethyl-phenoxyessigsäure wird in Abänderung der Vorschrift von Robertson⁵) zweckmäßig so dargestellt, daß man das Azlacton (25 g) mit 10-proz. Natronlauge (75 ccm) 7 Std. (bis zum Aufhören der Ammoniak-Entwicklung) unter Rückfluß kocht, abkühlen läßt und das Hydrolysat unter Röhren und Wasserkühlung mit 30-proz. Wasserstoffperoxyd (1.8 ccm) versetzt. Nach $\frac{1}{2}$ Stde. wird nochmals 1 g Wasserstoffperoxyd ohne weitere Kühlung hinzugefügt, nach 1 Stde. mit Wasser auf 500 ccm verdünnt, mit Salzsäure angesäuert, auf 80° erwärmt und warm filtriert. Aus der abgekühlten Lösung scheidet sich die Säure in stark lichtbrechenden Krystallen ab. Schmp. 155—163°; weitere Anteile können aus der Mutterlauge durch Ausäthern und Auskochen des Ätherlöslichen mit Benzol (zur Entfernung der Benzoësäure) gewonnen werden. Die aus der alkal. Lösung mit Salzsäure ausgeschiedenen Krystalle enthalten keine Benzoësäure dar; sie schmelzen über 220° und sind in fast allen organischen Lösungsmitteln unlöslich. Es empfiehlt sich, die vollständige Reinigung der Säure erst in Form ihres Diäthylesters durch Destillation vorzunehmen. Ausb. an Reinsäure 40% d. Theorie.

6-Methoxy-2-carboxymethyl-phenoxyessigsäure-diäthylester wird aus vorstehendem Rohprodukt mittels konz. Schwefelsäure + absol. Alkohol erhalten. Nach einem Vorlauf von Benzoësäureäthylester geht ein blaßgelbliches Öl vom Sdp₁₅ 209—212° und dem Sdp₁₇ 214° über; Ausb. 81% d. Theorie.

8-Methoxy-3-oxo-chroman-carbonsäure-(4)-äthylester: 15 g Natrium werden in etwa 100 ccm siedendheißem Xykol unter Schütteln fein zerstäubt und mit Benzol auf 750 ccm verdünnt. Die Suspension wird nach Erwärmen auf dem Wasserbade mit 77 g 6-Methoxy-2-carboxymethyl-phenoxyessigsäure-diäthylester versetzt. Die anfänglich einsetzende Reaktion kann durch Zusatz von einigen Tropfen Alkohol in Gang gehalten werden. Nach dem Stehenlassen über Nacht wird das ausgeschiedene Natriumnenolat abgesaugt, mit Benzol und Äther nachgewaschen und im Schütteltrichter unter Stickstoff mit Salzsäure zersetzt. Die angesäuerte Mischung wird mit Äther, die äther. Lösung mit viel verd. Natronlauge ausgeschüttelt, die alkal. Lösung wiederum angesäuert und erschöpfend mit Äther extrahiert. Nach dem Abdampfen des Äthers hinterbleiben Krystalle, die aus Methanol und Alkohol umgelöst werden und anfangs Nadeln, bei höherem Reinheitsgrad Prismen vom Schmp. 85° ergeben. Mit alkohol. Eisenchlorid-Lösung tiefblaue Farbreaktion; Ausb. 37.1 g (= 57% d. Th.).

¹²) A. Robertson, Journ. chem. Soc. London 1935, 995.

3-Oxy-8-methoxy-chroman-carbonsäure-(4)-äthylester: 2.29 g des beschriebenen Ketoesters werden mit einem guten Überschuß an Raney-Nickel in Essigester mit Wasserstoff bis zur Aufnahme von 225 ccm (etwa 1 Mol.) Wasserstoff geschüttelt. Dann wird die Hydrierung abgebrochen, die Lösung filtriert, der Essigester abdestilliert und das erhaltene Öl durch Auskochen mit Petroläther umkristallisiert. Die Hydrierungslösung zeigte bei Abbruch der Hydrierung keine Eisenchlorid-Reaktion mehr. Feine Nadeln aus Petroläther vom Schmp. 85°; Ausb. 88% d. Theorie. Bei größeren Ansätzen sind die Ausbauten erheblich schlechter: 36 g ergaben 27.1 g = 75% d. Th., daneben 8 g ölige Produkte. Der Versuch, mit Platinoxyd in Alkohol nach Robertson zu hydrieren, lieferte nur farblose Öle.

3-Oxy-8-methoxy-chroman-carbonsäure-(4): 5 g Oxychromancarbonsäureester werden in 20 ccm 2 n HCl solange unter Rückfluß gekocht, bis sich fast alles gelöst hat; sodann wird sofort auf etwa $\frac{1}{3}$ konzentriert. Die Salzsäure wird mit ein wenig festem Natriumcarbonat abgestumpft (Kongopapier) und die Lösung heiß mit kochendem Wasser auf das ursprüngliche Volumen aufgefüllt. Nach dem Abkühlen scheidet sich die Oxsäure allmählich in Drusen vom Schmp. 185—194° ab; Ausb. 85% d. Theorie.

8-Methoxy- Δ^3 -chromen-carbonsäure-(4): Die Wasserabspaltung erfolgt zweckmäßig nach der von Robertson¹⁰) gegebenen Vorschrift mit Essigsäureanhydrid in Pyridin. Schmp. 170°; Ausb. 65% d. Theorie. Es ist nicht so vorteilhaft, die Wasserabspaltung mit Pyridin-Phosphoroxychlorid vorzunehmen; desgl. gelingt es nicht, aus der Oxsäure durch Hochvakuumdestillation bei 130° die Chromencarbonsäure zu erhalten.

Äthylester: 1 g 3-Oxy-8-methoxy-chroman-carbonsäure-(4)-äthylester wird in eine Mischung von 15 g Pyridin und 1.5 g Phosphoroxychlorid eingetragen. Die Lösung erwärmt sich schwach; nach 1 Stde. wird noch 10 Min. auf dem siedenden Wasserbad erwärmt und dann auf Eis+ Salzsäure gegossen. Der ungesättigte Ester scheidet sich in glänzenden Blättchen ab, die abfiltriert, mit Wasser gewaschen, getrocknet und zur Reinigung aus Petroläther umgelöst werden. Schmp. 67°; Ausb. 900 mg (= 96.7% d. Th.).

$C_{13}H_{14}O_4$ (234.2) Ber. C 66.65 H 6.02 Gef. C 66.75 H 5.96.