

110. Karl W. Rosenmund, Felix Zymalkowski*) und Paul Engels**): Über die Synthese von γ -Oxyphenyl- und γ -Dioxyphenyl-butylolactonen

[Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Kiel]

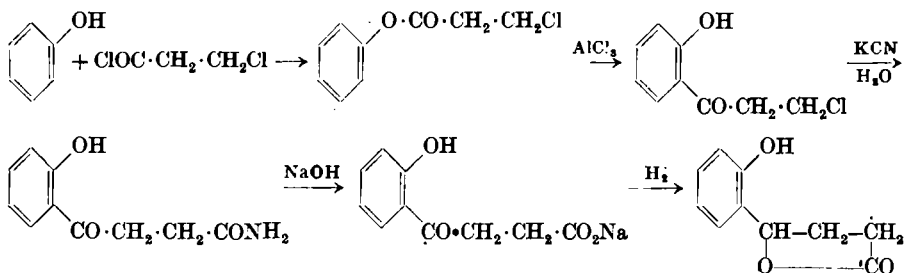
(Eingegangen am 11. Juni 1951)

γ -Oxo- γ -alkoxyphenyl-buttersäuren werden mit Bromwasserstoff zu den entsprechenden Oxo-oxyphenyl-buttersäuren entalkyliert. Weitere Verbindungen dieser Art werden aus halogenierten γ -Oxo- γ -alkoxyphenyl-buttersäuren gewonnen. Durch Hydrierung liefern diese Säuren γ -Oxyphenyl-butylolactone.

Eine im Jahre 1934 von K. W. Rosenmund und D. Schapiro¹⁾ veröffentlichte Arbeit über synthetische Versuche auf dem Gebiet der Antihelminthica hatte gezeigt, daß entsprechend der zugrunde gelegten Arbeitshypothese Verbindungen aus der Klasse der Phenol- und Phenoläther-lactone Wirkungen gegenüber Eingeweidewürmern zeigen. Die Untersuchungen sind nach längerer Unterbrechung fortgesetzt worden, wobei das Hauptziel die Darstellung weiterer Vertreter der genannten Körperklassen und deren pharmakologische Auswertung war.

Das damals angewandte Verfahren zur Gewinnung von Phenol-lactonen verläuft nach folgendem Schema:

Ein Phenol wird mit β -Chlor-propionylchlorid verestert, der erhaltene Ester durch Behandeln mit Aluminiumchlorid in ein β -Chlor-2-oxy-propio-phenon umgewandelt (Friessche Verschiebung), aus diesem mit Kaliumcyanid das entsprechende γ -Oxo- γ -oxyphenyl-buttersäureamid hergestellt und durch Verseifen desselben die freie γ -Oxo- γ -oxyphenyl-buttersäure erhalten, deren katalytische Hydrierung über die γ -Oxy- γ -oxyphenyl-buttersäure das gewünschte Lacton liefert:



Mittels dieser Methode waren aber gewisse Phenol-lactone, insbesondere solche, bei denen die Oxygruppe in Parastellung zum Lactonring steht, nicht zugänglich, was durch den Reaktionsmechanismus der Friesschen Verschiebung bedingt ist.

Wie K. W. Rosenmund und W. Schnurr²⁾ zeigten, besteht grundsätzlich die Möglichkeit, den Acylrest in die Ortho- oder in die Parastellung zu dirigieren. Welche der beiden Stellungen vom Acylrest eingenommen wird, hängt von der Reaktionstemperatur ab. Während die zum Eintritt einer Wanderung des Acylrestes in die Parastellung notwendige Mindesttemperatur unterhalb 20° liegt, erfolgt Wanderung in die Orthostellung oberhalb 50°. Bei Phenolen, deren Kernsubstituenten nach Art und Stellung so beschaffen sind,

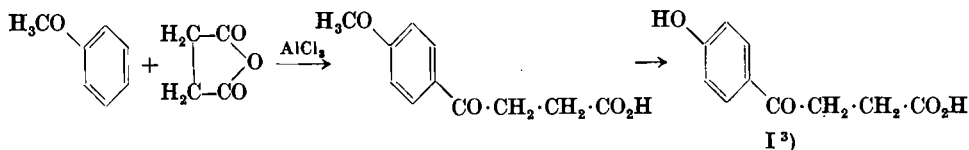
*) F. Zymalkowski, Dissertat. Kiel, 1948. **) P. Engels, Dissertat. Kiel, 1949.

1) Arch. Pharmaz. u. Ber. Dtsch. Pharm. Ges. 1934, 313.

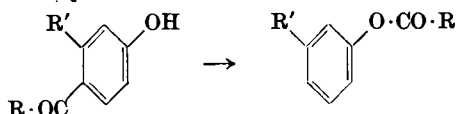
2) A. 480, 56 [1928].

daß sie eine Wanderung sowohl in die Ortho- als auch in die Parastellung zulassen, entsteht also unterhalb 50° vorwiegend die Paraverbindung, oberhalb 50° in Abhängigkeit von der Temperatur ein Gemisch von Ortho- und Paraverbindung, in dem mit steigender Temperatur die Orthoverbindung immer mehr das Übergewicht bekommt, bis sie schließlich das alleinige Reaktionsprodukt wird. Wenn es Rosenmund und Schnurr auch gelungen ist, die zur Esterumlagerung nach Fries erforderlichen Mindesttemperaturen durch Verwendung von Nitrobenzol als Lösungsmittel bedeutend herabzusetzen, blieben diese doch im vorliegenden Fall noch immer so hoch, daß meist nur Lactone mit orthoständigen OH-Gruppen erhalten werden konnten.

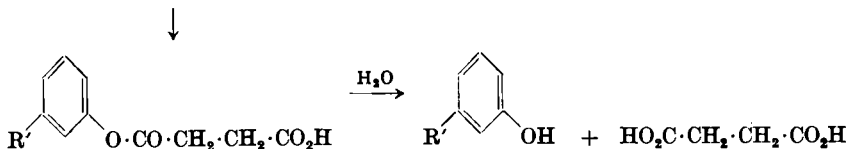
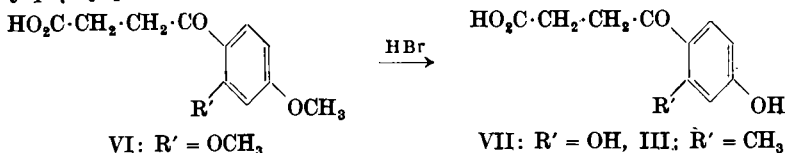
Der naheliegende Versuch zur Verseifung der leicht zugänglichen *p*-Phenoläther-lactone erwies sich als undurchführbar, da sich diese Verbindungen dabei völlig zersetzten. Dagegen gelang aber, von noch zu besprechenden Einschränkungen abgesehen, die Ätherspaltung an den entsprechenden γ -Oxo- γ -alkoxyphenyl-buttersäuren, die durch Kondensation von Phenoläthern mit Bernsteinsäureanhydrid in einer Friedel-Craftsschen Reaktion erhalten wurden:



Eine Komplikation, die durch die Stellung der Substituenten am Phenylrest bedingt ist, verdient dabei besondere Erwähnung. Wie Rosenmund und Schnurr²⁾ bei der Untersuchung von Acylwanderungen an Phenolen festgestellt haben, kann der Acylrest eines Phenolesters nicht nur in den Kern abwandern, sondern es kann auch der umgekehrte Fall eintreten, und zwar dann, wenn dem kernständigen Acylrest in Parastellung eine OH-Gruppe gegenübersteht und sich in Orthostellung zum Acylrest ein dritter Substituent befindet. Es entsteht dann aus dem Oxyketon ein Phenolester:



Da diese Reaktion bereits beim Erhitzen mit verdünnten Säuren vor sich geht, so vollzieht sie sich auch, wenn entsprechend substituierte Oxo-[*p*-alkoxyphenyl]-buttersäuren durch Erhitzen im sauren Medium entalkyliert



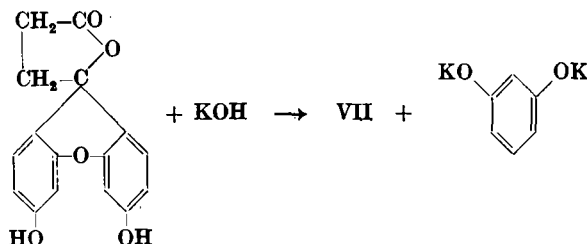
³⁾ Die römischen Zahlen entsprechen der im Versuchsteil für die betreffenden Verbindungen angegebenen Numerierung.

werden sollen, um in Oxo-[*p*-oxy-phenyl]-buttersäuren übergeführt zu werden. Sie erfahren dann größtenteils besagte Umlagerung unter Bildung entsprechenden Monobernsteinsäureester, die dann weiter in Phenol und Bernsteinsäure gespalten werden (vergl. vorstehendes Reaktions-Schema).

Einen nur zum Teil erwünschten Verlauf nahm deshalb auch der Versuch zur Verseifung der γ -Oxo- γ -[2,4-dimethoxy-phenyl]-buttersäure (VI). Bei den üblichen Reaktionsbedingungen entstanden in etwa gleicher Ausbeute 2 Reaktionsprodukte, deren eins die erwartete γ -Oxo- γ -[2,4-dioxy-phenyl]-buttersäure (VII) war, während das zweite als Succinyl-fluorescein identifiziert werden konnte. Der Primärvorgang bei der Bildung dieser Verbindung ist wieder Umlagerung der Oxo-dioxyphenyl-buttersäure in einen Dioxyphenyl-monobernsteinsäureester und Verseifung desselben durch die starke Bromwasserstoffsäure in Bernsteinsäure und Resorcin.

Die sonst als Endprodukte auftretenden Spaltstücke reagieren aber in diesem Falle weiter unter Bildung von Succinyl-fluorescein.

Dadurch wird die Ausbeute an der erwarteten γ -Oxo- γ -dioxyphenyl-buttersäure (VII) um etwa 50% reduziert; man kann sie nicht unwesentlich verbessern, wenn man nach einem Verfahren von S. Biggs und F. G. Pope⁴⁾ das Succinylfluorescein mit Kaliumhydroxyd schmilzt, wobei es die gewünschte Säure neben Resorcin liefert:



Ähnlich liegen die Dinge bei der Entalkylierung der γ -Oxo- γ -[4-methoxy-2-methyl-phenyl]-buttersäure (VI, jedoch $R' = \text{CH}_3$), wo ebenfalls die erwartete γ -Oxo- γ -[4-oxy-2-methyl-phenyl]-buttersäure (III) der Rosenmund-Schnurrschen Gesetzmäßigkeit folgend zum 3-Methyl-phenyl-monobernsteinsäureester umgelagert und dann zu *m*-Kresol und Bernsteinsäure weitergespalten wird (vergl. Reaktions-Schema S. 712, unten).

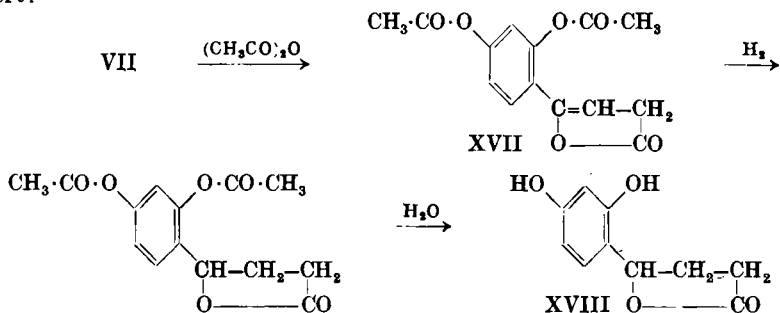
Der Schmelzpunkt der nur in geringer Ausbeute gefaßten Verbindung III deckt sich nicht mit den in der Literatur gefundenen Angaben von J. D. Raval, K. V. Bokil und K. S. Nargund⁵⁾. Da jedoch der Kupplungsversuch der von uns erhaltenen Verbindung III mit Dichlorchinon-imidechlorid kein blau gefärbtes Reaktionsprodukt lieferte, was der Fall sein müßte, wenn die *p*-Stellung zur OH-Gruppe frei wäre und außerdem die Analyse die Summenformel bestätigt, halten wir die von uns angegebene Konstitution für die richtige. Worauf die beobachtete Differenz mit den Ergebnissen von Raval und Mitarbeitern zurückzuführen ist, werden wir zu klären versuchen.

Die oben erwähnte γ -Oxo- γ -[2,4-dioxy-phenyl]-buttersäure (VII) widerstand allen Versuchen zu einer katalytischen Hydrierung, ein Verhalten, das

⁴⁾ Journ. chem. Soc. London, **123**, 2934 [1923].

⁵⁾ Journ. Univ. Bombay, 1938 (C. 1939 II, 386).

bei dieser Verbindungsklasse äußerst selten beobachtet wird. Zu ihrer Überführung in das gewünschte Lacton wurde sie deshalb mit Essigsäureanhydrid in Pyridin in das ω -Oxy- ω -[2.4-diacetoxy-phenyl]-vinyl-essigsäure-lacton (γ -[2.4-Diacetoxy-phenyl]- $\Delta^{\beta,\gamma}$ -crotonsäure-lacton) verwandelt, das sehr leicht zu dem entsprechenden Butyrolacton hydriert werden konnte, und dieses entacetyliert:

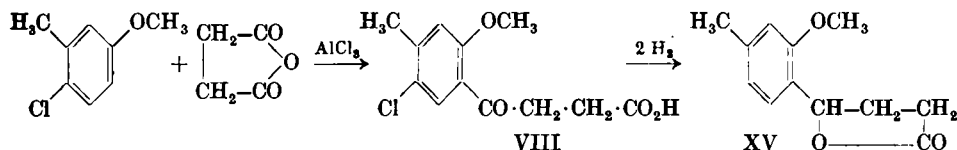


Eine Reindarstellung des γ -[2.4-Dioxy-phenyl]-butyrolactons (XVIII) in kristallisierter Form gelang nicht, da es sehr wasserlöslich ist und große Neigung zur Polymerisation zeigt. Beim Versuch zur Darstellung des γ -[2.5-Dioxy-phenyl]-butyrolactons auf analoge Weise wurden mit diesem die gleichen Erfahrungen gemacht.

Besonderes Interesse schien im Sinne der zugrunde liegenden Arbeitshypothese ferner solchen Phenol- und Phenoläther-lactonen zuzukommen, die im aromatischen Ring durch Halogen substituiert sind. Die Darstellung entsprechender γ -Oxo- γ -halogenphenyl-buttersäuren verlief glatt und mit guten Ausbeuten bei Anwendung der oben geschilderten Methoden. Die Reduktion dieser Säuren erforderte jedoch besondere Maßnahmen, da bei Anwendung der üblichen katalytischen Methoden Halogen glatt abreduziert wird.

Zu guten Ergebnissen führte in diesem Falle die Reduktion nach Meerwein-Ponndorf. Die γ -Oxo- γ -halogenphenyl-buttersäuren wurden mit Äthanol verestert, mit Aluminiumisopropylat reduziert, der reduzierte Ester alkalisch verseift und aus dem dadurch erhaltenen Salz der γ -Oxy- γ -halogenphenyl-buttersäure mit Salzsäure das gewünschte Lacton hergestellt.

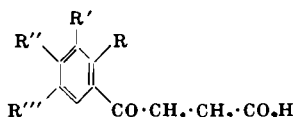
Letztlich erwies sich die leichte Abspaltbarkeit des aromatisch gebundenen Halogens auf katalytischem Wege auch noch als Schlüssel zur Darstellung von Isomeren der genannten Verbindungstypen mit variiertem Stellung der Substituenten im aromatischen Kern. Das Vorhandensein von Halogen kann nämlich zur Folge haben, daß die Seitenkette an einen Platz dirigiert wird, den sie



bei Abwesenheit von Halogen nicht einnehmen würde. Anschließende katalytische Entfernung des Halogens und gleichzeitige Reduktion der Oxosäure führt also zu Phenol- oder Phenoläther-lactonen mit neuartiger Substituentenanordnung im aromatischen Kern (vergl. vorstehendes Reaktions-Schema).

Bei der Verwendung von nicht halogeniertem *m*-Kresol entsteht in gleicher Weise zunächst γ -Oxo- γ -[4-methoxy-2-methyl-phenyl]-buttersäure (VI, jedoch $R' = CH_3$) und bei der weiteren Behandlung mit Wasserstoff γ -[4-Methoxy-2-methyl-phenyl]-butyrolacton.

Im folgenden sind die Formeln der im Versuchsteil beschriebenen Verbindungen, soweit sie nicht im Text bereits angegeben sind, zusammengestellt.



II: $R = R''' = H, R' = CH_3, R'' = OH$

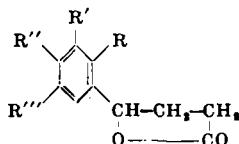
IV: $R = OH, R' = R'' = H, R''' = CH_3$

V: $R = R''' = OH, R' = R'' = H$

IX: $R = OH, R' = CH_3, R'' = H, R''' = Cl$

X: $R = OCH_3, R' = R''' = H, R'' = CH_3$

XI: $R = OH, R' = R''' = H, R'' = CH_3$



XII: $R = R' = R''' = H, R'' = OH$

XIII: $R = R''' = H, R' = CH_3, R'' = OH$

XIV: $R = OH, R' = R'' = H, R''' = CH_3$

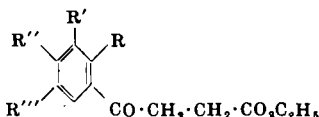
XVI: $R = OH, R' = R''' = H, R'' = CH_3$

XX: $R = R''' = O-CO-CH_3, R' = R'' = H$

XXI: $R = R''' = OH, R' = R'' = H$

XXIII: $R = OCH_3, R' = H, R'' = CH_3, R''' = Cl$

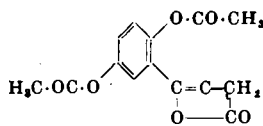
XXVI: $R = OH, R' = H, R'' = CH_3, R''' = Cl$



XXII: $R = OCH_3, R' = H, R'' = CH_3, R''' = Cl$

XXIV: $R = OH, R' = H, R'' = CH_3, R''' = Cl$

XXV: $R = O-CO-CH_3, R' = H, R'' = CH_3, R''' = Cl$



XIX

Über die pharmakologischen Eigenschaften der in dieser Arbeit hergestellten Verbindungen soll in anderem Zusammenhang berichtet werden.

Beschreibung der Versuche

γ -Oxo- γ -[4-oxy-phenyl]-buttersäure (I)⁶⁾: 5 g γ -Oxo- γ -[4-methoxy-phenyl]-buttersäure wurden mit 10 ccm Eisessig und 25 ccm 49-proz. Bromwasserstoffsäure 2 Stdn. unter Rückflußkühlung zum Sieden erhitzt. Der nach dem Erkalten zu einem rotbraunen Kristallbrei erstarrte Kolbeninhalt wurde abgesaugt, mit wenig kaltem Wasser gewaschen und aus Wasser umkristallisiert. Durch Einengen der Mutterlauge wird die Ausbeute nicht unwesentlich verbessert. Ausb. 4 g I (86% d.Th.); weiße Nadeln vom Schmp. 159°.

γ -Oxo- γ -[4-oxy-3-methyl-phenyl]-buttersäure (II)⁶⁾: Darstellung analog I aus γ -Oxo- γ -[4-methoxy-3-methyl-phenyl]-buttersäure. Ausb. 97% d.Th.; weiße Nadeln vom Schmp. 186°.

$C_{11}H_{12}O_4$ (208.1) Ber. C 63.46 H 5.77 Gef. C 63.37 H 5.80

γ -Oxo- γ -[4-oxy-2-methyl-phenyl]-buttersäure (III)⁶⁾: Darstellung analog I aus γ -Oxo- γ -[4-methoxy-2-methyl-phenyl]-buttersäure. Ausb. 22% d.Th.; weiße Nadeln vom Schmp. 155°. Keine Kupplungsreaktion mit Dichlorchinon-imidchlorid (vergl. allgem. Teil).

γ -Oxo- γ -[2-oxy-5-methyl-phenyl]-buttersäure (IV)⁶⁾: Darstellung analog I aus γ -Oxo- γ -[2-methoxy-5-methyl-phenyl]-buttersäure. Ausb. 94% d.Th.; weiße Nadeln vom Schmp. 136°.

⁶⁾ Siehe Fußn. ⁵⁾. Die Verfasser stellten die Verbindungen I bis IV mit folgenden Ausbeuten dar: I: Ausb. 2–3%, Schmp. 156°; II: Ausb. 15–20%, Schmp. 184°; III: Ausb. sehr gering, Schmp. 172°; IV: Ausb. 40–45%.

γ -Oxo- γ -[2.5-dioxy-phenyl]-buttersäure (V): Darstellung analog I aus γ -Oxo- γ -[2.5-dimethoxy-phenyl]-buttersäure. Ausb. 85% d.Th.; aus Wasser gelbe Kristalle vom Schmp. 181–182°.

$C_{10}H_{10}O_5$ (210.2) Ber. C 57.14 H 4.79 Gef. C 57.73 H 4.90

γ -Oxo- γ -[2.4-dimethoxy-phenyl]-buttersäure (VI): 17 g Resorcindimethyläther und 10 g Bernsteinsäureanhydrid wurden in einem Rundkolben mit 85 g Nitrobenzol übergossen, durchgeschüttelt, teilweise unter Eiskühlung mit 15.5 g Aluminiumchlorid versetzt und nach Verschuß des Kolbens mit einem Calciumchlorid-Röhrchen 36 Stdn. bei unterhalb 15° aufbewahrt. Höhere Temperatur verursacht Harzbildung. Anschließend wurde mit Eis + Salzsäure zersetzt, wobei die Säure VI ausfiel. Sie wurde abgesaugt, in Natronlauge gelöst, durch mehrfaches Ausschütteln mit Äther von Nitrobenzol und nicht umgesetztem Resorcindimethyläther befreit und mit Salzsäure wieder gefällt. Ausb. 14 g VI (60% d.Th.); aus Wasser weiße Nadeln vom Schmp. 150°.

γ -Oxo- γ -[2.4-dioxy-phenyl]-buttersäure (VII): 5 g VI wurden mit 40 ccm 49-proz. Bromwasserstoffsäure 50 Min. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Der beim Erkalten ausfallende Niederschlag besteht aus einem Gemisch von VI und Succinylfluorescein. Er wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Dann wurde die Säure VII mit Äther herausgelöst und nach Abdunsten des Lösungsmittels aus Wasser kristallisiert. Ausb. 2 g (47% d.Th.); weiße Nadeln vom Schmp. 203°.

$C_{10}H_{10}O_5$ (210.2) Ber. C 57.14 H 4.79 Gef. C 56.93 H 4.77

γ -Oxo- γ -[5-chlor-2-methoxy-4-methyl-phenyl]-buttersäure (VIII): 18.7 g *p*-Chlor-*m*-kresyl-methyläther, 10 g Bernsteinsäureanhydrid und 90 g Nitrobenzol wurden teilweise unter Eiskühlung mit 17.5 g Aluminiumchlorid versetzt. Das Reaktionsgefäß blieb 2 Tage bei Zimmertemperatur stehen und wurde während dieser Zeit häufiger umgeschüttelt. Beim Zersetzen mit salzsauerm Eiswasser fiel die Säure VIII aus. Sie wurde abgesaugt, mit wenig Alkohol und Äther gewaschen, dann in verd. Natronlauge gelöst und so lange ausgeäthert, bis alles Nitrobenzol entfernt war. Nachdem die Säure VIII durch Ansäuern mit Salzsäure wieder gefällt war, wurde sie abgesaugt, getrocknet und aus Essigester umkristallisiert. Ausb. 13 g (42.5% d.Th.); feine Nadeln vom Schmp. 160–161°.

$C_{12}H_{13}O_4Cl$ (256.7) Ber. Cl 13.83 Gef. Cl 13.68 Mol.-Gew. 257.1

γ -Oxo- γ -[5-chlor-2-oxy-4-methyl-phenyl]-buttersäure (IX): Darstellung analog I aus VIII. Ausb. 89% d.Th.; aus Aceton Blättchen vom Schmp. 180–181°.

$C_{11}H_{11}O_4Cl$ (242.6) Ber. C 54.40 H 4.51 Cl 14.61 Gef. C 54.61 H 4.68 Cl 14.42

γ -Oxo- γ -[2-methoxy-4-methyl-phenyl]-buttersäure (X): 3 g VIII wurden in 35 ccm *n* KOH (3 Moll.) gelöst und mit 1 g Palladium-Bariumsulfat reduziert. Nach Aufnahme von 1 Mol. Wasserstoff wurde der Katalysator abfiltriert, das Reaktionsprodukt durch Ansäuern mit Salzsäure gefällt, abgesaugt und aus Essigsäure umkristallisiert. Ausb. 95% d.Th. (2.6 g); weiße Nadeln vom Schmp. 127–128°.

$C_{12}H_{14}O_4$ (222.2) Gef. Mol.-Gew. 219.6 (titrimetr. best.)

γ -Oxo- γ -[2-oxy-4-methyl-phenyl]-buttersäure (XI): Darstellung analog X aus IX. Ausb. 90% d.Th.; aus Eisessig weiße Kristalle vom Schmp. 153–154°.

$C_{11}H_{12}O_4$ (208.2) Gef. Mol.-Gew. 203.8 (titrimetr. best.)

γ -[4-Oxy-phenyl]-butyrolacton (XII): 3 g I wurden in 15 ccm *n* KOH (1 Mol.) gelöst, auf 90 ccm verdünnt und katalytisch reduziert. Bei Zimmertemperatur und Normaldruck erfolgte die Aufnahme von 1 Äquiv. Wasserstoff in 10–15 Min., wenn Palladium-Bariumsulfat oder Raney-Nickel als Katalysator verwendet wurde. Nach Abfiltrieren des Katalysators wurde die Lösung 3-proz. salzsauer gemacht und kurz aufgeköcht. Beim Erkalten fiel das Lacton XII aus. Es wurde in Äther aufgenommen, die Lösung mehrfach ausgeäthert, die vereinten Ätherlösungen durch erschöpfende Extraktion mit Natriumhydrogencarbonat von sauren Bestandteilen befreit, der Äther mit Natriumsulfat getrocknet und abgedampft. Das zurückbleibende Lacton wurde aus Essigester kristallisiert. Ausb. 2 g (73% d.Th.); weiße Nadeln vom Schmp. 134–135°.

γ -[4-Oxy-3-methyl-phenyl]-butyrolacton (XIII): Darstellung analog XII aus II. Ausb. 70% d.Th.; aus Essigester + Ligroin weiße Nadeln vom Schmp. 131–132°.

$C_{11}H_{12}O_3$ (192.2) Ber. C 68.73 H 6.34 Gef. C 68.88 H 6.59

γ -[2-Oxy-5-methyl-phenyl]-butyrolacton (XIV): Darstellung analog XII aus IV. Ausb. 68% d.Th.; aus Essigester weiße Nadeln vom Schmp. 116–117°.

γ -[2-Methoxy-4-methyl-phenyl]-butyrolacton (XV): 2 g VIII wurden in 15.6 ccm n KOH (2 Moll.) gelöst, mit 50 ccm Wasser verdünnt und mit 2 g Palladium-Bariumsulfat reduziert. Nach Aufnahme von 2 Moll. Wasserstoff wurde der Katalysator abfiltriert, das Filtrat 3-proz. salzsauer gemacht und auf 50° erwärmt, wobei sich das Lacton XV als Öl abschied. Es wurde in Äther aufgenommen, mit Natriumsulfat getrocknet und abgedampft. Das Lacton XV hinterließ als farbloses, stark nach Kokos riechendes Öl.

$C_{12}H_{14}O_3$ (206.1) Ber. C 69.88 H 6.84 Gef. C 69.71 H 6.77

γ -[2-Oxy-4-methyl-phenyl]-butyrolacton (XVI): 1 g IX wurde in 2 Moll. n_{10} KOH (82.6 ccm) gelöst und mit 1 g Palladium-Bariumsulfat reduziert. Nach Aufnahme von 2 Moll. Wasserstoff wurde der Katalysator abfiltriert, das Filtrat 2-proz. salzsauer gemacht und auf 30–40° erwärmt, wobei das Lacton XVI auskristallisierte. Stärkeres Erwärmen verursacht Verharzung. Nach 12 Stdn. wurde ausgeäthert, mit Natriumhydrogencarbonat bis zur Säurefreiheit ausgeschüttelt, der Äther mit Natriumsulfat getrocknet und abgedampft. Der Rückstand wurde aus Essigester + Ligroin umkristallisiert. Ausb. 0.7 g (84% d.Th.); weiße Kristalle vom Schmp. 147–148°.

ω -Oxy- ω -[2.4-diacetoxy-phenyl]-vinylelessigsäure-lacton (XVII) und γ -Oxo- γ -[2-oxy-4-acetoxy-phenyl]-buttersäure: 3 g VII wurden in 18 ccm Pyridin gelöst und unter Eiskühlung und Schütteln tropfenweise mit 9 ccm Essigsäureanhydrid versetzt. Nachdem das Reaktionsgefäß 24 Stdn. in Eiswasser gestanden hatte, wurde das überschüss. Essigsäureanhydrid mit Wasser zersetzt, die Lösung mehrfach ausgeäthert, die vereinigten Ätherauszüge so lange mit verd. Schwefelsäure ausgeschüttelt, bis der Geruch nach Pyridin verschwunden war, dann mit Natriumhydrogencarbonat, bis alle sauren Bestandteile entfernt waren, der Äther mit Natriumsulfat getrocknet und abgedampft. Der Rückstand wurde aus Alkohol umkristallisiert; er gab mit Eisen(III)-chlorid keine Färbung. Ausb. 1 g XVII (25% d.Th.); weiße Kristalle vom Schmp. 146°.

$C_{14}H_{12}O_8$ (276.2) Ber. C 60.85 H 4.38 Gef. C 60.47 H 4.36

Aus dem mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung hergestellten Extrakt wurde durch Ansäuern mit Salzsäure eine Substanz gefällt, die nach dem Umkristallisieren aus Wasser bei 166° schmolz. Eisen(III)-chlorid verursachte eine violette Färbung. Sie wurde als γ -Oxo- γ -[2-oxy-4-acetoxy-phenyl]-buttersäure identifiziert; Ausb. 1 g.

$C_{12}H_{12}O_8$ (252.2) Ber. C 57.12 H 4.80 Gef. C 57.23 H 4.70

γ -[2.4-Dioxy-phenyl]-butyrolacton (XVIII): 0.3 g XVII wurden in warmem Alkohol suspendiert und mit der gleichen Menge Palladium-Bariumsulfat reduziert. Nach sehr schneller Aufnahme der 1 Mol. entsprechenden Wasserstoff-Menge wurde der Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel abgedampft. Zurück blieb eine wasserklare, zähe Substanz mit starkem Kokos-Geruch, bei der es sich um das γ -[2.4-Diacetoxy-phenyl]-butyrolacton handeln mußte. Nach Abspalten der Acetylgruppen durch Kochen mit der berechn. Menge n KOH hinterließ ein wasserlösliches, vereinzelte Kristalle enthaltendes Öl, dessen Isolierung und Reinigung nicht gelang.

ω -Oxy- ω -[2.5-diacetoxy-phenyl]-vinylelessigsäure-lacton (XIX): 1 g V wurde in 5 ccm Essigsäureanhydrid suspendiert und unter Eiskühlung und kräftigem Umschütteln ein Tropfen konz. Schwefelsäure zugegeben. Nachdem die Ausgangssubstanz sich ziemlich bald aufgelöst hatte, schieden sich feine Kristallnadeln ab, die nach 10 Stdn. abgesaugt und aus Methanol umkristallisiert wurden. Ein bei 220° schmelzendes Nebenprodukt war in Methanol unlöslich. Das Lacton kristallisiert in weißen Nadeln vom Schmp. 122°.

$C_{14}H_{12}O_8$ (276.2) Ber. C 60.85 H 4.38 Gef. C 61.03 H 4.15

γ -[2.5-Diacetoxy-phenyl]-butyrolacton (XX): 1 g XIX wurde in 20 ccm Eisessig gelöst und mit 0.5 g Palladium-Bariumsulfat reduziert. Nach der 1 Mol. entsprechenden Aufnahme von Wasserstoff wurde der Katalysator abfiltriert und der Eisessig i. Vak. abgedampft. Der Rückstand wurde in Äther aufgenommen, mit Natriumhydrogencarbonat ausgeschüttelt, der Äther mit Natriumsulfat getrocknet und abgedampft. Nach Umkristallisieren aus Essigester + Ligroin schmolz das Lacton XX bei 103°.

$C_{14}H_{14}O_6$ (278.3) Ber. C 60.42 H 4.97 Gef. C 60.60 H 4.78

γ -[2.5-Dioxy-phenyl]-butyrolacton (XXI): Durch Abspalten der Acetylgruppen aus XX mittels der ber. Menge n KOH wurde analog XVIII ein in Wasser leicht lösliches Öl erhalten, das vereinzelte Kristalle enthielt; die Reinigung gelang nicht.

γ -Oxo- γ -[5-chlor-2-methoxy-4-methyl-phenyl]-buttersäureäthylester (XXII): 2 g VIII wurden in 40 ccm absol. Alkohol unter Erwärmen gelöst und trockener Chlorwasserstoff eingeleitet. Nach $2\frac{1}{2}$ Stdn. wurde der Alkohol i. Vak. abgedampft, das zurückgebliebene Öl in Äther aufgenommen, mit Natriumhydrogencarbonat säurefrei geschüttelt und der Äther abgedampft. Der feste Rückstand wurde aus Ligroin umkristallisiert. Ausb. 91.2% d. Th.; weiße Kristalle vom Schmp. 52–54°.

$C_{14}H_{17}O_4Cl$ (284.7) Ber. Cl 12.45 Gef. Cl 12.51

γ -[5-Chlor-2-methoxy-4-methyl-phenyl]-butyrolacton (XXIII): 4 g XXII wurden in 150 ccm Isopropylalkohol gelöst und mit 10 ccm n Aluminiumisopropylat-Lösung versetzt. Dann wurde unter kontinuierlichem Abdestillieren des bei der Reduktion entstehenden Acetons so lange gekocht, bis die Reaktion beendet war. Nachdem der Isopropylalkohol abdestilliert worden war, wurde mit $2n$ H_2SO_4 zersetzt, wobei sich ein Öl ausschied, das in Äther aufgenommen wurde. Der Äther wurde abgedampft und der Rückstand mit alkohol. Kalilauge verseift. Nach Zugabe von Wasser wurde der Alkohol i. Vak. abdestilliert, die wäßr.-alkal. Lösung zur Reinigung ausgeäthert, filtriert, mit Wasser auf 300 ccm verdünnt, β -proz. salzsauer gemacht und aufgekocht. Die erkaltete Lösung wurde ausgeäthert, der Äther mit Natriumhydrogencarbonat säurefrei geschüttelt und abgedampft. Ausb. 2.2 g (65% d. Th.); zähflüssiges Öl.

$C_{12}H_{13}O_3Cl$ (240.7) Ber. Cl 14.37 Gef. Cl 14.78

γ -Oxo- γ -[5-chlor-2-oxy-4-methyl-phenyl]-buttersäureäthylester (XXIV): Darstellung analog XXII aus IX. Ausb. 80% d. Th.; aus Ligroin Schmp. 63–64°, mit Eisen(III)-chlorid Rotfärbung.

γ -Oxo- γ -[5-chlor-2-acetoxy-4-methyl-phenyl]-buttersäureäthylester (XXV): 7 g XXIV wurden in der gerade ausreichenden Menge Pyridin gelöst, tropfenweise unter Eiskühlung mit 14 ccm Essigsäureanhydrid versetzt und 24 Stdn. stehen gelassen. Anschließend wurde noch 2 Stdn. auf 60–70° erwärmt. Beim Zersetzen mit Eiswasser fiel ein Öl aus, das in Äther aufgenommen wurde. Dieser wurde zur Entfernung des Pyridins zunächst mehrfach mit n H_2SO_4 , dann zur Entfernung nicht umgesetzten Ausgangsproduktes mit eiskalter $n/2$ NaOH durchgeschüttelt. Nach dem Trocknen des Äthers mit Natriumsulfat und Abdampfen hinterblieb ein Öl, das bald erstarrte und nach der Kristallisation aus Ligroin bei 53° schmolz.

$C_{18}H_{17}O_6Cl$ (312.7) Ber. Cl 11.34 Gef. Cl 11.26

γ -[5-Chlor-2-oxy-4-methyl-phenyl]-butyrolacton (XXVI): 5 g XXV wurden in 120 ccm Isopropanol gelöst und mit 12 ccm n Aluminiumisopropylat-Lösung reduziert, wie bei XXIII beschrieben. Nach Abdampfen des Isopropanols hinterblieb ein kristallines Reaktionsprodukt. Dieses wurde mit verd. Schwefelsäure erwärmt und kräftig durchgeschüttelt. Dann wurden die Kristalle abgesaugt und mit Kalilauge unter Zugabe von Alkohol verseift. Die alkalische Lösung wurde anschließend ausgeäthert, filtriert, auf 300 ccm verdünnt und 3-proz. salzsauer gemacht. Danach wurde auf 70° erwärmt und kräftig durchgeschüttelt. Die Reinigung des dabei abgeschiedenen Lactons XXVI erfolgt in der bei XXIII beschriebenen Weise. Ausb. 2.6 g (72% d. Th.); aus Essigester + Ligroin weiße Kristalle vom Schmp. 152–153°.

$C_{11}H_{11}O_3Cl$ (226.7) Ber. Cl 15.64 Gef. Cl 15.51