

p-Nitro-phenylhydrazon: Aus *n*-Hexan (schwer löslich) und wäbr. Methanol feine goldgelb schillernde Blättchen, Schmp. 106.5—107.5°.

$C_{15}H_{21}N_3O$ (275.3) Ber. C 65.43 H 7.69 N 15.26 Gef. C 65.58 H 7.81 N 15.08

2,4-Dinitro-phenylhydrazon: Aus Methanol ziegelrote glänzende Nadeln, Schmp. 124 bis 125° (Lit.¹⁸⁾: 127°).

$C_{15}H_{20}N_4O_4$ (320.3) Ber. C 56.24 H 6.29 N 17.50 Gef. C 56.44 H 6.20 N 17.28

JOSEF NICKL

Die Friedel-Crafts-Reaktion von Resorcin-carbonsäure-(4)-methylester mit β,β -Dimethyl-acrylsäurechlorid

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Hochschule München
(Eingegangen am 12. Januar 1959)

Herrn Professor Dr. Dr. h. c. St. Goldschmidt zum 70. Geburtstag gewidmet

Die Umsetzung von Resorcin-carbonsäure-(4)-methylester mit β,β -Dimethyl-acrylsäurechlorid nach der Methode von FRIEDEL und CRAFTS liefert hauptsächlich zwei Reaktionsprodukte, den 7-Hydroxy- und den 5-Hydroxy-2,2-dimethyl-chromanon-(4)-carbonsäure-(6)-methylester (VIa und IIa). Die Konstitution der beiden Verbindungen wird bewiesen. Die daraus erhaltenen Carbonsäuren liefern nach Reduktion mit Natriumborhydrid und Wasserabspaltung in vorzüglicher Ausbeute die 7-Hydroxy- und die 5-Hydroxy-2,2-dimethyl-[1,2-chromen]-carbonsäuren-(6) (IX und I).

Vor kurzem wurde die Synthese von β -Tubasäure (I) beschrieben¹⁾. Die geringe Ausbeute, mit der diese Verbindung aus Resorcin-carbonsäure-(4)-methylester und 2-Methyl-butan-(3)-ol-(2) erhalten worden war, gab Veranlassung, nach einer besseren Synthesemöglichkeit zu suchen. Hierzu schien es am vorteilhaftesten, von der 5-Hydroxy-2,2-dimethyl-chromanon-(4)-carbonsäure-(6) (IIb) auszugehen. Diese sollte durch Reduktion zum entsprechenden Chromanol und durch Wasserabspaltung in β -Tubasäure übergeführt werden²⁾. Somit ergab sich als erste Aufgabe die Synthese der bisher nicht bekannten Verbindung IIb.

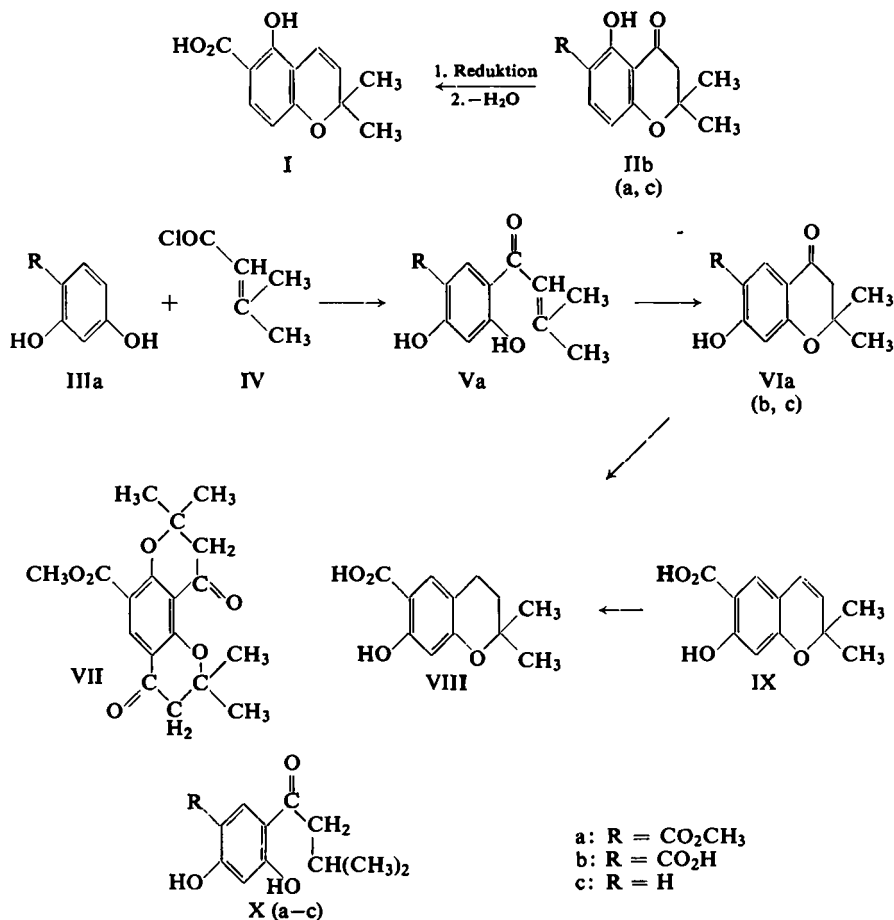
2,2-Dimethyl-chromanone-(4) erhält man durch Friedel-Crafts-Acylierung von Phenolen mit β,β -Dimethyl-acrylsäurechlorid (IV)³⁾. Aus *Resorcin* (IIIc) entsteht auf diese Weise das ungesättigte Keton Vc, welches unter den anzuwendenden Reaktionsbedingungen nicht faßbar ist und zum 7-Hydroxy-2,2-dimethyl-chromanon-(4) (VIc)⁴⁾ cyclisiert wird. Um im Resorcin den Acylrest in *o,o*-Stellung zu den beiden Hydroxylgruppen einführen zu kön-

¹⁾ J. NICKL, Chem. Ber. **91**, 1372 [1958].

²⁾ Diese Methode war schon, z. B. zur Synthese des Lapachenols, angewandt worden, R. LIVINGSTONE und R. B. WATSON, J. chem. Soc. [London] **1956**, 3701.

³⁾ K. v. AUWERS, Liebigs Ann. Chem. **421**, 12, 91 [1920].

⁴⁾ W. BRIDGE, A. CROCKER, T. CUBIN und A. ROBERTSON, J. chem. Soc. [London] **1937**, 1532; H. OFFE und W. BARKOW, Chem. Ber. **80**, 458 [1947].



nen, ist die Anwesenheit einer negativierenden Gruppe, z. B. der Carboxylgruppe, notwendig. So entsteht aus Resorcin-carbonsäure-(4)-methylester (IIIa) mit Acetanhydrid unter den Bedingungen einer Friedel-Crafts-Reaktion neben dem 5-Acetyl- auch der 3-Acetyl-2,4-dihydroxy-benzoesäure-methylester⁵⁾. Ebenso läßt sich hier mittels einer Gattermann-Synthese die Formylgruppe ausschließlich in 3-Stellung einführen⁶⁾. Auf Grund dieser Tatsachen war zu erwarten, daß bei der Friedel-Crafts-Acylierung von IIIa mit IV neben dem 7-Hydroxy-2,2-dimethyl-chromanon-(4)-carbonsäure-(6)-methylester (VIa) auch die zur Synthese von I gewünschte 5-Hydroxyverbindung IIa gebildet wird.

Im Verlauf der eigenen Arbeiten kam mir eine Veröffentlichung von R. HULS⁷⁾ zur Kenntnis, in welcher über dieselbe Reaktion berichtet wird. Danach entsteht bei der Friedel-Crafts-Acylierung von Resorcin-carbonsäure-(4)-methylester (IIIa) mit IV in Nitrobenzol nicht die 5-Hydroxyverbindung IIa, sondern lediglich der 7-Hydroxy-2,2-dimethyl-chromanon-(4)-carbonsäure-(6)-methylester (VIa), für welchen der Autor den Schmp. 104° gefunden hat.

⁵⁾ P. L. TRIVEDI und S. SETHNA, J. Indian chem. Soc., ind. News Edit. **28**, 245 [1951].

⁶⁾ R. C. SHAH und M. C. LAIWALLA, J. chem. Soc. [London] **1938**, 1828.

⁷⁾ Bull. Soc. roy. Sci. Liège **23**, 31 [1954].

Daneben konnte noch in geringer Menge die diacylierte Verbindung VII isoliert werden. Die Konstitution VIa ergab sich für das fragliche Kondensationsprodukt aus der Reduktion nach CLEMMENSEN mit anschließender Verseifung zur 7-Hydroxy-2.2-dimethyl-chroman-carbonsäure-(6) (VIII, Schmp. 193°), welche auch auf anderem Wege dargestellt wurde.

Da die eigenen Untersuchungen gegenüber den von R. HULS angestellten einen erweiterten Umfang aufweisen, und da zudem die eigenen Ergebnisse in bezug auf das von Huls beschriebene Reaktionsprodukt vom Schmp. 104° abweichen, sei über diese im folgenden berichtet. IIIa wurde mit IV in Schwefelkohlenstoff/Nitrobenzol in Gegenwart von Aluminiumchlorid in der üblichen Weise umgesetzt. Bei der Aufarbeitung wurde das Reaktionsgemisch in einen „in Natronlauge löslichen“ und in einen „Neutralanteil“ aufgetrennt. Daraus erhielt man anstatt der von Huls beschriebenen Verbindung vom Schmp. 104° zwei Substanzen der Bruttoformel $C_{13}H_{14}O_5$ mit den Schmelzpunkten 133° (aus der Natronlaugefraktion) und 141° (aus dem Neutralanteil) in Ausbeuten von ca. 30% bzw. ca. 10% d. Th. Diese Reaktionsprodukte stellen, wie im folgenden begründet wird, den 7-Hydroxy- (VIa) und den 5-Hydroxy-2.2-dimethyl-chromanon-(4)-carbonsäure-(6)-methylester (IIa) dar. Weiterhin war aus einigen Ansätzen das ungesättigte Keton Va isolierbar. Die von Huls beschriebene diacylierte Verbindung VII fand sich aus einem Ansatz in geringer Menge vor. Die Struktur der Reaktionsprodukte ergab sich aus folgenden Versuchen.

Die in verd. Natronlauge lösliche Verbindung vom Schmp. 133° ließ sich zur Carbonsäure VIb verseifen. Diese lieferte nach CO_2 -Abspaltung das bekannte 7-Hydroxy-2.2-dimethyl-chromanon-(4) (VIc) (Schmp. und Misch-Schmp.). Daraus ergibt sich für das fragliche Reaktionsprodukt die Formel VIa. Durch Clemmensen-Reduktion und Verseifung wurde aus VIa die von Huls beschriebene Chromancarbonsäure VIII erhalten.

Die Überführung der Chromanoncarbonsäure VIb in die entsprechende Chromen-carbonsäure IX gelang durch Reduktion mit Natriumborhydrid in wäßrig-alkalischer Lösung. Das hierbei primär entstandene Chromanol war in reinem Zustand nicht faßbar und wurde daher gleich durch Kochen in Toluol dehydratisiert zur 7-Hydroxy-2.2-dimethyl-[1.2-chromen]-carbonsäure-(6) (IX) (Ausb. 80% d. Th.). Aus IX entstand durch katalyt. Hydrierung wiederum die 7-Hydroxy-2.2-dimethyl-chroman-carbonsäure-(6) (VIII).

Der Versuch, durch Decarboxylierung von IX zum 7-Hydroxy-2.2-dimethyl-[1.2-chromen] zu gelangen, lieferte lediglich polymere Harze. Ebenso gelang es nicht, aus dem 7-Hydroxy-2.2-dimethyl-chromanon-(4) (VIc) durch Reduktion und Wasserabspaltung dieses Chromen darzustellen. Die Substanz ist offenbar unbeständig und polymerisiert.

Die aus dem „Neutralanteil“ erhaltene Verbindung⁸⁾ vom Schmp. 141° ist der gewünschte 5-Hydroxy-2.2-dimethyl-chromanon-(4)-carbonsäure-(6)-methylester (IIa), da die aus ihr durch schonende Hydrolyse erhaltene Carbonsäure IIb nach Reduktion mit Natriumborhydrid und Wasserabspaltung die β -Tubasäure (I) lieferte (Ausb. 80% d. Th.). Diese war mit der auf anderem Wege erhaltenen Säure identisch¹⁾.

⁸⁾ 6-Ring-Ketone mit einer zum Carbonyl in *peri*-Stellung befindlichen phenolischen OH-Gruppe weisen nach Untersuchungen von V. C. FARMER, N. F. HAYES und R. H. THOMSON (J. chem. Soc. [London] 1956, 3600) einen besonders ausgeprägten Chelierungseffekt auf. Daraus erklärt sich, warum die Verbindung IIa aus ihrer äther. Lösung mit verd. Natronlauge nicht extrahierbar ist und im Neutralteil verbleibt.

Weiterhin entstand aus der 5-Hydroxysäure IIb durch Decarboxylierung das bisher nicht bekannte 5-Hydroxy-2,2-dimethyl-chromanon-(4) (IIc), das sich im Gegensatz zu seinem in 7-Stellung hydroxylierten Isomeren leicht in Petroläther löst und, analog dem 2,6-Dihydroxy-acetophenon⁹⁾, eine intensive violette Eisenchloridreaktion gibt.

Das schon erwähnte dritte isomere Reaktionsprodukt, das bei einigen Ansätzen aus der bei der Zersetzung resultierenden wäßrig-salzsäuren Phase isoliert worden war (Ausb. 1–10%), stellt das ungesättigte Keton Va dar. Dies geht daraus hervor, daß es nach alkalischer Verseifung und Ansäuern zu VIb cyclisiert werden kann. Um die Konstitution Va des Reaktionsproduktes noch anderweitig zu beweisen, wurde es katalytisch hydriert zur Dihydroverbindung Xa. Daraus wurde nach Verseifung und CO₂-Abspaltung das Res-isovalerophenon (Xc)¹⁰⁾ (Schmp. und Misch-Schmp. des Oxims) erhalten.

Da somit die Konstitution der einzelnen Reaktionsprodukte feststeht, erhebt sich die Frage nach der von HULS beschriebenen Verbindung mit Schmp. 104°. Eine mir von Herrn Prof. HULS dankenswerterweise zur Verfügung gestellte Probe der fraglichen Substanz ließ sich durch Extraktion mit verd. Natronlauge in die beiden Ester VIa und IIa auftrennen, stellt also ein Gemisch dieser beiden Isomeren dar. Es ist anzunehmen, daß es sich dabei um ein Eutektikum handelt; denn Schmelzpunkte verschieden zusammengesetzter Mischungen beider Komponenten lassen auf einen eutektischen Punkt bei 106–107° (63% VIa, 37% IIa) schließen.

Schließlich werden noch einige Versuche beschrieben, die in der Absicht unternommen worden sind, das in 5-Stellung hydroxylierte 2,2-Dimethyl-chromanon-(4) IIa oder c anderweitig und mit besserer Ausbeute zu erhalten.

So wurde die Kondensation von Resorcin-carbonsäure-(4)-methylester (IIIa) mit IV in Äther mit Bortrifluorid als Katalysator durchgeführt. Bei 0° entstand hier lediglich der 2-Hydroxy-4-[β,β -dimethyl-acryloyloxy]-benzoesäure-methylester (XI), der identisch war mit dem Ester, welcher durch Umsetzung der beiden Komponenten in Pyridin erhalten worden war. Alkalische Hydrolyse ergab daraus β -Resorcylsäure und β,β -Dimethyl-acrylsäure. Da die Substanz, ähnlich wie die 2-Hydroxy-4-acetoxy-benzoesäure¹¹⁾ eine intensive violette Eisenchloridreaktion zeigt, ist dafür die Struktur XII auszuschließen. Als dann die borfluoridkatalysierte Kondensation bei erhöhter Temperatur durchgeführt wurde, ließ sich nur der 7-Hydroxy-chromanon-ester VIa isolieren.

Weiterhin wurde noch 4-Methyl-7-hydroxy-cumarin mit IV in einer FRIEDEL-CRAFTS-Reaktion zur Umsetzung gebracht. Das daraus erwartete Cumarino-dihydro- γ -pyron XIII sollte dann durch Alkalisplaltung in IIc übergeführt werden¹²⁾. Es entstand hier jedoch lediglich in geringer Menge das 7-[β,β -Dimethyl-acryloyloxy]-4-methyl-cumarin (XIV), welches identisch war mit dem aus den Komponenten in Pyridin dargestellten Ester. Beim Versuch, von XIV aus über eine FRIES-Umlagerung

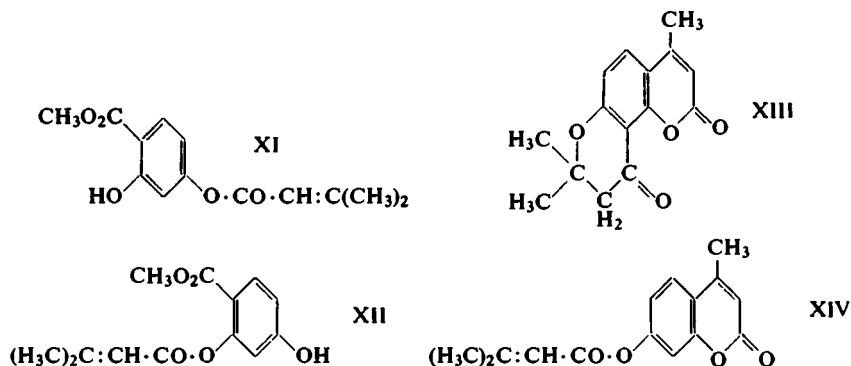
9) A. RUSSEL und F. R. FRYE, Org. Syntheses 21, 22 [1941].

10) A. R. L. DOHME, E. H. COX und E. MILLER, J. Amer. chem. Soc. 48, 1688 [1926].

11) R. LESSER und G. GAD, Ber. dtsh. chem. Ges. 59, 233 [1926]. Die isomere 4-Hydroxy-2-acetoxy-benzoesäure zeigt eine braune Eisenchloridreaktion (M. BERGMANN und P. DANGSCHAT, ebenda 52, 371 [1919]).

12) Vgl. I. c. 9).

zu XIII zu gelangen, trat vollständig Entacylierung ein, so daß nur 7-Hydroxy-4-methyl-cumarin isoliert werden konnte.



Herrn Prof. Dr. St. GOLDSCHMIDT danke ich für die Förderung dieser Arbeit durch Überlassung von Institutsmitteln.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

β,β -Dimethyl-acrylsäurechlorid (IV) wurde aus β,β -Dimethyl-acrylsäure¹³⁾ mit Thionylchlorid¹⁴⁾ in der üblichen Weise dargestellt. Farbl. Flüssigkeit vom Sdp.₁₀ 38°. Ausb. 80 % d. Th.

Friedel-Crafts-Reaktion von Resorcin-carbonsäure-(4)-methylester (IIIa) mit IV

Bei einem typischen Ansatz wurde in einem Dreihalskolben mit Rührer, Tropftrichter und Rückflußkühler (Calciumchlorid-Rohr) ein Gemisch von 19.8 g IIIa (0.117 Mol), 34.5 g (2.2mal 0.117 Mol) wasserfreiem Aluminiumchlorid (pulv.) und 40 ccm Schwefelkohlenstoff vorgelegt und unter Rühren langsam mit 70 ccm Nitrobenzol versetzt. Dabei entstand unter Erwärmung und Chlorwasserstoffentwicklung eine klare dunkelbraune Lösung, in welche 16.7 g (1.2mal 0.117 Mol) IV und 10 ccm Nitrobenzol eingerührt wurden. Der Ansatz wurde anschließend 3 Stdn. gekocht und gerührt. Am andern Morgen wurde er durch Eingießen in Eis und 20 ccm konz. Salzsäure zersetzt, die Nitrobenzolschicht abgetrennt und die wäßr. Phase (A) 2mal mit 40 ccm Tetrachlorkohlenstoff sowie noch mit Äther extrahiert. Die organischen Auszüge wurden mit der Nitrobenzollösung vereinigt (B).

Aus der salzsauren wäßr. Lösung (A) schieden sich über Nacht 1.0 g (3.4 %) roher 2.4-Dihydroxy-5-[β,β -dimethyl-acryloyl]-benzoesäure-methylester (Va) in bräunlichen Kristallen vom Schmp. 90–100° aus, der durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Methanol gereinigt wurde und dann farblose Prismen vom Schmp. 114° bildete. Leicht löslich in Benzol, mäßig löslich in Methanol und Petroläther; in Äthanol tiefrote Eisenchloridreaktion¹⁵⁾.

$C_{13}H_{14}O_5$ (250.2) Ber. C 62.39 H 5.64 Gef. C 62.30 H 5.70¹⁶⁾

Von den vereinigten organischen Phasen (B) wurden die Lösungsmittel mit Wasserdampf abgetrieben. Der ölige Rückstand wurde nach dem Erkalten in Äther aufgenommen und durch Ausschütteln mit insges. 200 ccm *n* NaOH in eine „Natronlaugefraktion“ und in einen „Neutralanteil“ aufgetrennt.

¹³⁾ L. J. SMITH, W. W. PRICHARD und L. J. SPILLANE, Org. Syntheses 23, 27 [1943].

¹⁴⁾ W. BRIDGE, R. G. HEYES und A. ROBERTSON, J. chem. Soc. [London] 1937, 279.

¹⁵⁾ Sämtliche Eisenchloridreaktionen wurden in Äthanol ausgeführt.

¹⁶⁾ Die Mikroanalysen wurden von Herrn A. RICHTER, München-Obermenzing, ausgeführt.

Die „Natronlaugefraktion“ lieferte nach Waschen mit Äther und Ansäuern ein schnell erstarrendes Öl, das noch feucht in 45 ccm Methanol gelöst wurde. Über Nacht kristallisierten im Eisschrank 9.8 g (33.4 %) roher 7-Hydroxy-2.2-dimethyl-chromanon-(4)-carbonsäure-(6)-methylester (VIa) vom Schmp. 128–130°, der nach Umkristallisieren aus 65 ccm Methanol auf 132–133° stieg (Ausb. 8.51 g). Die analysenreine Substanz bildet derbe Prismen vom Schmp. 133° (aus Methanol), welche mäßig löslich in Benzol und Methanol, schwer löslich in Petroläther und Wasser sind und eine intensiv rote Eisenchloridreaktion geben.

$C_{13}H_{14}O_5$ (250.2) Ber. C 62.39 H 5.64 Gef. C 62.49 H 5.76

UV-Spektrum (Methanol)¹⁷⁾: λ_{\max_1} 244 m μ , $\epsilon = 47700$; λ_{\min_1} 294 m μ , $\epsilon = 2280$; λ_{\max_2} 318 m μ , $\epsilon = 4480$.

2.4-Dinitro-phenylhydrazon von VIa: Rote glänzende Prismen vom Schmp. 263° (Zers.) (aus Essigester, Toluol/Äthanol).

$C_{19}H_{18}N_4O_8$ (430.4) Ber. C 53.02 H 4.22 N 13.03 Gef. C 53.57 H 4.58 N 12.44¹⁸⁾

Acetoxyverbindung: Aus VIa und Acetanhydrid in Pyridin auf übliche Weise: Plättchen vom Schmp. 121° (aus verd. Methanol) mit negativer Eisenchloridreaktion.

$C_{15}H_{16}O_6$ (292.3) Ber. C 61.64 H 5.52 Gef. C 61.97 H 5.52

Die nach dem Ausschütteln mit Natronlauge verbleibende äther. Lösung des „Neutralanteiles“ wurde mit verd. Salzsäure und Wasser gewaschen und nach dem Trocknen (Na_2SO_4) eingedampft. Der krist. Rückstand wurde in 15 ccm heißem Benzol gelöst und mit 50 ccm Petroläther versetzt. Man erhielt 4.6 g (15.6 %) rohen 5-Hydroxy-2.2-dimethyl-chromanon-(4)-carbonsäure-(6)-methylester (IIa) vom Schmp. 136–139°, der nach Umkristallisieren aus Methanol plättchenförmige Prismen vom Schmp. 141° mit intensiv roter Eisenchloridreaktion lieferte. Die Substanz ist mäßig löslich in Methanol und Ligroin, unlöslich in Wasser.

$C_{13}H_{14}O_5$ (250.2) Ber. C 62.39 H 5.64 Gef. C 62.32 H 5.61

UV-Spektrum (Methanol): λ_{\max_1} 232 m μ , $\epsilon = 21500$; λ_{\min_1} 242 m μ , $\epsilon = 12800$; λ_{\max_2} 253 m μ , $\epsilon = 17800$; λ_{\min_2} 300 m μ , $\epsilon = 1700$; λ_{\max_3} 337 m μ , $\epsilon = 4340$.

2.4-Dinitro-phenylhydrazon von IIa: Orangefarbene, verfilzte Nadeln vom Schmp. 243° (Zers.) (aus Essigester).

$C_{19}H_{18}N_4O_8$ (430.4) Ber. C 53.02 H 4.22 N 13.03 Gef. C 53.34 H 4.25 N 12.63¹⁸⁾

Bei einem anderen Ansatz (16.8 g IIIa, 12.8 g IV und 33.4 g $AlCl_3$) wurde aus dem Neutralanteil kein IIa erhalten. Statt dessen wurden daraus mit Äther und dann mit Methanol 480 mg Nadeln vom Schmp. 174° isoliert. Die Substanz ist nach Schmp. und Eigenschaften die von HULS beschriebene diacylierte Verbindung VII.

$C_{18}H_{20}O_6$ (332.3) Ber. C 65.05 H 6.07 Gef. C 64.29 H 6.09

7-Hydroxy-2.2-dimethyl-chromanon-(4)-carbonsäure-(6) (VIb): 15.0 g des Esters VIa wurden durch 2stdg. Kochen in 100 ccm 2*N* NaOH verseift. Durch Ansäuern wurde VIb ausgefällt und aus Methanol umkristallisiert. Ausb. 12.29 g Prismen vom Schmp. 235°, welche mäßig löslich in Methanol und schwer löslich in Chloroform und Benzol sind. Tiefrote Eisenchloridreaktion.

$C_{12}H_{12}O_5$ (236.2) Ber. C 61.01 H 5.12 Gef. C 61.11 H 5.25

Decarboxylierung von VIb zu VIc: 1.8 g VIb in 50 ccm trockenem Chinolin wurden nach Zugabe von 5 g Naturkupfer C 45 Min. zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wurde das

¹⁷⁾ Die UV-Spektren wurden mit einem Beckman-DK2-Gerät gemessen.

¹⁸⁾ Das Dinitrophenylhydrazon ist außerordentlich schwer verbrennbar und gibt daher keine genau stimmenden Analysenwerte.

Gemisch mit Äther verdünnt, filtriert und aus dem Filtrat das Chinolin mit 2*n* HCl entfernt. Die verbleibende äther. Lösung wurde von schwarzen Schmierabfiltriert und dann mit gesätt. Natriumhydrogencarbonatlösung ausgeschüttelt. Dabei wurden 80 mg nicht umgesetztes Ausgangsmaterial wiedergewonnen. Anschließend wurde die Ätherlösung mit 2*n* NaOH extrahiert. Durch Ansäuern schieden sich aus dem Extrakt 460 mg Kristalle aus, welche nach Umkristallisieren aus verd. Methanol bei 172° schmolzen. Misch-Schmp. mit authent. 7-Hydroxy-2,2-dimethyl-chromanon-(4) (VIc)⁴⁾ unverändert.

7-Hydroxy-2,2-dimethyl-chroman-carbonsäure-(6) (VIII): 2.0 g VIa, in 20 ccm Eisessig gelöst, wurden mit 50 g amalgamiertem Zinkstaub und mit 75 ccm halbkonz. Salzsäure versetzt und 24 Stdn. stehengelassen. Am nächsten Tag setzte man der Reaktionsmischung weitere 15 ccm Salzsäure (1:1) zu, erhitze 1 Stde. auf dem Wasserbad und dann 3 Stdn. zum Sieden. Nach dem Erkalten wurde vom Zink dekantiert und das Dekantat mit Äther extrahiert. Aus dem Extrakt erhielt man 1.3 g Öl mit blauvioletter Eisenchloridreaktion (destillierbar bei 130—140° Luftbadtemp./0.1 Torr), welches unmittelbar durch 2stdg. Kochen mit 2*n* NaOH verseift wurde. Ansäuern lieferte 1.05 g (59 %) rohe 7-Hydroxy-2,2-dimethyl-chroman-carbonsäure-(6) (VIII), welche durch Umkristallisieren aus verd. Methanol gereinigt wurde. Die reine Säure schmilzt bei 191° (Zers.) (Lit.⁷⁾: 193°) und gibt eine blauviolette Eisenchloridreaktion.

$C_{12}H_{14}O_4$ (222.2) Ber. C 64.85 H 6.35 Gef. C 64.66 H 6.49

7-Hydroxy-2,2-dimethyl-[1,2-chromen]-carbonsäure-(6) (IX): 4.72 g VIb (20 mMol) wurden mit 1.6 g Natriumhydroxyd (40 mMol) in 20 ccm Wasser bei 50—60° gelöst. Dazu gab man 3 ccm Pyridin und darauf 1.51 g Natriumborhydrid (40 mMol) in 10 ccm Wasser und rührte. Da in dem stark alkalischen Milieu keine Reduktion eintrat, ließ man bei gleicher Temp. eine konz. wäbr. Lösung von 3 g Ammoniumchlorid langsam zutropfen, wobei unter Aufschäumen heftige Reaktion eintrat. Nach jedem Tropfen wurde so lange gewartet, bis sich der gebildete Schaum wieder gelöst hatte (Zugabe von Silicon-Fett!). Nachdem alles Ammoniumchlorid zugegeben war, rührte man die klare Lösung noch 30 Min. bei gleicher Temp. weiter, kühlte ab und säuerte an. Das dabei ausfallende Chromanol wurde in Äther aufgenommen, der nach dem Eindampfen eine krist. Masse hinterließ. Diese wurde in 35 ccm Toluol gelöst und nach Zugabe von einigen Kristallen β -Naphthalinsulfonsäure am absteigenden Kühler destilliert, wobei das Volumen durch Zutropfen von 30 ccm Toluol annähernd konstant gehalten wurde. Nachdem etwa 45 ccm Destillat übergegangen waren, wurde der Rückstand gekühlt und ungeachtet ausgeschiedener Kristalle in Äther gelöst und die Lösung mit gesätt. Kaliumhydrogencarbonatlösung extrahiert (90 ccm in 4 Portionen). Ansäuern der Extrakte lieferte 3.97 g (90 %) IX vom Schmp. 173—176°, der nach dem Umkristallisieren aus verd. Methanol auf 178—179° stieg. Hochvak.-Sublimation (130° Luftbadtemp./0.1 Torr) und nochmaliges Umkristallisieren aus verd. Methanol gab analysenreine lange Nadeln vom Schmp. 183° (Zers.) mit tiefblauer Eisenchloridreaktion. Leicht löslich in Methanol und Chloroform, mäßig in Benzol und schwer löslich in Wasser und Petroläther.

$C_{12}H_{12}O_4$ (220.2) Ber. C 65.44 H 5.49 Gef. C 65.37 H 5.51

UV-Spektrum (Methanol): λ_{\max_1} 232 μ , ϵ = 24000; λ_{\min_1} 262 μ , ϵ = 3920; λ_{\max_2} 290 μ , ϵ = 6400; λ_{\min_2} 305 μ , ϵ = 5420; λ_{\max_3} 315 μ , ϵ = 5750.

In einem anderen Versuch wurde VIb in sodaalkalischer Lösung mit Natriumborhydrid reduziert und auf die beschriebene Weise aufgearbeitet. Neben IX entstand hier jedoch in erheblichem Ausmaß eine nicht sublimierbare Verbindung, welche vielleicht dimeres IX darstellt.

Methylester: 1.43 g IX wurden in Äther mit *Diazomethan* (aus 3 g Nitrosomethylharnstoff) methyliert. Überschüss. Reagenz wurde mit einem Tropfen Eisessig zerstört. Die Ätherlösung hinterließ nach dem Waschen mit Hydrogencarbonat 1.23 g rohen IX-Methylester, welcher nach 2maligem Umkristallisieren aus verd. Methanol bei 76° schmolz. Derbe Prismen, leicht löslich in Methanol und Petroläther, schwer in Wasser. Tiefblaue Eisenchloridreaktion. Die Substanz läßt sich bei 60–70° Luftbadtemp./0.1 Torr sublimieren.

$C_{13}H_{14}O_4$ (234.2) Ber. C 66.65 H 6.02 Gef. C 66.68 H 6.20

Die *Acetoxyverbindung* ließ sich am vorteilhaftesten nach A. KAUFMANN¹⁹⁾ darstellen. 2.0 g IX (9.1 mMol) wurden in 10 ccm heißem Benzol suspendiert und nach Zugabe von 1.0 g Acetanhydrid (10 mMol) bis zur klaren Lösung unter Rückfluß gekocht. Über Nacht schied sich 1.6 g fast reine *Acetoxyverbindung* vom Schmp. 151–153° aus. Durch Einengen der Mutterlauge wurden noch weitere 0.43 g erhalten. Gesamtausb. 85 % d. Th. Aus Benzol erhielt man sternchenförmige Nadeln vom Schmp. 153° mit negativer Eisenchloridreaktion.

$C_{14}H_{14}O_5$ (272.3) Ber. C 64.11 H 5.38 Gef. C 64.39 H 5.35

Hydrierung von IX zu VIII: 200 mg IX nahmen in Gegenwart von Platindioxyd²⁰⁾ rasch die berechnete Menge Wasserstoff auf. Eindampfen und Umkristallisieren aus verd. Methanol lieferte reine 7-Hydroxy-2.2-dimethyl-chroman-carbonsäure-(6) (VIII) vom Schmp. 191°. Misch-Schmp. mit der durch Clemmensen-Reduktion und Verseifung aus VIa erhaltenen Substanz unverändert.

5-Hydroxy-2.2-dimethyl-chromanon-(4)-carbonsäure-(6) (IIb): 4.0 g IIa wurden in 20 ccm Methanol und 40 ccm *n* NaOH durch 1 stdg. Kochen verseift. Die gebildete klare gelbe Lösung wurde unter Eiskühlung in halbkonz. Salzsäure eingebracht, die ausgeschiedenen Kristalle der rohen Säure (3.52 g, 93 %) wurden aus Methanol umkristallisiert: 3.3 g vom Schmp. 198–200°. Die durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Methanol erhaltene reine Verbindung bildet flache Prismen vom Schmp. 202° (Zers.), leicht löslich in Chloroform und mäßig löslich in Methanol. Tiefrote Eisenchloridreaktion.

$C_{12}H_{12}O_5$ (236.2) Ber. C 61.01 H 5.12 Gef. C 60.74 H 5.22

UV-Spektrum (Methanol): λ_{\max_1} 228 m μ , $\epsilon = 20250$; λ_{\min_1} 240 m μ , $\epsilon = 9400$; λ_{\max_2} 252 m μ , $\epsilon = 13600$; λ_{\min_2} 300 m μ , $\epsilon = 400$; λ_{\max_3} 343 m μ , $\epsilon = 5200$.

β -Tubasäure (I): 2.0 g IIb wurden bei 40° in 3 ccm Pyridin und 15 ccm Wasser gelöst und unter Rühren tropfenweise mit 640 mg Natriumborhydrid in 10 ccm Wasser versetzt. Die Mischung erwärmte sich dabei unter gelinder Wasserstoffentwicklung auf 70°. Bei dieser Temperatur wurde anschließend noch 30 Min. gerührt, dann gekühlt und mit verd. Salzsäure angesäuert. Die weitere Aufarbeitung erfolgte wie bei der 7-Hydroxyverbindung IX. Auf diese Weise wurden 1.63 g (87.7 % d. Th.) 5-Hydroxy-2.2-dimethyl-[1.2-chromen]-carbonsäure-(6) (I) (Schmp. 160–163°) erhalten. Umkristallisieren aus 50-proz. Methanol ergab 1.49 g (80 % d. Th.) reines I vom Schmp. 163°. Misch-Schmp. mit nach¹⁾ erhaltener β -Tubasäure unverändert. Lange Nadeln mit tiefblauer Eisenchloridreaktion, die sich bei 110° Luftbadtemp./0.1 Torr sublimieren lassen.

$C_{12}H_{12}O_4$ (220.2) Ber. C 65.44 H 5.49 Gef. C 65.19 H 5.53

UV-Spektrum (Methanol): λ_{\max_1} 248 m μ , $\epsilon = 35900$; λ_{\min_1} 270 m μ , $\epsilon = 2280$; λ_{\max_2} 297 m μ , $\epsilon = 3750$; λ_{\min_2} 305 m μ , $\epsilon = 3580$; λ_{\max_3} 315 m μ , $\epsilon = 3900$; $\lambda_{\text{infl.}}$ 235 m μ , $\epsilon = 3820$.

¹⁹⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. 42, 3480 [1909].

²⁰⁾ R. ADAMS, R. L. SHRINER und V. VOORKEES, Org. Syntheses, Coll. Vol. I, S. 452, New York 1952.

5-Hydroxy-2,2-dimethyl-chromanon-(4) (IIc): 1.0 g *IIb* wurden zusammen mit 2 g Naturkupfer C in 25 ccm Chinolin durch Erhitzen auf 200° (30 Min.) und dann auf 240° (10 Min.) decarboxyliert. Nach dem Abkühlen wurde die dunkle Reaktionsmischung in Äther aufgenommen, filtriert und das Filtrat zur Entfernung des Chinolins mit Salzsäure extrahiert. Nachdem von schwarzen Schmierern abfiltriert war, entzog man dem äther. Filtrat das Decarboxylierungsprodukt mit 2*n* NaOH. *IIc* fiel beim Ansäuern der alkalischen Extrakte in Form eines erstarrenden Öls (0.59 g) aus, das durch 2maliges Umkristallisieren aus 50-proz. Methanol gereinigt wurde. Schmp. 75–77°. Sublimation bei 60–70° Luftbadtemp./0.1 Torr lieferte analysenreines *IIc* vom Schmp. 77°. *IIc* kristallisiert in nadelförmigen Prismen, welche sich leicht in Methanol und Petroläther und schwer in Wasser lösen. Die Eisenchloridreaktion ist violett.

$C_{11}H_{12}O_3$ (192.2) Ber. C 68.73 H 6.29 Gef. C 68.67 H 6.37

Überführung von Va in VIb: 1.0 g *Va* wurden in 10 ccm 2*n* NaOH 2 Stdn. gekocht. Beim Ansäuern mit überschüss. Salzsäure fielen 0.91 g *VIb* aus. Aus Methanol Schmp. und Misch-Schmp. 235° (Zers.).

Katalyt. Hydrierung von Va zu 2,4-Dihydroxy-5-carbomethoxy-isovalerophenon (Xa): 2.5 g *Va* wurden in Gegenwart von $PtO_2^{20)}$ in Methanol katalyt. hydriert. Gesamtaufnahme 0.85 Moll. Wasserstoff. Durch Eindampfen und Lösen in 7 ccm Methanol wurden 1.95 g Kristalle (Schmp. 65–72°) erhalten, welche nach nochmaligem Umkristallisieren verfilzte Nadeln vom Schmp. 74° bildeten und eine intensive rote Eisenchloridreaktion zeigten.

$C_{13}H_{16}O_5$ (252.3) Ber. C 61.89 H 6.39 Gef. C 61.87 H 6.39

2,4-Dihydroxy-5-carboxy-isovalerophenon (Xb): 1 g Ester *Xa* lieferte nach 2stdg. Kochen mit 2*n* NaOH 0.97 g Säure *Xb* vom Schmp. 197–200°, die aus verd. Methanol umkristallisiert wurden. Sternchenförmige Prismen mit tiefroter Eisenchloridreaktion, Schmp. 205°.

$C_{12}H_{14}O_5$ (238.2) Ber. C 60.49 H 5.92 Gef. C 60.49 H 6.09

Res-isovalerophenon (Xc): 500 mg *Xb* wurden in 5 ccm Chinolin mit 500 mg Naturkupfer C durch 30 Min. langes Kochen decarboxyliert. Die Aufarbeitung erfolgte in der üblichen Weise. Das *Res-isovalerophenon (Xc)* wurde durch Destillation bei 150° Luftbadtemp./0.1 Torr als Öl erhalten. Zur Identifizierung wurde es durch 2stdg. Kochen mit 250 mg Hydroxylamin-hydrochlorid in 5 ccm Pyridin in sein Oxim übergeführt. Schmp. und Misch-Schmp. mit authent. Material¹⁰⁾ 205–207°.

Umsetzung von Resorcin-carbonsäure-(4)-methylester (IIIa) mit IV in Gegenwart von Bortrifluorid: 19.0 g *IIIa* und 16.1 g *IV* in 50 ccm absol. Äther wurden bei 0° mit Bortrifluorid gesättigt, wobei der Ansatz bald zu einem festen Kristallbrei erstarrte. Nach 40 Stdn. (Temp. 0°) wurde das Reaktionsgemisch mit Eiswasser und Hydrogencarbonat zersetzt und der Niederschlag in Äther aufgenommen. Die äther. Lösung wurde mit wenig verd. Natronlauge gewaschen und lieferte nach dem Eindampfen 28 g langsam erstarrendes Öl, aus welchem durch 2maliges Umkristallisieren aus Methanol 14.26 g (51 % d. Th.) reiner *2-Hydroxy-4-[\beta,\beta\text{-dimethyl-acryloyloxy}]\text{-benzoesäure-methylester (XI)}* erhalten wurden. Derbe Prismen vom Schmp. 88–89°, leicht löslich in Benzol, mäßig löslich in Hexan (Sdp. 60–69°) und schwer löslich in Wasser. Violette Eisenchloridreaktion.

Dieselbe Verbindung wurde auch erhalten, als 3.55 g *IIIa* in 8 ccm Pyridin mit 3 g *IV* unter Kühlung versetzt wurden. Die resultierende braune Reaktionsmischung dampfte man nach 3 Stdn. bei Raumtemperatur i. Vak. ein, versetzte das verbleibende Öl mit Wasser und nahm in Äther auf. Das Reaktionsprodukt wurde daraus mit *n* NaOH extrahiert: 1.55 g vom Schmp. 80–85°. Nach mehrmaligem Umkristallisieren Schmp. und Misch-Schmp. 88–89°.

$C_{13}H_{14}O_5$ (250.2) Ber. C 62.39 H 5.64 Gef. C 62.29 H 5.72

Zur *Verseifung* wurde 1 g der Verbindung mit 1 g Kaliumhydroxyd in 10 ccm 50-proz. Methanol 2 Stdn. gekocht. Nach dem Ansäuern kristallisierten 0.29 g *Resorcin-carbonsäure-(4)* vom Schmp. und Misch-Schmp. 206–208°. Dem sauren Filtrat entzog man mit Äther die β,β -Dimethyl-acrylsäure, die durch Destillation i. Vak. rein erhalten wurde. Schmp. 68° (Lit.¹³⁾: 67.5°).

In einem zweiten Ansatz wurden 14.8 g *IIIa* und 12.5 g *IV* in äther. Lösung mit Bor-trifluorid bei 0° gesättigt. Die Reaktionsmischung wurde anschließend 60 Stdn. bei Raumtemperatur aufbewahrt und dann 2 Stdn. auf 60° erhitzt. Nach dem Zersetzen mit Eiswasser wurde sie ausgeäthert und die Ätherlösung mit 2*n* NaOH extrahiert. Der Natronlauge-Extrakt lieferte nach dem Ansäuern 5.57 g (25 % d. Th.) *VIa* vom Schmp. 132–133°. Der Neutralanteil ergab nach dem Eindampfen lediglich 2.85 g Öl, das keine Eisenchloridreaktion zeigte.

7-[β,β -Dimethyl-acryloyloxy]-4-methyl-cumarin (*XIV*): 17.6 g 7-Hydroxy-4-methyl-cumarin (0.1 Mol) und 12.8 g *IV* (0.11 Mol) wurden in Schwefelkohlenstoff (40 ccm) und Nitrobenzol (80 ccm) in Gegenwart von 26.7 g Aluminiumchlorid (0.2 Mol), wie bei der Darstellung von *VIa* und *IIa* beschrieben, umgesetzt und aufgearbeitet. Aus der salzsauren wäßr. Phase fielen 14.55 g nicht umgesetztes 7-Hydroxy-4-methyl-cumarin (nach dem Umkristallisieren Schmp. und Misch-Schmp. 187–188°) aus. Die organische Phase wurde durch Wasserdampfdestillation von den Lösungsmitteln befreit. Der Rückstand wurde in Äther aufgenommen, die äther. Lösung lieferte nach Waschen mit 2*n* NaOH und Eindampfen ein Öl (3.5 g), aus dessen methanol. Lösung (10 ccm) 1.95 g *XIV* auskristallisierten. Nach 2maligem Umlösen aus Methanol erhielt man *XIV* in verfilzten Nadeln vom Schmp. 119 bis 120°, gut löslich in Methanol, unlöslich in Wasser, ohne Eisenchloridreaktion.

Dieselbe Verbindung entstand durch Umsetzung von 8 g 7-Hydroxy-4-methyl-cumarin in 20 ccm Pyridin mit 6.5 g *IV*. Die breiige Reaktionsmasse wurde nach 30 Min. bei Raumtemperatur i. Vak. eingedampft, der krist. Rückstand mit Salzsäure behandelt und in Essigester übergeführt. Nach Waschen der organischen Lösung mit *n* NaOH und Eindampfen erhielt man 9.45 g (80 % d. Th.) *XIV* vom Schmp. 116–118°, der sich durch Umkristallisieren aus Benzol/Petroläther und verd. Methanol auf 120° erhöhte. Der Misch-Schmp. mit der aus der Friedel-Crafts-Reaktion erhaltenen Verbindung blieb unverändert.

C₁₅H₁₄O₄ (258.3) Ber. C 69.75 H 5.46 Gef. C 69.34 H 5.43

Versuch zur Umlagerung von XIV in XIII: Als ein inniges Gemisch von 9.5 g *XIV* und 9.5 g Aluminiumchlorid im Ölbad rasch auf 125° erhitzt wurde, setzte eine heftige Reaktion unter Gasentwicklung ein. Die Temperatur wurde im Verlauf von 90 Min. auf 170° erhöht und noch 30 Min. auf derselben Höhe gehalten. Die resultierende schwarze Masse wurde nach der Zersetzung mittels Eis und Salzsäure mehrmals mit Wasser ausgekocht. Auf diese Weise wurden 2 g 7-Hydroxy-4-methyl-cumarin erhalten. Hochvak.-Sublimation des schwarzen Rückstandes lieferte lediglich dasselbe Produkt.
