

F. Zymalkowski und J. Gelberg*)

Die Reduktion von β -Benzoyl-propionsäuren aus der Reihe
des Resorcins

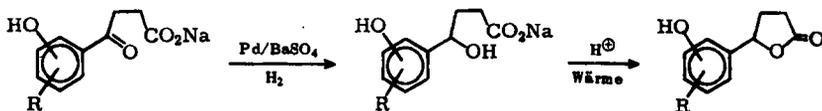
Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Bonn

(Eingegangen am 16. Oktober 1965)

2,4-Dihydroxy-benzoylpropionsäure (Succinoylresorcin) läßt sich im Gegensatz zu ihren beiden Halbäthern sowie zahlreichen anderen Succinoylphenolen weder katalytisch, noch mit NaBH_4 bis zur Stufe der Hydroxysäure reduzieren. Die Ursachen werden diskutiert. Die elektrolitische Reduktion von Succinoylphenolen an einer Bleikathode liefert neben γ -Aryl- γ -hydroxybuttersäuren deren pinacolarartige Dimerisate, die durch Protonenkatalyse lactonisiert werden. 4-Methoxyphenyl-butyrolacton kann mit BBr_3 entmethyliert werden. Die Reaktion läßt sich nicht auf 4-Methoxy-2-hydroxyphenyl-butyrolacton übertragen.

Rosenmund¹⁾ hat β -Hydroxybenzoylpropionsäuren zu γ -(Hydroxyphenyl)-butyrolactonen reduziert, die bei geringer Toxizität bemerkenswerte vermizide Eigenschaften besitzen. Gelänge es, als phenolische Komponente den Rest des Phloroglucins in diese Verbindungen einzubauen, wären zwei vermizide Strukturelemente kombiniert und eine Wirkungssteigerung möglicherweise die Folge. Zu unserer Überraschung stellen sich aber bereits dann erhebliche präparative Schwierigkeiten ein, wenn man den Rest des Resorcins mit einem Butyrolactonring in γ -Stellung (XX) zu verknüpfen versucht. Wir berichten über die hierbei gemachten Erfahrungen.

Rosenmund¹⁾ und Mitarbeiter stellten γ -(Hydroxyphenyl)-butyrolactone her, indem sie β -(Hydroxybenzoyl)-propionsäuren als Natriumsalze mit Palladium/Bariumsulfat hydrierten, die Hydrierlösungen ansäuerten und kurz erwärmten:



Jeder Versuch, nach diesem Verfahren das γ -(2,4-Dihydroxyphenyl)-butyrolacton (XX) zu erhalten, ist uns bisher mißglückt. Wir machten stattdessen die Feststellung, daß die Ketogruppe der β -(2,4-Dihydroxybenzoyl)-propionsäure (VII) ungewöhnlich inaktiv ist. Unter „Rosenmund-Bedingungen“ bleibt sie unverändert. Wenn es gelingt, durch verschärfte Reaktionsführung, Wechsel des Katalysators oder Wahl eines anderen Hydriermilieus eine Wasserstoffaufnahme zu erzwingen,

*) Teil der Dissertation von Apotheker H. J. Gelberg, Universität Bonn 1964.

1) K. W. Rosenmund, F. Zymalkowski und P. Engels, Chem. Ber. 84, 711 (1951).

nimmt diese nach dem berechneten Verbrauch mit unverminderter Geschwindigkeit ihren Fortgang, ohne daß dabei der aromatische Ring in Mitleidenschaft gezogen zu werden braucht. Die Säure VII verhält sich damit bei der Hydrierung anders als zahlreiche nahe verwandte Verbindungen. Da wir ähnliche Beobachtungen auch bei anderen Resorcinderivaten machten, suchten wir nach den Ursachen dafür und stellten zunächst eine Anzahl von Substanzen her, die einen möglichst fließenden Übergang von leicht hydrierbaren Aroylpropionsäuren bis zur Säure VII bilden sollten, die unter den üblichen Standardbedingungen unverändert bleibt, und zwar:

β -3,4-, β -2,4- und β -2,5-Dimethoxybenzoyl-propionsäure (I, II, III)

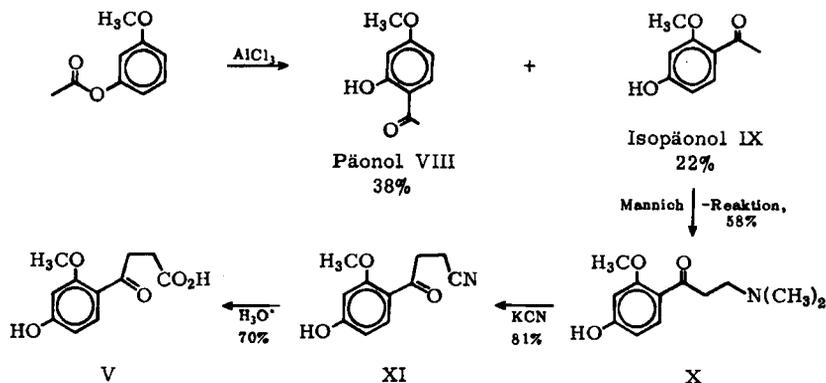
β -2-Hydroxy-4-methoxybenzoyl-propionsäure (IV)

β -2-Methoxy-4-hydroxybenzoyl-propionsäure (V)

β -3-Methoxy-4-hydroxybenzoyl-propionsäure (VI)

β -2,4-Dihydroxybenzoyl-propionsäure (VII)

Die Verbindungen I bis IV waren bekannt. Wir haben verbesserte Herstellungsverfahren im Versuchsteil beschrieben. Die bisher unbekannt Verbindung V wurde auf folgendem Wege synthetisiert:

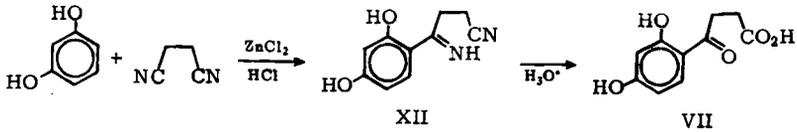


m-Kresolacetat wurde durch *Friessche* Verschiebung in ein Gemisch aus Päonol (VIII) und Isopäonol (IX) verwandelt, die durch Wasserdampfdestillation getrennt werden können. IX wurde mit Formaldehyd und Dimethylaminhydrochlorid in die Mannich-Base X übergeführt, deren Umsetzung mit Kaliumcyanid das Nitril XI ergab, aus dem durch saure Verseifung V entstand.

Die bekannte Säure VII läßt sich nach dieser Methode nur mit noch schlechterer Ausbeute gewinnen, da ein erheblicher Anteil des als Ausgangsstoff benötigten Resacetophenons mit Formaldehyd zu kunststoffartigen Polymerisaten umgewandelt wird. Nach Überprüfung verschiedener Synthesewege wählten wir ein von *Murai*²⁾ vorgeschlagenes, von uns verbessertes Verfahren, bei dem Resorcin mit

²⁾ J. *Murai*, Bull. chem. Soc. Japan 1, 129 (1962).

Bernsteinsäureanhydrid in einer *Hoesch*-Kondensation zum Ketimin des β -(2,4-Dihydroxybenzoyl)-propionitrils (XII) umgesetzt wird, dessen Verseifung die Säure VII liefert:



Die Ausbeute beträgt zwar nur 22% bezogen auf eingesetztes Resorcin, übertrifft damit aber immer noch die Ergebnisse aller komplizierteren Synthesewege.

Die Säure VI ist von *Tamura, Okuma* und *Hayashi*³⁾ durch partielle Verseifung von I hergestellt, fälschlicherweise aber als 3,4-Dihydroxy-Verbindung deklariert worden. Dagegen spricht: 1. die Elementaranalyse, 2. das Ausbleiben einer Farb-reaktion mit 5-Nitroso-8-hydroxy-chinolin⁴⁾, 3. die Erfahrung, daß Phenoläthergruppen in m-Stellung zu aromatischen Ketogruppen nur sehr schwer spaltbar sind. Tatsächlich wird bei der Umsetzung trotz kräftiger Einwirkung eines großen Überschusses von Jodwasserstoff nur eine partielle Spaltung von I bewirkt:



Nach der Elementaranalyse wird nur eine Äthergruppe gespalten. Wäre das die 3ständige, so befände sich in p-Stellung zur freien phenolischen Gruppe kein Substituent, und die partiell entmethylierte Verbindung sollte durch Kupplung mit 5-Nitroso-8-hydroxy-chinolin einen Farbstoff ergeben. Da dieser Test negativ ausfällt, handelt es sich bei dem Reaktionsprodukt in Übereinstimmung mit entsprechenden Erfahrungen anderer Arbeitskreise um Verbindung VI⁵⁾.

Bei der katalytischen Hydrierung unter den von *Rosenmund* benutzten Bedingungen nehmen die Säuren I bis VI glatt die erwartete Wasserstoffmenge auf und gehen mit guten Ausbeuten in die Lactone über. Keine zeigt auch nur andeutungsweise das Verhalten von VII. Genau dasselbe geschieht, wenn man die katalytische Hydrierung durch eine Reduktion mit Natriumborhydrid ersetzt. So steht besonders die glatte, nach gewohntem Schema ablaufende Reaktion der beiden Halbäther von VII (IV und V) in auffallendem Gegensatz zum Verhalten der freien Säure.

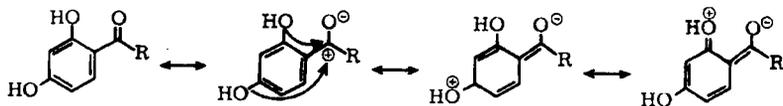
Dieses Ergebnis läßt vermuten, daß sowohl bei der katalytischen Hydrierung als auch bei der Reduktion mit Natriumborhydrid aromatischer Ketone der entscheidende Schritt die Anlagerung eines Hydridwasserstoffes an das positivierete C-Atom

³⁾ *S. Tamura, K. Okuma* und *T. Hayashi*, *J. agric. chem. Soc. Japan* 27, 318 (1953); ref. C. A. 50, 6401 (h).

⁴⁾ *Feigl*, *Tüpfelanalyse*, Bd. II, S. 187, Akadem. Verlagsgesellschaft, Frankfurt/Main 1960.

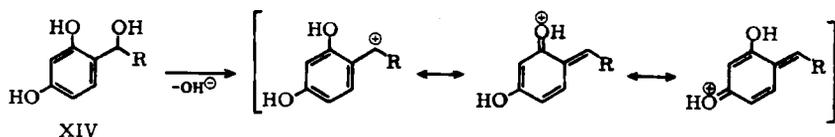
⁵⁾ *A. Lüttringhaus*, *Angew. Chemie* 51, 915 (1939).

der Carbonylgruppe ist. Je größer der Elektronendruck des aromatischen Systems ist, desto schwieriger sollte es dann sein, nach einer der beiden Methoden Wasserstoff anzulagern:

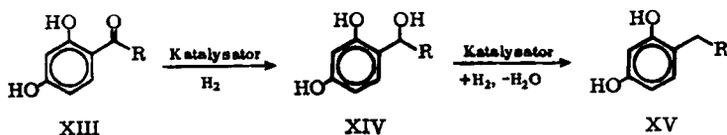


Der Elektronendruck, den bei der Säure VII die in o- und p-Stellung stehenden Phenolationen ausüben, ist mit Sicherheit erheblich größer als in den Vergleichs-substanzen I bis VI; die Anlagerung von Hydridwasserstoff müßte also in Verbindung VII erschwert sein.

Im hypothetischen Hydrierungsprodukt XIV ($R = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$) sollte die Ausbildung eines Carboniumions unter Abspaltung von OH^\ominus durch Mesomeriestabilisierung erleichtert sein:



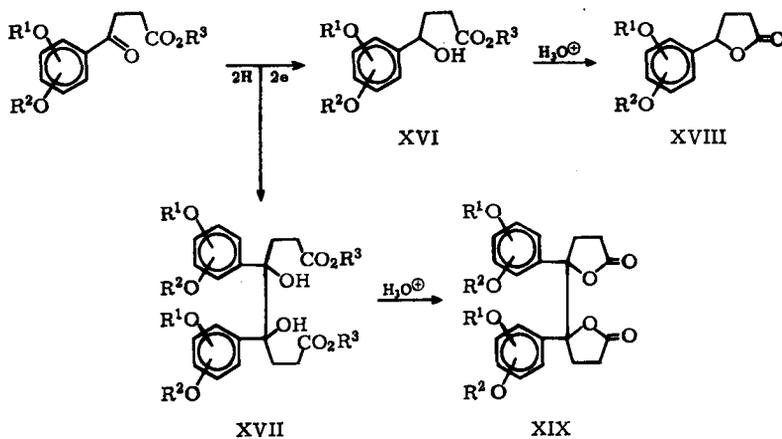
Falls es zutrifft, daß ein solches Carboniumion als Zwischenzustand bei der Hydrogenolyse aromatischer Alkohole fungiert, sollte diese bei allen Derivaten des 2,4-Dihydroxybenzylalkohols begünstigt sein. Als praktische Auswirkung dieser Überlegungen wäre zu erwarten, daß der Übergang bei Acylresorcinen in der ersten Stufe deutlich erschwert, in der zweiten ebenso deutlich erleichtert ist. Wir haben diese Hypothese am einfachsten Beispiel, dem Resacetophenon (XIII, $R = \text{CH}_3$), nachgeprüft und tatsächlich beobachtet, daß der Wasserstoffverbrauch nach relativ stark gehemmter Aufnahme des ersten Äquivalentes mit unverminderter Geschwindigkeit anhält, bis die doppelte Menge absorbiert ist. Als einziges Hydrierungsprodukt wird Äthylresorcin erhalten und zwar unter denselben Versuchsbedingungen, bei denen alle bisher untersuchten Acylphenole, darunter die Halbäther von Acylresorcinen, ausschließlich zu Carbinolen reduziert werden. Alle Reduktionsmethoden, die auf der Anlagerung von Hydridwasserstoff an ein positiviertes C-Atom basieren, sind also zur Herstellung von XX aus VII ungeeignet.



Wir griffen deshalb eine Arbeit von *Eisenlohr* und *Meier*⁶⁾ auf, die bei der elektrolytischen Reduktion von Resacetophenon an einer Bleikathode ein Gemisch aus

F. Eisenlohr und *G. Meier*, Ber. dtsch. chem. Ges. 71, 1013 (1938).

2,4-Dihydroxyphenyl-methyl-carbinol (XIV, $R = \text{CH}_3$) und dem entsprechenden Pinacol erhalten hatten. Nach Reproduktion der berichteten Ergebnisse mit einer selbstgebauten Apparatur ersetzten wir Resacetophenon durch Methyl- und Butylester der Säuren I, II, III und VI — die freien Säuren hätten möglicherweise im Sinne einer Kolbeschen Kohlenwasserstoffsynthese reagiert — und erhielten in völliger Übereinstimmung des Reaktionsverlaufs Gemische aus Hydroxyestern (XVI) und Pinacolen (XVII), die bei saurer Verseifung in Lactone (XVIII, XIX) übergingen:



Zur Trennung der Lactonpaare XVIII und XIX können zwei Wege beschriftet werden:

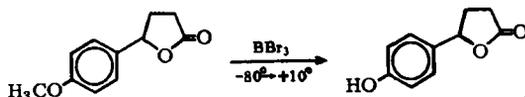
1. die Ausnutzung von Löslichkeitsunterschieden,
2. die Hydrierung mit Pd/BaSO_4 in Äthanol unter Normalbedingungen. Während die Lactone XVIII in wenigen Minuten in Arylbuttersäuren verwandelt werden, bleiben die sterisch behinderten Lactone XIX unverändert. Säure und Lacton werden dann in üblicher Weise getrennt.

Die neue Gruppe der Bisarylbutyrolactone zeigt im IR eine starke Bande bei 1760 cm^{-1} (5-Ringlactone) und auch sonst auffallende Übereinstimmung mit den Absorptionsspektren der korrespondierenden Monolactone. Ihr Verhalten gegen schwache und starke Basen sowie der positiv verlaufende Hydroxamsäuretest weisen sie zusätzlich als Lactone aus, Elementaranalysen (Wasserstoff) und Molekulargewichtsbestimmungen zeigen, daß eine Molekülverdopplung eingetreten ist.

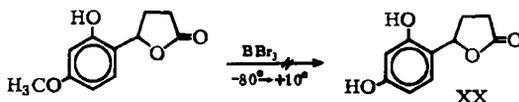
Bei der elektrolitischen Reduktion des Methylesters der Säure VII wurde ein Ester vom Schmp. $225\text{--}226^\circ$ erhalten, den die Elementaranalyse als Pinacol vom Typ XVII auszuweisen scheint. Zum Unterschied von allen bisher untersuchten Fällen ließ sich weder aus diesem Ester noch aus seinen Mutterlaugen ein Stoff von Lactoncharakter gewinnen, so daß auch nach dieser Methode weder das Monolacton

(XX) (aus der Mutterlauge) noch das Dilacton (aus dem kristallinen Ester) erhalten werden kann.

Eine neue Möglichkeit schien sich abzuzeichnen, als es uns im Gegensatz zu früheren Versuchen von *Rosenmund* und Mitarbeitern¹⁾ gelang, γ -(*p*-Methoxyphenyl)-butyrolacton mit Bortribromid zu entmethylieren.



Da die Ausbeute bei dieser Reaktion 86% beträgt, versuchten wir, γ -(2-Hydroxy-4-methoxyphenyl)-butyrolacton nach dem gleichen Schema umzusetzen:



Das Ergebnis war negativ, keines der Spaltprodukte hatte Lactoncharakter.

Ogleich es damit bisher nicht gelang, das Lacton XX in die Hand zu bekommen, haben die zu seiner Synthese angestellten Versuche zu Ergebnissen geführt, die wir für interessant halten. So muß die viel diskutierte Frage, ob bestimmte katalytische Hydrierungen nach Ionen- oder Radikalmechanismen ablaufen, für den speziellen Fall der Arylketone und Arylcarbinole zugunsten des polaren Mechanismus entschieden werden, weil sonst keine einleuchtende Erklärung für das exzeptionelle Verhalten von Acylresorcinen abgegeben werden kann. Da letzteres sich auch auf andere Reduktionsverfahren erstreckt, sehen wir darin einen neuen Beweis dafür, daß Derivate des Resorcins nur bedingt als aromatische Verbindungen angesprochen werden können.

Beschreibung der Versuche

1. β -3,4-Dimethoxybenzoyl-propionsäure (I)

In einem 2-l-Dreihalskolben werden 150 g (1,5 Mol) Bernsteinsäureanhydrid in 700 ml wasserfreiem Nitrobenzol gelöst und mit 103,5 g (0,75 Mol) Veratrol versetzt. Unter Rühren und Eiswasserkühlung werden nun — über 2 Std. verteilt — 200 g (1,5 Mol) wasserfreies, feingepulvertes AlCl_3 hinzugegeben, die Mischung noch 4 Std. bei Raumtemperatur weitergerührt und über Nacht stehengelassen. Die sirupartige Lösung wird unter Rühren auf Eis und verd. HCl gegossen und anschließend etwa 20 Min. im 70° heißen Wasserbad gerührt. Nach dem Abkühlen wird der Kristallbrei abgesaugt und gründlich mit *n* HCl , dann mit Wasser gewaschen. Die Substanz wird in 750 ml 2 *n* NaOH aufgenommen und von Veratrol- sowie Nitrobenzolspuren durch viermaliges Ausschütteln mit wenig Äther befreit. Aus der klaren, hellgelben Lösung fällt I nach dem Ansäuern mit Salzsäure in ziemlich reiner Form aus: Schmp. 162 – 163° . Ausbeute 171 g (96%); nach Umkristallisation aus 95proz. Äthanol 153 g (85%) vom Schmp. 163 – $163,5^\circ$ (Lit.⁷⁾ 162° .

⁷⁾ G. A. Dalal und K. S. Nargund, J. Indian. chem. Soc. 14, 406, ref. C. 1938, 4037.

2. β -2,4-Dimethoxybenzoyl-propionsäure (II)

Darstellung aus Resorcin-dimethyläther (1 Mol), Bernsteinsäureanhydrid (2 Mol) und wasserfreiem AlCl_3 (2 Mol) analog 1). Rohausbeute 90%, Schmp. 146—147°; nach Umkristallisation aus Äthanol oder Wasser unter Kohlezusatz farblose Kristalle vom Schmp. 149,5° (Lit.⁷)¹) 148—150°). Reinausbeute 72%.

3. β -2,5-Dimethoxybenzoyl-propionsäure (III)

Darstellung aus Hydrochinon-dimethyläther (1 Mol), Bernsteinsäureanhydrid (1,5 Mol) und wasserfreiem AlCl_3 (1,5 Mol) analog 1. Ausbeute 51%; Schmp. 102—104° (Lit. 99 bis 100°²), 103°³) bzw. 107°⁷)).

4. β -2-Hydroxy-4-methoxybenzoyl-propionsäure (IV)

Darstellung aus Resorcin-monomethyläther (1 Mol), Bernsteinsäureanhydrid (1,5 Mol) und wasserfreiem AlCl_3 (1,5 Mol) analog 1. Umkristallisation erfolgt am besten aus 80proz. Methanol. Reinausbeute 40%, Schmp. 156° (Lit.⁷) 156°). Mit FeCl_3 in 50proz. Äthanol färbt sich die Säure dunkelbraunrot.

5. 3-Acetoxy-anisol, Resorcin-monomethyläther-acetat

Zu 107,0 g (0,86 Mol) Resorcin-monomethyläther werden unter wasserfreien Bedingungen und gelegentlicher Eiswasserkühlung 76 g (0,97 Mol) Acetylchlorid hinzugegeben. Nach Beendigung der HCl-Entwicklung wird noch 30 Min. im Wasserbad auf 60—80° erwärmt. Bei der anschließenden Vakuumdestillation geht nach einem kleinen Vorlauf der Ester konstant siedend bei 116°/7 Torr über. Ausbeute 135 g (94,5%).

6. Päonol (VIII) und Isopäonol (IX)

Zu 133 g (0,8 Mol) Resorcin-monomethyläther-acetat und 665 g wasserfreiem Nitrobenzol werden in einem Dreihalskolben mit Rührwerk und CaCl_2 -Rohr unter Eiswasserkühlung und Rühren 133 g (1 Mol) feingepulvertes, wasserfreies AlCl_3 anteilweise während 4 Std. hinzugegeben. Die Mischung wird 12 Std. bei 0° weitergerührt und dann 24 Std. bei Raumtemperatur stehengelassen. Das mit Eis und verd. HCl zersetzte Reaktionsgemisch wird mit Äther ausgeschüttelt, die ätherische Lösung mit Wasser gewaschen und dann mehrmals mit insgesamt 600 ml 2 n NaOH extrahiert. Schließlich wird die alkalische Lösung dreimal mit Äther ausgeschüttelt und mit 25proz. HCl angesäuert.

Trennung der Isomere: Die salzsaure Mischung wird so lange der Wasserdampfdestillation unterworfen, bis das Destillat keine FeCl_3 -Reaktion mehr zeigt. Nach der Kühlung des Destillats kristallisiert das Päonol in farblosen Blättchen vom Schmp. 50° (Lit.¹⁰) 50°); Ausbeute 50,5 g (38%). Die so vom Päonol befreite Lösung wird noch heiß von geringen Mengen Harz dekantiert und unter Kohlezusatz heiß filtriert. Das im Kühlschranks auskristallisierende Isopäonol zeigt nach dem Trocknen i. Vak. bei 70° einen Schmp. von 135—138° (Lit.¹⁰) 138°). Ausbeute 29,5 g (22%).

Anmerkung: Wird das AlCl_3 bei 20° (Wasserbad) innerhalb von 2 Std. hinzugegeben und die Mischung dann 24 Std. bei Raumtemperatur stehengelassen, so beträgt die Ausbeute 45% Päonol und 17% Isopäonol. Dieser Befund stimmt überein mit der allgemeinen Regel, daß bei der Friesschen Verschiebung mit steigender Temperatur der Anteil an o-Hydroxyketon auf Kosten der p-Verbindung zunimmt.

¹) G. Bargellini und M. Giua, Gazz. chim. ital. 42, I, 206.

²) M. Asano und J. Hase, J. pharmac. Soc. Japan 63, 83 (1943), ref. C. A. 46, 92 (i).

¹⁰) F. Mauthner, J. prakt. Chem. (2), 136, 205 (1933).

7. β -Dimethylamino-2-methoxy-4-hydroxy-propiofenon-HCl (X)

8,31 g (50 mMol) IX, 4,32 g (53 mMol) Dimethylamin-HCl und 1,60 g (53 mMol CH_2O) Paraformaldehyd werden unter gelindem Erwärmen im Wasserbad in einer Mischung von 20 ml Äthanol, 2 Tropfen 25proz. HCl und 1 ml Wasser gelöst und 4 Std. auf 80° gehalten. Nach Abkühlung auf etwa 30° wird mit 100 ml Aceton verdünnt und die Mischung zur Kristallisation im Kühlschrank aufbewahrt. Die abgesaugten Kristalle werden zunächst mit einer kleinen Menge einer Mischung aus Äthanol/Aceton 1 : 4, dann mit reinem Aceton nachgewaschen. Ausbeute 9,50 g (73%) Schmp. $185\text{--}186^\circ$. Umkristallisation kann durch Lösen in 50 ml heißem 95proz. Äthanol und Fällung mit 150 ml Aceton erfolgen. Reinsubstanz 7,50 g (58%); Schmp. $187,5\text{--}188,5^\circ$.

$\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$ (259,7)	Ber.: C 55,49	H 6,99	N 5,39	Cl 13,65
	Gef.: C 55,55	H 7,02	N 5,44	Cl 13,57
	C 55,74	H 6,97	N 5,41	Cl 13,57

8. β -2-Methoxy-4-hydroxybenzoyl-propionitril (XI)

10,40 g (40 mMol) X werden mit 7,8 g (120 mMol) KCN vermischt, mit 100 ml heißem Wasser übergossen und 30 Min. unter Rückfluß zum schwachen Sieden erhitzt. Die Reaktionsmischung wird mit Eiswasser gekühlt, mit 25proz. HCl angesäuert und das auskristallisierte Nitril abgesaugt, mit Wasser gewaschen und auf Ton getrocknet. Rohausbeute 6,65 g (81%); Schmp. $182\text{--}188^\circ$. Diese Qualität kann direkt zur Darstellung von V verwendet werden. — Das reine Nitril hat einen Schmp. von $188,5\text{--}190^\circ$ (aus 80proz. Äthanol).

$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_3$ (205,2)	Ber.: C 64,38	H 5,40	N 6,83
	Gef.: C 64,16	H 5,39	N 6,68

9. β -2-Methoxy-4-hydroxybenzoyl-propionsäure (V)

6,15 g (30 mMol) XI werden mit 150 ml 20proz. HCl 6 Std. im siedenden Wasserbad unter ständigem Rühren erhitzt. Die im Eisschrank auskristallisierte rohe Säure wird abgenutzt, in NaHCO_3 -Lösung gelöst und filtriert. Nach dem Ansäuern mit 25proz. HCl wird die Lösung siedend heiß mit Kohle filtriert und zur Kristallisation beiseite gestellt. Ausbeute 4,70 g (70%); Schmp. $204\text{--}206^\circ$. Mit FeCl_3 in 50proz. Äthanol keine Färbung (im Gegensatz zu Säure IV).

$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_5$ (224,2)	Ber.: C 58,92	H 5,39
	Gef.: C 58,74	H 5,24

10. β -3-Methoxy-4-hydroxybenzoyl-propionsäure (VI)

30,0 g I werden mit 100 ml Jodwasserstoffsäure ($d = 1,7$; 57% HJ) 3 Std. im Ölbad zum lebhaften Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Mischung in Eiswasser gegossen und 10 Min. gut durchgerührt. Die auf einer Filternutsche gesammelten und mit Wasser gewaschenen Kristalle werden durch Lösen in 50proz. heißem Äthanol, Filtration mit Kohle und langsames Verdünnen mit Wasser gereinigt. Ausbeute 22,0 g (78%); Schmp. $171\text{--}172,5^\circ$ (Lit.³) $170\text{--}173^\circ$. Mit FeCl_3 in 50proz. Äthanol tritt nur schwache Hellgrün-Färbung ein; die Reaktion mit 5-Nitroso-8-hydroxychinolin nach Feigl⁴) verläuft negativ.

$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_5$ (210,2)	Ber.: C 58,93	H 5,39	O 35,68
	Gef.: C 58,80	H 5,40	O 35,52

11. β -Dimethylamino-2,4-dihydroxy-propiofenon-hydrochlorid

38,1 g (0,25 Mol) Resacetophenon, 26,3 g (0,325 Mol) Dimethylamin-HCl, 9,9 g (0,33 Mol CH_2O) Paraformaldehyd und 50 ml 95proz. Äthanol werden unter Zusatz von 0,5 ml

37proz. HCl 2 Std. auf dem Dampfbad gekocht. Die Mischung wird noch heiß mit 300 ml Aceton versetzt und 3 Tage kühl stengelassen. Das auskristallisierte Hydrochlorid wird abgutscht und mit Aceton nachgewaschen. Um beigemengtes Dimethylamin-HCl zu entfernen, wird die Substanz zweimal wie folgt umkristallisiert: Lösen in 95proz. Äthanol, dann Zusatz der 5fachen Vol. Aceton; nach Abkühlung auf Raumtemp. Vervollständigung der Kristallisation durch 12stdg. Aufbewahren im Eisschrank. Ausbeute 4,3—7,0 g (7—11%); Schmp. 205,5—206°.

$C_{11}H_{15}NO_3 \cdot HCl$ (245,7)	Ber.: C 53,77	H 6,56	N 5,70	Cl 14,43
	Gef.: C 53,61	H 6,38	N 5,74	Cl 14,48

12. β -2,4-Dihydroxybenzoyl-propionitril

Eine Mischung von 4,91 g (0,02 Mol) β -Dimethylamino-2,4-dihydroxy-propiofenon · HCl und 3,25 g (0,05 Mol) KCN wird mit 50 ml kochendem Wasser übergossen, 30 Min. zum Sieden erhitzt und analog 8. aufgearbeitet. Nach Umkristallisation aus Äthanol unter Kohlezusatz beträgt der Schmp. 204—206°, die Ausbeute 2,25 g (59%). Diese Qualität kann zur Darstellung von VII verwendet werden. Das reine Nitril besteht aus farblosen Kriställchen vom Schmp. 205,5—207,5° (aus Äthanol).

$C_{10}H_9NO_3$ (191,2)	Ber.: C 62,82	H 4,75	N 7,33
	Gef.: C 62,27	H 4,97	N 7,31

13. β -2,4-Dihydroxybenzoyl-propionsäure (VII)

1,91 g (0,01 Mol) β -2,4-Dihydroxybenzoyl-propionitril werden mit 50 ml 20proz. HCl 5 Std. im siedenden Wasserbad unter Rückfluß verseift; die Lösung wird auf etwa 20 ml eingengt und analog 9. aufgearbeitet. Ausbeute 1,45 g (69%); Schmp. 201,5—203°.

$C_{10}H_{10}O_5$ (210,2)	Ber.: C 57,14	H 4,80
	Gef.: C 57,01	H 5,03

14. β -2,4-Dihydroxybenzoyl-propionsäure (VII) aus Resorcin und Bernsteinsäuredinitril (abgeändert nach ²⁾)

In einem 2-l-Dreihalskolben, der mit Kühler und $CaCl_2$ -Rohr, KPG-Rührer und Gasleitungsrohr versehen ist, werden 110 g (1 Mol) Resorcin und 80 g (1 Mol) Bernsteinsäuredinitril in 1000 ml absol. Äther bei 30° gelöst. Bei laufendem Rührer werden nun 120 g wasserfreies $ZnCl_2$ hinzugegeben und anschließend 5 Std. trockenes HCl eingeleitet, wobei das Reaktionsgemisch auf 30° gehalten wird. Allmählich setzt sich ein rosagefärbter Sirup ab, der sich durch 12stdg. Stehen bei Raumtemp. noch vermehrt. Die ätherische Lösung wird in einem weiteren 2-l-Dreihalskolben dekantiert und nochmals in der oben beschriebenen Weise mit 120 g $ZnCl_2$ versetzt und 5 Std. mit HCl durchströmt. Nach 12stdg. Stehen wird die ätherische Lösung dekantiert und verworfen. Die vereinigten Reaktionsprodukte werden in 1500 ml eiskalter 2 n HCl gelöst, von Ätherresten i. Vak. befreit und 10 Std. im siedenden Wasserbad unter Rühren zum Rückfluß erhitzt. Die Lösung wird i. Vak. auf etwa 1 l eingengt und zur Kristallisation 2 Tage im Kühlschrankschrank aufbewahrt. — Das dunkelgefärbte Rohprodukt wird mit überschüssiger $NaHCO_3$ -Lösung verrührt und filtriert. Das Filtrat wird zweimal mit wenig Essigester ausgeschüttelt und dann mit verd. HCl angesäuert. Die ausgefallene Säure wird durch Erhitzen wieder in Lösung gebracht, mit Kohle aufgeköcht und die hellgelbe Lösung zur Kristallisation beiseite gestellt. Die schwach gelblichen Kristalle zeigen nach dem Trocknen über P_2O_5 i. Vak. einen Schmp. von 202,5—4,0°. Ausbeute 45,5 g (22%). Zur katalytischen Hydrierung wird die Substanz aus heißem Wasser unter Kohlezusatz umkristallisiert: reinweiße Kristalle vom Schmp. 203—204°.

15. γ -(3,4-Dimethoxyphenyl)- γ -butyrolacton (XVIIIa)

a) aus I durch katalytische Hydrierung mit Raney-Nickel:

Etwa 1,2 g Raney-Nickel werden in 20 ml Wasser vorhydriert, mit einer Lösung von 1,19 g (5 mMol) I in 10,0 ml n NaOH versetzt und bei Raumtemperatur und Atmosphärendruck hydriert. Die erforderliche H_2 -Menge ist nach 4 Std. aufgenommen. Die vom Katalysator befreite Lösung wird mit 2 n HCl neutralisiert, dann noch mit soviel 2 n HCl versetzt, daß 0,25 n bis 0,5 n HCl vorliegen, und zur Lactonisierung 15 Std. bei Raumtemp. geschüttelt. Das abgeschiedene Lacton wird mit Essigester ausgeschüttelt, die organische Phase mehrmals mit wenig halbgesättigter $NaHCO_3$ -Lösung und Wasser gewaschen und mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels i. Vak. kristallisiert das Lacton in reinweißen Rosetten. Ausbeute 0,95 g (85%); Schmp. 118 bis 120°, nach Umkristallisation aus Essigester Schmp. 119,5—120,5°.

b) aus I durch Reduktion mit Natriumborhydrid:

2,38 g (10 mMol) I werden in 20,0 ml 0,5 n NaOH gelöst und mit einer Lösung von 0,38 g (10 mMol) $NaBH_4$ in wenig Wasser, dem zuvor ein Tropfen 0,5 n NaOH zur Stabilisierung zugefügt wurde, versetzt. Nach 2stdg. Stehen bei Raumtemp. wird während der folgenden 3 Std. die leichte, stetige H_2 -Entwicklung durch tropfenweise Zugabe von 0,5 n HCl in Gang gehalten. Alsdann wird mit 2 n HCl auf pH 5 gebracht und noch soviel 2 n HCl zugefügt, daß 0,25 n bis 0,5 n HCl vorliegen. Die Lactonisierung und Aufarbeitung erfolgt wie unter a) angegeben. Ausbeute 2,05 g (92%); Schmp. 119—120°; nach Umkristallisation aus Essigester 1,80 g (81%) vom Schmp. 119,5—120,5°. Mischschmp. mit nach a) gewonnenem Produkt ohne Depression.

$C_{12}H_{14}O_4$ (222,2)	Ber.: C 64,85	H 6,35
	Gef.: C 65,05	H 6,40

16. γ -(2,4-Dimethoxyphenyl)- γ -butyrolacton (XVIIIb)

Darstellung aus II analog 15.

a) Hydrierzeit 18 Std. Das Lacton wird als farbloses, dickflüssiges Öl erhalten, das sich nicht destillieren läßt. n_D^{30} 1,5463. Ausbeute 81%.b) Ausbeute 96%; n_D^{30} 1,5480. Hydroxamsäuretest positiv.

Die Lactontitration ergibt folgenden Verbrauch an 0,1 n NaOH: a) für 231,5 mg 10,75 ml (ber. 10,42); b) für 240,7 mg 11,15 ml (ber. 10,63).

17. γ -(2,5-Dimethoxyphenyl)- γ -butyrolacton (XVIIIc)

Darstellung aus III analog 15.

a) Hydrierzeit 4 Std. Ausbeute 88%; Schmp. 95,5—96° (aus Essigester).

b) Ausbeute 92%; Schmp. 95,5—96°. Die Identität mit der nach a) erhaltenen Substanz ist durch Mischschmp. (95,5—96°) gesichert.

$C_{12}H_{14}O_4$ (222,2)	Ber.: C 64,85	H 6,35
	Gef.: C 64,98	H 6,38

18. γ -(2-Hydroxy-4-methoxyphenyl)- γ -butyrolacton (XVIIId)

Darstellung aus IV

a) analog 15a). Hydrierzeit 3 Std. Ausbeute 82%; Schmp. 144—146° (aus Essigester/Petroläther).

b) Vorschrift zur Reduktion mit Natriumborhydrid für Aroylpropionsäuren mit freien phenolischen Hydroxylgruppen: In einem 500-ml-Rundkolben werden 11,2 g (50 mMol) IV in 200 ml 0,5 n NaOH gelöst und nach Zusatz einer frisch bereiteten Lösung von 1,9 g

(50 mMol) NaBH_4 in wenig Wasser $1\frac{1}{2}$ Std. mit einem Uhrglas bedeckt stehengelassen. Daraufhin wird durch allmähliches Zutropfen von n HCl aus einer Kapillare für leichte, stetige H_2 -Entwicklung gesorgt, wobei innerhalb von 3 Std. 100 ml n HCl verbraucht werden. Zur Zersetzung des überschüssigen NaBH_4 werden unter Rühren 100 ml n HCl zugesetzt, die Mischung dann 15 Std. auf einer Schüttelmaschine bewegt und das Lacton durch Ausschütteln mit Essigester isoliert (vgl. 15.). Ausbeute 9,50 g (91%); Schmp. 144—146°. Das Lacton gibt mit FeCl_3 -Lösung in 50proz. Äthanol Grünfärbung, mit 5-Nitroso-8-hydroxychinolin starke Braunrotfärbung. Die Identität mit dem nach a) gewonnenen Produkt ist durch Mischschmp. (144—146°) gesichert.

$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_4$ (208,2)	Ber.: C 63,45	H 5,81
	Gef.: C 63,59	H 5,94

19. γ -(2-Methoxy-4-hydroxy-phenyl)- γ -butyrolacton (XVIIIe)

Darstellung aus V analog 18.

a) Hydrierzeit 20 Std. Reinausbeute 62%; Schmp. 132—133° (aus Essigester/Petroläther).

b) Einwirkungszeit des NaBH_4 $6\frac{1}{2}$ Std. Ausbeute 72%; Schmp. 132—132,5° (aus Essigester). Mit FeCl_3 hellgrüne Färbung, mit 5-Nitroso-8-hydroxychinolin keine Reaktion.

$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_4$ (208,2)	Ber.: C 63,45	H 5,81
	Gef.: C 63,59	H 5,70
		63,50 5,87

20. γ -(3-Methoxy-4-hydroxy-phenyl)- γ -butyrolacton (XVIII f)

Darstellung aus VI analog 18.

a) Hydrierzeit 10,5 Std. Ausbeute 86%; Schmp. 124,5—126,0° (aus Essigester).

b) Ausbeute 82% vom Schmp. 125—126°. Der Mischschmp. mit der nach a) gewonnenen Substanz ergibt keine Depression.

$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_4$ (208,2)	Ber.: C 63,45	H 5,81
	Gef.: C 63,11	H 5,86

21. γ -(3-Methoxy-4-hydroxy-phenyl)-buttersäure

0,42 g 5proz. Pd/BaSO_4 -Katalysator (nach *Kuhn*) werden in 10 ml Äthanol vorhydriert; eine Lösung von 0,416 g (2 mMol) γ -(3-Methoxy-4-hydroxy-phenyl)- γ -butyrolacton in 30 ml Äthanol wird zugefügt und bei Raumtemperatur und Atmosphärendruck hydriert. Schon nach 10 Min. ist die Hydrierung unter Aufnahme von 1 Moläquiv. H_2 beendet. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators wird das Äthanol i. Vak. abdestilliert, der Rückstand in NaHCO_3 -Lösung aufgenommen und langsam mit 25proz. HCl gefällt. Farblose Kristalle vom Schmp. 114—115°.

*Tamura et al.*³⁾, die diese Substanz für 3,4-Dihydroxy-phenyl-buttersäure hielten, fanden als Schmp. 114°; die Darstellung erfolgte aus Säure VI — siehe 10. —, welche von den genannten Autoren irrtümlich als β -3,4-Dihydroxy-benzoyl-propionsäure angesprochen wurde, durch Reduktion mit Zinkamalgam und Salzsäure.

$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_4$ (210,2)	Ber.: C 62,85	H 6,71
	Gef.: C 62,59	H 6,56

22. 4-Äthyl-resorcain

0,76 g 3proz. Pd/BaSO_4 -Katalysator werden in 15 ml Methanol vorhydriert, mit einer Lösung von 0,761 g (5 mMol) Resacetophenon in 15 ml Methanol versetzt und bei 40° und Atmosphärendruck hydriert. Die Hydrierung kommt erst nach 48 Std. zum Stillstand, wobei insgesamt 2 Moläquiv. H_2 verbraucht werden. Die vom Katalysator befreite Lösung

wird i. Vak. zu einem hellgelben Öl eingeengt, das nach dem Trocknen i. Hochvak. durchkristallisiert. Die Umkristallisation erfolgt durch Lösen in möglichst wenig Äther und Verdünnen mit Benzol. Schmp. 96—97° (Lit.¹¹) 97°). Sehr leicht löslich in Wasser, Äthanol, Essigester und Äther, unlöslich in Petroläther; mit FeCl₃-Lösung Blaufärbung.

23. β-3,4-Dimethoxybenzoyl-propionsäure-n-butylester

Eine Lösung von 95,3 g (0,4 Mol) I in 300 g (etwa 4 Mol) n-Butanol wird unter Eiskühlung mit trockenem HCl gesättigt und anschließend 4 Std. im siedenden Wasserbad unter Feuchtigkeitsausschluß erhitzt. Das überschüssige Butanol wird i. Vak. abdestilliert und das zurückbleibende Öl mit 500 ml Äther aufgenommen. Die ätherische Lösung wird mit NaHCO₃-Lösung entsäuert, mit Na₂SO₄ getrocknet und der Äther abdestilliert. Ausbeute 113,5 g (96%); Schmp. 47—49°, nach Umkristallisation aus Petroläther Schmp. 49,5°.

C ₁₆ H ₂₂ O ₅ (294,4)	Ber.: C 65,29	H 7,53
	Gef.: C 65,25	H 7,56

24. β-3,4-Dimethoxybenzoyl-propionsäure-methylester

Eine Lösung von 10,0 g I in 100 ml Methanol wird unter Zusatz von 10 ml konz. H₂SO₄ 2 Std. zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wird die Mischung auf Eis gegossen und mit festem NaHCO₃ neutralisiert. Um die kristalline Abscheidung des Esters zu vervollständigen, wird noch einige Zeit gut umgerührt, dann abgenutscht und das Rohprodukt mit kaltem Wasser gewaschen. Zur vollständigen Entfernung des Ausgangsstoffes wird der Ester in Äther gelöst, erst dreimal mit wenig NaHCO₃-Lösung, dann mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Beim Abdestillieren des Äthers kristallisiert der Ester in reiner Form aus. Ausbeute 10,2 g (96%); Schmp. 90—91°, nach Umkristallisation aus Petroläther 90,5—91,0° (Lit.⁷) 90°).

25. β-2,4-Dimethoxybenzoyl-propionsäure-methylester

Darstellung aus II analog 24. Ausbeute 96%; Schmp. 47—49° (Lit.¹²) 49°), nach Umkristallisation aus Petroläther Schmp. 57,5—58,5° (Lit.¹²) 58°, 58—59°).

26. β-2,5-Dimethoxybenzoyl-propionsäure-methylester

Darstellung aus III analog 24. Ausbeute 97%; Schmp. 52,0—53,0° (Lit.⁷) 54°).

27. β-2,4-Dihydroxybenzoyl-propionsäure-methylester

Darstellung aus VII analog 24. Ausbeute 97%; Schmp. 130—131° (Lit.¹⁴) 129°).

28. β-3-Methoxy-4-hydroxy-benzoyl-propionsäure-methylester

Darstellung aus V analog 24. Ausbeute 95%; Schmp. 99—102°, nach Umkristallisation aus Äther unter Petrolätherzusatz lange Nadeln vom Schmp. 102—103°.

C ₁₂ H ₁₄ O ₅ (238,2)	Ber.: C 60,50	H 5,92
	Gef.: C 60,27	H 6,08

29. Bis[γ,γ'-(3,4-dimethoxy-phenyl)]-bis[γ,γ'-butyrolacton] (XIXa)

A. Apparatur zur elektrolytischen Reduktion mit Bleielektroden

Zur elektrolytischen Reduktion wird die von Eisenlohr und Meier⁶) — aufbauend auf die Erfahrungen von Tafel¹⁵) — beschriebene Versuchsanordnung benutzt mit folgenden Ab-

¹¹) E. Clemmensen, Ber. dtsh. chem. Ges. 47, 54 (1914).

¹²) G. P. Rice, J. Amer. chem. Soc. 50, 231.

¹³) Perkin und Robinson, J. chem. Soc. (London) 93, 507 (1908).

¹⁴) J. von Braun, E. Anton und F. Meyer, Ber. dtsh. chem. Ges. 74, 1772 (1941).

¹⁵) J. Tafel, Ber. dtsh. chem. Ges. 33, 2209 (1900).

änderungen: Statt einer Tonzelle wird eine Dialysatormembran (aus Dialysierpergament No. 608 der Firma Schleicher & Schüll, Dassel, Krs. Einbeck) verwendet in Form eines Filtertopfes von 8,5 cm \varnothing und 15 cm Höhe. Für die spiralenförmigen Elektroden wird 6×10 mm Feinbleirohr mit einem Pb-Mindestgehalt von 99,985% verwendet. Die außenliegende Anode besteht aus 7 Windungen mit einem Außendurchmesser von 11,5 cm, die innenliegende Kathode aus 7 Windungen mit einem Außendurchmesser von 4,5 cm. Anode und Kathode werden mittels Polyäthylenschlauch verbunden und die beiden freien Enden der Bleielektroden an die Umwälzpumpe eines Solekühlers (Kryomath) angeschlossen. Als Kühlflüssigkeit dient Methanol.

Um gleichmäßigen Abstand der Dialysatormembran von den Elektroden zu gewährleisten, werden als Halterung für das Diaphragma 4 lange Glasstäbe benutzt, zu denen — einseitig mittels Gummistopfen verbunden — vier kurze Glasstäbe angebracht werden. Auf diese Weise wird der Diaphragmatopf nach innen gegen die Kathodenspirale durch die 4 langen und nach außen gegen die Anodenspirale durch die 4 kurzen Glasstäbe abgeschirmt. Zweckmäßigerweise werden Kathode, Anode und Glasstäbe durch Bohrungen in einem abnehmbaren Brett hängend montiert, so daß Kathoden- und Anodenraum leicht zugänglich sind.

Nach Einfüllung der Anodenflüssigkeit (10proz. Schwefelsäure) und der Kathodenflüssigkeit (Lösung des zu reduzierenden Ketons) läßt man das Diaphragma vor dem Einschalten des Stromes zunächst 10 Min. vorquellen. Vor Beginn der eigentlichen Hydrierung wird die spätere Kathode (innen) formiert, indem sie in 10proz. Schwefelsäure erst $\frac{1}{2}$ Std. als Anode, dann $\frac{1}{2}$ Std. als Kathode geschaltet wird (10°; 5 A). Bei Einsatz reiner Substanzen und guter Reinigung der Elektroden mit Methanol nach jedem Versuch genügt es, wenn diese Regenerierung der Bleioberfläche nach jedem dritten Versuch vorgenommen wird.

Der im Normalverbrauch genutzte Kathodenraum beträgt 360 cm³, die eingetauchte Kathodenoberfläche rund 345 cm². Somit steht pro cm³ Kathodenflüssigkeit etwa 1 cm² Kathoden-Oberfläche zur Verfügung. — Zur Erzielung einer möglichst konstanten Stromstärke, die zur Berechnung der Gesamtstrommenge zweckmäßig ist, wird die Temperatur der durch die Bleielektroden kreisenden Flüssigkeit auf $10^\circ \pm 0,5^\circ$ konstant gehalten. Durch einen zwischengeschalteten Schiebewiderstand wird der während der Reduktion langsam abnehmende Zellenwiderstand ausgeglichen. Diese Nachregulierung kann umgangen werden, wenn statt des verwendeten Amperemeters ein Coulometer zwischen geschaltet wird.

Der Berechnung der Reaktionszeit wird die Reduktion des Ketons zum monomeren Carbinol zugrunde gelegt. Die erforderliche Strommenge beträgt je Mol Keton 2 Faraday = 2×96490 Cb oder 53,60 A. h. Bei einer Stromstärke von z. B. 5,36 A ergäbe sich demnach für 0,1 Mol Keton eine Reaktionszeit von 1 Std.

B. Reduktion von β -3,4-Dimethoxybenzoylpropionsäure-methylester

Kathodenflüssigkeit: 10,0 g Methylester, 160 ml Methanol, 160 ml Essigester und 40 ml 10proz. H₂SO₄. Stromstärke: 3,0 A. Reaktionszeit: ber. 43 Min. (s. o.); prakt. 45 Min.

Aufarbeitung: Aus der klaren Lösung wird der Essigester i. Vak. unter Wasserzusatz abdestilliert und die Mischung mit 300 ml Wasser, 100 ml Methanol und 40 ml 10proz. H₂SO₄ 3 Std. im Wasserbad unter Rückfluß zum lebhaften Sieden erhitzt. Die mit NaHCO₃ auf etwa pH 4 abgestumpfte Lösung wird zur Entfernung des Methanols i. Vak. eingeengt und nach Zusatz von etwas überschüssiger NaHCO₃-Lösung mit Essigester ausgeschüttelt. Bereits während des Ausschüttelns kristallisiert eine weiße Substanz vom Schmp. 235 bis 237° aus, die nach Umkristallisation aus Essigester einen Schmp. von 237—238,5° zeigt. Weitere Mengen dieser Substanz werden durch Einengen der mit NaHCO₃-Lösung und

Wasser gewaschen und mit Natriumsulfat getrockneten Essigesterphase gewonnen. — Ausbeute 3,60 g (41%).

Anmerkung: Die gleiche Substanz kann aus dem *n*-Butylester (23) in analoger Weise gewonnen werden. Sowohl die saure als auch die alkalische Verseifung des hydrierten Esters liefert nach der Lactonisierung das Dilacton vom Schmp. 237—238,5°. Die Verseifung des Butylesters dauert aber länger, und die Reinausbeuten sind etwas geringer.

Das Produkt ist unlöslich in verd. anorg. Säuren, NaHCO_3 -Lösung und kalter NaOH , dagegen quantitativ löslich in heißer NaOH und kann durch Erwärmen mit verd. HCl zurückerhalten werden, wobei der gleiche Schmp. beobachtet wird. Die Substanz ist löslich in Tetrahydrofuran, Aceton und Benzol, sehr gut löslich in Chloroform, gegenüber dem Monolacton (XVIIIa), jedoch wenig löslich in Essigester. Das IR-Spektrum zeigt bei 1760 cm^{-1} eine starke Bande (5-Ring-Lacton). Beim Versuch der katalyt. Hydrierung mit Pd/BaSO_4 in Methanol nimmt das Dilacton — im Gegensatz zu XVIIIa — selbst bei 50° und nachträglichem Zusatz von 1 Tropfen H_2SO_4 keinen H_2 auf. Das gleiche Resultat wird erhalten, wenn in absol. Äthanol unter Zusatz von 10% Diäthylamin gearbeitet wird. Dilacton:

$\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{O}_8$ (442,5)	Ber.: C 65,15	H 5,92	O 28,93
	Gef.: C 65,20	H 6,08	O 29,00

Mol.-Gew. nach *Rast* gef. a) 452; b) 440.

30. Bis[γ,γ' -(2,4-dimethoxy-phenyl)-bis[γ,γ' -butyrolacton] (XIXb)

Darstellung aus β -2,4-Dimethoxybenzoyl-propionsäuremethylester analog 29. In diesem Falle wird jedoch kein kristallines Produkt, sondern ein farbloses Öl erhalten. Dieses wird zur Beseitigung mitentstandenen Monolactons mit Pd/BaSO_4 bei 20° in Äthanol hydriert. Nach Filtration wird das Äthanol i. Vak. abgezogen und der Rückstand mit Essigester aufgenommen. Die Lösung wird mehrmals mit NaHCO_3 -Lösung durchgeschüttelt, mit Wasser neutral gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels bleibt das monolactonfreie Dilacton zurück. n_D^{20} 1,5465; Ausbeute 4,05 g (46%).

Die Lactontitration ergibt folgenden Verbrauch an 0,1 n NaOH : a) für 261,1 mg 11,30 ml (ber. 11,80); b) für 183,5 mg 7,93 mg (ber. 8,29).

31. Bis[γ,γ' -(2,5-dimethoxy-phenyl)-bis[γ,γ' -butyrolacton] (XIXc)

Darstellung aus β -2,5-Dimethoxybenzoyl-propionsäuremethylester analog 29. Ausbeute 3,90 g (45%); Schmp. 219—221° (aus Essigester). Das IR-Spektrum weist den für 5-Ring-Lactone typischen Peak bei 1760 cm^{-1} auf. Bei der Hydrierung mit Pd/BaSO_4 wird kein Wasserstoff aufgenommen. Dilacton:

$\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{O}_8$ (442,5)	Ber.: C 65,15	H 5,92	O 28,92
	Gef.: C 65,16	H 6,13	O 28,85

32. Elektro-Reduktion von β -2,4-Dihydroxybenzoyl-propionsäuremethylester

Versuchsbedingungen während der Reduktion: analog 29., jedoch wurde die Reaktionszeit um 20% erhöht, da bei einem Vorversuch das Rohprodukt noch Ausgangsstoff enthielt.

Aufarbeitung: Die klare, nur schwach gelblich gefärbte Lösung wird mit festem NaHCO_3 auf pH 5 bis 6 abgestumpft und das Lösungsmittelgemisch im Rotationsverdampfer bei Raumtemp. abgezogen. Die sich in fester Form abscheidende Substanz wird mit überschüssiger NaHCO_3 -Lösung und mit Äther gut durchgeschüttelt, auf einer Filternutsche abgesaugt und erst mit kaltem Wasser, dann mit wenig eiskaltem Methanol und schließlich mehrmals mit Äther gewaschen und getrocknet. Ausbeute 3,6 g; Schmp. 225—226°.

Die Substanz ist unlöslich in klarem Wasser, NaHCO_3 und in Äther, löslich in kalter NaOH und in warmem Methanol. Mit FeCl_3 in Methanol/Wasser tritt kräftige Braunviolett-Färbung auf. Zum Nachweis der Methyl estergruppen wird die Substanz mit einer gleichgroßen Menge Benzoesäure vermischt, mit konz. H_2SO_4 erwärmt und nach dem Abkühlen in kaltes Wasser gegossen, wobei Geruch nach Benzoesäuremethyl ester auftritt.

$\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_{10}$ (450,4)	Ber.: C 58,66	H 5,82	O 35,52	
	Gef.: C 57,69	H 5,65	O 36,48	(Sa. 99,82)
	C 57,82	H 5,69	O 36,54	(Sa. 100,05)

Sämtliche Versuche, diese Verbindung durch saure oder alkalische Verseifung und Lactonisierung in das gewünschte Dilacton zu überführen, scheiterten, obwohl sehr milde Bedingungen angewendet wurden.

33. Bis[γ,γ' -(3-methoxy-4-hydroxy-phenyl)- γ,γ' -butyrolacton (XIXf)

Darstellung aus β -3-Methoxy-4-hydroxy-benzoyl-propionsäuremethyl ester analog 29. Ausbeute 45%. Feinkristalline Substanz vom Schmp. 278,0—279,5° (aus Essigester), die sich im Temperaturbereich von 25 bis 275° quantitativ sublimieren läßt und dann einen Schmp. von 277,5—279,5° zeigt. Im IR-Spektrum ist die für 5-Ring-Lactone charakteristische Bande bei 1760 cm^{-1} vorhanden. — Bei der Hydrierung mit Pd/BaSO_4 in Äthanol nimmt das Dilacton (mit und ohne Diäthylaminzusatz) keinen H_2 auf, während das entsprechende Monolacton (XVIII f) vom Schmp. 125—126° innerhalb 10 Min. zu 3-Methoxy-4-hydroxy-phenyl-buttersäure vom Schmp. 114—115° hydriert werden kann. Dilacton:

$\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{O}_8$ (414,4)	Ber.: C 63,76	H 5,35
	Gef.: C 63,65	H 5,31

Durch DC kann in dem nach Gewinnung des Dilactons zurückbleibenden Essigesterextrakt eindeutig die Anwesenheit des Monolactons XVIII f (und die Abwesenheit des Dilactons) gezeigt werden. Laufmittel: Benzol/Dioxan/Eisessig, 90 : 25 : 4 Vol. Trägermaterial: Kieselgel HF_{254} nach Stahl (Merck). Sichtbarmachung: UV-Licht.

Als Vergleichssubstanz dient das mittels Natriumborhydrid dargestellte Monolacton XVIII f vom Schmp. 125—126° (Rf 0,40—0,45) und das aus dieser E-Reduktion stammende reine Dilacton vom Schmp. 278,0—279,5° (Rf 0,30—0,35).

34. γ -4-Hydroxyphenyl- γ -butyrolacton aus γ -4-Methoxyphenyl- γ -butyrolacton durch Entmethylierung mit BBr_3

2,0 g γ -4-Methoxyphenyl- γ -butyrolacton (Schmp. 51—53°) werden in einem Jodzahlkolben in 20 ml wasserfreiem Methylenchlorid gelöst und auf -80° gekühlt. Gleichzeitig werden 3,5 ml BBr_3 (entspr. etwa 9,2 g oder einem Molverhältnis an BBr_3 Lacton von 3,5 : 1) in 20 ml CH_2Cl_2 auf ebenfalls -80° gekühlt und zu der Lactonlösung hinzugegeben. Unter Feuchtigkeitsausschluß wird während 1 Std. langsam auf 0° erwärmt, diese Temperatur $1\frac{1}{2}$ Std. eingehalten und die Lösung dann $1\frac{1}{2}$ Std. auf $+10^\circ$ gehalten. Zur Zers. des überschüssigen BBr_3 wird die Probe unter Rühren langsam auf Eis gegossen und mit NaHCO_3 neutralisiert, dreimal mit Essigester ausgeschüttelt, die Ausschüttelungen mit NaHCO_3 -Lösung und mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels i. Vak. bleibt das entmethylierte Lacton in kristalliner Form zurück. Ausbeute 1,60 g (86%); Schmp. 120—125°, nach Umkristallisation aus Essigester Schmp. 130—132°.