

CHEMISCHE BERICHTE

In Fortsetzung der

BERICHTE DER DEUTSCHEN CHEMISCHEN GESELLSCHAFT

herausgegeben von der

GESELLSCHAFT DEUTSCHER CHEMIKER

111. Jahrg. Nr. 12

3755 – 3968

Umwandlung von 2-Oxo-2*H*-1-benzopyran-3-carbonsäureestern in 2-Oxo-4-chromanessigsäureester – eine neue Umlagerung

*Christo Ivanov** und *Anka Bojilowa*

Chemische Fakultät der Universität Sofia,
1 Anton Ivanov avenue, 1126 Sofia, Bulgarien

Eingegangen am 17. Februar 1978

2-Oxo-2*H*-1-benzopyran-3-carbonsäureester gehen beim Erhitzen mit Acetanhydrid in Anwesenheit von Natriumacetat oder Triethylamin in die entsprechenden 2-Oxo-4-chromanessigsäureester über. Mit den Anhydriden anderer Carbonsäuren werden die Ester von 3-substituierten 2-Oxo-4-chromanessigsäuren erhalten. Der Mechanismus dieser bisher unbekanntem Umwandlung wird diskutiert.

Conversion of the Esters of 2-Oxo-2*H*-1-benzopyran-3-carboxylic Acids into Esters of 2-Oxo-4-chromanacetic Acid – a New Rearrangement

Esters of 2-oxo-2*H*-1-benzopyran-3-carboxylic acid by heating with acetic anhydride in the presence of sodium acetate or triethylamine change to esters of 2-oxo-4-chromanacetic acid. With the anhydrides of other carboxylic acids the esters of 3-substituted 2-oxo-4-chromanacetic acids are obtained. The mechanism of this transformation, so far unknown, is discussed.

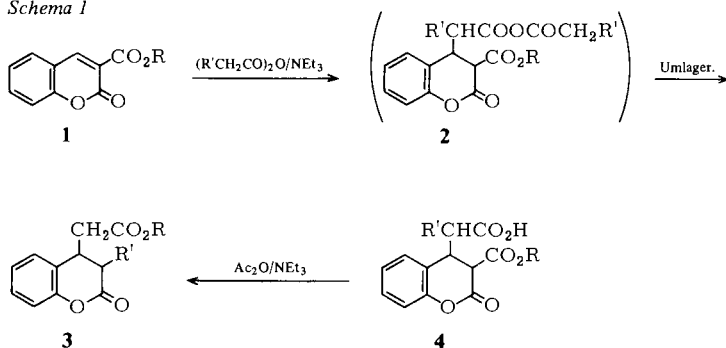
In einer vorläufigen Mitteilung¹⁾ wiesen wir darauf hin, daß 2-Oxo-2*H*-1-benzopyran-3-carbonsäure-methyl- und -ethylester (**1a, b**) beim Erwärmen mit Acetanhydrid in Anwesenheit von Natriumacetat oder Triethylamin in die entsprechenden 2-Oxo-4-chromanessigsäureester (**3a, b**) übergehen. Unter Berücksichtigung der Bedingungen, unter denen diese bisher unbekanntem Umwandlung verläuft (Bedingungen einer Perkin-Reaktion), war logischerweise anzunehmen, daß hier eine konjugierte Addition des Acetanhydrids an die Ausgangsester und eine Umlagerung der dabei gebildeten Addukte **2** stattfindet.

In dieser Arbeit werden die bei der eingehender untersuchten Reaktion erhaltenen Ergebnisse bekanntgegeben.

¹⁾ A. Bojilova und C. Ivanov, *Synthesis* **1976**, 267.

Zunächst wurde festgestellt, daß sich die 2-Oxo-2H-1-benzopyran-3-carbonsäureester (**1**) gegenüber Anhydriden anderer Carbonsäuren ebenso verhalten. Beim Erwärmen der Ester **1a** und **b** mit Propion- und Buttersäureanhydrid in Anwesenheit von Triethylamin wurden die entsprechenden Ester **3d, e, h, i** in guter Ausbeute gewonnen. Erfolgreich verlief auch die Umsetzung von **1b** mit Crotonsäureanhydrid, welches als das isomere Vinyllessigsäureanhydrid reagierte, doch war die Ausbeute des dabei entstandenen Esters **3j**, infolge Bildung von harzartigen Produkten, verhältnismäßig niedrig.

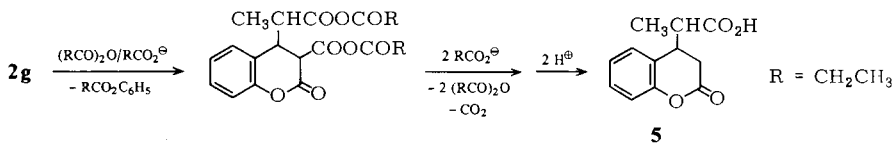
Schema 1



	R	R'		R	R'
a	CH ₃	H	g	C ₆ H ₅	CH ₃
b	C ₂ H ₅	H	h	CH ₃	C ₂ H ₅
c	i-C ₃ H ₇	H	i	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅
d	CH ₃	CH ₃	j	C ₂ H ₅	H ₂ C=CH
e	C ₂ H ₅	CH ₃	k	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅
f	t-C ₄ H ₉	CH ₃			

Weiterhin wurde festgestellt, daß die Reaktion anstatt mit Methyl- und Ethylester auch mit anderen 2-Oxo-2H-1-benzopyran-3-carbonsäureestern **1** durchgeführt werden kann. Aus den entsprechenden Estern und Essig- oder Propionsäureanhydrid wurden die Ester **3c, f** und **g** synthetisiert. Unterschiedlich zu den anderen Fällen entsteht aber bei der Umsetzung von **1g** mit Propionsäureanhydrid außer **3g** auch α -Methyl-2-oxo-4-chromanecarbonsäure (**5**), die offensichtlich ein Produkt der teilweisen Ketonspaltung des sich ursprünglich gebildeten Addukts **2g** ist.

Schema 2

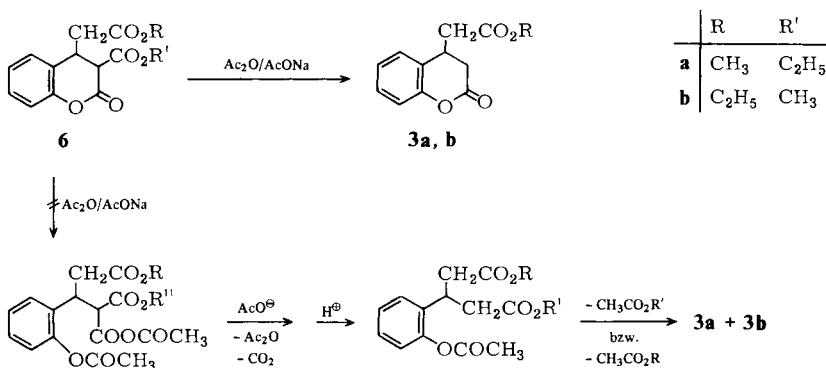


Auf der Suche nach einem unmittelbaren Beweis dafür, daß die Umwandlung von **1** in **3** eine Umlagerungsreaktion ist, wurde auch das Verhalten von 3-Ethoxycarbonyl-2-oxo-4-chromanecarbonsäure (**4b**) und von 3-Ethoxycarbonyl-2-oxo- α -phenyl-4-chromanecarbonsäure

säure (**4k**) beim Erwärmen mit Acetanhydrid und Triethylamin untersucht. Es erwies sich, daß in beiden Fällen die erwarteten Umwandlungsprodukte – die Ester **3b** und **3k** – entstehen. Die Umlagerung von **4b** verlief jedoch glatter (Ausbeute an **3b** 60%). Außer dem Ester **3k** (Ausbeute 32%) entstand aus der Säure **4k** eine beträchtliche Menge (23%) des Esters **3b**. Letzterer ist zweifellos ein Produkt der Wechselwirkung des Acetanhydrids mit **1b**, das durch Abspaltung von Phenylelessigsäure aus **4k** entstanden ist. Dieser Bildungsweg von **3b** wurde durch die Tatsache bestätigt, daß unter denselben Reaktionsbedingungen der Methylester der Säure **4k**, ähnlich ihres Nitrils¹⁾, nur **3b** ergab.

Was den Mechanismus der Umlagerung anbelangt, so liefert die Ketonspaltung, der unter den Bedingungen der Perkin-Reaktion die 3-Alkoxycarbonyl-2-oxo-4-chroman-essigsäureester (**6**)¹⁾ unterliegen, wertvolle Information. Es wurde festgestellt, daß bei der Spaltung des Esters **6a** der Ester **3a**, dagegen bei der Spaltung von **6b** der Ester **3b** erhalten wird. Diese Ergebnisse führen zu der Annahme, daß die Reaktion ohne Lacton-Ringöffnung im Ausgangsester verläuft. Andernfalls müßte die Ketonspaltung eines jeden Esters nach dem angegebenen wahrscheinlichen Weg (Schema 3) zu einem Gemisch aus **3a** und **3b** führen.

Schema 3

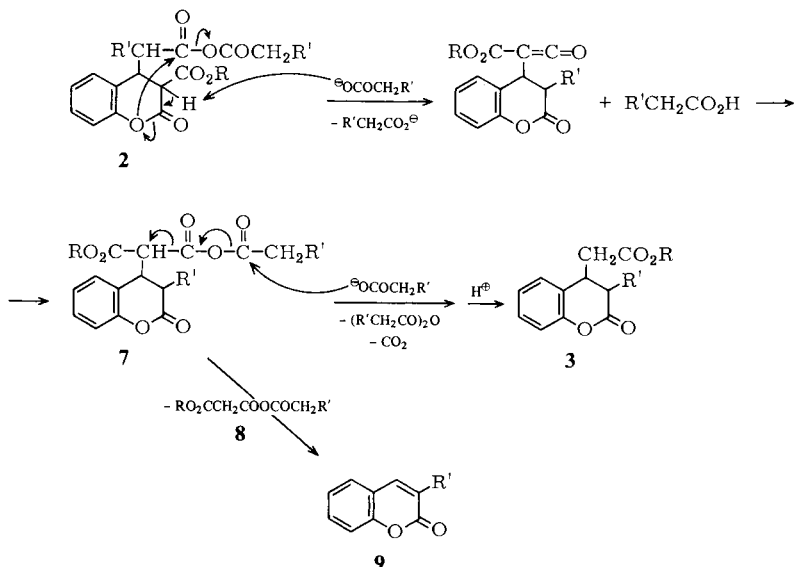


Der Umstand, daß die Ketonspaltung der Ester **6** ohne Lacton-Ringöffnung verläuft, führt zur Schlußfolgerung, daß sich der Lactonring der gemischten Anhydride **2** bei der Umlagerung in die Ester **3** ebenfalls nicht öffnet. Deswegen ist es höchstwahrscheinlich, daß die Umlagerung eine innermolekulare Umacylierung darstellt, wobei die Lacton-Ringöffnung der Anhydride **2** gleichzeitig mit der Lacton-Ringbildung der Ester stattfindet. Aus diesem Grund kann angenommen werden, daß die Umwandlung der Anhydride **2** in die Ester **3** auf dem im Schema 4 angegebenen Weg erfolgt. Es ist aber auch möglich, daß die Umlagerung schon im ursprünglich (direkt aus **1**) gebildeten Enolat-Ion von **2** stattfindet, da bei dem dünn-schichtchromatographischen Verfolgen des Reaktionsverlaufs die Anwesenheit von **2** im Reaktionsgemisch nicht nachgewiesen werden konnte.

Die Bildung der Wannenkongformation, in der sich offensichtlich der Lactonring der Anhydride **2** bei der Umacylierung befinden muß, wird zweifellos von der großen Elektrophilie des Carbonyl-Kohlenstoffatoms in der Anhydridgruppe unterstützt. Dafür

spricht die Tatsache, daß der Ester **6**, in dem das Carbonyl-Kohlenstoffatom der Estergruppe in Stellung 4 eine schwächere positive Partialladung trägt, keiner Umlagerung unterliegt.

Schema 4



Der angenommene Verlauf der Umlagerung in den Anhydriden **2** stimmt mit der Tatsache überein, daß bei der Umwandlung von **1g** in **3g** auch die Säure **5** gebildet wird. Die Neigung des Zwischenproduktes (in diesem Falle das Anhydrid **2g**) außer einer Umlagerung auch einer Ketonspaltung zu unterliegen, muß auf die unter dem Einfluß des Phenylrestes erhöhte Elektrophilie des Carbonyl-Kohlenstoffatoms der Estergruppe zurückgeführt werden.

Bei der Umlagerung eines jeden Esters **1** wird außer dem entsprechenden Ester **3** als Nebenprodukt eine geringe Menge Cumarin (**9**, $\text{R}' = \text{H}$) bei Anwendung von Acetanhydrid oder 3-substituiertes Cumarin (**9**, $\text{R}' = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5$ usw.) bei Einsatz eines höheren Anhydrids isoliert. Die Bildung der Cumarine ist höchstwahrscheinlich auf die Eliminierung der Verbindung **8** aus dem sich als Zwischenprodukt bei der Umlagerung bildenden Ester-Anhydrid **7** zurückzuführen (Schema 4).

Mit Ausnahme von **3a** und **b** sind die Ester **3** in der Literatur nicht beschrieben. Ihre Konstitution wurde analytisch sowie durch Vergleich ihrer IR-Spektren mit dem bei der Esterifizierung der 2-Oxo-4-chromanessigsäure¹⁾ dargestellten Ester **3b** bewiesen. Außerdem wurde **3b** aufgrund seines NMR-Spektrums identifiziert.

Wie erwartet, erwiesen sich die Ester **3d-k**, mit zwei Substituenten im Lactonring, als Gemische der beiden möglichen Diastereomeren – *cis* und *trans*. NMR-Spektroskopisch wurde aber nur die Konfiguration der Diastereomeren von **3d** bestimmt.

Die Säuren **4b** und **k** sowie die Ester **6a** und **b** sind ebenfalls bisher unbekannte Substanzen. Zu deren Synthese wurde die Fähigkeit der Ester **1**, Organomagnesium- oder Organozinkverbindungen konjugiert zu addieren, genutzt (s. exp. Teil).

Doz. Dr. St. Spassov danken wir für die Unterstützung bei der Erläuterung der NMR-Spektren. Zu Dank verpflichtet sind wir auch den *Laboratorien für Spektral- und Elementaranalyse an der Chemischen Fakultät der Universität Sofia* für die Aufnahme der IR-Spektren und die Durchführung zahlreicher Analysen.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte (nicht korrigiert): Mikroheiztisch „Boëtius“. – Dünnschichtchromatographie: DC-Fertigplatten aus Kieselgel 60 (0,25 mm), Merck. Fließmittelsystem: Ether/Hexan (1:1). Sichtbarmachen: Etherlösung von Iod und Dragendorff-Reagenz. – Säulenchromatographie (SC): Kieselgel S „Riedel-de Haën“; Fraktionen zu je 50 ml. Eluens: Gemische aus Hexan (A), Heptan (B) oder Petrolether (PE) mit Ether (E). – IR-Spektren: Specord 71 IR oder UR-10. – ¹H-NMR-Spektren: BS-487-6 „Tesla“ oder JEOL PS-100, innerer Standard TMS.

Ausgangsester 1: Die Ester **1a**, **b**, **c** und **g** wurden nach Literaturvorschriften hergestellt²⁻⁴⁾. Der Ester **1f** wurde nach Lit.⁴⁾ aus dem Säurechlorid und *tert*-Butylalkohol synthetisiert. Ausb. 7,0 g (56%). Schmp. 124–125°C. – IR (CHCl₃): 1490, 1570, 1610 (aromat. Ring), 1700 (C=O, Cumarine⁵⁾), 1750 cm⁻¹ (CO₂R).

C₁₄H₁₄O₄ (264,3) Ber. C 68,28 H 5,73 Gef. C 68,53 H 5,90

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Umwandlung von 1 in 3: Ein Gemisch aus 10 mmol Ester **1**, 10 mmol wasserfreiem Natriumacetat oder Triethylamin und 10 ml Anhydrid wurde am Luftkühler und unter Feuchtigkeitsausschluß während 10 h bis zum Kochen (Essig- und Propionsäureanhydrid) oder bis 150°C erhitzt. (Die Abweichungen in den Mengen der Ausgangsstoffe sowie der Erwärmungsdauer sind entsprechend angegeben.) Der Überschuß an Anhydrid wurde abdestilliert und dem Rest Wasser hinzugefügt. Die entstandene Emulsion wurde mit Ether (3 × 100 ml) extrahiert, die Etherphase mit verd. NaHCO₃-Lösung und Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde entweder i. Vak. destilliert oder säulenchromatographisch getrennt.

2-Oxo-4-chromanessigsäureester (3a–c)

Methylester 3a: In Lit.¹⁾ beschrieben. R_F = 0,41.

Ethylester 3b: In Lit.¹⁾ beschrieben. R_F = 0,47. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,25 (t, 3 H, CH₃), 2,65 (mc, 2 H, cycl. CH₂, J_{gem} = 1,5 Hz), 2,88 (d, 2 H, exocycl. CH₂, J_{CH₂,4-H} = 5 Hz), 3,40–3,75 (m, 1 H, 4-H, J_{3,4} = 7,5 Hz), 4,14 (q, 2 H, OCH₂), 7,0–7,40 (m, 4 H, aromat.).

Isopropylester 3c: Gearbeitet wurde mit Triethylamin. SC: 160 g Kieselgel, A 1,3 l, E/A 1:9, 3:17 je 0,5 l. Isoliert wurden 0,50 g (20%) **3c**, farblose Flüssigkeit, R_F = 0,55. – IR (Film): 1490, 1590, 1615 (aromat. Ring), 1730 (CO₂R), 1780 cm⁻¹ (C=O, γ,δ-ungesättigtes δ-Lacton⁶⁾).

C₁₄H₁₆O₄ (248,3) Ber. C 67,73 H 6,50 Gef. C 67,30 H 6,78

3-Methyl-2-oxo-4-chromanessigsäureester (3d–g)

Methylester 3d: Gearbeitet wurde mit je 20 mmol **1a** und Natriumacetat und 20 ml Propionsäureanhydrid. Beim Eindampfen des Ethersauszugs schieden sich farblose Kristalle vom Schmp. 113–115°C (Ethanol) ab. Nach dem ¹H-NMR-Spektrum entsprachen sie *cis*-**3d**, R_F = 0,54.

²⁾ P. K. Kadaba, *Synthesis* **1972**, 628.

³⁾ E. C. Horning, M. G. Horning und D. A. Dimmig, *Org. Synth.*, Coll. Vol. 3, 165 (1955).

⁴⁾ E. B. Womeck und J. McWhirter, *Org. Synth.*, Coll. Vol. 3, 714 (1955).

⁵⁾ P. Bassignana und C. Cogrossi, *Tetrahedron* **20**, 2859 (1964).

⁶⁾ F. Korte, K. H. Büchel und K. Göring, *Angew. Chem.* **71**, 523 (1959).

Nach vollständigem Abdampfen des Ethers aus der Mutterlauge wurde der Rückstand portionsweise zu je 1 g säulenchromatographisch aufgetrennt: 80 g Kieselgel, E/A 3:17 1.31. Isoliert wurden farblose Kristalle vom Schmp. 90–91°C (Fraktionen 9–12), identisch nach Misch-Schmp. und IR-Spektrum mit 3-Methylcumarin; *cis*-**3d** (Fraktionen 14–17); *trans*-**3d** (Fraktionen 20–25), Schmp. 65–66°C, $R_F = 0.49$. Gesamtausb. an **3d** 3.60 g (77%), davon reines *cis*- und *trans*-Isomeres je 1.60 g.

cis-**3d**: IR (CHCl₃): 1490, 1595, 1620 (aromat. Ring), 1740 (CO₂R), 1770 cm⁻¹ (C=O, δ-Lacton). — ¹H-NMR (Tesla, CDCl₃): δ = 1.34 (d, 3 H, CH₃), 2.37 und 2.65 (2q, 2 H, CH₂), 3.03 (mc, 1 H, 3-H), 3.53 (mc, 1 H, 4-H, $J_{3,4} = 5.50$ –6.60 Hz), 3.62 (s, 3 H, OCH₃), 7.0–7.40 (m, 4 H, aromat.).

C₁₃H₁₄O₄ (234.2) Ber. C 66.65 H 6.02

cis-**3d**: Gef. C 66.55 H 6.16

trans-**3d**: Gef. C 66.80 H 6.05

trans-**3d**: IR (CHCl₃): 1490, 1590, 1610 (aromat. Ring), 1735 (CO₂R), 1770 cm⁻¹ (C=O, δ-Lacton). — ¹H-NMR (Tesla, CDCl₃): δ = 1.25 (d, 3 H, CH₃), 2.63 (d, 2 H, CH₂), 3.03 (mc, 1 H, 3-H), 3.30 (mc, 1 H, 4-H, $J_{3,4} = 2.7$ Hz), 3.66 (s, 3 H, OCH₃), 7.0–7.40 (m, 4 H, aromat.).

Ethylester 3e: Gearbeitet wurde mit je 20 mmol **1b** und Natriumacetat und 20 ml Propionsäureanhydrid. Nach Aufarbeiten des Etherauszugs wurde eine farblose Flüssigkeit (Sdp. 150 bis 170°C/2 Torr) erhalten, ein Gemisch aus beiden Isomeren; $R_F = 0.62$ bzw. 0.57. Ausb. 2.80 g (56%). — IR (Film): 1490, 1590, 1615 (aromat. Ring), 1735 (CO₂R), 1775 cm⁻¹ (C=O, δ-Lacton).

C₁₄H₁₆O₄ (248.3) Ber. C 67.73 H 6.50 Gef. C 68.19 H 6.80

Der Vorlauf (Sdp. 140–145°C/2 Torr) kristallisierte nach Stehenlassen. Schmp. 90–91°C (Ethanol), nach Misch-Schmp. und IR-Spektrum identisch mit 3-Methylcumarin. Ausb. 0.80 g (25%).

tert-Butylester **3f**: Angewendet wurde Triethylamin. Das Reaktionsgemisch erwärmte man während 5 h. SC: 140 g Kieselgel, E/B 1:9 2 l. Isoliert wurden: eines der beiden Isomeren von **3f** (Fraktionen 10–19) sowie ein Gemisch daraus (Fraktionen 20–26). $R_F = 0.74$ und 0.63. Gesamtausb. an **3f** 1.55 g (60%), davon 0.60 g reines Isomeres mit $R_F = 0.74$. — IR des Isomeren-gemisches (Film): 1490, 1590, 1610 (aromat. Ring), 1725 (CO₂R), 1770 cm⁻¹ (C=O, δ-Lacton).

C₁₆H₂₀O₄ (276.3) Ber. C 69.54 H 7.30

Gef. C 69.96 H 7.45 (für das Isomerengemisch)

Phenylester 3g: Gearbeitet wurde mit 1.70 g (6.4 mmol) **1g**, 0.90 ml (6.4 mmol) Triethylamin, 10 ml Anhydrid. SC: 180 g Kieselgel, A 1 l, E/A 1:9, 1:4, 3:7 je 1 l. Nachwiederholtem Chromatographieren (50 g Kieselgel, E/A 1:9 2 l) der Fraktionen 35–39 wurden 0.50 g (26%) **3g**, farblose, viskose Flüssigkeit (ein Gemisch aus Diastereomeren, $R_F = 0.58$ und 0.51) isoliert. — IR (CHCl₃): 1490, 1590, 1610 (aromat. Ring), 1765 cm⁻¹ (CO₂R und C=O, δ-Lacton).

C₁₈H₁₆O₄ (296.3) Ber. C 72.96 H 5.44 Gef. C 73.43 H 5.63

Nach wiederholtem Chromatographieren (50 g Kieselgel, E/A 1:4 2 l) der Fraktionen 60–75 isolierte man 0.15 g (10%) *α*-Methyl-2-oxo-4-chromanessigsäure (**5**). Schmp. 118–135°C (Isomeren-gemisch). — IR (CHCl₃): 1490, 1590, 1610 (aromat. Ring), 1715 (CO₂H), 1770 (C=O, δ-Lacton), 3530 cm⁻¹ (OH).

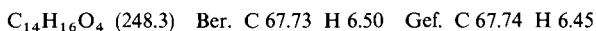
C₁₂H₁₂O₄ (220.2) Ber. C 65.44 H 5.49 Gef. C 65.58 H 5.53

3-Ethyl-2-oxo-4-chromanessigsäureester (**3h,i**)

Methylester 3h: Das Reaktionsgemisch erwärmte man bei 150°C (Ölbad). SC: 220 g Kieselgel, B 0.5 l, E/B 1:9 2 l. Isoliert wurde: reines Isomeres II von **3h** (Fraktionen 30–40), Gemisch aus

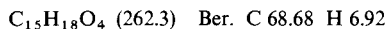
dem Isomeren I und 3-Ethylcumarin (Fraktionen 19–23) sowie ein Gemisch aus beiden Isomeren und 3-Ethylcumarin (Fraktionen 24–29). Bei wiederholter SC (70 g Kieselgel, PE 0.5 l, E/PE 1 : 9 0.6 l) erhielt man aus den Fraktionen 15–18 zwei Gemische. Mittels SC des ersten Gemisches (40 g Kieselgel, PE 0.5 l, E/PE 1 : 9 0.3 l) isolierte man 70 mg (4%) 3-Ethylcumarin; Schmp. 70 bis 71 °C (Lit.⁷⁾ Schmp. 70–71 °C; $R_F = 0.63$; IR (CHCl₃): 1480, 1605 (aromat. Ring), 1630 (C=C), 1710 cm⁻¹ (C=O, Cumarin). Das zweite Gemisch, chromatographiert auf 80 g Kieselgel (PE 0.4 l, E/PE 1 : 9 0.7 l), gab ein Produkt, das nach dem IR-Spektrum ein Gemisch aus dem Isomeren II und 3-Ethylcumarin (R_F -Wert = 0.63) darstellte.

Durch SC konnte das Gemisch aus dem Isomeren I und 3-Ethylcumarin (Fraktionen 19–23) nicht aufgetrennt werden. Nach SC (70 g Kieselgel, E/A 1 : 9 0.9 l) der Fraktionen 24–29 wurde ein Gemisch aus dem Isomeren I und 3-Ethylcumarin sowie ein Gemisch aus beiden Isomeren und reines Isomeres II isoliert. Gesamtausb. an reinem Isomeren II 0.85 g (34%). $R_F = 0.56$. – IR (Film): 1485, 1585, 1610 (aromat. Ring), 1735 (CO₂R), 1770 cm⁻¹ (C=O, δ -Lacton).



Ethylester 3i: Das Reaktionsgemisch wurde bei 150 °C erwärmt. SC: 150 g Kieselgel, E/B 1 : 9 2 l. Isoliert wurde: Isomeres I (Fraktionen 6–9, $R_F = 0.70$) und Isomeres II von **3i** (Fraktionen 15–18, $R_F = 0.65$). Nach wiederholtem Chromatographieren (60 g Kieselgel, E/B 1 : 9 0.7 l) wurden zusätzliche Mengen der reinen Isomeren I und II sowie ein Gemisch davon isoliert. Nach wiederholtem Chromatographieren der Fraktionen 20–25 (50 g Kieselgel, E/B 1 : 9 0.6 l) erhielt man weiteres reines Isomeres II. Gesamtausb. an **3i** 1.95 g (81%), davon 0.45 g reines Isomeres I und 1.10 g reines Isomeres II.

Isomeres I: IR (Film): 1485, 1590, 1605 (aromat. Ring), 1730 (CO₂R), 1765 cm⁻¹ (C=O, δ -Lacton).



Isomeres I: Gef. C 69.06 H 7.13

Isomeres II: Gef. C 68.78 H 7.08

Isomeres II: IR (Film): 1485, 1585, 1605 (aromat. Ring), 1730 (CO₂R), 1765 (C=O, δ -Lacton).

2-Oxo-3-vinyl-4-chromanessigsäure-ethylester (3j): Das Gemisch aus je 10 mmol **1b** und Triethylamin sowie 5 ml Crotonsäureanhydrid wurde während 5 h auf dem Ölbad bei 125–130 °C erhitzt. SC: 160 g Kieselgel, E/B 1 : 9, 1 : 4, 3 : 7, 2 : 3 entsprechend 2, 1, 0.5, 0.5 l; E 0.5 l. Nach wiederholtem Chromatographieren (40 g Kieselgel, E/B 1 : 9 1 l) der Fraktionen 29–48 wurden die Isomeren I und II von **3j** ($R_F = 0.61$ bzw. 0.50) sowie ein Gemisch davon isoliert. Nach wiederholtem Chromatographieren (50 g Kieselgel, E/B 1 : 4 0.3 l) der Fraktionen 49–79 erhielt man weiteres reines Isomeres II. Die Fraktionen 80–83 enthielten unveränderten Ester **1b** (0.30 g), identifiziert nach Misch.-Schmp. und IR-Spektrum. Gesamtausb. an **3j** 0.80 g (35%, bezogen auf umgesetztes **1b**).

Isomeres I: IR (Film): 1490, 1590, 1610 (aromat. Ring), 1648 (C=C), 1738 cm⁻¹ (Überlappen der Bande für CO₂R und C=O, δ -Lacton).

Isomeres II: IR (Film): 1490, 1590, 1610 (aromat. Ring), 1640 (C=C), 1732 cm⁻¹ (Überlappen der Bande für CO₂R und C=O, δ -Lacton).



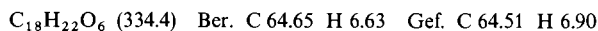
Umwandlung der 3-Ethoxycarbonyl-2-oxo-4-chromanessigsäure (**4b**) in **3b**

a) **Darstellung von 4b:** Eine Etherlösung des Chlormagnesiumderivates von *tert*-Butylacetat (22 mmol in 20 ml absol. Ether), hergestellt nach Lit.⁸⁾, wurde in ca. 20 min einer Suspension aus

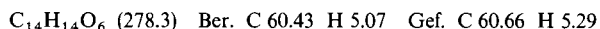
⁷⁾ W. H. Perkin, J. Chem. Soc. **21**, 56 (1868).

⁸⁾ Y. Maroni-Barnaud, G. Gilard, A. Montalla und M. Perry, Bull. Soc. Chim. Fr. **1966**, 3243.

1.10 g (5 mmol) Ester **1b** in 15 ml absol. Ether hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch erwärmte man während 2 h bis zum Kochen und arbeitete wie üblich auf. Das Rohprodukt wurde chromatographiert: 120 g Kieselgel, E/A 1:9, 3:7, 1:4 entsprechend 1, 0.5, 1 l. Aus den Fraktionen 21–29 isolierte man 1.40 g (84%) Ester als farblose, viskose Flüssigkeit. — IR (Film): 1490, 1590, 1615 (aromat. Ring), 1740 (CO₂R), 1785 cm⁻¹ (C=O, δ-Lacton).



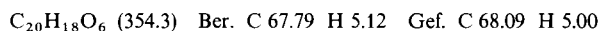
Nach 3stdg. Erwärmen von 0.50 g Ester mit 0.05 g *p*-Toluolsulfonsäure in 15 ml absol. Benzol erhielt man 0.35 g (83%) der Säure **4b**. Schmp. 106–108°C. — IR (CHCl₃): 1480, 1590, 1610 (aromat. Ring), 1715 (CO₂H), 1745 (CO₂R), 1780 (C=O, δ-Lacton), 3540 cm⁻¹ (OH).



b) *Umwandlung von 4b in 3b*: Gearbeitet wurde wie bei der Umlagerung von **1**; 1.40 g (5 mmol) **4b**, 0.7 ml (5 mmol) Triethylamin und 10 ml Acetanhydrid. SC: 200 g Kieselgel, E/A 1:9, 1:4 entsprechend 2, 1.2 l. Isoliert wurden farblose Kristalle (Fraktionen 37–43) vom Schmp. 56–57°C, die nach Misch.-Schmp. und IR-Spektren mit **3b** identisch sind. Ausb. 0.70 g (60%). Die Fraktionen 29–35 enthielten Cumarin, identifiziert nach Schmp. und IR-Spektrum. Ausb. 0.14 g (19%).

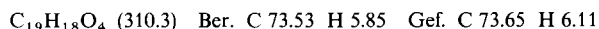
Umwandlung von 3-Ethoxycarbonyl-2-oxo-α-phenyl-4-chromanessigsäure (4k) in 3k

a) *Darstellung von 4k*: Zu 20 mmol Reagenz von Ivanoff⁹⁾, doch bei Anwendung eines Gemisches aus absol. Ether und Tetrahydrofuran (3:1, 40 ml), setzte man 2.18 g (10 mmol) **1b**, gelöst in 15 ml Tetrahydrofuran, hinzu. Erwärmt wurde während 40 min und das Reaktionsgemisch wie folgt aufgearbeitet: der ursprüngliche Etherauszug wurde mit einer NaHCO₃-Lösung extrahiert, mit Salzsäure angesäuert, mit Ether extrahiert und eingedampft. Das rohe Säuregemisch wurde säulenchromatographisch aufgetrennt: 70 g Kieselgel, PE 0.4 l, E/PE 1:9, 3:7 entsprechend 1.3, 0.5 l. Aus den Fraktionen 36–44 isolierte man farblose Kristalle vom Schmp. 127–150°C, die ein Gemisch aus Diastereomeren von **4k** darstellten. Ausb. 2.25 g (61%). — IR (CHCl₃): 1490, 1590, 1610 (aromat. Ring), 1710 (CO₂H), 1740 (CO₂R), 1780 (C=O, δ-Lacton), 3480 cm⁻¹ (OH).



Aus den Fraktionen 16–33 wurden 1.30 g Phenylessigsäure (Schmp. 73–75°C) isoliert, identifiziert durch Misch.-Schmp. mit authent. Probe.

b) *Umwandlung von 4k in 3k*: Gearbeitet wurde wie bei der Umlagerung von **1**; 1.70 g (5.0 mmol) **4k**, 0.70 ml (5.0 mmol) Triethylamin, 10 ml Acetanhydrid. SC: 200 g Kieselgel, PE 0.5 l, E/PE 1:9 2.5 l. Nach wiederholtem Chromatographieren (80 g Kieselgel, A 0.5 l, E/A 1:9 1 l) der Fraktionen 22–32 wurde **3k** isoliert. Ausb. 0.50 g (32%). — IR (CHCl₃): 1485, 1590, 1610 (aromat. Ring), 1730 (CO₂R), 1765 cm⁻¹ (C=O, δ-Lacton).



Die Fraktionen 18–21 enthielten 3-Phenylcumarin (Schmp. 140–141°C), identifiziert durch Misch.-Schmp. und IR-Spektrum. Ausb. 0.12 g (11%).

Aus den Fraktionen 40–52 wurde **3b** isoliert, identisch nach Schmp. und IR-Spektrum mit einer authent. Probe. Ausb. 0.28 g (23%).

Einwirkung von Acetanhydrid auf 3-Ethoxycarbonyl-2-oxo-α-phenyl-4-chromanessigsäure-methylester

a) *Darstellung des Esters*: Zur Lösung aus 1.50 g (10 mmol) Methyl-phenylacetat und 1.10 g (5.0 mmol) **1b** in 15 ml Dimethylformamid wurde 0.80 g (20 mmol) Natriumamid gegeben. Das Reaktionsgemisch blieb 24 h bei Raumtemp. stehen und wurde wie üblich aufgearbeitet. Ausb.

⁹⁾ D. Ivanoff und A. Spassov, Bull. Soc. Chim. Fr. **49**, 19 (1931).

0.30 g (16%). Schmp. 128–133°C (Ethanol). – IR (CHCl₃): 1500, 1590, 1620 (aromat. Ring), 1740 (CO₂R), 1780 cm⁻¹ (C=O, δ-Lacton).

C₂₁H₂₀O₆ (368.4) Ber. C 68.47 H 5.47 Gef. C 68.21 H 5.18

b) *Einwirkung von Acetanhydrid*: 1.70 g (5.0 mmol) Ester, 0.70 ml (5.0 mmol) Triethylamin und 10 ml Acetanhydrid. SC: 200 g Kieselgel, E/A 1:9, 1:4 entsprechend 2, 0.5 l. Isoliert wurden: 0.45 g (42%) **3b** (Fraktionen 36–42), identifiziert nach Schmp. und IR-Spektrum; 0.30 g (44%) Methyl-phenylacetat (Fraktionen 6–8), identifiziert nach IR-Spektrum (Film): 1495, 1585, 1600 (C₆H₅), 1735 cm⁻¹ (CO₂R); 50 mg (7%) Cumarin (Fraktionen 29–35), gereinigt säulenchromatographisch auf 40 g Kieselgel (E/PE 1:9 0.7 l) und identifiziert nach IR-Spektrum und Misch.-Schmp. mit bekannter Probe.

Ketonspaltung der 3-Alkoxy-carbonyl-2-oxo-4-chromanessigsäureester (6)

Ester 6a. a) Darstellung: Wie in Lit.¹⁾ beschrieben entstand aus 3.06 g (20 mmol) Methylbromacetat und 2.20 g (10 mmol) **1b** ein Produkt vom Sdp. 180–182°C/2 Torr, das säulenchromatographisch gereinigt wurde (30 g Kieselgel, E/A 1:4 1 l). Aus den Fraktionen 2–6 ging reines **6a** über; $n_D^{20} = 1.5218$. Ausb. 1.02 g (35%). – IR (Film): 1490, 1590, 1610 (aromat. Ring), 1735 (CO₂R), 1775 cm⁻¹ (C=O, δ-Lacton). – ¹H-NMR (Tesla, CDCl₃): δ = 1.04 (t, 3 H, CH₂–CH₃), 2.63 (d, 2 H, CH₂–CO₂R), 3.64 (s, 3 H, OCH₃), 3.88–4.20 (m, 4 H, CH₂–CH₃, 3-H und 4-H), 7.0–7.40 (m, 4 H, aromat.).

C₁₅H₁₆O₆ (292.3) Ber. C 61.64 H 5.52 Gef. C 61.75 H 5.58

b) *Ketonspaltung*: Ein Gemisch aus 2.92 g (10 mmol) **6a**, 0.82 g (10 mmol) wasserfreiem Natriumacetat und 15 ml Acetanhydrid wurde 10 h am Luftkühler und unter Feuchtigkeitsausschluß gekocht. Das Anhydrid wurde i. Vak. abgedampft und dem Rückstand Wasser hinzugefügt. Extrahiert wurde mit Ether (3 × 100 ml) und der Rückstand nach der Aufarbeitung des Etherauszugs i. Vak. destilliert. Der Ester **3a**, eine farblose viskose Flüssigkeit, ging bei 165–170°C/2 Torr über. Ausb. 1.80 g (82%). Nach dem IR-Spektrum ist die Substanz identisch mit dem durch Umwandlung von **1a** dargestellten Ester **3a**.

C₁₂H₁₂O₄ (220.2) Ber. C 65.44 H 5.49 Gef. C 65.44 H 5.67

Ester 6b: Darstellung und Ketonspaltung sind in Lit.¹⁾ beschrieben. Aus 2.92 g (10 mmol) **6b** entstanden 2.10 g (91%) **3b**, identifiziert nach IR-Spektrum und Misch.-Schmp. mit authent. Probe.

[61/78]