

Semicarbazon: 0.2 g des rohen gesättigten Ketons Ib wurden mit äquivalenten Mengen Semicarbazid-Hydrochlorid und Kaliumacetat in wenig verd. Alkohol stehen gelassen. Das Semicarbazon bildete farblose Krystalle, Schmp. 225—226°. Ein Gemisch mit dem Semicarbazon des weiter oben beschriebenen ungesättigten Ketons IIIb schmolz bei 199—209°. Bei der Analyse erhielt man die für das Semicarbazon des 9-Methyl- α -dekalons berechneten Werte.

3.303 mg Sbst.: 0.541 ccm N_2 (21.5°, 754 mm).

$C_{13}H_{21}ON_3$. Ber. N 18.83. Gef. N 18.84.

Oxydation zu der Dicarbonsäure XV: 0.4 g des rohen gesättigten Ketons Ib wurden mit konz. Salpetersäure in gleicher Weise wie 8-Methyl- α -hydrindanon (Ia) oxydiert. Die in üblicher Weise isolierte Dicarbonsäure, etwa 0.2 g, war halbfest und krystallisierte nicht. Sie wurde über ihr Ammoniumsalz in das feste Silbersalz verwandelt, das bei der Analyse die für die Dicarbonsäure XV verlangten Werte gab.

3.429, 4.871 mg Sbst.: 1.715, 2.465 mg Ag.

$C_{11}H_{16}O_4Ag_2$. Ber. Ag 50.42. Gef. Ag 50.01, 50.60.

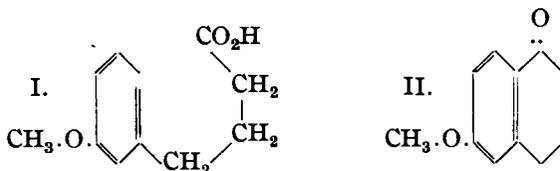
Alle Mikroanalysen wurden von Hrn. Yao-Tseng Huang in diesem Institut angefertigt.

Shanghai, den 10. April 1936.

272. Chang-Kong Chuang und Yao-Tseng Huang: Darstellung von γ -*m*-Methoxyphenyl-buttersäure.

[Aus d. National Research Institute of Chemistry d. Academia Sinica, Shanghai, China.]
(Eingegangen am 18. Mai 1936.)

Im Zusammenhang mit unseren Untersuchungen zur Synthese von Östron und verwandten Verbindungen auf z. Tl. ähnlichen Wegen, wie sie kürzlich von Robinson und Mitarbeitern¹⁾ beschrieben wurden, benötigten wir γ -*m*-Methoxyphenyl-buttersäure (I) und ihr Cyclisierungsprodukt, 1-Keto-6-methoxy-1.2.3.4-tetrahydro-naphthalin (II), als Ausgangsmaterialien; es war daher wünschenswert, ein geeignetes Verfahren zur Darstellung der Säure in größerem Maßstabe zu finden. Die alte Methode



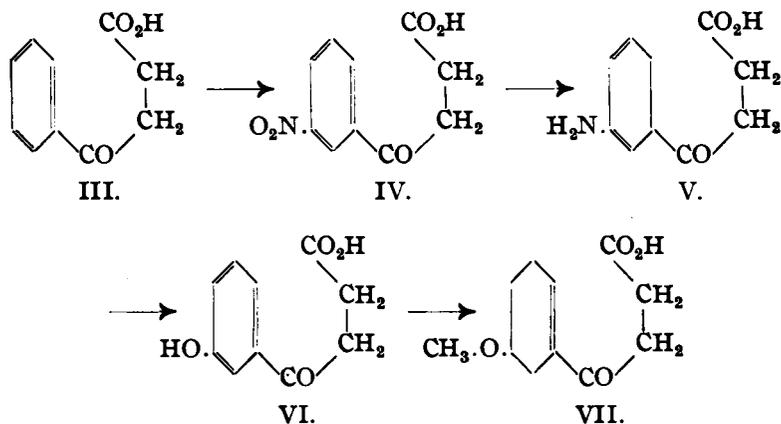
von Thompson²⁾ besteht in der Kondensation von *m*-Methoxybenzoylchlorid mit Acetylbernsteinsäure-ester, nachfolgender Hydrolyse und Decarboxylierung zu β -*m*-Methoxybenzoylpropionsäure (VII); die Reduktion von VII führt dann zur Säure I. Wegen der kleinen Ausbeute an dem Zwischen-

¹⁾ Rapson u. Robinson, Journ. chem. Soc. London 1935, 1285; Robinson u. Schlittler, ebenda, 1288; Robinson u. Walker, ebenda 1936, 192.

²⁾ Thompson, Journ. chem. Soc. London 1932, 2310.

produkt, der β -*m*-Methoxybenzoyl-propionsäure, ist dieses Verfahren zur Bereitung größerer Mengen nicht geeignet. Robinson und Schlittler³⁾ haben für ihre Untersuchungen eine andere Methode ausgearbeitet, die, vom *m*-Methoxy-benzaldehyd ausgehend, über 9 Stufen führt; sie ist jedoch sehr mühsam, obwohl die Verbindung, was die Gesamtausbeute anbelangt, durch dieses Verfahren verhältnismäßig leicht zugänglich geworden ist. Beide Verfahren weisen einen gemeinsamen Nachteil auf, denn *m*-Methoxybenzoylchlorid und *m*-Methoxy-benzaldehyd sind im Laboratorium auch nicht immer leicht zu erhalten.

Nach der von uns ausgearbeiteten Methode geht man von der bereits bekannten β -Benzoyl-propionsäure (III) aus, die aus Benzol und Bernsteinsäure-anhydrid nach Friedel-Crafts leicht darstellbar ist.



Sie lieferte bei der Nitrierung *m*-Nitrobenzoyl-propionsäure (IV); nennenswerte Mengen anderer Substitutionsprodukte entstanden nicht. Die Nitrosäure IV wurde erst mit wäßrigem Ferrosulfat und Ammoniak zur entsprechenden Aminosäure V reduziert und diese durch Diazotieren und folgendes Erhitzen in die entsprechende Oxysäure VI verwandelt, welche bei der Methylierung mit Methylsulfat eine Säure ergab, die mit der von Thompson²⁾ beschriebenen β -*m*-Methoxybenzoyl-propionsäure (VII) identisch war; die *m*-Stellung bei allen hier beschriebenen Zwischenprodukten ist daher sichergestellt. Da die Gesamtausbeute bis zu dieser Stufe ganz gut war, hatten wir die Hauptschwierigkeit der Thompsonschen Methode überwunden. Zur Umwandlung der so erhaltenen β -*m*-Methoxybenzoyl-propionsäure in γ -*m*-Methoxyphenyl-buttersäure (I) durch Reduktion nach Clemmensen modifizierten wir das Verfahren von Thompson und erzielten bessere Ergebnisse. Wie groß die Vorzüge unserer neuen Methode sind, geht daraus hervor, daß die Bereitung der als Ausgangs-Substanzen für die beiden bisherigen Verfahren erforderlichen Produkte, *m*-Methoxy-benzaldehyd und *m*-Methoxy-benzoylchlorid, fast ebensoviel Zwischenstufen erfordert, als diejenige der Endprodukte nach unserer neuen, hier beschriebenen Methode.

³⁾ Journ. chem. Soc. London 1935, 1288.

Beschreibung der Versuche.***β-m*-Nitrobenzoyl-propionsäure (IV).**

50 g *β*-Benzoyl-propionsäure³⁾, nach dem in „Organic Syntheses“, Band XIII, beschriebenen Verfahren aus Benzol und Bernsteinsäure-anhydrid in 80-proz. Ausbeute erhalten, wurden in 150 g konz. H₂SO₄ gelöst und in Kälte-Mischung gekühlt. Unter beständigem Rühren wurde ein kaltes Gemisch von 40 g Salpetersäure (*d*:1.42) und 120 g konz. Schwefelsäure tropfenweise zugegeben, so daß die Temperatur unterhalb 0° blieb. Nach beendigter Addition wurde bei 0° 1 Stde. weiter gerührt und dann das Gemisch in Eiswasser eingegossen. Die fest gewordene *β-m*-Nitrobenzoyl-propionsäure wurde abfiltriert und aus verd. Alkohol umkrystallisiert. So wurden 34 g (54.5% d. Th.) gelblicher Nadeln, Schmp. 165—166°, erhalten, die in kaltem Wasser kaum, in heißem leicht löslich waren.

3.267 mg Sbst.: 6.419 mg CO₂, 1.256 mg H₂O. — 4.453 mg Sbst.: 0.243 ccm N₂ (20°, 771.1 mm). — 5.059, 4.978 mg Sbst. verbraucht. in heißem Wasser 1.545, 1.545 ccm 0.01480-n. NaOH.

C₁₀H₉O₅N. Ber. C 53.79, H 4.07, N 6.28, Äquiv.-Gew. 223.1, 1-basisch.
Gef. „ 53.59, „ 4.30, „ 6.45, „ „ 222, 218.

***β-m*-Aminobenzoyl-propionsäure (V).**

7 g *β-m*-Nitrobenzoyl-propionsäure (IV) wurden in 60 ccm 5-n. Ammoniumhydroxyd gelöst und in dünnem Strahl unter starkem Schütteln in eine siedende Lösung von 60 g Ferrosulfat in 140 ccm Wasser eingegossen. Die Lösung wurde sofort mit kleinen Portionen konz. Ammoniaks versetzt, bis sie dauernd lackmus-alkalisch reagierte, darauf 5 Min. gekocht und heiß abgesaugt. Das Filtrat engte man auf dem Wasserbade unter vermindertem Druck weitgehend ein und säuerte mit Essigsäure an. Der braune Niederschlag von Aminobenzoyl-propionsäure (V) wurde abfiltriert und aus Wasser umkrystallisiert. Die Säure bildete gelbe Tafeln vom Schmp. 130—131°; Ausbeute 5.2 g (86% d. Th.).

3.215 mg Sbst.: 7.334 mg CO₂, 1.572 mg H₂O. — 3.442 mg Sbst.: 0.212 ccm N₂ (18°, 770 mm).

C₁₀H₁₁O₃N. Ber. C 62.14, H 5.74, N 7.26.
Gef. „ 62.21, „ 5.47, „ 7.32.

Die Verbindung war kaum löslich in kaltem Wasser, leicht löslich in Säuren und Alkalien.

Äthylester: Eine Lösung von 0.5 g der Aminosäure in 10 ccm absol. Alkohol wurde bei 0° mit trockenem Chlorwasserstoff behandelt, bis 1 g davon aufgenommen war, und 40 Stdn. stehen gelassen. Nach Entfernung des Lösungsmittels schied sich der Äthylester ab, der aus einer Mischung von Benzol und Ligroin in farblosen Nadeln, Schmp. 66—67°, krystallisierte.

4.153 mg Sbst.: 0.223 ccm N₂ (18°, 2.767 mm).
C₁₂H₁₅O₃N. Ber. N 6.34. Gef. N 6.35.

***β-m*-Oxybenzoyl-propionsäure (VI).**

24 g *β-m*-Aminobenzoyl-propionsäure (V) wurden in 480 ccm 10-proz. Schwefelsäure gelöst. Bei weniger als 0° wurden unter ständigem Rühren allmählich 8.4 g Natriumnitrit, in wenig Wasser gelöst, zugefügt und, nachdem das Natriumnitrit vollkommen umgesetzt war, bei der gleichen

Temperatur $\frac{1}{4}$ Stde. weiter gerührt; darauf erhitzte man langsam auf dem Wasserbade, bis die Gasentwicklung aufgehört hatte. Die in Form brauner Krystalle abgeschiedene Oxysäure wurde aus Wasser oder aus Benzol-Aceton umkrystallisiert. Farblose Tafeln, Schmp. 146—147°; Ausbeute 20 g (83% d. Th.).

3.196, 3.038 mg Sbst.: 7.215, 6.846 mg CO₂, 1.553, 1.410 mg H₂O. — 4.570, 6.001 mg Sbst. verbraucht. in heißem Wasser 1.65, 2.15 ccm 0.01500-n. NaOH.

C₁₀H₁₀O₄. Ber. C 61.82, H 5.19, Äquiv.-Gew. 194, 1-basisch.

Gef. „ 61.57, 61.46, „ 5.44, 5.19, „ „ 184, 186.

Die Verbindung war kaum löslich in kaltem Wasser, leicht löslich in Äther, Alkohol, Aceton und in Natronlauge. Mit Ferrichlorid färbte sich ihre alkohol. Lösung violett.

β -*m*-Methoxybenzoyl-propionsäure (VII).

6 g β -*m*-Oxybenzoyl-propionsäure VI wurden in Natronlauge (3.5 g in 30 ccm Wasser) gelöst und auf 0—5° abgekühlt. Unter starkem Schütteln wurden 7 g Methylsulfat tropfenweise zugefügt, $\frac{1}{2}$ Stde. bei 15—20° gehalten und darauf 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde mit verd. Salzsäure angesäuert und die in Freiheit gesetzte β -*m*-Methoxybenzoyl-propionsäure abfiltriert. Sie krystallisierte aus verd. Alkohol in farblosen, glänzenden Nadeln, Schmp. 110° (Thompson¹) gibt 111° an); Ausbeute 5 g (78% d. Th.).

3.264 mg Sbst.: 7.618 mg CO₂, 1.762 mg H₂O. — 4.536, 3.753 mg Sbst. verbraucht. in heißem Wasser 1.485, 1.225 ccm 0.01500-n. NaOH.

C₁₁H₁₂O₄. Ber. C 63.43, H 5.82, Äquiv.-Gew. 208, 1-basisch.

Gef. „ 63.65, „ 6.04, „ „ 204, 204.

γ -*m*-Methoxyphenyl-buttersäure (I).

Bei der Reduktion von β -*m*-Methoxybenzoyl-propionsäure (VII) zu γ -*m*-Methoxyphenyl-buttersäure (I) wurden durch die folgende Abänderung von Thompsons¹) Verfahren bessere Ergebnisse erhalten. 14 g β -*m*-Methoxybenzoyl-propionsäure wurden mit 140 g amalgamiertem Zink und 45 ccm konz. Salzsäure 20 Stdn. am Rückflußkühler unter portionsweiser Zugabe von konz. Salzsäure erhitzt. Nach dem Abkühlen extrahierte man das Reaktionsprodukt mit Äther. Um etwa entstandene neutrale Verunreinigungen zu entfernen, wurde der ätherische Extrakt mit verd. Alkali geschüttelt und die durch Ansäuern mit verd. Salzsäure aus der alkal. Lösung in Freiheit gesetzte Säure wieder mit Äther extrahiert. Der Äther-Rest bestand aus 8.7 g roher γ -*m*-Methoxyphenyl-buttersäure (Ausbeute 67%). Die Säure von Thompson¹) war nicht krystallisiert. Robinson und Schlittler²) erhielten sie durch Hydrolyse von *m*-Methoxyphenyl-buttersäure-nitril als weiße Blättchen vom Schmp. 49—50°. Auch unsere Säure schied sich in Form weißer Blättchen, Schmp. 49—50°, aus Petroläther ab.

Shanghai, den 20. April 1936.