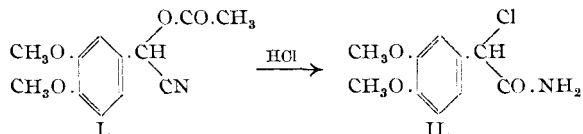


215. Georg Hahn und Hans Joachim Schulz: *Synthese der Alkoxy-phenylessigsäuren.*

[Aus d. Institut für Organ. Chemie d. Universität Frankfurt a. M.]
(Eingegangen am 22. Mai 1939.)

In der voranstehenden Abhandlung wurde über die unerwartete Umwandlung berichtet, die 3.4-Dimethoxy-acetylmandelsäurenitril I in α -Chlor-[3.4-dimethoxy-phenyl]-acetamid II erfährt, wenn man trocknen Chlorwasserstoff in die Benzol-Äther-Lösung einleitet:



Es wurde weiter gezeigt, daß diese Umwandlung auch bei anderen Benzaldehyd-cyanhydrinen möglich ist, sofern sich Alkoxygruppen in bestimmten Stellungen zur Aldehydgruppe befinden. Als verwendbar wurden bis jetzt erkannt: Piperonal, Isovanillin, Methylvanillin und die Mono-methoxybenzaldehyde. Steht eine freie Hydroxylgruppe aber in *p*-Stellung zur Aldehydgruppe, wie beispielsweise im Vanillin, dann führt die Einwirkung von Chlorwasserstoff in der Hauptsache zu anderen Produkten, aus denen sich bisher nicht das entsprechende α -Chlor-acetamid hat auffinden lassen. Die in *p*-Stellung zur Aldehydgruppe befindliche freie Hydroxylgruppe beeinflusst ja in vielen Fällen die Reaktionsfähigkeit der Aldehydgruppe ungünstig¹⁾. Die Bildung der Phenylessigsäure-Gruppierung durch die oben genannte Umwandlung, scheint also gerade bei den alkoxy-substituierten Abkömmlingen am besten zu gehen, deren Darstellung nach bekannten Verfahren, gerade wegen dieser Alkoxygruppen, entweder versagte oder nur schlechte Ausbeuten lieferte.

So konnte man beim oxydativen Abbau der Allylphenole durch Kaliumpermanganat, der zuerst von Tiemann und Mitarbeitern²⁾ beschrieben wurde, nur 5—10% der berechneten Menge an entsprechender Oxyphenyl-essigsäure erhalten; neben den Oxy- bzw. Alkoxy-phenylbrenztraubensäuren wurden hierbei in erster Linie die substituierten Benzoesäuren gebildet. Bessere Ausbeuten wurden nach dem von Hahn, Wassmuth und Schales³⁾ angegebenen Verfahren erzielt. Hierbei wurden die, durch Ozonisation der natürlichen Allylphenole in guter Ausbeute erhaltenen Alkoxy-phenylacetaldehyde über das Oxim in das Nitril umgewandelt, welches dann zur Alkoxy-phenylessigsäure verseift wurde. Die meisten anderen Synthesen der pharmakologisch wichtigen Oxyphenyl-essigsäuren gingen von den entsprechenden Benzaldehyden zum Beispiel Vanillin, Methylvanillin und Piperonal aus. So stellten Pictet und Gams⁴⁾ aus Methylvanillin das Cyanhydrin dar, das durch Jodwasserstoff unter gleichzeitiger Reduktion, Verseifung und Entmethylierung in die 3.4-Dioxy-phenylessigsäure überführt wurde. Wegen der schlechten Ergebnisse (Ausbeuten geben die Autoren nicht an) dürfte dieses Verfahren für den praktischen Gebrauch ausscheiden. Auch die Methode von Barger und Ewins⁵⁾ und Stevens⁶⁾ war wegen der nur kleinen Ausbeute bei weitem nicht befriedigend.

¹⁾ s. Hahn u. Stiehl, B. **71**, 2154 [1938].

²⁾ B. **10**, 202 [1877]; **11**, 141 [1878]; **24**, 2879 [1891].

³⁾ Hahn u. Wassmuth, B. **67**, 696 [1934]; Hahn u. Schales, B. **67**, 1486 [1934].

⁴⁾ B. **42**, 2943 [1909].

⁵⁾ Journ. chem. Soc. London **95**, 554 [1909].

⁶⁾ Journ. chem. Soc. London **1927**, 178.

Hierbei wurde das Cyanhydrin mit ätherischer Salzsäure und Alkohol in das Iminoätherchlorhydrat verwandelt, das über den Mandelsäure-ester zu der entsprechenden Mandelsäure verseift wurde. Diese wurde durch Bromwasserstoff in eine nicht isolierte α -Bromphenyl-essigsäure übergeführt, die dann durch Zinkstaub zu der gewünschten Oxyphenyl-essigsäure reduziert wurde. Ähnlich wie diese Methode, doch mit etwas besserer Ausbeute (18—22 %), verlief der von Slotta und Haberland⁷⁾, ausgehend vom Piperonal, beschriebene Weg, wobei aus dem Mandelsäure-ester durch Umsetzung mit Salzsäure ein α -Chlor-aryl-essigsäure-ester gebildet wurde, der dann wieder mit Zinkstaub unter gleichzeitiger Verseifung zur Homo-piperonylsäure reduziert wurde. Erst die Versuche von Kindler und Peschke⁸⁾ mit den von Francis und Davis⁹⁾ dargestellten Benzoylmandelsäure-nitrilen lieferten günstigere Ergebnisse. Zwar sollen diese Verbindungen recht schwer krystallisieren, doch ließen sie sich in Tetralin als Wasserstoff-Donator bei Anwesenheit von Palladium zu den entsprechenden Benzyl-cyaniden reduzieren, die dann in bekannter Weise zu den Säuren verseift wurden. Diese Methode wurde später noch etwas verbessert, und zwar von Kindler und Gelhaar¹⁰⁾, die außerdem für die Synthese der Homoveratrumsäure noch ein Verfahren angaben, das zu guten Ergebnissen führen soll. Sie hydrierten den entsprechenden Benzaldehyd katalytisch zum Alkohol, ähnlich wie auch in einer älteren Patentschrift¹¹⁾ beschrieben ist. Diesen Alkohol setzten sie über das Chlorid zum Oxyphenyl-essigsäurenitril um, daß sie dann wie üblich zur Homoveratrumsäure verseiften. Der gleiche Weg wurde schon früher von Mannich und Walter¹²⁾ begangen, die jedoch wesentlich schlechtere Ausbeuten erhielten, da schon anfangs bei der Gewinnung der Alkohole nach Cannizzaro theoretisch die Hälfte des angewandten Aldehyds verloren wurde. In wenigen Fällen gelang es auch, diese Arylaldehyde erfolgreich mit Aluminiumamalgam¹³⁾ zu den gewünschten Alkoholen zu reduzieren. Auch die Methode von Kropp und Decker¹⁴⁾ und Mauthner¹⁵⁾, wobei aus dem entsprechend substituierten Benzaldehyd und Hippursäure ein Azlacton gebildet wurde, welches über Alkyloxy-phenyl-brenztraubensäure in die betreffende Phenyl-essigsäure verwandelt wurde, ergab trotz mehrfacher Verbesserungen¹⁶⁾ keine guten Ausbeuten und war wegen des hohen Preises der Hippursäure zu kostspielig. Bei dem Verfahren von Julian und Sturgis¹⁷⁾ wurde das Kondensationsprodukt des entsprechenden Benzaldehyds mit Rhodanin der Verseifung unterworfen. Die erhaltene Thiosäure wurde über die Oximsäure in das Arylessigsäurenitril übergeführt, das nun zur Oxyphenyl-essigsäure verseift wurde. Eine theoretisch recht interessante Synthese, die nach unseren Erfahrungen leider in den beiden letzten Phasen unsichere Ausbeuten liefert.

Einen von den geschilderten Verfahren zur Darstellung der Phenyl-essigsäuren abweichenden Weg beschriften M. C. Rae und Hopkins¹⁸⁾. Dieser erscheint jedoch recht umständlich und verläuft nach eignen Angaben der Autoren mit sehr wechselnden Ergebnissen. Hierbei wurden die entsprechenden α -Cyan-zimtsäuren mit Unterchloriger Säure in Chlorhydrine verwandelt. Diese wurden, in noch nicht geklärtem Reaktionsverlauf, für den die Autoren zwei Möglichkeiten diskutieren, über ein inneres Oxyd in die entsprechenden Oxyphenyl-essigsäuren überführt. Nach Angaben der Autoren ist es sehr unwahrscheinlich, daß das bei der zweiten Möglichkeit ihres Reaktionsschemas intermediär gebildete Nitril unter den Versuchsbedingungen verseift wird, weshalb sie der ersten Möglichkeit den Vorzug gaben.

7) Journ. prakt. Chem. **169**, 211 [1934]. 8) Arch. Pharmaz. **271**, 431 [1933].

9) Journ. chem. Soc. London **95**, 1404 [1909].

10) Arch. Pharmaz. **274**, 377 [1936].

11) Dtschl. Reichs-Pat. 515332 (C. **1931** II, 1366).

12) C. **1927** I, 1479.

13) Slotta u. Lauersen, Journ. prakt. Chem. **139**, 220 [1934].

14) B. **42**, 1184 [1909].

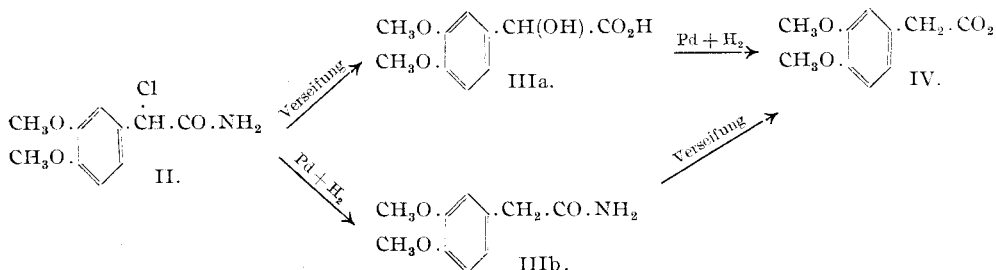
15) A. **370**, 368 [1909].

16) Snyder, Buck u. Ide, Org. Syntheses **15**, 31 [1935]; Sugawara u. Tsuda, Journ. pharmaz. Soc. Japan **55**, 198 [1935].

17) Journ. Amer. chem. Soc. **57**, 1126 [1935].

18) C. **1932** II, 3873.

Die von Hahn, Stiehl und Schulz aufgefundenene einfache Umwandlung des 3,4-Dimethoxy-acetyl-mandelsäure-nitrils in das analog substituierte α -Chlor-phenylacetamid bot eine bequeme Möglichkeit, die wichtige Homoveratrumsäure darzustellen. Wir haben zwei Wege eingeschlagen. Einmal haben wir (mit Stiehl) das α -Chlor-[3,4-dimethoxy-phenyl]-acetamid II durch Erwärmen mit Wasser, über das als Zwischenstufe faßbare 3,4-Dimethoxy-mandelsäureamid hinweg, in die entsprechende Mandelsäure IIIa übergeführt und diese mit Palladium in Eisessig zur Homoveratrumsäure IV reduziert. Noch unempfindlicher, und daher ohne besondere Erfahrung reproduzierbar,



ist der zweite Weg (mit Schulz), wonach man zuerst das α -ständige Chloratom mit Palladium in Chloroform durch Wasserstoff ersetzt und dann das Homoveratrumsäure-amid IIIb zur Säure verseift. Die Hydrierung des α -Chlor-phenylacetamids erfolgt mit Palladium-Katalysator nach Adams. Die Hydriergeschwindigkeit ist unerwartet groß, und der gebildete Chlorwasserstoff stört auch bei großen Ansätzen und mehrfacher Benutzung die katalytische Wirksamkeit des Katalysators nicht. Da das Homoveratrumsäure-amid aus der Hydrierlösung völlig rein und kristallin ausfällt, wird auch die bei der Verseifung erhaltene Homoveratrumsäure gleich als sehr reines Rohprodukt in fast theoretischer Ausbeute isoliert. Wir haben auch den von Dimroth¹⁹⁾ zuerst beschriebenen Ersatz des Chlors durch Wasserstoff mit ZinnII-chlorid in salzsaurem Äther durchgeführt, aber hierbei — abgesehen von dem umständlicheren Verfahren — auch schlechtere Ausbeuten erhalten.

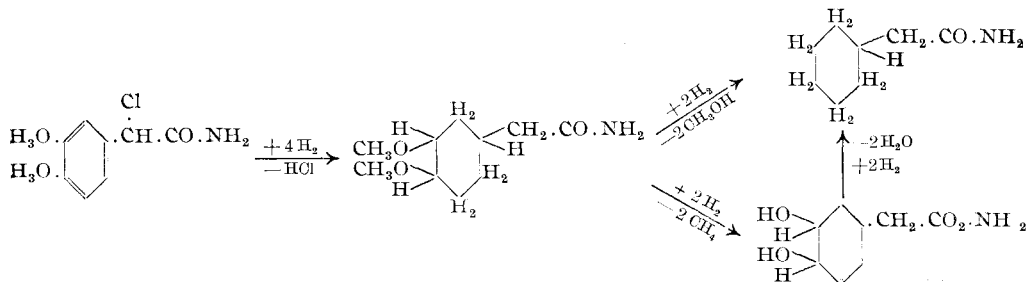
Verwendet man an Stelle des Palladiums den nach Adams²⁰⁾ hergestellten Platin-Katalysator, so geht die Reduktion des α -Chlor-3,4-dimethoxyphenylacetamids wesentlich weiter, besonders wenn man Eisessig als Lösungsmittel benutzt. Hierbei wurde nicht nur das Chloratom durch Wasserstoff ersetzt, sondern auch der durch die beiden Methoxygruppen seines aromatischen Charakters weitgehend beraubte Benzolkern unter Abspaltung der Methoxygruppen mitydriert. Bei sehr rascher Aufnahme von etwa 7 Mol. Wasserstoff entstand in theoretischer Ausbeute Cyclohexyl-acetamid, das mit dem von Wallach²¹⁾ und Gutt²²⁾ aus der Cyclohexyl-essigsäure erhaltenen Produkt in Schmelzpunkt und Analyse übereinstimmte. Diese überraschend weitgehende Wasserstoffanlagerung kann in zweierlei Weise erfolgt sein. Wäre die Abspaltung der Methoxygruppen im Sinne des Schemas als Methylalkohol erfolgt:

¹⁹⁾ B. **40**, 2377 [1907].

²⁰⁾ Gilman Col. Vol. I, S. 452.

²¹⁾ A. **353**, 297 [1907].

²²⁾ B. **40**, 2068 [1907].



so wären 6 Mol. ausreichend gewesen. Bei der Bildung von Methan und Wasser hingegen wären 8 Mol. Wasserstoff erforderlich, um das Cyclohexyl-acetamid entstehen zu lassen. Eine Entscheidung ist aus der volumetrischen Messung der aufgenommenen Wasserstoffmenge nicht möglich, weil das Verschwinden des siebenten und achten Moleküls Wasserstoff durch die 2 Mol. u. U. entstandenen Methans kompensiert wird. Da die Entscheidung nur durch den — apparativ nicht einfachen — Nachweis des Methans möglich gewesen wäre, diese Frage für unsere Problemstellung aber nur von untergeordneter Bedeutung war, haben wir auf die Klärung des Reaktionsverlaufes verzichtet.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft sind wir für die Überlassung von Mitteln zu Dank verpflichtet.

Beschreibung der Versuche.

3-Acetoxy-4-methoxy-phenyl-acetamid.

Eine Lösung von 0.35 g α -Chlor-[3-acetoxy-4-methoxy-phenyl]-acetamid in 25 ccm über Chlorcalcium getrocknetem Chloroform wurde mit der vorhydrierten Suspension von 0.5 g Palladium-Katalysator nach Adams²⁰⁾ in 25 ccm getrocknetem Chloroform in einer Schüttelzelle hydriert. Die Wasserstoffaufnahme erfolgte anfangs recht schnell, so daß nach $\frac{1}{2}$ Stde. bereits mehr als die Hälfte der für die Reaktion von 1 Mol. Wasserstoff berechneten Menge (30.5 ccm bei 0° und 760 mm) absorbiert war. Gegen Ende erfolgte die Aufnahme etwas langsamer, um schließlich nach Absorption der ber. Menge aufzuhören. Nun wurde vom Katalysator abfiltriert und mehrmals mit Chloroform nachgewaschen. Das stark salzsäurehaltige Filtrat wurde auf dem Wasserbad eingedampft, und der kristalline Rückstand aus wenig siedendem Essigester umkristallisiert. Ausb. 0.3 g Rohprodukt, 0.25 g reines Produkt (83.2% d. Th.). Farblose Nadeln vom Schmp. 141° (nach Sintern). Löslich in: Aceton, Chloroform, Essigester (heiß), Methanol, Wasser (heiß), wäßr. Alkali und Mineralsäuren. Schwer bzw. unlöslich in: Äther, Benzol, Essigester (kalt), Petroläther, Wasser (kalt).

5.230 mg Sbst.: 11.315 mg CO₂, 2.790 mg H₂O. — 3.313 mg Sbst.: 0.177 ccm N₂ (24.5°, 761 mm).

C₁₁H₁₃O₄N (223.11). Ber. C 59.16, H 5.87, N 6.28.
Gef. „ 59.01, „ 5.97, „ 6.14.

3.4-Dimethoxy-phenyl-acetamid (Homoveratrumsäureamid).

1 g α -Chlor-[3.4-dimethoxy-phenyl]-acetamid wurden in 40 ccm trockenem Chloroform gelöst. Die Lösung wurde mit der vorhydrierten Suspension von 0.5 g Palladiumkatalysator nach Adams²⁰⁾ in 40 ccm trockenem

Chloroform hydriert. Verlauf der Hydrierung und Aufarbeitung wie beschrieben. Durch Umkrystallisieren aus Essigester gereinigt. Ausb. 0.87 g Rohprodukt, 0.8 g reines Produkt (92% d. Th.). Große farblose Prismen vom Schmp. 146—147° (Lit. Kaufmann und Müller²³). Löslich in: Aceton, Chloroform, Essigester (heiß), Eisessig, Wasser (heiß), wässr. Mineralsäuren. Schwer bzw. unlöslich in: Äther, Benzol, Essigester (kalt), Ligroin, Petroläther, Wasser (kalt), wäbr. Alkali (kalt, in der Wärme erfolgt Verseifung).

4.762 mg Sbst.: 10.750 mg CO₂, 2.850 mg H₂O. — 3.310 mg Sbst.: 0.200 ccm N₂ (19°, 753 mm).

C₁₀H₁₃O₃N (195.11). Ber. C 61.50, H 6.71, N 7.18.

Gef. „ 61.57, „ 6.70, „ 7.00.

Die Lösung des Produktes in 2-n. Schwefelsäure entfärbte wässr. Kaliumpermanganat und Bromwasser bei gewöhnlicher Temperatur sehr schnell, während die Lösung von Brom in Chloroform unter gleichen Bedingungen nicht entfärbt wurde.

3.4-Methylendioxy-phenyl-acetamid (Homopiperonylsäureamid).

1 g α -Chlor-[3.4-methylendioxy-phenyl]-acetamid wurde in 40 ccm trockenem Chloroform gelöst. Die Lösung wurde mit der vorhydrierten Suspension von 0.5 g Palladiumkatalysator nach Adams²⁰) in 40 ccm Chloroform in der beschriebenen Weise hydriert, aufgearbeitet und durch Umkrystallisieren aus siedendem Essigester gereinigt. Ausb. 0.84 g Rohprodukt, 0.7 g reines Produkt (84% d. Th.). Farblose Prismen vom Schmp. 172—173° (Lit. Tiemann²⁴), Arndt und Eistert²⁵). Löslich in: Aceton, Chloroform (kalt etwas schwerer), Essigester (heiß), Methanol, Wasser (heiß), wäbr. Mineralsäuren. Schwer bzw. unlöslich in: Äther, Essigester (kalt), Petroläther, Wasser (kalt), wäbr. Alkali.

4.827 mg Sbst.: 10.665 mg CO₂, 2.170 mg H₂O. — 3.084 mg Sbst.: 0.208 ccm N₂ (23.5°, 754 mm).

C₉H₉O₃N (179.08). Ber. C 60.31, H 5.06, N 7.82.

Gef. „ 60.26, „ 5.03, „ 7.70.

3-Oxy-4-methoxy-phenylessigsäure (Homo-isovanillinsäure).

0.3 g 3-Acetoxy-4-methoxy-phenyl-acetamid wurden mit 2 ccm 15-proz. Kalilauge unter Rückfluß gekocht, bis die starke Ammoniakentwicklung beendet war, wozu etwa 1 Stde. erforderlich war. Die Lösung wurde angesäuert, auf dem Wasserbad vollkommen eingedampft, und der kristalline Rückstand mehrmals mit warmem Essigester extrahiert. Die stark eingeeengten Essigesterauszüge wurden langsam mit Petroläther versetzt, wobei die Säure krystallin ausfiel. Ausb. 0.2 g (83% d. Th.). Das Produkt bildete aus siedendem Benzol lange farblose Nadeln vom Schmp. 127—128° (Lit. Späth und Lang²⁶). Löslich in: Aceton, Benzol (heiß), Chloroform (kalt etwas schwerer), Essigester, Methanol, Wasser (kalt etwas schwerer), wäbr. Alkali. Schwer bzw. unlöslich in: Äther, Benzol (kalt), Petroläther.

Die Säure zeigte mit verd. EisenIII-chloridlösung zum Unterschied vom Ausgangsmaterial in Wasser starke Grünfärbung.

²³) B. **51**, 127 [1918].

²⁴) B. **24**, 2883 [1891].

²⁵) C. **1937** II, 4390.

²⁶) Monatsh. Chem. **42**, 281 [1911].

3.4-Dimethoxy-phenylessigsäure (Homoveratrumsäure).

0.4 g 3.4-Dimethoxy-phenyl-acetamid wurden mit 2 ccm 15-proz. Kalilauge unter Rückfluß etwa 1 Stde. gekocht, wonach die starke Ammoniakentwicklung beendet war. Nach dem Erkalten wurde die Lösung mit konz. Salzsäure versetzt, bis kein Niederschlag mehr entstand. Dieser war anfangs ölig, wurde aber beim Reiben schnell krystallin. Er wurde aus wenig Essigester und Petroläther umgelöst. Ausb. 0.37 g (93% d. Th.). Grobe, farblose Krystalle vom Schmp. 98° (Lit. Pictet und Gams⁴⁾). Löslich in: Aceton, Äther, Benzol, Chloroform, Essigester, Methanol, Wasser, wäbr. Kalilauge. Schwer bzw. unlöslich in: Petroläther, konz. Salzsäure.

5.016 mg Sbst.: 11.250 mg CO₂, 2.810 mg H₂O.

C₁₀H₁₂O₄ (196.09). Ber. C 61.19, H 6.17. Gef. C 61.19, H 6.27.

Das Produkt ließ sich auch durch mehrstündiges Kochen des 3.4-Dimethoxy-phenyl-acetamids mit methylalkohol. Salzsäure gewinnen. Hierbei schied sich nach kurzer Zeit aus der Lösung Ammoniumchlorid aus. Die Lösung wurde auf dem Wasserbad vollkommen eingedampft und der Rückstand mehrmals mit heißem Essigester extrahiert. Die Essigesterauszüge wurden stark eingengt und langsam mit Petroläther versetzt, wobei die Homoveratrumsäure ausfiel.

3.4-Methylenedioxy-phenylessigsäure (Homopiperonylsäure).

1 g 3.4-Methylenedioxy-phenyl-acetamid wurde mit 5 ccm 15-proz. Kalilauge und 3 ccm Methanol unter Rückfluß etwa 1 Stde. gekocht, wonach die starke Ammoniakentwicklung beendet war. Dann wurde das Methanol auf dem Wasserbad verjagt und die erkaltete Lösung mit 12 ccm 20-proz. Salzsäure versetzt, wobei die Säure krystallin ausfiel. Sie wurde mit wenig kaltem Wasser gewaschen und auch aus siedendem Wasser (1 g aus etwa 40 ccm) umkrystallisiert. Ausb. 1 g (99% d. Th.). Feine, farblose Nadeln vom Schmp. 129° (Lit. Tiemann²⁴⁾). Löslichkeit wie bei der Homoveratrumsäure.

5.137 mg Sbst.: 11.295 mg CO₂, 2.100 mg H₂O.

C₉H₈O₄ (180.06). Ber. C 59.98, H 4.48. Gef. C 59.99, H 4.57.

Cyclohexyl-acetamid.

1 g α -Chlor-[3.4-dimethoxy-phenyl]-acetamid wurde in 40 ccm Eisessig gelöst. Die Lösung wurde mit der vorhydrierten Suspension von 0.5 g Platinkatalysator nach Adams²⁰⁾ in 20 ccm Eisessig hydriert. Die Wasserstoffaufnahme erfolgte anfangs recht schnell, um gegen Ende langsamer zu werden und nach Absorption von 690 ccm Wasserstoff nach 3—4 Stdn. vollkommen aufzuhören. Bei 0° und 760 mm würden einer Aufnahme von 6 Mol. Wasserstoff 586 ccm, einer Aufnahme von 8 Mol. 803 ccm entsprechen. Nun wurde vom Katalysator abfiltriert und mehrmals mit Eisessig nachgewaschen. Das stark salzsäurehaltige Filtrat wurde im Vak. auf dem Wasserbad eingedampft und der krystalline Rückstand durch Umlösen aus Essigester und Petroläther gereinigt. Ausb. 0.6 g Rohprodukt, 0.5 g reines Produkt (81% d. Th.). Schmp. 171—172° (Lit. Wallach²¹⁾, Gutt²²⁾), Löslich in: Aceton, Benzol (heiß), Chloroform, Essigester (heiß), Methanol, Wasser (heiß)!

Schwer bzw. unlöslich in: Äther, Benzol (kalt), Essigester (kalt etwas löslich), Petroläther, Wasser (kalt).

5.122 mg Sbst.: 12.740 mg CO₂, 4.780 mg H₂O. — 3.111 mg Sbst.: 0.275 ccm N₂ (23°, 748 mm).

C₈H₁₅ON (141.13). Ber. C 68.02, H 10.71, N 9.93.
Gef. „ 67.84, „ 10.44, „ 10.03.

6-Brom-3,4-dimethoxy-phenyl-acetamid.

0.3 g 3,4-Dimethoxy-phenyl-acetamid wurden unter gelindem Erwärmen in 10 ccm 2-n. Schwefelsäure gelöst. Nach dem Erkalten wurde die Lösung tropfenweise mit Bromwasser versetzt, bis dieses nicht mehr entfärbt wurde. Schon nach den ersten Tropfen begannen sich die Krystalle des Bromierungsproduktes auszuschleiden. Nach kurzem Stehenlassen wurden diese abfiltriert, mit wenig Wasser gewaschen und aus Chloroform und Petroläther umgelöst. Ausb. 0.36 g (85.5% d. Th.). Farblose, spießförmige Blättchen vom Schmp. 195¹/₂—196¹/₂⁰. Löslich in: Aceton, Chloroform (kalt etwas schwerer), Essigester (kalt etwas schwerer), Methanol. Schwer bzw. unlöslich in: Äther, Benzol, Petroläther, Wasser.

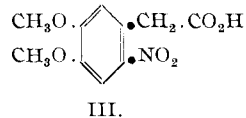
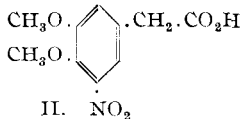
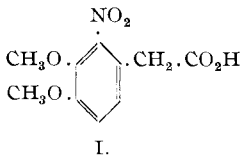
4.049 mg Sbst.: 6.530 mg CO₂, 1.740 mg H₂O. — 2.505 mg Sbst.: 0.101 ccm N₂ (18.5°, 765 mm). — 10.187 mg Sbst.: 6.920 mg AgBr.

C₁₀H₁₂O₃NBr (274.02). Ber. C 43.79, H 4.41, N 5.11, Br 29.16.
Gef. „ 43.98, „ 4.81, „ 4.75, „ 28.91.

216. Georg Hahn und Hans Joachim Schulz: Ein bequemer Weg in die Reihe Oxy- und Alkyloxy-oxindole.

[Aus d. Institut für Organ. Chemie d. Universität Frankfurt a. M.]
(Eingegangen am 22. Mai 1939.)

Für den Übergang der Benzyl-isochinolin-Alkaloide in Vertreter des Apomorphintyps nach der Pschorrschen Phenanthren-Synthese sind die Nitro-alkyloxy-phenylessigsäuren notwendig. Ebenso wie für die Oxyphenylessigsäuren selbst bestanden auch hierfür bislang keine befriedigenden Darstellungsverfahren. Von den drei möglichen Nitro-3,4-dimethoxy-phenylessigsäuren:



die alle bekannt sind, waren insbesondere diejenigen von Interesse, bei denen die Nitrogruppe o-ständig zur Essigsäuregruppierung steht. Demgegenüber hat die 5-Nitrosäure II bisher keinerlei Bedeutung erlangt. Sie wurde von Klemenc¹⁾ aus dem Nitro-eugenol durch Kaliumpermanganat-Oxydation erhalten. Während die Säure I das geeignete Ausgangsmaterial für die Darstellung von Vertretern der Apomorphinreihe ist²⁾, konnte mit der Säure III

¹⁾ Monatsh. Chem. **33**, 385 [1912].

²⁾ Douglas u. Gulland, Journ. chem. Soc. London **1931**, 2893.