

41. Ernst Späth und Matthias Pailer: Über die Bildung von 1-Oxy-3,4-dimethoxy-6-äthyl-benzol bei der Ozonisation des 3,4-Dimethoxy-6-äthyl-zimtsäure-methylesters.

[Aus d. II. Chem. Laborat. d. Universität Wien.]

(Eingegangen am 17. Februar 1940.)

Bei der Ozonisation von organischen Verbindungen, die eine oder mehrere Doppelbindungen enthalten, und weiteren Verarbeitung der gewonnenen Ozonide treten bekanntlich Aldehyde bzw. Ketone, Säuren und manchmal auch Peroxyde¹⁾ ²⁾ auf. Als ein Abweichen von diesem Schema ist die von C. Harries³⁾ aufgefundene Bildung von Oxyaceton bei der Ozonisierung des Citronellals anzusehen und es ist nicht ausgeschlossen, daß noch andere derartige Beobachtungen gemacht worden sind.

Bei einer Untersuchung, die einer ganz anderen Aufgabe als der vorliegenden gewidmet war, haben wir ein weiteres bemerkenswertes Ergebnis festgestellt. Wir konnten bei der Ozonisation von 3,4-Dimethoxy-6-äthyl-zimtsäure-methylester und nachherigen Spaltung des Ozon-Einwirkungsproduktes durch siedendes Wasser, welches etwas Zn-Staub und AgNO₃ enthielt, neben dem 6-Äthyl-veratrumaldehyd und geringen Mengen der 6-Äthyl-veratrumensäure in recht guter Ausbeute ein Phenol isolieren, das sich als 1-Oxy-3,4-dimethoxy-6-äthyl-benzol erwies.

Die 3,4-Dimethoxy-6-äthyl-zimtsäure wurde aus dem 3,4-Dimethoxy-6-äthyl-benzaldehyd⁴⁾ durch Kondensation mit Malonsäure und Abspaltung von CO₂ als eine bei 169—171° schmelzende Verbindung erhalten und durch Einwirkung von Diazomethan in den bei 96° schmelzenden Methylester übergeführt. Den als Ausgangsmaterial verwendeten Aldehyd haben G. Barger und R. Silberschmidt⁴⁾ aus Wahrscheinlichkeitsgründen als 3,4-Dimethoxy-6-äthyl-benzaldehyd aufgefaßt. Wir haben einen direkten Beweis für diese Annahme dadurch erbracht, daß wir diesen Aldehyd mit KMnO₄ energisch oxydierten und aus dem Reaktionsgemisch die Metahempinsäure isolierten. Der 3,4-Dimethoxy-6-äthyl-zimtsäure-methylester wurde in CHCl₃ mit 6,3-proz. Ozon behandelt und 2 Mol. einwirken gelassen. Der bei der Trennung der Spaltprodukte isolierte Aldehyd wurde durch das bei 201—202° schmelzende Semicarbazon und direkten Vergleich mit einer synthetischen Verbindung als 3,4-Dimethoxy-6-äthyl-benzaldehyd identifiziert. Das phenolische Spaltprodukt, in dem wir das 1-Oxy-3,4-dimethoxy-6-äthyl-benzol vermuteten, wurde in Form des bei 88—90° schmelzenden Benzoylderivates charakterisiert. Zur Synthese des genannten Phenols stellten wir zunächst das 1,4-Dioxy-3-methoxy-6-äthyl-benzol durch Reduktion des bekannten 2,5-Dioxy-4-methoxy-acetophenons⁵⁾ mit amalgamiertem Zink und Salzsäure dar. Dieses bei 151—153° schmelzende Phenol gab bei der Methylierung einer Hydroxylgruppe eine Verbindung, die als Benzoylprodukt bei 88—90° schmolz und mit

¹⁾ A. Rieche, Alkylperoxyde u. Ozonide, 1931.

²⁾ Houben, Methoden d. Organ. Chemie, Bd. 3, 406 [1930].

³⁾ A. 410, 1 [1915].

⁴⁾ G. Barger u. R. Silberschmidt, Journ. chem. Soc. London 1928, 2919.

⁵⁾ G. Bargellini u. S. Aureli, Atti R. Accad. Lincei (Roma) Rend. [5] 20 II, 118;

J. Shinoda, D. Sato u. M. Kawagoye, Journ. pharmac. Soc. Japan 52, 91 [1932];

F. Mauthner, Journ. prakt. Chem. (N. F.) 136, 205 [1933].

dem vorher beschriebenen Benzoylderivat identisch war. Aus dieser Identität ergab sich, daß bei der teilweisen Methylierung des 1.4-Dioxy-3-methoxy-6-äthyl-benzols die Reaktion bei der Stelle 4 erfolgt, und daß das bei der Ozonisation gebildete Phenol als 1-Oxy-3.4-dimethoxy-6-äthyl-benzol anzusehen ist.

Eine derartige Bildung eines Phenols läßt sich mit dem normalen Schema der Ozonidspaltung nicht ohne weiteres erklären und ist auch wahrscheinlich noch nicht beschrieben worden. Da es indes nicht ganz ausgeschlossen ist, daß wir eine solche in der Literatur nur schwer auffindbare Beobachtung übersehen haben, bitten wir u. U. die Fachkollegen um eine diesbezügliche Mitteilung. Um diese Reaktion zu erklären, könnte man annehmen, daß die Bildung des isolierten Phenols als eine Umsetzung des 3.4-Dimethoxy-6-äthyl-benzaldehyds durch bei der Zersetzung des Ozonids gebildetes H_2O_2 anzusehen ist, zumal eine ähnliche Entstehung von Phenolen namentlich von H. D. Dakin⁶⁾ beschrieben worden ist. Dieser Forscher oxydierte die Na-Salze verschiedener Oxyaldehyde mit H_2O_2 und erhielt so durch Ersatz der Aldehydgruppe gegen den Hydroxylrest die entsprechenden Phenole. Nach seinen Angaben tritt der Austausch allerdings nur dann ein, wenn die OH-Reste zur Aldehydgruppe in *o*- oder *p*-Stellung stehen und wenn mindestens eine freie OH-Gruppe zur Bildung eines Na-Salzes vorhanden ist. In unserem Falle ist wohl die erste Voraussetzung gegeben, doch wird die zweite Bedingung, nämlich das Vorhandensein eines Phenolhydroxylrestes, nicht erfüllt. Tatsächlich gab ein Versuch, den 3.4-Dimethoxy-6-äthyl-benzaldehyd mit Wasserstoffperoxyd bei längerem Schütteln in verd. Kalilauge zu oxydieren, kein Phenol. Auch bei längerem Kochen des Aldehyds mit verd. H_2O_2 -Lösung wurden nur Spuren von phenolischen Produkten gebildet. Diese Ergebnisse machen wahrscheinlich, daß eine nachträgliche Umwandlung des Aldehyds in das Phenol durch bei der Zersetzung des Ozonids auftretendes Wasserstoffperoxyd nicht anzunehmen ist. Man kann eher erwarten, daß sich das Ozonid schon während des Einleitens des Ozons teilweise spaltet und die Spaltprodukte durch die Einwirkung von O_3 z. Tl. weiter verändert werden. Mit dieser Annahme steht im Einklang, daß 6-Äthyl-veratrumaldehyd, der bei der vorher beschriebenen Ozonisation als Reaktionsprodukt auftritt, bei der Einwirkung von Ozon und nachheriger Zersetzung neben 6-Äthyl-veratrum-säure und unverändertem Aldehyd nicht unbedeutende Mengen des 1-Oxy-3.4-dimethoxy-6-äthyl-benzols liefert.

Diese Bildung von Phenolen bei der Ozonisation ungesättigter, Methoxylgruppen enthaltender, aromatischer Verbindungen wird ebenso wie der Ersatz der Aldehydgruppe gegen den OH-Rest bei der Einwirkung von H_2O_2 in ausgesprochener Weise von der Art, Zahl und Stellung der Substituenten abhängig sein. Wir werden voraussichtlich in einiger Zeit Versuche beschreiben, die über diese Fragen Auskunft geben.

Beschreibung der Versuche.

3.4-Dimethoxy-6-äthyl-benzaldehyd.

Dieser Aldehyd wurde von G. Barger und R. Silberschmidt⁴⁾ durch Einwirkung von Blausäure auf 1-Äthyl-3.4-dimethoxy-benzol bei Gegenwart von Aluminiumchlorid und HCl dargestellt. Die Verfasser nehmen für diesen

⁶⁾ Amer. chem. Journ. 42, 477 [1909].

Stoff als wahrscheinliche Formel die in der Überschrift genannte Konstitution an und ziehen die beiden anderen Möglichkeiten weniger in Betracht. Wir haben nun bewiesen, daß die von diesen Autoren angenommene Strukturformel zutrifft. Zu diesem Zwecke wurden 0.661 g des nach Barger und Silberschmidt dargestellten Aldehyds unter ständigem Turbinieren mit 250 ccm Wasser vermischt, 0.361 g gepulvertes KMnO_4 in kleinen Portionen hinzugefügt und während des Verlaufs der Oxydation gerührt. Anfangs erfolgte die Oxydation ziemlich rasch, so daß die genannte Menge KMnO_4 nach etwa 1 Stde. verbraucht war. Nun wurden 4 ccm n -NaOH eingetragen, auf 70° erwärmt und im Laufe von 12 Stdn. 2.166 g KMnO_4 zugegeben. Nach dem Verbrauch des KMnO_4 wurde der Braunstein mit SO_2 in Lösung gebracht und die mit etwas HCl und Kochsalz versetzte Flüssigkeit mit Äther im Extraktionsapparat ausgezogen. Der Auszug wurde mit Äthylamin versetzt und der durch Abdampfen gewonnene Rückstand unter ständigem Evakuieren auf 200 — 230° erhitzt. Nun wurde bei 10 mm sublimiert und das erhaltene Produkt aus Methylalkohol umgelöst. Wir isolierten nadelige Krystalle, welche bei 229 — 231° schmolzen und im Gemisch mit unzweifelhaftem Äthylimid der Metahemipinsäure keine Erniedrigung des Schmelzpunkts aufwiesen. Das Auftreten der Metahemipinsäure bei der energischen Oxydation des untersuchten Aldehyds beweist, daß dieser als 3.4-Dimethoxy-6-äthyl-benzaldehyd aufzufassen ist.

Darstellung des 3.4-Dimethoxy-6-äthyl-zimtsäuremethylesters.

5.5 g 3.4-Dimethoxy-6-äthyl-benzaldehyd, 5.5 g Malonsäure und 2.75 g Eisessig wurden vermischt und auf dem stark siedenden Wasserbad 7 Stdn. erhitzt. Hierauf wurde der Eisessig im Vak. möglichst vertrieben und der erhaltene Rückstand mit einer wäßr. Lösung von Natriumbicarbonat bei Anwesenheit von Äther gut durchgeschüttelt. Die abgetrennte wäßr. Lösung wurde sodann mit HCl angesäuert, wobei eine Fällung auftrat. Dieselbe wurde abgesaugt, im Hochvakuum bei 0.03 mm und 150 — 160° (Luftbad) übergetrieben und schließlich aus Äther-Petroläther umgelöst. So wurden 1.4 g der 3.4-Dimethoxy-6-äthyl-zimtsäure vom Schmp. 169 — 171° erhalten.

0.01768 g Sbst.: 0.04279 g CO_2 , 0.0109 g H_2O . — 3.075 mg Sbst.: 4.66 ccm n_{30} - $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$.

$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_4 = \text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_2 (\text{CH}_3\text{O})_2$. Ber. C 66.10, H 6.78, CH_3O 26.27.
Gef. „ 66.01, „ 6.90, „ 26.12.

Durch Behandeln der Säure mit Diazomethan wurde der Methylester in guter Ausbeute gewonnen, der nach der Destillation bei 0.04 mm und 130 — 140° (Luftbad) krystallisierte und nach dem Umlösen aus Äther-Petroläther bei 96° schmolz.

7.972 mg Sbst.: 17.45 ccm n_{30} - $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$.

$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O} (\text{CH}_3\text{O})_2$. Ber. CH_3O 37.20. Gef. CH_3O 37.72.

Ozonisation des 3.4-Dimethoxy-6-äthyl-zimtsäure-methylesters.

0.477 g des genannten Zimtsäureesters wurden in 6 ccm reinem CHCl_3 gelöst und 1357 ccm Sauerstoff, der 6.3 Vol-Proz. Ozon enthielt, durchgeleitet. Die verwendete Ozonmenge war die doppelte der berechneten, die Reaktions-

flüssigkeit wurde während des Einleitens mit Eis gekühlt. Sodann wurde das CHCl_3 im Vak. abgedunstet und der Rückstand mit 50 ccm Wasser, einigen Kryställchen (etwa 0.05 g) AgNO_3 und 0.5 g Zinkstaub $\frac{1}{2}$ Stde. am Rückflußkühler zum Sieden erhitzt. Nun wurde filtriert, der Zinkstaub mit Äther ausgewaschen und die wäbr. Lösung nach dem Versetzen mit ein wenig Salzsäure mit Äther ausgezogen. Die vereinigten äther. Lösungen wurden nun 3-mal mit je 10 ccm einer 10-proz. wäbr. NaHCO_3 -Lösung ausgeschüttelt, um die Säuren abzutrennen. Die angesäuerte Flüssigkeit wurde mehrmals mit Äther ausgeschüttelt und die nach dem Vertreiben des Äthers verbliebenen sauren Produkte bei 0.04 mm destilliert. Die bei 150—155° (Luftbad) übergehende Säure wurde aus Methanol-Wasser umgelöst. So wurden 0.018 g 3.4-Dimethoxy-6-äthyl-benzoesäure vom Schmp. 142° erhalten. Die Säure dieser Konstitution, die uns Herr Prof. F. v. Bruchhausen seinerzeit in dankenswerter Weise zur Verfügung gestellt hatte, schmolz bei 144° und im Gemisch mit der von uns gewonnenen Säure bei 143°.

Die mit Bicarbonat behandelte äther. Lösung wurde zur Abtrennung der Phenole mehrmals mit 4-proz. wäbr. Natronlauge ausgeschüttelt, die alkal. Lösungen mit HCl angesäuert und dann mit Äther ausgezogen. Der vom Äther befreite Auszug wurde im Hochvakuum destilliert und die bei 0.04 mm und 90—100° (Luftbad) übergehende Fraktion gesondert aufgefangen. Die Ausbeute war 0.153 g. Die Verbindung war ein Öl, das wohl Ansätze zum Krystallisieren zeigte, indes aber beim Stehenlassen an der Luft sich verfärbte. Daher charakterisierten wir diesen Stoff zweckmäßiger durch das gut krystallisierende Benzoylprodukt, das wir nach Schotten-Baumann erhielten. Es destillierte bei 0.03 mm und 130—140° (Luftbadtemperatur), erstarrte nach einiger Zeit krystallin und schmolz nach mehrfachem Umlösen aus Äther-Petroläther bei 88—90°. Diese Verbindung stellt, wie wir im folgenden zeigen, das Benzoylprodukt des 1-Oxy-3.4-dimethoxy-6-äthyl-benzols vor.

In der äther. Lösung, die mit NaHCO_3 und NaOH ausgeschüttelt worden war, verblieb der 3.4-Dimethoxy-6-äthyl-benzaldehyd, der bei 0.04 mm und 120—130° (Luftbad) übergang. Die Ausbeute war 0.0956 g. Dieser Aldehyd, der ein Öl vorstellt, wird am besten durch das Semicarbazon gekennzeichnet. Dasselbe schmilzt bei 201—202° und zeigt den gleichen Schmelzpunkt im Gemisch mit dem Semicarbazon des synthetisch bereiteten Aldehyds.

Synthese des 1-Oxy-3.4-dimethoxy-6-äthyl-benzols.

4 g 2.5-Dioxy-4-methoxy-acetophenon, das von G. Bargellini und S. Aureli, J. Shinoda, D. Sato und M. Kawagoye, ferner F. Mauthner⁵⁾ näher untersucht worden ist, wurden mit 30 g amalgamiertem Zink und 100 ccm 18-proz. Salzsäure 3 Stdn. am Rückflußkühler zum Sieden erhitzt. Die anfänglich stark gelbe Lösung war gegen Schluß der Einwirkung weitgehend entfärbt. Die heiße Lösung wurde durch Filtration von geringen Mengen harziger Bestandteile befreit. Nach dem Erkalten schied sich das 1.4-Dioxy-3-methoxy-6-äthyl-benzol in Nadeln aus, die durch Umlösen aus Wasser und Sublimation im Hochvakuum völlig rein mit dem Schmp. 151—153° (Vak.-Röhrchen) erhalten wurden.

4.253 mg Sbst.: 4.63 ccm n_{D}^{20} - $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$.

$\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_3 = \text{C}_8\text{H}_8\text{O}_2(\text{CH}_3\text{O})$. Ber. CH_3O 18.45. Gef. CH_3O 18.76.

Durch geeignete Behandlung mit Dimethylsulfat wurde das Na-Salz des erhaltenen Phenols an der Stelle 4 methyliert. 0.5 g 1.4-Dioxy-3-methoxy-6-äthyl-benzol wurden mit 6 ccm $\frac{1}{2}$ -n. methylalkohol. Kalilauge versetzt, die Lösung im Vak. zur Trockne gebracht und schließlich durch Erhitzen im Vak. auf 100° die letzten Reste des Methylalkohols vertrieben. Nun wurden 1.92 g frisch destilliertes Dimethylsulfat hinzugefügt und 1 Stde. auf dem Wasserbade erhitzt. Diese Operationen wurden in einer Wasserstoffatmosphäre durchgeführt. Dann wurde das überschüssige Dimethylsulfat bei 1 mm vertrieben und der Rückstand mit 3-proz. wäbr. KOH und Äther längere Zeit gut durchgeschüttelt. Das u. U. gebildete 1.3.4-Trimethoxy-6-äthyl-benzol blieb bei dieser Behandlung im Äther gelöst. Die alkal. Lösung färbte sich dunkel, da namentlich unverändertes Ausgangsmaterial rasch der Autoxydation anheimfiel. Allmählich hellte sich die Flüssigkeit wieder etwas auf, wobei ein gelb gefärbtes Oxydationsprodukt in den Äther hineinging. In der wäbr. alkal. Schicht war nun das 1-Oxy-3.4-dimethoxy-6-äthyl-benzol gelöst, das durch Ansäuern mit HCl und Ausäthern abgetrennt wurde. Bei 0.04 mm und 100° (Luftbadtemperatur) wurde das Phenol übergetrieben und hierbei eine Ausbeute von 0.15 g erhalten. Diese Verbindung wurde sogleich nach Schotten-Baumann in das Benzoat überführt, das bei 88—90° schmolz.

4.073 mg Sbst.: 10.63 mg CO₂, 2.40 mg H₂O. — 4.119 mg Sbst.: 5.29 ccm n_{D}^{20} -Na₂S₂O₃.

$C_{17}H_{18}O_4 = C_{15}H_{12}O_2(CH_3O)_2$. Ber. C 71.33, H 6.30, CH₃O 21.68.
Gef. „, 71.18, „, 6.59, „, 22.14.

Oxydationsversuche mit 6-Äthyl-veratrumaldehyd.

3 g 6-Äthyl-veratrumaldehyd wurden in 31 ccm 2-n. Natronlauge durch kräftiges Schütteln fein verteilt und unter ständigem weiteren Schütteln im Laufe 1 Stde. 19 ccm 3-proz. wäbr. H₂O₂ in kleinen Portionen zugefügt. Bei der Aufarbeitung in der vorher beschriebenen Weise wurden keine phenolischen Produkte erhalten.

Sodann wurden 1.4 g des 6-Äthyl-veratrumaldehyds mit 30 ccm 2-proz. H₂O₂ 1 Stde. am Rückflußkühler gekocht. Bei der weiteren Verarbeitung wurden nur Spuren an laugelöslichen, bicarbonatunlöslichen Verbindungen erhalten.

1.465 g 6-Äthyl-veratrumaldehyd wurden in 6 ccm reinem CHCl₃ mit 3580 ccm 6.3-proz. Ozon wie früher behandelt und ebenso wie früher durch Zersetzen mit heißem Wasser bei Anwesenheit von Zn und AgNO₃ und entsprechende Aufarbeitung in die Spaltprodukte getrennt. So wurden 0.5827 g unveränderter Aldehyd, 0.2627 g Äthylveratrum säure und 0.155 g des 1-Oxy-3.4-dimethoxy-6-äthyl-benzols erhalten. Das Phenol wurde durch die Überführung in das charakteristische Benzoylprodukt identifiziert.