

Dinitrobenzoylierung: 100 mg des Dihydrostoffes wurden in Pyridin gelöst und mit der gleichen Menge Dinitrobenzoylchlorid 24 Stdn. stehen gelassen. Nach der üblichen Aufarbeitung kristallisierte das Dinitrobenzoat aus Äther-Methanol in feinen, hellgelben Nadeln, die nach dem Umkristallisieren aus Chloroform-Methanol bei 219° schmolzen⁶⁾. Mit dem Dinitrobenzoat des Dihydro-neo-ergosterins vom Schmp. 218° gab der Stoff keine Schmelzpunktserniedrigung.

4.460 mg Sbst.: 11.610 mg CO₂, 2.980 mg H₂O. — 3.450 mg Sbst.: 0.146 ccm N₂ (21°, 760 mm).

C₃₄H₄₄O₆N₂. Ber. C 70.79, H 7.70, N 4.86. Gef. C 70.99, H 7.47, N 4.91.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft, der I.-G. Farbenindustrie A.-G., Werk Elberfeld, und der Chem. Fabrik E. Merck danken wir für die Unterstützung unserer Arbeiten.

56. Hans A. Weidlich und Margot Meyer-Delius: Über die Darstellung methoxyhaltiger Phenylessigsäuren.

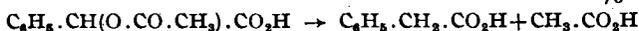
[Aus d. Chem. Institut d. Universität Heidelberg.]

(Eingegangen am 13. März 1940.)

Die Darstellung methoxylsubstituierter Phenylessigsäuren wird im allgemeinen durch Reduktion der entsprechenden Mandelsäuren durchgeführt, entweder direkt durch Kochen mit Jodwasserstoffsäure¹⁾ oder durch Überführung in die α -Halogensäure und deren Reduktion mit Zink und Eisessig²⁾. Ein weiteres Verfahren besteht in der Hydrierung der Benzoate der Mandelsäurenitrile mit Palladium-Mohr und Tetralin als Wasserstoff-Donator⁴⁾.

Diese Darstellungsweisen schienen uns teilweise umständlich, auch gelang es uns nicht, bei der Anwendung des Verfahrens von Stevens³⁾ zur Gewinnung von Homopiperonylsäure die in der Literatur angegebenen Ausbeuten bis zu 75% zu erreichen. Vielmehr erhielten wir dabei neben etwa 25% der gewünschten Säure eine zweite Säure in etwa 5% Ausbeute (Schmp. 256—257°, Methylester Schmp. 95—96°), deren Konstitution nicht aufgeklärt wurde.

Es ist bekannt, daß die dem Benzolring benachbarte Hydroxylgruppe leicht katalytisch reduzierbar ist; z. B. entsteht aus Benzylalkohol glatt Toluol⁵⁾. Auch Ester des Benzylalkohols lassen sich durch katalytische Hydrierung leicht in Toluol und Säure spalten⁶⁾. Auf Grund dieser Beobachtungen untersuchte Rosenmund⁷⁾ die katalytische Reduktion von Mandelsäuren; er kam dabei zu dem Ergebnis, daß es unter den angewandten Bedingungen nicht möglich ist, die freien Säuren zu reduzieren, daß aber die entsprechenden Acylverbindungen mit Palladium-Bariumsulfat und Wasserstoff in siedendem Tetralin sich zu den entsprechenden Essigsäuren hydrieren lassen. Die Ausbeuten dabei schwanken zwischen 40 und 66% d. Theorie:



¹⁾ Haslewood u. Roe, Journ. chem. Soc. London 1935, 466.

²⁾ S. Czapllicki, S. von Kostanecki u. V. Lampe, B. 42, 831 [1909].

³⁾ T. S. Stevens, Journ. chem. Soc. London 1927, 178.

⁴⁾ K. Slotta u. G. Haberland, Journ. prakt. Chem. 139, 211 [1933].

⁵⁾ K. Kindler u. W. Peschke, Arch. Pharmaz. 1933, 431.

⁶⁾ F. Straus u. H. Grindel, A. 439, 312 [1924].

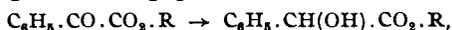
⁷⁾ K. W. Rosenmund u. F. Zetzsche, B. 54, 2038 [1921].

⁸⁾ K. W. Rosenmund u. H. Schindler, Arch. Pharmaz. 1928, 281.

Unsere Versuche, die freie Mandelsäure mit Palladium in Alkohol oder Eisessig zu reduzieren, blieben ohne Erfolg; auch der Mandelsäureester verhielt sich nicht anders. In Gegenwart von Bromwasserstoff war das Ergebnis ebenfalls negativ.

Schon Slotta³⁾ hatte beobachtet, daß in der unsubstituierten Phenylchloroessigsäure das Halogenatom sehr fest, im Methylendioxy-phenylchloroessigester dagegen außerordentlich locker gebunden ist. Wir untersuchten deshalb die Reduktion der methoxylhaltigen Mandelsäureester durch katalytisch erregten Wasserstoff, nachdem wir die zur Bildung des Phenylbromoessigsäureesters nötige Menge Bromwasserstoff zugesetzt hatten. Die Wasserstoffaufnahme verlief gleichmäßig bis zum Verbrauch von 1 Mol., worauf die Hydrierung zum Stillstand kam. Während bei der 4-Methoxy- und der 3,4-Methylendioxy-mandelsäure die Umsetzung schon bei Zimmertemperatur stattfand, war es nötig, bei der Reduktion der 2-Methoxy-mandelsäure erhöhte Temperaturen (50–60°) anzuwenden. Die Aufarbeitung ergab quantitativ die gesuchten Methoxy- bzw. Methylendioxy-phenylessigsäuren.

Der Mißerfolg bei der unsubstituierten Mandelsäure führte noch zu einigen weiteren Versuchen. Da auch eine dem Benzolring benachbarte Ketogruppe leicht zur Methylengruppe katalytisch reduzierbar ist, unterwarfen wir auch den Phenylglyoxylester der katalytischen Reduktion. Der Versuch ergab, daß die Hydrierung in Eisessig glatt zur Mandelsäure führte:



jedoch nicht im geringsten darüber hinaus. Der Zusatz von Bromwasserstoffsäure zur Reaktionsmischung hatte hier sogar eine stark hemmende Wirkung.

Das von uns beschriebene Reduktionsverfahren eignet sich also nicht für die Darstellung der Phenylessigsäure selbst, sie ist aber in der Einfachheit der Durchführung und der vorzüglichen Ausbeute den früheren Methoden zur Gewinnung methoxylhaltiger Phenylessigsäuren zweifellos überlegen.

Die Arbeit wurde mit Unterstützung der Fa. Schering A.-G. durchgeführt, der wir dafür zu Dank verpflichtet sind.

Beschreibung der Versuche³⁾.

Homopiperonylsäure

Entsprechend der Vorschrift von Stevens³⁾ wurden 50 g des nach Slotta³⁾ dargestellten 3,4-Methylendioxy-mandelsäure-methylesters verseift und in Eisessig-Chlorwasserstoff nach 20 Stdn. Stehenlassen mit Zink reduziert. Die filtrierte Lösung wurde mit Wasser verdünnt, wobei über Nacht etwa 2 g einer Substanz ausfielen, die den Schmp. 256° zeigte. Der Lösung ließen sich mit Chloroform etwa 10 g Homopiperonylsäure (Schmp. 128°) entziehen. Ausb. etwa 25%. Die hochschmelzende Substanz ließ sich durch Lösen in Soda und Ausfällen mit Salzsäure und anschließendes Umkrystallisieren aus Alkohol rein gewinnen; Schmp. 256–257° unter Dunkelfärbung.

4.362 mg Sbst.: 9.86 mg CO₂, 1.84 mg H₂O.

C₂₂H₂₀O₉ (?). Ber. C 61.65, H 4.72. Gef. C 61.65, H 4.72.

Durch Umsetzung mit Diazomethan entstand ein Methylester, prächtige Prismen vom Schmp. 95–96°.

5.692, 4.420, 3.327 mg Sbst.: 13.18, 10.24, 7.69 mg CO₂, 2.66, 2.08, 1.53 mg H₂O.

C₂₄H₂₄O₉ (?). Ber. C 63.13, H 5.30.

Gef. C 63.16, 63.19, 63.04, H 5.23, 5.27, 5.15.

³⁾ Experimentell bearbeitet von den HHrn. H. Heiß, W. Jakob u. H. Simon.

20 g 3.4-Methylenedioxy-mandelsäure-methylester wurden in Eisessig gelöst und mit 10 ccm Bromwasserstoff-Eisessig versetzt. Die Lösung wurde mit einem Palladiumkatalysator, der ohne Regenerierung für mehrere Ansätze benutzt wurde und dabei teilweise noch an Aktivität zunahm, in der Schüttelente hydriert. Die Aufnahme verlief gleichmäßig bis zum Verbrauch von 1 Mol. Wassertoff. Die Aufarbeitung geschah durch Abdestillieren des Lösungsmittels unter vermindertem Druck und Erwärmung des Rückstandes mit Natronlauge zur restlosen Verseifung. Beim Ansäuern der wässr. Lösung fiel die Homopiperonylsäure in schwach gelblichen Nadeln aus, die sofort den richtigen Schmp. 128—129° zeigten. Die Ausbeute betrug über 96%.

p-Methoxy-phenylelessigsäure.

Der *p*-Methoxy-mandelsäure-methylester wurde analog dem Verfahren von Slotta⁹⁾ aus Anisaldehyd über den salzsauren Iminoäther dargestellt. 15 g des Esters wurden in Eisessiglösung unter Zusatz von 15 ccm Eisessig-Bromwasserstoff in der gleichen Weise hydriert und aufgearbeitet wie oben beschrieben. Die freie Säure wurde aus Cyclohexan völlig rein erhalten; Schmp. 85—86°, Ausb. 91%.

o-Methoxy-phenylelessigsäure.

Der *o*-Methoxy-mandelsäure-methylester scheint noch nicht beschrieben zu sein. Er wurde aus Salicylaldehyd-Methyläther in der gleichen Weise wie sein Isomeres in einer Ausbeute von 45% dargestellt. Er siedete bei 117°/0.4 mm und erstarrte in der Vorlage. Nach dem Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther zeigte er den Schmp. 46°.

3.820 mg Sbst.: 8.59 mg CO₂, 2.11 mg H₂O.

C₁₀H₁₂O₄. Ber. C 61.20, H 6.17. Gef. C 61.33, H 6.18.

Die katalytische Hydrierung gelang in der üblichen Weise erst, als die Temperatur auf 55—60° gesteigert wurde. Dann verlief sie glatt. Die Aufarbeitung ergab die *o*-Methoxy-phenylelessigsäure, Schmp. 124°; Ausb. 89%. Die geringen Verluste sind durch die Löslichkeit der Säure in Wasser bedingt.

Versuche zur Hydrierung der Mandelsäure.

Es gelang uns nicht, die gleiche Reduktion an der Mandelsäure selbst oder ihrem Methylester durchzuführen. Untersucht wurden Pd- und Pt-Katalysator, als Lösungsmittel Alkohol und Eisessig mit und ohne Zusatz von Bromwasserstoff, sowie Temperaturen von 20 und 60°.

Mandelsäure aus Phenylglyoxylsäure-äthylester.

5 g Phenylglyoxylsäure-äthylester wurden in Eisessig in der üblichen Weise hydriert. 1 Mol. Wasserstoff wurde in 30 Min. aufgenommen, worauf die Reaktion zum Stillstand kam. Die Aufarbeitung ergab quantitativ Mandelsäure (Schmp. 119°).

Beim Zusatz von Bromwasserstoff-Eisessig zur Reduktion wurden zur Aufnahme von 1 Mol. Wasserstoff 48 Stdn. benötigt. Danach kam auch hier die Reaktion völlig zum Stillstand. Die Aufarbeitung führte ausschließlich zu Mandelsäure.