

fernt, der Rest durch mehrfaches Ausschütteln der alkalischen Lösung mit Äther. Nach Ansäuern und Einstellen des  $p_{\text{H}}$  auf Bicarbonatacidität wurde das Vanillin mit Benzol extrahiert und wie angegeben und *m*-Nitrobenzhydrazid bestimmt. Dann wurde die wäßr. Lösung angesäuert und nochmals mit Benzol extrahiert. Hierbei gehen Vanillin- oder Veratrumsäure in den Extrakt. Sie wurden in diesem durch Vakuumsublimation oder Umkrystallisieren bestimmt. Nach Entfernen des Benzols schloß sich eine längere Ätherextraktion an, um so Oxal- bzw. Essigsäure zu gewinnen. Nach Abdampfen des Äthers wurde in Wasser aufgenommen, mit Natriumacetat versetzt und die Oxalsäure mit Calciumchlorid gefällt.

Als Ausbeute an Vanillin sind die aus umkrystallisiertem *m*-Nitrobenzhydrazon errechneten Vanillinmengen angegeben. Die Hydrazone wurden als rein angenommen, wenn sich ihr Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt höchstens um 2—3° vom synthetisch gewonnenen Hydrazon unterschied. Infolge des bei dieser weitgehenden Reinigung unvermeidlichen Verlustes sind die Ausbeuten sicherlich in Wirklichkeit höher. Die Ausbeute der Säuren wurde ebenfalls auf weitgehend schmelzpunktsreine Stoffe bezogen. Die Menge der Oxalsäure wurde durch Fällern als Calciumoxalat bestimmt und nur in einigen Fällen die Oxalsäure nach Zersetzen des Oxalats durch Mischschmelzpunkt identifiziert.

Die Reproduzierbarkeit wurde in allen Fällen durch Parallelversuche erwiesen, wobei nur ganz vereinzelt nennenswerte Unterschiede auftraten, die sich aus den Schwierigkeiten bei der präparativen Aufarbeitung ergaben.

Über die Synthese und Eigenschaften der bisher unbekanntenen Sulfonsäuren wird in der nachfolgenden Arbeit berichtet.

Bei der Aufarbeitung einiger Versuche hatten wir uns der ausgezeichneten Hilfe von Fr. U. Siegens zu erfreuen, der wir an dieser Stelle unseren Dank aussprechen wollen.

### 135. Karl Kratzl: Über die Synthese von Modellsubstanzen für die Ligninsulfonsäuren, II. Mitteil.: Über einige in der Seitenkette sulfurierte Propiophenonderivate.

[Aus d. I. Chem. Laborat. d. Universität Wien, Organ. Abteil. u. Abteil. für Chemie d. Holzes.]

(Eingegangen am 30. Juli 1943.)

In der ersten Arbeit dieser Reihe wurde die Synthese<sup>1)</sup>, an anderer Stelle das Verhalten<sup>2)</sup> einiger Sulfonsäuren, die dem  $C_6-C_3$ -System angehören, beschrieben. Solche Sulfonsäuren können als Modellsubstanzen für die Ligninsulfonsäure in Betracht gezogen werden. In Fortsetzung der Versuche wurden jetzt einige bisher unbekanntere weitere Sulfonsäuren synthetisiert, mit folgenden besonders interessierenden Gruppierungen: Erstens eine freie phenolische Gruppe in *p*-Stellung zur Seitenkette und zweitens eine Sulfogruppe in  $\alpha$ - bzw.  $\beta$ -Stellung zu einer dem Kern benachbarten Ketogruppe.

Die freie phenolische Hydroxylgruppe war aus mehrfachen Gründen von Bedeutung. Abgesehen davon, daß sie auf die oxydative Abspaltung

<sup>1)</sup> A. v. Wacek, K. Kratzl u. A. v. Bézard, B. 75, 1349 [1942].

<sup>2)</sup> A. v. Wacek u. K. Kratzl, Cellulosechem. 20, 108 [1942].

der Seitenkette von weitgehendem Einfluß sein kann<sup>2)</sup>, ist eine solche nach allen Erfahrungen<sup>3)</sup> in den Ligninsulfonsäuren anzunehmen. Auch war sie aus präparativen Gründen von Wichtigkeit, da Oxyaldehyde<sup>4)</sup> gegenüber Alkali viel beständiger sind und daher Vanillin im Gegensatz zu Veratrumaldehyd<sup>5)</sup> oder Benzaldehyd leichter färbbar ist.

Stoffe mit kernbenachbarter Ketogruppe waren hingegen für den Mechanismus der Seitenkettenoxydation, bei der im Fall des Lignins und der Ligninsulfonsäuren der Aldehyd Vanillin erhalten wird, von Interesse. Sie stellen übrigens auch das andere Isomere der sich vom Typus des Oxyphenylacetons<sup>1)</sup>, das sich bekanntlich leicht in das Oxypropiophenon umlagert, ableitenden Sulfonsäuren dar. Für die Synthese dieser Sulfonsäuren wäre die Arbeitsweise von B. Holmberg<sup>6)</sup> denkbar gewesen -- Austausch eines alkoholischen Hydroxyls durch direkte Sulfatierung --, besonders weil diese Reaktion für den Vorgang des Sulfataufschlusses in Betracht gezogen wird. Obwohl Holmberg den Austausch nur bei einer dem Kern benachbarten alkoholischen Hydroxylgruppe feststellen konnte, könnte eine solche Reaktion vielleicht auch bei Ketolen, wie sie in den Hibbertschen Bausteinen vorliegen, stattfinden. Versuche, die in dieser Richtung unternommen wurden, zeigten keinen eindeutigen Verlauf, so daß zur präparativen Herstellung dieser Weg, obwohl eine bisher noch nicht identifizierte Sulfonsäure erhalten wurde, nicht gangbar war. Die nach Holmberg aus den Ketolen zu erwartenden Sulfonsäuren ließen sich aber über die Halogenide konstitutionsmäßig einwandfrei gewinnen, besonders wenn zur Reindarstellung der Weg über die gut krystallisierenden Benzylthiuroniumsalze eingeschlagen wurde, der sich auch in den früheren Fällen aufs beste bewährt hatte.

Sulfonsäuren, die neben einer dem Kern benachbarten Ketogruppe eine  $\beta$ -ständige (endständige) Sulfogruppe enthielten, waren im Hinblick auf die Ergebnisse H. Hibberts<sup>7)</sup>, der bei der Hochdruckhydrierung 3-[4-Oxy-cyclohexyl]-propanol-(1) erhielt, von Bedeutung. Ein entsprechender Baustein  $R.CO.CH_2.CH_2.OH$  ( $R =$  Guajacyl oder Syringyl) wurde bei der Äthanalyse nicht aufgefunden, weshalb Hibbert annimmt, daß es aus einem

an dieser Stelle verätherten Baustein entstand  $-O-\langle \text{C}_6\text{H}_4 \rangle-\overset{\text{OCH}_3}{\underset{\text{OCH}_3}{\text{C}}}-\overset{\text{OCH}_3}{\underset{\text{OCH}_3}{\text{C}}}-O-$ . Bei

einer Äthersprengung<sup>8)</sup> unter den Bedingungen des Sulfataufschlusses wären daraus solche endständigen Sulfonsäuren möglich. Die Herstellung der entsprechenden Sulfonsäure mit freier  $p$ -ständiger Phenolgruppe, die durch Friessche Verschiebung des  $\beta$ -Brom-propionsäureesters des Guajacols einerseits und analog der Synthese des  $\alpha$ -Brom-propionguajacols nach Friedel-Crafts durch H. Hibbert andererseits, versucht wurde, ist bisher nicht gelungen.

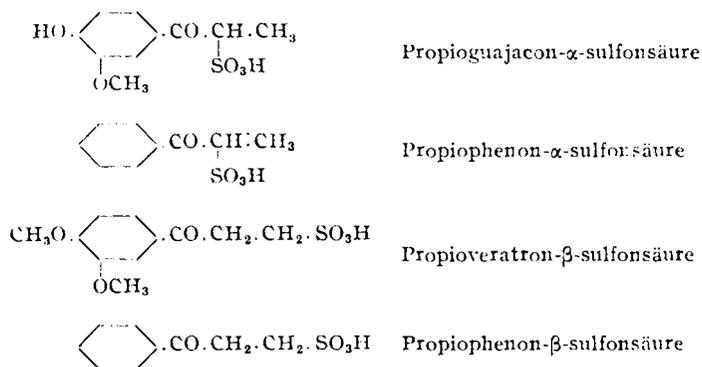
<sup>2)</sup> Vergl. dazu E. Hägglund, Holzchemie, 2. Aufl., Akad. Verl.-Ges. m. b. H., Leipzig 1939, S. 166. <sup>4)</sup> G. Lock, B. **62**, 1177 [1929].

<sup>5)</sup> G. H. Tomlinson u. H. Hibbert, Journ. Amer. chem. Soc. **58**, 252, 345, 348 [1936].

<sup>6)</sup> Svensk. kem. Tidskr. **57**, 257 [1935]; **58**, 207 [1936].

<sup>7)</sup> K. A. West, W. Hawkins u. H. Hibbert, Journ. Amer. chem. Soc. **63**, 3035 [1941]. <sup>8)</sup> H. Richtzenhain, B. **72**, 2152 [1939].

Es wurden folgende Sulfonsäuren synthetisiert:



Ihre Herstellung und Eigenschaften werden im Versuchsteil angegeben.

#### - Beschreibung der Versuche.

$\alpha$ -Brom-propioquajacon: Die Synthese wurde im wesentlichen nach A. B. Cramer und H. Hibbert<sup>9)</sup> durchgeführt. Nach Zersetzen des Reaktionsgemisches der Friedel-Crafts'schen Reaktion mit Eis, wobei für gute Kühlung zu sorgen ist, und langsames Hinzufügen von konz. Salzsäure, schied sich die Bromverbindung nicht, wie in der Literatur beschrieben, als Öl, sondern als Krystallpaste ab. Diese wird in Äther aufgenommen und das Lösungsmittel im Vak. bei Zimmertemp. verdampft. Die Masse krystallisiert alsbald durch und zeigt nach Abpressen auf Ton den Schmp. 98—102°. Dieses Rohprodukt ist für alle weiteren Reaktionen rein genug. Es konnte so die Ausbeute auf über 50% gesteigert werden. Ein kleiner Teil wurde aus Petroläther-Chloroform (1:3) umkrystallisiert und zeigte den angegebenen Schmelzpunkt von 105—106°.

Bei der Darstellung des Propioveratrons nach A. B. Cramer, M. J. Hunter und H. Hibbert<sup>10)</sup> bzw. E. Martegiani<sup>11)</sup> läßt sich die Bildung von Propioquajacon zwar durch Einhalten tiefer Reaktionstemperatur zurückdrängen, jedoch nicht ganz vermeiden. Durch Ausschütteln der äther. Lösung des Propioveratrons mit Alkali und Ansäuern dieser Lösung konnten so 7% eines dicken viscosen Öles gewonnen werden, das bei 160—170°/10 mm destillierte und alsbald krystallin erstarrte. Diese Verbindung wurde bereits früher von C. E. Coulthard, J. Marshall und F. L. Pyman<sup>12)</sup> durch Friessche Verschiebung des Propionsäureesters des Guajacols erhalten und durch sein Benzoat und *p*-Nitro-phenylhydrazon identifiziert. Auch das oben erhaltene Propioquajacon ergab mit Pyridin und Benzoylchlorid das bei 110° schmelzende Benzoat und in verd. essigsaurer Lösung mit *p*-Nitro-phenylhydrazin das bei 150° schmelzende Hydrazon.

Dieses Produkt kann direkt (ohne daß die freie Phenolgruppe geschützt wird) in das  $\alpha$ -Brom-propioquajacon übergeführt werden, so daß aus dem Nebenprodukt der Synthese des Propioveratrons auch  $\alpha$ -Brom-propioquajacon

<sup>9)</sup> Journ. Amer. chem. Soc. **61**, 2204 [1939].

<sup>10)</sup> Journ. Amer. chem. Soc. **61**, 515 [1939].

<sup>11)</sup> Gazz. chim. Ital. **42**, II, 346 [1912].

<sup>12)</sup> Journ. chem. Soc. London **1930**, 280.

erhalten werden kann. 1 g des Ketons wurde in 80 ccm trockenem Chloroform gelöst und eine Lösung von 0,91 g Brom in 20 ccm Chloroform langsam bei Zimmertemp. zugetropft. Nach Verdampfen des Chloroforms im Vak. entsteht ein gelbes Öl, welches nach Anreiben durchkrystallisiert. Ausb. 1,52 g, d. s. 96% der Theorie. Nach Umkrystallisieren aus einem Gemisch Petroläther-Chloroform (1:3) wurden lange gelbliche Nadeln erhalten, die bei 100—101° schmolzen. Der Mischschmelzpunkt mit dem vorher dargestellten  $\alpha$ -Brom-propioquajacon war 100—102°.

Propioquajacon- $\alpha$ -sulfonsaures Natrium: 10 g  $\alpha$ -Brom-propioquajacon wurden mit einer Lösung von 10 g Natriumsulfit in 100 ccm Wasser 20 Min. am Rückflußkühler gekocht. Es trat fast vollkommene Lösung ein. Nach Erkalten wurde die filtrierte Lösung auf 200 ccm verdünnt und 100 ccm davon mit einer kalt gesättigten Lösung von 8,0 g Benzylthiuroniumhydrochlorid unter Eiskühlung versetzt. Das zuerst ausgefallene Öl erstarrte alsbald krystallin. Nach Umkrystallisieren aus Alkohol war der Schmelzpunkt 176—178°.

$C_{18}H_{22}O_6N_2S_2$ . Ber. C 50,67, H 5,20. Gef. C 50,71, 50,96, H 5,17, 5,32.

Auch aus verd. Salzsäure läßt sich das Salz gut umkrystallisieren. Es wurde, wie angegeben, mit der ber. Menge 2-n. NaOH zersetzt. Beim Eindampfen der wäßr. Lösung krystallisiert das Sulfosalz in großen Blättchen aus. Es läßt sich aus Alkohol mit wenig Wasser gut umkrystallisieren, wobei sich ein Salz mit 3 Mol. Krystallwasser bildet.

$C_{10}H_{10}SO_6Na_2 + 3H_2O$ . Ber. Na 12,85, S 8,95. Gef. Na 12,80, 12,59, S 8,56, 8,47.

Propiophenon- $\alpha$ -sulfonsaures Natrium: 50 g  $\alpha$ -Brom-propiophenon, dargestellt nach K. v. Auwers<sup>13)</sup>, wurden mit 50 g Natriumsulfit und 500 ccm Wasser 5 Stdn. am Rückflußkühler gekocht. Nach angegebener Aufarbeitung wurden 80,0 g in großen Blättchen krystallisierendes Benzylthiuroniumsalz erhalten, welches sich aus verd. Salzsäure gut umkrystallisieren ließ. Schnmp. 126—128°.

$C_{17}H_{20}O_4N_2S_2$ . Ber. C 53,65, H 5,30. Gef. C 53,34, 53,46, H 5,42, 5,42.

Nach Zersetzen des Thiuroniumsalzes mit der ber. Menge 2-n. Lauge wurden 42 g trocknes, krystallisiertes Natriumsalz erhalten. Ausb. 76% auf das Bromid berechnet. Das Natriumsalz ist in Alkohol schwer löslich und läßt sich aus diesem umkrystallisieren, wobei es in büscheligen Nadeln anfällt und bei 243—244° schmilzt.

$C_9H_9O_4SNa$ . Ber. Na 9,75. Gef. Na 9,68, 9,90.

$\beta$ -Brom-propioveratron: Dieses wurde aus Veratrol und  $\beta$ -Brom-propionylchlorid<sup>14) 15)</sup> hergestellt. Die Friedel-Craftssche Reaktion wurde in Schwefelkohlenstoff durchgeführt, wobei im wesentlichen die von K. Freudenberg und H. Fikentscher<sup>16)</sup> bei der Darstellung des  $\beta$ -Chlorpropioveratrons angegebenen Bedingungen eingehalten wurden. Nach Beendigung der HCl-Entwicklung in der Kälte darf nur gelinde (60°)  $\frac{1}{2}$  Stde. auf dem Wasserbad erwärmt werden, da sonst Verharzungen auftreten. Nach

<sup>13)</sup> B. 50, 1177 [1917].

<sup>14)</sup> E. C. Kendall u. B. McKenzie, Org. Syntheses 1, 126, 251 [1932].

<sup>15)</sup> C. S. Hamilton u. C. L. Simpson, Jour. Amer. chem. Soc. 51, 3158 [1929].

<sup>16)</sup> A. 440, 36 [1924].

Zersetzen mit Eis bildet sich ein klebriger Krystallbrei, der nach Absaugen aus Methanol umkrystallisiert werden konnte. Aus 8.03 g  $\beta$ -Brom-propionylchlorid, 6.9 g Aluminiumchlorid und 7.7 g Veratrol erhält man so 6.2 g schmelzpunktrees Produkt (46% d. Th.). Weiße Blättchen vom Schmp. 110—111°.

$C_{11}H_{13}O_3Br$ . Ber. C 48.35, H 4.80. Gef. C 48.25, 48.41, H 4.55, 4.78.

Propioveratron- $\beta$ -sulfonsaures Natrium: 10 g des Bromids wurden mit einer Lösung von 4.7 g (ber. 4.62 g) Natriumsulfit in 20 ccm Wasser  $\frac{1}{2}$  Stde. gekocht. Nach Lösen und Abkühlen krystallisierte das Natriumsalz der Sulfonsäure aus. Dieses ist mit Natriumbromid und etwas Natriumsulfit verunreinigt und kann aus wenig Wasser unter Verlust umkrystallisiert werden. Besser ist die Reinigung über das Benzylthiuroniumsalz, welches sich aus schwach essigsaurem Wasser gut umkrystallisieren läßt. Es bildet sich hierbei ein Monohydrat.

1.3919 g Subst.: Verlust an  $H_2O$  0.0551 g (78°/12 mm,  $P_2O_5$ ).

$C_{19}H_{24}O_6N_2S_2 + H_2O$ . Ber.  $H_2O$  3.93. Gef.  $H_2O$  3.95.

$C_{19}H_{24}O_6N_2S_2 + H_2O$ . Ber. C 49.74, H 5.72. Gef. C 50.11, 49.86, H 5.79, 5.73.

$C_{19}H_{24}O_6N_2S_2$ . Ber. C 51.78, H 5.49. Gef. C 51.98, 51.98, H 5.66, 5.80.

Schmp. (krystallwasserfrei) 148—149°. Auch das daraus durch Zersetzung mit verd. Lauge gewonnene propioveratron- $\beta$ -sulfonsaure Natrium bildet ein Monohydrat.

$C_{11}H_{13}O_6SNa + H_2O$ . Ber. Na 7.32,  $H_2O$  5.73. Gef. Na 7.42, 7.35,  $H_2O$  5.69.

Das Natriumsalz schmilzt bei 204—206° (Trübung).

Propiophenon- $\beta$ -sulfonsaures Natrium: Das  $\beta$ -Brom-propiophenon wurde nach F. F. Blick und E. S. Blake<sup>17)</sup> dargestellt. 26 g Bromid wurden mit 26 g Natriumsulfit und 250 ccm Wasser 2 Stdn. gekocht. Nach üblicher Aufarbeitung wurde ein gut krystallisierendes Benzylthiuroniumsalz erhalten, das sich aus Wasser oder Alkohol umkrystallisieren ließ. Schmp. 139—140°.

$C_{17}H_{20}O_4N_2S_2$ . Ber. C 53.65, H 5.30. Gef. C 53.67, 53.76, H 5.39, 5.38.

Die Zersetzung mit NaOH verlief wie immer fast quantitativ. Es wurden so über 80% Sulfosalz, ber. auf das Bromid, erhalten. Das Natriumsalz wurde zur Reinigung in wenig heißem Wasser gelöst und mit Alkohol krystallin gefällt.

$C_9H_9O_4SNa$ . Ber. Na 9.75. Gef. Na 9.36, 9.38.

Die Benzylthiuroniumsalze der verschiedenen Sulfonsäuren können mit verd. Ammoniak in die Ammoniumsalze, durch Zersetzen mit Bariumhydroxyd und Ausfällen eines eventuellen Überschusses an Barium durch  $CO_2$  in die Bariumsalze übergeführt werden. Durch Umsetzen dieses mit der äquival. Menge Schwefelsäure können die freien Sulfonsäuren dargestellt werden.

$\beta$ -Brom-propionsäureester des Guajacols: 77 g  $\beta$ -Brom-propionylchlorid wurden in 250 ccm trockenem Benzol mit 70 g (10-proz. Überschuß) feinst gepulvertem trockenem Guajacolnatrium lebhaft gerührt. Es trat hierbei starke Erwärmung auf. Nach 4 Stdn. Erhitzen auf dem

<sup>17)</sup> Journ. Amer. chem. Soc. 52, 235 [1930].

Wasserbad wurde die Lösung mit Wasser und verd. Alkali ausgeschüttelt. Nach Trocknen und Verdampfen des Benzols im Vak. wurde 2-mal fraktioniert. Die Hauptmenge ging bei 164—168°,9 mm über. Ausb. an analysenreinem Produkt 45% der Theorie.

$C_{10}H_{11}O_3Br$ . Ber. Br 30.85. Gef. Br 30.80.

Die Friessche Verschiebung dieses Esters in Nitrobenzol mit Aluminiumchlorid sowie die Umlagerung mit gereinigtem  $POCl_3$  als auch die direkte Synthese aus Veratrol und  $\beta$ -Brom-propionylchlorid, unter Bedingungen, unter denen bei dem  $\alpha$ -Brom-Derivat Entmethylierung eintritt, führte zu keinem positiven Ergebnis.

An dieser Stelle möchte ich Hrn. Prof. A. v. Wacek für seine allzeit rege Unterstützung meinen besten Dank aussprechen.

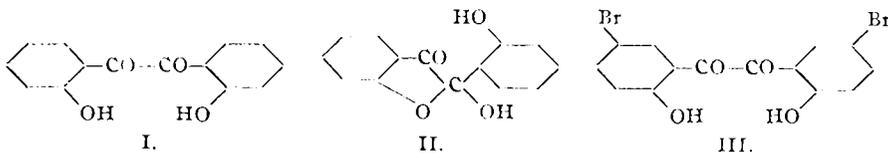
### 136. Richard Kuhn, Leonhard Birkofer und Ernst Friedrich Möller: Salicil.

[Aus d. Kaiser-Wilhelm-Institut für Medizin. Forschung Heidelberg, Institut für Chemie.]  
(Eingegangen am 9. Juli 1943.)

Die Feststellung, daß 4,4'-Diamino-benzil  $H_2N.C_6H_4.CO.CO.C_6H_4.NH_2$  *in vitro* bakteriostatisch den klinisch verwendeten Sulfonamiden gleichkommt und wie diese ein Antagonist der *p*-Amino-benzoesäure  $H_2N.C_6H_4.CO_2H$  ist<sup>1)</sup>, hat zu der Aufgabe geführt, von weiteren physiologisch wirksamen Carbonsäuren die entsprechenden Diketone darzustellen und biologisch zu prüfen.

Das der Salicylsäure entsprechende 2,2'-Dioxy-benzil (Salicil) hat man schon wiederholt darzustellen versucht, doch sind alle Bemühungen um diese „langgesuchte“ Verbindung<sup>2)</sup> bisher ergebnislos geblieben. Es gelang zwar das Salicylaldehyd-phenylhydrazon zum Osazon des 2,2'-Dioxy-benzils zu dehydrieren, aber weder das hierbei erhaltene  $\alpha$ -Osazon noch das durch Kochen mit Nitrobenzol daraus entstehende  $\beta$ -Osazon ließen sich zum gesuchten Salicil spalten. Auch eigenen Versuchen in dieser Richtung blieb ein Erfolg versagt.

Zum Ziel führte die Spaltung von 2,2'-Dimethoxy-benzil<sup>3)</sup> mit Aluminiumchlorid. Für das so erhaltene gelbstichige 2,2'-Dioxy-benzil (Schmp. 154—155°) kommt neben der Diketonformel (I) auch die eines Cumaranderivates (II) in Frage<sup>4)</sup>.



<sup>1)</sup> R. Kuhn, E. F. Möller u. G. Wendt, B. **76**, 405 [1943].

<sup>2)</sup> H. Biltz, A. **305**, 179 [1899].

<sup>3)</sup> A. Schönberg u. O. Kraemer, B. **55**, 1184 [1922]; J. C. Irvine, Journ. chem. Soc. London **79**, 670 [1901].

<sup>4)</sup> Vergl. die Desmotropie der Benzil-carbonsäure-(2), C. Graebe, B. **23**, 1344 [1890]; A. Hantzsch u. A. Schwiete, B. **49**, 213 [1916].