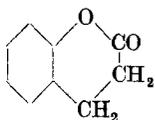


2. Paul Pfeiffer und Kurt Bauer: Synthese des Bis- β -chromanons.

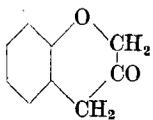
[Aus dem Chemischen Institut der Universität Bonn a. Rh.]

(Eingegangen am 25. Dezember 1945.)

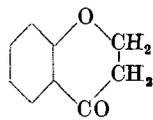
Von den 3 Chromanonen



α -Chromanon

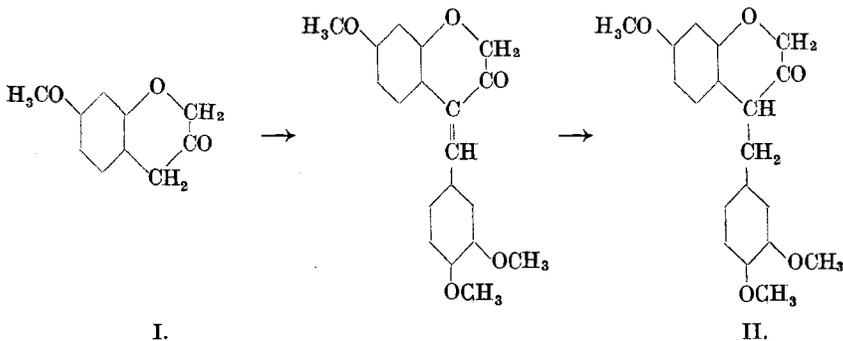


β -Chromanon



γ -Chromanon

sind die α - und γ -Verbindung schon längst bekannt, während die β -Verbindung bisher noch nicht dargestellt worden ist. Das ist um so bemerkenswerter, als sich mit ihr und ihren Methoxy-Derivaten zahlreiche Umsetzungen, vor allem auch Synthesen in der Brasilin- und Hämatoxylinreihe durchführen lassen. Auch besteht die Möglichkeit, aus dem Methoxy- β -chromanon (I) die Verbindung II darzustellen, deren Formel St. v. Kostanecki seinerzeit dem Brasilin zuerteilt hat, die aber inzwischen als irrtümlich erkannt worden ist.

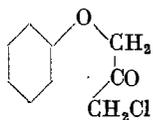


I.

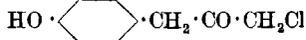
II.

Wir haben unser Ziel auf drei verschiedenen Wegen zu erreichen versucht.

Zuerst versuchten wir Natriumphenolat mit 1.3-Dichlor-aceton zur Verbindung III umzusetzen,



III.



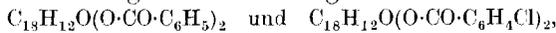
IV.

aus der dann durch Chlorwasserstoff-Abspaltung das gesuchte β -Chromanon entstehen sollte. Kondensiert man nun Natriumphenolat in Benzol-Suspension mit Dichloraceton oder läßt man Phenol in alkal.-wäßr. Lösung auf das Keton einwirken, so entsteht ein stechend riechendes Öl vom Sdp.₂ 52°, das zwar die erwartete Summenformel $C_9H_9O_2Cl$ besitzt, dessen Alkalilöslichkeit aber zeigt, daß Kernsubstitution eingetreten ist. Da sich beim oxydativen Abbau des Methyläthers, der beim Methylieren der neuen Verbindung mit Diazomethan

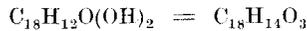
entsteht, Anissäure bildet, so müssen wir unserem chlorhaltigen Produkt die Formel IV geben.

Die Verbindung ist außerordentlich unbeständig. Sie spaltet beim Aufbewahren unter Violettfärbung Chlorwasserstoff ab; schließlich erstarrt sie zu einer rotviolettten, glasigen Masse. Diese Zersetzung ist in wenigen Tagen vollendet, wird aber durch Aluminiumchlorid sehr stark beschleunigt.

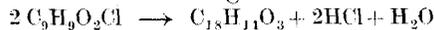
Aus der glasigen Masse läßt sich ein fast farbloses, amorphes Pulver isolieren, dessen Benzoyl-Derivat farblose, rhombische Krystalle vom Schmp. 179° bis 183° bildet. Nach der Elementaranalyse und einer Mol.-Gew.-Bestimmung kommt ihm die Formel $C_{32}H_{22}O_5$ zu. Ganz entsprechend zusammengesetzt ist das *m*-Chlor-benzoyl-Derivat des amorphen Pulvers $C_{32}H_{20}O_5Cl_2$. Die Formeln der Ester können also folgendermaßen aufgelöst werden:



so daß dem amorphen Pulver selbst die Formel



zuzuschreiben ist, woraus weiterhin folgt, daß die Selbstzerersetzung des *p*-Oxyphenyl-chloracetons nach der Gleichung

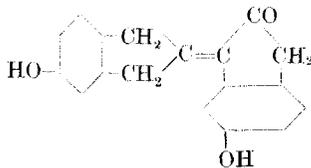


vor sich geht.

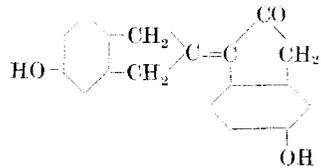
Wir kommen nun ohne weiteres zu einer einfachen Formulierung des Zeretzungsproduktes, wenn wir annehmen, daß sich zunächst ein Oxy- β -indanon (V) bildet, welches dann sekundär durch Wasserabspaltung zwischen je 2 Mol. in ein Anhydro-bis-oxyindanon übergeht, dem die Formel VI oder VII zukommt:



V.

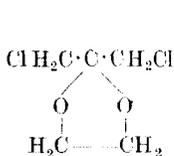


VI.



VII.

Beim einfachen β -Indanon haben F. Heusler u. H. Schieffer¹⁾ eine solche Kondensationsreaktion bereits beschrieben.

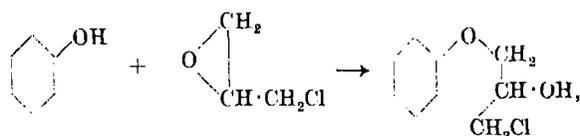


VIII.

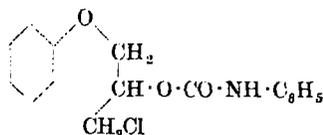
Wir hofften nun dadurch die gewünschte Kondensation zwischen Phenol und Dichloraceton zu erreichen, daß wir nicht das Keton selbst sondern sein Glykolacetal (VIII) verwendeten, das sich leicht aus Dichloraceton und Glykol mit etwas konz. Schwefelsäure darstellen läßt. Leider erwies sich die Acetal-Verbindung als viel weniger reaktionsfähig als das Keton; wir konnten sie nicht mit Phenol kondensieren.

¹⁾ B. 32, 32 [1899].

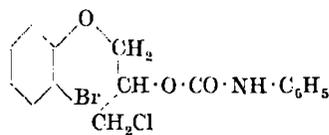
In einer weiteren Versuchsreihe kondensierten wir Phenole mit Epichlor-
Epibrom- und Epiodhydrin nach dem Schema:²⁾



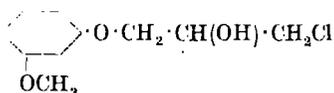
verschlossen dann die Hydroxylgruppe mit Hilfe von Phenylisocyanat und ließen auf die so erhaltenen Carbanilsäureester des Typus IX Aluminiumchlorid einwirken. Der gewünschte Ringschluß trat aber nicht ein. Das Chloratom ist auch hier wenig reaktionsfähig. Bei der *o*-Brom-phenoxy-Verbindung X versuchten wir den Ringschluß durch Einwirkung von Natrium zu erreichen; der Erfolg blieb wiederum aus.



IX.



X.



XI.

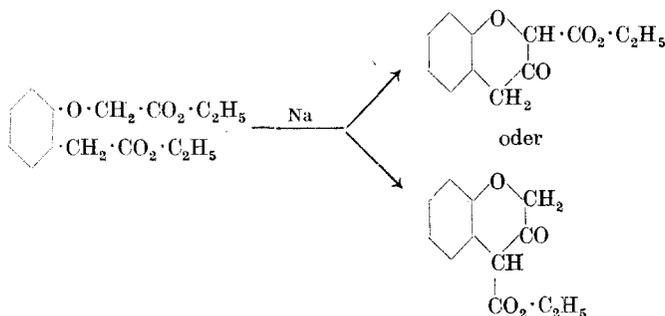
Die von uns dargestellten α -Phenoxy- γ -halogen-propanole sind farblose, fast geruchlose Öle, von denen nur die Verbindung XI nach mehrmonatigem Stehen kristallinisch erstarrte und dann aus verd. Alkohol umkristallisiert werden konnte (Schnp. 38°). Die zugehörigen Phenylurethane kristallisieren sehr gut und haben charakteristische Schmelzpunkte.

Phenoxy-halogen-propanole und ihre Phenylurethane.

	Siedepunkte der Alkohole	Schmelzpunkte der Phenylurethane
$C_6H_5 \cdot O \cdot CH_2 \cdot CH(OH) \cdot CH_2Cl$	155—156°/16 Torr	75°
$C_6H_5 \cdot O \cdot CH_2 \cdot CH(OH) \cdot CH_2Br$	167—169°/16 Torr	85—87°
$C_6H_5 \cdot O \cdot CH_2 \cdot CH(OH) \cdot CH_2J$	177—181°/15 Torr	98—99°
$C_6H_4(OCH_3)^3 \cdot O \cdot CH_2 \cdot CH(OH) \cdot CH_2Cl$	190°/16 Torr	90—91°
$C_6H_3(OCH_3)^2 \cdot O \cdot CH_2 \cdot CH(OH) \cdot CH_2Cl$	196—198°/16 Torr	120—122°
$C_6H_4(Br)^2 \cdot O \cdot CH_2 \cdot CH(OH) \cdot CH_2Cl$	154—155°/4 Torr	87—89°

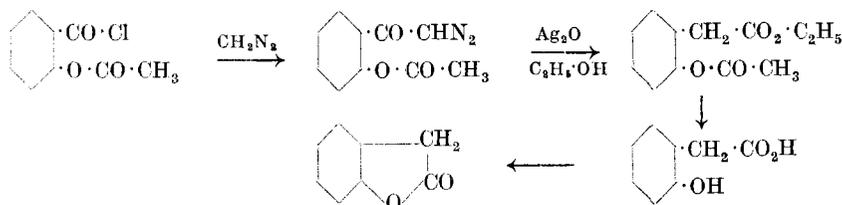
²⁾ Siehe hierzu vor allem D. R. Boyd u. E. R. Marle, Journ. chem. Soc. London **97**, 1789 [1910].

Schließlich versuchten wir in Analogie zur Dieckmannschen Cyclopentan- und Cyclohexanonsynthese eine Kondensationsreaktion der folgenden Art durchzuführen:



Bei der Durchsicht der Literatur fanden wir, daß der gleiche Synthesenplan schon S. Czapliski, St. v. Kostanecki u. V. Lampe³⁾ vorgeschwebt hat, daß sie aber nur bis zum Diäthylester vorgedrungen sind; jedenfalls fehlen weitere Veröffentlichungen. Für die Durchführung der Esterkondensation benötigt man zunächst *o*-Oxy-phenylelessigsäure, für deren Darstellung die genannten Autoren die Behandlung des *o*-Methoxy-mandelsäurenitrils mit rauchender Jodwasserstoffsäure empfehlen. Auch wir haben vorübergehend dieses Verfahren angewandt, mußten es aber der Zeitumstände wegen aufgeben, da Jodverbindungen nicht zur Verfügung standen. Wir wandten uns daher dem Verfahren von Ch. Marschalk⁴⁾ zu, der die *o*-Oxy-phenylelessigsäure durch Diazotieren der *o*-Amino-phenylelessigsäure erhielt. Es gelang aber zunächst nicht, so die gewünschte Säure zu erhalten. Als wir das diazotierte Bariumsalz der *o*-Amino-phenylelessigsäure mit verd. Schwefelsäure kochten, entstand stets statt der Oxysäure in guter Ausbeute Indazol. Erst als wir das Verfahren unter Benutzung einer Beobachtung von E. Noelting u. Mitarbeitern bei der Diazotierung von *o*-Toluidinen dahin abänderten, daß in der Hitze diazotiert wurde, blieb die Indazolbildung aus und es entstand in 60—70-proz. Ausbeute *o*-Oxy-phenylelessigsäure.

Ein sehr elegantes Verfahren zur Darstellung dieser Säure besteht darin, daß man Acetylsalicylsäurechlorid mit Diazomethan zum ω -Diazo-*o*-acetoxy-acetophenon umsetzt und diese Diazoverbindung mit Alkohol und Silberoxyd behandelt^{4a)}:

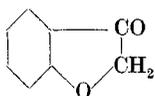


³⁾ B. 42, 827 [1909]. ⁴⁾ B. 45, 585 [1912]. ^{4a)} F. Arndt u. B. Eistert, B. 68, 200, 2392 [1935]; Anwend. auf acetylierte *o*-Oxycarbonsäuren s. H. Krzikalla u. B. Eistert, Journ. prakt. Chem. [2] 143, 50 [1935] u. B. Eistert, B. 69, 1074 [1936].

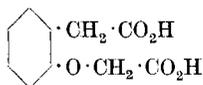
Unter Umlagerung entsteht so der Methylester der *o*-Acetoxy-phenylessigsäure, der mit alkohol. Kalilauge zur *o*-Oxy-phenylessigsäure verseift wird.

Durch Destillation unter normalem Druck geht die Oxyssäure in ihr Anhydrid, das Isocumaranon vom Schmp. 49°, über, das besonders leicht rein zu erhalten ist und sich ohne weiteres wieder zur Oxyssäure verseifen läßt; es wurde statt der freien Säure zu den weiteren Synthesen verwandt.

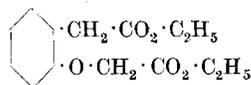
Aus der obigen Diazoverbindung läßt sich übrigens durch eine „normale“ Stickstoffabspaltung, die bei der Einwirkung von Ameisensäure erfolgt, auch das Cumaranon (XII), Schmp. 103°, gewinnen.



XII.



XIII.



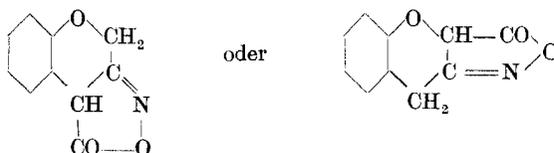
XIV.

Behandelt man nun das Isocumaranon mit Natriumalkoholat und Bromessigsäureäthylester, so entsteht die *o*-Carboxymethoxy-phenylessigsäure (XIII), die aus Chloroform in farblosen Nadelchen vom Schmp. 158—159° krystallisiert. Bei zwei Ansätzen wurde statt dieser Dicarbonsäure eine Molekülverbindung aus je 1 Mol. der Säure XIII und der *o*-Oxy-phenylessigsäure erhalten, die wie die *o*-Oxy-phenylessigsäure selbst eine violette Eisenchlorid-Reaktion gibt.

Sowohl aus der reinen Dicarbonsäure wie aus ihrer Molekülverbindung läßt sich durch Esterifizierung der Diäthylester XIV gewinnen, der dicke, farblose Prismen vom Schmp. 48—49° bildet.

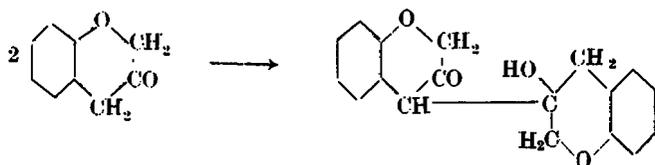
Wird dieser Ester mit Natrium behandelt, so tritt der gewünschte Ringschluß ein und es entsteht der gesuchte β -Chromanon-carbonsäureäthylester, für den zwei Konstitutionsformeln in Betracht kommen (vergl. S. 10), indem die Esterkondensation entweder nach der an den Sauerstoff oder nach der an den Benzolkern gebundenen Methylengruppe gehen kann.

Mit Kupferacetat bildet der Chromanon-carbonsäureester ein olivgrünes, innerkomplexes Kupfersalz, das sich in heißem Benzol mit brauner Farbe löst. Durch Oximierung geht er in Analogie zu dem Verhalten des Acetessigesters in ein Isoxazon-Derivat vom Schmp. 110° über, dem eine der beiden folgenden Formeln zukommt:



Die Verseifung des β -Chromanon-carbonsäureesters geschah mit 3-proz. Natronlauge; sie sollte zu dem gesuchten β -Chromanon führen. In der Tat entstand eine Verbindung von der empirischen Zusammensetzung des β -Chro-

manons; doch zeigte schon der hohe Schmelzpunkt 172.5—174.5°, daß es sich unmöglich um diese Verbindung handeln konnte. Wie die nähere Untersuchung zeigte, lag ein dimeres Produkt vor, das durch eine Aldolkondensation aus dem primär gebildeten β -Chromanon entstanden war, gemäß der Gleichung:



Mit dieser Formel stimmt aufs beste überein, daß das Oxim der Verbindung auf 18 C-Atome nur ein Stickstoffatom enthält.

Es muß noch versucht werden, die Verseifung des β -Chromanon-carbonsäureesters zum monomeren β -Chromanon etwa dadurch zu erreichen, daß man die Spaltung mit stark verdünnten Alkalien oder Säuren, oder mit Enzymen vornimmt.

Beschreibung der Versuche.

A) Synthesen mit Hilfe von Dichloraceton.

1) α -[*p*-Oxy-phenyl]- γ -chlor-aceton (IV).

1. Darstellung: Man suspendiert 36.5 g Natriumphenolat in 750 ccm trockenem Benzol, fügt allmählich unter Rühren in der Siedehitze die Lösung von α , γ -Dichlor-aceton in 100 ccm Benzol hinzu und kocht das Reaktionsgemisch noch 1½ Stdn. unter Rühren. Nach dem Erkalten saugt man vom abgeschiedenen Natriumchlorid ab, dampft ein und destilliert den öligen Rückstand im Vak., wobei bei 56—60°/2 Torr 32 g eines farblosen, mit Dichloraceton verunreinigten Öls übergehen, das durch nochmalige Destillation gereinigt wird.

2. Darstellung: Man versetzt die Lösung von 30 g Phenol in der ber. Menge 30-proz. Kalilauge langsam mit 40 g Dichloraceton. Die Reaktion setzt unter Aufsieden ein und wird durch 2-stdg. Erhitzen auf dem Wasserbad zu Ende geführt, wobei sich das Kondensationsprodukt als Öl abscheidet. Nach dem Erkalten versetzt man das Reaktionsgemisch mit 150 ccm Wasser, nimmt das Öl mit Äther auf, trocknet die äther. Lösung und destilliert den Äther-Rückstand im Vakuum. Nach mehrfachem Fraktionieren siedet das ölige, farblose Kondensationsprodukt unter 2 Torr bei 52°.

Die Verbindung besitzt einen stechenden Geruch und löst sich in kalten Alkalien orangefarben. Beim Stehen wird das Öl zunächst rosa, dann rotviolett und erstarrt nach einigen Tagen zu einer rotviolettten Masse.

$C_9H_9O_2Cl$. Ber. Cl 19.21. Gef. Cl 18.97.

2) α -[*p*-Methoxy-phenyl]- γ -chlor-aceton.

Man versetzt die Lösung von 2 g der Verbindung IV in 10 ccm Äther unter Kühlung mit $1\frac{1}{2}$ Mol. Diazomethan, gelöst in Äther. Nach einigen Tagen ist die äther. Lösung fast völlig farblos geworden. Der Äther wird abgedampft und der Rückstand im Vak. destilliert. Das reine Methylierungsprodukt ist ein farbloses, anisolartig riechendes Öl, das unter 2—3 Torr bei 50° siedet. Ausb. an reiner Verbindung 1.8 g; sie ist beständig und alkaliunlöslich.

$C_{10}H_{11}O_2Cl$. Ber. C 60.44, H 5.57, Cl 17.86. Gef. C 60.49, H 5.81, Cl 17.75.

Zur Oxydation wird 1 g der Verbindung tropfenweise unter Kühlung mit einer Lösung von 3 g Kaliumbichromat in 50 ccm verd. Schwefelsäure versetzt. Nach 12 Stdn. wird ausgeäthert, die äther. Lösung getrocknet, der Äther verjagt und der ölige Rückstand mehrmals aus Wasser umkrystallisiert. Ausb. gering. Farblose Nadeln vom Schmp. 182° (Schmp. der reinen Anissäure 184° ; Misch-Schmp. 182 — 184°).

3) Anhydro-bis-[*p*-oxy- β -indanon] (VI bzw. VII).

Die Verbindung bildet sich ohne weiteres bei längerem Stehen des Oxyphenyl-chloracetons; Aluminiumchlorid beschleunigt den Prozeß.

Man löst 5 g Oxyphenyl-chloraceton in 50 ccm Schwefelkohlenstoff, versetzt allmählich unter Eiskühlung mit 6 g gepulvertem Aluminiumchlorid und führt die Reaktion durch 1-stdg. Kochen zu Ende. Dann gibt man Eis und konz. Salzsäure hinzu, trennt den Schwefelkohlenstoff ab, nimmt das in der wäbr. Phase suspendierte Reaktionsprodukt mit Äther auf, trocknet die äther. Lösung, verjagt den Äther und löst den Rückstand in verd. Natronlauge. Beim Einrühren der alkal. Lösung in verd. Salzsäure fällt das Reaktionsprodukt in amorphen, rosafarbenen Flocken aus, die nach dem Abfiltrieren und Trocknen bei 180 — 195° schmelzen. Ausb. 3 g.

Die Verbindung löst sich in verd. Alkalien braun, in konz. Schwefelsäure tiefrot. Ein noch reineres und fast farbloses Präparat erhält man durch mehrfaches Auflösen in Eisessig und Fällen mit Wasser. Es ist nicht gelungen, den Stoff zu krystallisieren.

Benzoyl-Derivat: Man versetzt eine Lösung von 1.8 g der Anhydroverbindung mit 1.2 g Kaliumhydroxyd in 20 ccm Wasser unter Rühren mit 3 g Benzoylchlorid, rührt noch 2 Stdn., saugt das ausgeschiedene Benzoyl-Derivat ab und kocht es zur Entfernung von beigemischter Benzoesäure 2-mal mit Methylalkohol aus. Dann löst man in Aceton, fällt wieder mit Methylalkohol und wiederholt dies noch einmal. Farblose, rhombische Krystalle vom Schmp. 179 — 183° . Die Lösung der Verbindung in konz. Schwefelsäure ist tiefrot. Aus dem Selbstzersetzungsprodukt des Oxyphenyl-chloracetons gelangt man zur gleichen Benzoylverbindung.

$C_{32}H_{22}O_5$. Ber. C 79.01, H 4.56. Gef. C 79.21, H 4.85.

10.1 mg Sbst. in 150.1 mg Campher: $\Delta = 5.4^\circ$.

Ber. Mol.-Gew. 486. Gef. Mol.-Gew. 498.

m-Chlor-benzoyl-Derivat: Darstellung entsprechend der des Benzoyl-Derivats. Farblose, rhombische Krystalle, die sich oberhalb 185° lebhaft zersetzen. Halochromie in konz. Schwefelsäure tiefrot.

$C_{32}H_{20}O_5Cl_2$. Ber. C 69.19, H 3.63, Cl 12.78. Gef. C 69.45, H 3.99, Cl 12.58.

4) α - γ -Dichlor-aceton-glykolacetal.

Man kocht eine Lösung von 20 g Dichloraceton und 12 g wasserfreiem Glykol in 40 ccm Toluol nach Zugabe von 2 Tropfen konz. Schwefelsäure solange am Anschütz-Aufsatz, bis 2.8—3 ccm Wasser abdestilliert sind. Dann wäscht man die Reaktionslösung mit einer Lösung von Natriumhydrogencarbonat, trocknet sie, treibt das Toluol im Vak. ab und destilliert den öligen Rückstand bei 12 Torr. Farblose Flüssigkeit; Sdp.₁₂ 105—106°. Die Verbindung ließ sich weder mit Phenol noch mit Resorcinmonomethyläther umsetzen.

$C_5H_8O_2Cl_2$. Ber. C 35.09, H 4.71, Cl 41.47. Gef. C 35.56, H 4.68, Cl 41.11.

B) Synthesen mit Hilfe von Epichlor- und Epibromhydrin.

1) α -Phenoxy- γ -chlor-propanol.

Die Darstellung des Phenoxychlorpropanols und seines Carbanilsäureesters IX erfolgte nach Boyd u. Marle²⁾. Den Schmp. des Esters fanden wir zu 75° statt 70°.

Zum Ringschlußversuch wurde eine Lösung von 5 g Carbanilsäureester in 100 ccm trockenem Xylol mit 6 g feingepulvertem Aluminiumchlorid solange gekocht, bis keine Chlorwasserstoff-Entwicklung mehr erfolgte. Nach dem Erkalten zeigte die Lösung tiefblaue Fluorescenz, die nach Zusatz von Eis und verd. Schwefelsäure wieder verschwand; nach 1½-stdg. Kochen mit verd. Schwefelsäure trat die Fluorescenz wieder auf. Die Xylolschicht wurde abgetrennt und nach dem Trocknen auf etwa 50 ccm eingengt. Hierauf wurde sie chromatographisch mit Aluminiumoxyd behandelt, wobei mitgebildeter Diphenylharnstoff neben Verharzungsprodukten in den oberen Zonen der Säule blieb. Geringe Mengen einer farblosen, unter der Quarzlampe hellblau fluoreszierenden Flüssigkeit gelangten in das Filtrat; sie reichten aber zur Weiterverarbeitung nicht aus.

2) α -Phenoxy- γ -brom-propanol.

Man versetzt 9.4 g Phenol mit 13.7 g Epibromhydrin und 10 Tropfen 10-proz. Natronlauge und läßt das Reaktionsgemisch 3 Tage bei 50° stehen. Dann nimmt man mit Äther auf, wäscht die äther. Lösung mehrfach mit wäßr. Natriumcarbonat-Lösung, trocknet sie, verjagt den Äther und destilliert den Rückstand im Vakuum. Nach geringem Vorlauf destilliert das Phenoxybrompropanol unter 16 Torr bei 162—175° ab. Nach nochmaliger Destillation Sdp.₁₆ 167—169°. Ausb. 8 g. Farbloses, fast geruchloses Öl.

Zur Überführung in den Carbanilsäureester stellt man eine Mischung von 1.2 g Phenoxybrompropanol mit 0.63 g Phenylisocyanat her. Sie erstarrt nach mehrwöchigem Stehen zu einer glasigen Masse, die beim Verreiben mit wenigen Tropfen Alkohol kristallin wird. Schöne, farblose Prismen (2-mal aus Methylalkohol) vom Schmp. 85—87°.

$C_{16}H_{16}O_3NBr$. Ber. Br 22.83, N 4.00. Gef. Br 23.31, N 4.06.

Bei der Behandlung des Carbanilsäureesters mit Aluminiumchlorid in siedendem Toluol tritt zwar Bromwasserstoff-Abspaltung ein, gleichzeitig erfolgt aber weitgehende Verharzung.

3) α -Phenoxy- γ -jod-propanol.

Die Lösung von 9.3 g Phenoxychlorpropanol in 10 ccm Alkohol wird mit 8.5 g feingepulvertem Kaliumjodid versetzt und 20 Stdn. gekocht. Nach dem Erkalten wird Wasser zugegeben, das ausgeschiedene Öl mit Äther aufgenommen, der Äther abgedampft und der ölige Rückstand mehrfach im Vak. destilliert. Farbloses, nahezu geruchloses Öl. Sdp.₁₅ 177—181°. Ausb. 7 g.

$C_9H_{11}O_2J$. Ber. J 45.68. Gef. J 44.87.

Carbanilsäureester: Darstellung auf die übliche Weise. Aus wenig Alkohol farblose Stäbchen vom Schmp. 98—99°.

$C_{16}H_{14}O_3N$. Ber. J 31.97, N 3.53. Gef. J 31.35, N 3.72.

4) α -[*o*-Brom-phenoxy]- γ -chlor-propanol.

Man versetzt 9 g *o*-Brom-phenol mit 4.7 g Epichlorhydrin und 5 Tropfen 10-proz. Natronlauge, läßt 4 Tage bei 50° stehen, nimmt mit Äther auf, schüttelt die äther. Lösung mehrmals mit verd. Natronlauge, trocknet sie und destilliert den Äther-Rückstand im Vakuum. Farbloses, fast geruchloses Öl, Sdp.₄ 154—155°. Ausb. 10 g.

Bei der Einwirkung von 1-proz. Magnesiumamalgam auf die Propanolverbindung wurde ein Teil des Ausgangsmaterials unverändert zurückerhalten; im übrigen trat starke Verharzung ein.

Carbanilsäureester: Farblose Nadelchen aus Methylalkohol, Schmp. 87—89°.

$C_{16}H_{15}O_3NClBr$. Ber. Cl 9.24, Br 20.78, N 3.64. Gef. Cl 9.11, Br 20.52, N 3.81.

Die Benzol-Lösung des Carbanilsäureesters wurde mit der ber. Menge Natrium in kleinen Anteilen versetzt und dann mehrere Tage bei 50° stehen gelassen. Dann wurde chromatographisch mit Aluminiumoxyd behandelt, wobei verharzte Produkte und Ausgangsmaterial in den oberen Zonen der Säule verblieben. Die durchgelaufene Flüssigkeit enthielt geringe Mengen eines farblosen, nach Brombenzol riechenden Öls, dessen Menge zur Weiterverarbeitung zu gering war.

5) α -[*m*-Methoxy-phenoxy]- γ -chlor-propanol.

Die Darstellung dieser Verbindung entspricht ganz der der übrigen Phenoxy-chlorpropanole. Farbloses, zähes, fast geruchloses Öl, Sdp.₁₆ 190°. Nach etwa ½ Jahr war es zu einer farblosen Krystallmasse erstarrt, die sich aus Alkohol + Wasser umkrystallisieren ließ. Farblose, schöne Prismen vom Schmp. 38°.

$C_{10}H_{13}O_3Cl$. Ber. Cl 16.37. Gef. Cl 16.24.

Carbanilsäureester: Farblose Nadelchen aus Alkohol, Schmp. 90—91°.

$C_{17}H_{18}O_4NCl$. Ber. Cl 10.57, N 4.17. Gef. Cl 10.16, N 4.36.

6) α -[*o.m.*-Dimethoxy-phenoxy]- γ -chlor-propanol.

Darstellung des Pyrogallol-1,2-dimethyläthers über Pyrogallol-carbonsäure-(4) nach W. Baker u. H. A. Smith⁵⁾, F. Mauthner⁶⁾ und J. Herzig u. J. Pollak⁷⁾. Die aus ihm erhaltene Propanolverbindung bildet ein farbloses, zähes Öl vom Sdp.₁₆ 196—198°.

Carbanilsäureester: Farblose Nadeln aus Methylalkohol, Schmp. 120—122°.

$C_{18}H_{20}O_5NCl$. Ber. Cl 9.70, N 3.83. Gef. Cl 9.24, N 4.11

C) Synthesen nach dem Esterverfahren.

1) *o*-Oxy-phenylessigsäure.

1. Verfahren: Behandeln von *o*-Methoxy-mandelsäurenitril mit rauchender Jodwasserstoffsäure nach S. Czaplicki, St. v. Kostanecski u. V. Lampe⁸⁾. Dieses Verfahren mußten wir wegen der Unzugänglichkeit von Jodverbindungen bald fallen lassen. Es stellte sich übrigens heraus, daß die Anwendung von rauchender Jodwasserstoffsäure nicht notwendig ist. Durch 2-stdg. Kochen mit konz. Jodwasserstoffsäure (Sdp. 127°) wird das *o*-Methoxy-mandelsäurenitril ebenfalls in die *o*-Oxy-phenylessigsäure übergeführt.

⁵⁾ Journ. chem. Soc. London 1931, II, 2542.

⁶⁾ Journ. prakt. Chem. [2] 89, 303 [1914].

⁷⁾ B. 36, 661 [1903]. ⁸⁾ B. 42, 828 [1909].

2. Verfahren: Die Wiederholung der Marschalkschen⁴⁾ Vorschrift ergab statt *o*-Oxy-phenylelessigsäure Indazol. Unser abgeändertes Verfahren fußt auf den von E. Noeltig u. Mitarbb.⁹⁾ gemachten Beobachtungen bei der Diazotierung von *o*-Toluidinen. Das zur Diazotierung benutzte Bariumsalz der *o*-Amino-phenylelessigsäure wurde z. Tl. aus Oxindol mit Bariumhydroxyd im Autoklaven nach Marschalk, z. Tl. durch Reduktion von *o*-Nitrophenylelessigsäure nach P. W. Neber¹⁰⁾ erhalten.

Zur Darstellung der *o*-Oxy-phenylelessigsäure läßt man eine warme Lösung (70°) von 21.9 g Bariumsalz der *o*-Amino-phenylelessigsäure und 6.9 g Natriumnitrit in wenig Wasser zu einem auf 70° abgekühlten Gemisch von 75 ccm konz. Schwefelsäure und 200 ccm Wasser fließen, wobei man ständig rührt. Es scheidet sich hierbei unter Stickstoff-Entwicklung Bariumsulfat aus. Man filtriert den Niederschlag nach dem Erkalten ab, schüttelt mit Äther aus, wäscht die äther. Lösung erst mit verd. Schwefelsäure, dann mit Wasser und trocknet sie. Nach dem Verjagen des Äthers hinterbleibt die *o*-Oxyphenylelessigsäure als braune Krystallmasse. Zur Überführung in ihr Lacton, das Isocoumaranon, mit dem die weiteren Synthesen durchgeführt wurden, unterwirft man die Säure der Destillation unter normalem Druck, wobei das Isocoumaranon als farbloses Öl vom Sdp. 243—245° übergeht, das bald krystallinisch erstarrt. Aus Wasser farblose Krystalle vom Schmp. 49°. Ausb. 7 g.

3. Verfahren: Man verdünnt 19.8 g *o*-Acetyl-salicylsäurechlorid¹¹⁾ mit 50 ccm Äther und tropft diese Lösung bei 10° in eine äther. Diazomethan-Lösung aus 35 g Nitrosomethylharnstoff ein. Nach mehrstdg. Stehenlassen bei Zimmertemperatur ist die Bildung des ω -Diazo-*o*-acetoxyacetophenons und die Gas-Entwicklung beendet. Man verdampft den Äther im Vak. und krystallisiert den Rückstand aus wenig Alkohol um. Blaßgelbe, große Prismen, die bei 80—81° schmelzen. Die gefundenen Stickstoffwerte schwanken zwischen 9.5% und 11.5% (ber. 13.7%). Da die Diazoketone nach Roth¹²⁾ schon bei der Berührung mit Kupferoxyd Stickstoff abspalten, ist diese Abweichung verständlich.

Zur Umwandlung in *o*-Oxy-phenylelessigsäure versetzt man die Lösung von 7 g roher Diazoverbindung in 100 ccm Alkohol mit einer frisch bereiteten Aufschlammung von Silberoxyd in Alkohol, so hergestellt, daß man eine Lösung von 0.5 g Silbernitrat in 5 ccm Wasser mit Natronlauge ausfällt, das Oxyd absaugt, mehrfach mit Wasser wäscht, fast trocken saugt und mit 20 ccm Alkohol zu einem Brei verrührt. Dann erwärmt man unter Umschütteln auf dem Wasserbad, wobei Stickstoff entwickelt wird und sich ein Silberspiegel bildet. Nach 1 Stde. wird filtriert, der Alkohol verjagt und der Rückstand, ein gelbliches Öl, durch 1-stdg. Kochen mit alkohol. Kalilauge verseift. Dann wird der Alkohol weitgehend abgedampft, der Rückstand mit Wasser aufgenommen, die alkal. Lösung ausgeäthert und mit verd. Schwefelsäure angesäuert. Die als Öl

⁹⁾ B. 23, 3635 [1890]; B. 25, 3149 [1892]; B. 37, 2556 [1904].

¹⁰⁾ B. 55, 834 [1922].

¹¹⁾ Fndl. Fortschr. Teerfarb.-Fabrikat. 12, 666 [1914/16].

¹²⁾ Mikrochemie, Molisch-Festschrift, S. 375 [1936].

ausgefallene Säure wird mit Äther ausgezogen, die äther. Schicht mit Wasser gewaschen und getrocknet. Nach dem Verjagen des Äthers hinterbleibt die *o*-Oxy-phenylessigsäure als dunkles Öl, das rasch krystallinisch erstarrt. Nach dem Abpressen auf Ton erhält man 2.7 g Säure als dunkelgelbe Krystallmasse, die sich aus Chloroform umkrystallisieren läßt. Durch Destillation unter normalem Druck geht die Säure in ihr Anhydrid, das Isocumaranon über, das bei 49° schmilzt.

Cumaranon: Man gibt zu der Lösung von 0.5 g Diazoverbindung in 1 ccm Eiswasser solange unter Kühlung tropfenweise konz. Amcisensäure, bis keine Stickstoff-Entwicklung mehr erfolgt. Bei vorsichtigem Versetzen mit Wasser scheiden sich gelbrote Krystalle ab. Hellgelbe Federn aus Alkohol, die bei 102—103° schmelzen und sich in konz. Schwefelsäure rot lösen. Der Misch-Schmp. mit einem aus Phenoxyessigsäure durch Behandeln mit sirupöser Phosphorsäure bei 110° dargestellten Präparat zeigte keine Erniedrigung.

$C_8H_6O_2$. Ber. C 71.64, H 4.51. Gef. C 71.49, H 4.70.

2) *o*-Carboxymethoxy-phenylessigsäure.

Man trägt in die Lösung von 1.7 g Natrium in 50 ccm Alkohol 5 g Isocumaranon und 11 g Bromessigsäureäthylester ein und erhitzt 12 Stdn. auf dem Wasserbad, worauf der Geruch nach Bromessigsäureester verschwunden ist. Durch 2-stdg. Kochen des Reaktionsgemisches mit einer Lösung von 10 g Kaliumhydroxyd in 50 ccm Alkohol wird der gebildete Monoester der gesuchten Säure verseift. Dann wird nach dem Verjagen der Hauptmenge des Alkohols und nach dem Erkalten der Rückstand in verd. Salzsäure gegeben und der klaren Lösung die Säure durch häufiges Ausäthern entzogen. Beim Verjagen des Äthers aus der getrockneten äther. Lösung hinterbleibt eine gelbliche Krystallmasse, die nach dem Abpressen auf Ton durch einmaliges Auskochen mit Chloroform farblos wird.

Bei zwei Ansätzen wurde so die Dicarbonsäure selbst erhalten, bei zwei weiteren ihre Molekülverbindung mit *o*-Oxy-phenylessigsäure. Der Schmelzpunkt der reinen Säure aus Chloroform liegt in Übereinstimmung mit den Angaben von v. Kostanecki bei 158—159°. Farblose Nadelchen, die sich spielend in Wasser lösen. Ausb. 3 g.

Die Molekülverbindung (1 : 1) krystallisiert in farblosen, wasserlöslichen Nadelchen. Schmp. aus Chloroform 124—128°. Sie gibt die gleiche Eisenchlorid-Reaktion wie *o*-Oxy-phenylessigsäure. Ausb. 5 g.

$C_{18}H_{18}O_8$ (Mol.-Verb.). Ber. C 59.65, H 5.01. Gef. C 59.67, H 5.05.

1.207 g Subst. verbr. bei der potentiometr. Titration 9.9 ccm *n* NaOH. Unter der Annahme der Anwesenheit von 3 Carboxyl-Gruppen auf das Mol.-Gew. 362 berechnet sich ein Titrationswert von 10.0 ccm *n* NaOH.

3) Diäthylester der *o*-Carboxymethoxy-phenylessigsäure.

Darstellung aus der reinen Dicarbonsäure: Die Lösung von 7 g Dicarbonsäure in 20 ccm absol. Alkohol wird unter Eiskühlung mit Chlorwasserstoff gesättigt und über Nacht stehen gelassen. Dann wird die Lösung in Was-

ser eingetragen und mit Natriumcarbonat neutralisiert. Der ausgefallene Ester wird aus Ligroin umkrystallisiert. Derbe, farblose Prismen vom Schmp. 48^o bis 49^o. Ausb. 8 g.

$C_{14}H_{18}O_5$. Ber. C 63.15, H 6.82. Gef. C 63.08, H 6.91.

Darstellung aus der Molekülverbindung: Man sättigt die Lösung von 18 g der Molekülverbindung in 50 cem absol. Alkohol mit Chlorwasserstoff, läßt über Nacht stehen, trägt die Lösung in Wasser ein und gibt Natriumcarbonat im Überschuß hinzu. Dann nimmt man die ausgeschiedene ölig-feste Masse in Äther auf, trocknet die äther. Lösung, verjagt den Äther und destilliert den Rückstand bei 5 Torr. Nach etwa 8 g *o*-Oxy-phenyl-essigester geht der Diäthylester als farbloses, rasch erstarrendes Öl über. Sdp. 170—175^o. Nach dem Umkrystallisieren aus Ligroin schmilzt der Ester wie oben bei 48—49^o. Ausbeute gut.

4) β -Chromanon-carbonsäureäthylester.

Man versetzt 10 g Diäthylester (s. unter 3) mit 1.75 g Natriumdraht und erwärmt die Mischung im Ölbad; bei 70^o Badtemperatur setzt unter Aufsieden die Reaktion ein, die in wenigen Minuten beendet ist. Nachdem man das Reaktionsgemisch noch 20 Min. auf 100^o erwärmt hat, läßt man es erkalten, trägt es unter Eiskühlung in verd. Schwefelsäure ein und nimmt den β -Chromanon-carbonsäureester nebst unverändertem Ausgangsmaterial in Äther auf. Dann wird die äther. Lösung mit verd. Natriumcarbonat-Lösung ausgeschüttelt, mit Wasser gewaschen und eingedampft. Der Rückstand wird im Vak. destilliert. Die bei 140—180^o/6 Torr siedende Fraktion wird erneut destilliert, wobei der β -Chromanon-carbonsäureester bei 145—152^o/5 Torr, die Hauptmenge bei 148^o/5 Torr, übergeht, Bei 172—175^o/5 Torr erhält man unveränderten Diäthylester (2 g). Ausbeute an β -Chromanon-carbonsäureester 4 g. Seine alkohol. Lösung gibt mit wenig Eisenchlorid eine tiefblaue Färbung.

Kupfersalz: Man versetzt 0.2 g Ester mit einem Tropfen Äther und schüttelt 10 Min. mit 3 cem einer kalt gesättigten Kupferacetatlösung. Dann preßt man das Salz auf Ton ab. Olivgrüne Kryställchen aus Xylol, die sich bei 224^o zersetzen, und sich in heißem Benzol und Xylol braunrot lösen.

$C_{24}H_{22}O_8Cu$. Ber. C 57.42, H 4.41, Cu 12.67. Gef. C 57.99, H 4.44, Cu 12.24.

5) Anhydrid des β -Chromanon-carbonsäureoxims.

Man kocht eine Lösung von 0.2 g β -Chromanon-carbonsäureester in 10 cem Alkohol 5 Stdu. mit 0.2 g Hydroxylaminhydrochlorid und 0.4 g wasserfreiem Kaliumcarbonat, läßt erkalten, verdünnt mit Wasser, säuert mit verd. Salzsäure an und saugt den farblosen Niederschlag ab. Durch Auflösen in verd. Natronlauge (Lösungsfarbe gelb) und Wiederausfällen mit verd. Salzsäure läßt sich die Verbindung reinigen. Farblose Nadelchen, die sich oberhalb 110^o unter Braunfärbung zersetzen. Am Licht färben sie sich braun.

$C_{10}H_7O_3N$. Ber. C 63.47, H 3.73, N 7.41. Gef. C 63.56, H 3.96, N 7.26.

6) Dimeres β -Chromanon.

Man schüttelt 1.7 g β -Chromanon-carbonsäureester mit der 1.1-fachen ber. Menge 3-proz. Natronlauge gut durch, läßt das Reaktionsgemisch mehrere Tage bei Zimmertemp. stehen, säuert es mit verd. Salzsäure an und zieht es mit wenig Äther aus. Es hinterbleibt ein in Äther unlöslicher, krystalliner Rück-

stand, der abfiltriert, mit wenig Methylalkohol gewaschen und 2-mal aus Methylalkohol umkristallisiert wird. Farblose Spieße vom Schmp. 172.5–174.5°, die von kalter konz. Schwefelsäure nur schwer aufgenommen werden. Lösungsfarbe tiefviolett. Ausb. etwa 0.3 g. Eine alkal. Spaltung des Esters zum monomeren β -Chromanon ist nicht gelungen.

$C_{18}H_{16}O_4$. Ber. C 72.96, H 5.45. Gef. C 72.89, H 5.52.

Oxim: Darstellung auf die übliche Weise mit Hydroxylaminhydrochlorid und Kaliumcarbonat. Aus verd. Alkohol farblose Nadeln vom Schmp. 167–169°.

$C_{18}H_{17}O_4N$. Ber. C 69.44, H 5.51, N 4.50. Gef. C 69.67, H 5.59, N 4.52.

Die saure Verseifung des β -Chromanon-carbonsäureesters mit verd. Schwefelsäure gab nach dem Chromatographieren ein Produkt vom Schmp. 102–108°, dessen Lösung in konz. Schwefelsäure rot war; nach einzigem Stehenlassen schlug die Farbe nach Violett um. Die Analyse ergab keinen Aufschluß über die Zusammensetzung der Verbindung; jedenfalls lag kein Chromanon vor.

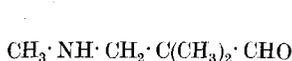
3. Carl Mannich und Elisabeth Buchholzer †: Über die Synthese des 1.3.3-Trimethyl-5-acetyl-1.2.3.6-tetrahydro-pyridins.

[Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Berlin.]

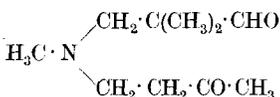
(Eingegangen bei der Redaktion der Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft am 20. Oktober 1944.)

Der durch Kondensation von salzsaurem Methylamin, Formaldehyd und Isobutyraldehyd¹⁾ entstehende β -Methylamino- α,α -dimethyl-propionaldehyd (I) enthält zwei reaktionsfähige funktionelle Gruppen; er wird sich daher für viele Umsetzungen eignen. Da der freie Aminoaldehyd I mit sich selbst reagiert (unter Bildung eines bicyclischen Systems), werden vorzugsweise Umsetzungen in Betracht kommen, die bei saurer Reaktion verlaufen. Wir beschreiben im folgenden die Kondensation der Aldehydbase I mit Formaldehyd und Aceton.

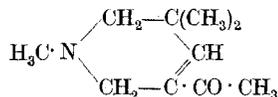
Wenn man das salzsaure Salz der Aldehydbase mit Formaldehyd-Lösung und Aceton bei Gegenwart von wenig Salzsäure erhitzt, so entsteht zunächst (als nicht faßbares Zwischenprodukt) der Amino-keto-aldehyd II, der sofort



I.



II.



III.

Wasser abspaltet unter Ringschluß zum Tetrahydropyridin-Derivat III. Letzteres geht durch Hydrierung in das 1.3.3-Trimethyl-5-acetyl-piperidin über.

¹⁾ C. Mannich u. H. Wieder, B. **65**, 385 [1932]. Für die Darstellung ist reines Methylaminhydrochlorid zu verwenden. In der auf S. 387 der zitierten Arbeit gegebenen Vorschrift muß es heißen: „34 g“ statt „24 g“ salzsaures Methylamin.