

122. Helmut Dorn und Wilhelm Treibs: Synthesen mit Dicarbonsäuren, XII. Mittel.¹⁾ Über die Friessche Verschiebung an Adipinsäure- und Glutarsäure-diphenylester²⁾

[Aus dem Institut für organische Chemie der Universität Leipzig und der Pharmazeutischen Abteilung des VEB Fahlberg-List, Magdeburg]

(Eingegangen am 15. März 1955)

Bei der Friesschen Verschiebung von Adipinsäure- bzw. Glutarsäure-diphenylester wurden je 3 isomere Dioxydiketone und je 2 isomere Oxyketosäuren festgestellt, deren chemischer Bau ermittelt werden konnte. Der Mechanismus der Friesschen Verschiebung wird erörtert.

In Weiterführung der Untersuchung von W. Treibs und F. Falk³⁾ über die Friessche Verschiebung (Fr. V.) an Dicarbonsäure-phenyl-alkyl-estern wurden Adipinsäure- und Glutarsäure-diphenylester der gleichen Abwandlung unterworfen.

Die Fr. V. wurde bisher an Dicarbonsäure-diphenylestern nur mittels Verbackung bei hohen Temperaturen nach dem Verfahren von K. W. Rosenmund und W. Schnurr⁴⁾ für Acylphenole vorgenommen, wobei die erhaltenen Dioxydiketone ohne Beweis als *o,o*-Dioxydiketone bezeichnet wurden. J. v. Braun, E. Anton und F. Meyer⁵⁾ erhielten durch Zusammenschmelzen einiger Dicarbonsäuren mit Resorcin und Zinkchlorid bei 140° Diketone und Ketosäuren (ohne Stellungangabe), analog aus Sebacinsäure und Phenol ein Diketon und eine Ketosäure und aus Adipinsäure und Phenol eine Ketosäure (Schmp. 148°), ohne diese Umsetzung als Friessche Verschiebung zu erkennen. Neben letzterer Säure isolierten W. Treibs und F. Falk³⁾ bei der Fr. V. des Adipinsäure-äthyl-phenyl-esters in geringer Menge noch eine zweite Ketosäure (Schmp. 94°). Je ein Diketon gewannen E. Schwenk und H. Priewe⁶⁾ beim Verbacken von Adipinsäure-bis-[3-methyl-phenyl]-ester mit Aluminiumchlorid bei 165° und H. D. Vogelsang und Th. Wagner-Jauregg⁷⁾ von Adipinsäure-bis-[4-chlor-phenyl]-ester bei 150°. Letztere Forscher erhielten daneben die entsprechende Oxyketosäure, jedoch nicht deren 4-Chlor-phenylester. Bei der alkalischen Spaltung einer Substanz, welche die Kleekrankheit (sweet clover disease) hervorrief und als 3,3'-Methylen-bis-[4-oxy-cumarin] identifiziert wurde, isolierten Ch. F. Huebner und K. P. Link⁸⁾ 1,5-Bis-[2-oxy-phenyl]-pentandion-(1,5), das sie auch in geringer Ausbeute durch Fr. V. von Glutarsäure-diphenylester erhielten. Die Entstehung von 2 isomeren Dioxydiketonen bei der Fr. V. stellten erstmalig L. J. Smith und R. R. Holmes⁹⁾ bei der Behandlung von Bernsteinsäure-bis-[2,3,5-trimethyl-phenyl]-ester in Tetrachloräthan bei 150° mit Aluminiumchlorid fest. Das Hauptprodukt sahen sie als *o,o*-Dioxydiketon an. Das Nebenprodukt sollte durch Wanderung einer Methylgruppe in einem Phenylrest oder je einer Methylgruppe in beiden Phenylresten entstanden sein. Nach unseren Erfahrungen dürfte es sich aber wahrscheinlicher um ein Dioxydiketon mit einer Oxygruppe oder beiden Oxygruppen in *p*-Stellung zum Acylrest handeln. Daneben isolierten Smith und Holmes die dem Hauptprodukt entsprechende Oxyketosäure und deren 2,3,5-Trimethyl-phenylester. Erwähnt sei noch, daß O. Dann und G. Mylius¹⁰⁾ vergeblich durch Umlagerung von Adipinsäure-diphenylester in Fluorwasserstoffsäure zum *p,p*-Dioxydiketon zu gelangen suchten.

¹⁾ XI. Mittel.: W. Treibs u. K. Michaelis, Chem. Ber. 88, 402 [1955].

²⁾ Aus der Dissertat. H. Dorn, Leipzig 1955.

³⁾ Chem. Ber. 87, 345 [1954].

⁴⁾ Liebigs Ann. Chem. 460, 77 [1928].

⁵⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. 74, 1772 [1941].

⁶⁾ J. Amer. chem. Soc. 56, 2101 [1934].

⁷⁾ Liebigs Ann. Chem. 568, 120 [1950].

⁸⁾ J. biol. Chemistry 138, 529 [1941].

⁹⁾ J. Amer. chem. Soc. 73, 3847 [1951].

¹⁰⁾ Liebigs Ann. Chem. 587, 1 [1954].

A. Es gelang uns durch geeignete Abwandlungen der Friesschen Verschiebung sowohl aus Adipinsäure- wie aus Glutarsäure-diphenylester je 3 Dioxydiketone und 2 Oxyketosäuren, die im Reaktionsprodukt als Phenylester vorlagen, zu erhalten und den chemischen Bau aller dieser Verbindungen I bis X durch Spaltung sicherzustellen. Damit sind zum ersten Male aus 2 Dicarbonsäure-diphenylestern sämtliche möglichen Umlagerungsprodukte identifiziert worden.

In der folgenden Übersicht sind unsere Ergebnisse zusammengefaßt, wobei wir die jeweiligen Hauptprodukte mit **, die in geringen Mengen anfallenden Nebenprodukte mit * bezeichnen.

Reaktionsprodukte bei der Friesschen Verschiebung an Adipinsäure- und Glutarsäure-diphenylester

Umsetzung mit 3 Moll. AlCl ₃ pro Mol. Estergruppe	aus Adipinsäure-diphenylester (a)		aus Glutarsäure-diphenylester (b)	
	Dioxydiketone mit d. Schmp.	Oxyketosäuren mit d. Schmp.	Dioxydiketone mit d. Schmp.	Oxyketosäuren mit d. Schmp.
1. in Tetrachloräthan-Nitrobenzol 4 Stdn. bei 50–60°	240–242° (I) } ** 190–192° (II) } 160–161° (III) *	148° (IV) 94° (V)	141° (VII) 102° (VIII) *	200–202° (IX) ** 112° (X)
2. in Nitrobenzol 4 Stdn. bei 50° und 30 Min. bei 60°	240–242° (I) **	148° (IV)	220–221° (VI) **	200–202° (IX)
3. in Tetrachloräthan bei 80°	240–242° (I) 190–192° (II) ** 160–161° (III)		220–221° (VI) 141° (VII) ** 102° (VIII)	
4. Verbacken bei 120°	240–242° (I) 190–192° (II) ** 160–161° (III)	148° (IV) 94° (V)	220–221° (VI) 141° (VII) ** 102° (VIII)	200–202° (IX) 112° (X)

Wir führten die Fr. V. zunächst nach Ausführungsform 1 der Tafel durch und behandelten die Reaktionsgemische erst mit Natriumcarbonatlösung, wobei keine freien Oxyketosäuren festgestellt wurden, dann mit Natronlauge. Beim Ansäuern der verseiften alkalischen Extrakte wurden Oxyketosäuren und Dioxydiketone erhalten, außerdem trat Phenolgeruch auf. Die Säuren mußten also vorher als Phenylester vorgelegen haben. Durch Variation der Reaktionsbedingungen versuchten wir dann, die Bildung einzelner Isomerer zu begünstigen, was am besten nach Ausführungsform 2 der Tafel gelang.

B. Die Konstitutionsermittlung der Umlagerungsprodukte I bis V aus Adipinsäure-diphenylester führte zu folgenden Ergebnissen:

Das Dioxydiketon I ließ sich in ein Dioxim (Schmp. 228° unter Zers.) und ein Diacetylprodukt (Schmp. 142°) überführen. Seine Dimethylverbindung (Schmp. 147°) ergab beim Permanganatabbau in alkalischer Lösung Anissäure, muß also mit dem 1.4-Dianisoyl-butan von R. C. Fuson, S. B.

Kuykendall und G. W. Wilhelm¹¹⁾ identisch sein. Durch Reduktion nach Clemmensen-Martin wurde aus I das von N. R. Campbell, E. C. Dodds und W. Lawson¹²⁾ sowie von E. M. Richardson und E. E. Reid¹³⁾ dargestellte 1.6-Bis-[4-oxy-phenyl]-hexan vom Schmp. 144–145° erhalten. Das Dioxydiketon I, das mit Eisen(III)-chlorid in Methanol keine Farbreaktion gibt, ist also 1.6-Bis-[4-oxy-phenyl]-hexandion-(1.6).

Das Dioxydiketon II zeigte mit methanolischer Eisen(III)-chlorid-Lösung die für eine 1.3-Keto-Enol-Gruppierung typische rotviolette Farbe und gab ein Dioxim (Schmp. 200–201°). Sein Monomethylderivat wurde durch Permanganat in Anissäure und Salicylsäure gespalten. Letztere Säure entstand auch bei der Kalischmelze von II. Das Dioxydiketon II ist also 1-[4-Oxy-phenyl]-6-[2-oxy-phenyl]-hexandion-(1.6).

Das Dioxydiketon III löste sich schlechter in Laugen als die Isomeren I und II. Wie II bildete es einen Aluminiumkomplex, der durch Mineralsäuren gespalten wurde, und gab in methanolischer Eisen(III)-chlorid-Lösung eine rotviolette Farbe. Da wir bei der Kalischmelze von III Salicylsäure erhielten, muß dieses 1.6-Bis-[2-oxy-phenyl]-hexandion-(1.6) sein.

Die Oxyketosäure IV wurde bereits von J. v. Braun⁵⁾ beschrieben. M. G. Pratt, J. O. Hoppe und S. Archer¹⁴⁾ gewannen sie durch Umsetzung von Adipinsäure-methylester-chlorid mit Phenol und Aluminiumchlorid in Chlorbenzol, W. Treibs und F. Falk³⁾ durch Fr. V. von Adipinsäure-äthylphenyl-ester. Mit Eisen(III)-chlorid in absol. Methanol gab IV keine Farb-reaktion. Ihre Konstitution als ϵ -Oxo- ϵ -[4-oxy-phenyl]-capronsäure wurde durch die Abspaltung von *p*-Oxy-benzoessäure beim Erhitzen mit Kaliumhydroxyd auf 300° bewiesen.

Die Oxyketosäure V gab mit Eisen(III)-chlorid in wasserfreiem Methanol eine rotviolette Färbung und ließ sich in ein Oxim (Schmp. 128°) überführen. Sie ist mit der von J. v. Braun¹⁵⁾ durch oxydative Spaltung von Hexahydro-diphenylenoxyd erhaltenen ϵ -Oxo- ϵ -[2-oxy-phenyl]-capronsäure identisch.

Die Konstitutionsermittlung der Umlagerungsprodukte VI bis X aus Glutarsäure-diphenylester ergab folgende Resultate:

Das Dioxydiketon VI gab ein Dioxim vom Schmp. 179–180°, ein Diacetylderivat vom Schmp. 122° und bei der Methylierung mit Dimethylsulfat das von S. G. P. Plant und M. E. Tomlinson¹⁶⁾ beschriebene 1.3-Dianisoylpropan vom Schmp. 99°, das durch Kaliumpermanganat zu Anissäure oxydiert wurde. 1.3-Dianisoylpropan ließ sich umgekehrt durch Entmethylierung mit Bromwasserstoff-Essigsäure in VI überführen. Das Dioxydiketon VI ist also 1.5-Bis-[4-oxy-phenyl]-pentandion-(1.5). Es gab mit Eisen(III)-chlorid in absol. Methanol keine Farbreaktion.

¹¹⁾ J. Amer. chem. Soc. **53**, 4187 [1931].

¹²⁾ Proc. Roy. Soc. [London], Ser. B **128**, 253 [1940].

¹³⁾ J. Amer. chem. Soc. **62**, 413 [1940].

¹⁴⁾ J. org. Chemistry **13**, 576 [1948].

¹⁵⁾ Ber. deutsch. chem. Ges. **55**, 3761 [1922].

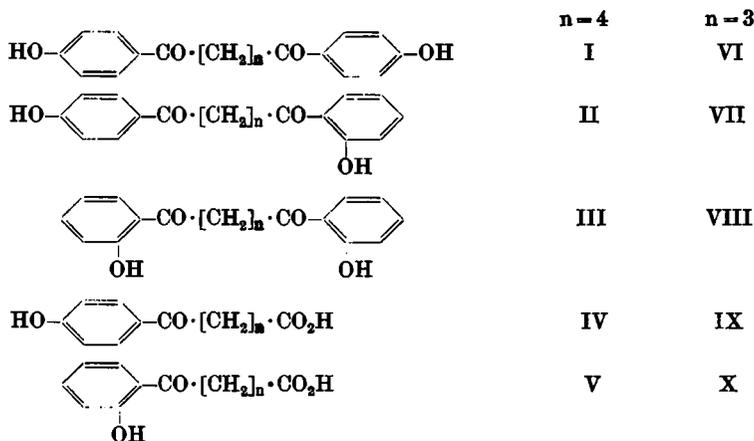
¹⁶⁾ J. chem. Soc. [London] **1935**, 856.

Das Dioxydiketon VII gab mit Eisen(III)-chlorid in wasserfreiem Methanol eine rotviolette Färbung und ließ sich in einen Aluminiumkomplex überführen. Bei der Kalischmelze lieferte es in guter Ausbeute ein Gemisch von *p*-Oxy-benzoesäure und Salicylsäure. Es ist demnach 1-[4-Oxy-phenyl]-5-[2-oxy-phenyl]-pentandion-(1.5).

Das Dioxydiketon VIII wurde schon von Ch. F. Hübner und K. P. Link⁸⁾ beschrieben und als 1.5-Bis-[2-oxy-phenyl]-pentandion-(1.5) identifiziert.

Die Oxyketosäure IX erhielten W. Treibs und F. Falk³⁾ durch Fr. V. von Glutarsäure-methyl-phenyl-ester. Bei der Reduktion nach Clemmensen-Martin gab sie die von M. G. Pratt¹⁴⁾ beschriebene δ -[4-Oxy-phenyl]-valeriansäure vom Schmp. 118–119° und bei der Spaltung mit Kaliumhydroxyd bei 300° *p*-Oxy-benzoesäure, womit ihre Konstitution als δ -Oxo- δ -[4-oxy-phenyl]-valeriansäure bewiesen ist. Mit Eisen(III)-chlorid in absol. Methanol zeigte sie keine Farbreaktion.

Die Oxyketosäure X vom Schmp. 112° ließ sich in ein Oxim (Schmp. 153°) überführen und gab mit Eisen(III)-chlorid in absol. Methanol eine rotviolette Färbung. Beim Erhitzen mit Kaliumhydroxyd auf 300° wurde als Spaltprodukt Salicylsäure erhalten. X ist also δ -Oxo- δ -[2-oxy-phenyl]-valeriansäure. Wir stellten fest, daß die in der VI. Mitteilung³⁾ unter dieser Bezeichnung angeführte Säure vom Schmp. 175° ein Gemisch der beiden Isomeren vom Schmp. 200–202° (IX) und vom Schmp. 112° (X) ist.



C. Die Fr.V. wird heute als kryptoionische Reaktion betrachtet. Nach D. Klamann¹⁷⁾ kann das Acyl-(krypto)kation im Reaktionsknäuel sowohl in den eigenen als auch in einen fremden Kern eintreten. Diese Erklärung verbindet also die Auffassungen der Fr. V. von K. v. Auwers¹⁸⁾ als intramolekulare und von K. W. Rosenmund⁴⁾ als intermolekulare Reaktion. Dagegen halten wir die Annahme von H. D. Vogelsang und Th. Wagner-Jauregg⁷⁾, daß die Spaltung ihres Dicarbonsäure-diphenylesters bis zum entsprechenden

¹⁷⁾ Liebigs Ann. Chem. 588, 63 [1953].

¹⁸⁾ Liebigs Ann. Chem. 464, 295 [1928].

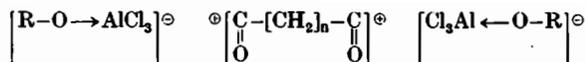
Phenol und Säurechlorid gehen könne, für weniger wahrscheinlich. Das Auftreten der *o,p*-Dioxy-diketone entspricht u. E. dem Mechanismus von D. Klamann¹⁷⁾ und stützt die Vermutung W. Hückels¹⁸⁾, daß *o*- und *p*-Verschiebung nebeneinander verlaufen, erstere intra-, letztere intermolekular. Die Fr. V. der Dicarbonsäure-diphenylester kann nach folgenden beiden Schemen erfolgen:

1. Der Dicarbonsäure-diphenylester bildet ein Mono-acyl-(krypto)kation,



das mit dem eigenen (*o*-Verschiebung) oder einem fremden (*p*-Verschiebung) komplex gebundenen Phenolrest zu den Phenylestern der *o*- oder *p*-Oxy-kettsäure reagiert. An letzteren Estern kann sich der gleiche Vorgang wiederholen und zur Bildung der drei möglichen, durch uns isolierten Dioxydiketone führen.

2. Es entsteht ein Di-acyl-(krypto)kation,



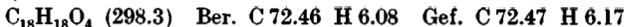
das entweder mit beiden eigenen (*o,o*-Verschiebung), einem eigenen und einem fremden (*o,p*-Verschiebung) oder zwei fremden (*p,p*-Verschiebung) komplex gebundenen Phenolresten reagiert. Obwohl die Isolierung der Oxyketosäuren für den ersten Weg spricht, ist der zweite nicht auszuschließen.

Beschreibung der Versuche

A. Ausführungsformen der Fr. V. der Dicarbonsäure-diphenylester

1. Fr. V. in Tetrachloräthan-Nitrobenzol-Gemisch

a) In die auf 2° gekühlte Lösung von 149 g (1/2 Mol) Adipinsäure-diphenylester im Gemisch von 500 ccm Tetrachloräthan und 125 ccm Nitrobenzol wurden unter Kühlung und schnellem Rühren in 25 Min. 400 g (3 Mol) Aluminiumchlorid eingetragen, wobei nach 15 Min. ein kurzer Temperaturanstieg auf 30° unter vorübergehender Verdickung des Reaktionsgemisches eintrat. Nach 30 min. Nachrühren bei 10° und 4stdg. Erwärmen auf 52° wurde mit konz. Salzsäure zersetzt. Die graue feste Ausscheidung wurde abgenußt und löste sich in 350 ccm 2*n*NaOH fast vollständig (Laugelösg. A). Die Lösungsmittelschicht wurde mit insges. 750 ccm 2*n*NaOH extrahiert (Laugelösg. B). Nach Abdestillieren des Lösungsmittels mit Wasserdampf wurde der Rückstand mit 2*n*NaOH behandelt. Der laugeunlös. Anteil bildete nach Erwärmen mit Salzsäure (1:1) auf 50°, Umfällen aus warmer Lauge und Umkrist. aus *n*-Propanol weiße Nadeln (3 g) vom Schmp. 160–161° (III).



Die Laugelösg. wurde 60 Min. unter Rückfluß gekocht und angesäuert (Phenolgeruch). Die entstandene Ausfällung wurde mittels Hydrogencarbonatlösung in das darin unlösl. Dioxydiketon-Gemisch (1.6 g) und einen darin lösl. Anteil (5.8 g) getrennt, welcher letzterer aus verd. Alkohol in weißen Nadeln vom Schmp. 94° kristallisierte (V).

¹⁸⁾ Vergl. Naturforsch. u. Medizin in Deutschland (Fiat Review of German Science) 84, 144 ff.; W. Hückel, Theoret. Grundlagen der org. Chem. 7. Aufl., 210, Akademische Verlagsgesellschaft, Leipzig 1952.

Die vereinigten Laugelösungen A und B wurden 60 Min. lang mit Wasserdampf durchblasen, 30 Min. unter Rückfluß gekocht und angesäuert (Phenolgeruch). Das ausgefallene Produkt wurde mit 300 ccm $2n\text{Na}_2\text{CO}_3$ portionsweise extrahiert. Der natriumcarbonatunlösliche Anteil (80 g) wurde mit 150 ccm Salzsäure (1:1) von 50° behandelt und mit Wasser gewaschen. Nach dem Umkristallisieren aus *n*-Propanol schmolz er bei $218\text{--}223^\circ$. Aus Propiophenonlsg. ließ sich das Gemisch auftrennen, da sich das höherschmelzende Isomere auf dem Dampfbad in weißen Kristallen vom Schmp. $240\text{--}242^\circ$ (I) ausschied,

$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_4$ (298.3) Ber. C 72.46 H 6.08 Gef. C 72.41 H 6.18

während das niedrigerschmelzende aus der Mutterlauge bei Zimmertemp. in weißen Kristallen vom Schmp. $190\text{--}192^\circ$ (II) kristallisierte.

$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_4$ (298.3) Ber. C 72.46 H 6.08 Gef. C 72.52 H 6.14

Beim Ansäuern der Natriumcarbonatlösung fielen 21 g einer in Hydrogencarbonatlsg. löslichen Substanz aus; aus Wasser weiße Nadeln vom Schmp. 148° (IV).

b) 142 g ($1/2$ Mol) Glutarsäure-diphenylester wurden, wie oben unter a) beschrieben, jedoch bei 57° , umgesetzt. Die Zersetzung des Reaktionsproduktes lieferte nur eine geringe Menge einer festen Abscheidung. Extraktion mit Natriumcarbonatlösung ergab keine freie Oxyketosäure. Durch Behandlung der Lösungsmittelschicht und der ausgefallenen Anteile mit $2n\text{NaOH}$ wurden die Laugelösungen A und B erhalten.

Der Wasserdampfdruckstand der Lösungsmittelschicht wurde mit 150 ccm $2n\text{NaOH}$ von 40° geschüttelt, wobei 55 g unveränderten Glutarsäure-diphenylesters ungelöst blieben. Die Laugelsg. enthielt neben einer natriumcarbonatunlöslichen Substanz (0.5 g), die aus Alkohol in weißen Blättchen vom Schmp. 102° (VIII) kristallisierte, 3 g einer hydrogencarbonatlösl. Substanz; aus verd. Alkohol weiße Nadeln vom Schmp. 112° (X).

$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_4$ (208.2) Ber. C 63.45 H 5.81 Gef. C 63.28 H 5.66

Nach Erhitzen der vereinigten Laugelösungen A und B beim Ansäuern Ausfällung, die in 6.8 g einer natriumcarbonatunlösl. (VII) und 17.7 g einer hydrogencarbonatlösl. Substanz (IX) getrennt wurde.

VII: aus verd. Alkohol flache weiße Nadeln vom Schmp. 141° .

$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_4$ (284.3) Ber. C 71.81 H 5.67 Gef. C 71.69 H 5.76

IX: aus Wasser weiße Blättchen vom Schmp. $200\text{--}202^\circ$.

2. Fr. V. in Nitrobenzol

a) und b): Zur auf 2° gekühlten Lsg. von $1/2$ Mol Dicarbonsäure-diphenylester in 600 ccm Nitrobenzol wurden unter schnellem Rühren und Kühlung in 30 Min. 3 Mol AlCl_3 gegeben, wobei die Temp. auf 22° stieg. Die Mischung wurde 4 Stdn. bei 50° und 30 Min. bei 60° schnell gerührt und mit Eis und 250 ccm konz. Salzsäure zersetzt. Die graue feste Abscheidung wurde abgenutzt und in 500 ccm $2n\text{NaOH}$ (Laugelsg. A) gelöst. Aus der mit 3 mal je 100 ccm $2n\text{NaOH}$ (Laugelsg. B) extrahierten Lösungsmittelschicht wurde das Nitrobenzol mit Wasserdampf abdestilliert, wobei nur ein geringer Rückstand blieb.

Die vereinigten alkal. Lösungen A und B wurden 90 Min. mit Wasserdampf durchblasen, 30 Min. unter Rückfluß gekocht und bis zum p_{H} 7 angesäuert, wobei I bzw. VI ausfiel. Beim weiteren Ansäuern fiel IV bzw. IX aus. I und VI wurden mit 300 ccm $2n\text{Na}_2\text{CO}_3$ behandelt, wobei geringe Mengen der *p,p*-Dioxy-diketone, aber keine hydrogencarbonatlösl. Substanzen (Oxyketosäuren) gelöst wurden.

a) Aus Adipinsäure-diphenylester I (126.9 g), nach 2maligem Umkrist. aus *n*-Propanol Schmp. $235\text{--}238^\circ$; IV (12.5 g), aus verd. Alkohol weiße Nadeln vom Schmp. 148° .

b) Aus Glutarsäure-diphenylester VI (76.8 g), aus verd. Alkohol weiße Nadeln oder Blättchen vom Schmp. $220\text{--}221^\circ$

$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_4$ (284.3) Ber. C 71.81 H 5.67 Gef. C 71.82 H 5.54

IX (14.4 g), aus Wasser weiße Blättchen vom Schmp. $200\text{--}202^\circ$.

3. Fr. V. in Tetrachloräthan

a) Zur auf 5° gekühlten Mischung von 135 g Adipinsäure-diphenylester und 700 ccm Tetrachloräthan wurden in 30 Min. unter schnellem Rühren und Kühlung bei 6–20° 355 g AlCl_3 gegeben. Da beim anschließenden Erwärmen bei 65° eine zähe Masse ausfiel, wurde das Rühren unterbrochen. Nach 2stdg. Erhitzen auf 80° wurde mit Eis und konz. Salzsäure zersetzt. Der bei Behandlung der bräunlichen Ausfällung mit 600 ccm 2*n*NaOH (Laugelösg. A) ungelöste Anteil gab, mit Salzsäure (1:1) auf 50° erwärmt, 12.1 g III; aus *n*-Propanol weiße Kristalle vom Schmp. 160–161°. Die Tetrachloräthan-Schicht wurde 3mal mit je 100 ccm 2*n*NaOH ausgeschüttelt (Laugelösg. B). Aus dem nach Abdestillieren des Kohlenstofftetrachlorids mit Wasserdampf verbleibenden Rückstand wurden weitere 2.9 g III, aber keine hydrogencarbonatlösl. Substanzen isoliert.

Die vereinigten alkal. Lösungen A und B wurden 1 Stde. mit Wasserdampf durchblasen und 30 Min. unter Rückfluß gekocht. Beim Ansäuern bis p_{H} 7 schied sich ein Gemisch von I und II (95.5 g) ab, aus dem mit Natriumcarbonatlösg. nur 3.2 g I extrahiert wurde. Bei weiterem Ansäuern fielen nochmals 1.7 g aus; aus Propiophenon Kristalle vom Schmp. 237–240° (I). Hydrogencarbonatlösl. Reaktionsprodukte (Oxyketosäuren) wurden nicht festgestellt. Das Gemisch von I und II wurde getrennt, indem es zunächst aus 1.2 l *n*-Propanol, dann 2mal aus Propiophenon umkristallisiert wurde, aus dem sich bei 100° reines I vom Schmp. 240–242°, darauf bei 20° II ausschied, das nach Umkrist. aus *n*-Propanol bei 190–192° schmolz.

b) 47.3 g Glutarsäure-diphenylester wurden in gleicher Weise mit 130 g AlCl_3 in 250 ccm Tetrachloräthan umgesetzt, wobei nach 60 Min. eine zähe Masse ausfiel, und wie oben aufgearbeitet, aber zunächst in 2 *n* NaOH von 60° gelöst.

Die vereinigten und erhitzten Laugelösungen A und B wurden bis p_{H} 7 angesäuert. Die entstandene Ausfällung löste sich nach Erwärmen mit Salzsäure (1:1) auf 50° nur noch teilweise in 200 ccm 2*n*NaOH. Der ungelöste Anteil (6.3 g) kristallisierte aus Alkohol in weißen Blättchen vom Schmp. 101–102° (VIII). Die Laugelösg. wurde angesäuert und mit 2*n* Na_2CO_3 behandelt. Ungelöst blieb ein Gemisch von VI und VII (13 g), aus dem durch Umkristallisieren – zunächst aus verd. Alkohol, dann aus Propiophenon – Nadeln vom Schmp. 135–137° (VII) erhalten wurden.

Bei stärkerem Ansäuern der ursprünglichen Laugelösg. A und B weitere Ausfällung, aus der durch Umkristallisieren aus Propiophenon VI (0.7 g) vom Schmp. 216–219° erhalten wurde.

Hydrogencarbonatlösl. Anteile (Oxyketosäuren) waren weder im ursprünglichen noch im verseiften Reaktionsprodukt in nennenswerten Mengen feststellbar.

4. Fr. V. durch Verbacken bei 120°

a) Die Mischung von 149 g Adipinsäure-diphenylester und 400 g AlCl_3 wurde auf 105° erhitzt, wobei Schmelzen und Reaktion begannen. Die Temperatur wurde in 30 Min. bis 120° gesteigert und 2 Stdn. bei dieser Temperatur gehalten. Bei der Zersetzung mit konz. Salzsäure und Eis fiel ein graues Produkt aus, das sich größtenteils in 750 ccm 2*n*NaOH löste. Nach Erwärmen mit Salzsäure (1:1) auf 50° und Umkrist. aus *n*-Propanol bildete das Ungelöste (8.5 g) weiße Nadeln vom Schmp. 159–160° (III). Die alkal. Lösg. wurde 90 Min. unter Rückfluß gekocht und angesäuert. Die dabei entstandene Ausfällung wurde zunächst mit Salzsäure (1:1) von 50° und dann mit 150 ccm 2*n* Na_2CO_3 behandelt, wobei 121 g eines Gemisches von I und II ungelöst blieben. Beim 2maligen Umkrist. des letzteren aus Propiophenon schied sich bei 100° zunächst reines I vom Schmp. 240–242°, dann bei Zimmertemp. II aus, das nach Umkrist. aus *n*-Propanol bei 186–190° schmolz.

Aus der Natriumcarbonatlösg. wurden durch Ansäuern weiße, in Hydrogencarbonatlösl. Nadeln erhalten, die in die Säuren IV vom Schmp. 148° und V vom Schmp. 94° aufgetrennt werden konnten.

b) Beim Mischen von insgesamt 400 g AlCl_3 zu 142 g Glutursäure-diphenylester trat nach Zugabe von ca. $\frac{1}{3}$ des AlCl_3 unter spontaner Erwärmung auf 70° heftige Reaktion ein. Das festgewordene Gemisch wurde innerhalb einer Stunde auf 120° erhitzt und 15 Min. bei dieser Temp. gehalten. Durch Zersetzung mit konz. Salzsäure und Eis entstand eine braune halb feste Masse, die in 800 ccm 2*n* NaOH von 60° gelöst wurde. Die Lösg. wurde nach 2stdg. Kochen bis p_{H} 7 angesäuert. Die entstandene Ausfällung löste sich teilweise in 500 ccm 2*n* NaOH (A). Das Ungelöste kristallisierte nach Erwärmung mit Salzsäure (1:1) auf 50° aus Alkohol in weißen Blättchen vom Schmp. 101–102° (VIII; 9.1 g). Das durch weiteres Ansäuern ausgefällte Produkt löste sich in Hydrogencarbonatlösg., woraus beim Ansäuern ein Gemisch von IX und X ausfiel, das die für X charakteristische Eisen(III)-chlorid-Reaktion in Methanol gab, und woraus durch 4 maliges Umkristallisieren aus verd. Alkohol reines IX in weißen Blättchen vom Schmp. 200–202° erhalten wurde.

Die alkal. Lösg. A wurde angesäuert. Die entstandene Ausfällung wurde mit Salzsäure (1:1) von 50° und dann mit 200 ccm 2*n* Na_2CO_3 behandelt. Der unlösl. Anteil ergab als 1. Kristallisation aus verd. Alkohol das Diketon VII (20.7 g), das nach Umkrist. aus Propiophenon und Alkohol in flachen Nadeln vom Schmp. 141° kristallisierte, als 2. Kristallisation ein Gemisch von VI und VII (15.8 g), aus dem nach 2maliger Abscheidung aus Propiophenon bei 100° VI vom Schmp. 219–220° erhalten wurde.

Die Natriumcarbonatlösg. wurde angesäuert und mit Natriumhydrogencarbonatlösg. behandelt, aus der durch Ansäuern ein Gemisch von IX und X (12.3 g) erhalten wurde, das die charakteristische FeCl_3 -Reaktion (X) gab; 4mal aus verd. Alkohol umkrist., Blättchen vom Schmp. 200–202° (IX).

B. Identifizierung der bei der Fr. V. von Adipinsäure-diphenylester entstandenen Produkte

1.6-Bis-[4-oxy-phenyl]-hexandion-(1.6) (I)

Diacetylderivat: Aus I und Acetanhydrid; aus Alkohol weiße Nadeln vom Schmp. 142°.

$\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{O}_6$ (382.4) Ber. C 69.10 H 5.80 Gef. C 69.44 H 5.84

Dioxim: Aus I und Hydroxylamin-hydrochlorid in Pyridin-Alkohol (1:2) durch 3stdg. Kochen. Nach Auskochen mit Alkohol Schmp. 228° (Zers.).

$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{N}_2$ (328.4) Ber. C 65.84 H 6.14 N 8.53 Gef. C 65.31 H 6.15 N 8.34

1.6-Bis-[4-methoxy-phenyl]-hexandion-(1.6)

Aus I mit Dimethylsulfat in 2*n* NaOH; aus *n*-Propanol weiße Kristalle vom Schmp. 147° (Misch-Schmp. mit einer nach R. C. Fuson¹¹) aus Adipinsäure-dichlorid und Anisol hergestellten Probe). $\frac{1}{250}$ Mol wurde mit $\frac{6}{250}$ Mol KMnO_4 und der gleichen Gewichtsmenge Natriumhydroxyd oxydativ gespalten, wobei Anissäure vom Schmp. 184° (Misch-Schmp.) erhalten wurde.

1.6-Bis-[4-oxy-phenyl]-hexan

25 g I, 100 ccm Toluol, 65 ccm Wasser, 10 ccm Essigsäure, 175 ccm konz. Salzsäure und 100 g Zinkspäne wurden im Ölbad 24 Stdn. auf 115° erhitzt und noch insgesamt 175 ccm konz. Salzsäure in 4 Portionen zugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde unter Stickstoff in einen dampfbeheizten Scheidetrichter filtriert. Aus der Toluolschicht fielen 15.8 g (70% d.Th.) hellbrauner Kristalle aus; nach Umkrist. aus verd. Alkohol weiße Nadeln vom Schmp. 144–145°.

1-[4-Oxy-phenyl]-6-[2-oxy-phenyl]-hexandion-(1.6) (II)

Dioxim: Aus II und Hydroxylamin-hydrochlorid; fiel aus der alkohol. Lösg. bei Zusatz von Benzol in weißen Kristallen vom Schmp. 200–201° aus.

$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{N}_2$ (328.4) Ber. C 65.94 H 6.14 N 8.53 Gef. C 65.80 H 6.23 N 8.36

1-[4-Methoxy-phenyl]-6-[2-oxy-phenyl]-hexandion-(1.6)

Aus II und Dimethylsulfat in 2*n* NaOH. Aus Alkohol weiße Blättchen vom Schmp. 118°; sehr wenig lösl. in 2*n* NaOH; mit FeCl_3 in absol. Methanol rotviolette Färbung.

$\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_4$ (312.3) Ber. C 73.06 H 6.45 OCH_3 9.94 Gef. C 73.17 H 6.55 OCH_3 9.90

$\frac{1}{50}$ Mol wurde mit Kaliumpermanganat wie oben gespalten; durch 3maliges Umkrist. des Säuregemisches aus Wasser lange Nadeln vom Schmp. 183–184° (Misch-Schmp. mit Anissäure). Aus der wäbr. Mutterlauge wurden durch Ausäthern und Sublimation des öligen Äther-Rückstandes in geringer Menge kleine weiße Nadeln erhalten, die, aus wenig Wasser umgelöst, bei 157° schmolzen und in absol. Alkohol mit FeCl_3 eine rotviolette Färbung gaben (Salicylsäure).

Kalischmelze von II: 1 g II und 25 g Kaliumhydroxyd wurden im Nickeltiegel auf 300° erhitzt, wobei sich die Schmelze schwarzbraun färbte. Nach Beendigung der Gasentwicklung wurde noch 5 Min. bei 300° gehalten. Beim Ausäthern der angesäuerten wäbr. Lösg. der Schmelze verblieb ziemlich viel eines unlösl. aber alkalilösl. Rückstandes. Die äther. Lösg. wurde 2mal mit je 20 ccm $2n\text{Na}_2\text{CO}_3$ ausgeschüttelt, bei deren Ansäuern, Ausäthern und Sublimation des Ätherrückstandes feine weiße Nadeln vom Schmp. 157° erhalten wurden; in Methanol mit Eisen(III)-chlorid rotviolette Färbung (Salicylsäure).

1.6-Bis-[2-oxy-phenyl]-hexandion-(1.6) (III)

Bei der Kalischmelze von III (1 g), wie unter II beschrieben, wurde Salicylsäure erhalten (Misch-Schmp.).

ϵ -Oxo- ϵ -[4-oxy-phenyl]-capronsäure (IV)

Die Kalischmelze von IV (1 g), wie unter II beschrieben, gab 4-Oxy-benzoesäure, die nach Umkrist. aus Wasser bei 211–213° schmolz (Misch-Schmp.).

ϵ -Oxo- ϵ -[2-oxy-phenyl]-capronsäure (V)

Oxim: 2 g V, 2 g Hydroxylamin-hydrochlorid, 2 g Kaliumacetat, 6 ccm Wasser und 20 ccm Alkohol wurden 1 Stde. auf dem Dampfbad erhitzt; aus Wasser weiße Blättchen vom Schmp. 128°.

Identifizierung der bei der Fr. V. von Glutarsäure-diphenylester entstandenen Produkte

1.5-Bis-[4-oxy-phenyl]-pentandion-(1.5) (VI)

Diacetylderivat: Aus VI mit Acetanhydrid. Aus Alkohol Blättchen vom Schmp. 122°.

$\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_6$ (368.4) Ber. C 68.47 H 5.47 Gef. C 68.37 H 5.46

Dioxim: Aus VI wie aus I; aus verd. Alkohol weiße Kristalle vom Schmp. 179–180°.

$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{N}_2$ (314.3) Ber. C 64.95 H 5.77 N 8.91 Gef. C 64.97 H 5.68 N 8.61

1.5-Bis-[4-methoxy-phenyl]-pentandion-(1.5)

Aus VI mit Dimethylsulfat in $2n\text{NaOH}$; aus Alkohol weiße Nadeln vom Schmp. 99°.

Das gleiche Diketon wurde nach S. G. P. Plant¹⁶) aus Glutarsäure-dichlorid (1 Mol) und Anisol (2 Mol) in Schwefelkohlenstoff (670 ccm) mit AlCl_3 (300 g) hergestellt, jedoch in wesentlich besserer Ausbeute: 245 g (78.5% d.Th.).

$\frac{1}{250}$ Mol gab bei der Oxydation mit KMnO_4 Anissäure (Misch-Schmp.).

Entmethylierung: 100 g mit 200 ccm Essigsäure und 500 ccm 48-proz. Bromwasserstoffsäure wurden im Ölbad von 120° 2 Stdn. erhitzt, die letzten 20 Min. unter Zusatz von Tierkohle. Die Lösung wurde i. Vak. auf $\frac{1}{3}$ eingengt und abgekühlt. Das ausgeschiedene Produkt wurde mittels $2n\text{NaOH}$ in einen laugenunlösl. Anteil von 6.5 g (1.5-Bis-[4-methoxy-phenyl]-pentandion-(1.5)) und in einen lösl. Anteil getrennt. Letzterer fiel beim Ansäuern aus (39 g) und gab nach 2mal. Umkrist. aus verd. Alkohol weiße Nadeln und Blättchen vom Schmp. 220–221° (VI).

1-[4-Oxy-phenyl]-5-[2-oxy-phenyl]-pentandion-(1.5) (VII)

Kalischmelze von VII (1 g), wie unter II beschrieben. Keine ätherunlösl. Produkte. Das krist. Säuregemisch wurde 3mal mit Chloroform ausgekocht. In heißem Chloroform unlösl. Anteil: aus Wasser weiße Kristalle vom Schmp. 211–213° (Misch-Schmp. mit 4-Oxy-benzoesäure). Der erste Chloroformauszug wurde zur Trockne gedampft; aus dem Rückstand sublimierten kleine, weiße Nadeln vom Schmp. 157°, die mit Eisen(III)-chlorid in absol. Methanol eine rotviolette Färbung gaben (Misch-Schmp. mit Salicylsäure).

δ -Oxo- δ -[4-oxy-phenyl]-valeriansäure (IX)

Die Kalischmelze von IX (1 g), wie unter II beschrieben, gab 4-Oxy-benzoesäure (Misch-Schmp.).

δ -[4-Oxy-phenyl]-valeriansäure: 10 g IX wurden, wie bei I beschrieben, mit 20 g amalgamierter Zinkspäne reduziert; nach Umkrist. aus verd. Alkohol 4.6 g vom Schmp. 118–119°.

 δ -Oxo- δ -[2-oxy-phenyl]-valeriansäure (X)

Die Kalischmelze von X (1 g), wie unter II beschrieben, gab Salicylsäure, die aus Wasser in weißen Nadeln vom Schmp. 158° kristallisierte (Misch-Schmp.).

Oxim: 2 g X wurden wie V umgesetzt; aus Wasser farblose Blättchen vom Schmp. 153°.

$C_{11}H_{13}O_4N$ (223.2) Ber. C 59.18 H 5.87 N 6.28 Gef. C 59.23 H 5.97 N 6.40

123. Joachim Goerdeler und Franz Bechlars: Über 1.2.4-Thiodiazole, III. Mitteil.¹⁾: *N*-Halogen-isoharnstoffe, *N*-Rhodan-methylisoharnstoff und 3-Alkoxy-5-amino-1.2.4-thiodiazole

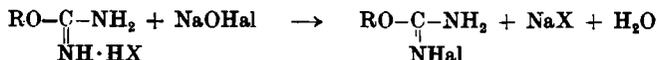
[Aus dem Chemischen Institut der Universität Bonn]

(Eingegangen am 16. März 1955)

Aus fünf *O*-Alkyl-isoharnstoffen und *O*-Phenyl-isoharnstoff wurden die entsprechenden *N*-Chlor- bzw. *N*-Brom-alkyl(aryl)isoharnstoffe hergestellt, im Falle des Cyclohexyl- und Benzylisoharnstoffes auch die beiden *N*-Jod-Derivate. Die Verbindungen ließen sich mit Rhodanionen zu 3-Alkoxy(aroxy)-5-amino-1.2.4-thiodiazolen umsetzen. Der *N*-Chlor-methylisoharnstoff ergab hierbei unter geeigneten Bedingungen *N*-Rhodan-methylisoharnstoff als isolierbares Zwischenprodukt, dessen Cyclisierungsbedingungen untersucht wurden.

Wie früher gezeigt²⁾, können *N*-Halogen-amidine mit Rhodanionen zu 5-Amino-1.2.4-thiodiazolen umgesetzt werden. Die Untersuchungen wurden auf amidinähnliche Verbindungsklassen (Isoharnstoffe, Isothioharnstoffe und Guanidine) ausgedehnt. Es sollen zunächst über das Verhalten der Isoharnstoffe Einzelheiten mitgeteilt werden.

N-Halogen-Derivate der Isoharnstoffe sind bisher nicht beschrieben worden. Die Chlor- oder Brom-Verbindungen lassen sich leicht in der üblichen Art aus den Isoharnstoff-Salzen mit Hypohalogenit herstellen, wobei nur auf die thermische Empfindlichkeit, insbesondere der niederen Glieder, Rücksicht genommen werden muß:



Von den *N*-Jod-Verbindungen wurden die des *O*-Cyclohexyl- und *O*-Benzyl-isoharnstoffes durch Einwirkung wäßriger Hypochlorit-Lösungen auf die Hydrochloride bei Gegenwart von Jodionen in geringer Ausbeute gewonnen:

¹⁾ II. Mitteil.: J. Goerdeler, A. Huppertz u. K. Wember, Chem. Ber. 87, 68 [1954]; zugleich V. Mitteil. über *N*-Halogen-amidine.

²⁾ J. Goerdeler, Chem. Ber. 87, 57 [1954].