

Mitteilung aus dem Chemischen Institut der Universität Bonn

## Entmethylierungen und Entmethylenierungen

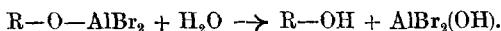
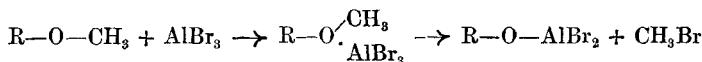
Von P. Pfeiffer und W. Loewe

Mit 1 Figur

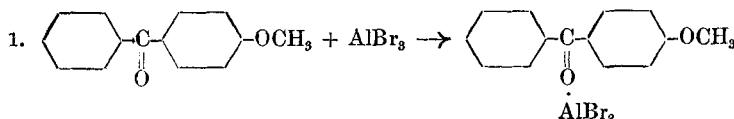
(Eingegangen am 11. November 1936)

P. Pfeiffer und E. Haack<sup>1)</sup> haben vor einiger Zeit eingehend das Verhalten von Methoxykörpern gegen Aluminiumbromid studiert und dabei gefunden, daß unter bestimmten Bedingungen glatt Entmethylierung erfolgt.

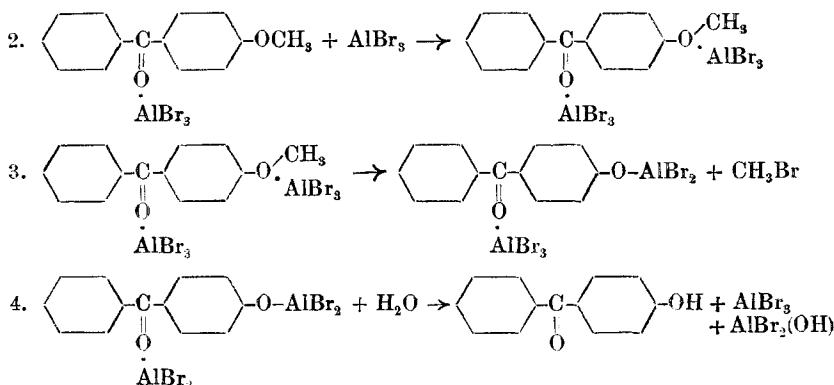
Enthält der Methoxykörper keine Carbonylgruppen, so besteht der Vorgang der Entmethylierung einfach darin, daß sich zunächst 1 Mol.  $\text{AlBr}_3$  an den Methoxylrest anlagert, worauf dann in zweiter Phase — beim Erwärmen in Benzollösung — Methylbromid abgespalten wird, so daß ein  $\text{AlBr}_2$ -Substitutionsprodukt entsteht, das sich leicht hydrolytisch aufspalten läßt:



Bei Methoxyketonen wird durch Aluminiumbromid zunächst die Carbonylgruppe abgesättigt, dann erfolgt Anlagerung eines zweiten  $\text{AlBr}_3$ -Moleküls an die Methoxylgruppe, und nun erst setzt beim Erwärmen die Methylbromid-Abspaltung ein, die zu einem Produkt  $\text{RO} \cdot \text{AlBr}_2$  führt:



<sup>1)</sup> Ann. Chem. 460, 156 (1927).



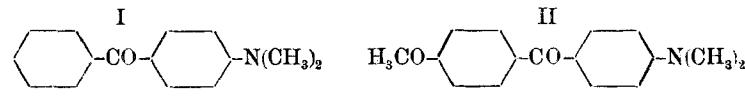
Die einzelnen aluminiumhaltigen Zwischenprodukte konnten isoliert und gut charakterisiert werden, so daß der Entmethylierungsvorgang in allen seinen Phasen aufgeklärt ist.

Fußend auf dieser Arbeit haben dann später Mosettig und Burger<sup>1)</sup> gezeigt, daß sich auch Methylenäther leicht mit Aluminiumbromid spalten lassen. Pfeiffer und Ochiai<sup>2)</sup> konnten diesen Befund bestätigen; auch fanden sie, daß Dimethylanilin durch Aluminiumbromid nicht angegriffen wird.

In der vorliegenden Arbeit wollen wir zunächst zeigen, daß unter den von uns stets angewandten Bedingungen Methylaminogruppen ganz indifferent gegen Aluminiumbromid sind. Dann werden wir den Umfang und die Grenzen unseres Verfahrens zur Entmethylierung von Methoxykörpern beschreiben, und auch auf die Entmethylenierungen näher eingehen.

## Verhalten der Methylaminogruppen gegen Aluminiumbromid

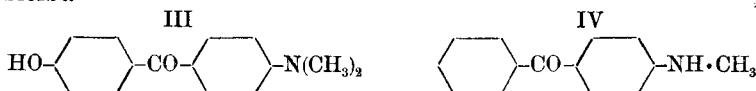
p-Dimethylaminobenzophenon (I) wird im Gegensatz zum p-Methoxybenzophenon von Aluminiumbromid im siedenden Benzol nicht angegriffen. Damit steht in bester Übereinstimmung, daß p-Methoxy-p'-dimethylamino-benzophenon (II)



<sup>1)</sup> Journ. Amer. chem. Soc. **53**, 2988 (1930).

<sup>2)</sup> Dies. Journ. (2) 136, 125 (1933).

bei der Einwirkung von Aluminiumbromid in einer Ausbeute von 96% in das p-Oxy-p'-dimethylaminobenzophenon (III) übergeht, indem auch hier die Dimethylaminogruppe unverändert bleibt.



Auch das p-Monomethylaminobenzophenon (IV) vom Schmp. 111°, welches wir neu dargestellt haben, erwies sich als ganz indifferent gegen Aluminiumbromid. Bei einem Ansatz von 0,89 g Methylaminoketon wurden 0,88 g der Verbindung unverändert zurück erhalten.

Daß wir das Alkaloid Kaffein ebenfalls nicht mit Aluminiumbromid entmethylieren konnten, war nach alledem zu erwarten.

Wir haben also im Aluminiumbromid ein ausgezeichnetes Mittel an der Hand, um in einer Verbindung Methoxy- und Methylaminogruppen voneinander zu unterscheiden.

Der Grund für das Versagen des Aluminiumbromids bei den Methylaminogruppen ist darin zu suchen, daß diese eine weit geringere Tendenz zur Anlagerung von  $\text{AlBr}_3$  besitzen als das Methoxyl. Eine primäre Anlagerung des Reagenzes an die umzuandelnde Gruppe ist aber die Voraussetzung für das Eintreten der Ersatzreaktion.

#### Verhalten der Methoxy- und Methylendioxygruppe gegen Aluminiumbromid

Pfeiffer und Haack haben bereits folgendes festgestellt: Einfache aromatische Methoxykörper lassen sich leicht mit Aluminiumbromid entmethylieren. Untersucht wurden  $\beta$ -Naphtholmethyläther, p-Methoxybiphenyl und Hydrochinondimethyläther. Auch die gesättigten Methoxyketone wie p-Methoxyacetophenon, p-Methoxy- $\alpha$ -acetonaphthon und p, p'-Dimethoxybenzophenon bieten bei der Entmethylierung mit  $\text{AlBr}_3$  keine Schwierigkeiten. Von den methoxilierten ungesättigten Ketonen verhalten sich p-Methoxybenzalaceton und p-Methoxybenzalacetophenon ganz normal; sie werden durch  $\text{AlBr}_3$  glatt entmethyliert. Dagegen gibt Dianisalaceton nur geringe Ausbeuten an Entmethylierungsprodukt.

In Ergänzung hierzu fanden wir folgendes: Bei den Methoxyketonen ist es für den Verlauf der Entmethylierung und für die Ausbeuten an Entmethylierungsprodukten prinzipiell gleichgültig, ob sich Methoxyl und Carbonyl in o-, m- oder p-Stellung zueinander befinden. Beim o-Methoxybenzophenon betrug die Ausbeute an Oxyketon 96 %, bei der m-Verbindung 88 % und bei der p-Verbindung 95 % d. Th. Glatt verlaufen auch die Entmethylierungen beim 2,4-Dimethoxybenzophenon und beim 4,4'-Dimethoxybenzophenon. Auch p-Äthoxybenzophenon konnte in einer Ausbeute von 80 % entalkyliert werden.

Sehr glatt lassen sich auch p-Methoxybenzoësäure und p-Methoxyphenyl-essigsäure entmethylieren. p-Methoxyhydrozimtsäure wird hingegen in siedendem Benzol durch Aluminiumbromid nicht wesentlich angegriffen; in siedendem Toluol wurde eine Ausbeute an Oxysäure von 70 % erhalten. Die Verlängerung der Kohlenstoffkette zwischen Benzolkern und Carbonyl hat also einen ungünstigen Einfluß. Das kommt besonders stark bei den Entmethylenierungen zum Ausdruck. Während die Entmethylenierung der Piperonylsäure (3,4-Methylendioxybenzosäure) noch zu 94 % erfolgt, lassen sich bei der 3,4-Methylendioxyphenylessigsäure nur 62,5 % an Dioxy-säure isolieren. Die 3,4-Methylendioxy-hydrozimtsäure gibt mit Aluminiumbromid überhaupt keine faßbaren Mengen an Entmethylenungsprodukt; das gleiche gilt für die Piperhydron-säure mit vier Methylengruppen zwischen Benzolkern und Carbonyl. Die längeren Kohlenstoffketten veranlassen offenbar weitgehende Reaktionsstörungen.

Daß sich auch methylendioxyhaltige Piperidide entmethylenieren lassen, zeigt das Piperidid der Piperonylsäure, das mit Aluminiumbromid in einer Ausbeute von allerdings nur 32,5 % das Piperidid der Protocatechusäure gibt. Tetrahydropiperin mit einer Kette von vier Methylengruppen zwischen Benzolkern und Säureamidgruppe gibt ebenso wenig ein normales Entmethylenungsprodukt wie die entsprechende Tetrahydropiperinsäure. Das ungesättigte Methylenkaffeesäurepiperidid gab ebenfalls kein positives Resultat.

Von Aldehyden wurde nur Piperonal erneut untersucht. Wir konnten in Ergänzung der Arbeit von Pfeiffer und Ochiai die Ausbeute an Protocatechualdehyd auf 66 % steigern.

Daß, wie zu erwarten war, Diarylläther widerstandsfähig gegen Aluminiumbromid sind, zeigt als Beispiel der  $\beta$ -Naphthyl-phenylläther. Er wird von Aluminiumbromid in siedendem Benzol nicht angegriffen.

Zusammenfassend haben wir folgendes:

Für einfache aromatische Methoxykörper ist Aluminiumbromid in siedendem Benzol ein ganz ausgezeichnetes Entmethylierungsmittel. Ketogruppen, Aldehydgruppen und Carboxyle beeinflussen den Ablauf der Reaktion nicht wesentlich; nur muß man bei den Carbonylkörpern bei der Berechnung der notwendigen Aluminiumbromidmengen berücksichtigen, daß diese Gruppen  $\text{AlBr}_3$  addieren, bzw., wie die Carboxylgruppe, mit  $\text{AlBr}_3$  unter Substitution reagieren.

Schalten wir zwischen Benzolkern und Carbonyl eine Methylengruppe ein, so bleibt die Ausbeute an Entmethylierungsprodukt sehr gut; eine Kette von zwei Methylengruppen ist für die Entmethylierung von nachteiligem Einfluß. Bei einer Kette von 4 Methylengruppen konnte überhaupt kein normales Entmethylierungsprodukt gefaßt werden.

Bei ungesättigten aromatischen Methoxyketonen kann Aluminiumbromid in einfacheren Fällen (Vorhandensein einer Äthylenlücke) noch als gutes Entmethylierungsmittel angesprochen werden. Ist aber die Ketogruppe, wie im Dianisalaceton, beiderseits an Äthylenlücken gebunden, so ist die Ausbeute an Oxykörper nur noch minimal.

Die Entmethyleneierungen mit Aluminiumbromid entsprechen weitgehend den Entmethylierungen, nur sind die Ausbeuten an freien Oxykörpern bei den Methylendioxyverbindungen im allgemeinen geringer als bei den Methoxyverbindungen.

## Versuchsteil

### I. Versuchsanordnung<sup>1)</sup>

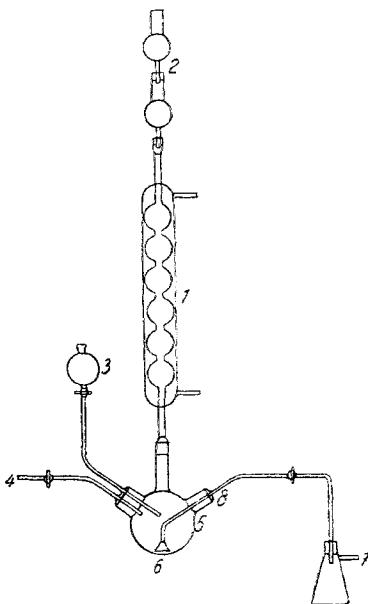
Als Lösungsmittel benutzten wir fast stets thiophenfreies Benzol, welches bei empfindlichen Substanzen mit Aluminiumchlorid gereinigt wurde. Bei einfach gebauten Methyläthern wurde die Entmethylierung so vorgenommen, daß eine ab-

<sup>1)</sup> Die hier für die Entmethylierungen angegebene Versuchsanordnung gilt auch für die Entmethyleneierungen.

gewogene Substanzmenge in einem mit Rückfluß versehenen, tubulierten Schliffkölbchen in Benzol gelöst und dann mit der notwendigen Menge Aluminiumbromid, gelöst in Benzol, ver- setzt wurde; dann wurde das Reaktionsgemisch auf dem Wasserbad zum Sieden erhitzt. Der Gehalt der Benzollösung an Alu-

minumbromid wurde titrimetrisch bestimmt. Über die Auf- arbeitung der Reaktionspro- dukte siehe die speziellen An- gaben im Versuchsteil.

Bei empfindlichen Reaktionsgemischen wurde neben- stehende Apparatur angewen- det. Sie wurde vor jedem Umsatz durch mehrstündigtes Durchleiten von Luft oder Stick- stoff (getrocknet mit  $P_2O_5$ ) scharf getrocknet. Zu Beginn des eigentlichen Versuches wurde in den Kolben 5 eine abge- wogene Menge  $AlBr_3$  gebracht und Schliff 8 durch einen Schliff- stopfen verschlossen. Dann wurde durch den Tropftrichter 3 Benzol hinzugegeben, das Alu- minumbromid in Lösung ge- bracht, und durch den gleichen



Trichter tropfenweise die benzolische Lösung der zu entmethyl- lierenden Substanz gegeben. Während der ganzen Zeit wurde durch Rohr 4 ein trockner Gasstrom geleitet. Sobald sich das feste Additionsprodukt gebildet hatte, wurde der Stopfen aus Schliff 8 entfernt, schnell die Nutsche 6 eingesetzt, die benzoli- sche Schicht durch 7 hindurch abgesaugt, durch Trichter 3 frisches Benzol zum Waschen des Rückstandes in den Kolben gebracht, das Einleitungsrohr 4 geschlossen und der Kolben auf dem Wasserbad erhitzt. Die Aufarbeitung der Reaktions- produkte fiel je nach der Art der angewandten Substanz ver- schieden aus.

Bei öligen Additionsprodukten und solchen, die fest an den Wänden saßen, wurde die benzolische Schicht nicht durch

die Nutsche 6 abgesaugt, sondern durch ein passendes, zu einer Spitze ausgezogenes Glasrohr. — Alle Schiffe wurden mit Graphit gedichtet.

## II. Benzophenonderivate

### 1. Entmethylierung des 2-Methoxybenzophenons

Zur Darstellung des 2-Methoxybenzophenons wurde Salicylaldehyd methyliert, der Methyläther mit Phenylmagnesiumbromid umgesetzt und das entstandene 2-Methoxybenzhydrol mit Chromsäure zum Keton oxydiert. Farblose Krystallmasse vom Schmp. 36°<sup>1)</sup>.

Entmethylierung: Man erhitzt 0,82 g Keton mit 3,1 g Aluminiumbromid und 27 ccm Benzol 4 Stunden lang am Rückfluß, versetzt mit Salzsäure, hebt die benzolische Schicht ab und äthert die wäßrige Schicht aus. Dann schüttelt man die vereinigten benzolischen und ätherischen Lösungen mit 2 n-Natronlauge aus, läßt den alkalischen Auszug in Salzsäure fließen und äthert wiederum aus. Der Verdampfungsrückstand der ätherischen Schicht ist das gesuchte 2-Oxybenzophenon. Ausbeute 0,74 g = 96% d. Th. Das ölige Oxyketon wurde zur Charakterisierung in sein Phenylhydrazon übergeführt. Aus Alkohol umkrystallisiert: Farblose Krystalle vom Schmp. 153,5°; in der Literatur ist als Schmp. 153° angegeben.

### 2. Entmethylierung des 3-Methoxybenzophenons

Zur Darstellung des 3-Methoxybenzophenons wurde m-Oxybenzosäure mit Dimethylsulfat methyliert<sup>2)</sup>, die m-Methoxybenzoësäure mit Thionylchlorid in ihr Chlorid übergeführt<sup>3)</sup> und das Chlorid dann mit Benzol und  $\text{AlCl}_3$  umgesetzt. Schmelzpunkt des Ketons 38°.

Entmethylierung: Man versetzt die Lösung von 2,6 g Aluminiumbromid in 20 ccm Benzol mit einer Lösung von 1 g Keton in 15 ccm Benzol und erhitzt das Gemisch 2 Stunden lang am Rückfluß. Aufarbeiten des Reaktionsgemisches wie bei 1. Ausbeute an alkalilöslichem Rohprodukt vom Schmelz-

<sup>1)</sup> Vgl. hierzu R. Stoermer u. E. Friderici, Ber. 41, 332 (1908).

<sup>2)</sup> P. Cohn, Monatsh. Chem. 17, 109 (1898).

<sup>3)</sup> F. Ullmann u. J. Goldberg, Ber. 35, 2814 (1902).

punkt 114—115,5° 0,83 g, also 88% d. Th. Nach dem Umkristallisieren aus Alkohol lag der Schmelzpunkt in Übereinstimmung mit den Angaben der Literatur bei 116°.

### 3. Entmethylierung des 4-Methoxybenzophenons

Darstellung des Ketons aus Benzoylchlorid und Anisol nach Friedel-Crafts. Schmp. 61°.

Entmethylierung: Man fügt zu einer Lösung von 0,75 g Keton in 25 ccm Benzol eine Lösung von 2,85 g Aluminiumbromid in der gleichen Benzolmenge und erhitzt 4 Stunden am Rückflußkühler. Aufarbeiten des Reaktionsgemisches wie unter 1. Schmelzpunkt des in wäßrigem Alkali löslichen rohen Oxyketons 133°; Ausbeute 0,67 g = 95% d.Th. Nach dem Umkristallisieren aus Benzol + Ligroin und aus verdünntem Methylalkohol: Farblose Blättchen vom Schmp. 134°. Der Mischschmelzpunkt mit p-Oxybenzophenon vom Schmp. 134° gab keine Depression.

### 4. Entäthylierung des 4-Äthoxybenzophenons

Die Darstellung des 4-Äthoxybenzophenons entspricht ganz der des Ketons 3. Reinigung des Rohproduktes durch Vakuumdestillation. Schmelzpunkt der reinen farblosen Verbindung 47°. Schmelzpunkt nach C. Torrès y Gonzalès 47—48°<sup>1)</sup>.

Entäthylierung: Man versetzt eine Lösung von 0,86 g Keton in 36 ccm Benzol mit 3 g Aluminiumbromid und erhitzt 4 Stunden am Rückfluß. Aufarbeiten wie bei 1. Nach einmaligem Umkristallisieren des rohen, alkalilöslichen Reaktionsproduktes aus verdünntem Alkohol lag der Schmelzpunkt bei 133°. Der Mischschmelzpunkt unserer Verbindung mit p-Oxybenzophenon zeigte keine Depression.

### 5. Entmethylierung des 2,4-Dimethoxybenzophenons

Darstellung des Ketons aus Resorcindimethyläther und Benzoylchlorid nach Friedel-Crafts<sup>2)</sup>. Farblose Krystalle vom Schmp. 82°.

Entmethylierung: Man versetzt eine Lösung von 0,9 g Keton in 15 ccm Benzol mit einer Lösung von 3,5 g Aluminium-

<sup>1)</sup> Bull. Soc. chim. France (4) 37, 1591 (1925).

<sup>2)</sup> H. Kauffmann, Ann. Chem. 344, 46 (1905).

bromid in 30 ccm Benzol. Die Mischung trübt sich sofort, wird dann aber unter Abscheidung eines schwach gelb-rot gefärbten Öls schnell wieder klar. Nach 4-stündigem Erhitzen auf dem Wasserbad wird wie unter 1. aufgearbeitet, Ausbeute an alkalilöslichem Rohprodukt vom Schmp. 139—142° 0,78 g = 98% d. Th. Nach dem Umkristallisieren lag der Schmelzpunkt des Oxyketons bei 143° (Literaturangabe 144°).

### 6. Entmethylierung des 4,4'-Dimethoxybenzophenons

Zweckmäßige Darstellung des Ketons aus Anisoylchlorid und Anisol nach Friedel-Crafts<sup>1)</sup>. Farblose Krystalle vom Schmp. 143°.

Entmethylierung: Man gibt zu einer Lösung von 0,9 g Keton in 45 ccm Benzol eine Lösung von 3,5 g Aluminiumbromid in 30 ccm Benzol. Nach kurzer Zeit fällt die Molekülverbindung von Keton und Aluminiumbromid als schwach gelb gefärbter, krystallinischer Niederschlag aus. Man sorgt nach 10 Minuten die Mutterlauge ab, wäscht den Rückstand mit 20 ccm Benzol und erhitzt ihn 4 Stunden lang mit 30 ccm Benzol am Rückfluß. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch mit Eis und Salzsäure zersetzt und wie üblich aufgearbeitet. Ausbeute an alkalilöslichem, krystallinem Reaktionsprodukt 0,7 g, also etwa 96% d. Th. Schmp. 211—213°. Nach dem Umkristallisieren aus Benzol und Wasser lag der Schmelzpunkt des analysenreinen Entmethylierungsproduktes bei 213 bis 214°. In der Literatur ist als maximaler Schmelzpunkt des 4,4'-Dioxybenzophenons 210° angegeben.

5,170 mg Subst.: 13,755 mg CO<sub>2</sub>, 2,240 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub> Ber. C 72,87 H 4,71 Gef. C 72,56 H 4,84

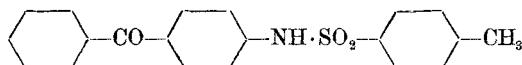
### 7. Versuch zur Entmethylierung des 4-Monomethylaminobenzophenons

Zur Darstellung des Methylaminobenzophenons wird Phthalanil mit Benzolchlorid und Chlorzink in das Phthalsäurederivat des p-Aminobenzophenons übergeführt<sup>2)</sup>, dieses mit alkoholi-

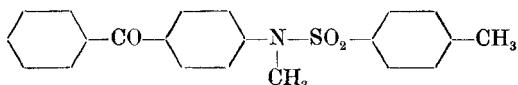
<sup>1)</sup> H. Schnackenberg u. R. Scholl, Ber. 36, 654 (1903).

<sup>2)</sup> O. Döbner, Ann. Chem. 210, 267 (1881).

schem Kali zum p-Aminobenzophenon verseift und das Aminobenzophenon dann mit p-Toluolsulfochlorid in das Sulfamid



verwandelt. Die Überführung des Sulfamids in die Verbindung



geschieht zweckmäßig folgendermaßen: Das Sulfamid wird in Methylalkohol gelöst, die Lösung mit Dimethylsulfat versetzt und in der Siedehitze tropfenweise 50%ige Kalilauge zugegeben. Dann wird der Alkohol weitgehend abdestilliert, der Rückstand in Wasser gegossen, das ausgeschiedene Produkt abfiltriert und mit heißer verdünnter Kalilauge gewaschen. Aus Methylalkohol, dann aus Benzol + Ligroin umkristallisiert: Farblose Krystalle vom Schmp. 119°. 1 g des methylierten Sulfamids wird nun in 15 ccm konz. Schwefelsäure gelöst, die Lösung gelinde auf dem Wasserbad erwärmt und nach dem Erkalten vorsichtig mit dem gleichen Volumen Wasser verdünnt. Beim Neutralisieren mit wäßrigem Ammoniak fällt das bisher noch unbekannte 4-Monomethylaminobenzophenon aus. Gelbe Nadeln vom Schmp. 111°; gut löslich in Alkohol und Benzol, schwer löslich in Ligroin.

5,059 mg Subst.: 14,725 mg CO<sub>2</sub>, 2,840 mg H<sub>2</sub>O. — 0,033 g Subst.: 1,92 ccm N (22°, 744 mm).

C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> ON	Ber. C 79,62	H 6,21	N 6,63
	Gef. „, 79,37	„, 6,28	„, 6,60

Entmethylierungsversuch: Eine Lösung von 0,89 g Keton und 3,4 g Aluminiumbromid in 70 ccm Benzol wurde 4½ Stunden lang zum Sieden erhitzt, dann wurde mit so viel Natronlauge versetzt, daß das primär ausgeschiedene Aluminiumhydroxyd wieder in Lösung ging. Die benzolische Schicht wurde abgehoben und die alkalische Schicht ausgeäthert. Die vereinigten Auszüge wurden weitgehend eingedampft, mit Ligroin versetzt und zur Krystallisation stehen gelassen. Es schieden sich so 0,88 g an unverändertem Methylaminoketon vom Schmp. 111° aus. Eine Mischprobe gab keine Depression. Es hatte also keine Entmethylierung stattgefunden.

### 8. Versuch zur Entmethylierung des p-Dimethylamino-benzophenons

Darstellung des Ketons aus Benzanilid und Dimethyl-anilin<sup>1)</sup>. Aus Methylalkohol umkristallisiert: Farblose Kry-stalle vom Schmp. 91°.

Eine Lösung von 0,77 g Keton und 2,8 g Aluminiumbromid in 45 ccm Benzol wurde 4 Stunden lang am Rückfluß erhitzt. Es entstand zunächst ein roter Niederschlag, der sich zu einem tief-rotbraunen Öl zusammenballte, wobei die anfangs rote Lö-sung immer hellfarbiger wurde. Nach dem Abkühlen wurde mit Wasser versetzt, stark alkalisch gemacht, die benzolische Schicht abgehoben und das Benzol abgedampft. Es hinter-blieben 0,6 g an reinem Ausgangsprodukt vom Schmp. 91°.

### 9. Entmethylierung des p-Methoxy-p-dimethylaminobenzophenons

Darstellung des Ketons aus Anisanilid und Dimethyl-anilin<sup>2)</sup>. Schmelzpunkt des Ketons 133°.

Entmethylierung: Man gibt zur Lösung von 1 g Keton in 20 ccm Benzol eine Lösung von 3,1 g Aluminiumbromid in 25 ccm Benzol und kocht 4 Stunden lang am Rückfluß. Aus der zunächst roten Lösung scheidet sich bald ein rotes Öl ab, welches allmählich in eine zähe Masse übergeht, während die Lösung hellgelb wird. Die benzolische Schicht wird abgegossen und der zähe Rückstand mit 2 n-Natronlauge versetzt. Dann wird filtriert und das braune Filtrat ganz schwach mit Salzsäure angesäuert. Es scheidet sich so das rohe p-Oxy-p'-dimethylaminobenzophenon in einer Ausbeute von 0,9 g = 96% d. Th. aus. Schmp. 198°. Aus verdünntem Alkohol umkristallisiert: Hellbräunliche Blättchen vom Schmp. 200°. In der Literatur ist als Schmelzpunkt 199—200° angegeben.

## III. Methoxyierte Säuren und Säureamide

### 1. Entmethylierung der p-Methoxy-benzoësäure (Anissäure)

Man löst 0,79 g über Phosphorpentoxid getrocknete Anis-säure in der Wärme in 35 ccm Benzol, gibt eine Lösung von

<sup>1)</sup> D.R.P. 41751.

<sup>2)</sup> D.R.P. 295495.

4,9 g Aluminiumbromid in 30 ccm Benzol hinzufügt und erhitzt 4½ Stunden am Rückfluß zum Sieden. Dann zersetzt man mit starker Salzsäure, schüttelt die ätherische Lösung mit 2 n-Natronlauge aus, säuert den alkalischen Auszug wieder an und äthert nochmals aus. Nach dem Verdunsten des Äthers hinterbleiben farblose Krystalle vom Schmp. 205—207° (Ausbeute 0,73 g). Schmelzpunkt der farblosen Krystalle, die aus roher p-Oxybenzoësäure bestehen, 205—207°. Beim Umkristallisieren steigt der Schmelzpunkt auf 210°. Ein Gemisch des Entmethylierungsprodukts mit reiner p-Oxybenzoësäure vom Schmp. 212° zeigte keine Depression.

### 2. Entmethylierung der p-Methoxyphenylessigsäure

Darstellung der Säure über Nitro-, Amino- und Oxyphenylessigsäure<sup>1)</sup>. Farblose Krystalle vom Schmp. 85°.

Entmethylierung: Eine Lösung von 0,58 g Säure in 10 ccm Benzol wird mit einer Lösung von 3,75 g Aluminiumbromid in 30 ccm Benzol versetzt und das Gemisch 4 Stunden am Rückfluß erhitzt. Aufarbeitung wie bei der Anissäure. Ergebnis: 0,54 g rohe p-Oxyphenylessigsäure, die nach dem Umkristallisieren ans Benzol den Schmp. 145—148° zeigte. Schmelzpunktsangabe in der Literatur 148°; Mischschmelzpunkt: keine Depression.

### 3. Entmethylierung der p-Methoxyhydrozimtsäure

Darstellung der p-Methoxyhydrozimtsäure durch Reduktion der p-Methoxyzimtsäure mit Natriumamalgam<sup>2)</sup>, Schmp. 103°. Als eine Lösung von 3,84 g Aluminiumbromid in 30 ccm Benzol mit einer Lösung von 0,65 g der Methoxysäure in 40 ccm Benzol versetzt und das Gemisch 4 Stunden zum Sieden erhitzt wurde, trat keine Reaktion ein. Es wurde beim Aufarbeiten das Ausgangsmaterial zurückerhalten.

Zur Entmethylierung wird eine Lösung von 4,0 g Aluminiumbromid in 45 ccm Toluol mit einer Lösung von 0,67 g Säure in 60 ccm Toluol versetzt und das Reaktionsgemisch 4 Stunden am Rückfluß zum Sieden erhitzt; hierbei entsteht

<sup>1)</sup> W. Borsche, Ber. 42, 3596 (1909); Organic. Syntheses, Coll. Vol. I (New York 1932) 44.

<sup>2)</sup> G. Barger u. G. St. Walpole, Journ. chem. Soc., London 95, 1723 (1909).

eine klare, bräunlich-grün gefärbte Lösung. Nach dem Erkalten wird wie üblich aufgearbeitet. 0,48 g Rohprodukt (72 % d. Th.) vom Schmp. 111—121°. Zweimal aus Toluol umkristallisiert: Farblose, federartige Krystalle vom Schmp. 127 bis 129°. In der Literatur ist als Schmelzpunkt der p-Hydrocumarsäure 128—130° angegeben.

#### 4. Entmethylenierung der 3,4-Methylendioxybenzoësäure (Piperonylsäure)

Darstellung der Piperonylsäure siehe beim Piperidid der Säure.

Man läßt zu einer Lösung von 0,4 g Piperonylsäure in 90 ccm siedendem Benzol eine Lösung von 2,9 g Aluminiumbromid in 23 ccm Benzol fließen und erhitzt das Gemisch, in welchem sich ein farbloser Niederschlag bildet, 4½ Stunden lang zum Sieden; dann arbeitet man wie üblich auf. Ausbeute an roher Protocatechusäure vom Schmp. 188—190° 0,35 g = 94 % d. Th. Aus Wasser unter Zusatz von etwas Tierkohle umkristallisiert: Farblose Krystalle vom Schmp. 195—196°, die mit Protocatechusäure vom Schmp. 196° keine Depression geben.

#### 5. Entmethylenierung der 3,4-Methylendioxyphenyl-essigsäure

Zur Darstellung der Säure wird Piperonal mit Hippursäure in das entsprechende Azlacton übergeführt (Schmp. 195 bis 196°), das Azlacton in die Piperonylbrenztraubensäure verwandelt und die Brenztraubensäure mit Wasserstoffsuperoxyd zur gewünschten Säure oxydiert<sup>1)</sup>. Schmelzpunkt der in langen, farblosen Nadeln krystallisierenden Methylendioxyphenylessigsäure 127—128°.

Zur Entmethylenierung versetzt man eine Lösung von 0,55 g Säure in 30 ccm Benzol mit einer Lösung von 2,3 g Aluminiumbromid in 20 ccm Benzol. Es fällt sofort ein gelber Niederschlag aus, von dem die Lösung abgesaugt wird. Der Kolbenrückstand wird mit 20 ccm Benzol gewaschen und 5 Min. lang benzolfeucht auf dem Wasserbad erhitzt. Nach dem Er-

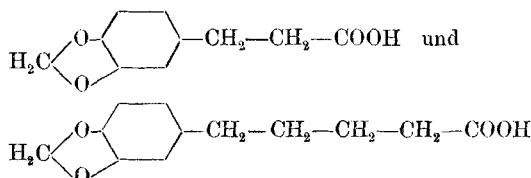
<sup>1)</sup> W. Kropp u. H. Decker, Ber. 42, 1184 (1909); B. G. Buck u. W. H. Perkin, Journ. chem. Soc., London 125, 1680 (1924); F. Mauthner, Ann. Chem. 370, 375 (1909).

kalten wird mit nicht zu viel starker Salzsäure zersetzt und das Ganze ausgeäthert. Der ätherische Auszug hinterläßt beim Verdunsten in einer Ausbeute von 0,32 g (62,5 % d. Th.) ein grau-braunes, zu Krystallen erstarrendes Öl. Umkristallisieren des Rohproduktes aus Eisessig + Benzol. Farblose Blättchen vom Schmp. 128°. In der Literatur ist als Schmelzpunkt der Dioxypyhenylessigsäure 127° angegeben. Die wäßrige Lösung des Reaktionsproduktes gibt mit Eisenchlorid eine intensiv grüne Färbung.

4,599 mg Subst.: 9,575 mg CO<sub>2</sub>, 2,000 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>O<sub>4</sub>      Ber. C 57,12    H 4,80      Gef. C 56,78    H 4,86

#### 6. Versuch zur Spaltung der Methylendihydrokaffeesäure und der Piperhydronsäure



a) Darstellung der Methylendihydrokaffeesäure aus der Methylenkaffeesäure durch Reduktion des Kaliumsalzes in wäßriger Lösung mit Wasserstoff bei Gegenwart von Palladium und Bariumsulfat. Schmelzpunkt der reinen Dihydrosäure 84,5—85° (Angabe in der Literatur 84—85°). Konz. Schwefelsäure gibt zunächst nur eine schwache Halochromie; die Lösung färbt sich aber schnell kirschrot. — Beim Behandeln der Methylendihydrokaffeesäure mit Aluminiumbromid findet keine glatte Entmethylenierung statt. Die gesuchte Säure entsteht nur in minimaler Menge; es tritt weitgehende Zersetzung ein.

b) Darstellung der Piperhydronsäure siehe beim zugehörigen Piperidid. Die Einwirkung von Aluminiumbromid auf diese Säure führt zu weitgehender Zersetzung.

#### 7. Entmethylenierung des Piperidids der 3,4-Methylen-dioxybenzoësäure (Piperonylsäure)

Darstellung der Piperonylsäure in Analogie zu dem Verfahren von Kostanecki und Tambor<sup>1)</sup> zur Gewinnung der

<sup>1)</sup> Ber. 39, 4022 (1906).

**Veratrumsäure.** Man gibt zu einer Lösung von Kaliumhypobromit, bereitet durch Eintragen von 20 g Brom in gekühlte Kalilauge (28 g KOH in 200 ccm Wasser), 20 g Piperonal und erhitzt unter kräftigem Umrühren 1 Stunde zum Sieden. Nach dem Erkalten wird der unveränderte Aldehyd abfiltriert, etwas Bisulfit zugefügt und mit Salzsäure die Piperonylsäure ausgefällt. Umkristallisieren aus Alkohol. Farblose Krystalle vom Schmp. 227°. — Darstellung des Piperidids aus dem Chlorid der Piperonylsäure (erhalten mit reinstem Thionylchlorid) mit Piperidin. Zweimaliges Destillieren des rohen Piperidids im Vakuum; Siedepunkt = 227—229° bei 14 mm; Schmelzpunkt der farblosen Krystalle 50° (Literaturangabe 45°).

**Entmethyleneierung:** Die Lösung von 0,82 g Piperidid in 20 ccm Benzol wird mit 3 g Aluminiumbromid in 35 ccm Benzol versetzt. Es bildet sich zunächst ein gelblicher Niederschlag, dann setzt sich an der Wandung des Kolbens ein orangeroter Schleim ab. Nach einer Viertelstunde wird die Lösung abgesaugt, der Rückstand mit 20 ccm Benzol gewaschen und dann mit 40 ccm Benzol 4 Stunden lang am Rückfluß erhitzt. Die Benzolschicht wird abgesaugt, der Rückstand mit Salzsäure versetzt und das Ganze ausgeäthert. Aus der salzsäuren Schicht kristallisieren 0,25 g einer farblosen Verbindung aus, die bei 186—186,5° schmilzt, alkali- und carbonatlöslich ist und mit Eisenchlorid eine grüne Färbung gibt. Nach Eigenschaften und Analyse liegt hier das gesuchte Piperidid der Protocatechusäure vor, die in einer Ausbeute von 32,5% entstanden ist. Synthetisch hergestelltes Protocatechusäurepiperidid<sup>1)</sup> schmolz bei 187,5°; eine Mischprobe mit dem Abbauprodukt gab keine Depression.

6,624 mg Subst.: 0,348 ccm N (22,5°, 748,5 mm).

$C_{12}H_{15}O_3N$       Ber. N 6,04      Gef. N 5,98

### 8. Spaltungsversuche mit Methylenkaffeesäure-piperidid, Tetrahydropiperin und Piperin

a) Zur Darstellung des Methylenkaffeesäure-piperidids setzt man das mit reinstem Thionylchlorid erhaltene

<sup>1)</sup> E. Fischer, Ber. 41, 2881 (1908); F. Francis u. M. Nierenstein, Ann. Chem. 382, 202 (1911).

Chlorid der Säure mit einer ätherischen Lösung von Piperidin um. Farblose Krystalle vom Schmp. 80°. Es gelang nicht, eine Entmethylenierung des Piperidids mit Aluminiumbromid zu erreichen. Es finden Umsetzungen und Kondensationen komplizierter Art statt.

b) Darstellung des rohen Tetrahydropiperins durch Reduktion des Piperins in alkoholischer salzsaurer Lösung mit Platin als Katalysator. Zur Reinigung wird das rohe Hydroprodukt in alkoholischer Lösung mit Alkali verseift und die entstandene Tetrahydropiperinsäure (Piperhydronsäure) aus verdünntem Alkohol umkristallisiert. Farblose Blättchen, die nach mehrmaligem Umkristallisieren bei 96° schmelzen. Dann wird die reine Piperhydronsäure mit Thionylchlorid in ihr Chlorid und dieses mit Piperidin in das Piperidid der Reihe übergeführt. Das so gereinigte Tetrahydropiperin bildet strahlige, schwach gelb gefärbte Krystalle vom Schmp. 44—46°; in der Literatur wird die Verbindung als Öl von unangenehm basischem Geruch beschrieben. Die Halochromie des Tetrahydropiperins ist sehr gering; sie konnte durch eine nochmälige katalytische Reduktion nicht ganz zum Verschwinden gebracht werden.

Die Einwirkung von Aluminiumbromid auf die Benzolösung des Tetrahydropiperins verlief sehr kompliziert; ein normales Entmethylenierungsprodukt konnte nicht gefaßt werden.

c) Das angewandte Piperin, dargestellt aus Pfeffer, bildete schwach gelbliche Krystalle vom Schmp. 128°. Die Entmethylenierung mit Aluminiumbromid gelang nicht.

#### **IV. Verbindungen verschiedener Art**

##### **1. Versuch zur Entmethylierung von Kaffein**

Zu einer Lösung von 4 g Aluminiumbromid in 25 ccm Benzol wurde eine Lösung von 0,57 g Kaffein in 50 ccm Benzol gegeben; es trat sofort eine milchig weiße Trübung auf. Dann wurde 4 Stunden am Rückfluß gekocht, nach dem Erkalten mit verdünnter Salzsäure angesäuert, die benzolische Schicht abgehoben, getrocknet und eingedampft. Die saure wäßrige Schicht wurde sodaalkalisch gemacht, zur Trockne verdampft und der Rückstand fein pulverisiert und im Soxhlet

mit Benzol ausgezogen. Nach dem Abdampfen der vereinigten benzolischen Lösungen hinterließ unverändertes Kaffein vom Schmp. 232,5°; Ausbeute 0,52 g (Schmelzpunkt des angewandten Kaffins 233°).

## 2. Versuch zur Spaltung des Hydrohydrastinins

Das durch Reduktion des salzauren Hydrastinins erhaltenen salzaure Hydrohydrastinin bildete farblose, strahlige Kry-  
stalle vom Schmp. 62°. — Trotz wiederholter Versuche gelang es nicht, das Hydrohydrastinin mit Aluminiumbromid zu ent-  
methylenieren.

## 3. Entmethylierung des Papaverins

Man gibt zu einer Lösung von 2,5 g Aluminiumbromid in 20 ccm Benzol 0,81 g Papaverin in 40 ccm Benzol. Es entsteht sofort ein farbloser Niederschlag. Die benzolische Schicht wird abgesaugt, der Rückstand mit 10 ccm Benzol gewaschen und mit 25 ccm Benzol 4 Stunden in einer Stickstoffatmosphäre auf dem Wasserbad zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wird Eis und verdünnte Schwefelsäure zugegeben und das Ganze 10 Stunden lang bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Dann wird der Niederschlag abgesaugt, mit Methylalkohol auf dem Wasserbad erwärmt und der Rückstand abfiltriert. Aus dem Filtrat scheidet sich beim Eindampfen im Vakuum bei Zimmertemperatur ein krystallinisches Sulfat aus, dessen alkoholische Lösung mit Eisenchlorid eine violettrote Färbung gibt. Ausbeute 0,86 g. Das Sulfat ist in Wasser schwer löslich, in heißem Methylalkohol gut löslich. Die Analysen beziehen sich auf Umsatzprodukte zweier verschiedener Versuche.

3,070, 3,328 mg Subst.: 1,550, 1,780 mg AgJ (Zeiselbest.).

C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>O<sub>4</sub>N, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>      Ber. für 1 CH<sub>3</sub> 3,79      Gef. 3,22, 3,42

## 4. Entmethylenierung von Piperonal

Eine Lösung von 3,5 g Aluminiumbromid in Benzol wird mit einer Benzollösung von 0,65 g Piperonal versetzt, worauf sich in kurzer Zeit ein reichlicher Niederschlag bildet. Die benzolische Schicht wird vom Niederschlag abgesaugt, der Rückstand mit Benzol gewaschen und dann mit Benzol am Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach der üblichen Aufarbeitung

erhält man  $0,92\text{ g} = 48,5\%$  Protocatechualdehyd, der nach dem Umkristallisieren aus Wasser bei  $148-149^\circ$  schmilzt. In der Literatur ist als Schmp.  $153^\circ$  angegeben. Eine Mischprobe ergab keine Depression.

### 5. Entmethylierung von 2,4-Dinitro- $\alpha$ -naphthol-methyläther

Der Dinitronaphtholmethyläther wird zweckmäßig aus 2,4-Dinitro- $\alpha$ -naphthol über die entsprechende Chlorverbindung dargestellt. Grün-gelbe Nadeln vom Schmp.  $97^\circ$ . — Zur Entmethylierung versetzt man  $0,76\text{ g}$  des Methyläthers in  $32\text{ ccm}$  Benzol mit  $2,1\text{ g}$  Aluminiumbromid. Es bildet sich ein tiefroter Niederschlag. Nachdem das Reaktionsgemisch 4 Stunden lang am Rückfluß gekocht worden ist, wird mit Salzsäure angesäuert und ausgeäthert. Beim Abdunsten der benzol-ätherischen Lösung hinterbleibt ein fester Rückstand, der mehrfach mit siedendem Wasser ausgezogen wird. Aus der wäßrigen Lösung scheiden sich allmählich Krystalle vom Schmp.  $138^\circ$  ab, die aus 2,4-Dinitro- $\alpha$ -naphthol bestehen. Die Ausbeute ist sehr gering, da starke Verharzung eintritt.

### 6. Versuch zur Aufspaltung des $\beta$ -Naphthyl-phenyläthers

Der angewandte Äther bildete farblose Nadeln vom Schmelzpunkt  $45^\circ$ . Als  $0,8\text{ g}$  des Äthers in Benzollösung mit  $1,4\text{ g}$  Aluminiumbromid zum Sieden erhitzt wurden ( $4\frac{1}{2}$  Stunden lang), trat keine Aufspaltung ein. Es konnte kein alkalilösliches Produkt isoliert werden. An unverändertem Äther wurden  $0,6\text{ g}$  zurückerhalten.

Bonn, Chemisches Institut, im November 1936.