

Mitteilung aus dem II. Chemischen Institut der Universität Budapest

Die Synthese des Homo-o-veratrumaldehyds und eine neue Darstellungsweise des o-Veratrumaldehyds

Von F. Mauthner

(Eingegangen am 20. Januar 1937)

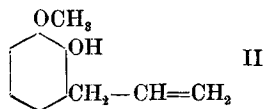
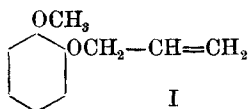
Die Phenollallyläther lagern sich nach Claisen¹⁾ beim Erhitzen in Oxyallylbenzole um, wobei die Allylgruppe von der Seitenkette in den Benzolkern wandert. Ich benutzte diese Reaktion schon vor längerer Zeit²⁾ zur Synthese der zur Anetholgruppe gehörenden Verbindungen wie des Elemicins und Isoelemicins. Auch habe ich durch diese Reaktion gewonnene Allyl- und Propenylverbindungen durch Ozonisierung in der Seitenkette oder im Kern substituierten Aldehyden übergeführt. Die Ausbeuten waren jedoch damals sehr schlecht, so daß eine präparative Darstellung der Aldehyde auf diesem Wege nicht möglich war. Durch die Untersuchungen von Hahn und Wassmuth³⁾ sind nun die experimentellen Bedingungen festgestellt worden, unter denen man in den meisten Fällen die Ozonisationen zu den entsprechenden Aldehyden mit guten Ausbeuten durchführen kann. Dies veranlaßte mich, auf diesem Wege den noch unbekanntenen Homo-o-veratrumaldehyd zu synthetisieren und eine bequeme Darstellungsweise des o-Veratrumaldehyds auszuarbeiten.

Der durch Erhitzen von Guajacol mit Allylbromid entstehende Allylguajacoläther (I) lagert sich beim Erhitzen in o-Allylguajacol (II) um, woraus man mittels Dimethylsulfat das

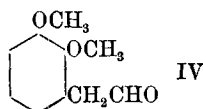
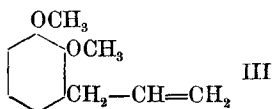
¹⁾ Ann. Chem. **401**, 21 (1913).

²⁾ Ann. Chem. **414**, 250 (1919).

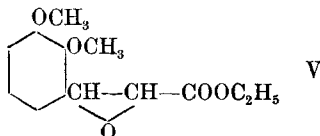
³⁾ Ber. **67**, 696 (1934).



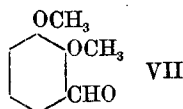
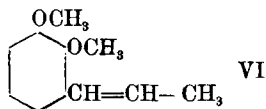
o-Allylveratrol (III) erhält. Bei der Ozonisierung dieser Verbindung entsteht der Homo-o-veratrumaldehyd (IV). Es gelang, diesen Aldehyd auch nach einer anderen Methode zu gewinnen,



indem der o-Veratrumaldehyd nach Claisen¹⁾ mit Chloressigsäureäthylester bei Gegenwart von metallischem Natrium zum 2,3-Dimethoxyphenylglycidsäureäthylester (V) kondensiert wurde.



Die Verbindung geht durch Verseifen und Erhitzen infolge intramolekularer Umlagerung in Homo-o-veratrumaldehyd (IV) über. o-Allylveratrol (III) liefert beim Erhitzen mit alkoholischem Natriumhydroxyd o-Isoeugenol (VI), dessen Ozonisierung in guter Ausbeute den o-Veratrumaldehyd (VII) liefert. Es



ist dies die bequemste Darstellungsweise des o-Veratrumaldehyds. Aus dem Aldehyd gewann ich durch Kondensation mit Hippursäure, darauffolgende Spaltung und Oxydation nach meiner Methode²⁾ die 2,3-Dimethoxyphenyllessigsäure.

Experimenteller Teil

Zur Darstellung des Allylguajacoläthers wurden 60 g Guajacol in 200 ccm getrocknetem Aceton gelöst, 50 g Allylbromid und 55 g gepulvertes Kaliumcarbonat hinzugefügt und 8 Stunden

¹⁾ Ber. 38, 699 (1906).

²⁾ Ann. Chem. 370, 368 (1910).

lang unter Rückfluß auf dem Wasserbade erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde mit viel Wasser versetzt und öfters ausgeäthert. Die ätherischen Lösungen wurden zweimal mit 10%iger Natronlauge gewaschen. Nach dem Trocknen mit Chlorcalcium wurde das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand im Vakuum destilliert, wobei der Äther unter 10 mm Druck bei 119—120° überging. Ausbeute 51 g.

Mir standen größere Mengen von Allylchlorid zur Verfügung; bei der Durchführung der Reaktion mit Allylchlorid sank jedoch die Ausbeute auf 30 g. Durch den Kunstgriff, daß man dem Reaktionsgemisch Jodnatrium zufügte, konnte aber eine noch größere Ausbeute als mit Allylbromid erhalten werden. Dieses Verfahren wird wahrscheinlich auch mit Erfolg in anderen Fällen bei Reaktionen mit Alkylchloriden verwendet werden können.

60 g Guajacol, 50 g Allylchlorid, 50 g Jodnatrium in 200 ccm Aceton gelöst mit 55 g Kaliumcarbonat 8 Stunden lang erhitzt und wie oben aufgearbeitet, gaben 54,5 g Allylguajacol.

100 g Allylguajacoläther wurden mit 66 g Dimethylanilin langsam erwärmt und dann mit einem Steigrohr $\frac{3}{4}$ Stunden im Sieden gehalten. Das Reaktionsgemisch wurde mit Äther verdünnt und viermal mit 10%iger Schwefelsäure durchgeschüttelt zur Entfernung des Dimethylanilins. Von der mittels Calciumchlorid getrockneten Lösung wurde der Äther abdestilliert und der Rückstand, im Vakuum fraktioniert, lieferte 88 g bei 130° unter 10 mm übergehendes o-Allyl-guajacol.

50 g o-Allyl-guajacol wurden in 80 g Natriumhydroxyd und 450 ccm Wasser gelöst und mit 67 ccm Dimethylsulfat unter äußerer Kühlung mit Wasser 15 Minuten lang gut durchgeschüttelt. Nach Zugabe von weiteren 67 ccm Dimethylsulfat wurde 10 Minuten geschüttelt. Darauf wurde zweimal je 2 Stunden gekocht, das zweite Mal nach Zusatz von 20 g NaOH gelöst in 30 g Wasser. Der ätherische Auszug wurde mit Chlorcalcium getrocknet, das Lösungsmittel abgetrieben und der Rückstand im Vakuum destilliert. Ausbeute 47 g. Sdp.₁₄ 122—123°.

Ozonisierung: 5 g Methyl-o-allylguajacol wurden in 30 ccm wasserfreiem Essigester gelöst und 4 Stunden lang ein 2%iger

Ozonstrom (0,116 Liter in der Minute) durchgeführt. Das Reaktionsgefäß wurde während des ganzen Versuches durch eine Kältemischung auf -20° gehalten. Sodann wurde mit Wasserdampf destilliert und das Destillat 3-mal mit Äther ausgezogen. Von der mittels Natriumsulfat getrockneten Lösung wurde der Äther abdestilliert, der Rückstand in 50%iger Essigsäure gelöst und heiß mit einer Lösung von p-Nitrophenylhydrazin in 50%iger Essigsäure versetzt. Bald schied sich das braunrote Hydrazon aus, das aus 50%iger Essigsäure umkrystallisiert wurde. Schmp. 157—158°.

5,270 mg Subst.: 0,661 ccm N (24° , 719 mm).

$C_{16}H_{17}O_4N_3$ Ber. N 13,33 Gef. N 13,22

Die bei der Dampfdestillation zurückbleibende Lösung wurde ausgeäthert, die Lösung mit Sodalösung ausgeschüttelt, diese angesäuert und mit Äther extrahiert. Die mit Natriumsulfat getrocknete Lösung hinterläßt eine nach einigem Stehen erstarrende Substanz. Krystalle aus Ligroin; Schmp. 82—83°, wie von Krännichfeldt¹⁾ für die auf anderem Wege dargestellte 2,3-Dimethoxyphenylessigsäure angegeben.

4,098 mg Subst.: 9,172 mg CO_2 , 2,296 mg H_2O .

$C_{10}H_{12}O_4$ Ber. C 61,22 H 6,13 Gef. C 61,04 H 6,22

20,5 g o-Veratrumaldehyd, 18,2 g Chloressigsäureäthylester wurden in 25 ccm absolutem Äther gelöst, 5 g Natriumdraht hinzugefügt und mit einem Rückflußkühler verbunden. Die Reaktion leitet man durch Hinzufügung einiger Tropfen absoluten Alkohols ein und kühlt durch eine Kältemischung von -20° ab. Nach etwa 1 Stunde ist die Reaktion beendet; die ausgeschiedenen Salze werden abfiltriert und mehrfach mit absolutem Äther ausgewaschen. Der Äther wird verjagt und der Rückstand im Vakuum destilliert, wobei der 2,3-Dimethoxyphenylglycidsäureäthylester als farbloses Öl vom Sdp.₁₄ 195° überging.

3,088 mg Subst.: 6,980 mg CO_2 , 1,802 mg H_2O .

$C_{13}H_{18}O_5$ Ber. C 61,90 H 6,35 Gef. C 61,64 H 6,54

3 g des oben gewonnenen Gemisches aus 2,3-dimethoxyphenylglycidsäurem Natrium und Kochsalz wurden in 30 ccm

¹⁾ Ber. 46, 4017 (1913).

Wasser gelöst, die Lösung filtriert, mit einer Lösung von 2 g Hydroxylaminchlorhydrat in wenig Wasser versetzt und eine halbe Stunde lang im Sieden erhalten. Unter Kohlensäureentwicklung geht die Dimethoxyphenylglycidsäure in Dimethoxy-homo-o-veratrumaldehyd über und wird oximiert. Nachher fügt man hinreichend Wasser hinzu und kocht, bis sich das Oxim vollständig löst, filtriert dann siedend heiß. Beim Erkalten scheidet sich das Oxim ab, welches man filtriert und auf Tonteller trocknet. Farblose Nadeln aus Ligroin; Schmelzpunkt 92—93°.

4,995 mg Subst.: 0,3360 ccm N (24°, 722 mm).

$C_{10}H_{13}O_3N$ Ber. N 7,17 Gef. N 7,12

Zur Gewinnung des o-Veratrumaldehyds wurde das o-Allyl-guajacol wie folgt umgelagert: in eine Lösung von 128 g Kaliumhydroxyd in 64 ccm Wasser wurden unter Umrühren 64 g o-Eugenol eingetragen und 3 Stunden lang im Ölbad auf 170° erhitzt. Die Reaktionsmasse wurde abgekühlt, in Wasser gelöst und vorsichtig mit Salzsäure angesäuert. Der ätherische Auszug wurde mit Chlorcalcium getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand siedete unter 12 mm bei 133—138°. Die Substanz erstarrt bald teilweise und wird filtriert. Der feste Anteil wird auf Ton getrocknet und liefert 20 g o-Isoeugenol. Das Filtrat (20 g) scheidet von neuem o-Isoeugenol ab, das abfiltriert wird, während der Rückstand von neuem zur Umlagerung verwendet wird. 33 g krystallisiertes o-Isoeugenol wurden in einem Gemisch von 52 g Natriumhydroxyd und 350 ccm Wasser gelöst und mit 45 ccm Dimethylsulfat unter äußerer Kühlung 15 Minuten lang geschüttelt. Dann wurde nochmals 10 Minuten lang geschüttelt. Das Reaktionsgemisch wurde 2 Stunden lang am Rückfußkühler gekocht, dann eine Lösung von 15 g Natriumhydroxyd in 30 ccm Wasser hinzugefügt und nochmals 2 Stunden lang gekocht. Die Reaktionsmasse wurde mit Äther ausgezogen, die Lösung mit Calciumchlorid getrocknet, das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand fraktioniert destilliert, wobei die Substanz unter 12 mm bei 128—129° übergang. Ausbeute 29,5 g.

Zur Ozonisation wurden 5 g der Substanz in 30 ccm wasserfreiem Essigester gelöst und 4 Stunden lang ein 2% iger Ozon

strom (0,116 Liter in der Minute) eingeleitet. Das Reaktionsgefäß wurde während der ganzen Zeit durch eine Kältemischung auf -20° abgekühlt. Dann wurde das Reaktionsgemisch mit Wasserdampf destilliert, wobei in etwa 1 Stunde der o-Veratrumaldehyd überging. Die Destillate schieden durch Abkühlung den größten Teil des Aldehyds krystallinisch ab; der Rest der Substanz wurde durch Ausäthern gewonnen. Ausbeute 2,2—2,4 g. Zur Identifizierung wurde mit p-Nitrophenylhydrazin in 50%iger essigsaurer Lösung das p-Nitrophenylhydrazon dargestellt; es schmolz meinen früheren Angaben¹⁾ entsprechend bei $205-206^{\circ}$.

5,482 mg Subst.: 0,697 ccm N (19° , 727 mm).

$C_{15}H_{15}O_4N_3$ Ber. N 13,95 Gef. N 13,90

5 g o-Veratrumaldehyd, 7 g Hippursäure, 2,5 g geschmolzenes Natriumacetat und 13 ccm Essigsäureanhydrid wurden 2 Stunden lang am Wasserbade erwärmt. Das entstandene Azlacton wurde zuerst mit Alkohol versetzt und filtriert, dann mit Wasser gut ausgewaschen und aus etwa 1 Liter heißem Alkohol umkrystallisiert. Ausbeute 6,9 g. Gelbe Nadeln, Schmp. $169-170^{\circ}$.

9,850 mg Subst.: 0,398 ccm N (15° , 750 mm).

$C_{18}H_{15}O_4N$ Ber. N 4,53 Gef. N 4,64

5 g Azlacton wurden mit 50 ccm 10%iger Natronlauge 5 Stunden lang am Rückflußkühler erwärmt, die Lösung durch Eiswasser abgekühlt, mit 25 ccm 3%iger Wasserstoffsuperoxydlösung unter Kühlung versetzt und über Nacht stehen gelassen. Die mit verdünnter Schwefelsäure angesäuerte Lösung wurde 5 Stunden lang mit Wasserdampf destilliert zur Entfernung der Benzoesäure. Der Kolbeninhalt wurde mit Äther öfter ausgezogen, mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Die zurückbleibende Substanz erstarrt bald und wurde aus Ligroin umkrystallisiert. Die Substanz schmolz bei $82-83^{\circ}$, wie von Krannichfeldt²⁾ angegeben.

4,686 mg Subst.: 10,540 mg CO_2 , 2,646 mg H_2O .

$C_{10}H_{12}O_4$ Ber. C 61,22 H 6,12 Gef. C 61,28 H 6,37

¹⁾ Dies. Journ. [2] 112, 64 (1926).

²⁾ a. a. O.