

Zur Kenntnis der Cannizzaroschen Reaktion

(III. Mitteilung)

Von

GUNTHER LOCK

Aus dem Institut für organische Chemie der Technischen Hochschule
in Wien

(Vorgelegt in der Sitzung am 17. Mai 1934)

In früheren Mitteilungen wurden Halogenderivate des *m*-Oxy- bzw. *m*-Methoxybenzaldehydes in ihrem Verhalten gegenüber Alkalien studiert¹. Im folgenden wurden die Versuche auf Halogenderivate von Dioxybenzaldehyden bzw. deren Methyläther ausgedehnt, u. zw. auf 2-Bromisovanillin, 2-Bromveratrumaldehyd und 2, 6-Dibromveratrumaldehyd. Das als Ausgangsprodukt für den erstgenannten Aldehyd dienende Isovanillin wurde durch Methylieren von Protokatechualdehyd mit Jodmethyl nach einer Angabe von MAUTHNER² hergestellt und enthält „geringe Mengen Vanillin“. Eine nähere Untersuchung dieses Produktes ergab aber, daß es nur zirka zu zwei Dritteln aus Isovanillin bestand, der Rest war Veratrumaldehyd und Vanillin. Die Trennung des Vanillin vom Isovanillin erfolgte der Hauptmenge nach durch Kristallisation aus Benzol und durch Ausäthern in bikarbonat-alkalischer Lösung, wobei Vanillin infolge seines stärker sauren Charakters als Natriumsalz zurückbleibt.

Die Geschwindigkeit der Disproportionierung von Aldehyden scheint von der Anwesenheit von Substituenten sehr abhängig zu sein, denn bei 6-Brom-3-oxybenzaldehyd³ ist sie schon deutlich geringer im Vergleich zum unsubstituierten *m*-Oxybenzaldehyd. Eine ganz besondere Verlangsamung wurde aber bei 2-Bromisovanillin beobachtet, welches nur unter ganz bestimmten Reaktionsbedingungen gute Ausbeuten ergab. Ein Versuch

¹ Monatsh. Chem. 55, 1930, S. 307, bzw. Sitzb. Ak. Wiss. Wien (II b) 139, 1930, S. 199; Monatsh. Chem. 62, 1933, S. 178, bzw. Sitzb. Ak. Wiss. Wien (II b) 141, 1933, S. 940.

² J. prakt. Chem. (2) 104, 1922, S. 132.

³ Lock, Ber. D. ch. G. 62, 1929, S. 1177.

mit 50%iger Kalilauge, der analog der Disproportionierung von unsubstituiertem Iovanillin³ ausgeführt wurde und bei diesem vollständigen Umsatz ergab, erzielte bei dem 2-Bromderivat nur einen zirka 6%igen Umsatz. Die wesentliche Ursache konnte nicht in der Schwerlöslichkeit des Aldehydes liegen, denn auch bei Anwendung von 20%iger Kalilauge, mit der bei 90—110° in homogener Lösung gearbeitet werden konnte, wurden nach achtstündiger Reaktionsdauer nur zirka 30—50%iger Umsatz erhalten. Erst bei verlängerter Versuchsdauer (30 Stunden), wobei zur Verhütung von Oxydation im Stickstoffstrom gearbeitet wurde, konnten gute Ausbeuten an 2-Bromisovanillinalkohol und 2-Bromisovanillinsäure erhalten werden. Von den drei möglichen Monobromderivaten der Iovanillinsäure bzw. des Iovanillinalkohols war bisher keines beschrieben worden. Die Konstitution der 2-Bromderivate ergab sich aus der des Aldehydes. Der 2-Bromisovanillinalkohol wurde durch Methylierung in den auch durch Disproportionierung des 2-Bromveratrumaldehydes erhaltenen 2-Bromveratrumalkohol übergeführt.

Bei diesem vollständig methylierten 2-Bromveratrumaldehyd konnte eine derartige Reaktionshemmung nicht mehr beobachtet werden. Bei Anwendung von verdünnterer Kalilauge trat unter den üblichen Reaktionsbedingungen keine Reaktion ein, mit 50%iger Kalilauge bildete sich 2-Bromveratrumalkohol und die bereits beschriebene 2-Bromveratrumsäure⁴. Von den drei möglichen Monobromderivaten des Veratrumalkohols waren durch Disproportionierung der entsprechenden Aldehyde von PSCHORR⁵ das 5-Derivat als nicht erstarrendes, helles Öl vom Sdp. 12 mm: 190° und das 6-Bromderivat vom Schmp. 88—91° erhalten worden. Der 2-Bromveratrumalkohol schmilzt bei 82·5°.

Der nicht beschriebene 2,6-Dibromveratrumaldehyd wurde aus dem entsprechenden Vanillinderivat durch Methylierung erhalten. Auch bei diesem Derivat war die Geschwindigkeit der Disproportionierung deutlich vermindert. Durch Behandlung mit 50%iger Kalilauge spaltete es die Formylgruppe glatt als Ameisensäure ab unter Bildung eines gleichfalls noch nicht bekannten 3,5-Dibromveratrols vom Schmp. 34°.

⁴ ZINCKE und FRANCKE, Liebigs Ann. 293, 1896, S. 187; SIMONSEN und RAU, Journ. Chem. Soc. London, 113, S. 789; HENRY und SHARP, Journ. Chem. Soc. London, 1930, S. 2279.

⁵ Liebigs Ann. 391, 1912, S. 23.

Experimenteller Teil.

2 - B r o m i s o v a n i l l i n .

Zur Herstellung des als Ausgangsprodukt verwendeten *Protokatechualdehyd* eignete sich die von WEGSCHEIDER⁶ angegebene Methode aus Piperonal auch für größere Ansätze.

3 Mole Phosphorpentachlorid (625 g) wurden vorsichtig zu 1 Mol Piperonal (150 g) hinzugefügt und schließlich so lange auf dem kochenden Wasserbade erhitzt, bis eine klare Lösung entstanden war, welche auch beim Erkalten keine Abscheidungen mehr zeigte. Nach anfangs tropfenweisem Versetzen mit Wasser wurde schließlich nach Maßgabe der Heftigkeit der Reaktion mit 1.5 l Wasser versetzt und bis zum Aufhören der Kohlendioxydentwicklung zum Kochen erhitzt. Durch Ausäthern wurden 90% d. Th. an Protokatechualdehyd erhalten. Die empfohlene Kristallisation aus Toluol konnte wegen der geringen Löslichkeit nicht angewendet werden, der verfärbte Ätherrückstand wurde durch Kristallisation aus der gleichen Menge kochenden Wassers, eventuell unter Zusatz von Tierkohle, gereinigt.

Die Herstellung von *Isovanillin*⁷ erfolgte nach den Angaben von MAUTHNER.

Die Dauer der Methylierung von zehn Stunden in Äthanol konnte ohne Verminderung der Ausbeute auf 2—3 Stunden in Methanol als Lösungsmittel herabgesetzt werden. Ebenso genügte bei der Aufarbeitung dreimaliges Ausäthern des vom Methanol befreiten und in Wasser gelösten Reaktionsproduktes.

Aus $\frac{1}{3}$ Mol (46 g) Protokatechualdehyd, 250 cm³ methylalkoholischer Kalilauge (enthaltend $\frac{1}{3}$ Mol Kaliumhydroxyd) und $\frac{1}{3}$ Mol Methyljodid wurden 33.7 g Vakuumdestillat erhalten, d. s. 66% d. Th. (auf reines Isovanillin bezogen). Diese gelbliche Kristallmasse vom unscharfen Schmp. 90—100° wurde durch wiederholte Kristallisation aus der doppelten Menge Benzol gereinigt, wobei schließlich 16.5 g glasharte, farblose Kristalle vom Schmp. 116° (nach vorherigem Erweichen) erhalten wurden, d. s. 32.5% der Theorie.

Bei manchen Versuchen hatte die Reindarstellung des Isovanillins durch Kristallisation aus Benzol nicht den gewünschten Erfolg, es wurden Produkte vom unscharfen Schmp. 105—108° erhalten, bei denen weitere Kristallisationen aus Benzol keine Erhöhung des Schmelzpunktes mehr zur

⁶ Monatsh. Chem. 14, 1893, S. 382, bzw. Sitzb. Ak. Wiss. Wien (II b) 102, 1893, S. 382.

⁷ BERTRAM, Dtsch. Reichs-Pat. 63007; Frdl. Teerfarb.-Fabrikat. 3, 1890, S. 894; PAULY, SCHÜBEL und LOCKEMANN, Liebigs Ann. 383, 1911, S. 326; MAUTHNER, J. prakt. Chem. (2) 104, 1922, S. 132.

Folge hatten. Die Ursache war darin zu suchen, daß Zersetzungsprodukte bei zu hoher Destillationstemperatur in das Destillat gelangten, denn diese mehr oder weniger verfärbten Produkte geben bei vorsichtiger Vakuumdestillation sofort farbloses, schmelzpunktreines Isovanillin.

Die vereinigten Benzolmutterlaugen hinterließen nach Verdampfen des Lösungsmittels 15 g eines hellen Öles, welches ein Gemenge aller drei Methyläther des Protokatechualdehydes war und nur geringe Neigung zur Kristallisation zeigte. Durch Lösen in Äther und mehrmaliges Ausschütteln mit 3%iger Kalilauge, wobei vollständige Entfärbung eintrat, hinterließ die ätherische Lösung einen beim Erkalten erstarrenden Rückstand (5.5 g), der sich als Veratrumaldehyd erwies (Schmp. 42°, Ausbeute 10% der Theorie).

Bei einem Versuche, der nur zur Ermittlung der Ausbeute an Veratrumaldehyd unternommen wurde, wobei das Reaktionsprodukt nicht im Vakuum destilliert wurde, sondern in verdünnter Kalilauge gelöst und ausgeäthert wurde, konnten 15% d. Th. an Veratrumaldehyd isoliert werden, da diese Arbeitsweise für dieses Produkt weniger verlustreich ist als obige.

0.1675 g Substanz gaben 0.4686 g AgJ (ZEISEL).

Ber. für $C_7H_4O(OCH_3)_2$: CH_3O 37.35%.

Gef.: CH_3O 36.96%.

Die alkalischen Waschflüssigkeiten wurden sofort angesäuert und ausgeäthert und ergaben zirka 10 g eines dunkelgefärbten Öles, welches mit 10 g Natriumbikarbonat und 100 g Wasser erwärmt wurde, bis fast völlige Lösung eingetreten war. (Bei Anwendung geringerer Wassermengen fielen beim Erkalten der Lösung Kristalle aus, die abfiltriert, mit verdünnter Schwefelsäure gewaschen und aus Benzol umkristallisiert wurden und direkt reines Isovanillin liefern.) Die alkalische Lösung wurde erschöpfend ausgeäthert und der beim Erkalten erstarrende Ätherrückstand im Vakuum destilliert. Aus dem Destillat (6 g) wurde durch Kristallisation aus Benzol 3 g Isovanillin vom Schmp. 115° erhalten. Die alkalische Lösung wurde angesäuert, ausgeäthert und der Ätherrückstand im Vakuum destilliert, wobei 2 g Vanillin in Form eines rasch erstarrenden Destillates vom Schmp. 80° erhalten wurden.

Die Herstellung des 2-Bromisovanillins erfolgte nach den Angaben von PAULY⁸ und HENRY und SHARP⁹.

⁸ Ber. D. ch. G. 48, 1915, S. 2012.

⁹ Journ. Chem. Soc. London 1930, S. 2279.

Die beim Erkalten des Reaktionsproduktes (aus $\frac{1}{10}$ Mol) ausfallende Kristallmasse wurde aus der 30fachen Menge kochenden Alkohols umkristallisiert, wobei 7.3 g 2-Bromisovanillin erhalten wurden. Durch Einengen der alkoholischen Mutterlauge wurden weitere 1.5 g reinen Produktes isoliert. Das essigsäure Filtrat, auf die Hälfte eingengt, gab eine Fällung, welche aus der letzten alkoholischen Mutterlauge kristallisiert wurde und 2.8 g 2-Bromderivat lieferte. Insgesamt wurden also 11.5 g 2-Bromisovanillin vom Schmp. 210° erhalten, d. s. 50% d. Th.

Diese Aufarbeitung konnte noch vereinfacht werden, wenn die angewandte Essigsäuremenge auf die Hälfte herabgesetzt wurde. Nach Abtrennen des aus dem Reaktionsgemisch ausgefallenen 2-Bromderivates (9—11 g) konnte man die Mutterlauge direkt in Wasser eingießen und das nach kurzer Zeit ausfallende Produkt aus Alkohol kristallisieren. Die Ausbeute betrug 54% d. Th. an 2-Bromisovanillin.

Disproportionierung:

9.2 g ($\frac{1}{25}$ Mol) 2-Bromisovanillin wurden im Stickstoffstrom mit einer Lösung von 30 g Kaliumhydroxyd und 120 cm³ Wasser versetzt und im kochenden Wasserbade mit Rückflußkühler während 30 Stunden erhitzt. Die Aufarbeitung mußte wegen der geringen Löslichkeit des Aldehydes in Äther von der sonst üblichen Arbeitsweise etwas abgeändert werden. Das eben angesäuerte und mit Natriumbikarbonat übersättigte Reaktionsprodukt wurde filtriert und das Filtrat erschöpfend mit Äther ausgeschüttelt. Nach Verdampfen des Äthers verblieben 2.1 g roher Alkohol, welche aus 60 cm³ kochendem Toluol umkristallisiert wurden und 1.7 g schmelzpunktrees farblores Produkt gaben.

Der oben bei der Filtration erhaltene Niederschlag wurde zur Entfernung von Bikarbonat mit verdünnter Schwefelsäure behandelt, filtriert und der Rückstand im Soxhlet mit Äther extrahiert, wonach 3.3 g Ätherrückstand erhalten wurden, aus denen durch mehrmalige Kristallisation aus Alkohol 1.2 g unveränderter Aldehyd zurückerhalten wurden. Der Rückstand der alkoholischen Lösungen (2 g) wurde mit der Mutterlauge von der oben erwähnten Kristallisation aus Toluol umkristallisiert, schließlich eingengt und insgesamt 1.5 g schmelzpunktrees, aber etwas verfärbter Benzylalkohol erhalten, insgesamt also 3.2 g, d. s. 80% d. Th. (bezogen auf in Reaktion getretenen Aldehyd).

2-Bromisovanillinalkohol kristallisiert in farblosen Nadeln vom Schmp. 151—152°, nach vorherigem Erweichen. Er ist leicht löslich in kochendem Methyl- und Äthylalkohol, Benzol und Toluol, schwer in der Kälte. Die Methylierung zum 2-Bromveratrumalkohol wird weiter unten beschrieben.

0·1087 g Substanz gaben 0·087 g AgBr (CARIUS).

Ber. für $C_9H_9O_3$ Br: Br 34·33%.

Gef.: Br 34·06%.

Die durch Ausäthern von Aldehyd und Alkohol befreite bikarbonatalkoholische Lösung ergab nach Ansäuern und Ausäthern 4·2 g Karbonsäure, welche in 250 cm^3 kochendem Wasser gelöst und von harzigen Beimengungen filtriert wurde. Beim Erkalten schieden sich 3·2 g reine Säure aus. Aus den dunklen Mutterlaugen wurden durch Kristallisation aus Wasser mit Tierkohle weitere 0·5 g reiner Säure isoliert, insgesamt also 3·7 g, d. s. 86·4% d. Th. (bezogen auf in Reaktion getretenen Aldehyd).

2-Bromisovanillin säure bildet farblose Kristalle vom Schmp. 214—215° (korr.). Ein Misch-Schmp. mit dem Aldehyd (Schmp. 210°) gab starke Depression. Sie ist wenig löslich in kochendem Wasser (in zirka 50 Teilen) und fast unlöslich in kaltem (in zirka 350 Teilen), sehr leicht löslich in kaltem Azeton.

0·1085 g Substanz gaben 0·0824 g AgBr (CARIUS).

Ber. für: $C_9H_9O_4$ Br: Br 32·3%.

Gef.: Br 32·32%.

2 - B r o m v e r a t r u m a l d e h y d

wurde von HENRY und SHARP⁹ durch Methylieren des 2-Bromisovanillins mit Jodmethyl erhalten. Leichter und vollständiger gelang die Methylierung mit Dimethylsulfat in alkalischer Lösung. Verdünntes Alkali konnte hier ja unbedenklich im Überschuß und in der Wärme angewandt werden, da die Disproportionierung sowohl des teilweise als auch des vollständig methylierten Dioxycbenzaldehydes in verdünnter Kalilauge nur sehr langsam verläuft. 4·6 g 2-Bromisovanillin wurden in 25 g Kalilauge (enthaltend 2 g Kaliumhydroxyd) mit 4 g Dimethylsulfat unter Schütteln auf zirka 50° erwärmt, wobei der Dimethyläther sich abschied. Falls die grüngelb gefärbte Lösung sich entfärbte, wurde neuerlich alkalisch gemacht und filtriert. Der Dimethyläther war bereits schmelzpunktrein. Aus dem Filtrat konnten durch neuerlichen Zusatz von Kalilauge und Dimethylsulfat noch 0·4 g Dimethyläther erhalten werden. Die Gesamtausbeute betrug 92% d. Th. Der Schmelzpunkt wurde zu 86° gefunden, während HENRY und SHARP 80° angaben.

Disproportionierung.

2·45 g 2-Bromveratrumaldehyd ($\frac{1}{100}$ Mol) wurden mit Kalilauge (50 g Kaliumhydroxyd und 50 g Wasser) 15 Stunden unter

gelegentlichem Umschütteln im kochenden Wasserbade erhitzt. Aus der verdünnten alkalischen Lösung wurde durch Ausäthern ein hellgelbes Öl erhalten, welches nach mehrstündigem Stehen langsam zu kristallisieren begann. Durch Kristallisation aus Toluol wurden insgesamt 0.9 g des neuen Benzylalkoholderivates rein erhalten, d. s. 73% d. Th.

0.1054 g Substanz gaben 0.0803 g AgBr (CARIUS).

Ber. für $C_9H_{11}O_3Br$: Br 32.34%.

Gef.: Br 32.31%.

2-Bromveratrumalkohol kristallisiert in farblosen Nadeln vom Schmp. 82.5°. Er ist leicht löslich in warmem Benzol und Toluol, schwer in Petroläther und Ligroin.

Die alkalische Lösung ergab nach dem Ansäuern farblose Flocken der Karbonsäure, welche nach Abfiltrieren und Trocknen den von ZINCKE und FRANCKE⁴ für 2-Bromveratrum säure angegebenen Schmelzpunkt von 201° zeigen. Die Ausbeute betrug 1.2 g, d. s. 92% d. Th. Durch Kristallisation aus kochendem Toluol konnte übereinstimmend mit HENRY und SHARP⁹ der Schmp. zu 203—204° (korr.) beobachtet werden.

Bei einem analogen Versuch mit 100 g 10%iger Kalilauge bei sonst gleichen Reaktionsbedingungen trat keine Disproportionierung ein.

Methylierung des 2-Bromisovanillinalkohols.

1.2 g dieses Derivates wurden in Kalilauge (1 g in 20 g Wasser) gelöst, mit 2 cm³ Dimethylsulfat versetzt und erwärmt. Der ausgefallene Methyläther wurde aus Toluol kristallisiert: 0.4 g vom Schmp. 82°. Der Schmp. stieg nach Kristallisation aus Benzol oder Ligroin auf 82.5°, nach Vermischen mit einem bei der Disproportionierung erhaltenen Produkt wurde keine Depression beobachtet. Aus der Mutterlauge wurden noch weitere 0.6 g Methyläther erhalten.

2, 6 - D i b r o m v e r a t r u m a l d e h y d.

6.2 g ($\frac{1}{50}$ Mol) 2, 6-Dibromvanillin¹⁰ wurden mit 20 g Natriumbikarbonat und 75 g Wasser bei 50° gelöst und mit 5 cm³ Dimethylsulfat eine Stunde auf der Maschine geschüttelt, kochend filtriert und das Filtrat noch einige Male mit je 5 cm³ Dimethylsulfat geschüttelt. Die Ausbeute betrug 5 g, d. s. 77% d. Th. Durch Kristallisation aus viel Äthanol wurde der Schmelzpunkt 137.5° beobachtet.

¹⁰ RAIFORD und STOESSER, Journ. Amer. Chem. Soc. 50, 1928, S. 2556.

0·1439 *g* Substanz gaben 0·1665 *g* AgBr (CARIUS).

Ber. für $C_9H_8O_3Br_2$: Br 49·34%.

Gef.: Br 49·24%.

Eliminierung der Aldehydgruppe.

3·24 *g* ($\frac{1}{100}$ Mol) 2, 6-Dibromveratrumaldehyd wurden unter Rühren mit 60 *g* 50%iger Kalilauge am Rückfluß im kochenden Wasserbade zehn Stunden erhitzt. Durch Verdünnen und Ausäthern wurden 2·9 *g* eines hellen, aromatisch riechenden Öles erhalten, welches nach kurzem Stehen erstarrte. Kristallisation aus kochendem Methanol ergab 0·4 *g* 2, 6-Dibromveratrumaldehyd zurück. Der nach Verdampfen der Mutterlauge verbleibende Rückstand wurde mit Petroläther übergossen, wodurch sich weitere 0·1 *g* Ausgangsprodukt in farblosen Kristallen abschieden. Durch Einengen der Petroläthermutterlauge bei Raumtemperatur wurden farblose Kristalle vom Schmp. 32—33° erhalten, die sich als das nicht beschriebene 3, 5-Dibromveratrol erwiesen. Die Ausbeute betrug 2·3 *g*, d. s. 92% d. Th. (bezogen auf in Reaktion getretenes Ausgangsprodukt).

0·1521 *g* Substanz gaben 0·1931 *g* AgBr (CARIUS).

Ber. für $C_8H_8O_2Br_2$: Br 54·0%.

Gef.: Br 54·03%.

3, 5-Dibromveratrol bildet farblose Kristalle, die aus niedrig siedendem Petroläther kristallisiert werden können und den Schmp. 34° zeigen. Sie verfärben sich leicht gelblich bis rötlich und sind in allen gebräuchlichen Lösungsmitteln, selbst in der Kälte, sehr leicht löslich. Beim Erwärmen von Dibromveratrol (1 *g*) mit Jodwasserstoffsäure ($d = 1·7$; 15 cm^3) auf dem Wasserbade bildet sich viel freies Jod. Das verdünnte Reaktionsprodukt wurde ausgeäthert und die ätherische Lösung mehrmals mit Natriumbisulfidlösung und mit Natronlauge gewaschen. Die alkalischen Auszüge wurden angesäuert und ausgeäthert und der geringe Ätherrückstand im Vakuum sublimiert, wobei farblose, quadratische Platten erhalten wurden, die sich durch den Schmp. 104°, durch ihr Reduktionsvermögen gegen kalte ammoniakalische Silbernitratlösung und die Eisenchloridreaktion als Brenzkatechin erwiesen.

Die Bestimmung der Ameisensäure nach Ansäuern der alkalischen Lösung mit Phosphorsäure und Destillation mit Wasserdampf ergab 3·96 *g* Kalomel, entsprechend 0·387 *g* Ameisensäure, d. s. 84% d. Th.