

Eine neue Synthese der Homoisovanillinsäure und des Isovanillins.

Von

R. Schwarz und K. Capek.

Aus dem Pharmazeutisch-chemischen Institut der Universität Wien.

(Eingelangt am 26. April 1952. Vorgelegt in der Sitzung am 8. Mai 1952.)

Die Darstellung der Homoisovanillinsäure (3-Oxy-4-methoxy-phenyl-essigsäure III, $R_1 = OH$, $R_2 = COOH$), welcher unter zahlreichen anderen substituierten Phenylessigsäuren für die Synthese einer Reihe von Naturprodukten, vor allem in der Gruppe der 1-Benzylisochinolinalkaloide, eine gewisse Bedeutung zukommt, stößt insofern auf besondere Schwierigkeiten, als das für die Herstellung dieser Säuren fast ausschließlich verwendete Ausgangsprodukt, nämlich der entsprechend substituierte Benzaldehyd, das Isovanillin XVIII, im Handel kaum erhältlich und seine Darstellung aus leicht zugänglichem Ausgangsmaterial keineswegs einfach ist.

Es sind daher die von mehreren Autoren^{1, 2, 3, 4, 5} empfohlenen Darstellungsmethoden, welche sämtlich vom Isovanillin ausgehen, nur bedingt anwendbar, so daß in neuerer Zeit auch mehrfach Versuche zur Synthese der Homoisovanillinsäure von anderen Ausgangsprodukten aus unternommen wurden^{4, 6, 7, 8}. Für deren Auswahl müssen grundsätzlich drei Möglichkeiten in Betracht gezogen werden:

¹ E. Späth und N. Lang, Mh. Chem. **42**, 273 (1921).

² C. Schöpf, H. Perrey und J. Jäckh, Liebigs Ann. Chem. **497**, 54 (1932).

³ G. Hahn und H. J. Schulz, Ber. dtsch. chem. Ges. **72**, 1302 (1939).

⁴ H. W. Bersch, Arch. Pharmaz. **277**, 271 (1939).

⁵ K. Kindler, W. Metzendorff und Dschî-yin-kwok, Ber. dtsch. chem. Ges. **76**, 308 (1943).

⁶ A. Burger und S. Avakian, J. org. Chemistry **6**, 606 (1940); Chem. Abstr. **1941**, 1039.

⁷ O. Hromatka, Ber. dtsch. chem. Ges. **75**, 123 (1942).

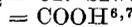
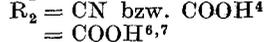
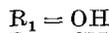
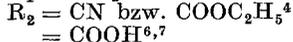
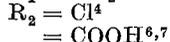
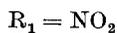
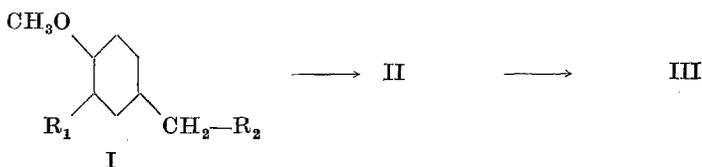
⁸ V. Harlay, C. R. Acad. Sci. Paris **223**, 675 (1946); Chem. Abstr. **1947**, 1640f.

1. Einführung der phenolischen OH-Gruppe in die 3-Stellung einer geeigneten Substanz der Anissäurereihe.

2. Einführung der Methoxygruppe in die 4-Stellung eines Körpers der 3-Oxybenzoesäurereihe.

3. Einführung der Kohlenstoffseitenkette in p-Stellung zur Methoxygruppe des Guajacols.

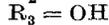
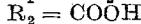
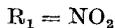
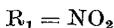
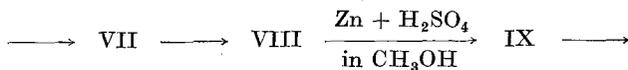
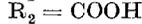
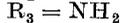
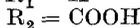
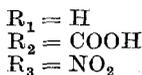
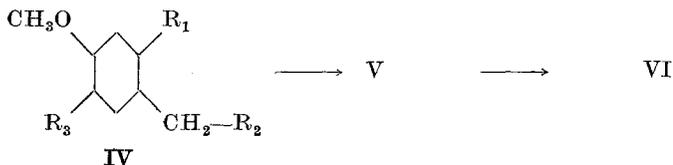
Bei den bisher veröffentlichten Versuchen wurde stets der erste Weg eingeschlagen, der auch zunächst als der aussichtsreichste erscheinen mußte. Alle Autoren bedienten sich hierbei der gleichen Reaktionsfolge, die aus folgendem Schema ersichtlich ist.

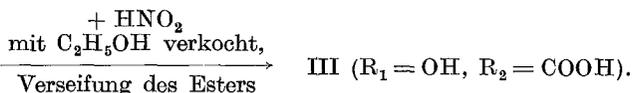


Es gelang aber jedoch weder *W. Bersch* noch *O. Hromatka*, durch Diazotieren und Verkochen des Diazoniumsalzes die entsprechende Oxyverbindung zu erhalten.

Im Gegensatz hierzu berichten *A. Burger* und *S. Avakian*⁶, daß ihnen die Überführung der 3-Aminohomoanissäure in die Homoisovanillinsäure nach demselben Verfahren gelungen sei, machen jedoch über die hierbei erzielte Ausbeute leider keine Angaben.

Später hat *V. Harlay*⁸ die hier zweifellos bestehenden Schwierigkeiten dadurch überwunden, daß er zur Lockerung der Aminogruppe in Stellung 6 nitrierte und dadurch die Aminogruppe durch bloßes Kochen mit Lauge gegen die OH-Gruppe austauschen konnte, worauf er die Nitrogruppe in üblicher Weise eliminierte. Durch diesen Kunstgriff ist die Synthese allerdings nicht unerheblich länger und komplizierter geworden (IV \rightarrow III).





Die zweite der erwähnten Möglichkeiten hat von vornherein wenig Aussicht auf Erfolg, da brauchbare Methoden zur direkten Einführung einer Methoxygruppe in den aromatischen Kern ohne Zwischenschaltung des freien Phenols kaum bekannt sind.

Wir haben die Gangbarkeit des dritten Weges studiert. Wenn man zunächst die für solche Zwecke üblicherweise in Frage kommenden Methoden, wie beispielsweise die *Gattermannsche* Aldehydsynthese oder die *Friedl-Craftssche* Reaktion in Betracht zog, so schien bei Anwesenheit einer freien phenolischen OH-Gruppe eine Dirigierung der eintretenden Seitenkette in p-Stellung zur Methoxygruppe kaum möglich⁹, doch bot hier die von *Tsuchihashi*¹⁰ einerseits und *Schneider* und *Kraft*¹¹ andererseits aufgefundene Reaktion von Phenoläthern mit Essigsäureanhydrid unter der katalytischen Wirkung von konz. Phosphorsäure¹⁰ bzw. konz. Schwefelsäure¹¹, bei welcher eine Acetylgruppe auch bei Gegenwart einer freien phenolischen Hydroxylgruppe stets unter Bildung eines substituierten Acetophenons in p-Stellung zur Äthergruppe in den Benzolkern eintritt, den Ausweg.

Aus Guajacol konnten wir nach der Methode von *Tsuchihashi*¹⁰ also das Isoacetovanillon, und zwar unter den Bedingungen der Reaktion zunächst das Acetat gewinnen. Diese Substanzen sind erstmalig von *Schneider* und *Kraft*¹¹ hergestellt und beschrieben worden.

Was die Ausbeuten an Methoxyketon anlangt, so hängen diese stark von der Zahl, der Natur und der Stellung der übrigen noch vorhandenen Substituenten am Benzolkern ab.

Bei dem von uns verwendeten Ausgangsmaterial, dem Guajacol, ist der Umsatz nur verhältnismäßig gering, da über 50% des Guajacols als Acetat zurückgewonnen wurden. Dieses abgerechnet, betrug jedoch die Ausbeute an Isoacetovanillonacetat fast 70% d. Th. Dieses läßt sich mit Lauge glatt zum freien Phenol verseifen.

Vom Isoacetovanillon ausgehend, haben wir zur Gewinnung der Homoisovanillinsäure zwei Wege versucht:

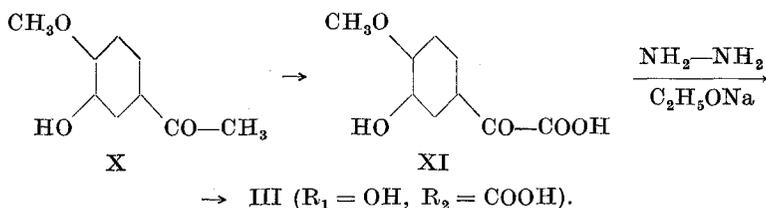
⁹ Vgl. dazu *T. Reichstein* [Helv. chim. Acta **10**, 392 (1927); Chem. Zbl. **1927 II**, 53], welcher aus Guajacol, Acetylchlorid und Aluminiumchlorid in Schwefelkohlenstoff neben Acetovanillon „relativ viel“ Isoacetovanillon erhalten hat. Auch mit Essigsäureanhydrid und Zinkchlorid entstand aus Guajacol neben Acetovanillon auch etwas Isoacetovanillon.

¹⁰ *Tsuchihashi*, Senbaikyoku Chuokenkyusho Kenkyokokoku **61**, 21—83 (1936). — Vgl. *P. Kränzlein*, Aluminiumchlorid in der organischen Chemie, 3. Aufl. Berlin: Verlag Chemie. 1939.

¹¹ *W. Schneider* und *E. Kraft*, Ber. dtsch. chem. Ges. **55**, I, 1892 (1922).

1. Die *Willgerodt*-Reaktion, und zwar in der von *M. Carmack* und *De Tar*¹² empfohlenen Arbeitsweise. Hierbei konnte die gewünschte Säure nur spurenweise erhalten werden.

2. Auf dem Weg über die entsprechende Ketosäure und Reduktion derselben nach *Wolff*¹³ (X → III).



Die Oxydation des Ketons wurde mit Kaliumpermanganat in alkalischer Lösung in Anlehnung an eine von *C. Glücksmann*¹⁴ angegebene Vorschrift durchgeführt und verlief im Gegensatz zu den dortigen Angaben mit befriedigender Ausbeute. Zum Schutze der phenolischen Hydroxylgruppe wurde das Isoacetovanillon vorher in das alkalibeständige Formaldehyd-bis-isoacetovanillonacetal XII übergeführt. *R. Schwarz* hatte diese Art, die phenolische Hydroxylgruppe gegen den Angriff des Permanganats zu schützen, schon früher¹⁵ mit gutem Erfolg an einem ähnlichen Beispiel angewendet. Sie stellt eine offenbar allgemein brauchbare Methode dar, die es ermöglicht, freie phenolische Hydroxylgruppen neben Phenoläthern bei Umsetzungen in alkalischem Medium zu erhalten.

Nach der Oxydation konnte das Acetal der Isovanilloylameisensäure XIII durch Kochen mit verd. Salzsäure ziemlich glatt gespalten werden. Die erhaltene Isovanilloyl-ameisensäure XI entsprach in ihren Eigenschaften vollständig den Angaben von *L. Bouveault*¹⁶, der diese Säure im Jahre 1897 erstmalig erhalten hatte.

Ein Versuch, an Stelle des Acetals XIII den bequemer darstellbaren Methoxymethyläther des Isoacetovanillons XIV zu verwenden und dadurch möglicherweise eine Verbesserung zu erzielen, hatte nicht den gewünschten Erfolg, da erstens die Herstellung dieses Acetals keine bessere Ausbeute liefert und zweitens das Methoxymethyl-isoacetovanillon im Gegensatz zu ersterem Acetal bei der Oxydation mit Kaliumpermanganat auch in der Kälte nur ein Gemisch der Ketokarbonsäure XV und der entsprechenden aromatischen Carbonsäure, der Methoxymethyl-isoanillinsäure XVI, liefert, wodurch die Vorteile, die dieser Weg zu bieten schien, wieder aufgehoben werden.

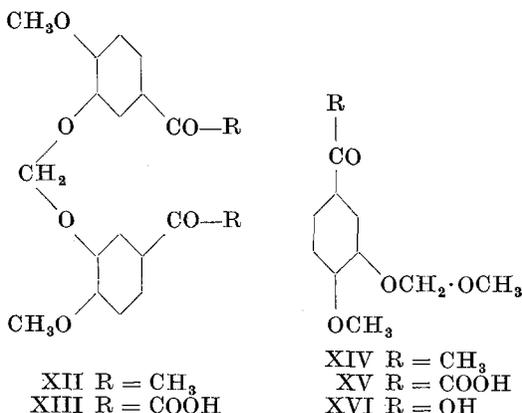
¹² *M. Carmack* und *De Tar*, *J. Amer. chem. Soc.* **68**, 2028 (1946); *Chem. Abstr.* **1947**, 735c.

¹³ *L. Wolff*, *Liebigs Ann. Chem.* **394**, 86 (1912). — Vgl. auch *R. Adams*, *Organic Reactions*, Bd. IV, S. 388; *D. Todd*, *The Wolff-Kishner Reduction*.

¹⁴ *C. Glücksmann*, *Mh. Chem.* **11**, 248 (1890).

¹⁵ *R. Schwarz*, *Dissertation*, Univ. Wien (1940).

¹⁶ *L. Bouveault*, *Bull. Soc. chim. France* (3) **17**, 948 (1897).



Der Methoxymethyläther dieser beiden Säuren ist so empfindlich gegen H-Ionen¹⁷, daß er sich bereits bei Gegenwart geringer Mengen freier Mineralsäure unter Formaldehydentwicklung und allmählicher Verharzung zersetzt, worauf bei der Anarbeitung besondere Rücksicht genommen werden muß.

Die gleiche Verharzung tritt in noch stärkerem Maße ein, wenn man das nach der Oxydation anfallende Rohprodukt sofort durch Kochen mit verd. Salzsäure zu spalten versucht.

Da für dieses Verhalten offenbar der Formaldehyd verantwortlich ist, der hier in doppelter Menge wie bei dem anderen Acetal entsteht und auch dort eine teilweise Verharzung der Substanz beim Kochen mit verd. Salzsäure bewirkt, haben wir versucht, diesen durch Zusatz von Ammonacetat als Urotropin abzufangen. Um dessen Bildung nicht zu behindern, mußte allerdings auf die Anwendung von Säure möglichst verzichtet werden.

Wegen der Zersetzlichkeit des Acetals ist jedoch bloßes Kochen mit Wasser, in welchem 15% Ammonacetat aufgelöst waren, zur Spaltung vollkommen hinreichend. Es konnte so die Verharzung fast vollkommen vermieden und in sehr guter Ausbeute ein Gemisch der beiden phenolischen Säuren erhalten werden. Sie wurden auf Grund ihrer verschiedenen Löslichkeit in Wasser getrennt. Die rein aromatischen Acetale des Formaldehyds wurden bei dieser Behandlung nicht gespalten.

Die *Willgerodt*-Reaktion, mit dem Formaldehyd-bis-isoacetovanillon-acetal ausgeführt, ergab wiederum nur eine ganz geringe Menge Homoisovanillinsäure.

Sehr glatt und mit bester Ausbeute verlief die Reduktion der Isovanilloylameisensäure mit Hydrazin und Alkali nach der Methode von *Wolff-Kishner*. Sie wurde nach einer von *T. Reichstein*¹⁸ gegebenen Vorschrift für die Reduktion der Furoylameisensäure ausgeführt. Der Schmp. der auf diese Weise gewonnenen Homoisovanillinsäure lag bei 130 bis 131°, entsprechend den Angaben von *E. Späth* und Mitarbeitern¹⁹.

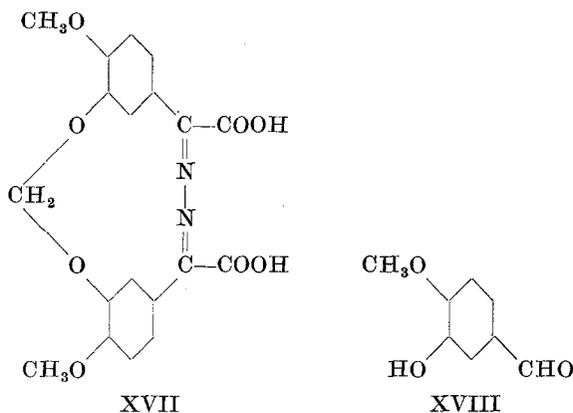
¹⁷ Vgl. auch *E. Kvasnicka*, Österr. Chemiker-Ztg. **51**, 151 (1950).

¹⁸ *T. Reichstein*, Ber. dtsh. chem. Ges. **63**, 749 (1930).

¹⁹ *E. Späth*, *K. Kromp* und *F. Liebherr*, Ber. dtsh. chem. Ges. **74**, 1789 (1941).

Ohne vorherige Spaltung des Acetals läßt sich die Reduktion der Iovanilloylameisensäure nicht durchführen, da hierbei beim Behandeln mit Hydrazinhydrat infolge der räumlichen Lage der beiden Ketogruppen zueinander erwartungsgemäß das cyclische Azin XVII entsteht, welches nicht in Homoisovanillinsäure umwandelbar ist.

Von der Iovanilloylameisensäure ausgehend, kann man durch Decarboxylieren ihres Anils²⁰ auf sehr einfache Weise und mit ausgezeichneter Ausbeute zum Iovanillin XVIII selbst gelangen.



Als Zwischenprodukt, das beim Arbeiten nach der oben angegebenen Methode allerdings gar nicht in Erscheinung tritt, entsteht hierbei das Iovanillinanil. Um dasselbe zu gewinnen, haben wir das Iovanilloylameisensäureanil durch trockenes Erhitzen im Vakuum decarboxyliert. Dabei erhält man die Substanz nach Destillation im Hochvak. als weiße, bei 92 bis 93° schmelzende Kristallmasse. Bei der Herstellung aus Iovanillin und Anilin in verd. alkohol. Lösung entsteht das Anil in Form von sechseckigen, länglichen Blättchen, welche bei 51° schmelzen und $\frac{1}{2}$ Mol Kristallwasser enthalten.

Wie schon eingangs erwähnt, ist die Herstellung des Iovanillins nicht einfach, obwohl eine große Zahl von teilweise patentierten Verfahren beschrieben ist. Diese haben alle den Nachteil, daß sie von verhältnismäßig teuren Produkten ausgehen (Protocatechualdehyd²¹,

²⁰ J. Elks, D. F. Elliot und B. A. Hems, J. chem. Soc. London 1944, 629; Chem. Abstr. 1945, 1640^o.

²¹ J. Bertram, D. R. P. 63007; Chem. Zbl. 1892 II, 785. — H. Pauly, K. Schübel und K. Lockemann, Liebigs Ann. Chem. 383, 294, 326 (1911). — H. Meyer, Mh. Chem. 24, 837 (1903). — Gilliard, P. Monnet und Cartier, D. R. P. 93187; Chem. Zbl. 1897 II, 1016. — F. Mauthner, J. prakt. Chem. (2) 104, 135 (1922).

Veratrumaldehyd²², Opiansäure²³, Isochavibetol²⁴ und anderen), meist schlechte Ausbeuten und das Isovanillin gemischt mit Vanillin und anderen Nebenprodukten liefern.

Demgegenüber ergibt der von uns gefundene Weg von billigem Ausgangsmaterial aus reines Isovanillin. Allerdings muß dafür eine größere Zahl von Reaktionsstufen in Kauf genommen werden.

Experimenteller Teil²⁵.

Acetyl-isoacetovanillon.

125,0 g Guajacol wurden in ein aus 250 ccm Essigsäureanhydrid und 15,0 g konz. Phosphorsäure ($d = 1,75$) bereitetes Acetylierungsgemisch getragen und 5 Stdn. am Rückflußkühler zum gelinden Sieden erhitzt, danach die erkaltete Reaktionsflüssigkeit in 5 l Wasser gegossen und das sich abscheidende, dunkelbraune Öl nach einigen Stdn. mit Äther ausgeschüttelt. Die ätherische Lösung wurde mit Natriumkarbonatlösung von Essigsäure befreit, der Äther abdestilliert und der Rückstand im Vak. fraktioniert destilliert. Zunächst ging Acetylguajacol über (97,0 g, Sdp. 122 bis 124°), dann bei 195 bis 200°/18 mm ein gelbes, honigähnliches Öl, das nach einiger Zeit zu einem Kristallbrei erstarrte. Blättchen oder Nadeln aus Wasser; Schmp. 66°²⁶.

Ausbeute 59,0 g, das sind 28% d. Th., ber. auf umgesetztes Guajacol 67%.

Isoacetovanillon.

59,0 g Acetyl-isoacetovanillon mit einem 100%igen Überschuß an wäßr., 10%iger Kalilauge $\frac{1}{2}$ Std. am Rückflußkühler gekocht, die klare, braune Lösung abgekühlt und mit verd. Schwefelsäure angesäuert. Das dabei zuerst als Öl ausgeschiedene Isoacetovanillon konnte leicht zur Kristallisation gebracht werden.

Ausbeute 46,9 g, das sind 90% d. Th. an Rohprodukt.

Aus Wasser farblose Blättchen, welche 1 Mol Kristallwasser enthalten. Schmp. der wasserhaltigen Substanz 67 bis 68°. Schmp. der wasserfreien, nach Sublimation im Hochvak. (0,01 Torr, Luftbadtemp. 85 bis 95°) 91 bis 92°.

Für die weitere Verarbeitung wurde das Rohprodukt lediglich im Vakuumexsikkator über P_2O_5 bei 50° getrocknet.

²² C. Dreyfus, D. R. P. 193958; Chem. Zbl. 1908 I, 1112. — J. Shinoda und M. Kawagoye, J. pharmac. Soc. Japan 48, 119 (1928); Chem. Zbl. 1929 I, 245; 1930 II, 243.

²³ R. Wegscheider, Mh. Chem. 3, 791 (1882); 14, 383 (1893). — P. Schorigin, W. Issaguljanz und W. Below, Ber. dtsh. chem. Ges. 64, 274 (1931). — G. Lock, Mh. Chem. 64, 341 (1934). — S. Kawamura, Chem. Zbl. 1939 I, 130. — W. M. Rodionow und A. M. Fedorowa, Chem. Zbl. 1940 I, 2150; 1941 II, 2085.

²⁴ Schimmel & Co., Chem. Zbl. 1931 I, 1012; D. R. P. 513678.

²⁵ Ausführliche Beschreibung siehe K. Capek, Dissertation, Univ. Wien (1952).

²⁶ Alle Schmelzpunkte wurden mit dem Mikroschmelzpunktsapparat nach Kofler bestimmt.

Formaldehyd-bis-isoacetovanillonacetal (XII).

19,1 g Natrium wurden in 200 ccm absol. Alkohol gelöst und hierauf das ebenfalls in absol. Alkohol (300 ccm) gelöste, wasserfreie Isoacetovanillon (138,0 g), die ber. Menge Methylenjodid (112,0 g) und 2,0 g Kupferbronze zugesetzt und am Rückflußkühler unter Feuchtigkeitsausschluß 30 Stdn. gekocht. Die Lösung, die nach dieser Zeit noch immer alkalisch reagierte, wurde heiß vom Kupfer abgesaugt, mit Wasser verdünnt und mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformlösung wurde mit Lauge ausgeschüttelt, mit Wasser gewaschen und hierauf das Lösungsmittel abdestilliert. Das zurückbleibende Acetal wurde auf einer Nutsche gesammelt, durch Waschen mit Äther, in dem die Substanz praktisch unlöslich ist, vom anhaftenden Methylenjodid befreit und getrocknet.

Ausbeute an Rohprodukt 95,5 g, das sind 67% d. Th. Es ist für die weitere Verarbeitung genügend rein. Reinigung durch Umkristallisation aus Alkohol. Fast farblose, breite Nadeln vom Schmp. 167 bis 168°. Aus der wäßr.-alkal. Lösung konnte durch Ansäuern kein brauchbares Phenol mehr zurückgewonnen werden.

$C_{19}H_{20}O_6$ (344,35). Ber. OCH_3 18,02. Gef. OCH_3 18,01.

Formaldehyd-bis-isovanilloylameisensäureacetal (XIII).

40,0 g Acetal wurden in 1500 ccm Wasser und 250 ccm 2 n NaOH suspendiert und bei 70 bis 80° im Verlauf von 1½ Stdn. mit einer warmen 5%igen Lösung von 75,0 g $KMnO_4$ (2% Überschuß) versetzt. Nach Beendigung der Reaktion wurde vom ausgeschiedenen Braunstein abgesaugt und mit heißem Wasser nachgewaschen. Die nach dem Erkalten der Lösung beim Ansäuern mit HCl in gelblichen Flocken ausgeschiedene Säure wurde mit Essigester extrahiert, die Lösung hierauf mit Wasser gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels blieb das Reaktionsprodukt als gelbe, kristalline Masse zurück.

Ausbeute 23,8 g, das sind 60% d. Th. Aus Eisessig feine, gelbliche, filzige Nadeln vom Schmp. 165 bis 168°.

$C_{19}H_{16}O_{10}$ (404,32). Ber. OCH_3 15,35. Gef. OCH_3 15,06.

Cyclisches Azin (XVII).

1,0 g der Dicarbonsäure XIII mit überschüssiger Hydrazinhydratlösung versetzt, ¼ Std. am siedenden Wasserbad erwärmt, abgekühlt und mit verd. Salzsäure angesäuert, ergab nach dem Absaugen, Trocknen und Umkristallisieren aus Eisessig ein gelbes, mikrokristallines Pulver vom Schmp. 148 bis 149°.

$C_{19}H_{16}O_8N_2$ (400,34). Ber. OCH_3 15,50. Gef. OCH_3 15,69.

Isovanilloylameisensäure (XI).

27,0 g rohes Acetal XIII wurden mit 600 ccm 3 n HCl 1½ Stdn. am Rückflußkühler im Sieden gehalten, wobei fast völlige Lösung eintrat. Die heiße, dunkelgefärbte Lösung wurde filtriert und nach dem Erkalten mit Äther ausgeschüttelt. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels blieb eine hellbraune, kristalline Masse zurück, die durch Umkristallisieren aus Xylol rein erhalten wurde. Die Substanz kann auch durch Sublimation im Hochvak. (0,015 Torr, Luftbadtemp. 120 bis 130°) gereinigt werden.

Ausbeute 18,4 g, das sind 70% d. Th.

Gelbe Nadeln vom Schmp. 159 bis 160°, gut löslich in Äther, Alkohol und heißem Wasser, in kaltem Wasser schwerer und daraus auch umkristallisierbar.

$C_9H_8O_5$ (196,15). Ber. C 55,11, H 4,11, OCH_3 15,82.
Gef. C 55,32, H 4,12, OCH_3 15,78.

Methoxymethyl-isoacetovanillon (XIV).

10,0 g Natrium wurden in 150 ccm absol. Alkohol gelöst und 71,5 g ebenfalls in absol. Alkohol (200 ccm) gelöstes, wasserfreies Isoacetovanillon eingetragen. Danach wurde zunächst die Hauptmenge des Alkohols im Vak. verdampft, hierauf mit 400 ccm wasserfreiem Toluol versetzt und zur Entfernung der letzten Alkoholmengen bis zur Erreichung der Siedetemp. des Toluols abdestilliert. Zu der Suspension des Natriumsalzes wurden nun unter starkem Rühren bei Zimmertemp. 37,0 g Chlormethyläther (10% Überschuß) zusetzt. Danach wurde noch 1 bis 2 Stdn. bei einer Temp. von 70° gut geschüttelt, bis der gelbliche Niederschlag des Natriumsalzes verschwunden und das Reaktionsprodukt gallertig flüssig geworden war. Der abgekühlte Kolbeninhalt wurde zur Befreiung der Toluollösung von noch vorhandenem Isoacetovanillon mit Lauge ausgeschüttelt, mit Wasser gewaschen und nach dem Trocknen mit Natriumsulfat und Abdestillieren des Toluols das zurückbleibende Öl im Hochvak. (0,25 Torr, Luftbadtemp. 110 bis 120°) destilliert. Das Destillat erstarrte nach einigem Stehen in der Kälte zu einer weißen Kristallmasse.

Ausbeute 49,0 g, das sind 54% d. Th., unter Berücksichtigung von 15,0 g nicht umgesetzten Isoacetovanillons, welche durch Aufarbeiten der wäbr.-alkal. Lösung zurückgewonnen werden konnten, 71,5% d. Th.

Aus Xylol-Petroläther farblose Prismen vom Schmp. 43 bis 44°.

$C_{11}H_{14}O_4$ (210,22). Ber. OCH_3 29,52. Gef. OCH_3 29,39.

Methoxymethyl-isovanilloylameisensäure (XV).

10,0 g des Acetals XIV wurden in 400 ccm Wasser und 60 ccm 2 n NaOH suspendiert und bei Zimmertemp. im Verlaufe von 2 Stdn. mit einer 5%igen Lösung von 15,5 g $KMnO_4$ (etwa 3% Überschuß) versetzt. Nachdem die Reaktion beendet war, wurde vom ausgeschiedenen Braunstein abgesaugt, mit Wasser nachgewaschen und nach dem Ansäuern mit HCl sofort ausgeäthert. Wegen der großen Säureempfindlichkeit der Acetalsäure wurde die ätherische Lösung einige Male mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, da die sonst in Äther gelöst bleibende Salzsäure bereits genügt, nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels eine Zersetzung und Verharzung des Acetals herbeizuführen. Danach wurde die ätherische Lösung mit Natriumsulfat getrocknet und der Äther abdestilliert. Es blieb eine gelbe, kristalline Masse zurück. Beim Umkristallisieren derselben aus Benzol-Petroläther zeigten sich deutlich zwei verschiedene Kristallarten, eine gelbe und eine farblose. Es handelt sich also um ein Gemisch, bestehend aus Methoxymethyl-isovanilloylameisensäure und Methoxymethyl-isovanillinsäure, wie sich bei der Untersuchung nach Abspaltung der Methoxymethylgruppe ergab.

Ausbeute 6,0 g. Eine Trennung der beiden Säuren ließ sich auf einfachem Wege nicht durchführen.

Verseifung des bei der Oxydation von XIV erhaltenen Produktes.

6,0 g des bei der Oxydation mit KMnO_4 erhaltenen Rohproduktes wurden mit 200 ccm 2 n Ammoniacatlösung 2 Stdn. am Rückflußkühler gekocht, wobei allmählich völlige Lösung eintrat. Die abgekühlte Lösung wurde mit verd. Salzsäure angesäuert und nach dem Ausschütteln mit Äther die ätherische Lösung mit Wasser gewaschen und das Lösungsmittel im Vak. abgedampft. Aus der zurückbleibenden kristallinen Masse wurde nach dem Umkristallisieren aus heißem Wasser 2,0 g einer in farblosen Nadeln kristallisierenden Säure erhalten, deren Schmp. bei 250 bis 251° lag. Dies sowie die Methoxylbestimmung zeigte, daß es sich um Isovanillinsäure handelte.

$\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_4$ (168,15). Ber. OCH_3 18,46. Gef. OCH_3 18,39.

Aus dem Filtrat wurde die erheblich leichter lösliche Isovanilloylameisensäure XI durch Extraktion mit Äther wiedergewonnen und nach dem Abdampfen desselben aus Xylol umkristallisiert: 3,0 g gelbe Nadeln vom Schmp. 159 bis 160°.

Homoisovanillinsäure (III, $R_1 = \text{OH}$, $R_2 = \text{COOH}$).

46,0 g rohe Isovanilloylameisensäure wurden in absol. Alkohol gelöst, 58,0 g wasserfreies Hydrazinhydrat und schließlich die abgekühlte Lösung von 60,0 g Natrium in 600 ccm absol. Alkohol zugesetzt. Hierauf wurde im Ölbad langsam erwärmt, bis Alkohol, Wasser und überschüssiges Hydrazin abdestilliert waren. Währenddessen zeigte sich durch Aufschäumen der Lösung bereits eine lebhafte Stickstoffentwicklung an. Die Badtemp. wurde nun bis 200° gesteigert und die zurückbleibende, trockene Salzmasse $\frac{1}{4}$ Std. bei dieser Temp. belassen. Nach Abkühlung des Kolbeninhaltes wurde der Rückstand in Wasser gelöst, mit halbkonz. Salzsäure angesäuert, mit Äther ausgeschüttelt und nach Abdestillieren des Äthers im Hochvak. (0,01 Torr, Luftbadtemp. 100 bis 120°) sublimiert. Farblose Nadeln vom Schmp. 130 bis 131°.

Ausbeute 36,0 g, das sind 84% d. Th.

$\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_4$ (182,17). Ber. OCH_3 17,03. Gef. OCH_3 17,11.

Willgerodt-Reaktion am Isoacetovanillon.

a) *Am freien Isoacetovanillon.* Eine Mischung von 4,8 g Isoacetovanillon, 4,8 g Schwefel, 30 ccm konz. Ammoniak und 18 ccm Pyridin wurden im Bombenrohr 6 Stdn. auf einer Temp. von 160 bis 170° gehalten und hierauf das dunkle Reaktionsgemisch am Wasserbad zur Trockene eingedampft. Der Trockenrückstand wurde nun mehrmals mit heißem Wasser extrahiert und die filtrierte wäbr. Lösung, die beim Erkalten klar blieb, ausgeäthert. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels blieb nur wenig braunschwarzes, zähflüssiges Öl zurück, das nicht zum Kristallisieren gebracht werden konnte. Nun wurde die wäbr. Lösung angesäuert und neuerdings ausgeäthert. Abdestillieren des Lösungsmittels und Umkristallisation des Rückstandes aus Benzol-Petroläther ergab wenige Milligramm Homoisovanillinsäure. Schmp. 129 bis 130°.

b) *Am Formaldehyd-bis-isoacetovanillonacetal.* Ein Gemisch von 5,0 g Acetal XII, 6,0 g Schwefel, 30 ccm 25%igem Ammoniak und 18 ccm Pyridin wurde wie oben behandelt, dann das zur Trockene eingedampfte Reaktionsprodukt mit 100 ccm 3 n HCl zur Spaltung des Acetals 1 Std. am Rückflußkühler gekocht und nach dem Erkalten ausgeäthert. Abdestillieren des Lösungsmittels und Aufnehmen des Rückstandes in Benzol-Petroläther

lieferte die Homoisovanillinsäure wieder nur in sehr geringer Menge. Schmp. 130 bis 131°.

Isovanilloylameisensäureanil.

17,0 g der Säure XI wurden in 80 ccm Wasser gelöst und mit 8,2 g Anilin versetzt. Die Suspension wurde unter Rühren auf 100° erwärmt, bis eine klare Lösung entstanden war und hierauf noch $\frac{1}{4}$ Std. bei dieser Temp. belassen. Der beim Abkühlen der Lösung ausgeschiedene kristalline Niederschlag wurde abgesaugt und mit sehr wenig Alkohol und Äther gewaschen.

Ausbeute 14,7 g. Durch Eindampfen der Mutterlauge und Waschen des Rückstandes mit Äther konnten weitere 7,8 g Anil erhalten werden.

Gesamtausbeute 22,5 g, das sind 95,7% d. Th. Aus Alkohol farblose Nadeln. Schmp. je nach Schnelligkeit des Erhitzens, zwischen 143 und 148° u. Zers.

$C_{15}H_{13}O_4N$ (271,26). Ber. OCH_3 11,44. Gef. OCH_3 11,28.

Isovanillin (XVIII).

25,0 g des Anils wurden mit 100 ccm Anisol versetzt und im Ölbad langsam auf 140° erhitzt, wobei bald CO_2 -Entwicklung auftrat. Die Lösung wurde nun bis zur Beendigung der CO_2 -Entwicklung (zirka 1 Std.) am Rückflußkühler gekocht, nach dem Erkalten mit 250 ccm Wasser verdünnt und hierauf das Anilin und Anisol durch Wasserdampfdestillation entfernt. Die zurückbleibende, wäßr. Lösung wurde mit Chloroform extrahiert, die Chloroformlösung mit Natriumsulfat getrocknet und der Destillationsrückstand durch Sublimation im Hochvak. (0,02 Torr, Luftbadtemp. 85 bis 95°) gereinigt.

Ausbeute 12,0 g, das sind 85,7% d. Th., Schmp. 116 bis 117°.

$C_8H_8O_3$ (152,14). Ber. OCH_3 20,40. Gef. OCH_3 20,17.

Isovanillin-anil.

a) Aus Isovanilloylameisensäure (XI) durch Erhitzen im Vak. bis zum Aufhören der CO_2 -Entwicklung. Destillation im Hochvak. (0,02 Torr, Luftbadtemp. 135 bis 145°) ergab ein gelbliches, alsbald erstarrendes Öl. Aus Benzol-Petroläther derbe Prismen, Schmp. 92 bis 93°. Aus verd. Alkohol Blättchen, Schmp. 51°.

b) Aus Isovanillin (4,5 g) und 2,8 g Anilin in wenig Alkohol durch 5 Min. langes Erhitzen am Wasserbade, Verdünnen der erkalteten Lösung mit Wasser und Umkristallisieren der abgeschiedenen Kristalle aus verd. Alkohol. Blättchen, Schmp. 51°.

Beim weiteren Erhitzen erstarrt die Schmelze wieder und wird bei 92 bis 93° neuerlich flüssig. Bei mehrtägigem Aufbewahren im Vakuumexsikkator über P_2O_5 sowie bei der Destillation im Hochvak. (0,02 Torr, Luftbadtemp. 135 bis 145°) verliert die Substanz ihr Kristallwasser und geht in die bei 92 bis 93° schmelzende Form über. Das Gemisch dieser mit der aus dem Isovanilloylameisensäureanil durch Decarboxylierung gewonnenen zeigt keine Schmp.-Depression.

Analyse der kristallwasserhaltigen Substanz:

$C_{14}H_{13}O_2N \cdot \frac{1}{2} H_2O$ (236,26). Ber. C 71,17, H 5,97, OCH_3 13,14.
Gef. C 71,30, H 5,97, OCH_3 13,22.

Analyse der wasserfreien Substanz:

$C_{14}H_{13}O_2N$ (227,25). Ber. C 73,99, H 5,77, N 6,17, OCH_3 13,66.
Gef. C 73,99, H 5,70, N 6,04, OCH_3 13,69.