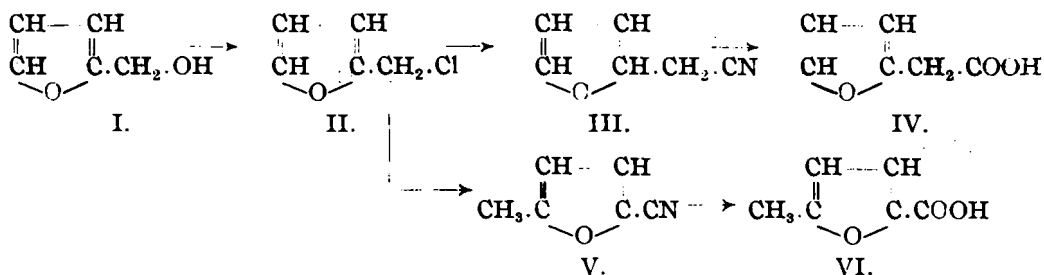


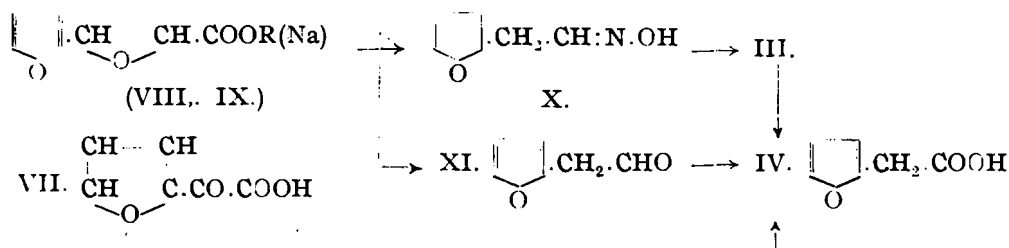
108. Tadeus Reichstein: Über α -Furyl-essigsäure und eine interessante Umlagerung in der Furan-Reihe.

(Eingegangen am 3. Februar 1930.)

Beim Versuche, aus Furfuralkohol (I) auf dem durch die Formeln I bis IV erläuterten Wege zur α -Furyl-essigsäure (IV) zu gelangen, wurde ein ganz überraschendes Resultat erhalten. Das in guter Ausbeute gewonnene Hauptprodukt, eine Säure vom Schmp. 109° , erwies sich nämlich identisch mit 5-Methyl-brenzschleimsäure (VI). Dieser Körper, der auf verschiedenen Wegen, besonders aus Methyl-pentosen über den zugehörigen Aldehyd zugänglich ist, besitzt sicher die angegebene Konstitution.



Durch sorgfältige Aufarbeitung der Mutterlaugen konnte schließlich eine geringe Menge einer isomeren Säure vom Schmp. 68° isoliert werden. Dies ist die wahre Furyl-essigsäure. Sie verrät sich schon durch den Geruch, der auffallend an Phenyl-essigsäure erinnert, in großer Verdünnung sehr süß, honig-artig (es ist dies ein weiteres Beispiel der Geruchs-Ähnlichkeit zwischen Benzol- und Furan-Derivaten). Dieselbe Säure konnte leicht erhalten werden durch Reduktion von Furoyl-ameisensäure (VII) mit Hydrazin und Alkali nach Wolff-Kishner, wodurch ihre Konstitution gesichert ist. Auch aus α -Furyl-glycid-ester (VIII) konnte auf folgendem, von Dr. M. Kerschbaum durchgeführten Wege dieselbe Säure völlig einheitlich gewonnen werden. Die Daten sind mir von Dr. M. Kerschbaum in liebenswürdiger Weise zur Verfügung gestellt worden.

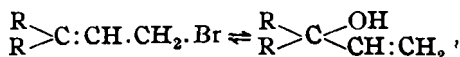


α -Furyl-glycidsaures Natrium (IX) liefert endlich mit wäßriger Oxalsäure den sehr unbeständigen α -Furyl-acetaldehyd (XI), der mit Silberoxyd und Alkali ebenfalls Furyl-essigsäure vom Schmp. 68° ergab.

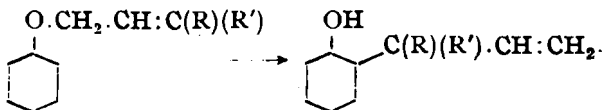
Es ist somit erwiesen, daß in der ganzen Reaktionsfolge nur ein geringer Teil der Substanz dem „normalen“ Wege gefolgt ist, die Hauptmenge war umgelagert worden. Zunächst interessiert es festzustellen, welche der drei aufeinander folgenden Umsetzungen anomal verläuft.

Bei der Verseifung des Nitriles (III) tritt sicher keine Umlagerung ein, denn die beiden isomeren Nitrile lassen sich durch fraktionierte Destillation trennen, und die reinen Nitrile geben die reinen entsprechenden Säuren. — Da ferner kein Grund vorliegt, dem Furfurylchlorid von Kirner etwa die isomere Formel XII zu geben, denn seine Reaktionen stehen in bestem Einklang mit Formel II, so bleibt als wahrscheinlichste Annahme, daß sich aus dem Chlorid II das Nitril V bildet.

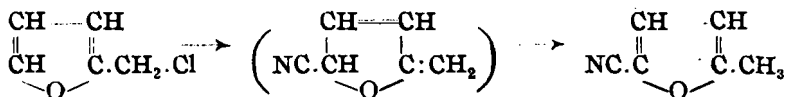
Sucht man für die Reaktion $\text{II} \rightarrow \text{V}$ nach Analogien, so denkt man vor allem an die von Claisen studierten reversiblen Umsetzungen von substituierten Allyl-Derivaten¹⁾:



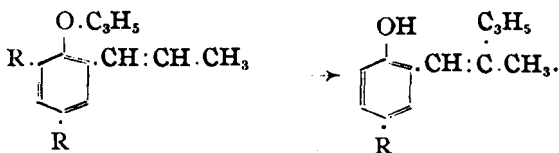
sowie die Umlagerung der substituierten Phenol-allyläther in *C*-Allyl-phenole, die mit einer Umkehrung des Allylrestes verbunden sind²⁾:



Der Furfuralkohol kann nun als substituiertes Allylalkohol, das Furfurylchlorid als substituiertes Allylchlorid aufgefaßt werden, bei denen an die erste Doppelbindung noch eine zweite konjugiert angeschlossen ist. Macht man die Annahme, daß sich die ganze Konjugation wie eine Allyl-Doppelbindung verhält, so käme man zu folgender hypothetischer Formulierung:



Ein Beispiel, wo umgekehrt ein Allylrest durch solch eine Konjugation hindurchwandert, gibt Claisen³⁾, nämlich das folgende:



Ob diese Annahme zu Recht besteht, soll noch weiter untersucht und auch geprüft werden, ob eine weiter gültige Gesetzmäßigkeit aufgefunden werden kann. Insbesondere soll nach event. Analogien in der aliphatischen Reihe gesucht werden.

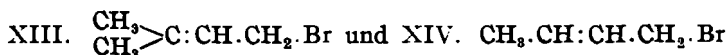
Ein besonders geeignetes Vergleichsobjekt wäre das Sorbylchlorid, $\text{CH}_3 \cdot \text{CH} : \text{CH} \cdot \text{CH} : \text{CH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{Cl}$, da nach Umsetzung mit Cyankalium, Verseifung und Hydrierung leicht festzustellen wäre, ob eine normale oder verzweigte Kette entstanden ist. Der Körper ist aber nicht bekannt und vor-

¹⁾ Journ. prakt. Chem. [2] 105, 65, 288.

²⁾ B. 45, 3157 [1912]; A. 401, 21 [1913], 418, 69 [1919]; Ztschr. angew. Chem. 36, 178 [1923]; B. 58, 275 [1925].

³⁾ A. 449, 81 [1926]; B. 59, 2344 [1926].

aussichtlich nicht leicht erhältlich. Vorläufig wurden daher die zwei bekannten Bromide:



mit Cyankalium umgesetzt und die entstandenen Nitrile alkalisch verseift.

Aus γ, γ -Dimethyl-allylbromid (XIII) wurde reine Brenzterebinsäure, $(\text{CH}_3)_2\text{C} : \text{CH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$, erhalten, die durch Anilid und Dibromid charakterisiert wurde und durch Hydrierung reine Isobutyl-essigsäure lieferte (Mischprobe des Anilids).

Das Crotylbromid (XIV) ergab analog, aber in weniger guter Ausbeute, die Penten-2-säure, $\text{CH}_3 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH} : \text{CH} \cdot \text{COOH}$ (Mischprobe des Anilids); es war also lediglich Verschiebung der Doppelbindung eingetreten, wahrscheinlich während der langen alkalischen Verseifung.

In beiden Fällen tritt also, wenigstens zur Hauptsache, normale Umsetzung ein. Hierzu kann noch folgendes bemerkt werden: Nach Claisens Untersuchungen reagiert Crotylbromid (XIV) mit Wasser resp. verd. Pottasche-Lösung normal unter Bildung des primären Alkohols, erst das viel reaktionsfähigere Dimethyl-allylbromid XIII bildet in anomaler Reaktion den tertiären Alkohol. Beim Umsatz mit Cyankalium reagiert aber das Furfurylchlorid noch bedeutend rascher als Dimethyl-allylbromid. Es ist sehr wohl mit der Möglichkeit zu rechnen, daß Körper wie Sorbylchlorid, die auch rein formal dem Furfurylchlorid näher stehen, nicht nur eine weitere Steigerung der Reaktionsfähigkeit ihres Halogens, sondern auch der Tendenz zur anomalen Umsetzung mit Cyankalium zeigen werden. Versuche sollen auch in dieser Richtung fortgesetzt werden.

Wenn die bisherigen Resultate schon jetzt mitgeteilt werden, so geschieht dies teilweise darum, weil im Oktober-Heft des Journ. Amer. chem. Soc.⁴⁾ eine Arbeit von Kirner und Richter erschienen ist, in der die Umsetzung des Furfurylchlorids mit Cyankalium und die Verseifung zur Säure vom Schmp. 109° beschrieben wurde. Die amerikanischen Autoren sprechen aber diese Säure als Furyl-essigsäure und das Nitril als Furyl-acetonitril an. Diese so selbstverständlich anmutende Annahme ist jedoch nach obigen Ausführungen unzutreffend.

Beschreibung der Versuche.

α -Furfurylchlorid: Eine noch etwas bessere Ausbeute als nach W. R. Kirner⁵⁾ wird erhalten, wenn man das Gemisch von Furfuralkohol, Pyridin und absol. Äther unter Turbinieren in das mit einer Kältemischung gekühlte und mit etwas Pentan verdünnte Thionylchlorid eintropfen läßt. Man läßt so rasch zulaufen, daß kein Äther verdampft, und kann dann sofort aufarbeiten, indem man Pentan und verd. Salzsäure zugibt, nach Abtrennung die letztere nochmals mit Pentan ausschüttelt und die Auszüge zuerst mit verd. Salzsäure, dann noch mit verd. Natronlauge gut auswäscht, wobei ständig feines Eis zugegen sein soll. Nach kurzem Trocknen über Pottasche wird das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand im Vakuum destilliert. Sdp.₁₅ 37° .

⁴⁾ Journ. Amer. chem. Soc. **51**, 3131 [1929]; C. **1929**, II 3133.

⁵⁾ Journ. Amer. chem. Soc. **50**, 1955 [1928]; C. **1928**, II 893.

α -Furfurylcyanid und 5-Methyl-brenzschleimsäurenitril: 10 g Furfurylchlorid wurden mit einer Lösung von 8 g Cyankalium in ca. 10 ccm Wasser energisch geschüttelt, wobei starke Erwärmung eintrat. Zum Schluß wurde noch $\frac{1}{2}$ Stde. auf der Maschine geschüttelt, mit Äther aufgenommen, und die Extrakte mit verd. Natronlauge und verd. Sodalösung gewaschen. Die Vakuum-Destillation gab 6 g rohes Nitril vom Sdp.₁₃ 60–90°; weitaus die Hauptmenge ging bei ca. 60° über.

Verseifung: Das rohe Nitril wurde durch Erwärmen mit methylalkohol. Kali auf dem Wasserbade verseift, bis kein NH_3 mehr entwich. Dann wurde der Alkohol abgedampft, der Rückstand mit Äther ausgeschüttelt, der wäßrige Teil mit Salzsäure stark angesäuert und mit Äther ausgezogen. Bei der Vakuum-Destillation ging die Säure unter 1 mm Druck bei ca. 105° über und erstarrte sofort. Aus Benzol weiße Krystalle vom Schmp. 109–110°, (korr.). 5-Methyl-brenzschleimsäure und Mischprobe genau gleich.

Die reine Säure war geruchlos, dagegen zeigte die Mutterlauge starken Geruch ähnlich wie Phenyl-essigsäure. Sie wurde daher stark eingeeengt und durch vorsichtigen Zusatz von Benzin die Methyl-brenzschleimsäure möglichst abgeschieden, solange die ausfallenden Krystalle noch den richtigen Schmp. zeigten. Schließlich wurde der Rest ganz eingedampft, in wenig heißem Benzin gelöst und möglichst langsam abkühlen gelassen. Neben den derben Körnern der Methyl-brenzschleimsäure schieden sich sehr feine Lanzetten ab, die nach dem Trocknen herausgesucht und für sich aus Benzin umkrystallisiert wurden: 0.3 g flache Nadeln, Schmp. 67–68.5° (korr.); dies ist die wahre α -Furyl-essigsäure.

4.630 mg Sbst.: 9.695 mg CO_2 , 1.94 mg H_2O . — 0.182 mg Sbst. in 2.150 mg Campher: $\Delta = 26^\circ$. — 0.120 mg Sbst. in 2.240 mg Campher: $\Delta = 19^\circ$. — 11.801 mg Sbst. verbr. 4.66 ccm $\frac{1}{80}$ -KOH.

$\text{C}_8\text{H}_4\text{O}_3$ (126.05). Ber. C 57.11, H 4.80, Mol.-Gew. 126.05, Äquiv.-Gew. 126.05.
Gef. „ 57.11, „ 4.65, „ 130, 113, „ 126.7.

Bei einem zweiten Versuch wurde dann das rohe Nitril fraktioniert. Die bei 60° 13 mm siedende Hauptmenge gab reine Methyl-brenzschleimsäure, während aus dem sehr geringen Nachlauf leicht Furyl-essigsäure erhalten werden konnte, die nur noch von wenig Methyl-brenzschleimsäure begleitet war.

α -Furyl-essigsäure aus α -Furoyl-ameisensäure: Die Furoyl-ameisensäure wurde nach E. Fischer⁶⁾ dargestellt. Sie erwies sich als ziemlich beständig und wurde durch längere Extraktion der erhaltenen wäßrigen Lösung mit Äther im Apparat gewonnen. Im Vakuum ließ sie sich völlig unzersetzt destillieren: Sdp.₁ 105°. Aus Benzol farblose Krystalle, Schmp. 97–98.5° (korr.).

1 g Furoyl-ameisensäure wurde in etwas absol. Alkohol gelöst, 1.5 g wasser-freies Hydrazin-Hydrat und nach dem Abkühlen die Lösung von 1.5 g Natrium in 15 ccm Alkohol zugesetzt, wobei schon geringe Gasentwicklung auftrat. Dann wurde langsam im Ölbad von 200° erwärmt, wobei Alkohol, Wasser und Hydrazin verdampften und eine trockne Salzmasse zurückblieb, die noch ca. $\frac{1}{4}$ Stde. bei 200° belassen wurde. Dann wurde abgekühlt, in Wasser gelöst, stark angesäuert und mit Äther ausgeschüttelt. Die Vakuum-Destillation gab 0.9 g Säure vom Sdp.₁ ca. 105°.

⁶⁾ B. 46, 891 [1913].

Aus Benzin flache Nadeln. Schmp. 68–69° (korr.). Diese Mischprobe mit obiger Säure gab keine Depression. Die Säure ist ziemlich zersetzlich, besonders in nicht ganz reinem Zustande. Sie ist in ca. 15 Tln. Wasser von 15° löslich, mit Wasserdampf nur sehr wenig flüchtig.

Durch Erwärmen mit Thionylchlorid wird das Chlorid erhalten, das sehr intensiven Geruch zeigt. Sdp.₁ ca. 65°. Daraus entstand mit Anilin in Äther das Anilid: Farblose Blättchen aus Benzin, Schmp. 84–85° (korr.).

4.832 mg Sbst.: 12.710 mg CO₂, 2.43 mg H₂O. — 3.190 mg Sbst.: 0.200 ccm N (24°, 758 mm).

C₁₂H₁₁O₂N. Ber. C 71.61, H 5.52, N 6.97. Gef. C 71.74, H 5.58, N 7.18.

α -Furyl-essigsäure und α -Furyl-acetaldehyd aus α -Furyl-glycid-ester⁷⁾ (Daten von Dr. M. Kerschbaum).

α -Furyl-glycidsäure-methylester: Sdp.₂ ca. 95°, α -Furyl-glycidsäure-äthylester: Sdp.₂ ca. 105°. Beide Ester frisch fast farblos, färben sich allmählich dunkler und verharzen dann, besonders wenn nicht sorgfältig fraktioniert wird.

Oxim des α -Furyl-acetaldehyds⁷⁾: Aus α -furyl-glycidsäurem Natrium mit Hydroxylamin-Chlorhydrat⁸⁾. Sdp.₂ 75–77°. Das Destillat erstarrt zu farblosen Krystallen, Schmp. 63°, die allmählich verharzen.

Nitril der α -Furyl-essigsäure: Aus dem Oxim durch Kochen mit Essigsäure-anhydrid. Sdp.₁₀ 69–73°. Wasserhell, wird beim Aufbewahren langsam braun.

α -Furyl-essigsäure: Aus dem Nitril durch Verseifung mit äthylalkohol. Salzsäure oder alkohol. Kali (ohne irgendwelche Umlagerung). Schmp. 67–68°, Mischprobe mit obiger Säure genau gleich.

α -Furyl-acetaldehyd: Aus furyl-glycidsäurem Natrium mit wäßriger Oxalsäure; Sdp.₁₀ ca. 58°. Frisch destilliert fast farblos. Polymerisiert sich sehr rasch. Geruch ähnelt dem des Phenyl-acetaldehyds. Semicarbazon, aus Wasser, Schmp. 131–132° (korr.).

α -Furyl-essigsäure aus α -Furyl-acetaldehyd: Der Aldehyd wurde in etwas Alkohol gelöst, mit überschüssigem, frisch gefälltem Silberoxyd und tropfenweise mit verd. Natronlauge versetzt. Zum Schluß wird aufgekocht, filtriert, eingedampft, mit Wasser aufgenommen, mit Äther gereinigt, die Säure mit Salzsäure abgeschieden, mit Äther ausgeschüttelt, im Vakuum destilliert und aus Benzin umkrystallisiert. Schmp. 67–68°, Mischprobe ebenso.

γ , γ -Dimethyl-allylbromid und Cyankalium: In 20 g Isoprenalkohol wurden bei –15° 20 g HBr-Gas eingeleitet⁹⁾. Nach 1-stdg. Stehen wurde Pentan zugefügt, das abgeschiedene Wasser abgetrennt und nochmals mit Pentan ausgeschüttelt. Die Extrakte wurden mit Sulfat getrocknet und sorgfältig fraktioniert. 30 g Hauptmenge, Sdp.₆₀ 59–60° (Widmer-Kolben), neben sehr geringem Vor- und Nachlauf.

30 g Cyankalium wurden in möglichst wenig Wasser gelöst und mit dem obigen Bromid 4 Stdn. auf der Maschine geschüttelt. Die Mischung erwärmte sich ganz langsam etwas und färbte sich braun. Dann wurde Äther zugesetzt, abgetrennt und neutral gewaschen. Die Fraktionierung im Spiral-kolben gab: 4 g, Sdp.₆₆ ca. 41°; erwies sich als Isoprenalkohol, der durch

⁷⁾ Asahina u. Fujita, C. 1928, I 757.

⁸⁾ Analog wie Rosenmund u. Dornsafft, B. 52, 1741 [1919].

⁹⁾ Claisen, Journ. prakt. Chem. [2] 105, 65, 288.

Hydrolyse entstanden war. Der Rest ging bei 11 mm zwischen 35° und 60° über, die Hauptmenge bei ca. 51° . Dieses Nitril wurde in 4 Fraktionen getrennt, die jede für sich verseift wurden. Zur Verseifung wurde mit alkohol. Kali unter Rückfluß erwärmt, bis kein NH_3 mehr entwich, dann stark eingedampft, mit Wasser verdünnt, mit Äther etwas neutrale Verunreinigungen entfernt, darauf die Säure abgeschieden und mit Äther ausgeschüttelt. Aus allen Fraktionen wurde jedoch dieselbe Säure erhalten; sie zeigte den Sdp.₁₄ $106-107^{\circ}$, Sdp.₃ $83-85^{\circ}$ und gab die folgenden Derivate:

Anilid, über das Chlorid (Sdp.₁₂ ca. 55°) mit Anilin in Äther, dann neutral gewaschen und aus Benzin und verd. Alkohol umkrystallisiert. Schmp. $105.5-106.5^{\circ}$ (korr.); Brenzterebinsäure-anilid¹⁰): Schmp. 106° .

Dibromid: In CS_2 dargestellt und aus Benzin umkrystallisiert; Schmp. $102-103.5^{\circ}$ (korr.). Brenzterebinsäure-dibromid¹¹): Schmp. ca. 100° .

Zum Vergleich wurden die zwei entsprechenden Derivate aus der Isohexen-2-säure, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}:\text{CH}:\text{CH}:\text{COOH}$, bereitet, die sich aus Isobutylaldehyd mit Malonsäure und etwas Piperidin gewinnen ließ. Das Anilid schmolz bei $144.5-145.5^{\circ}$, das Dibromid bei $126-127^{\circ}$; für das letztere ist in der Literatur 127° angegeben¹²). Darauf wurde die erhaltene Säure noch hydriert und aus der erhaltenen gesättigten Säure das Anilid bereitet. Nach der Reinigung wie oben zeigte es den Schmp. $112.5-113.5^{\circ}$ (korr.); Anilid aus Isobutyl-essigsäure und Mischprobe genau gleich.

Es ist zu berücksichtigen, daß, wenn in diesem Falle eine anomale Reaktion eingetreten wäre, sich das Nitril der Dimethyl-vinyl-essigsäure hätte bilden müssen, welches als äußerst schwer verseifbar verloren gegangen wäre. Die Bildung der Brenzterebinsäure zeigt also lediglich den Gang der Hauptreaktion.

Crotylbromid und Cyankalium: 13.5 g Bromid, nach Claisen und Tietze¹³) bereitet (Sdp.₆₅ $35-41^{\circ}$), wurden mit der Lösung von 20 g Cyankalium in möglichst wenig Wasser 1 Tag auf der Maschine geschüttelt. Da die Umsetzung noch nicht beendet war, was an dem stechenden Geruch des Bromids verfolgt werden konnte, wurde noch 14 Tage unter öfterem Schütteln stehen gelassen. Hierauf wurde mit Äther aufgenommen und neutral gewaschen. Das erhaltene Nitril wurde wieder in 4 Fraktionen zerlegt, die zwischen 50° und 77° bei 65 mm Druck übergingen (Hauptmenge: $70-74^{\circ}$). Bei der Verseifung konnte wiederum nur eine Säure erhalten werden, übrigens in mäßiger Ausbeute. Denn es wurde nur ein Anilid gewonnen, das nach der Reinigung aus Benzin und verd. Alkohol den Schmp. $100-101^{\circ}$ (korr.) zeigte. Anilid der Penten-2-säure, $\text{CH}_3.\text{CH}_2.\text{CH}:\text{CH}:\text{COOH}$, und Mischprobe genau gleich. Die zum Vergleich nötige Penten-2-säure wurde durch Kondensation von Propionaldehyd und Malonsäure in Äther mit etwas Piperidin bereitet, war aber noch stark durch beigemischte β,γ -Säure verunreinigt, die durch längeres Erhitzen mit Alkali und nach der Aufarbeitung mit 70-proz. Schwefelsäure (wodurch offenbar Lactonisierung eintritt) entfernt wurde. Die reine Säure konnte der Äther-Lösung mit Soda entzogen werden, das Lacton resp. andere Verunreinigungen blieben im Äther. Die so gereinigte Säure gab sofort reines Anilid.

¹⁰) Blaise, Compt. rend. Acad. Sciences **136**, 1464; Bull. Soc. chim. France [3] **29**, 1036. — B. Courtot, Bull. Soc. chim. France [3] **35**, 154.

¹¹) Perkin, Journ. chem. Soc. London **81**, 256. — Blaise, Courtot, Bull. Soc. chim. France [3] **35**, 155, usw.

¹²) Braun, Monatsh. Chem. **17**, 215.

¹³) B. **59**, 2348 [1926].