

gebracht und 24 Stdn. im Apparat mit Äther extrahiert. Nach dem Trocknen und Verdampfen des Äthers hinterblieb ein farbloses Öl, von dem unter 12 mm bei 115—120° 0.86 g rasch erstarrend übergangen. Durch Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther wurde das reine (—)-Oxylacton VI vom Schmp. 84—85° erhalten. Die Mischprobe mit einem aus dem Chininsalz gewonnenen Präparat vom Schmp. 84—85° ergab keine Schmelzpunktserniedrigung. Die Bestimmung des Drehungsvermögens bestätigte die optische Reinheit.

$$[\alpha]_D^{20}: (-1.01^\circ \times 100) : (2.01 \times 1) = -50.5^\circ \text{ (Wasser).}$$

Frl. L. Wirth danken wir für ihre Unterstützung bei Ausführung der Versuche.

### 17. Otto Hromatka:

#### Versuche zur Synthese der Homoisovanillinsäure.

(Aus Wien eingegangen am 4. Dezember 1941.)

Die Synthese der im Benzolkern durch Oxy-, Methoxy- und Methylen-dioxygruppen substituierten Phenylelessigsäuren ist deshalb von großer Bedeutung, weil diese Säuren das Ausgangsmaterial für den künstlichen Aufbau von zahlreichen Naturstoffen (Alkaloiden) und synthetischen Arzneimitteln darstellen. In einer kritischen Zusammenfassung über die wichtigsten der bisher veröffentlichten Verfahren zur Synthese dieser Säuren bemerken Schöpf und Winterhalder<sup>1)</sup>, gerade die große Zahl der gemachten Vorschläge zeige, daß die benützten Methoden anscheinend nicht ganz befriedigen.

Bei einem solchen Arbeitsgebiet ist es von Interesse, daß auch über nicht erfolgreiche Versuche berichtet wird, die z. B. wegen der leichten Beschaffbarkeit des Ausgangsmaterials besonders aussichtsreich erschienen. Die vorliegende Arbeit behandelt die Synthese der Homoisovanillinsäure (3-Oxy-4-methoxy-phenyl-essigsäure).

Diese Säure wurde erstmalig von Späth und Lang<sup>2)</sup> nach einem von Mauthner<sup>3)</sup> für die Synthese der Phenylelessigsäuren vorgeschlagenen Wege aufgebaut (Isovanillin → Azlacton → 3-Oxy-4-methoxy-phenyl-brenztraubensäure → Homoisovanillinsäure). Hahn und Schulz<sup>4)</sup> erhielten dieselbe Säure aus  $\alpha$ -Chlor-[3-acetoxy-4-methoxy-phenyl]-acetamid durch Austausch von Cl gegen H auf katalytischem Wege und Verseifung des erhaltenen Reaktionsproduktes. Schöpf befaßte sich 2-mal mit der Synthese des Benzyläthers der Homoisovanillinsäure. Er stellte ihn einmal nach Mauthner<sup>3)</sup> her<sup>5)</sup> (Isovanillin → Benzylisovanillin → Azlacton → 3-Benzylloxy-4-methoxy-phenyl-brenztraubensäure → 3-Benzylloxy-4-methoxy-phenylelessigsäure). Später beschrieb Schöpf einen anderen Weg als gut geeignet<sup>1)</sup> (Isovanillin → Benzylisovanillin → 3-Benzylloxy-4-methoxy-benzylalkohol → Chlorid → Cyanid → 3-Benzylloxy-4-methoxy-phenylelessigsäure). Durch Abspaltung des Benzylrestes entweder mittels Salzsäure oder durch katalytische Hydrierung<sup>6)</sup> müßte

<sup>1)</sup> A. 544, 62 [1940].

<sup>2)</sup> Monatsh. Chem. 42, 281 [1921].

<sup>3)</sup> A. 370, 368 [1910].

<sup>4)</sup> B. 72, 1302 [1939].

<sup>5)</sup> Schöpf, Perrey u. Jäckh, A. 497, 54 [1932].

<sup>6)</sup> E. Merck, Dtsch. Reichs-Pat. 407487 und 417926 (C. 1925 I, 1808 u. C. 1926 I, .

man aus dem Benzyläther die Homoisovanillinsäure leicht gewinnen können. Bersch<sup>7)</sup> beschrieb ebenfalls eine Synthese der Homoisovanillinsäure (Isovanillin  $\rightarrow$  Carbäthoxyisovanillin  $\rightarrow$  Cyanhydrin  $\rightarrow$  3-Carbäthoxy-4-methoxymandelsäuremethylester  $\rightarrow$  3-Carbäthoxy-4-methoxy-phenyl- $\alpha$ -chlor-essigsäuremethylester  $\rightarrow$  Homoisovanillinsäure).

Alle Synthesen gehen somit vom Iovanillin aus, einer Verbindung, die früher als Nebenprodukt der Vanillinsynthese in größeren Mengen zur Verfügung stand. Mit der fortschreitenden Verbesserung der Vanillinsynthese ist die Beschaffung des Iovanillins in neuerer Zeit schwierig geworden. Außerdem ist es mit Ausnahme des Mauthnerschen Weges über das Azlacton erforderlich, die Oxydationsstufe des substituierten Benzaldehydes zu der des substituierten Benzylalkohols zu reduzieren. Hier soll nun über Versuche berichtet werden, zwei billig und in großer Menge zugängliche Ausgangsmaterialien, nämlich *o*-Nitro-anisol und *o*-Chlor-anisol, für die Synthese der Homoisovanillinsäure heranzuziehen.

Auch Bersch<sup>7)</sup> hat schon versucht, vom *o*-Nitro-anisol auszugehen, dessen Überführung in 3-Nitro-4-methoxy-benzylchlorid mit Formaldehyd und Salzsäure in ausgezeichneter Ausbeute gelingt<sup>8)</sup>. Auch die Überführung des Chlorids in das Cyanid gelang im vorliegenden Falle sehr gut. Bersch hydrierte die Nitrogruppe katalytisch zur Aminogruppe und wollte diese durch Diazotieren und Verkochen in die Oxygruppe verwandeln. Er konnte aber hierbei das gewünschte 3-Oxy-4-methoxy-benzyl-cyanid nicht erhalten. Ebenso wenig gelang ihm der Austausch der Aminogruppe gegen die Hydroxylgruppe im Äthyl- oder Methylester der 3-Amino-4-methoxy-phenylelessigsäure.

Die Bedeutung, die diesem Wege für die billige Herstellung der Homoisovanillinsäure zukommen könnte, veranlaßte mich, die Versuche von Bersch nachzuprüfen und vor allem zu untersuchen, ob der Austausch der Aminogruppe gegen die Hydroxylgruppe sich etwa bei den von Bersch nicht untersuchten, gegen chemische Eingriffe stabileren Verbindungen 3-Amino-4-methoxy-phenylelessigsäure und 3-Amino-4-methoxy-phenylelessigsäureamid durchführen ließe. Die Reaktion gelang aber auch in diesen Fällen nicht, und ich habe ebenso wie Bersch feststellen müssen, daß der untersuchte Weg nicht zur Homoisovanillinsäure führt. Als einzige krystallisierte Verbindung wurde die 4-Methoxy-phenylelessigsäure<sup>9)</sup> aus dem Reaktionsprodukt der 3-Amino-4-methoxy-phenylelessigsäure gewonnen.

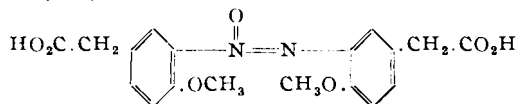
Zu den Angaben des Versuchs-Teils ist zu bemerken, daß die Verseifung des 3-Nitro-4-methoxy-benzylcyanids mit alkoholischer Kalilauge nicht gelang, weil sich braune Harze bildeten. Erwärmt man das Cyanid mit 85-proz. Schwefelsäure auf 50–60°, so bildet sich das Säureamid. Erhitzt man dagegen in 85-proz. Schwefelsäure längere Zeit auf 90–95°, so entsteht durch Spaltung der Methoxylgruppe 3-Nitro-4-oxy-phenylelessigsäureamid. Die 3-Nitro-4-methoxy-phenylelessigsäure wurde schließlich durch alkalische Verseifung des Säureamids gewonnen. Auch bei dieser Reaktion, die sehr leicht eintritt und deren Ablauf durch die Abspaltung des Ammoniaks verfolgt werden kann, muß ein Überschuß von Alkali vermieden werden, weil sonst Verharzungen eintreten.

<sup>7)</sup> Arch. Pharmaz. **277**, 271 [1939].

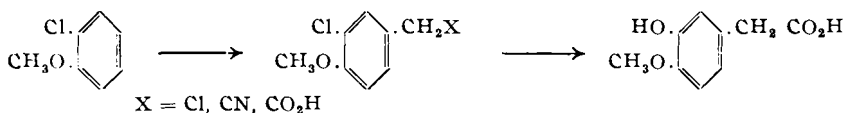
<sup>8)</sup> Behagel u. Friese, B. **67**, 1377 [1934]; Quelet u. Germaine, Compt. rend. Acad. Sciences **202**, 1442 [1936]; Schorygin, C. **1937** I, 1678.

<sup>9)</sup> Pschorr, Wolfes u. Buckow, B. **33**, 172 [1900].

In diesem Zusammenhange soll noch erwähnt werden, daß die 3-Nitro-4-methoxy-phenylessigsäure beim Erhitzen mit Natriummethylatlösung eine Säure vom Schmp. 193—195° gibt, vermutlich die 2,2'-Dimethoxy-azoxy-benzol-diessigsäure-(5.5').



Außerdem wurde die Durchführung der folgenden Synthese versucht:



*o*-Chlor-anisol erhält man durch Methylieren von *o*-Chlor-phenol (F. Raschig, Ludwigshafen). Die Chlormethylierung gelingt mit guter Ausbeute, wenn man einen großen Überschuß von Formaldehyd anwendet. Eine zweite Chlormethylgruppe tritt hierdurch nicht ein. Dagegen muß man, besonders bei größeren Ansätzen, die Anwendung von Zinkchlorid als Kondensationsmittel vermeiden, weil sich sonst 3,3'-Dichlor-4,4'-dimethoxy-diphenylmethan bildet. Hingegen wurde die Bildung von Dichlor-dimethoxy-dihydroanthracen bei keinem Versuch beobachtet. Die Überführung des 3-Chlor-4-methoxy-benzylchlorids in das Cyanid nach dem gebräuchlichen Verfahren — Erhitzen mit Alkalicyanid in verdünntem Alkohol — gelang wegen der großen Beweglichkeit des Chlors viel schlechter als beim 3-Nitro-4-methoxy-benzylchlorid. In ähnlichen Fällen war versucht worden, Aceton als Lösungsmittel zu verwenden<sup>10)</sup> oder in einer Benzol-Wasser-Suspension zu arbeiten<sup>11)</sup>. Im vorliegenden Falle brachte weder das Arbeiten in einer Lösung von Methyläthylketon noch in einer siedenden Toluol-Wasser-Suspension eine Besserung der Ausbeute. Hingegen bewährte sich ein Vorschlag von Schöpf<sup>12)</sup>, höher siedende Alkohole als Lösungsmittel zu verwenden. Die Cyanidausbeute war viel höher, wenn die Umsetzung des Chlorids mit Alkalicyanid in Isopropylalkohol vorgenommen wurde. Vermutlich ist dieses Ergebnis nicht nur auf die höhere Siedetemperatur des Isopropylalkohols zurückzuführen, sondern auch auf die geringere Reaktionsfähigkeit des sekundären Alkohols.

Das 3-Chlor-4-methoxy-benzylcyanid wurde mit alkoholischer Kalilauge zur 3-Chlor-4-methoxy-phenylessigsäure verseift. Wenn auch zu vermuten war, daß der Chlormethylrest in die *p*-Stellung zum Methoxyl eingetreten war, so wurde dennoch die Stellung der Substituenten in der Chlormethoxy-phenylessigsäure dadurch bewiesen, daß die Säure bei der Oxydation mit Permanganat die bekannte 3-Chlor-4-methoxy-benzoesäure, Schmp. 213°<sup>13)</sup>, gab.

Beim Erhitzen der 3-Chlor-4-methoxy-phenylessigsäure mit kryst. Bariumhydroxyd im Rohr auf 187° trat noch kein Austausch des Chlors gegen Hydroxyl ein. Auch der oftmals vorgeschlagene Zusatz von Naturkupfer C oder Kupfersalzen war ohne Einfluß. Eine auch geringe Abspaltung von

<sup>10)</sup> Späth u. Schmidt, Monatsh. Chem. **53/54**, 469 [1929].

<sup>11)</sup> Kindler u. Gehlhaar, Arch. Pharmaz. **274**, 386 [1936].

<sup>12)</sup> Schöpf u. Winterhalder, A. **544**, 67, Fußn. 1 [1940].

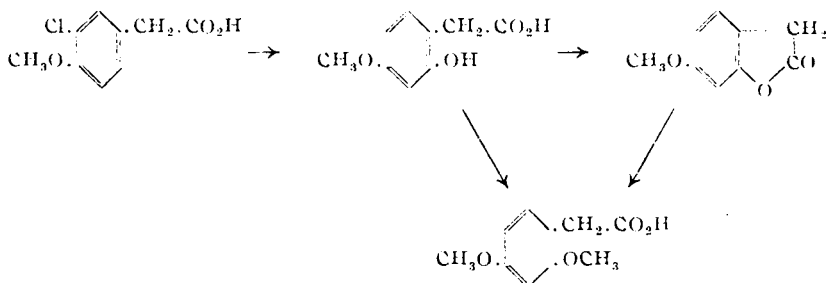
<sup>13)</sup> Beilsteins Handbuch d. organ. Chemie, 4. Aufl., Bd. X, S. 176.

Chlor wäre durch die Bestimmung des Chlor-Ions in den wäßrigen Laugen bemerkt worden. Hingegen wurde das Chlor durch Schmelzen der Säure mit Ätzalkalien bei 210—220° schon in wenigen Minuten zu mindestens 90% abgespalten. Die bei dieser Reaktion entstandene Säure schmolz zwar fast genau so hoch wie die erwartete Homoisovanillinsäure, nämlich bei 130°, doch wurde sie durch die folgenden Versuche als 2-Oxy-4-methoxy-phenylessigsäure erkannt:

Die Säure lieferte beim Erhitzen unter Wasseraustritt ein Lacton. Dies ist nur möglich, wenn die Hydroxylgruppe im Benzolkern in *o*-Stellung zu  $\text{CH}_2\cdot\text{CO}_2\text{H}$  steht.

Bei der Methylierung mit Diazomethan wurde sowohl aus der Säure als auch aus ihrem Lacton ein Ester erhalten, der bei der alkalischen Verseifung in 2,4-Dimethoxy-phenylessigsäure<sup>14)</sup> überging.

Die Reaktionen werden durch folgendes Schema veranschaulicht:



Umlagerungen bei der Kalischmelze wurden schon in anderen Fällen beobachtet und haben den Wert dieser Reaktion für die Konstitutionsermittlung sehr eingeschränkt<sup>15)</sup>. Dabei scheint der Eintritt der Hydroxylgruppe in die *p*-Stellung zum ursprünglich vorhandenen Halogen bevorzugt zu sein. Z. B. gibt *m*-Brom-benzoesäure Salicylsäure, *o*-Chlor-benzoesäure *m*-Oxy-benzoesäure und endlich findet man unter den Nebenprodukten der Kalischmelze von *o*-Brom-phenol Resorcin, dagegen von *m*-Brom-phenol Brenzcatechin. Überraschend an der hier beschriebenen Reaktion ist aber, daß das Umlagerungsprodukt in fast quantitativer Ausbeute entsteht.

### Beschreibung der Versuche.

#### 3-Nitro-4-methoxy-benzylcyanid.

240 g Kaliumcyanid wurden in 180 ccm Wasser in der Wärme gelöst und mit 900 ccm Alkohol versetzt. Das Kaliumcyanid fiel teilweise in Form feinsten Krystalle aus. Nach Zugabe von 300 g 3-Nitro-4-methoxy-benzylchlorid wurde die Mischung unter Rühren auf 65° erwärmt. Bei dieser Temperatur setzte eine exotherme Reaktion ein, die eine Erwärmung des Gemisches auf 70° bewirkte. Die Temperatur wurde noch  $\frac{1}{2}$  Stde. auf 70° gehalten. Die braune Lösung, aus der sich Kochsalz abgeschieden hatte, wurde darin in 3 l Wasser gegossen. Es fielen braune Krystalle aus, die abgesaugt und aus

<sup>14)</sup> Pschorr u. Knöffler, A. **382**, 56 [1911].

<sup>15)</sup> H. Meyer, Analyse und Konstitutionsermittlung organischer Verbindungen, 5. Aufl. 1931, S. 263.

Methanol umkrystallisiert wurden. Ausb. 256 g (89.7% d. Th.). Schmp. 86–87°; Sdp.<sub>0.3</sub> 175°. Sehrschwer löslich in siedendem Wasser, leicht löslich in Chloroform und Essigester.

5.672 mg Sbst.: 0.735 ccm N (24°, 752 mm).

$C_9H_8O_4N_2$  (192.17). Ber. N 14.58. Gef. N 14.74.

### 3-Amino-4-methoxy-benzylcyanid.

19.2 g 3-Nitro-4-methoxy-benzylcyanid wurden in 400 ccm Methanol gelöst, mit 2.0 g 10-proz. Palladiumkohle versetzt und bei 19.5° mit Wasserstoff geschüttelt. In  $1\frac{1}{2}$  Stdn. wurden 7.8 l Wasserstoff aufgenommen, und die Hydrierung kam zum Stillstand. Die Lösung wurde im Vak. eingedampft und der Rückstand mit alkohol. Salzsäure in das krystallisierte Hydrochlorid verwandelt, das aus Alkohol umkrystallisiert wurde. Schmp. 202°; Ausb. 75.6% d. Theorie.

5.420 mg Sbst.: 10.800 mg  $CO_2$ , 2.810 mg  $H_2O$ .

$C_9H_{10}ON_2$ , HCl (198.6). Ber. C 54.38, H 5.58. Gef. C 54.34, H 5.80.

Pikrat: 1.0 g Hydrochlorid wurde in wenig Wasser gelöst und mit 50 ccm  $n/_{10}$ -Natriumpikrat-Lösung versetzt. Die gebildeten Krystalle wurden 2-mal aus Wasser umkrystallisiert. Schmp. 180°.

10 g 3-Amino-4-methoxy-benzylcyanid-hydrochlorid wurden mit Sodalösung in die Base verwandelt und diese ausgeäthert. Der Ätherrückstand wurde in 100 ccm 16-proz. Schwefelsäure gelöst. Beim Kühlen der Lösung schieden sich kleine Krystalle ab. Im Laufe von 30 Min. wurde  $n$ -Natriumnitritlösung zugetropft, bis die Lösung Jodkalistärkepapier bläute. Es wurden 46 ccm der Nitritlösung verbraucht; ber. 50 ccm. Die Lösung wurde jetzt mit 400 ccm Wasser verdünnt und gekocht. Es entwickelte sich nur wenig Stickstoff und die Lösung färbte sich unter Abscheidung von Harzen rot. Durch Ausäthern der sauren Lösung wurde 1.0 g Öl gewonnen, durch Ausschütteln mit Chloroform noch 0.6 g eines braunen Lackes. 3-Oxy-4-methoxy-benzylcyanid wurde nicht gefunden.

### 3-Nitro-4-methoxy-phenyl-essigsäureamid.

50.0 g 3-Nitro-4-methoxy-benzylcyanid wurden mit 150 ccm 85-proz. Schwefelsäure 45 Min. auf 50° erwärmt. Die Reaktion ist beendet, wenn die durch Verdünnen einer Probe mit Wasser ausgefallenen Krystalle sich beim Erwärmen klar lösen. Die Lösung wurde nun auf Eiswasser gegossen und die ausgeschiedenen Krystalle abgesaugt. Sie wurden aus Wasser, dem man Sodalösung bis zur schwach alkalischen Reaktion zufügte, umkrystallisiert (durch die Sodalösung wird 3-Nitro-4-oxy-phenyl-essigsäureamid, das in geringer Menge als Nebenprodukt entstanden ist, als Natriumsalz entfernt). Farblose Krystalle, 40.2 g oder 73.6% d. Theorie. Nochmals aus Aceton umkrystallisiert schmilzt die Verbindung bei 155°.

5.973 mg Sbst.: 0.696 ccm N (22°, 756 mm).

$C_9H_{10}O_4N_2$  (210.2). Ber. N 13.33. Gef. N 13.41.

### 3-Nitro-4-oxy-phenyl-essigsäureamid.

10.0 g 3-Nitro-4-methoxy-benzylcyanid wurden mit 30 ccm 85-proz. Schwefelsäure 1 Stde. auf 95° erwärmt. Die nach dem Eingießen der Lösung in Eiswasser entstandene hellgelbe Fällung wurde mit Sodalösung behandelt

und filtriert. Durch Ansäuern des Filtrates mit Salzsäure schieden sich hellgelbe Plättchen ab, die aus Wasser umkrystallisiert wurden. Schmp. 162°.

5.565 mg Sbst.: 0.685 ccm N (24°, 753 mm); kein  $\text{OCH}_3$ .

$\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_4\text{N}_2$  (196.1). Ber. N 14.28. Gef. N 14.02.

### 3-Nitro-4-methoxy-phenylelessigsäure.

40.0 g 3-Nitro-4-methoxy-phenylelessigsäureamid wurden mit 640 ccm Wasser und 24 ccm 31-proz. Natronlauge gekocht. Die unter Abspaltung von Ammoniak verlaufende Reaktion war nach 3 Stdn. beendet. Die Säure wurde mit 125 ccm 2-n. Salzsäure gefällt. Die Krystalle wurden in wenig Methanol gelöst und mit dem doppelten Volumen Wasser gefällt. Ausb. 39.5 g oder 98% d. Theorie. Schmp. 132°.

6.826 mg Sbst.: 12.830 mg  $\text{CO}_2$ , 2.630 mg  $\text{H}_2\text{O}$ . — 5.510 mg Sbst.: 0.332 ccm N (19°, 755 mm).

$\text{C}_9\text{H}_9\text{O}_5\text{N}$  (211.1). Ber. C 51.16, H 4.30, N 6.64. Gef. C 51.26, H 4.31, N 7.00.

### 3-Amino-4-methoxy-phenylelessigsäureamid.

30.0 g 3-Nitro-4-methoxy-phenylelessigsäureamid wurden in 450 ccm Methanol nach Zugabe von 5.0 g 10-proz. Palladiumkohle bei Raumtemperatur mit Wasserstoff geschüttelt. In 1 Stde. wurden 10.9 l Wasserstoff aufgenommen. Das gebildete 3-Amino-4-methoxy-phenylelessigsäureamid war z. Tl. ausgefallen. Es wurde in der Wärme gelöst, vom Katalysator abfiltriert und zur Krystallisation stehen gelassen. Ausb. 97% d. Theorie. Plättchen, Schmp. 164°.

6.111 mg Sbst.: 13.470 mg  $\text{CO}_2$ , 3.660 mg  $\text{H}_2\text{O}$ .

$\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_2\text{N}_2$  (180.2). Ber. C 59.97, H 6.72. Gef. C 60.12, H 6.70.

Es gelang nicht, die Verbindung durch Diazotieren und Verkochen in 3-Oxy-4-methoxy-phenylelessigsäureamid zu verwandeln.

### 3-Amino-4-methoxy-phenylelessigsäure.

31.3 g 3-Nitro-4-methoxy-phenylelessigsäure wurden in 450 ccm Methanol gelöst und nach Zusatz von 5.0 g 10-proz. Palladiumkohle bei Zimmertemperatur mit Wasserstoff geschüttelt. In 1½ Stdn. wurden 11.4 l Wasserstoff aufgenommen. Die Lösung wurde vom Katalysator abfiltriert und zur Trockne gedampft. Der Rückstand wurde aus Wasser umkrystallisiert und schmolz bei 80—85°, nach dem Trocknen im Vak. bei 70° lag der Schmp. bei 105°. Die Verbindung färbt sich an der Luft dunkel.

5.658 mg Sbst.: 12.340 mg  $\text{CO}_2$ , 3.120 mg  $\text{H}_2\text{O}$ .

$\text{C}_9\text{H}_{11}\text{O}_3\text{N}$  (181.1). Ber. C 59.64, H 6.12. Gef. C 59.52, H 6.17.

Nach dem Diazotieren und Verkochen der Verbindung konnte aus den roten Harzen nur eine geringe Menge 4-Methoxy-phenyl-essigsäure, Schmp. 86°, isoliert werden.

### 2.2'-Dimethoxy-azoxybenzol-diessigsäure-(5.5').

2.0 g 3-Nitro-4-methoxy-phenylelessigsäure wurden mit 20 ccm 2-n. methylalkohol. Natriummethylatlösung im Rohr 5 Stdn. auf 120° erhitzt. Der Rohrinhalt wurde eingedampft, der Rückstand in Wasser gelöst und mit 16-proz. Schwefelsäure angesäuert. Es fiel ein gelber Stoff aus, der in heißem Methanol mit Aktivkohle behandelt, filtriert und mit dem doppelten Volumen Wasser gefällt wurde. Durch Wiederholung dieser Behandlung

wurde der Schmp. 195—196° erreicht. Die Verbindung ließ sich im Hochvak. nicht unzersetzt destillieren.

5.510 mg Sbst.: 11.655 mg CO<sub>2</sub>, 2.445 mg H<sub>2</sub>O. — 6.075 mg Sbst.: 0.397 ccm N (18°, 766 mm). — 6.103 mg Sbst.: 6.795 mg AgJ.

C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>O<sub>7</sub>N<sub>2</sub> (374.2). Ber. C 57.72, H 4.85, N 7.49, OCH<sub>3</sub> 13.55.

Gef. „ 57.69, „ 4.97, „ 7.73, „ 14.71.

### 3-Chlor-4-methoxy-benzylchlorid.

570 g *o*-Chlor-anisol wurden in einem 3-l-Dreihalskolben, der mit einem langen Rückflußkühler versehen war, mit 600 g 40-proz. Formalin versetzt (etwa 100% Überschuß) und unter Rühren auf dem Dampfbad erhitzt. Gleichzeitig wurde ein starker Chlorwasserstoff-Strom eingeleitet. Die Temperatur stieg bis 96° und wurde dann 4½ Stdn. gehalten. Die Chlorwasserstoff-Zufuhr wurde nach der Sättigung der Lösung verringert. Nach dem Erkalten wurde die Mischung mit Trichloräthylen ausgeschüttelt. Die Trichloräthylenlösung wurde eingedampft und der Rückstand im Vak. fraktioniert destilliert (12 Torr).

Vorlauf bis 150°: 13 g; Hauptfraktion 150—200°, davon der größte Teil bei 150—158°: 685 g 3-Chlor-4-methoxy-benzylchlorid (89.7% d. Th.); Rückstand: 31 g.

3-Chlor-4-methoxy-benzylchlorid krystallisierte beim Kühlen in Eiswasser. Schmp. 38°. Das Chlor der Chlormethyl-Gruppe läßt sich in verdünnt alkohol. Lösung bei 70° mit Natronlauge titrieren.

0.500 g Sbst. wurden in 20 ccm Alkohol gelöst, mit 10 ccm Wasser versetzt und auf 70° erwärmt. Bis zur Gelbfärbung von Methylorange wurden 25.4 ccm *n*/<sub>10</sub>-Natronlauge verbraucht. Für Mol.-Gew. 191.1 ber. 26.2 ccm *n*/<sub>10</sub>-Natronlauge.

Die Verbindung färbt sich mit konz. Schwefelsäure unter Entwicklung von Chlorwasserstoff rot.

### 3,3'-Dichlor-4,4'-dimethoxy-diphenylmethan.

114 g *o*-Chloranisol, 103.2 g 35-proz. Formalin-Lösung und 66.0 g wasserfreies Zinkchlorid wurden auf dem Dampfbad unter Rückflußkühlung mit Chlorwasserstoff gesättigt. Die Temperatur stieg rasch auf 90° und wurde dort 3 Stdn. gehalten. Nach dem Erkalten wurde das Reaktionsgemisch mit Toluol ausgeschüttelt. Die Toluollösung wurde mit einer Natriumbicarbonatlösung gewaschen und eingedampft. Der Rückstand wurde in heißem Alkohol gelöst. Bei vorsichtigem Abkühlen auf 25° schied sich etwas Harz ab, von dem abgessen wurde. Durch Anreiben und weiteres Kühlen wurden Krystalle gewonnen, die nach häufigerem Umkrystallisieren aus Alkohol bei 78° schmolzen.

6.243 mg Sbst.: 13.915 mg CO<sub>2</sub>, 2.635 mg H<sub>2</sub>O. — 6.060 mg Sbst.: 5.930 mg AgCl (Carius).

C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (297.0). Ber. C 60.61, H 4.75, Cl 23.88. Gef. C 60.79, H 4.72, Cl 24.21.

### 3-Chlor-4-methoxy-benzylcyanid.

300 g 3-Chlor-4-methoxy-benzylchlorid und 600 ccm Isopropylalkohol wurden zu einer Lösung von 265 g Kaliumcyanid in 400 ccm Wasser gebracht und 6 Stdn. unter Rühren am Rückflußkühler gekocht. Nach dem Erkalten wurden die Schichten getrennt. Die Isopropylalkohollösung wurde im Vak. eingedampft und der Rückstand bei 14 Torr mit Hilfe

einer Widmer-Kolonne fraktioniert destilliert. 1. Fraktion: 155—175°, 50.2 g; 2. Fraktion: 175—200°, 210.6 g. Die 2. Fraktion wurde aus Methanol umkrystallisiert und gab 175.9 g (61.8% d. Th.) 3-Chlor-4-methoxy-benzylcyanid, Schmp. 55°. Die Verbindung löst sich farblos in konz. Schwefelsäure.

6.440 mg Sbst.: 14.035 mg CO<sub>2</sub>, 2.575 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>ONCl (181.5). Ber. C 59.50, H 4.44. Gef. C 59.44, H 4.47.

### 3-Chlor-4-methoxy-phenylelessigsäure.

80.0 g 3-Chlor-4-methoxy-benzylcyanid wurden mit 260 ccm Alkohol, 80 ccm Wasser und 80.0 g Kaliumhydroxyd 4 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Der Alkohol wurde zum größten Teil im Vak. abdestilliert und die zurückgebliebene Lösung mit 25-proz. Salzsäure angesäuert. Die Säure fiel anfangs ölig aus, krystallisierte aber bald und wurde aus Wasser umkrystallisiert. Ausb. 84.7 g (96% d. Th.). Schmp. 98°.

6.188 mg Sbst.: 4.560 mg AgCl (Carius).

C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub>Cl (200.5). Ber. Cl 17.68. Gef. Cl 18.23.

### 3-Chlor-4-methoxy-benzoesäure.

6.0 g 3-Chlor-4-methoxy-phenylelessigsäure wurden in 30 ccm *n*-Natronlauge gelöst und auf dem Dampfbad teilweise im Laufe von 4 Stdn. mit 250 ccm 4-proz. Kaliumpermanganatlösung versetzt. Dann wurde mit 16-proz. Schwefelsäure angesäuert und das Mangandioxyd mittels Schwefliger Säure gelöst. Die farblosen Krystalle wurden abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus Eisessig umkrystallisiert. Ausb. 4.0 g, Schmp. 213°.

### 3-Chlor-4-oxy-phenylelessigsäure.

5.0 g 3-Chlor-4-methoxy-phenylelessigsäure wurden mit 25 ccm einer Lösung von 12 g Natrium in 100 ccm Methanol im Rohr 6 Stdn. bei 185° geschüttelt. Nach dem Erkalten wurde die Lösung mit Wasser verdünnt, das Methanol größtenteils abgedampft und die Lösung angesäuert. Es fiel ein langsam krystallisierendes Öl aus, das ausgeäthert wurde. Die Ätherlösung hinterließ beim Verdampfen einen krystallisierten Rückstand, 4.8 g, der in Benzol gelöst und mit Petroläther gefällt wurde. Die Verbindung destilliert bei 0.05 Torr und einer Luftbadtemperatur von 140—160°. Schmp. 107°. In Wasser ist die Verbindung leicht löslich. Die Lösung bläut Kongopapier.

6.731 mg Sbst.: 12.695 mg CO<sub>2</sub>, 2.250 mg H<sub>2</sub>O. 5.103 mg Sbst.: 3.980 mg AgCl (Carius), kein Methoxyl.

C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>O<sub>3</sub>Cl (186.5). Ber. C 51.47, H 3.78, Cl 19.01. Gef. C 51.44, H 3.74, Cl 19.29.

### 2-Oxy-4-methoxy-phenylelessigsäure.

In einem Nickeltiegel, der durch ein Metallbad geheizt wurde, wurde eine Schmelze von 20 g Kaliumhydroxyd und 20 g Natriumhydroxyd auf 210° erhitzt. Unter Rühren wurden 10 g 3-Chlor-4-methoxy-phenylelessigsäure in kleinen Anteilen im Laufe von 2 Min. eingetragen. Dann wurde noch 5 Min. erhitzt. Nach dem Erkalten wurde die Schmelze in Wasser gelöst und mit Salzsäure kongosauer gemacht. Die Lösung wurde dann in einem Perforator mit Chloroform extrahiert. Beim Verdampfen des Chloroforms blieben 8.0 g Krystalle, die aus Essigester und Petroläther und hierauf nochmals aus Chloroform umkrystallisiert wurden. Schmp. 130°.



6-Methoxy-*iso*-cumaranon.

2-Oxy-4-methoxy-phenylelessigsäure wurde bei 20 Torr destilliert. Hierbei spaltete sich Wasser ab. Das Destillat wurde in Äther gelöst und mit einer Natriumbicarbonatlösung gewaschen. Durch Einengen der Ätherlösung wurden Krystalle gewonnen, die aus Äther umkrystallisiert wurden. Schmp. 56°.

5.520 mg Sbst.: 13.245 mg CO<sub>2</sub>, 2.420 mg H<sub>2</sub>O. 5.799 mg Sbst.: 8.060 mg AgJ (Zeisel-Pregl).

C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub> (164.2). Ber. C 65.83, H 4.91, OCH<sub>3</sub> 18.90.

Gef. „ 65.42, „ 4.91, „ 18.36.

## 2.4-Dimethoxy-phenylelessigsäure.

1.0 g 2-Oxy-4-methoxy-phenylelessigsäure (bei einem anderen Versuch 1.0 g 6-Methoxy-*iso*-cumaranon) wurde in 5 ccm Methanol gelöst und mit einer aus 10 ccm Nitroso-methylurethan bereiteten äther. Diazomethanolösung versetzt. Nach 48 Stdn. wurde das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand mit 10 ccm 35-proz. Kalilauge und 10 ccm Wasser gekocht. Die Lösung wurde ausgeäthert, klar filtriert und mit Salzsäure angesäuert. Krystalle, Schmp. 113°.

## 18. Otto Hromatka: Über die Synthese von Aminopropanolen, I. Mitteilung.

(Aus Wien eingegangen am 4. Dezember 1941.)

Bei Untersuchungen über Lokalanästhetica und Spasmolytica sollte die mehrmals aufgestellte Regel<sup>1)</sup>, daß Benzoessäureester von 3-Amino-propanolen wirksamer seien als die analogen Verbindungen der 2-Amino-äthanol, an weiteren Beispielen nachgeprüft werden. Bei der Durchsicht der Literatur ergab sich, daß die Herstellung der tertiären 3-Oxy-propylamine zwar oftmals beschrieben wurde, daß aber die Verfahren nicht ganz befriedigten. Z. B. stellte Berend<sup>2)</sup> 3-Diäthylamino-propanol-(1) aus Diäthylamin und 3-Chlorpropanol-(1) her. J. v. Braun<sup>3)</sup> verwendete statt des freien Halogenpropanols seinen Benzoessäureester und verseifte dann die als Zwischenprodukte gebildeten Dialkylaminopropyl-benzoessäureester zu den gewünschten Aminoalkoholen. Beide Wege wurden noch an vielen anderen Stellen beschrieben und dürften allgemein anwendbar sein. Nachteilig ist bei dieser Reaktion, daß sich immer als Nebenprodukte quartäre Ammoniumsalze bilden.

Nur in wenigen Fällen, wenn man an ein Pyridinringsystem  $\gamma$ -Halogenpropanol anlagern und die gebildeten Pyridiniumsalze zu Derivaten des Piperidins reduzieren kann, hat man es mit einheitlich verlaufenden Reaktionen zu tun. Auf diese Weise wurde<sup>4)</sup> *N*-[ $\gamma$ -Oxy-propyl]-piperidin hergestellt.

<sup>1)</sup> v. Braun u. Müller, B. **51**, 235 [1918]; v. Braun u. Räh, B. **53**, 601 [1920]; v. Braun, Braunsdorf u. Räh, B. **55**, 1666 [1922]; Barnes u. Adams, Journ. Amer. chem. Soc. **49**, 1307 [1927].

<sup>2)</sup> B. **17**, 512 [1884].

<sup>3)</sup> B. **49**, 970 [1916]; v. Braun, Braunsdorf u. Räh, B. **55**, 1670 [1922].

<sup>4)</sup> Barnes u. Adams, Journ. Amer. chem. Soc. **49**, 1312 [1927].