

FRIEDRICH BOBERG und GEORG RICHARD SCHULTZE

Zur Kenntnis der Nef-Reaktion, II¹⁾

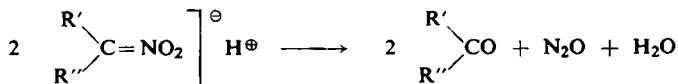
ÜBER EINE NEUE FURANRING-SYNTHESE

Aus dem Institut für Erdölforschung Hannover

(Eingegangen am 14. Februar 1957)

Die aus Nitro-olefinen und Acetessigester darstellbaren und verhältnismäßig gut beständigen Nitronsäuren gehen bei der thermischen Behandlung die Nef-Reaktion ein, wobei über 1.4-Diketo-ester Furan-carbonsäure-(3)-ester entstehen. Durch Decarboxylierung der hieraus erhaltenen Säuren werden Furan-derivate gewonnen. Die lichtempfindlichen Dien-Addukte der Furanverbindungen mit Maleinsäure-anhydrid werden beschrieben.

Die große Reaktionsfreudigkeit der heute bequem zugänglichen aliphatischen Nitroverbindungen²⁾ läßt sich auch zu Synthesen stickstofffreier Substanzen ausnutzen, indem man die Nitroverbindung zunächst mit leicht reagierenden Partnern umsetzt und dann aus den Reaktionsprodukten die NO₂-Gruppe mit Hilfe der Nef-Reaktion³⁾ eliminiert. Diese Umsetzung verläuft nach folgendem Reaktionsschema:



Sie tritt beim Ansäuern der wäßrigen Lösungen der Salze von Nitronsäuren ein. Je nach Wahl der Versuchsbedingungen und des zum Ansäuern benutzten Reagens entsteht nebenher auch die freie Nitroverbindung in mehr oder minder großen Mengen; überdies sind die erzielbaren Ausbeuten an Carbonylverbindungen vom konstitutionellen Aufbau der Nitroverbindung abhängig^{4, 5)}.

Außer zur Herstellung von reinen Aldehyden und Ketonen ist die Nef-Reaktion bisher zu Synthesen von Zuckern, Ketosäuren und Ketosulfonen herangezogen worden⁵⁾.

Wir haben nun gefunden, daß die aus aliphatischen Nitro- und Carbonyl-Verbindungen leicht erhältlichen α -Nitro-olefine geeignete Ausgangsmaterialien zum Aufbau von Furanderivaten darstellen, indem man ihre Addukte mit Acetessigester der Nef-Reaktion unterwirft.

Aus einer ätherischen Suspension von Natrium-acetessigester und den Nitro-olefinen I entstehen die Natriumsalze der Addukte II, die beim Ausschütteln mit Wasser in die wäßrige Phase übergehen.

¹⁾ I. Mitteil.: F. BOBERG und G. R. SCHULTZE, Chem. Ber. **88**, 74 [1955].

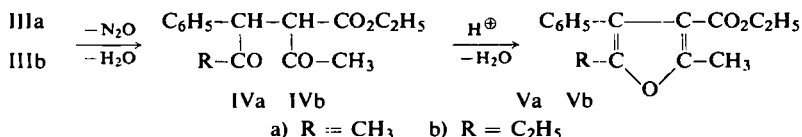
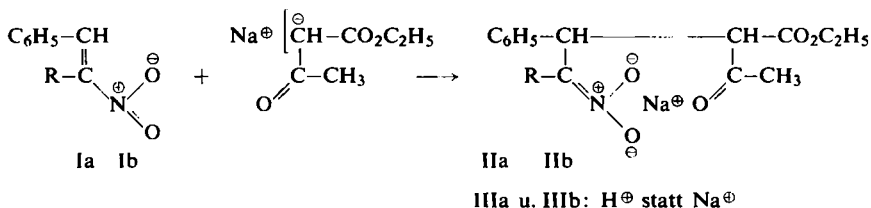
²⁾ Siehe dazu H. B. HASS und E. RILEY, Chem. Reviews **32**, 375 [1943].

³⁾ J. U. NEF, Liebigs Ann. Chem. **280**, 263 [1894].

⁴⁾ N. KORNBLUM und G. E. GRAHAM, J. Amer. chem. Soc. **73**, 4041 [1951]; E. E. VAN TAMELEN und R. J. THIEDE, ebenda **74**, 2615 [1952].

⁵⁾ W. E. NOLAND, Chem. Reviews **55**, 137 [1955].

Leitet man in die Lösungen der Salze der Nitronsäuren II bei Zimmertemperatur Kohlendioxyd ein, so fallen die substituierten Furan-carbonsäure-(3)-ester V aus.



Der Ringschluß zu den Furanderivaten V verläuft über die freien Nitronsäuren III, die auch kristallin isoliert werden können, wenn man die alkalischen Lösungen der Addukte II bei tieferen Temperaturen mit Mineralsäure vorsichtig ansäuert und die Niederschläge mit Äther wäscht.

Die in der Literatur beschriebenen freien Nitronsäuren einfacher Nitroverbindungen⁶⁾ werden als unbeständige Substanzen bezeichnet, die spätestens nach einigen Stunden Zersetzung erleiden. Lediglich die von E. P. KOHLER und F. J. STONE⁷⁾ hergestellten *aci*-Verbindungen mehrfach phenylsubstituierter Nitroäthane sind im reinen Zustand längere Zeit haltbar.

Die relativ gute Beständigkeit unserer Nitronsäuren III führen wir auf Stabilisierung durch Wasserstoffbrückenbindung zwischen der Nitro- und Keto-Gruppe zurück.

Erwärmt man IIIa oder IIIb in Alkoholen, Dioxan oder Eisessig, so wird die über dem teilweise noch ungelösten Addukt stehende Lösung bei etwa 40–50° tief grün, wobei Gasentwicklung einsetzt. Die Temperatur steigt selbst nach Wegnahme des Heizbades weiter an, bei größeren Ansätzen bis zum Sieden. Nach beendeter Gasentwicklung hellt sich die Farbe wieder auf und schlägt schließlich nach Hellgelb um. Das ist typisch für das Eintreten der Nef-Reaktion⁸⁾, deren Ablauf wir noch durch die Bestimmung des Mol.-Gewichtes des entstehenden Gases, die den erwarteten Wert für Distickstoffoxyd ergibt, sichergestellt haben. Bei der Aufarbeitung des Reaktionsproduktes fällt neben einem i. Vak. destillierbaren, stickstofffreien Anteil stets ein stickstoffhaltiger harziger Destillationsrückstand an. Die nachstehende Tabelle zeigt unter b) die Ergebnisse von drei vergleichbaren Versuchen. Bei größeren Ansätzen, besonders in Dioxan und Eisessig, verläuft die Reaktion sehr heftig. Neben N₂O treten dann noch andere Stickoxyde auf, wie die Braunfärbung und der typische Geruch zeigen. Parallel dazu nimmt der Anteil des nicht destillierbaren Reaktionsproduktes zu.

⁶⁾ A. HANTZSCH und C. W. SCHULTZE, Ber. dtsch. chem. Ges. 29, 699, 2251 [1896]; M. KONOWALOW, ebenda 29, 2193 [1896]; A. F. HOLLEMAN, Recueil Trav. chim. Pays-Bas 15, 356 [1896]; E. BAMBERGER und R. SELIGMAN, Ber. dtsch. chem. Ges. 36, 701 [1903]; H. B. FRASER und G. A. R. KON, J. chem. Soc. [London] 1934, 604.

⁷⁾ J. Amer. chem. Soc. 52, 761 [1930]. ⁸⁾ Siehe dazu I. c.⁵⁾, S. 149.

Da die entstehenden nitrosen Gase wohl Anlaß zu unerwünschten Nebenreaktionen geben, die zur Harzbildung führen (vgl. dazu auch KORNBLUM und GRAHAM⁴⁾), setzten wir dem Lösungsmittel Harnstoff zu. Die Zersetzung der Nitronsäuren III verläuft dann ruhiger und bleibt kontrollierbar; der Destillationsrückstand wird wesentlich geringer (vgl. folgende Tabelle unter a)).

Umsetzung des *aci*-5-Nitro-3-carbäthoxy-4-phenyl-hexanons-(2) (III a)
in verschiedenen Lösungsmitteln (siehe Versuchsteil)

Lösungsmittel		Destillat g	n_D^{20}	Destillations- rückstand g	%-Gehalt an Va
Methanol	a)	62	1.5264	4	69
	b)	35	1.5220	22	58
96-proz. Äthanol	a)	57	1.5310	5	80
Dioxan	b)	36	kristallisiert	23	—
75-proz. wäßr. Dioxan	a)	63	1.5289	4	75
Eisessig	a)	33	1.5075	27	22
Äthylenglykol	a)	21	1.5197	36	52
	b)	24	1.5165	38	44

Das Destillat besteht aus einem Gemisch von 2.5-Dimethyl-4-phenyl-furan-carbonsäure-(3)-äthylester (Va) und den beiden stereoisomeren 3-Carbäthoxy-4-phenyl-hexandionen-(2.5) vom Schmp. 51° und 92° (IVa), was wegen der beiden asymmetrischen C-Atome auch zu erwarten ist. Eine weitere, bisher nicht isolierte Verbindung zeigt im IR-Spektrum bei 1650 cm⁻¹ eine charakteristische Bande. Beim Kochen mit konz. Salzsäure wird diese Substanz zerstört oder in das Furanderivat Va verwandelt, wie die spektroskopische Untersuchung des Reaktionsproduktes zeigt; die Bande bei 1650 cm⁻¹ ist nämlich nach der Säurebehandlung nicht mehr vorhanden.

Die Diketone IVa besitzen im IR-Spektrum bei 960 cm⁻¹ (Schmp. 51°, aufgeschmolzen) und 968 cm⁻¹ (Schmp. 92°, in KBr gepreßt) mittelstarke Banden, die im Spektrum des Furanderivates Va nicht auftreten. Das Vorhandensein einer Bande im Bereich von 960–970 cm⁻¹ im IR-Spektrum des destillierbaren Reaktionsproduktes der Nitronsäure IIIa weist also auf die Diketone IVa hin.

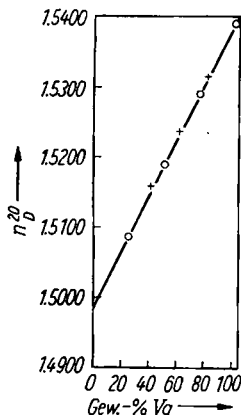
Quantitative Aussagen über die Mengen des entstandenen Furancarbonsäureesters Va erlaubt der Brechungsindex.

Die beiden Diketone vom Schmp. 51° und 92° werden sich als Diastereomere in ihrem optischen Verhalten nur geringfügig voneinander unterscheiden; es sind für die Brechungsindices lediglich Unterschiede in der Größenordnung der Abweichungen von der Mischungsregel zu erwarten. Der Versuch bestätigt diese Erwartung, wie die Meßpunkte der folgenden Abbildung (s. S. 1218) zeigen.

Die in der letzten Spalte der Tabelle angegebenen Gehalte an Va wurden mit Hilfe der in der Abbild. gezeigten Eichkurve bestimmt, haben aber wegen anderer Beimengungen, besonders bei den Versuchen ohne Harnstoffzusatz, nur beschränkte Genauigkeit.

Immerhin zeigen die Werte, daß bei ruhigem Reaktionsablauf, d. h. bei Anwesenheit von Harnstoff, die größte Ausbeute an dem Furancarbonsäureester Va erhalten

wird, während bei heftig ablaufender Umsetzung mehr Diketon im Reaktionsprodukt vorhanden ist, übereinstimmend mit den präparativen Befunden. Bei allen Versuchen ohne Harnstoffzusatz kristallisiert aus den Destillaten beim Stehenlassen das schwerer lösliche Diketon vom Schmp. 92° in wechselnden Mengen aus, bei Verwendung von



Brechungsindices von Mischungen aus 2.5-Dimethyl-4-phenyl-furan-carbonsäure-(3)-äthylester (Va) und 3-Carbäthoxy-4-phenyl-hexandionen-(2.5) (IVa) bei 20°.

Die durch ° gekennzeichneten Meßpunkte wurden mit dem Diketon vom Schmp. 51°, die durch + gekennzeichneten mit dem Diketon vom Schmp. 92° erhalten.

Das höher schmelzende Diketon kristallisiert bei 20° bereits aus einer Mischung mit 60% Va teilweise wieder aus; die eingezeichneten Punkte mit 40% und 60% wurden an übersättigten Lösungen gemessen

Eisessig und Dioxan auch das viel leichter lösliche Isomere vom Schmp. 51°. Die günstigste Ausbeute an Diketon IVa erhielten wir bei der Umsetzung der Nitronsäure IIIa in wasserfreiem Dioxan ohne Harnstoffzusatz. Läßt man das Destillat längere Zeit stehen, so tritt merkliche Umwandlung der niedriger schmelzenden Verbindung in die höher schmelzende ein.

Bei den Versuchen mit Harnstoffzusatz in Methanol, Äthanol oder Dioxan/Wasser werden dagegen im Destillat auch nach wochenlangem Stehenlassen beim Abkühlen und Animpfen mit beiden Diketonen IVa keine kristallinen Abscheidungen beobachtet. Das ist ein Zeichen dafür, daß das Reaktionsprodukt zum größten Teil aus dem Furancarbonsäureester Va besteht, denn aus einem Testgemisch mit einem Gehalt von 50% 3-Carbäthoxy-4-phenyl-hexandion-(2.5) vom Schmp. 51° kristallisiert das Diketon beim Abkühlen auf 15° und Animpfen teilweise wieder aus; das höher schmelzende Diketon IVa ist noch bedeutend schwerer löslich.

Da im Zersetzungsprodukt der Nitronsäure IIIa neben der Furanverbindung Va stets das Diketon IVa nachgewiesen werden kann, sehen wir letzteres als das Primärprodukt der Nef-Reaktion an, aus dem unter Wasserabspaltung das Furanderivat Va entsteht.

Der Ablauf der Nef-Reaktion über die Nitronsäuren ist bereits früher formuliert worden⁵⁾. KOHLER und STONE⁷⁾ bewiesen die Richtigkeit dieser Annahme, indem sie 2-Nitro-1.1.2-triphenyl-äthan als beständige Nitronsäure in äther. Lösung mit konz. Salzsäure in 97-proz. Ausbeute in das 1.1.2-Triphenyl-äthanon-(2) überführten. Unsere Versuche haben darüber hinaus gezeigt, daß für den Ablauf der Nef-Reaktion die Anwesenheit einer Säure nicht unbedingt erforderlich ist; die Umsetzung der Nitronsäure kann auch thermisch in Gang gebracht werden.

Bei der Wasserabspaltung aus 3-Carbäthoxy-4-phenyl-hexandion-(2.5) (IVa) zum 2.5-Dimethyl-4-phenyl-furan-carbonsäure-(3)-äthylester (Va), die bei der thermischen Behandlung der Nitronsäure IIIa als Sekundärreaktion eintritt, muß das noch nicht

umgesetzte Addukt IIIa als Säure den Ringschluß katalysieren, denn die isomeren Diketone allein geben die Reaktion nicht. Das stete Auftreten von Diketon IV und Furancarbonsäureester V im Reaktionsprodukt erklärt sich somit dadurch, daß die Ringschlußreaktion sofort unterbrochen wird, wenn die Nitronsäure III aufgebraucht ist. In Übereinstimmung damit findet man bei allen Versuchen mit sehr heftigem Reaktionsablauf, bei denen die Nitronsäure also sehr schnell umgesetzt wird, weniger Furancarbonsäureester als bei Versuchen mit ruhigem Reaktionsablauf.

Die Wasserabspaltung aus 1,4-Diketonen im sauren Medium unter Bildung des Furanringes ist bekannt⁹⁾. Auch die beiden Diketone IVa vom Schmp. 51° und 92° gehen beim Kochen mit wäßrigen Mineralsäuren oder Erwärmen mit krist. Oxalsäure in guter Ausbeute den Ringschluß ein. Damit ist der Weg gezeigt, auf dem man von den Addukten aus Acetessigester und Nitro-olefinen zum Furanring gelangen kann: Man unterwirft die freien *aci*-Nitroverbindungen der Addukte der Nef-Reaktion, indem man sie in geeigneten Lösungsmitteln in Gegenwart von Harnstoff thermisch behandelt, und kocht das destillierbare Reaktionsprodukt mit wäßrigen Mineralsäuren. Man kommt so schneller zum Ziel und erhält bessere Ausbeuten, als wenn man die Lösungen der Natriumsalze der Addukte mit CO₂ behandelt.

Außer beim 2,5-Dimethyl-4-phenyl-furan-carbonsäure-(3)-äthylester (Va) haben wir diese Arbeitsweise bei der Gewinnung des 2-Methyl-5-äthyl-4-phenyl-furan-carbonsäure-(3)-äthylesters (Vb) aus dem Addukt IIIb geprüft.

Der Reaktionsablauf wurde wieder spektroskopisch verfolgt: Auch hier liegt der hervorstechende Unterschied der Spektren des Reaktionsproduktes aus der Nitronsäure IIIb darin, daß die Bande bei 1650cm⁻¹ nach dem Kochen mit konz. Salzsäure verschwunden ist.

Durch Verseifung der substituierten Furan-carbonsäure-(3)-ester (Va und Vb) gelangt man zu den freien Säuren VIa und VIb, die durch Decarboxylierung in Chinolin in Gegenwart von Kupferchromoxyd¹⁰⁾ glatt in die substituierten Furan-derivate VII übergeführt werden können. VIIa ist auch vom Diketoester IVa über das Diketon IXa zugänglich.

Bei der Ketonspaltung von IVa mit KOH in wäßrigem Methanol entstehen neben dem Diketon IXa geringe Mengen einer kristallinen Substanz. Diese liefert brauchbare Analysenwerte für die 3-Keto-2-phenyl-valeriansäure (X), deren Bildung aus IVa durch Säurespaltung verständlich wäre. Der Schmp. 178° stimmt aber nicht mit dem Literaturwert¹¹⁾ für diese Verbindung überein, der mit 98° angegeben worden ist. Da die Substanz unter den von uns gewählten Versuchsbedingungen nur in äußerst geringen Mengen anfällt, haben wir bisher auf eine nähere Untersuchung verzichtet.

Das 2,5-Dimethyl-4-phenyl-furan (VIIa) entsteht nach L. J. SMITH und J. S. SHOWELL¹²⁾ beim Kochen von 5-Methoxy-4-phenyl- Δ^4 -hexenon-(2) in chlorwasserstoffhaltigem Methanol. Die Autoren geben für die substituierte Furanverbindung n_D^{20} 1.5609 an, während unser Wert

⁹⁾ O. DANN, H. DISTLER und H. MERKEL, *Chem. Ber.* **85**, 457 [1952]; G. NOWLIN, *J. Amer. chem. Soc.* **72**, 5754 [1950]; T. REICHSTEIN, H. ZSCHOKKE und W. SYZ, *Helv. chim. Acta* **15**, 1112 [1932]; R. E. LUTZ, P. S. BAILEY und N. H. SHEARER jr., *J. Amer. chem. Soc.* **68**, 2224 [1946].

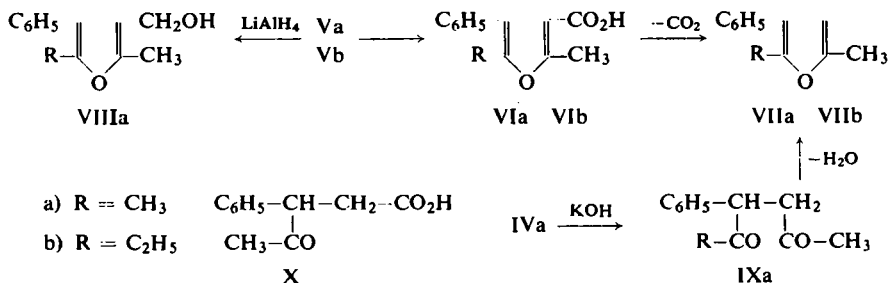
¹⁰⁾ Zur Decarboxylierung von Carbonsäuren nach dieser Methode siehe C. R. KINNEY und D. P. LANGLOIS, *J. Amer. chem. Soc.* **53**, 2189 [1931].

¹¹⁾ D. MUKHERJI, *Sci. and Cult.* **13**, 426 [1948]; C. A. **1948**, 6323 f.

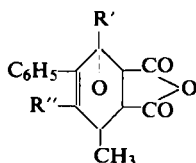
¹²⁾ *J. org. Chemistry* **17**, 827 [1952].

bei 1.5639 liegt. Da Smith und Showell die Substanz nur in kleineren Mengen (4.43 g) erhalten haben, aber die größeren Mengen unseres Präparates auch nach mehrfacher Destillation unverändert den gleichen Brechungsindex zeigen, halten wir unseren Wert für genauer.

Durch Hydrierung mit Lithiumaluminiumhydrid kann der 2.5-Dimethyl-4-phenyl-furan-carbonsäure-(3)-äthylester (Va) in den Alkohol VIIIa übergeführt werden.



Mit Maleinsäure-anhydrid ergeben die Furanderivate V und VII wenig beständige, kristalline Dien-Addukte. Die geringe Beständigkeit der Dien-Addukte mit Furan-derivaten ist auch von anderer Seite mehrfach beobachtet worden¹³⁾.



- XI a: R' = CH₃, R'' = CO₂C₂H₅
 b: R' = CH₃, R'' = H
 c: R' = C₂H₅, R'' = CO₂C₂H₅
 d: R' = C₂H₅, R'' = H

Die Dien-Addukte XIb und XIc werden bei Zutritt von Licht bald gelb; bei längerem Aufbewahren tief rotbraun. Im Dunkeln bleiben sie über ein halbes Jahr unverändert.

Die Addukte aus Maleinsäure-anhydrid und den substituierten Furan-carbonsäure-(3)-estern (XIa und XIc) sind unbeständiger; sie werden auch bei Ausschluß von Licht nach 2 bis 3 Monaten klebrig und gehen schließlich in gelbe Schmierer über.

Da die kristallinen Dien-Addukte XI beim Erwärmen wieder in die Ausgangsverbindungen zerfallen, gestatten sie die Reinigung der bei Zimmertemperatur flüssigen Furanderivate. So haben wir den 2.5-Dimethyl-4-phenyl-furan-carbonsäure-(3)-äthylester (Va) als Vergleichssubstanz für spektroskopische Untersuchungen gereinigt.

Untersuchungen zur Abgrenzung des Anwendungsbereiches unserer Furanring-Synthese sind im Gange, wobei andere Nitro-olefine und Carbonylverbindungen eingesetzt werden. Bei den zuletzt genannten Verbindungen denken wir an Substanzen, die der Michael-Addition zugänglich sind und in Nachbarstellung zur aktiven CH₂-Gruppe eine CO-Gruppe tragen.

Der zu diesen Untersuchungen benötigte Natrium-acetessigester wurde uns von den FARBERKEN HOECHST überlassen. Die benutzten physikalischen Meßgeräte stellte die DEUTSCHE FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT zur Verfügung. Beiden Stellen sei auch hier für die freundliche Hilfe gedankt.

¹³⁾ Siehe K. ALDER, Neuere Methoden der präparativen Organ. Chemie, S. 344; Verlag Chemie, Weinheim 1949.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

β-Nitro-β-methyl-styrol (1a) wird durch Kondensation von Benzaldehyd und Nitroäthan mit Butylamin als Katalysator hergestellt. Die Umsetzung in Äthanol ist von H. B. HASS, A. G. SUSIE und R. L. HAIDER¹⁴⁾ beschrieben worden. Bessere Ausbeuten lieferte die folgende Arbeitsweise in Xylol: 212 g Nitroäthan, 307 g Benzaldehyd und 15 ccm n-Butylamin werden in 300 ccm Xylol am Rückflußkühler gekocht. Der Kolben ist mit einem Aufsatz zur Bestimmung des abgeschiedenen Wassers versehen. Nach 50 Stdn. sind 50 ccm Reaktionswasser entstanden. Nach dem Erkalten saugt man die anstehende Flüssigkeit vom auskristallisierten Nitro-olefin ab und wäscht den Filtrerrückstand (170 g) mit wenig Xylol. Das Filtrat wird i. Vak. vom Xylol befreit und der ölige Rückstand aus Methanol umkristallisiert, wobei weitere 220 g *1a* vom Schmp. 65° anfallen; Ausb. 85% d. Th.

Addukte III

Apparatur: Dreihalskolben mit Tropftrichter, Rührer und Rückflußkühler mit Trockenrohr.

aci-5-Nitro-3-carbäthoxy-4-phenyl-hexanon-(2) (IIIa): In eine Suspension von 60 g technischem Natrium-acetessigester in 100 ccm absol. Äther läßt man unter Rühren und Eiskühlung innerhalb einer halben Stunde eine Lösung von 66 g *1a* in 500 ccm absol. Äther eintropfen; man rührt nach beendeter Zugabe noch eine halbe Stunde weiter und schüttelt den Kolbeninhalt anschließend mit 500 ccm Eiswasser durch. Die hellgelbe wäßrige Schicht, die sich bereits nach wenigen Minuten tief grün färbt, wird noch einmal mit 100 ccm Äther extrahiert, dann im Kältebad rasch auf 0° abgekühlt und unter Rühren mit 20-proz. Salzsäure tropfenweise angesäuert. Das Addukt *IIIa* aus Acetessigester und dem Nitro-olefin fällt bisweilen zunächst ölig aus, wird aber nach einiger Zeit kristallin. Die beste Ausbeute erhält man, wenn man von einem vorherigen Versuch etwas reines Addukt zur wäßrigen Lösung des Natriumsalzes gibt, bevor mit dem Ansäuern begonnen wird. Das ausgefallene Addukt wird abgesaugt, zweimal mit 150 ccm Äther verrieben und wieder abgesaugt; Ausb. (nach dem Trocknen an der Luft) 82 g (76% d. Th.).

IIIa ist bei Zimmertemperatur einige Tage haltbar. Nach vierzehntägigem Aufbewahren zersetzt es sich jedoch unter Bildung einer braunen Schmiere, die auch im guten Vakuum nur unter Hinterlassung großer Mengen eines harzigen Rückstandes destillierbar ist; aus dem Destillat kristallisiert beim Stehenlassen *3-Carbäthoxy-4-phenyl-hexandion-(2.5) (IVa)* vom Schmp. 92° aus.

Zur Analyse wird das Addukt dreimal mit Grignard-Äther verrieben und nach dem Trocknen an der Luft i. Vak. über P₂O₅ getrocknet; Zers.-P. 88°.

C₁₅H₁₉O₅N (293.3) Ber. C 61.42 H 6.53 Gef. C 60.80 H 6.23

aci-5-Nitro-3-carbäthoxy-4-phenyl-heptanon-(2) (IIIb): Aus 16 g Natrium-acetessigester in 100 ccm absol. Äther und 18 g *β-Nitro-β-äthyl-styrol*¹⁴⁾ in 150 ccm absol. Äther, wie im vorigen Versuch beschrieben. Ausb. an Addukt *IIIb* 24 g (78% d. Th.); Zers.-P. 79°.

C₁₆H₂₁O₅N (307.3) Ber. C 62.52 H 6.88 Gef. C 62.30 H 6.82

2.5-Dimethyl-4-phenyl-furan-carbonsäure-(3)-äthylester (Va)

a) Aus dem Addukt *IIIa*: In einem mit Rückflußkühler und eintauchendem Thermometer versehenen Kolben werden 85 g *IIIa* mit einer Lösung von 24 g Harnstoff in 200 ccm Methanol vorsichtig auf dem Wasserbad erwärmt. Bei etwa 50° setzt starke Gasentwicklung ein, wobei die über dem z. T. noch ungelösten Addukt stehende grüne Lösung plötzlich tief braungrün

¹⁴⁾ H. B. HASS, A. G. SUSIE und R. L. HAIDER, J. org. Chemistry **15**, 8 [1950].

wird. Das Heizbad wird nun sofort entfernt. Das noch ungelöste Addukt geht unter starker Gasentwicklung in Lösung, und die Reaktionsmischung kommt allmählich zum Sieden. Zuletzt wird die Reaktionslösung hellgelb. Man kocht noch 10 Min., fügt 500ccm Eiswasser zu, trennt das ausgefallene Öl ab und äthert die wäßrige Phase aus. Man vereinigt die äther. Extrakte mit dem zunächst abgetrennten Öl, schüttelt mit 100ccm Wasser durch und destilliert den Ätherrückstand i. Vak.; es werden 62 g stickstofffreies Destillat erhalten; Sdp._{0,3} 107 bis 116°. Man kocht das Destillat mit 150ccm konz. Salzsäure 2 Stdn. am Rückflußkühler, nimmt die dunkel gefärbte organische Schicht in 300ccm Äther auf, wäscht mit Wasser, 10-proz. Natriumcarbonatlösung und wieder mit Wasser, trocknet mit Natriumsulfat und destilliert. Ausb. 54 g (76% d. Th.), Sdp._{0,6} 113°, Sdp._{0,2} 106°, n_D^{20} 1.5390, d_4^{20} 1.0927.

C₁₅H₁₀O₃ (244.3) Ber. C 73.75 H 6.60 Gef. C 74.10 H 6.53

Das Reaktionsgas unterhält die Verbrennung; ein glimmender Holzspan flammt beim Eintauchen hell auf. Die Molekulargewichtsbestimmung nach Bunsen ergab in der von H. KAHLE¹⁵⁾ beschriebenen Apparatur folgenden Wert:

N₂O (44.0) Mol.-Gew. Gef. 43.4

Versuche zur Tab., S. 1217: Es wurden jeweils 85 g *Addukt IIIa* in einer Lösung von 24 g Harnstoff mit 200ccm des angegebenen Lösungsmittels auf 50° erwärmt, bis die Umsetzung eintrat und ohne weitere Wärmezufuhr zu Ende ging. Anschließend wurde 10 Min. lang auf dem siedenden Wasserbad am Rückflußkühler erhitzt.

Da Harnstoff in Dioxan zu wenig löslich ist, wurde wäßriges Dioxan verwendet. Bei den unter b) angeführten Versuchen fehlte der Harnstoffzusatz.

Bei den Versuchen mit Äthylenglykol wurde die Nitronsäure in das auf 115° erhitzte Lösungsmittel bzw. in die Harnstofflösung portionsweise eingetragen. Die Reaktionsmischungen wurden in der beschriebenen Art und Weise aufgearbeitet. Bei den Versuchen ohne Harnstoffzusatz trat bei der Vakuumdestillation starke Zersetzung auf; Überspritzen machte eine Redestillation notwendig.

b) *Aus dem Diketon IVa:* 5.0 g *IVa* werden mit 50ccm konz. Salzsäure 2 Stdn. am Rückflußkühler gekocht. Man nimmt das ölige Reaktionsprodukt in Äther auf, wäscht mit Wasser, 10-proz. Natriumhydrogencarbonatlösung, wieder mit Wasser, trocknet und destilliert i. Vak.; Ausb. 84% d. Th.

Die Umsetzung verläuft mit beiden Isomeren in gleicher Ausbeute.

3-Carbäthoxy-4-phenyl-hexandion-(2.5) (IVa): In einem mit Rückflußkühler und eintauchendem Thermometer versehenen Kolben werden 85 g *IIIa* in 250ccm über Natrium destilliertem Dioxan auf dem Wasserbad erwärmt. Bei 55° färbt sich das Reaktionsgemisch unter Gasentwicklung rotbraun, die Temperatur steigt auf etwa 85–90° an, wobei im Kühler nitrose Gase auftreten. Nach beendeter Umsetzung wird die tiefrote Reaktionslösung mit 500ccm Eiswasser versetzt und das ausgefallene Öl in Äther aufgenommen. Man wäscht die äther. Lösung mit Wasser, trocknet und destilliert. Da auch im guten Vakuum bei der Destillation Zersetzung auftritt, spritzt gewöhnlich ein Teil des Kolbeninhalts mit über. Redestillation liefert 35 g eines stickstofffreien Destillats, Sdp.₁ 120–135°. Der Rückstand ist stark stickstoffhaltig.

Das über Nacht teilweise kristallin erstarrende Destillat bleibt bei Zimmertemperatur stehen. Der kristalline Anteil wird zunächst zum größten Teil wieder ölig, bevor die gut ausgebildeten Kristalle des höher schmelzenden Diketons in größeren Mengen auskristallisieren. Nach vier Wochen saugt man die Kristalle scharf ab (Filtrat A) und preßt über Nacht auf Ton ab. Aus

¹⁵⁾ Z. angew. Chem. 41, 876 [1928].

30 ccm Normalbenzin werden 6.1 g (8.0% d. Th.) *IVa* vom Schmp. 89° erhalten. Nach dreimaligem Umkristallisieren aus Normalbenzin Schmp. 92°, Sdp._{0.2} 121–122°.

$C_{15}H_{18}O_4$ (262.3) Ber. C 68.68 H 6.92 Gef. C 68.46 H 6.99

Das Filtrat A wird 1 Stde. im Eisbad abgekühlt. Man preßt den Kristallbrei schnell auf Ton ab und erhält so nach 6 Stdn. 11 g des nicht ganz sauberen, niedrig schmelzenden Isomeren. Aus 45 ccm Normalbenzin kristallisieren 6.5 g (8.6% d. Th.) vom Schmp. 45–46°, Sdp._{0.2} 114–115°. Läßt man eine gesätt. Lösung des so gereinigten Produktes in Normalbenzin nach dem Animpfen sehr langsam eindunsten, so scheidet sich das niedriger schmelzende *IVa* in gut ausgebildeten, wachartigen Kristallen vom Schmp. 51° aus.

$C_{15}H_{18}O_4$ (262.3) Ber. C 68.68 H 6.92 Gef. C 68.95 H 6.86

4-Phenyl-hexandion-(2.5) (IXa): 13.5 g *IVa* vom Schmp. 51° werden mit einer Lösung von 3 g Kaliumhydroxyd in 8 ccm 50-proz. Methanol 2 Stdn. am Rückflußkühler gekocht. Die Reaktionslösung wird mit 100 ccm Wasser verdünnt und das ausgefallene, rotbraune Öl in Äther aufgenommen (Lösung A).

Man säuert die alkalische, wäßrige Lösung unter Eiskühlung mit Salzsäure an und nimmt das unter Gasentwicklung ausgefallene gelbe Öl in Äther auf. Nach dem Trocknen und Abdestillieren des Lösungsmittels bleibt der ölige Rückstand über Nacht stehen. Es sind dann feine Blättchen auskristallisiert, die nach dem Waschen mit Äther bei 178° schmelzen.

Gef. C 68.40 H 5.88

Die äther. Lösung A wird mit Natriumsulfat getrocknet und destilliert; Ausb. 5 g *IXa* (52% d. Th.), Sdp._{0.3} 96–103°. Zur Analyse wird noch einmal destilliert; die Analysesubstanz hatte folgende Daten: Sdp._{0.4} 97–100°, n_D^{20} 1.5256.

$C_{12}H_{14}O_2$ (190.2) Ber. C 75.76 H 7.42 Gef. C 76.12 H 7.24

2-Methyl-5-äthyl-4-phenyl-furan-carbonsäure-(3)-äthylester (Vb): 83 g *IIIb* werden in einer Lösung von 24 g Harnstoff in 250 ccm Methanol umgesetzt, wie bei der Darstellung von *Va* beschrieben worden ist. Die Umsetzung setzt hier schon bei 40° ein. Ausb. 82% d. Th., Sdp._{0.8} 122°, Schmp. 41°.

$C_{16}H_{18}O_3$ (258.3) Ber. C 74.39 H 7.02 Gef. C 73.95 H 6.95

2.5-Dimethyl-4-phenyl-furan-carbonsäure-(3) (VIa): 92 g *Va* werden mit einer Lösung von 28 g Kaliumhydroxyd in 120 ccm 50-proz. Methanol 3 Stdn. am Rückflußkühler gekocht. Man verdünnt die braune Reaktionslösung mit 1 l Eiswasser, schüttelt mit 20 ccm Äther durch und säuert die alkalische Lösung unter Rühren im Eisbad mit konz. Salzsäure an. *VIa* fällt in feinen, gelblichen Kristallen aus, die abgesaugt und mit Wasser gewaschen werden (Ausb. 96% d. Th.); Schmp. 182° (aus Methanol).

$C_{13}H_{12}O_3$ (216.2) Ber. C 72.21 H 5.59 Gef. C 72.20 H 5.69

2-Methyl-5-äthyl-4-phenyl-furan-carbonsäure-(3) (Vib): Aus 62 g des Äthylesters *Vb* und einer Lösung von 24 g Kaliumhydroxyd in 60 ccm 50-proz. Methanol entsprechend *VIa* hergestellt. Ausb. 95% d. Th., Schmp. 139°. Wird zur Analyse aus Methanol umkristallisiert, so ändert sich der Schmp. nicht mehr. Am Licht färbt sich die Verbindung gelb.

$C_{14}H_{14}O_3$ (230.3) Ber. C 73.02 H 6.13 Gef. C 73.18 H 6.09

2.5-Dimethyl-4-phenyl-furan (VIIa)

1. *Durch Decarboxylierung von VIa*: Apparatur: Reaktionskolben mit eintauchendem Thermometer und Luftkühler von 30 cm Länge, verbunden mit einem Gasmeßgefäß.

43 g *VIa* werden mit 6 g pulverisiertem Kupferchromoxyd-Katalysator (Degussa) in 60 ccm Chinolin im Metallbad erwärmt. Bei 190–200° setzt die Decarboxylierung kräftig ein. Nach

einer halben Stunde sind etwa 90% der theoretisch zu erwartenden Gasmenge entwickelt worden. Man kocht noch 10 Min. unter Rückfluß und verdünnt die tiefschwarze Reaktionslösung nach dem Abkühlen mit 200ccm Äther, filtriert nun den Katalysator ab, vertreibt den Äther und destilliert i. Vak.; Sdp.₁₀ 103–115°; es hinterbleibt ein teeriger Rückstand von 1.5 g.

Das wasserklare Destillat wird wieder in 350ccm Äther aufgenommen. Man extrahiert die durch Zugabe von Eisstücken gekühlte äther. Lösung zweimal mit 100ccm eisgekühlter konz. Salzsäure, entsäuert anschließend mit 10-proz. Natriumhydrogencarbonat-Lösung, wäscht mit Wasser nach, trocknet mit Natriumsulfat und destilliert den Ätherückstand i. Vak.; Ausb. 90% d. Th.; Sdp.₁₁ 117°, Sdp._{0,7} 73°, n_D^{20} 1.5639.

$C_{12}H_{12}O$ (172.2) Ber. C 83.69 H 7.02 Gef. C 83.55 H 6.72

2. Aus IXa: 6.5 g IXa werden mit 1.5 g krist. Oxalsäure 2 Stdn. auf dem Ölbad auf 150° am Rückflußkühler erhitzt. Man versetzt mit 50ccm Wasser und extrahiert mit Äther. Nach der üblichen Behandlung wird i. Vak. destilliert. Das Destillat siedet nicht einheitlich; die bei 82–85°/0.5 Torr übergehende Fraktion ist ziemlich reines 2,5-Dimethyl-4-phenyl-furan; Ausb. 31% d. Th. Das Furanderivat ist durch eine Carbonylverbindung verunreinigt, wie die im IR-Spektrum bei 1808 cm⁻¹ auftretende Bande zeigt. Sonst ist die Bandenanordnung die gleiche wie bei dem Spektrum des aus VIa gewonnenen Präparates. Mit Maleinsäure-anhydrid entsteht aus der bei 82–85°/0.5 Torr siedenden Fraktion das Dien-Addukt XIb in 75-proz. Ausbeute.

2-Methyl-5-äthyl-4-phenyl-furan (VIIb): Aus 46 g VIb wie bei der Darstellung von VIIa unter 1) beschrieben. Bei der ersten Vakuumdestillation des Rohproduktes siedet das Destillat von 104–122°/10 Torr. Ausb. 91% d. Th.; Sdp.₁₀ 124°, n_D^{20} 1.5550. VIIb riecht angenehm blumig.

$C_{13}H_{14}O$ (186.3) Ber. C 83.83 H 7.58 Gef. C 83.58 H 7.46

2,5-Dimethyl-3-methylol-4-phenyl-furan (VIIIa): 12.2 g Va werden in 50ccm Äther mit einer äther. Lösung von LiAlH₄ umgesetzt, die 25% mehr als die zur Reduktion des Esters zum Alkohol berechnete Menge an Alanat enthält. Die Tropfgeschwindigkeit der Reduktionslösung wird so eingestellt, daß die Reaktionsmischung im Sieden bleibt. Nach beendeter Zugabe wird noch 1 Stde. am Rückflußkühler gekocht und dann der Überschuß des Reduktionsmittels durch Wasser zerstört. Man trennt die äther. Schicht ab, löst die ausgefallenen Hydroxyde in 20-proz. Schwefelsäure, äthert die saure Lösung nochmals aus und trocknet die vereinigten äther. Extrakte mit Natriumsulfat. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels wird i. Vak. destilliert; Ausb. 7.5 g (73% d. Th.), Sdp._{0,3} 125–127°, n_D^{20} 1.5713. Das zähe Destillat erstarrt über Nacht wachsartig; bei längerem Aufbewahren verfärbt es sich tiefrot.

$C_{13}H_{14}O_2$ (202.2) Ber. C 77.20 H 6.89 Gef. C 77.42 H 7.13

Dien-Addukte

XIa: 5 g Maleinsäure-anhydrid werden in 12 g Va durch gelindes Erwärmen in Lösung gebracht. Man läßt das Reaktionsgemisch 24 Stdn. stehen und preßt den entstandenen Kristallbrei auf Ton ab. Das Dien-Addukt bleibt rein weiß zurück; Ausb. 60% d. Th., Schmp. 87–89°. Zur Analyse werden 3 g Addukt aus 25ccm Methanol vorsichtig umkristallisiert; dabei ist darauf zu achten, daß nur kurzzeitig erwärmt wird; Schmp. 89° (Zers.).

$C_{19}H_{18}O_6$ (442.3) Ber. C 66.66 H 5.30 Gef. C 66.35 H 5.03

Zersetzung des Adduktes: 16 g XIa werden in 75ccm Methanol 5 Min. gekocht. Nach dem Abkühlen wird mit 200ccm Wasser geschüttelt, das ausgefallene Öl in Äther aufgenommen, die äther. Lösung mehrere Male mit Wasser extrahiert und dann mit Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels destilliert man den Rückstand i. Vak.; Ausb.

65% d. Th., Sdp._{0,3} 110–112°. Das Destillat hatte das gleiche IR-Spektrum wie das Ausgangsmaterial für das Dien-Addukt.

XIb: Zu einer Lösung von 3.7 g *VIIa* in 15 ccm Äther werden 2.0 g *Maleinsäure-anhydrid* gegeben. Man schüttelt, bis alles gelöst ist, und läßt die Lösung bei Zimmertemperatur stehen. Rühren mit einem Glasstab begünstigt die Kristallisation. Das Kristallisat wird nach 24 Stdn. abgesaugt und mit Äther gewaschen; Ausb. 87% d. Th., Schmp. 108° (Zers., bei 103° Gelbfärbung). Das Produkt ist analysenrein; aus einer warmen, wäßrigen Aceton-Lösung fällt die Verbindung beim Abkühlen in schönen Kristallen vom gleichen Schmp. wieder aus.

$C_{16}H_{14}O_4$ (270.3) Ber. C 71.10 H 5.22 Gef. C 70.87 H 5.08

XIc: 5 g fein gepulvertes *Maleinsäure-anhydrid* werden in 16 g *Vb* warm gelöst. Beim Abkühlen kristallisiert ein Teil des Maleinsäure-anhydrids in langen Nadeln wieder aus; daneben treten nach einiger Zeit die feineren Kristalle des Adduktes auf. Das noch nicht umgesetzte Maleinsäure-anhydrid wird alle 2 Stdn. durch gelindes Erwärmen wieder in Lösung gebracht, bis es beim Abkühlen nicht mehr ausfällt. Nach weiteren 2 Tagen ist das Reaktionsgemisch kristallin erstarrt. Es wird über Nacht auf Ton abgepreßt, wobei das Dien-Addukt rein weiß zurückbleibt (Ausb. 88% d. Th.), Schmp. 94° (aus Methanol); beim Umkristallisieren darf nur kurz erwärmt werden.

$C_{20}H_{20}O_6$ (356.4) Ber. C 67.40 H 5.66 Gef. C 67.47 H 5.49

Zersetzung des Adduktes: 10 g *XIc* werden in 160 ccm Methanol 5 Min. gekocht. Man verdünnt mit 100 ccm Wasser, nimmt das ausgefallene Öl in Äther auf und destilliert nach der üblichen Behandlung i. Vak.; Ausb. an *Vb* 85% d. Th.

XId: Das Addukt kristallisiert nach etwa 15 Min. aus der gelben Lösung von 4.0 g *VIIb* und 2.0 g *Maleinsäure-anhydrid* in 15 ccm Äther beim Anreiben aus. Man saugt nach 24-stündigem Aufbewahren bei Zimmertemperatur ab und wäscht mit Äther; Ausb. 81% d. Th.; Schmp. 99° (bei 93° Gelbfärbung).

$C_{17}H_{16}O_4$ (184.3) Ber. C 71.82 H 5.67 Gef. C 71.94 H 5.91

ALFRED RIEHE und ERNST SCHMITZ

VI. Mitteil. über Isochroman¹⁾; XVII. Mitteil. über Alkylperoxyde¹⁾

ISOCHROMANYL-ALKYL-PEROXYDE

Aus dem Institut für Organische Chemie der Deutschen Akademie der Wissenschaften
Berlin-Adlershof

(Eingegangen am 25. Februar 1957)

Isochromanderivate mit reaktionsfähigen Gruppen am C-Atom 1 reagieren mit Alkyl-hydroperoxyden unter Bildung von Isochromanyl-(1)-alkyl-peroxyden. Besonders glatt wird die Äthoxygruppe ausgetauscht. Besitzt das verwendete Alkyl-hydroperoxyd ein asymmetrisches C-Atom, so entstehen zwei diastereomere Peroxyde.

In der vorangegangenen Mitteilung¹⁾ haben wir die Eignung einiger Isochromanyl-(1)-Derivate zur Alkylierung von *Wasserstoffperoxyd* untersucht. 1-Chlor-isochroman

¹⁾ V. Mitteil.: A. RIEHE und E. SCHMITZ, Chem. Ber. 90, 1094 [1957] (zugleich XVI. Mitteil. über Alkylperoxyde).