

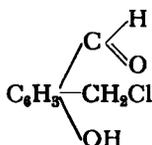
967. Benno Reichert und Walter Hoss:

Über den 2-Oxy-5-chlormethyl-benzaldehyd und den 2-Methoxy-5-chlormethyl-benzaldehyd.

(Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Berlin.)

Eingegangen am 31. Dezember 1941.

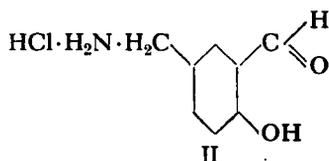
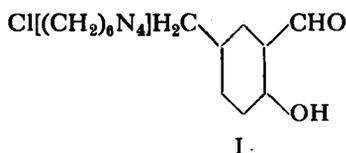
Die aus aromatischen Oxyaldehyden, Formaldehyd und Salzsäure zugänglichen Chlormethyl-oxybenzaldehyde



und ihre Methyläther sind, obgleich diese Körperklassen bereits seit langer Zeit bekannt sind¹⁾, in ihrem chemischen Verhalten bislang kaum untersucht worden. Eine eingehendere Bearbeitung derartiger durch eine CH₂Cl-Gruppe substituierter aromatischer Oxyaldehyde schien nicht uninteressant, zumal vor kurzer Zeit B. Reichert und K. Auf dem Kamp²⁾ zeigen konnten, daß sich der 3-Chlormethyl-4-methoxy-benzaldehyd mit Erfolg zur Synthese von Arzneistoffen heranziehen läßt.

Von R. Stoermer und Behn³⁾ ist dargetan worden, daß bei der Einwirkung von Formaldehyd und Salzsäure auf Salizylaldehyd der 2-Oxy-5-chlormethyl-benzaldehyd entsteht. Die Reaktionsfähigkeit dieses Aldehydes wurde zunächst geprüft.

Das Halogenatom in dieser Verbindung ist recht reaktionsfähig. Die Einwirkung von Hexamethylentetramin⁴⁾ liefert ein Additionsprodukt (I), das bei der Behandlung mit alkoholischer Salzsäure in über 80%iger Ausbeute in das salzsaure Salz der Verbindung II übergeht.



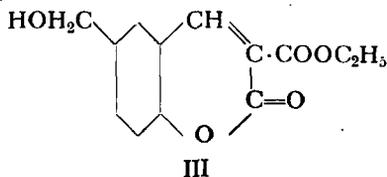
¹⁾ R. Stoermer und K. Behn, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **34**, 2455 (1901).

²⁾ Bisher nicht veröffentlicht.

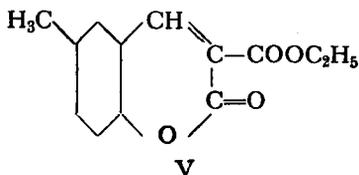
³⁾ l. c.

⁴⁾ C. R. hebdomadaire Séances Acad. Sci. **120**, 501 (1895); Ber. Dtsch. Chem. Ges. **44**, 1544 (1911).

Die Einwirkung von 5%iger Schwefelsäure⁵⁾ liefert den bereits von R. Stoermer und K. Behn beschriebenen 2-Oxy-5-oxymethylbenzaldehyd. Läßt man auf diese Verbindung Malonester einwirken, so entsteht der Kumarinkarbonsäureester (III), der sich glatt zur Kumarinkarbonsäure (IV) verseifen läßt.

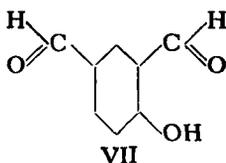


Die Einwirkung von katalytisch angeregtem Wasserstoff auf den Körper III ergibt nicht, wie erwartet, einen Dihydrokumarinkarbonsäureester, sondern unter Eliminierung der alkoholischen Hydroxylgruppe, analog den Arbeiten von Zelinsky, Packendorf und Leder-Packendorf⁶⁾, Strauß und Grindel⁷⁾ sowie B. Reichert und Auf dem Kampe⁸⁾, den Methylkumarinkarbonsäureester (V).



Durch alkoholische Kalilauge läßt sich der Ester V zur Säure VI verseifen.

Auch die Oxydation des 2-Oxy-5-oxymethylbenzaldehyds ist durchgeführt worden. Die Absicht, den Aldehyd zur Karbonsäure zu oxydieren, hat sich nicht verwirklichen lassen. Bei der Einwirkung von 65%iger Salpetersäure unterliegt nicht, wie zu erwarten, die Aldehydgruppe einer Oxydation, sondern es wird die primäre, kernständige Alkoholgruppe zum Aldehyd oxydiert. Der so entstehende Dialdehyd (VII) ist bereits auf anderem Wege dargestellt worden⁹⁾.



⁵⁾ Auf dem Kampe, Dissertation, Berlin 1939.

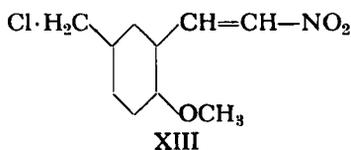
⁶⁾ Ber. Dtsch. Chem. Ges. 67, 300 (1934).

⁷⁾ Liebigs Ann. Chem. 439, 276 (1924).

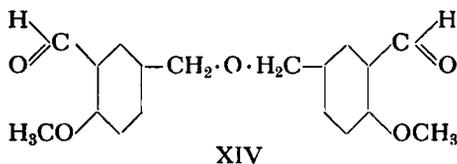
⁸⁾ Auf dem Kampe, Dissertation, Berlin 1939.

⁹⁾ Ber. Dtsch. Chem. Ges. 15, 2023 (1822).

Auch die Reaktionsfähigkeit der Aldehydgruppe in der Verbindung X hat sich dartun lassen. Mit Nitromethan läßt sich der Aldehyd zum Nitrostyrol (XIII) kondensieren.

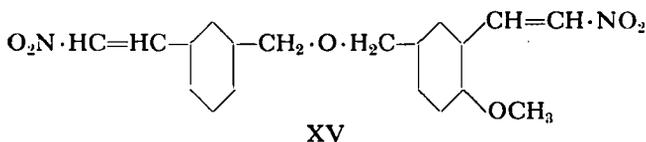


Die beabsichtigte Verseifung des CH_2Cl -Restes im Körper X zur primären Alkoholgruppe ist nicht durchführbar gewesen. Bei der Einwirkung von 5%iger Schwefelsäure¹⁰⁾ auf den Aldehyd X entsteht nicht, wie zu erwarten, das normale Verseifungsprodukt (IX), sondern ein höher molekularer Körper, dessen Konstitution zunächst nicht gegeben erschien. Die Verbrennungsergebnisse stimmten auf die Formel $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_5$. Auch die Molekulargewichtsergebnisse standen in befriedigender Übereinstimmung mit dieser Formel. In der Substanz lassen sich zwei Aldehydgruppen durch Oximbildung¹¹⁾ nachweisen. Versuche, den Körper zu azetylieren, verliefen ergebnislos und lieferte das Ausgangsmaterial. Auf Grund der bei der Verbrennung erhaltenen Ergebnisse sowie des Untersuchungsbefundes muß der Körper als der Äther XIV angesprochen werden.



Seine Bildung dürfte sich in der Weise erklären, daß bei der Verseifung ein Teil des primär entstandenen normalen Verseifungsproduktes mit unangegriffenem Ausgangsmaterial sich unter Salzsäureabspaltung vereinigt.

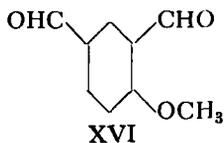
Läßt man den Körper XIV Nitromethan einwirken, so erhält man das Dinitrostyrol (XV). Beim Behandeln des Äthers XIV mit



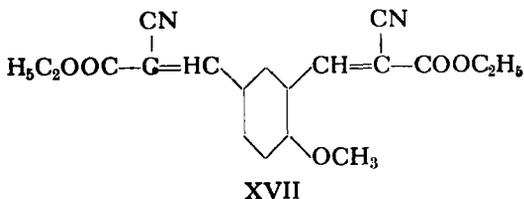
¹⁰⁾ K. Auf dem Kampfe, Dissertation, Berlin 1939.

¹¹⁾ Ber. Dtsch. Chem. Ges. 34, 2455 (1901); Meisenheimer und Mahler, Liebigs Ann. Chem. 508, 191 (1934).

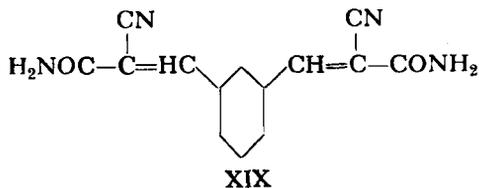
65%iger Salpetersäure unterliegen nicht, wie man zunächst erwarten konnte, die beiden Aldehydgruppen der Oxydation, sondern es tritt Aufspaltung an der Ätherbrücke ein und als Reaktionsprodukt entsteht der bereits früher von B. Reichert und K. Auf dem Kampe¹²⁾ auf anderem Wege erhaltene Methoxyisophthalaldehyd (XVI), der sich durch ein schön kristallisierendes Dinitro-



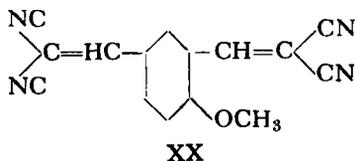
phenylhydrazon charakterisieren läßt. Die Reaktionsfähigkeit der beiden Aldehydgruppen im Körper XVI konnte mehrfach unter Beweis gestellt werden. So tritt Kondensation mit Zyanessigsäure-äthylester unter Bildung des Kondensationsproduktes XVII ein. Der



Ester XVII läßt sich nicht mit alkoholischer Kalilauge zur Säure XVIII verseifen. Auch mit Zyanazetamid tritt der Aldehyd in Reaktion, dabei entsteht das Diamid XIX. Des weiteren reagiert der Di-

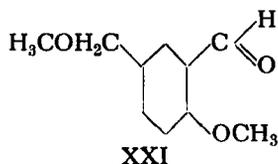


aldehyd XVI mit Malonsäuredinitril unter Bildung der Verbindung XX:

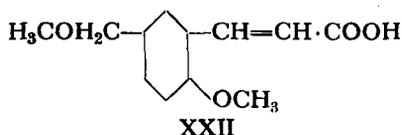


¹²⁾ K. Auf dem Kampe, Dissertation, Berlin 1939.

Schließlich ist noch die Einwirkung von Natriummethylat auf den oben beschriebenen Aldehyd X Gegenstand der Untersuchungen gewesen. Hierbei entsteht in guter Ausbeute die Verbindung XXI.



Läßt man auf den Körper XXI Malonsäure einwirken, so erhält man die substituierte Zimtsäure XXII. Bei dem Versuch, die Alde-



hydgruppe im Körper XXI zur Karbonsäure zu oxydieren, um durch nachfolgende Veresterung mit Diäthylaminoäthylalkohol zu einem Novocain-ähnlichen Körper zu gelangen, entstand trotz Anwendung verschiedenster Oxydationsmittel, wie Silberoxyd, Chromsäure, Wasserstoffsuperoxyd in alkalischem Medium kein faßbares Oxydationsprodukt.

Die Oxydation mit Kaliumpermanganat lieferte die bereits bekannte p-Methoxyisophtalsäure (XXIII).

Beschreibung der Versuche.

Anlagerungsverbindung aus 2-Oxy-5-chlormethylbenzaldehyd und Hexamethylentetramin (I).

Die filtrierten Lösungen von 3,4 g 2-Oxy-5-chlormethylbenzaldehyd in 12 ccm Chloroform und 2,8 g Hexamethylentetramin in 24 ccm Chloroform werden bei Raumtemperatur zusammengossen¹³⁾. Hierbei fällt sogleich das Additionsprodukt als ein zähes, schmieriges Produkt aus. Durch lang anhaltendes Anreiben mit Chloroform geht die leimartige Anlagerungsverbindung in den pulverförmigen Zustand über. Man saugt ab und wäscht mit Chloroform und Äther nach. Auf die Elementaranalyse des labilen Rohproduktes, das sich nicht unzersetzt umkristallisieren läßt, wurde verzichtet; die Anlagerungsverbindung ist im Rohzustand weiterverarbeitet worden.

Salzsaures Salz des 2-Oxy-5-aminomethylbenzaldehyds (II).

3 g des vorstehend beschriebenen Anlagerungsproduktes werden in einem Erlenmeyerkolben mit einem Gemisch von 3 ccm 38%iger Salzsäure

¹³⁾ Ber. Dtsch. Chem. Ges. 44, 1544 (1911); C. R. hebd. Séances Acad. Sci. 120, 501 (1895).

und 25 ccm Alkohol übergossen und gut verschlossen längere Zeit unter häufigem Umschütteln stehen gelassen¹⁴⁾. Nach ungefähr 5 bis 6 Wochen langem Stehen beginnt über dem Bodensatz, der aus Ammoniumchlorid und unverändertem Anlagerungsprodukt besteht, die Abscheidung derber Kristalle. Nunmehr filtriert man ab und läßt das Filtrat noch solange stehen, bis die sich alsbald auf dem Boden angesetzte Kristallkruste nicht mehr vermehrt. Sodann werden die Kristalle abgesaugt und mit Alkohol nachgewaschen. Der Körper ist in Wasser spielend löslich, in den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln sehr schwer löslich; er läßt sich aus viel siedendem Alkohol umkristallisieren und bildet derbe, würfelförmige, zu Haufen angeordnete Kristalle von schmach gelber Farbe. Der Schmelzpunkt des salzsauren Salzes liegt bei 193 bis 194°.

4.841 mg Sbst.: 9.080 mg CO₂, 2.380 mg H₂O. — 2.965 mg Sbst.: 0.189 ccm N (29°, 760 mm).

C₈H₁₀ONCl (173.57). Ber.: C 51.19. H 5.37. N 7.46.
Gef.: C 51.18. H 5.50. N 7.40.

Äthylester der 6-Oxymethyl-kumarin-3-karbonsäure (III).

1.52 g 2-Oxy-5-oxymethyl-benzaldehyd¹⁵⁾ und 1.70 g Malonsäurediäthylester werden in 2.34 g Pyridin nach Zusatz von 2 Tropfen Piperidin als Katalysator 1 Stunde auf dem Asbestnetz am Rückflußkühler gekocht. Das anfangs braune Gemisch wird nach kurzer Zeit grüngelb und kristallisiert beim Abkühlen bald durch. Man trocknet auf dem Tonteller und kristallisiert aus wenig Alkohol um. Hierbei erhält man den Körper in schönen glänzenden Blättchen vom Schmelzpunkt 109 bis 110°.

4.677 mg Sbst.: 10.745 mg CO₂, 2.120 mg H₂O. — 4.854 mg Sbst.: 11.200 mg CO₂, 2.140 mg H₂O.

C₁₃H₁₂O₅ (248.09). Ber.: C 62.88. H 4.88.
Gef.: C 62.66, 62.93. H 5.07, 4.93.

6-Oxymethyl-kumarin-3-karbonsäure (IV).

1 g des vorstehend beschriebenen 6-Oxymethyl-3-kumarinkarbonsäure-äthylesters (III) werden auf dem Wasserbad mit alkoholischer Kalilauge zum Sieden erhitzt, wobei die Substanz mit gelber Farbe in Lösung geht. Nach dem Abkühlen des Ansatzes macht man mit ½-n-Salzsäure kongosauer und setzt zur Kristallisation beiseite. Nach mehrtägigem Stehenlassen hat sich die Säure in fast reinem Zustand nahezu quantitativ abgeschieden. Zur Analyse wird der Körper aus Wasser unter Zusatz von etwas Tierkohle umgelöst. Die Säure bildet kleine farblose Sphärite von starkem Oberflächenglanz. Der Schmelzpunkt liegt bei 223.5 bis 225°.

5.510 mg Sbst.: 12.185 mg CO₂, 1.940 mg H₂O.

C₁₁H₈O₅ (220.06). Ber.: C 59.98. H 3.67.
Gef.: C 60.3. H 3.9.

¹⁴⁾ Ber. Dtsch. Chem. Ges. 44, 1544 (1911); C. R. hebd. Séances Acad. Sci. 120, 501 (1895).

¹⁵⁾ R. Störmer und K. Behn, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 34, 2455 (1901).

Äthylester der 6-Methyl-kumarin-3-karbonsäure (V).

2.48 g 6-Oxymethyl-kumarin-3-karbonsäure-äthylester (III) ($\frac{1}{100}$ Mol) werden in 40 g Alkohol unter schwachem Erwärmen gelöst und mit Palladium-Tierkohle als Katalysator der katalytischen Reduktion unterworfen. Die Temperatur hält man während der Hydrierung zwischen 60 bis 70°, um ein Auskristallisieren der Substanz zu verhindern. Nach etwa 1 Stunde ist ein Mol Wasserstoff aufgenommen. Nunmehr filtriert man durch ein Faltenfilter; hierbei kristallisiert das Reaktionsprodukt alsbald aus. Nach der Umkristallisation aus Alkohol bildet der Ester prächtige rhomboedrische Blättchen vom Schmelzpunkt 104.5 bis 105°. Die Ausbeute ist quantitativ.

4.764 mg Sbst.: 11.765 mg CO₂, 2.270 mg H₂O.

C₁₃H₁₂O₄ (232.09). Ber.: C 67.21. H 5.22.
Gef.: C 67.38. H 5.3.

Azetylierungsversuch: 0.4 g des hydrierten Körpers werden in Pyridin gelöst und mit Azetanhydrid der Azetylierung unterworfen. Nach der üblichen Aufarbeitung erhält man den oben beschriebenen Ester (V) zurück.

6-Methyl-kumarin-3-karbonsäure (VI).

0.77 g 6-Methyl-kumarin-3-karbonsäure-äthylester (V) werden mit 20 ccm $\frac{1}{2}$ N-alkoholischer Kalilauge auf dem Wasserbade $\frac{1}{2}$ Stunde unter Rückfluß erhitzt. Die Substanz löst sich hierbei unter Gelbfärbung auf. Beim vorsichtigen Einengen der mit $\frac{1}{2}$ N-Salzsäure eben kongosauer gemachten Lösung kristallisiert das Kumarinderivat in verfilzten Nadeln aus. Nach mehrfacher Umkristallisation aus Wasser schmilzt die Säure bei 165 bis 166°. Die Ausbeute ist quantitativ.

5.068 mg Sbst.: 12.025 mg CO₂, 1.800 mg H₂O.

C₁₁H₈O₄ (204.06). Ber.: C 64.69. H 3.96.
Gef.: C 64.7. H 3.97.

Dialdehyd der 2-Oxy-1,5-benzoldikarbonsäure (VII).

1 g 2-Oxy-5-oxymethyl-benzaldehyd übergießt man bei Raumtemperatur mit 5 g konz. Salpetersäure (65%ig). Die Substanz läuft hierbei schnell zu einem Öl zusammen, wonach unter stürmischer Stickoxydentwicklung die Oxydation einsetzt. Durch Kühlung unter der Wasserleitung sorgt man dafür, daß die Temperatur nicht über 30° steigt. Nach Beendigung der Reaktion wird der Ansatz in Eis gekühlt und die abgeschiedene gelbgrüne Kristallmasse unter Nachwaschen mit Wasser scharf abgesaugt. Zur Analyse kristallisiert man das Rohprodukt mehrfach aus Alkohol um. Der Dialdehyd bildet farblose, verfilzte Nadeln vom Schmelzpunkt 105.5 bis 107.5°. Der Körper ist bereits von H. Voswinckel¹⁶⁾ auf anderem Wege dargestellt worden.

4.960 mg Sbst.: 11.605 mg CO₂, 1.860 mg H₂O.

C₈H₆O₃ (150.05). Ber.: C 64.00. H 4.03.
Gef.: C 63.84. H 4.20.

¹⁶⁾ Ber. Dtsch. Chem. Ges. 15, 2023 (1882).

3-Zyan-kumarin-6-(α -zyanakrylsäure-äthylester) (VIII).

0.37 g Dialdehyd der 4-Oxy-1.3-benzoldikarbonsäure (VII) werden in 4 ccm Pyridin gelöst und 0.75 g Zyanessigsäureäthylester zugesetzt. Nach Zusatz von 3 Tropfen Piperidin färbt sich das Reaktionsgemisch unter Erwärmung dunkelrot. Nachdem man zur Vervollständigung der Reaktion noch 5 Minuten auf dem Wasserbad erhitzt hat, wird das Gemisch mit viel Wasser verdünnt, wobei sich ein rotes Öl abscheidet. Man läßt gut absetzen, gießt vorsichtig von dem Öl ab und arbeitet dasselbe sehr oft mit Petroläther durch, wobei das Öl allmählich zerfällt. Nach Entfernung des Petroläthers auf dem Wasserbad löst man den Rohkörper unter Erwärmung in wenig Alkohol und läßt zur Kristallisation stehen. Schon nach kurzer Zeit beginnt die Abscheidung von glitzernden Kristallen. Man läßt noch über Nacht stehen, saugt ab und wäscht mit absolutem Alkohol nach. Der Körper bildet prächtige derbe, hellbraune, wetzsteinförmige Kristalle vom Schmelzpunkt 149 bis 150°.

5.134 mg Sbst.: 12.292 mg CO₂, 1.528 mg H₂O. — 2.823 mg Sbst.: 0.235 ccm N₂ (24.5°, 761 mm).

C₁₆H₁₀O₄N₂ (294.09). Ber.: C 65.28. H 3.43. N 9.53.
Gef.: C 65.30. H 3.33. N 9.57.

2-Methoxy-5-chlormethyl-benzaldehyd (X).

10 g Salizylaldehyd-methyläther¹⁷⁾ (Sdp.₁₇ 125°), 15 g Formaldehydlösung (35%ig) und 50 g 25%ige Salzsäure werden unter sehr häufigem Umschütteln 30 Minuten lang auf dem Asbestnetz am Rückflußkühler gekocht. Hierauf bringt man das Gemisch noch heiß in einen Scheidetrichter, trennt das abgeschiedene Öl ab und leitet die Kristallisation der öligen Schicht durch Reiben mit einem Glasstabe ein. Die Kristalle werden auf dem Tonteller abgepreßt und zur Reinigung aus wenig heißem Alkohol oder Azeton unter Zusatz von Wasser bis zur beginnenden Trübung vorsichtig umkristallisiert. Die Temperatur soll hierbei 70° nicht überschreiten. Nach kurzer Zeit hat sich der Körper in Form prächtig schneeweißer, verfilzter Nadeln abgeschieden. Der Schmelzpunkt liegt bei 76.5°.

4.962 mg Sbst.: 10.683 mg CO₂, 2.223 mg H₂O. — 0.2348 g Sbst.: 0.1814 g AgCl.

C₉H₉O₂Cl (184.53). Ber.: C 58.53. H 4.92. Cl 19.20.
Gef.: C 58.7. H 5.0. Cl 19.0.

Anlagerungsverbindung aus 2-Methoxy-5-chlormethyl-benzaldehyd und Hexamethylentetramin (XI).

0.9 g 2-Methoxy-5-chlormethyl-benzaldehyd (X) werden in 1.5 ccm, desgleichen 0.7 g Hexamethylentetramin in 6 ccm Chloroform gelöst¹⁸⁾. Nach dem Zusammengießen der beiden Lösungen läßt man einen Tag verschlossen bei Zimmertemperatur stehen. Die Abscheidung des Anlagerungsproduktes beginnt bald nach dem Zusammengeben der beiden Lösungen und ist im Laufe von 24 Stunden beendet. Nach dem Absaugen wäscht man mit Chloro-

¹⁷⁾ A. Katschalowsky und St. v. Kostanecki, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 37, 2347, Anm. 4 (1904).

¹⁸⁾ Ber. Dtsch. Chem. Ges. 44, 1544 (1911); C. R. hebdom. Séances Acad. Sci. 120, 501 (1895).

form und Äther nach. Das Anlagerungsprodukt ist schneeweiß und schmilzt unter Zersetzung bei 185°. Die Elementaranalyse ergab keine zufriedenstellenden Ergebnisse. Für Kohlenstoff und Wasserstoff wurden ständig zu tiefe Werte, für Stickstoff zu hohe gefunden. Die Fehler dürften sich dadurch erklären lassen, daß das Anlagerungsprodukt durch überschüssiges Hexamethylentetramin verunreinigt ist. Ein Umkristallisieren der Anlagerungsverbindung erwies sich ebenfalls unmöglich. Zur Weiterverarbeitung ist daher das Rohmaterial verwandt worden.

Salzsaures Salz des 2-Methoxy-5-aminomethylbenzaldehyds (XII).

4 g des vorstehend beschriebenen Anlagerungsproduktes (XI) übergießt man mit einem Gemisch von 4 ccm 38%iger Salzsäure und 32.4 ccm absol. Alkohol¹⁹⁾ und läßt unter öfterem Umschütteln etwa 8 Tage stehen. Sobald der Bodenkörper nur aus kristallinem Ammonchlorid besteht, das pulverförmige Anlagerungsprodukt also restlos in Lösung gegangen ist, läßt man ohne Umschütteln noch solange stehen, bis auf dem Bodenkörper oder der Wandung sich lange Nadeln abzuschneiden beginnen. Jetzt filtriert man ab und läßt noch weitere 3 Tage stehen; in dieser Zeit ist das salzsaure Salz des Aminoaldehyds in prächtigen, langen, weißen Nadeln auskristallisiert. Der Körper liegt bereits in analysenreiner Form vor und kann nach dem Waschen mit absol. Alkohol analysiert werden. Er bildet derbe, einzelne und zu Bündeln angeordnete spießförmige Nadeln. Die Substanz schmilzt unter Zersetzung bei etwa 160°.

2.960 mg Sbst.: 0.172 ccm N (21.5°, 751 mm). — 5.138 mg Sbst.: 1.110 mg CO₂, 2.810 mg H₂O, Spur. Rst.

C₉H₁₂O₂NCl (201.56). Ber.: C 53.58. H 6.00. N 6.95.
Gef.: C 53.67. H 6.12. N 6.65.

Freie Base: Den freien Aminoaldehyd kann man erhalten, wenn man eine 10%ige Lösung des vorstehend beschriebenen salzsauren Salzes bei Zimmertemperatur tropfenweise mit Ammoniak bis zum geringen Überschuß versetzt. Der Aldehyd setzt sich hierbei als mikrokristallines Pulver ab. Nach dem Absaugen und Nachwaschen mit Alkohol trocknet man die Base bei 50° im Vakuum. Versuche, den Rohaldehyd umzukristallisieren, blieben erfolglos; beim Erwärmen im Lösungsmittel setzt er sich unter Zersetzung als zähe Masse an der Wand der Gefäße fest. Der Schmelzpunkt des Rohkörpers liegt unter Zersetzung gegen 130°. Die Verbrennung der aus dem reinen salzsauren Salz dargestellten Base lieferte keine zufriedenstellenden Ergebnisse.

3.101 mg Sbst.: 0.254 ccm N (26°, 742 mm).

C₉H₁₁O₂ (165.01). Ber.: N 8.49. Gef.: N 9.13.

1-(2'-Methoxy-5'-chlormethyl-phenyl)-2-nitroäthyl (XIII).

4.6 g des 2-Methoxy-5-chlormethylbenzaldehyds (X) werden in 15 ccm absol. Alkohol und 2 g Nitromethan gelöst. Man kühlt auf 0° ab und versetzt tropfenweise unter ständigem Umrühren mit 3 g einer 50%igen Kalilauge, die

¹⁹⁾ Ber. Dtsch. Chem. Ges. 44, 1544 (1911); C. R. hebd. Séances Acad. Sci. 120, 501 (1895).

man mit 5 ccm absol. Alkohol verdünnt hat. Darauf gießt man in überschüssige eisgekühlte 10%ige Salzsäure, wobei das Kondensationsprodukt sich als gelbes Öl auf dem Boden absetzt. Das Öl kristallisiert nach kurzer Zeit durch. Die Kristalle werden zur weiteren Reinigung aus Methanol umgelöst. Der Körper bildet gelbe Nadeln vom Schmelzpunkt 110°.

5.137 mg Sbst.: 9.970 mg CO₂, 2.034 mg H₂O. — 5.004 mg Sbst.: 9.775 mg CO₂, 2.050 mg H₂O. — 0.1528 g Sbst.: 0.0983 g AgCl

C₁₀H₁₀O₃NCl (227.5). Ber.: C 52.74. H 4.43. Cl 15.59.
Gef.: C 52.93, 53.28. H 4.45, 4.58. Cl 15.91.

Di-(3-Formyl-4-methoxy-benzyl)-äther (XIV).

15 g 2-Methoxy-5-chlormethyl-benzaldehyd (X) werden mit 300 ccm 5%iger Schwefelsäure²⁰⁾ auf dem Wasserbad unter sehr häufigem Umschütteln zwei Stunden lang erhitzt. Nach mehrstündigem Stehenlassen kristallisiert das ausgeschiedene Öl durch. Man saugt ab, löst das Rohprodukt in Azeton oder Methanol und läßt bis zur beginnenden Trübung Wasser zutropfen. Beim Erkalten kristallisiert der Körper in sehr schönen schneeweißen Nadeln aus. Der Schmelzpunkt liegt bei 103.5°.

4.466 mg Sbst.: 11.245 mg CO₂, 2.405 mg H₂O.

C₁₈H₁₈O₅ (314.14). Ber.: C 68.76. H 5.77.
Gef.: C 68.7. H 6.0.

Molekulargewichtsbestimmung nach Rast:

I. 0.0133 g Sbst.: 0.1445 g Kampfer, Δ t 12.3.
II. 0.0153 g Sbst.: 0.1370 g Kampfer, Δ t 15.6.
III. 0.0179 g Sbst.: 0.1782 g Kampfer, Δ t 13.1.
Ber.: 314.14. Gef.: 301.8; 286.3; 306.7.

Dioxim: 0.3 g Di-(3-Formyl-4-methoxy-benzyl)-äther (XIV) werden in einer Lösung von 1.4 g Hydroxylamin-hydrochlorid in 8 ccm Pyridin gelöst und 8 Stunden lang auf dem Wasserbad erwärmt²¹⁾. Hierauf wird unter Eiskühlung mit verdünnter Schwefelsäure kongosauer gemacht. Das Oxim scheidet sich alsbald an der Oberfläche ab. Man schüttelt den Ansatz wiederholt mit Äther aus, trocknet die vereinigten Ätherlösungen über Natriumsulfat und destilliert das Lösungsmittel ab; nach kurzem Stehenlassen kristallisiert das zurückbleibende Öl durch. Die Umkristallisation erfolgt aus verdünntem Methanol. Das Oxim bildet rosettenförmig angeordnete kurze Nadeln vom Schmelzpunkt 173°.

4.923 mg Sbst.: 11.310 mg CO₂, 2.598 mg H₂O. — 3.029 mg Sbst.: 0.213 ccm N₂ (21°, 766 mm).

C₁₈H₂₀O₅N₂ (344.17). Ber.: N 8.14. C 62.76. H 5.86.
Gef.: N 8.23. C 62.66. H 5.90.

Di-[β -3-nitro-äthylenyl]-4-methoxy-benzyl-äther (XV).

1.66 g Di-(3-Formyl-4-methoxy-benzyl)-äther (XIV) löst man in einem Gemisch von 10 ccm absol. Alkohol und 10 cm Nitromethan auf. Sodann wird

²⁰⁾ K. Auf dem Kampe, Dissertation, Berlin 1939.

²¹⁾ Meisenheimer und Mahler, Liebigs Ann. Chem. 508, 191 (1934).

der Ansatz auf 0° abgekühlt und unter Umrühren mit 2.4 g 50%iger Kalilauge, die man mit etwas absol. Alkohol verdünnt hat, versetzt. Nach kurzer Zeit gießt man in überschüssige eisgekühlte 10%ige Salzsäure, wobei sich das Kondensationsprodukt als gelbes Öl auf dem Boden absetzt. Nachdem man die wässrige saure Lösung von dem Öl abgossen und den öligen Bodensatz einige Male mit kaltem Wasser nachgewaschen hat, arbeitet man das Öl öfter mit Petroläther durch. Beim Anreiben mit nicht allzuviel Alkohol kristallisiert das Rohprodukt durch. Aus absol. Alkohol umkristallisiert, bildet der Nitrokörper grüngelbe Nadeln vom Schmelzpunkt 139.5 bis 140.5°.

4.695 mg Sbst.: 10.390 mg CO₂, 2.125 mg H₂O.

C₂₀H₂₀O₇N₂ (400.17). Ber.: C 59.97. H 5.04.

Gef.: C 60.35. H 4.95.

β-Methoxyisophthalaldehyd (XVI).

2 g Di-(3-Formyl-4-methoxy-benzyl)-äther (XIV) werden in einem Erlenmeyerkolben bei guter Kühlung unter der Wasserleitung mit 10 ccm 65%iger Salpetersäure übergossen. Der Äther läuft hierbei zu einem Öl zusammen und wird von der Salpetersäure aufgenommen. Nach wenigen Augenblicken tritt eine heftige Reaktion unter Entwicklung von nitrosen Gasen ein. Nach dem Verdünnen mit Wasser fällt der p-Methoxyisophthalaldehyd aus und wird aus Methanol umkristallisiert. Der Schmelzpunkt (Fp. = 123.5°) des reinen Körpers wies auf den früher von B. Reichert und K. Auf dem Kampe²²⁾ auf anderem Wege dargestellten Dialdehyd hin. Da der Mischschmelzpunkt keine Depression ergab, war das Reaktionsprodukt als der p-Methoxyisophthalaldehyd charakterisiert.

Bis-p-nitrophenylhydrazon des p-Methoxyisophthalaldehyds.

Zu einer Lösung von 0.82 g p-Methoxyisophthalaldehyd in viel 30%iger Essigsäure gießt man eine filtrierte Lösung von 0.77 g p-Nitrophenylhydrazin in der erforderlichen Menge 30%iger Essigsäure. Das Hydrazon scheidet sich hierbei als rotbraunes Pulver ab. Man läßt noch 2 Tage stehen, saugt ab und kristallisiert das Rohprodukt aus viel Alkohol um. Der Körper kristallisiert beim Erkalten in prächtigen, langen, rotbraunen Nadeln. Das p-Nitrophenylhydrazon ist in allen gebräuchlichen Lösungsmitteln sehr schwer löslich. Der Schmelzpunkt liegt oberhalb 250°.

4.754 mg Sbst.: 10.133 mg CO₂, 1.810 mg H₂O. — 2.061 mg Sbst.: 0.345 ccm N₂ (21°, 751 mm).

C₂₁H₁₈O₆N₆. Ber.: C 58.04. H 4.18. N 19.36.

Gef.: C 58.18. H 4.26. N 19.19.

1-Methoxy-phenyl-4,6-di-[α-zyan-akrylsäure-äthylester] (XVII).

0.8 g p-Methoxyisophthalaldehyd (XVI) werden in 5 ccm Pyridin gelöst und der Lösung 1.3 g Zyanessigsäure-äthylester zugefügt. Nach Zusatz von 3 Tropfen Piperidin tritt die Reaktion unter Erwärmung und rötlicher Verfärbung schon in der Kälte ein. Beim Verdünnen mit Wasser kristallisiert der neue Körper nach kurzem Reiben mit dem Glasstabe aus. Man saugt ab und kristallisiert aus Alkohol um. Der Ester bildet prächtige, schwach gelbgrün gefärbte Prismen vom Schmelzpunkt 133 bis 134°.

²²⁾ Auf dem Kampe, Dissertation, Berlin 1939.

5.080 mg Sbst.: 11.975 mg CO₂, 2.320 mg H₂O. — 2.988 mg Sbst.:
0.201 ccm N (23°, 764 mm).

C₁₀H₁₈O₅N₂ (354.16). Ber.: C 64.38. H 5.12. N 7.91.
Gef.: C 64.31. H 5.11. N 7.80.

1-Methoxy-phenyl-4,6-di-[α-zyan-akrylsäure] (XVIII).

0.5 g des vorstehend beschriebenen Esters (XVII) löst man in 15 ccm ½n-alkoholischer Kalilauge und erwärmt vorsichtig auf dem Wasserbad. Schon beim Anwärmen tritt unter Abscheidung des Kaliumsalzes die Verseifung ein. Man erwärmt noch etwa 10 Minuten, verdünnt den Ansatz mit der dreifachen Menge Wasser und versetzt mit 20%iger Schwefelsäure bis zur kongosauren Reaktion. Beim Reiben mit dem Glasstab scheidet sich die Säure ab. Nach dem Abkühlen in Eis saugt man das gallertartige Rohprodukt ab, nimmt die Säure mit 5%iger Sodalösung auf und fällt nach zweimaligem Ausschütteln der alkalischen Lösung mit Äther die Säure wiederum durch vorsichtigen Zusatz von 20%iger Schwefelsäure aus. Das nach scharfem Absaugen im Exsikkator über Schwefelsäure getrocknete Rohprodukt kocht man mehrfach mit siedendem Benzol aus, bis das Ungelöste pulvrig geworden ist. Sodann kristallisiert man die in Benzol unlösliche Säure mehrfach aus 50%igem Methanol um. Die Säure bildet sehr feine, seidenglänzende, blaßgrüne, teilweise hantel- und rosettenförmig verfilzte Nadeln. Der Schmelzpunkt liegt unter Zersetzung bei 251 bis 252°.

4.909 mg Sbst.: 10.810 mg CO₂, 1.570 mg H₂O, 0.008 mg Rst. — 3.099 mg Sbst.: 0.256 ccm N₂ (26°, 755 mm).

C₁₅H₁₀O₅N₂ (298.09). Ber.: C 60.38. H 3.38. N 9.39.
Gef.: C 60.2. H 3.59. N 9.4.

Diamid der 1-Methoxy-phenyl-4,6-di-(zyan-akrylsäure) (XIX).

0.4 g p-Methoxy-isophthalaldehyd und 0.35 g Zyanazetamid werden in 5 ccm Pyridin gelöst. Nach Zusatz von 2 Tropfen Pyridin erwärmt man eine Viertelstunde auf dem Wasserbad. Schon nach kurzem Erhitzen beginnt die Ausscheidung eines gelbroten Körpers, den man nach dem Erkalten absaugt und mit viel Alkohol nachwäscht. Der Rohkörper bildet schöne hellgelbe Prismen. Da das Diamid in allen gebräuchlichen Lösungsmitteln nahezu unlöslich und deshalb nicht umkristallisierbar ist, ist der Körper im Rohzustand verbrannt worden. Der Schmelzpunkt liegt oberhalb 250° (u. Zers.).

5.438 mg Sbst.: 12.105 mg CO₂, 2.010 mg H₂O.

C₁₈H₁₂O₃N₄ (296.13). Ber.: C 60.78. H 4.08.
Gef.: C 60.91. H 4.15.

Dinitril der 1-Methoxy-phenyl-4,6-di-(α-zyan-akrylsäure) (XX).

0.41 g p-Methoxy-isophthalaldehyd und 0.33 g Malonsäuredinitril werden in 15 ccm Alkohol unter Erwärmen gelöst und nach Zusatz von 3 Tropfen Piperidin 10 Minuten auf dem Wasserbad in schwachem Sieden erhalten. Bereits nach kurzer Zeit scheidet sich das gelb gefärbte Reaktionsprodukt ab. Nach dem Erkalten saugt man scharf ab und kristallisiert aus Azeton unter

Zusatz von Wasser um. Der Körper bildet hellgelbe, lange, stark verfilzte Fäden und ist in fast allen gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln schwer löslich. Der Schmelzpunkt liegt bei 218°.

4.943 mg Sbst.: 12.520 mg CO₂, 1.480 mg H₂O, 0.007 mg Rst.

C₁₅H₉ON₄ (260.09). Ber.: C 69.20. H 3.10.
Gef.: C 69.2. H 3.36.

2-Methoxy-5-methoxymethyl-benzaldehyd (XXI).

6.15 g 2-Methoxy-5-chlormethyl-benzaldehyd (X) werden in einer Lösung von 0.73 g Natrium in 40 ccm absol. Methylalkohol gelöst und auf dem Wasserbad erhitzt. Im Verlauf einer Stunde ist die Umsetzung vollständig. Nunmehr filtriert man nach dem Abkühlen des Ansatzes vom ausgeschiedenen Kochsalz ab und entfernt den überschüssigen Methylalkohol durch Vakuumdestillation. Zur Reinigung wird der ölige Rückstand mehrfach mit Äther extrahiert. Beim Eindunsten der vereinigten Ätherauszüge im Vakuum kristallisiert der Aldehyd in schneeweißen langen Nadeln. Das bei Zimmertemperatur feste Rohprodukt wird bereits durch die Handwärme zum Schmelzen gebracht. Infolge der überaus leichten Löslichkeit in allen organischen Lösungsmitteln ist eine Reinigung des Aldehyds durch Umlösen nicht möglich gewesen.

β-(2-Methoxy-5-methoxymethyl-phenyl-)akrylsäure (XXII).

1.8 g 2-Methoxy-5-methoxymethyl-benzaldehyd (Rohprodukt) werden in 2.5 g Pyridin gelöst, die Lösung mit 1.25 g Malonsäure versetzt und das Gemisch nach Zusatz von 3 Tropfen Piperidin auf dem Wasserbad eine Stunde lang erhitzt. Nachdem die Kohlendioxid-Entwicklung beendet ist, kocht man noch 5 Minuten auf dem Asbestnetz und dampft das Pyridin im Vakuum unter schwachem Erwärmen ab. Das zunächst als Öl anfallende Reaktionsprodukt kristallisiert schon nach kurzer Zeit durch. Zur Reinigung von unverändertem Aldehyd löst man die Kristalle in Sodälösung, äthert in alkalischer Lösung zweimal aus und fällt die Säure durch verdünnte Schwefelsäure wieder aus. Nach dem Ausschütteln mit Äther und Trocknen über Natriumsulfat dampft man das organische Lösungsmittel ab. Die als Kristallbrei zurückbleibende Säure wird aus verdünntem Methanol umkristallisiert. Der Körper bildet weiße Nadeln vom Schmelzpunkt 121°.

4.749 mg Sbst.: 11.300 mg CO₂, 2.660 mg H₂O.

C₁₂H₁₄O₄ (222.11). Ber.: C 64.83. H 6.35.
Gef.: C 64.92. H 6.3.

Oxydation des 2-Methoxy-5-methoxymethyl-benzaldehyds zur p-Methoxy-isophthalsäure (XXIII).

Zu einer Suspension von 1.8 g 2-Methoxy-5-methoxymethyl-benzaldehyd ($\frac{1}{100}$ Mol) in 10 ccm Wasser tropft man bei Raumtemperatur nach und nach 5%ige Kaliumpermanganatlösung solange zu, bis die Permanganatfarbe 10 Minuten lang bestehen bleibt. Zur Beendigung der Reaktion erhitzt man anschließend noch eine halbe Stunde auf dem Wasserbad. Nunmehr wird der Ansatz mit Natronlauge alkalisch gemacht und nach dem Abfiltrieren von geringen Rückständen die erkaltete schwach grüngelbe Lösung mit 20%iger Schwefelsäure bis zur kongosäuren Reaktion versetzt. Die sich abscheidende

p-Methoxy-isophthalsäure wird nach dem Absaugen wiederholt aus Wasser umkristallisiert und bildet sternchenförmig angeordnete Nadeln, die in Übereinstimmung mit den Literaturangaben²³⁾ bei 260° schmelzen.

5.580 mg Sbst.: 11.325 mg CO₂, 2.080 mg H₂O.

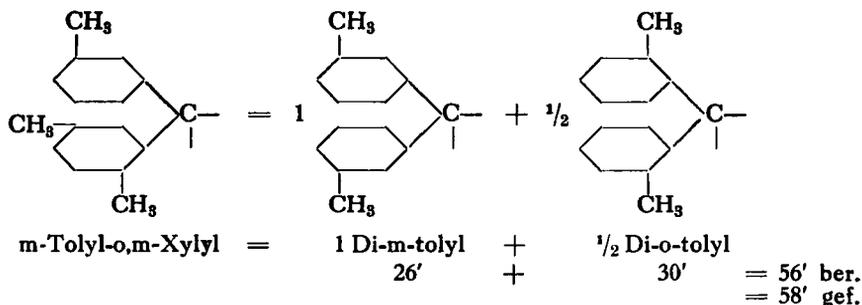
C₉H₈O₆ (196.06). Ber.: C 55.08. H 4.11.

Gef.: C 55.37. H 4.17.

E. Eidebenz.

Berichtigung zur Arbeit „Beiträge zum Problem der Beziehungen zwischen Konstitution und Wirkung 1,1-Diaryl-2-aminoalkanole-(1)“, Arch. Pharmaz. Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges. 280, 53 (1942).

Auf Seite 53, oben, muß sinngemäß die erste Gleichung lauten:



Bücherschau.

Handbuch für die Apothekenhelferin. Verfaßt von Apotheker Dr. jur. A. Meßner †, Abteilungsleiter bei der Reichsapothekerkammer, und Apotheker Dipl.-Kfm. H. Veitinger, Geschäftsführer der Bezirksapothekerkammer Baden, mit einer Einführung von Reichsapothekerführer Schmierer. 1941, Berlin-Zehlendorf, Deutscher Apotheker-Verlag Dr. Hans Hösel. 382 S. mit Abbildungen. Leinen 6.80 RM. — Berichterstatter: W. Zimmermann.

Die Rolle der Helferin im Apothekenbetrieb und die Bedeutung des neugeschaffenen Berufes umreißt der Reichsapothekerführer Schmierer in der Einführung. Die Gesamtfragen wurden gelöst im Verein mit dem Fachamt Freie Berufe der Deutschen Arbeitsfront, dem Amt für Berufserziehung und Betriebsführung der Deutschen Arbeitsfront und dem Reichsinstitut für Berufsausbildung in Handel und Gewerbe. Es ist Neuland, auf dem sich das Buch bewegt. Ja, dieses Buch soll dieses Neuland erst richtig festigen und begründen. Die Erfahrungen mit ihm werden lehren, ob das Buch, das ein Handbuch, kein Lehrbuch, sein will, im ganzen oder nur in Abschnitten seiner Aufgabe gerecht wird. Es behandelt ausführlich alle Fragen des Ausbildungsgebietes der

²³⁾ Ber. Dtsch. Chem. Ges. 34, 2457 (1901); ebenda 56, 1971 (1923).