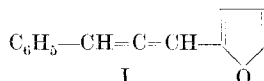


Synthese des β -Methyl-furans

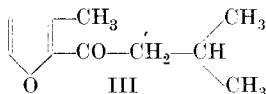
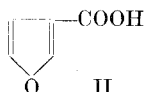
von T. Reichstein und H. Zschokke¹⁾.

(28. IX. 31.)

In α -Stellung substituierte Furane sind relativ leicht zugängliche Körper. Von diesen wird das Furfurol in Amerika sogar technisch gewonnen und findet als Lösungsmittel, sowie in der Lackindustrie Verwendung. In der Natur fertig vorgebildet werden diese Furan-derivate nur vereinzelt vorgefunden, wie z. B. das Carlina-Oxyd (I) von *Semmler*²⁾, dessen Formel noch nicht ganz fest liegt. Der überwiegenden Mehrzahl derselben ist ihre Gewinnung aus Kohlehydraten gemeinsam und sie verraten diese Herkunft in der unverzweigten Kette von 5 oder 6 Kohlenstoffatomen.



Einer prinzipiell anderen Bildungsweise muss eine andere Gruppe von Furanderivaten ihre Entstehung verdanken, welche in Naturprodukten aufgefunden wurde und in β -Stellung substituiert ist, mithin eine verzweigte Kette besitzt. So z. B. die Furan- β -carbonsäure³⁾ (II) und das Elsholtzia-keton⁴⁾ (III).



Betrachtet man das Kohlenstoffskelett des letzteren, so ist ersichtlich, dass man es schematisch aus zwei regelmässig aneinander gelagerten Isopren-Resten aufbauen kann. Es spricht daher eine gewisse Wahrscheinlichkeit dafür, dass diese Körper genetisch den Terpenen nahe stehen.

Es soll später versucht werden, ob ein solcher Weg auch eventuell experimentell gangbar ist. Momentan war uns darum zu tun, einfache Vertreter β -substituierter Furane herzustellen, um sie für weitere Umsetzungen verwerten zu können. Für die Synthese dieser Körper fehlen allgemein brauchbare Herstellungsmethoden. Wir

¹⁾ Vgl. auch die demnächst erscheinende Diss. H. Zschokke.

²⁾ B. **39**, 726 (1906); B. **42**, 2356 (1909). Statt der Allenbindung ist auch eine Acetylenbindung ebenso möglich.

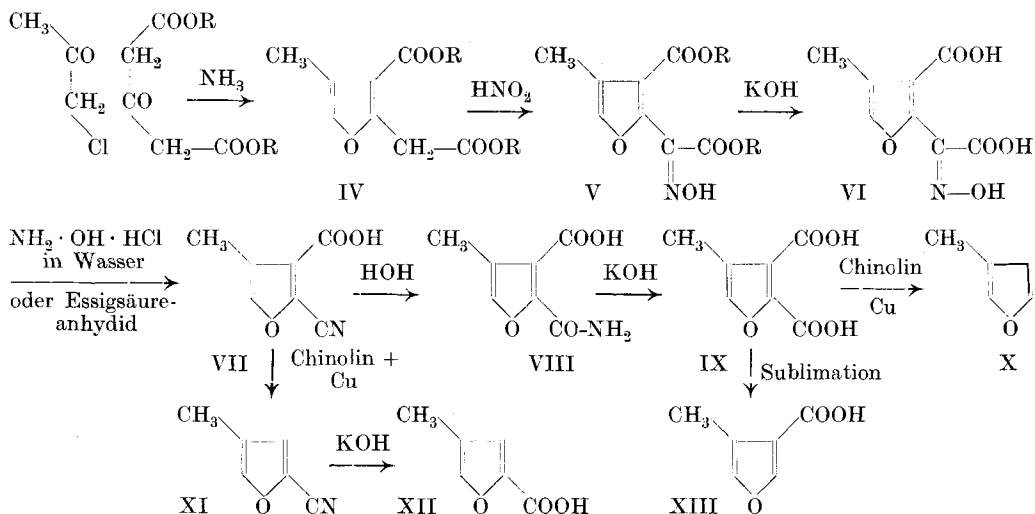
³⁾ Aus Wurzeln von *Euonymus atropurpureus* und *Phaseolus multiflorus*, *Rogerson*, Soc. **101**, 1044 (1912); *Power* und *Salway*, C. **1913**, I. 1931.

⁴⁾ Aus *Elsholtzia cristata*, *Y. Asahina* und Mitarbeiter, C. **1914**, II. 1196, C. **1924**, II. 1694.

stellten uns die Aufgabe, zunächst das β -Methyl-furan (X) zu bereiten, welches bis heute nur durch Abbau des natürlichen Elsholtzia-ketons erhalten wurde¹⁾.

Nach einigen negativen Vorversuchen für einen einfacheren Weg führte der folgende zum Ziel:

Nach *Feist*²⁾ wurde Chloraceton und Aceton-dicarbonester vermittelst Ammoniak zum Diäthyl-ester der 4-Methyl-3-carboxy-furyl-2-essigsäure (IV) kondensiert, dessen reaktionsfähige Methylene-Gruppe sich durch Äthylnitrit und trockenes Natriumäthylat leicht nitrosieren liess.



Der so gewonnene Oximino-ester (V) wurde zur freien Dicarbonsäure (VI) verseift, die durch längeres Erwärmen mit Hydroxylamin-chlorhydrat in wässriger Lösung unter Abspaltung von Kohlendioxyd und Wasser in das Nitril (VII) übergeführt wird, dem aber bereits erhebliche Mengen Amid (VIII) beigemischt sind. (Auch durch kurzes Erwärmen mit Essigsäure-anhydrid lässt sich die Umwandlung ins Nitril vollziehen). Durch energische Verseifung des Gemisches mit starker wässriger Kalilauge wurde die 4-Methyl-furan-2,3-dicarbonsäure (IX) erhalten. Vollständige Decarboxylierung mit Chinolin und Kupferpulver³⁾ liefert sofort reines β -Methyl-furan (X).

Der Weg ist etwas lang, doch sind die Ausbeuten befriedigend, auch müssen nicht alle Zwischenstufen rein isoliert werden. Er bot ausserdem die erwünschte Gelegenheit, die zwei β -Methyl-furan-carbonsäuren XII und XIII herzustellen. Wird nämlich das rohe

¹⁾ Vgl. Anm. ⁴⁾ S. 1270 und C. 1922, III, 913.

²⁾ B. 35, 1548 (1902).

³⁾ Shepard, Windslow und Johnson, Am. Soc. 52, 2083 (1930).

Nitril (VII) mit Chinolin und Kupferpulver decarboxyliert, so entsteht ein Nitril (XI), das bei der Verseifung eine Säure liefert, deren Konstitution eindeutig nur die einer 4-Methyl-brenzschleimsäure (XII) sein kann. Da durch partielle Decarboxylierung von (IX) (Sublimation unter gewöhnlichem Druck) eine isomere Säure entsteht, so kann diese nur 4-Methyl-furan-3-carbonsäure (XIII) sein. Für die Beurteilung der Reaktionsweise des β -Methyl-furans (siehe folgende Mitteilung) war die Kenntnis dieser beiden Säuren von Nutzen.

Experimenteller Teil.

Diäthylester der 4-Methyl-3-carboxy-furyl-2-essigsäure (IV).

Zur Erzielung besserer Ausbeuten wurde die Vorschrift von F. Feist¹⁾ wie folgt modifiziert.

60 g Aceton-dicarbonester werden mit 30 g (= 10% Überschuss) frisch fraktioniertem Chloraceton in ca. 400 cm³ absolutem Äther gelöst und unter Kühlung mit Kältemischung mit Ammoniakgas gesättigt (ca. 1 Stunde). Es fällt ein dicker weisser Krystallbrei aus, der aber nicht aus Ammoniumchlorid besteht und nicht entfernt werden soll; falls die Mischung zu dicht davon erfüllt wird, kann noch mit Äther verdünnt werden. Das Reaktionsgemisch wird darauf mindestens eine Stunde bei Zimmertemperatur stehen gelassen, der Äther langsam abdestilliert und der Rückstand $\frac{1}{2}$ Stunde auf dem kochenden Wasserbad erwärmt, der feste Niederschlag besteht jetzt aus Ammoniumchlorid. — Es wird nun mit Wasser und Äther getrennt und die ätherischen Lösungen so oft mit verdünnter Natronlauge gewaschen, bis sich diese nicht mehr stark färbt. Dann wird mit verdünnter Salzsäure durchgewaschen, mit Sulfat getrocknet, der Äther abdestilliert und der Rückstand mit Wasserdampf destilliert, bis nichts mehr übergeht (Dauer ca. 6 Stunden). Das Destillat wird gründlich mit Äther ausgeschüttelt, diese Auszüge wieder mehrmals mit verdünnter Natronlauge, dann mit verdünnter Salzsäure gewaschen, getrocknet und durch Destillation von Äther befreit. Der so erhaltene Ester wird im Hochvakuum destilliert. 0,5 mm, Sdp. 109—110°. Ausbeute 30 g.

Im Rückstand der Destillation mit Wasserdampf befinden sich die von Feist beschriebenen Pyrrolderivate.

Oxim des 4-Methyl-3-carbäthoxy-furyl-2-glyoxylsäure-äthylesters (V).

In einem 500 cm³ fassenden Rundkolben wurden 2,8 g Natrium in abs. Alkohol gelöst (mit Bariumoxyd entwässert) und im Ölbad bei 140° unter Feuchtigkeitsausschluss abdestilliert. Bevor sich festes Äthylat abschied, wurde ein starkes Vakuum angesetzt, wobei

¹⁾ B. 35, 1518 (1902).

sich der Rückstand unter Aufschäumen zu einer lockeren, sehr reaktionsfähigen Masse aufblähte. Es wurde im Vakuum erkalten gelassen. (Zur Vermeidung des Eindringens von Feuchtigkeit wurde dabei eine mit Kohlendioxyd-Äther gekühlte Vorlage vorgeschaltet, durch die auch nach dem Abkühlen des Inhaltes trockene Luft langsam eingelassen wurde).

Das so hergestellte trockene Äthylat wurde sofort mit 150 cm³ abs. Äther gedeckt und unter Kühlung auf 0° eine Mischung von 28 g obigen Dicarbonestern (IV), 8,7 g Äthylnitrit und 150 cm³ abs. Äther zugegeben, wobei gut geschüttelt wurde. Das Äthylat geht fast ganz in Lösung und bald beginnt die Ausscheidung des Natriumsalzes des Oxims in gallertigen Flocken, die beim Stehen über Nacht sich in eine mehr körnige hellbraune Masse umwandeln. Es wurde darauf noch kurz zum Sieden erwärmt, abgekühlt und das Salz abgenutscht. Durch mehrmaliges Auswaschen mit abs. Äther wurde ein hellgelbliches Produkt erhalten. Dieses wurde noch ätherfeucht in Eiswasser gelöst und sofort unter Eiskühlung mit Kohlendioxyd behandelt, bis Phenolphthalein keine Rötung mehr zeigte. Das ölig ausfallende Oxim wurde mit Äther aufgenommen, diese Lösung mit Wasser gewaschen, getrocknet und durch Destillation vom Äther befreit. Der Rückstand erstarrte bei längerem Evakuieren zu einer Krystallmasse. Diese wurde in wenig heissem Benzol gelöst und soviel heisses Benzin (Sdp. 80—90°) zugesetzt, dass eben nichts ausfällt. Beim Abkühlen fällt der Oximino-ester in weissen Nadeln aus. Ausbeute 15 g. (Aus den ätherischen Lösungen des Natriumsalzes wurden 3—4 g des ursprünglichen Furanesters zurückgewonnen.) Zur Analyse wurde nochmals aus Benzol-Benzin umkrystallisiert. Smp. 83—84° korr.

5,371 mg Subst. gaben 10,545 mg CO₂ und 2,70 mg H₂

6,605 mg Subst. gaben 0,332 cm³ N₂ (23,5°, 712 mm)

C₁₂H₁₅O₆N Ber. C 53,49 H 5,62 N 5,20%

Gef. „ 53,54 „ 5,62 „ 5,42%

Der Körper ruft auf der Haut unangenehme Ekzeme hervor.

Oxim der 4-Methyl-3-carboxy-furyl-2-essigsäure (VI).

Zur Verseifung wurden 15 g des obigen Oximino-esters in die Lösung von 17 g Kaliumhydroxyd in 60 cm³ Wasser eingetragen und eine Viertelstunde auf dem siedenden Wasserbad erwärmt. Der entstandene Alkohol wurde durch Evakuieren vollständig entfernt, die Lösung mit konz. Salzsäure stark angesäuert und nach dem Erkalten, unbekümmert um ausgefallenes Kaliumchlorid, mindestens 10 mal mit Äther ausgeschüttelt. Die mit Sulfat getrocknete ätherische Lösung wurde bis auf einen kleinen Rest eingedampft und nach Zusatz von ca. 80 cm³ Benzol der Äther vollständig abdestilliert, wodurch die Dicarbonsäure schon ziemlich rein ausfällt. Zur Analyse wurde nochmals analog umgefällt, dann aus wenig Wasser unter

Zusatz von etwas Tierkohle umkrystallisiert. Smp. korr. 187—191° unter Zersetzung.

4,400 mg Subst. gaben 7,36 mg CO₂ und 1,33 mg H₂O
 6,726 mg Subst. gaben 0,306 cm³ N₂ (21°; 725 mm)
 C₈H₇O₄N Ber. C 45,10 H 3,29 N 6,57%
 Gef. „ 45,62 „ 3,38 „ 6,35%

4-Methyl-furan-2,3-dicarbonsäure-nitril-2 (VII).

Relativ wenig verunreinigt mit dem entsprechenden Amid liess sich dieses Nitril wie folgt bereiten:

1 Teil der obigen Oximino-dicarbonsäure (VI) wurde mit 2—3 Teilen Essigsäure-anhydrid zum Kochen erwärmt, wobei stürmische Gasentwicklung eintrat. Nach Aufhören derselben wurde etwas erkalten gelassen, im Vakuum nicht ganz zur Hälfte eingengt, und durch Zusatz von Benzol das ausgefallene Nitril möglichst vollständig angeschieden. Es wurde abgesaugt, mit wenig Benzol, dann mit Petroläther gewaschen, durch Aufnehmen in Sodalösung und Fällung mit Salzsäure gereinigt. Am reinsten wurde es durch Destillation unter gewöhnlichem Druck erhalten, offenbar weil Nebenbestandteile dadurch zerstört werden. Smp. korr. ca. 195—199°. Auf eine völlige Reinigung wurde verzichtet.

2,108 mg Subst. verbrauchten 0,675 cm³ 0,02-n. Lauge
 C₇H₅O₃N Ber. Äq.-Gew. 151
 Gef. „ 156

4-Methyl-furan-2,3-dicarbonsäure-amid-2 (VIII).

28 g Oximino-dicarbonsäure (VI) wurden in 75 cm³ heissem Wasser gelöst und nach Zusatz von 20 g festen Hydroxylamin-chlorhydrat ca. 7 Stunden auf dem Wasserbad erhitzt. Die langsame Kohlendioxydentwicklung war dann beendet und es hatte sich eine grössere Menge fester Substanz abgeschieden, die hauptsächlich aus dem schwer löslichen Amid bestand, dem noch Nitril beigemischt war. Nach dem Erkalten wurde abgesaugt und mit Wasser nachgewaschen. Der Rest des an Nitril reicheren Gemisches wurde durch erschöpfende Extraktion mit Äther gewonnen.

Zur Analyse wurde ein Teil der abgesaugten Masse zunächst aus viel Äther durch Abdestillieren und Zusatz von Benzol, dann aus kochendem Wasser unter Zusatz von etwas Tierkohle umkrystallisiert. Smp. 228—230° korr.

4,723 mg Subst. gaben 8,54 mg CO₂ und 1,71 mg H₂O
 4,400 mg Subst. gaben 0,339 cm³ N₂ (24°; 727 mm)
 4,558 mg Subst. verbrauchten 1,35 cm³ 0,02-n. Natronlauge
 C₇H₇O₄N Ber. C 49,70 H 4,14 N 8,28% Äq.-Gew. 169,1
 Gef. „ 49,31 „ 4,06 „ 8,47% „ 168,8

4-Methyl-furan-2,3-dicarbonsäure (IX).

Das rohe Nitril-Amidgemisch (VII und VIII) wurde in der 4-fachen Menge 50-proz. Kalilauge gelöst und 3 Stunden unter

Rückfluss in einem Ölbad von 140—150° erhitzt, worauf die Ammoniakentwicklung beendet war. Unter Kühlung wurde mit Salzsäure stark angesäuert, wodurch die Hauptmenge der Dicarbonsäure als hellbraunes Pulver, vermischt mit Kaliumchlorid, ausfiel. Es wurde abgesaugt, mit kaltem Wasser gewaschen und die Reste aus der wässrigen Lösung wieder durch Extraktion mit Äther gewonnen. Zur Analyse wurde aus kochendem Wasser unter Zusatz von Tierkohle umkrystallisiert. Smp. 233° korr. unter Zersetzung.

4,618 mg Subst.	gaben 8,38 mg CO ₂ und 1,52 mg H ₂ O
7,790 mg Subst.	verbrauchten 4,483 cm ³ 0,02-n. Natronlauge
C ₇ H ₆ O ₅	Ber. C 49,41 H 3,53% Äq.-Gew. 85
Gef. „	49,49 „ 3,68% „ 86,8

Im Hochvakuum lässt sich die Säure in kleinen Mengen fast unzersetzt sublimieren, beim Erhitzen im offenen Rohr wird das α -ständige Carboxyl abgespalten.

4-Methyl-furan-3-carbonsäure (XIII).

Eine Probe der obigen 4-Methyl-furan-2,3-dicarbonsäure wurde im offenen Röhrchen sublimiert. Um sicher zu sein, dass die Zersetzung vollständig war, wurde diese Prozedur mit dem Sublimat nochmals wiederholt. Hierauf wurde zur Reinigung im Hochvakuum umsublimiert und das rein weisse Produkt aus Benzol-Benzin-Gemisch umkrystallisiert. Weisse Nadeln, Smp. korr. 138—139°.

3,860 mg Subst.	gaben 8,075 mg CO ₂ und 1,71 mg H ₂ O
2,388 mg Subst.	verbrauchten 0,941 cm ³ 0,02-n. Natronlauge
C ₆ H ₆ O ₃	Ber. C 57,14 H 4,78% Äq.-Gew. 126
Gef. „	57,07 „ 4,96% „ 127

Die Säure ist in Wasser leicht löslich, diese Lösung gibt im Gegensatz zu den Furan-carbonsäuren, die die Carboxylgruppe in α -Stellung tragen, keine Fällung mit Eisen(III)chlorid. Auch muss die Dissoziationskonstante kleiner sein, da Kongo nicht gebläut wird. Die Konstitution ergibt sich mit Sicherheit daraus, dass der Mischschmelzpunkt mit der weiter unten beschriebenen 4-Methyl-furan-2-carbonsäure eine starke Depression ergibt.

4-Methyl-furan-2-carbonsäure-nitril (XI).

3,4 g rohes 4-Methyl-furan-2,3-dicarbonsäure-nitril-2 (VII) wurden in einem Destillationskölbchen mit 0,8 g Kupferbronze und 8 g Chinolin vermischt und im Metallbad ca. 20 Minuten lang auf 220° erhitzt. Unter Kohlendioxyd-Abspaltung destillierte eine geringe Menge Öl. Zum Schluss wurde die Heiztemperatur gesteigert, bis die ersten Tropfen Chinolin übergingen. — Das Destillat wurde in Äther aufgenommen, durch mehrmaliges Waschen mit verdünnter Salzsäure, dann verdünnter Natronlauge gereinigt, über Sulfat getrocknet und nach Abdestillieren des Äthers im Vakuum destilliert.

Ausbeute 1,3 g. Farbloses Öl. Sdp._{12 mm} 57—58°. Starker Nitrilgeruch.

3,131 mg Subst. gaben 0,382 cm³ N₂ (24°; 729 mm)

C₆H₅ON Ber. N 13,10 Gef. N 13,45%

4-Methyl-furan-2-carbonsäure (XII).

0,4 g obigen Nitrils wurden mit der Lösung von 0,8 g Kaliumhydroxyd in ca. 0,5 cm³ Wasser und 10 cm³ Alkohol einige Stunden unter Rückfluss gekocht, bis keine Ammoniakentwicklung mehr festzustellen war. Dann wurde der Alkohol vollständig abdestilliert, der Rückstand mit etwas Wasser verdünnt und mit Salzsäure stark angesäuert. Die Hauptmenge der neuen Säure fiel aus, der Rest wurde durch Ausschütteln mit Äther gewonnen. Zur Analyse wurde aus Benzol-Benzin umkrystallisiert und im Hochvakuum sublimiert. Weisse Nadeln. Ausbeute: 0,3 g. Smp. 131—132° korr. Die wässrige Lösung reagiert auf Kongo schwach sauer und gibt mit Eisen(III)-chlorid einen orangen, flockigen Niederschlag eines Komplexes ähnlich wie Brenzschleimsäure und andere Furan- α -carbonsäuren.

5,810 mg Subst. verbrauchten 2,338 cm³ 0,02-n. Natronlauge

C₆H₆O₃ Ber. Äq.-Gew. 126; Gef. Äq.-Gew. 124,3.

β -Methyl-furan (X).

In einen 50 cm³ fassenden *Ladenburg*-Kolben wurden 5 g 4-Methyl-furan-2,3-dicarbonsäure (IX), 1 g Kupferbronze und 10 cm³ Chinolin gegeben, das Ansatzrohr durch einen Kühlmantel möglichst gut gekühlt und als Vorlage ein kleines Destillierkölbchen angeschlossen. Dann wurde im Metallbad erhitzt.

Die Kohlendioxydabspaltung erfolgte deutlich in zwei Stufen. Bei 250° trat starke Gasentwicklung auf, doch destillierte noch nichts, nach längerem Sieden (Bad 270—290°) von 15—20 Minuten ballte sich der Kolbeninhalt zu dunklen Aggregaten zusammen, gleichzeitig destillierte das Methyl-furan allmählich über. Zum Schluss wurde noch ein wenig Chinolin mit übergetrieben.

Das Destillat wurde nach Zusatz von etwas gekörntem Calciumchlorid destilliert, und das nunmehr klare Destillat über blanker Kalium-Natrium-Legierung rektifiziert. Farblose Flüssigkeit, Sdp. 63—64°. Ausbeute 1,2 g (= 50 %). Als von Anfang an etwas Kupferoxyd neben der Kupferbronze zugesetzt wurde, begann die Reaktion schneller, doch blieb die Ausbeute ungefähr dieselbe.

Der Körper zeigt die in der Literatur beschriebenen Eigenschaften. Auf eine Analyse wurde wegen der grossen Flüchtigkeit verzichtet. Zum Nachweis ist die Überführung in den Aldehyd geeignet. (Siehe nächste Mitteilung.)

Zürich, Lab. für allgemeine und analytische Chemie,
Eidg. Techn. Hochschule.