

Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft

77. Jahrg. Nr. 1. — Abteilung B (Abhandlungen), S. 1—71. — 25. Februar

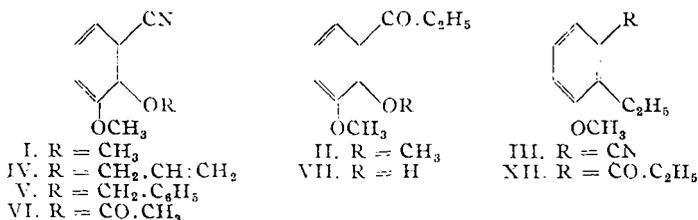
1. Hermann Richtzenhain:

Substitutionsreaktionen mit metallorganischen Verbindungen. I. Mitteil.: Austausch von Methoxyl gegen Äthyl im 2,3-Dimethoxybenzonnitril.

[Aus d. Chem. Institut d. Universität Heidelberg.]
(Eingegangen am 8. November 1943.)

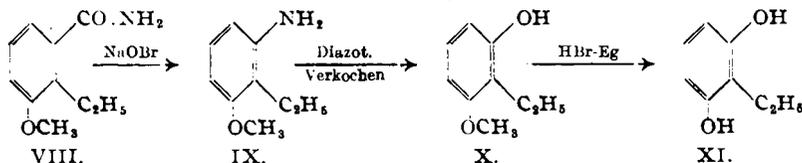
Die Einwirkung von Grignard-Verbindungen auf Nitrile bildet bekanntlich eine präparative Methode zur Darstellung von Ketonen. Bei der Einwirkung von Äthylmagnesiumbromid auf 2,3-Dimethoxybenzonnitril (I) wurde nun ein andersartiger Reaktionsverlauf beobachtet, der im Hinblick auf die Reaktionsweise metallorganischer Verbindungen theoretisches Interesse beansprucht.

Aller Voraussicht nach hätte bei der Einwirkung von Äthylmagnesiumbromid auf I eine Addition der Grignard-Verbindung an die Nitrilgruppe erfolgen sollen, so daß bei der üblichen Auiarbeitung 2,3-Dimethoxy-propio-phenon (II) zu erwarten war, genau wie aus I mit Methylmagnesiumjodid 2,3-Dimethoxy-acetophenon entsteht¹⁾. Die Umsetzung scheint auch normal zu verlaufen, denn bei Zugabe einer Ätherlösung des Nitrils zu einer Ätherlösung von 1—2 Mol. der Grignard-Verbindung gerät der Äther unter Ausscheidung eines Additionsproduktes ins Sieden. Als nach Zersetzung mit Säure das erwartete Keton mittels Girard-Reagens abgetrennt werden sollte, stellte sich jedoch heraus, daß die Hauptmenge des Reaktionsprodukts kein Keton ist, sondern ein Nitril der Bruttoformel $C_{10}H_{11}ON$, das aus I nur durch den Verlust einer Methoxylgruppe und den Eintritt einer Äthylgruppe entstanden sein kann und dem die Konstitution eines 2-Äthyl-3-methoxy-benzonnitrils (III) zukommt.



¹⁾ W. Baker u. A. R. Smith, Journ.chem. Soc. London 1936, 346.

Der Konstitutionsbeweis für III gelang folgendermaßen: Daß bei der Einwirkung von Äthylmagnesiumbromid auf I die neben der Nitrilgruppe stehende Methoxygruppe abgespalten wird, geht daraus hervor, daß aus 3-Methoxy-2-allyloxy-benzonitril (IV) und 3-Methoxy-2-benzyloxy-benzonitril (V) ebenfalls III entsteht, wenn auch mit schlechterer Ausbeute. 3-Methoxy-2-acetoxy-benzonitril (VI) liefert dagegen glatt 2-Oxy-3-methoxy-propiofenon (VII) als normales Reaktionsprodukt. Um nachzuweisen, daß die Äthylgruppe an die Stelle der abgespaltenen Alkoxygruppe tritt, mußte ein Abbau des Nitrils durchgeführt werden. Durch Erwärmen mit 80-proz. Schwefelsäure erhält man neben einer geringen Menge 3-Methoxy-2-äthylbenzoesäure deren Amid VIII, welches nach Hofmann zum 3-Methoxy-2-äthyl-anilin (IX) abgebaut werden kann. Aus diesem erhält man durch Diazotierung und Verkochen des Diazoniumsalzes den 2-Äthyl-resorcinomethyläther (X), der mit Eisessig-Bromwasserstoffsäure zu 2-Äthyl-resorcin (XI) entmethyliert wird. Dieses ist identisch mit einem nach R. Robinson und R. C. Shah²⁾ durch Äthylierung von β -Resorcylsäuremethyl-ester dargestellten Präparat. Auch die beiden Diacetate sind identisch.



Die in geringer Menge entstandene Ketonfraktion ist ein Gemisch aus dem erwarteten 2,3-Dimethoxy-propiofenon (II) und 3-Methoxy-2-äthylpropiofenon (XII), das sich durch Destillation nur unvollkommen trennen läßt. Nach Reindarstellung von II aus VII durch Methylierung und von XII aus III durch Umsetzung mit Äthylmagnesiumbromid wurden die beiden Ketone im Gemisch als Dinitrophenylhydrazone nachgewiesen.

Die hier beobachtete Reaktion — Ersatz einer Alkoxygruppe durch einen Alkylrest — könnte man zunächst rein formal für eine gewöhnliche Ätherspaltung halten, ähnlich wie z. B. nach W. Tschelinzew und B. Pawlow³⁾, sowie nach E. Späth⁴⁾ aus dem Äthyläther des Benzylalkohols bzw. des Diphenylcarbinols mit Propylmagnesiumjodid Butylbenzol bzw. α , α -Diphenyl-butan entsteht. Nach Untersuchungen von H. Simonis und P. Remmert⁵⁾, E. Späth⁴⁾ sowie von V. Grignard und J. Ritz⁶⁾ werden jedoch Alkylaryläther nur entsprechend dem Schema $\text{Aryl.O.Alkyl} + \text{R.MgX} \rightarrow \text{Aryl.O.MgX} + \text{Alkyl.R}$ gespalten, nach welchem der Sauerstoff am aromatischen Ring bleibt. Außer einer Angabe von E. Späth⁴⁾, daß sich aus Anisol durch Erhitzen mit Isoamylmagnesiumjodid in geringer Menge — nicht mit Sicherheit identifiziertes — Isoamylbenzol bilden soll, ist bisher keine Reaktion bekanntgeworden, die dem obigen Schema widerspricht, obwohl Grignard-Verbindungen wiederholt für Ätherspaltungen benutzt wurden⁷⁾. Aus I hätte demnach, wenn die Nitrilgruppe nicht in Reaktion tritt, nur

²⁾ Journ. chem. Soc. London **1934**, 1491.

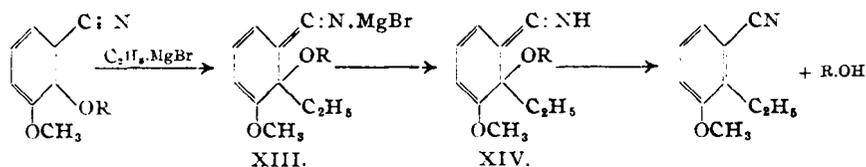
³⁾ Journ. Russ. phys.-chem. Ges. **45**, 289 [1913].

⁴⁾ Monatsh. Chem. **35**, 319 [1914]. ⁵⁾ B. **47**, 269 [1914].

⁶⁾ Bull. Soc. chim. France [5] **3**, 1181 [1936].

⁷⁾ A. Lüttringhaus u. G. v. Sääf, Angew. Chem. **51**, 915 [1938].

2-Oxy-3-methoxy- bzw. 2,3-Dioxy-benzonitril entstehen dürfen. Die Bildung von III kann demnach keine normale Ätherspaltung sein, sondern sie läßt sich besser durch folgende 1,4-Addition des Äthylmagnesiumbromids erklären:



Danach entsteht zuerst das sich unlöslich ausscheidende Additionsprodukt XIII ($\text{R} = \text{CH}_3$). Dieses ergibt bei der Zersetzung das Ketenimid XIV ($\text{R} = \text{CH}_3$), welches wohl sofort unter Abspaltung von Methanol in III übergeht.

Dieser Reaktionsverlauf entspricht einer schon mehrmals beobachteten 1,4-Addition von **Grignard-Verbindungen** an Stoffe mit einem konjugierten System aus einer aromatischen $\text{C}:\text{C}$ -Doppelbindung und einer $\text{C}:\text{N}$ - oder $\text{C}:\text{O}$ -Gruppe. So addiert sich z. B. nach H. Gilman, J. E. Kirby und C. R. Kinney⁸⁾ Phenylmagnesiumbromid an Benzophenonanilin unter Bildung von *o*-Phenylbenzhydrylanilin. Während jedoch in den bisher bekannten Fällen diese 1,4-Addition häufig nur unter erheblich verschärften Bedingungen erfolgt, scheint sie durch das Vorhandensein polarer Gruppen (z. B. OCH_3 -Gruppen) in geeigneten Stellungen so begünstigt zu sein, daß sie sich schon unter den normalen Bedingungen einer Grignard-Synthese vollzieht und Ausbeuten bis zu 80% liefert. Über eine präparative Verwertung der hier mitgeteilten Beobachtung wird demnächst berichtet. Theoretische Betrachtungen müssen einer späteren Mitteilung vorbehalten bleiben, da z. Zt. noch weitere Verbindungen auf ihre Neigung zu ähnlichen Substitutionsreaktionen mit metallorganischen Verbindungen hin geprüft werden.

Dem unter der Leitung von Hrn. Dozent Dr. E. Wiesenberg stehenden Mikrolaboratorium danke ich für die Ausführung zahlreicher Mikroanalysen, Frl. G. Schwegler für die geschickte und zuverlässige Unterstützung bei der Durchführung der Versuche.

Beschreibung der Versuche.

Umsetzung

von 2,3-Dimethoxy-benzonitril (I) mit Äthylmagnesiumbromid.

Zu einer Grignard-Lösung aus 7 g Magnesium und 32 g Äthylbromid in 100 ccm Äther wird eine Lösung von 23,9 g I in 100 ccm Äther gegeben, wobei der Äther ins Sieden gerät und sich ein öliges Produkt ausscheidet. Nach Stehenlassen über Nacht wird noch 4 Stdn. gekocht und dann mit verd. Salzsäure versetzt. Die Ätherlösung wird zur Entfernung phenolischer Anteile mit verd. Natronlauge ausgeschüttelt. Der nach Abdestillieren des Äthers

⁸⁾ Journ. Amer. chem. Soc. **51**, 2255 [1929]; weitere Beispiele: E. P. Kohler u. E. M. Nygaard, Journ. Amer. chem. Soc. **52**, 4128 [1930]; G. Charrier u. E. Ghigi, Gazz. chim. Ital. **62**, 928 [1932]; B. **69**, 2211 [1936]; C. F. H. Allen u. S. C. Overbaugh, Journ. Amer. chem. Soc. **57**, 740 [1935]; C. F. H. Allen u. L. Gilman, ebenda **58**, 937 [1936]; R. C. Fuson u. Mitarbb., Journ. org. Chemistry **7**, 297 [1942]; Journ. Amer. chem. Soc. **64**, 1450 [1942].

hinterbliebene Rückstand wird mit Girard-Reagens in Keton- und Nichtketonanteil zerlegt. Der Nichtketonanteil wird durch fraktionierte Vakuumdestillation von einer geringen Menge Ausgangsmaterial getrennt. Man erhält 14 g 3-Methoxy-2-äthyl-benzonitril (III) (60% d. Th.) vom Sdp._{1,2} 102°, Schmp. 35°.

$C_{10}H_{11}ON$. Ber. C 74.50, H 6.88, N 8.69, OCH_3 19.25.
Gef. „ 74.26, „ 6.92, „ 8.57, „ 19.20.

Der Ketonanteil siedet von 80—100°/0.3. Der Vorlauf liefert ein 2.4-Dinitro-phenylhydrazon, das nach wiederholtem Umkrystallisieren aus Alkohol und Eisessig bei 136—137° schmilzt.

$C_{18}H_{20}O_6N_4$. Ber. C 58.06, H 5.42, N 15.05. Gef. C 58.17, H 5.73, N 15.23.

Der Nachlauf liefert ein 2.4-Dinitro-phenylhydrazon, das bei 134° schmilzt.

$C_{17}H_{18}O_6N_4$. Ber. N 14.97. Gef. N 15.09.

Die Umsetzung von I mit Äthylmagnesiumjodid verläuft analog.

3-Methoxy-2-allyloxy-benzonitril (IV).

o-Vanillin-allyläther wird mit Hydroxylamin zum Oxim umgesetzt. Aus Cyclohexan farblose Nadeln vom Schmp. 51°.

$C_{11}H_{13}O_3N$. Ber. N 6.76. Gef. N 6.64.

Das Nitril erhält man aus dem Oxim durch Kochen mit der 3 $\frac{1}{2}$ -fachen Menge Essigsäureanhydrid und der gleichen Menge wasserfreiem Natriumacetat. Farbloses Öl vom Sdp._{0,6} 113°.

$C_{11}H_{11}O_2N$. Ber. C 70.24, H 5.86. Gef. C 70.03, H 5.57.

Umsetzung mit Äthylmagnesiumbromid: Zu einer Grignard-Lösung aus 5.2 g Magnesium und 22 g Äthylbromid in 75 ccm Äther gibt man eine Lösung von 38 g IV in 100 ccm Äther und läßt über Nacht stehen. Die übliche Aufarbeitung ergibt neben 4 g alkaliunlöslicher Substanz 24 g Nichtketonanteil, aus dem durch fraktionierte Destillation 4.1 g krystallisiertes III und 16.3 g Ausgangsmaterial erhalten wurden.

3-Methoxy-2-benzyloxy-benzonitril (V).

o-Vanillinbenzyläther erhält man durch 5-stdg. Kochen von 76 g *o*-Vanillin in 250 ccm Alkohol mit 28 g Kaliumhydroxyd und 63 g Benzylchlorid. Aus Cyclohexan farblose Nadeln vom Schmp. 45°.

$C_{15}H_{14}O_3$. Ber. C 74.36, H 5.83. Gef. C 74.43, H 5.93.

o-Vanillinbenzylätheroxim: Aus Essigester-Petroläther farblose Nadeln vom Schmp. 80°.

$C_{16}H_{15}O_3N$. Ber. N 5.45. Gef. N 5.36.

V erhält man aus dem Oxim wie bei IV beschrieben. Blaßgelbe Flüssigkeit vom Sdp.₁ 177°.

$C_{16}H_{13}O_2N$. Ber. C 75.29, H 5.48. Gef. C 75.21, H 5.59.

Umsetzung mit Äthylmagnesiumbromid: Zu einer Grignard-Lösung aus 2.5 g Magnesium und 10.9 g Äthylbromid in 75 ccm Äther gibt man eine Lösung von 23.9 g V in 50 ccm Äther und läßt über Nacht stehen. Die übliche Aufarbeitung ergibt neben 2 g eines alkalilöslichen Anteils 16 g einer Nichtketonfraktion, welche sich durch fraktionierte Destillation

in eine kleine Menge einer tiefersiedenden Fraktion (vermutlich Benzylalkohol), 2 g III und Ausgangsmaterial trennen läßt.

Aus dem alkalilöslichen Anteil erhält man nach Abpressen auf Ton und Umkrystallisieren aus Petroläther 2-Oxy-3-methoxy-propiofenon (VII). Hellgelbe Prismen vom Schmp. 73—74°.

$C_{10}H_{12}O_3$. Ber. C 66.65, H 6.71, OCH_3 17.22. Gef. C 66.88, H 6.76, OCH_3 17.13.

3-Methoxy-2-acetoxy-benzonitril (VI).

Man erhält VI aus *o*-Vanillinnoxim durch 5-stdg. Kochen mit der $1\frac{1}{2}$ -fachen Menge geschmolzenen Natriumacetats und der 5-fachen Menge Essigsäureanhydrid. Es siedet bei 104°/0.3 mm und schmilzt nach Umkrystallisieren aus Petroläther bei 49°.

$C_{10}H_9O_3N$. Ber. N 7.33. Gef. N 7.29.

Umsetzung mit Äthylmagnesiumbromid: Zu einer Grignard-Lösung aus 8 g Magnesium und 33 g Äthylbromid in 125 ccm Äther gibt man eine Lösung von 19.1 g VI in 100 ccm Äther und kocht 2 Stdn. Bei der Aufarbeitung erhält man außer Diäthylmethylcarbinol nur 2-Oxy-3-methoxy-propiofenon (VII), aber kein III.

Abbau von 3-Methoxy-2-äthyl-benzonitril (III).

3-Methoxy-2-äthyl-benzamid (VIII): 22 g III werden mit 60 g 80-proz. Schwefelsäure unter Rühren 8 Stdn. im siedenden Wasserbad erhitzt. Nach Verdünnen mit Wasser wird ausgeäthert und die Ätherlösung zuerst mit Bicarbonatlösung, dann mit verd. Natronlauge ausgeschüttelt. Nach Abdestillieren des Äthers hinterbleibt VIII. Aus Cyclohexan lange, glänzende Nadeln vom Schmp. 114°.

$C_{10}H_{13}O_2N$. Ber. C 67.01, H 7.31, N 7.82. Gef. C 67.02, H 7.49, N 8.03.

Aus der Bicarbonatlösung erhält man beim Ansäuern eine geringe Menge 3-Methoxy-2-äthyl-benzoesäure, die aus Wasser in farblosen Rhomben vom Schmp. 121—122° krystallisiert.

$C_{10}H_{12}O_3$. Ber. C 66.65, H 6.71. Gef. C 66.27, H 6.90.

3-Methoxy-2-äthyl-anilin (IX): In eine auf —10° abgekühlte Lösung von 16 g Brom in 100 ccm 20-proz. Natronlauge werden 17.9 g VIII eingetragen, wobei sich die Mischung unter Braunfärbung auf 40—50° erwärmt. Nach Zugabe von 12 g Ätznatron wird $1\frac{1}{2}$ Stde. auf 80° erwärmt und das abgeschiedene Öl ausgeäthert. Die Vakuumdestillation ergibt neben 6 g IX noch 5.2 g Ausgangsmaterial, welches erneut abgebaut wird. Insgesamt erhält man 8.3 g IX als farblose Flüssigkeit vom Sdp.₁₂ 121°.

$C_9H_{11}ON$. Ber. N 9.27. Gef. N 9.29.

2-Äthyl-resorcinmonomethyläther (X): 4.3 g IX werden in 75 ccm 10-proz. Schwefelsäure gelöst und unter Kühlung mit einer Lösung von 2.2 g Natriumnitrit in 10 ccm Wasser diazotiert. Nach vollendeter Diazotierung wird die Lösung 2 Stdn. auf 50—60° erwärmt und das abgeschiedene Öl in Äther aufgenommen. Durch Vakuumdestillation erhält man 2.5 g eines sich rasch dunkel färbenden Öls vom Sdp.₁₁ 110—118°, das ohne Reinigung weiter verarbeitet werden kann.

3.5-Dinitro-benzoat von X: Aus Alkohol gelbe Prismen vom Schmp. 122°.

$C_{16}H_{24}O_4N_2$. Ber. C 55.49, H 4.08, OCH_3 8.96. Gef. C 55.49, H 4.14, OCH_3 9.07.

2-Äthyl-resorcin (XI): 1.5 g X werden mit 10 ccm Eisessig und 10 ccm Bromwasserstoffsäure 5 Stdn. unter Stickstoff gekocht. Nach Abdestillieren von Eisessig und Bromwasserstoffsäure wird das Reaktionsprodukt durch Aufnehmen in Wasser von einer geringen Menge eines darin schwer löslichen Anteils getrennt. Die aus der wäßr. Lösung wieder ausgeätherte Verbindung wird durch Sublimation und Umkrystallisieren aus Chloroform und Petroläther gereinigt. Farblose Nadeln vom Schmp. 98—99°, die mit der nach Robinson dargestellten Verbindung keine Schmelzpunktsniedrigung geben (Schmp. nach Robinson 95—97°).

Diacetat von XI: Aus Cyclohexan farblose Nadeln vom Schmp. 68°.

$C_{12}H_{14}O_4$. Ber. C 64.85, H 6.35. Gef. C 64.95, H 6.47.

3-Methoxy-2-äthyl-propiofenon (XII).

Zu einer Grignard-Lösung aus 1.5 g Magnesium und 6.6 g Äthylbromid in 20 ccm Äther gibt man eine Lösung von 4.83 g III in 10 ccm Äther und erhitzt 3 Stdn. im Wasserbad. Die übliche Anarbeitung liefert XII, als blaßgelbe Flüssigkeit vom Sdp._{0.2} 82—84°.

$C_{12}H_{16}O_2$. Ber. OCH₃ 16.14. Gef. OCH₃ 16.20.

2,3-Dimethoxy-propiofenon (II)

erhält man durch Methylierung von 2-Oxy-3-methoxy-propiofenon (VII) mit Dimethylsulfat und 15-proz. Lauge. Farblose Flüssigkeit vom Sdp._{0.2} 97—98°.

$C_{11}H_{14}O_3$. Ber. C 68.01, H 7.26. Gef. C 68.05, H 7.22.

2. Alexander Müller und Lenke S. Szabó: Über die Phenylhydrindenumsalze des Oxy-oxo-diisohomogenols und Oxy-oxo-diisoeugenols (Bis-[propenylphenoläther], VI. Mittel. *).

[Aus d. Organ.- u. Pharmazeut.-chem. Institut d. Universität Budapest.]
(Eingegangen am 30. September 1943.)

Das aus Diisohomogenol durch Chromsäureoxydation erhaltliche farblose 1-Oxy-3¹-oxo-diisohomogenol (Ia) wird von den meisten organischen Lösungsmitteln farblos aufgelöst, während die Lösungen in organischen Säuren gelb sind. Die nähere Untersuchung dieser Erscheinung zeigte, daß die Gelbfärbung auf Salzbildung beruht und bei Verwendung von Mineralsäuren ließen sich die gelben Salze auch in Substanz isolieren (s. Abbild.).

Oxy-oxo-diisohomogenol vermag bei der Umsetzung mit Halogenwasserstoffsäuren oder mit Schwefelsäure zwei Moleküle dieser Säuren zu binden, von welchen das eine als durch doppelte Umsetzung verankerter Säurerest, das andere als leicht abspaltbare „überschüssige“ Säure festgehalten wird. Die „überschüssige“ Säure ist gegen Eisessig beständig, von Alkohol oder Wasser wird sie dagegen, meistens unter Ersatz durch Krystallwasser, ganz oder teilweise abgespalten. Salze mit anderen Mineralsäuren können teils durch Vereinigung der Komponenten in Eisessiglösung, teils durch Umsetzung aus dem fertigen Sulfat oder Chlorid in wäßriger Lösung hergestellt werden.

*) V. Mittel.: B. 76, 1119 [1943].