

Spaltung 1.4 g eines Öls (Sdp.₃ 116—118.5°, $n_D^{25} = 1.5060$, $\alpha_D : -171^\circ$). Die restlichen Mutterlaugen hinterließen beim Abdampfen amorphe Rückstände, aus denen sich bei der Spaltung noch 3.1 g Öl (Sdp.₂ 100—104°, $n_D^{25} = 1.5059$, $\alpha_D : -100^\circ$) gewinnen ließen.

Gesamtausb. an aus den Semicarbazonen regenerierten Ölen gegen 85%.

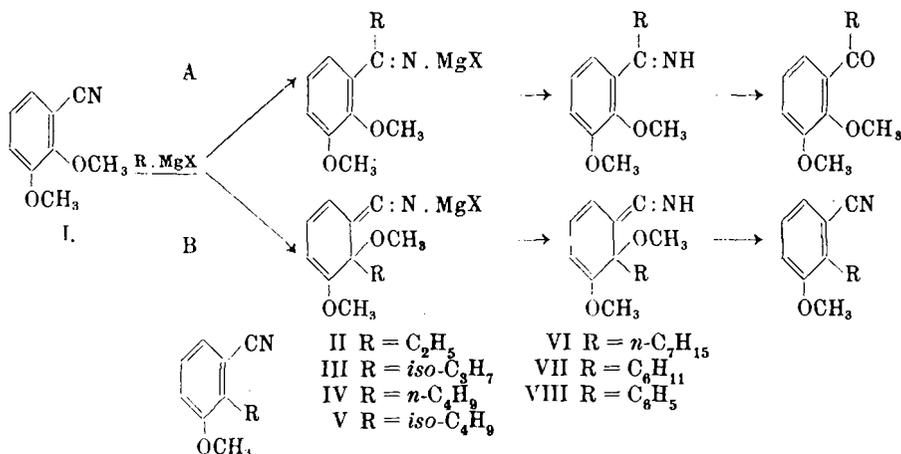
Tetrahydroiron aus Alkali- β -Iron: Das beim Kochen von natürl. Iron mit Lauge erhaltene Reaktionsprodukt ($\alpha_D : -77^\circ$) nahm bei 8-stdg. Behandlung mit H_2 und Pd in Eisessig etwa 2 Mol. H_2 auf; die Eigenschaften des erhaltenen Hydrierungsproduktes waren Sdp._{4,2} 113° bis 116°, $\alpha_D : +12.8^\circ$, $n_D^{25} = 1.4721$. Semicarbazon: Schmp. und Misch-Schmp. mit Tetrahydroiron-semicarbazon aus natürl. Iron 203°.

104. Hermann Richtzenhain und Peter Nippus: Substitutionsreaktionen mit metallorganischen Verbindungen, II. Mittel.: Über die Darstellung 2-substituierter 3-Methoxy-benzonitrile.

[Aus d. Chem. Institut der Universität Heidelberg.]

(Eingegangen am 17. Juli 1944.)

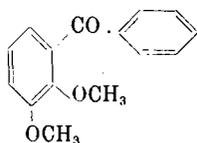
Vor kurzem berichtete der eine von uns¹⁾, daß bei der Umsetzung von 2.3-Dimethoxy-benzonitril (I) mit Äthylmagnesiumhalogenid unter den üblichen Bedingungen einer Grignard-Reaktion 2-Äthyl-3-methoxy-benzonitril (II) entsteht. Mit Methylmagnesiumhalogenid entsteht dagegen nur das normalerweise zu erwartende Keton (2.3-Dimethoxy-acetophenon)²⁾. Es scheint also von der Natur der Grignard-Verbindung abzuhängen, ob aus dem 2.3-Dimethoxy-benzonitril nach der normalen Reaktion A über die Stufe des Ketimins ein Keton entsteht, oder ob sich nach der Reaktion B über ein in der I. Mittel. hypothetisch angenommenes Ketenimin ein Nitril bildet, in welchem die 2-ständige Methoxygruppe durch den Rest der Grignard-Verbindung ersetzt ist.



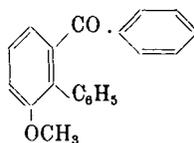
¹⁾ I. Mittel.: B. 77, 1 [1944].

²⁾ Journ. chem. Soc. London 1936, 346.

Es wurde nun die Umsetzung weiterer Grignard-Verbindungen mit I untersucht. Hierbei ergab sich, daß bei der Einwirkung aliphatischer Grignard-Verbindungen wie Isopropyl-, *n*-Butyl-, Isobutyl- und *n*-Heptyl-magnesiumbromid nach Reaktion B die 3-Methoxy-2-alkyl-benzonitrile III—VI mit guten, z. Tl. sehr guten Ausbeuten neben geringen Mengen Keton entstehen. In analoger Reaktion liefert das Cyclohexyl-magnesiumbromid das 3-Methoxy-2-cyclohexyl-benzonitril (VII). Die Umsetzung von Phenylmagnesiumbromid mit I wird von W. Baker und A. R. Smith²⁾ — allerdings ohne Ausbeuteangaben — als Darstellungsmethode für 2,3-Dimethoxy-benzophenon (IX) beschrieben. Wir stellten dagegen fest, daß bei dieser Umsetzung ein Stoffgemisch entsteht. Dieses enthält außer größeren Mengen IX auch das nach B zu erwartende 3-Methoxy-2-phenyl-benzonitril (VIII) und 3-Methoxy-2-phenyl-benzophenon (X), das aus VIII oder einem zu VIII führenden Zwischenprodukt durch Weitergrignardierung entstanden sein muß.



IX.



X.

Während Alkyl- oder Cycloalkylmagnesiumhalogenide bevorzugt nach B reagieren, setzt sich Phenylmagnesiumbromid annähernd gleichmäßig nach A und B um. Diese Beobachtung steht im Einklang mit dem Befund von H. Gilman und Mitarbeitern³⁾, daß sich Arylmagnesiumhalogenide rascher als Alkylmagnesiumhalogenide mit Nitrilen umsetzen. Folgende Tafel gibt eine Übersicht über die Ausbeuten an substituierten Nitrilen:

Tafel.

Grignard-Verbindung	Reaktionsprodukt	Ausbeuten in %
C_2H_5-MgBr	II	60
<i>iso</i> - C_3H_7-MgBr	III	81
<i>n</i> - C_4H_9-MgBr	IV	80
<i>iso</i> - C_4H_9-MgBr	V	45
<i>n</i> - $C_7H_{15}-MgBr$	VI	62
$C_6H_{11}-MgBr$	VII	68
C_6H_5-MgBr	VIII	31

3-Methoxy-2-isopropyl-benzonitril (III) wurde nicht in völlig reinem Zustand isoliert, da es sich durch fraktionierte Destillation nicht befriedigend vom 2,3-Dimethoxy-benzonitril trennen läßt. 3-Methoxy-2-isobutyl-benzonitril (V) konnte nur als Gemisch mit 2,3-Dimethoxy-benzonitril erhalten werden, die Ausbeute wurde aus dem Methoxygehalt des einmal destillierten Rohproduktes errechnet. Die angegebenen Ausbeuten an substituierten Nitrilen sind vermutlich noch keine Höchstaussbeuten, sondern dürften sich durch Abänderung der Reaktionsbedingungen noch

³⁾ Rec. Trav. chim. Pays-Bas 55, 577 [1936].

verbessern lassen. Immerhin beweisen die angeführten Beispiele schon jetzt, daß diese neue Reaktion eine größere Zahl von 2-substituierten 3-Methoxy-benzonitrilen zugänglich macht. Wenn auch diese Nitrile selbst vielleicht kein Interesse besitzen, so lassen sich doch aus ihnen durch Abwandlung der Nitrilgruppe nach bekannten Verfahren zahlreiche Benzolderivate mit 3 benachbarten Substituenten darstellen, die bisher schwer oder nicht zugänglich waren. Über deren Verwendung zu einigen Synthesen wird demnächst berichtet.

Im folgenden soll noch kurz über die Verseifung der neudargestellten Nitrile berichtet werden. Sie geht verhältnismäßig schwer. Kalte konz. Schwefelsäure sowie Chlorwasserstoff in Äther oder Alkohol bewirken keine Veränderung. Durch mehrstündiges Erwärmen mit 70—80-proz. Schwefelsäure im Wasserbad entstehen fast nur die entsprechenden Amide. Erst bei 20-stdg. Erhitzen mit einem Gemisch von Eisessig und konz. Bromwasserstoffsäure auf 150—170° gelingt die Verseifung, allerdings unter Verlust der Methoxygruppe in 3-Stellung. Unter diesen Bedingungen erhält man aus 3-Methoxy-2-äthyl(*n*-butyl, *n*-heptyl)-benzotrinitril mit durchschnittlich 80% Ausbeute die 3-Oxy-2-äthyl(*n*-butyl, *n*-heptyl)-benzoesäure. Befindet sich in der 2-Stellung des 3-Methoxy-benzonitrils kein primärer, sondern ein sekundärer Alkylrest, z. B. der Isopropylrest oder der Cyclohexylrest, so wird dieser unter den eben genannten Verseifungsbedingungen durch Wasserstoff ersetzt. Aus 3-Methoxy-2-isopropyl(cyclohexyl)-benzotrinitril entsteht mit guter Ausbeute *m*-Oxybenzoesäure. Dieses Verhalten erinnert an die leichte Abspaltbarkeit von Isopropyl- und Cyclohexylgruppen bei verschiedenen Naphthalinderivaten⁴⁾ sowie an die Abspaltung von Aceton aus dem dem Cannabinol zu Grunde liegenden Ringsystem des 2.2-Dimethyl-dibenzopyrans⁵⁾.

Ist der in 2-Stellung des Nitrils befindliche Rest aromatisch, so tritt bei der Verseifung des Nitrils außer der Abspaltung der Methoxygruppe gleichzeitig ein Ringschluß ein. Aus 3-Methoxy-2-phenyl-benzotrinitril erhält man so mit 41% Ausbeute in einem Gang das bereits bekannte 4-Oxy-fluoren⁶⁾.

Da sich demnach eine saure Verseifung nur für Nitrile mit einem primären Alkylrest in 2-Stellung eignet, wurde auch die alkalische Verseifung untersucht. Diese wird zweckmäßig mit wäßrig-alkoholischer Lauge bei 130° bis 150° durchgeführt und liefert in allen bisher untersuchten Fällen die in 2-Stellung durch den Äthyl-, Isopropyl-, *n*-Butyl-, *n*-Heptyl-, Cyclohexyl- und Phenylrest substituierte 3-Methoxy-benzoesäure neben dem entsprechenden Amid.

Dem unter Leitung von Hrn. Dozent Dr. E. Wiesenberger stehenden Mikrolaboratorium danken wir für die Ausführung zahlreicher Mikroanalysen.

Beschreibung der Versuche.

3-Methoxy-2-isopropyl-benzotrinitril (III): Zu einer Grignard-Lösung von 14 g Magnesium und 61 g Isopropylbromid in 150 ccm

⁴⁾ H. Meyer u. K. Bernhauer, Monatsh. Chem. 53/54, 721—752 [1929].

⁵⁾ R. S. Cahn, Journ. chem. Soc. London 1933, 1400.

⁶⁾ C. Graebe u. P. Schestakow, A. 234, 315 [1895].

Äther gibt man eine Lösung von 49 g 2,3-Dimethoxy-benzonitril (I) in 150 ccm Äther. Nach Abklingen der lebhaften Reaktion läßt man 4 Stdn. stehen und zersetzt mit verd. Salzsäure. Nach der üblichen Aufarbeitung trennt man aus dem Reaktionsprodukt mit Girard-Reagens u. U. entstandenes Keton ab: 45 g Nichtketonanteil als farblose Flüssigkeit vom Sdp. $_{0.2}$ 91—93°.

$C_{11}H_{13}ON$. Ber. OCH_3 17.71. Gef. OCH_3 18.74. (Das Präparat enthielt 95% III.)

Alkalische Verseifung: 3 g Nitril werden mit 30 ccm 10-proz. Lauge und 10 ccm Alkohol 48 Stdn. auf 130° erhitzt: 0.4 g Amid und 2.2 g Säure.

3-Methoxy-2-isopropyl-benzamid: Farblose Nadeln aus Benzol. Schmp. 124—125°.

$C_{11}H_{15}O_2N$. Ber. N 7.25. Gef. N 7.51.

3-Methoxy-2-isopropyl-benzoesäure: Farblose Nadeln aus Benzol. Schmp. 84—85°.

$C_{11}H_{14}O_3$. Ber. C 68.00, H 7.26. Gef. C 68.08, H 7.36.

Verseifung mit Eisessig-Bromwasserstoffsäure: 12 g rohes Nitril werden mit 50 ccm Eisessig und 50 ccm konz. Bromwasserstoffsäure 20 Stdn. auf 170° erhitzt. Man destilliert Eisessig und Bromwasserstoffsäure im Vak. ab und trennt aus dem Rückstand mit verd. Soda-lösung 8.8 g Säure ab. Nach Sublimation und Umkrystallisation aus Essig-ester schmilzt diese bei 201°: *m*-Oxy-benzoesäure.

3-Methoxy-2-butyl-benzonitril (IV): Zu einer Grignard-Lösung aus 14 g Magnesium und 69 g *n*-Butylbromid in 150 ccm Äther gibt man eine Lösung von 49 g I in 150 ccm Äther. Die Mischung wird wie bei III aufgearbeitet: 42.7 g IV als farblose Flüssigkeit vom Sdp. $_{0.6}$ 106—108°.

$C_{12}H_{15}ON$. Ber. OCH_3 16.40. Gef. OCH_3 16.85.

Alkalische Verseifung: 2 g IV werden mit 2 g Ätzkali und 10 ccm 50-proz. Alkohol 20 Stdn. auf 130° erhitzt: 0.9 g Amid und 1.2 g Säure.

3-Methoxy-2-butyl-benzamid: Farblose Nadeln aus Benzol. Schmp. 134°.

$C_{12}H_{17}O_2N$. Ber. C 69.53, H 8.24. Gef. C 69.41, H 8.36.

3-Methoxy-2-butyl-benzoesäure: Farblose Nadeln aus Benzol vom Schmp. 103—104°.

$C_{12}H_{16}O_3$. Ber. C 69.20, H 7.74. Gef. C 69.07, H 7.91.

Saure Verseifung: 20 g IV werden mit 50 ccm Eisessig und 50 ccm konz. Bromwasserstoffsäure 24 Stdn. auf 170° erhitzt und wie oben beschrieben aufgearbeitet: 32 g 3-Oxy-2-butyl-benzoesäure, die aus Benzol in farblosen Nadeln vom Schmp. 111° krystallisiert.

$C_{11}H_{14}O_3$. Ber. C 68.02, H 7.27. Gef. C 68.03, H 7.27.

3-Methoxy-2-isobutyl-benzonitril (V): Zu einer Grignard-Lösung aus 14 g Magnesium und 69 g Isobutylbromid in 150 ccm Äther gibt man eine Lösung von 49 g I in 150 ccm Äther. Die Mischung wird

wie bei III aufgearbeitet: 41.3 g einer farblosen Flüssigkeit vom Sdp. o. s. 101—105°.

$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{ON}$. Ber. OCH_3 16.40.

$\text{C}_9\text{H}_9\text{O}_2\text{N}$. Ber. OCH_3 38.04. Gef. OCH_3 25.06.

Nach dem Methoxygehalt enthält diese Fraktion 25.8 g V.

3-Methoxy-2-*n*-heptyl-benzonitril (VI): Zu einer Grignard-Lösung aus 10.5 g Magnesium und 72 g Heptylbromid in 200 ccm Äther gibt man eine Lösung von 49 g I in 150 ccm Äther. Man kocht 3 Stdn. und arbeitet wie bei III auf: 63 g Nichtketonanteil, aus welchem man durch fraktionierte Destillation neben 3.5 g I 40 g reines VI als blaßgelbe Flüssigkeit vom Sdp. o. s. 131—134° isolieren kann.

$\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{ON}$. Ber. C 77.87, H 9.15, OCH_3 13.42, N 6.06.

Gef. C 78.00, H 9.23, OCH_3 13.26, N 6.01.

Der Ketonanteil besteht aus [2.3-Dimethoxy-phenyl]-heptyl-keton. Farbloses Öl vom Sdp. o. s. 128—129°.

$\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_3$. Ber. C 72.69, H 9.15. Gef. C 72.65, H 9.12.

Alkalische Verseifung: 2 g VI werden mit 2 g Kaliumhydroxyd und 10 ccm 50-proz. Alkohol 20 Stdn. auf 130° erhitzt: 0.8 g Amid und 1.3 g Säure.

3-Methoxy-2-heptyl-benzamid: Aus verd. Alkohol farblose Nadeln vom Schmp. 101°.

$\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{N}$. Ber. N 5.62. Gef. N 5.71.

3-Methoxy-2-heptyl-benzoesäure: Aus Cyclohexan farblose Nadeln vom Schmp. 70—71°.

$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_3$. Ber. C 71.96, H 8.86. Gef. C 71.82, H 9.11.

Der aus der Säure mit Diazomethan dargestellte 3-Methoxy-2-heptyl-benzoesäuremethylester siedet bei 120°/0.3 mm.

$\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_3$. Ber. OCH_3 23.48. Gef. OCH_3 23.36.

Saure Verseifung: 20 g VI werden mit 150 ccm konz. Bromwasserstoffsäure und 40 ccm Eisessig 20 Stdn. auf 170° erhitzt und wie oben aufgearbeitet: 17.5 g rohe 3-Oxy-2-heptyl-benzoesäure. Schmp. nach Sublimation und Umkrystallisation aus Benzol 106—107°.

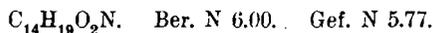
$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_3$. Ber. C 71.15, H 8.53. Gef. C 71.31, H 8.57.

3-Methoxy-2-cyclohexyl-benzonitril (VII): Zu einer Grignard-Lösung aus 6 g Magnesium und 29.3 g Cyclohexylbromid in 100 ccm Äther gibt man eine Lösung von 16.3 g I in 75 ccm Äther. Die Mischung wird 5 Stdn. gekocht und dann mit verd. Salzsäure zersetzt. Die mit verd. Natronlauge ausgeschüttelte Ätherlösung hinterläßt beim Abdestillieren 19.7 g einer teilweise krystallisierten Substanz. Die farblosen Krystalle werden abgesaugt und aus Cyclohexan umkrystallisiert: Schmp. 66°. Durch Fraktionierung der Mutterlauge im Vak. erhält man noch weitere Mengen. Gesamtausb. 14.6 g (68% d. Theorie).

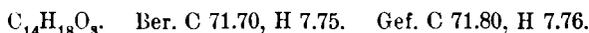
$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{ON}$. Ber. C 78.10, H 7.96, N 6.51. Gef. C 78.36, H 7.93, N 6.81.

Alkalische Verseifung: 1 g VII wird mit 1.5 g Kaliumhydroxyd in 10 ccm 50-proz. Alkohol 24 Stdn. auf 140° erhitzt. Man erhält 0.13 g Amid und 0.7 g Säure.

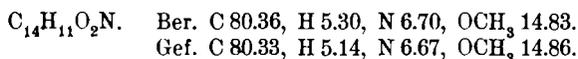
3-Methoxy-2-cyclohexyl-benzamid: Aus Cyclohexan farblose Nadeln vom Schmp. 153—154°.



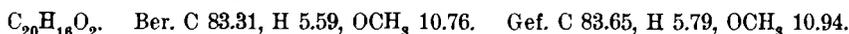
3-Methoxy-2-cyclohexyl-benzoesäure: Aus Benzol farblose Nadeln. Schmp. 138°.



3-Methoxy-2-phenyl-benzonitril (VIII): Zu einer Grignard-Lösung aus 2.8 g Magnesium und 15.7 g Brombenzol in 75 ccm Äther gibt man eine Lösung von 16.3 g I in 75 ccm Äther. Nach Stehenlassen über Nacht wird mit verd. Salzsäure zersetzt. Die mit verd. Natronlauge ausgeschüttelte Ätherlösung hinterläßt beim Abdestillieren des Äthers 12.1 g teilweise krystallisierten Rückstand. Durch Absaugen der Krystalle erhält man 3.5 g VIII. Aus Alkohol oder Cyclohexan farblose Blättchen vom Schmp. 86°. Weitere 3 g lassen sich durch fraktionierte Destillation des öligen Anteils isolieren, der auch noch Diphenyl, I und 2.3-Dimethoxybenzophenon (IX) enthält.



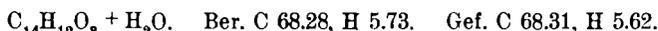
Aus der salzsauren wäßr. Lösung scheidet sich nach 7-stdg. Erhitzen auf dem Wasserbad ein Öl aus, welches durch fraktionierte Destillation in 2.3-Dimethoxybenzophenon und 3-Methoxy-2-phenylbenzophenon (X) getrennt werden kann. Das letztere krystallisiert aus Alkohol in derben Rhomben vom Schmp. 89°.



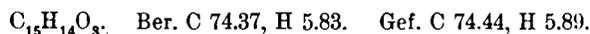
Im Gegensatz zu W. Baker und A. R. Smith fanden wir den Siedepunkt des 2.3-Dimethoxybenzophenons bei 153°/0.3 mm, den Schmelzpunkt des 2.4-Dinitrophenylhydrazons bei 166—168°.

Alkalische Verseifung: 3 g VIII werden mit 5 g Kaliumhydroxyd in 30 ccm 50-proz. Alkohol 48 Stdn. auf 145° erhitzt: Geringe Mengen Amid neben 2.7 g Säure.

3-Methoxy-2-phenyl-benzoesäure: Aus Benzol farblose Nadeln vom Schmp. 176—177°.



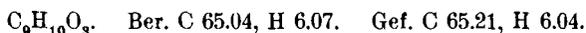
Mit Diazomethan erhält man den Methylester in farblosen Krystallen. Schmp. aus Petroläther 55—56°.



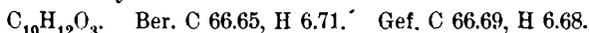
Saure Verseifung: 2 g VIII werden mit 5 ccm Eisessig und 5 ccm konz. Bromwasserstoffsäure 20 Stdn. auf 160° erhitzt. Dann werden Eisessig und Bromwasserstoffsäure im Vak. abdestilliert und der Rückstand mit verd. Sodalösung versetzt, die jedoch nur wenig löst. Das Ungelöste wird mit verd. Natronlauge behandelt, wobei die Hauptmenge

violett in Lösung geht. Beim Ansäuern fällt ein gelbbrauner Stoff aus: 4-Oxy-fluorenon. Schmp. nach Sublimation und Umkrystallisation aus Alkohol 249°. Ausb. 0.77 g = 41% d. Theorie.

3-Oxy-2-äthyl-benzoesäure: 2 g II werden mit 5 ccm Eisessig und 5 ccm konz. Bromwasserstoffsäure 20 Stdn. auf 165° erhitzt: Nach der üblichen Aufarbeitung 1.7 g Säure. Aus Wasser oder Benzol farblose Nadeln vom Schmp. 164°.



Methylester aus Cyclohexan: Farblose Nadeln vom Schmp. 99°.



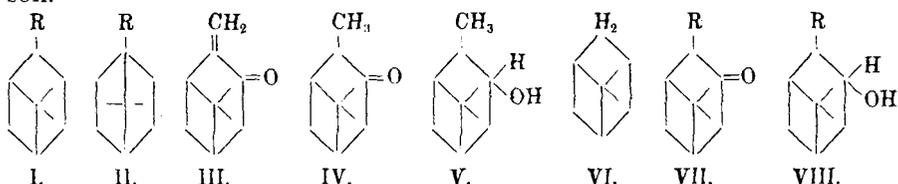
105. Wilhelm Treibs: Über homologe Pinan- und Camphanderivate. I. Mitteil.: Synthese der homologen Pinocamphone durch Grignard-Reaktion.

[Aus d. Privatlaborat. Dr. W. Treibs, Miltitz.]

(Eingegangen am 7. Juli 1944.)

Alle bisherigen Versuche, zu Derivaten homologer Pinane und Camphane zu gelangen, die an Stelle der Methylseitenkette andere Alkyl- oder Arylgruppen R tragen (I und II), waren bisher erfolglos. Als scheinbar bequemstes Ausgangsmaterial dieser interessanten Verbindungsklassen bot sich das Nopinon dar, das durch Umsetzung mit Alkylmagnesiumhaloiden in tertiäre Alkylpinole übergeführt werden kann. Doch erhielten M. Lipp-Bredt-Savelsberg und H. Steinbrink¹⁾ bei der Dehydratation letzterer Alkohole trotz verschiedenster Verfahren stets monocyclische Kohlenwasserstoffe an Stelle der erhofften homologen Pinene, indem mit der Wasserabspaltung zugleich Öffnung des Vierrings stattfand.

Ausgehend von dem in mehrfacher Hinsicht interessanten, durch H. Schmidt²⁾ zugänglich gemachten und eingehend untersuchten Pinocarvon (III) gelang es vermittlels einer neuartigen Abwandlung der Grignard-Reaktion durch einfache Verlängerung der ungesättigten Seitenkette die homologen Pinocamphone darzustellen und damit ein Tor zur Chemie homologer Pinan- und Camphanderivate zu öffnen, über die in einer Reihe von Mitteilungen berichtet werden soll.



Das Pinocarvon und der entsprechende Alkohol, das Pinocarveol, lassen sich nach H. Schmidt²⁾ reichlich aus dem Nachlauf des spanischen

¹⁾ Journ. prakt. Chem. [2] 149, 107 [1937].

²⁾ B. 62, 2945 [1929]; B. 63, 1133 [1930]; Ber. Schimmel 1941, 56; B. 77, 167 [1944].