

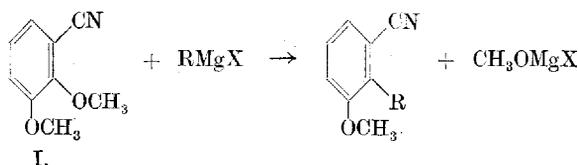
74. Hermann Richtzenhain und Peter Nippus: Substitutionsreaktionen mit metallorganischen Verbindungen, IV. Mittel.: Die Grignardierung methoxylhaltiger aromatischer Nitrile.

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Heidelberg.]

(Eingegangen am 22. April 1949.)

Es werden mehrere methoxylhaltige Nitrile der Benzol- und Naphthalinreihe dargestellt und mit Grignard-Verbindungen umgesetzt, um den Einfluß von Substituenten auf den Austausch von Methoxygruppen gegen Alkyl- oder Arylreste von Grignard-Verbindungen zu prüfen.

In mehreren Mitteilungen war gezeigt worden¹⁾, daß im 2,3-Dimethoxybenzonitril (I) bei der Einwirkung von Grignard-Verbindungen die 2-ständige Methoxygruppe nach folgender Gleichung



gegen Alkyl-, Aryl- und Aralkylreste ausgetauscht werden kann. Da diese Reaktion größtenteils recht gute Ausbeuten liefert und daher präparative Bedeutung besitzt, versuchten wir, sie auf weitere aromatische Verbindungen auszudehnen. Da sich in der Zwischenzeit auch R. C. Fuson und Mitarbb.²⁾ mit dieser Frage befaßt haben, sehen wir uns veranlaßt, die Ergebnisse unserer durch äußere Umstände unterbrochenen Arbeit mitzuteilen.

Es war im wesentlichen zu prüfen, durch welche Substituenten eine aromatisch gebundene Methoxygruppe so aktiviert wird, daß sie – rein formal wie ein Halogen bei einer Wurtzschen Synthese – gegen den Rest der betreffenden Grignard-Verbindung ausgetauscht werden kann. Da Polymethoxybenzole, wie z. B. Pyrogallol-trimethyläther durch Grignard-Verbindungen nicht substituiert, sondern höchstens zum Phenol entmethyliert werden, scheint für einen Austausch von Alkoxygruppen ein Substituent mit einer Lückenbindung notwendig zu sein, der zunächst eine Addition der Grignard-Verbindung an ein konjugiertes System ermöglicht. Wir behielten daher zunächst die Nitrilgruppe bei und variierten den Substituenten in der 3-Stellung.

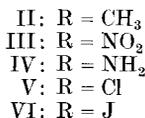
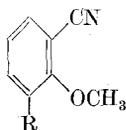
Die Tatsache, daß bei der Einwirkung von Grignard-Verbindungen auf 2-Methoxybenzonitril trotz aller Sorgfalt kein neues Substitutionsprodukt gefunden werden konnte, zeigt, daß eine Nitrilgruppe allein keine genügende Aktivierung einer benachbarten Methoxygruppe bedingt. Auch im 2-Methoxy-3-methylbenzonitril (II), welches aus 2-Oxy-3-methylbenzoesäure nach der Methylierung über das Säurechlorid und das Amid dargestellt wurde, kann mit Äthyl- bzw. Phenylmagnesiumbromid keine Substitution erzielt werden, sondern es entstehen in normaler Reaktion die entsprechenden Ketone.

¹⁾ H. Richtzenhain, B. 77–79, 1 [1944–46]; H. Richtzenhain u. P. Nippus, B. 77–79, 566 [1944–46]; H. Richtzenhain, B. 81, 92 [1948].

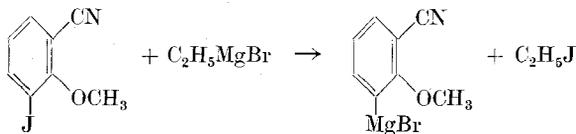
²⁾ Journ. org. Chem. 13, 489 [1948].

Um zu prüfen, ob ein Halogenatom in der 3-Stellung die gleiche Wirkung ausübt wie eine Methoxygruppe, wurden ausgehend von der 3-Nitro-salicylsäure das 3-Chlor-2-methoxy-benzonitril (V) und das 3-Jod-2-methoxy-benzonitril (VI) dargestellt.

Die Hauptschwierigkeit bei der Darstellung dieser Verbindungen liegt in der Methylierung der Nitrosalicylsäure, welche nach den Literaturangaben³⁾ nicht befriedigt und daher von uns mit Diazomethan durchgeführt wurde. Der entstandene 3-Nitro-2-methoxy-benzoessäuremethylester wird mit Natriumcarbonat-Lösung verseift und die Säure in glatter Reaktionsfolge über ihr Chlorid und Amid in das Nitril III verwandelt. Dieses wird zum 2-Methoxy-3-amino-benzonitril (IV) hydriert, in welchem die Aminogruppe nach der Diazotierung durch Chlor bzw. Jod ersetzt wird.



V reagiert mit Äthylmagnesiumbromid normal zum Keton. Bei der Umsetzung von Äthylmagnesiumbromid mit VI entsteht überraschenderweise 2-Methoxy-benzonitril. Diese Reaktion läßt sich in der Weise erklären, daß durch eine „Übertragungsreaktion“⁴⁾ nach folgendem Schema



das Jodatome gegen den MgBr-Rest ausgetauscht wird, der bei Zugabe von Wasser durch Wasserstoff ersetzt wird. Anzeichen für eine Substitution der Methoxygruppe wurden in keinem Fall gefunden.

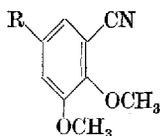
Wird eine Methoxygruppe nur durch eine Nitrilgruppe und eine weitere Methoxygruppe aktiviert, so ist sie nur bei einer Flankierung durch diese beiden Gruppen gegen Grignard-Verbindungen austauschbar, denn wie wir in Übereinstimmung mit R. C. Fuson fanden, reagiert das 3,4- und das 2,5-Dimethoxy-benzonitril normal und auch beim 2,6-Dimethoxy-benzonitril wurde weder von A. Russel und C. H. Gullledge⁵⁾ noch von Fuson eine Substitution beobachtet. Die große Reaktionsfähigkeit der 2-ständigen Methoxygruppe in I bleibt auch bei Anwesenheit weiterer Substituenten erhalten, denn im 5-Methyl- und im 5-Brom-2,3-dimethoxy-benzonitril konnte Fuson eine recht glatte Substitution feststellen. Wir fanden außerdem noch, daß im 4,5-Dimethoxy-isophthalsäure-dinitril (VII) der Austausch der Methoxygruppe besonders glatt verläuft, da diese hier noch durch eine weitere Nitrilgruppe in der *p*-Stellung aktiviert ist. Man erhält aus dieser Verbindung, welche wir

³⁾ M. S. Shah, C. T. Bhatt u. D. D. Kanga, Journ. Univ. Bombay, **3**, 155 [1934] (C. 1935 I., 2975).

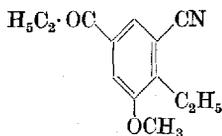
⁴⁾ Vergl. hierzu L. Bert, Bull. Soc. chim. France [4] **37**, 1577 [1925]; Ch. Prévost, Bull. Soc. chim. France [4] **49**, 1374 [1931]; G. Favon u. Mitarbb., Compt. rend. Acad. Sciences **208**, 203 [1939]; A. Berlande, Compt. rend. Acad. Sciences **213**, 484 [1941].

⁵⁾ Journ. Amer. chem. Soc. **64**, 1313 [1942].

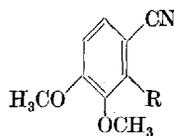
aus 4-Oxy-5-methoxy-isophthalaldehyd durch Methylierung, Verwandlung in das Dioxim und Wasserabspaltung herstellten, bei der Einwirkung von Äthylmagnesiumbromid mit 75 % Ausbeute 3-Methoxy-2-äthyl-5-propionyl-benzonitril (VIII). Die freistehende Nitrilgruppe hat sich demnach ganz normal zum Keton umgesetzt. Einen weniger glatten Verlauf nimmt dagegen die Grignardierung des 2,3-Dimethoxy-5-propyl-benzonitrils (IX), welches aus dem 2,3-Dimethoxy-5-propyl-benzaldehyd⁶⁾ dargestellt wurde. IX liefert mit Äthyl-



VII: R = CN



VIII.

X: R = OCH₃ XI: R = C₂H₅

magnesiumbromid neben 2,3-Dimethoxy-5-propyl-propiofenon nur etwa 20 % des nicht rein isolierten 3-Methoxy-2-äthyl-5-propyl-benzonitrils. Hervorzuheben ist, daß mit Methylmagnesiumjodid nur das entsprechende Acetophenon entsteht.

Aus 2,3,4-Trimethoxy-benzonitril (X) und Äthylmagnesiumbromid erhält man mit 45 % Ausbeute unter Substitution der 2-ständigen Methoxygruppe das 3,4-Dimethoxy-2-äthyl-benzonitril (XI).

Das Beispiel des 3,4-Dimethoxy-benzonitrils (normale Reaktion zum Keton) zeigt, daß die 4-ständige Methoxygruppe durch die weitere Methoxygruppe in *o*-Stellung und die Nitrilgruppe in der *p*-Stellung für eine Substitution noch nicht genügend aktiviert ist. Nach Einführung einer weiteren Methoxygruppe – im 3,4,5-Trimethoxy-benzonitril (XII) – kann jedoch auch die 4-ständige Methoxygruppe mit mäßiger Ausbeute ausgetauscht werden. So haben H. L. Haller und P. S. Schaffer⁷⁾ bei der Einwirkung von Isobutylmagnesiumhalogenid auf XII ein Keton erhalten, für welches später von Ch. D. Hurd und H. E. Winberg⁸⁾ die Konstitution eines Isobutyl-[3,5-dimethoxy-4-isobutyl-phenyl]-ketons bewiesen wurde. Bei der Umsetzung von XII mit Äthylmagnesiumbromid erhielten wir ein Gemisch von 3,4,5-Trimethoxy-propiofenon und 3,5-Dimethoxy-4-äthyl-propiofenon (XIII). Da das erstere mit konz. Schwefelsäure zum alkalilöslichen 4-Oxy-3,5-dimethoxy-propiofenon⁹⁾ entmethyliert werden kann, während das letztere nicht angegriffen wird, lassen sich die beiden Verbindungen einfach trennen.

Ohne Kenntnis der Arbeit von Hurd und Winberg⁸⁾ führten wir für XIII den Konstitutionsbeweis, indem wir sein Oxim durch eine Beckmannsche Umlagerung in das 3,5-Dimethoxy-4-äthyl-propionsäureanilid überführten und dieses zum 3,5-Dimethoxy-4-äthyl-anilin (XIV) aufspalteten. Durch Diazotierung, Verkochung zum 2-Äthyl-phloro-

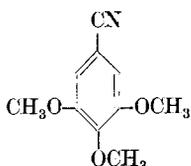
⁶⁾ K. Freudenberg u. H. Richtzenhain, A. 552, 131 [1942].

⁷⁾ Journ. Amer. chem. Soc. 61, 2175 [1939].

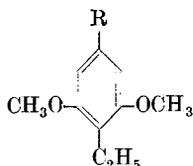
⁸⁾ Journ. Amer. chem. Soc. 64, 2085 [1942].

⁹⁾ M. J. Hunter, A. B. Cramer u. H. Hibbert, Journ. Amer. chem. Soc. 61, 519 [1939].

glucin-1.3-dimethyläther und Entmethylierung erhält man dann das bekannte Äthylphloroglucin. Bei dieser Reaktion des Trimethoxy-benzonitrils darf man wohl eine 1.6-Addition der Grignard-Verbindung annehmen.



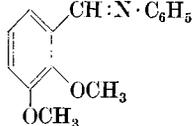
XII.

XIII: R = CO · C₂H₅XIV: R = NH₂

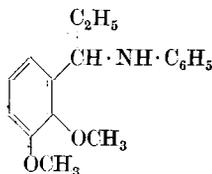
Die Grignardierung des 3.6-Dimethoxy-phthalonitrils verlief unübersichtlich.

In der Absicht, auch die Grignardierung des 2.3.5-Trimethoxy-benzonitrils zu versuchen, begannen wir mit dessen Synthese, ohne jedoch die Umsetzung mit Grignard-Lösung durchführen zu können. Wir gingen aus vom 5-Nitro-vanillin, welches mittels einer Dakinischen Reaktion in 2.5-Dioxy-3-methoxy-nitrobenzol verwandelt wurde. Nach der Methylierung der beiden Phenolgruppen wurde das 2.3.5-Trimethoxy-nitrobenzol zum 2.3.5-Trimethoxy-anilin hydriert. Als Nebenprodukt wurde bei der Methylierung 2-Oxy-3.5-dimethoxy-nitrobenzol erhalten.

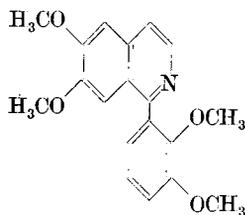
Nach der Variation der Substituenten in der 3-Stellung tauschten wir in I die Nitrilgruppe gegen andere ungesättigte Gruppen (C=N, C=C, C=O) aus, welche mit einer Doppelbindung des Benzolrings ebenfalls ein konjugiertes System bilden können. Von Verbindungen mit einer C=N-Gruppe reagierte das Anilinderivat des 2.3-Dimethoxy-benzaldehyds (XV) mit Äthylmagnesiumbromid normal zum 2.3-Dimethoxy- α -äthyl-benzyl-anilin (XVI). Das 6.7-Dimethoxy-1-[2.3-dimethoxy-phenyl]-isochinolin (XVII), welches die C=N-Gruppe in einem Ringsystem neben zwei Methoxygruppen enthält, reagierte mit Äthylmagnesiumbromid unübersichtlich. Man erhält XVII durch Kondensation von 2.3-Dimethoxy-benzoylchlorid mit β -Methoxy- β -[3.4-dimethoxy-phenyl]-äthylamin und anschließenden Ringschluß.



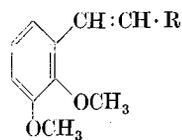
XV.



XVI.



XVII.

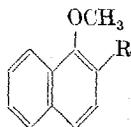
XVIII: R = CH₃

XIX: R = CN

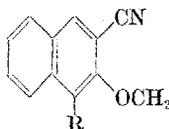
Von Verbindungen mit einer C=C-Bindung neben den beiden Methoxygruppen reagierte der *o*-Isocugenol-methyläther (XVIII) unter den normalen Bedingungen – abgesehen von einer geringen Entmethylierung – nicht mit Äthylmagnesiumbromid. Aus 2.3-Dimethoxy-zimtsäurenitril (XIX) und Äthylmagnesiumbromid konnte mit mäßiger Ausbeute nur eine Verbindung C₂₄H₂₈O₄N₂ isoliert werden, die durch Addition von 1 Mol. der Grignard-Verbindung an 2 Mol. des Nitrils unter Dimerisierung entstanden sein dürfte. Da diese Verbindung noch alle Methoxygruppen enthält, war ihre Konstitution in diesem Zusammenhang ohne Interesse.

Unter den Verbindungen mit einer C=O-Gruppe reagierten der 2,3-Dimethoxy-benzaldehyd, das 2,3-Dimethoxy-benzophenon und der 2,3-Dimethoxy-benzoesäure-äthylester normal mit Phenylmagnesiumbromid. Aus den beiden letztgenannten Verbindungen entsteht hierbei 2,3-Dimethoxy-triphenylcarbinol. Die Substitution von Methoxygruppen scheint bei diesem Verbindungstyp erst möglich zu sein, wenn aus sterischen Gründen eine Addition der Grignard-Verbindung an die Carbonylgruppe erschwert ist, wie Fuson¹⁰⁾ an verschiedenen Beispielen zeigen konnte. Es bleibt noch zu prüfen, ob in Estern aus 2,3-Dimethoxy-benzoesäure und Alkoholen mit starker Raumerfüllung ebenfalls eine Substitution der 2-ständigen Methoxygruppe möglich ist.

Die Übertragung der Reaktion auf methoxyhaltige Naphthonitrile ist bisher nicht gelungen. R. C. Fuson und D. H. Chadwick¹¹⁾ erhielten aus 2-Methoxy-naphthonitril-(1) und Äthylmagnesiumbromid nur geringe Mengen des entsprechenden Ketons neben viel β -Naphthol. Wir stellten durch Methylierung von 1-Oxy-naphthoesäure-(2) über das Chlorid und das Amid das 1-Methoxy-naphthonitril-(2) (XX) dar, welches jedoch mit Äthyl- und Phenylmagnesiumbromid kein Substitutionsprodukt liefert, sondern nur Äthyl- bzw. Phenyl-[1-methoxy-naphthyl-(2)]-keton (XXI bzw. XXII).

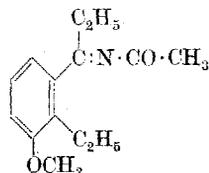


XX: R = CN

XXI: R = CO·C₂H₅XXII: R = CO·C₆H₅

XXIII: R = Cl

XXIV: R = Br



XXV.

4-Chlor-3-methoxy- bzw. 4-Brom-3-methoxy-naphthonitril-(2) (XXIII bzw. XXIV) reagierten nicht mit Äthylmagnesiumbromid. Beide Nitrile wurden aus 2-Oxy-naphthoesäure-(3) dargestellt.

In Ergänzung zu der 1. Mitteilung¹⁾ sei noch folgender Versuch nachgetragen. Wenn man auf die Reaktionsmischung aus 2,3-Dimethoxy-benzonitril und Äthylmagnesiumbromid Acetylchlorid einwirken läßt, um u. U. ein Zwischenprodukt der Reaktion zu fassen, so erhält man bei der Zersetzung neben 62% 3-Methoxy-2-äthyl-benzonitril das acetylierte Ketimin des 3-Methoxy-2-äthylpropiophenons (XXV). Dieses läßt sich in den beiden stereoisomeren Formen isolieren.

Beschreibung der Versuche.

2-Methoxy-3-methyl-benzonitril (II).

Darstellung: Aus 2-Methoxy-3-methyl-benzoesäure erhält man mit Thionylchlorid das Säurechlorid vom Sdp.₁₇ 128°. Durch Umsetzung mit Ammoniak entsteht das Amid vom Schmp. 103°.

C₉H₁₁O₂N (165.2) Ber. N 8.48 Gef. N 8.45.

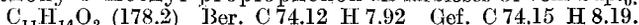
Erhitzt man 63 g Amid mit 110 g Phosphorpentachlorid bis zur Beendigung der Chlorwasserstoffentwicklung, so erhält man nach Zersetzen mit Eis 53 g II als farbloses Öl vom Sdp.₁₅ 117–118°.

C₉H₉ON (147.1) Ber. C 73.45 H 6.17 N 9.52 Gef. C 73.61 H 6.33 N 9.44.

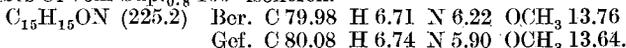
¹⁰⁾ Journ. org. Chem. **13**, 496 [1948]; Journ. Amer. chem. Soc. **64**, 2446 [1942].

¹¹⁾ Journ. org. Chem. **13**, 484 [1948].

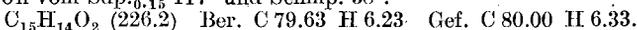
Einwirkung von Äthylmagnesiumbromid auf II: Zu einer Grignard-Lösung aus 7 g Magnesium und 27.5 g Äthylbromid in 100 cem Äther gibt man 22 g II in 100 cem Äther. Nach 6-stdg. Kochen wird in der üblichen Weise (Trennung in Keton und Nichtketon mittels Girard-Reagens) aufgearbeitet. Man erhält neben etwas Ausgangsmaterial 18.5 g 2-Methoxy-3-methyl-propiophenon als farbloses Öl vom Sdp._{0.3} 86°.



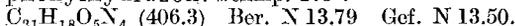
Einwirkung von Phenylmagnesiumbromid auf II: Zu einer Grignard-Lösung aus 3 g Magnesium und 18 g Brombenzol in 100 cem Äther gibt man 14.7 g II in 50 cem Äther. Nach 5-stdg. Kochen wird mit Ammoniumchlorid-Lösung zersetzt. Neben etwas Ausgangsmaterial kann man bei Zugabe von Ammoniak zur wäbr. Lösung 19.6 g Ketimin als gelbes Öl vom Sdp._{0.8} 135° isolieren.



Durch Erhitzen mit 15-proz. Salzsäure erhält man daraus 2-Methoxy-3-methylbenzophenon vom Sdp._{0.15} 117° und Schmp. 38°.



2.4-Dinitro-phenylhydrazon: Schmp. 175°.

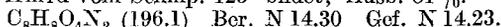


3-Chlor-2-methoxy-benzonitril (V).

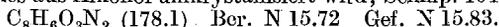
3-Nitro-2-methoxy-benzonitril (III): Aus 3-Nitro-salicylsäure erhält man durch Methylierung mit Diazomethan den 3-Nitro-2-methoxy-benzoesäure-methylester vom Schmp. 52°.



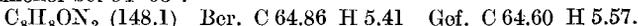
Durch Verseifung mit Natriumcarbonat in Alkohol erhält man die Säure. Durch Umsetzung mit Thionylchlorid entsteht aus dieser das Säurechlorid vom Sdp.₁₂ 158°, welches mit Ammoniak das Amid vom Schmp. 123° bildet; Ausb. 81%.



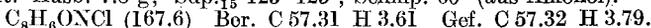
80 g Amid werden mit 1 Mol Phosphorpentachlorid auf dem Wasserbad bis zur Beendigung der Chlorwasserstoffentwicklung erwärmt. Nach der Zersetzung mit Eis erhält man 73 g III, welches aus Alkohol umkrystallisiert wird; Schmp. 104–105°.



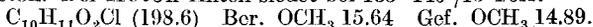
2-Methoxy-3-amino-benzonitril (IV): III wird in der 20fachen Menge Alkohol mit Palladium-Bariumsulfat-Katalysator hydriert. IV schmilzt nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol bei 94–95°.



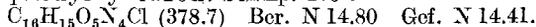
Umsetzung von IV zu V: 19 g IV werden in 26 g konz. Salzsäure und 100 cem Wasser mit 7 g Natriumnitrit diazotiert. Nachdem man unter starkem Rühren 13 g Kupferpulver hinzugefügt hat, wird nach 2-stdg. Stehenlassen noch $\frac{1}{2}$ Stde. im Wasserbad erwärmt. Ausb. 7.8 g; Sdp.₁₅ 123–125°, Schmp. 60° (aus Alkohol).



Umsetzung von V mit Äthylmagnesiumbromid: Zu einer Grignard-Lösung aus 1.2 g Magnesium und 5.2 g Äthylbromid in 60 cem Äther gibt man eine Lösung von 7 g V in 60 cem Äther. Nach 4 Stdn. wird wie üblich aufgearbeitet. Man erhält nur Spuren Nichtketon. Der Keton-Anteil siedet bei 135–140°/15 Torr.

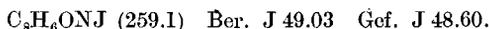


2.4-Dinitro-phenylhydrazon: Schmp. 160°.



3-Jod-2-methoxy-benzonitril (VI).

Darstellung: 5 g IV in 50 cem 10-proz. Salzsäure werden mit 2.3 g Natriumnitrit in 20 cem Wasser diazotiert, wobei ein Teil des Diazoniumsalzes ausfällt. Nach Zusatz von 5.6 g Kaliumjodid in 20 cem Wasser läßt man 2 Stdn. stehen und erwärmt dann noch $\frac{1}{2}$ Stde. im Wasserbad. Nach Beendigung der Stickstoffentwicklung wird das Reaktionsprodukt in Äther aufgenommen, welcher zur Abtrennung phenolischer Anteile mit Alkali ausgeschüttelt wird. Das im Äther verbliebene Nitril wird zunächst bei 100°/0.2 Torr sublimiert und dann aus Petroläther umkrystallisiert. Schmp. 65–66°; Ausb. 75% d. Theorie.

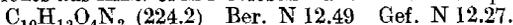


Umsetzung von VI mit Äthylmagnesiumbromid: Zu einer Grignard-Lösung aus 3 g Magnesium und 9.8 g Äthylbromid in 80 cem Äther gibt man 22 g VI in 50 cem

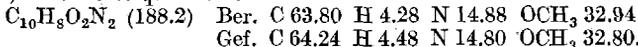
Äther, wobei unter Erwärmung eine lebhaftere Reaktion erfolgt. Nach 3 Stdn. wird in der üblichen Weise aufgearbeitet, wobei man neben 3.1 g Ausgangsmaterial 9.1 g einer Flüssigkeit vom Sdp._{0.4} 82° erhält, welche sich nach der Analyse als 2-Methoxy-benzonitril erweist und bei der Verseifung 2-Methoxy-benzoesäure vom Schmp. 100° liefert.

4.5-Dimethoxy-isophthalsäure-dinitril (VII).

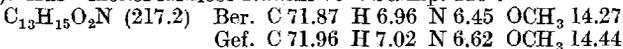
Darstellung: Aus 4.5-Dimethoxy-isophthalaldehyd stellt man zunächst das Dioxim her, welches aus Alkohol in farblosen Nadeln vom Schmp. 187° kristallisiert.



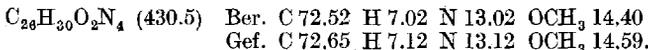
Zur Überführung in VII werden 22.4 g Dioxim mit 60 ccm Thionylchlorid in 200 ccm Chloroform bis zur Beendigung der Chlorwasserstoffentwicklung erwärmt. Nach Entfernung von Lösungsmittel und überschüss. Thionylchlorid wird aus Alkohol umkristallisiert. Schmp. 155°; Ausb. fast quantitativ.



Umsetzung von VII mit Äthylmagnesiumbromid: Zu einer Grignard-Lösung aus 7.2 g Magnesium und 32.7 g Äthylbromid in 200 ccm Äther gibt man eine Lösung von 18.8 g VII in 220 ccm warmem Benzol und erwärmt 5 Stdn. auf 70–80°. Die übliche Aufarbeitung liefert 16.2 g 3-Methoxy-2-äthyl-5-propionyl-benzonitril (VIII) (75% d. Th.). Aus Alkohol farblose Nadeln vom Schmp. 110°.

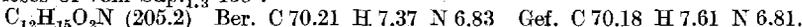


Außer VIII wurden noch 0.9 g seines Ketazins erhalten, welches aus Alkohol in gefiederten gelben Nadeln vom Schmp. 175–177° kristallisiert (Hydrazin aus Girard-Reagens).



2.3-Dimethoxy-5-propyl-benzonitril (IX).

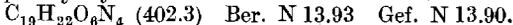
Darstellung: 66 g 2.3-Dimethoxy-5-propyl-benzaldehyd werden in der üblichen Weise in das Oxim verwandelt, welches ohne weitere Reinigung mit 70 g Natriumacetat und 280 ccm Essigsäureanhydrid 4 Stdn. gekocht wird. Man erhält 56.7 g IX als farbloses Öl vom Sdp._{1.3} 138°.



Umsetzung von IX mit Methylmagnesiumjodid: Zu einer Grignard-Lösung aus 4 g Magnesium und 20 g Methyljodid in 80 ccm Äther gibt man 25.9 g IX in 50 ccm Äther und erhitzt 14 Stdn. im Wasserbad. Die übliche Aufarbeitung liefert neben 6.6 g alkalilöslicher Stoffe und Ausgangsmaterial 7.8 g 2.3-Dimethoxy-5-propyl-acetophenon als gelbes Öl vom Sdp._{0.5} 112°.



2.4-Dinitro-phenylhydrazon: Aus Alkohol rote Nadeln vom Schmp. 159–160°.



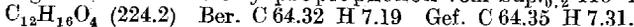
Umsetzung von IX mit Äthylmagnesiumbromid: Zu einer Grignard-Lösung aus 1.4 g Magnesium und 6 g Äthylbromid in 65 ccm Äther gibt man eine Lösung von 10.2 g IX in 25 ccm Äther und kocht 3 Stdn. im Wasserbad. Die übliche Aufarbeitung liefert neben wenig alkaliförmlichem Anteil 1.7 g 2.3-Dimethoxy-5-propyl-propio-phenon vom Sdp._{0.5} 121–124°.



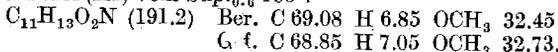
Der nicht einheitlich siedende Nichtketon-Anteil (7.5 g) hat einen Methoxylgehalt von 26.45%, aus welchem sich ein Gehalt von etwa 25% 3-Methoxy-2-äthyl-5-propyl-benzonitril errechnet.

2.3.4-Trimethoxy-benzonitril (X).

Umsetzung mit Äthylmagnesiumbromid: Zu einer Grignard-Lösung aus 4 g Magnesium und 15 g Äthylbromid in 50 ccm Äther gibt man eine Lösung von 12 g X in 75 ccm Äther und kocht 3 Stdn. im Wasserbad. Nach der üblichen Aufarbeitung erhält man 3.5 g 2.3.4-Trimethoxy-propio-phenon vom Sdp._{0.2} 118–119°.

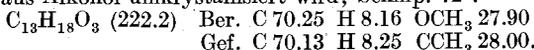


Der Nichtketon-Anteil liefert bei der fraktionierten Destillation 4.5 g 3.4-Dimethoxy-2-äthyl-benzonitril (XI) vom Sdp._{0.6} 105°.



3.4.5-Trimethoxy-benzonitril (XII).

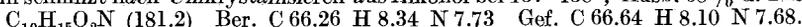
Umsetzung mit Äthylmagnesiumbromid: Zu einer Grignard-Lösung aus 9 g Magnesium und 42 g Äthylbromid in 80 ccm Äther gibt man eine Lösung von 30 g XII in 100 ccm Toluol und erwärmt 4 Stdn. im Wasserbad. Die übliche Trennung liefert 21 g eines alkaliunlöslichen Ketongemisches. Läßt man dieses 15 Stdn. mit 100 ccm konz. Schwefelsäure bei 40° stehen und gießt dann auf Eis, so erhält man außer 4-Oxy-3.5-dimethoxy-propiofenon 7 g 3.5-Dimethoxy-4-äthyl-propiofenon (XIII), welches aus Alkohol umkrystallisiert wird; Schmp. 72°.



Oxim: Schmp. 94–95°.



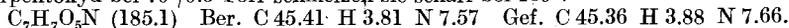
3.5-Dimethoxy-4-äthyl-anilin (XIV): 3 g des vorstehenden Oxims in 30 ccm Äther werden mit 3 g Phosphorpentachlorid versetzt. Nach 2 Stdn. zersetzt man mit Wasser und kocht das rohe Reaktionsprodukt 4 Stdn. mit 50 ccm Alkohol und 25 ccm Salzsäure. Hierbei scheidet sich XIV als Hydrochlorid ab. Das daraus erhaltene freie Amin schmilzt nach Umkrystallisieren aus Alkohol bei 157–158°; Ausb. 68% d. Theorie.



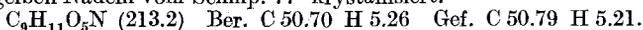
Das bei der Diazotierung von XIV erhaltene Rohprodukt wird mit Bromwasserstoffsäure + Eisessig zu Äthylphloroglucin entmethyliert.

2.3.5-Trimethoxy-nitrobenzol.

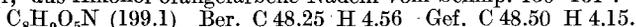
2.5-Dioxy-3-methoxy-nitrobenzol: Zu einer 35° warmen Mischung von 19.7 g 5-Nitro-vanillin und 100 ccm *n* NaOH gibt man 100 ccm 3-proz. Wasserstoffperoxyd-Lösung. Nach 20 Stdn. kann man mit Äther oder Chloroform 10.4 g 2.5-Dioxy-3-methoxy-nitrobenzol extrahieren. Beim Umkrystallisieren aus Wasser erhält man orangefarbene Blättchen, welche bei 108° sehr unscharf schmelzen. Nach dem Trocknen über Diphosphorpentoxyd bei 70°/0.3 Torr schmelzen sie scharf bei 139°.



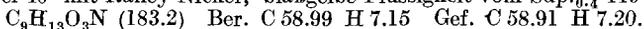
Methylierung: Zu einer Lösung von 10.6 g der vorstehenden Verbindung in 120 ccm Alkohol und 50 ccm Dimethylsulfat läßt man bei 50° 70 ccm 40-proz. Kalilauge zutropfen. Nach Verdünnen mit Wasser erhält man 7.4 g alkaliunlösliches Produkt, welches aus Alkohol in gelben Nadeln vom Schmp. 77° krystallisiert.



Beim Ansäuern der alkal. Lösung erhält man noch 2.1 g 2-Oxy-3.5-dimethoxy-nitrobenzol; aus Alkohol orangefarbene Nadeln vom Schmp. 130–131°.



2.3.5-Trimethoxy-anilin: Durch Hydrierung von Trimethoxy-nitrobenzol in Alkohol bei 40° mit Raney-Nickel; blaßgelbe Flüssigkeit vom Sdp._{0.4} 119°.

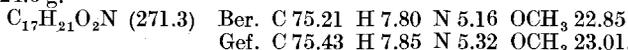


2.3-Dimethoxy-benzaldehyd-anil (XV).

Darstellung: Durch 3-stdg. Erhitzen von 32.2 g 2.3-Dimethoxy-benzaldehyd mit 20 g Anilin in 50 ccm Alkohol; blaßgelbe Prismen vom Schmp. 90°.

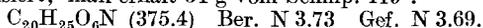


Umsetzung von XV mit Äthylmagnesiumbromid: Zu einer Grignard-Lösung aus 3 g Magnesium und 13 g Äthylbromid in 100 ccm Äther gibt man 24.1 g XV in 300 ccm Äther. Unter vorübergehender Orangefärbung bildet sich eine rötliche Fällung. Nach dem Stehenlassen über Nacht wird die Mischung noch 2 Stdn. gekocht und dann mit Ammoniumchlorid-Lösung zersetzt. Das gebildete 2.3-Dimethoxy- α -äthyl-benzylanilin (XVI) ist alkaliunlöslich und schmilzt nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol bei 105°; Ausb. 24.6 g.



6.7-Dimethoxy-1-[2,3-dimethoxy-phenyl]-isochinolin (XVII).

19.5 g β -Methoxy- β -[3.4-dimethoxy-phenyl]-äthylamin¹²⁾ in 75 ccm Pyridin werden mit 22 g 2.3-Dimethoxy-benzoylchlorid gemischt. Nach dem Stehenlassen über Nacht wird das Reaktionsprodukt durch Eingießen in Wasser isoliert und aus verd. Alkohol umkrystallisiert; man erhält 34 g vom Schmp. 119°.



¹²⁾ C. Mannich u. O. Walther, Arch. Pharmaz. 265, 8 [1927].

5 g des vorstehenden Kondensationsprodukts werden mit 50 cem Xylol und 10 g Phosphoroxychlorid 1 Stde. gekocht. Man macht die wäbr. Lösung alkalisch und äthert aus. XVII krystallisiert aus Benzol in farblosen Prismen vom Schmp. 134–135°; Ausb. 1.52 g (28% d.Th.).

$C_{19}H_{19}O_4N$ (325.3) Ber. N 4.30 Gef. N 4.46.

o-Isoeugenol-methyläther (XVIII).

Verhalten von XVIII gegen Äthylmagnesiumbromid: Zu einer Grignard-Lösung aus 5 g Magnesium und 22 g Äthylbromid in 60 cem Äther gibt man 36 g XVIII in 50 cem Äther. Man kann 8 Stdn. kochen, ohne daß eine Reaktion zu bemerken ist. Bei der Aufarbeitung erhält man nur Ausgangsmaterial neben 0.6 g *o*-Isoeugenol vom Schmp. 74–76°.

2.3-Dimethoxy-zimtsäurenitril (XIX).

Darstellung: 80 g α -Cyan- β -[2.3-dimethoxy-phenyl]-acrylsäure¹³⁾ werden in 160 g Chinolin gelöst und nach Zugabe von etwas Kupferbronze 4 Stdn. auf 180° erhitzt. Nach Zugabe von verd. Salzsäure wird das rotbraune Reaktionsprodukt mit Äther behandelt, welcher anschließend mit verd. Natronlauge ausgewaschen wird. Bei der Vakuumdestillation erhält man 34 g XIX vom Sdp._{1.5} 145–147° und Schmp. 77°.

$C_{11}H_{11}O_2N$ (189.2) Ber. N 7.40 Gef. N 7.07.

Umsetzung von XIX mit Äthylmagnesiumbromid: Zu einer Grignard-Lösung aus 3.8 g Magnesium und 16.4 g Äthylbromid in 80 cem Äther gibt man eine Lösung von 18.9 g XIX in 150 cem Äther. Der Äther gerät ins Sieden und aus der vorübergehend grün gefärbten Lösung scheidet sich ein gelber Niederschlag ab. Nach der Zersetzung mit verd. Salzsäure erhält man ein ätherunlösliches, zähes Öl, aus welchem keine einheitliche Verbindung isolierbar ist. Die Ätherlösung enthält 2.95 g einer aus Alkohol krystallisierenden Verbindung vom Schmp. 186–187°.

$C_{24}H_{28}O_4N_2$ (408.4) Ber. C 70.59 H 6.91 N 6.86 OCH_3 30.39
Gef. C 70.94 H 6.81 N 7.01 OCH_3 30.39.

2.3-Dimethoxy-benzophenon.

Umsetzung mit Phenylmagnesiumbromid: Zu einer Grignard-Lösung aus 4 g Magnesium und 23.5 g Brombenzol in 100 cem Äther gibt man 16.2 g Dimethoxybenzophenon und kocht 4 Stdn. im Wasserbad. Bei der Aufarbeitung erhält man neben Spuren alkalilösllicher Stoffe und Ausgangsmaterial nur 13.4 g 2.3-Dimethoxy-triphenyl-carbinol, welches aus Alkohol in farblosen Prismen vom Schmp. 106° krystallisiert.

$C_{21}H_{20}O_3$ (320.3) Ber. C 78.72 H 6.29 OCH_3 19.36
Gef. C 78.88 H 6.58 OCH_3 19.29.

2.3-Dimethoxy-benzoesäure-äthylester.

Umsetzung mit Phenylmagnesiumbromid: Zu einer Grignard-Lösung aus 9 g Magnesium und 48 g Brombenzol in 125 cem Äther gab man 21 g Ester in 50 cem Äther und kochte 4 Stdn. Neben etwas Diphenyl und 2.3-Dimethoxy-benzophenon wurden nur 14.9 g 2.3-Dimethoxy-triphenyl-carbinol isoliert.

1-Methoxy-naphthonitril-(2) (XX).

Darstellung: 1-Methoxy-naphthoesäure-(2) wird mit der gleichen Gewichtsmenge Thionylchlorid bis zur Beendigung der Chlorwasserstoffentwicklung im Wasserbad erwärmt. Das bei 110–115°/0.3 Torr siedende und bald erstarrte Säurechlorid wird fein pulverisiert mit konz. Ammoniak-Lösung umgesetzt. Man erhält fast quantitativ das Amid, welches aus Alkohol in farblosen Nadeln vom Schmp. 158° krystallisiert.

$C_{12}H_{11}O_2N$ (201.2) Ber. C 71.62 H 5.51 N 6.96 Gef. C 71.63 H 5.52 N 6.80.

Durch Erhitzen des Amids mit Phosphorpentachlorid bis zur Beendigung der Chlorwasserstoffentwicklung erhält man die Verb. XX; aus Petroläther farblose Nadeln vom Schmp. 42–43°.

$C_{12}H_9ON$ (183.2) Ber. N 7.64 Gef. N 7.64.

Umsetzung von XX mit Äthylmagnesiumbromid: Zu einer Grignard-Lösung aus 3.1 g Magnesium und 13.2 g Äthylbromid in 50 cem Äther gibt man 11 g XX in 100 cem Äther. Nach 5-stdg. Kochen wird aufgearbeitet. Man erhält 3.7 g Nichtketon-Anteil, von welchem bis 200°/0.3 Torr nur 0.6 g destillierbar sind, ohne daß aus dem

¹³⁾ W. H. Perkin u. R. Robinson, Journ. chem. Soc. London 105, 2380 [1919].

Destillat eine einheitliche Verbindung isoliert werden kann. Der Keton-Anteil (7.6 g) erweist sich als reines Äthyl-[1-methoxy-naphthyl-(2)]-keton (XXI) vom Sdp._{0.3} 125–126° und Schmp. 50–51°.

$C_{14}H_{14}O_2$ (214.2) Ber. C 78.48 H 6.59 Gef. C 78.53 H 6.84.

Umsetzung von XX mit Phenylmagnesiumbromid: Zu einer Grignard-Lösung aus 3.5 g Magnesium und 21 g Brombenzol in 75 ccm Äther gibt man 18.3 g XX in 150 ccm Äther. Nach 5-stdg. Kochen wird aufgearbeitet, wobei man außer etwas Diphenyl, Ausgangsmaterial und einem bis 200°/0.6 Torr nicht destillierbaren Rückstand nur 7 g Phenyl-[1-methoxy-naphthyl-(2)]-keton (XXII) erhält. Dieses siedet bei 170–182°/0.6 Torr und schmilzt nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol bei 71–72°.

$C_{18}H_{14}O_2$ (262.2) Ber. C 82.44 H 5.38 Gef. C 82.76 H 5.37.

4-Chlor-3-methoxy-naphthonitril-(2) (XXIII).

Darstellung: Durch Methylierung von 4-Chlor-3-oxy-naphthoesäure-(2)¹⁴ mit Alkali-Dimethylsulfat erhält man 4-Chlor-3-methoxy-naphthoesäure-(2) vom Schmp. 189°.

$C_{12}H_9O_3Cl$ (236.6) Ber. C 60.89 H 3.83 Gef. C 60.59 H 4.00.

Diese Säure wird mit Thionylchlorid in das Säurechlorid verwandelt, welches beim Eintragen in konz. Ammoniak-Lösung das Amid vom Schmp. 178–179° bildet.

$C_{12}H_{10}O_2NCl$ (235.6) Ber. C 61.15 H 4.27 Gef. C 61.25 H 4.34.

Wird das Amid mit der gleichen Gewichtsmenge Phosphorpentachlorid im Wasserbad bis zur Beendigung der Chlorwasserstoffentwicklung erwärmt, so erhält man die Verb. XXIII vom Schmp. 146–147°; Ausb. 90% d. Theorie.

$C_{12}H_8ONCl$ (217.6) Ber. C 66.21 H 3.71 Gef. C 66.32 H 3.74.

XXIII wird durch 5-stdg. Kochen mit Äthylmagnesiumbromid in Äther + Benzol nicht verändert.

4-Brom-3-methoxy-naphthonitril-(2) (XXIV).

Darstellung: Durch Methylierung von 4-Brom-3-oxy-naphthoesäure-(2)¹⁴ mit Alkali-Dimethylsulfat erhält man 4-Brom-3-methoxy-naphthoesäure-(2), welche mit Thionylchlorid in das Chlorid und durch anschließende Behandlung mit konz. Ammoniak-Lösung in das Amid vom Schmp. 181–182° übergeführt wird; Ausb. 85% d. Theorie.

$C_{12}H_{10}O_2NBr$ (280.1) Ber. N 5.00 Gef. N 4.97.

Die Verb. XXIV erhält man aus dem Amid wie bei XXIII beschrieben; Schmp. 150 bis 151°.

$C_{12}H_8ONBr$ (262.1) Ber. N 5.34 Gef. N 5.64.

XXIV wird durch 5-stdg. Kochen mit Äthylmagnesiumbromid in Äther + Benzol nicht verändert.

2.3-Dimethoxy-benzonitril (I).

Umsetzung mit Äthylmagnesiumbromid: Zu einer Grignard-Lösung aus 9 g Magnesium und 44 g Äthylbromid in 120 ccm Äther gibt man 32.6 g I in 150 ccm Äther. Nach $\frac{1}{2}$ Stde. werden 50 g Acetylchlorid zugegeben und 6 Stdn. gekocht. Trennt man nun die Ätherlösung von dem festen Anteil des Reaktionsprodukts ab, so erhält man aus ihr 8 g 3-Methoxy-2-äthyl-benzonitril. Bei der Zersetzung des ungelösten Anteils erhält man weitere 12 g dieser Verbindung neben 4.5 g einer Fraktion vom Sdp._{0.3} 135 bis 145°. Aus dieser erhält man beim Anreiben mit Petroläther 3.3 g Krystalle vom Schmp. 70–80°, welche durch Auskochen mit Petroläther in einen leichter löslichen Anteil vom Schmp. 92–93° und einen schwerer löslichen vom Schmp. 119–121° getrennt werden können.

$C_{14}H_{10}O_2N$ (233.3) Ber. C 72.05 H 8.21 N 6.00 OCH_3 13.24

Gef. C 72.00 H 8.19 N 6.05 (Verb. v. Schmp. 92–93°)

Gef. C 72.14 H 8.25 N 6.00 OCH_3 13.34 (Verb. v. Schmp. 119–121°).

¹⁴) H. Gradenwitz, B. 27, 2622 [1894].