

GÜNTER PAULUS SCHIEMENZ und HERMANN ENGELHARD

Trimethoxyphenylverbindungen, III^{1,2)}**3.4.5-Trimethoxy-phenylessigsäure**

Aus dem Organisch-Chemischen und Physiologisch-Chemischen Institut der Universität Göttingen

(Eingegangen am 23. Februar 1959)

Aus aromatischen Carbonsäuren wurden durch Überführung in die Aryl-glyoxylsäure-nitrile, Mercaptalisierung von deren Carbonylgruppe und Entschwefelung mit Raney-Nickel die Nitrile der homologen Säuren dargestellt. — 3.4.5-Trimethoxy-benzoesäure wurde über das Säurechlorid sowie über das Acyl-äthylcarbonat in den Thiolester übergeführt, der mit Raney-Nickel sowohl 3.4.5-Trimethoxy-benzylalkohol als auch 3.4.5-Trimethoxy-benzaldehyd ergab. — Photolyse von ω -Diazo-3.4.5-trimethoxy-acetophenon führte in Gegenwart von Ammoniak zu 3.4.5-Trimethoxy-phenylacetamid.

3.4.5-Trimethoxy-phenylessigsäure ist als Stoffwechselprodukt des Kaktusalkaloids *Mezcalin* (β -[3.4.5-Trimethoxy-phenyl]-äthylamin)³⁾ sowie als Abbauprodukt des in einigen ätherischen Ölen vorkommenden *Elemicins*^{4,5)} (1.2.3-Trimethoxy-5-allylbenzol⁶⁾) isoliert worden. Sie stellt ferner das Methylierungsprodukt der *Iridinsäure* (3-Hydroxy-4.5-dimethoxy-phenylessigsäure) dar, eines Abbauproduktes des Veilchenwurzelglykosids *Iridin*⁷⁾. Ihr Nitril hat Bedeutung erlangt, weil es sich mit Lithiumaluminiumhydrid glatt zu *Mezcalin* hydrieren läßt⁸⁻¹⁰⁾.

Die Synthesen der Säure oder ihrer Derivate gehen sämtlich von der durch Methylierung von Gallussäure leicht zugänglichen 3.4.5-Trimethoxy-benzoesäure aus, schließen also eine Kettenverlängerung ein. Sie lassen sich in der folgenden Weise gruppieren:

1. Zuerst Knüpfung der neuen C—C-Bindung, dann Reduktion um zwei Oxydationsstufen.

2. Reduktion der Carboxylgruppe um eine Oxydationsstufe, dann Knüpfung der neuen C—C-Bindung, anschließend Reduktion um eine weitere Stufe.

1) I. Mitteil.: G. P. SCHIEMENZ und H. ENGELHARD, Chem. Ber. **92**, 857 [1959].

2) II. Mitteil.: G. P. SCHIEMENZ und H. ENGELHARD, Chem. Ber. **92**, 862 [1959].

3) K. H. SLOTTA und J. MÜLLER, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **238**, 14 [1936].

4) F. W. SEMMLER, Ber. dtsch. chem. Ges. **41**, 1918 [1908].

5) G. HAHN und H. WASSMUTH, Ber. dtsch. chem. Ges. **67**, 696 [1934].

6) Die der Regel der niedrigsten Bezifferung widersprechende Bezeichnung 3.4.5-Trimethoxy-1-allylbenzol läßt den Zusammenhang zur 3.4.5-Trimethoxy-phenylessigsäure besser erkennen.

7) G. DE LAIRE und F. TIEMANN, Ber. dtsch. chem. Ges. **26**, 2010 [1893].

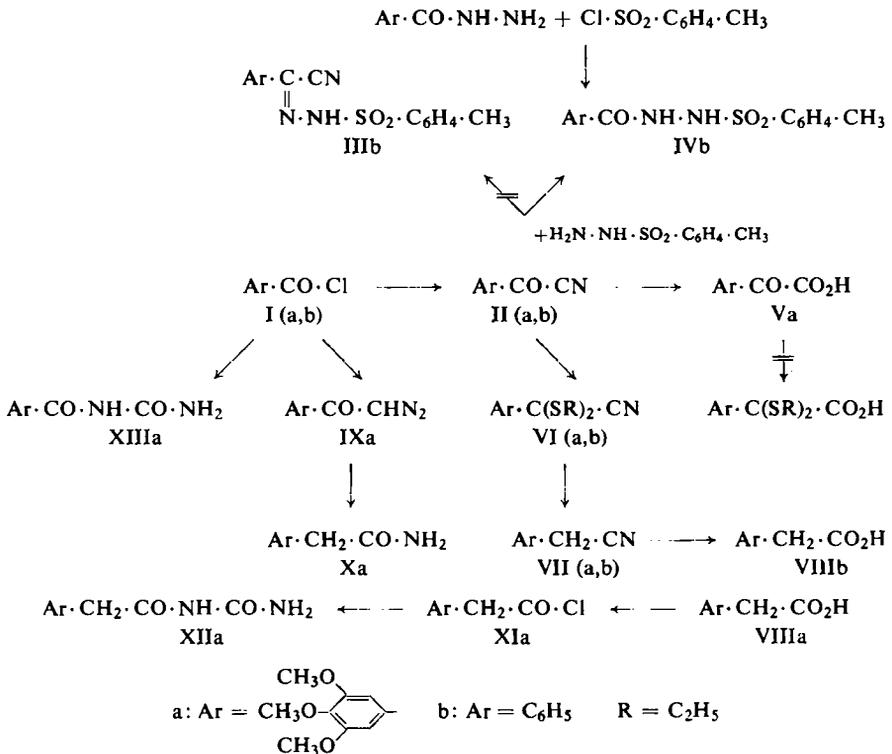
8) W. BLOCK und K. BLOCK, Chem. Ber. **85**, 1009 [1952].

9) M. U. TSAO, J. Amer. chem. Soc. **73**, 5495 [1951].

10) A. DORNOW und G. PETSCH, Arch. Pharmaz. Ber. dtsch. pharmaz. Ges. **285**, 323 [1952].

3. Reduktion der Carboxylgruppe um zwei Oxydationsstufen, anschließend Knüpfung der neuen C—C-Bindung.

4. Aufbau nach der ARNDT-EISSERT-Methode.



Der Weg 1. ist bisher nicht realisiert worden. Zwar läßt sich die neue C—C-Bindung glatt herstellen, indem 3.4.5-Trimethoxy-benzoylchlorid (Ia) mit Blausäure in Pyridin^{11, 12)} oder mit Kupfer(I)-cyanid¹⁰⁾ zu 3.4.5-Trimethoxy-phenylglyoxyssäure-nitril (IIa) umgesetzt wird, jedoch konnte bisher die Carbonylgruppe in α -Ketosäurenitrilen nicht unter Erhaltung der Nitrilgruppe zur Methylengruppe reduziert werden¹³⁾:

Unter den Bedingungen der Clemmensen-Reduktion entsteht aus Phenylglyoxyssäure-nitril Benzaldehyd¹⁵⁾. Unter den alkalischen Bedingungen der Wolff-Kishner-Reduktion zerfallen α -Ketosäurenitrile in Cyanid und Säure¹⁶⁾; selbst mit dem schwach sauer reagierenden *p*-Toluolsulfonyl-hydrazin erhielten wir aus Phenylglyoxyssäure-nitril (IIb) anstelle des

11) F. MAUTHNER, Ber. dtsch. chem. Ges. **41**, 920 [1908].

12) J. T. MARSH und H. STEPHEN, J. chem. Soc. [London] **127**, 1633 [1925].

13) Lediglich G. C. RAY¹⁴⁾ erhielt beim Überleiten von Brenztraubensäurenitril mit Wasserstoff über Nickelkatalysatoren bei 200° neben Milchsäurenitril wenig Propionitril.

14) G. C. RAY, Amer. Pat. 2396201; C. A. **40**, 4078 [1946].

15) H. KOLBE, Liebigs Ann. Chem. **98**, 344 [1856].

16) J. THESING, D. WITZEL und A. BREHM, Angew. Chem. **68**, 425 [1956].

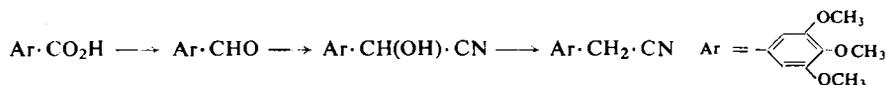
erwarteten *p*-Toluolsulfonyl-hydrazons des Ketosäurenitrils (III b) nur *N*-[*p*-Toluolsulfonyl]-*N'*-benzoyl-hydrazin (IV b).

Auch Lithiumaluminiumhydrid ist hier ungeeignet, weil es die Carbonylgruppe nur zur CH(OH)-Gruppe, gleichzeitig aber auch — abgesehen von besonderen Bedingungen¹⁷⁾ — die Nitrilgruppe hydriert. — Ähnlich liegen die Verhältnisse bei der freien Ketosäure: Mit Aminen erhitzt, gibt Phenylglyoxyssäure unter Kohlendioxidabspaltung Schiffsche Basen^{11, 18)}. Danach erscheint die Wolff-Kishner-Reduktion als wenig aussichtsvoll. Clemmensen-Reduktion führt in anomaler Reaktion nur zur Mandelsäure¹⁹⁾. Reduktion von Phenylglyoxyssäure mit Jodwasserstoff gibt zwar Phenylessigsäure^{18, 20)}, jedoch ist die Reaktion wegen der Ätherspaltung nicht auf die Trimethoxy-Verbindung übertragbar.

M. L. WOLFROM und J. V. KARABINOS²¹⁾ sowie S. BERNSTEIN und L. DORFMAN²²⁾ reduzierten Carbonylgruppen durch Mercaptalisierung und anschließende Entschwefelung mit Raney-Nickel. Diese Reaktion konnten wir nicht auf die 3.4.5-Trimethoxy-phenylglyoxyssäure (Va) übertragen, da sich deren Carbonylgruppe nicht mercaptalisieren ließ. Die Säure verhielt sich damit wie die aromatischen α - und β -Diketone, bei denen nach TH. POSNER²³⁾ die dem aromatischen Kern benachbarte Ketogruppe nicht mercaptalisierbar ist.

Dagegen ließ sich überraschenderweise das denselben Bautyp verkörpernde Nitril IIa glatt unter Erhaltung der Nitrilgruppe mit Äthylmercaptan und Zinkchlorid mercaptalisieren; ebenso verhielt sich Phenylglyoxyssäure-nitril (IIb). Beide Mercaptale gingen bereits bei Behandlung mit käuflichem Raney-Nickel in Methanol/Wasser bei Raumtemperatur in 3.4.5-Trimethoxy-phenyl- (VIIa) und Phenylacetonitril (VIIb) über, während WOLFROM und KARABINOS²¹⁾ sowie BERNSTEIN und DORFMAN²²⁾ derartige Reaktionen lediglich mit einem besonders modifizierten Raney-Nickel durchführten.

Die Synthese nach 2. verwirklichten H. RAPOPORT, A. R. WILLIAMS und M. E. CISNEY²⁴⁾, die den aus 3.4.5-Trimethoxy-benzoesäure dargestellten 3.4.5-Trimethoxybenzaldehyd in das Cyanhydrin überführten und dieses reaktiv verseiften:



Ferner gehört hierher die Darstellung der 3.4.5-Trimethoxy-phenylessigsäure durch Oxydation von 3.4.5-Trimethoxy-phenylbrenztraubensäure²⁵⁾ sowie die des 3.4.5-Trimethoxy-phenylacetonitrils durch decarboxylierende Dehydratisierung des Oxims derselben Ketosäure²⁶⁾, die aus 3.4.5-Trimethoxy-benzaldehyd und Hippursäure über das Azlacton synthetisiert wurde^{25, 26)}.

17) A. DORNOW und H. THEIDEL, Chem. Ber. **88**, 1267 [1955]; vgl. l. c. 16).

18) E. H. RODD, Chemistry of Carbon Compounds, Bd. III B, S. 929. Elsevier, Amsterdam/London/New York/Princeton 1956.

19) W. STEINKOPF und A. WOLFRAM, Liebigs Ann. Chem. **430**, 113 [1923].

20) L. CLAISEN, Ber. dtsh. chem. Ges. **10**, 844 [1877].

21) J. Amer. chem. Soc. **66**, 909 [1944].

22) J. Amer. chem. Soc. **68**, 1152 [1946].

23) Ber. dtsh. chem. Ges. **33**, 3165 [1900].

24) J. Amer. chem. Soc. **73**, 1414 [1951].

25) F. MAUTHNER, Ber. dtsh. chem. Ges. **41**, 3662 [1908].

26) W. BAKER und R. ROBINSON, J. chem. Soc. [London] **1929**, 152.

Das Problem ist in allen diesen Fällen die Darstellung des 3.4.5-Trimethoxybenzaldehyds²⁷⁾.

Am häufigsten wurde die Rosenmund-Reduktion durchgeführt. Die zahlreichen einander widersprechenden und ausschließenden Arbeitsvorschriften faßten G. HAHN und H. WASSMUTH⁵⁾ mit der Beschreibung der Methode als einer „zum mindesten sehr empfindlichen, nicht leicht zu reproduzierenden Reaktion“ zusammen; J. W. COOK und W. GRAHAM³⁴⁾ sprachen von „uncertain yields“. Die schlechte Reproduzierbarkeit führte zur Ausarbeitung einer Reihe weiterer, meist mühevoller Vorschriften mit überwiegend mäßigen Ausbeuten, die jedoch mangels besserer Methoden immer wieder aufgegriffen wurden^{11,34-41)}.

Wir beabsichtigten zur Synthese des 3.4.5-Trimethoxybenzaldehyds eine von M. L. WOLFROM und J. V. KARABINOS⁴²⁾ angegebene Aldehydsynthese heranzuziehen, nach der Thiolester mit Raney-Nickel entschwefelt werden. Nach V. PRELOG, O. JEGER und Mitarbb.⁴³⁾ entstehen bei dieser Reaktion allerdings ausschließlich die primären Alkohole, während A. V. MCINTOSH JR., R. H. LEVIN und Mitarbb.⁴⁴⁾ einige Steroid-Thiolester mit Raney-Nickel verschiedener Aktivität sowohl in die Alkohole als auch in die Aldehyde überführen konnten.

²⁷⁾ Auf einem Irrtum muß die Angabe W. LANGENBECKS²⁸⁾ beruhen, daß 3.4.5-Trimethoxybenzaldehyd aus Pyrogallol-trimethyläther nach der Gattermann-Synthese zugänglich sei. In Übereinstimmung mit den Regeln der aromatischen Substitution entsteht hierbei lediglich 2.3.4-Trimethoxybenzaldehyd²⁹⁻³²⁾. Auf einem ähnlichen Versehen beruht die von F. BENINGTON, R. D. MORIN und L. C. CLARK jr.³³⁾ beschriebene Diskrepanz beim β -[3.4.5-Trimethoxyphenyl]-propionsäureamid, das nach ihren Befunden bei 108–109° schmilzt, während es nach K. H. SLOTTA und H. HELLER³⁰⁾ einen Schmp. von 171° haben soll; die letzteren Autoren geben jedoch für die genannte Verbindung einen Schmp. von 106° an, während der Schmp. von 171° dem ebenfalls von ihnen dargestellten β -[2.3.4-Trimethoxyphenyl]-propionsäureamid zukommt³⁰⁾. Auf einen weiteren Fall dieser Art haben wir bereits früher hingewiesen²⁾.

²⁸⁾ W. LANGENBECK, Lehrbuch der organischen Chemie, 9./10. Aufl., Verlag Th. Steinkopf, Dresden 1951, S. 468.

²⁹⁾ F. SCHAAF und A. LABOUCHÈRE, Helv. chim. Acta 7, 357 [1924].

³⁰⁾ K. H. SLOTTA und H. HELLER, Ber. dtsh. chem. Ges. 63, 3029 [1930].

³¹⁾ K. H. SLOTTA und G. SZYSZKA, J. prakt. Chem. [2] 137, 339 [1933].

³²⁾ K. WALLENFELS, Ber. dtsh. chem. Ges. 74, 1428 [1941].

³³⁾ F. BENINGTON, R. D. MORIN und L. C. CLARK jr., J. org. Chemistry 21, 1545 [1956].

³⁴⁾ J. W. COOK, W. GRAHAM, in part with A. COHEN, R. W. LAPSLEY, C. A. LAWRENCE, J. chem. Soc. [London] 1944, 322.

³⁵⁾ P. DESSI, Arch. ital. Sci. farmacol. [3] 2, 376 [1952]; zit. nach C. A. 50, 3314 [1956].

³⁶⁾ G. L. BUCHANAN, J. W. COOK und J. D. LOUDON, J. chem. Soc. [London] 1944, 325; A. DORNOW und G. PETSCH, Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. 284, 160 [1951].

³⁷⁾ P. E. PAPADAKIS und R. MATHIESEN, J. org. Chemistry 21, 593 [1956].

³⁸⁾ A. SONN und E. MÜLLER, Ber. dtsh. chem. Ges. 52, 1927 [1919]; vgl. A. SONN (mitbearbeitet von E. MÜLLER, W. BÜLOW und W. MEYER), Ber. dtsh. chem. Ges. 58, 1103 [1925].

³⁹⁾ H. STEPHEN, J. chem. Soc. [London] 127, 1874 [1925]; vgl. l. c.²⁶⁾.

⁴⁰⁾ L. KALB und O. GROSS, Ber. dtsh. chem. Ges. 59, 727 [1926].

⁴¹⁾ A. HEFFTER und R. CAPELLMANN, Ber. dtsh. chem. Ges. 38, 3634 [1905].

⁴²⁾ J. Amer. chem. Soc. 68, 1455 [1946].

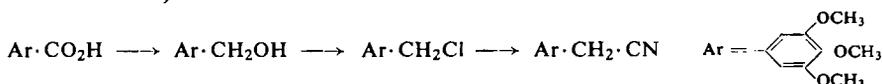
⁴³⁾ V. PRELOG, J. NORYMBERSKI und O. JEGER, Helv. chim. Acta 29, 360 [1946]; O. JEGER, J. NORYMBERSKI, S. SZPILFOGEL und V. PRELOG, ebenda 29, 684 [1946]; O. JEGER, C. NISOLI und L. RUZICKA, ebenda 29, 1183 [1946]; L. RUZICKA, S. SZPILFOGEL und O. JEGER, ebenda 29, 1520 [1946]; L. RUZICKA und V. PRELOG, Amer. Pat. 2509171, C. A. 44, 7864 [1950]. Weitere Lit.-Zitate gibt E. MOSETTIG, Org. Reactions 8, 218 [1954], an.

⁴⁴⁾ G. B. SPERO, A. V. MCINTOSH JR. und R. H. LEVIN, J. Amer. chem. Soc. 70, 1907 [1948]; A. V. MCINTOSH JR., E. M. MEINZER und R. H. LEVIN, ebenda 70, 2955 [1948]; A. V. MCINTOSH JR., A. M. SEARCY, E. M. MEINZER und R. H. LEVIN, ebenda 71, 3317 [1949].

3.4.5-Trimethoxy-thiobenzoessäure-S-äthylester stellten wir aus Äthylmercaptan und 3.4.5-Trimethoxy-benzoessäure außer über das Säurechlorid auch über 3.4.5-Trimethoxy-benzoyl-äthylcarbonat¹⁾ her. Diese Reaktion bedeutet eine neue Thiolester-Synthese.

Der reine Thiolester ging bei Behandlung mit Raney-Nickel glatt in 3.4.5-Trimethoxy-benzylalkohol über. Dagegen erhielten wir ausschließlich den Aldehyd bei der Entschwefelung des über das gemischte Anhydrid hergestellten Rohprodukts.

Den Typ 3. verkörpert die bereits mehrfach durchgeführte⁸⁻¹⁰⁾ Synthese des 3.4.5-Trimethoxy-phenylacetonitrils aus 3.4.5-Trimethoxy-benzoessäure über 3.4.5-Trimethoxy-benzylalkohol und 3.4.5-Trimethoxy-benzylchlorid (teilweise mit weiteren Zwischenstufen):



Durch die Reduktion der 3.4.5-Trimethoxy-benzoessäure¹⁰⁾ oder ihres Methyl-esters^{9, 10)} mit Lithiumaluminiumhydrid sind die unergiebigsten älteren Verfahren zur Darstellung des Alkohols^{8, 34, 41, 45, 46)} verdrängt worden. Als Alternative kann unsere neue Synthese über den Thiolester dienen, die den Vorteil hat, ohne wasserfreie Lösungsmittel auszukommen.

Der Austausch der Hydroxylgruppe gegen Chlor^{8-10, 34)} wurde in Ausbeuten bis zu 95% d. Th.⁸⁾ durchgeführt. Einen Engpaß dieses Reaktionsweges stellt dagegen die Einführung der Nitrilgruppe dar, die M. U. TSAO⁹⁾ in 27-proz. Ausb., A. DORNOW und G. PETSCH¹⁰⁾ unter Zusatz katalyt. Mengen Alkalijodid in 52-proz. Ausb. gelang.

Die Zugabe von Jodid zum intermediären Halogenaustausch, die sich allgemein bei der Synthese von Nitrilen aus Alkylchloriden und Cyanid bewährt hat, erscheint bei Benzylchloriden mit ihrem erhöhten Reaktionsvermögen⁴⁷⁾, das aus der Resonanzstabilisierung des Benzylkations erklärt wird, an sich nicht notwendig. Zudem stellten W. BLOCK und K. BLOCK⁸⁾ 3.4.5-Trimethoxy-benzyljodid in Substanz dar und fanden, daß es sich bereits beim Schmp. (57–58°) zersetzt und selbst bei Raumtemperatur nur kurze Zeit haltbar ist, während die Arbeitsbedingungen von A. DORNOW und G. PETSCH¹⁰⁾ mehrstündiges Erhitzen auf 100° einschlossen. Ausnahmsweise würde man daher in diesem Falle erwarten, daß die Reaktion gerade ohne Jodidzugabe glatter verläuft. Die 27-proz. Ausb., die M. U. TSAO⁹⁾ erhielt, widerspricht dieser Erwartung, jedoch konnten wir in Anlehnung an eine von R. ADAMS und Mitarbb.⁴⁸⁾ für die Darstellung von 3.5-Dimethoxy-phenylacetonitril aus Dimethoxy-benzylchlorid angegebene Vorschrift die Ausb. an 3.4.5-Trimethoxy-phenylacetonitril ohne Jodidzusatz auf 99% d. Th. steigern.

⁴⁵⁾ M. MARX, Liebigs Ann. Chem. **263**, 249 [1891].

⁴⁶⁾ H. JENSCH (I. G. FARBENINDUSTRIE AKT.-GES.), Dtsch. Reichs-Pat. 453 277, C. **1928** I, 2307, und Dtsch. Reichs-Pat. 526 172, C. **1931** II, 1924.

⁴⁷⁾ R. L. SHRINER und R. C. FUSON, Systematic Identification of Organic Compounds, 3. Aufl., John Wiley & Sons, Inc., New York/London 1948, S. 105/106; R. C. FUSON, Advanced Organic Chemistry, John Wiley & Sons, Inc./Chapman & Hall, New York/London 1953.

⁴⁸⁾ R. ADAMS, S. MACKENZIE JR. und S. LOEWE, J. Amer. chem. Soc. **70**, 664 [1948].

Die Verlängerung der Seitenkette nach 4. ist bisher nur durch *thermische* Umlagerung von ω -Diazo-3.4.5-trimethoxy-acetophenon (IXa) in Gegenwart von $\text{Ag}^{23,34,49}$, nicht jedoch photochemisch nach L. HORNER⁵⁰) durchgeführt worden.

Das Diazoketon (IXa) besitzt eine breite Bande mit dem Maximum bei 303 μ ($\epsilon = 16000$); bei 366 μ (starke Hg-Linie) absorbiert es praktisch nicht mehr. Bei Verwendung eines Quecksilberbrenners erschien es daher geraten, die Photolyse in einer Quarzapparatur vorzunehmen (Tauchlampenanordnung nach G. O. SCHENCK⁵¹). Hierbei erhielten wir in Gegenwart von Ammoniak neben größeren Mengen harziger Produkte nur wenig 3.4.5-Trimethoxy-phenylacetamid (Xa), während Belichtung bei sonst gleicher Arbeitsweise in einer Glasapparatur, d. h. ohne den kürzerwelligen Anteil der UV-Strahlung, zu einem reineren Produkt in höherer Ausbeute führte⁵²).

Chlorierung von 3.4.5-Trimethoxy-phenylelessigsäure (VIIIa) nach der Vorschrift von F. BENINGTON, R. D. MORIN und L. C. CLARK jr.⁵³) ergab 3.4.5-Trimethoxy-phenacetylchlorid (XIa), das im Gegensatz zu den bisherigen Angaben^{34,53}) kristallisiert (Schmp. 39–42°). Bei 110–120° reagierte das Säurechlorid mit Harnstoff zu *N*-[3.4.5-Trimethoxy-phenacetyl]-harnstoff (XIIa), ebenso 3.4.5-Trimethoxy-benzoylchlorid (Ia) zu *N*-[3.4.5-Trimethoxy-benzoyl]-harnstoff (XIIIa).

Unser besonderer Dank gebührt Herrn Professor Dr. G. O. SCHENCK für die großzügige Unterstützung dieser Arbeit.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Die Schmp. der neuen Verbb. wurden auf einem elektrisch beheizten Kofler-Block bestimmt und sind korrigiert; die der übrigen Verbb. wurden auf einem gasbeheizten Kofler-Block bestimmt und sind nicht korrigiert.

1. *N-p-Toluolsulfonyl-N'-benzoyl-hydrazin* (IVb): 4.60 g (24.8 mMol) *p-Toluolsulfonyl-hydrazin*⁵⁴) (Schmp. 103–104°) und 3.25 g (24.8 mMol) *Phenylglyoxylsäure-nitril*⁵⁵) (IIb) wurden in 65 ccm Methanol 2½ Stdn. zum Sieden erwärmt. Nach 45 stdg. Stehenlassen bei Raumtemp. wurde das Methanol abdestilliert. Es hinterblieben 5.87 g eines aus viel Wasser oder sehr wenig Methanol/Wasser umkristallisierbaren Rückstandes, Schmp. und Misch-Schmp. mit einem aus Benzhydrazid und *p*-Toluolsulfonyl-chlorid in Pyridin hergestellten Vergleichspräparat 175–176°.

2. 3.4.5-Trimethoxy-phenylglyoxylsäure-nitril (IIa)¹⁰): 10 g 3.4.5-Trimethoxy-benzoylchlorid (Ia) wurden mit 4 g *Kupfer(I)-cyanid* im Ölbad 3 Stdn. auf 180–200° erhitzt. Heißextraktion des Reaktionsproduktes aus der Hülse mit Benzol¹⁰) oder Ligroin führte zu einem durch Harze verunreinigten Produkt, während Heißextraktion mit Petroläther (Sdp. 70–90°)

⁴⁹) K. BANHOLZER, T. W. CAMPBELL und H. SCHMID, *Helv. chim. Acta* **35**, 1577 [1952].

⁵⁰) L. HORNER, E. SPIETSCHKA und A. GROSS, *Liebigs Ann. Chem.* **573**, 17 [1951]; L. HORNER und E. SPIETSCHKA, *Chem. Ber.* **85**, 225 [1952].

⁵¹) G. O. SCHENCK, *Dechema-Monogr.* **24**, 105 [1955] und *Ullmanns Encyclopädie der technischen Chemie*, 3. Aufl., Bd. I, S. 762, Urban & Schwarzenberg, München-Berlin 1951.

⁵²) Daß die Reaktion hierbei noch durchführbar war, dürfte auf der Strahlung der Hg-Linie bei 305 μ beruhen, für die nach unveröffentlichten Messungen von G. O. SCHENCK und Mitarbb. das hier verwendete Geräteglas noch merklich durchlässig war.

⁵³) F. BENINGTON, R. D. MORIN und L. C. CLARK jr., *J. org. Chemistry* **22**, 227 [1957].

⁵⁴) K. FREUDENBERG und F. BLÜMMEL, *Liebigs Ann. Chem.* **440**, 45 [1924].

⁵⁵) T. S. OAKWOOD und C. A. WEISGERBER, *Org. Syntheses* **24**, 14 [1944].

6.5 g (68% d. Th.) hellgelbe Nadeln vom Schmp. 124–129° (ohne Umkrist.) gab (Lit.¹⁰): Schmp. 133–134°).

3. *3.4.5-Trimethoxy-phenylglyoxylsäure (Va)*¹¹: 3.0 g *3.4.5-Trimethoxy-phenylglyoxylsäure-nitril* (IIa) gaben in 10 Tagen mit 8.0 g konz. Salzsäure 1.91 g (59% d. Th.) fast farblose Kristalle (Schmp. 151–158°, Lit.¹¹): 155–156°). Die *Ketosäure Va* gab mit 2.4-Dinitrophenylhydrazin in Eisessig/Wasser (1:3) erst beim Verdünnen mit Wasser ein rotes 2.4-Dinitrophenylhydrazon vom Schmp. 200–202° (aus Eisessig/Wasser oder Eisessig/Benzol/Ligroin), das sich mit gelblicher Farbe in wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung löste (freie Carboxylgruppe!). Mit *o*-Phenylendiamin in verd. Essigsäure bildete die *Ketosäure Va* 2-Hydroxy-3-[3.4.5-trimethoxy-phenyl]-chinoxalin (Schmp. 233° aus Aceton/Wasser mit Tierkohle).

Aus 0.96 g *Va*, 0.20 g frisch geschmolzenem und pulverisiertem Zinkchlorid, 0.20 g frisch geglühtem Natriumsulfat und 1.0 ccm Äthylmercaptan in 10 ccm Äther entstand in 24 Stdn. bei 16° kein Mercaptal. Nach Zusatz von Wasser, in dem die Säure erheblich löslich ist, wurden ohne Aufarbeitung der Mutterlauge 0.57 g (59%) der eingesetzten *Ketosäure* zurückgewonnen.

4. *Phenylacetnitril (VIIb)*: Aus je 20 g *Phenylglyoxylsäure-nitril* (IIb)⁵⁵, Zinkchlorid und Natriumsulfat (Vorbehandlung, wie unter 3. beschrieben) sowie 30 ccm Äthylmercaptan bildeten sich in 6 Tagen bei 0° 31.2 g (86% d. Th.) *Phenylglyoxylsäure-nitril-diäthylmercaptal* (VIb) als gelbliches Öl (n_D^{20} 1.5666, $S_{D,16}$ 140–160° (Zers.)). Oxydation von 3.05 g des Mercaptals mit einer Mischung von 9.0 g Kaliumpermanganat, 11.5 g konz. Schwefelsäure und 135 g Wasser bei 0° führte nicht zum Sulfon sondern zu 0.77 g Benzoesäure (Schmp. und Misch-Schmp. 120°). — Bei der Zugabe von 20 g Mercaptal VIb in 25 ccm Äthanol zur Suspension von 202 g wasserfeuchtem Raney-Nickel (Degussa, „gebrauchsfertig“) in 180 ccm Äthanol und 20 ccm Wasser trat schon bei Raumtemp. unter leichter Selbsterwärmung eine lebhafte Gasentwicklung ein (kein Mercaptan). Die sich nach 1/2 Stde. verlangsamende Reaktion wurde durch 8stdg. Erwärmen zum Sieden zu Ende geführt. Danach wurde von feinem Nickelsulfid, das mit Salzsäure Schwefelwasserstoff entwickelte, und noch pyrophorem Raney-Nickel abfiltriert (zusammen trocken 165 g) und der Niederschlag mehrmals mit insgesamt 250 ccm Methanol durchgerührt. Nach Destillation der vereinigten Filtrate hinterblieben 3.92 g (55% d. Th.) *Phenylacetnitril* (VIIb), von dem 0.79 g mit 3.00 ccm konz. Schwefelsäure in 6 1/2 Stdn. bei Raumtemp. in quantitat. Ausb. 0.93 g *Phenylessigsäure* (VIIIb) ergaben, Schmp. und Misch-Schmp. mit einem authent. Präparat 72–73° (aus Ligroin).

5. *3.4.5-Trimethoxy-phenylacetnitril (VIIa) aus 3.4.5-Trimethoxy-phenylglyoxylsäure-nitril (IIa)*: Aus 5.0 g *IIa*, 30 ccm Äthylmercaptan und je 5 g Zinkchlorid und Natriumsulfat, die, wie unter 3. beschrieben, vorbehandelt waren, bildeten sich in 15 ccm Benzol bei 0° in 6 Tagen 6.44 g (87% d. Th.) des *Mercaptals VIa* als schweres Öl, das auch nach mehreren Monaten nicht kristallisierte. Nach dem unter 4. beschriebenen Verfahren wurden 6.10 g Mercaptal mit 51 g wasserfeuchtem Raney-Nickel in 50 ccm Methanol entschwefelt. Die Gasentwicklung war nach etwa 5 Min. beendet; nach 1 3/4 stdg. Erhitzen wurde, wie beschrieben, aufgearbeitet. Es hinterblieben 2.14 g (56% d. Th.) salbenartiges *3.4.5-Trimethoxy-phenylacetnitril* (VIIa). Kurzwegdestillation von 0.46 g VIIa bei 200°/10² Torr erbrachte 0.20 g farbloses Reinprodukt, Schmp. und Misch-Schmp. mit einem nach 10. hergestellten Vergleichspräparat 66–73° (aus Ligroin).

6. *3.4.5-Trimethoxy-thiobenzoesäure-S-äthylester*

a) Über *3.4.5-Trimethoxy-benzoylchlorid (Ia)*: 23 g (0.1 Mol) dest. *3.4.5-Trimethoxy-benzoylchlorid* (Ia), 16 g Pyridin und 15 ccm Äthylmercaptan in 50 ccm Benzol wurden 2 Tage

bei 0° und 4 Tage bei 25° aufbewahrt. Nach Durchschütteln der Mischung mit 40 ccm Wasser und anschließendem Eindunsten bei Raumtemp. hinterblieben 25.8 g Öl, die in 5 Tagen kristallisierten. Die Lösung des rohen Thiolesters in 100 ccm Benzol wurde mit wäbr. Natriumcarbonatlösung von 4.04 g Trimethoxy-benzoesäure befreit; nach Dest. des Benzols und Umlosen des Rückstandes aus Petroläther verblieben 20.9 g (82% d. Th.) *Thiolester* als farbl. Blättchen vom Schmp. 30–35°.

$C_{12}H_{16}O_4S$ (256.3) Ber. C 55.23 H 6.29 S 12.51 Gef. C 55.45 H 6.15 S 13.3

b) Aus 3.4.5-Trimethoxy-benzoesäure über Trimethoxybenzoyl-äthylcarbonat: In eine aus 42.4 g (0.2 Mol) 3.4.5-Trimethoxy-benzoesäure, 600 ccm Benzol, 37 g (0.2 Mol) Tri-n-butylamin und 22 g (0.2 Mol) Chlorameisensäure-äthylester hergestellte Lösung von 3.4.5-Trimethoxybenzoyl-äthylcarbonat¹⁾ wurden 26 g (0.42 Mol) Äthylmercaptan gegeben. Da eine merkbare Reaktion ausblieb, wurden nach 2 Tagen weitere 37 g Tri-n-butylamin hinzugefügt. Nach weiteren 2 Tagen wurde die Lösung mit der Mischung von 54 g konz. Salzsäure und 200 ccm Wasser durchgeschüttelt; dabei entwich Kohlendioxyd. Aus der alkalisierten wäbr. Phase ließen sich 32 g Tributylamin isolieren. Der Benzolphase wurden mit wäbr. Natronlauge 9.4 g Trimethoxy-benzoesäure entzogen. Dann wurden das Benzol und bei 165° Badtemp./1 Torr weitere 13.4 g Tributylamin abdestilliert (Sdp.₁ 80–108°). Der schwach braune Dest.-Rückstand (44.8 g; Theorie an Thiolester nur 39.9 g, bezogen auf die *verbrauchte* Trimethoxy-benzoesäure) kristallisierte in 2 Tagen bei –30° weitgehend, wurde jedoch bei Raumtemp. wieder flüssig. Eine aus Petroläther umkristallisierte Probe bestand wie das unter a) beschriebene Produkt aus farbl. Blättchen, war jedoch noch weniger rein und schmolz schon bei 22–26°.

7. 3.4.5-Trimethoxy-benzylalkohol: Bei der Zugabe von 13.5 g in 60 ccm Methanol gelöstem reinem 3.4.5-Trimethoxy-thiobenzoesäure-S-äthylester zur Suspension von 155 g wasserfeuchtem Raney-Nickel in 120 ccm Methanol trat unter gelinder Selbsterwärmung sofort eine lebhaft Gasentwicklung ein (kein Mercaptan). Die nach 15 Min. abgeklungene Reaktion wurde durch 2 $\frac{3}{4}$ stdg. Erhitzen zum Sieden zu Ende geführt. Dann wurde aufgearbeitet, wie unter 4. beschrieben. Ausb. 8.93 g (86% d. Th.) 3.4.5-Trimethoxy-benzylalkohol, n_D^{20} 1.4905, d 1.1427; das tiefgelbe 3.5-Dinitro-benzoat schmolz bei 146.5–148.5° (Lit.: 143⁵⁶⁾, 143–144⁹⁾, 147–148³⁴⁾). Der Alkohol gab mit Hydrogensulfidlösung kein Addukt und war demnach aldehydfrei.

8. 3.4.5-Trimethoxy-benzaldehyd: Beim Eintragen von 200 g wasserfeuchtem Raney-Nickel in die Lösung von 38.5 g des nach 6b) hergestellten rohen Thiolesters in 200 ccm Methanol setzte unter geringer Selbsterwärmung eine *gemäßigte* Gasentwicklung ein (kein Mercaptan). Nach deren Abklingen wurde noch 4 Stdn. zum Sieden erhitzt und dann wie üblich aufgearbeitet. Es hinterblieben 22.50 g eines schwach gelblichen Öls. Destillation von 16.84 g des Öls ergab neben tiefer siedenden Anteilen (6.22 g) und einem nicht destillierbaren Rückstand (3.39 g) 6.04 g 3.4.5-Trimethoxy-benzaldehyd vom Sdp._{0.01–0.02} 115–123°, der im Laufe von 24 Stdn. kristallisierte. Nach Reinigung über die Hydrogensulfidverbindung und Umkristallisation aus Ligroin Blättchen, Schmp. und Misch-Schmp. mit einem nach 9. hergestellten Vergleichspräparat 59–62°; die IR-Spektren beider Präparate waren identisch. Aus dem Rohaldehyd ließ sich weder der 3.5-Dinitro-benzoesäureester des 3.4.5-Trimethoxy-benzylalkohols noch durch Behandlung mit Thionylchlorid in Pyridin 3.4.5-Trimethoxy-benzylchlorid gewinnen. Da besonders die letztere Reaktion sich zum Nachweis geringer Mengen 3.4.5-Trimethoxy-benzylalkohol als geeignet erwiesen hatte, war der Aldehyd demnach alkoholfrei.

⁵⁶⁾ L. DORFMAN, A. FURLLENMEIER, C. F. HUEBNER, R. LUCAS, H. B. MCPHILLAMY, J. M. MUELLER, E. SCHLITTLER, R. SCHWYZER und A. F. ST. ANDRÉ, Helv. chim. Acta 37, 59 [1954].

9. *3.4.5-Trimethoxy-benzaldehyd aus N-p-Toluolsulfonyl-N'-(3.4.5-trimethoxy-benzoyl)-hydrazin*⁵⁷⁾: Die Lösungen von 11.3 g (0.05 Mol) *3.4.5-Trimethoxy-benzoesäure-hydrazid*^{36,40)} in 30 ccm heißem Pyridin und von 11.0 g (0.06 Mol) *p-Toluolsulfonylchlorid* in 20 ccm heißem Pyridin wurden vereinigt. Nach 3 Stdn. wurde die Mischung in 600 ccm Wasser gegossen, dabei fielen 13.8 g (73% d. Th.) *N-p-Toluolsulfonyl-N'-(3.4.5-trimethoxy-benzoyl)-hydrazin* aus. 46.5 g dieser Verbindung wurden in 450 g Äthylenglykol von 160° eingetragen; nach Steigerung der Temperatur auf 170° wurden 32 g Natriumcarbonat zugegeben. Eine heftige Gasentwicklung hörte nach 120 Sek. auf. Durch Eingießen von 350 ccm Wasser wurde die Mischung in 100 Sek. auf 107° abgekühlt. Nach dem Erkalten wurden dem Gemisch durch Ausschütteln mit Benzol 16.75 g (70% d. Th.) *3.4.5-Trimethoxy-benzaldehyd* entzogen; Schmp. 74–75° (aus Ligroin in Blättchen; Lit.²⁶⁾: 74–75°).

10. *3.4.5-Trimethoxy-phenylacetonitril (VIIa) aus 3.4.5-Trimethoxy-benzylchlorid*: 3.04 g *3.4.5-Trimethoxy-benzylchlorid*¹⁰⁾ vom Schmp. 59–61° und 6.55 g *Kaliumcyanid* wurden mit 12.3 ccm Wasser und 50 ccm Äthanol übergossen; nach 3stdg. Sieden wurde aus der trüben Mischung der Alkohol bei 16 Torr abdestilliert und danach die wäbr. Phase zweimal mit je 30 ccm Äther ausgeschüttelt; nach dessen Abdunsten hinterblieben 2.89 g (99% d. Th.) bräunliche Kristalle, aus Ligroin farbl. Blättchen vom Schmp. 69–76° (Lit.: 72–74°³⁴⁾, 76–77°⁹⁾, 77°²⁶⁾, 78°¹⁰⁾).

11. *3.4.5-Trimethoxy-phenylacetamid (Xa)*: Die Belichtungen wurden in einem Ringmantel-Tauchlampen-Gefäß nach G. O. SCHENCK⁵¹⁾ durchgeführt. 2.44 g *ω-Diazo-3.4.5-trimethoxy-acetophenon* (IXa) (hergestellt nach l. c.⁵⁸⁾, jedoch in Benzol) wurden 7 Stdn. in 80 ccm ammoniakgesättigtem Dioxan unter Stickstoff in einer Quarzapparatur mit dem Quecksilber-Brenner Philips HPK 125 belichtet (Kühlwassertemp. 12°). Dabei vertiefte sich die gelbe Farbe. Nach Dest. des Lösungsmittels hinterblieb ein harziger Rückstand; nach Entfernung der Harzanteile mit Benzol verblieben 0.20 g (9% d. Th.) schwach braune Kristalle vom Schmp. 114–118°. Gleichartige Belichtung von 1.0 g IXa in 150 ccm ammoniakgesättigtem Dioxan während 7 Stdn. in einer Glasapparatur mit dem Quecksilber-Brenner Osram HQA 500, bei der in den ersten 3 Stdn. eine Gasentwicklung sichtbar war, führte zu 0.38 g (40% d. Th.) nur schwach bräunlicher Kristalle vom Schmp. 118° (Rohprodukt). Der Misch-Schmp. beider Präparate mit einer aus *3.4.5-Trimethoxy-phenacylchlorid* (XIa) und Ammoniak hergestellten Vergleichsprobe war ohne Depression.

12. *3.4.5-Trimethoxy-phenacylchlorid (XIa)*: 9.80 g *3.4.5-Trimethoxy-phenylelessigsäure*²⁴⁾ (VIIIa) blieben mit 7.5 ccm *Thionylchlorid* in 52 ccm Äther und 3 Tropfen Pyridin bei Raumtemp. 37 Stdn. stehen. Dann wurden die leichtflüchtigen Bestandteile bei Raumtemp. i. Vak. entfernt; es blieben 10.37 g (98% d. Th.) bräunliche Kristalle zurück. Das *Säurechlorid* stellte nach Umkrist. aus Petroläther farblose Nadelchen vom Schmp. 39–42° dar, die mit Ammoniak das *Anid Xa* gaben (vgl. 11.).

13. *N-(3.4.5-Trimethoxy-phenacyl)-harnstoff (XIIa)*: 1.37 g rohes XIa (Schmp. 30–32°) wurden mit 1.63 g *Harnstoff* im Ölbad 2 Stdn. auf 110–120° erhitzt. Nach 15stdg. Digerieren der Mischung mit Wasser hinterblieben 1.30 g (87% d. Th.) XIIa vom Schmp. 191–196°, nach Umkrist. viermal aus Nitrobenzol und einmal aus Methanol Schmp. 195–199°. (Um 180° wurden aus den zuerst vorliegenden farbl. Blättchen lange feine Spieße.) Die Biuretprobe verlief negativ.



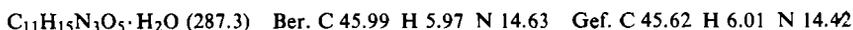
⁵⁷⁾ Zur Methode vgl. die Synthese des *3.4.5-Trimethoxy-benzaldehyds* aus *N-Benzol-sulfonyl-N'-(3.4.5-trimethoxy-benzoyl)-hydrazin*³⁶⁾.

⁵⁸⁾ W. BAKER, W. M. MORGANS und R. ROBINSON, J. chem. Soc. [London] 1933, 374.

14. *N*-[3.4.5-Trimethoxy-benzoyl]-harnstoff (*XIIIa*): 5.23 g 3.4.5-Trimethoxy-benzoylchlorid (*Ia*) und 2.55 g Harnstoff wurden auf 100–110° erwärmt. Die Mischung verflüssigte sich zunächst, wurde jedoch nach 15 Min. wieder fest. Die Reaktionsmasse wurde mit Wasser und Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen; aus der letzteren wurden 0.42 g Trimethoxybenzoesäure gewonnen. Ausb. an *XIIIa* 4.64 g (80% d. Th.); Schmp. 191–199° (aus Nitrobenzol).



15. *N*-Ureido-3.4.5-trimethoxy-benzamid, (3.4.5)(CH_3O)₃· C_6H_2 · CO · NH · NH · CO · NH_2 : 2.26 g 3.4.5-Trimethoxy-benzoesäure-hydrazid^{36,40}, gelöst in 20 ccm Äthanol, 1.00 g konz. Salzsäure und 8 ccm Wasser, wurden mit der Lösung von 0.88 g Kaliumcyanat in 2 ccm Wasser 4 Stdn. auf dem Dampfbad erwärmt. Nach 15 stdg. Stehenlassen bei Raumtemp. wurden die ausgeschiedenen Kristalle abgesaugt: Ausb. 2.09 g (73% d. Th., ber. für das Monohydrat). Nach Umkrist. aus Wasser feine Nadeln mit 1 Mol. Kristallwasser vom Schmp. 209–212°.



HANS JÜRGEN BESTMANN*), HEINZ BUCKSCHEWSKI und HERBERT LEUBE

Phosphazine, I

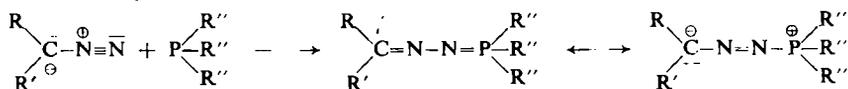
Über α -Keto-triphenylphosphazine und ihre Verwendung zur partiellen Reduktion der Diazoketone zu α -Ketoaldehyd-*al*-hydrazonen

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Universität Berlin,
Berlin-Charlottenburg

(Eingegangen am 24. Februar 1959)

Diazoketone verbinden sich mit Triphenylphosphin zu α -Keto-triphenylphosphazinen, die durch Einwirkung von Methyljodid wieder in Diazoketone und Methyl-triphenyl-phosphoniumjodid zerlegt werden. Die Hydrolyse der α -Keto-triphenylphosphazine in 80-proz. Alkohol führt zu den *al*-Hydrazonen der α -Ketoaldehyde, die bei der Behandlung mit schwachen Alkalien unter Stickstoffabspaltung in die entsprechenden Methylketone übergehen.

Im Verlaufe ihrer eingehenden Untersuchungen der aliphatischen Diazoverbindungen entdeckten H. STAUDINGER und J. MEYER¹⁾ deren Reaktionsfähigkeit mit tertiären Phosphinen:



*) *Neue Anschrift*: Organisch-Chemisches Institut der Technischen Hochschule München, München 2. ¹⁾ Helv. chim. Acta 2, 619 [1919].