

Über die Chlormethylierung von Alkoxybenzolen und die Gewinnung der entsprechenden Benzaldehyde

Von E. PROFFT und R. DRUX

Inhaltsübersicht

Für pharmazeutische Arbeiten war die Herstellung von 4-Alkoxybenzylchloriden notwendig. Letztere ließen sich durch Einwirkung von Paraformaldehyd und Chlorwasserstoff auf Alkoxybenzole glatt gewinnen. Durch Umsetzungen wurden aus den 4-Alkoxybenzylchloriden die entsprechenden Aldehyde, Benzylcyanide sowie Phenyl-essigsäuren erhalten. Es wurden die *n*- und die *iso*-Verbindungen der homologen Reihe von C₂ bis C₅ synthetisiert.

Im Rahmen gewisser pharmazeutischer Arbeiten interessierten uns als Zwischenprodukte unter anderem *para*-substituierte Derivate von Alkoxybenzolen, die wir auf dem Wege der Chlormethylierung herzustellen beabsichtigen. Diese Reaktion, bei der unter Anwendung von Zinkchlorid als Katalysator zumeist Reaktionstemperaturen um 0° bevorzugt worden sind, ist im Falle des Methoxybenzols Gegenstand eingehender Untersuchungen gewesen¹⁻⁴). Der Einsatz von höheren Alkoxybenzolen führte dagegen, wegen der gleichzeitigen nicht unbedeutlichen Bildung von Diphenylmethan-Verbindungen, nur zu sehr unbefriedigenden Ergebnissen.

Im Verlaufe unserer Untersuchungen stellten wir den günstigsten Reaktionsverlauf im Temperaturbereich zwischen 15 und 20° fest. Alkoxybenzylchloride mit längerer aliphatischer Kette ließen sich so, bei jeglicher Abwesenheit von Katalysatoren, in guten Ausbeuten herstellen. Der Eintritt der Chlormethylgruppe erfolgte unter den gewählten Bedingungen vorzugsweise in *para*-Stellung, wie die Oxydation zu den bekannten 4-Alkoxybenzoesäuren erkennen ließ. Bildung von höher chlormethylierten Verbindungen oder von 4,4'-Dialkoxydiphenylmethan-Derivaten konnte nicht beobachtet werden.

Zur Gewinnung der 4-Alkoxybenzaldehyde hieraus erwies sich die Methode von M. SOMMELET⁵) als gut geeignet. Durch Zersetzung der

¹) R. QUELET, C. R. hebd. Séances Acad. Sci. **195**, 155 (1932); **198**, 102 (1934).

²) M. SOMMELET u. J. MARSZAK, C. R. hebd. Séances Acad. Sci. **198**, 2256 (1934).

³) A. OFNER, Helv. chim. Acta **18**, 951 (1935).

⁴) K. A. BOGDANOW, Öl- u. Fettindustrie (russ.) **18**, Nr. 11, 20 (1953) Kaluga.

⁵) M. SOMMELET, C. R. d. l'Acad. des Sciences **157**, 852 (1913).

Hexamethylentetraminsalze der 4-Alkoxybenzylchloride wurden die entsprechenden Aldehyde leicht erhalten. Die Äthoxy- und die Butoxyverbindung sind bereits früher, jedoch ohne Angabe der Ausbeute, beschrieben worden²⁾.

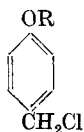
Weiterhin ließen sich die 4-Alkoxybenzylchloride mit Alkalicyanid in die 4-Alkoxybenzylcyanide überführen. Diese Umsetzungen gelangen bei Verwendung von Äthylalkohol als Lösungsmittel wegen der gleichzeitigen Bildung von 4-Alkoxybenzyläthyläthern nur in sehr schlechten Ausbeuten. In acetonischer Lösung bei Gegenwart von geringen Mengen an Natriumjodid entstanden dagegen die gewünschten in para-Stellung substituierten Benzylcyanide in vorzüglicher Ausbeute.

Zu den 4-Alkoxyphenylessigsäuren gelangten wir durch Verseifung der Nitrile. Da jedoch die an sich übliche saure Verseifung zum Teil nur sehr geringe Ausbeuten lieferte, wurde der in alkalischem Medium weit günstiger verlaufenden der Vorzug gegeben.

Versuche

4-Alkoxybenzylchloride

In einem 1-l-Dreihalskolben, der mit Gaseinleitungsrohr und KPG-Rührer versehen war, wurden unter ständigem intensiven Rühren und gleichzeitigem Einleiten eines starken Chlorwasserstoffstroms 48 g Paraformaldehyd in 200 cm³ konz. Salzsäure gelöst. Sodann erfolgte Zugabe einer Mischung von 1 Mol Alkoxybenzol mit 100 cm³ Benzol. Durch Kühlung wurde die Reaktionstemperatur ständig zwischen 15 bis 20° gehalten. Nach 4 Stunden wurde das Reaktionsgemisch getrennt, die benzolische Schicht mehrfach mit eiskaltem Wasser, welches Natriumchlorid zur Verhinderung von Emulsionsbildung gelöst enthielt, gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach der Entfernung des Lösungsmittels wurde der Rückstand im Vakuum destilliert.



R	Brutto- Formel	Sdp. °C	Ausbeute %	Mol- Gew.	Analyse: Cl	
					ber. %	gef. %
C ₂ H ₅	C ₉ H ₁₁ OCl	120—124/12 mm	71	170,63	20,78	20,88
C ₃ H ₇ (n-)	C ₁₀ H ₁₃ OCl	134/12 mm	75	184,66	19,20	19,15
C ₃ H ₇ (i-)	C ₁₀ H ₁₃ OCl	126—128/14 mm	63	184,66	19,20	19,00
C ₄ H ₉ (n-)	C ₁₁ H ₁₅ OCl	138—142/10 mm	65	198,69	17,85	18,10
C ₄ H ₉ (i-)	C ₁₁ H ₁₅ OCl	98/0,8 mm	54	198,69	17,85	17,70
C ₅ H ₁₁ (n-)	C ₁₂ H ₁₇ OCl	154—158/12 mm	59	212,72	16,67	16,60
C ₅ H ₁₁ (i-)	C ₁₂ H ₁₇ OCl	146—148/12 mm	64	212,72	16,67	16,73

Oxydativer Abbau zu den 4-Alkoxybenzoesäuren

$\frac{1}{10}$ Mol des 4-Alkoxybenzylchlorids wurde mit einer Mischung von 50 g Salpetersäure (35° Bé) mit 30 g Wasser versetzt, worauf 10 Stunden unter Rückfluß zum Sieden erhitzt wurde. Die nach dem Erkalten ausgefallenen Kristalle wurden abgesaugt und mehrfach aus verdünntem Alkohol umkristallisiert. Die physikalischen Daten deckten sich mit denjenigen der auf anderem Wege erhaltenen p-Alkoxybenzoesäuren.

4-Alkoxybenzaldehyde

1 Mol des 4-Alkoxybenzylchlorids wurde mit 850 cm³ 50proz. Essigsäure und 210 g Hexamethylentetramin versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 2 Stunden lang rückfließend gekocht. Nach Zugabe von 300 cm³ konz. Salzsäure wurde weitere 5 Minuten unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen wurde der Aldehyd in Äther aufgenommen und anfangs mit Wasser, dann mit 10proz. Sodalösung und schließlich nochmals mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat wurde das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand einer Vakuumdestillation unterworfen:



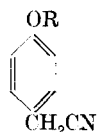
R	Brutto-Formel	Sdp. °C	Ausbeute %	Mol- Gewicht
C ₂ H ₅	C ₉ H ₁₀ O ₂	119—122/10 mm	61	150,18
C ₃ H ₇ (n-)	C ₁₀ H ₁₂ O ₂	129—130/10 mm	72	164,2
C ₃ H ₇ (i-)	C ₁₀ H ₁₂ O ₂	122—123/10 mm	69	164,2
C ₄ H ₉ (n-)	C ₁₁ H ₁₄ O ₂	140—141/10 mm	70	178,23
C ₄ H ₉ (i-)	C ₁₁ H ₁₄ O ₂	152/16 mm	66	178,23
C ₅ H ₁₁ (n-)	C ₁₂ H ₁₆ O ₂	156—158/10 mm	61	192,26
C ₅ H ₁₁ (i-)	C ₁₂ H ₁₆ O ₂	147—148/10 mm	67	192,26

4-Alkoxybenzylcyanide

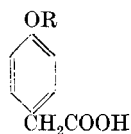
Zu einer Lösung von $\frac{1}{2}$ Mol eines 4-Alkoxybenzylchlorids in 800 cm³ Aceton wurde ein aus 4,5 g Natriumjodid und 33 g Natriumcyanid bestehendes Gemenge gefügt, worauf 24 Stunden unter Rückfluß erhitzt wurde. Nach dem Erkalten wurde die Lösung von den anorganischen Anteilen befreit und das Lösungsmittel abgetrieben. Der Rückstand wurde in Äther aufgenommen, mehrfach mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Verjagen des Äthers wurde im Vakuum destilliert.

4-Alkoxyphenylessigsäuren

$\frac{1}{5}$ Mol eines 4-Alkoxybenzylcyanids wurde nach dem Versetzen mit 100 cm³ Alkohol, 32 cm³ Wasser und 32 g Kaliumhydroxyd 4 Stunden lang unter Rühren zum Sieden erhitzt. Danach wurde der Alkohol abdestilliert und die zurückbleibende Lösung mit konz. Salzsäure angesäuert. Das Kristallinat wurde abgesaugt, getrocknet und aus Benzin mehrmals umkristallisiert.



R	Brutto- Formel	Sdp. °C	Ausbeute %	Mol- Gew.	Analyse: N	
					ber. %	gef. %
C ₂ H ₅	C ₁₀ H ₁₁ ON	150—151/11 mm	84	161,19	8,69	8,51
C ₃ H ₇ (n-)	C ₁₁ H ₁₃ ON	162/12 mm	79	175,22	7,99	7,92
C ₃ H ₇ (i-)	C ₁₁ H ₁₃ ON	154/14 mm	67	175,22	7,99	7,79
C ₄ H ₉ (n-)	C ₁₂ H ₁₅ ON	174—178/15 mm	69	189,25	7,42	7,23
C ₄ H ₉ (i-)	C ₁₂ H ₁₅ ON	158—159/12 mm	64	189,25	7,42	7,31
C ₅ H ₁₁ (n-)	C ₁₃ H ₁₇ ON	176—178/10 mm	74	203,28	6,89	6,91
C ₅ H ₁₁ (i-)	C ₁₃ H ₁₇ ON	194/22 mm	74	203,28	6,89	6,79



R	Brutto- Formel	Smp. °C	Ausbeute %	Mol- Gew.	Analyse:	
					ber. %	gef. %
C ₂ H ₅	C ₁₀ H ₁₂ O ₃	91,5	78	180,2	C 66,65	C 66,62
					H 6,71	H 6,68
C ₃ H ₇ (n-)	C ₁₁ H ₁₄ O ₃	91	63	194,23	C 68,02	C 67,86
					H 7,26	H 7,02
C ₃ H ₇ (i-)	C ₁₁ H ₁₄ O ₃	87	83	194,23	C 68,02	C 67,92
					H 7,26	H 7,14
C ₄ H ₉ (n-)	C ₁₂ H ₁₆ O ₃	88,5	77	208,26	C 69,21	C 69,22
					H 7,75	H 7,77
C ₄ H ₉ (i-)	C ₁₂ H ₁₆ O ₃	87	82	208,26	C 69,21	C 69,01
					H 7,75	H 7,64
C ₅ H ₁₀ (n-)	C ₁₃ H ₁₈ O ₃	86	79	222,27	C 70,24	C 70,04
					H 8,16	H 8,51
C ₅ H ₁₀ (i-)	C ₁₃ H ₁₈ O ₃	87	88	222,27	C 70,24	C 70,13
					H 8,16	H 8,25

Wir danken Herrn H. RADDATZ für geschickte Mithilfe bei den experimentellen Arbeiten.

Magdeburg, Wissenschaftliche Abteilung des VEB Fahlberg-List.

Bei der Redaktion eingegangen am 10. März 1956.