

Über die Chlormethylierung von 4-Alkoxyacetophenonen und die Gewinnung der entsprechenden Aldehyde

VON E. PROFFT UND R. DRUX

Inhaltsübersicht

Durch Einwirkung von Paraformaldehyd und Chlorwasserstoff auf einige 4-Alkoxyacetophenone wurden 2-Alkoxy-5-acetyl-benzylchloride glatt gewonnen. Aus letzteren konnten durch Umsetzungen die entsprechenden Aldehyde, Cyanide, Acetamide und Karbonsäuren erhalten werden.

Parasubstituierte Derivate von Alkoxybenzolen sind als Zwischenprodukte für gewisse pharmazeutische Arbeiten erst vor kurzem von uns beschrieben worden¹⁾. Im Rahmen weiterer Untersuchungen interessierten analoge Abkömmlinge von 4-Alkoxyacetophenonen, von denen das 4-Propoxyacetophenon einem größeren interessierten Kreis als Grundkörper des Anästhetikums „Falicain“ bekannt wurde²⁾.

Die Bildung der 2-Alkoxy-5-acetyl-benzylchloride erfolgte glatt bei einer Reaktionstemperatur von 45°. Ein starker Überschuß an Formaldehyd muß wegen Neigung zur Harzbildung infolge von Polykondensation vermieden werden.

Bekanntlich lassen sich durch Zersetzung der Hexamethylen-tetraminsalze von Benzylchloriden die zugehörigen Aldehyde in zumeist recht guten Ausbeuten gewinnen. Im Falle der 2-Alkoxy-5-acetyl-benzylchloride konnten dagegen nur relativ ungünstige Ausbeuten erzielt werden (bis 30%). Zu einem ähnlichen Ergebnis gelangten S. J. ANGYAL u. Mitarb.³⁾ bei der Herstellung des 2-Methoxy-5-acetylbenzaldehydes. Auch die von uns herangezogene Methode der direkten Einführung der Aldehydgruppe in 4-Alkoxyacetophenone mittels Zinkcyanid bzw. Cyanwasserstoff, Chlorwasserstoff und Aluminiumchlorid sowie diejenige mittels Formyl-monomethyl-anilin und Phosphoroxychlorid nach VILSMEIER brachte keine Steigerung der Aldehyd-Aus-

¹⁾ E. PROFFT u. R. DRUX, J. prakt. Chem. [4] **3**, 274 (1956).

²⁾ E. PROFFT, Chem. Techn. **3**, 210 (1951).

³⁾ S. J. ANGYAL, P. J. MORRIS, J. R. TETAZ u. J. G. WILSON, J. chem. Soc. (London) **1950**, 2141.

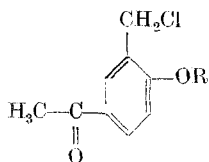
beuten. (Diese Versuche sollen hier nicht beschrieben werden.) Bei Anwendung des letzteren Verfahrens wurden daneben noch unerwünschte halogenierte Aldehyde erhalten. Erst die Überführung der 2-Alkoxy-5-acetyl-benzylchloride in die Benzylpyridiniumchloride, nachfolgende Kondensation mit p-Nitrosodimethylanilin und anschließende Spaltung mit Schwefelsäure nach KRÖHNKE⁴⁾ führte zu zufriedenstellenden Ergebnissen.

Durch Umsetzungen der 2-Alkoxy-5-acetyl-benzylchloride mit Alkalicyanid in alkoholischer Lösung gelangten wir in guten Ausbeuten zu den 2-Alkoxy-5-acetyl-benzylcyaniden. Letztere ließen sich in glatter Reaktion über die 2-Alkoxy-5-acetyl-phenylessigsäureamide zu den 2-Alkoxy-5-acetyl-phenylessigsäuren verseifen.

Versuche

2-Alkoxy-5-acetyl-benzylchloride

Unter starkem Rühren wurde in ein Gemenge von $\frac{1}{4}$ Mol eines 4-Alkoxyacetophenons, 50 cm³ Tetrachlorkohlenstoff, 12 g Paraformaldehyd und 150 cm³ konz. Salzsäure $4\frac{1}{4}$ Stunden lang bei 45° ein starker Chlorwasserstoffstrom eingeleitet. Die in Äther aufgenommene Reaktionsmischung wurde mehrfach mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Der Rückstand wurde nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum destilliert.



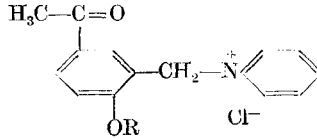
R	Brutto- Formel	Siedepunkt °C	Aus- beute %	Mol- Gew.	Analyse: Cl	
					ber. %	gef. %
C ₂ H ₅	C ₁₁ H ₁₃ O ₂ Cl	142–144/0,5 mm Schmp. 83,5	75	212,67	16,67	16,92
C ₃ H ₇ (n-)	C ₁₂ H ₁₅ O ₂ Cl	190–196/12 mm Schmp. 49,5	65	226,70	15,64	15,70
C ₃ H ₇ (i-)	C ₁₂ H ₁₅ O ₂ Cl	128/0,5 mm	58	226,70	15,64	15,64
C ₄ H ₉ (n-)	C ₁₃ H ₁₇ O ₂ Cl	154–156/0,5 mm	63	240,73	14,73	15,00
C ₄ H ₉ (i-)	C ₁₃ H ₁₇ O ₂ Cl	150–154/0,6 mm Schmp. 58	56	240,73	14,73	14,60
C ₅ H ₁₁ (i-)	C ₁₄ H ₁₉ O ₂ Cl	160–162/0,8 mm	59	254,75	13,92	13,81

2-Alkoxy-5-acetyl-benzyl-pyridiniumchloride

$\frac{1}{5}$ Mol eines 2-Alkoxy-5-acetyl-benzylchlorids und 18 g Pyridin wurden mit der Mischung von 60 cm³ Alkohol und 50 cm³ Benzol versetzt und das Ganze zwei Stunden

⁴⁾ F. KRÖHNKE u. E. BÖRNER, Ber. dtsch. chem. Ges. **69**, 2006 (1936).

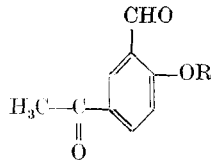
lang zum Sieden erhitzt. Durch Abdestillation der Hauptmenge des Lösungsmittels wurde der Rückstand zur Kristallisation gebracht. Die Umkristallisation erfolgte aus Alkohol.



R	Brutto-Formel	Schmp. °C	Ausbeute %	Mol.-Gew.
C ₂ H ₅	C ₁₆ H ₁₈ O ₂ NCl	126	92	291,77
C ₃ H ₇ (n-)	C ₁₇ H ₂₀ O ₂ NCl	116	89	305,80
C ₃ H ₇ (i-)	C ₁₇ H ₂₀ O ₂ NCl	98	86	305,80
C ₄ H ₉ (n-)	C ₁₈ H ₂₂ O ₂ NCl	138	95	319,83
C ₄ H ₉ (i-)	C ₁₈ H ₂₂ O ₂ NCl	108	93	319,83
C ₅ H ₁₁ (i-)	C ₁₉ H ₂₄ O ₂ NCl	112	90	333,85

2-Alkoxy-5-acetyl-benzaldehyde

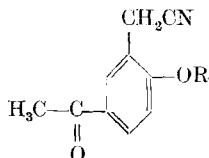
Die Lösungen von $\frac{1}{10}$ Mol eines 2-Alkoxy-5-acetyl-benzyl-pyridiniumchlorids in 50 cm³ Methanol und von 15 g p-Nitrosodimethyl-anilin in 150 cm³ Methanol wurden bei Zimmertemperatur zusammengewaschen und unter Rühren sofort mit 100 cm³ 1 n-Natronlauge versetzt. Nach zwanzigstündigem Stehen wurde die Reaktionsmischung mit 250 cm³ 5 n-Schwefelsäure versetzt und fünfmal mit Äther kräftig durchgeschüttelt. Die ätherischen Auszüge wurden sodann mit Wasser, Natriumhydrogencarbonat-Lösung und nochmals mit Wasser gewaschen und getrocknet. Die rohen Aldehyde, deren Reinigung durch Umkristallisation aus verdünntem Alkohol erfolgte, kristallisierten nach Entfernung des Lösungsmittels aus.



R	Brutto-Formel	Schmp. °C	Ausb. %	Mol.-Gew.	Analyse	
					ber. %	gef. %
C ₂ H ₅	C ₁₁ H ₁₂ O ₃	110	54	192,21	C 68,73	C 68,78
					H 6,29	H 6,24
C ₃ H ₇ (n-)	C ₁₂ H ₁₄ O ₃	87	54	206,23	C 69,88	C 69,72
					H 6,84	H 6,88
C ₃ H ₇ (i-)	C ₁₂ H ₁₄ O ₃	73	59	206,23	C 69,88	C 69,98
					H 6,84	H 6,72
C ₄ H ₉ (n-)	C ₁₃ H ₁₆ O ₃	101,5	51	220,26	C 70,88	C 71,06
					H 7,32	H 7,25
C ₄ H ₉ (i-)	C ₁₃ H ₁₆ O ₃	102-3	64	220,26	C 70,88	C 71,12
					H 7,32	H 7,34
C ₅ H ₁₁ (i-)	C ₁₄ H ₁₈ O ₃	104	57	234,28	C 71,77	C 71,83
					H 7,74	H 7,80

2-Alkoxy-5-acetyl-benzyleyanide

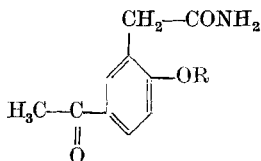
In die heiße, gut gerührte Lösung von 15,8 g Natriumcyanid in 15 cm³ Wasser wurde innerhalb von 15 Minuten eine warme Lösung von 1/5 Mol eines 2-Alkoxy-5-acetyl-benzylchlorids in 60 cm³ Alkohol eingetrofft. Nach einstündigem Kochen kristallisierte der Rückstand nach Befreiung vom Alkohol.



R	Brutto- Formel	Schmp. °C	Aus- beute %	Mol-Gew.	Analyse: N	
					ber. %	gef. %
C ₂ H ₅	C ₁₂ H ₁₃ O ₂ N	105	92	203,23	6,89	6,86
C ₃ H ₇ (n-)	C ₁₃ H ₁₅ O ₂ N	60	87	217,26	6,45	6,24
C ₃ H ₇ (i-)	C ₁₃ H ₁₅ O ₂ N	55	71	217,26	6,45	6,60
C ₄ H ₉ (n-)	C ₁₄ H ₁₇ O ₂ N	70,5	77	231,28	6,06	6,25
C ₄ H ₉ (i-)	C ₁₄ H ₁₇ O ₂ N	60	82	231,28	6,06	6,14
C ₅ H ₁₁ (i-)	C ₁₅ H ₁₉ O ₂ N	66	83	245,21	5,71	5,98

2-Alkoxy-5-acetyl-phenylessigsäureamide

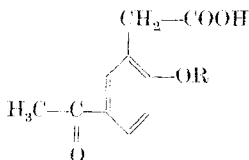
1/5 Mol eines 2-Alkoxy-5-acetyl-benzyleyanids wurde mit 320 cm³ 85proz. Schwefelsäure 65 Minuten lang auf 50° erwärmt. Die Lösung wurde auf Eiswasser gegossen und das Kristallisat abgesaugt. Die Acetamide wurden in allgemeinen aus Wasser, in vereinzelten Fällen aus Benzin umkristallisiert.



R	Brutto- Formel	Schmp. °C	Aus- beute %	Mol-Gew.	Analyse: N	
					ber. %	gef. %
C ₂ H ₅	C ₁₂ H ₁₅ O ₃ N	152,5	85	221,25	6,33	6,03
C ₃ H ₇ (n-)	C ₁₃ H ₁₇ O ₃ N	149	84	235,28	5,95	6,12
C ₃ H ₇ (i-)	C ₁₃ H ₁₇ O ₃ N	142	88	235,28	5,95	5,93
C ₄ H ₉ (n-)	C ₁₄ H ₁₉ O ₃ N	141	98	249,30	5,62	5,64
C ₄ H ₉ (i-)	C ₁₄ H ₁₉ O ₃ N	145	93	249,30	5,62	5,59
C ₅ H ₁₁ (i-)	C ₁₅ H ₂₁ O ₃ N	128	98	263,33	5,32	5,30

2-Alkoxy-5-acetyl-phenyllessigsäuren

$\frac{1}{20}$ Mol eines 2-Alkoxy-5-acetyl-phenyllessigsäureamids, 180 cm³ Wasser und 5 cm³ 31proz. Natronlauge wurden 6 Stunden unter Rühren am Rückflußkühler erhitzt. Die jeweilige Säure wurde durch Ansäuern erhalten. Die Karbonsäuren wurden aus verd. Alkohol umkristallisiert.



R	Brutto- Formel	Schmp. °C	Aus- beute %	Mol-Gew.	Analyse	
					ber. %	gef. %
C ₂ H ₅	C ₁₂ H ₁₄ O ₄	129	83	222,23	C 64,85 H 6,35	C 64,73 H 6,44
C ₃ H ₇ (n-)	C ₁₃ H ₁₆ O ₄	102	78	236,26	C 66,08 H 6,83	C 66,15 H 6,64
C ₃ H ₇ (i-)	C ₁₃ H ₁₆ O ₄	91	72	236,26	C 66,08 H 6,83	C 66,32 H 6,71
C ₄ H ₉ (n-)	C ₁₄ H ₁₈ O ₄	116	76	250,28	C 67,18 H 7,25	C 67,16 H 7,26
C ₄ H ₉ (i-)	C ₁₄ H ₁₈ O ₄	80	84	250,28	C 67,18 H 7,25	C 67,22 H 7,35
C ₅ H ₁₁ (i-)	C ₁₅ H ₂₀ O ₄	118	71	264,31	C 68,16 H 7,63	C 68,06 H 7,71

Magdeburg, Wissenschaftliche Abteilung der VEB Fahlberg-List.

Bei der Redaktion eingegangen am 17. August 1956.

Verantwortlich

für die Schriftleitung: Prof. Dr.-Ing. E. Leibnitz, Leipzig O 5, Permoserstraße 15;
für den Anzeigenteil: VEB Georg Thieme, Anzeigenabteilung, Leipzig C 1, Thomaskirchhof 20,
Ruf 21 005. Z. Z. gilt Anzeigenpreisliste Nr. 1; Verlag: Johann Ambrosius Barth, Leipzig C 1,
Salomonstraße 18 B; Fernruf: 63 105 und 63 781. Veröffentlicht unter der Lizenznummer 285/1267
des Amtes für Literatur und Verlagswesen der Deutschen Demokratischen Republik
Printed in Germany Druck: Paul Dünnhaupt, Köthen (IV/5/1) L 228/56