

181. Hellmut Bredereck, Inge Hennig und Walter Rau: Alkylierungen mehrwertiger Phenole mit Dialkylsulfat*)

[Aus dem Institut für Organische Chemie und Organisch-Chemische Technologie der
Technischen Hochschule Stuttgart]
(Eingegangen am 21. Mai 1953)

Es wurde die Abhängigkeit der Alkylierung von p_H und Lösungsmittel bei 2- und 3wertigen Phenolen untersucht. Hieraus ergaben sich neue Darstellungsmethoden für Monomethyl- und Monoäthyläther von Brenzcatechin, Resorcin und Hydrochinon sowie für Trimethyl- und Triäthyläther des Phloroglucins. Für die Darstellung der Mono- und Dimethyläther des Pyrogallols und Phloroglucins werden neue Vorschriften gegeben. p_H -Wert, Lösungsmittel und Menge des Alkylierungsmittels sind die maßgeblichen Faktoren der Alkylierung, deren Wirkungsweise diskutiert wird.

Wir haben in früheren Mitteilungen¹⁾ über die p_H -abhängige Methylierung von Nucleosiden und Purinen mittels Dimethylsulfats/Alkali berichtet, bei der wir durch Änderung des p_H der Methylierungs-Lösung verschiedene Methyl-Derivate erhalten haben. Während jedoch bei Nucleosiden und Purinen eine unterschiedliche Reaktionsfähigkeit der verschiedenen H-Atome von vorneherein wahrscheinlich war, war es nicht sicher, ob eine p_H -abhängige Methylierung auch bei Verbindungen mit mehreren „gleichwertigen“ Wasserstoffatomen möglich ist. Als Verbindungsklasse für diese Untersuchungen wählten wir mehrwertige Phenole.

Partielle Alkylierung zweiwertiger Phenole (mitbearbeitet von W. Deckelmann)

Die Vollalkylierung — speziell Methylierung — der zweiwertigen Phenole Brenzcatechin, Resorcin und Hydrochinon mit Dimethylsulfat verläuft sehr glatt. Die Darstellung der Monomethyläther dagegen war nur in unzulänglicher Weise gelungen. Als bisher beste Darstellungsmethoden seien angeführt: Die Umsetzung von Brenzcatechin mit methylschwefelsaurem Kalium und Natriumhydrogencarbonat (Veratrol als Verdünnungsmittel)²⁾, von Brenzcatechin-monoalkalisalz in Chlorbenzol mit Methylchlorid unter Druck³⁾ und die partielle Ätherspaltung der Dimethyläther der 2wertigen Phenole mit Alkali oder Aluminiumtrichlorid⁴⁾.

Bei Verwendung von Dimethylsulfat/Alkali zur Herstellung der Monoalkyläther wurden bisher immer nur Gemische erhalten, die mehr oder weniger Monomethyläther neben Dimethyläther enthielten. Die besten Ausbeuten waren bisher: 35% Guajacol neben 26% Veratrol⁵⁾, 28% Resorcin-monomethyläther neben 53% Dimethyläther⁶⁾ und 28% Hydrochinon-monomethyläther neben 54% Hydrochinon-dimethyläther⁶⁾.

Wir haben die p_H -abhängige Methylierung zunächst an Brenzcatechin untersucht. Dabei konnten wir ein Optimum der Monomethyläther-Bildung bei einem p_H von 8–9 und Verwendung von 1.1 Moll. Dimethylsulfat feststellen. Wir erhielten 50% Guajacol neben 20% Veratrol.

*) Herrn Prof. Dr. E. Weitz zum 70. Geburtstag.

¹⁾ H. Bredereck, H. Haas u. A. Martini, Chem. Ber. 81, 307 [1948]; H. Bredereck, H. v. Schuh u. A. Martini, Chem. Ber. 83, 201 [1950].

²⁾ E. Zollinger, C. 1918 I, 977, Frdl. Fortschr. Teerfarb.-Fabrikat. 13, 252 [1923].

³⁾ K. Marx u. E. Lehmann, C. 1934 I, 2195; Dtsch. Reichs-Pat. 591 534.

⁴⁾ E. Merck, Dtsch. Reichs-Pat. 94 852; Frdl. Fortschr. Teerfarb.-Fabrikat. 4, 122 [1894].

⁵⁾ M. Tanaka, C. 1926 I, 1640.

⁶⁾ F. Ullmann, Liebigs Ann. Chem. 327, 116 [1903].

Bei steigender Menge Dimethylsulfat und höherem p_{H} sank die Guajacol-Ausbeute wieder zugunsten der des Veratrols. Als günstigste Methylierungstemperatur erwies sich eine Badtemperatur von 40°, die wir bei allen späteren Alkylierungen anwandten. Bekanntlich ist die Konkurrenzreaktion der Alkylierung die Verseifung des Dialkylsulfats zu alkylschwefelsauren Salzen, die einen stark ansteigenden Temperaturkoeffizienten aufweist⁷⁾.

Veranlaßt durch mehr zufällige Befunde an acetylierten Nucleosiden, wo ein Zusatz an Methanol bzw. Aceton bei der entacetylierenden Methylierung verschiedene Methyl-Derivate lieferte, haben wir systematisch den Einfluß von Lösungsmitteln bei der Methylierung des Brenzcatechins untersucht. Wir arbeiteten dabei so, daß wir zu Brenzcatechin in Gegenwart des Lösungsmittels Dimethylsulfat und 20-proz. Natronlauge unter Einhaltung von p_{H} 8–9 zutropfen ließen. Zunächst untersuchten wir den Einfluß einiger Alkohole.

Während in wäßrig-alkalischem Milieu die Verseifung des Dimethylsulfats am stärksten ist, tritt bei Verwendung von Alkoholen statt Wasser die Bildung des Methyläthers des jeweiligen Alkohols als Nebenreaktion auf, die, wie R. Kremann⁷⁾ durch kinetische Messungen feststellte, mit steigendem Mol.-Gewicht des Alkohols absinkt. In Übereinstimmung damit fanden wir bei der Methylierung des Brenzcatechins (mit 1.3 Moll. Dimethylsulfat) mit verschiedenen Alkoholen als Lösungsmittel steigende Mengen an Guajacol, ebenso beim Ersatz von Methanol durch Äthanol eine größere Gesamtausbeute (Tafel 1).

Tafel 1. Methylierung von Brenzcatechin i. Ggw. von Lösungsmitteln

Lösungsmittel	% Guajacol	% Veratrol
Methanol	30	17
Äthanol	40	20
Propanol-(1)	43	18
Hexanol-(1)	51	7
Wasser	50	18
Aceton	57	20
Dioxan	50	12
Benzol	75	10
Toluol	73	10
Xylol	62	11
Tetralin	66	10
Dekalin	63	12
Cyclohexan	63	23
Cyclohexen	52	15
Chloroform	72	11
Tetrachlorkohlenstoff	70	10
Dichloräthylen	69	13
Trichloräthylen	71	8
Tetrachloräthylen	67	10
Nitrobenzol	90	3
<i>o</i> -Nitro-toluol	76	10
<i>m</i> -Nitro-toluol	60	25
Anisol	82	3
<i>o</i> -Nitro-anisol	71	15
Veratrol	63	—

⁷⁾ R. Kremann, Mh. Chem. 27, 1265 [1906].

Über ähnliche Ergebnisse mit Alkoholen bei der Methylierung von Phloroglucin berichten wir weiter unten.

Die in allen folgenden Aufstellungen angegebenen Prozentzahlen der Ausbeuten können innerhalb weniger % schwanken. Abgesehen von den entscheidenden Versuchen wurden die meisten nur 1 mal durchgeführt.

Wir haben weiterhin den Einfluß verschiedener anderer Lösungsmittel auf die Methylierung von Brenzcatechin (Tafel 1), Resorcin und Hydrochinon (Tafel 2) sowie auf die Äthylierung der zweiwertigen Phenole (Tafel 3) untersucht.

Tafel 2. Methylierung von Resorcin und Hydrochinon i. Ggw. von Lösungsmitteln

Lösungsmittel	% Mono- methyläther des Resorcins	% Di- methyläther des Resorcins	% Mono- methyläther des Hydrochinons	% Di- methyläther des Hydrochinons
Wasser	58	24	48	33
Aceton	46	37	48	33
Dioxan	56	25	62	35
Chloroform	59	18	63	27
Trichloräthylen ...	68	22	63	35
Benzol	70	20	64	25
Nitrobenzol	80	5	75	5
Anisol	84	—	83	6

Tafel 3. Äthylierung von Brenzcatechin, Resorcin und Hydrochinon i. Ggw. von Lösungsmitteln

Lösungsmittel	% Mono- äthyläther des Brenzcatechins	% Di- äthyläther des Resorcins	% Mono- äthyläther des Resorcins	% Di- äthyläther des Resorcins	% Mono- äthyläther des Hydrochinons	% Di- äthyläther des Hydrochinons
Wasser	48	11	45	9	46	10
Aceton	65	22	58	28	54	28
Nitrobenzol	83	11	70	16	69	23

Wie aus den Versuchsergebnissen ersichtlich ist, ist es uns gelungen, eine glatt verlaufende, einstufige Darstellungsmethode für die Monoalkyläther der zweiwertigen Phenole, zu finden. Generell eignet sich Nitrobenzol als Lösungsmittel, wenn auch einige andere (z. B. Anisol) gute Ergebnisse brachten.

Partielle Methylierung dreiwertiger Phenole (mitbearbeitet von E. Gröger)

Wir dehnten unsere Untersuchungen auch auf die Methylierung der dreiwertigen Phenole, Pyrogallol und Phloroglucin aus. Bei der Darstellung partieller Methyläther des Pyrogallols sind bisher mit Dimethylsulfat/Alkali keine guten Ergebnisse erzielt worden.

G. Graebe und H. Heß⁸⁾ methylierten Pyrogallol mit 1.5 Moll. Dimethylsulfat. Sie erhielten 33% Methylierungsprodukt, welches im wesentlichen aus Pyrogallol-methyläther-(1) bestand. Den Pyrogallol-methyläther-(2) stellten E. Späth und H. Schmidt⁹⁾

⁸⁾ Liebigs Ann. Chem. 340, 232 [1905].

⁹⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. 74, 194 [1941].

mit 6% Ausbeute her, indem sie Pyrogallol mit 1 Mol. Dimethylsulfat umsetzten und das erhaltene Gemisch auf den 2-Methyläther hin aufarbeiteten. W. Scheumann¹⁰⁾ und J. Haslam ließen 1.8 Moll. Dimethylsulfat auf Pyrogallol einwirken und gewannen aus dem Gemisch der Methyl-Derivate den Pyrogallol-dimethyläther-(1.3). Die Methylierung von Pyrogallol mit Methyljodid und Kalilauge untersuchten I. Herzig und J. Pollak¹¹⁾ sowie F. Mauthner¹²⁾, die rund 50% d.Th. methylierte Produkte erhielten, welche sie über die Acetyl-Derivate trennten. Auch die partielle Äther-Abspaltung wurde zur Darstellung der Mono- und Dimethyläther des Pyrogallols herangezogen¹³⁾.

Zur Darstellung einzelner definierter Methyläther dienen häufig andere Zwischenverbindungen (z.B. Pyrogallolcarbonsäure, Gallussäure u.a.), wodurch die Verfahren sich umständlicher gestalteten und Nebenreaktionen auch nicht immer vermieden werden konnten¹⁴⁾.

Wir haben wiederum mit 1.3 Moll. Dimethylsulfat methyliert und die in der Tafel 4 aufgeführten Lösungsmittel eingesetzt. Nachdem wir durch Kontrollversuche festgestellt hatten, daß bei dieser Menge Dimethylsulfat weniger als 3% d.Th. Trimethyläther erhalten werden, sahen wir von der zeitraubenden und mit Substanzverlusten verbundenen Trennung des Trimethyläthers von den niedermethylierten Produkten ab. Der geringe Trimethyläther-Gehalt ist in der Dimethyläthermenge enthalten.

Tafel 4. Methylierung von Pyrogallol i. Ggw. von Lösungsmitteln

Lösungsmittel	% Mono- methyläther	% Di- methyläther des Pyrogallols
Wasser	31	26
Äthanol	34	31
Propanol	47	13
Aceton	47	27
Dioxan	41	33
Toluol	54	12
Nitrobenzol	schlechte Gesamtausbeute infolge Oxydation	
Chlorbenzol	56	12
Chloroform	48	25
Kohlenstofftetrachlorid	57	18
Trichloräthylen	56	18
Dichloräthylen	47	13
Dichloräthan	54	22

¹⁰⁾ Ind. Engng. Chem. **34**, 485 [1942] (C. 1944 I, 1057).

¹¹⁾ Mh. Chem. **25**, 808 [1904]. ¹²⁾ J. prakt. Chem. [2] **156**, 154 [1940].

¹³⁾ H. Schultes, Ber. dtsh. chem. Ges. **69**, 1871 [1936]; Dtsch. Reichs-Pat. 603033; Basler chem. Fabr. Dtsch. Reichs-Pat. 162658; Frdl. Fortschr. Teerfarb.-Fabrikat. **8**, 131 [1908]; V. Prey, Ber. dtsh. chem. Ges. **74**, 1925 [1941].

¹⁴⁾ H. Hillemann, Ber. dtsh. chem. Ges. **71**, 41 [1938]; I. Herzig u. I. Pollak, Mh. Chem. **25**, 507 [1904]; F. Mauthner, J. prakt. Chem. [2] **145**, 313 [1936]; W. Baker u. R. J. Savage, J. chem. Soc. [London] **1938**, 1607; vergl. Org. Syntheses Vol. **26**, 90 [1946]; C. Graebe u. A. Martz, Liebigs Ann. Chem. **340**, 119 [1905]; G. Wittig, Ber. dtsh. chem. Ges. **73**, 1218 [1940]; E. Fischer u. K. Freudenberg, Ber. dtsh. chem. Ges. **45**, 2716 [1912].

Das Reaktionsprodukt wurde i.Vak. destilliert, das Destillat acetyliert und die erhaltenen Acetyl-Derivate fraktioniert destilliert. Acetyl-Bestimmungen gaben einen Anhalt über die Zusammensetzung der Methyläther in den einzelnen Fraktionen. Wir verzichteten bewußt auf die Unterscheidung zwischen 1- und 2-Monomethyläther bzw. zwischen 1.2- und 1.3-Dimethyläther, da es uns zunächst auf einen Gesamtüberblick ankam.

Infolge eines geringen Gehalts an unverändertem Pyrogallol, der bei der genannten Aufarbeitung nicht ganz beseitigt werden konnte, liegen die Werte an entstandenem Monomethyläther um wenige Prozente zu hoch. Da die Versuche jedoch möglichst vergleichbar durchgeführt wurden, bleibt das relative Bild erhalten.

Während bei zweiwertigen Phenolen nur zwischen 2 Methyl-Derivaten zu unterscheiden ist, haben wir bei Pyrogallol 3 Methylierungsstufen (Mono-, Di-, Triäther) und außerdem je 2 isomere Mono- und Dimethyläther. Infolgedessen ist das Bild, das bei der partiellen Methylierung in verschiedenen Lösungsmitteln erhalten wurde, nicht so ausgeprägt wie bei den zweiwertigen Phenolen.

Die Trennung der einzelnen Methyl-Derivate haben wir in Anlehnung an bekannte Verfahren durchgeführt. Für die Darstellung der beiden Pyrogallolmonomethyl- und der beiden -dimethyläther konnten wir einstufige Darstellungsmethoden entwickeln, welche die bisherigen übertreffen. Einzelheiten hierüber finden sich bei der Beschreibung der Versuche.

Über die Darstellung des Mono- und Dimethyläthers des Phloroglucins mittels Dimethylsulfats ist nichts bekannt. Direkte Methylierungsverfahren beruhen auf der Einwirkung von Salzsäure/Methanol¹⁵⁾. Außer der Umsetzung von Monoalkalisalz des Phloroglucins mit Alkylhalogenid⁶⁾ wurden noch einige Darstellungsmethoden über andere Zwischenverbindungen (z. B. 3.5-Diaminoanisol) durchgeführt¹⁶⁾.

Zur Orientierung über die Lösungsmittelabhängigkeit der partiellen Methylierung von Phloroglucin haben wir in Gegenwart von pH 8–9 mit 1.3 bzw. 2.5 Moll. Dimethylsulfat und verschiedenen Lösungsmitteln gearbeitet (Tafel 5). Zur Herstellung des Dimethyläthers haben wir 2.5 Moll. Dimethylsulfat eingesetzt.

Tafel 5. Methylierung von Phloroglucin i. Ggw. von Lösungsmitteln

Lösungsmittel	1.3 Moll. Dimethylsulfat			2.5 Moll. Dimethylsulfat		
	Mono-	Di- methyläther des Phloroglucins	Tri-	Mono-	Di- methyläther des Phloroglucins	Tri-
Wasser	46	10	3			
Dioxan	46	21	7			
Aceton	40	17	5	23	34	33
Cyclohexanon	50	12	6	35	36	22
Benzol	60	9	3	37	42	14
Nitrobenzol	55	9	1			
Anisol	57	13	1			

¹⁵⁾ H. Weidel u. I. Pollak, Mh. Chem. 21, 22 [1900]; D. D. Pratt u. R. Robinson, J. chem. Soc. [London] 125, 193 [1924]; A. Robertson u. T. S. Subramaniam, J. chem. Soc. [London] 1937, 289; H. Brockmann u. H. Junge, Ber. dtsh. chem. Ges. 76, 761 [1943]; K. Freudenberg, H. Fikentcher u. W. Werner, Liebigs Ann. Chem. 442, 318 [1925].

¹⁶⁾ I. Herzig u. F. Eigner, Mh. Chem. 21, 436 [1900]; R. Kuhn, Ber. dtsh. chem. Ges. 77, 205 [1944].

Auf Grund der erhaltenen Ergebnisse konnten wir für Phloroglucin-mono- und -dimethyläther Darstellungsverfahren ausarbeiten, die mit guten Ausbeuten verlaufen.

Diskussion der Versuchsergebnisse

Die Deutung des Lösungsmittelleffekts erscheint nicht einfach, da nach chemischen Gesichtspunkten kein übergeordnetes Prinzip ersichtlich ist. Wir sind der Ansicht, daß für die erfolgreiche partielle Alkylierung mehrwertiger Phenole die Kombination von 3 Faktoren maßgebend ist, nämlich

1. Einhaltung eines optimalen p_H -Wertes (8–9),
2. die Anwendung einer begrenzten Menge Dialkylsulfat und
3. die Wahl eines geeigneten Lösungsmittels.

p_H -Wert: In dem schwach alkalischen Medium wird hauptsächlich das Monoalkalisalz des Phenols gebildet, das Di- bzw. Trialkalisalz entsteht erst bei höherem p_H -Wert. Dementsprechend war im Falle der Alkylierung in starkem alkalischen Medium die Ausbeute an partiell alkylierten Produkten merklich geringer.

Menge Alkylierungsmittel: Durch die Anwesenheit des Lösungsmittels wird das hierin gelöste Dialkylsulfat weitgehend vor Hydrolyse geschützt. Dadurch reicht ein geringer Überschuß (1.3 Moll.) aus, während bei einer größeren Menge Alkylierungsmittel die Vollalkylierung begünstigt ist. Da die Phenole sich zudem leicht alkylieren lassen, liegen die Gesamtausbeuten an alkylierten Produkten zwischen 70 und 95 % d.Theorie.

Lösungsmittel: Alle Alkylierungen, die gute Ausbeuten an Monoalkyläthern ergaben, wurden in Lösungsmitteln durchgeführt, die mit Wasser bzw. verd. Alkali-Lösung nicht mischbar sind, andererseits gute Lösungsmittel für die primär entstehenden Monoalkyläther und das Alkylierungsmittel sind. Die Methylierung verläuft dann wie folgt: Das Monoalkalisalz des zu alkylierenden Phenols ist in der wäßrig-alkalischen Schicht gelöst. Die Reaktion zwischen Dialkylsulfat und Alkalisalz kann sich nur an der Grenzfläche der beiden Schichten abspielen. Durch intensives Rühren während der Alkylierung wird einerseits eine größtmögliche Oberflächenbildung, andererseits eine gute und rasche Verteilung der eingetropften Lauge im Reaktionsgemisch erreicht. Wir konnten feststellen, daß bei zu langsamem Rühren die Ausbeute an Monoalkyläther 10–15 % niedriger lag. Nach Alkylierung des Monoalkalisalzes des Phenols geht der gebildete Monoalkyläther in die Lösungsmittelschicht, so daß eine Weiteralkylierung verhindert oder zumindest erschwert wird. Eine Alkylierung der zweiten Oxygruppe ist außerdem, wie schon ausgeführt, dadurch unterbunden, daß infolge des niedrigen p_H -Wertes kein Alkalisalz des Monoalkyläthers gebildet wird, sowie dadurch, daß kein Überschuß an Alkylierungsmittel mehr für eine Weiteralkylierung vorhanden ist.

Da sich die Löslichkeitsverhältnisse durch Monoalkylierung bei dreiwertigen Phenolen nicht so grundlegend ändern wie bei zweiwertigen, ist dort, wie aus den Versuchsergebnissen hervorgeht, der Effekt des Lösungsmittels nicht so ausgeprägt. Die Monoalkyläther der dreiwertigen Phenole weisen noch eine bedeutende Wasserlöslichkeit auf und

werden nur z.Tl. in der organischen Phase gelöst und somit der Weiteralkylierung entzogen. Ebenso unterscheiden sich die Mono- und Dialkyläther der dreiwertigen Phenole in ihrer Löslichkeit nur wenig.

Nach diesen Vorstellungen müßte eine partielle Alkylierung in homogener Phase schlechter verlaufen, eine Peralkylierung hingegen begünstigt sein. Tatsächlich zeigen die Versuchsergebnisse mit Aceton in Dioxan als Lösungsmittel unter sonst gleichen Alkylierungsbedingungen eine Begünstigung der Peralkylierung gegenüber der partiellen Alkylierung. Die Mischbarkeit Aceton-Alkali ist allerdings begrenzt. Gegen Ende der Alkylierung entstehen zwei Schichten, während anfangs infolge des geringen Alkaliüberschusses eine homogene Lösung vorliegt. In diese Vorstellung fügen sich ebenfalls die Ergebnisse mit Alkoholen als Lösungsmittel (Tafel 1) ein. Zu der oben bereits besprochenen Nebenreaktion der niederen Alkohole mit Dimethylsulfat kommt außerdem die Mischbarkeit mit Wasser und verdünntem Alkali. Mit Hexanol (1), das mit Wasser nicht mischbar ist, wird erwartungsgemäß innerhalb der Alkoholreihe die beste Ausbeute an partiell alkylierten Produkten erhalten.

Peralkylierung von Phloroglucin (mitbearbeitet von W. Binder)

Auf Grund der eben diskutierten Verhältnisse der Alkylierung von Phenolen war zu erwarten, daß eine Vollalkylierung von Phloroglucin durch Arbeiten in homogener Phase begünstigt wird.

Das Problem der Alkylierung ist bei Phloroglucin ganz besonders gelagert. Von den zwei- und dreiwertigen Phenolen ist Phloroglucin die einzige Verbindung, deren Permethylierung in einem Arbeitsgang bisher äußerst unbefriedigend verlief. Infolge des symmetrischen Baus des Moleküls ist hier das Gleichgewicht zwischen Keto- und Enolform störend, nach I. Herzig und F. Wenzel¹⁷⁾ tritt mit Dimethylsulfat in stark alkalischem Medium die Kernmethylierung in den Vordergrund.

Deshalb gelangten bisher vorwiegend zweistufige Verfahren zur Anwendung: Die saure Vormethylierung mit Chlorwasserstoff/Methanol und anschließende Vollmethylierung mit Methyljodid¹⁸⁾ oder Dimethylsulfat¹⁹⁾, außerdem die entacetylierende Methylierung nach K. Freudenberg²⁰⁾.

Unsere Versuche hatten zum Ziel, durch Methylierung im schwach alkalischen Gebiet (p_H 8–9) in einem Arbeitsgang direkt zum Phloroglucin-trimethyläther zu kommen (Tafel 6 s. S. 1092).

Durch Methylierung mit Dimethylsulfat bei p_H 8–9 vornehmlich in Aceton besitzen wir nunmehr eine einfache, mit sehr guten Ausbeuten verlaufende Darstellungsmethode für Phloroglucin-trimethyläther.

Erwartungsgemäß wurden bei der Verwendung eines geringen Überschusses Dimethylsulfat (3.6 Moll.) die besten Ergebnisse in Gegenwart von den Lösungsmitteln erzielt, die eine Methylierung in homogener Phase erlauben und gleichzeitig die alkalische Spaltung des Alkylierungsmittels zurückdrängen (Aceton, Dioxan). Bei Verwendung eines größeren Überschusses an Dimethyl-

¹⁷⁾ Mh. Chem. 27, 784 [1906].

¹⁸⁾ I. Pollak, Mh. Chem. 18, 736 [1897].

¹⁹⁾ F. Mauthner, J. prakt. Chem. [2] 87, 408 [1913]; K. Freudenberg, Ber. dtsch. chem. Ges. 53, 1425 [1920].

²⁰⁾ K. Freudenberg, Liebigs Ann. Chem. 433, 235 [1923].

Tafel 6. Permethylierung von Phloroglucin i. Ggw. von Lösungsmitteln

Lösungsmittel	% Trimethyläther	
	3.6 Moll. Dimethylsulfat	4.2 Moll. Dimethylsulfat
Aceton	88	93
Methyläthylketon	70	91
Dioxan	79	82
Isopropyläther	31	—
Isoamyläther	56	—
Anisol	36	—
Veratrol	38	—
Kohlenstofftetrachlorid	41	65
Chloroform	36	—
Benzol	61	88
Toluol	48	88
Chlorbenzol	28	—
Nitrobenzol	46	—
n-Octan	45	85
Cyclohexanon	74	89

sulfat (4.2 Moll.) können auch bei Lösungsmitteln, die mit der Methylierungs-Lösung nicht mischbar sind, gute Ausbeuten an peralkyliertem Phloroglucin erzielt werden. In der Tafel 7 ist die Abhängigkeit der Permethylierung des Phloroglucins von der Kettenlänge des als Lösungsmittel zugesetzten Alkohols wiedergegeben. Es wurde mit 4.2 Moll. Dimethylsulfat methyliert.

Tafel 7. Permethylierung von Phloroglucin i. Ggw. von Alkoholen

Lösungsmittel	% Trimethyläther des Phloroglucins
Methanol	31
Äthanol	38
Isobutanol	59
Cyclohexanol (nicht mischbar mit Dimethylsulfat)	25
Äthanol + Aceton (1:1)	70

Die schon oben erwähnte Nebenreaktion der Alkohole (Äther-Bildung) tritt mit steigender Kettenlänge des Alkohols zurück. Gleichzeitig steigt die Ausbeute an Trimethyläther.

Ob Ketone nebenher noch einen besonderen Einfluß auf die Methylierung besitzen, lassen wir dahingestellt.

Über die Darstellung des Phloroglucin-triäthyläthers in einem Arbeitsgang ist bisher nichts bekannt. H. Will und K. Albrecht²¹⁾ stellten in saurer Lösung Phloroglucin-diäthyläther her und alkylierten in alkalischem Medium

²¹⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. 17, 2107 [1884].

mit Äthyljodid weiter zum Triäthyläther. Durch Übertragung der p_{H} - und lösungsmittelabhängigen Alkylierung auf die Äthylierung des Phloroglucins erhielten wir in Aceton als Lösungsmittel in einem Arbeitsgang 81 % Phloroglucin-triäthyläther.

Beschreibung der Versuche

Guajacol: 55 g Brenzcatechin ($\frac{1}{2}$ Mol) werden in 100 ccm Nitrobenzol unter Rühren gelöst. Bei einer Wasserbadtemperatur von 40° werden 3mal je 21 ccm Dimethylsulfat (insgesamt 63 ccm 0.65 Mol) in Abständen von 10 Min. auf einmal zugegeben; p_{H} -Wert 8–9 wird durch Zutropfen von 20-proz. Natronlauge (Verbrauch etwa 100–110 ccm) eingehalten (Tüpfeln mit Lyphan-Indikatorpapier oder Merck-Spezialindikatorpapier 8.2–10). Während der Methylierung ist intensives Rühren unerlässlich. Nach 2–2 $\frac{1}{2}$ Stdn. ist die Methylierung beendet. Der p_{H} -Wert ändert sich ohne weitere Laugenzugabe nur noch sehr langsam.

Nach Ansäuern des Reaktionsgemisches mit verd. Schwefelsäure wird die Lösung ausgeäthert. Die Äther-Lösung wird 2–3mal mit 2*n*NaOH ausgezogen, bis die alkal.-wäßr. Schicht völlig farblos ist. Sie wird angesäuert und erneut ausgeäthert. Nach Trocknen und Verdampfen des Äthers wird das zurückbleibende, braune Öl destilliert. Es werden 56 g Guajacol (90% d.Th.) (Sdp.²²) 199–201°; Lit.²³): 205°) als fast farbloses Öl erhalten.

In gleicher Weise wurden die Reihenversuche mit jeweils 22 g Brenzcatechin mit den verschiedenen Lösungsmitteln durchgeführt.

Resorcin- und Hydrochinon-monomethyläther: Die Methylierung von Resorcin und Hydrochinon wird wie oben durchgeführt. Bei der Methylierung des Hydrochinons wurde im inerten Gasstrom (H_2 oder N_2) gearbeitet, um zu starke Verfärbung zu vermeiden. Mit Nitrobenzol als Lösungsmittel wurden erhalten (22 g-Ansatz):

Resorcin-monomethyläther: 19.6 g (79% d.Th.). Sdp.₁₇ 128–138°; Lit.²⁴): Sdp. 243.3–244.3°

Hydrochinon-monomethyläther: 18.4 g (74% d.Th.). Sdp. 241–245°; Lit.²⁵): Sdp. 243°.

Brenzcatechin-monoäthyläther („Guäthol“): Die Äthylierung erfolgte nach obiger Methylierungsvorschrift mit 1.3 Mol Diäthylsulfat auf 1 Mol Brenzcatechin bei einer Wasserbadtemperatur von 60° .

Mit Nitrobenzol wurden aus 28 g Brenzcatechin erhalten: Brenzcatechin-monoäthyläther 29 g (83% d.Th.); Sdp.₁₄ 97–103°, Lit.²⁶): Sdp. 214–216°.

Resorcin- und Hydrochinon-monoäthyläther: Die Darstellung wurde wie oben mit 1.3 Mol Diäthylsulfat auf 1 Mol Phenol durchgeführt. Mit Nitrobenzol wurden aus 28 g Resorcin bzw. Hydrochinon erhalten:

Resorcin-monoäthyläther: 24.4 g (70% d.Th.). Sdp.₁₁ 132–138°; Lit.²⁷): Sdp. 246–247°

Hydrochinon-monoäthyläther: 24.2 g (69% d.Th.). Sdp. 237–247°; Lit.²⁸): Sdp. 246–247°.

Methylierung von Pyrogallol mit 1.3 Moll. Dimethylsulfat: 19 g techn. Pyrogallol werden in 17 ccm Wasser unter Rühren gelöst, außerdem fügt man 35 ccm

²²) Die angegebenen Schmelz- und Siedepunkte beziehen sich auf die direkt, ohne weitere Reinigung, erhaltenen Substanzen.

²³) W. H. Perkin, J. chem. Soc. [London] 69, 1188 [1896].

²⁴) V. Nerz u. H. Strasser, J. prakt. Chem. [2] 61, 109 [1900].

²⁵) H. Hlasiwetz u. J. Habermann, Liebigs Ann. Chem. 177, 340 [1875].

²⁶) Dtsch. Reichs-Pat. 97012; C. 1898 II, 521.

²⁷) C. Kiettaibl, Mh. Chem. 19, 537 [1898].

²⁸) A. Hantzsch, J. prakt. Chem. [2] 22, 462 [1880].

Kohlenstofftetrachlorid hinzu. Unter Einleiten eines inerten Gases werden bei 40° Badtemperatur 19 ccm Dimethylsulfat im Laufe von 30 Min. zugegeben, während durch Zutropfen von insgesamt 34 ccm 20-proz. Natronlauge ein p_H von 8–8.5 eingehalten wird; Reaktionszeit 2–3 Stdn. Nach Trocknen und Verdampfen des Äthers gehen von 130 bis 158°/15 Torr 15.9 g methyliertes Produkt über.

15 g des Pyrogalloläther-Gemisches wurden mit 29 g Acetylchlorid behandelt und die erhaltenen Acetyl-Derivate fraktioniert destilliert:

1. 151–173°/14 Torr 8.0 g; Acetylgehalt 29.5%
2. 173–187°/14 Torr 11.6 g; Acetylgehalt 37.8%

Auf eingesetztes Pyrogallol bezogen, berechnet sich daraus ein Gehalt von 57% Pyrogallol-monomethyläther und 18% Pyrogallol-dimethyläther.

In der gleichen Weise wurden die Reihenversuche mit 1.3 Moll. Dimethylsulfat durchgeführt (siehe Tafel 5) (bei mit Wasser mischbaren Lösungsmitteln wurden die 17 ccm Wasser weggelassen).

Darstellung der Pyrogallol-monomethyläther: 19 g Pyrogallol (durch Vak.-Destillation gereinigt) werden in 10 ccm Wasser gelöst und wie oben i. Ggw. von 35 ccm Kohlenstofftetrachlorid mit 17.5 ccm Dimethylsulfat und 31 ccm 20-proz. Natronlauge bei p_H 8.5–9 methyliert; Reaktionsdauer $1\frac{3}{4}$ Stdn. Nach dem Aufarbeiten (s. o.) erhält man 16.6 g bei 121–151°/11 Torr übergehendes Methyläther-Gemisch. 35.9 g des so erhältlichen Methyläther-Gemisches werden in Wasser gelöst und durch 20-proz. Bleiacetat-Lösung Pyrogallol und sein 1-Methyläther gefällt.

Pyrogallol-methyläther-(1): Die schwerlöslichen Bleisalze werden mit Schwefelsäure zersetzt. Nach Absaugen von Bleisulfat wird das Filtrat mit Natriumcarbonat weitgehend neutralisiert und ausgeäthert. Nach Abdampfen des Äthers wird der Rückstand in Wasser gelöst und durch eine zweite Bleifällung weitergereinigt. Nach Abdestillieren des Äthers gehen bei 139–142°/14 Torr (Lit.²⁹): 146–147°/15–16 Torr) 12.5 g Pyrogallol-methyläther-(1) über (auf Pyrogallol bez. 28% d.Th.); Schmp. 36–38° nach Umkristallisieren aus Benzol (Lit.²⁹): Schmp. 38–41°).

Pyrogallol-methyläther-(2): Im Filtrat der Bleisalze wird das überschüss. Blei mit Schwefelsäure ausgefällt, nach Abstumpfen der Säure wird ausgeäthert. Nach Abdestillieren des Äthers löst man den Rückstand in Wasser, dabei bleiben Tri- und Dimethyläther ungelöst. Die wäbr. Phase wird erneut der Bleiacetat-Fällung unterworfen. Nach Beseitigung des Überschusses von Blei und Säure äthert man aus und schüttelt die Äther-Lösung 5mal mit je 100 ccm 3-proz. Sodalösung aus. Die Sodalösung wird angesäuert und ausgeäthert. Nach Trocknen und Verdampfen des Äthers erhält man durch Destillation bei 140–142°/12 Torr (Lit.³⁰): 154–155°/24 Torr) 5.5 g krist. Pyrogallol-methyläther-(2) (auf Pyrogallol bezogen 12% d.Th.). Schmp. 86° (Lit.³⁰): Schmp. 85–87°) nach Umkristallisieren aus Benzol. Das daraus gewonnene Pyrogallol-2-methyläther-1.3-diacetat zeigte einen Schmp. von 66.5–68° (Lit.³¹): Schmp. 51–54°).

Darstellung der Pyrogallol-dimethyläther: 19 g reines Pyrogallol in 17 ccm Wasser werden wie oben mit 42 ccm Dimethylsulfat und 72 ccm 20-proz. Natronlauge i. Ggw. von 35 ccm Kohlenstofftetrachlorid methyliert. Nach Ansäuern wird mit Äther ausgeschüttelt. Die Äther-Lösung zieht man mit 2*n* NaOH mehrmals aus. Im Äther verbleibt der Pyrogallol-trimethyläther. Die wäbr.-alkal. Schicht wird nach Ansäuern mit Äther ausgeschüttelt. Nach Trocknen und Abdampfen des Äthers werden von 115 bis 127°/10 Torr übergehend 15.1 g eines Gemisches von Mono- und Dimethyläther erhalten mit einem Methoxyl-Gehalt von 39.78%. Daraus berechnen sich 64% Pyrogallol-dimethyl- neben 1.5% Pyrogallol-monomethyläther.

33.4 g des so gewonnenen Diäthergemisches werden mit 400 ccm 2.5*n* NaOH versetzt, wobei das Natriumsalz des 1.3-Dimethyläthers ausfällt. Man zersetzt mit verd. Schwefelsäure und schüttelt mit Äther aus. Nach Trocknen und Verdampfen des

²⁹) I. Herzig u. I. Pollak, Mh. Chem. 25, 507, 813 [1904].

³⁰) I. Herzig u. I. Pollak, Mh. Chem. 25, 815 [1904].

³¹) V. v. Lang, Mh. Chem. 25, 814 [1904].

Äthers gehen bei 141.5–142.5°/14 Torr (Lit.³²): Sdp. 262.7°) 4.1 g Pyrogallol-dimethyläther-(1.3) vom Schmp. 51–52.5° (Lit.³²): Schmp. 54.8°) über (auf Pyrogallol bez. = 8% d.Th.).

Pyrogallol-dimethyläther-(1.3)-benzoat-(2): Schmp. 114–116° (Lit.³³): Schmp. 118°).

Das Filtrat vom Natriumsalz des 1.3-Dimethyläthers wird nach Ansäuern ausgeäthert und getrocknet, der Äther abdestilliert und der Rückstand fraktioniert. Von 124 bis 127°/14 Torr (Lit.³⁴): Sdp. 124–125/17 Torr) gehen 24.1 g Pyrogallol-dimethyläther-(1.2) (47% d.Th.) über. Schmp. des daraus gewonnenen Pyrogallol-dimethyläther-(1.2)-benzoats-(3) 56–58° (Lit.³⁴): Schmp. 55–57°).

Partielle Methylierung des Phloroglucins (siehe Tafel 6): 21 g getrocknetes Phloroglucin werden in 40 ccm Lösungsmittel gelöst und mit 1.3–2.5 Mol Dimethylsulfat methyliert. Das Reaktionsgemisch wird angesäuert und mit Äther ausgeschüttelt. Die Abtrennung des Mono- und Diäthers vom Triäther geschieht mit 2*n* Lauge.

Das Mono- und Diäther-Gemisch wird bei der Vak.-Destillation in 3 Fraktionen aufgefangen, deren Zusammensetzung durch *O*-Methyl-Bestimmung ermittelt wird.

Darstellung von Phloroglucin-monomethyläther: Die Methylierung von 21 g Phloroglucin mit 27.5 g Dimethylsulfat wird bei p_H 8–9 in Benzol durchgeführt. Das nach Abtrennung und Destillation vorliegende Methyläther-Gemisch (16 g) löst man in siedendem Benzol, dekantiert von geringen Mengen ungelöstem Phloroglucin und schüttelt nach Erkalten 6mal mit je 60 ccm Wasser aus. Die wäbr. Lösung wird 3mal mit je 80 ccm kaltem Benzol ausgeschüttelt, mit Kochsalz gesättigt und ausgeäthert. Nach Abdestillieren des Äthers gehen bei 189–195°/14 Torr (Lit.³⁵): Sdp.₁₂ 188–189°) 13.6 g Phloroglucin-monomethyläther (58% d.Th.) über. Die *O*-Methyl-Bestimmung ergab einen Reinheitsgrad von 95%.

Darstellung von Phloroglucin-dimethyläther: 21 g (0.167 Mol) trockenes Phloroglucin werden mit 65 g (0.517 Mol) Dimethylsulfat bei p_H 8–9 in Benzol methyliert. Nach Abtrennung und Destillation liegen 18.2 g eines Gemisches von Mono- und Diäther vor. Man löst wie vorstehend beschrieben in siedendem Benzol und schüttelt mit Wasser aus. In diesem Falle wird die wäbr. Phase verworfen, während man die Benzol-Lösung trocknet. Nach Abdestillieren des Benzols gehen bei 170–174°/14 Torr (Lit.³⁶): Sdp.₁₇ 172–175°) 17.1 g Phloroglucin-dimethyläther (66% d.Th.) über. Die *O*-Methyl-Bestimmung ergab einen Reinheitsgrad von 91%.

Permethylierung von Phloroglucin: 21 g trockenes Phloroglucin werden mit 61 ccm Dimethylsulfat und 124 ccm 20-proz. Natronlauge bei p_H 8–9 in 40 ccm Aceton methyliert. Nach Ansäuern äthert man aus, schüttelt die Äther-Lösung mit 2*n* NaOH und dampft den Äther ab. Bei 130–132°/10 Torr geht der Phloroglucin-trimethyläther als ein in der Vorlage zu farblosen Kristallen erstarrendes Öl über, Schmp. 50° (Lit.³⁷): Schmp. 52°); Ausb. 26 g (93% d.Th.).

Peräthylierung von Phloroglucin: 21 g trockenes Phloroglucin werden mit 123 g Diäthylsulfat und 142 ccm 20-proz. Natronlauge bei p_H 8–9 in 40 ccm Aceton und bei 60° Badtemperatur alkyliert. Die Aufarbeitung des Reaktionsproduktes erfolgt wie beim Trimethyläther. Bei 170–180°/24 Torr (Lit.³⁸): Sdp.₂₄ 175°) geht der Phloroglucin-triäthyläther über. Ausb. 28.2 g (81%).

³²) C. Graebe u. H. Hess, Liebigs Ann. Chem. **340**, 235 [1905].

³³) A. W. Hofmann, Ber. dtsh. chem. Ges. **12**, 1373 [1879].

³⁴) I. Herzig u. I. Pollak, Mh. Chem. **25**, 515 [1904].

³⁵) I. Herzig u. F. Aigner, Mh. Chem. **21**, 436 [1900].

³⁶) I. Pollak, Mh. Chem. **18**, 736 [1897].

³⁷) D. Hesse, Liebigs Ann. Chem. **276**, 329 [1893].

³⁸) I. Herzig u. S. Zeisel, Mh. Chem. **9**, 218 Anm. 2 [1888].