

Über alkoxyphenylierte heterocyclische Verbindungen

Von E. PROFFT, F. RUNGE und H. J. BLANKE¹⁾

Inhaltsübersicht

Bei Ergebnissen der jüngsten Zeit, namentlich bei der Synthese neuartiger Anästhetika²⁾³⁾ hat sich gezeigt, daß bei Einführung höherer Alkoxy-Gruppen in ein Grundmolekül eine wesentliche Wirkungspotenzierung, gemessen z. B. an den pharmazeutischen Eigenschaften der Substanz, eintritt. Überraschenderweise enttäuschten in dieser Hinsicht die Methoxy- und Äthoxyverbindungen. Diese Tatsache ist insofern auffällig, als man bislang bei der Äthylgruppe und früher bei der Methylgruppe die günstigste Wirkung als Arzneimittel vermutete.

Aus diesem Grunde erschien es interessant, verschiedene an sich bekannte wertvolle Pharmaka unter dem Gesichtspunkt zu überprüfen, wie sich bei ihnen die Einführung einer höheren Alkoxygruppe auswirken würde. Die Propoxygruppierung hielten wir nach den letzthin gemachten Erfahrungen in dieser Hinsicht für besonders wertvoll.

Darüber hinaus stellten wir in der Pyrazolreihe eine Reihe bisher noch nicht beschriebener Substanzen zum Zwecke der pharmakologischen Überprüfung dar. Leider stellte sich heraus, daß die Hydrochloride dieser Substanzen schwer wasserlöslich sind, so daß sie für eine praktische Verwendung nicht geeignet erscheinen.

I. Pyrazol-Derivate

Zur Gewinnung von Pyrazol-Derivaten wurde von 1,3-Diketoverbindungen ausgegangen, die sich aus den 4-Alkoxyacetophenonen durch Claisen-Kondensation leicht gewinnen ließen. Die 1,3-Diketone wurden dann in guten Ausbeuten mit Hydrazinhydrat in Pyrazole übergeführt.

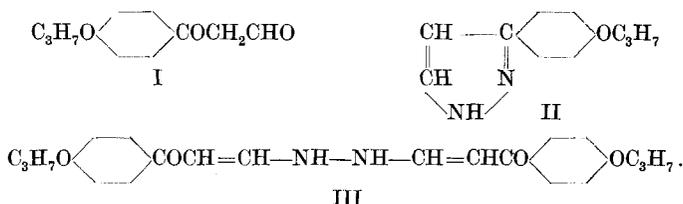
Unerwarteterweise verlief die Umsetzung von 4-Propoxybenzoyl-acetaldehyd (I) mit Hydrazinhydrat nicht glatt. Nach der Zugabe von Hydrazinhydrat zu der ätherischen Lösung von I schieden sich schwefelgelbe, glänzende Kristalle ab, während das 3 (bzw. 5)-(4-Propoxyphenyl)-pyrazol (II) aus ätherischer Lösung isoliert wurde. Das schwefelgelbe

¹⁾ Auszug aus der Dissertation H. J. BLANKE, Halle 1953.

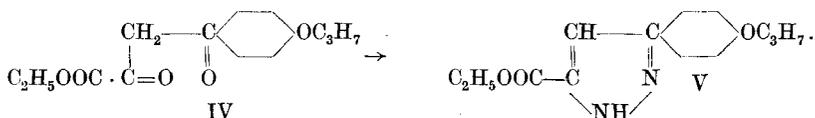
²⁾ E. PROFFT, Chem. Techn. **4**, 241–246 (1952).

³⁾ E. PROFFT, Chem. Techn. **5**, 13 (1953).

Nebenprodukt zersetzte sich beim Erhitzen mit Säuren unter Bildung von II. Eine freie NH_2 -Gruppe konnte nicht nachgewiesen werden. Unter Heranziehung des Analysenergebnisses ist für diese Verbindung die Konstitution als α, β -Bis-(β' -(4(propoxybenzoyl)-vinyl)-hydrazin (III) anzunehmen, das durch Reaktion zweier Moleküle I mit einem Molekül Hydrazinhydrat entstanden ist. Eine ähnliche Verbindung α -Methyl- β, β -bis-(β' -benzoyl-vinyl)-hydrazin erhielten von AUWERS und SCHMIDT⁴⁾ bei der Reaktion von Methylhydrazin mit Benzoylacetaldehyd



II wurde auch auf anderem Wege erhalten. Durch Kondensation von 4-Propoxyacetophenon mit Oxalester wurde der 4-Propoxybenzoylbrenztraubensäureäthylester (IV) dargestellt, der mit Hydrazinhydrat zum 3 (bzw. 5)-(4-Propoxyphenyl)-pyrazol-carbonsäureäthylester-5 (bzw. 3) (V) umgesetzt wurde. Durch Verseifung zur entsprechenden Carbonsäure und Decarboxylierung dieser Säure erhielt man II.



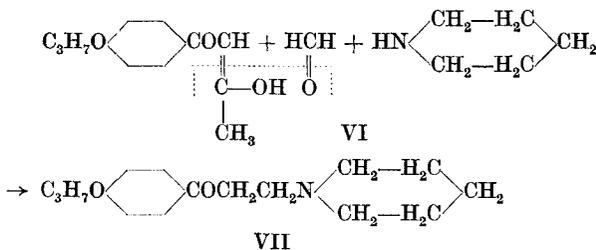
Bei den Kondensationen von 4-Alkoxyacetophenonen mit Essigester in ätherischer Lösung mit Natrium als Kondensationsmittel wurden mit dem Propoxy-Derivat unter Veränderung der Mol-Verhältnisse der Reagenden eine Reihe von Versuchen durchgeführt. Dabei zeigte sich, daß zur Erlangung maximaler Ausbeuten ein $2\frac{1}{2}$ - bis 3facher Überschuß an Essigester erforderlich ist. Andere Versuche, die Kondensation in Benzol oder in Alkohol mit Natriumäthylat vorzunehmen, führten zu keinen besseren Ergebnissen.

Die 4-Alkoxybenzoylacetone wurden in guten Ausbeuten mit Hydrazinhydrat zu 3 (bzw. 5)-Methyl-5 (bzw. 3)-(4-alkoxyphenyl)-pyrazolen umgesetzt. Die Größe der Alkoxygruppe hat augenscheinlich großen Einfluß auf den basischen Charakter der Pyrazolkörper. Nur die Methoxy- und die Äthoxyverbindung ergeben leicht wasserlösliche

⁴⁾ VON AUWERS u. SCHMIDT, Ber. dtsch. chem. Ges. 58, 528 (1925).

Hydrochloride; die höheren Homologen bilden dagegen schwer lösliche Salze.

BODENDORF und KORALEWSKI⁵⁾ erhielten bei Kondensationsversuchen zwischen Benzoylacetone, Formaldehyd und Dimethylamin als Reaktionsprodukt nur Methylen-bis-benzoylacetone. Wir versuchten, 4-Propoxybenzoylacetone (VI) mit Formaldehyd und Piperidin zu kondensieren. Es entstand zwar ebenfalls kein entsprechendes Amino-diketon, wohl aber bildete sich in sehr geringen Mengen das Hydrochlorid des β -Piperidino-4-propoxypropio-phenons (Falicain) (VII), das sich bekanntlich durch MANNICH-Kondensation aus 4-Propoxyacetophenon, Formaldehyd und Piperidin leicht erhalten läßt³⁾:



Die Bildung von VII aus VI ist wohl so zu verstehen, daß die Kondensation unter Abspaltung von Essigsäure erfolgt.

II. Pyrazolon-Derivate

Um festzustellen, in welcher Richtung sich die Wirkung des Antipyryns (1-Phenyl-2,3-dimethylpyrazolon-5) und des Pyramidons (1-Phenyl-2,3-dimethyl-4-dimethylamino-pyrazolon-5) verändert, wenn man den Phenylrest durch einen p-Propoxyphenylrest ersetzt, machte sich die Darstellung dieser Alkoxyphenylpyrazolon-Derivate erforderlich*).

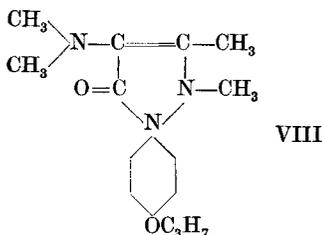
Aus dem nach verschiedenen Methoden erhältlichen 4-Aminophenyl-propyläther⁶⁾ wurde über das 4-Propoxyphenylhydrazin entsprechend der KNORRSchen Pyramidon-Synthese das 1-(4-Propoxy-

⁵⁾ BODENDORF u. KORALEWSKI, Arch. Pharmaz. Ber. dtsch. pharmaz. Ges. **271**, 101 (1933).

*) Nach Abfassung der Arbeit findet sich im 1. September-Heft (Nr. 35 des Chemischen Centralblattes 1954) auf Seite 7929/7930 ein Referat über das D.B.P. 897406 der Farbwerke Höchst A.G., durch welches ähnliche Pyrazolverbindungen unter Schutz gestellt werden. Sie werden als Arzneimittel mit analgetischer und anti-phlogistischer Wirkung erkannt.

⁶⁾ Siehe Dissertation H. J. BLANKE, Halle 1953.

phenyl)-2,3-dimethyl-4-dimethylamino-pyrazolon-5 (VIII) hergestellt. Bei den einzelnen Reaktionsstufen wurden keine wesentlichen Schwierigkeiten beobachtet, die Ausbeuten waren bis auf die der letzten Stufe zufriedenstellend.



Durch die Einführung der Propoxy-Gruppe in das Antipyrin- und in das Pyramidon-Molekül versprochen wir uns eine Erhöhung der analgetischen Wirksamkeit dieser Stoffe. Im Tierversuch nach der jüngst von BÜCHI, AMMANN, LIEBERHERR und EICHENBERGER⁷⁾ angewandten Methode zeigte sich, daß das 1-(4-Propoxyphenyl)-2,3-dimethylpyrazolon-5(propoxyantipyrin) etwas stärker analgetisch wirkt als das Antipyrin. Wie beim Antipyrin war bei einer Dosis von 250 mg/kg Maus nach 90 bis 120 Minuten keine Wirkung mehr festzustellen. Vom 1-(4-Propoxyphenyl)-2,3-dimethyl-4-dimethyl-amino-pyrazolon-5 (Propoxy-pyramidon) konnte dagegen gegenüber dem Pyramidon keine stärkere Wirkung beobachtet werden. Das Propoxy-pyramidon erreicht wie das Pyramidon seine maximale Wirkung nach etwa 30 Minuten und hält bei einer Dosis von 250 mg/kg Maus etwa 2 Stunden an. Die analgetische Wirksamkeit von Pyramidon wird von dem Propoxy-Derivat jedoch nicht ganz erreicht. Diese Untersuchungen sind aber nur als Vorprüfungen anzusehen, die Ergebnisse genauer pharmakologischer Untersuchungen stehen noch aus.

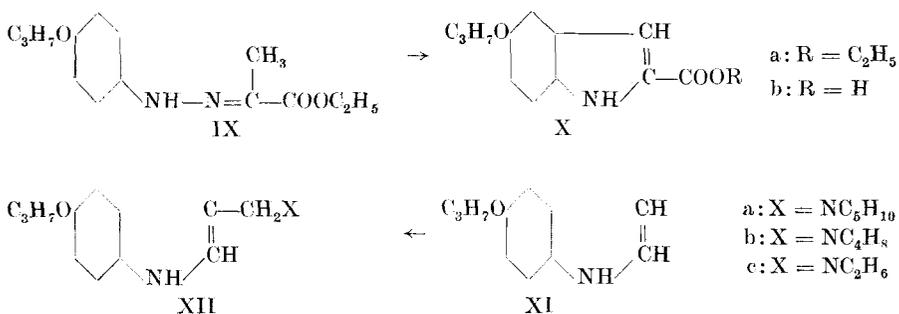
III. Indol-Derivate

AKKERMAN, DE JONGH und VELDSTRA⁸⁾ haben letzthin eine ganze Reihe von 3-(Piperidinomethyl)-indol-Derivaten dargestellt, die in ihrer oxytocischen Wirkung mit dem natürlichen Mutterkorn-Alkaloid Ergometrin vergleichbar sind. Dementsprechend untersuchten wir den Einfluß der Propoxy-Gruppe in 5-Stellung des Indol-Ringsystems. Die pharmakologischen Untersuchungsergebnisse liegen z. Z. noch nicht vor, darüber wird später gesondert berichtet werden.

⁷⁾ BÜCHI, AMMANN, LIEBERHERR u. EICHENBERGER, *Helv. chim. Acta* **36**, 82 (1953).

⁸⁾ AKKERMAN, DE JONGH u. VELDSTRA, *Rec. Trav. chim. Pays-Bas* **70**, 899 (1951).

4-Aminophenylpropyläther wurde diazotiert und das Diazoniumsalz nach der Methode von JAPP-KLINGEMANN⁹⁾ mit dem Natrium- oder Kaliumsalz des α -Methylacetessigesters gekuppelt, wobei aus dem α -Methylacetessigeste eine Acetylgruppe als Essigsäure abgespalten wird und das Brenztraubensäureäthylester-(4-propoxyphenyl)-hydrazon (IX) entsteht. IX wurde in alkoholischer Salzsäure zum 5-Propoxyindol-2-carbonsäureäthylester (Xa) umgelagert. Durch Verseifung des Esters wurde die freie Säure (Xb) erhalten, die zum 5-Propoxyindol (XI) decarboxyliert wurde. Aus XI ließ sich mit Hilfe der MANNICH-Reaktion 5-Propoxy-3-(piperidinomethyl)-indol (XIIa), 5-Propoxy-3-(pyrrolidinomethyl)-indol (XIIb) und 5-Propoxy-3-(dimethylamino-methyl)-indol (XIIc) erhalten.



Die Synthese dieser neuen, dem Gramin ähnlichen Substanzen verlief ebenfalls glatt.

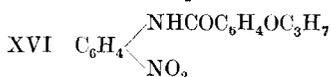
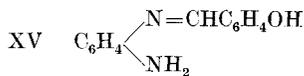
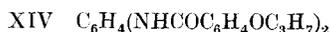
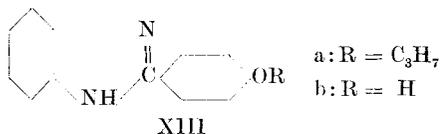
IV. Benzimidazol-Derivate

JERCHEL, FISCHER und KRACHT¹⁰⁾ haben kürzlich über die guten bakteriziden Eigenschaften von Benzimidazol-Derivaten berichtet. Daher erschien es interessant, auch das 2-(4-Propoxyphenyl)-benzimidazol (XIIIa) in dieser Hinsicht zu untersuchen. Die Darstellung wollten wir über das *N,N'*-Di-(4-propoxybenzoyl)-*o*-phenylendiamin (XIV) vornehmen. Dieses sollte durch Behandeln mit konzentrierter Salzsäure im Bombenrohr in das Benzimidazol-Derivat übergeführt werden. Die Gewinnung des acylierten *o*-Phenylendiamins aus 4-Propoxybenzoylchlorid und *o*-Phenylendiamin bereitete keine Schwierigkeiten. Beim Erhitzen von XIV mit konzentrierter Salzsäure im Bombenrohr wurde

⁹⁾ JAPP u. KLINGEMANN, Liebigs Ann. Chem. **247**, 190 (1888).

¹⁰⁾ JERCHEL, FISCHER u. KRACHT, Liebigs Ann. Chem. **575**, 162 (1952).

jedoch unter gleichzeitiger Abspaltung des Propylrestes 2-(4-Oxyphenyl)-benzimidazol (XIII b) erhalten.



Die Konstitution wurde dadurch bewiesen, daß XIII b auch aus o-Phenylendiamin und 4-Oxybenzaldehyd über N-(4-Oxybenzal)-o-phenylendiamin (XV) synthetisiert werden konnte.

XIII a ließ sich nach derselben Methode aus p-Phenylendiamin und 4-Propoxybenzaldehyd und ferner aus o-Nitranilin über N-(4-Propoxybenzoyl)-2-nitranilin (XVI) und N-(4-Propoxybenzoyl)-o-phenylendiamin erhalten.

Bei der Prüfung der Substanz in Form ihres Hydrochlorids auf ihre baktericide Wirkung zeigte sich, daß sie wesentlich besser baktericid wirkt als Phenol. Bei einer Verdünnung von 1:2000 beträgt die Hemmstufe bei *Bacterium coli* 30 Minuten und bei *Staphylococcus aureus* 60 Minuten. Das Kaliumsalz des 2-(4-Oxyphenyl)-benzimidazols zeigt dagegen überraschenderweise sogar bei einer Verdünnung von 1:100 keine Wirkung.

Abschließend kann über das Ergebnis der vorliegenden Untersuchungen gesagt werden, daß in manchen Fällen zweifellos eine Wirkungspotenzierung durch die Einführung einer Propoxygruppe in die Grundsubstanzen erzielt werden kann. Andererseits ist das Ergebnis der pharmakologischen Untersuchungen noch nicht so weit abgeschlossen, daß dies ganz generell gesagt werden kann.

Versuche

3 (bzw. 5)-(4-Propoxyphenyl)-pyrazol (II)

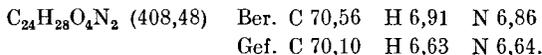
9,5 g Kupfer-4-propoxybenzoylacetalddehyd¹¹⁾ wurden in einem Scheidetrichter mit Äther überschichtet und durch Schütteln mit verdünnter Schwefelsäure zersetzt. Die entstandene ätherische Lösung des Aldehyds wurde von der schwefelsauren Kupfersulfatlösung abgetrennt und mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat gab man zu der ätherischen Lösung unter Umrühren 2 g Hydrazinhydrat und ließ das Reaktionsgemisch eine Stunde stehen. Dabei setzten sich gelbe Kristalle ab, von denen abgesaugt wurde (Nebenprodukt).

¹¹⁾ Dissertation H. KNÖCHEL, Halle 1952, ferner auch (5).

a) Hauptprodukt: Aus der ätherischen Lösung kristallisierte nach Einengen II aus. Es wurde abgesaugt und aus wenig Äther umkristallisiert. Die Ausbeute betrug 4,7 g (58,1% der Theorie). Aus Äther cremefarbene derbe Nadeln. Fp. 80° C.



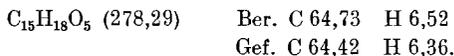
b) Nebenprodukt: Als schwerlösliche Substanz wurden 1,2 g schwefelgelbe Kristalle gewonnen, die nach Umkristallisieren aus Benzol Fp. 168–169° C zeigten und als α , β -Bis-(β '-(4-propoxybenzoyl)-vinyl)-hydrazin (III) anzusehen sind.



Beim Kochen mit verdünnter Natronlauge zersetzte sich das Produkt, wobei ein intensiver Geruch nach 4-Propoxyacetophenon auftrat. Beim Erhitzen mit Eisessig löste es sich unter Orangefärbung auf. Nach Erkalten wurde mit Wasser versetzt, dabei schied sich ein Produkt unter Trübung der Lösung aus. Es wurde ausgeäthert. Die gewaschene ätherische Lösung gab nach Abdunsten des Äthers einen geringen, rotbraunen schmierigen Rückstand. Die essigsäure wäßrige Lösung wurde alkalisch gemacht, wobei sich ein Produkt abschied, das ebenfalls in Äther aufgenommen wurde. Nach Waschen des Äthers und Trocknen über Natriumsulfat ließ man den Äther abdunsten, wobei cremefarbene Kristalle vom Fp. 79° C zurückblieben, die dieselben Eigenschaften wie II zeigten. Der Mischschmelzpunkt gab keine Depression.

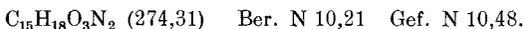
4-Propoxybenzoyl-brenztraubensäureäthylester (IV)

In eine Natriummethylatlösung, aus 75 cm³ absol. Alkohol und 4,7 g Natrium bereitet, trug man unter Eiskochsalzkühlung 35,6 g 4-Propoxyacetophenon und anschließend 29,2 g Oxalsäurediäthylester ein, wobei sich das Reaktionsgemisch erwärmte. Die Lösung wurde dann in einem Becherglas 20–24 Stunden sich selbst überlassen, wonach sich das Natriumphenolat als festes Produkt ausgeschieden hatte. Es wurde mit Äther verrieben, abgesaugt und auf Ton getrocknet. Das trockene Salz wurde in einem Scheidetrichter mit 300 cm³ Wasser aufgeschlämmt und mit 300 cm³ Äther überschichtet. Durch Ansäuern der wäßrigen Lösung mit verdünnter Schwefelsäure und kräftiges Schütteln wurde das freie Diketon in Äther aufgenommen. Nach Abtrennen der wäßrigen Lösung wurde die ätherische Schicht mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abdestillieren des Äthers kristallisierte aus dem Rückstand beim Stehen in der Kälte IV aus. Es wurde abgesaugt, mit wenig eiskaltem Äther gewaschen und aus Äther umkristallisiert. Fp. 41° C. Die Ausbeute betrug 30,6 g (45% der Theorie).



3 (bzw. 5)-(4-Propoxyphenyl)-pyrazol-carbonsäureäthylester-5 (bzw. 3) (V)

13,9 g (0,05 Mol) IV löste man in 30 cm³ Eisessig und versetzte die Lösung mit 2,5 g Hydrazinhydrat. Dabei erwärmte sich das Reaktionsgemisch sehr heftig und beim Erkalten schied sich das Pyrazol-Derivat als dichte Kristallmasse ab. Es wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus Alkohol umkristallisiert. Elfenbeinfarbene feine verfilzte Nadeln, Fp. 133,5° C. Die Ausbeute betrug 9,2 g (67% der Theorie).



3 (bzw. 5)-(4-Propoxyphenyl)-pyrazol-carbonsäure-5 (bzw. 3)

8,2 g (0,03 Mol) des vorstehenden Esters wurden in 40 cm³ Methanol und 40 cm³ Wasser mit 3,5 g 90proz. KOH 3 Stunden unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Beim Erkalten schied sich das Kaliumsalz der Säure als weiße Kristallmasse aus. Es wurde abgesaugt und in heißem Wasser gelöst. Die Lösung wurde filtriert und mit Salzsäure angesäuert, wobei die freie Pyrazolcarbonsäure ausfiel. Nach Umkristallisieren aus verdünntem Alkohol farblose Täfelchen, Fp. 222° C. Die Ausbeute betrug 5,9 g (80% der Theorie).

C₁₃H₁₄O₃N₂ (246,26) Ber. N 11,38 Gef. N 11,40.

3 (bzw. 5)-(4-Propoxy-phenyl)-pyrazol (II) durch Decarboxylierung

4,9 g (0,02 Mol) der oben beschriebenen Pyrazolcarbonsäure wurden in einer Destillationsapparatur 2 Stunden im Wasserstrahlpumpenvakuum auf 240–250° C erhitzt. Anschließend wurde das decarboxylierte Produkt im Feinvakuum abdestilliert. Dabei gingen bei Kp_{1,7} 194–195° C 2,4 g eines farblosen Öles über, das in der Vorlage erstarrte. Nach Umkristallisieren aus Äther Fp. 80° C. Der Mischschmelzpunkt mit dem aus 4-Propoxybenzoylacetaldehyd erhaltenen II gab keine Depression. Ausbeute 2,4 g (59,6% der Theorie).

4-Alkoxybenzoylacetone

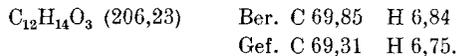
Die Reaktionsapparatur bestand aus einem Dreihalskolben, dem ein Rückflußkühler mit aufgestecktem Kalziumchloridrohr und ein Tropftrichter aufgesetzt worden waren. In den Kolben gab man 150 cm³ absol. Äther und preßte 5 g Natriumdraht hinein. Bei Raumtemperatur wurde dann eine Mischung von 0,2 Mol 4-Alkoxyacetophenon und 53,1 g gereinigtem Essigester innerhalb von 10–15 Minuten eingetragen. Die Reaktion begann bald langsam unter Abscheidung des Natriumenolates und wurde dann heftiger. Dabei schüttelte man häufig den Kolben. Nachdem die Reaktion beendet war, wurde das Reaktionsgemisch 10 Minuten auf dem Dampfbad erwärmt, wobei durch Schütteln oft auftretendes Stoßen vermieden werden mußte. Am folgenden Tage wurde das ausgeschiedene Salz abgesaugt und mit Äther gewaschen. Durch Einengen des Filtrates wurde noch eine weitere Menge des Salzes isoliert. Das Natriumenolat wurde an der Luft getrocknet und anschließend in einem Scheidetrichter in etwa 400 cm³ Wasser aufgeschlämmt und mit Äther überschichtet. Durch Ansäuern der wässrigen Aufschlämmung mit Essigsäure und heftiges Schütteln wurde das freie Diketon in Äther aufgenommen. Nach Abtrennen der essigsauren Schicht wurde die ätherische Lösung mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Der Äther wurde dann zum großen Teil abdestilliert. Aus dem Rückstand kristallisierte das 4-Alkoxybenzoylacetone aus. Es wurde abgesaugt und mit Äther gewaschen. Alle 4-Alkoxybenzoylacetone wurden aus Methanol oder Äther umkristallisiert.

4-Methoxybenzoylacetone: Farblose büschelige Nadeln, Fp. 56,5° C BESTHORN und JAEGLÉ¹²⁾ geben Fp. 54,5° C an. Ausbeute 20,8 g (44,2% der Theorie).

C₁₁H₁₂O₃ (192,21) Ber. C 68,73 H 6,29
Gef. C 68,80 H 6,36.

¹²⁾ BESTHORN u. JAEGLÉ, Ber. dtsch. chem. Ges. **27**, 910 (1894).

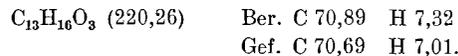
4-Äthoxybenzoylacetone: Farblose Schuppen, Fp. 44,5° C. Ausbeute 21,2 g (51,3% der Theorie).



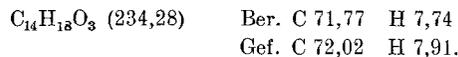
4-n-Propoxybenzoylacetone: Schwach gelblich schimmernde feine Nadeln, Fp. 61° C (siehe auch ¹¹⁾). Ausbeute 24,6–26 g (45,8–59% der Theorie).



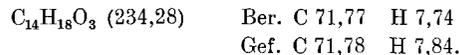
4-i-Propoxybenzoylacetone: Farblose Schuppen, Fp. 73° C. Ausbeute 27,8 g (63,1% der Theorie).



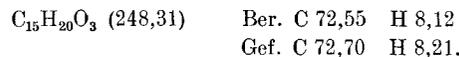
4-n-Butoxybenzoylacetone: Feine verfilzte farblose Nadeln, Fp. 52,5° C, Ausbeute 24,1 g (51,4% der Theorie).



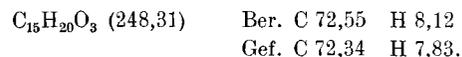
4-i-Butoxybenzoylacetone: Farblose Schuppen, Fp. 64° C. Ausbeute 23,3 g (49,8% der Theorie)



4-n-Amyloxybenzoylacetone: Farblose Nadeln, Fp. 67,5–68° C. Ausbeute 22,5 g (45,3% der Theorie).



4-i-Amyloxybenzoylacetone: Farblose Schuppen, Fp. 58° C. Ausbeute 21,6 g (43,5% der Theorie).



Bei der Darstellung des 4-Propoxybenzoylacetons wurde der Einfluß der Mol-Verhältnisse der Reaktionspartner auf die Ausbeute unter sonst gleichen Bedingungen untersucht. Dabei wurden folgende Resultate erhalten:

Verhältnis 4-Propoxyacetophenon : Essigester	Ausbeute in % d. Th.
1:1	24–25
1:2	46–47
1:2,5	53–55
1:3	57–59
1:4	56–57
1:5	49–50

3 (bzw. 5)-Methyl-5 (bzw. 3)-(4-alkoxyphenyl)-pyrazole

0,02 Mol 4-Alkoxybenzoylacetone wurden in 30 cm³ warmem Alkohol gelöst und mit 1 g Hydrazinhydrat versetzt. Die Lösung wurde 30 Minuten auf dem Dampfbad unter Rückfluß gekocht. Beim Erkalten schied sich das Pyrazol-Derivat in farblosen Kristallen ab. Es wurde abgesaugt, aus Äther bzw. aus Alkohol umkristallisiert und bei 80—90° C getrocknet. Aus der Mutterlauge ließen sich durch Einengen weitere Anteile des Produktes isolieren.

Die Ausbeuten an den verschiedenen Alkoxyphenylmethylpyrazolen waren nahezu quantitativ, sie betragen 85—95% der Theorie.

Während die Methoxy- und die Äthoxyverbindung leicht lösliche Hydrochloride bilden, ergeben die höheren Alkoxyverbindungen ziemlich schwer lösliche Salze.

Methoxyderivat: Farblose Stäbchen, Fp. 116—117° C.

C₁₁H₁₂ON₂ (188,22) Ber. N 14,89 Gef. N 14,91.

Äthoxyderivat: Schwach gelblich schimmernde Schuppen, Fp. 144° C.

C₁₂H₁₄ON₂ (202,25) Ber. N 13,85 Gef. N 13,98.

n-Propoxyderivat: Feine verfilzte farblose Nadeln, Fp. 114° C.

C₁₃H₁₆ON₂ (216,27) Ber. C 72,19 H 7,46 Gef. C 72,00 H 7,72

i-Propoxyderivat: Farblose Stäbchen, Fp. 123° C.

C₁₃H₁₆ON₂ (216,27) Ber. N 12,95 Gef. N 13,09.

n-Butoxyderivat: Farblose Stäbchen, Fp. 108—109° C.

C₁₄H₁₈ON₂ (230,30) Ber. N 12,17 Gef. N 12,12.

i-Butoxyderivat: Feine verfilzte farblose Nadeln, Fp. 118° C.

C₁₄H₁₈ON₂ (230,30) Ber. N 12,17 Gef. N 12,36.

n-Amyloxyderivat: Feine farblose Nadeln, Fp. 98,5° C.

C₁₅H₂₀ON₂ (244,33) Ber. N 11,47 Gef. N 11,59.

i-Amyloxyderivat: Feine verfilzte farblose Nadeln, Fp. 97° C.

C₁₅H₂₀ON₂ (244,33) Ber. C 73,73 H 8,25
Gef. C 73,70 H 8,46.

Versuch einer MANNICH-Kondensation mit 4-Propoxybenzoylacetone

5,6 g Piperidinhydrochlorid wurden in 50 cm³ absol. Alkohol mit 2,3 g Paraformaldehyd am Rückflußkühler zum Sieden erhitzt. Innerhalb einer Stunde trug man in die siedende Lösung portionsweise 11 g 4-Propoxybenzoylacetone und anschließend 1,5 g Paraformaldehyd ein. Man ließ noch 2 Stunden kochen und filtrierte die heiße Lösung von geringen Verunreinigungen ab. Zu der klaren abgekühlten Lösung gab man 150 cm³ Äther, wodurch 2,4 g nicht umgesetzten Piperidinhydrochlorids ausfielen, von denen abgesaugt wurde. Das Filtrat wurde nochmals mit etwa 100 cm³ Äther versetzt und mit Wasser ausgeschüttelt. Nach Trennung der Schichten wurde die wäßrige Phase alkalisiert und mit Äther ausgezogen. Nach wiederholtem Waschen der ätherischen Schicht mit Wasser und Trocknen über Kaliumcarbonat wurde durch Einleiten von trockenem Chlorwasserstoff 1,5 g eines farblosen Kristallpulvers erhalten. Es wurde in Chloroform gelöst und fraktioniert durch Äther ausgefällt. Nach zuerst ausfallendem Piperidinhydrochlorid wurden farblose Kristalle vom Fp. 158° C erhalten, die nach erneutem fraktioniertem Umfällen

und Umkristallisieren aus Essigester, Fp. 164–165° C, zeigten (0,5 g). Der Mischschmelzpunkt mit dem bekannten β -Piperidino-4-propoxypropiofenonhydrochlorid (Falicain) (VII) vom Fp. 166° C zeigte keine Depression.

4-Propoxyphenylhydrazin

a) Hydrochlorid: 45,3 g (0,3 Mol) 4-Aminophenylpropyläther wurden unter Eiskochsalzkühlung und Rühren in eine Lösung von 90 cm³ konz. Salzsäure (D 1,19) in 375 cm³ Wasser eingetragen. In die entstandene Aufschlammung des Hydrochlorids wurde dann unter Eiskochsalzkühlung und Rühren eine Lösung von 22,2 g Natriumnitrit in 165 cm³ Wasser derart eingetropft, daß die Temperatur im Reaktionsgefäß –3° C nicht überstieg. Inzwischen war eine Lösung von 90 g wasserfreiem Natriumsulfid und 60 g 32proz. Natronlauge in 675 cm³ Wasser bereitet worden, die mit 230 g Eis versetzt wurde. Nach Beendigung der Diazotierung wurde die diazotierte Lösung unter Filtrieren und Rühren in die Natriumsulfidlösung eingetragen, wobei sich ein schwefelgelber Niederschlag von 4-propoxybenzoldiazosulfonsaurem Natrium abschied, der nach kurzem Stehen abgesaugt, mit gesättigter Kochsalzlösung und dann mit wenig kaltem Wasser gewaschen wurde. Das trockengesaugte Produkt wurde in der Hitze in 500 cm³ Wasser gelöst und heiß filtriert. Zu dem heißen Filtrat wurden 40 g Zinkstaub und 50 cm³ konz. Essigsäure gegeben.

Dieses Reaktionsgemisch wurde 15–20 Minuten unter öfterem Umrühren auf dem Dampfbad erhitzt, und anschließend wurde das nicht umgesetzte Zink heiß abfiltriert. Aus dem Filtrat kristallisierte das 4-propoxyphenylhydrazinsulfonsaure Natrium in cremefarbenen Blättchen aus. Zur Vermeidung einer Rückoxydation wurde das Filtrat sofort in einer Eiskochsalzmischung abgekühlt. Die auskristallisierte Verbindung wurde abgesaugt und mit Alkohol gewaschen. Aus dem Filtrat ließ sich durch Ausfällen mit gesättigter Kochsalzlösung eine weitere kleine Menge des Produktes ausfällen, die wie die Hauptmenge abgesaugt und gewaschen wurde.

Das gut abgesaugte Produkt wurde dann mit 500 cm³ Alkohol in einem Kolben im Ölbad auf etwa 75° C erhitzt. Bei Erreichung dieser Temperatur wurden 75 cm³ konz. Salzsäure hinzugegeben und das Reaktionsgemisch 15–20 Minuten auf etwa 75° C gehalten.

Danach wurde es heiß filtriert und der Rückstand mit heißem Alkohol ausgewaschen. Aus dem Filtrat, das sofort in einer Eiskochsalzmischung abgekühlt wurde, kristallisierte das 4-Propoxyphenylhydrazinhydrochlorid in farblosen Blättchen aus. Nach Erkalten wurde es abgesaugt, mit etwas Alkohol gewaschen, wobei es als rein weiße Kristallmasse erhalten wurde. Aus dem Filtrat wurde durch Versetzen mit 200 cm³ konz. Salzsäure eine weitere kleine Menge des Hydrochlorids erhalten, die wie die Hauptmenge behandelt wurde. Das Produkt wurde im Vakuum getrocknet. Die Ausbeuten betragen 35 bis 39 g (58–64% der Theorie). Nach Umkristallisieren aus Alkohol Fp. 178° C unter Zersetzung.

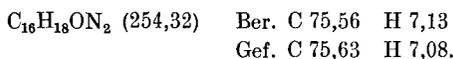


Das Hydrochlorid ist, im geschlossenen Gefäß aufbewahrt, lange Zeit beständig. An der Luft nimmt es leicht einen bläulichen Schimmer an.

b) freies Hydrazin: 20,3 g (0,1-Mol) des Hydrochlorids wurden auf dem Dampfbad mit 50 cm³ 20proz. Natronlauge behandelt, wobei sich das freie Hydrazin als Öl abschied. Durch sofortiges Abkühlen mit eiskaltem Wasser, wobei kräftig geschüttelt wurde, erstarrte das Hydrazin zu einem glänzenden, etwas bräunlichen, körnigen Produkt. Es wurde abgesaugt, mit wenig kaltem Wasser nachgewaschen und anschließend im

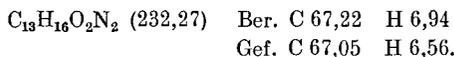
Vakuummexsikkator über Phosphorpentoxyd getrocknet. Die Ausbeuten betragen 16,4 bis 16,6 g (99–100% der Theorie) Fp. 74–75° C. Das 4-Propoxyphenylhydrazin ist sehr leicht zersetzlich. Es löst sich beträchtlich in kaltem Wasser, leicht in Alkohol und wenig in Äther.

c) Benzaldehyd-4-propoxyphenylhydrazon: 3,54 g Benzaldehyd wurden in 30 cm³ Alkohol gelöst und mit 5,55 g 4-Propoxyphenylhydrazin versetzt. Nach einstündigem Sieden des Reaktionsgemisches ließ man erkalten, wobei das Hydrazon in mattgelben Nadeln auskristallisierte. Es wurde abgesaugt und aus Alkohol umkristallisiert. Aus den Mutterlaugen wurde eine weitere Menge des Produktes gewonnen. Die Ausbeute betrug 6,1 g (72% der Theorie). Fp. 95,5° C.



1-(4-Propoxyphenyl)-3-methylpyrazolon-5

16,6 g (0,1 Mol) 4-Propoxyphenylhydrazin wurden mit 13 g Acetessigester vermischt und 50–60 Minuten auf dem Dampfbad erhitzt. Danach ließ man das Reaktionsgemisch unter Rühren erkalten, wobei das Pyrazolon-Derivat erstarrte. Es wurde mit Äther verrieben und abgesaugt. Dabei blieb das Produkt als mattgelbe Kristallmasse zurück. Fp. 130–131° C. Es konnte für die weitere Umsetzung ohne Umkristallisation verwendet werden. Die Ausbeuten betragen 18,1–20,4 g (78–88% der Theorie). Aus Methanol farblose Kristalle, Fp. 132,5° C.



Das Produkt ist leicht löslich in Alkohol, verdünnter Natronlauge und in verdünnter warmer Salzsäure.

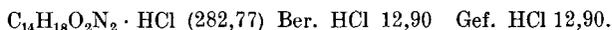
1-(4-Propoxyphenyl)-2,3-dimethylpyrazolon-5

29 g ($\frac{1}{8}$ Mol) des genannten Methylpyrazolons wurden mit 18 g Methyljodid und 30 cm³ Methanol 8 Stunden im Bombenrohr auf 110–120° C erhitzt. Nach Öffnen des Bombenrohres wurde das Reaktionsgemisch mit Methanol ausgespült und anschließend das Methanol weitgehend abdestilliert. Der braune viskose Rückstand wurde mit Soda-lösung alkalisiert, wobei sich das 1-(4-Propoxyphenyl)-2,3-dimethylpyrazolon-5 als Öl abschied. Es wurde in Benzol aufgenommen, die benzolische Lösung über Kaliumcarbonat getrocknet und nach Abdestillieren des Benzols im Feinvakuum destilliert. Dabei ging nach einem sehr geringen Vorlauf von 0,3 bis 0,6 g das Präparat bei Kp._{0,2} 192–194° C als gelbes Öl über.

Die Ausbeuten betragen 24,6–26,8 g (80–87% der Theorie). Nach wochenlangem Stehen begann das Produkt zu kristallisieren. Die mit kaltem Äther ausgewaschenen, farblosen Kristalle schmolzen bei 55° C.

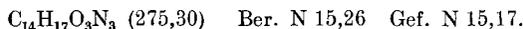


Hydrochlorid: In die ätherische Lösung des genannten Pyrazolon-Derivates wurde unter Eiskochsalzkühlung trockener Chlorwasserstoff eingeleitet, wobei das Hydrochlorid als farbloses Kristallpulver ausfiel. Die Ausbeuten waren fast quantitativ. Nach Umfällen aus Chloroform/Äther Fp. 160° C.



1-(4-Propoxyphenyl)-2,3-dimethyl-4-nitrosopyrazolon-5

28,3 g (0,1 Mol) 1-(4-Propoxyphenyl)-2,3-dimethylpyrazolon-5-hydrochlorid wurden in 200 cm³ Wasser gelöst und unter Eiskühlung und Rühren tropfenweise mit einer Lösung von 7 g Natriumnitrit in 50 cm³ Wasser versetzt, so daß die Temperatur im Reaktionsgefäß 5° C nicht überstieg. Während der Reaktion fiel das Nitroso-Derivat als schwer lösliches, hellbläulichgrünes Kristallpulver aus. Nach Absaugen und Waschen mit Wasser wurde es im Vakuum getrocknet. Die Ausbeuten lagen zwischen 25 und 26,4 g (91–96% der Theorie). Aus Alkohol grüne Würfel. Es färbt sich bei 150–153° C braun und zersetzt sich bei 163–165° C.



1-(4-Propoxyphenyl)-2,3-dimethyl-4-aminopyrazolon-5

a) Benzalamin-Verbindung: 27,5 g (0,1 Mol) der Nitroso-Verbindung wurden in einer Mischung von 200 g 30proz. Essigsäure und 100 g Alkohol aufgeschlämmt. Unter Rühren und Kühlen mit kaltem Wasser wurden innerhalb 2–3 Stunden portionsweise 35 g Zinkstaub eingetragen. Gegen Ende der Reaktion hatte sich das Reaktionsgemisch hellgelb gefärbt. Es wurde von dem ungelösten Zink abgesaugt und das Filtrat unter Umrühren zu einer Lösung von 11 g Benzaldehyd in 20 cm³ Alkohol gegeben. Nach kurzem Stehen kristallisierte das 1-(4-Propoxyphenyl)-2,3-dimethyl-4-benzalaminopyrazolon-5 in gelben Blättchen aus. Es wurde abgesaugt, mit heißem Wasser und mit 50proz. Alkohol gewaschen und anschließend im Vakuumexsikkator getrocknet. Die Ausbeute betrug 19,7 g (56,5% der Theorie). Aus Alkohol gelbe Blättchen, Fp. 139° C.

b) Freie Base: Die SCHIFFSche Base wurde in einem Scheidetrichter mit verdünnter Salzsäure und Äther geschüttelt, wobei das Produkt in seine Komponenten, 1-(4-Propoxyphenyl)-2,3-dimethyl-4-amino-pyrazolon-5 und Benzaldehyd gespalten wurde. Die salzsaure wäßrige Lösung wurde abgetrennt und auf dem Dampfbad weitgehend eingeeengt. Unterließ man das Einengen, so war die Ausbeute an dem Aminoderivat bedeutend geringer. Der Rückstand wurde mit verdünnter Natronlauge alkalisch gemacht, wobei sich die freie Base als braunes Öl abschied. Sie wurde durch wiederholtes Ausschütteln in Benzol aufgenommen, über Kaliumcarbonat getrocknet, und anschließend wurde das Benzol zum großen Teil abdestilliert. Aus dem Rückstand kristallisierte nach kurzem Stehen das Aminopyrazolon in gelben Kristallen aus. Diese wurden abgesaugt und mit Äther gewaschen. Aus dem Filtrat ließ sich durch Einengen ein weiterer kleiner Anteil gewinnen. Die Ausbeute betrug 12,4 g (47,5% der Theorie, bezogen auf 27,5 g der Nitrosoverbindung und 84,2% der Theorie, bezogen auf 19,7 g der SCHIFFSchen Base. Aus Benzol mattgelbe Kristalle, Fp. 99–100° C.



1-(4-Propoxyphenyl)-2,3-dimethyl-4-dimethylamino-pyrazolon-5 (VIII)

10,5 g (0,04 Mol) des obengenannten Aminopyrazolons wurden mit 5 g 90proz. Kaliumhydroxyd vermischt und unter Eiskochsalzkühlung im Bombenrohr mit 11,4 g Methyljodid und 10 cm³ Methanol versetzt. Nach Abklingen der Reaktion bei Raumtemperatur wurde das Rohr 2 Stunden auf 90–100° C erhitzt. Das ausgeschiedene Kaliumbromid wurde abgesaugt und aus dem Filtrat das Methanol abdestilliert. Der Rückstand wurde mit Natronlauge stark alkalisch gemacht und das als Öl ausgeschiedene Dimethylamino-Derivat mit Benzol ausgeschüttelt. Nach Trocknen über Kaliumcarbonat und Abde-

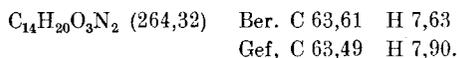
stillieren des Benzols verblieb ein viskoser Rückstand, der nach Tagen zu kristallisieren begann. Die Kristallmasse wurde auf Ton abgestrichen und aus Hexan umkristallisiert. Die Ausbeute betrug 4,1 g (35,5% der Theorie). Farblose Kristalle, Fp. 82–83° C.



Das Produkt ist leicht löslich in den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln, außer in Paraffinkohlenwasserstoffen. In Wasser ist es ebenfalls beträchtlich löslich.

Brenztraubensäureäthylester-(4-propoxyphenyl)-hydrazon (IX)

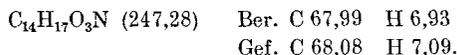
30,2 g (0,2 Mol) 4-Aminophenylpropyläther wurden unter Eiskochsalzkühlung in einer Lösung von 40 cm³ konz. Salzsäure (d = 1,19) in 100 cm³ Wasser eingetragen. In die entstandene Suspension des Hydrochlorids wurde unter Eiskochsalzkühlung und Rühren eine Lösung von 14 g Natriumnitrit und 100 cm³ Wasser derart eingetropfelt, daß die Temperatur im Reaktionsgefäß –3° C nicht überstieg. Inzwischen war eine Lösung von 28,8 g α -Methylacetessigester in 50 cm³ Alkohol bereitet und auf –2° C abgekühlt worden. In diese Lösung wurden 24 g 50proz. Kalilauge von –2° C unter Rühren und Kühlen eingetragen, wobei sich die Kaliumverbindung des Methylacetessigesters als feste weiße Substanz abschied. In diese Suspension wurde unter Rühren die auf –5° C abgekühlte diazotierte Lösung hineinfiltiert, wobei stark gekühlt wurde. Dabei schied sich ein hellrotes Öl ab, das sich nach 12–15stündigem Stehen bei –15° C mit Kristalldrüsen durchsetzt hatte. Die wäßrige Schicht wurde vorsichtig dekantiert und das ölige Produkt auf dem Dampfbad mit wenig Alkohol gelöst. Beim Erkalten kristallisierte das Hydrazon als rotorangefarbene Kristallmasse aus, die nach Absaugen und Waschen mit Alkohol im Vakuumexsikkator über Kalziumchlorid getrocknet wurde. Aus der Mutterlauge konnten durch Einengen weitere Anteile gewonnen werden. Die Ausbeuten betrugen 27,5–33,3 g (52–63% der Theorie). Aus Alkohol gelborangefarbene Kristalle, Fp. 95° C.



Das Produkt ist leicht zersetzlich.

5-Propoxyindol-2-carbonsäureäthylester (Xa)

26,4 g (0,1 Mol) IX wurden in einem Dreihalskolben mit 120 cm³ absol. Alkohol versetzt. Dem Dreihalskolben war ein Rückflußkühler aufgesetzt worden, der mit einer Chlorwasserstoffadsorptionsanlage verbunden war. In die alkoholische Aufschlämmung des Hydrazons wurde ein getrockneter Chlorwasserstoffstrom eingeleitet (etwa 100–150 Blasen pro Minute), wobei des öfteren der Kolben mit dem Inhalt geschüttelt wurde. Die Reaktion äußerte sich in einer starken Wärmebildung, deren Maximum nach 30–45 Minuten erreicht war; die Temperatur lag dabei zwischen 65° C und der Siedetemperatur des Alkohols. Nach 2–2½ Stunden war die Temperatur auf 30–40° C gefallen, und das Einleiten von Chlorwasserstoff wurde eingestellt. Nach Abkühlen des Reaktionsgemisches mit einer Eiskochsalzmischung saugte man vom ausgeschiedenen Ammoniumchlorid und 5-Propoxyindol-2-carbonsäureäthylester ab und wusch mit Alkohol nach. Aus dem Rückstand wurde mit Wasser das Ammoniumchlorid herausgelöst. Das ungelöste Produkt bestand aus fast reinem Xa vom Fp. 127° C. Aus der alkoholischen Mutterlauge ließ sich ein weiterer Anteil gewinnen. Die Ausbeuten betrugen 15,3 bis 17 g (62–69% der Theorie). Aus Alkohol gelbe Kristalle, Fp. 128° C.



5-Propoxyindol-2-carbonsäure (Xb)

24,7 g (0,1 Mol) Xa wurden in einer Lösung von 8 g 90proz. Kaliumhydroxyd in 100 cm³ Methanol und 100 cm³ Wasser drei Stunden zum Sieden unter Rückfluß erhitzt. Die entstandene klare Lösung wurde von geringen Verunreinigungen abfiltriert und durch Versetzen mit konz. Salzsäure wurde die Indolcarbonsäure ausgefällt. Nach Abkühlen wurde sie abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus verdünntem Alkohol umkristallisiert. Die Ausbeuten betragen 19,7–21,0 g (90–96% der Theorie). Aus verdünntem Alkohol sämischfarbene Nadeln, Fp. 162° C.

$C_{12}H_{13}O_3N$ (219,23) Ber. C 65,74 H 5,98
Gef. C 65,62 H 5,94.

5-Propoxyindol (XI)

21,9 g (0,1 Mol) Xb wurden in einem 50 cm³ Spitzkolben aufgeschmolzen, der mit einer Vakuumdestillationsapparatur verbunden wurde. Der Kolben wurde dann etwa 2 Stunden im Wasserstrahlpumpenvakuum auf 200–210° C erhitzt, wobei der größte Teil der Säure decarboxyliert wurde. Danach ließ man den Kolben auf 150–160° abkühlen und destillierte dann das gebildete 5-Propoxyindol ab. Mit dem Destillationsrückstand wurde die Decarboxylierung und die Destillation nochmals wiederholt. Das als farbloses Öl erhaltene 5-Propoxyindol erstarrte beim Anreiben zu einer farblosen Kristallmasse vom F. 43° C. Die Ausbeuten betragen 11,4–13,1 g (65–75% der Theorie). Kp_{0,4} 123–124° C.

$C_{11}H_{13}ON$ (175,22) Ber. C 75,40 H 7,48
Gef. C 75,40 H 7,41.

Das Produkt färbt sich beim Stehen violettgrau und zeigte eine intensive rotviolette Fichtenspanreaktion.

5-Propoxy-3-(piperidinomethyl)-indol (XIIa)

3,5 g (0,02 Mol) 5-Propoxyindol wurden in einem kleinen Becherglas mit Eis gekühlt und unter Umrühren mit 1,7 g Piperidin, 2 g 30proz. Formaldehydlösung und 3 g Eisessig versetzt. Dabei erwärmte sich das Reaktionsgemisch und es bildete sich ein viskoses Öl, das auch nach dem Versetzen mit verdünnter Natronlauge nicht erstarrte.

Es wurde in Äther aufgenommen und mit 1 n-Salzsäure wiederholt ausgeschüttelt. Die salzsaure Schicht wurde nach dem Abtrennen alkalisiert, und die als Öl ausgeschiedene Base wurde in Äther aufgenommen. Nach Trocknen über Kaliumcarbonat destillierte man den Äther zum großen Teil ab. Aus dem Rückstand kristallisierte nach kurzer Zeit die Piperidinoverbindung aus. Sie wurde abgesaugt und mit wenig eiskaltem Äther gewaschen. Aus dem Filtrat ließen sich weitere Anteile isolieren. Die Ausbeute betrug 3,2 g (58,7% der Theorie). Aus Äther feine farblose Nadeln, Fp. 96,5° C.

$C_{17}H_{24}ON_2$ (272,38) Ber. N 10,29 Gef. N 10,13.

Das Hydrochlorid ließ sich aus der ätherischen Lösung mittels Chlorwasserstoff nur in Form von plastischen Flocken fällen, die auch im Vakuumexsikkator über Phosphor-pentoxyd nicht erstarrten.

5-Propoxy-3-(pyrrolidinomethyl)-indol (XII b)

Das Präparat wurde in derselben Weise wie XII a bereitet. An Stelle des Piperidins wurden 1,45 g Pyrrolidin verwendet. Das Produkt erstarrte jedoch, wenn man nach etwa 24 Stunden das Reaktionsgemisch alkalisierte. Es wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus Aceton umkristallisiert. Die Ausbeute betrug 2,4 g (46,5% der Theorie). Farblose Stäbchen, Fp. 124° C.



Das Hydrochlorid fiel aus der ätherischen Lösung beim Einleiten von Chlorwasserstoff ebenfalls als plastische Masse aus, die jedoch über Phosphorpentoxyd erstarrte. Nach Umkristallisieren aus Aceton farblose Kristalle, Fp. 151° C u. Z.

5-Propoxy-3-(dimethylaminomethyl)-indol (XII c)

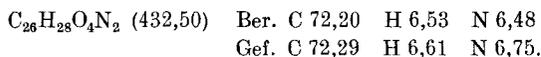
Die Darstellung geschah in der gleichen Weise wie oben angeführt. Es wurden 2,6 cm³ 40proz. Dimethylaminlösung verwendet. Die Dimethylaminverbindung erstarrte ebenfalls beim Alkalisieren. Nach Absaugen, Waschen und Umkristallisieren aus Aceton wurden 2,5 g des Präparates erhalten (54% der Theorie). Aus Aceton feine farblose Nadeln, Fp. 125° C.



Das Hydrochlorid fiel beim Einleiten von Chlorwasserstoff in die ätherische Lösung des Amins sofort als Kristallmasse aus. Nach Umkristallisieren aus Aceton farblose Kristalle, Fp. 169–170° C u. Z.

N,N'-Di-(4-propoxybenzoyl)-o-phenylendiamin (XIV)

5,4 g (0,05 Mol) o-Phenylendiamin wurden mit 25 cm³ Pyridin unter Eiskühlung und Rühren tropfenweise mit 20 g 4-Propoxybenzoylchlorid versetzt, wobei das Reaktionsgemisch dickflüssig wurde. Danach wurden etwa 200 cm³ Wasser hinzugegeben und das rohe ausgeschiedene 4-Propoxybenzoylderivat abgesaugt, mit verdünnter Salzsäure gewaschen und in der Wärme mit 5proz. Sodalösung behandelt. Nach erneutem Absaugen und Waschen mit Wasser wurde es bei 100° C getrocknet. Aus Alkohol farblose kleine Nadeln, Fp. 196° C. Die Ausbeute betrug 18,6 g (86% der Theorie).

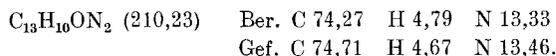


Das Produkt ist schwer löslich in den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln.

2-(4-Oxyphenyl)-benzimidazol (XIIIb) aus XIV

10 g XIV wurden in einem Bombenrohr mit 25 cm³ konz. Salzsäure (d = 1,19) 4 Stunden auf 200° C erhitzt. Nach Erkalten hatten sich feine Nadeln abgeschieden, die abgesaugt wurden. Diese wurden in verdünnter Natronlauge gelöst und von geringen Verunreinigungen abfiltriert. In die alkalische Lösung leitete man Kohlendioxyd ein, wobei ein dicker Niederschlag ausfiel, der abgesaugt, getrocknet und wiederholt aus Aceton umkristallisiert wurde. Farblose Kristallbüschel, Fp. 286–287° C. Wie sich erwies, ist

dieses Produkt als 2-(4-Oxyphenyl)-benzimidazol anzusehen. Die Ausbeute betrug 3,7 g (76,2% der Theorie).



Das Produkt löst sich in Äther, Alkohol, Aceton, Eisessig und in verdünnten Laugen. Das Hydrochlorid ist ziemlich schwer löslich in Wasser. Es bildet aus Alkohol farblose Nadeln, Fp. 351–353° C.

2-(4-Oxyphenyl)-benzimidazol (XIIIb) aus 4-Oxybenzaldehyd

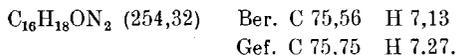
a) N-(4-Oxybenzal)-o-phenylendiamin (XV): 5,4 g o-Phenylendiamin wurden in 10 cm³ heißem Alkohol gelöst und mit einer Lösung von 6,1 g 4-Oxybenzaldehyd versetzt. Dabei fiel XV sofort als gelbe Kristallmasse aus. Es wurde nach dem Erkalten abgesaugt, mit etwas Alkohol und etwas Äther gewaschen und im Vakuumexsikkator getrocknet. Aus Alkohol gelbe Kristalle, Fp. 146–147° C, die sich sehr leicht zersetzen. Die Ausbeute betrug 7,5 g (70,8% der Theorie).

b) XIIIb: 7 g der genannten Azomethinverbindung wurden mit 20 cm³ Nitrobenzol auf die Siedetemperatur des Nitrobenzols erhitzt und eine Minute bei dieser Temperatur belassen. Beim Erkalten schied sich das Benzimidazolderivat aus, das abgesaugt und mit etwas Äther gewaschen wurde. Es wurde in verdünnter Natronlauge gelöst, die Lösung filtriert, und durch Einleiten von Kohlendioxyd wurde XIIIb wieder ausgefällt. Aus dem Nitrobenzol-Filtrat ließ sich eine weitere Menge XIIIb isolieren. Die Ausbeute betrug nur 3,4 g (32,4% der Theorie). Nach Umkristallisieren aus Aceton, Fp. 285–286° C. Der Mischschmelzpunkt mit dem aus XIV erhaltenen Produkt zeigte keine Depression.



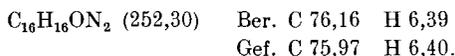
2-(4-Propoxyphenyl)-benzimidazol (XIIIa) aus 4-Propoxybenzaldehyd

a) N-(4-Propoxybenzal)-o-phenylendiamin: Die Darstellung geschah wie die von XV. An Stelle des 4-Oxybenzaldehyds wurden 8,2 g 4-Propoxybenzaldehyd verwendet. Aus Alkohol gelbe verfilzte Nadeln, Fp. 73,5° C. Die Ausbeute betrug 9,4 g (74% der Theorie).



Das Produkt ist leicht zersetzlich.

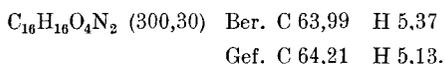
b) 2-(4-Propoxyphenyl)-benzimidazol (XIIIa): Die 4-Propoxybenzalverbindung wurde wie die 4-Oxybenzalverbindung zum entsprechenden Benzimidazolderivat umgesetzt. Dabei wurden 12,7 g der SCHIFFSchen Base und 20 cm³ Nitrobenzol verwendet. Die Darstellung gelang auch, ohne die Propoxybenzalverbindung zu isolieren. Man erhitzte dann das Reaktionsgemisch aus 5,4 g o-Phenylendiamin, 8,2 g 4-Propoxybenzaldehyd 5 cm³ Alkohol und 8 cm³ Nitrobenzol zur Siedetemperatur des Nitrobenzols. Die Aufarbeitung geschah in beiden Fällen so, daß man das auskristallisierte XIIIa absaugte, mit Äther wusch und aus verdünntem Alkohol umkristallisierte. Die Ausbeuten waren unbefriedigend, sie betragen nur 3,5 bis 3,8 g (27,8–30,2% der Theorie). Aus verdünntem Alkohol farblose kleine Stäbchen, Fp. 228–229° C.



Das Produkt löst sich nur wenig in verdünnter Natronlauge und in verdünnter Salzsäure. Das Hydrochlorid erhielt man durch Auflösen der Base in heißer alkoholischer Salzsäure. Beim Erkalten kristallisierte das Salz nahezu quantitativ in farblosen Kristallen aus. Fp. 253–254° C.

4-Propoxy-benzoesäure-(2-nitroanilid) (XVI)

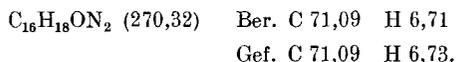
13,8 g (0,1 Mol) 2-Nitranilin wurden in 50 cm³ Pyridin gelöst und mit 20 g 4-Propoxybenzoylchlorid versetzt. Das Reaktionsgemisch erhitze man eine Stunde auf dem Dampfbad. Nach Erkalten versetzte man die Lösung mit 200 cm³ Wasser, wobei das Nitroanilid ausfiel. Das Produkt wurde in der Kälte mit 2 n-Salzsäure und in der Wärme mit 5proz. Sodalösung behandelt. Nach Waschen mit Wasser und Trocknen wurde es aus Methanol umkristallisiert. Die Ausbeute betrug 20,3 g (67,5% der Theorie). Aus Methanol schwefelgelbe verfilzte Nadeln, Fp. 92° C.



N-(4-Propoxybenzoyl)-o-phenylendiamin

7,5 g (0,025 Mol) XVI wurden mit 50 cm³ Wasser und 100 cm³ konz. Salzsäure auf 100° C erhitzt. Unter Rühren trug man innerhalb 60–90 Minuten 15 g Zink ein und setzte das Erhitzen und Rühren noch eine Stunde fort. Schon während der Reaktion schied sich das Hydrochlorid des o-Phenylendiamin-Derivates als schwer lösliches Produkt ab.

Es wurde nach dem Abkühlen abgesaugt und mit wenig Wasser gewaschen. Man schüttelte das Hydrochlorid mit Sodalösung und etwa 500 cm³ Äther, wobei das freie Amin vom Äther aufgenommen wurde. Nach Abtrennen der wäßrigen Schicht trocknete man die ätherische Lösung über Kaliumcarbonat und destillierte schließlich den Äther weitgehend ab. Die aus dem Rückstand ausgefallene Verbindung wurde abgesaugt und aus Alkohol umkristallisiert. Farblose kleine Kristalle, Fp. 135,5–136,5° C. Die Ausbeute betrug 4,3 g (62,7% der Theorie).



Das Produkt löst sich kaum in verdünnter Salzsäure und ist schwer löslich in Äther und in kaltem Alkohol.

2-(4-Propoxyphenyl)-benzimidazol (XIIIa) aus vorstehender Verbindung

2,7 g (0,01 Mol) N-(4-Propoxybenzoyl)-o-phenylendiamin erwärmte man mit 15 g Phosphoroxychlorid eine Stunde auf dem Dampfbad. Das Reaktionsgemisch wurde dann in kaltes Wasser gegossen, wobei sich das überschüssige Phosphoroxychlorid unter Erwärkung zersetzte und das Benzimidazolderivat sich als Salz ausschied. Es wurde abgesaugt, in heißem Alkohol gelöst, mit Sodalösung alkalisiert, wobei die Base freigesetzt wurde. Nach Verdünnen mit Wasser wurde diese abgesaugt und aus verdünntem Alkohol

umkristallisiert. Die Ausbeute betrug 1,9 g (75,4% der Theorie). Aus verdünntem Alkohol farblose kleine Stäbchen, Fp. 128° C. Der Mischschmelzpunkt mit dem aus 4-Propoxybenzaldehyd und o-Phenylendiamin dargestellten Präparat gab keine Erniedrigung.

Magdeburg, Wissenschaftliche Abteilung des VEB Fahlberg-List und Halle, Institut für Technische Chemie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg.

Bei der Redaktion eingegangen am 1. Juli 1954.

Verantwortlich

für die Schriftleitung: Prof. Dr.-Ing. E. Leibnitz, Leipzig O 5, Permoserstraße 15; für den Anzeigenteil: VEB Georg Thieme, Anzeigenabteilung, Leipzig C 1, Hainstr. 17-19, Aufg. C, Ruf 21981. Z. Z. gilt Anzeigenpreisliste Nr. 1; Verlag: Johann Ambrosius Barth, Leipzig C 1, Salomonstraße 18 B; Fernruf 63105 und 63781. 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 224/54