

Über die Darstellung von 2-Alkoxy-3-methoxyphenolen aus o-Vanillin und über Mannichsynthesen mit diesen Pyrogalloläthern

VON ELMAR PROFFT und GERHARD RIETZ

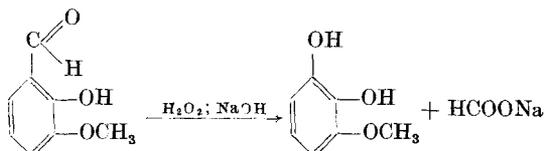
Mit 1 Abbildung

Inhaltsübersicht

Durch Oxydation mit Perameisensäure in 85proz. Ameisensäure konnten Äther des o-Vanillins in 70–75proz. Ausbeuten zu den entsprechenden 2-Alkoxy-3-methoxyphenolen abgebaut werden. Bei solchen o-Vanillinäthern, die sich nicht oder nur sehr schlecht in der Ameisensäure lösen, versagt die Methode. Die dargestellten 2-Alkoxy-3-methoxyphenole wurden als Benzoyl- und 3,5-Dinitrobenzoylverbindungen als Kohlensäureester und als Äther charakterisiert.

Mit einigen dieser Pyrogallol-di-äther wurden Kondensationen nach MANNICH durchgeführt, wobei in Ausbeuten um 50% und mehr 2-Alkoxy-3-methoxy-6-piperidino-N-methylenphenole entstanden. Von diesen erwies sich das Hydrochlorid des 2-i-Amyl-äthers in seiner oberflächenanästhetischen Wirkung als etwas stärker als Cocain.

Bei der partiellen Verätherung von Pyrogallol zum Pyrogallolmonomethyläther entstehen zwei isomere Äther, der 1-Methyl- und der 2-Methyläther¹⁾, die erst nach Überführung in die Diacetate trennbar sind. Deshalb stellt man den 1-Methyläther des Pyrogallols am besten durch Dakin-Oxydation aus o-Vanillin her²⁾.



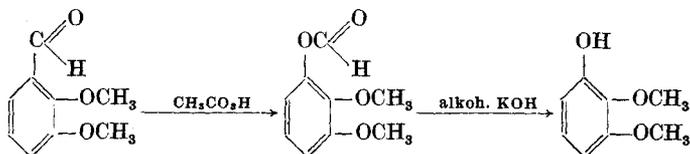
Will man, von dem 1-Methyläther ausgehend, durch Verätherung einen 1-Methyläther-2-alkyläther des Pyrogallols darstellen, so muß man feststellen, daß wiederum nur ein Isomerengemisch, und zwar des 1-Methyl-

¹⁾ J. HERZIG u. J. POLLAK, Mh. Chem. 25, 811.

²⁾ F. MAUTNER, J. prakt. Chem. 150, 257 (1938).

äther-2-alkyl- und 1-Methyläther-3-alkyl-äthers entstehen kann, wie bei der Allylierung³⁾ gezeigt wurde.

In der Reihe der 1-Methyläther-2-alkyl-äther des Pyrogallols ist bisher nur das 2,3-Dimethoxy-phenol bekannt. Es wurde durch Decarboxylierung von 2-Oxy-3,4-dimethoxy-benzoesäure⁴⁾ und durch oxydativen Abbau von o-Veratrumaldehyd mit Peressigsäure in Eisessig zum entsprechenden Ameisensäureester und Hydrolyse desselben⁵⁾ gewonnen:



Ebenso, wie der oxydative Abbau des o-Vanillins zum 1-Methyläther des Pyrogallols führt, ist mit dieser Methode bei o-Vanillin-äthern die Möglichkeit gegeben, definierte 1-Methyläther-2-alkyl-äther des Pyrogallols darzustellen.

Die Wirkung von Peressigsäure auf die höheren Äther des o-Vanillins ist bisher nicht untersucht worden. Auch über die Einwirkung anderer Persäuren auf o-Vanillinäther ist unseres Wissens nichts bekannt.

Solche höheren Äther des o-Vanillins hat der eine von uns⁶⁾ durch Erhitzen von o-Vanillin mit Alkylbromiden in Methanol bzw. Äthanol in Gegenwart von überschüssigem Kaliumkarbonat dargestellt. Sie dienten als Ausgangsprodukte für die im Rahmen der Arbeit liegenden Untersuchungen.

MELTZER und DOCZI (l. c.) kamen bei der Oxydation von o-Veratrumaldehyd mit Peressigsäure in Eisessig in 67proz. Ausbeute zu dem Ameisensäureester des 2,3-Dimethoxy-phenols, aus dem sie durch Hydrolyse mit alkoholischer Kalilauge das freie Phenol in einer Ausbeute von 46% der Theorie gewannen. Es ist jedoch festzustellen, daß die Autoren weder den Ameisensäureester (Kp₁₃ 126–136°) noch das freie Phenol (Kp. 230–240°) als reine Verbindungen isoliert haben. Diese Methode liefert also das 2,3-Dimethoxy-phenol nicht in der geforderten Reinheit und Ausbeute.

Es wurde daher die Wirkung anderer Persäuren auf o-Veratrumaldehyd erprobt, der als Modells substanz gewählt wurde, da er der ein-

³⁾ V. M. TRIKOJUS u. D. E. WHITE, J. chem. Soc. London **1949**, 436.

⁴⁾ J. HERZIG u. J. POLLAK, Ber. dtsh. chem. Ges. **36**, 660 (1903). J. HERZIG u. J. POLLAK, Mh. Chem. **25**, 515 (1904); W. BAKER u. R. I. SAVAGE, J. chem. Soc. London **1938**, 1602.

⁵⁾ R. I. MELTZER u. J. DOCZI, J. Amer. chem. Soc. **72**, 4986 (1950).

⁶⁾ E. PROFFT, J. prakt. Chem. [4] **5**, 175 (1957).

zige o-Vanillinäther ist, dessen phenolisches Abbauprodukt bereits auf anderem Wege erhalten wurde. Zunächst wurde mit Monoperphthalsäure gearbeitet. Sie wird für die BAEYER-VILLIGER-Oxydation von HASSALL⁷⁾ empfohlen; ihre Rolle in dieser Oxydationsmethode ist an vielen Beispielen untersucht worden.

Für die Absicht, in stark verdünnten Lösungen zu arbeiten, um Verharzungen zu vermeiden, erschien ihre größere Beständigkeit im Vergleich zu Benzopersäure günstig. Ferner läßt sich die gebildete Phthalsäure wegen ihrer Unlöslichkeit in Chloroform leicht entfernen.

Die ätherische Monoperphthalsäurelösung wurde nach einer Vorschrift von BÖHME⁸⁾ gewonnen. Der Perphthalsäuregehalt wurde durch Versetzen einer Probe der Lösung mit Kaliumjodid und Titration des ausgeschiedenen Jods mit Thiosulfat bestimmt. Der in Eisessig gelöste o-Veratrumaldehyd wurde langsam mit der ätherischen Perphthalsäurelösung versetzt und blieb dann längere Zeit bei Zimmertemperatur stehen. Es wurde ein großer Überschuß an Perphthalsäure verwendet, etwa 2 Äquivalente Persäure auf 1 Äquivalent o-Veratrumaldehyd. Temperaturanstieg wurde nicht beobachtet. Nach 6 Stunden war die Lösung schwach gelb gefärbt, enthielt aber noch über 50% der eingesetzten Persäure. Nach 200 Stunden enthielt die Lösung nur noch geringe Mengen Persäure und wurde aufgearbeitet. Das Reaktionsprodukt wurde nach Abtrennung der Phthalsäure im Vakuum destilliert, wobei 2 Fraktionen erhalten wurden. Die erste Fraktion, Kp₂₂ 140–150°, eine rotbraun gefärbte Flüssigkeit, wurde mittels Verseifung als Ameisensäureester des 2,3-Dimethoxyphenols erkannt. Die Ausbeute an Ester betrug 28%, die an freiem Phenol 16% d. Th. Die zweite Fraktion, Kp₂₃ 200°, erstarrte im Kühler zu farblosen, in Bicarbonat löslichen Kristallen, die mehrmals aus Wasser umkristallisiert, einen Fp. 120° zeigten. Der Mischschmelzpunkt mit 2,3-Dimethoxy-benzoesäure ergab keine Depression. Die Ausbeute an 2,3-Dimethoxy-benzoesäure betrug 35,3% d. Th. Bei der Destillation verblieben erhebliche Mengen an Harzen als Rückstand. Das Ergebnis befriedigte nicht.

Es wurden daher Versuche mit konz. Perphthalsäurelösungen, die durch teilweises Verdunsten des Äthers im Vakuum erzielt worden waren, in verschiedenen Lösungsmitteln angestellt. Die Ergebnisse sind in Tab. 1 zusammengefaßt.

(Die 2,3-Dimethoxy-benzoesäure wurde bei diesen Versuchen vor der Destillation, durch Schütteln der ätherischen Lösung mit Bikarbonatlösung, abgetrennt.)

⁷⁾ C. H. HASSALL, Org. Reactions Bd. IX, 73 (New York — 1957).

⁸⁾ H. BÖHME, Ber. dtsh. chem. Ges. 70, 382 (1937).

Es konnten zwar bessere Ausbeuten erzielt werden, eine präparativ einfache Methode resultierte jedoch hieraus nicht.

In der Monographie über die BAEYER-VILLIGER-Oxydation von HASSALL (l. c.) wird betont, daß diese durch Bedingungen begünstigt wird, die zur Bildung von Peroxyestern relativ starker Säuren führen. Betrachtet man die Reihe der aliphatischen Monocarbonsäuren, so zeigt sich, daß die Ameisensäure sich vor den anderen Säuren durch einen extremen p_K -Wert auszeichnet, wodurch sie als Lösungsmittel für die Reaktion besonders geeignet schien.

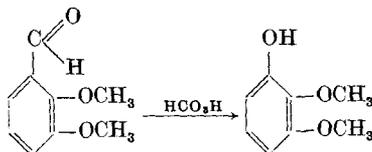
Tabelle 1

Lösungsmittel	% Ausbeute		Temperatur- Anstieg auf
	an Ester	an Säure	
Chloroform	~47	~ 8	53°
Äther	~40	~24	37°
Eisessig	~49	—	46°

In jüngerer Zeit findet man in der Literatur Hinweise auf die Verwendung von verdünnten Perameisensäurelösungen. So gebrauchten SWERN und Mitarbeiter⁹⁾ solche Lösungen zur Oxydation von ungesättigten Fetten, während TOENNIES und HOMILLER¹⁰⁾ sie zur Oxydation von Aminosäuren verwandten.

Aus diesen Gesichtspunkten schien Perameisensäure als Oxydationsmittel und Ameisensäure als Lösungsmittel für die betrachtete Reaktion besonders geeignet.

Diese Erwartungen wurden durch die erzielten Versuchsergebnisse bestätigt. Während Peressigsäure und Monoperphthalsäure bei der Einwirkung auf o-Veratrumaldehyd den Ameisensäureester des 2,3-Dimethoxyphenols liefern, wird bei Oxydation mit Perameisensäure in guter Ausbeute direkt freies 2,3-Dimethoxyphenol erhalten. 2,3-Dimethoxybenzoesäure tritt nicht auf.



Es wurden einige Versuche ausgeführt, um die günstigsten Reaktionsbedingungen zu ermitteln:

⁹⁾ D. SWERN u. Mitarb., J. Amer. chem. Soc. **67**, 1786 (1945).

¹⁰⁾ G. TOENNIES u. R. P. HOMILLER, J. Amer. chem. Soc. **64**, 3054 (1942).

Tabelle 2

Versuch Nr.	ml Lösungsmittel	Zeit	Temperatur	Ausbeute %	Bemerkungen
1	200	24 Std.	0—22°	61,1	zunächst Kühlung im Eisbad, später Zimmertemperatur
2	200	50 Std.	0—22°	71,4	
3	85	24 Std.	20—30°	57,2	—
4	100	44 Std.	20—40°	58,4	—
5	50	188 Std.	40—22°	51,9	4 Std. Rühren

Es wurde derart verfahren, daß jeweils 8,3 g o-Veratrumaldehyd, in der betreffenden Menge an 85proz. Ameisensäure gelöst, mit Perameisensäure umgesetzt wurden, die aus 8,2 g etwa 25—27proz. Wasserstoffperoxyd bereitet wurde. Es wurde also etwas mehr als ein Äquivalent Persäure angesetzt. Die angegebenen Ausbeuten beziehen sich auf rohes 2,3-Dimethoxy-phenol vom Kp_{12} 115,5—119°.

Auf dem angegebenen Wege wurden folgende Pyrogalloläther gewonnen:

1. 2-Äthoxy-3-methoxy-phenol,
2. 2-n-Propoxy-3-methoxy-phenol,
3. 2-i-Propoxy-3-methoxy-phenol,
4. 2-n-Butoxy-3-methoxy-phenol,
5. 2-n-Amyloxy-3-methoxy-phenol,
6. 2-i-Amyloxy-3-methoxy-phenol.

Ferner wurde versucht, folgende Aldehyde in die entsprechenden Phenole zu verwandeln:

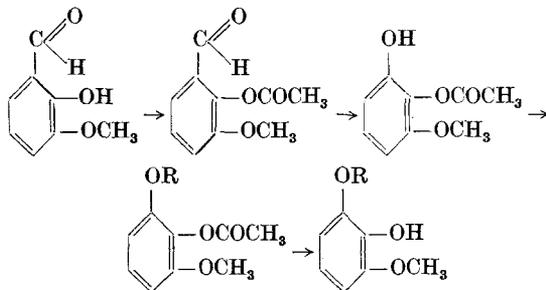
7. 2-n-Octyloxy-3-methoxy-benzaldehyd,
8. 2-n-Dodecyloxy-3-methoxy-benzaldehyd,
9. 2-Benzylloxy-3-methoxy-benzaldehyd.

Diese Verbindungen sind jedoch in 85proz. Ameisensäure schlecht löslich. Durch Zusatz von Äther wird zwar Löslichkeit erreicht, die Anwesenheit des Äthers verändert jedoch den Reaktionsablauf. Die erhaltenen Reaktionsprodukte lösten sich nicht in Natronlauge. Es wurde angenommen, daß sich die Ameisensäureester gebildet hatten. Die vermeintlichen Ester lieferten aber bei der Verseifung keine Phenole; lediglich im Falle des 2-Benzylloxy-3-methoxy-benzaldehyds wurde eine kleine in Natronlauge lösliche Fraktion gewonnen.

$$Kp_1 \text{ 151—153}^\circ; n_D^{20} = 1,5776.$$

Die Reaktionsprodukte dieser drei Aldehyde erwiesen sich als nicht einheitlich. Sie enthielten noch Ausgangsprodukt. Pyrogalloläther konnte daraus nicht isoliert werden.

Nachdem einige 2-Alkoxy-3-methoxy-phenole glatt auf dem beschriebenen Wege erhalten werden konnten, lag es nahe, 2-Methoxy-6-alkoxy-phenole auf einem ähnlichen Wege aus o-Vanillin darzustellen:



BÖESEKEN und GREUP haben indessen bereits 1939¹¹⁾ festgestellt, daß bei der Oxydation von Acetyl-vanillin mit Peressigsäure das normale Oxydationsprodukt, die Acetyl-vanillinsäure, resultiert. Es war daher ein ähnliches Verhalten des Acetyl-o-vanillins bei der Umsetzung mit Perameisensäure zu erwarten.

Bei unseren diesbezüglichen Versuchen wurde jedoch kein einheitliches Reaktionsprodukt erhalten. Das gewünschte 2-Acetoxy-3-methoxyphenol wurde nicht aufgefunden. Die Synthese der 2-Methoxy-6-alkoxyphenole auf obigem Wege gelang daher nicht.

Um die erhaltenen 2-Alkoxy-3-methoxy-phenole zu charakterisieren, wurden einige Derivate dargestellt. Von folgenden Verbindungen wurden auf die übliche Weise 1-Benzoyloxy-2-alkoxy-3-methoxybenzole bereitet:

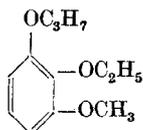
1. 2,3-Dimethoxy-phenol,
2. 2-Äthoxy-3-methoxy-phenol,
3. 2-n-Propoxy-3-methoxy-phenol,
4. 2-i-Propoxy-3-methoxy-phenol.

Das 1-Benzoyloxy-2,3-dimethoxy-benzol ist bereits von HERZIG und POLLAK (l. c.) dargestellt worden. Von den höheren 2-Alkoxy-3-methoxy-phenolen konnten keine kristallinen Benzoylverbindungen erhalten werden, weshalb von den folgenden Pyrogalloläthern 3,5-Dinitrobenzoylderivate gewonnen wurden:

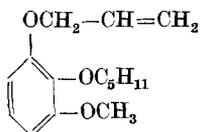
5. 2-n-Butoxy-3-methoxy-phenol,
6. 2-n-Amyloxy-3-methoxy-phenol,
7. 2-i-Amyloxy-3-methoxy-phenol.

¹¹⁾ J. BÖESEKEN u. J. GREUP, Rec. Trav. chim. Pays-Bas 58, 528 (1939).

Zwei Phenole wurden weiterhin veräthert. Aus dem 2-Äthoxy-3-methoxy-phenol wurde das 1-Propoxy-2-äthoxy-3-methoxybenzol durch längeres Erhitzen mit Propylbromid und Kaliumcarbonat in Aceton in 30proz. Ausbeute gewonnen:

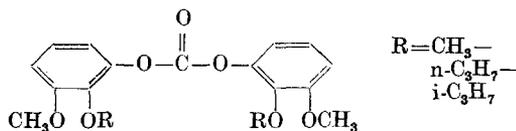


Nach der gleichen Methode wurde mit Allylbromid veräthert, das gegenüber dem Propylbromid bedeutend größere Reaktionsfähigkeit besitzt. 1-Allyloxy-2-i-amyl-3-methoxy-benzol wurde in einer Ausbeute von 88% erhalten:



Durch Umsetzung mit Phosgen in alkalischer Lösung wurden fernerhin aus folgenden drei Phenolen Kohlensäureester dargestellt:

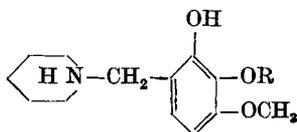
1. 2,3-Dimethoxy-phenol,
2. 2-n-Propoxy-3-methoxy-phenol,
3. 2-i-Propoxy-3-methoxy-phenol.



Um das Verhalten der Pyrogalloläther bei der MANNICH-Reaktion festzustellen, wurde unter milden Bedingungen, um die Bildung von Dihydroxydiphenylmethanderivaten auszuschließen, gearbeitet. Es wurde in Anlehnung an die Arbeitsweise von HELLMANN und OPITZ¹²⁾ verfahren, wonach zunächst durch Umsetzung von Piperidin mit Formaldehyd das N-Oxymethylenpiperidin dargestellt wird. Unter weiterem Rühren wurde zu dieser Lösung bei Zimmertemperatur das betreffende 2-Alkoxy-3-methoxy-phenol im Überschuß zugefügt. Bei schwach exothermer Reaktion verfärbte sich hierbei das Reaktionsgemisch. Es wurde noch einige Stunden nachgerührt und 24 Stunden bei Zimmertemperatur stehengelassen.

¹²⁾ H. HELLMANN u. G. OPITZ, Angew. Chem. 68, 265 (1956).

Auf diesem Wege wurden MANNICH-Verbindungen des Typus:



erhalten.

Folgende Substanzen wurden synthetisiert:

1. 2,3-Dimethoxy-6-piperidino-N-methylen-phenol,
2. 2-n-Propoxy-3-methoxy-6-piperidino-N-methylen-phenol,
3. 2-i-Amyloxy-3-methoxy-6-piperidino-N-methylen-phenol.

Aus der ätherischen Lösung der Basen kristallisierten beim Einleiten von Salzsäure die Hydrochloride. Zur Charakterisierung wurden aus diesen mit REINECKE-Salz die Reineckate dargestellt.

Experimenteller Teil

2,3-Dimethoxy-phenol

33,8 g 30proz. Wasserstoffperoxyd wurden in 100 ml 85proz. Ameisensäure gelöst. Die Lösung blieb eine Stunde bei Zimmertemperatur stehen und wurde sodann in die in Eis gekühlte Lösung von 34 g 2,3-Dimethoxy-benzaldehyd in 500 ml 85proz. Ameisensäure eingetroppt. Nach viertägigem Stehen bei Zimmertemperatur war das Produkt tief dunkelrot gefärbt. Die Ameisensäure wurde im Vakuum abdestilliert und der Rückstand mit 300 ml Äther aufgenommen. Die ätherische Lösung wurde durch mehrmaliges Waschen mit insgesamt etwa einem Liter gesättigter Natriumbicarbonatlösung und schließlich mit 50 ml-Wasser gereinigt. Die weinrot gefärbte, völlig klare Lösung wurde über Natriumsulfat getrocknet. Der nach Abdestillieren des Äthers verbleibende Rückstand wurde im Vakuum destilliert. Es wurden 22,4 g (= 71% d. Th.) einer schwach gelb gefärbten Flüssigkeit vom Siedepunkt Kp_{12} 115,5–119° erhalten. Die weitere Reinigung bereitete anfangs Schwierigkeiten. Schließlich wurde das 2,3-Dimethoxy-phenol in verdünnter Natronlauge gelöst und nach Extrahieren der nicht phenolischen Anteile mit 25 ml Äther, durch Einleiten von Kohlendioxyd wieder abgeschieden. Die farbigen Verunreinigungen verblieben dabei in der gebildeten Bicarbonatlösung. Es wurde zweimal mit je 100 ml Äther extrahiert. Nach Trocknen über Natriumsulfat wurde der Äther verjagt und der Rückstand im Vakuum destilliert. Es resultierte ein völlig farbloses Produkt vom Kp_{12} 116°; n_D^{20} 1,5393. Die Ausbeute an Reinstsubstanz betrug 18,4 g = 58,3% d. Th.

2-Äthoxy-3-methoxy-phenol

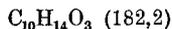
Zur Darstellung dieses Phenols wurde wie oben verfahren: 39,3 g 2-Äthoxy-3-methoxy-benzaldehyd und 35,8 g 30proz. Wasserstoffperoxyd in insgesamt 600 ml 85proz. Ameisensäure. Die Ausbeute an Rohprodukt (Kp_{12} 120–124°) betrug 27,5 g = 75% d. Th. Die reine Verbindung stellt eine farblose Flüssigkeit dar und siedet unter 12,5 mm Hg bei 121–122°. n_D^{20} 1,5264. Ausbeute: 25 g = 68,2% d. Th.

$C_9H_{12}O_3$ (168,2)

ber.: C 64,27%	ber.: H 7,19%
gef.: C 64,20%	gef.: H 7,38%

2-n-Propoxy-3-methoxy-phenol

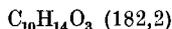
49,4 g 2-n-Propoxy-3-methoxy-benzaldehyd und 41,8 g 30proz. Wasserstoffperoxyd wurden in insgesamt 750 ml 85proz. Ameisensäure umgesetzt. Die Ausbeute an Rohprodukt (Kp._{13,5} 132–133,5°) betrug 33,4 g = 72,1% d. Th. An reinem 2-n-Propoxy-3-methoxy-phenol (Kp.₁₂ 129°; n_D²⁰ 1,5182) wurden 31,6 g = 68,2% d. Th. gewonnen. Die Substanz besitzt schwachen Juchtergeruch.



ber.: C 65,92%	ber.: H 7,74%
gef.: C 66,27%	gef.: H 7,88%.

2-i-Propoxy-3-methoxy-phenol

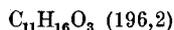
29,1 g 2-i-Propoxy-3-methoxy-benzaldehyd und 24,6 g 30proz. Wasserstoffperoxyd wurden in 450 ml 85proz. Ameisensäure zur Reaktion gebracht. Es wurden 19,8 g eines Rohproduktes vom Siedepunkt Kp.₁₂ 120–124° gewonnen. Das entspricht einer Ausbeute von 72,5% d. Th. Die reine Verbindung siedet unter 12,5 mm Hg bei 121°, n_D²⁰ 1,5161, und stellt eine farblose Flüssigkeit dar.



ber.: C 65,92%	ber.: H 7,74%
gef.: C 65,94%	gef.: H 7,68%.

2-n-Butoxy-3-methoxy-phenol

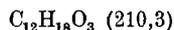
31,45 g 2-n-Butoxy-3-methoxy-benzaldehyd und 24,6 g 30proz. Wasserstoffperoxyd wurden in 450 ml 85proz. Ameisensäure umgesetzt. Die Ausbeute an Rohprodukt (Kp.₁₂ 141–145°) betrug 20,8 g = 70,2% d. Th., die gereinigte Verbindung, eine farblose Flüssigkeit, siedet unter 12,5 mm Hg bei 142,5° (n_D²⁰ 1,5123).



ber.: C 67,33%	ber.: H 8,21%
gef.: C 67,53%	gef.: H 8,21%.

2-n-Amyloxy-3-methoxy-phenol

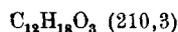
33,3 g 2-n-Amyloxy-3-methoxy-benzaldehyd wurden mit 24,6 g 30proz. Wasserstoffperoxyd in 450 ml 85proz. Ameisensäure umgesetzt. Die Ausbeute an Rohprodukt (Kp._{13,5} 154–156°) betrug 23 g = 73% d. Th. Die gereinigte Verbindung, eine farblose Flüssigkeit, siedet unter 13 mm Hg bei 155°. n_D²⁰ 1,5082.



ber.: C 68,54%	ber.: H 8,63%
gef.: C 68,77%	gef.: H 8,60%.

2-i-Amyloxy-3-methoxy-phenol

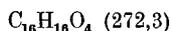
53 g 2-i-Amyloxy-3-methoxy-benzaldehyd und 39,2 g 30proz. Wasserstoffperoxyd wurden in 700 ml 85proz. Ameisensäure als Lösungsmittel umgesetzt. Es wurden 36,3 g = 72,7% d. Th. an Rohprodukt (Kp.₁₂ 147–150°) gewonnen. Die reine Verbindung siedet unter 13,5 mm Hg bei 151°. n_D²⁰ 1,5070. Farblose Flüssigkeit.



ber.: C 68,54%	ber.: H 8,63%
gef.: C 68,21%	gef.: H 8,53%.

1-Benzoyloxy-2-äthoxy-3-methoxy-benzol

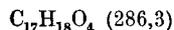
1,1 g 2-Äthoxy-3-methoxy-phenol wurden in 40 ml Kalilauge gelöst, die aus 6,25 g festem Kaliumhydroxyd bereitet wurde, und mit 5 g Benzoylchlorid geschüttelt. Unter Wärmeentwicklung setzte sich das Benzoylchlorid um. Der Ester schied sich zunächst ölig ab, kristallisierte aber beim Erkalten und wurde abgesaugt. Die Lösung war noch alkalisch und wurde deshalb noch einmal mit 2 g Benzoylchlorid versetzt, wobei eine kleine weitere Menge des Esters gewonnen werden konnte. Der Ester wurde mit Natronlauge und Wasser gewaschen, auf Ton getrocknet und aus Petroläther (Kp. 60–90°) umkristallisiert. Farblose Kristalle: Fp. 94–94,5°.



ber.: C 70,58%	ber.: H 5,91%
gef.: C 70,43%	gef.: H 6,06%

1-Benzoyloxy-2-n-propoxy-3-methoxy-benzol

Nach der gleichen Methode wurden 1,1 g 2-n-Propoxy-3-methoxy-phenol in 40 ml Kalilauge ($\rho = 1,13$) mit 7 g Benzoylchlorid umgesetzt. Durch Umkristallisieren aus Petroläther (Kp. 30–50°) wurden schöne, farblose Kristalle, Fp. 75,5–76° erhalten.

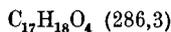


ber.: C 71,33%	ber.: H 6,34%
gef.: C 71,52%	gef.: H 6,72%

1-Benzoyloxy-2-i-propoxy-3-methoxy-benzol

Es wurden umgesetzt:

1,2 g 2-i-Propoxy-3-methoxy-phenol, 40 ml Kalilauge ($\rho = 1,13$) und 7 g Benzoylchlorid. Der Ester kristallisierte aus Petroläther (Kp. 30–50°) in farblosen Kristallen und schmolz bei 84,5–85,5°.



ber.: C 71,33%	ber.: H 6,34%
gef.: C 71,11%	ber.: H 6,34%

1-(3,5-Dinitrobenzoyl)-oxy-2-n-butoxy-3-methoxy-benzol

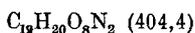
Etwa 1 g feinpulverisiertes 3,5-Dinitrobenzoylchlorid wurde in Benzol gelöst. Nach Abfiltrieren der in Benzol schlecht löslichen, verunreinigenden 3,5-Dinitrobenzoesäure wurde die Lösung mit einigen Tropfen 2-n-Butoxy-3-methoxy-phenol und sodann mit 5 ml Pyridin versetzt. Die Reaktionslösung blieb vier Stunden bei Zimmertemperatur stehen. Das mit 100 ml Äther verdünnte Reaktionsgemisch wurde mehrmals mit verdünnter Salzsäure, verdünnter Natronlauge und Wasser gewaschen. Nach Abdestillieren der Lösungsmittel, Abpressen des gelben, kristallinen Rückstandes auf Ton und mehrmaligem Umkristallisieren aus Lignoïn wurden schwach gelbe Nadeln, Fp. 75,5°, erhalten.



ber.: N 7,18%	gef.: N 7,28%
---------------	---------------

1-(3,5-Dinitrobenzoyl)-oxy-2-n-amyloxy-3-methoxy-benzol

Der Ester wurde auf dem gleichen Wege dargestellt wie das 1-(3,5-Dinitrobenzoyl)-oxy-2-n-butoxy-3-methoxy-benzol. Durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Petroläther (Kp. 60–90°) wurden schwach gelbe Nadeln (Fp. 101,5–102°), gewonnen.



ber.: N 6,94%	gef.: N 7,10%
---------------	---------------

1-(3,5-Dinitrobenzoyl)-oxy-2-i-amyloxy-3-methoxy-benzol

Durch Einwirkung von 3,5-Dinitrobenzoylchlorid auf 2-i-Amyloxy-3-methoxyphenol wurde der entsprechende Ester erhalten. Er konnte durch Umkristallisieren aus Petroläther (Kp. 60–90°) gereinigt werden. Die so erhaltenen gelben Kristalle schmolzen bei 115–116°.

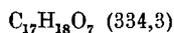


ber.: N 6,94%

gef.: N 6,96%.

Kohlensäure-2,3-dimethoxy-phenylester

1,1 g 2,3-Dimethoxyphenol wurden in Natronlauge gelöst. Beim Einleiten von Phosgen in die Phenolatlösung trat nach kurzer Zeit Trübung ein, und es bildeten sich Flüssigkeitstropfen aus, die beim Anreiben erstarrten. Die Kristalle wurden abgesaugt und mit Natronlauge und Wasser gewaschen. Nach Trocknen auf Ton wurde der Ester aus Petroläther (Kp. 60–90°) dreimal umkristallisiert. Es ergaben sich farblose, flache Nadeln, die bei 93,5–94° schmolzen.



ber.: C 61,08%

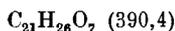
ber.: H 5,41%

gef.: C 60,90%

ber.: H 5,40%.

Kohlensäure-2-n-propoxy-3-methoxy-phenylester

Wie oben beschrieben, wurde der Ester durch Einleiten von Phosgen in die Phenolatlösung erhalten, die aus 1,1 g 2-n-Propoxy-3-methoxyphenol, 0,3 g festem Natriumhydroxyd und 10 ml Wasser bereitet wurde. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Petroläther (Kp. 60–90°) wurden farblose Nadeln gewonnen, die bei 76,5–77° schmolzen.



ber.: C 64,60%

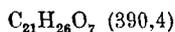
ber.: H 6,71%

gef.: C 64,93%

ber.: H 6,70%.

Kohlensäure-2-i-propoxy-3-methoxy-phenylester

2,2 g 2-i-Propoxy-3-methoxyphenol und 0,6 g festes Natriumhydroxyd wurden in 10 ml Wasser gelöst und mit Phosgen umgesetzt. Der erhaltene Ester wurde zweimal aus Petroläther (Kp. 60–90°) umkristallisiert. Er kristallisierte in farblosen Nadeln, Fp. 104,5–105°.



ber.: C 64,60%

ber.: H 6,71%

gef.: C 65,08%

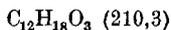
gef.: H 6,64%.

1-n-Propoxy-2-äthoxy-3-methoxy-benzol

In 25 ml trockenem Aceton wurden 10,9 g 2-Äthoxy-3-methoxyphenol und 8,8 g n-Propylbromid gelöst und 5,8 g Kaliumcarbonat hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde sodann 10 Stunden im Wasserbad unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach Abdampfen des Acetons und des nicht umgesetzten Propylbromids wurde der Rückstand mit Wasser versetzt und zweimal mit je 50 ml Äther ausgezogen. Die Abtrennung des nicht umgesetzten 2-Äthoxy-3-methoxyphenols aus der ätherischen Lösung erfolgte durch

dreimaliges Schütteln mit je 30 ml 2-n-Natronlauge und Waschen mit 30 ml Wasser. Nach Trocknen über Natriumsulfat wurde der Äther abdestilliert und das verbleibende 1-n-Propoxy-2-äthoxy-3-methoxy-benzol durch Vakuumdestillation gereinigt. Es ergaben sich 4,1 g = 30,1% d. Th. vom Siedepunkt Kp_{14} 143–144°.

Die Substanz stellt eine farblose Flüssigkeit dar; n_D^{20} 1,5042. 5 g 2-Äthoxy-3-methoxyphenol wurden zurückgewonnen.

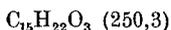


ber.: C 68,52%	ber.: H 8,61%
gef.: C 68,43%	ber.: H 8,73%

1-Allyloxy-2-i-amyloxy-3-methoxy-benzol

11,1 g 2-i-Amyloxy-3-methoxyphenol und 8,8 g Allylbromid wurden in 25 ml Aceton gelöst, mit 11 g Kaliumcarbonat versetzt und 10 Stunden auf dem Wasserbad unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Dabei nahm das Reaktionsgemisch eine orangerote Farbe an. Es wurde wie oben aufgearbeitet. Nach Destillation im Vakuum wurden 11,6 g = 87,8% d. Th. der Verbindung Kp_{13} 167–169° erhalten. Eine zweite Destillation lieferte die völlig reine Substanz, $Kp_{12,5}$ 166–167°.

Das 1-Allyloxy-2-i-amyloxy-3-methoxy-benzol ist eine schwach gelblichgrüne Flüssigkeit. n_D^{20} 1,5053.



ber.: C 71,99%	ber.: H 8,87%
gef.: C 71,81%	gef.: H 9,07%

2,3-Dimethoxy-6-piperidino-N-methylen-phenol

In einem kleinen spitzen Dreihalskolben wurden unter Kühlung mit Eis-Kochsalz (–5 bis 0°) und ständigem Rühren zu 6,4 g Piperidin langsam 6,45 g einer 35proz. Formalinlösung getropft. Kurz vor Beendigung der Formalinzugabe machte sich die Bildung des N-Oxymethylenpiperidins durch Kristallisation bemerkbar. Der Kristallbrei wurde in 20 ml Äthanol gelöst. Nach zweistündigem Rühren wurde das Kältebad entfernt, worauf langsam unter Rühren bei Zimmertemperatur 17,3 g 2,3-Dimethoxyphenol hinzugefügt wurden. Die Reaktionslösung nahm dabei eine violette Farbe an. Danach blieb die Lösung 24 Stunden bei Zimmertemperatur stehen. Der Alkohol und nicht umgesetztes Piperidin wurden im Vakuum abdestilliert, der Rückstand mit verdünnter Salzsäure aufgenommen, und überschüssiges 2,3-Dimethoxyphenol durch Extraktion mit Äther entfernt. Beim Neutralisieren mit Soda schied sich die freie Base als Öl ab. Sie wurde durch dreimaliges Extrahieren mit je 75 ml Chloroform vollständig abgetrennt. Die vereinigten Chloroformextrakte wurden zur Entfernung restlichen Formaldehyds mit Natriumbisulfatlösung und sodann mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat wurde das Lösungsmittel durch Destillation entfernt. Es verblieb eine hellbraune, viskose Flüssigkeit, die nach Erkalten kristallisierte.

Die Reinigung erfolgte durch Vakuumdestillation ($Kp_{0,2}$ 160–162°). Das Destillat erstarrte zu fast farblosen Kristallen. Die Ausbeute betrug 9,5 g = 50,3% d. Th., bezogen auf Piperidin. 4 g von dem im Überschuß eingesetzten 2,3-Dimethoxyphenol wurden zurückgewonnen.

Zur weiteren Reinigung wurde aus Petroläther ($Kp.$ 30–50°) umkristallisiert. Es wurden farblose und geruchlose, große Kristallblättchen erhalten, deren Schmelzpunkt bei 73–73,5° lag.

Durch Einleiten von gasförmiger Salzsäure in eine absolut ätherische Lösung des Kondensationsproduktes wurde das Hydrochlorid, Fp. 183–183,5°, abgeschieden.

Zur Charakterisierung wurde daraus das Reineckat gewonnen.

Etwa 100 mg des Hydrochlorids wurden in 50 ml Wasser gelöst und im Überschuß mit einer verdünnten wäßrigen Lösung von Reineckesalz versetzt. Das Reineckat schied sich in Form von violetten Kristallen ab, die abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Trockenschrank bei 100° getrocknet wurden; Fp. 133°.

Das 2,3-Dimethoxy-6-piperidino-N-methylen-phenol löst sich in Chloroform, Äther, Methanol und Äthanol. In Petroläther ist es in der Siedehitze gut löslich, in kaltem Petroläther viel schlechter, weshalb sich letzteres Lösungsmittel gut zum Umkristallisieren eignet.

Die freie Hydroxylgruppe ist noch nachzuweisen, denn die MANNICH-Base löst sich in Natronlauge und wird bei vorsichtigem Neutralisieren mit Salzsäure daraus wieder abgeschieden.



Der Stickstoffgehalt wurde durch Titration mit Perchlorsäure in 100proz. Eisessig bestimmt:

ber.: N 5,57% gef.: N 5,54%.

2-n-Propoxy-3-methoxy-6-piperidino-N-methylen-phenol

6,4 g Piperidin wurden mit 6,45 g einer 35proz. Formalinlösung unter Zusatz von 20 ml Äthanol und 22,1 g 2-n-Propoxy-3-methoxyphenol umgesetzt. Die Reinigung des Reaktionsproduktes erfolgte durch Vakuumdestillation. (Kp._{0,022} 120–121°). Es wurden 10 g einer schwach gelben, viskosen Flüssigkeit erhalten, die nicht kristallisierte. Die Ausbeute, bezogen auf Piperidin, betrug 47,6%.

4,3 g 2-n-Propoxy-3-methoxy-phenol wurden zurückgewonnen.

Die Base wurde in 100 ml abs. Äther gelöst und durch Einleiten von gasförmiger Salzsäure als Hydrochlorid abgeschieden. Die weißen Kristalle schmolzen bei 154,5–155,5°.



ber.: N 4,43% gef.: N 4,63%.

Zur Charakterisierung wurde das Reineckat dargestellt: Violett gefärbte Kristalle, Fp. 147–148°

2-i-Amyloxy-3-methoxy-6-piperidino-N-methylen-phenol

6,4 g Piperidin, 6,45 g einer 35proz. Formalinlösung und 27,4 g 2-i-Amyloxy-3-methoxy-phenol in 20 ml Äthanol wurden umgesetzt. Dabei nahm das Reaktionsgemisch eine leicht gelbbraune Farbe an, blieb jedoch klar. Bei der Aufarbeitung wurde eine schwach gelbe, viskose Flüssigkeit, Kp._{0,02} 132–133°, erhalten, die nicht erstarrte. Die Ausbeute betrug 12,4 g = 53,7% d. Th., bezogen auf Piperidin.

6 g 2-i-Amyloxy-3-methoxy-phenol konnten aus dem Reaktionsgemisch wieder gewonnen werden.

Das durch Umsetzung mit gasförmiger Salzsäure in absolut ätherischer Lösung erhaltene Hydrochlorid schmolz bei 164,5–165,5°.



ber.: N 4,07%; gef.: N 4,18%.

Reineckat: Feine, violette Kristalle, Fp. 121°.

Anästhesieprüfungen

Die Hydrochloride der MANNICH-Basen wurden auf ihre anästhesierende Wirksamkeit untersucht. Geprüft wurde im Zungentest am Menschen, d. h. Feststellung der Oberflächenanästhesie von 1proz. Lösungen.

Von den drei Verbindungen:

1. 2,3-Dimethoxy-6-piperidino-N-methylen-phenol-hydrochlorid,
2. 2-n-Propoxy-3-methoxy-6-piperidino-N-methylen-phenol-hydrochlorid,
3. 2-i-Amyloxy-3-methoxy-6-piperidino-N-methylen-phenol-hydrochlorid

zeigte lediglich die letzte eine schwache, etwa 14 Minuten lang anhaltende Anästhesie. Die Wirksamkeit des Cocains wird jedoch um ein geringes übertroffen.

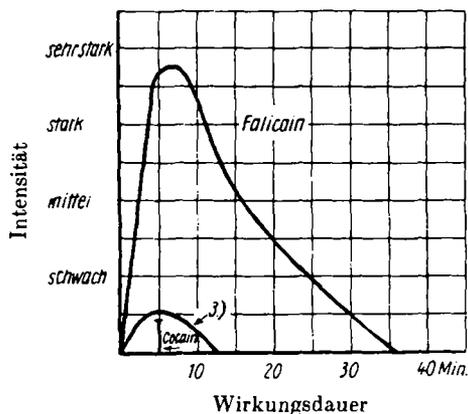


Abb. 1. Anästhesieprüfung

Das Diagramm zeigt die Wirkungsstärke im Vergleich zu dem Universal-Anästhetikum Falicain (4-n-Propoxy- β -piperidino-propiofenon-hydrochlorid) und dem Cocain.

Merseburg, Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule für Chemie Leuna-Merseburg.

Bei der Redaktion eingegangen am 27. November 1959.