

## Über eine einfache und ergiebige Synthese des 2,4,6-Trimethoxyanilins

Von M. GEISERT und H. OELSCHLÄGER

### Inhaltsübersicht

2,4,6-Trimethoxyanilin (II) kann bequem durch katalytische Hydrierung von 2,4,6-Trimethoxy-nitrobenzol (I) gewonnen werden. Diese bisher schwer zugängliche Nitroverbindung ist in sehr guter Ausbeute durch Methylierung von Nitrophenol mit Dimethylsulfat-Natronlauge unter kontrollierten Bedingungen (pH 8–9) zugänglich.

Im Zuge unserer Bemühungen um neue, gut verträgliche Lokalanästhetika vom Typ basischer Säureanilide haben wir zahlreiche bisher unbekannte oder schwer zugängliche Anilinderivate auf neuen bzw. verbesserten Wegen dargestellt<sup>1)</sup>. Zur Klärung der Bedeutung von Methoxygruppen für den anästhetischen Effekt wurde jetzt das 2,4,6-Trimethoxyanilin (II) benötigt. Diese Verbindung ist 1960 erstmalig durch Nitrierung des Phloroglucin-trimethyläthers zu I in Eisessig-Schwefelsäure und anschließende umständliche Reduktion mittels aktiviertem Eisen in Benzol unter Zusatz von Wasser (BÉCHAMP-Reaktion) gewonnen worden<sup>2)</sup>. Als Ausbeute an I werden 61% d. Th. angegeben. Wir erhielten dagegen die Nitroverbindung vom Schmp. 152–153° trotz genauer Beachtung der Arbeitsvorschrift<sup>3)</sup> nur in Ausbeuten von etwa 5% d. Th. Daneben fielen der bekannte Dinitrophenol-trimethyläther<sup>4)</sup> vom Schmp. 164° bzw. unverändertes Ausgangsmaterial an. Variationen der Versuchsbedingungen waren erfolglos.

Als weitere Möglichkeit zur Gewinnung von I bot sich die Permethylierung des leicht erhältlichen Nitrophenols<sup>4)</sup> an. Diese Permethylierung

<sup>1)</sup> H. OELSCHLÄGER, Chem. Ber. **89**, 2025 (1956); H. OELSCHLÄGER, Arch. Pharmaz. **290**, 587 (1957); H. OELSCHLÄGER u. O. SCHREIBER, Liebigs Ann. Chem. **641**, 81 (1961); H. OELSCHLÄGER u. P. SCHMERSAHL, Arch. Pharmaz. **296**, 324 (1963).

<sup>2)</sup> Y. FUKUI, Y. KUWAHARA, K. SAHEKI u. M. MORI, J. pharmac. Soc. Japan **80**, 1472 (1960).

<sup>3)</sup> Die Übersetzung des japanischen Originaltextes besorgte Herr Prof. Dr. A. OHSUKA von der Stadt-Universität Osaka, z. Z. Frankfurt am Main, dem hierfür herzlich gedankt sei.

<sup>4)</sup> S. V. DUBIEL, jr. u. S. ZUFFANTI, J. org. Chemistry **19**, 1359 (1954).

ist bereits von H. LEUCHS<sup>5)</sup> mit Diazomethan in ätherischer Lösung und von S. V. DUBIEL jr. und S. ZUFFANTI<sup>4)</sup> mit Dimethylsulfat in Anwesenheit von Soda beschrieben worden. Beide Autoren geben in sonst detaillierten Arbeiten keine Ausbeuten an. Die Nacharbeit beider Methylierungsvorschriften ergab I nur in sehr geringer Menge (unter 5% d. Th.).

Ausführlicher als die Permethylierung des Nitrophenolglucins ist die gleiche Reaktion am Phloroglucin studiert worden. Sie stellte ein interessantes synthetisches Problem dar, weil sich infolge des symmetrischen Baus des Moleküls ein Gleichgewicht zwischen der Keto- und der Enolform ausbildet und im stark alkalischen Milieu die Kernmethylierung gegenüber der O-Methylierung in den Vordergrund tritt<sup>6)</sup>. Verschiedene Autoren schlugen daher zweistufige Verfahren vor, z. B. die saure Vormethylierung mit Chlorwasserstoff/Methanol und anschließende Vollmethylierung mit Methyljodid<sup>7)</sup> oder Dimethylsulfat<sup>8)</sup>. Ein einstufiges Verfahren entwickelten zuerst H. BREDERECK, J. HENNIG und W. RAU<sup>9)</sup> bei ihren grundlegenden Studien über die Alkylierung mehrwertiger Phenole mit Dialkylsulfaten. Sie erkannten, daß für die Peralkylierung des Phloroglucins die Einhaltung eines schwach alkalischen pH-Wertes (8–9) und eine homogene Phase günstige Faktoren darstellten.

In Anlehnung an ihre Versuchsbedingungen haben wir versucht, das Nitrophenolglucin zu permethylieren. Infolge des acidifizierenden Einflusses der Nitrogruppe und der im Vergleich mit Phloroglucin erhöhten Möglichkeit zur Stabilisierung des Nitrophenolglucin-anions durch Mesomerie waren grundsätzlich für die elektrophile Methylierung günstige Voraussetzungen gegeben. Wir lösten 1 Mol Nitrophenolglucin in Aceton-Dioxan und gaben unter heftigem Rühren in Abständen von 30–40 Minuten 4 Mol Dimethylsulfat in drei Anteilen hinzu. Der pH-Wert des Reaktionsgemisches wurde durch Zugabe von 20proz. Natronlauge bei 8–9 (Glaselektrode) gehalten. Beim Eingießen des Reaktionsgemisches in Wasser fällt I als gelbes Kristallmehl aus. Die Ausbeute beträgt 80–85% d. Th., berechnet auf umkristallisiertes I. Die Nitrogruppe konnte bei 20° in Dioxan/Methanol mit RANEY-Nickel als Katalysator unter Normaldruck sehr rasch reduziert werden. Die Ausbeute an reinem 2,4,6-Trimethoxyanilin stellte sich auf 70–80% d. Th.

---

<sup>5)</sup> H. LEUCHS, Liebigs Ann. Chem. **459**, 1 (1927).

<sup>6)</sup> H. MEERWEIN in HOUBEN-WEYL, Methoden der organischen Chemie, Bd. VI/3, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1965.

<sup>7)</sup> J. POLLAK, Mh. Chem. **18**, 736 (1897).

<sup>8)</sup> K. FREUDENBERG, Ber. dtsch. chem. Ges. **53**, 1425 (1920).

<sup>9)</sup> Chem. Ber. **86**, 1085 (1953).

## Experimenteller Teil

### 2,4,6-Trimethoxy-nitrobenzol (I)

In einem 500-ml-Dreihalskolben (Rührer, Rückflußkühler, Glaselektrode) werden 18,8 g (0,11 Mol) trockenes Nitrophloroglucin in 150 ml Aceton und 60 ml Dioxan unter Rühren bei 40° (Wasserbad, Kontaktthermometer) gelöst. Dann gibt man insgesamt 40,2 ml (0,42 Mol) Dimethylsulfat in 3 gleichgroßen Anteilen in Abständen von 30–40 Minuten zu der intensiv gerührten Lösung und reguliert den pH-Wert derselben durch Zutropfen von insgesamt 82 ml 20proz. Natronlauge auf 8–9 ein. Der pH-Wert des Reaktionsgemisches wird ständig mit der Glaselektrode verfolgt. Nach 3½ Stunden ist die Reaktion beendet. Das Reaktionsgemisch wird in 1,5 Liter Wasser gegossen, dem 20 ml 5proz. Natronlauge zugesetzt worden sind. I fällt in gelben Kristallen aus, die nach kurzem Rühren abgesogen, zweimal mit verdünnter Natronlauge und dreimal mit dest. Wasser gewaschen werden. — Durch Trocknen im Vakuumtrockenschrank bei 50 Grad über NaOH wurde die Ausbeute an Rohprodukt auf 87% d. Th. vom Schmp. 148–150 °C bestimmt. Durch Umkristallisieren aus 600 ml Methanol wurden 81% d. Th. reines I erhalten, Schmp. 152–153 °C, Lit.<sup>2)</sup>: Schmp. 150–152 °C.

### 2,4,6-Trimethoxyanilin (II)

8,6 g (0,04 Mol) I werden in einem Gemisch von 200 ml Dioxan und 50 ml Methanol gelöst. Nach Zugabe von 12 g RANEY-Nickel (feucht gewogen) wird in einer Hyna-Apparatur<sup>10)</sup> bei 20 °C hydriert. Die Aufnahme der berechneten Menge H<sub>2</sub> erfolgt sehr rasch und ist nach etwa 50 Minuten beendet. Nach Zugabe von 2 Teelöffeln Aktivkohle in das Hydriergefäß wird die Mischung noch weitere 10 Minuten geschüttelt. Dann filtriert man vom Katalysator und der Aktivkohle ab, verjagt die Lösungsmittel im Vakuum und destilliert das zurückbleibende Öl im Hochvakuum. Zwischen 125–127° (0,1 Torr) gehen 5,3 g (73% d. Th.) II über, n<sub>D</sub><sup>20</sup> 1,5589, Lit.<sup>2)</sup>: Sdp. 125–127 °C (0,8 Torr), n<sub>D</sub><sup>17</sup> 1,5610. Das farblose Öl wird nach einiger Zeit violett.

<sup>10)</sup> Hersteller: D. PATZ, Wankendorf/Holstein.

Frankfurt am Main, Pharmazeutisches Institut der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität.

Bei der Redaktion eingegangen am 23. September 1966.

---

#### Verantwortlich

für die Schriftleitung: Prof. Dr.-Ing. Dr. h. c. E. Leibnitz, 705 Leipzig, Permoserstraße 15; für den Anzeigenteil DEWAG-Werbung Leipzig, 701 Leipzig, Brühl 34–40, Ruf 29740. Z. Z. gilt Anzeigenpreisliste 4; Verlag Johann Ambrosius Barth, 701 Leipzig, Salomonstraße 18 B; Fernruf 27681 und 27682. Veröffentlicht unter der Lizenz-Nr. 1395 des Presseamtes beim Vorsitzenden des Ministerrates der DDR



Printed in Germany

Druck: Paul Dünnhaupt, Köthen (IV/5/1) L 51/67