

Zur Kenntnis des 3,5-Dimethoxy-anilins

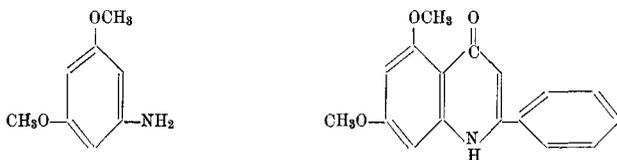
Von

REINHARD SEKA und WALTER FUCHS

Aus dem II. Chemischen Universitäts-Laboratorium in Wien und dem Institut für organisch-chemische Technologie der Technischen Hochschule in Graz

(Vorgelegt in der Sitzung am 6. November 1930)

Für die Darstellung der Chinolinverbindungen spielen das Anilin und seine Substitutionsprodukte eine sehr große Rolle. Da, wie aus der vorangehenden Arbeit hervorgeht, die Darstellung methoxylierter α -Phenyl- γ -chinolone als stickstoffhaltige Homologe der Flavone angestrebt wurde, war es notwendig, über entsprechende methoxylierte Aniline als Ausgangsmaterialien zu verfügen. Trotz der guten Durcharbeitung der Darstellung der verschiedensten Aniline zeigte es sich, daß gerade bei den höher methoxylierten Anilinen jener Substitutionstypus fehlte, den wir als Ausgangsmaterial für die geplanten Untersuchungen als dringend notwendig betrachteten. Wir beschreiben deshalb im folgenden die Synthese des 3,5-Dimethoxy-anilins,



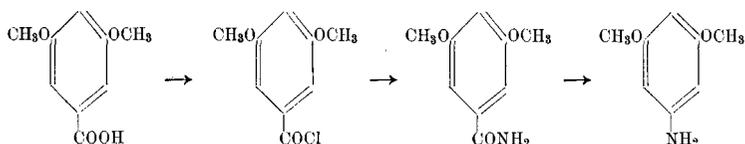
das uns für die Darstellung des 2-Phenyl-4-oxy-5,7-dimethoxychinolins die Voraussetzung zu sein schien.

Zur Darstellung dieses Anilins kommen prinzipiell zwei Wege in Betracht:

1. Man könnte durch Aminierung von Phlorogluzin (Methode von HLASIWETZ und POLLAK¹ das 3,5-Dioxy-anilin darstellen, diesen Stoff nach entsprechendem Schutz der Aminogruppe methylieren und so nach neuerlicher Freilegung der Aminogruppe das 3,5-Dimethoxy-anilin darstellen. Dieser Weg wurde mit Rücksicht auf das teure Ausgangsmaterial bis jetzt noch nicht beschritten.

¹ HLASIWETZ, Liebigs Ann. 119, 1861, S. 202; J. POLLAK, Monatsh. Chem. 14, 1893, S. 419, bzw. Sitzb. Ak. Wiss. Wien (II b) 102, 1893, S. 419.

2. könnten die 3,5-Dioxybenzoesäure² bzw. ihre mit Hilfe von Dimethylsulfat leicht darstellbaren Äther als Ausgangsmaterial dienen, wobei durch Abbau die Karboxylgruppe in die Aminogruppe verwandelt werden müßte, ein Weg, der im folgenden beschrieben wird: Der Abbau der Karboxylgruppe der 3,5-Dimethoxy-benzoesäure zur Aminogruppe kann sowohl nach CURTIUS als auch nach HOFFMANN, wie weiter unten gezeigt wird, durchgeführt werden. Im folgenden wird zuerst der HOFFMANNSCHE Abbau, der nur unter ganz bestimmten Bedingungen gelingt, geschildert und mit kurzen Bemerkungen über die präparative Darstellung der einzelnen notwendigen Zwischenstufen erläutert.



Die Darstellung des schon von KOSTANECKI und LAMPE³ wie auch von MAUTHNER⁴ beschriebenen Säurechlorids der 3,5-Dimethoxy-benzoesäure konnte noch dadurch verbessert werden, daß die Umsetzung mit Phosphor-pentachlorid in trockenem Chloroform durchgeführt wurde. Aus dem Säurechlorid wurde nach MAUTHNER in fast quantitativer Ausbeute das Säureamid dargestellt, doch konnte dieses Amid auch durch Behandlung des 3,5-Dimethoxy-benzoesäuremethylesters mit flüssigem Ammoniak im Bombenrohr bei Zimmertemperatur gewonnen werden, während die Umsetzung des Esters mit einer bei -10° gesättigten Lösung von Ammoniak in absolutem Methylalkohol nicht zum Amid führte. Die Darstellung des Amids aus dem Ester mit flüssigem Ammoniak hat gegenüber der Synthese über das Chlorid den Vorzug, daß mit verhältnismäßig geringem Arbeitsaufwand ein sehr reines Produkt gewonnen wird, sie hat aber den Nachteil, daß die Reaktion mehrere Wochen erfordert, um genügende Ausbeuten zu liefern.

Dem HOFFMANNSCHEM Abbau dieses Amids stellten sich beträchtliche Schwierigkeiten entgegen, da es große Neigung zeigt, Brom unter Bildung verschieden bromierter Körper aufzunehmen, deren Trennung nur sehr schwer gelingt. Die Bildung des 3,5-Dimethoxy-anilins konnte nach dem üblichen Abbauverfahren selbst dann nicht beobachtet werden, wenn das Reaktionsgemisch mit Eiswasser gekühlt wurde. Erst als, unbekümmert um die Tatsache, daß gegen Ende der Reaktion das Gemisch erstarrte, mit einer

² BULOW und RIES, Ber. D. ch. G. 35, 1902, S. 3901.

³ KOSTANECKI und LAMPE, Ber. D. ch. G. 41, 1908, S. 1329.

⁴ MAUTHNER, J. prakt. Chem. (II) 8/, 1915, S. 404.

Kältemischung auf -15° gekühlt wurde, ließ sich bei der Aufarbeitung der Reaktion das 3,5-Dimethoxy-anilin isolieren. Doch selbst unter diesen Bedingungen ging eine große Menge des Amids durch Nebenreaktionen unter Bildung von Bromderivaten verloren. Die Ausbeuten an Amin betragen immerhin 45—54% der Theorie, wobei bei der Berechnung von der wirklich umgesetzten Amidmenge ausgegangen wurde, d. h. die etwa 9—10% betragenden Mengen des unveränderten Amids nicht in Rechnung gestellt wurden.

Auch der Abbau der Karboxylgruppe nach CURTIUS ließ sich durchführen, wir gelangten über die üblichen Zwischenprodukte leicht zu dem Urethan des 3,5-Dimethoxy-anilins, dessen weitere Zerlegung zum entsprechenden Amin wohl keine weiteren Schwierigkeiten machen dürfte. Der Grund, weshalb auf das Urethan (Zersetzung des Azids mit absolutem Methylalkohol) hingearbeitet wurde, ist darin zu suchen, daß festgestellt werden konnte, daß bei der Zersetzung des Azids mit verdünnter Schwefelsäure unter Stickstoffabspaltung nur die unveränderte Dimethoxy-benzoesäure isolierbar war.

Experimentelles.

3,5-Dimethoxybenzoesäure-methylester.

25 g 3,5-Dimethoxy-benzoesäure (1 Mol) wurden in eine Lösung von 24 g Ätznatron (3.7 Mol) in 210 cm^3 Wasser eingetragen und, nachdem sich alles gelöst hatte, in kleinen Portionen unter lebhaftem Schütteln 63 cm^3 Dimethylsulfat (3.3 Mol) langsam hinzugefügt. Hierauf wurde das Reaktionsgemisch mit einer Lösung von 25 g Ätzkali in wenig Wasser versetzt und am Rückflußkühler eine halbe Stunde gekocht, um etwa gebildeten Ester zu verseifen. Nach dem Erkalten kann beim Ansäuern die 3,5-Dimethoxybenzoesäure in einer Ausbeute von 28.1 g, d. i. 95.2% der Theorie, gewonnen werden. Zur Reinigung kann die Säure entweder im Vakuum umsublimiert oder aus Alkohol umkristallisiert werden. Zur Darstellung des Esters wurden 12 g der 3,5-Dimethoxybenzoesäure in 300 cm^3 absolutem Methylalkohol gelöst und zuerst bei Zimmertemperatur mit trockenem Chlorwasserstoff gesättigt. Nach etwa 14stündigem Stehen wurde neuerdings bei $40-50^{\circ}$ mit Chlorwasserstoffgas gesättigt, hierauf zwei Drittel des Alkohols im Vakuum abdestilliert, worauf beim

Abkühlen der bei 43° schmelzende Ester auskristallisierte. Ausbeute 9·8 g, d. i. 76·8% der Theorie.

3,5-Dimethoxy-benzamid.

6·6 g 3,5-Dimethoxy-benzoesäure-methylester wurden in einem Bombenrohr der Einwirkung von ungefähr 30 cm³ flüssigem Ammoniak bei Zimmertemperatur 4 Wochen ausgesetzt. Der nach dem Abdunsten des Ammoniaks verbleibende Rückstand wurde mit wenig warmem Wasser herausgespült, durch Aufkochen in Lösung gebracht und unter Zusatz von Tierkohle sofort umkristallisiert. Das Amid wurde dabei in einer Ausbeute von 5·53 g, d. i. 91·7% der Theorie, gewonnen. Es zeigte auch nach dem Umsublimieren im Vakuum keine wesentliche Änderung des F. P., der bei 148—149° lag. Zum Umkristallisieren eignen sich Wasser, Benzol und Ligroin. Es kann aber auch durch Fällen der Chloroformlösungen mit Petroläther rein dargestellt werden.

5·685 mg Substanz: 12·47 mg CO₂, 3·200 mg H₂O

5·471 mg „ 0·368 cm³ N₂ (756 mm, 22°)

6·053 mg „ 0·404 cm³ N₂ (754 mm, 21°).

C₉H₁₁O₃N. Ber.: C 59·64, H 6·12, N 7·74%.

Gef.: C 59·82, H 6·29, N 7·74, 7·69%.

HOFFMANN'SCHER Abbau des 3,5-Dimethoxy-benzamids. 1-Amino-3,5-Dimethoxyanilin.

2 g 3,5-Dimethoxybenzamid (1 Mol) wurden in möglichst wenig Wasser in der Siedehitze gelöst, in einem Kältegemisch unter Rühren rasch abgekühlt, um eine möglichst fein kristallinische Fällung zu erhalten; die so dargestellte Suspension wurde in ein in einem Eis-Kochsalzgemisch von — 15 bis 20° stehendes Gefäß eingerührt, in dem sich eine in der Kälte hergestellte Mischung von 10 cm³ 20%iger Natronlauge (4·5 Mol), 15 cm³ Wasser und 0·7 cm³ (2·1 g) Brom (1·2 Mol) befanden. Das Reaktionsgemisch wurde nun unter Beibehaltung der Kühlung eine Stunde gut verrührt, wobei das Gemisch gegen Ende der Reaktion zum Teil erstarrte. Dann wurde die Kühlung entfernt und bei Zimmertemperatur so lange weiter gerührt, bis gerade alles Eis in der Lösung aufgetaut war. Schließlich wurde rasch filtriert und das Filtrat 20 Minuten auf dem Wasserbade erwärmt. Dabei trübte sich die Lösung allmählich und es kam zur Abscheidung eines dunkelgefärbten Öles, das nach dem Erkalten in Äther auf-

genommen wurde. Der vor dem Erwärmen abfiltrierte Niederschlag war unangegriffenes Amid, das in einer Menge von 0.103 g, d. i. 5.1% des Ausgangsmaterials, zurückgewonnen werden konnte. Die ätherische Lösung wurde über geglühtem Natriumsulfat getrocknet, der Äther vorsichtig abgedunstet und der Rückstand im Vakuum destilliert, wobei bei 12 mm zwischen 175—185° ein farbloses Öl übergang, das zu einer bei 46° schmelzenden Kristallmasse erstarrte. Das Amin konnte so in einer Ausbeute von 0.8696 g, d. i. 51.8% der Theorie bzw. 54.5% der umgesetzten Amidmenge, gewonnen werden. Aus den wässerigen nach dem Ausschütteln desamins erhaltenen Lösungen wurden noch eine Reihe kristallisierter halogenhaltiger Nebenprodukte dargestellt, die aber nicht näher untersucht wurden.

Das 3,5-Dimethoxy-anilin kristallisiert in farblosen Kristallen vom F. P. 46°, $Kp_{12\text{ mm}}$, 177°. Es ist in Alkohol und Äther leicht löslich, in Wasser ziemlich löslich und zersetzt sich bei längerem Stehen an der Luft unter Dunkelfärbung. Das Chlorhydrat wurde durch Sättigen der absoluten alkoholischen Lösung der Base mit Chlorwasserstoff erhalten. Es stellt in Wasser sehr leicht, in absolutem Alkohol nicht lösliche Kristalle vom F. P. 210° dar.

12.78 mg Substanz: 0.799 cm³ N₂ (745 mm, 20°).

C₈H₁₁O₂NCl. Ber.: N 7.39%.

Gef.: N 7.14%.

Zur Darstellung des Chloroplatinates wurde die Base unter Zusatz von wenigen Tropfen konzentrierter Salzsäure in möglichst wenig Wasser gelöst und unter gelindem Erwärmen mit einem Überschuß Platinchlorwasserstoffsäure versetzt, wobei es zur Abscheidung des in goldgelben Kristallen kristallisierenden Chloroplatinates vom Z. P. 223° kam.

6.071 mg Substanz: 1.642 mg Pt

4.140 mg „ 1.130 mg Pt

5.210 mg „ 1.420 mg Pt

7.090 mg „ 0.276 cm³ N₂ (751 mm, 22°).

C₁₆H₂₄O₄N₂Cl₆Pt. Ber.: Pt 27.22, N 3.92%.

Gef.: Pt 27.00, N 4.45%

Pt 27.30%

Pt 27.25%.

Das Pikrat der Base wurde durch Vermischen der alkoholischen Lösungen der Komponenten dargestellt und ließ sich aus

Alkohol umkristallisieren, wobei es in langen gelben Nadeln gewonnen werden konnte. Über 150° beginnt es sich dunkel zu färben und zersetzt sich zwischen 167—170°.

2·819 mg Substanz: 0·358 cm³ N₂ (742 mm, 19°).

C₁₄H₁₃O₉N₄. Ber.: N 14·62%.

Gef.: N 14·49%.

Das Pikrolonat der Base entstand dem Pikrat entsprechend und konnte nach dem Umkristallisieren aus Alkohol in langen gelben Nadeln gewonnen werden, die sich bei 220° dunkel färben und sich bei 230° zersetzen.

Die Benzoylverbindung wurde dadurch erhalten, daß auf eine Lösung der Base (1 Mol) in absolutem Äther in Gegenwart von Kaliumkarbonat (½ Mol), Benzoylchlorid (1 Mol) einwirken gelassen wurde. Es bildete sich nach halbständigem Erhitzen der gesuchte Körper in einer Ausbeute von 55·6%; er schmolz bei 138°, ließ sich im Vakuum (20 mm) bei 230—240° Badtemperatur sublimieren und zeigte dann den F. P. 139°. Er war in kaltem Wasser, Äther, Benzol schwer löslich, in Alkohol löslich und konnte auch aus 96%igem Alkohol gut umkristallisiert werden.

5·143 mg Substanz: 13·185 mg CO₂, 2·685 mg H₂O

8·757 mg „ 0·407 cm³ N₂ (742 mm, 21°).

C₁₅H₁₅O₃N. Ber.: C 70·01, H 5·88, N 5·45%.

Gef.: C 69·91, H 5·84, N 5·27%.

Die Anisoylverbindung wurde in derselben Weise wie die Benzoylverbindung dargestellt und zeigte den F. P. 119—120°. Sie ließ sich am besten aus Benzol und Eisessig umkristallisieren, war löslich in heißem Alkohol, Benzol und Eisessig, unlöslich in Wasser und Äther.

5·479 mg Substanz: 13·47 mg CO₂, 2·900 mg H₂O

6·700 mg „ 0·299 cm³ N₂ (742 mm, 21°).

C₁₆H₁₇O₄N. Ber.: C 66·88, H 5·97, N 4·88%.

Gef.: C 67·06, H 5·92, N 5·06%.

CURTIISSCHER Abbau der 3,5-Dimethoxy-benzoesäure.

3,5-Dimethoxybenzoesäurehydrazid.

9 g 3,5-Dimethoxy-benzoesäure-ester (1 Mol) wurden mit 3,5 g Hydrazinhydrat (1·55 Mol) 8 Stunden am Rückflußkühler gekocht, der Rückstand nach dem Erkalten scharf abgesaugt und

wiederholt aus Wasser umkristallisiert. Das Hydrazid wurde dabei in einer Ausbeute von 50% der Theorie gewonnen und zeigte den F. P. 168·5°. Es läßt sich am besten aus Wasser oder 96%igem Alkohol umkristallisieren und ist in kaltem Äther, Benzol, Petroläther, Azeton, Chloroform sehr schwer löslich.

4·986 mg Substanz: 0·622 cm³ N₂ (750 mm, 21°)

4·028 mg „ 0·502 cm³ N₂ (748 mm, 19°).

C₉H₁₂O₃N₂. Ber.: N 14·29%.

Gef.: N 14·29, 14·34%.

3,5-Dimethoxy-benzoesäurehydrazidchlorhydrat.

1·4 g 3,5-Dimethoxy-benzoesäurehydrazid wurden in heißem absolutem Methylalkohol gelöst, die Lösung rasch abgekühlt und ein lebhafter Chlorwasserstoffstrom bis zur Sättigung eingeleitet, die ausgeschiedenen Chlorhydratkristalle abfiltriert und im Vakuum bei 50° getrocknet. Die Ausbeute betrug 78% der Theorie. Der Körper zeigte den F. P. 210°.

4·914 mg Substanz: 0·537 cm³ N₂ (750 mm, 22°).

C₉H₁₃O₃N₂Cl. Ber.: N 12·05%.

Gef.: N 12·48%.

3,5-Dimethoxybenzoesäureazid.

1·07 g 3·5-Dimethoxy-benzoesäure-hydrazidchlorhydrat wurden in 20 cm³ Wasser gelöst und mit einer Lösung von 0·5 g Kaliumnitrit in wenig Wasser verrührt, der entstandene Niederschlag des Azids abfiltriert und mit destilliertem Wasser gewaschen. Es wurden 0·8 g Azid, entsprechend 84% der Theorie erhalten. Der Körper schmolz bei 50—51° und zersetzte sich bei etwa 70°. Bei der Umsetzung des Azids mit Schwefelsäure 1 : 1 trat beim Erhitzen am Wasserbade lebhafte Gasentwicklung auf. Als nach etwa halbstündigem Erhitzen mit Wasser verdünnt und der ausgefallene Körper abfiltriert wurde, zeigte es sich, daß der feste Körper mit dem Ausgangsmaterial, der 3,5-Dimethoxybenzoesäure, identisch war. Es war deshalb notwendig, den Abbau zu dem Urethan durchzuführen.

3,5-Dimethoxyphenylurethan.

0·5 g 3,5-Dimethoxy-benzoesäureazid wurden in 75 cm³ absolutem Methylalkohol 8 Stunden am Rückflußkühler zum Sieden

erhitzt, dann der Alkohol abgedunstet und der Rückstand im Vakuum rektifiziert. Dabei ging bei 12 *mm* und 185—192° ein farbloses Öl über, das nach 48 Stunden zu einer Kristallmasse erstarrte, die den Schmelzpunkt 43·50 zeigte. Das Urethan war in heißem Wasser sehr schwer löslich, wenig löslich in 50%igem Alkohol in der Kälte, löslich in Äthylalkohol, Äther und Chloroform, unlöslich in Petroläther.

5·657 *mg* Substanz: 0·333 *cm*³ N₂ (749 *mm*, 21°)

5·329 *mg* „ 0·314 *cm*³ N₂ (749 *mm*, 19°).

C₁₀H₁₃O₄N. Ber.: N 6·66%.

Gef.: N 6·74, 6·79%.
