

O-Alkylierung von Phenolen und Carbonsäuren mit Dialkylsulfaten und Alkyltosylaten in Dimethylformamid*

Von

M. Pailer und P. Bergthaller

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Wien

(Eingegangen am 27. Juli 1967)

Phenole und Carbonsäuren lassen sich in *DMF* in Gegenwart von K_2CO_3 mit Dialkylsulfaten rasch und in hoher Ausb. in die entsprechenden Alkyläther bzw. Alkylester überführen. Die Verätherung von Phenolen gelingt unter sonst gleichen Bedingungen auch mit Alkyltosylaten. Die Methode erlaubt es auch, aromatische Hydroxycarbonsäuren mit Dialkylsulfaten selektiv zu verestern, ohne daß gleichzeitig phenolische OH-Gruppen alkyliert werden.

Zur Verätherung von Phenolen, seltener zur Veresterung von Carbonsäuren, werden neben anderen Alkylierungsmitteln die neutralen Schwefelsäureester (Dialkylsulfate) herangezogen, in speziellen Fällen auch die *p*-Toluolsulfonsäure-alkylester (Alkyltosylate), letztere vor allem dann, wenn höhere Alkylgruppen eingeführt werden sollen.

Während Diazoalkane wegen der bequemen Aufarbeitung für analytische Arbeiten besonders gut geeignet sind und meist zur Veresterung kleiner Mengen von Carbonsäuren eingesetzt werden, liegt das Hauptanwendungsgebiet der Dialkylsulfate in der O-Alkylierung von phenolischen Substanzen.

Die Veresterung von Carbonsäuren mit Dimethylsulfat¹ und die Methylierung (Verätherung) von Alkoholen mit dem gleichen Alkylierungsmittel², eine in der Zuckerchemie mit wechselndem Erfolg angewandte

* Herrn Prof. Dr. L. Schmid mit den besten Wünschen zum 70. Geburtstag gewidmet.

¹ H. Henecka, in: Houben-Weyl, Meth. organ. Chemie, Bd. 8, 4. Aufl., S. 542.

² H. Meerwein, *ibid.* Bd. 6/3, S. 35; H. Bredereck, G. Hagellock und E. Hambsch, Chem. Ber. 87, 35 (1954).

Methode, können mit den anderen üblichen Methoden nur schwer konkurrieren.

Der Hauptgrund dafür liegt darin, daß bei der Alkylierung mit Dimethylsulfat Bedingungen einzuhalten sind, unter denen einerseits die Zersetzung des Schwefelsäureesters wesentlich langsamer abläuft als die gewünschte Reaktion und unter denen andererseits das Endprodukt ausreichend stabil ist. Ungleich günstiger als bei der Verätherung alkoholischer Hydroxylgruppen, die nur langsam und unvollständig abläuft, oder bei der Veresterung von Carbonsäuren, deren Ester unter den Bedingungen der Reaktion leicht wieder verseift werden, liegen die Verhältnisse bei der Verätherung von Phenolen.

Seit ihrer Einführung vor 60 Jahren durch *Ullmann*³ und *Graebe*⁴ ist die Methylierung mit Dimethylsulfat eine der klassischen Methoden zur Herstellung von Phenoläthern geblieben. Da das ursprüngliche Verfahren, bei dem das Phenol in wäßriger Lauge gelöst und mit Dimethylsulfat geschüttelt wird, als Zweiphasenreaktion gelegentlich versagt, wurde im Laufe der Zeit eine Reihe von modifizierten Methoden entwickelt, die auf das spezielle Problem zugeschnitten sind und sich nicht immer auf ähnliche Substanzen übertragen lassen.

Übersichtshalber seien die gängigen Methylierungsverfahren hier zusammengefaßt⁵:

- a) Mit Dimethylsulfat in überschüss. wäßr. Lauge,
- b) mit oder ohne Verdünnungsmittel bei gleichzeitiger Zugabe von Dimethylsulfat und Lauge,
- c) mit vorgelegtem Dimethylsulfat in Benzol oder Toluol unter Zugabe von wäßr. Lauge,
- d) durch mehrstdg. Kochen der festen Alkaliphenolate mit Dimethylsulfat in siedendem Lösungsmittel (Benzol, Toluol oder Xylol),
- e) mit Dimethylsulfat und trockenem K_2CO_3 in siedendem Aceton,
- f) mit Dimethylsulfat und alkohol. Lauge in Alkohol.

Zum besseren Verständnis der Reaktion seien außerdem einige typische und theoretisch durchaus verständliche Störungen erwähnt:

- a) o- und p-Nitrophenole werden in wäßr. Lauge nicht immer glatt methyliert⁶,
- b) o-Hydroxyketone (z. B. Chalkone) und andere, durch Wasserstoffbrücken stabilisierte Phenole lassen sich in Lauge nur mit schlechter Ausbeute veräthern,
- c) Phloroglucin und ähnliche Verbindungen erleiden in wäßr. Alkali hauptsächlich C-Alkylierung⁷,
- d) 2,6-Di-t-butylphenol wird in wäßr. Lauge nicht methyliert.

³ *F. Ullmann* und *P. Wenner*, Ber. dtsch. chem. Ges. **33**, 2476 (1900).

⁴ *C. Graebe*, Ann. Chem. **340**, 204 (1905).

⁵ *H. Meerwein*, Houben-Weyl, Bd. 6/3, S. 62.

⁶ *E. Späth* und *H. Röder*, Mh. Chem. **43**, 95 (1922).

⁷ *J. Herzig* und *F. Wenzel*, Mh. Chem. **27**, 784 (1906).

Im Bestreben, den Nachteilen der gängigen Methylierungsmethoden zu entgehen und eine rasch ablaufende, schonende, in den Ausbeuten verlässliche, möglichst allgemein anwendbare und störungsfreie Methylierungsmethode zu entwickeln, haben wir ein Verfahren gefunden, das diesen Forderungen recht gut entspricht. Die Arbeitsweise ist äußerst einfach.

Wir haben eine Reihe von Phenolen und Carbonsäuren in Dimethylformamid (*DMF*) gelöst und nach Zugabe von Kaliumcarbonat* (2—3 Mol pro Hydroxylgruppe) unter Umschütteln oder Rühren mit Dimethylsulfat versetzt (1,5—2 Mol pro Hydroxylgruppe). Die meist heftige und stark exotherme Reaktion kann bei Mengen bis zu 30 g Substanz ohne weiteres unter Kontrolle gehalten werden. Bei Ansätzen dieser Größe kann das Dimethylsulfat auf einmal zugesetzt werden. Carbonsäuren reagieren in der Regel nicht so stürmisch wie Phenole. Meist ist die Reaktion schon nach 5 Min. beendet, manchmal muß das Gemisch noch einige Zeit erwärmt werden.

Ist der entstandene Methyläther oder Methyl ester fest und in Wasser schlecht löslich, so genügt es, das Gemisch in viel Wasser einzugießen und das (oft schmelzpunktreine) Produkt abzufiltrieren.

Flüssige Produkte werden nach Verdünnen mit viel Wasser mit Äther, CH_2Cl_2 oder CHCl_3 extrahiert. Die organische Phase muß zur vollständigen Entfernung des *DMF* sorgfältig mit Wasser oder verd. Mineralsäuren gewaschen werden.

Störungen durch nicht umgesetztes Dimethylsulfat werden nicht beobachtet. Überschüssiges Dimethylsulfat wird nach Verdünnen mit wenig Wasser offensichtlich schon bei kurzem Erwärmen auf dem Wasserbad zerstört. In dieser Form ist das Verfahren für wasserlösliche Produkte wegen der schwierigen Abtrennung des *DMF* nicht geeignet. Bei Verätherung von Polyphenolen muß die hohe Luftempfindlichkeit der Substanzen berücksichtigt werden. Die Ausbeuten sind meist ausgezeichnet. Nitrophenole reagieren glatt. Phloroglucin wird in den Trimethyläther übergeführt, Pyrogallol ebenfalls, jedoch bis jetzt nicht mit befriedigender Ausbeute. Aminogruppen werden, soweit bis jetzt bekannt, nicht methyliert, sofern Überschüsse an Dimethylsulfat vermieden werden. Aldehydgruppen bleiben völlig unversehrt. (6-Nitro-*o*-vanillin, das nach *Ried* und *Schiller*⁸ nur mit schlechter Ausbeute methyliert wird, reagiert nach der *DMF*-Methode mit 90% Ausbeute zum 6-Nitro-*o*-veratrumaldehyd.) In einem einzigen Fall war das Ergebnis eindeutig negativ (2,6-Di-isopropylphenol).

Alle Reaktionspartner sind im *DMF* löslich, die anorganischen Salze allerdings nur in geringer Konzentration. Im Gegensatz zu den meisten

* Einige Versuche zur Veresterung von Carbonsäuren wurden mit gleichem Erfolg auch mit trockn. NaHCO_3 in wasserfr. *DMF* durchgeführt.

⁸ *W. Ried* und *H. Schiller*, Chem. Ber. **85**, 217 (1952).

anderen Methylierungsmethoden verläuft die Umsetzung bei der *DMF*-Methode offensichtlich in homogener Phase. Das Kaliumcarbonat geht während der Reaktion zum Großteil in Lösung.

Mit gleichem Erfolg kann an Stelle des Dimethylsulfats das Diäthylsulfat verwendet werden. Die Ausbeuten an entsprechenden Äthyläthern und Äthylestern sind denen der Methylierungsprodukte durchaus vergleichbar.

Da wir ursprünglich auch einen Mechanismus in Betracht zogen, bei dem das *DMF* nicht nur als Lösungsmittel, sondern über „quartäre Ammoniumverbindungen“ oder andere Komplexe als echter „Überträger“ fungieren sollte, haben wir die Äthyläther und Äthylester gaschromatographisch auf die Anwesenheit von methylierten Substanzen untersucht. Produkte einer derartigen „Bastard-Alkylierung“ waren aber in keinem Fall festzustellen. Die Untersuchungen über die Umsetzung von Phenolen und Carbonsäuren mit Alkyltosylaten in *DMF* in Gegenwart von Kaliumcarbonat sind gegenwärtig noch nicht abgeschlossen. Bezüglich der Verätherung von Phenolen⁹ sind die bisherigen Ergebnisse vielversprechend*. Wir werden darüber später berichten.

Daß die Umsetzung von Phenolen oder Carbonsäuren mit Dialkylsulfaten in Gegenwart von Kaliumcarbonat so überraschend glatt und schnell verläuft, wenn als Lösungsmittel *DMF* verwendet wird, ist am ehesten vom Mechanismus der Reaktion her verständlich, wobei die spezifischen Eigenschaften des aprotischen dipolaren Lösungsmittels Dimethylformamid¹⁰ (*DK* 36,7 bei 25° C) die entscheidende Rolle spielen.

Daß die Reaktion homogen abläuft und nicht heterogen, ist möglicherweise nur von sekundärer Bedeutung.

Die Alkylierung mit Alkylsulfaten oder den Estern aromatischer Sulfonsäuren wird ganz allgemein als nukleophile Substitution zweiter Ordnung (S_N2) an Alkylrest verstanden. Diese Auffassung wird durch Untersuchungen an optisch aktiven Tosylaten oder Na-alkylsulfaten bestätigt. Bei Solvolysen in einem derartigen *Walden—Kenyon—Phillips*-Zyklus wurde von mehreren Autoren Konfigurationsumkehr festgestellt. Nur ein geringer Teil der optischen Aktivität ging durch Racemisierung verloren^{11, 12, 13}.

* Wurde p-Nitrophenol mit einem geringen Überschuß n-Butyl-tosylat und K_2CO_3 in *DMF* 5 Min. unter Rückfluß erwärmt, entstand der p-Nitrophenyl-n-butyläther in 91% Ausbeute.

⁹ F. Drahowzal und D. Klamann, Mh. Chem. **82**, 588 (1951).

¹⁰ A. J. Parker, Quart. Rev. **16**, 163 (1962).

¹¹ H. Phillips, J. Chem. Soc. **1923**, 44.

¹² E. J. Reist, L. Goodman und B. R. Barker, J. Amer. Chem. Soc. **80**, 5775 (1958); E. J. Reist, R. R. Spencer und B. R. Barker, J. Org. Chem. **24**, 1618 (1959).

¹³ R. L. Burnwell und H. E. Holmquist, J. Amer. Chem. Soc. **70**, 878 (1948).

Sieht man davon ab, daß die bekannten Vorstellungen über die nukleophile Substitution nur für das homogene System streng gelten, daß aber andererseits fast alle klassischen Alkylierungsverfahren mit Alkylsulfaten oder Tosylaten gar nicht homogen ablaufen, und sieht man ferner davon ab, daß sich der Mechanismus der nukleophilen Substitution beim Übergang vom aprotischen zum protonenhaltigen Lösungsmittel häufig ändert, wobei Mechanismen erster Ordnung zum Zug kommen (Übergang vom S_N2 - ins S_N1 -Gebiet), so kann man an Hand einer Reihe von Faustregeln einige wichtige Aussagen treffen: Geht man davon aus, daß im Übergangszustand gleichzeitig die Bindung zum Sulfat- oder Tosylatanion gelockert und die Bindung zum Phenolat- oder Carboxylatanion geknüpft wird, daß also im „transition state“ lediglich eine negative Ladung delokalisiert wird und daß in der Reaktionsgleichung die Zahl der elektrischen Ladungen auf beiden Seiten gleich ist, so kann man über die Einflüsse des Lösungsmittels auf die Reaktion etwa folgendes sagen:

1. Beim Übergang von einem Lösungsmittel höherer Dielektrizitätskonstante zu einem Lösungsmittel niedrigerer *DK* wird sich die Reaktionsgeschwindigkeit — wenn überhaupt — dann nur geringfügig ändern, und zwar erhöhen. Für den Effekt ist die energetische Stabilisierung des „transition state“ verantwortlich.

2. Von mehreren konkurrierenden Reaktionspartnern (OH^- , AlkO^- , ArO^- oder RCOO^- , CO_3^{2-}) wird die am stärksten nukleophile Partikel, nicht unbedingt die am stärksten basische, zur Reaktion kommen. Gerade im *DMF*, das Anionen wesentlich schlechter solvatisiert als Kationen und bekanntlich^{10, 14} S_N2 -Reaktionen erleichtert, kommt *das* Anion zum Zug, das am wenigsten solvatisiert ist oder seine Solvathülle am leichtesten abgibt. Darin ist auch die Erklärung für die ausnehmend hohen Ausbeuten bei der Methylierung der Nitrophenole in *DMF* zu sehen.

m- $\text{NO}_2\text{—C}_6\text{H}_4\text{—OH}$: 85,5% d. Th.

o- $\text{NO}_2\text{—C}_6\text{H}_4\text{—OH}$: 89% d. Th.

p- $\text{NO}_2\text{—C}_6\text{H}_4\text{—OH}$: 96,5% d. Th.

2,4-Di- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{—OH}$: 99,5% d. Th.

Diese Ansicht läßt auch verstehen, warum das Phloroglucin auf Grund seiner Keto—Enol-Tautomerie in konzentrierter wäßriger Lauge C-Alkylierung erleidet*, in *DMF* dagegen in den Trimethyläther umgewandelt wird. Interessanterweise — und in diesem Zusammenhang durchaus verständlich — wird die Salicylsäure in Gegenwart von 2 Mol Kalium-

* O-Alkylierung gelingt unter bestimmten Bedingungen¹⁵.

¹⁴ A. J. Parker, J. Chem. Soc. 1961, 1328.

¹⁵ H. Bredereck, I. Hennig, W. Rau (W. Binder), Chem. Ber. 86, 1091 (1953).

Methylierung der Phenole mit Dimethylsulfat

Ausgangsmaterial	Produkt	Schmp., °C	Lit.	Schmp., °C	Ausb., % d. Th.
o-Nitrophenol	o-Nitroanisol				89
m-Nitrophenol	m-Nitroanisol	35—37		38	85,5
p-Nitrophenol	p-Nitroanisol	50—52		52	96,5
2,4-Dinitrophenol	2,4-Dinitroanisol	87—88		88	99,5
2,6-Dinitro-4-hydroxytoluol (Rohprodukt)	2,6-Dinitro-4-methoxytoluol (Reinsubstanz)	102—103		103—104	80
2-Nitro-4-hydroxy-6-methoxytoluol	2-Nitro-4,6-dimethoxytoluol	92—93		93	(nach chromatographischer Reinigung und Krist.) 88
5-Nitroresorcin-monomethyläther	5-Nitroresorcin-dimethyläther				(nach chromatographischer Reinigung und Krist.) 94,5
2-Nitro-4-hydroxytoluol	2-Nitro-4-methoxytoluol	89		90	90
6-Nitro-o-vanillin	2-Nitro-5,6-dimethoxybenzaldehyd	109—110		108—110	89
p-Hydroxybenzaldehyd	Anisaldehyd	40—43			88,5
Vanillin	Veratrumaldehyd	66—68		68	90,5
β-Resorcylaldehyd	2,4-Dimethoxybenzaldehyd				74,5
Salicylaldehyd	o-Methoxybenzaldehyd				(+ flüssiges Nebenprodukt) 88
5-Bromprotocatechualdehyd	5-Bromveratrumaldehyd	63—65		65—66	(Großansatz mit 100 g Salicylaldehyd) 73
Resorcin	Resorcindimethyläther	46—47		47, 55	60
Pyrogallol	Pyrogalloltrimethyläther	52—53		52, 54—55	22,3
Phloroglucin	Phloroglucin-trimethyläther				50—60

carbonat mit 1 Mol Dimethylsulfat nicht in die o-Methoxybenzoesäure, sondern mit hoher Ausbeute in den Salicylsäure-methylester übergeführt.

Wie weit in diesem Zusammenhang thermodynamische Größen mitwirken, kann durch eine derart vergrößernde Betrachtungsweise auch nicht annähernd abgeschätzt werden. Jedenfalls zeigt ein Vergleich der pK-Werte verschiedener Phenole in wäßriger Lösung und in *DMF*¹⁶, daß im aprotischen Lösungsmittel nicht nur absolut höhere pK-Werte gemessen werden, sondern auch wesentlich höhere Differenzen in den pK-Werten. Das bedeutet nichts anderes, als daß die Phenolat-anionen im *DMF* weit stärkere Basen sind als in wäßriger Lösung und daß sie sich auch untereinander in ihrer Basizität stärker unterscheiden.

3. Schließlich kann aus den Ergebnissen weiter gefolgert werden, daß die Anwendung wäßriger Lösungen zur Alkylierung grundsätzlich nicht günstig ist, weil wäßrige Lösungen, vor allem starke Elektrolyte, die S_N1-Reaktion begünstigen und dabei die stärkste Base, das Hydroxylion, am schnellsten alkyliert wird¹⁷. Sofern also in wäßriger Lösung das Alkylierungsmittel einer Solvolyse nach S_N1 unterworfen wird, äußert sich dieser Mechanismus sicher fast ausschließlich in der Verseifung des Dialkylulfates. Wenn eine Alkylierung in wäßrigen Medien versagt, so bietet das Ausweichen auf protonenfreie Lösungsmittel immer noch Aussicht auf Erfolg.

Die partielle Alkylierung der Salicylsäure, wobei nicht die phenolische Hydroxylgruppe, sondern die Carboxylgruppe alkyliert werden soll, ist in wäßriger Lösung schwer möglich, in *DMF* gelingt sie bei Gegenwart von 2 Mol Natriumbicarbonat und 1,5 Mol Dimethylsulfat mit über 90% Ausbeute.

Diese Alkylierungsmethode in *DMF* wurde im Zusammenhang mit bestimmten Naturstoffarbeiten studiert. Wir beschäftigen uns derzeit mit ihrer Anwendungsmöglichkeit auf breiterer Basis und werden demnächst darüber ausführlich berichten.

Experimenteller Teil

I. Methylierung der Phenole

Man löst 30 mMol der Substanz in der 3—4fachen Gewichtsmenge *DMF*, trägt 60—90 mMol gepulv. K₂CO₃ ein und gibt unter Rühren (am Magnetrührer) oder Umschütteln 45—60 mMol frisch destill. Dimethylsulfat hinzu. Die Reaktion setzt meist sofort unter heftigem Schäumen ein und ist nach 5 Min. fast immer beendet. Anschließend erwärmt man weitere 5 Min. auf dem Wasserbad, verdünnt mit wenig Wasser, erwärmt noch einmal 5 Min. und gießt die Mischung in viel Wasser ein. Scheidet sich der Methyläther kristallin ab, so wird er abfiltriert und allenfalls umkristallisiert.

¹⁶ C. D. Ritchie und G. H. Mergerle, J. Amer. Chem. Soc. **89**, 1447 (1967).

¹⁷ A. Klemenc, Mh. Chem. **38**, 553 (1918).

Scheidet sich das Produkt ölig ab, so wird es 3—4mal mit CHCl_3 oder CH_2Cl_2 extrahiert; die vereinigten Extrakte werden zur vollständigen Entfernung des *DMF* 4—6mal mit 15—20proz. HCl durchgeschüttelt, mit Wasser gewaschen und eingedampft. Das Produkt ist nach einer anschließenden Vakuumdestillation meistens rein.

Zur Permethylierung von Polyphenolen muß die Methode etwas abgeändert werden: Man löst die Substanz (30 mMol) in *DMF*, fügt zunächst 90 mMol gepulv. K_2CO_3 hinzu und läßt die Reaktion durch Eingießen von 60 mMol Dimethylsulfat in Gang kommen. Nach 5 Min. erhitzt man das Gemisch durch weitere 15 Min. auf dem Wasserbad. Soll eine zweite Hydroxylgruppe methyliert werden, so wird die Vorgangsweise wiederholt. Zur Verätherung von drei Hydroxylgruppen (Pyrogallol oder Phloroglucin) wird die Zugabe von K_2CO_3 und Dimethylsulfat zweimal wiederholt. Man schüttelt anschließend 6mal mit Äther aus, wäscht die Ätherphase 3mal mit Wasser, entfernt nicht umgesetztes Ausgangsmaterial mit 10proz. NaOH , wäscht die Ätherphase wieder mit Wasser, trocknet mit CaCl_2 und dampft ein.

II. Methylierung der Carbonsäuren

Salicylsäuremethylester

Man löst 8,29 g Salicylsäure in 40 ml trockenem *DMF*, fügt 11 g NaHCO_3 und 8 ml Dimethylsulfat hinzu und rührt die Suspension durch 5 Min. Anschließend erwärmt man innerhalb 10 Min. auf 80—90°, gießt in 200 ml Wasser, extrahiert 3mal mit je 50 ml Äther, wäscht die Ätherphase 3mal mit je 100 ml Wasser, trocknet sie anschließend mit Na_2SO_4 , dampft ein und destilliert das Rohprodukt (Kugelrohr, Sdp.₁₁ 100—115°); Ausb. 8,8 g Ester, d. s. 96,4% d. Th.

Das Produkt ist dünnschichtchromatographisch einheitlich, in 15proz. NaOH vollständig löslich und wird durch halbstündiges Erwärmen am Wasserbad (mit 15proz. NaOH) wieder zur Salicylsäure verseift.

Nach dem gleichen Verfahren wurden verestert:

Benzilsäure:	Ausb. 84% d. Th., Schmp. 72—73° (Lit. 75°) (<i>Me</i> -ester)
o-Brombenzoesäure:	Ausb. 95% d. Th. (<i>Me</i> -ester)
p-Nitrobenzoesäure:	Ausb. 94% d. Th., Schmp. (<i>Me</i> -ester) 95° (Lit. 96°)
Zimtsäure:	Ausb. 72% d. Th. (<i>Me</i> -ester), Schmp. 33—34° (Lit. 36°)
p-Nitrophenylessigsäure:	Ausb. 82% d. Th. <i>Me</i> -ester; krist. aus Petroläther (<i>PÄ</i>); Schmp. 53—54° (Lit. 54°).

p-Aminobenzoessäure-methylester

Man löst 4,12 g *p*-Aminobenzoessäure (30 mMol) in 25 ml *DMF*, gibt 8,4 g K_2CO_3 und 3 ml Dimethylsulfat hinzu, rührt das Gemisch durch 15 Min., erwärmt dann auf 60°, gießt in 100 ml Wasser und extrahiert 4mal mit je 50 ml Äther. Die Ätherphasen werden 3mal mit je 75 ml Wasser gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet, eingedampft. Der Rückstand ergibt nach Destillation im Kugelrohr (160—175°/13 Torr) und Kristallisation aus CHCl_3 —*PÄ* 3,2 g weiße Kristalle mit Schmp. 108—111° (Lit. 112°); Ausb. 70% d. Th. Im Gaschromatogramm war ein Nebenprodukt mit höherem Siedepunkt nachweisbar (< 1%).

o-Methoxybenzoesäure-methylester

Man löst 4,15 g Salicylsäure (30 mMol) in 50 ml *DMF*, trägt in die Lösung 20 g K_2CO_3 ein, fügt unter Rühren 6 ml Dimethylsulfat zu und wartet die unter Selbsterwärmung eintretende Reaktion ab. Nach 10 Min. wird die Zugabe von K_2CO_3 und Dimethylsulfat wiederholt und das Gemisch innerhalb von 15 Min. auf 100° erhitzt. Dann wird der Brei in 300 ml Wasser gegossen und 3mal mit je 100 ml Äther extrahiert. Die Ätherlösung wird 2mal mit je 100 ml Wasser gewaschen und 1mal mit 100 ml 5proz. NaOH durchgeschüttelt. Beim Ansäuern der NaOH-Phase wird etwas Salicylsäure-methylester frei. Die Ätherphase wird mit $CaCl_2$ getrocknet, eingedampft, der Rückstand im Vakuum destilliert; Ausb. 4,15 g (83% d. Th.). Bei der Verseifung des Esters mit 10proz. methanol. KOH entstanden 3,8 g *o*-Methoxybenzoesäure (Schmp. 99—102°).

Äthylierungen mit Diäthylsulfat

Nerolin Neu (β -Naphthol-äthyläther)

Man löst 4,32 g (30 mMol) β -Naphthol in 20 ml *DMF*, fügt 8 g K_2CO_3 und 5 g Diäthylsulfat zu, wartet das Abklingen der heftigen Reaktion ab, gießt das Gemisch in Wasser, kühlt mit Eis und filtriert das Rohprodukt ab. Nach Kugelrohrdestillation im Wasserstrahlvakuum Schmp. 34—36°, Ausb. 4,3 g (84% d. Th.).

p-Nitrophenetol

Vorgangswise gleich: aus 4,15 g *p*-Nitrophenol werden 4,5 g Produkt erhalten (90% d. Th.); nach Kristallisation aus *PÄ*: Schmp. 57—58° (Lit. 59°).

p-Nitrophenylessigsäure-äthylester

Man löst 3,62 g *p*-Nitrophenylessigsäure in 30 ml *DMF*, fügt 5 g Na_2CO_3 hinzu und gießt unter Rühren 5 g Diäthylsulfat ein. Dann erwärmt man das Gemisch innerhalb 15 Min allmählich auf 80°, gießt das Gemisch in 200 ml Wasser, filtriert das Rohprodukt ab und kristallisiert aus *PÄ* um. Ausb. 3,7 g Äthylester (88% d. Th.), Schmp. 62—63,5° (Lit. 65—66°).