

STAATLICHE INGENIEURSCHULE

MANNHEIM

Fachrichtung: Chemische Technik

NEBENARBEIT

Fach: Organische Chemie

Thema: DARSTELLUNG VON DOPAC AUS HELIOTROPIN

Bearbeiter: Reinhold Kiehl

Datum: 15. März 1970

E I N L E I T U N G

Die Darstellung von Dopac (3,4-Dioxyphenylelessigsäure) kann auf die mannigfaltigste Weise mit den verschiedensten Ausgangsprodukten (wie Brenzcatechin , Heliotropin , Vanalin usw.) erfolgen , zu prüfen , welches die beste Darstellungsmethode jedoch ist , würde den Rahmen dieser Arbeit bei weitem sprengen: Das Thema dieser Arbeit lautet " DARSTELLUNG VON DOPAC AUS HELIOTROPIN ". Die Darstellung aus Brenzcatechin wird in der Arbeit von W.Dell vom behandelt.

Zunächst wird im allgemeinen Teil dieser Arbeit Ausgangs- und Endprodukt , sowie die Carbonsäuren (Arylsubstituierte Carbonsäuren der Paraffinreihe) , zu denen das Endprodukt ebenfalls zählt , näher betrachtet.

Im theoretischen Teil wird ein Weg der Darstellung mit den Reaktionsmechanismen ausführlicher behandelt.

Der experimentelle Teil soll dann den im theoretischen Teil behandelten Weg anhand von Versuchen fundieren.

Ablaufschema und Diskussion des experimentellen Teiles sollen die Arbeit abschließen.

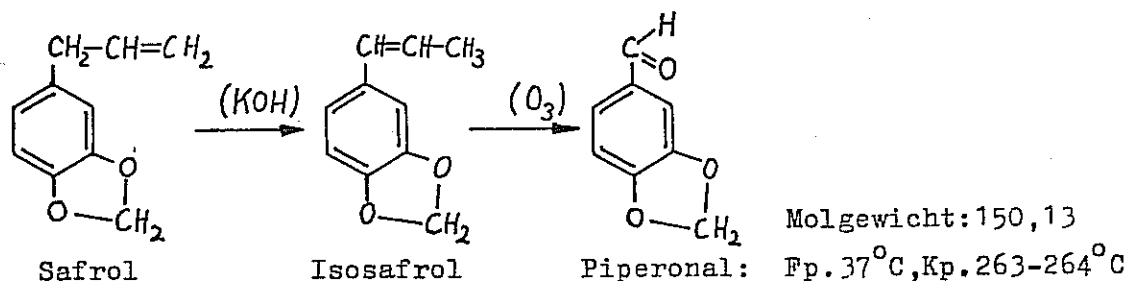
I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

	Seite
1. ALLGEMEINER TEIL	1
1.1) Ausgangsprodukt: Heliotropin	1
1.2) Endprodukt: Dopac	1
1.21 Carbonsäuren	1
1.211 Arylsubstituierte Carbonsäuren der Paraffinreihe	3
1.22 Dopac: Bildung und Vorkommen in der Natur	4
1.23 Dopac: Eigenschaften und Verwendung	5
1.24 Dopac: Physikalische Konstanten	5
2. THEORETISCHER TEIL	6
2.1) Verschiedene Darstellungsmethoden von Dopac	6
2.11 Dopac aus Brenzcatechin (a , b , c)	6
2.12 Dopac aus Heliotropin (a , b)	6
2.2 Darstellung von Dopac aus Heliotropin nach 2.12 b)	7
2.21 1. Stufe: Piperonylalkohol aus Piperonal	7
2.211 Cannizzaro-Reaktion	8
2.212 Meerwein-Ponndorf-Verley-Reduktion	9
2.213 Reduktion von Carbonylverbindungen durch komplexe Hydride	11
2.214 Katalytische Hydrierung von Carbonylverbindungen	12
2.215 Reduktion mit Jodmagnesiumsalzen des Hydrobenzoin	12
2.22 2. Stufe: Piperonylchlorid aus Piperonylalkohol	13
2.221 Chloralkane aus Alkoholen unter Verwendung von Thionylchlorid	13
2.222 Veresterung von Alkoholen mit Halogenwasserstoffsäuren	15
2.23 3. Stufe: Piperonylcyanid aus Piperonylchlorid	17
2.231 Darstellung von Alkylcyaniden: Kolbe-Nitrilsynthese	17
2.24 4. Stufe: 3,4-Methylenedioxy-phenylelessigsäure aus Piperonylcyanid	18
2.241 Verseifung von Piperonylcyanid	20

1. ALLGEMEINER TEIL

1.1) Ausgangsprodukt: Heliotropin

Heliotropin (Piperonal oder 3,4 - Methylendioxybenzaldehyd) zählt zu den ältesten Riechstoffen aus der Vanillinklasse. Er repräsentiert den Heliotropgeruch, der auch in Aromen , meist zusammen mit Vanillin , Cumarin und ähnlichen , verwendet wird. Synthetisch wird es aus dem Naturprodukt Safrol , verhältnismäßig billig , dargestellt: Safrol wird mit Alkali zu Isosafrol isomerisiert und dann mit Ozon oxydiert (vergl. Vanillin-Synthese).



In kaltem Wasser ist Piperonal sehr schwer; in Alkoholen , Äther, Benzol leicht löslich. Mit Wasserdampf ist es flüchtig. An Luft und Licht zersetzt es sich (Braunfärbung).

1.2.) Endprodukt: Dopac

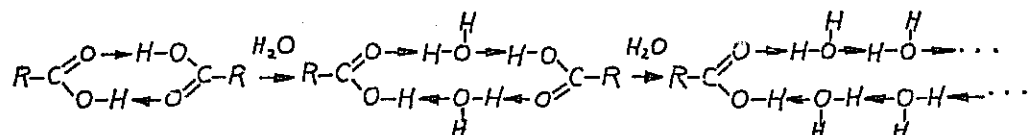
1.2.1 Carbonsäuren

3,4 - Dihydroxyphenyllessigsäure wird auch Homoprotocatechusäure oder Dopac genannt. Es handelt sich um eine araliphatische Monocarbonsäure.

Die charakteristische Gruppierung der Carbonsäuren ist die Carboxylgruppe , in der das mit einem Kohlenwasserstoffrest verbundene Kohlenstoffatom seinen höchstmöglichen Oxydationszustand erreicht hat. Die Carboxylgruppe stellt danach gewissermaßen eine Kombination von Carbonyl - und Alkohol - Funktion dar.

Dabei wird der positive Charakter des Carboxyl-C-Atoms noch weiter verstärkt, sodaß nukleophile Reagenzien leicht angelagert werden können.

Carbonsäuren neigen wegen der Polarität der O-H-Bindung zur Wasserstoffbrückenbildung, dadurch ist auch ihre Löslichkeit in Wasser zu erklären.



1.211 Arylsubstituierte Carbonsäuren der Paraffinreihe.

Die Säuren mit einer Phenylgruppe in der Endstellung der aliphatischen Kette werden ω - Phenylfettsäuren genannt. Sie besitzen großen praktischen Wert für Synthesen.

Für Substituenten in Phenylverbindungen (Subst. Phenylcarbonsäuren: Dopac) wurde eine neue charakteristische Konstante (" Substituentenkonstante ") definiert (Hammett). Aus der Definition der Substituentenkonstante folgt, daß Gruppen mit negativen Substituentenkonstanten Elektronendonatoren sind und solche mit positiven Elektronenacceptoren.

Substituentenkonstanten:

Substituent	Rest	σ
p-OH	3,4-Methylenedioxy-phenyl	-0,357
p-CH ₃ O		-0,268 ^c
m-OH		-0,002
m-CH ₃ O		+0,115 ^c
3,4-CH ₂ O ₂		-0,159
-CO ₂ H	Elektronensauger: σ pos.	

Elektronen anziehende Substituenten führen dabei zu einer Erhöhung, Elektronen abstoßende zu einer Verminderung der Säurestärke.

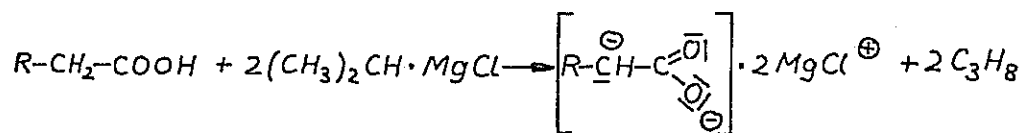
Ebenfalls einen Einfluß auf die Säurestärke hat die Zunahme der Zahl der Atome zwischen Carboxylgruppe und Substituent, dies kann man an den Reaktionskonstanten sehen.

Reaktionskonstanten für Säuren-Basen-Gleichgewichte:

Nr.	Säurekonstanten von	$-\log K_o^b$	p
1	Benzoessäuren in Wasser bei 25°	4,203	1,000
2	Phenyllessigsäuren in W. bei 25°	4,297	0,489
3	β -Phenylpropions. in W. bei 25°	4,551	0,212

Aus Einfügen der Methylengruppe folgt eine 2,04 (1,00/0,489) fache bzw. 2,31 (0,489/0,212) fache Abnahme der Acidität.

Im Gegensatz zu den aliphatischen Carbonsäuren reagieren, bei der 3,4 - Dihydroxyphenyllessigsäure, die zur Carboxylgruppe α -ständigen H-Atome sauer. Dies zeigt sich zum Beispiel bei der Einwirkung von Isopropylmagnesiumchlorid:



1.22 Dopac: Bildung und Vorkommen in der Natur:

3,4 - Dioxyphenyllessigsäure kommt als Abbauprodukt des Organismus von Mensch und Tier vor.

Beim Stoffwechsel und Säureabbau von Leber, Niere, Herz und Muskeln bildet es sich unter aeroben Bedingungen aus Rutin

und Quercetin (Dihydroxyquercetin) und ist dann aus dem Harn isolierbar. Ebenso ist es aus dem Blutplasma von Mensch und Tier isolierbar.

Dopac wurde im Harn von Hungerratten nach intraperitoneabler Injektion von Dopamin nachgewiesen.

Das angebliche Vorkommen von Adrenalin im Mehlwurm stellte sich als 3,4-Dioxyphenylmilchsäure und 3,4-Dioxyphenyllessigsäure heraus.

Ein weiteres Vorkommen ist in den Tenelbric-molitor-Larven , in Sitophilicus-granarius-Larven und in der Cutibilla der Wüstenheuschrecke.

Weiterhin bildet es sich bei der enzymatischen Hydroxylierung von Phenyllessigsäuren (enzymatisches Präparat aus Kaninchenleber bei pH 7,2 in Gegenwart von Citrat und Triphosphopyridinucleotid)

1.23 Dopac: Eigenschaften und Verwendung

Homoprotocatechusäure hat eine entzündungshemmende (bei Peritonitis) und fettmobilisierende Wirkung und kann deshalb als Arzneimittel eingesetzt werden.

1.24 Dopac: Physikalische Konstanten

Molgewicht: 168,15

Fp.: 125-131°C

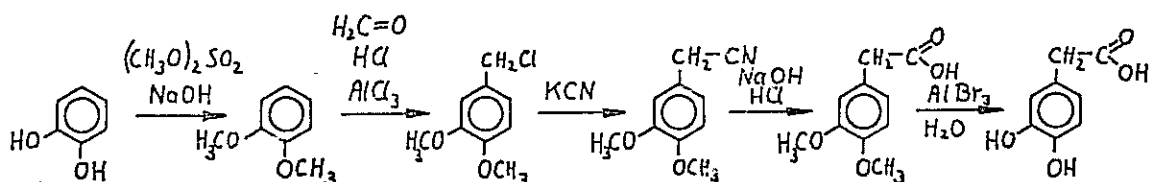
2. THEORETISCHER TEIL

2.1) Verschiedene Darstellungsmethoden von Dopac

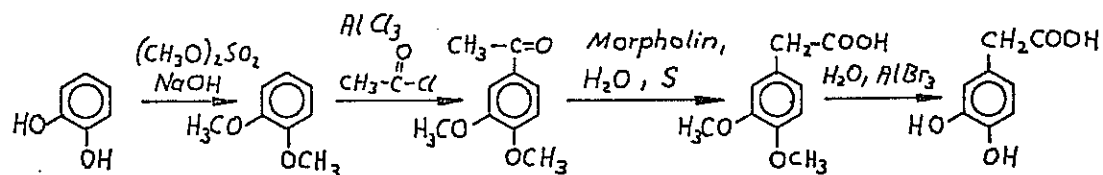
Es sollen hier nur kurz 5 verschiedene Wege von Brenzcatechin und Heliotropin ausgehend, in ihrem formelmäßigen Verlauf mit den dazu benötigten Reagenzien, zum Endprodukt aufgezeigt werden.

2.11 Dopac aus Brenzcatechin (Nebenarbeit von W. Dell vom _ _ _ _)

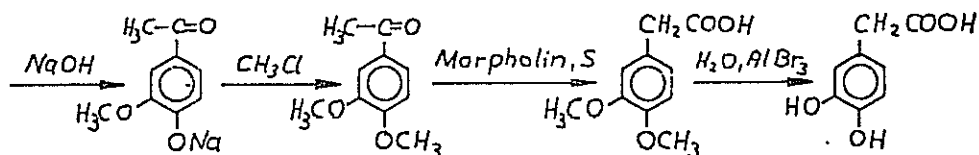
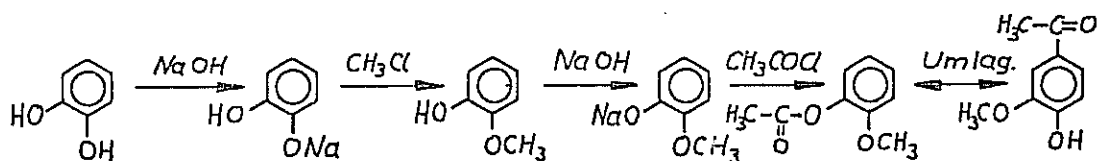
a)



b)

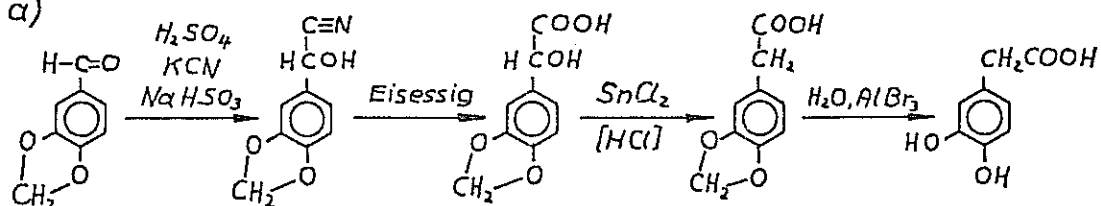


c)

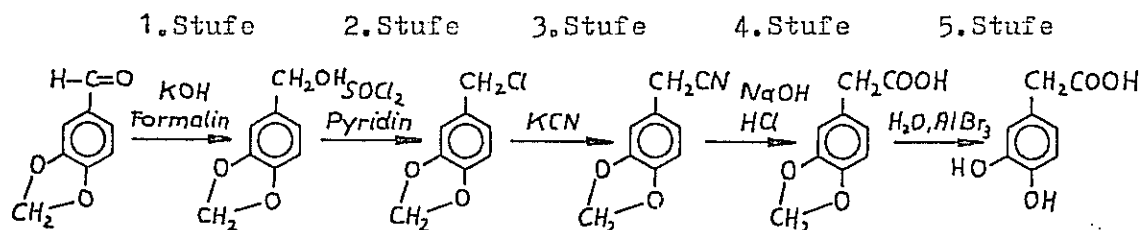


2.12 Dopac aus Heliotropin

a)



2.12 b)



2.2)

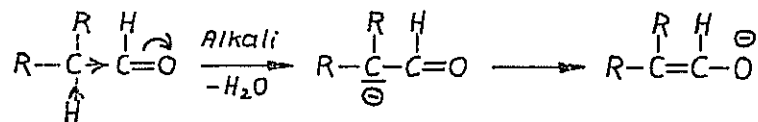
Darstellung von Dopac aus Heliotropin nach 2.12 b)2.21) 1. Stufe: Piperonylalkohol aus Piperonal

Die Carbonylgruppe bestimmt die Reaktionen der Aldehyde (Piperonal)
 Im Gegensatz zur C-C-Doppelbindung sind hier Atome unterschiedlicher Elektronegativität miteinander verknüpft, so, daß die Bindung polaren Charakter besitzt und sich am besten als Resonanzhybrid der Formen



beschreiben läßt. Polare Reagenzien addieren sich daher auch leichter an die Carbonylgruppe als an eine C-C-Doppelbindung. Die Additionsreaktionen prägen daher auch das Verhalten dieser Verbindungsklasse.

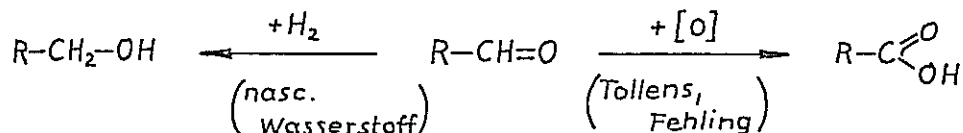
Die Polarität der Doppelbindung hat einen Elektronensog zur Folge, der zum Heranziehen von Bindungselektronen aus benachbarten Bindungen führt. Dieser induktive Effekt bewirkt, daß ein α -ständiges Wasserstoffatom relativ leicht als Proton abgegeben wird:



Darüber hinaus gestattet der positive Charakter des Carbonyl-C-Atoms Hydrid-Übertragungsreaktionen.

Die Mittelstellung der Aldehyde zwischen Alkoholen und Carbon-

säuren erlaubt ferner Oxydationen und Reduktionen:



2.211 Cannizzaro-Reaktion

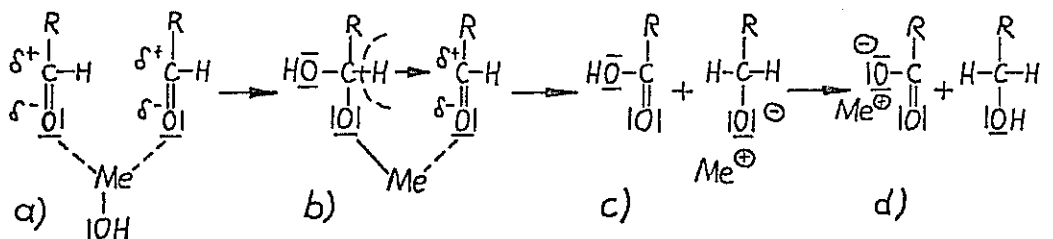
Aromatische, Heterocyclische und nicht enolisierbare aliphatische Aldehyde (Aldehyde, die kein α -ständiges Wasserstoffatom besitzen: z.B. Ph-CHO, CH₂O und R₃C-CHO) disproportionieren in Gegenwart basischer Katalysatoren (konzentrierter Alkalien) in Säure-Anion und primären Alkohol. Es handelt sich hier um eine Übertragung von Hydridionen. Auch dieser Reaktionstyp hat seine Ursache in der Polarität der Carbonylgruppe. Die Disproportionierung wird auch Dismutation oder Cannizzaro-Reaktion genannt.

Der Mechanismus der Dismutation ist noch nicht eindeutig bewiesen. Die Geschwindigkeit der Reaktion hängt nicht nur von der Aldehyd- und OH-Ionen-Konzentration, sondern auch vom Kation der Lauge ab. Die Cannizzaro-Reaktion geht in schwächeren Basen, z.B. Ca(OH)₂ und Ba(OH)₂, besser als in Alkalilaugen. Besonders wirksam ist Thallium(I)-hydroxid.

Ebenfalls einen Einfluß auf die Reaktivität von Aldehyden in der Cannizzaro-Reaktion haben Elektronen anziehende und Elektronen abstoßende Substituenten. Elektronen anziehende steigern die Reaktivität.

Man nimmt an, daß sich in der ersten Reaktionsstufe aus zwei Molen Aldehyd und einem Mol Metallhydroxid ein "Primärkomplex" (a) bildet (E.Pfeil). In diesem ist das Metallion mit den O-Atomen der Carbonylgruppen koordiniert, wodurch die positive Ladung an den C-Atomen verstärkt wird. Daher kann sich das OH-Ion des Metallhydroxids besonders leicht an das C-Atom der einen polarisierten C=O-Gruppe anlagern. Gleichzeitig wird ein Hydrid-Anion abgespalten, das an das positivierte C-Atom der zweiten Carbonylgruppe wandert (b).

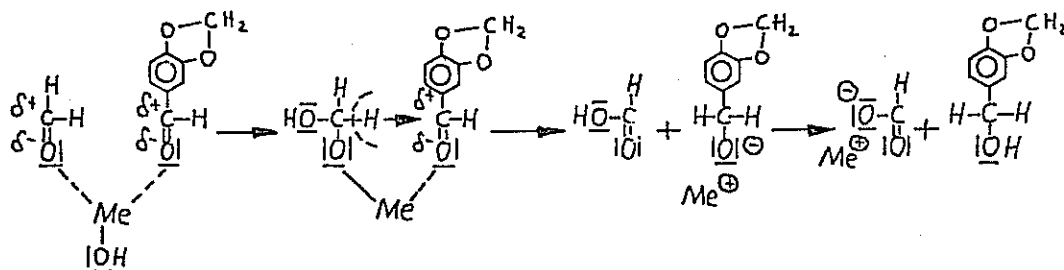
Es entstehen so eine Säure und ein Alkoholat-Ion (c), aus denen sich durch Protonenverschiebung ein Säure-Ion und Alkohol (d) bilden.



Die Hydrid-Ionenwanderung (H-Anionotropie: b) wurde von Bonhoeffer und Fredenhagen (1938) durch Disproportionierung von Benzaldehyd zu Benzoesäure und Benzylalkohol in schwerem Wasser nachgewiesen.

Bei der Cannizzaro-Reaktion des Gemisches eines Aldehyds mit Formaldehyd fungiert der Formaldehyd als Hydridionendonator und wird dabei zur Ameisensäure oxydiert ("gekreuzte" Cannizzaro-Reaktion):
$$R-CHO + CH_2O \longrightarrow R-CH_2OH + HCOOH$$

Diese Tatsache soll zur Darstellung von Piperoylalkohol aus Piperonal angewandt werden (3. Experimenteller Teil):

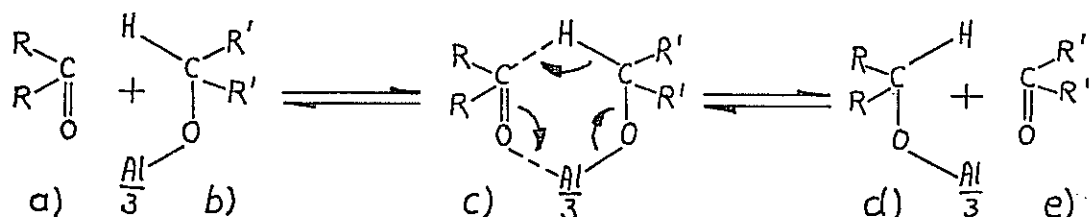


2.212 Meerwein-Ponndorf-Verley-Reduktion

Der Meerwein-Ponndorf-Verley-Reduktion liegt ebenfalls eine Hydridübertragung zugrunde.

Aldehyde und Ketone lassen sich mit Hilfe von Alkoholaten des Magnesiums oder des Aluminiums zu Alkoholen reduzieren , wobei

das Alkoholat zur entsprechenden Carbonylverbindung oxidiert wird:



Das Aluminiumalkoholat (b) erhöht als Lewis-Säure die elektrophile Aktivität der Carbonylgruppe. Gleichzeitig übt das im Komplex negativierte Al einen Elektronenschub auf die von ihm ausgehenden Bindungen aus. Der α -Wasserstoff im Alkoholat wird deswegen weggeschoben und gleichzeitig vom positivierten Carbonylkohlenstoff angezogen (c). Die Elektronen verlagern sich schließlich im Sinne der gebogenen Pfeile , wobei (d) entsteht.

Diese Reaktion ist eine ausgesprochene Gleichgewichtsreaktion , die sich nur zu Ende führen läßt , wenn eines der entstehenden Produkte aus der Reaktionsmischung entfernt wird. Im allgemeinen wird daher Aluminiumisopropylat als Reduktionmittel verwendet , da das entstehende Aceton die leichtestflüchtige Komponente des Systems ist und abdestilliert werden kann.

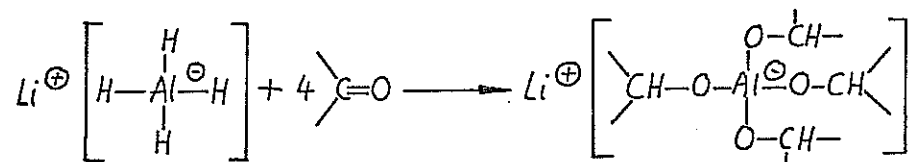
Die Hauptbedeutung der Reaktion liegt darin, daß Doppelbindungen (auch zur Carbonylgruppe konjugierte) erhalten bleiben und auch Nitrogruppen und Halogen nicht angegriffen werden: Es ist eine der mildesten Reduktionsmethoden, die zugleich spezifisch auf die CO-Gruppe wirkt.

Versuch: 0,2 Mol Piperonal mit 0,2 Mol einer 1m Lösung von Aluminiumisopropylat in abs. Isopropanol erhitzen: in einer trockenen Destillationsapparatur mit Hahn-Aufsatz. Badtemperatur so, daß 5 Tropfen in der Minute abdestillieren (ca. 95°C). Hahn-Aufsatz mit Äthanol füllen und das bei der Reduktion entstehende Aceton im Gemisch mit Isopropanol abdestillieren (Destillations-Temperatur: $77 - 81^{\circ}\text{C}$), bis die Umsetzung , die ca. 4 Std. dauert, beendet ist. Test von einigen Tropfen des Destillats mit 5ml salzsaurer, wäßriger 2,4 -Dinitrophenylhydrazinlösung (0,1 g in 100 ml 2 n HCl) und zwar so oft, bis keine Trübung bzw. Fällung mit Aceton mehr auftritt. Dann die Hauptmenge des Isopropanols in schwachem Vakuum abdestillieren. Den Rückstand pro Mol eingesetzten Aluminiumisopropylats mit 500 g Eis versetzen und mit eiskalter verdünnter HCl gerade ansäuern,

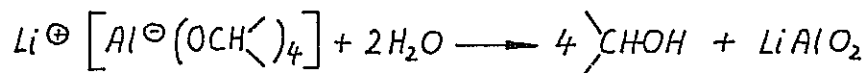
ausäthern , trocknen und im Vakuum destillieren:
 $Sp_{13} \begin{smallmatrix} 151^{\circ}C \\ 51^{\circ}C \end{smallmatrix}$ (Das Destillat erstarrt zu Kristallen vom
 $Fp_{51^{\circ}C}$).
 Ausbeute: 90 % (Literatur)

2.213 Reduktion von Carbonylverbindungen durch komplexe Hydride

Besonders leicht können Metallhydride wie Lithiumaluminiumhydrid ,
 Natrium- und Lithiumborhydrid Hydridionen auf Carbonylgruppen
 übertragen und zwar so , daß nacheinander alle Hydridwasserstoff-
 atome in Reaktion treten:



Das so entstandene komplexe Lithiumalkoholat wird anschließend
 hydrolytisch gespalten:



Reduktionen mit komplexen Hydriden verlaufen im allgemeinen
 unter sehr milden Bedingungen und mit hohen Ausbeuten. Vor allem
 für den Umsatz wertvoller Stoffe und kleiner Mengen sind sie gut
 geeignet. Gegenüber der Meerwein-Ponndorf-Verley-Reduktion hat sie
 den Vorteil der kürzeren Reaktionsdauer und des Ausbleibens von
 Nebenreaktionen. Nachteilig ist , daß die Reduktion nicht spezifisch
 auf die Carbonylgruppen wirkt.

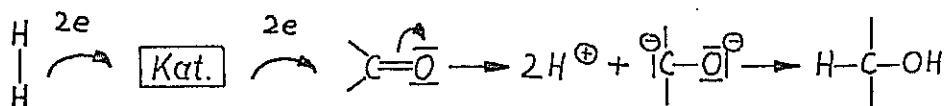
Versuch: 0,014 Mol $LiAlH_4$ in 50 ml absolutem Äther
 vorlegen und unter Rühren eine Lösung von 0,05 Mol
 Piperonal in 20 ml absolutem Äther zutropfen. Stark
 exotherme Reaktion , daher so zutropfen , daß der Äther
 nur mäßig siedet (evt. Kühlen). Nach der Zugabe 1Std.
 Rückfluß kochen. Abkühlen , vorsichtig Eiswasser zu-
 setzen (bis Ende der H_2 -Entwicklung) , danach 25 ml
 10 %ige H_2SO_4 (Auflösen des Aluminiumhydroxidnieder-
 schlags)^{2, 4} im Scheidetrichter trennen , ausäthern ,
 organische Phase mit gesättigter Kochsalzlösung waschen ,
 trocknen und destillieren.
 Ausbeute: Bei aromatischen Aldehyden sehr schlecht (Lit.)

Achtung beim Umgang mit $LiAlH_4$: Knallgasbildung

2.214 Katalytische Hydrierung von Carbonylverbindungen

Die Hydrierung aromatischer Aldehyde zu Alkoholen gelingt mittels H_2 in Gegenwart alkalihaltigen Raney-Nickels, das die Carbonylgruppe sehr leicht angreift, unter etwa 100 atm Druck und bei wenig verzweigten Aldehyden, bei Raumtemperatur. Die Reduktion wird in Gegenwart eines Lösungsmittels durchgeführt.

Der Katalysator (Raney-Nickel) entreißt dem molekularen Wasserstoff die Elektronen und überträgt sie auf die Carbonylverbindung:



Die präparative und technische Bedeutung dieser Hydrierungsreaktion für die Darstellung von Alkoholen ist beträchtlich. In der Technik gewinnt man auf diese Weise zum Beispiel n-Butanol und Methanol.

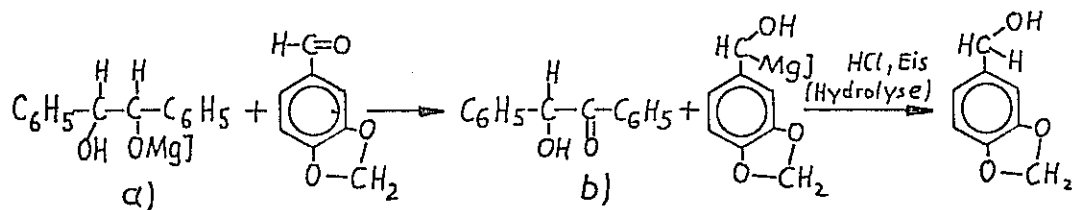
Versuch: 1 Mol Piperonal im doppelten Volumen Methanol lösen, Raney-Urushibara-Nickel aus 30 g Legierung (30 % Nickel) zusetzen und im Rührautoklaven bei einem Druck von etwa 100 atm hydrieren. Man arbeitet bei Raumtemperatur. Danach den Katalysator abfiltrieren und das Lösungsmittel abdestillieren. Den Rückstand destillieren oder umkristallisieren.
Ausbeute: 80-90 % (Literatur)

Vorsicht beim Arbeiten mit Raney-Nickel ! Trocken: Selbstentzündl.

2.215 Reduktion mit Jodmagnesiumsalzen des Hydrobenzoin

Jodmagnesiumsalze des Hydrobenzoin (a) und substituierter Hydrobenzoine reduzieren unter Bildung von Benzoin (b) gesättigte und ungesättigte aromatische und aliphatische Aldehyde zu den entsprechenden primären Alkoholen, was also eine allgemeine Methode zur Darstellung ist. Nur eine der 2 OH-Gruppen der Hydrobenzoine ist beteiligt, da diese von den Aldehyden zu den Benzoinen oxidiert werden. Der Mechanismus der Oxidations-Reduktions-Reaktion besteht im Übergang eines H und MgJ von der Gruppe $>CH \cdot OMgJ$ im

Alkohol zu der Carbonylgruppe des Aldehyds:



Die Versuche zu dieser Reaktion sind eine weitere Stütze zugunsten der Erklärung von Marshall in betreff der anscheinend anormalen Bildung von primären Alkoholen und Ketonen im Verlaufe der Grignardreaktion bei Aldehyden, nämlich daß das neu entstandene Additionsprodukt $\text{RR}'\text{CH}\cdot\text{OMgJ}$ vom überschüssigen Aldehyd zum Keton RCOOR' oxidiert und der Aldehyd zu $\text{RCH}_2\cdot\text{OMgJ}$ reduziert wird.

Versuch: Man verwendet das Jodmagnesiumsalz des Hydrobenzoin und Piperonal (Molverhältnis: 1:1), als Lösungsmittel dient ein Teil Äthanol auf zwei Teile Benzol, die Hydrolyse wird mit HCl und Eis ausgeführt.

2.22) 2.Stufe:Piperonylchlorid aus Piperonylalkohol

Das an Sauerstoff gebundene Wasserstoffatom der Alkohole R-O-H unterscheidet sich in seiner Reaktionsfähigkeit von einem an Kohlenstoff gebundenen. Die unterschiedliche Elektronegativität von Sauerstoff- und Kohlenstoffatom führt ferner dazu, daß die C-O -Bindung polaren Charakter besitzt. Diese Verhältnisse bedingen zwei Reaktionstypen, nämlich Umsetzungen, an denen die O-H oder die C-O -Bindung beteiligt ist.

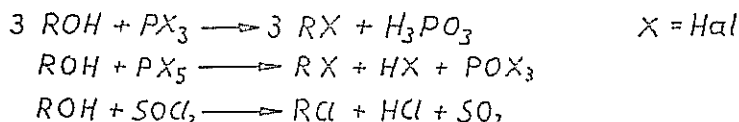
Neben diesen Reaktionen gibt es auch einen Reaktionstyp bei dem auch andere Teile des Moleküls gleichzeitig an einer Umsetzung mitbeteiligt sind (z.B.: β -Eliminierung von Wasser unter Bildung einer Doppelbindung, Oxydation der Alkohole).

Die Bildung von Chloralkanen aus Alkoholen gehört zu den ersten Reaktionstypen.

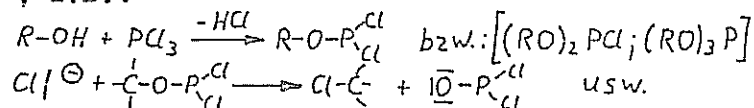
2.221 Chloralkane unter Verwendung von Thionylchlorid aus Alkoholen

Alkylhalogenide lassen sich aus Alkoholen und anorganischen Säurehalogeniden wie z.B. Phosphortrichlorid, Phosphorpentachlorid und

Thionylchlorid herstellen:

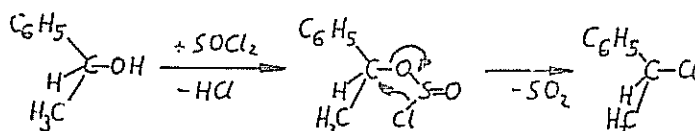


Bei diesen Umsetzungen scheinen zunächst Ester als Zwischenprodukte gebildet zu werden, welche erst im 2. Schritt mit dem Halogenion reagieren, z.B.:



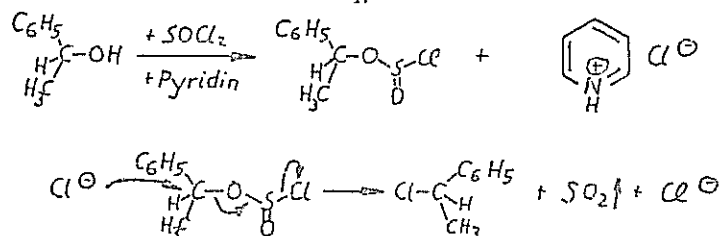
Das Halogen greift dabei den Ester von der Rückseite an, so daß eine Walden-Umkehr eintritt. Analog reagiert PCl_5 .

Auch bei der Verwendung von Thionylchlorid verläuft die Reaktion über einen Ester, und zwar über einen Esterchlorid der schwefligen Säure. Die Konfiguration des entstehenden Chlorderivats ist dabei von den Reaktionsbedingungen abhängig. So liefert ein optisch aktiver Alkohol mit Thionylchlorid bei Abwesenheit einer Base das Chlorderivat der gleichen Konfiguration. Dieses Ergebnis ist nur so zu verstehen, daß das Chloratom das Kohlenstoffatom innermolekular substituiert.



Man bezeichnet diesen Reaktionsweg daher auch als $\text{S}_{\text{N}}\text{i}$ -Mechanismus (i=innermolekular).

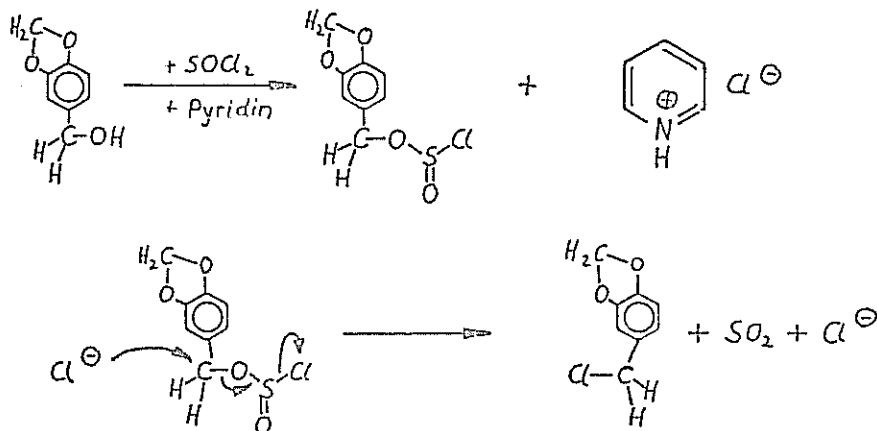
Arbeitet man hingegen in Gegenwart eines Chlorwasserstoff-Akzeptors wie Pyridin, tritt Konfigurationsumkehr ein. Die Reaktion gehorcht hier dem normalen $\text{S}_{\text{N}}2$ -Mechanismus.



Präparativ wichtig ist die Darstellung von Chloriden mit SOCl_2 unter Zusatz von Pyridin oder anderen tertiären Aminen. Dieses Verfahren führt nicht zu Isomerisierungen und anderen unerwünschten Nebenreaktionen beim Ersatz der alkoholischen OH-Gruppe und wird bei

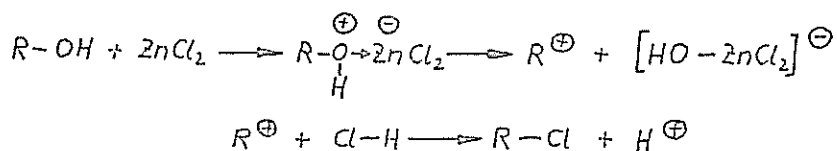
Hydroxylverbindungen mit HCl-empfindlichen Bindungen erfolgreich angewandt.

Aus diesen Gründen (empfindliche Ätherbindung im Piperonyl-alkohol) wird zur Darstellung von Piperonylchlorid SOCl_2 benutzt und zwar nach dem Verfahren von Darzens (3.Experimenteller Teil):

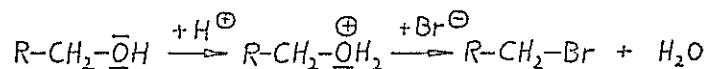


2.222 Veresterung von Alkoholen mit Halogenwasserstoffsäuren

Eine in der Technik wie im Labor vielfach angewandte Methode zur Darstellung der Alkylhalogenide ist die Umsetzung von Alkoholen mit Halogenwasserstoffsäuren. Dies ist das einfachste Verfahren, alkoholisches OH gegen Cl, Br, J zu ersetzen. Die Reaktion geht nach dem Schema $\text{ROH} + \text{HX} \rightarrow \text{RX} + \text{H}_2\text{O}$, und zwar in der Reihenfolge $\text{HX} = \text{HCl}$, HBr , HI zunehmend leichter. Die Reaktionsfähigkeit nimmt von den tertiären zu den primären Alkoholen hin ab. Während primäre Alkohole mit Brom- oder Jodwasserstoff umsetzbar sind, lassen sie sich mit Chlorwasserstoff nur bei höherer Temperatur oder in Gegenwart von Katalysatoren wie Schwefelsäure oder Zinkchlorid in Alkylchloride überführen. Diese herabgesetzte Reaktionsfähigkeit wird auch noch bei sekundären Alkoholen beobachtet. Wahrscheinlich verläuft diese Umsetzung über einen Komplex des Alkohols mit dem Zinkchlorid, der dann nach dem $\text{S}_{\text{N}}1$ -Mechanismus in das Chlorderivat übergeführt wird.



Die katalytische Wirkung der Säure beruht auf einer Protonierung des Alkohols, wodurch die Polarität der C-O-Bindung verstärkt und damit der nucleophile Angriff des Halogenidanions am C-Atom erleichtert wird.



Elektronenanziehende Substituenten am Rest (wie z.B.:Hal, NO₂, CN) behindern die Austauschreaktion.

Diese Reaktion bezeichnet man als Veresterung der Säuren bzw. als Esterbildung. Die Alkylhalogenide sind somit Ester der Halogenwasserstoffsäuren.

Da es sich bei dieser Veresterung um eine typische Gleichgewichtsreaktion handelt, kann die Ausbeute nach dem Massenwirkungsgesetz optimal gehalten werden:

- a) durch Erhöhung der Konzentration eines der beiden Reaktanten
- b) durch Abführung von Reaktionsprodukten

Das bei der Veresterung entstehende Wasser kann mit wasserentziehenden Mitteln (z.B. konz. Schwefelsäure) oder durch Destillation mit einem Schlepper als azeotropes Gemisch aus dem Reaktionsgemisch entfernt werden. Schwefelsäure als wasserentziehendes Mittel empfiehlt sich nicht bei sek. und tert. Alkoholen, da sich Olefine bilden können. Daher auch tiefe Arbeitstemperaturen bei diesen Veresterungen. Bei den Alkylhalogeniden, die einen niedrigeren Siedepunkt besitzen als ihr Alkohol, kann der gebildete Ester abdestilliert werden.

Die Umsetzung mit Halogenwasserstoff verläuft nicht quantitativ, oft bilden sich Gemische aus Alkohol und Alkylhalogen, die fraktioniert nicht trennbar sind (azeotr. Gem.). Den Alkohol kann man durch Schütteln mit konz. Schwefelsäure (oder HCl) abtrennen.

Der Umsatz von Alkoholen mit 48 %iger HBr und konz. H₂SO₄ ist allgemein anwendbar, jedoch fördert der H₂SO₄-Zusatz die Bildung von Äthern und besonders bei sek. und tert. Alkoholen die von Olefinen. Mit PBr₃ ist die Olefinbildung geringer als mit HBr oder HBr-H₂SO₄, daher ist es besonders für sek. und tert. Alkohole geeignet.

Versuch: 1 Mol Piperonylalkohol unter Kühlung zunächst mit 0,5 Mol konz. Schwefelsäure und dann mit 1,5 Mol 48 %iger konst. siedender Bromwasserstoffsäure versetzen und das Gemisch zum Sieden erhitzen, 6 Stunden Rückfluß kochen, mit Wasserdampf destillieren (?) und das Piperonylbromid im Scheidetrichter abtrennen.

Piperonylchlorid in prinzipiell gleicher Weise:
Man nimmt pro Mol Alkohol 2 Mol konz. Salzsäure und 2 Mol wasserfreies Zinkchlorid.
Ausbeute: wahrscheinlich nicht sehr gut (Nebenreaktionen: wie Ätherspaltung)

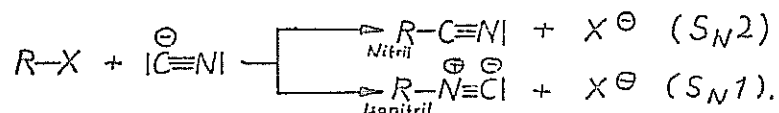
2.23) 3.Stufe:Piperonylcyanid aus Piperonylchlorid

Das Halogenatom läßt sich nach dem S_N1 - oder S_N2 -Mechanismus substituieren, da es auf Grund der Polarisierung der Bindung als Anion abgespalten und durch eine andere Gruppe ersetzt werden kann (z.B.: Hydroxylgruppe). Die Leichtigkeit, mit der dieser Austausch erfolgt, wird aber weitgehend von der Struktur des Moleküls beeinflusst.

2.231 Darstellung von Alkylcyaniden: Kolbe-Nitrilsynthese

Ein allgemein anwendbares Verfahren zur Darstellung von Alkylcyaniden stellt die Umsetzung von Halogenderivaten mit Cyaniden dar.

Bei der Umsetzung von Alkylhalogeniden mit Metallcyaniden sind wie bei der Reaktion mit Nitriten zwei Möglichkeiten für den Angriff des Cyanidions gegeben, und es entstehen normalerweise Gemische von Nitrilen und Isonitrilen:

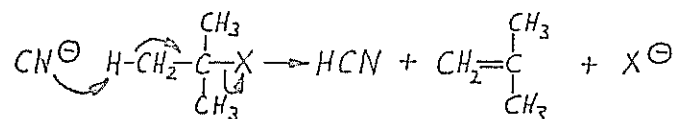


Das Verhältnis von Nitril zu Isonitril hängt vom Reaktionstyp ab. Bei der S_N2 -Reaktion besteht bevorzugt Orientierung auf den Partner mit der höchsten nucleophilen Kraft, bei S_N1 auf den Partner mit der größten Elektronendichte (N.Kornblum).

Die Alkylhalogenide zeigen in der Reihenfolge Jodid, Bromid und Chlorid eine abnehmende Reaktionsgeschwindigkeit.

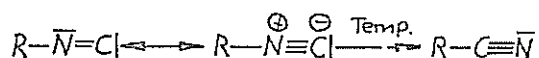
Auch die Struktur des Halogenids ist von Einfluß. Während primäre Verbindungen meist glatt in Nitrile übergeführt werden,

entstehen aus tertiären und häufig auch aus sekundären Halogeniden ungesättigte Kohlenwasserstoffe.

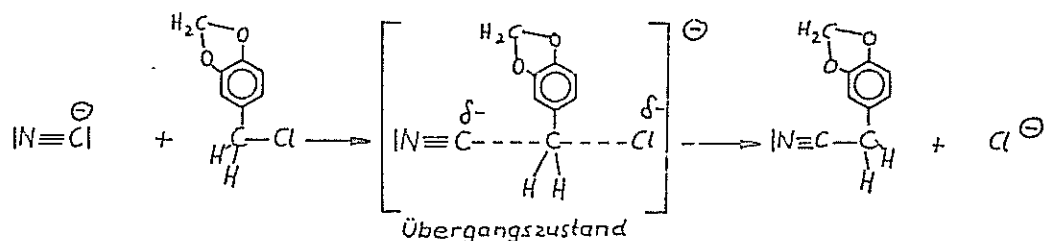


Bei aliphatischen primären Alkylhalogeniden und Benzylhalogeniden verläuft die Reaktion mit Alkalicyaniden auch in gut solvatisierenden Lösungsmitteln (z.B. Alkohol , Alkohol-Wasser-Gemischen) weitgehend nach $\text{S}_{\text{N}}2$, Isonitrile werden nur in untergeordnetem Maße gebildet. Um Verlauf nach $\text{S}_{\text{N}}2$ zu erreichen ist es ratsam substituierte Benzylhalogenide , die stärker zu $\text{S}_{\text{N}}1$ -Mechanismen neigen (solche mit +I- und +M-Substituenten) in protonenfreien Lösungsmitteln umzusetzen. Dadurch wird außerdem eine mögliche Solvolyse zu Benzylalkoholen oder Benzylalkyläthern vermieden.

Als Alkalicyanid benutzt man meist Kaliumcyanid , da andere Salze des Cyanwasserstoffs wie das Silber- oder Zinkcyanid zu je nach der Reaktionstemperatur in ihrer Zusammensetzung wechselnden Mischungen von Nitrilen und Isonitrilen führen. Die Umsetzung mit Silbercyanid bei 80°C liefert überwiegend Nitril. Isonitrile lassen sich thermisch in Nitrile umlagern.



Die Nitrilsynthese nach Kolbe soll zur Darstellung von Piperonylcyanid aus Piperonylchlorid angewandt werden (Experimenteller Teil):

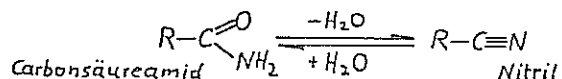


2.24) 4.Stufe: 3,4-Methylenedioxy-phenyllessigsäure aus Piperonylcyanid

Die $\text{C}\equiv\text{N}$ -Gruppe wird allgemein Nitrilgruppe genannt. Ist sie jedoch als Substituent eingeführt , so verwendet man das Präfix "Cyan" ,

z.B. Cyan-essigsäure , $\text{N}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{COOH}$. Andererseits können die Nitrile auch als Alkylderivate der Blausäure , $\text{H}-\text{C}\equiv\text{N}$, aufgefaßt und als Alkylcyanide , z.B. Methylcyanid usf. , bezeichnet werden.

Nitrile stehen in engem , genetischem Zusammenhang mit den Carbonsäureamiden und sind durch Dehydratisierung oder Wasseranlagerung ineinander überführbar:



Die niederen Nitrile sind beständige , farblose Flüssigkeiten von relativ angenehmen Geruch , die höheren kristalline Substanzen. Sie sind bei weitem nicht so giftig wie die Blausäure.

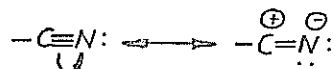
Katalytische Hydrierung der Nitrile unter Druck führt zu primären Aminen.

Addition von Grignard-Verbindungen an Nitrile und anschließende Hydrolyse zu Ketonen.

Durch partielle Hydrolyse mit alkalischem H_2O_2 sind Säureamide faßbar.

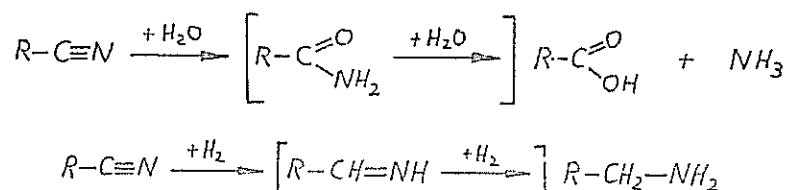
In alkoholischem HCl entstehen Imidoester-hydrochloride.

Auch bei Nitrilen finden sich nucleophile Additionsreaktionen:



Äthanol wird unter Säurekatalyse zu Salzen von Imidoäthern angelagert.

Die Verseifung der Nitrile führt zu Carbonsäuren und Ammoniak , die katalytische Hydrierung oder die Umsetzung mit $\text{LiAlH}_4/\text{AlCl}_3$ zu primären Aminen:

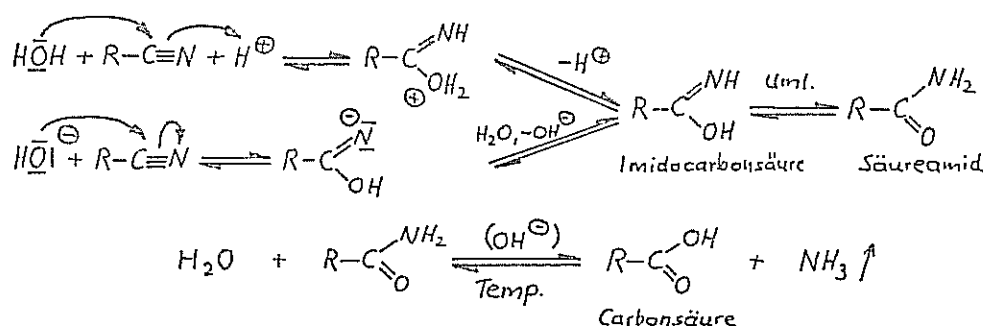


Nitrile sind stickstoffanaloge Carbonylverbindungen.

2.241 Verseifung von Piperonylcyanid

Nitrile lassen sich mit Hilfe der Kolbe-Nitrilsynthese (oben) leicht darstellen. Die Verseifung von Nitrilen schließt sich diesen Reaktionen meist an und besitzt daher erhebliche präparative und technische Bedeutung für Synthese von Carbonsäuren.

Da die Carbonylaktivität der Nitrilgruppe (heteroanaloge Carbonylverbindung) gering ist , gelingt die Verseifung nur mit starken Säuren in hohen Konzentrationen (z.B. conc.HCl , 20-bis 75 %iger H_2SO_4) oder mit 10-bis 50 %igen Alkalilaugen.

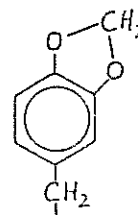


Bei der Hydrolyse entstehen auf diese Weise Imidocarbonsäuren , die sofort in Säureamide und diese unter den üblichen Reaktionsbedingungen sofort weiter zu den Carbonsäuren übergehen. Unter bestimmten Bedingungen , z.B. mit 96 %iger H_2SO_4 bei Zimmertemperatur , kann man jedoch die Hydrolyse auf der Stufe des Amids aufhalten.

Da die Verseifung so energische Bedingungen , wie die Behandlung mit starken Säuren oder Alkalien , verlangt, ist die vollständige Entfernung der letzten Reste des Nitrils oder auch des als Zwischenstufe auftretenden Säureamids durch Reaktion nicht immer leicht. Daher wird bei einigen Umsetzungen bis zum Säureamid verseift und die vollständige Hydrolyse nach einem anderem Verfahren durchgeführt.

Die Verseifung von Piperonylcyanid soll mit Alkali durchgeführt werden (3.Experimenteller Teil):

Reaktionsmechanismus wie oben: $R =$



2.25 5. Stufe: Dopac aus 3,4-Methylenedioxy-phenylelessigsäure

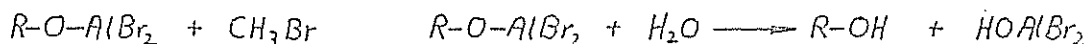
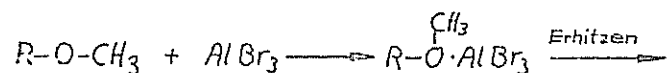
In der Verbindungskategorie der Äther ist die C-O-Bindung relativ schwierig aufspaltbar. Diese Stoffe besitzen daher nur eine geringe Reaktivität, die sie unter anderem auch als indifferente Lösungsmittel für die Durchführung organischer Synthesen geeignet macht. Die Äther lassen sich in Gegenwart starker Säuren spalten.

2.251 Ätherspaltung

Die Aufspaltung der Ätherbindung erfordert zumeist ziemlich energische Bedingungen, verläuft oft unübersichtlich, und die zur Spaltung verwendeten Reagenzien sind nicht gleich gut anwendbar. Die Ätherspaltung gelingt unter Einwirkung von sauren Agenzien wie AlX_3 , H_2SO_4 , Säureanhydriden, Säurechloriden und Halogenwasserstoffsäuren, sowie mit Basen, metallorganischen Verbindungen und Alkalimetallen. Die C-O-C-Bindung läßt sich in einigen Fällen auch durch Hydrierung lösen.

Präparative Bedeutung, besonders zur Abspaltung von Methoxy- und Äthoxygruppen in aromatischen Äthern besitzen Aluminiumhalogenide (Die Ätherspaltende Wirkung von $AlCl_3$ wurde bei der Anissspaltung entdeckt). Diaryläther werden nicht angegriffen.

Besser als mit Aluminiumchlorid lassen sich fettaromatische Äther mit $AlBr_3$ spalten; es ist in indifferenten Lösungsmitteln wie Benzol, Schwefelkohlenstoff und Ligroin löslich. Enthält das Molekül Carbonylgruppen, so tritt ein zweites Mol $AlBr_3$ in Reaktion. In einfachen Fällen genügt es, die Substanz in thiophenfreiem Benzol mit der erforderlichen Menge Aluminiumbromid am Rückfluß zu kochen. Nach Pfeiffer und Haack erfolgt die Reaktion nach folgendem Schema:



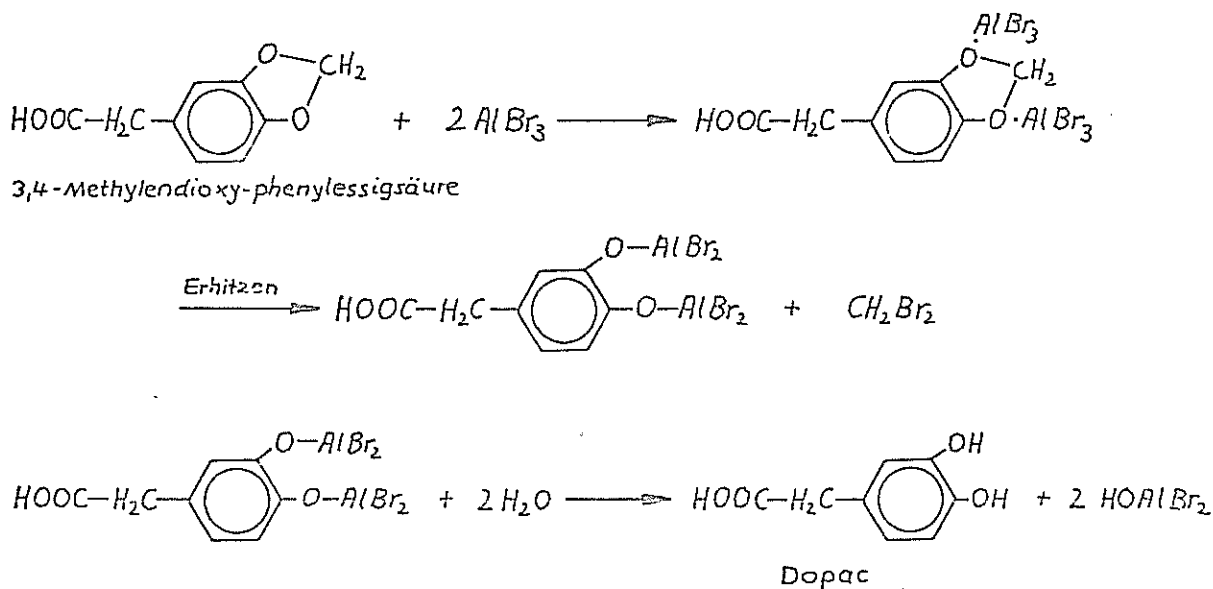
Die Vff. stellten fest, daß in den Verbindungen der Phenolmethylether die AlBr_3 -Moleküle einzeln an die Methoxyle gebunden sind. Ursache für die Entmethylierung ist die große Affinität des Al-Atoms zum O des Methoxyls und das Bestreben die Nebenvalenzbindung in eine Hauptvalenzbindung zu überführen.

Versuch: Darstellung von p-Hydroxybenzoesäure: 0,79 g Anissäure in 35 ml warmem Benzol lösen, zur Lösung 4,9 g AlBr_3 in 30 ml Benzol (wasserfrei, thiophenfrei), evtl. im N_2 -Strom, zutropfen lassen. 4 1/2 Stunden Rückfluß kochen. Nach dem Abkühlen mit starker HCl versetzen, ausäthern, dem Äther mit NaOH die Hydroxysäure entziehen, den Extrakt wieder ansäuern, nochmals in Äther aufnehmen, dann den Äther wegdamfen: 0,37 g Ausbeute.

Ähnlich wurden auch Piperonal, 3,4-Methylenedioxy-phenyl-essigsäure (Ausbeute: 62,5 %, Lit.) und Papaverin entalkyliert.

Die Leichtigkeit der Spaltung geht dabei, wie zu erwarten, auch bei den Phenoläthern mit der ihrer Bildung parallel.

Analog obigem Versuch soll die Darstellung von Dopac aus 3,4-Methylenedioxy-phenylessigsäure erfolgen (3. Experimenteller Teil):



3. EXPERIMENTELLER TEIL

3.) Darstellung von Dopac aus Heliotropin nach 2.12 b)

3.1 1. Stufe: Piperonylalkohol aus Piperonal

Zur Darstellung von Piperonylalkohol im Labor der Ingenieurschule erscheint mir die Darstellung mit Hilfe der Cannizzaro-Reaktion als die beste Methode. Sie verspricht bei verhältnismäßig einfachen und milden Reaktionsbedingungen hohe Ausbeuten.

In einem Betriebslabor , sowie zur technischen Darstellung , würde ich die katalytische Hydrierung mit Raney-Nickel vorziehen. Die Reaktionsbedingungen sind sehr mild und einfach zu verwirklichen. Es sind ebensolche Ausbeuten wie bei der Darstellung mit Hilfe der Cannizzaro-Reaktion , wenn nicht sogar bessere , zu erwarten. Die Reaktion und Aufarbeitung verlangt weniger Reagenzien und weniger Zeit. Insgesamt gesehen wird sie wahrscheinlich sogar etwas billiger ausfallen.

Versuch: 300 g (2 Mol) Heliotropin , 600 ml Methanol und 195 g (40 %ig ; 2,6 Mol) Formalin auf 65°C erhitzt. Zwischen 65 und 75°C schnell 336 g Kaliumhydroxid (6 Mol) in 250 ml dest. Wasser zugetropft. Anschließend 40 Minuten bei 70°C und 20 Minuten bei Rückflußtemperatur gehalten. Danach das Reaktionsgemisch abgekühlt und ein Liter Wasser zugegeben , wobei sich unten ein braunes Öl abschied. Das Öl abgetrennt und die Wasserphase mit insgesamt einem Liter (500 , 250 , 250) Äther ausgeschüttelt. Öl und Ätherauszüge vereinigt und mit 3 mal 250 ml Wasser gewaschen. Nun die Ätherphase mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und vollständig eingeeengt (Äther abgezogen). Es blieben noch 255 g Rohprodukt (Öl , das beim Abkühlen , längere Zeit im Eisschrank , in langen breiten Nadeln auskristallisierte) zurück. Dies entspricht 84 % Rohausbeute mit einem Fließpunkt von circa 48°C (Literatur: 51-51,5°C). Das Rohprodukt nicht mehr weiter gereinigt , sondern gleich zum Piperonylchlorid weiter verarbeitet.

3.2 2.Stufe:Piperonylchlorid aus Piperonylalkohol

Um einer Ätherspaltung und anderen Nebenreaktionen , die bei der Verwendung von Halogenwasserstoffsäuren auftreten werden , aus dem Weg zu gehen , habe ich zur Darstellung von Piperonylchlorid Thionylchlorid und Pyridin verwendet. Diese verlangen nicht so energische Reaktionsbedingungen wie die Veresterung mit Halogenwasserstoffsäuren.

Wenn der Ersatz der alkoholischen OH-Gruppe zu unerwünschten Nebenreaktionen , wie hier,führt , empfiehlt sich das Verfahren von Darzens: Im allgemeinen verwendet man pro Mol Alkohol 1-1,1 Mol Pyridin , sowie 1,1 Mol SOCl_2 bei Alkoxyalkanolen. Die Alkohole können mit Benzol verdünnt werden. SOCl_2 sollte gereinigt bzw. frisch destilliert angewandt werden.

Piperonylchlorid wurde bereits hergestellt und zwar durch langsame Zugabe von SOCl_2 zu Piperonylalkohol in Benzol und nachfolgendem Erhitzen zum Sieden (eine Stunde). Der Fließpunkt lag bei circa 20°C .-Dies ließ sich nicht destillieren , da beim Erhitzen Polymerisation erfolgte. Das Chlorid wurde anschließend gleich zum Nitril weiter umgesetzt und zwar mit $\text{Hg}(\text{CN})_2$, aus Alkohol hatte dies einen Fließpunkt von $40-42^\circ\text{C}$. Die Ausbeute lag bei 48 %.

Versuch: 114 g (0,75 Mol) Piperonylalkohol , roh (aus vorherigem Ansatz) , 62,3 g (61,1 ml:0,787 Mol) Pyridin und 100 ml Benzol vorgelegt und auf -10°C abgekühlt. Danach 98,2 g (60 ml:0,825 Mol) Thionylchlorid so schnell zugetropft , daß die Temperatur nicht über 0°C kam. Das Reaktionsgemisch wurde gegen Schluß des Thionylchlorid-Zulaufs dunkelbraun (fast schwarz) , vorher war schon ein gelber Niederschlag (Pyridinhydrochlorid) ausgefallen. Nach beendeter Zugabe des Thionylchlorids die Temperatur langsam auf Zimmertemperatur kommen lassen. Danach auf Rückflußtemperatur ($58-93^\circ\text{C}$) aufgeheizt und zwei Stunden Rückfluß kochen lassen, (Dunkelbraune Lösung). Nun abgekühlt und 100 ml verdünnte (2 n) Salzsäure zulaufen lassen. Die Schichten getrennt (Benzolschicht

oben). Die Benzolschicht mit 2 mal 50 ml verdünnter (2 n) Natronlauge (Benzolschicht unten) und 2 mal 50 ml Wasser ausgeschüttelt. Die Benzolschicht dann mit wasserfreiem Calciumchlorid getrocknet und eingeeengt (Benzol abgezogen). Es blieben noch 113 g Rohprodukt (Öl , das in dünnen Nadeln auskristallisierte) zurück. Dies entspricht 88,4 % Rohausbeute. Der Fließpunkt lag bei circa 20°C (Literatur: circa 20°C). Das Rohprodukt nicht mehr weiter gereinigt , sondern gleich zum Piperonylcyanid weiter verarbeitet.

3.3 3.Stufe:Piperonylcyanid aus Piperonylchlorid

Das Piperonylcyanid soll nach der Nitrilsynthese von Kolbe hergestellt werden.

Nach der Substituentenkonstanten für 3,4-CH₂O₂ ($\sigma = -0,159$, negativ , also Elektronendrucker) am Ring des Piperonylchlorids zu schließen , dürfte der Austausch des Cl-Atoms gegen die Cyanidgruppe im Piperonylchlorid etwas schwieriger zu verwirklichen sein als bei p-Methoxybenzylchlorid mit p-CH₃O ($\sigma = -0,268^{\circ}$). Daher habe ich zur Umsetzung statt reinem Aceton 90 %igen Alkohol benutzt.

1.Versuch: 42,6 g (0,25 Mol) Piperonylchlorid , roh (aus vorherigem Ansatz) , 18,4 g (0,375 Mol) fein pulverisiertes Natriumcyanid und 1,9 g (0,013 Mol) Natriumjodid in 110 ml Alkohol und 15 ml Wasser zusammen 24 Stunden bei Rückflußtemperatur gehalten (ca. 80°C). Nach diesen 24 Stunden das Reaktionsgemisch abgekühlt und vom Salz abgesaugt , das mit 50 ml Alkohol nachgewaschen wurde. Den Filterrückstand unter Beachtung der notwendigen Vorsichtsmaßnahmen vernichtet (enthält noch Natriumcyanid). Die Lösung eingeeengt , wobei noch etwas Salz ausfiel , welches aus der heißen Lösung abgesaugt wurde. Die eingeengte Lösung im Vakuum fraktioniert destilliert. Die Hauptfraktion ging bei einem Kochpunkt von 140-145°C über und zwar bei einem Druck von 1,3 mm. Es waren dies 16,5 g mit einem Brechungsindex von $n_D^{20} = 1,5252$, was einer Ausbeute von 41 % entspricht. Der Rest war während der Destillation verharzt.

Da die Umsetzung nach diesem Versuch sehr lange Reaktionszeit beansprucht, habe ich noch einen anderen Versuch mit schärferen Reaktionsbedingungen aber wesentlich kürzerer Reaktionszeit gemacht; obwohl hier die Gefahr besteht, daß durch Nebenreaktionen noch weniger Ausbeute zu erreichen sein wird.

2.Versuch: 42,6 g (0,25 Mol) Piperonylchlorid, roh (aus Versuch S.24), 20,4 g (0,31 Mol) fein pulverisiertes trockenes Kaliumcyanid und 62,5 ml Triäthylenglykol zusammen vorsichtig erhitzt, wobei die Temperatur vor Aufheizen von selbst etwas anstieg (21-40°C). Die Temperatur langsam auf 100°C gesteigert, bei dieser Temperatur 30 Minuten gerührt. Danach abgekühlt und 250 ml Wasser zugegeben: Es schied sich ein braunes Öl ab. Das Öl abgetrennt. Die Wasserphase mit 3 mal 50 ml Chloroform ausgeschüttelt. Öl und Chloroformauszüge vereinigt und mit 3 mal 50 ml Wasser gewaschen. Die Chloroformphase über Calciumchlorid getrocknet und eingeeengt. Den Rückstand (ca. 40 g) im Vakuum fraktioniert zu destillieren versucht: Es ging bei einem Kochpunkt von 150-155°C und einem Druck von 1,2 mm 2,3 g Destillat mit einem Brechungsindex von $n_D^{20} = 1,5531$ über. Die Hauptmenge war während der Destillation verharzt.

Nach der Literatur müßte das Piperonylcyanid aus Alkohol in hellgelben Kristallen vom Fließpunkt 40-42°C auskristallisieren und einen Kochpunkt von 160-185°C bei einem Druck von 12 mm haben. Beides konnte nach den zwei Versuchen nicht bestätigt werden, wenngleich die Kochpunkte bei den verschiedenen Drücken aus Versuch 1 und Literatur angenähert zu vergleichen sind. Versuch 2 führt auf keinen Fall zum gewünschten Ergebnis. Das Produkt aus Versuch 1 weiter verarbeitet.

3.4 4.Stufe: 3,4-Methylenedioxy-phenylelessigsäure aus Piperonylcyanid

Die Verseifung von Nitrilen wird am häufigsten in saurem Medium durchgeführt. Die Verseifung von Piperonylcyanid soll jedoch mit Alkali durchgeführt werden.

Versuch: 16,1 g (0,1 Mol) Piperonylcyanid (Produkt aus Versuch 1

auf S.25) mit 8 g (0,2 Mol) Natriumhydroxid in 24 ml Wasser und 8 ml Alkohol so lange unter Rückfluß gekocht , bis keine Ammoniak-Entwicklung mehr festzustellen war (ca.10 Std.). Den Alkohol nach Beendigung der Reaktion wieder abdestilliert. Das Reaktionsgemisch abgekühlt und unter Kühlen mit 20 %iger Schwefelsäure angesäuert (Kongorot) , die dabei ausgefallene Carbonsäure abgesaugt , mit Wasser gewaschen und im Exsikator unter vermindertem Druck über Kaliumhydroxid getrocknet. Es blieben 4,3 g Produkt mit einem Fließpunkt von circa 121-123°C (Literatur , etwas verschiedene Angaben: 123 , 126-128 , 129°C) , was einer Ausbeute von 24 % entspricht.

Nach den Literaturangaben scheint sich das gewünschte Produkt gebildet zu haben. Die schlechte Ausbeute ist wahrscheinlich damit zu erklären , daß die Nitrilbildung nicht einwandfrei verläuft: Die Hauptfraktion aus dem 1.Versuch (S.25) der Nitrildarstellung nur ungefähr 30 % Nitril enthält. Der Brechungsindex für das reine Nitril ist danach nicht $n_D^{20}=1,5252$, sondern etwas größer oder kleiner. Das Produkt aus dem letzten Versuch habe ich versucht zu entalkylieren (unten).

3.5 5.Stufe:Dopac aus 3,4-Methylenedioxy-phenylelessigsäure

Zur Darstellung von Dopac müssen die Ätherbindungen am Ring der 3,4-Methylenedioxy-phenylelessigsäure aufgespalten werden. Dies soll , wie schon im theoretischen Teil (S.22) gesagt , nach dem Verfahren von Pfeiffer und Haack erfolgen (analog der Darstellung von p-Hydroxybenzoesäure).

1.Versuch: 1,8 g (0,01 Mol) 3,4-Methylenedioxyphenylelessigsäure (Produkt aus dem obigen Versuch) in 70 ml warmem Benzol gelöst und 18,7 g (0,07 Mol) Aluminiumbromid in 60 ml Benzol zugegeben. Diese Reaktionsmischung 4 1/2 Stunden bei Rückflußtemperatur (schwaches Sieden) gehalten. Danach abgekühlt und mit 20 ml conc. Salzsäure und 20 ml Wasser versetzt. Nun die Schichten getrennt und die wässrige Schicht mit 3 mal 40 ml Äther ausgeschüttelt. Der

vereinigt benzolisch-ätherischen Lösung mit 200 ml 2 n NaOH die Säure entzogen. Den Extrakt nochmals angesäuert , mit 4 mal 40 ml Äther ausgeschüttelt , dann die Ätherphase mit wasserfreiem Calciumchlorid getrocknet und eingeengt (Wasserbad). Es blieben ungefähr 1,2 g dunkelbraunes , zähflüssiges Öl übrig , was einer Ausbeute von ca. 71 % entspricht. Nach der Literatur müßte das Produkt auskristallisieren (Fp.: 125-131°C): Alle Versuche, aus dem erhaltenen Öl ein Festprodukt zu gewinnen, schlugen jedoch fehl.

Da es sich nach den Literaturangaben nicht um das gewünschte Produkt handelt , habe ich noch einen zweiten , etwas abgewandelten Versuch gemacht.

2.Versuch: Den neuen Ansatz analog ersterem ausgeführt: aber statt 18,7 g (0,07 Mol) Aluminiumbromid 9,35 g (0,035 Mol) Aluminiumbromid verwendet. Es blieben diesmal ca. 1 g dunkelbraunes , zähflüssiges Öl , was einer Ausbeute von ca. 60 % entspricht. Auch hier schlugen alle Versuche ein festes Produkt zu erhalten fehl.

Bei solch kleinen Ansätzen sind die Ausbeute-Angaben immer nur unter einer größeren Fehlerspanne zu betrachten.

Da es sich nach den Literaturangaben nicht um das gewünschte Produkt handelt , vermute ich , daß die Reaktionsbedingungen bei beiden Versuchen zu scharf waren und die entstandenen Hydroxygruppen gleich weiterreagiert haben. Um was es sich bei dem entstandenen Produkt daher handelt , kann vielleicht nach einer Elementaranalyse beantwortet werden.

5. D I S K U S S I O N

Die Darstellung von Dopac aus Heliotropin , über den Weg , wie er im experimentellen Teil eingeschlagen wird , birgt einige Hindernisse in sich , die zu überschreiten nicht immer einfach ist. Das größte Hindernis dürfte die Ätherspaltung , die bei zu scharfen Reaktionsbedingungen in jeder Reaktionsstufe auftreten kann (1 bis 4) und auftreten soll (5) und das damit verbundene Eingreifen , der bei der Ätherspaltung entstehenden Spaltprodukte (mit z.B.: Hydroxygruppen) , in die Reaktionsfolge - wie bei der Destillation (des Nitrils) : folgende Verharzung ; bei der gewollten Ätherspaltung (Stufe 5) : folgende Weiterreaktion der gebildeten Hydroxygruppen - , mit sich bringen.

Der Piperonylalkohol und das Piperonylchlorid können verhältnismäßig leicht und mit hohen Ausbeuten , wie aus den Versuchen zu ersehen ist , hergestellt werden. Da die Versuchsbedingungen entsprechend mild sind , sind eine Ätherspaltung und die damit verbundenen Nebenreaktionen fast vollständig ausgeschlossen. Das Pyridin bei der zweiten Stufe , der Darstellung des Chlorids , nimmt den entstehenden Chlorwasserstoff auf - entzieht ihn den weiteren Reaktionen - und er kann somit nicht auf die Ätherbindung einwirken.

Die Schwierigkeiten beginnen bei der destillativen Reinigung des Nitrils: das Produkt verharzt während der Destillation. Diese Schwierigkeit kann möglicherweise dadurch ausgeschaltet werden , daß man das Produkt ohne vorherige Destillation sofort weiter verarbeitet , daß heißt , sofort nach Einengen der Lösung zur Säure weiter verseift. Die Verunreinigungen werden dann zwar weiter verschleppt , aber eine Reinigung der 3,4-Methylenedioxy-phenyl-essigsäure durch Umkristallisieren wird leichter und zwar ohne Ätherspaltung und damit entsprechend höherer Ausbeute , zu erreichen sein.

Literaturverzeichnis

1. Chemische Berichte
2. Houben-Weyl: Methoden der org. Chemie
3. Ullmann: Enzyklopädie der org. Chemie
4. W. Ruske: Einführung in die org. Chemie
5. H. Beyer: Lehrbuch der org. Chemie
6. Peter Sykes: Reaktionsmechanismen in der org. Chemie (Einf.)
7. Jack Hine: Reaktivität, Mechanismus
8. Karrer
9. Fieser-Fieser: Organische Chemie
10. Weygand-Hilgetag: Org.-Chem. Experimentierkunst
11. Organikum

Ich danke Herrn Dr.Fehl, sowie Herrn Antoni, für die freundliche Unterstützung bei der Ausführung dieser Arbeit.

Ebenso gilt mein Dank der Firma BASF für die Erlaubnis zur Benutzung der Werksbibliothek.