

2344. E. Profft und U. Steinke

Über das Äthylvanillin

II. Mitt.

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule für Chemie
Leuna-Merseburg

(Eingegangen am 4. Dezember 1963)

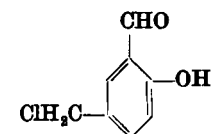
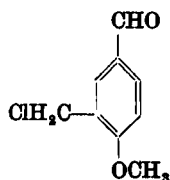
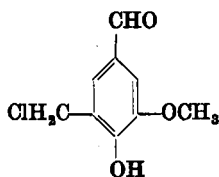
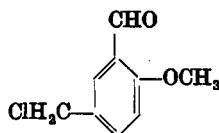
Chlormethylierungen des Äthylvanillins sind in der Literatur noch nicht beschrieben. Von den Hydroxyaldehyden wurden bereits Vanillin und Salicylaldehyd¹⁾ chlormethyliert. In jüngster Zeit haben *Profft und Krause**) o-Vanillin und Novovanillin chlormethyliert.

Zunächst wurde versucht, die Chlormethylgruppe direkt in Äthylvanillin mit Formalin und Chlorwasserstoff in Eisessig einzuführen. Es wurde indessen bei Raumtemperatur trotz langer Reaktionszeit das Ausgangsprodukt zurückerhalten. Beim Arbeiten in konzentrierter Salzsäure mit Zinkchlorid als Katalysator konnte keine Chlormethylverbindung erhalten werden. Bei langer Reaktionszeit trat Verharzung ein. Aus den Harzanteilen ließ sich durch Extraktion nur etwas unverändertes Ausgangsprodukt gewinnen. Auch bei Verwendung von Benzol als Lösungsmittel und Zinkchlorid als Katalysator konnte mit Paraformaldehyd und Chlorwasserstoff kein Erfolg erzielt werden.

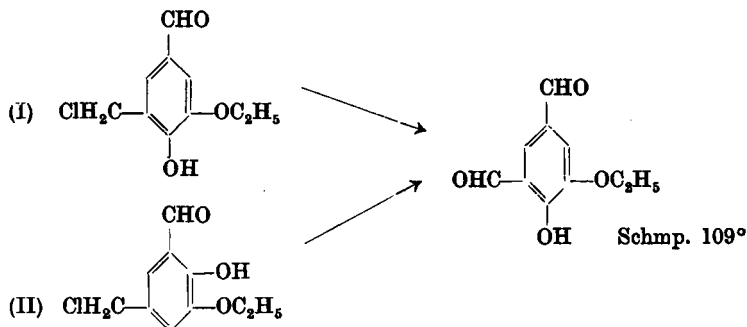
Die Chlormethylierung gelang schließlich unter Verwendung des sog. „Chlormethylalkohols“, der aus Formalin und Methanol durch Einleiten von Chlorwasserstoff erhalten wurde. Er wurde, ohne vorherige Destillation, für die Chlormethylierung eingesetzt. Jedoch konnten nach dem Patent der Farbenfabriken vorm. *Friedrich Bayer & Co.* (Elberfeld)¹⁾ nur Schmierien erhalten werden. Die Vorschrift wurde dahingehend abgewandelt, daß in konzentrierter Salzsäure als Lösungsmittel und mit Phosphoroxychlorid als Katalysator gearbeitet wurde. Die Ausbeuten der erstrebten Chlormethylverbindung des Äthylvanillins liegen dann bei 47%. Die Bildung von höher chlormethylierten Verbindungen und Diphenylmethanabkömmlingen wurde nicht beobachtet. Daß die Aldehydgruppe die dominierende Rolle in der dirigierenden Wirkung bei Eintritt der Chlormethylgruppe in Hydroxy- oder Methoxybenzaldehyde besitzt, zeigen die bereits chlormethylierten Verbindungen:

*) E. Profft und Krause, in Vorbereitung.

¹⁾ DRP 114194 (1899).

5-Chlormethylsalicylaldehyd²⁾4-Methoxy-5-chlormethylbenzaldehyd-1³⁾5-Chlormethylvanillin¹⁾2-Methoxy-5-chlormethylbenzaldehyd-1⁴⁾

Für die Chlormethylverbindung des Äthylvanillins ist daher 3-Äthoxy-4-hydroxy-5-chlormethyl-benzaldehyd-1 zu erwarten. Durch Überführung der Chlormethylverbindung des Äthylvanillins in den 4-Hydroxy-5-äthoxy-isophthalaldehyd nach *Sommelet* wurde diese Annahme bestätigt. *Favre*⁵⁾ hat diesen Aldehyd als Nebenprodukt der Äthylvanillinsynthese aus Brenzkatechinmonoäthyläther nach *Reimer-Tiemann* isoliert. Schmelzpunkt und Analyse unserer Verbindung stimmen mit den Angaben von *Favre* überein. Der Mischschmelzpunkt der über die Chlormethylverbindung des Äthylvanillins (I) gewonnenen Substanz zeigt mit dem über die Chlormethylverbindung des Novovanillins (II) nach *Profft* und *Krause* dargestellten 4-Hydroxy-5-äthoxy-isophthalaldehyd keine Depression:

²⁾ R. Stoermer und K. Behn, Ber. dtsh. chem. Ges. 34, 2455 (1901).³⁾ R. Quelet und J. Allard, C. R. hebd. Séances Acad. Sci. 205, 238 (1937).⁴⁾ S. Ishiwata und T. Takada, J. pharmac. Soc. Japan 71, 1254 (1951).⁵⁾ C. Favre, Helv. chim. Acta 36, 712 (1953).

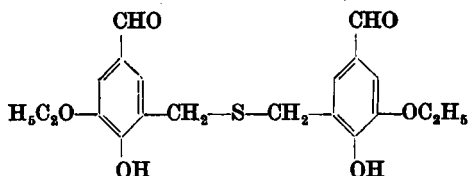
Nach *Profft* und *Krause* lassen sich o-Vanillin und Vanillin durch 2stdg. Kochen in 50proz. Essigsäure mit Hexamethylentetramin und anschließende Zugabe von konz. Salzsäure in einer einfachen Reaktion in den 4-Hydroxy-5-methoxy-isophthalaldehyd umwandeln. Über das Äthylvanillin kann der 4-Hydroxy-5-äthoxy-isophthalaldehyd ebenfalls nach dieser vereinfachten Methode, ohne über die Chlormethylverbindung zu gehen, dargestellt werden. Darüber hinaus wurde festgestellt, daß die Gewinnung des 4-Hydroxy-5-methoxy- bzw. des 4-Hydroxy-5-äthoxy-isophthalaldehyds schon bei der Behandlung von Guajakol bzw. Guäthol durch 2stdg. Kochen in 50proz. Essigsäure mit Hexamethylentetramin und anschließende Zugabe von Salzsäure, wenn auch nicht immer einwandfrei, so doch gelingt.

Die Reaktion beim Guäthol auf der Stufe der Bildung des Äthylvanillins — also der Einführung nur einer Aldehydgruppe in p-Stellung zur OH-Gruppe — festzuhalten, konnte in keinem der zahlreichen Versuche erreicht werden.

Das Chlor der Chlormethylverbindung des Äthylvanillins ist erwartungsgemäß sehr reaktionsfähig. Es gelang jedoch nicht, Thiosemicarbazone oder Oxime als charakteristische Derivate zu gewinnen. Die Jodmethylverbindung ließ sich durch Umhalogenierung in Aceton darstellen.

Umsetzungen mit Kaliumhydrogensulfid und Kaliumrhodanid

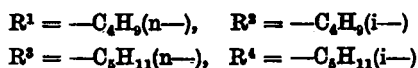
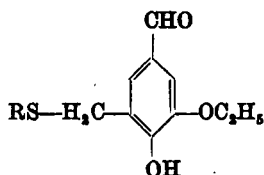
Bei der Umsetzung von 3-Äthoxy-4-hydroxy-5-chlormethylbenzaldehyd mit Kaliumhydrogensulfid in wäßrigem Alkohol läuft die Reaktion weiter. Mit einem zweiten Molekül Chlormethyl-äthylvanillin bildet sich bereits bei Raumtemperatur aus dem zuvor entstandenen 3-Äthoxy-4-hydroxy-5-mercaptomethyl-benzaldehyd das Bis-[2-hydroxy-3-äthoxy-5-formyl-benzyl]-sulfid:



Mit Kaliumrhodanid entstand aus der Chlormethylverbindung ebenfalls in der Kälte 3-Äthoxy-4-hydroxy-5-rhodanomethyl-benzaldehyd.

Darstellung von 5-Alkyl(Aryl)thiomethyl-3-äthoxy-4-hydroxybenzaldehyden

5-Alkylthiomethyl-3-äthoxy-4-hydroxy-benzaldehyde wurden aus der Chlormethylverbindung des Äthylvanillins und den entsprechenden Kaliummercaptiden erhalten. Infolge der großen Reaktionsfähigkeit der Chlormethylverbindung genügt schon halbstündiges Kochen mit den berechneten Mengen an Mercaptanen und der äquiv. Menge Kalilauge in Aceton. Folgende Alkylthiomethylverbindungen wurden dargestellt:



Es sind gelbe, stark lichtbrechende Öle. Beim Stehen an der Luft werden sie infolge von Oxydation fest und weiß.

Folgende Arylthiomethylverbindungen wurden in der gleichen Weise aus den entsprechenden Kaliumthiophenolaten und der Chlormethylverbindung des Äthylvanillins synthetisiert:

$R^5 = \text{-phenyl}$; $R^6 = \text{-o-tolyl}$; $R^7 = \text{-p-tolyl}$; $R^8 = \text{-benzyl}$.

Diese Verbindungen sind kristallin und schwach gelb gefärbt. Gegen Luftsauerstoff erwiesen sie sich als beständig. Sie wurden in Ausbeuten von etwa 60% erhalten.

Glatt gelang weiterhin die Umsetzung des 5-Chlormethyl-3-äthoxy-benzaldehyds mit Phenol.

Zusammenfassung

Die Chlormethylierung des Äthylvanillins, die mit Schwierigkeiten verbunden ist, wurde studiert. Sie gelang mit „Chlormethylalkohol“ in konzentrierter Salzsäure und Phosphoroxychlorid als Katalysator. Die Konstitution der Chlormethylverbindung wurde durch Überführung in 4-Hydroxy-5-äthoxy-isophthalaldehyd nach *Sommelet* geklärt. Eine direkte Methode zur Gewinnung dieses Dialdehyds aus Äthylvanillin selbst sowie aus Brenzkatechin-monoäthyläther wurde erarbeitet. Aus der Chlormethylverbindung des Äthylvanillins wurden die entsprechenden substituierten 5-Mercaptomethyl-, 5-Alkylthiomethyl-, 5-Arylthiomethyl- und 5-Rhodanomethyl-benzaldehyde synthetisiert.

Beschreibung der Versuche

5-Chlormethyl-äthylvanillin

30 g Äthylvanillin werden in 300 ml konz. Salzsäure gelöst. Nach Zugabe von 7 ml Phosphoroxychlorid und 10,3 ml „Chlormethylalkohol“ wird vorsichtig durchgeschüttelt und 2 Tage stehengelassen. Sodann wird mit viel Wasser verdünnt. Der ausfallende schwarze, körnige Körper wird filtriert und mit 100 ml kalter 5proz. Sodalösung gewaschen, sodann mit 50 ml Wasser nachgespült. Nach Trocknen wird mehrmals mit 750 ml siedendem Petroläther (Sdp. 100–120°) ausgezogen und abgekühlt. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Petroläther werden 18,3 g (47% d. Th.) erhalten; Schmp. 121°.

$C_{10}H_{11}ClO_3$ (214,6)

Ber.: C 55,95

H 5,17

Cl 16,52

Gef.: C 55,92

H 5,33

Cl 16,38

5-Jodmethyl-äthylvanillin

3 g 5-Chlormethyl-äthylvanillin und 3,5 g NaJ werden getrennt in je 25 ml Aceton gelöst. Die Lösungen werden vereinigt, wobei bereits NaCl ausfällt, und es wird 30 Min. unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen wird mit viel Wasser verdünnt; die ausfallenden Kristalle werden abfiltriert, mit Wasser gewaschen und aus Benzol umkristallisiert; 2,5 g (59% d. Th.) braungelbe Nadeln, Schmp. 128°.



Ber.: J 41,46

Gef.: J 41,76

5-Rhodanomethyl-äthylvanillin

Zu einer Mischung von 50 ml Aceton und 10 ml Wasser werden 2 g Kaliumrhodanid und nach Lösung 4,2 g 5-Chlormethyl-äthylvanillin zugefügt. Es wird 20 Min. erwärmt, von ausgeschiedenem KCl abfiltriert und das Lösungsmittel abgetrieben. Der hellbraune Kristallbrei wird mit Wasser ausgelaugt und aus Aceton umkristallisiert. Schwach gelbliche Kristalle, Schmp. 129°, Ausbeute 3,5 g (75% d. Th.).



Ber.: S 13,51

Gef.: S 13,53

Bis-(2-hydroxy-3-äthoxy-5-formyl-benzyl)-sulfid

Zu einer Lösung von 1,5 g KHS in einer Mischung von 50 ml Alkohol und 10 ml Wasser werden langsam 4 g 5-Chlormethyläthylvanillin gegeben. Die Reaktionsmischung erwärmt sich dabei und ein kristalliner Niederschlag fällt aus. Zur vollständigen Umsetzung wird noch 30 Min. unter Rückfluß gekocht. Nach Zusatz von Wasser wird filtriert. Ausbeute 3 g (80% d. Th.); Schmp. 166° (Äthanol).



Ber.: S 8,21

Gef.: S 8,35

5-Alkylthiomethyl-3-äthoxy-4-hydroxybenzaldehyde

1,1 g Kaliumhydroxid, in möglichst wenig Wasser gelöst, werden mit 50 ml Aceton verdünnt und mit 0,02 Mol Alkylmercaptan versetzt. Nach Zugabe von 4,2 g 5-Chlormethyl-äthylvanillin fällt bereits in der Kälte KCl aus. Danach wird noch 30 Min. unter Rückfluß gekocht, das Reaktionsgemisch in Wasser gegeben und mit Benzol ausgeschüttelt. Nach Trocknen über Natriumsulfat wird das Benzol vertrieben und der Rückstand i. Vak. destilliert. Es resultieren gelbe, stark lichtbrechende Öle von zum Teil unangenehmem Geruch.

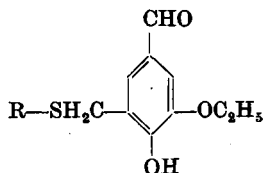


Tabelle 1

Rest (R)	Bruttoformel	Sdp.°/Torr	Mol.-Gew.	Ausbeute %	Analyse (S)	
					Ber.:	Gef.:
$C_4H_9-(n-)$	$C_{14}H_{20}O_3S$	198/2	268,4	68,5	11,95	11,67
$C_4H_9-(i-)$	$C_{14}H_{20}O_3S$	188/2	268,4	63,1	11,95	11,73
$C_5H_{11}-(n-)$	$C_{15}H_{22}O_3S$	187/2	282,4	73,8	11,35	11,76
$C_5H_{11}-(i-)$	$C_{15}H_{22}O_3S$	184/2	282,4	70,2	11,35	11,60

5-Arylthiomethyl-3-äthoxy-4-hydroxybenzaldehyde

1,1 g KOH werden in wenig Wasser gelöst und mit 50 ml Aceton versetzt, worauf 0,02 Mol des betreffenden Thiophenols zugegeben werden. Nach Zusatz von 4,2 g 5-Chlormethyläthylvanillin fällt bereits in der Kälte KCl aus. Zur vollständigen Umsetzung wird noch 30 Min. unter Rückfluß gekocht. Es wird in Wasser gegeben, der sich abscheidende kristalline Körper abfiltriert und aus Äthanol (+ Kohle) umkristallisiert. Schwach gelbe, kristalline Stoffe.

Tabelle 2

Arylrest (R)	Bruttoformel	Mol.-Gew.	Schmp.°	Ausbeute %	Analyse (S)	
					Ber.:	Gef.:
Phenyl-	$C_{16}H_{14}O_3S$	288,4	115	80	11,11	11,14
p-Toluy-	$C_{17}H_{16}O_3S$	302,4	94	78	10,60	10,88
o-Toluy-	$C_{17}H_{16}O_3S$	302,4	121	76	10,60	10,54
Benzyl-	$C_{17}H_{16}O_3S$	302,4	98	61	10,60	10,65

5-Phenoxymethyl-3-äthoxy-4-hydroxybenzaldehyd

0,55 g KOH werden in wenig Wasser gelöst, mit 25 ml Aceton verdünnt und 0,01 Mol Phenol hinzugefügt. Nach Zugabe von 2,1 g 5-Chlormethyl-äthylvanillin fällt bereits in der Kälte KCl aus. Es wird noch 30 Min. unter Rückfluß gekocht, mit viel Wasser verdünnt und das abgeschiedene Öl mehrere Tage sich selbst überlassen, wobei es erstarrt. Zur Reinigung wird aus Äthanol (Kohle) umkristallisiert. Amorpher, schwach gelblicher Körper, Schmp. 118—120°. Ausbeute 2,1 g (79% d. Th.).

$C_{16}H_{16}O_4$ (272,3)	Ber.: C 70,57	H 5,92
	Gef.: C 69,93	H 6,05

4-Hydroxy-5-äthoxy-isophthalaldehyd

a) Über die Chlormethylverbindung:

5 g Chlormethyl-äthylvanillin werden mit 4,5 g Hexamethylentetramin und 25 ml 50proz. Essigsäure 2,5 Std. unter Rückfluß gekocht. Danach werden 5 ml konz. Salzsäure zugegeben, und es wird weitere 10 Min. erhitzt. Nach Zusatz von viel Wasser wird 24 Std. bei $\sim 3^\circ$ stehengelassen und filtriert. Der Kristallbrei wird mehrmals aus Äthanol/Wasser umkristallisiert. Schwach gelb gefärbte Kristalle, Schmp. 109°, Ausbeute 2,8 g (61,5% d. Th.). Der Schmp. mit dem aus 5-Chlormethyl-novovanillin dargestellten 4-Hydroxy-5-äthoxy-isophthalaldehyd zeigt keine Depression.

b) Aus Äthylvanillin:

5 g Äthylvanillin werden mit 9 g Hexamethylentetramin und 10 ml 50proz. Essigsäure 2,5 Std. gekocht, mit 5 ml konz. Salzsäure versetzt, worauf noch weitere 10 Min. erhitzt wird. Nach Abkühlung wird mit viel Wasser verdünnt, einige Zeit stehengelassen und filtriert. Ausbeute 2,9 g (64% d. Th.), Schmp. 109°.

c) Aus Brenzkatechinmonoäthyläther:

10 g hiervon werden mit 20 g Hexamethylentetramin und 60 ml 50proz. Essigsäure 2,5 Std. unter Rückfluß gekocht. Danach werden 15 ml konz. Salzsäure zugegeben,

weitere 10 Min. gekocht, in viel Wasser gegeben und filtriert. Ausbeute bis zu 7 g (50% d. Th.), Schmp. 109° (Äthanol/Wasser).

Der Mischschmp. der nach den drei verschiedenen Methoden dargestellten 4-Hydroxy-5-äthoxy-isophthalaldehyde zeigt keine Depression.

4-Hydroxy-5-methoxy-isophthalaldehyd aus Guajakol

12 g Guajakol werden mit 25 g Hexamethylentetramin und 60 ml 50proz. Essigsäure 2,5 Std. unter Rückfluß erhitzt. Es wird wie oben aufgearbeitet. Ausbeute bis zu 6,2 g (35,5% d. Th.). Gelbliche Kristalle, Schmp. 119–120°.

Anschrift: Prof. Dr. E. Profft, Wernigerode/Harz, Mühlental 13.

2345. H. J. Roth, G. Dvorak und Ch. Schwenke

Acetolyse des 2-Piperidinomethyl-cycloheptanons

3. Mitt.: Acetolyse von Mannich-Basen

Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie der Technischen Hochschule Braunschweig

(Eingegangen am 4. Dezember 1963)

Die Acetolyse von 2-Piperidinomethyl-cycloheptanon (I) führt über eine Amin-Eliminierung zu 2-Methylen-cycloheptanon (II), das sich teilweise nach Art einer Dien-Reaktion zu einem tricyclischen 2,3-Dihydropyran-Derivat (III) dimerisiert. Aus III wird durch säurekatalysierte Wasseranlagerung das früher von Treibs und Mühlstaedt¹⁾ erwähnte, jedoch experimentell nicht näher beschriebene Hydroxydiketon IVb als kristallisiertes Halbketal IVc gewonnen. Die Verbindungen III und IV werden in ihren spektralen Eigenschaften mit den homologen Cyclohexanon-Derivaten verglichen.

Nach dem in der vorangehenden Mitteilung²⁾ beschriebenen Verlauf der Acetolyse von 2-Dialkylaminomethyl-cyclohexanon war zu erwarten, daß sich 2-Piperidinomethyl-cycloheptanon (I) analog verhält. Erhitzt man I mit Acetanhydrid/Natriumacetat, so tritt nach beendeter Reaktion beim Verseifen des überschüssigen Acetanhydrids eine starke Trübung auf, die beim Ausschütteln der essigsauren wäßrigen Flüssigkeit mit Chloroform verschwindet. Der gewaschene und getrocknete Chloroformauszug hinterläßt beim Einengen i. Vak. ein Öl, das im Gegensatz zu dem aus 2-Piperidinomethylcyclohexanon bei entsprechender Behandlung er-

¹⁾ W. Treibs und M. Mühlstaedt, Chem. Ber. 87, 407 (1954).

²⁾ H. J. Roth und G. Dvorak, Arch. Pharmaz. 296, 510 (1963).