

Über basische Äther des Vanillins und seiner Derivate

XI. Mitteilung: Zur Chemie des Vanillins und seiner Derivate

Von

K. Kratzl und E. Meisert

Aus dem I. Chemischen Institut der Universität Wien

(Eingegangen am 25. Juni 1957)

Es wird die Synthese basischer Äther des Vanillins, der Vanillinsäure und ihrer Derivate sowie des Acetovanillons und Isoeugenols beschrieben.

Als basische Gruppe wurde die Diäthylaminoäthyl-, die Piperidyläthyl- und die Imidazolinogruppe eingeführt.

Basische Äther haben vor allem histamin- und manchmal auch lokal-anästhetische Wirkung¹. Ausgehend von den technischen Produkten der alkalischen Ligninsulfosäure bzw. Ligninoxydation, wie Vanillin, Vanillinsäure und Acetovanillon, wurde eine Reihe solcher Verbindungen hergestellt und pharmakologisch untersucht².

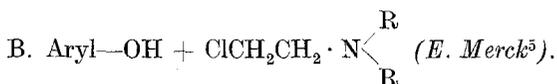
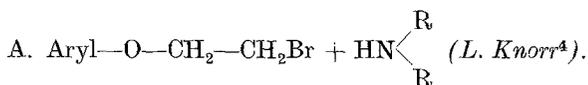
Als basische Komponente wurden in die Verbindungen die Diäthylaminoäthylgruppe (I, III, V, VI, VIII, X)³, die Piperidyläthylgruppe (II, IV) und die Imidazolylgruppe (VII, IX) eingeführt. Auch einige Kombinationen verschiedener dieser Substituenten (VII) führten zu neuen Verbindungen mit Antihistaminwirkung.

Für die Synthese der *Diäthylaminoäthyläther* wurden im wesentlichen zwei Methoden verwendet:

¹ D. Bovet, M. Maderni und E. Fourneau, Arch. int. Pharmacodyn. Thérap. **46**, 178 (1933); C. r. soc. biol., Paris **114**, 1980 (1933). — D. Hartberg, Lancet **250**, 185 (1946).

² Die pharmakologische Untersuchung wurde am pharmakologischen Institut der Universität Wien, Leitung Prof. Dr. F. v. Brücke, durchgeführt.

³ Die Nummern bedeuten die Zahlen in Tabelle I.



Für den Weg A wurde der β -Bromäthylaryläther durch Umsatz der Phenole mit starkem Überschuß des Halogenalkyls dargestellt⁶. Der Weg, das phenolische OH mit Äthylenchlorhydrin umzusetzen und nachher mit SOCl_2 zu chlorieren, hat keine Vorteile. Der Umsatz der Halogenverbindungen (A) mit dem Amin kann unter normalem Druck erfolgen, was gegenüber der Arbeitsweise *Knorrs* einen Vorteil bedeutet.

Die Methode B war allgemeiner anwendbar und lieferte bessere Ausbeuten. Das entsprechende Diäthylaminoäthylchlorid wurde aus dem Chlorhydrin mit Diäthylamin und Chlorierung der OH-Gruppe mit Thionylchlorid erhalten. Der Weg über die Reaktion Äthylenoxyd, Amin ist technisch einfacher.

Die Piperidylgruppe wurde auf dem Weg A und B eingeführt. Die Imidazolylgruppe wurde, wie in der X. Mitt. beschrieben, über das Nitril, den Aminoäther und Umsetzung mit Äthylendiamin erhalten. Die Endprodukte werden in nachfolgender Tabelle 1 zusammengefaßt.

Experimenteller Teil

Vanillinderivate

β -(Diäthylaminoäthyl)-vanillin (I): A. 1,95 g Vanillin- β -bromäthyläther⁶, 1,78 ml Diäthylamin, 4,0 ml H_2O , 30,0 ml Äthanol, 5 Stdn. 150 bis 160° (Bombenrohr). Mit HCl ansäuern, den Alkohol entfernen, alkalisch machen sowie ausäthern. Eine frakt. Destillation ergibt eine Ausbeute von 0,75 g.

B. 0,01 Mol Vanillin, 0,01 Mol β -Bromdiäthylaminoäther, 0,02 Mol K_2CO_3 , 25 ml Aceton, 12 Stdn. Rückfluß. Aufarbeitung wie oben. Ausbeute 68%. Mischschmp. der Pikrate 139°.

β -(Piperidinoäthyl)-vanillin (II): A. 2,6 g Vanillin- β -bromäthyläther, 1,87 g Piperidin, 0,1 g KJ, 3,5-ml Alkohol, 5 Stdn. Rückfluß. Aufarbeitung wie oben.

B. Je 0,01 Mol Vanillin, β -Bromäthylpiperidin, 0,02 Mol K_2CO_3 und 25 ml Aceton (12 Stdn. Rückfluß). Aufarbeitung wie oben. 60% Ausbeute. Mischschmp. der Pikrate 160°.

Vanillinsäurederivate

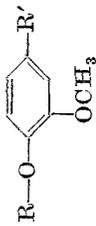
β -Bromäthyläther des Vanillinsäureäthylesters: 11,76 g Vanillinsäureäthylester, 22,6 g Äthylenbromid, 6,0 g K_2CO_3 , 60 ml Aceton, 24 Stdn.

⁴ L. Knorr, Ber. dtsch. chem. Ges. **38**, 3148 (1905).

⁵ Fa. E. Merck, D. R. P. 184968 (Chem. Zbl. **1907 II**, 861).

⁶ X. Mitt.: K. Kratzl und E. Meisert, Mh. Chem. **88**, 1058 (1957).

Tabelle I. Basische Äther



Nr.	R	R'	Sdp.	Pikrat Schmp., Formel	Analysen		
					C ber.	H ber.	C gef. H gef.
I	(Et) ₂ N—(CH ₂) ₂ —	—CHO	115—125° 10 ⁻³ Torr	139° C ₂₀ H ₂₄ O ₁₀ N ₄	50,0	5,0	50,3 5,1
II	C ₆ H ₁₀ N—(CH ₂) ₂ —	—CHO	160° 10 ⁻³ Torr	141° C ₂₁ H ₂₆ O ₁₀ N ₄	51,2	4,9	51,4 4,9
III	(Et) ₂ N—(CH ₂) ₂ —	—COOEt	130° 1—2 Torr	111° C ₂₂ H ₂₈ O ₁₁ N ₄	50,4	5,5	50,3 5,5
IV	C ₅ H ₁₀ N—(CH ₂) ₂ —	—COOEt	125° 10 ⁻³ Torr	135° C ₂₃ H ₂₈ O ₁₁ N ₄	51,5	5,2	51,5 5,4
V	(Et) ₂ N—(CH ₂) ₂ —	—COO(CH ₂) ₂ —N(Et) ₂	175° 10 ⁻² Torr	150° C ₃₂ H ₄₀ O ₁₆ N ₈	46,6	4,8	47,3 5,0
VI	(Et) ₂ N—(CH ₂) ₃ —	—CN	130° 10 ⁻² Torr	150° C ₂₀ H ₂₃ O ₉ N ₅	OCH ₃	ber. 6,4; OCH ₃	gef. 6,6
VII	(Et) ₂ N—(CH ₂) ₂ —		(Schmp.) 78°	164° C ₂₈ H ₃₁ O ₁₀ N ₉	44,9	4,2	45,1 4,3
VIII	(Et) ₂ N—(CH ₂) ₂ —	—CO—CH ₃	145° 10 ⁻³ Torr	139° C ₂₁ H ₂₆ O ₁₀ N ₄	51,0	5,3	50,9 5,3
IX		—CO—CH ₃	HCl-Salz (Schmp.) 78,5°	185° C ₁₉ H ₁₉ O ₁₀ N ₅	47,7	4,0	47,7 4,1
X	(Et) ₂ N—(CH ₂) ₃ —	—CH=CH—CH ₃	190° 10 Torr	<i>Base.</i> C ₁₆ H ₂₂ O ₂ N	OCH ₃	ber. 11,8; OCH ₃	gef. 11,7

Rückfluß. Nach Abdestillieren des Acetons in H_2O und $CHCl_3$ aufnehmen. Die $CHCl_3$ -Lösung mit 1 n NaOH und H_2O waschen und das $CHCl_3$ abdest. Rückstand aus CH_3OH umkrist. Schmp. 72° . Ausbeute 4,85 g.

β -Diäthylaminoäthyläther des Vanillinsäureäthylesters (III): A. 3,03 g vorstehender Verbindung, 1,68 g Diäthylamin, 30 ml absol. Äthanol, 5 Stdn. auf 150 bis 160° (Bombenrohr). Rohöl als Pikrat gefällt.

B. 9,8 g Vanillinsäureäthylester, 6,8 g β -Chloräthyl-diäthylamin, 15,0 g K_2CO_3 , 0,7 g KJ, 60 ml Aceton, 18 Stdn. Rückfluß. Mit H_2O , K_2CO_3 in Lösung gebracht. Nach Ansäuern mit HCl, Aceton abdestillieren (Vakuum). Unter Kühlung mit NaOH alkalisch machen, ausäthern und rektifizieren. Ausbeute 12,3 g = 88,7%.

β -Piperidyläthyläther des Vanillinsäureäthylesters (IV): A. 1,0 g β -Bromäthyläther des Vanillinsäureäthylesters (siehe oben), 1,0 g Piperidin und 10 ml Äthanol, 5 Stdn. 160° (Bombenrohr). Aufarbeitung wie A.

B. 5,0 g N-(β -Chloräthyl)-piperidinhydrochlorid, 4,6 g Vanillinsäureäthylester, 7,2 g K_2CO_3 , 0,5 g KJ und 40 ml Aceton, 18 Stdn. Rückfluß. Aufarbeitung B, Ausbeute 1,2 g.

β -Diäthylaminoäthylester des Vanillinsäure-diäthylamino-äthyläthers (V): 8,4 g Vanillinsäure, 14,0 g K_2CO_3 , 14,0 g β -Chlordiäthylaminoäther, 120 ml Aceton, 0,5 g KJ, 30 Stdn. Rückfluß. Nach Abdestillieren des Acetons in HCl lösen und filtrieren. Mit 2 n NaOH alkalisch machen und ausäthern. Frakt. Dest., Ausbeute 12 g (67%). Diese Verbindung wurde auch durch Umestern des Vanillinsäureäthylester- β -diäthylamino-äthyläthers in schlechten Ausbeuten erhalten. Ebenso aus Vanillinsäureäthylenbromid der β -Bromäthyl-vanillinsäure- β -bromäthylester, der nach Umsetzung mit Diäthylamin dasselbe Produkt in mäßiger Ausbeute ergab.

4-(β -Diäthylaminoäthoxy)-3-methoxybenzonitril (VI): 1. Aus 3-Methoxy-4-(β -bromäthoxy)-benzonitril: 10 g Vanillonitril⁶, 21 ml Äthylenbromid, 20 g K_2CO_3 und 60 ml Aceton, 17 Stdn. Rückfluß. Nach Abdest. des Acetons und Äthylenbromids in H_2O suspendiert und filtriert. Rückstand in $CHCl_3$ gelöst, mit 1 n NaOH geschüttelt und mit H_2O gewaschen. Abdestillieren des Lösungsmittels ergibt einen Rückstand vom Schmp. 91° . Aus wäbr. CH_3OH umkrist. Schmp. 93° . Ausbeute 8,5 g (aus der alk. Lösung sind 4,9 g Vanillonitril rückgewinnbar).

2. 6,5 g β -Bromäthyläther des Vanillins mit 3,4 g Hydroxylamin-hydrochlorid und 2,5 g Na_2CO_3 ergibt das Oxim (Schmp. 114°) (aus H_2O). Ausbeute 6,2 g. Dieses wurde mit 5 ml Essigsäureanhydrid 4 Stdn. erwärmt. In H_2O gegossen und aus H_2O umkrist. Ausbeute 2,3 g, Schmp. 98° roh (rein 93°).

4,95 g obiger Verbindung wurden mit 2,82 g Diäthylamin in 15 ml Äthanol 12 Stdn. am Rückfluß erhitzt. Aufarbeitung A. Ausbeute 2,5 g.

4-(β -Diäthylaminoäthoxy)-3-methoxy-benzimidazoln (VII): Aus dem 4-(β -Diäthylaminoäthoxy)-3-methoxy-benziminoäthyläther-hydrochlorid: 7,5 g vorstehenden Nitrils wurden in 50 ml absol. Äthanol gelöst und bei 0° trockenes HCl-Gas eingeleitet (12 Stdn.). Bei 0° fällt der Iminoäther krist. an. Filtrat im Vak. eindampfen. Ausbeute 10,1 g (91%); Schmp. 90 bis 92° .

10,1 g des Iminoäthylhydrochlorids, 100 ml absol. Äthanol und 4,5 g Äthylendiamin wurden 6 Stdn. am Rückfluß erhitzt, wobei NH_3 entweicht. Nach Abdestillieren des Alkohols stark alkalisch machen und mit Äther extrahieren. Überschüssiges Äthylendiamin im Vak. entfernen, wobei der

Rückstand kristallisiert. In Alkohol aufnehmen (Tierkohle) und den Alkohol im Vak. abdestillieren, ergibt ein gelbes Öl, das krist. Ausbeute 5,8 g (71%), Schmp. 75 bis 80°.

Hydrochlorid: Die obige Base wird in absol. Benzol gelöst und trockenes HCl-Gas eingeleitet. Niederschlag aus Alkohol umkrist., bzw. mit Äther fällen, Schmp. 98 bis 100°. Eventuell umkristallisieren aus Alkohol-Methyläthylketon (1 : 1).

Acetovanillonderivate

Acetovanillon- β -diäthylaminoäthyläther (VIII): 8,3 g Acetovanillon, 8,6 g Diäthylamino- β -chloräthan-hydrochlorid, 0,3 g KJ, 10,4 g K₂CO₃ und 50 ml Aceton (trocken) wurden 20 Stdn. am Rückfluß erhitzt. Ausbeute 3,2 g gelbes Öl.

3-Methoxy-4-(imidazolinomethyloxy)-acetophenon (IX): Aus 3-Methoxy-4-(cyanomethoxy)-acetophenon: 16,6 g Acetovanillon, 7,6 g Chloracetonitril, 13,82 g K₂CO₃, 0,35 g KJ und 120 ml Aceton (trocken), 24 Stdn. Rückfluß. Aceton abdestillieren und in H₂O, CHCl₃ aufnehmen und filtrieren. CHCl₃ mit 1 n NaOH ausschütteln und H₂O waschen. Nach Entfernen des Lösungsmittels resultieren Kristalle (16 g, Schmp. 100°). Aus Methanol-Wasser (1 : 3) umkrist. Schmp. 107°. Ausbeute 11,5 g.

C₁₁H₁₁O₃N (205,2). Ber. OCH₃ 15,12. Gef. OCH₃ 15,2.

a) *Iminoäther*: 10,0 g vorstehender Verbindung in 6 ml absol. Äthanol und 50 ml absol. CHCl₃ lösen und bei 0° trockenes HCl-Gas einleiten. Mehrere Tage im Eisschrank stehen lassen. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels Schmp. 104 bis 107° (Zers.). Ausbeute 11,8 g (82%).

b) *Imidazolin*: 11,8 g vorstehender Verbindung in 100 ml absol. Äthanol suspendieren und mit einer Lösung von 2,5 g Äthylendiamin in 50 ml absol. Äthanol langsam versetzen, 10 Stdn. H₂O-Bad, wobei NH₃ entweicht. Nach Abdestillieren des Alkohols Rückstand in H₂O aufnehmen und wie üblich aufarbeiten. Aus Methyläthylketon-Alkohol (1 : 1) umkrist. Schmp. 79,5°.

C₁₃H₁₇O₃N₂Cl · 2,5 H₂O (329,9). Ber. C 47,34, H 6,72.
Gef. C 47,18, 47,09, H 6,98, 7,01.

3-Methoxy-4-(β -diäthylaminoäthoxy)-propenylbenzol (X): 1,2 g Na in 50 ml absol. Äthanol gelöst und mit 8,3 g Isoeugenol versetzt. 0,5 g KJ, 6,8 g β -Chlordiäthylaminoäthan zugesetzt und 15 Stdn. am Rückfluß erhitzt. Ausbeute 7,6 g.

Der Österreichischen Stickstoffwerke A. G. danken wir für die Bereitstellung der Mittel.