

Einführung der (Dimethylhydrazono)ethylgruppe in methylenaktive Verbindungen und Phenole

Theodor Severin*, Holger Lerche und Lothar Mayring

Institut für Pharmazie, Pharmazeutische Arzneimittellehre und
Lebensmittelchemie der Universität München,
Sophienstr. 10, D-8000 München 2

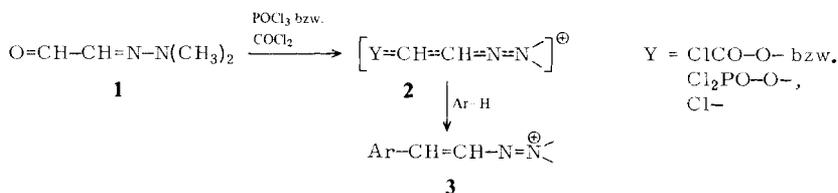
Eingegangen am 5. Juni 1979

In [2-(Dimethylhydrazono)ethyl]trimethylammonium-iodid (**19**) läßt sich die Trimethylammoniumgruppe durch verschiedenartige Nucleophile verdrängen. CH-acide Verbindungen sowie Phenole und Indole kann man mit diesem Reagenz zu den entsprechenden Hydrazonoethyl-Derivaten umsetzen.

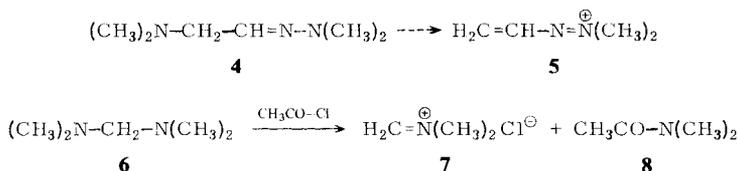
Introduction of the (Dimethylhydrazono)ethyl Group into Methylene Active Compounds and Phenols

In [2-(dimethylhydrazono)ethyl]trimethylammonium iodide the trimethylammonium group can be substituted by several nucleophiles. With this reagent (dimethylhydrazono)ethyl derivatives of CH-acidic compounds, phenols, and indole can be prepared.

Das Mono-dimethylhydrazon des Glyoxals (**1**) ist ein Azavinylloges des Dimethylformamids. Wie wir bereits gezeigt haben, läßt sich **1** mit Phosgen oder Phosphoroxychlorid und aktivierten Aromaten sowie Heteroaromaten zu Diazoniumsalzen der allgemeinen Konstitution **3** umsetzen¹⁾. Glyoxal-mono-dimethylhydrazon (**1**) reagiert also ähnlich wie Dimethylformamid unter den Bedingungen der Vilsmeier-Reaktion.



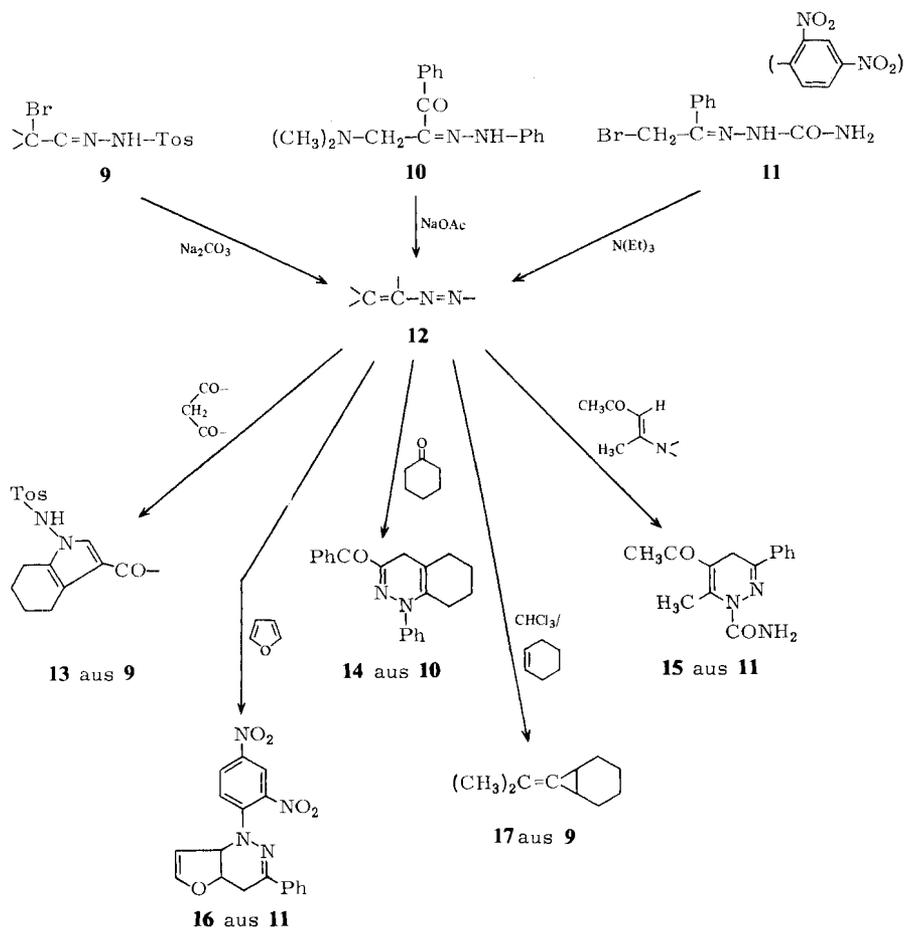
Bei dieser Betrachtungsweise ist das Dimethylhydrazon des (Dimethylamino)acetaldehyds (**4**) ein azavinylloges Aminoal. Man konnte daher erwarten, daß sich das Hydrazon **4** unter den Bedingungen der Mannich-Reaktion mit CH-aciden Verbindungen oder Phenolen umsetzen lassen würde.



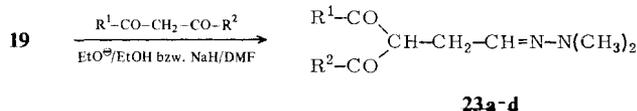
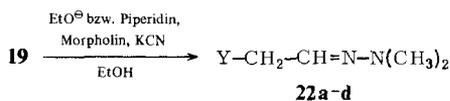
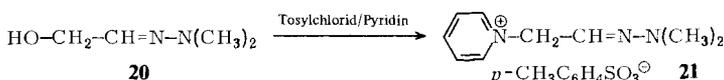
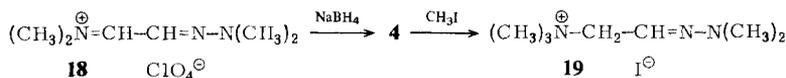
Böhme und Hardtke²⁾ fanden, daß aus Aminalen bei Einwirkung von Säurechloriden Immo-niumsalze 7 gebildet werden. Es ergab sich daher die Frage, ob auch das Aminohydrazon 4 bei Einwirkung von Elektrophilen unter Abspaltung der Aminogruppe in das Vinyl diazeniumsalz 5 übergehen kann. Resonanzstabilisierte Diazeniumsalze sind Verbindungen der Konstitution 3.

In der Literatur sind schon Reaktionen von Hydrazonen einiger α -Halogenketone beschrieben. Bevorzugt wurden Tosyl-, Acyl- und Arylhydrazone verwendet. Läßt man auf Verbindungen vom Typ 9 und 11 schwache Basen (Carbonat) einwirken, so erhält man zunächst Diazoolefine 12³⁾, die sich auf verschiedene Art weiter umsetzen können.

Bei Acylazo- und Arylazo-Verbindungen wurden Heterodien-synthesen beobachtet (z. B. \rightarrow 15, 16)^{4, 5)}. Tosylhydrazone von α -Halogenaldehyden können Vinylcarbene (z. B. \rightarrow 17) ergeben⁶⁾. Im Zusammenhang mit unseren Untersuchungen sind Umsetzungen mit CH-aciden Verbindungen von besonderem Interesse. So wurde gefunden, daß Tosylazocyclohexen (erhältlich aus dem Tosylhydrazon des Bromcyclohexanons) mit 1,3-Dicarbonylverbindungen eine Additionsreaktion eingeht (\rightarrow 13)⁷⁾. Ried und Mitarb.⁸⁾ haben das Aminohydrazon 10 mit Cyclohexanon und Natriumacetat zum Dihydropyridazin 14 umgesetzt. Analog reagiert Acetylaceton mit 10.

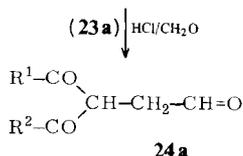


Das Aminohydrason **4** kann dagegen nicht eine Vinylidiazoverbindung bilden, sondern es würde bei Austritt der Aminogruppe ein Vinylidiazonium-Kation **5** entstehen. Wir haben **4** aus dem früher von uns beschriebenen Hydrazonoimmoniumsalz **18**⁹⁾ durch Borhydridreduktion dargestellt. Vorversuche zeigten, daß **4** in neutralem oder schwach saurem Medium nicht oder nur schlecht mit Phenolen reagiert. Offenbar ist die Dimethylaminogruppe in **4** nicht so leicht austauschbar wie eine Aminogruppe in einem Aminal. Zur Aktivierung des Hydrazons **4** haben wir mit Methyljodid das Ammoniumsalz **19** dargestellt. Eine Verbindung ähnlichen Typs, und zwar das Pyridiniumsalz **21**, entsteht aus dem Dimethylhydrazon des Glycolaldehyds (**20**) bei Einwirkung von Tosylchlorid und Pyridin.



23	R ¹	R ²
a	C ₂ H ₅ O	C ₂ H ₅ O
b	C ₂ H ₅ O	NC-(statt R ₂ CO)
c	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅ O
d	CH ₃	CH ₃ O

22	Y
a	C ₂ H ₅ O
b	
c	
d	NC-



Die vergleichsweise interessanten Monoquartärsalze von Aminalen wurden von *Böhme* und Mitarb. beschrieben¹⁰⁾.

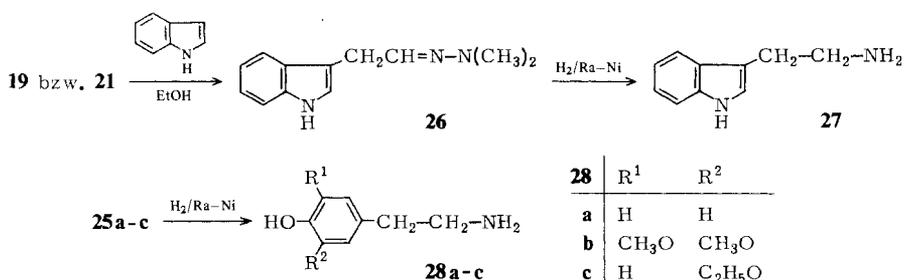
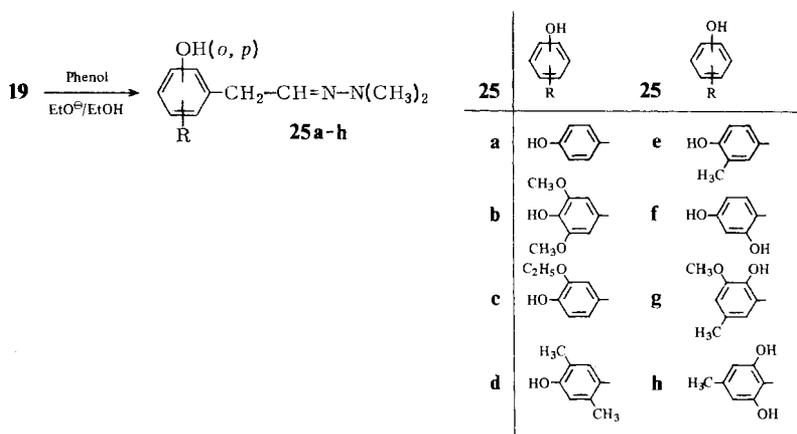
Läßt man auf (Dimethylamino)acetaldehyd-dimethylhydrazon in Ether Acetylchlorid einwirken, so bildet sich rasch ein kristalliner Niederschlag, der jedoch den Spektren nach nicht das Diazoniumsalz **5** darstellt. Weitere Untersuchungen zur Ermittlung der Konstitution sind noch nötig.

Den Erwartungen entsprechend ist in dem Hydrazonoammoniumsalz **19** die Ammoniumgruppe gegen Basen austauschbar. So reagiert **19** mit Ethylat, Piperidin, Morpholin und Cyanid zu den Hydrazonen **22a-d**. Auch durch Anionen CH-acider Verbindungen kann die Ammoniumgruppe in **19** verdrängt werden. Erhitzt man Malonsäure-dimethylester mit **19** und Natriumethylat in Ethanol, so bildet sich das Hydrazonoethyl-Derivat des Malonesters **23a**. Den Eintritt zweier Hydrazonoethylgruppen haben wir bisher

nicht beobachtet. Analog läßt sich Cyanessigester umsetzen. Bei Benzoylessigester und Acetessigester erwies es sich jedoch als notwendig, in Dimethylformamid mit Natriumhydrid als Base zu arbeiten. In Ethanol als Solvens tritt die Bildung des Ethoxyacetaldehyddimethylhydrazons (**22a**) zu stark in den Vordergrund. Im Prinzip gleichartig läßt sich Malonester mit dem Pyridiniumsalz **21** umsetzen. Dieses Reagenz brachte jedoch keinen Vorteil.

Leicht reagieren auch Phenolate mit dem Hydrazonoimmoniumsalz **19**. Erhitzt man das unsubstituierte Phenol mit **19** und Ethylat in Ethanol, so wird das *p*-Substitutionsprodukt **25a** gebildet. Dessen Konstitution ergibt sich eindeutig aus dem NMR-Spektrum (s. exp. Teil). Bisher haben wir neben **25a** kein *o*-Substitutionsprodukt isoliert.

Wie das unsubstituierte Phenol reagieren 2,6-Dimethoxyphenol, 2-Ethoxyphenol, 2,5-Dimethylphenol, *o*-Kresol und Resorcin zu den Verbindungen **25b–f**. Ist die *p*-Stellung besetzt, wie in 2-Methoxy-4-methylphenol, so tritt die Hydrazonoethylgruppe in *o*-Stellung in den aromatischen Kern ein (\rightarrow **25g**). Auch bei Orcin wird das *o*-Substitutionsprodukt **25h** gebildet. Die Ausbeuten sind gut oder befriedigend (bezogen auf umgesetztes Phenol) und die Produkte leicht zu reinigen, wenn man das betreffende Phenol im Überschuß verwendet. Nicht umgesetztes Phenol kann dann aus der Reaktionsmischung leicht abgetrennt und erneut eingesetzt werden.



Indol reagiert mit **19** oder **21** in siedendem Ethanol auch in Abwesenheit einer Base zum Hydrazonoethyl-Derivat **26**. Bevorzugt wurde hier das Pyridiniumsalz **21** als Reagenz verwendet.

Die mit Hilfe des Reagenz **19** bzw. **21** darstellbaren Hydrazonoethyl-Derivate von CH-aciden Verbindungen und Phenolen sind für eine Reihe von Synthesen von Interesse. Da Umwandlungen von Hydrazonen schon gründlich untersucht wurden, haben wir uns auf wenige Folgereaktionen beschränkt. Z. B. erhält man durch katalytische Hydrierung der Verbindungen **25a–c** sowie **26** mit Raney-Nickel die Arylethylamine **28a–c** bzw. Tryptamin (**27**). Für die Regenerierung von Carbonylverbindungen aus Hydrazonen wurden viele Verfahren beschrieben^{11, 12, 13}. Wir haben aus dem Malonester-Derivat **23a** durch Hydrolyse mit Formaldehyd/Salzsäure den Aldehyd **24a** dargestellt.

Dem *Fonds der Chemischen Industrie* danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

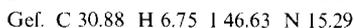
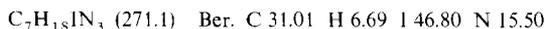
IR-Spektren: Kristallisierte Verbindungen als KBr-Preßlinge, Öle als Film auf NaCl-Kristallen. – NMR-Spektren: Varian T 60-Gerät (innerer Standard Tetramethylsilan), Lösungsmittel CDCl_3 . – Massenspektren: Varian CH 7-Gerät bei 70 eV und 200°C Ionenquellentemperatur. – Präparative Schichtchromatographie: Merck PSC-Fertigplatten Kieselgel 60 F_{254} .

(*Dimethylamino*)acetaldehyd-dimethylhydrazon¹⁴ (**4**): Zu der Suspension von 10 g (44 mmol) *N*-(Dimethylhydrazonoethyliden)-*N*-methylmethanaminium-perchlorat (**18**) in 25 ml Wasser tropft man unter Rühren und Eiskühlung eine Lösung von 1.4 g (3.7 mmol) Natriumborhydrid in 3 ml Wasser. Nach 15 min extrahiert man mehrmals mit Methylenchlorid, wäscht mit wenig Wasser, trocknet über Calciumchlorid und dampft i. Vak. bei 20°C ein. Den öligen Rückstand digeriert man mehrmals mit absol. Ether, filtriert die Etherextrakte und dampft erneut i. Vak. bei 20°C ein. Farbloses Öl, Sdp. 50°C/20 mbar (Destillationsrückstand nicht über 55°C erhitzen), Ausb. 1.42 g (25%).

IR: 1600, 1455, 1010 cm^{-1} . – ¹H-NMR: $\delta = 6.68$ (t, $J = 5$ Hz; 1H, CH), 3.15 (d, $J = 5$ Hz; 2H, CH_2), 2.84 [s; 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$], 2.28 [s; 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$].



2-(*Dimethylhydrazono*)-*N,N,N*-trimethylethanaminium-iodid (**19**): Die Lösung von 1.29 g (10 mmol) **4** in 20 ml absol. Ether wird mit 2.0 g (14 mmol) Methyljodid versetzt und 3 h stehengelassen. Farblose Kristalle, Schmp. 122–124°C (aus Ethanol), Ausb. 1.7 g (62%).



Glycolaldehyd-dimethylhydrazon¹⁵ (**20**): 10 g (0.1 mol) Glyoxal-mono(dimethylhydrazon)¹⁶ – gelöst in 20 ml Methanol – werden mit 3.8 g (0.1 mol) Natriumborhydrid bei 0°C versetzt. Nach Zugabe von 20 ml Wasser schüttelt man mit Ether aus. Der i. Vak. eingedampfte Extrakt wird destilliert. Farbloses Öl, Sdp. 100–110°C/0.1 mbar, Ausb. 8.65 g (85%).

IR: 3350 cm^{-1} (OH). – ¹H-NMR: $\delta = 6.81$ (t, $J = 4$ Hz; 1H, CH), 4.32 (d, $J = 4$ Hz; 2H, CH_2), 3.73 (s verbreitert; 1H, OH), 2.90 [s; 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$].



1-[2-(*Dimethylhydrazono*)ethyl]pyridinium-4-toluolsulfonat (**21**): Die Lösung von 3.4 g (33 mmol) **20** in 25 ml wasserfreiem Pyridin wird bei 0°C mit 6.4 g (33 mmol) 4-Toluolsulfonylchlorid versetzt. Nach 12 h bei –5°C saugt man ab. Farblose Kristalle, Schmp. 180°C (Zers., aus Pyridin), Ausb. 9.7 g (88%).

IR: 1630, 1490 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$: δ = 9.17 (d, J = 6 Hz; 2H, Aromaten-H), 8.6–7.9 (m; 3H, Aromaten-H), 7.96 und 7.11 [2 d, J = 8 Hz; 4H, Aromaten-H (Tos.)], 6.61 (t, J = 5 Hz; 1H, CH), 5.41 (d, J = 5 Hz; 2H, CH_2), 2.80 [s; 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$], 2.33 (s; 3H, CH_3).

$\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ (335.4) Ber. C 57.29 H 6.31 N 12.53 S 9.56
Gef. C 57.39 H 6.48 N 12.41 S 9.33

Vorschrift zur Darstellung der Verbindungen 22a–d: Die Lösung von 271 mg (1.0 mmol) **19** in 25 ml Ethanol wird mit jeweils 2.0 mmol Natriumethylat (46 mg Na gelöst in 3 ml Ethanol) bzw. 170 mg Piperidin, 174 mg Morpholin oder 132 mg Kaliumcyanid 1 $\frac{1}{2}$ h unter Rückfluß erhitzt. Man engt i. Vak. bei 25°C bis auf etwa 2 ml ein, versetzt mit Wasser und extrahiert mit Methylenchlorid. Der organische Extrakt wird über Calciumchlorid getrocknet und i. Vak. eingedampft.

Ethoxyacetaldehyd-dimethylhydrazon (22a): Farbloses Öl, Sdp. 66°C/20 mbar, Ausb. 80 mg (61%). – IR: 1100, 1040 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$: δ = 6.67 (t, J = 5 Hz; 1H, CH), 4.31 (d, J = 5 Hz; 2H, CH_2), 3.60 und 1.27 (q und t, J = 7 Hz; 2 und 3H, CH_2CH_3), 2.88 [s; 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$].

$\text{C}_6\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$ (130.2) Ber. C 55.36 H 10.84 N 21.52
Gef. C 55.21 H 10.81 N 21.68 Molmasse 130 (MS)

Piperidinoacetaldehyd-dimethylhydrazon (22b): Farbloses Öl, Sdp. 90–100°C/20 mbar, Ausb. 102 mg (60%). – IR: 1440 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$: δ = 6.65 (t, J = 5 Hz; 1H, CH), 3.14 (d, J = 5 Hz; 2H, CH_2), 2.80 [s; 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$], 2.6–2.3 (m; 4H, 2 NCH_2), 1.8–1.6 (m; 6H, 3 CH_2).

$\text{C}_9\text{H}_{19}\text{N}_3$ (169.3) Ber. C 63.86 H 11.31 N 24.82
Gef. C 63.95 H 11.18 N 24.91 Molmasse 169 (MS)

Morpholinoacetaldehyd-dimethylhydrazon (22c): Farbloses Öl, Sdp. 45–60°C/0.1 mbar, Ausb. 111 mg (65%). – IR: 1120 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$: δ = 6.52 (t, J = 5 Hz; 1H, CH), 3.8–3.6 (m; 4H, 2 OCH_2), 3.10 (d, J = 5 Hz; 2H, CH_2), 2.75 [s; 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$], 2.55–2.35 (m; 4H, 2 NCH_2).

$\text{C}_8\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}$ (171.2) Ber. C 56.11 H 10.01 N 24.54
Gef. C 55.88 H 9.84 N 24.63 Molmasse 171 (MS)

3-(Dimethylhydrazono)propannitril (22d): Farbloses Öl, Sdp. 90–100°C/20 mbar, Ausb. 61 mg (55%). – IR: 2200 cm^{-1} (CN). – $^1\text{H-NMR}$: δ = 6.33 (t, J = 5 Hz; 1H, CH), 3.40 (d, J = 5 Hz; 2H, CH_2), 2.89 [s; 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$].

$\text{C}_5\text{H}_9\text{N}_3$ (111.1) Ber. C 54.03 H 8.16 N 37.81
Gef. C 53.91 H 8.17 N 37.98 Molmasse 111 (MS)

Vorschrift zur Darstellung der Verbindungen 23a, b: Man erhitzt die Lösung von je 1.0 mmol **19** (271 mg), Malonsäure-diethylester (160 mg) bzw. Cyanessigsäure-ethylester (113 mg) und Natrium (23 mg, gelöst in 3 ml Ethanol) in 30 ml Ethanol 1.5 h unter Rückfluß und arbeitet wie unter **22** auf.

[2-(Dimethylhydrazono)ethyl]malonsäure-diethylester (23a): Farbloses Öl, Sdp. 80–95°C/0.1 mbar, Ausb. 134 mg (55%). – IR: 1740 cm^{-1} (CO). – $^1\text{H-NMR}$: δ = 6.67 (t, J = 5 Hz; 1H, NCH), 4.27 und 1.30 (q und t, J = 7 Hz; 4 und 6 H, 2 OCH_2CH_3), 3.78 (t, J = 7 Hz; 1H, CH), 2.88 (dd, J = 5 und 7 Hz; 2H, CH_2), 2.80 [s; 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$].

$\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$ (244.3) Ber. C 54.08 H 8.25 N 11.47
Gef. C 54.01 H 7.98 N 11.58 Molmasse 244 (MS)

2-Cyan-4-(dimethylhydrazono)butansäure-ethylester (23b): Farbloses Öl, Sdp. 80–90°C/0.1 mbar, Ausb. 109 mg (55%). – IR: 2250 (CN), 1740 cm^{-1} (CO). – $^1\text{H-NMR}$: δ = 6.57 (t, J = 5 Hz; 1H, NCH), 4.29 und 1.33 (q und t, J = 7 Hz; 2 und 3H, OCH_2CH_3), 3.82 (t, J = 7 Hz; 1H, CH), 2.88 (dd, J = 5 und 7 Hz; 2H, CH_2), 2.82 [s; 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$].

$\text{C}_9\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$ (197.2) Ber. C 54.81 H 7.67 N 21.30
Gef. C 54.96 H 7.67 N 21.20 Molmasse 197 (MS)

Vorschrift zur Darstellung der Verbindungen 23c, d: Die Lösung von je 1.0 mmol **19** (271 mg), Benzoylessigsäure-ethylester (192 mg) bzw. Acetessigsäure-methylester (116 mg) und Natriumhydrid (24 mg) in 20 ml Dimethylformamid wird 1 h auf 100 °C erwärmt. Man dampft im Hochvakuum-Umlaufverdampfer bei 30 °C ein und arbeitet wie unter **21** auf.

2-Benzoyl-4-(dimethylhydrazono)butansäure-ethylester (23c): Farbloses Öl, Sdp. 80–100 °C/0.1 mbar, Ausb. 220 mg (79%). – IR: 1740, 1690 cm⁻¹ (CO). – ¹H-NMR: δ = 8.2–7.2 (m; 5H, Aromaten-H), 6.66 (t, *J* = 5 Hz; 1H, NCH), 4.82 (t, *J* = 7 Hz; 1H, CH), 4.20 und 1.19 (q und t, *J* = 7 Hz; 2 und 3H, OCH₂CH₃), 3.01 (dd, *J* = 5 und 7 Hz; 2H, CH₂), 2.65 [s; 6H, N(CH₃)₂].

C₁₅H₂₀N₂O₃ (276.3) Ber. C 65.20 H 7.30 N 10.14

Gef. C 65.05 H 7.42 N 10.27 Molmasse 276 (MS)

2-Acetyl-4-(dimethylhydrazono)butansäure-methylester (23d): Farbloses Öl, Sdp. 70–90 °C/0.1 mbar, Ausb. 142 mg (71%). – IR: 1745, 1715 cm⁻¹ (CO). – ¹H-NMR: δ = 6.55 (t, *J* = 5 Hz; 1H, NCH), 3.92 (t, *J* = 7 Hz; 1H, CH), 3.70 (s; 3H, OCH₃), 2.80 (dd, *J* = 5 und 7 Hz; 2H, CH₂), 2.69 [s; 6H, N(CH₃)₂], 2.33 (s; 3H, CH₃).

C₉H₁₆N₂O₃ (200.2) Ber. C 53.99 H 8.05 N 13.99

Gef. C 53.77 H 7.94 N 14.08 Molmasse 200 (MS)

(2-Oxoethyl)malonsäure-diethylester (24a): Die Lösung von 244 mg (1.0 mmol) **23a** in 5 ml Dioxan wird mit 0.5 ml 35proz. Formaldehyd-Lösung und 0.3 ml konz. Salzsäure und nach 1 h Rühren bei Raumtemp. mit Wasser versetzt. Man extrahiert mehrmals mit Methylenchlorid, schüttelt die org. Phase mit Wasser, trocknet über Calciumchlorid und engt i. Vak. ein. Farbloses Öl. Schmp. des 2,4-Dinitrophenylhydrazons 85 °C (Lit.¹⁷⁾ 77 °C), Ausb. 121 mg (60%).

IR: 1750, 1715 cm⁻¹ (CO). – ¹H-NMR: δ = 9.92 (s; 1H, CHO), 4.28 und 1.33 (q und t, *J* = 7 Hz; 4 und 6H, 2 OCH₂CH₃), 3.96 (t, *J* = 7 Hz; 1H, CH), 3.18 (d, *J* = 7 Hz; 2H, CH₂), – Molmasse 202 (MS).

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Verbindungen 25a–h: Man erhitzt 542 mg (2.0 mmol) **19** mit 3.0 mmol des betreffenden Phenols und 69 mg (3.0 mmol) Natrium (gelöst in 5 ml Ethanol) in 30 ml Ethanol 1.5 h unter Rückfluß. Die Lösung wird bis auf 10 ml eingengt, mit Wasser versetzt und mehrmals mit Methylenchlorid extrahiert. Man filtriert die org. Phase und dampft sie i. Vak. bei 30 °C ein. Der ölige Rückstand wird auf 2 Kieselgelplatten mit Petrolether/Essigsäure-ethylester (3:2) chromatographiert. Von den beiden Zonen enthält die mit großem R_F-Wert nicht umgesetztes Phenol. Die untere Zone wird mit Methanol extrahiert. Lichtausschluß und das Arbeiten unter Stickstoff erhöhen die Ausbeuten, bei **25b** und **g** ist dies erforderlich. Die Ausbeuten werden auf das betreffende Phenol berechnet nach Abzug des nicht umgesetzten, rückgewonnenen Anteils.

(4-Hydroxyphenyl)acetaldehyd-dimethylhydrazon (25a): Farblose Kristalle, Schmp. 110 °C (aus Tetrachlormethan), Ausb. 154 mg (57%). – IR: 1550, 1240, 830 cm⁻¹. – ¹H-NMR: δ = 7.07 und 6.79 (2d, *J* = 8 Hz; 4H, Aromaten-H), 6.75 (t, *J* = 5 Hz; 1H, CH), 5.7 [s (breit); 1H, OH], 3.57 (d, *J* = 5 Hz; 2H, CH₂), 2.82 [s; 6H, N(CH₃)₂].

C₁₀H₁₄N₂O (178.2) Ber. C 67.39 H 7.92 N 15.79

Gef. C 67.27 H 7.66 N 15.83 Molmasse 178 (MS)

(4-Hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl)acetaldehyd-dimethylhydrazon (25b): Farbloses Öl, Sdp. 130 bis 140 °C/0.1 mbar, Ausb. 229 mg (91%). – IR: 3400 (OH), 1120 cm⁻¹. – ¹H-NMR: δ = 6.53 (t, *J* = 5 Hz; 1H, CH), 6.34 (s; 2H, Aromaten-H), 5.26 [s (breit); 1H, OH], 3.82 (s; 6H, 2 OCH₃), 3.39 (d, *J* = 5 Hz; 2H, CH₂), 2.73 [s; 6H, N(CH₃)₂].

C₁₂H₁₈N₂O₃ (238.3) Ber. C 60.49 H 7.61 N 11.76

Gef. C 60.66 H 7.82 N 11.96 Molmasse 238 (MS)

(3-Ethoxy-4-hydroxyphenyl)acetaldehyd-dimethylhydrazon (**25c**): Farbloses Öl, Sdp. 95–110 °C/0.1 mbar, Ausb. 215 mg (49%). — IR: 3300 (OH), 1270 cm⁻¹. — ¹H-NMR: δ = 7.0–6.5 (m; 4H, 3 Aromaten-H, CH), 5.4 [s (breit); 1H, OH], 4.14 und 1.47 (q und t, J = 7 Hz; 2 und 3H, OCH₂CH₃), 3.52 (d, J = 5 Hz; 2H, CH₂), 2.80 [s; 6H, N(CH₃)₂].

C₁₂H₁₈N₂O₂ (222.3) Ber. C 64.84 H 8.16 N 12.60

Gef. C 64.57 H 8.19 N 12.81 Molmasse 222 (MS)

(4-Hydroxy-2,5-dimethylphenyl)acetaldehyd-dimethylhydrazon (**25d**): Farblose Kristalle, Schmp. 137 °C (aus Tetrachlormethan), Ausb. 224 mg (74%). — IR: 3400 (OH), 1480 cm⁻¹. — ¹H-NMR: δ = 6.95 und 6.62 (2s; 2H, Aromaten-H), 6.70 (t, J = 5 Hz; 1H, CH), 5.6 [s (breit); 1H, OH], 3.54 (d, J = 5 Hz; 2H, CH₂), 2.84 [s; 6H, N(CH₃)₂], 2.26 (s; 6H, 2 CH₃).

C₁₂H₁₈N₂O (206.3) Ber. C 69.87 H 8.80 N 13.58

Gef. C 69.77 H 8.91 N 13.86 Molmasse 206 (MS)

(4-Hydroxy-3-methylphenyl)acetaldehyd-dimethylhydrazon (**25e**): Farblose Kristalle, Schmp. 112 °C (aus Tetrachlormethan), Ausb. 129 mg (54%). — IR: 1265, 1020 cm⁻¹. — ¹H-NMR: δ = 7.97 (s; 1H, Aromaten-H), 6.9–6.6 (m; 4H, 2 Aromaten-H, CH, OH), 3.46 (d, J = 5 Hz; 2H, CH₂), 2.76 [s; 6H, N(CH₃)₂], 2.20 (s; 3H, CH₃).

C₁₁H₁₆N₂O (192.3) Ber. C 68.72 H 8.39 N 14.57

Gef. C 68.52 H 8.52 N 14.67 Molmasse 192 (MS)

(2,4-Dihydroxyphenyl)acetaldehyd-dimethylhydrazon (**25f**): Farblose Kristalle, Schmp. ab 140 °C (Zers., aus Methylenchlorid/Methanol 1:1), Ausb. 101 mg (23%). — IR: 3400 cm⁻¹ (OH). — ¹H-NMR (CD₃OD): δ = 6.93 (t, J = 5 Hz; 1H, CH), 6.83 (s; 1H, Aromaten-H), 3.43 (d, J = 5 Hz; 2H, CH₂), 2.71 [s; 6H, N(CH₃)₂].

C₁₀H₁₄N₂O₂ (194.2) Ber. C 61.84 H 7.27 N 14.42

Gef. C 61.99 H 7.23 N 14.51 Molmasse 194 (MS)

(2-Hydroxy-3-methoxy-5-methylphenyl)acetaldehyd-dimethylhydrazon (**25g**): Farblose Kristalle, Schmp. 88 °C (aus Petrolether/Tetrachlormethan 1:1), Ausb. 275 mg (53%). — IR: 3225 (OH), 1515 cm⁻¹. — ¹H-NMR: δ = 6.76 und 6.72 (2s; 2H, Aromaten-H), 6.65 (t, J = 5 Hz; 1H, CH), 5.6 [s (breit); 1H, OH], 3.87 (s; 3H, OCH₃), 3.52 (d, J = 5 Hz; 2H, CH₂), 2.77 [s; 6H, N(CH₃)₂], 2.25 (s; 3H, CH₃).

C₁₂H₁₈N₂O₂ (222.3) Ber. C 64.84 H 8.16 N 12.60

Gef. C 64.57 H 8.30 N 12.77 Molmasse 222 (MS)

(2,6-Dihydroxy-4-methylphenyl)acetaldehyd-dimethylhydrazon (**25h**): Farblose Kristalle, Schmp. 131 °C (aus Methylenchlorid), Ausb. 130 mg (25%). — IR: 3200 cm⁻¹ (OH). — ¹H-NMR: δ = 6.70 (t, J = 5 Hz; 1H, CH), 6.33 (s; 2H, Aromaten-H), 5.3 [s (breit); 1H, OH], 3.47 (d, J = 5 Hz; 2H, CH₂), 2.80 [s; 6H, N(CH₃)₂], 2.35 (s; 3H, CH₃).

C₁₁H₁₆N₂O₂ (208.3) Ber. C 63.44 H 7.74 N 13.45

Gef. C 63.21 H 7.83 N 13.68 Molmasse 208 (MS)

3-Indolacetaldehyd-dimethylhydrazon (**26**): Die Lösung von 1.0 g (3.0 mmol) **21** und 0.35 g (3.0 mmol) Indol in 20 ml absol. Ethanol unter Stickstoffatmosphäre wird 1 min auf 60 °C erwärmt, mit 50 ml Wasser verdünnt und mit Ether extrahiert. Man dampft i. Vak. ein und destilliert. Farbloses Öl, Sdp. 150–160 °C/0.1 mbar, Ausb. 242 mg (40%).

IR: 3225 cm⁻¹ (NH). — ¹H-NMR: δ = 8.3–7.0 (m; 6H, 5 Aromaten-H, NH), 6.88 (t, J = 5 Hz; 1H, CH), 3.81 (d, J = 5 Hz; 2H, CH₂), 2.88 [s; 6H, N(CH₃)₂].

C₁₂H₁₅N₃ (201.3) Molmasse 201 (MS)

Dipikrat: C₂₄H₂₁N₆O₁₄ (659.5) Ber. C 43.71 H 3.21 N 19.12 Gef. C 43.79 H 3.42 N 19.20

Vorschrift zur katalytischen Hydrierung von **25a–c** und **26** über Raney-Nickel¹⁸⁾: 1,0 mmol der zu hydrierenden Verbindung wird in 10 ml Methanol gelöst und nach Zusatz von 200 mg Raney-Nickel bei Raumtemp. und Normaldruck unter Wasserstoffatmosphäre 12 h hydriert. Man filtriert das Nickel ab und dampft die Lösung i. Vak. ein.

Tryptamin (27): Aus **26**. Zur Reinigung trennt man über Kieselgel-Dickschichtplatten mit Diethylamin/Toluol/Essigsäure-ethylester (1:1:1). Farblose Kristalle, Misch.-Schmp. 118 °C (Zers., Lit.¹⁹⁾ 118 °C), Ausb. 84 mg (52%). Die Substanz ist mit einem im Handel erhältlichen Produkt identisch.

Tyramin (28a): Aus **25a**. Farblose Kristalle, Schmp. 164 °C (Lit.²⁰⁾ 164–165 °C), Ausb. 80 mg (58%). – ¹H-NMR (CD₃OD): δ = 7.07 und 6.73 (2d, *J* = 9 Hz; 4H, Aromaten-H), 2.79 (mc; 4H, 2 CH₂). – MS: *m/e* = 137 (11%, M⁺), 108 (67), 107 (37), 30 (100).

2-(4-Hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl)ethanamin (28b): Aus **25b**. Farblose Kristalle, Schmp. 152–154 °C (Lit.²¹⁾ 180–181 °C), Ausb. 129 mg (62%). – ¹H-NMR (CD₃OD): δ = 6.53 (s; 2H, Aromaten-H), 3.88 [s; 6H, N(CH₃)₂], 2.80 (mc; 4H, 2 CH₂). – MS: 197 (18%, M⁺), 168 (80), 167 (31) 30 (100).

2-(3-Ethoxy-4-hydroxyphenyl)ethanamin (28c): Aus **25c**. Farblose Kristalle, Schmp. 117–119 °C (aus Ethanol/Wasser 1:1), Schmp. vom Hydrochlorid 196–198 °C (Lit.²²⁾ 195 °C), Ausb. 102 mg (56%).

Literatur

- ¹⁾ I. Ipach, H. Lerche, L. Mayring und Th. Severin, Chem. Ber. **112**, 2565 (1979).
- ²⁾ H. Böhme und K. Hardtke, Chem. Ber. **93**, 1305 (1960).
- ³⁾ G. Rosini und G. Baccolini, J. Org. Chem. **39**, 826 (1974).
- ⁴⁾ V. Sprio und S. Plescia, Ann. Chim. (Rome) **61**, 391 (1971); **62**, 345 (1972).
- ⁵⁾ R. Faragher und Th. L. Gilchrist, J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1976**, 581.
- ⁶⁾ P. I. Stang und D. P. Fox, J. Org. Chem. **42**, 1667 (1977).
- ⁷⁾ L. Bernardi, P. Masi und G. Rosini, Ann. Chim. (Rome) **63**, 9, 601 (1973).
- ⁸⁾ W. Ried und G. Keil, Liebigs Ann. Chem. **616**, 108 (1958).
- ⁹⁾ H. Lerche und Th. Severin, Chem. Ber. **111**, 1195 (1978).
- ¹⁰⁾ H. Böhme und M. Haake, Liebigs Ann. Chem. **705**, 147 (1967).
- ¹¹⁾ E. I. Corey und D. Enders, Chem. Ber. **111**, 1347 (1978).
- ¹²⁾ G. A. Olah, I. Welch und M. Henninger, Synthesis **1977**, 308.
- ¹³⁾ Methoden der organ. Chemie (Houben-Weyl-Müller), Bd. VII, Sauerstoffverbindungen II, S. 474, Thieme, Stuttgart 1954.
- ¹⁴⁾ A. N. Gafarov und Z. A. Konovalova, Zh. Org. Khim. **6**, 1556 (1970) [Chem. Abstr. **73**, 109217j (1970)].
- ¹⁵⁾ F. D. Morrow, P. C. Johnson, H. Torabi, D. Williams, D. L. Wedding, J. W. Craig, R. F. Majewski, J. P. Braselton und D. G. Gallo, J. Med. Chem. **16**, 736, und zwar 739 (1973) [Chem. Abstr. **79**, 100795n (1973)].
- ¹⁶⁾ Th. Severin und H. Poehlmann, Chem. Ber. **110**, 494 (1977).
- ¹⁷⁾ V. Franzen und L. Fikentscher, Liebigs Ann. Chem. **623**, 73 (1959).
- ¹⁸⁾ Organikum, organisch-chemisches Grundpraktikum, S. 719, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1970.
- ¹⁹⁾ A. I. Ewins, J. Chem. Soc. **99**, 272 (1911).
- ²⁰⁾ J. Braun und G. Blessing, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **56**, 2157 (1923).
- ²¹⁾ I. Ratcliffe und P. Smith, Chem. Ind. (London) **1959**, 925.
- ²²⁾ E. Profft und U. Steinke, Arch. Pharm., Ber. Dtsch. Pharm. Ges. **297**, 282 (1964).