

# Zur Kenntnis des o-Vanillins und des Novovanillins (= 2-Oxy-3-äthoxybenzaldehyd-1). I

VON ELMAR PROFFT

## Inhaltsübersicht

Eine größere Reihe von niederen und höheren Äthern des o-Vanillins (= 2-Oxy-3-methoxybenzaldehyd-1) und des Novovanillins (= 2-Oxy-3-äthoxybenzaldehyd-1) wurde zwecks Feststellung ihrer Pharmakologie synthetisiert.

Thiosemicarbazone solcher Äther wurden zur Überprüfung ihrer fungiciden und anti-tuberkulösen Wirkung daraus dargestellt.

---

Bei der REIMER-TIEMANNschen Synthese des Vanillins aus Guajakol, Chloroform und Alkali bildet sich neben Vanillin bekanntlich auch o-Vanillin (= 2-Oxy-3-methoxybenzaldehyd-1). Dieselbe Substanz wird als Nebenprodukt nach GATTERMANN aus Guajakol, Blausäure und Chlorwasserstoff erhalten. Auf analoge Weise kann man, ausgehend von dem entsprechenden Äthyläther, zu Novovanillin (= 2-Oxy-3-äthoxybenzaldehyd-1) gelangen.

Diese Aldehyde haben bislang nur geringe Beachtung gefunden, obwohl ihnen nach ihrem günstigen Bau für die Durchführung organischer Synthesen ein eingehenderes Interesse hätte zuteil werden müssen. Sie sind jedoch nicht nur in dieser Beziehung von Wichtigkeit, sondern auch in anwendungstechnischer Hinsicht bedeutsam. Jüngst hat PERRY<sup>1)</sup> eine Arbeit über Derivate des Vanillins veröffentlicht, in welcher er die Thiosemicarbazone von kernsubstituierten oder an der phenolischen Gruppe substituierten Vanillinen herstellt, um sie auf ihre möglichen antituberkulösen und fungiciden Wirkungen zu untersuchen.

Die Ergebnisse waren positiv. Gegen Kokken, z. B. *Cryptokokkus neoformans*, wurde sehr starke Wirkung festgestellt. Nun ist bekannt, daß o-Vanillin und noch mehr Novovanillin (= „Äthyl-o-vanillin“) stärker wirksam als Vanillin, Isovanillin oder ihre Äthyl-derivate sind, was CAUJOLLE und Mitarbeiter<sup>2)</sup> an dem isolierten Herzventrikel von

---

<sup>1)</sup> R. P. PERRY, J. Amer. chem. Soc. **76**, 3591 (1954).

<sup>2)</sup> F. CAUJOLLE, D. MEYNIER u. P. ALARY, C. R. Séances Soc. Biol. Filiales **148**, 257 (1954).

Tabelle 1  
Äther des

Nr.	o-Vanillin Mol	Alkylbromid Mol	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> Überschuß (%)	Arbeitsbedingungen
1	0,5	n-Propylbromid 0,55	8	in 400 cm <sup>3</sup> Äthanol 17,5 Stunden Rückfluß
2	1	iso-Propylbromid 1,1	8	in 220 cm <sup>3</sup> Äthanol 18 Stunden Rückfluß
3	1	n-Butylbromid 1	8	in 550 cm <sup>3</sup> Methanol 12,5 Stunden Rückfluß
4	0,5	iso-Butylbromid 0,55	im Autoklaven in Ggw. v. ber. Menge K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	4 Stunden bei 160–170° 8 atü
5	1,08	n-Amylbromid 1	9	in 800 cm <sup>3</sup> Äthanol 8 Stunden Rückfluß
6	0,263	iso-Amylbromid 0,2	37	in 220 cm <sup>3</sup> Äthanol 13,5 Stunden Rückfluß
7	0,1	n-Hexylbromid 0,11	50	in 110 cm <sup>3</sup> Äthanol 28,5 Stunden Rückfluß
8	0,1	n-Heptylbromid 0,11	50	in 110 cm <sup>3</sup> Äthanol 24,3 Stunden Rückfluß
9	0,1	n-Octylbromid 0,11	50	in 110 cm <sup>3</sup> Äthanol 15 Stunden Rückfluß
10	0,1	n-Nonylbromid 0,11	50	in 110 cm <sup>3</sup> Äthanol 21,5 Stunden Rückfluß
11	0,1	n-Dodecylbromid 0,11	50	in 110 cm <sup>3</sup> Äthanol 17,8 Stunden Rückfluß
12	1	Benzylchlorid 1,03	9	in 800 cm <sup>3</sup> Methanol 7,5 Stunden Rückfluß

*Helix aspersa* zeigen konnten. Hand in Hand mit der gegenüber diesen Vanillin- und Iovanillinabkömmlingen gesteigerten Wirkung geht, wie CAUJOLLE und MEYNIER<sup>3)</sup> weiter bei Messungen an der Maus, dem Meerschweinchen und dem Hund fanden, eine Verstärkung der Toxizität.

Auf Grund dieser Befunde an Verbindungen des Vanillins sollten vom o-Vanillin und Novovanillin abgeleitete eine noch stärkere Wirkung haben als die ersteren.

<sup>3)</sup> F. CAUJOLLE u. D. MEYNIER, C. R. hebdomadaire Séances Acad. Sci. **238**, 2576 (1954).

Tabelle 1  
o-Vanillins

Hauptlauf n D	Reinst- produkt	Aus- beute %	Analyse %	Eigenschaften
Kp <sub>12</sub> 152/4° 1.5281	Kp <sub>14</sub> 156°	76	ber. C: 68,04; H 7,26 gef. C: 68,15; H 7,31	gelb. Öl, schwach. Vanillin- geruch. p-Nitrophenyl- hydrazon, F. 184/5° (Alk.)
Kp <sub>12</sub> 151/2° 1.5278	—	77	ber. s. 1 gef. C: 68,19; H 7,32	gelb. Öl, süßlich aromat. Geruch
Kp <sub>12</sub> 155/60° 1.5290	Kp <sub>10</sub> 155/8°	75,5	ber. C: 69,19; H 7,75 gef. C: 69,02; H 7,79	hellgelb. Öl, schwach. säuerl. u. vanillinartige Note
Kp <sub>12</sub> 153/6°	—	46	ber. s. 3 gef. C: 69,31; H 7,70	[mit K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> in Äthanol, 11 Std., wurden nur 15,4% erhalten]
Kp <sub>12</sub> 176/8° 1.5180	—	70	ber. C: 70,23; H 8,11 gef. C: 69,77; H 8,02	hellgelb. Öl, schwach. Geruch nach Buttersäure
Kp <sub>14</sub> 170/1° 1.5172	—	48,3	ber. s. 5 gef. C: 70,31; H 8,20	desgl.
Kp <sub>12</sub> 185/6° 1.5160	—	67	ber. C: 71,14; H 8,53 gef. C: 71,02; H 8,41	farbl. Öl, aromat. Geruch
Kp <sub>13</sub> 198/200 1.1539	—	73,1	ber. C: 71,96; H 8,86 gef. C: 72,15; H 8,89	hellgelb. Öl, schwach. aromat. Geruch
Kp <sub>11</sub> 204/6° 1.5100	—	68,1	ber. C: 72,64; H 9,15 gef. C: 72,63; H 9,17	desgl.
Kp <sub>03</sub> 135/8° 1.5075	—	53,5	ber. C: 73,35; H 9,42 gef. C: 73,30; H 9,21	hell orangefarb. Öl
F. 47/47,5°	—	82,7	ber. C: 74,99; H 10,07 gef. C: 74,82; H 10,06	weiße Nadeln, geruchlos
Kp <sub>1,5</sub> 172/6° 1.5550	F. 45–46°	88,4		weiße Krist., schw. Va- nillingeruch

Niedere und höhere Äther des 2-Oxy-3-methoxybenzaldehyds und 2-Oxy-3-äthoxybenzaldehyds sind meines Wissens bisher, abgesehen von 2-Allyloxy- und 2-Benzoyloxy-3-methoxybenzaldehyd-1, noch nicht hergestellt worden<sup>4)</sup>. Namentlich die mittleren und höheren Glieder der homologen Reihe der Äther erschienen für den beabsichtigten Zweck des Einsatzes als Pharmazeutica und Fungicide von Bedeutung, wobei ihre

<sup>4)</sup> Nach Abfassung der Arbeit finden sich in der Veröffentlichung von R. DELABY, G. TSATSAS u. M. G. JENDROT (C. R. hebdomadaire Séances Acad. Sci. 1957, 4951) Angaben über 2-Äthoxy-, 2-n-Propoxy- und 2-i-Propoxy-3-methoxybenzaldehyd.

Tabelle 2  
Äther des

Nr.	Novovanillin Mol	Alkylbromid Mol	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (Überschuß %)	Arbeitsbedingungen
1	1	n-Propylbromid 1,03	9	in 800 cm <sup>3</sup> Äthanol 14 Stunden Rückfluß
2	1,58	iso-Propylbromid 1,5	8	in 1000 cm <sup>3</sup> Äthanol 7,5 Stunden Rückfluß
3	1	n-Butylbromid 1	9	in 900 cm <sup>3</sup> Äthanol 9,5 Stunden Rückfluß
4	0,24	iso-Butylbromid 0,2	37	in 220 cm <sup>3</sup> Äthanol 16,8 Stunden Rückfluß
5	1,05	n-Amylbromid 1	6	in 800 cm <sup>3</sup> Äthanol 9 Stunden Rückfluß
6	0,24	iso-Amylbromid 0,2	37	in 220 cm <sup>3</sup> Äthanol 14,5 Stunden Rückfluß
7	0,1	n-Hexylbromid 0,11	50	in 110 cm <sup>3</sup> Äthanol 24,5 Stunden Rückfluß
8	0,1	n-Heptylbromid 0,11	50	in 110 cm <sup>3</sup> Äthanol 18,3 Stunden Rückfluß
9	0,1	n-Octylbromid 0,11	50	in 110 cm <sup>3</sup> Äthanol 17,3 Stunden Rückfluß
10	0,1	n-Nonylbromid 0,11	50	in 110 cm <sup>3</sup> Äthanol 24,5 Stunden Rückfluß
11	0,1	n-Dodecylbromid 0,11	50	in 110 cm <sup>3</sup> Äthanol 20,8 Stunden Rückfluß
12	1	Benzylchlorid 1,03	9	in 800 cm <sup>3</sup> Methanol 14 Stunden Rückfluß

Umwandlung in die Thiosemikarbazone gleichzeitig durchgeführt wurde.

Die Darstellung der o- und Novovanillinäther gestaltete sich derart, daß die Ausgangsprodukte mit den entsprechenden Alkylbromiden in Alkoholen (zumeist Äthanol) bei Gegenwart eines mehr oder weniger großen Überschusses an Kaliumkarbonat längere Zeit unter Rückfluß erhitzt wurden. Es konnten befriedigende Ausbeuten erzielt werden, so daß sich das Arbeiten unter Druck vermeiden ließ. Besonders die n-Alkyläther wurden synthetisiert. Die wichtigsten iso-Alkyläther wurden jedoch ebenfalls dargestellt, und zwar die iso-Propyl-, iso-Butyl- und iso-Amyläther. Die gewonnenen Äther stellen im allgemeinen gelbliche bis gelb gefärbte Öle dar. Bei ihnen ist der Vanillingeruch

Tabelle 2  
Novovanillins

Siedepunkt $\frac{20}{n \text{ D}}$	Ausbeute %	Analyse %	Eigenschaften
Kp <sub>11</sub> 149/50° 1.5235	90,2	ber.: C 69,19; H 7,75 gef.: C 69,26; H 7,64	gelbl. Öl, schwach. Vanillingeruch
Kp <sub>24</sub> 165° 1.5183	84,9	ber.: s. 1 gef.: C 69,16; H 7,60	gelbes Öl, schw. süßl. Geruch
Kp <sub>12</sub> 170/2° 1.5155	86	ber.: C 70,23; H 8,11 gef.: C 66,94; H 7,92	h. gelbes Öl, schwach säuerl. Note
Kp <sub>24</sub> 180/1° 1.5150	30	ber.: s. 3 gef.: C 70,17; H 7,93	gelbes Öl, säuerlicher Geruch
Kp <sub>24</sub> 194° 1.5128	79,7	ber.: C 71,17; H 8,48 gef.: C 70,94; H 8,45	hellgelb. Öl, schwach ranziger Geruch
Kp <sub>17</sub> 195°	76	ber.: s. 5 gef.: C 71,08; H 8,44	farbloses Öl, schw. aromatischer Geruch
Kp <sub>12</sub> 190° 1.5099	84,3	ber.: C 71,96; H 8,86 gef.: C 71,20; H 8,69	h.gelb. Öl, schwach aromat. Geruch
Kp <sub>20</sub> 210/4° 1.5075	81	ber.: C 72,64; H 9,15 gef.: C 72,65; H 9,32	gelb. Öl, schwach süßlicher Geruch
Kp <sub>13</sub> 212/3° 1.5053	81,3	ber.: C 73,35; H 9,42 gef.: C 73,74; H 9,37	h. gelb. Öl, schwach aromat. pilzart. Geruch
Kp <sub>0,35</sub> 145/6° 1.5030	83,8	ber.: C 73,89; H 9,64 gef.: C 73,14; H 9,27	h. orangefarb. Öl
F. 36--36,5°	82,2	ber.: C 75,43; H 10,25 gef.: C 75,52; H 9,92	weiße seidige Kristalle, geruchlos
Kp <sub>1,6</sub> 185°; F.39/40° 1.5680	83	ber.: C 75,00; H 6,25 gef.: C 74,97; H 6,42	weiße Kristalle, Vanillingeruch

zumeist kaum noch zu spüren. Vielfach, namentlich bei den Äthern des Novovanillins, ist sogar eine säuerliche bis schwach ranzige Geruchsnote zu beobachten.

Die Tabelle 1, betr. Äther des o-Vanillins, gibt Auskunft über die Reaktionsbedingungen, die Ausbeuten, die physikalischen Daten und die Analysenergebnisse. In ihr ist auch der bereits bekannte Benzyläther aufgeführt. Die Äther des o-Vanillins sind bis zu der Dodecylverbindung aufsteigend, mit Ausnahme des Decyl- und Undecyläthers, dargestellt worden.

Tabelle 2 zeigt die entsprechenden mit dem Novovanillin erhaltenen Ergebnisse. In diesem Falle ist die Benzylverbindung noch nicht aus der Literatur bekannt.

Tabelle 3  
Thiosemicarbazone von o-Vanillinäthern

Nr.	Aldehyd	Thiosemi- carbazon F. ° C	Eigenschaften	Analyse % Schwefel
1	2-Butoxy-3-methoxy- benzaldehyd	169	weiße Nadeln	ber. 11,38 gef. 11,20
2	2-iso-Amyloxy-3-methoxybenzyldehyd	168/9	weiße Kristalle	ber. 10,85 gef. 10,80
3	2-Hexyloxy-3-methoxy- benzaldehyd	159	grobe, weiße glänzende Kristalle	ber. 10,36 gef. 10,39
4	2-Heptyloxy-3-methoxy- benzaldehyd	156	weiße Kristalle	ber. 9,89 gef. 9,65
5	2-Octyloxy-3-methoxy- benzaldehyd	161,5	weißes glänzendes Kristallpulver	ber. 9,50 gef. 10,0
6	2-Nonyloxy-3-methoxy- benzaldehyd	169,5/170	weiße, glänzende Prismen	ber. 9,12 gef. 9,15
7	2-Dodecyloxy-3-methoxybenzaldehyd	115,5	weißes, glänzendes Kristallpulver	ber. 8,14 gef. 8,35
8	2-Benzoyloxy-3-methoxy- benzaldehyd	176,5	weiße, glänzende Prismen	ber. 10,16 gef. 10,05

Zur Gewinnung der Thiosemicarbazone wurde der jeweilige Äther in der siebenfachen Menge Äthanol heiß gelöst und in der Siedehitze die äquivalente Menge Thiosemicarbazid, gelöst in der elffachen Menge nahezu siedenden Wassers, hinzugegeben. Darauf wurde 1–1½ Stunden unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Entweder schon bei nur geringem Abkühlen oder in der Kälte kristallisierten die Thiosemicarbazone aus. Sie stellen weiße, geruchlose Kristalle dar.

Die Tabelle 3 bringt Thiosemicarbazone von o-Vanillinäthern.

In der Tabelle 4 sind solche von Novovanillinäthern aufgeführt.

Alle Thiosemicarbazone der o- und Novovanillinäther werden bei Lichteinwirkung infolge geringfügiger Zersetzung gelb.

Fräulein ERIKA SCHULENBURG hat die Versuche mit großer Sorgfalt und Interesse durchgeführt, wofür ich ihr an dieser Stelle danken möchte.

Tabelle 4  
Thiosemicarbazone von Novovanillinäthern

Nr.	Aldehyd	Thiosemi- carbazon F. ° C	Eigenschaften	Analyse % Schwefel
1	2-Propoxy-3-äthoxy- benzaldehyd	198	weißes Kristallpulver	ber. 11,38 gef. 11,25
2	2-Butoxy-3-äthoxy- benzaldehyd	191,5	weiße, glänzende Prismen	ber. 10,85 gef. 11,05
3	2-Hexyloxy-3-äthoxy- benzaldehyd	152,5	weiße, glänzende Nadeln	ber. 9,89 gef. 9,95
4	2-Heptyloxy-3-äthoxy- benzaldehyd	157	weiße, glänzende Nadeln	ber. 9,50 gef. 9,29
5	2-Octyloxy-3-äthoxy- benzaldehyd	134	weiße, glänzende Nadeln	ber. 9,12 ber. 9,21
6	2-Nonyloxy-3-äthoxy- benzaldehyd	150/1	weißes, glanzloses Kri- stallpulver	ber. 8,77 gef. 8,66
7	2-Dodecyloxy-3-äthoxy- benzaldehyd	120	weißes Kristallpulver	ber. 7,86 gef. 7,94

*Magdeburg, Forschungsinstitut bei der Technischen Hochschule für  
Chemie Leuna-Merseburg.*

Bei der Redaktion eingegangen am 15. Mai 1957.