

# Zur Kenntnis des o-Vanillins und des Novovanillins (= 2-Oxy-3-äthoxybenzaldehyd-I). IV<sup>1) 2) 3)</sup>

VON ELMAR PROFFT UND PETER MÄRKER<sup>4)</sup>

## Inhaltsübersicht

Es wird gezeigt, daß o- und Novovanillin Kondensationen mit Formaldehyd und einer Reihe von sekundären aliphatischen und heterocyclischen Basen nach MANNICH eingehen. Durch die phenolische Hydroxylgruppe wird das para-ständige Wasserstoffatom hinreichend aktiviert, so daß eine Amino-methylgruppe in 5-Stellung eingeführt werden kann. Dieser Einfluß geht verloren, wenn die OH-Gruppe alkyliert wird. Drei verschiedene Kondensationsmethoden wurden angewandt, je nach der Reaktionsfähigkeit der jeweiligen Amine oder deren Hydrochloride.

p- und o-ständige H-Atome der Phenole besitzen ganz allgemein die erforderliche Aktivität, um der MANNICH-Kondensation zugänglich zu sein. Es wurde daher in der vorliegenden Arbeit untersucht, inwieweit das o- und das Novovanillin der Kondensation mit Formaldehyd und verschiedenen organischen sekundären Basen zugänglich sind. Die erhaltenen Produkte boten den Anreiz, sie auf ihre pharmazeutische Wirkung zu überprüfen, zumal bereits die beiden Ausgangsstoffe in dieser Hinsicht ein bedeutendes Wirkungspotential besitzen, das größer als dasjenige des Vanillins und Äthylvanillins ist.

Die Kondensationen wurden mit folgenden sekundären aliphatischen und heterocyclischen Aminen durchgeführt: Dimethylamin, Diäthylamin, Piperidin, Pyrrolidin und Morpholin. Dabei wurde eine sehr unterschiedliche Reaktionsweise bei den einzelnen Aminen festgestellt. Um eine erfolgreiche Kondensation zu erreichen, erwies es sich daher als notwendig, verschiedene Methoden bei der Durchführung der Reaktion anzuwenden:

a) Die Basen Dimethylamin, Piperidin und Morpholin reagierten in Form ihrer Hydrochloride mit o- und Novovanillin und Formaldehyd in wäßrigem Medium.

<sup>1)</sup> Mitt. E. PROFFT, J. prakt. Chem. [4] **277**, 175 (1957).

<sup>2)</sup> Mitt. E. PROFFT, Arch. Pharm. u. Ber. Deutsche Pharm. Ges. 1958, im Druck.

<sup>3)</sup> Mitt. E. PROFFT, Arzneimittelforschung 1958, im Druck.

<sup>4)</sup> Diplomarbeit P. MÄRKER, Techn. Hochschule für Chemie Leuna-Merseburg, Merseburg 1958.

Mit Diäthylaminhydrochlorid führte diese Kondensationsmethode zu keinem Erfolg. Es wurden bei wiederholten Versuchen lediglich die Ausgangsprodukte zurückgewonnen.

b) Diäthylamin, Pyrrolidin und auch Piperidin konnten als freie Basen unter Verwendung von Paraformaldehyd in absolutem Äthanol mit *o*- und Novovanillin erfolgreich kondensiert werden.

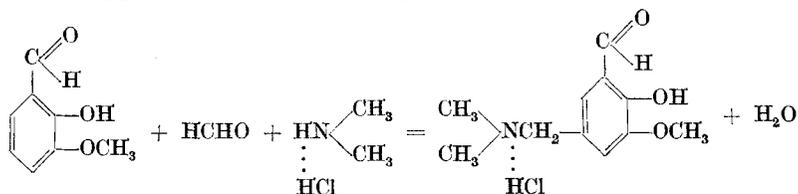
Die Hydrochloride der entstandenen MANNICH-Basen wurden durch Einleiten von trockenem Chlorwasserstoff-Gas in die ätherische Lösung isoliert. Eine Erhöhung der Kondensationstemperatur durch Verwendung von absolutem Amylalkohol als Lösungsmittel wirkte sich nachteilig aus. Statt kristalliner Produkte wurden nur dunkel gefärbte Öle, offenbar Zersetzungsprodukte, erhalten.

c) Nach dem allgemein für die MANNICH-Kondensation von Phenolen in der Literatur angegebenen Verfahren<sup>5) 6)</sup>, wonach in wäßrig-alkoholischem Medium mit Formaldehyd und der freien Base gearbeitet wird, wurde nur bei Verwendung von Pyrrolidin und Novovanillin eine Kondensation zu 5-Pyrrolidinomethyl-novovanillin erzielt. Dieses MANNICH-Kondensationsprodukt wurde als Hydrochlorid isoliert.

Bei dem Versuch, an Stelle von Novovanillin das *o*-Vanillin mit Pyrrolidin und Formaldehyd in wäßrig-alkoholischem Medium nach dem letztgenannten Verfahren zu kondensieren, wurde in großer Ausbeute ein stickstofffreies Produkt erhalten. Es konnte als ein Derivat des Diphenylmethans identifiziert werden.

Das gleiche Kondensationsprodukt ließ sich auch bei allen solchen Kondensationen feststellen, bei denen die freien Basen mit dem betrachteten Vanillinderivat und Paraformaldehyd umgesetzt wurden. Die Art der Base hatte auf die Bildung dieser Verbindung keinen Einfluß. Die Ausbeuten stiegen mit der Kondensationsdauer und dem Überschuß von Formaldehyd an. Wurden die entsprechenden Reaktionen mit Novovanillin durchgeführt, so konnte interessanterweise kein derartiges Produkt isoliert werden.

Aus theoretischen Erwägungen heraus sollte sich der Eintritt der Aminomethyl-Gruppe in 5-Stellung vollzogen haben, z. B. nach der Gleichung:



<sup>5)</sup> HOUBEN-WEYL, Methoden der org. Chemie, Georg Thieme-Verlag Stuttgart 1957, Bd. XI/1, 755.

<sup>6)</sup> H. A. BRUSON u. C. W. MACMULLEN, J. Amer. chem. Soc. **63**, 270 (1941).

Beim Versuch einer Nitrierung der Substanz zeigte sich erwartungsgemäß, daß keine  $\text{NO}_2$ -Gruppe, wie es bei dem o-Vanillin leicht der Fall ist, eingeführt werden konnte, daß vielmehr, neben Bildung sehr geringer Mengen von nicht alkohollöslichem Rückstand, das Ausgangsmaterial, ausweislich des Schmelzpunktes, Mischschmelzpunktes und der Analyse, unverändert zurückgewonnen wurde. Die 5-Stellung im Molekül des o-Vanillins ist durch die substituierte Aminomethylgruppe blockiert. Der Nachweis der freien OH-Gruppe wurde durch Überführung in einen Äther erbracht.

Zur Charakterisierung der Aldehydgruppe wurde eine Reihe von p-Nitrophenylhydrazonen und Semikarbazonen und, für eine möglicherweise pharmazeutische Anwendung, von Thiosemikarbazonen dargestellt.

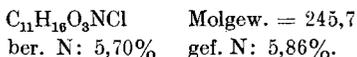
### Experimenteller Teil

#### Durchführung der Kondensation nach a)

Beispiel: 5-Dimethylaminomethyl-o-vanillin-hydrochlorid.

15,2 g (0,1 Mol) o-Vanillin und 8,16 g (0,1 Mol) Dimethylamin-hydrochlorid wurden zusammen mit 31  $\text{cm}^3$  (0,31 Mol) 30proz. Formalin unter kräftigem Rühren 3,5 Stunden auf dem Wasserbad erhitzt, wobei allmählich die nicht wasserlösliche Schicht geschmolzenen o-Vanillins verschwand. Das Wasser wurde anschließend im Vakuum abdestilliert und sodann im Paraffinbad bis  $130^\circ$  erhitzt. Dabei wurde auch der überschüssige Formaldehyd entfernt; ein dunkelgelbes, zähflüssiges Öl resultierte. Es wurde in 50  $\text{cm}^3$  absolutem Alkohol gelöst. Nach Zugabe von 250  $\text{cm}^3$  Äther fielen schwach gelblich gefärbte Kristalle (18,8 g) aus.

Durch Umkristallisation aus absolutem Alkohol wurden 12,2 g, aus der Mutterlauge nach Fällen mit Äther und erneuter Umkristallisation aus Alkohol weitere 2,8 g, reines Produkt, F.  $169\text{--}172^\circ$ , erhalten. Rein-Ausbeute: 15,0 g = 61% der Theorie.



Die Verbindung ist mit gelber Farbe in Wasser und Alkohol sehr gut löslich. Sie ist unlöslich in Äther, Benzol, Benzin sowie Dioxan.

Die in der Tab. 1 aufgeführten Substanzen wurden unter denselben Bedingungen gewonnen. Verändert wurden lediglich das Molverhältnis der Phenol- zur Amin-komponente und die Reaktionsdauer, um die Einflüsse auf die Ausbeute festzustellen.

Bei der Kondensation von o- und Novovanillin mit Piperidinhydrochlorid wurden nur sehr schwer kristallisierende Öle gewonnen, die bis zu fünfmal aus Alkohol mit Äther umgefällt werden mußten. Mit zunehmender Reinheit erhöhte sich das Kristallisationsvermögen.

#### Durchführung der Kondensation nach b)

Beispiel: 5-Pyrrolidinomethyl-o-vanillin-hydrochlorid.

In einer Lösung von 5,68 g Pyrrolidin (0,08 Mol) in 100  $\text{cm}^3$  absolutem Alkohol wurden 4,0 g Paraformaldehyd (0,133 Mol) durch Erwärmen auf dem Wasserbad gelöst. Sobald

Tabelle 1

Verbindung	Molverhältnis Phenol:Aminsatz	Kond.- zeit h	Aus- beute	Summenformel	Mol.- Gew.	F.: °C	N % ber.	N % gef.	Bemerkungen
5-Dimethylaminomethyl- novovanillin-hydrochlorid	1:1	4,0	52%	$C_{12}H_{16}O_3NCl$	259,7	187—188	5,39	5,63	weiße Nadeln (A.) gelbliche Kristalle (A. Ae.)
5-Piperidinomethyl-o- vanillin-hydrochlorid	1:0,8	2,5	65,8%	$C_{14}H_{20}O_3NCl$	285,8	181—182	4,90	5,04	gelbliche Kristalle (A. Ae.)
5-Piperidinomethyl- novo-vanillin-hydrochlorid	1:0,8	2,5	50,2%	$C_{15}H_{22}O_3NCl$	299,8	127—129	4,67	4,91	gelbliche Kristalle (A. Ae.)
5-Morpholinomethyl-o- vanillin-hydrochlorid	1:0,5	4,0	34,7%	$C_{13}H_{18}O_4NCl$	287,7	228	4,88	4,76	feine gelbliche Nadeln (A.)
5-Morpholinomethyl- novovanillinhydrochlorid	1:0,5	5,0	30,0%	$C_{14}H_{20}O_4NCl$	301,8	212—213	4,64	4,93	gelbliche Nadeln (A.)

Tabelle 2

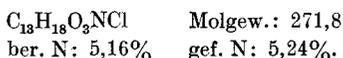
Verbindung	Molverhältnis Phenol:Amin	Kond.- zeit h	Aus- beute	Summenformel	Mol.- Gew.	F.: °C	N % ber.	N % gef.	Bemerkungen
5-Diäthylaminomethyl- o-vanillin-hydrochlorid	1:1,2	5,0	43,8%	$C_{13}H_{20}O_3NCl$	273,8	143—145	5,12	5,41	große gelbe Kri- stalle (A. Ae.)
5-Diäthylaminomethyl- novo-vanillin-hydrochlorid	1:1,2	6,0	45,0%	$C_{14}H_{22}O_3NCl$	287,8	142—144	4,87	4,93	gelbe Kristalle Prismen (A. Ae.)
5-Pyrrolidinomethyl- novovanillinhydrochlorid	1:0,8	3,0	49,0%	$C_{14}H_{20}O_3NCl$	285,8	185—186	4,90	5,18	gelbliche Nadeln (A.)
5-Pyrrolidinomethyl- o-vanillin-hydrobromid	1:0,8	3,0	60,0%	$C_{13}H_{18}O_3NBr$	316,2	178—179	4,43	4,49	gelbe Kristalle (A. Ae.)
5-Pyrrolidinomethyl- novovanillin-hydrobromid	1:0,8	5,0	50,0%	$C_{14}H_{20}O_3NBr$	330,2	169—171	4,24	4,24	gelbe Kristalle (A. Ae.)

letzterer restlos verschwunden war, wurden 15,2 g (0,1 Mol) o-Vanillin eingetragen. Die Lösung färbte sich dunkelrot.

Nach 3- bis 4stündigem Kochen auf dem Wasserbad unter Rückfluß wurde der Alkohol und anschließend, unter Vakuum, der überschüssige Formaldehyd und ein nicht umgesetzter Rest des Pyrrolidins abdestilliert. Es wurde ein rotes, viskoses Öl erhalten, das keinen Aldehyd- oder Amingeruch erkennen ließ und das in der Kälte erstarrte. Unter Erwärmen ließ es sich in Äther lösen. Beim Abkühlen kristallisierte, je nach den Reaktionsbedingungen, eine wechselnde Menge eines gelben, stickstofffreien Nebenproduktes aus der gelb gefärbten ätherischen Lösung aus. Nach Abfiltrieren dieses wurde in die ätherische Lösung langsam trockener Chlorwasserstoff eingeleitet. Die gelbe Farbe der Lösung hellte sich auf. In klebrigen, gelben Flocken, die sich auf dem Boden des Gefäßes zusammenballten, fiel das Hydrochlorid aus. Nach beendeter Fällung wurde das Lösungsmittel dekantiert, das Hydrochlorid in 50 cm<sup>3</sup> heißem absolutem Alkohol gelöst und durch anteilige Zugabe von trockenem Äther ausgefällt. Nach 2–3maligem Umfällen kristallisierte das Reaktionsprodukt in feinen, langen, schwach gelb gefärbten Nadeln, F. 187–188°, aus.

Ausbeute: a) Rohprodukt 16,5 g

b) Reinsubstanz 12,0 g = 55,5% der Theorie.



Diese Methode der Kondensation konnte auf die Basen Pyrrolidin, Piperidin und Diäthylamin angewendet werden. Es wurden in jedem Falle gut kristallisierende Verbindungen erhalten. Die erzielten Ausbeuten lagen in der gleichen Größenordnung, wie bei Anwendung der Methode a).

Die MANNICH-Basen konnten aus der ätherischen Lösung auch mit Bromwasserstoff gefällt werden. Von den Pyrrolidinderivaten wurden auch die Hydrobromide dargestellt.

### Durchführung der Kondensation nach c)

Beispiel: 5-Pyrrolidindimethyl-novovanillin-hydrochlorid.

Außer der unter b) beschriebenen Methode konnte bei der Kondensation von Novovanillin mit Pyrrolidin auch die folgende (c) angewendet werden:

6,64 g Novovanillin (0,04 Mol) und 1,42 g Pyrrolidin (0,02 Mol) wurden in 10 cm<sup>3</sup> Alkohol gelöst. Zu der intensiv rot gefärbten Lösung wurden im Verlauf von 20 Minuten 5 cm<sup>3</sup> 30proz. Formalin unter Rühren bei Zimmertemperatur zugetropft. Dabei bildeten sich rotgelbe Kristallnadeln. Nach 2stündigem Kochen unter Rückfluß wurden Wasser und Alkohol abdestilliert. Es verblieb ein rotes Öl, das in Äther gelöst wurde. In die ätherische Lösung wurde HCl-Gas eingeleitet. Das Hydrochlorid fiel als schmieriges gelbes Produkt aus. Durch mehrmaliges Umfällen aus Alkohol mit Äther wurde es rein erhalten: F. 185–187°.

Ausbeute: 1,4 g = 25,8% der Theorie.

Alle MANNICH-Verbindungen zeigten in Form ihrer Hydrochloride bzw. Hydrobromide eine sehr gute Löslichkeit in Wasser und Alkohol. Die Unterschiede in der Löslichkeit sind von dem substituierten Aminomethylrest weitgehend unabhängig. Lediglich die Kondensationsprodukte mit Morphinhydrochlorid wiesen etwas geringere Löslichkeit in Alkohol auf. Eine entsprechende Löslichkeit besaßen die dargestellten Verbindungen auch in Dioxan und Chloroform. In Benzol, Toluol, Benzin und Äthylacetat waren sie unlöslich. Die Alkalien bildeten aus konzentrierten Lösungen voluminöse, gelbe Nieder-

schläge der Alkalisalze. Diese Verbindungen zeigten sehr geringe Beständigkeit. Beim Stehen an der Luft trat bald Verfärbung ein, und nach kurzer Zeit hatte sich alles zu einer krümeligen, schwarzen Masse zersetzt. Die gleichen Erscheinungen zeigten sich auch, wenn die Alkalisalze im alkoholischen Medium hergestellt wurden.

### Nitrierung

Die Nitrierung einer MANNICH-Verbindung wurde nach der von RUPP und LINK für das 5-Nitro-o-vanillin<sup>7)</sup> angegebenen Vorschrift versucht.

2,4 g 5-Dimethylaminomethyl-o-vanillin-hydrochlorid (0,01 Mol) wurden in der 5fachen Menge Eisessig gelöst. Unter Eiskühlung wurde die Lösung tropfenweise mit 1,3 g konz. Salpetersäure ( $d = 1,4$ ) versetzt. Nach einiger Zeit wurde mit Alkohol aufgenommen und mit Äther ein feinkristallines Produkt ausgefällt. Durch mehrmaliges Umkristallisieren wurde das Produkt rein erhalten.

Ausgangs- und Endprodukt verhalten sich wie folgt:

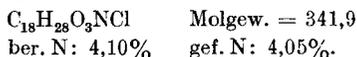
5-Dimethylaminomethyl- o-vanillin-hydrochlorid	„Nitrierungsprodukt“
weiße Nadeln	gelbliche Nadeln
F. = 168—171°	F. = 168—171°
Mischschmelzpunkt F. = 168—171°	
ber. N: 5,70%	
gef. N: 5,86%	gef. N: 5,96%

Es ist mithin keine Nitrierung eingetreten.

### Alkylierung

Die Darstellung des Kaliumsalzes des 5-Piperidinomethyl-novovanillin-hydrochlorids erfolgte, indem die methanolische Lösung von 5 g des Hydrochlorids (0,0167 Mol) mit methanolischer Kalilauge (2 g KOH = 0,036 Mol) versetzt wurde. Beim Einengen der Lösung auf dem Wasserbad verblieb das Kaliumsalz als gelber Rückstand, der an der Luft bald Zersetzung zeigte. Das Kaliumsalz wurde deshalb sofort in absolutem Äthanol suspendiert und mit einem Überschuß an n-Propylbromid versetzt. Nach 8stündigem Kochen auf dem Wasserbad unter Rückfluß wurde der Alkohol und das nicht umgesetzte n-Propylbromid abdestilliert. Als Rückstand verblieb ein dunkles Öl, das mit Salzsäure versetzt wurde. Das gewonnene gelbe Öl wurde über  $\text{CaCl}_2$  getrocknet. Nach einiger Zeit setzte Kristallisation ein. Die Reinigung des Reaktionsproduktes erfolgte durch Umfällen aus Alkohol mit Äther, sodann aus Dioxan mit Äther. Es wurden weiße, perlmutterglänzende Schuppen erhalten, F.: 160°.

Ausbeute: 1,3 g = 22,6% der Theorie.

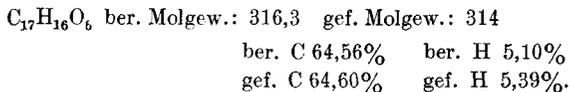


Mit Silbernitratlösung ließ sich das am tertiären Stickstoff ionogen gebundene Chlor nachweisen.

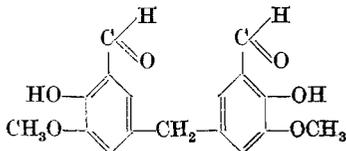
Das weiter oben erwähnte Nebenprodukt gab mit Ferrichlorid eine blaugrüne Färbung, es reduzierte in der Wärme ammoniakalische Silbernitratlösung und färbte fuchsin-schweflige Säure rot, Beweise für die Anwesenheit einer OH- und CHO-Gruppe. Es stellte

<sup>7)</sup> E. RUPP u. K. LINK, Arch. Pharm. 253, 37 (1915).

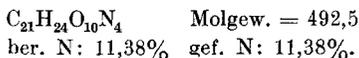
nach Umkristallisation aus Alkohol gelbe Kristalle, F. 158/9°, dar und ließ sich, bei Abänderung der Reaktionsbedingungen, in einer Höchstausbeute von 81,2% der Theorie erzielen.



Demnach kommt diesem Nebenprodukt die Struktur eines Bis(-3-methoxy-4-hydroxy-5-formyl-phenyl)-methans zu:

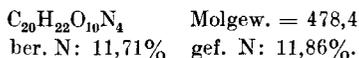


0,7 g 5-Piperidinomethyl-novovanillin-hydrochlorid wurden in 3 cm<sup>3</sup> Alkohol und 0,6 g Pikrinsäure in 5 cm<sup>3</sup> Alkohol gelöst, worauf beide Lösungen heiß zusammengegeben wurden. Nach Abkühlen kristallisierte das Pikrat in derben, gelben Nadeln aus, die aus Alkohol umkristallisiert wurden, F.: 176–177°.



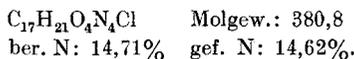
In der gleichen Weise wurde das 5-Piperidinomethyl-o-vanillinpikrat dargestellt:

Gelbe Prismen (A.), F.: 186°.

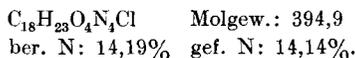


### p-Nitrophenylhydrazone

Das p-Nitrophenylhydrazon des 5-Dimethylaminomethyl-o-vanillin-hydrochlorids wurde hergestellt, indem 1,2 g des entsprechenden Hydrochlorids in 10 cm<sup>3</sup> Alkohol gelöst und die alkoholische Lösung mit einer Lösung von 0,75 g p-Nitrophenylhydrazin in 10 cm<sup>3</sup> 50proz. Essigsäure vereinigt wurde. Nach dem Abkühlen der erwärmten Reaktionslösung kristallisierte das p-Nitrophenylhydrazon in gelborange gefärbten Nadeln aus, F.: 195° (A.).

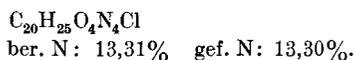


Nach der gleichen Methode wurde das p-Nitrophenylhydrazon des 5-Dimethylaminomethyl-novovanillin-hydrochlorids dargestellt: Feine, gelborange gefärbte Nadeln, F.: 222–223° (A.).



p-Nitrophenylhydrazon des 5-Piperidinomethyl-o-vanillin-hydrochlorids.

Orangefarbige Nadeln F.: 241° (A.), Molgew.: 421,0



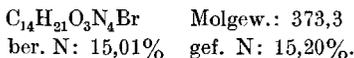
Mit Silbernitratlösung konnte in den Nitrophenylhydrazonen das am Stickstoff ionogen gebundene Chlor nachgewiesen werden.

### Semicarbazone

Semicarbazon des 5-Pyrrolidinomethyl-o-vanillin-hydrobromids: 1,5 g Semicarbazidhydrochlorid und 1,5 g Na-acetat wurden unter Erwärmen in 5 cm<sup>3</sup> Wasser gelöst. Zu der heißen Lösung wurden 2,0 g 5-Pyrrolidinomethyl-o-vanillin-hydrobromid gegeben. Nach kräftigem Schütteln erstarrte alles beim Abkühlen zu einem Kristallbrei.

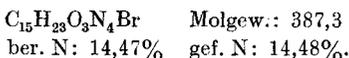
Ausbeute: 1,7 g = 72,0% d. Th.

Weißer Nadeln, F.: 228° (A.).



Semicarbazon des 5-Pyrrolidinomethyl-novovanillin-hydrobromids wurde nach der oben beschriebenen Methode dargestellt.

Ausbeute: 1,8 g = 77,0% d. Th., feine weiße Nadeln, F.: 207–208° (A.).



Die Semicarbazone sind in Wasser leicht, in den meisten organischen Lösungsmitteln schwer löslich.

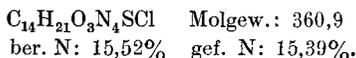
### Thiosemicarbazone

Sie wurden nach der von FREUND und SCHANDER angegebenen Methode dargestellt<sup>8)</sup>.

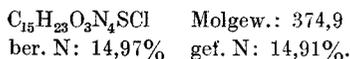
Thiosemicarbazon des 5-Morpholinomethyl-o-vanillin-hydrochlorids:

1,5 g des Hydrochlorids der entsprechenden MANNICH-Verbindung wurden in 7 cm<sup>3</sup> verdünntem Alkohol gelöst und mit einer Lösung von 0,5 g Thiosemicarbazid in 10 cm<sup>3</sup> Wasser vermischt. Nach Zusatz einiger Tropfen Eisessig und Erhitzen kristallisierte das Thiosemicarbazon beim Abkühlen aus, wobei die Lösung zu einem Kristallbrei erstarrte. Durch 2–3maliges Umkristallisieren aus Alkohol wurden weiße bis schwach gelblich gefärbte Nadeln erhalten.

Ausbeute: 0,9 g = 48% der Theorie, F. 218°.



Nach dem gleichen Verfahren wurde das Thiosemicarbazon des 5-Morpholinomethyl-novovanillin-hydrochlorids dargestellt; feine, weiße Nadeln, F.: 215°(A.)



<sup>8)</sup> M. FREUND u. A. SCHANDER, Ber. dtsch. chem. Ges. **35**, 2602 (1902).

*Merseburg, Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Leuna-Merseburg.*

Bei der Redaktion eingegangen am 16. Dezember 1958.