

Über einige O-alkylierte Derivate des 4-Oxy-3-methoxybenzylamins.

Von

G. Kubiczek, M. Pohl und A. Smahel.

Aus dem II. Chemischen Laboratorium der Universität Wien.

(Eingelangt am 2. April 1946. Vorgelegt in der Sitzung am 27. Juni 1946.)

Im Zuge verschiedener Arbeiten, über die erst zu einem späteren Zeitpunkt berichtet werden soll, stellten wir eine Reihe von Verbindungen her, die an und für sich pharmakologisch nicht ohne Interesse sein dürften und darüber hinaus gewisse Unklarheiten in der Literatur, soweit es sich um bereits beschriebene Körper handelt, beseitigen. Ferner haben wir für manche Stoffe recht einfache Wege mit durchaus befriedigenden Ausbeuten gefunden und konnten zeigen, daß die von uns ausschließlich verwendeten Alkylbromide, in den angeführten Fällen, den Jodiden, deren Bereitung gewöhnlich etwas umständlicher ist, in keiner Weise unterlegen sind.

Wir setzten stets Vanillin-Kalium (I) mit dem entsprechenden Alkylbromid (BrR) in absolut äthylalkoholischer Lösung um. Verwendet wurden n-Propylbromid, iso-Propylbromid, n-Butylbromid, iso-Butylbromid, iso-Amylbromid und n-Oktylbromid. Diese Bromide wurden durch Umsetzung des entsprechenden Alkohols mit Phosphortribromid dargestellt, da die in der Literatur angeführten Bereitungsmethoden aus HBr und Alkohol fast durchwegs unbefriedigende Ausbeuten lieferten. Wir wichen hiervon nur im Falle des n-Propylbromids ab, das wir in 56%iger Ausbeute durch Erhitzen des Alkohols mit Kaliumbromid und Schwefelsäure, entsprechend dem Äthylbromid,¹ erhielten.

Die hierbei entstehenden O-alkylierten Vanilline (II) sind eindeutig nur im Falle der beiden Propyläther beschrieben,² während Butyl-³ und

¹ L. Gattermann, Die Praxis des organischen Chemikers, S. 86. 1933.

² R. Dickinson, I. Heilbron und F. Irving, J. chem. Soc. London 1927, 1888.

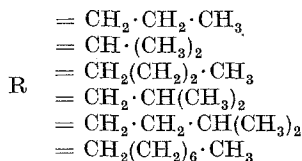
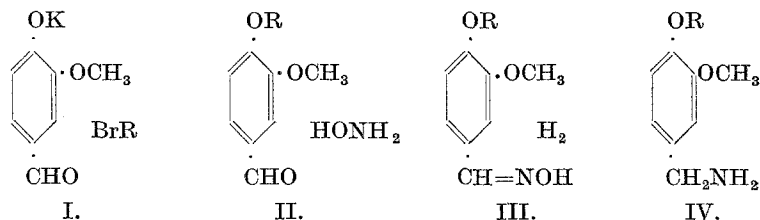
³ J. Böeseken und J. Greup, Recueil Trav. chim. Pays-Bas 58, 528 (1939).

Amyläther⁴ hinsichtlich der Konstitution der aliphatischen Reste Unsicherheit zulassen. Der von uns dargestellte Oktyläther ist völlig unbekannt. Zur Charakterisierung dieser Äther haben wir die p-Nitrophenylhydrazone bereitet, die ausgezeichnet kristallisierende Verbindungen darstellen, untereinander deutlich verschieden sind und scharfe Schmelzpunkte geben.

Die erhaltenen O-Alkyläther des Vanillins wurden mit Hydroxylamin in der gewohnten Weise in die Oxime (III) übergeführt, die ebenfalls gut kristallisierte Verbindungen sind. Von diesen ist bisher nur das Oxim der „Amylverbindung“⁴ beschrieben, wobei auch hier bezüglich des aliphatischen Teiles Unsicherheit bestand. Infolge der Gleichheit der Schmelzpunkte kann angenommen werden, daß die Verbindung von *S. J. Kanewska* mit unserer identisch ist und somit beide die Konstitution $(\text{CH}_3)_2 \cdot \text{CH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 - \text{O} \dots$ besitzen.

Bei der nun erfolgenden Reduktion der Oxime zu den entsprechenden Aminen (IV) erwies sich als einfachste und beste Methode die von *Goldschmidt*.⁵ Versuche mit Zink und Säuren ergaben sehr mäßige Ausbeuten, während wir mit Na-Amalgam im Durchschnitt 70 bis 90% erhielten. Die hierbei anfallenden Amine waren farblose, ziemlich dünnflüssige Öle, die sich bei 1 Torr völlig unzersetzt destillieren ließen.

Obwohl auf Grund des Darstellungsweges bezüglich der Konstitution der Amine (und damit auch der Oxime) kein Zweifel bestehen kann, wurden sie zu ihrer weiteren Identifizierung mit äthylalkoholischer HCl titriert (Molgewichtsbestimmung), wobei gute Übereinstimmung mit den errechneten Werten erzielt wurde.



Experimenteller Teil.

n-Propylbromid. 146 g konz. Schwefelsäure wurden mit 66 g *n*-Propylalkohol vermischt, nach dem Abkühlen mit 55 g Eiswasser (unter

⁴ *S. J. Kanewska*, Arch. Pharmaz. **271**, 462 (1933).

⁵ *H. Goldschmidt*, Ber. dtsh. chem. Ges. **19**, 3232 (1886); **20**, 492 (1887).

Kühlung) und hierauf mit 74 g gepulvertem KBr versetzt. Hierauf wurde destilliert und das mit Wasserdämpfen übergehende schwere Öl abgetrennt. Das Öl wurde mit H_2SO_4 (1 : 1), mit Wasser, mit $NaHCO_3$ -Lösung, abermals mit Wasser gewaschen und, nach Trocknen mit Na_2SO_4 , fraktioniert. Ausbeute 42,7 g (56%), Kp. 71 bis 72° bei 764 Torr.

iso-Propylbromid. 30 g iso-Propylalkohol wurden unter guter Kühlung tropfenweise zu 56 g Phosphortribromid hinzugefügt. Nach Stehen über Nacht wurde eine Stunde unter Rückfluß gekocht, hierauf 3 bis 4 ccm Wasser zugegeben und abermals eine Stunde zum Sieden erhitzt. Das Reaktionsprodukt wurde nacheinander mit H_2SO_4 (1 : 1), mit Wasser, mit $NaHCO_3$ -Lösung und Wasser gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet und destilliert. Ausbeute 23,4 g (38%), Kp. 59,5 bis 60,5° bei 764 Torr.

n-Butylbromid. Die Darstellung des Bromids erfolgte analog der des iso-Propylbromids. Verwendet wurden 35 g Alkohol und 51 g Phosphortribromid. Ausbeute 48,6 g (75%), Kp. 100,5° bei 766 Torr.

iso-Butylbromid. Die Bereitung wurde in der gleichen Weise durchgeführt. Zum Einsatz gelangten 32,8 g Alkohol und 60 g Phosphortribromid. Ausbeute 24,3 g (40%), Kp. 90 bis 91° bei 766 Torr.

iso-Amylbromid. 44,5 g iso-Amylalkohol, der durch Verseifung von reinstem Amylazetat gewonnen worden war, wurde, wie oben beschrieben, mit 36,5 g PBr_3 umgesetzt. Ausbeute 42,1 g (55%), Kp. 119,5 bis 120,5° bei 760 Torr.

n-Oktylbromid. 25 g Oktylalkohol wurden in analoger Weise mit 35 g PBr_3 umgesetzt. Ausbeute 16 g (43%), Kp. 198 bis 199° bei 760 Torr.

3-Methoxy-4-n-propoxy-benzaldehyd. 8,89 g Vanillin-Kalium wurden in 50 bis 60 ccm absol. Äthylalkohol aufgeschlämmt, mit 17,5 g n-Propylbromid versetzt und 14 Stunden unter Rückfluß am Wasserbad erhitzt. Nun wurde der Alkohol entfernt, der Rückstand in Wasser aufgenommen und mit Äther extrahiert. Zur Entfernung nicht umgesetzten Vanillins wurde der Ätherauszug mit verd. KOH gewaschen. Der Äther wurde verjagt und der Rückstand bei 2 Torr mit Hilfe einer Widmer-Spirale ausfraktioniert. Kp. 139 bis 140°, Ausbeute 7,77 g (85%). Schmp. 59 bis 60°.

p-Nitrophenylhydrazon. 0,2 g des obigen n-Propyläthers wurden in der eben nötigen Menge Äthylalkohol gelöst und mit einer Lösung von 0,2 g p-Nitrophenylhydrazin in rund 50 ccm 25%iger wäßriger HCl versetzt. Nach Stehen über Nacht wurde das abgeschiedene Hydrazon abfiltriert und aus Alkohol umgelöst. Schmp. 189,5 bis 190°, Ausbeute quantitativ, orangegelbe Nadeln.

Die im folgenden beschriebenen Alkyläther des Vanillins und die entsprechenden Hydrazone wurden in der eben angeführten Weise erhalten, so daß eine nähere Beschreibung überflüssig erscheint. Wir führen nur mehr die zum Einsatz gelangenden Mengen und die charakteristischen Einzelheiten der gewonnenen Verbindungen an.

3-Methoxy-4-iso-propoxy-benzaldehyd. 8,89 g Vanillin-Kalium, 17,5 g iso-Propylbromid und 50 bis 60 ccm Äthanol. Kp. 141 bis 142° bei 5 Torr. Ausbeute 5,2 g (57%). Farbloses Öl, das sich an der Luft verfärbt.

p-Nitrophenylhydrazon. 0,2 g iso-Propyläther, 0,2 g p-Nitrophenylhydrazin, Schmp. 186 bis 186,5°, Ausbeute quantitativ, orangegelbe Nadeln.

3-Methoxy-4-n-butoxy-benzaldehyd. 8,89 g Vanillin-Kalium, 18,7 g n-Butylbromid und 50 bis 60 ccm Äthanol. Kp. 140,5 bis 141° bei 2 Torr. Schmp. 29,5 bis 30,5°. Ausbeute 7,4 g (76%).

p-Nitrophenylhydrazon. 0,2 g n-Butyläther, 0,2 g p-Nitrophenylhydrazin, Schmp. 157,5 bis 158°, Ausbeute quantitativ, rötliche Nadeln.

3-Methoxy-4-iso-butoxy-benzaldehyd. 8,89 g Vanillin-Kalium, 18,7 g iso-Butylbromid und 50 bis 60 ccm Äthanol. Kp. 147° bei 7 Torr. Ausbeute 3,74 g (38%), farbloses Öl, das sich an der Luft verfärbt.

p-Nitrophenylhydrazon. 0,2 g iso-Butyläther, 0,2 g p-Nitrophenylhydrazin. Schmp. 140,5 bis 141°, Ausbeute quantitativ, karminrote Nadeln.

3-Methoxy-4-iso-amyl oxy-benzaldehyd. 8,89 g Vanillin-Kalium, 20,7 g iso-Amylbromid und 50 bis 60 ccm Äthanol. Kp. 161° bei 2 Torr, Ausbeute 7,53 g (72%), farbloses Öl, das sich an der Luft verfärbt.

p-Nitrophenylhydrazon. 0,2 g iso-Amyläther, 0,2 g p-Nitrophenylhydrazin. Schmp. 147,5 bis 148,5°, Ausbeute quantitativ, zinnberrote Nadeln.

3-Methoxy-4-n-oktoxy-benzaldehyd. 8,89 g Vanillin-Kalium, 15,9 g n-Oktylbromid und 50 bis 60 ccm Äthanol. Kugelrohrdestillation nach *E. Späth*. Luftbadtemp. 150 bis 160° bei 2 Torr. Schmp. 39,5 bis 40,5°, Ausbeute 7,97 g (64%).

p-Nitrophenylhydrazon. 0,2 g n-Oktyläther, 0,2 g p-Nitrophenylhydrazin. Schmp. 111,5 bis 112°, Ausbeute quantitativ, feine dunkelrote Nadeln.

3-Methoxy-4-n-propoxy-benzaldoxim. 1,0 g 4-n-Propoxy-vanillin, in der eben nötigen Menge Äthanol gelöst, wurde mit einer äthylalkoholischen Lösung von 1,88 g Hydroxylaminchlorhydrat in der Kälte vermischt und langsam mit einer wäßrigen Lösung von 2,29 g NaHCO₃ versetzt. Nach 12stündigem Stehen bei 20° wurde 30 Minuten am Wasserbad erhitzt und nach dem Abkühlen solange Wasser zugefügt, als noch weitere Fällung eintritt. Das abgeschiedene Oxim, das in allen Fällen kristallisiert war, wurde aus Äther-Petroläther umgelöst und schmolz bei 78,5 bis 79,5°, farblose feine Nadeln. Zur Erhöhung der Ausbeute wurde das Filtrat mit Äther extrahiert. Gesamtausbeute 1,07 g (99%).

Alle übrigen Oxime wurden auf dem gleichen Wege erhalten. Im folgenden werden daher nur die zur Verwendung gelangten Mengen und charakteristischen Eigenheiten der Verbindungen angeführt.

3-Methoxy-4-iso-propoxy-benzaldoxim. 1,0 g 4-iso-Propoxy-vanillin, 1,88 g Hydroxylaminchlorhydrat und 2,29 g NaHCO_3 . Schmp. 99 bis 100°, farblose glänzende Täfelchen. Ausbeute 1,03 g (95%).

3-Methoxy-4-n-butoxy-benzaldoxim. 1,0 g 4-n-Butoxy-vanillin, 1,67 g Hydroxylaminchlorhydrat und 2,0 g NaHCO_3 . Schmp. 68 bis 69°, farblose Nadeln. Ausbeute 1,07 g (100%).

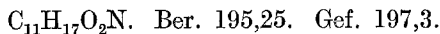
3-Methoxy-4-iso-butoxy-benzaldoxim. 1,0 g 4-iso-Butoxy-vanillin, 1,67 g Hydroxylaminchlorhydrat und 2,0 g NaHCO_3 . Schmp. 77,5 bis 78,5°, große glänzende Tafeln, Ausbeute 1,03 g (96%).

3-Methoxy-4-iso-amyloxy-benzaldoxim. 1,0 g 4-iso-Amyloxy-vanillin, 1,56 g Hydroxylaminchlorhydrat und 1,86 g NaHCO_3 . Schmp. 73 bis 74°, farblose Nadeln, Ausbeute 1,05 g (98%).

3-Methoxy-4-n-oktoxy-benzaldoxim. 1,0 g 4-n-Oktoxy-vanillin, 1,31 g Hydroxylaminchlorhydrat und 1,60 g NaHCO_3 . Schmp. 80,5 bis 81,5°, farblose Nadeln, Ausbeute 1,06 g (100%).

3-Methoxy-4-n-propoxy-benzylamin. 1,1 g Oxim des 4-n-Propoxy-vanillins wurden in 5 cem Äthanol gelöst, 3 cem Wasser zugefügt und im Laufe von einer Stunde mit 40 g 1,5%igem Na-Amalgam in Portionen versetzt. Durch fortlaufende Zugabe von Eisessig wurde die Lösung stets schwach sauer gehalten. Nach Beendigung der Reaktion wurde vom Quecksilber abgetrennt und 10 cem wäßrige HCl (1:1) zugefügt. Die saure Lösung wurde zweimal mit Äther ausgeschüttelt und dieser verworfen. Hierauf wurde mit 20%iger NaOH stark alkalisch gemacht und erschöpfend mit Äther extrahiert. Nach Entfernung des Lösungsmittels verblieben 0,90 g Amin (88%). Ein Teil wurde nach der Kugelrohrmethode von *E. Späth* destilliert und ging bei 105 bis 115° (Luftbad- und 1 Torr als farbloses, bewegliches Öl über.

Molgewichtsbestimmung. 0,804 g Amin wurden in etwa 5 cem Äthanol gelöst und bei Gegenwart von Methylrot mit alkoholischer n-HCl titriert. Verbrauch 4,075 cem.



Hydrochlorid. Die titrierte Lösung, das Amin als Chlorhydrat enthaltend, wurde mit etwas Äther versetzt, worauf sich das Hydrochlorid in farblosen, glänzenden Blättchen abschied. Nach Umlösen aus Alkohol-Äther lag der Schmp. bei 210 bis 212°.

Die nachfolgenden Amine, die Molgewichtsbestimmungen und die Abscheidung der Chlorhydrate wurde in allen Fällen auf die eben beschriebene Weise durchgeführt. Wir beschränken uns somit auf die Angabe der verwendeten Substanzmengen.

3-Methoxy-4-iso-propoxy-benzylamin. 0,95 g Oxim des 4-iso-Propoxy-vanillins wurden mit 40 g Na-Amalgam reduziert. Ausbeute 0,823 g

(93%). Kugelrohrdestillation bei 95 bis 100° (Luftbad) und 1 Torr. Farbloses, bewegliches Öl.

$C_{11}H_{17}O_2N$. Mol.-Gew.: Ber. 195,25. Gef. 196,9.

Hydrochlorid. Farblose, glänzende Blättchen, Schmp. 232 bis 234°.

3-Methoxy-4-n-butoxy-benzylamin. 1,13 g Oxim des 4-n-Butoxyvanillins wurden mit 42 g Na-Amalgam reduziert. Ausbeute 0,78 g (73%). Kugelrohrdestillation bei 100 bis 110° (Luftbad) und 1 Torr. Farbloses, bewegliches Öl.

$C_{12}H_{19}O_2N$. Mol.-Gew.: Ber. 209,28. Gef. 212,9.

Hydrochlorid. Farblose, glänzende Blättchen, Schmp. 214 bis 215,5°.

3-Methoxy-4-iso-butoxy-benzylamin. 1,03 g Oxim des 4-iso-Butoxyvanillins wurden mit 42 g Na-Amalgam reduziert. Ausbeute 0,75 g (77%). Kugelrohrdestillation bei 95 bis 105° (Luftbad) und 1 Torr. Farbloses, bewegliches Öl.

$C_{12}H_{19}O_2N$. Mol.-Gew.: Ber. 209,28. Gef. 211,3.

Hydrochlorid. Farblose, glänzende Blättchen, Schmp. 225 bis 227°.

3-Methoxy-4-iso-amyloxy-benzylamin. 1,15 g Oxim des 4-iso-Amyloxyvanillins wurden mit 42 g Na-Amalgam reduziert. Ausbeute 0,64 g (58%). Kugelrohrdestillation bei 105 bis 115° (Luftbad) und 1 Torr. Farbloses, bewegliches Öl.

$C_{13}H_{21}O_2N$. Mol.-Gew.: Ber. 223,3. Gef. 226,6.

Hydrochlorid. Farblose, glänzende Blättchen, Schmp. 222 bis 224°.

3-Methoxy-4-n-oktoxy-benzylamin. 0,97 g Oxim des 4-n-Oktoxyvanillins wurden mit 40 g Na-Amalgam reduziert. Ausbeute 0,75 g (81%). Kugelrohrdestillation bei 130 bis 140° (Luftbad) und 1 Torr. Farbloses, bewegliches Öl.

$C_{16}H_{27}O_2N$. Mol.-Gew.: Ber. 265,38. Gef. 268,5.

Hydrochlorid. Farblose, glänzende Tafeln, Schmp. 183,5 bis 185,5°.