

Zur Chemie des Vanillins und seiner Derivate.

I. Mitteilung: Über alkylierte Amide verschiedener aromatischer Säuren, insbesondere der Vanillinsäure*.

Von

K. Kratzl und E. Kvasnicka.

Aus dem I. Chemischen Laboratorium der Universität Wien.

(Eingelangt am 24. Nov. 1951. Vorgelegt in der Sitzung am 6. Dez. 1951.)

In der letzten Zeit tritt das Vanillin als Ausgangsmaterial für die Synthese organischer Verbindungen immer mehr in den Vordergrund. Während früher nur wenig Verwendungszwecke des Vanillins bekannt waren (Geruchsstoff, Papaverindarstellung usw.¹), fallen durch die jetzt großtechnisch durchgeführte Gewinnung des Vanillins aus Ligninsulfosäure² größere Mengen dieses Stoffes an, so daß es allgemein interessant erscheint, seine chemische Verwendbarkeit noch eingehender zu prüfen.

Vor allem geschieht dies derzeit in den USA, dem Hauptproduktionsland für Vanillin auf Ligninbasis. *Pearl*³ untersuchte in einer Reihe von Arbeiten verschiedene neue Derivate des Vanillins, wie z. B. Vanillinsäureester, substituierte Vanilline usw., die auch technisch interessant erscheinen. In ähnlicher Richtung bewegen sich eine Reihe anderer⁴, insbesondere kanadischer Veröffentlichungen⁵.

Unsere Arbeiten in dieser Reihe konzentrieren sich bisher in erster Linie auf einige Stoffklassen, die bisher unbekannt waren, interessante

* Herrn Prof. Dr. A. Zinke zum 60. Geburtstag gewidmet.

¹ I. A. Pearl, Amer. Perfumer, Oct. 1947.

² F. Brauns, Economic Botany 2, 413 (1948). — I. A. Pearl, TAPPI 33, 263 (1950). — K. Kratzl, Österr. Chemiker-Ztg. 52, 198 (1951).

³ I. A. Pearl und Mitarbeiter, J. Amer. chem. Soc. 68, 429, 1100, 2180 (1946); 69, 3071 (1947); 70, 2008 (1948); 71, 1066, 2331 (1949); 72, 1743 (1950); J. org. Chemistry 12, 79 (1947).

⁴ D. M. Ritter, J. Amer. chem. Soc. 68, 2738 (1946). — C. Schuerch, ibid. 70, 2293 (1948).

⁵ R. Stewart und R. Clark, Canad. J. Res., Sect. 26 B, 7 (1948). — A. Gardner, L. Mitchell und C. Purves, Canad. J. Res., Sect. 26 B, 668 (1948).

Ergebnisse in pharmakologischer Richtung zu versprechen schienen und in naher Beziehung zum Vanillin standen. Im ersten Teil werden einige neue substituierte Amidderivate der Vanillinsäure besprochen. Im zweiten Teil dehnten wir die Synthesen auch auf verschiedene andere ähnlich gebaute Säureamide aus.

I. Teil (Vanillinsäurederivate).

Bekanntlich weisen gewisse substituierte Amide organischer Säuren in pharmakologischer Beziehung Eigenschaften auf, die sie als Therapeutica, insbesondere aber als Atmungs- und Kreislaufmittel sehr geeignet erscheinen lassen, wie etwa das Nicotinsäurediäthylamid (Coramin) und andere.

Es liegt nun aber auch in den disubstituierten Amidern der Arylcarbonsäuren und ihrer kernsubstituierten Derivate eine Verbindungsklasse mit durchaus analoger Wirkung vor. Bereits die Benzoesäuredialkylamide zeigen Atmungs- und Kreislaufwirkung⁶. Man fand ferner, daß diese Wirkung entweder durch Einführung von Alkoxygruppen oder einer weiteren Carboxylgruppe^{7, 8} in den Kern verstärkt werden kann. Bei manchen ähnlich aufgebauten Körpern⁹ fehlen allerdings leider pharmakologische Angaben.

Angesichts dieser vorliegenden Arbeiten konnte man mit besonderem Interesse der Wirkungsveränderung bei Einführung der im Vanillin vorhandenen 3-Methoxy-4-oxy-Gruppierung in den Kern entgegensehen. Tatsächlich zeigte sich bei einigen der neuen Verbindungen eine wesentliche Verstärkung der analeptischen Wirkung; sie übertrifft diejenige des Coramins oder Cardiazols beträchtlich¹⁰.

Die Darstellung dieser Verbindungen erfolgt nach den im experimentellen Teil noch näher beschriebenen Verfahren¹¹: Umsetzung der O-Acylderivate des Vanillinsäurechlorids mit dem entsprechenden Amin in indifferenten Lösungsmitteln unter Anwendung eines Aminüberschusses als säurebindendes Mittel. Ebenso wurden auch in einer Reihe von Fällen

⁶ E. Nebelthau, Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Pathol. Pharmakol. **36**, 450 (1895).

⁷ H. Harras, Arch. int. Pharmacodynam. Therap. **11**, 443 (1903); D. R. P. Nr. 608412 (1935).

⁸ F. P. Nr. 785428 (1935); U. S. P. Nr. 2137279 (1939).

⁹ P. Couturier, C. r. Acad. Sci. Paris **202**, 1994 (1936); **205**, 800 (1937); Ann. Chimie **10**, 559 (1939).

¹⁰ Diese Untersuchungen wurden am Pharmakol. Institut der Universität Wien, Leitung Prof. Brücke, durchgeführt und werden von Dr. K. H. Ginzel gleichzeitig in der Wien. klin. Wschr. veröffentlicht.

¹¹ Entsprechende Patente, die teilweise bereits erteilt sind, wurden von den Österr. Stickstoffwerken, Linz, angemeldet.

Tabelle

Verbindung	Darstellung		Schmp.	Sdp.
	Methode	Ausbeute %		
Amide der Acetylvanillinsäure:				
Methyl-	A	88	120—121	—
Äthyl-	A	90	101—102,5	—
Benzyl-	A	84	146	—
Diäthyl-amid	A	95	62,5	216—217 (10 Torr)
Amide der Carbäthoxyvanillinsäure:				
Dimethyl-	B	76	83,5—84,5	223 (9 Torr)
Diäthyl-amid	A	85	68,5—69	—
Morpholid	B	80	111—112	—
Amide der Vanillinsäure:				
Äthyl-	C	85	111—113	—
Dimethyl-	C	76	121	—
Diäthyl-amid	C	90	95,5	—
Morpholid	C	72	163	—
Piperidid	C	87	154	—

Tabelle

Verbindung	Darstellung		Schmp.	Sdp.
	Methode	Ausbeute %		
Acetyl-syringasäure-diäthylamid	A	46	78—78,5	241—244 (10 Torr)
Acetyl-ferulasäure-diäthylamid	A	68	104—105	—
Acetyl-5-nitrovanillinsäure-diäthyl- amid	D	77	114	—
Benzyl-vanillinsäure- β -(3,4- α -tri- methoxy)-phenäthylamid	D	88	155—157	—
Vanillinsäure-O-essigsäure-bis- diäthylamid	A	91	flüss.	195—198 (1,5 Torr)
Syringasäure-diäthylamid	C	74	121	—
Homovanillinsäure-diäthylamid	C	81	142—142,5	—
Ferulasäure-diäthylamid	C	66	133—134,5	—
5-Nitrovanillinsäure-diäthylamid	C*	67	80—81	—

die Säurechloride durch längeres Erhitzen mit den Aminchlorhydraten in Benzol zu den Amiden umgesetzt.

Die auf diese Weise erhaltenen O-Acylamide der Vanillinsäure wurden

* In diesem Falle wird nach der Verseifung auf pH 4 gebracht, dann ausgeäthert.

I.

Formel	Analysen								
	C			H			N		
	ber.	gef.		ber.	gef.		ber.	gef.	
$C_{11}H_{13}NO_4$	59,19	59,11	59,16	5,83	5,91	6,00			
$C_{12}H_{15}NO_4$	60,76	60,69	60,82	6,33	6,24	6,29			
$C_{17}H_{17}NO_4$	68,22	68,30	68,42	5,68	5,51	5,65			
$C_{14}H_{19}NO_4$	63,39	63,24	63,45	7,17	7,05	7,13	5,28	5,24	5,30
$C_{13}H_{17}NO_5$	58,43	58,5	58,3	6,36	6,2	6,3			
$C_{15}H_{21}NO_5$	61,02	61,1	61,3	7,12	6,9	7,1			
$C_{15}H_{19}NO_6$	58,25	58,32	58,52	6,14	6,12	6,15			
$C_{10}H_{13}NO_3$	61,53	61,63	61,67	6,67	6,66	6,67			
$C_{10}H_{13}NO_3$	61,53	61,57	61,63	6,67	6,55	6,57	7,18	7,27	7,31
$C_{12}H_{17}NO_3$	64,57	64,36	64,75	7,62	7,61	7,66	6,27	6,20	6,30
$C_{12}H_{15}NO_4$	60,75	60,78	60,89	6,32	6,12	6,34	5,93	5,94	6,02
$C_{13}H_{17}NO_3$	66,38	66,40	66,47	7,32	7,11	7,26	5,95	5,95	6,00

2.

Formel	Analysen								
	C			H			N		
	ber.	gef.		ber.	gef.		ber.	gef.	
$C_{15}H_{21}NO_5$	61,02	60,96	61,10	7,12	7,03	7,15	4,75	4,6	4,7
$C_{16}H_{21}NO_4$	66,00	66,02	66,08	7,22	7,17	7,22	4,82	4,86	4,95
$C_{14}H_{18}N_2O_6$	54,30	54,20	54,28	5,82	5,80	5,81			
$C_{26}H_{33}NO_6$	69,20	69,05	69,16	6,43	6,50	6,53			
$C_{15}H_{23}N_2O_4$	64,28	64,25	64,37	8,33	8,43	8,55			
$C_{13}H_{19}NO_4$	61,66	61,69	61,70	7,51	7,42	7,53	5,53	5,60	5,65
$C_{13}H_{19}NO_3$	65,80	65,77	65,57	8,02	8,00	7,86	5,92	6,02	6,04
$C_{14}H_{19}NO_3$	67,45	67,59	67,58	7,63	7,58	7,66	5,63	5,68	5,70
$C_{12}H_{16}N_2O_5$	53,80	53,90	53,93	5,95	5,98	6,02	10,44	10,27	10,35

dann durch die Einwirkung von wässrigem Alkali bei Raumtemperatur in die Amide mit freiem phenolischem Hydroxyl überführt.

Darstellungsmethoden.

Die in der nachfolgenden Tabelle I beschriebenen Säureamide wurden wie folgt dargestellt:

Methode A. 1 Mol Säurechlorid wird in der etwa 10fachen Gewichtsmenge an trockenem Benzol oder Äther gelöst und unter Rühren und guter Kühlung allmählich mit 2 Mol Amin versetzt. Das ausfallende Aminchlorhydrat wird filtriert und gut ausgewaschen; das Filtrat vom Lösungsmittel befreit und durch Destillation oder Umkristallisieren gereinigt.

Methode B. 1 Mol Säurechlorid wird zusammen mit 1,1 Mol trockenem, feinst gepulvertem Aminchlorhydrat in der etwa 10fachen Gewichtsmenge an trockenem Benzol suspendiert und — am besten unter gleichzeitigem Rühren — bis zum Aufhören der Chlorwasserstoffentwicklung gekocht. Man filtriert vom nicht umgesetzten Aminchlorhydrat ab und arbeitet wie unter A weiter auf.

Methode C. Zur Überführung der O-acylierten Amide in solche mit freier phenolischer Hydroxylgruppe wird das feinst gepulverte Amid mit 2 bis 3 Mol 2 n NaOH bei Raumtemp. bis zur völligen Lösung geschüttelt. Die erhaltene Lösung wird entweder mit CO₂ oder durch vorsichtiges Ansäuern neutralisiert. Das dabei ausfallende Amid wird abfiltriert; die restliche Menge wird durch Ausäthern gewonnen.

II. Teil (alkylierte Amide verschiedener aromatischer Säuren).

In Fortsetzung dieser Arbeiten wurden die entsprechenden substituierten Amide der Syringasäure bzw. andere in Aufbau und Wirkung diesen Substanzen ähnliche alkylierte Amide verschiedener Säuren hergestellt. Die Darstellung erfolgte nach den oben beschriebenen Methoden¹¹. Eigenschaften und Analysen sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengefaßt. In einigen Fällen wurde bei der Darstellung Pyridin als säurebindendes Mittel verwendet (*Methode D*).

Einige der dabei verwendeten Ausgangsprodukte sind in der Literatur bisher nicht beschrieben:

O-Acetyl-5-nitro-vanillinsäure. 1 Mol 5-Nitrovanillinsäure, in 2,5 Mol n NaOH gelöst, wird auf 0° abgekühlt und mit einer ebenso gekühlten Lösung von 1,5 Mol Essigsäureanhydrid in 5 Volumteilen Äther etwa 5 Min. gut durchgeschüttelt; die Temp. soll dabei nur wenig ansteigen. Dann wird die wäßr. Phase abgetrennt und gegen Kongo angesäuert. Die ausfallende Säure wird abfiltriert, getrocknet und aus wäßr. Äthanol umkristallisiert. Blaßgelbe Nadeln, Schmp. 160°. Ausbeute 86%.

C₁₀H₉NO₇. Ber. C 47,06, H 3,53, N 5,49,
Gef. C 46,98, 47,11, H 3,55, 3,61, N 5,54, 5,57.

Die folgenden Säurechloride wurden mittels Thionylchlorid in üblicher Weise hergestellt; die Reinigung erfolgte entweder durch Umkristallisieren aus Ligroin oder zweckmäßiger durch Destillation.

Benzyl-vanillinsäurechlorid. Schmp. 61 bis 62°; im Kugelrohr (Luftbad 160 bis 170°/2 Torr) destilliert.

C₁₅H₁₃O₃Cl. Ber. C 65,25, H 4,71, Cl 12,80,
Gef. C 65,32, 65,39, H 4,70, 4,76, Cl 12,72, 12,76.

Vanillinsäure-O-essigsäure-dichlorid. Schmp. 66°.

$C_{10}H_8O_4Cl_2$. Ber. C 45,70, H 3,04, Cl 27,0.
Gef. C 45,72, 45,82, H 2,95, 3,01, Cl 27,07, 27,11.

Acetyl-5-nitrovanillinsäurechlorid. Schmp. 88°.

$C_{10}H_8NO_6Cl$. Ber. N 5,13, Cl 12,82. Gef. N 5,08, 5,20, Cl 12,70, 12,77.

Die Analysen wurden im Mikroanalytischen Laboratorium unseres Institutes von Herrn Dr. *H. Wagner* ausgeführt.

Den Österr. Stickstoffwerken, Linz, danken wir für die wirksame Unterstützung, die sie dieser Arbeit angedeihen ließen.