

Über spasmolytisch wirksame 1-Phenyl-isochinoline und Bis-(phenyläthyl)-amine mit Guajacyl-gruppierung.

VI. Mitteilung¹: Zur Chemie des Vanillins und seiner Derivate.

Von

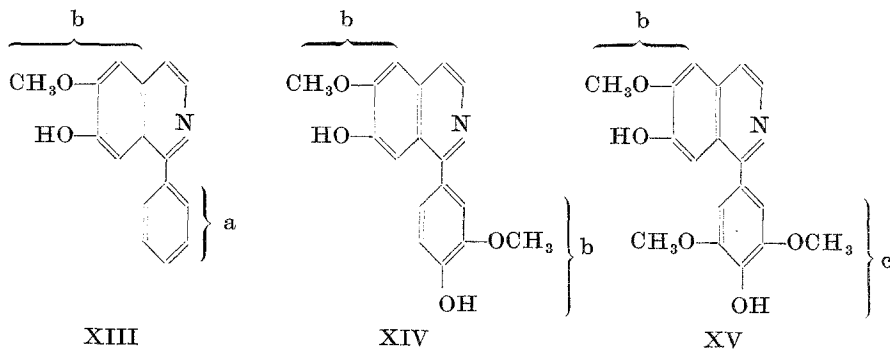
K. Kratzl, T. Horejschi und G. Billek.

Aus dem I. Chemischen Laboratorium der Universität Wien.

(Eingelangt am 20. Mai 1954.)

Die Synthese des 1-Phenyl-6-methoxy-7-oxy-isochinolins, des 1-(3'-Methoxy-4'-oxy-phenyl)-6-methoxy-7-oxy-isochinolins sowie des 1-(3',5'-Dimethoxy-4'-oxy-phenyl)-6-methoxy-7-oxy-isochinolins wird beschrieben. Als weitere Spasmolytika wurden das Bis-(3-methoxy-4-benzyloxy- β -phenyläthyl)-amin, dessen N-Methylderivat und das Bis-(3-Methoxy-4-oxy- β -phenyläthyl)-amin dargestellt. Vereinfachte Synthesen der Ausgangsprodukte, Benzylsyringasäure, Syringaaldehyd und Benzylsyringaaldehyd, wurden ausgearbeitet.

In Fortsetzung der Arbeiten über spasmolytisch wirksame Isochinoline mit 1-Benzylsubstitution¹ wurden nun die entsprechenden 1-Phenyl-derivate² hergestellt (I. Teil).



¹ K. Kratzl und G. Billek, Mh. Chem. 83, 1409 (1952).

² Die römischen Zahlen beziehen sich auf Tabellen 1 und 2 des exper. Teiles.

Auch diese Substanzgruppe leitet sich wieder vom Vanillin (6-Methoxy-7-oxy-Substitution, Guajacylgruppierung, b) ab, wobei in 1-Stellung neben Phenyl (a) die Guajacylgruppierung (b) und die des Pyrogallol-1,3-dimethyläthers (c) eingeführt wurden. Die technisch leicht zugänglichen Ausgangsprodukte sind für (b) Vanillin und für (c) Syringaldehyd, die heute aus Ligninsulfosäure gewonnen werden können. Durch die Einführung der Substituentenanordnung (b) in Analeptika ließ sich deren Wirkung besonders steigern³, während (c) in dieser Verbindungsklasse eine geringere Wirksamkeit zeigte.

*Rosenmund*⁴ hatte einfache Bis-(β -phenyläthyl)-amine hergestellt, die strukturell in naher Beziehung zum Papaverin stehen und sich von diesem durch Aufspaltung des Pyridinkernes ableiten. Darunter erwies sich das Bis-(γ -phenylpropyl)-N-äthyl-amin („Sestron“) am wirksamsten. In neuerer Zeit wurden verschiedene ähnlich gebaute Stoffe⁵ hergestellt, um eine Verwendung für die bei der Bourbonalsynthese anfallenden Nebenprodukte zu finden. Die von uns hergestellten Bis-(β -phenyl-äthyl)-amine (II. Teil) leiten sich von den entsprechend substituierten 1-Benzylisochinolininen¹ ab.

Alle Substanzen und bestimmte Zwischenprodukte zeigten spasmolytische Wirksamkeit⁶, die aber unter der des Papaverins ($1/5$ bis $1/20$) lagen.

I. Teil: 1-Phenyl-isochinoline.

Die Synthesen der 1-Phenylisochinoline gingen vom 3-Methoxy-4-oxy- β -phenyläthyl-amin (I)^{7, 8} bzw. dessen Benzyläther (II)⁹ aus. Durch Umsetzung mit Benzoylchlorid, Acetyl¹⁰, Benzoyl¹¹ bzw. Benzylvanillinsäurechlorid³ und Benzylsyringensäurechlorid (XXVII) wurden die Amide III bis XII erhalten. Bei Amidien, die aus I hergestellt wurden, mußte nachträglich die freie Phenolgruppe durch Benzoylierung oder Benzylierung abgedeckt werden. Lediglich das O,N-Dibenzoyl-3-methoxy-4-oxy- β -phenyl-äthylamin (IV) konnte aus I in einer Stufe erhalten werden. Von diesen Amidien eigneten sich nur einzelne (IV, V, XI, XII) für den nachfolgenden Ringschluß nach *Bischler-Napieralski*, der hier

³ K. Kratzl und E. Kvasnicka, Mh. Chem. **83**, 18 (1952). — K. H. Ginzler, Wien. Klin. Wschr. **33**, 14 (1952).

⁴ W. Buth, F. Külz und K. W. Rosenmund, Ber. dtsh. chem. Ges. **72**, 19 (1939). — K. W. Rosenmund und F. Külz, D. R. P. 617 647 und 623 593.

⁵ A. Dornow und G. Petsch, Arch. Pharmaz. **284**, 153 (1951). — A. Dornow und A. Frese, ibid. **285**, 463 (1952).

⁶ Diese Untersuchungen wurden am Pharmakol. Inst. der Universität Wien (Leitung: Prof. Brücke) von Herrn DDr. O. Kraupp durchgeführt.

⁷ G. Hahn und K. Stiehl, Ber. dtsh. chem. Ges. **71**, 2154 (1938).

⁸ K. Kratzl und G. Billek, Mh. Chem. **83**, 1045 (1952).

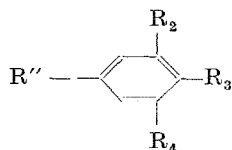
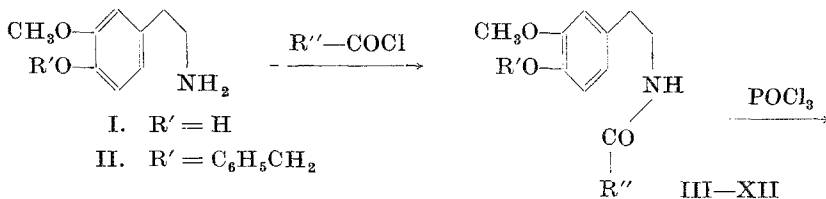
⁹ S. Kobayashi, Scient. Pap. Inst. Physic. Chem. Res. **6**, 149 (1927).

¹⁰ K. W. Rosenmund und F. Zetzche, Ber. dtsh. chem. Ges. **56**, 1481 (1923).

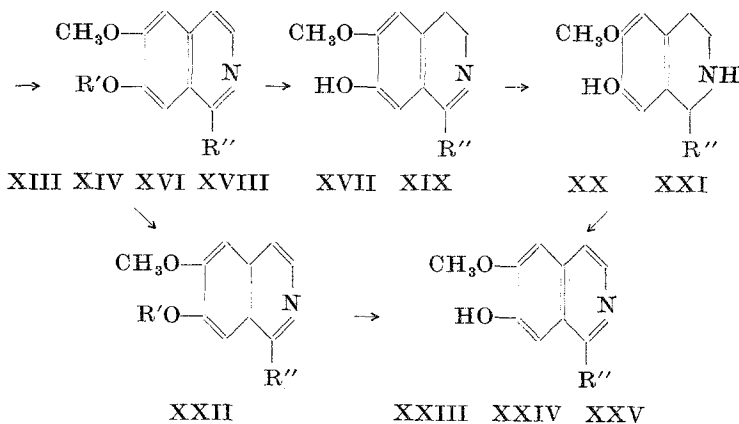
¹¹ T. Heap und R. Robinson, J. Chem. Soc. London **1926**, 2336.

in siedendem Toluol bzw. Xylol mit Phosphoroxychlorid durchgeführt wurde. Die bekannt schwierige Bildungsweise der 1-Phenyl-3,4-dihydroisochinoline erforderte höhere Temperaturen als bei den entsprechenden 1-Benzylderivaten^{1, 8}.

Die Dihydroisochinoline (XIII, XIV, XVI, XVIII) ließen sich nur in einem Fall (XIII) erfolgreich zu XXII dehydrieren. Nach Abspaltung der Benzoylgruppe konnte daraus das 1-Phenyl-6-methoxy-7-oxy-isochinolin (XXIII) auf einem vergleichsweise sehr kurzen Weg erhalten werden, da auch das Amid IV infolge Gleichheit der schützenden Gruppe mit dem N-Acylrest einstufig dargestellt wurde. In den beiden anderen Reihen waren jedoch die Dihydroisochinolinbasen zu empfindlich, so daß ein Umweg nötig war. Es wurde erst die schützende Gruppe abgespalten (XVII, XIX) und dann zu den Tetrahydroisochinolin XX, XXI hydriert, deren Basen stabiler waren. Die Dehydrierung zum 1-(3'-Methoxy-4'-oxy-phenyl)-6-methoxy-7-oxy-isochinolin XXIV bzw. 1-(3',5'-Dimethoxy-4'-oxy-phenyl)-6-methoxy-7-oxy-isochinolin XXV verlief dann erfolgreich.



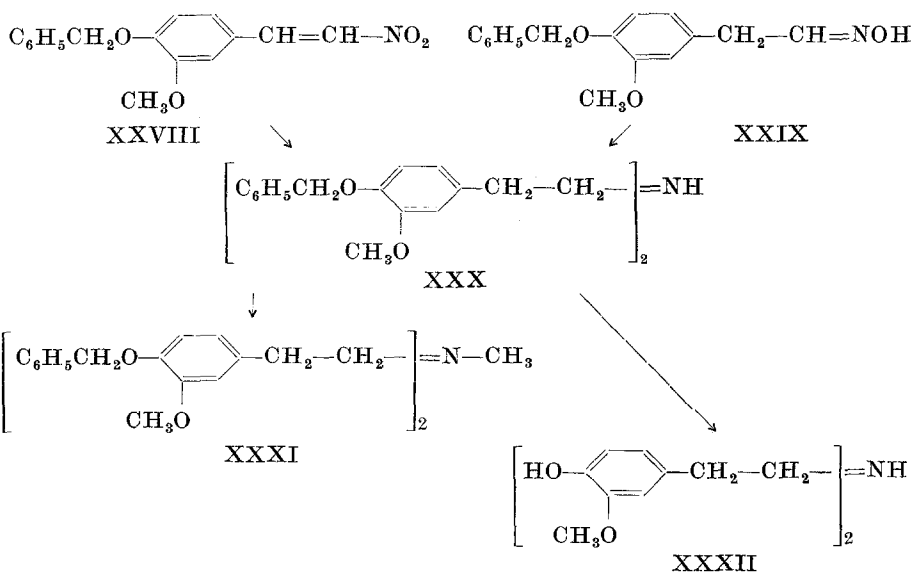
R₂, R₃, R₄ siehe Tabelle 1.



Die Synthesen der als Zwischenprodukte notwendigen Benzylsyringensäure (XXVI) und deren Säurechlorid (XXVII) konnten gegenüber den Vorschriften von *Bradley* und *Robinson*¹² verkürzt bzw. verbessert werden.

II. Teil: Bis-(β -phenyläthyl)-amine.

Die Bis-(phenyläthyl)-amine wurden durch katalytische Hydrierung der entsprechenden Nitrostyrole bzw. Oxime erhalten. Die Hydrierung von Nitrostyrolen stellt im allgemeinen eine recht unübersichtliche Reaktion dar, da je nach Verbindung und Versuchsbedingung sehr verschiedene Endprodukte, wie Dinitrodiphenylbutane, Oxime¹³, primäre Amine¹⁴ und in ganz wenigen Fällen als Nebenprodukt sekundäre Amine¹⁵ erhalten werden können. Bei der Reduktion von Oximen bilden sich meist primäre, sekundäre und tertiäre Amine⁵, wobei auch ein Hydroxylaminderivat¹⁶ gefunden wurde. Hier ist die Bildung sekundärer Amine leichter zu erreichen^{4, 5}.



Um das sekundäre Amin XXX zu erhalten, gingen wir vom 3-Methoxy-4-benzylsyringensäure- ω -nitrostyrol XXVIII⁹ einerseits und vom 3-Methoxy-4-

¹² *W. Bradley* und *R. Robinson*, *J. Chem. Soc. London* **1928**, 1541.

¹³ *A. Sonn* und *A. Schellenberg*, *Ber. dtsch. chem. Ges.* **50**, 1513 (1917).

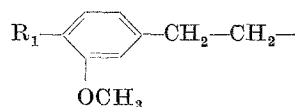
¹⁴ *A. Skita* und *F. Keil*, *Ber. dtsch. chem. Ges.* **65**, 424 (1932).

¹⁵ *A. Skita* und *F. Keil*, *Mh. Chem.* **53/54**, 753 (1929).

¹⁶ *B. Reichert* und *W. Koch*, *Ber. dtsch. pharmaz. Ges.* **273**, 265 (1935). — *B. Reichert*, *ibid.* **274**, 505 (1936).

benzyloxy-phenylacetaldoxim XXIX⁹ andererseits aus. Durch katalytische Hydrierung wurde in guter Ausbeute Bis-(3-methoxy-4-benzyloxy- β -phenyl-äthyl)-amin XXX erhalten, das entweder mit Formaldehyd (140°) am Stickstoff zum tertiären Amin N-Methyl-bis-(3-methoxy-4-benzyloxy-phenyl-äthyl)-amin XXXI methyliert oder durch Salzsäurebehandlung zum Bis-(3-methoxy-4-oxyphenyl-äthyl)-amin XXXII entbenzyliert wurde.

Tabelle



III bis

Nr.	Verbindung				Darstellung		
	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	aus	nach	Ausbeute
III	HO	H	H	H	I	A	94%
IV	C ₆ H ₅ COO	H	H	H	I	nach Hahn ⁶	
V	C ₆ H ₅ CH ₂ O	H	H	H	{ II	nach Späth ¹⁷	
VI	HO	CH ₃ O	CH ₃ COO	H	I	B	76%
VII	HO	CH ₃ O	C ₆ H ₅ COO	H	I	A	89%
VIII	HO	CH ₃ O	C ₆ H ₅ CH ₂ O	H	I	A	95%
IX	C ₆ H ₅ COO	CH ₃ O	C ₆ H ₅ COO	H	I	A	93%
X	C ₆ H ₅ COO	CH ₃ O	C ₆ H ₅ CH ₂ O	H	VII	D	87%
XI	C ₆ H ₅ CH ₂ O	CH ₃ O	C ₆ H ₅ CH ₂ O	H	VIII	D	90%
XII	C ₆ H ₅ CH ₂ O	CH ₃ O	C ₆ H ₅ CH ₂ O	CH ₃ O	{ VIII	B	89%
					II	C	75%
					II	C	67%

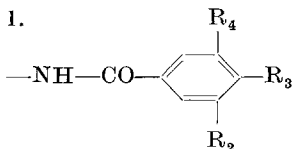
Die Synthese des entsprechenden Syringaderivats, des Bis-(3,5-dimethoxy-4-benzyloxy- β -phenyl-äthyl)-amins durch Hydrierung des analogen Nitrostyrols (XXXV) verlief unübersichtlich und ergab neben dem gesuchten sekundären Amin wahrscheinlich auch ein Hydroxylaminderivat. Für das 3,5-Dimethoxy-4-benzyloxy- ω -nitrostyrol wurde eine vereinfachte Syringaaldehyddarstellung (XXXIII), sowie eine Synthese des Benzylsyringaaldehyds XXXIV ausgearbeitet.

¹⁷ E. Späth, A. Orechoff und F. Kuffner, Ber. dtsh. chem. Ges. 67, 1214 (1934).

Experimenteller Teil.

I. Teil: 1-Phenyl-isochinoline.

Da über die Synthese ähnlicher Substanzen bereits ausführlich berichtet wurde^{1, 8}, werden die neuen Verbindungen des I. Teiles tabellarisch und die Methoden zu deren Darstellung zusammenfassend wiedergegeben. Die in der nachfolgenden Tabelle 1 beschriebenen Amide wurden wie folgt hergestellt:



XII.

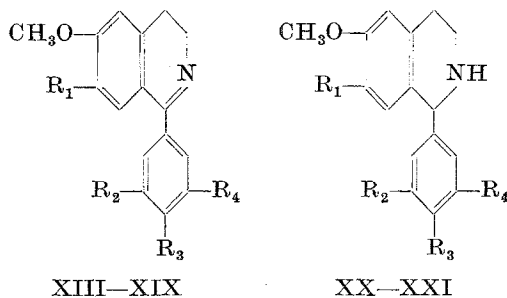
Schmp.	Formel	Analysen					
		C		H		CH ₃ O	
		ber.	gef.	ber.	gef.	ber.	gef.
127°	C ₁₆ H ₁₇ O ₃ N	70,82	70,70 70,75	6,32	6,30 6,38		
134°							
117—120°							
133—136°							
146—147°	C ₂₄ H ₂₅ O ₅ N	70,74	71,13 71,03	6,20	6,16 6,10	15,23	15,24 15,31
154—155°	C ₃₁ H ₂₇ O ₇ N	70,84	70,59 70,58	5,18	5,21 5,20	11,81	11,93 11,79
143°	C ₃₁ H ₂₉ O ₆ N	72,77	72,68 72,87	5,73	5,76 5,66		
167°	C ₃₁ H ₃₁ O ₅ N	74,82	74,17 74,84	6,28	6,29 6,31		
125°	C ₃₂ H ₃₃ O ₆ N	72,84	73,21 73,14	6,30	6,39 6,34	17,65	17,75 17,71

Methode A: 20 mMole 3-Methoxy-4-oxy- β -phenyläthylamin (I)⁷ werden feinst pulverisiert in 30 ccm absol. Äther suspendiert und mit 10 mMole Säurechlorid versetzt. Nach 48 Stdn. wird abgesaugt, getrocknet und mit stark verdünnter Salzsäure digeriert. Neuerliches Absaugen gibt die zur Weiterverarbeitung meist genügend reinen Amide. Zur Analyse werden die Verbindungen aus Benzol (III) oder Methanol (VIII) umkristallisiert.

Methode B: In 30 ccm absol. Äthanol werden je 10 mMole Amid, Natrium und Benzylchlorid 2 Stdn. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt, heiß filtriert und gekühlt. Die ausgefallenen Amide lassen sich aus Äthanol umkristallisieren.

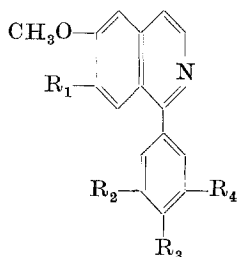
Methode C: 5 mMole 3-Methoxy-4-benzoyloxy- β -phenyläthylamin (II)⁹ in 12 ccm Benzol werden mit 6 mMole Natriumhydroxyd in 6 ccm Wasser

Tabelle



Nr.	Verbindung				Darstellung		
	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	aus	nach	Aus- beute
<i>Dihydroisochinoline.</i>							
XIII	C ₆ H ₅ COO	H	H	H	IV	E	78%
XIV	C ₆ H ₅ CH ₂ O	H	H	H	V	E	88%
XV	HO	H	H	H	XIII	G	93%
XVI	C ₆ H ₅ CH ₂	CH ₃ O	C ₆ H ₅ CH ₂ O	H	XI	E	79%
XVII	HO	CH ₃ O	HO	H	XVI	F	93%
XVIII	C ₆ H ₅ CH ₂ O	CH ₃ O	C ₆ H ₅ CH ₂ O	CH ₃ O	XII	E	77%
XIX	HO	CH ₃ O	HO	CH ₃ O	XVIII	F	92%
<i>Tetrahydroisochinoline.</i>							
XX	HO	CH ₃ O	HO	H	XVII	H	94%
XXI	HO	CH ₃ O	HO	CH ₃ O	XIX	H	92%

2.



XXII—XXV

Derivat	Schmp.	Formel	Analysen			
			C		H	
			ber.	gef.	ber.	gef.
Base	191—192°	C ₂₃ H ₁₉ O ₃ N	77,29	77,39 76,74	5,36	5,28 5,30
Pikrat	210—212°	C ₂₉ H ₂₂ O ₁₀ N ₄	59,38	59,40 59,63	3,78	3,71 3,78
Chlorhydrat	209—212°	C ₂₃ H ₂₀ O ₃ NCl				
Base	137°	C ₂₃ H ₂₁ O ₂ N	80,44	80,35 80,83	6,16	6,07 6,30
Chlorhydrat	199°	C ₂₃ H ₂₂ O ₂ NCl				
Chlorhydrat	210—212°	C ₁₆ H ₁₆ O ₂ NCl	66,32	66,70 66,06	5,56	5,68 5,72
Base	180°	C ₁₆ H ₁₅ O ₂ N	75,86	75,89 76,12	5,97	5,88 5,89
Pikrat	240°	C ₂₂ H ₁₈ O ₉ N ₄	54,77	54,65 54,97	3,76	3,70 3,75
Pikrat	203°	C ₃₇ H ₃₂ O ₁₁ N ₄	62,71	63,02 63,09	4,55	4,61 4,68
Chlorhydrat	258°	C ₁₇ H ₁₈ O ₄ NCl	60,80	60,55 60,54	5,40	5,50 5,31
Pikrat	232°	C ₃₈ H ₃₄ O ₁₂ N ₄	61,78	61,54 61,48	4,64	4,68 4,57
Chlorhydrat	234°	C ₁₈ H ₂₀ O ₅ NCl 1 · H ₂ O	56,32	56,23 56,20	5,78	5,98 5,83
Chlorhydrat	182°	C ₁₇ H ₂₀ O ₄ NCl	60,44	60,31 60,23	5,97	6,22 6,13
Chlorhydrat	150°	C ₁₈ H ₂₂ O ₄ NCl 1 · H ₂ O	56,03	55,86 55,95	6,27	6,46 6,31

(Fortsetzung der Tabelle 2)

Nr.	Verbindung				Darstellung			
	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	aus	nach	Aus- beute	
		<i>Isochinoline.</i>						
XXII	C ₆ H ₅ COO HO	H	H	H	XIII	J	90%	
XXIII		H	H	H	XXII	G	75%	
XXIV	HO	CH ₃ O	OH	H	XX	J	50%	
XXV	HO	CH ₃ O	OH	CH ₃ O	XXI	K	56%	

und 6 mMole Säurechlorid in 12 ccm Benzol geschüttelt, nach Kühlung abgesaugt und aus Äthanol-Benzol umkristallisiert.

Methode D: IX wurde nach *Schotten-Baumann* unter Verwendung von NaOH als Säurebindungsmittel hergestellt. Wegen der geringen Löslichkeit von VIII in wäbr. Alkalien wurde die Benzoylierung zu X in Pyridin durchgeführt.

Tabelle 2 enthält Dihydroisochinoline, die durch Ringschluß (*Methode E*) aus den Amidien und nachfolgender Abspaltung schützender Gruppen (*Methoden F und G*) erhalten wurden, ferner deren hydrierte (*Methode H*) bzw. dehydrierte (*Methode J und K*) Derivate.

Methode E: 5 mMole Amide und 12,5 mMole POCl₃ werden in 60 ccm absol. Xylol 20 Min. (bei XIII und XIV) bzw. in 60 ccm absol. Toluol 1 Std. (bei XVI und XVIII) zum Sieden erhitzt. Danach wird mit Petroläther gefällt, die überstehende Lösung vom Harz abgegossen, dieses mit Petroläther gewaschen und in verd. Salzsäure (eventuell unter Zusatz von Äthanol) gelöst. Ammoniak fällt aus dieser Lösung die Dihydroisochinolinbasen, die aus Äthanol-Wasser umkristallisiert werden. Die Chlorhydrate werden durch Versetzen deren salzsaurer oder äthanol. Lösung mit einem Überschuß konz. Salzsäure, die Pikrate durch Fällung der Basen mit Pikrinsäure oder der Hydrochloride mit Natriumpikrat erhalten.

Methode F: 6 mMole Dihydroisochinolin-benzyläther werden in 60 ccm 20%iger Salzsäure im Stickstoffstrom 1 Std. zum Sieden erhitzt, wobei gleichzeitig das gebildete Benzylchlorid abdestilliert wird. Danach wird unter vermindertem Druck stark eingeeengt und das Chlorhydrat auskristallisieren gelassen. Aus verd. Salzsäure umkristallisierbar. Die Basen werden mittels Kaliumkarbonat in Freiheit gesetzt.

Methode G: 3 mMole Dihydroisochinolin-benzylester werden mit 8 ccm Äthanol und 8 ccm 10%iger wäbr. Natronlauge 3 Stdn. auf siedendem Wasserbad erhitzt, Äthanol unter vermindertem Druck abdestilliert und mit Salzsäure angesäuert. Nach Absaugen und Waschen der ausgefallenen Benzoesäure wird die Base aus dem Filtrat mit Kaliumkarbonat erhalten.

Derivat	Schmp.	Formel	Analysen			
			C		H	
			ber.	gef.	ber.	gef.
Base Chlorhydrat	Öl 145—147°	$C_{23}H_{17}O_3N$	62,85	62,85	5,28	5,42
		$C_{16}H_{14}O_2NCl$ 1 · H ₂ O		63,00		5,40
Pikrat Chlorhydrat	221—222° 240°	$C_{22}H_{17}O_3N_4$	55,00	54,97	3,36	3,30
		$C_{17}H_{16}O_4NCl$ 3 · H ₂ O		55,12		3,54
Pikrat Chlorhydrat	220° 217°	$C_{23}H_{18}O_{11}N_4$	52,47	52,71	3,45	3,57
		$C_{18}H_{18}O_5NCl$ 1 · H ₂ O		52,81		3,51
Pikrat	242—243°	$C_{23}H_{18}O_{11}N_4$	52,47	52,65	3,45	3,51
		$C_{24}H_{20}O_{12}N_4$		52,65		3,51
Pikrat	242—243°	$C_{24}H_{20}O_{12}N_4$	51,80	56,88	3,62	3,77
		$C_{24}H_{20}O_{12}N_4$		56,93		3,77
				52,13		3,76

Methode H: 5 mMole Dihydroisoquinolin-chlorhydrat werden in 70 ccm Wasser und 100 mg PtO₂ nach Adams¹⁸ unter Normaldruck hydriert (Dauer ungefähr 3 Stdn.). Das Tetrahydroisoquinolinchlorhydrat fällt nach starkem Einengen der Lösung aus und wird aus Äthanol oder verd. Salzsäure umkristallisiert. Die Basen werden aus den wäßr. Lösungen mit Kaliumcarbonat gefällt und sind für die Dehydrierung genügend rein.

Methode J: 1,2 mMole Tetraisoquinolinbase werden mit 200 mg Pd-Mohr nach Willstätter¹⁹ fein verrieben, in einer starkwandigen Epruvette auf 1 Torr evakuiert und 1 Std. in einem Bad von 195° (bei XXIV auf 160°) erhitzt. Nach dem Erkalten wird der Schmelzkuchen mit Äthanol erschöpfend ausgekocht. Bei XXII wird zur Trockene gedampft und das erhaltene Öl sofort zu XXI weiterverarbeitet. Bei XXIV wird die stark eingeeengte Lösung mit konz. Salzsäure versetzt und das Chlorhydrat aus Äthanol-2 n Salzsäure (1 : 1) umkristallisiert.

Methode K: Da bei XXV Methode J versagt, wurde wie folgt verfahren: 0,2 g Tetrahydroisoquinolinbase werden mit 0,12 g Pd-Mohr in 170 ccm absol. Toluol 10 Stdn. zum Sieden erhitzt, heiß vom Katalysator filtriert und auf 40 ccm eingeeengt. Aus der nach guter Kühlung erhaltenen Base wird durch Versetzen mit konz. Salzsäure das Chlorhydrat dargestellt und aus verd. Salzsäure umkristallisiert.

Benzylsyringensäure (XXVI): In einer Lösung von 1,2 g KOH in 20 ccm Äthanol werden 2 g Syringensäure und 2,5 ccm Benzylchlorid 2 Stdn. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Hierauf werden nochmals 2,5 ccm Benzylchlorid und in mehreren Anteilen 1,2 g KOH in 20 ccm Äthanol zugesetzt und weitere 4 Stdn. erhitzt. Das Gemisch wird filtriert und das Filtrat zur Trockene gedampft. Beide Rückstände werden in wäßr. Alkali gelöst, mehrmals ausgeäthert und filtriert. Nach Ansäuern der wäßr. Phase erhält man

¹⁸ Org. Syntheses, Coll. Vol. I, S. 452 (1932).

¹⁹ R. Willstätter und E. Waldschmidt-Leitz, Ber. dtsh. chem. Ges. 54, 123 (1921).

1,6 g (= 55,6%) Benzylsyringasäure, die aus Äthanol-Wasser (1:1) umkristallisiert bei 155 bis 157^{o12} schmilzt.

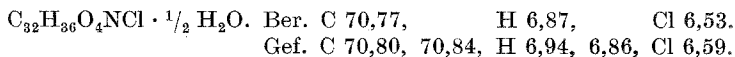
Benzylsyringasäurechlorid (XXVII): Die trockene Benzylsyringasäure wird mit der 5fachen Menge Thionylchlorid 1 Std. auf 50 bis 70° erwärmt, wobei Lösung eintritt. Das überschüssige Thionylchlorid wird abdestilliert und der Rückstand bei 1 Torr und 170° Badtemp. destilliert. 85% Ausbeute. Schmp. 45^{o12}.

II. Teil: Bis-(β -phenyläthyl)-amine.

Bis-(3-Methoxy-4-benzyloxy- β -phenyl-äthyl)-amin-chlorhydrat (XXX).

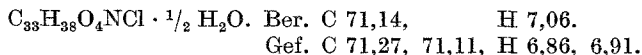
a) *Aus dem ω -Nitrostyrol*: 0,5 g 3-Methoxy-4-benzyloxy- ω -nitrostyrol (XXVIII)⁹ werden in 17 cem Eisessig und 12 cem Benzol unter Erwärmen gelöst und in den Tropftrichter der Schüttelente filtriert. Der Kolben der Ente wird mit 50 mg PtO₂ nach Adams¹⁸ und 3 cem Eisessig beschickt und 1/2 Std. in H₂-Atmosphäre geschüttelt. Dann läßt man während 1 Std. die Lösung des Nitrostyrols langsam zutropfen. Die Hydrierung ist nach 4 bis 8 Stdn. und einer Aufnahme von 150 cem Wasserstoff beendet. Die vom Katalysator filtrierte, fast farblose Lösung wird unter vermindertem Druck auf 20 cem eingengt. Beim Versetzen mit konz. Salzsäure fällt das Hydrochlorid des sekundärenamins aus. Aus Äthanol 0,25 g (= 51%) vom Schmp. 205 bis 210° (Zers.).

b) *Aus dem Oxim*: Wie unter a) werden 1 g durch Umkristallisieren aus Äthanol-Wasser unmittelbar vorher gereinigtes 3-Methoxy-4-benzyloxyphenylacetaldoxim (XXIX)⁹ in 35 cem Äthanol mit 50 mg PtO₂ in 5 cem Äthanol hydriert. Nach Aufnahme der theoretischen Menge an Wasserstoff (165 cem) wird die Lösung filtriert und mit 10 cem konz. Salzsäure versetzt. Das Hydrochlorid des sekundärenamins beginnt sich sofort abzuscheiden und wird wie oben umkristallisiert. Ausbeute 0,35 g (= 38%).



N-Methyl-bis-(3-methoxy-4-benzyloxy- β -phenyl-äthyl)-amin-chlorhydrat (XXXI).

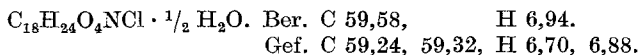
1 g Bis-(3-Methoxy-4-benzyloxy- β -phenyl-äthyl)-amin-chlorhydrat (XXX) und 14 cem 38%ige Formalinlösung werden 3 Stdn. im Stahlautoklav auf 130 bis 140° erhitzt. Die erkaltete Reaktionslösung wird hierauf mit einem Überschuß an verd. 2 n HCl versetzt, das ausfallende Hydrochlorid des tertiärenamins filtriert und aus Äthanol unter Zusatz einiger Tropfen konz. Salzsäure umkristallisiert. Ausbeute 0,9 g (= 88%) vom Schmp. 176 bis 178° (Zers.). Auch das tertiäre Amin kristallisiert mit 1/2 Mol Kristallwasser.



Bis-(3-methoxy-4-oxo- β -phenyl-äthyl)-amin-chlorhydrat (XXXII).

0,5 g Bis-(3-methoxy-4-benzyloxy- β -phenyl-äthyl)-amin-chlorhydrat (XXX) werden mit 10 cem Äthanol und 10 cem konz. Salzsäure 1/2 Std. unter Rückfluß gekocht. Danach werden im N₂-Strom bei Normaldruck 15 cem abdestilliert und schließlich der Kolbeninhalt unter vermindertem Druck zur Trockene gedampft. Der Rückstand wird mit wenig heißem Wasser

aus dem Kolben gespült, filtriert und nach Versetzen mit konz. Salzsäure auskristallisieren lassen. Ausbeute 0,45 g (= 88%) vom Schmp. 205 bis 208°.

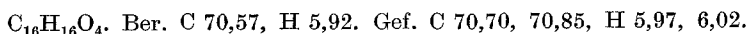


Syringaaldehyd (XXXIII).

6,2 g 5-Oxyvanillin²⁰ werden in 30 ccm Wasser aufgeschlämmt, mit 12,6 g Dimethylsulfat und einer Lösung von 9,3 g NaOH in 40 ccm Wasser 4 Stdn. mechanisch geschüttelt. Das hierbei ausfallende Natriumsalz des Syringaaldehyds wird abgesaugt, mit wenig Äthanol gewaschen, in 30 ccm Wasser unter Erwärmen gelöst, filtriert und noch heiß mit konz. Salzsäure angesäuert. Beim Abkühlen kristallisieren 3,2 g Syringaaldehyd (48%) vom Schmp. 110 bis 112° aus. Der Syringaaldehyd kann aus Wasser unter Zusatz von Tierkohle oder aus Benzin (Sdp. 65 bis 110°) umkristallisiert werden.

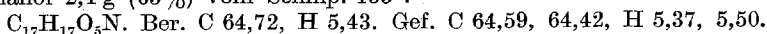
Benzylsyringaaldehyd (XXXIV).

4,1 g nicht weiter gereinigtes Natriumsalz des Syringaaldehyds werden mit 5 ccm trockenem Xylol und 5 ccm frisch destilliertem Benzylchlorid 10 Stdn. am Rückfluß gekocht. Nach den ersten 4 Stdn. werden weitere 3 ccm Benzylchlorid zugegeben. In die mit Bikarbonat versetzte Reaktionslösung wird 2 Stdn. heißer Wasserdampf durchgeblasen, um überschüssiges Benzylchlorid zu entfernen. Danach wird mit Kalilauge alkalisch gemacht, mit Äther mehrmals ausgeschüttelt und die ätherische Lösung durch Ausschütteln mit verd. Kalilauge und Wasser gereinigt und getrocknet. Nach Abdampfen des Äthers kristallisieren nach guter Kühlung 3,4 g roher Benzylsyringaaldehyd aus (62,5%). Aus wenig Äthanol umkristallisiert oder im Hochvak. destilliert (0,1 Torr, 170° Badtemp.): Schmp. 63°.



3,5-Dimethoxy-4-benzylsyringaaldehyd (XXXV).

3,2 g (0,012 Mole) Benzylsyringaaldehyd werden in 25 ccm absol. Äthanol warm gelöst und mit 0,8 g (0,015 Mole) Nitromethan, 0,13 g Methylaminhydrochlorid und 0,1 g Soda 24 Stdn. bei 40° stehen gelassen. Das ausgeschiedene ω -Nitrostyrol wird nach dem Abkühlen filtriert; aus Benzol-Äthanol 2,4 g (65%) vom Schmp. 133°.



Der Österr. Stickstoffwerke AG. danken wir für die Unterstützung, die sie diesen Arbeiten angedeihen ließ.

²⁰ W. Bradley, R. Robinson und G. Schwarzenbach, J. Chem. Soc. London 1930, 793.