

Chem. Ber. 46, 1034-1050 (1913)

125. Karl W. Rosenmund: Über Phenyl-äthanol-amine und Phenyl-nitro-äthanole und ihre Oxy-Derivate.

[Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Berlin.]

(Eingegangen am 26. Februar 1913.)

Seit der Einführung des Adrenalins (Suprarenins) in den Arzneischatz und seit der Erkenntnis seiner Konstitution als Dioxyphenyl-äthanol-methyl-amin hat man sich bemüht, Stoffe ähnlicher Zusammensetzung herzustellen und auf ihre physiologische Wirkung zu prüfen, um die Frage zu entscheiden: Welcher Eigenart des Aufbaues verdankt das Adrenalin seine enorme Wirksamkeit? Andererseits hoffte man auch Ersatzstoffe aufzufinden, deren Herstellung weniger mühsam und kostspielig war, als die der oben genannten Verbindung.

Diese Untersuchungen haben gezeigt, daß Dioxyphenyl-äthanol-amine die bei weitem stärkste Wirkung haben.

Ihre Darstellung erfolgt nach dem Verfahren der Höchster Farbwerke durch Reduktion von Aminoaceto-brenzcatechin. Boettcher¹⁾ erhielt die Verbindungen durch Behandeln von Dioxyphenylchlorhydrin mit Aminobasen, jedoch zeigte Mannich²⁾, daß bei dieser Reaktion

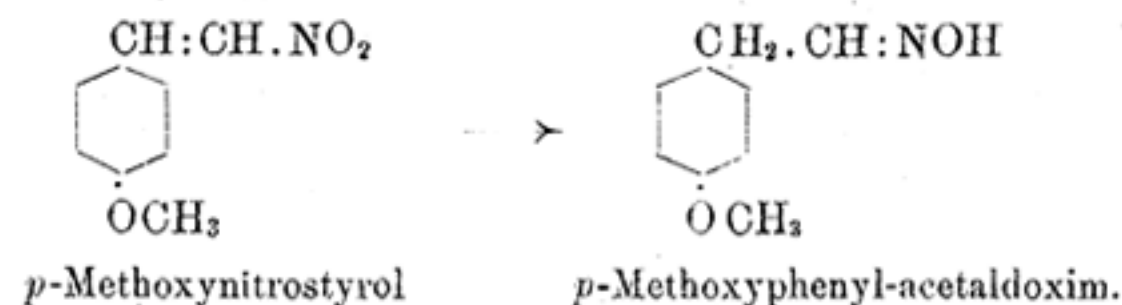
¹⁾ B. 42, 259 [1909].

²⁾ Ar. 248, 127 [1910].

zwei isomere Basen entstehen, die nur schwer von einander zu trennen sind.

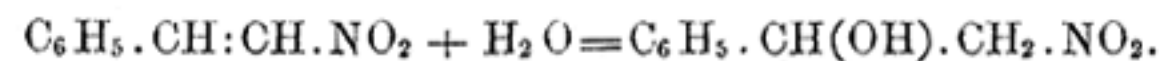
In vorliegender Arbeit habe ich einen neuen Weg zur Synthese derartiger Alkoholbasen eingeschlagen in Anknüpfung an meine früheren Arbeiten über Oxy- und Dioxy-phenyläthyl-amine¹⁾.

Wie ich dort zeigen konnte, bilden die Nitro-styrole ein sehr bequemes Ausgangsmaterial für die Gewinnung von Phenyl-, Oxy-phenyl- und Dioxy-phenyläthyl-aminen, da die Nitrogruppe leicht reduziert wird. Dabei verläuft die Reaktion in zwei Phasen. In der ersten Phase bildet sich aus dem Nitrostyrol das Oxim des entsprechenden Phenylacetaldehyds⁴⁾, z. B.



In der zweiten Phase wird das Oxim zum Amin reduziert.

Um zu Phenyl-äthanolaminen zu gelangen, mußte man von Phenyl-nitroäthanol ausgehen, die sich von den Nitrostyrolen durch Anlagerung von Wasser ableiten:



Aliphatische Nitroalkohole waren von Bouveault und Wahl²⁾ durch Kondensation von Aldehyden mit Nitromethan dargestellt worden. Bei der Kondensation aromatischer Aldehyde wie Benzaldehyd, Anisaldehyd entstanden jedoch stets Nitrostyrole, da die intermediär gebildeten Nitroalkohole unter Wasserabgabe zerfielen.

Nur in einem Falle beobachteten genannte Forscher einen beständigen Nitroalkohol und zwar bei der Kondensation von Piperonal mit Nitromethan, wo ein Gemisch von Nitrostyrol mit Nitroalkohol erhalten wurde.

Es wurde nun gefunden, daß sich die gesuchten Nitro-alkohole stets und in vorzüglicher Ausbeute bilden, wenn das Reaktionsprodukt eines Aldehyds mit Nitromethan und Alkali vorsichtig mit organischen Säuren zerlegt wird. Am besten eignet sich dazu Essigsäure, weniger gut Ameisensäure und Oxalsäure.

Die meisten Nitroalkohole sind mehr oder weniger gelb gefärbte Öle, die für sich und in Lösung lange Zeit unverändert haltbar sind; mit Mineralsäuren behandelt oder beim Erhitzen zerfallen sie in Nitrostyrole und Wasser.

¹⁾ B. 42, 4778 [1909]; 43, 3418 [1910].

²⁾ Siehe auch: Bouveault und Wahl, Bl. [3] 29, 523 [1903].

Von Alkalien werden sie leicht unter Bildung einer farblosen Lösung aufgenommen und können aus dieser durch Essigsäure unverändert abgeschieden werden, durch Mineralsäuren wird Nitrostyrol gebildet. Allzulange Einwirkung von Alkali zersetzt die Verbindungen weitgehend, teils unter Abspaltung von Aldehyd, teils unter Bildung höhermolekularer Verbindungen. In der gleichen Weise vermag man Nitrostyrole durch Auflösen in kalten wäßrigen Alkalien und darauffolgender Zersetzung mit Essigsäure in Nitroäthanol zu verwandeln, so daß die Wasser-Anlagerung und -Abspaltung durch einfache Reaktionen nach Belieben vorgenommen werden kann.

Einen interessanten Verlauf nimmt die Reaktion, wenn man Nitrostyrole in Alkohol löst, mit der hinreichenden Menge Alkali versetzt und mit Essigsäure ansäuert. Die nun entstandenen Verbindungen sind keine Nitroalkohole mehr, sondern Nitroäther, $C_6H_5 \cdot CH(OR) \cdot CH_2 \cdot NO_2$, entstanden durch Anlagerung von Alkohol an die Doppelbindung.

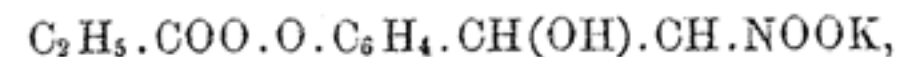
Durch Verwendung anderer Alkohole entstehen die entsprechenden Äther, so z. B. mit Methylalkohol der Methyläther. Auch diese Reaktion läßt sich bequem nach beiden Richtungen, der Alkohol-Anlagerung wie -Abspaltung, verwenden, je nachdem man mit Essigsäure oder Salzsäure ansäuert. Die Reaktion ist gut geeignet zur Darstellung von Nitroalkoholen, bei Verwendung von Aldehyden mit veräthertem Hydroxyl, wie Anisaldehyd, Veratrumaldehyd und Piperonal.

Um entsprechende Verbindungen mit freiem Phenolhydroxyl herzustellen, muß man von den Acylverbindungen der Oxyaldehyde ausgehen und diese dann mittels Alkali mit Nitromethan kondensieren.

Oxybenzaldehyde selbst lassen sich nämlich auf diese Weise nicht in Nitrostyrol- oder Nitroäthanol-Verbindungen überführen, da die sofort eintretende Salzbildung zwischen Phenolhydroxyl und Alkali jede Reaktion der Aldehydgruppe verhindert. Aus diesem Grunde konnte die Kondensation der Acylverbindungen der Oxybenzaldehyde auch nur dann gelingen, wenn die Reaktion zwischen Aldehydgruppe und Nitromethan schneller erfolgt, als die Verseifung der Acylester durch das Alkali.

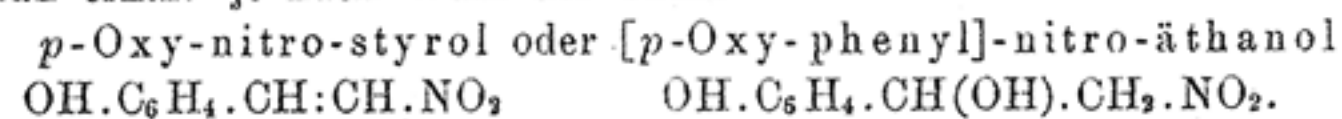
Da die erstgenannte Reaktion momentan erfolgt, während die zweite zwar kurze, aber immerhin merkbare Zeit beansprucht, so hat man es in der Hand, den Vorgang durch entsprechend bemessene Alkalimengen und Einhalten bestimmter Zeiten so zu leiten, daß man entweder Verbindungen mit offenem oder mit verschlossenem Phenolhydroxyl erhält.

Bringt man beispielsweise *p*-[Carbäthoxyl-oxy]-benzaldehyd mit Nitromethan und Alkali zur Reaktion, so bildet sich momentan das Salz des [*p*-Carbäthoxyl-oxy-phenyl]-nitroäthanol,



aus dem man durch sofortiges Ansäuern mit Salzsäure oder Essigsäure das entsprechende Nitro-styrol oder Nitro-äthanol gewinnen kann.

Verwendet man dagegen einen Überschuß (3 Mol.) Alkali und läßt 1—2 Minuten stehen, so wird Äthylkohlensäure abgespalten und man erhält je nach Wahl der Säure



Auf gleiche Weise wurden die vom Vanillin und Protocatechualdehyd sich ableitenden Verbindungen dargestellt.

Während das Oxy- und Dioxy-nitrostyrol und auch das Vanillylnitromethan gut krystallisierende Verbindungen sind, wurden die entsprechenden Nitroäthanol nur als gelber Sirup erhalten, die sich in Alkalien mit intensiver Farbe lösen.

So zeichnete sich das Salz des Vanillinderivats durch eine schöne kirschrote Färbung aus, die selbst bei den geringsten Mengen freien Alkalis noch deutlich sichtbar ist.

Alle diese Nitroalkohole resp. Nitroäther lassen sich durch geeignete Reduktionsmittel, am besten Natriumamalgam und Essigsäure direkt zu Amino-alkoholen resp. Amino-äthern reduzieren.

Bemerkenswert hierbei ist, daß die Reduktion in einer einzigen Reaktion vor sich geht im Gegensatz zu den Nitrostyrolen, bei denen man, entsprechend den beiden eingangs erwähnten Phasen, zwei verschiedene Reduktionsmittel nacheinander zur Anwendung bringen muß.

Die Ausbeuten an Amin sind bei den Nitro-äthern ausgezeichnet, hingegen weniger gut bei den Nitro-alkoholen, bei deren Reduktion sich oftmals gut krystallisierende Kondensationsprodukte beobachten ließen. Diese wurden jedoch nicht näher untersucht.

Experimenteller Teil.

1. Phenyl- ω -nitro-äthanol, $C_6H_5 \cdot CH(OH) \cdot CH_2 \cdot NO_2$.

5 g frisch destillierter Benzaldehyd und 3 g Nitromethan werden in ca. 20 ccm Alkohol gelöst und unter Kühlung allmählich mit 22 ccm einer Natriummethylatlösung versetzt, die im ccm 0.05 g Natrium enthält. Dabei soll die Temperatur 8° nicht übersteigen. Nach kurzer Zeit scheidet sich das Natriumsalz der neuen Verbindung in Form eines schneeweißen Pulvers aus.

Dasselbe wird abgesaugt, mit Alkohol und Äther gewaschen und in kaltem Wasser gelöst. Die farblose, aromatisch riechende Lösung wird mit verdünnter Essigsäure angesäuert, wobei sich ein gelbes Öl abscheidet. Es wird mit Äther aufgenommen, die ätherische Lösung gewaschen, getrocknet und verdunstet. Das zurückbleibende Öl destilliert bei 15 mm bei 163—165°. Das so gewonnene Öl ist jedoch nie ganz rein, da beim Destillieren ein Teil der Verbindung unter Wasserabspaltung in Nitrostyrol übergeht.

II. α -Methyläther des Phenyl- ω -nitro-äthanol,
 $C_6H_5.CH(OCH_3).CH_2.NO_2$.

10 g Nitrostyrol werden in der ausreichenden Menge Methylalkohol gelöst und in der Kälte mit $1\frac{1}{4}$ Molgew. Natriummethylatlösung versetzt, wobei sich die gelbe Flüssigkeit entfärbt. Nach ca. $\frac{1}{2}$ Minute säuert man vorsichtig mit Essigsäure an, scheidet die neue Verbindung durch Wasser ab und nimmt mit Äther auf. Die gewaschene und getrocknete Ätherlösung hinterläßt nach dem Abdunsten ein schwach gelbes Öl, das bei 15 mm bei 140—141° übergeht.

Die Verbindung ist beständiger als der oben beschriebene Alkohol.

0.1241 g Subst.: 8.2 ccm N (16°, 762 mm).

$C_9H_{11}NO_3$. Ber. N 7.74. Gef. N 7.83.

Verwendet man zur Zerlegung des Alkalisalzes statt der Essigsäure Salzsäure, so wird Nitrostyrol zurückgebildet.

III. *p*-Methoxyphenyl- ω -nitro-äthanol,
 $CH_3O.C_6H_4.CH(OH).CH_2.NO_2$.

Die Verbindung entsteht analog dem Phenyl- ω -nitroäthanol aus 10 g Anisaldehyd, 5.2 g Nitromethan und 2 g Natrium in methylalkoholischer Lösung.

Es scheidet sich bei der Reaktion gleichfalls ein weißes Natriumsalz der Verbindung ab, das nach dem Waschen mit Alkohol in Wasser gelöst und mit Essigsäure zersetzt wird.

Das Öl erleidet bei der Destillation eine teilweise Spaltung in *p*-Methoxy- ω -nitro-styrol und Wasser. Mineralsäuren wirken in gleicher Weise.

IV. α -Methyläther des *p*-Methoxyphenyl- ω -nitro-äthanol,
 $CH_3O.C_6H_4.CH(OCH_3).CH_2.NO_2$,

entsteht wie die bereits beschriebene analoge Phenylverbindung durch Anlagerung von Natriummethylat an *p*-Methoxy- ω -nitro-styrol und bildet gleich diesem ein gelbes Öl.

V. *p*-Benzyloxy-nitro-styrol, $C_6H_5.CH_2.O.C_6H_4.CH:CH.NO_2$
 und [(*p*-Benzyloxy-phenyl)- ω -nitro-äthyl]-methyl-äther,
 $C_6H_5.CH_2.O.C_6H_4.CH(OCH_3).CH_2.NO_2$.

Die vorstehend beschriebenen Nitroalkohole waren Öle, die teils unbeständig, teils schwierig zu reinigen waren.

Um zu krystallisierten Verbindungen zu gelangen und den Beweis für die angenommene Zusammensetzung zu liefern, wurden die *p*-Benzyloxy-phenyl-Verbindungen hergestellt.

12 g Benzyläther des *p*-Oxybenzaldehyds, Schmp. 72°, werden mit 4 g Nitromethan in Alkohol gelöst und unter Kühlung 1.5 g Natrium in methylalkoholischer Lösung nach und nach hinzugefügt. Das sich ausscheidende Natriumsalz wird durch Wasser in Lösung gebracht und diese dann in überschüssige Salzsäure gegossen.

Das Nitrostyrol scheidet sich als gelbes Pulver aus, das nach zweimaligem Krystallisieren aus Alkohol bei 120° schmilzt.

0.1324 g Subst.: 9.1 ccm N (17°, 758).

$C_{15}H_{13}NO_3$. Ber. N 5.49. Gef. N 5.55.

Zur Darstellung des α -Methyläthers löst man 1 Molgew. des *p*-Benzyloxy-nitro-styrols in der ausreichenden Menge Methylalkohol, fügt $1\frac{1}{2}$ Molgew. Natriummethylat hinzu und säuert nach $\frac{1}{2}$ Minute mit Essigsäure an.

Beim Verdünnen mit Wasser entsteht eine milchige Trübung; später scheiden sich Krystalle aus, die nach dem Umlösen aus Methylalkohol bei 105—106° schmelzen und weit weniger stark gefärbt sind als die Ausgangssubstanz.

0.1350 g Subst.: 0.3299 g CO_2 , 0.0725 g H_2O . — 0.1226 g Subst.: 5.14 ccm N (18°, 753 mm).

$C_{16}H_{17}NO_2$. Ber. C 66.9, H 5.92, N 4.88.

Gef.: » 66.65, » 6.01, » 4.87.

VI. Benzoat des *p*-Oxy-nitro-styrols und des
p-Oxyphenyl-nitro-äthanol.

Das für die Darstellung obiger Verbindungen notwendige Benzoat des Oxybenzaldehyds wurde in folgender Weise hergestellt.

10 g *p*-Oxybenzaldehyd werden in kaltem Alkohol unter Zusatz der berechneten Menge Kalihydrat gelöst und mit 1 Mol. Benzoylchlorid vermischt. Die Lösung erwärmt sich und scheidet Kaliumchlorid und das Reaktionsprodukt ab. Durch Wasserzusatz wird das Kaliumchlorid in Lösung gebracht und zugleich die Ausscheidung des Benzoyl-oxybenzaldehyds vervollständigt. Das Produkt wird aus Alkohol krystallisiert. Zur Darstellung des Nitrostyrols wurden 12 g des Aldehyds in so viel warmem Alkohol gelöst, daß sich beim Abkühlen nichts mehr ausscheidet, dann fügt man 4 g Nitromethan hinzu und vermischt mit einer Lösung von 1.5 g Natrium in Methylalkohol.

Es scheidet sich sofort ein weißes Pulver ab, das Natriumsalz der Nitrolsäure.

Auf Wasserzusatz geht alles in Lösung.

Das Gemisch wird sofort in 10-prozentige Salzsäure, die reichlich Eisstückchen enthält, gegossen, wobei sich das Nitrostyrol als voluminöser, schwach gelb gefärbter Niederschlag ausscheidet. Derselbe wird abgesaugt, gewaschen und aus viel Alkohol krystallisiert.

Die Verbindung krystallisiert in feinen, schwach gelben Nadeln vom Schmp. 153—155°.

Sie ist schwer löslich in Alkohol, Äther und Essigäther.

Um das entsprechende Nitro-äthanol zu erhalten, wird das alkalische Reaktionsgemisch aus Aldehyd, Nitromethan und Natriummethylat mit Essigsäure statt mit Salzsäure angesäuert.

Zu dem Zweck verdünnt man die alkoholische Lösung mit der gleichen Menge Wasser, fügt etwas Eis hinzu und übersättigt mit 25-prozentiger Essigsäure. Die Verbindung scheidet sich mit fast weißer Farbe ab, sie läßt sich aus Alkohol in glänzenden Schuppen vom Schmp. 127—130° gewinnen. Beim Erhitzen über 130° zersetzt sie sich unter Gasentwicklung.

0.1267 g Sbst.: 0.2905 g CO₂, 0.0525 g H₂O. — 0.3002 g Sbst.: 12.2 ccm N (19°, 760 mm).

C₁₅H₁₃NO₅. Ber. C 62.72, H 4.53, N 4.88.

Gef. » 62.53, » 4.63, » 4.75.

VII. Carboxäthyl-Verbindung des Oxy-nitro-styrols und Oxyphenyl-nitro-äthanols.

Die Verbindungen wurden hergestellt, weil sich infolge der leichten Verseifbarkeit der Carboxäthylgruppe aus ihnen am besten die entsprechenden Verbindungen mit freiem Phenolhydroxyl erhalten lassen mußten.

Den Carboxäthyl-oxy-*p*-benzaldehyd, C₂H₅COO.O.C₆H₄.CHO, erhält man nach der von E. Fischer¹⁾ für Oxybenzoesäuren angegebenen Methode aus Oxybenzaldehyd, chlorkohlensaurem Äthyl und Alkali.

Die Verbindung stellt ein farbloses Öl dar, das sich im Vakuum unzersetzt destillieren läßt, Sdp. 170—172° bei 13 mm.

5 g des Aldehyds werden in 20 ccm Alkohol gelöst, mit 1 Mol. Nitromethan vermischt und nach dem Abkühlen auf 0° auf einmal mit 1.2 Mol. Natriummethylat-Lösung versetzt. Dann wird das Ganze in überschüssige Salzsäure gegossen, wobei sich das Nitro-styrol als gelber Niederschlag ausscheidet.

Es ist leicht löslich in heißem, schwerer in kaltem Alkohol und krystallisiert in feinen hellgelben Nadeln vom Schmp. 112—113°. Ausbeute 4 g.

0.1010 g Sbst.: 5.2 ccm N (16°, 763 mm).

C₁₁H₁₁NO₅. Ber. N 5.31. Gef. N 6.11.

Verdünnt man in oben beschriebenem Versuch nach erfolgter Kondensation mit Eiswasser und fügt statt Salzsäure Essigsäure hinzu, so scheidet

sich ein schwach gelbes Öl ab, das bei längerem Stehen in der Kälte krystallinisch erstarrt.

Aus verdünntem Alkohol krystallisiert, bildet es gelbe Nadeln vom Schmp. 91.5°. Die Verbindung stellt das [Carboxäthyloxy-phenyl]-nitro-äthanol, C₂H₅.COO.O.C₆H₄.CH(OH).CH₂.NO₂, dar.

Die Verbindung ist leicht in Alkohol und Äther löslich.

0.1568 g Sbst.: 0.2971 g CO₂, 0.0729 g H₂O. — 0.1576 g Sbst.: 7.52 ccm N (18°, 759 mm).

C₁₁H₁₃NO₆. Ber. C 51.76, H 5.09, N 5.50.

Gef. » 51.67, » 5.20, » 5.59.

VIII. *p*-Oxy-nitro-styrol, OH.C₆H₄.CH:CH.NO₂.

Durch Einwirkung kalter Kalilauge auf die Acylverbindungen des Oxynitrostyrols erhält man das Oxynitrostyrol. Es bildet lange derbe Nadeln, die aus verdünntem Alkohol krystallisiert werden. Schmp. 154—160° unter Zersetzung.

0.1679 g Sbst.: 12.4 ccm N (18°, 751 mm).

C₈H₇NO₃. Ber. N 8.49. Gef. N 8.56.

IX. *p*-Oxyphenyl-nitro-äthanol, OH.C₆H₄.CH(OH).CH₂.NO₂, entsteht durch kalte Verseifung des Benzoyloxy-phenyl-nitroäthanols. Es wurde in Form eines gelben, nicht krystallisierenden Sirups gewonnen, der nicht weiter gereinigt werden konnte.

IX. Benzoyl-Verbindung des Vanillyden-nitro-methan.

Benzoyl-vanillin entsteht aus molekularen Mengen Vanillin, Benzoylchlorid und überschüssigem Pyridin in ätherischer Lösung. Der nach dem Verdampfen des Äthers bleibende Rückstand wird mit verdünnter Kalilauge verrieben, um unverbrauchtes Ausgangsmaterial zu entfernen, dann in Äther gelöst und mit Petroläther gefällt. Das nochmals aus Alkohol krystallisierte Produkt schmilzt bei 75—76°.

2 g der Verbindung werden in 40 ccm Alkohol unter Zusatz von wenig Äther gelöst, die berechnete Menge Nitromethan und dann unter guter Kühlung 4 ccm 50-prozentiger Kalilauge hinzugegeben. Nach 5—10 Sekunden ist die Kondensation in der Regel beendet, worauf das Gemisch sofort in stark gekühlte 5-prozentige Salzsäure gegossen wird.

Die Nitrostyrol-Verbindung scheidet sich als feinpulveriger, schwach gefärbter Niederschlag aus, sie wird mehrmals aus Alkohol krystallisiert und bildet feine, schwach gelbe Nadeln vom Schmp. 152—155°.

0.2660 g Sbst.: 10.81 ccm N (18°, 761 mm).

C₁₀H₁₃NO₅. Ber. N 4.84. Gef. N 4.76.

X. Vanillyden-nitro-methan¹⁾.

Erwärmt man obige Verbindung kurze Zeit mit alkoholischer Kalilauge, so wird der Benzoylrest abgespalten, gleichzeitig färbt sich

¹⁾ B. 41, 2875 [1908].

¹⁾ Siehe auch Knoevenagel und Walter, B. 37, 4502—10 [1904].

die Lösung schön kirschrot. Durch Ansäuern mit Salzsäure wird das Gemisch intensiv gelb und durch Verdünnen mit Wasser läßt sich das gebildete Vanillyden-nitro-methan abscheiden.

Aus Alkohol krystallisiert, bildet es intensiv gelb gefärbte, derbe Nadeln vom Schmp. 160—164°.

Die Verbindung ist leicht löslich in heißem, schwerer in kaltem Alkohol, wenig löslich in Äther und unlöslich in Petroläther.

Von Wasser wird sie in geringer Menge aufgenommen unter Bildung einer gelben Lösung, die sich mit den geringsten Mengen Alkali rot färbt. Diese Reaktion ist so empfindlich, daß längere Berührung mit Glas genügt, um die Färbung hervorzurufen. Die Entstehung der Farbe ist auf Bildung von Salzen des Vanillyl-nitro-äthanol zurückzuführen.

0.1534 g Sbst.: 0.3109 g CO₂, 0.0636 g H₂O. — 0.1354 g Sbst.: 8.4 ccm N (14°, 744 mm).

C₉H₉NO₄. Ber. C 55.38, H 4.62, N 7.18.
Gef. » 55.29, » 4.64, » 7.23.

XI. [Carboäthoxy-vanillyden]-nitromethan.

Carboäthoxy-vanillin entsteht durch Einwirkung von chlorkohlensaurem Äthyl auf Vanillin in alkalischer Lösung.

11 g Vanillin werden in 37 ccm doppeltnormaler Natronlauge gelöst und unter Kühlen und Schütteln nach und nach 8.5 g chlorkohlensaures Äthyl zugegeben.

Die Verbindung scheidet sich als weißer Niederschlag ab. Aus Alkohol krystallisiert schmilzt sie bei 71°.

Beim Erhitzen auf 135° tritt lebhafte Kohlensäure-Entwicklung auf, die zurückbleibende Flüssigkeit ist der Äthyläther des Vanillins.

Zur Darstellung des [Carboäthoxy-vanillyden]-nitromethans wird der oben beschriebene Aldehyd mit Nitromethan unter Verwendung von Natriummethylat kondensiert. Die Verbindung ist gelb gefärbt, schwer löslich in Alkohol und schmilzt bei 125°.

0.1906 g Sbst.: 8.5 ccm N (19°, 755 mm).

C₁₂H₁₃NO₆. Ber. N 5.24. Gef. N 5.18.

XII. 4-[(Carboxäthyl-oxy)-3-methoxy-phenyl]-nitro-äthanol.

Kondensiert man Carboxäthyl-vanillin und Nitromethan mittels Natriummethylat und säuert das Gemisch mit Essigsäure statt mit Salzsäure an, so entsteht statt der Nitroäthylen-Verbindung das Nitroäthanol in Form eines Öls, das nach einigen Tagen krystallinisch erstarrt.

Beim Verreiben mit Äther geht ein Teil in Lösung, während eine schwach gefärbte Krystallmasse zurückbleibt, die aus Benzol in dicken Nadeln vom Schmp. 84—86° erhalten wird.

Die Verbindung löst sich leicht in Alkohol, schwerer in Äther und kaltem Benzol.

XIII. Dibenzoat des Protocatechualdehyds.

10 g Protocatechualdehyd werden in kaltem Alkohol gelöst und nach Zugabe der berechneten Menge Kaliumhydroxyd (gleichfalls in alkoholischer Lösung) mit 2 Mol. Benzoylchlorid unter guter Kühlung versetzt. Nach Verbrauch des Benzoylchlorids scheidet man die Dibenzoylverbindung durch Wasserzusatz aus. Dieselbe ist zuerst ölig, krystallisiert aber nach längerem Stehen.

In unreinem Zustande leicht in Alkohol löslich, wird sie wiederholt aus verdünntem Alkohol krystallisiert. In reiner Form ist die Verbindung in kaltem Alkohol ziemlich schwer löslich; sie krystallisiert daraus in Form weißer, zu Rosetten vereinigter Nadeln. Ihr Schmelzpunkt liegt bei 96—97°.

XIV. Dicarboäthoxy-protocatechualdehyd.

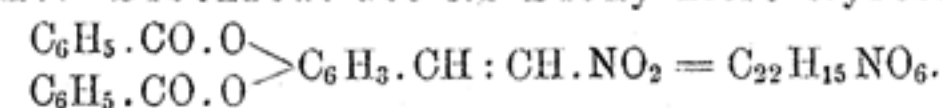
Die Verbindung entsteht aus 2 Mol. Protocatechualdehyd, 2 Mol. Kalilauge in wäßriger Lösung und 2 Mol. chlorkohlensaurem Äthyl.

Sie bildet ein farbloses, nicht erstarrendes Öl, das im Vakuum bei 13 mm unzersetzt zwischen 215—217° destilliert.

0.1515 g Sbst.: 0.3075 g CO₂, 0.0686 g H₂O.

C₁₆H₁₄O₇. Ber. C 55.32, H 4.97.
Gef. » 55.36, » 5.07.

XV. Dibenzoat des 3,4-Dioxy-nitro-styrols,



10 g Dibenzoyl-protocatechualdehyd werden in soviel Alkohol gelöst, daß sich bei Zimmertemperatur nichts ausscheidet, dann fügt man 2 g Nitromethan und 1½ Mol. Natriummethylat-Lösung hinzu und versetzt das sich schnell braunfärbende Gemisch nach 10—15 Sekunden mit verdünnter Salzsäure im Überschuß.

Dabei oder auf Zusatz von Wasser entsteht eine gelbe Emulsion, welche in Kürze Krystalle ausscheidet.

Die Verbindung wird aus viel Alkohol in feinen, schwach gelben Nadeln vom Schmp. 143—144° erhalten.

0.1882 g Sbst.: 6.24 ccm N (20°, 758 mm).

C₂₂H₁₅NO₆. Ber. N 3.6. Gef. N 3.85.

XVI. Dicarboxäthyl-dioxy-nitrostyrol.

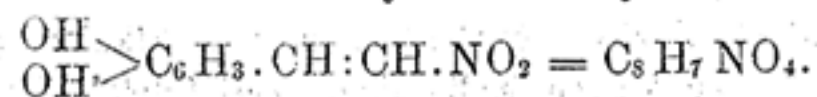
Aus 5 g Dicarboäthoxy-protocatechualdehyd, 1.4 g Nitromethan und 14 ccm 5-prozentiger Natriummethylat-Lösung gemäß dem zuvor beschriebenen Versuch.

Gelbe Nadelchen aus Alkohol vom Schmp. 72°.

0.1010 g Sbst.: 0.1913 g CO₂, 0.0403 g H₂O.

C₁₄H₁₅NO₈. Ber. C 51.69, H 4.62.
Gef. » 51.66, » 4.46.

XVII. Dioxy-nitro-styrol,



Bei der Kondensation von Dibenzoyl-protocatechualdehyd mit Nitromethan (siehe oben) ist das Salzsäure-Filtrat vom Dibenzoyl-dioxy-nitrostyrol intensiv gelb bis gelbrot gefärbt. Die Färbung ist durch die Anwesenheit von Dioxy-nitro-styrol bedingt, das aus der Dibenzoylverbindung durch Verseifen entstanden ist. Äthert man die mit viel Wasser verdünnte Lösung aus und läßt den Äther verdunsten, so bleibt ein gelber Sirup zurück, der langsam Krystalle ansetzt. Durch Waschen mit Benzol befreit man diese vom anhaftenden Öl und krystallisiert zuerst aus Wasser, dann aus einer Äther-Ligroin-Mischung um. Die Verbindung bildet gelbe Nadeln oder Blättchen. Beim Erhitzen im Schmelzpunktröhrchen tritt bei 145—148° Dunkelfärbung ein, bei 155—157° schien alles geschmolzen, bei 160° tritt totale Zersetzung unter Gasentwicklung ein.

Will man die Verbindung durch Verseifen des Dibenzoylproduktes herstellen, so ist darauf zu achten, daß die Einwirkung des Alkalis nur kurze Zeit und bei niedriger Temperatur stattfindet, sonst tritt weitgehende Zersetzung ein.

1 g Dibenzoyl-dioxy-nitro-styrol werden in so viel Alkohol gelöst, daß bei 10° nichts mehr auskrystallisiert, es sind dazu ca. 250 ccm Alkohol erforderlich. Dann fügt man 2—3 ccm 10-prozentige methylalkoholische Kalilauge hinzu und gießt das Gemisch, das sich sofort tief dunkel färbt, sofort in 10-proz. Salzsäure.

Die Lösung wird wie oben angegeben verarbeitet.

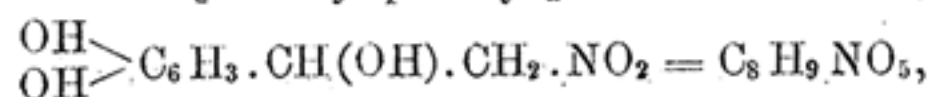
Bequemer und vorteilhafter ist die Darstellung des Dioxy-nitrostyrols aus dem oben beschriebenen Carboxäthyl-Derivat.

0.1388 g Subst.: 0.2631 g CO₂, 0.0508 g H₂O. — 0.1534 g Subst.: 10.02 ccm N (13°, 763 mm).

C₈H₇NO₄. Ber. C 53.04, H 3.87, N 7.73.

Gef. » 52.88, » 4.08, » 7.65.

XVIII. [Dioxy-phenyl]-nitro-äthanol,



und seine Dibenzoyl- und Dicarboxäthyl-Verbindungen.

Säuert man die nach Versuch XV und XVI erhaltenen alkalischen Kondensationsgemische mit Essigsäure statt mit Salzsäure an, so erhält man statt der Nitrostyrole die Nitro-äthanole.

Diese wurden jedoch nur in Form von dicken Ölen erhalten, die nicht krystallisierten, so daß eine Reinigung und Analyse derselben nicht möglich war.

Das Dioxyphenyl-nitro-äthanol wird bei der Kondensation von Acyl-protocatechualdehyd mit Nitromethan erhalten, wenn man einen Überschuß von Alkali verwendet und die Reaktion etwas länger ausdehnt, so daß die Acylgruppen abgespalten werden. Durch Essigsäure entsteht dann das Nitro-äthanol.

Löst man dagegen Diacyl-dioxy-phenyl-nitrostyrole in Alkohol und fügt dann Alkali hinzu, bis die Verseifung stattgefunden hat, so erhält man nach dem Ansäuern mit Essigsäure Alkyläther des Nitro-äthanols, entstanden durch Anlagerung des als Lösungsmittel verwendeten Alkohols an die Doppelbindung. Die Verbindungen sind vom Typus der in den Versuchen II, IV, V beschriebenen Nitro-äthanol-äther.

Alle diese vom Dioxybenzaldehyd sich ableitenden Nitro-äthanole und -äther sind gegen Alkali weit empfindlicher als die entsprechenden Vanillyl-Verbindungen. Es ist daher bei ihrer Darstellung große Vorsicht erforderlich, vor allem sind höhere Temperaturen dabei zu vermeiden.

Es gelang nicht, diese Verbindungen in reinem krystallisiertem Zustande zu erhalten. Der Beweis für die Richtigkeit ihrer Konstitution und Zusammensetzung ist in einzelnen Fällen durch Umwandlung der Nitrogruppe in die Aminogruppe und Charakterisierung der entstandenen Basen geführt worden.

Näheres findet sich in den entsprechenden folgenden Abschnitten.

XIX. Phenyl-äthanolamin, C₆H₅·CH(OH)·CH₂·NH₂.

Man löst 4 g frisch dargestelltes Phenyl-nitro-äthanol (Versuch I) in verdünntem Alkohol, gibt etwas Essigsäure hinzu und fügt nach und nach das 2½-fache der berechneten Menge an 3-prozentigem Natriumamalgam hinzu, wobei man durch Essigsäure-Zusatz dafür sorgt, daß die Flüssigkeit stets schwach sauer ist.

Nach beendeter Reaktion wird die nur noch schwach gefärbte Lösung im Vakuum vom Alkohol befreit und mit Äther geschüttelt, um nicht basische Anteile zu entfernen. Dann scheidet man die Base mit Natronlauge ab und nimmt sie in Äther auf.

Die getrocknete Ätherlösung wird dann mit alkoholischer Salzsäure übersättigt, wobei sich eine ölige Ausscheidung bildet, die später teilweise krystallisiert.

Beim Behandeln mit Aceton wird der ölige Anteil gelöst, während die Krystalle zurückbleiben. Diese sind schwer löslich in Wasser und besitzen den Schmp. 217—218°. Die Verbindung, die nur schwach basische Eigenschaften zeigt, wurde nicht näher untersucht.

In der Acetonlösung befindet sich das Phenyl-äthanol-amin-Chlorhydrat, das durch Äther wieder ölig abgeschieden wird.

Es gelang nicht, das Salz zur Krystallisation zu bringen in Übereinstimmung mit den Angaben von Holsborn¹⁾, der gleichfalls kein krystallisiertes Chlorhydrat der Base erhielt.

Zur Identifizierung der Verbindung wurde das Chlorhydrat mit Alkali und Benzoylchlorid behandelt, wobei die von Holsborn beschriebene Benzoyl-Verbindung erhalten wurde. Diese schmilzt nach mehrmaliger Krystallisation aus Alkohol bei 147° (Holsborn 144—145°).

Bei Verwendung von Aluminiumamalgam statt Natriumamalgam ist der Reaktionsverlauf derselbe. Auch hierbei entsteht neben dem Phenyläthanolamin beim Behandeln des Reduktionsproduktes mit Salzsäure die bei 217—218° schmelzende Verbindung.

XX. α -Methoxy-phenyl-äthylamin, $C_6H_5.CH(OCH_3).CH_2.NH_2$.

Die Verbindung entsteht durch Reduktion des α -Methoxy-phenyl-nitro-äthans (Versuch II). Vorteilhaft verwendet man für die Reduktion nicht reines α -Methoxy-phenyl-nitro-äthan, sondern reduziert direkt die Lösung, welche beim Behandeln von ω -Nitro-styrol mit Methylalkohol und Alkali entsteht.

2 g ω -Nitrostyrol werden in Methylalkohol gelöst, 1½ Mol. Natriummethylat-Lösung zugegeben und nach ½ Minute, während der sich die gelbe Lösung entfärbt hat, mit Essigsäure angesäuert. Dann fügt man nach und nach 100 g 3-prozentiges Natriumamalgam hinzu und reduziert unter Kühlen und Essigsäurezusatz. Die Aufarbeitung geschieht wie beim Phenyl-äthanolamin.

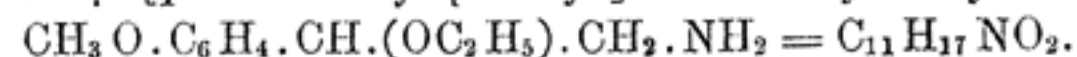
Die Ausbeute an reinem Chlorhydrat der Base ist ca. 80%. Es ist schwer löslich in Aceton, aus dem es in weißen Nadeln krystallisiert, sehr leicht löslich in Wasser und Alkohol. Der Schmelzpunkt ist 158—159°.

0.1088 g Subst.: 5.71 ccm $\frac{1}{10}$ -AgNO₃. — 0.1792 g Subst.: 11.66 ccm N (20°, 767 mm).

$C_9H_{14}NOCl$. Ber. Cl 18.93, N 7.47.

Gef. » 18.66, » 7.65.

XXI. β -[p -Methoxy-phenyl]- α -äthoxy-äthylamin,



Die Verbindung entsteht durch Reduktion des p -Methoxy- α -äthoxy-phenyl- ω -nitroäthans, das durch Anlagerung von Äthylalkohol an p -Methoxy-nitrostyrol gewonnen wird.

¹⁾ B. 37, 2483 [1904].

2 g p -Methoxy-nitrostyrol werden in warmem Alkohol gelöst, die Lösung auf Zimmertemperatur abgekühlt und alkoholische Kalilauge (1½ Mol. KOH) zugefügt, bis Entfärbung eintritt, dann fügt man Essigsäure bis zur sauren Reaktion hinzu und verdünnt mit Wasser. Eine auftretende Trübung bringt man mit wenig Alkohol zum Verschwinden und läßt dann die Lösung einige Zeit stehen, wobei meist eine geringe Menge p -Methoxy-nitro-styrol in feinen Blättchen auskrystallisiert. Das Filtrat wird mit 60—70 g 3-proz. Natriumamalgam in kleinen Portionen versetzt, wobei fast gar keine Wasserstoffentwicklung eintritt, dieselbe wird erst zum Schluß der Reaktion lebhafter.

Dann fügt man etwas Salzsäure und Wasser hinzu und äthert aus, um nicht-basische Anteile zu entfernen, dann wird mit Natronlauge übersättigt und die abgeschiedene Base in Äther aufgenommen.

Aus der Ätherlösung, die stark alkalisch reagiert, wird die Base mit Salzsäure ausgeschüttelt und die Lösung verdunstet. Es hinterbleibt ein schwach gefärbter Sirup, der allmählich krystallisiert.

Versetzt man die ätherische Lösung der Base mit alkoholischer Salzsäure und etwas Aceton, so erhält man sofort weiße Krystalle. Das Chlorhydrat der Base löst sich leicht in Wasser, schwer in Aceton, es schmilzt bei 173—175° und zersetzt sich bei 182°.

0.1158 g Subst.: 0.0722 g AgCl. — 0.1512 g Subst.: 8.02 ccm N (21°, 761 mm). — 0.1022 g Subst.: 0.2126 g CO₂, 0.0715 g H₂O.

$C_{11}H_{18}NO_2Cl$. Ber. C 57.02, H 7.77, N 6.05, Cl 15.2.

Gef. » 56.74, » 7.83, » 6.16, » 15.42.

Die Ausbeute beträgt bis 80% des Ausgangsmaterials.

XXII. Methyläther des [p -Methoxy-phenyl]-äthanolamins, $CH_3O.C_6H_4.CH(OCH_3).CH_2.NH_2$.

1 g p -Methoxy-nitrostyrol wird in Methylalkohol gelöst, 1½ Mol. Natriummethylat-Lösung zugegeben und nach Entfärbung mit Essigsäure angesäuert. Reduktion und Aufarbeitung geschieht wie in Versuch XXI.

Das Chlorhydrat der Base (0.85 g) wird aus Aceton unter Zusatz einiger Tropfen Wasser in Form weißer Nadeln vom Schmp. 165—166.5° erhalten. Die Zersetzung erfolgt bei 186—187°.

0.1121 g Subst.: 0.0728 g AgCl. — 0.1310 g Subst.: 7.14 ccm N (18°, 753 mm).

$C_{10}H_{16}NO_2Cl$. Ber. Cl 16.32, N 6.44.

Gef. » 16.10, » 6.40.

Dieselbe Verbindung entsteht, wenn man zu der methylalkoholischen Lösung statt der Natriummethylat-Lösung wäßrige 15-proz. Kalilauge hinzufügt.

XXIII. [p -Methoxy-phenyl]-äthanolamin,



Da, wie im vorhergehenden Versuch gezeigt wurde, Nitrostyrole in alkoholischer Lösung stets den Alkohol des Lösungsmittels addieren,

auch wenn man wäßrige Alkalilösungen zufügt und andererseits Nitrostyrole in rein wäßrigen Alkalilösungen sich nur sehr langsam auflösen, so muß man zwecks Darstellung der Äthanolamine von den bei der Kondensation von Aldehyden mit Nitromethan entstehenden Nitroalkoholen resp. deren Salzen ausgehen.

Zu dem Zwecke löst man das nach Versuch III entstehende Natriumsalz des *p*-Methoxyphenyl-nitro-äthanol nach dem Waschen mit Alkohol und Äther in Eiswasser, fügt Essigsäure bis zur sauren Reaktion hinzu und bringt das ausgeschiedene Nitroäthanol durch Alkoholzusatz in Lösung.

Diese Lösung wird nun, wie vorher beschrieben, reduziert und das [Methoxy-phenyl]-äthanolamin mit Äther ausgeschüttelt. Um alles Amin zu gewinnen, ist 5—6-maliges Ausschütteln erforderlich.

Aus der mit Kaliumcarbonat getrockneten Ätherlösung fällt gasförmige Salzsäure ein Öl, das nach längerer Zeit krystallisiert.

Aus Aceton mit wenig Wasser krystallisiert die Verbindung in weißen Nadeln vom Schmp. 171—172°.

Ein Gemisch des Salzes mit dem Chlorhydrat des *p*-Methoxyphenyl- α -äthoxy-äthylamins (Schmp. 175—176°), Versuch XXI, schmolz bereits bei 153°.

0.1513 g Subst.: 0.1068 g AgCl. — 0.1438 g Subst.: 8.42 ccm N (17°, 762 mm).

$C_9H_{14}NO_2Cl$. Ber. Cl 17.45, N 6.88.
Gef. » 17.31, » 6.91.

Methyläther des [Dimethoxy-phenyl]-äthanolamins,
 $(CH_3O)_2C_6H_3.CH(OCH_3).CH_2.NH_2$.

1 Tl. 3,4-Dimethoxy-nitrostyrol¹⁾ wird in 200 Tln. Methylalkohol gelöst und durch Zusatz von 1½—2 Mol. Natriummethylat-Lösung in den Trimethyläther des 3,4-Dioxyphenyl-nitro-äthanol übergeführt. Man erhält denselben nach Verdunsten des Alkohols im Vakuum und Ausäthern des Rückstandes als gelbes Öl, das sich nicht unzeretzt im Vakuum destillieren läßt. Es wird in ungereinigtem Zustande in verdünntem Alkohol gelöst und mit Natriumamalgam bei Gegenwart von Essigsäure reduziert. Ist die Reduktion beendet, so wird der Alkohol im Vakuum verjagt, die Lösung mit Äther, dann mit Essigäther ausgeschüttelt, schließlich mit Kalilauge übersättigt und wiederholt mit Essigäther extrahiert. Die Essigätherlösung der Base wird mit Kaliumcarbonat getrocknet, mit Äther gemischt und mit al-

koholischer Salzsäure gefällt. Dabei scheidet sich das Chlorhydrat der Base zuerst ölig, dann in Form weißer Nadelchen ab.

Dieselben krystallisieren aus heißem, schwach wasserhaltigem Aceton und zeigen den Schmp. 165° unter Zersetzung.

Dieselbe Verbindung ist von C. Mannich und P. Neumann aus α -Methoxy- ω -bromäthyl-3,4-dimethoxy-benzol und Ammoniak dargestellt worden und als Trimethyläther des Arterenols beschrieben¹⁾. Der von ihnen angegebene Schmelzpunkt des Chlorhydrats ist 167°.

0.1051 g Subst.: 4.31 ccm $\frac{n}{10}$ -AgNO₃. — 0.1694 g Subst.: 8.11 ccm N (18°, 759 mm).

$C_{11}H_{18}NO_2Cl$. Ber. Cl 14.35, N 5.66.
Gef. » 14.54, » 5.60.

[Dimethoxy-phenyl]-äthanolamin,
 $(CH_3O)_2C_6H_3.CH(OH).CH_2.NH_2$.

Man bringt 2 g Veratrum-aldehyd mit 0.8 g Nitromethan und 15 ccm 5-prozentige Natriummethylat-Lösung zur Reaktion, saugt das ausgeschiedene Natriumsalz des Dimethoxyphenyl-nitro-äthanol ab, wäscht es mit Alkohol und zerlegt es dann mit verdünnter Essigsäure. Die Lösung wird dann mit Natriumamalgam reduziert und die Base analog der zuvor beschriebenen gewonnen.

Das Chlorhydrat krystallisiert aus Aceton in Blättchen vom Schmp. 163°.

0.1013 g Subst.: 4.9 ccm $\frac{n}{10}$ -AgNO₃. — 0.1295 g Subst.: 6.78 ccm N (18°, 760 mm).

$C_{10}H_{16}NO_2Cl$. Ber. Cl 15.12, N 5.98.
Gef. » 15.3, » 6.12.

[Dioxy-phenyl]-äthanolamin, $(OH)_2C_6H_3.CH(OH).CH_2.NH_2$.

5 g Dicarboxäthyl-protocatechualdehyd wurden mit 1.9 g Nitromethan in wenig Alkohol gelöst und mit der vierfachen Menge Äther versetzt. Dann löst man 1.5—2 Mol. Natrium in 10—15 ccm Methylalkohol, verdünnt die Lösung mit Äther, so lange sie noch klar bleibt und gibt sie zu der gut gekühlten Lösung I. Es entsteht ein gelber, an der Luft schnell dunkelnder Niederschlag, das Natriumsalz des [Dicarbäthoxy-dioxy-phenyl]-nitro-äthanol. Dieses wird schnell abgesaugt, mit Äther gewaschen und am besten unter Äther in eine Wulffsche Flasche gebracht, durch die man Wasserstoff leitet. Man kühlt gut ab und fügt eine gleichfalls gut gekühlte, zuvor ausgekochte Lösung von 4.5 Mol. Natronhydrat in 20 ccm Wasser hinzu und sorgt

¹⁾ B. 43, 3415 [1910].

¹⁾ Ar. 248, 150 [1910].

dafür, daß die feste Substanz schnell in Lösung geht. Sobald dies geschehen ist, säuert man mit Essigsäure an und führt das entstandene Dioxyphenyl-nitro-äthanol durch Schütteln in den Äther über. Dasselbe bildet einen gelben, nicht krystallisierenden Sirup, der direkt auf Amin verarbeitet wurde.

Zu dem Zwecke löst man ihn in Alkohol, fügt etwas Wasser und Essigsäure hinzu und reduziert mit Natriumamalgam. Nach erfolgter Reduktion äthert man die Lösung aus, um nicht basische Bestandteile zu entfernen, fügt wenig Salzsäure hinzu und dampft bei niedrigerer Temperatur im Vakuum ein.

Den Rückstand nimmt man mit Wasser auf und fällt mit Bleiacetat und Ammoniak. Den Niederschlag zersetzt man mittels Schwefelwasserstoff und dampft das Filtrat, in dem die Base enthalten ist, mit wenig Salzsäure im Vakuum ein, nimmt nochmals mit Alkohol auf und fällt mit Äther. Da die Fällung, die aus salzsaurem [Dioxy-phenyl]-äthanolamin bestand, nicht krystallisierte, wurde sie nochmals mit Bleiacetat und Ammoniak gefällt und wie oben weiter behandelt. Auch jetzt ist die Verbindung noch sehr unrein. Sie löst sich leicht in Wasser, aus der Lösung fällt Ammoniak die freie Base aus. Dieselbe löst sich in Kalilauge wie in Säuren leicht auf.

Mit Eisenchlorid gibt die salzsaure Verbindung intensiv die Brenzcatechin-Reaktion.

Da es nicht gelang, die Substanz genügend zu reinigen, um ihre quantitative Zusammensetzung zu ermitteln, wurde sie auf ihre physiologische Wirksamkeit geprüft.

Hr. Prof. Franz Müller von der Landwirtschaftlichen Hochschule zu Berlin war so liebenswürdig, die physiologische Prüfung zu übernehmen, wofür ich ihm auch an dieser Stelle meinen besten Dank sage.

Es zeigte sich, daß die Verbindung außerordentliche Wirkung auf den Blutdruck ausübt, so daß es als erwiesen gelten kann, daß dieselbe tatsächlich Dioxyphenyl-äthanolamin ist.

Es sei noch bemerkt, daß die Ausbeute an dieser Verbindung stark schwankt, daß sie aber stets recht gering war. Im besten Falle betrug sie ca. 5 % des angewandten Aldehyds.