

Über die Verwendung der Pseudo-nitrosite  
propenyl-haltiger Phenol-äther  
zur Synthese von  $\alpha$ -arylierten  $\beta$ -Hydroxylamino-  
und  $\beta$ -Amino-propanolen.

Neue Beiträge zur Kenntnis der Acylwanderungen.

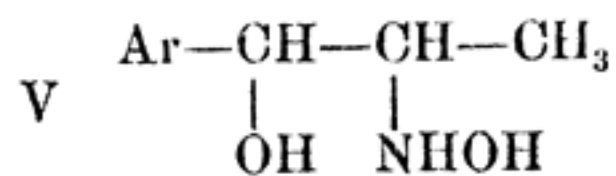
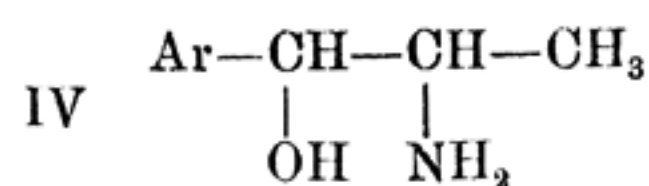
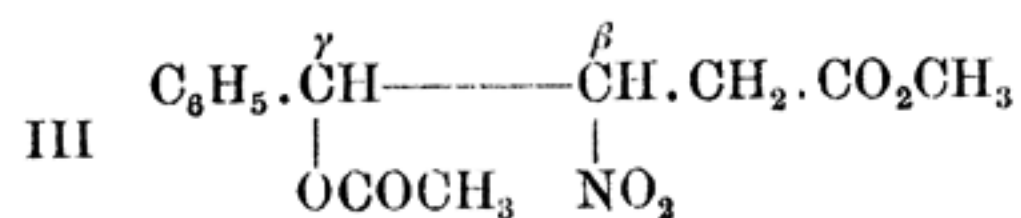
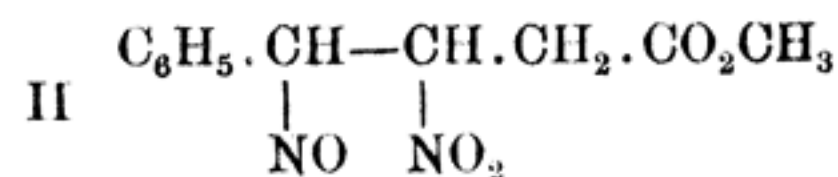
Methyl-isoeugenol- und Isosafrol-Derivate;

von Viktor Bruckner.

[Aus dem Organ.- und Pharmazeut.-chem. Institut  
der Kgl. Ungar. Franz Josef-Universität, Szeged.]

(Eingelaufen am 26. April 1935.)

Gelegentlich des Studiums der Nitrosite konnte Wie-  
land<sup>1)</sup> zeigen, daß das Pseudo-nitrosit (II)<sup>2)</sup> des  $\gamma$ -Phenyl-  
isocrotonsäure-methylesters (I) durch Einwirkung von Essig-  
säureanhydrid und konz. Schwefelsäure in scheinbar geringer  
Menge das Acetat des  $\gamma$ -Phenyl- $\gamma$ -oxy- $\beta$ -nitro-buttersäure-  
methylesters (III) liefert.



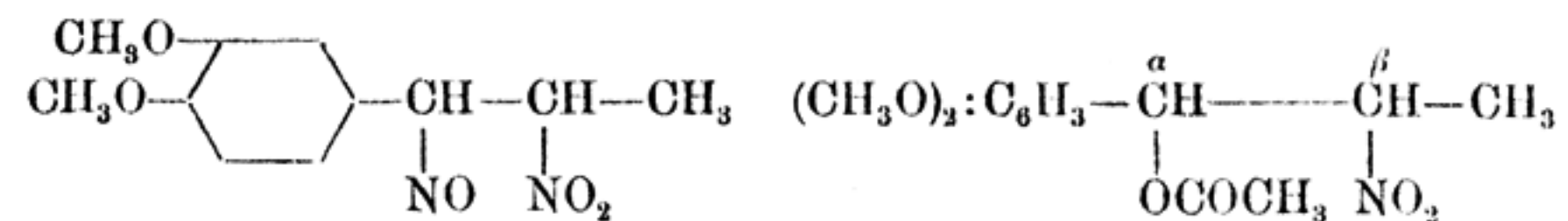
Diese Reaktion ließ sich bei den Pseudo-nitrositen  
einiger propenyl-haltiger Phenoläther derart durchführen,  
daß dadurch die Grundlage einer neuen Synthese  $\alpha$ -ary-  
lierter  $\beta$ -Amino-propanole (IV) und  $\beta$ -Hydroxylamino-

<sup>1)</sup> A. 329, 225 (1903).

<sup>2)</sup> Der Einfachheit wegen wurde hier, sowie auch weiter unten  
bei anderen  $\psi$ -Nitrositen, die monomere Formel angegeben. — Über  
den dimeren Aufbau der  $\psi$ -Nitrosite vgl. O. Piloty, B. 35, 3090 (1902);  
H. Wieland, B. 36, 2558, 3020 (1903); A. 328, 154 (1903); A. 329, 225  
(1903).

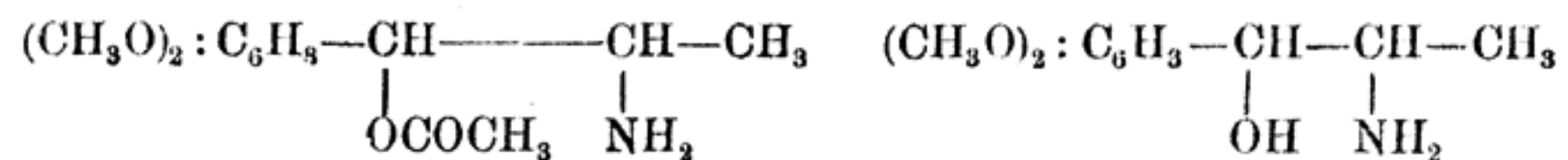
propanole (V) geschaffen wurde. Es konnten zugleich neue  
Fälle der Acylwanderung von O zu N, bzw. N zu O beob-  
achtet werden. Zuerst seien hier die Befunde wieder-  
gegeben, die ich beim *Methylisoeugenol* erhielt.

Die Darstellung und mannigfachen Umwandlungen  
des Methylisoeugenol- $\psi$ -nitrosits (VI)<sup>1)</sup> wurden schon des  
öfteren beschrieben<sup>2)</sup>. Die Höchstaussbeute von etwa 45 Proc.,  
die von den früheren Bearbeitern erreicht wurde, ließ sich  
durch die im Versuchsteil beschriebene Abänderung der  
Darstellungsmethode auf 75 Proc. steigern.



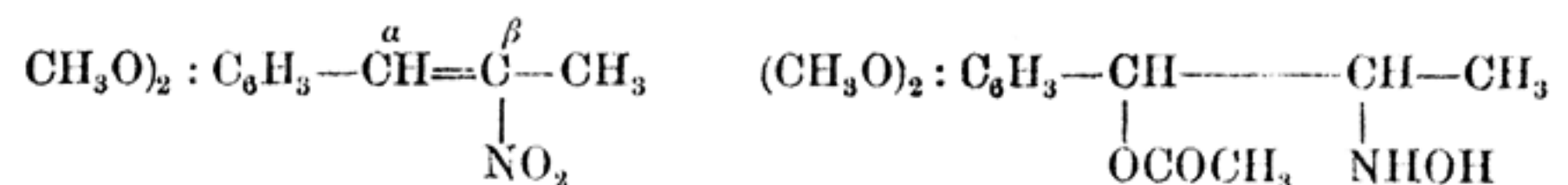
VI

VII



VIII

IX



X

XI

Die Umwandlung des  $\psi$ -Nitrosits (VI) zum *Acetat des*  
 *$\alpha$ -(3,4-Dimethoxy-phenyl)- $\beta$ -nitro-propanols* (VII) verlief in  
Gegenwart von ganz wenig konz. Schwefelsäure bei der  
Einwirkung von Essigsäureanhydrid sehr glatt und mit  
höchst befriedigender Ausbeute. — Die Acetylgruppe der  
Verbindung ist in VII so locker gebunden, daß sie durch  
verdünnte Alkalien schon in der Kälte sehr rasch verseift  
wird; säuert man nämlich die alkalische Lösung der Nitro-  
verbindung an, so scheidet *fast* augenblicklich  *$\beta$ -Nitro-*  
*methyl-isoeugenol* (X) aus. Ich habe schon bei der analogen  
Reaktion des  $\alpha$ -Acetoxy- $\beta$ -nitro-dihydro-asarons darauf

<sup>1)</sup> a. a. O.

<sup>2)</sup> A. Angeli, B. 24, 3994 (1891); Malagnini, G. 24, II, 19  
(1894); O. Wallach, A. 332, 335 (1904); E. Rimini, G. 34, II, 281  
(1904).



hingewiesen<sup>1)</sup>, daß diese Umwandlung mit der leichten Abspaltbarkeit der Acetylgruppe im Zusammenhange steht.

Die Reduktion der Nitroverbindung wurde in salzsaurem Medium auf elektrolytischem Wege durchgeführt. Außer dem Endprodukt der Reduktion, dem *Acetat* des  $\alpha$ -(3,4-Dimethoxy-phenyl)- $\beta$ -amino-propanols (VIII), konnte auch die Bildung des *Acetats* des  $\alpha$ -(3,4-Dimethoxy-phenyl)- $\beta$ -hydroxylamino-propanols (XI) — beide als Chlorhydrate — beobachtet werden. Auf Grund der Ergebnisse systematisch durchgeführter Versuche konnte die Reduktion derart geregelt werden, daß entweder vorwiegend nur die Aminoverbindung (VIII), oder fast ausschließlich nur die Hydroxylaminoverbindung (XI) entstand. Bei dieser Regelung spielen erwartungsgemäß nicht bloß Strommenge, Stromdichte und Temperatur eine wichtige Rolle, sondern noch eher das Kathodenmaterial. Wird die Darstellung der Aminoverbindung (VIII) erstrebt, arbeitet man mit einer Kathode aus reinem Blei<sup>2)</sup>. Will man nur bis zur Hydroxylaminostufe reduzieren, genügt das technische Metall; Kupferkathoden bewährten sich hier auch sehr gut.

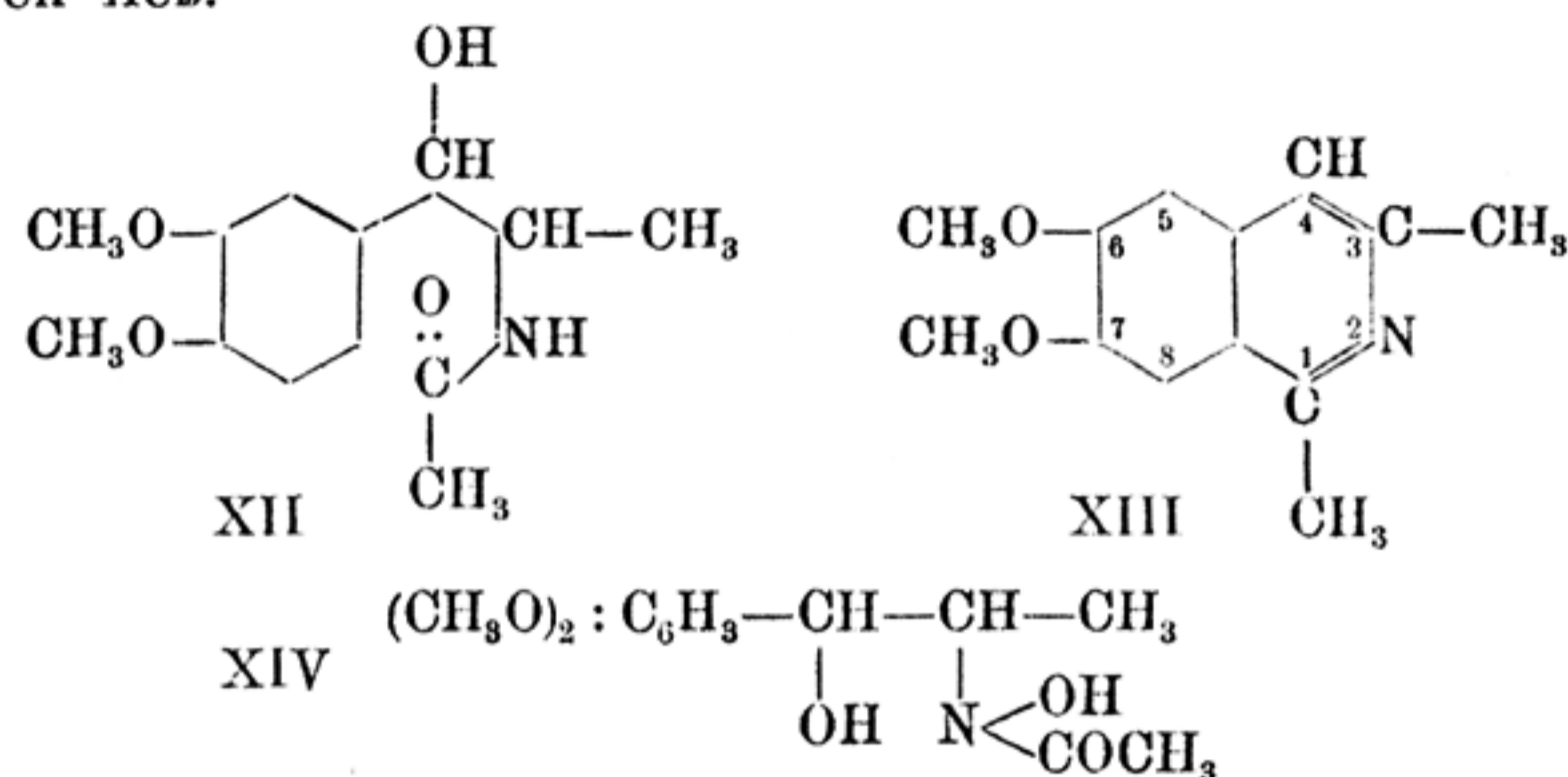
Aus der vor dem Eindampfen i. V. mit Natriumacetat abgestumpften Reduktionslösung schied sich nach dem Einengen eine krystallisierte Verbindung von der Zusammensetzung der freien Hydroxylaminobase (XI) aus, auf die ich später zurückkommen werde. Aus dem stark alkalisch gemachten Filtrat wurde mit Chloroform eine schön krystallisierte Substanz extrahiert, in der man, der Analyse nach, die freie Aminobase (VIII) zu erwarten hatte. Jedoch entsprachen ihre Eigenschaften keineswegs dieser Erwartung, da die Verbindung weder mit Methyljodid, noch mit Säurechloriden reagierte, kein Pikrat und kein Tartrat bildete, überhaupt schwache Basizität zeigte und auch bei längerem Kochen mit 10-proc. alkoholischer Kalilauge unverändert blieb.

Durch dieses Verhalten wird man zu der Annahme geführt, daß in dem isolierten Reduktionsprodukt nicht das

<sup>1)</sup> J. pr. 138, 268 (1933).

<sup>2)</sup> Vgl. hierzu: J. Tafel, B. 33, 2209 (1900); vgl. auch: K. H. Slotta u. G. Haberland, Z. Ang. 46, 770 (1933).

O-Acetat des Aminopropanols (VIII), sondern die isomere N-Acetylverbindung (XII) vorliegt. Diese Konstitution konnte dadurch sichergestellt werden, daß die Substanz sich durch Phosphoroxychlorid in fast 80-proc. Ausbeute zu 1,3-Dimethyl-6,7-dimethoxy-isochinolin (XIII) kondensieren ließ.



Bei der näheren Untersuchung der intermediär entstandenen Hydroxylaminobase (XI) stellte sich heraus, daß auch hier eine Wanderung der Acetylgruppe von O zu N — XI  $\rightarrow$  XIV — stattgefunden hat. Dies beweisen folgende Befunde: 1. Die Substanz wird von alkoholischer Kalilauge nicht merklich verseift, 2. sie kann mit Aldehyden (z. B. Formaldehyd) nicht in Reaktion gebracht werden<sup>1)</sup> und 3. sie löst sich in verdünnten Alkalien augenblicklich auf<sup>2)</sup>, während verdünnte Mineralsäuren nicht momentan lösend wirken.

Die Frage, in welcher Phase die Acylwanderungen vor sich gegangen sind, läßt sich leicht beantworten, da die Acylverschiebung bei beiden Reduktionsprodukten umkehrbar ist. Die freien Basen (VIII und XI) sind nicht existenzfähig, sondern lagern sich fast im Augenblick ihrer Entstehung in die entsprechenden N-Acetyl-derivate (XII und XIV) um. Hingegen sind die Salze der Basen ganz beständig.

<sup>1)</sup> Vgl. hierzu: E. Bamberger, B. 33, 941 (1900); B. 27, 1556 (1894).

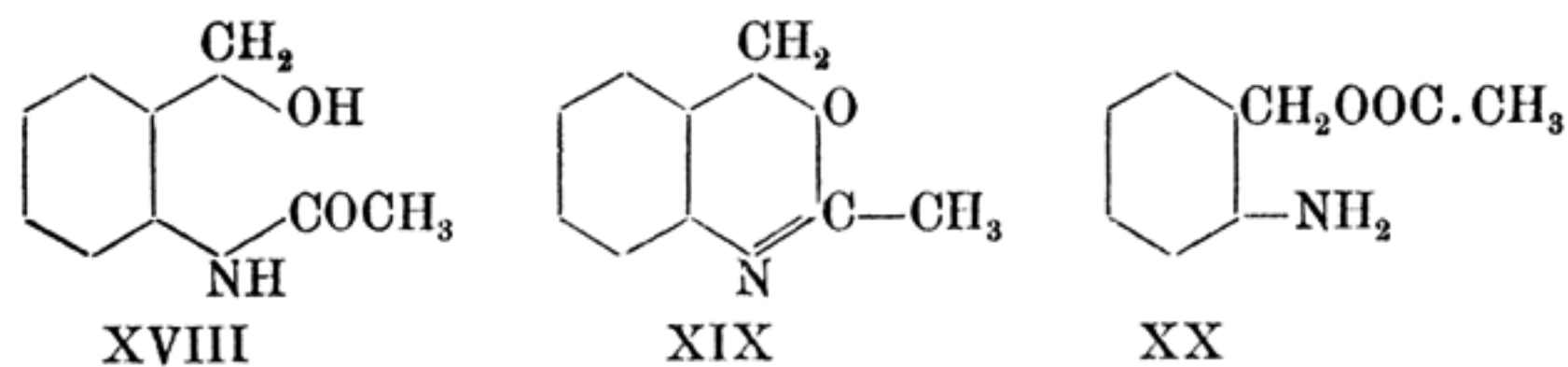
<sup>2)</sup> Vgl. z. B. die Säureeigenschaft des Acetyl-phenyl-hydroxylamins: E. Bamberger u. H. Destraz, B. 35, 1883 (1902).







alkohol (XVIII) schon durch kalte verdünnte wäßrige Salzsäure binnen kurzer Zeit in das Chlorhydrat des *o*-Aminobenzylalkohol-O-acetats (XX) übergeht und daß bei dieser intramolekularen Umwandlung als Zwischenprodukt das Chlorhydrat des  $\mu$ -Methyl-phenpentoxazols (XIX) entsteht:



In unserem Falle liegen aber die Verhältnisse doch etwas anders, da, wie oben gezeigt wurde, die Einwirkung wasserabspaltender Reagentien ( $\text{POCl}_3$ ) nicht zur Bildung eines Oxazolins, sondern zum Ringschluß gegen die *o*-Stellung des Benzolkerns (Isochinolinderivat XIII) führte.

Die auch bei dem Hydroxylamino-derivat beobachtete umkehrbare Acylwanderung spricht ebenfalls gegen die Annahme eines intermediären Oxazolinderivates, da hier am Stickstoff das zu dessen Bildung nötige Wasserstoffatom fehlt. Wir können also hier im eigentlichen Sinn von einer Acylwanderung sprechen, da die  $\text{N} \rightarrow \text{O}$ -Acylverschiebung, die Bergmann und Brand beschreiben, streng genommen keine intramolekulare Umwandlung darstellt, sondern nur in ihrem Endergebnis als solche betrachtet werden kann.

Die Ursache der Acylwanderungen ist naturgemäß auf die Stabilisierungstendenz des Molekülsystems zurückzuführen. Bildet sich am  $\beta$ -ständigen Kohlenstoffatom eine basische Gruppe (z. B.  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHOH}$ ) aus, so wird die  $\alpha$ -ständige Acylgruppe zur Wanderung angeregt. Es erfolgt eine Art von intramolekularer Absättigung der basischen Gruppe. Die Geschwindigkeit der  $\text{O} \rightarrow \text{N}$ -Acylwanderung wäre dann — im Falle gleicher Acylgruppen — vom Grad der Basizität der  $\beta$ -ständigen Gruppe abhängig. — Von ähnlichen Gesichtspunkten aus kann man auch die  $\text{N} \rightarrow \text{O}$ -Verschiebung verstehen. Man kann annehmen, daß hierbei die größere Affinität der basischen Gruppe zur stärkeren Säure — der umlagernden Salzsäure — sich geltend macht. Dabei mag das (labile) Chlorhydrat der *N*-Acetylaminoverbindung als Zwischenprodukt eine Rolle spielen<sup>1)</sup>.

<sup>1)</sup> Vgl. dazu: Strecker, A. 103, 322 (1857); Pinner u. Klein, B. 10, 1896 (1877); Colson, C. r. 121, 1155 (1895).

Ob nun der feinere Mechanismus der Acylwanderung etwa dem von Ohle<sup>1)</sup> auf die Acylwanderungen in der Zuckergruppe aufgestellten Schema entspräche, soll vorderhand unbeantwortet bleiben.

Die beim Aminoderivat (XII) beobachtete Acylwanderung läßt sich auch präparativ auswerten. Die Verbindung XII wird durch 1-proc. methanolische Salzsäure in der Wärme sehr leicht zum Chlorhydrat des  $\alpha$ -(3,4-Dimethoxy-phenyl)- $\beta$ -amino-propanols (IX) verseift. Bei dieser Entacetylierung wurden jedoch keine befriedigenden Ausbeuten erreicht, da die resultierende Substanz nicht einheitlich ist, sondern neben dem Alkanolamin auch dessen Methyläther enthält<sup>2)</sup>, der in Form seines *N*-Benzoylderivates gefaßt werden konnte.

Ebenso ließ sich die beim Hydroxylaminoderivat (XII) beobachtete  $\text{N} \rightarrow \text{O}$ -Acylwanderung in gewisser Hinsicht präparativ auswerten, und zwar durch eine Reaktion, die wiederum zeigt, daß die  $\text{O} \rightarrow \text{N}$ -Wanderung hier nicht momentan verläuft. Läßt man nämlich auf die *N*-Acetylverbindung (XIV) oder auf das Chlorhydrat der *O*-Acetylverbindung (XI) Formaldehyd einwirken, so bleibt das Ausgangsprodukt unverändert, da nur eine intakte Hydroxylaminogruppe mit Aldehyden zu reagieren vermag. Versetzt man aber eine formaldehydhaltige wäßrige Lösung des Chlorhydrats mit der berechneten Menge Natriumcarbonat, so scheidet sich allmählich das Methyleneitron des  $\alpha$ -(3,4-Dimethoxy-phenyl)- $\alpha$ -acetoxy- $\beta$ -hydroxylamino-propans aus. Durch diese Reaktion konnte zur Synthese von Ephedrin-Abkömmlingen ein ähnlicher Weg eingeschlagen werden, den Nagai und Kanao<sup>3)</sup> beim Ephedrin selbst verfolgten. Diesbezügliche Ergebnisse sollen an anderer Stelle veröffentlicht werden.

Die  $\text{N} \rightarrow \text{O}$ -Acylwanderung legt nahe, die Entacetylierung der Hydroxylaminoverbindung (XIV) durch saure Hydrolyse zu bewirken. Diesbezügliche Versuche zeigten aber, daß die Isolierung der entacetylierten Base mit großen Schwierigkeiten verbunden ist, die einstweilen nicht überwunden werden konnten. Beim Alkalischemachen der sauren Lösung erfolgt nämlich eine allmähliche Sprengung der Seitenkette zwischen den  $\alpha$ - und  $\beta$ -ständigen Kohlenstoffatomen, worauf sofort eine

<sup>1)</sup> H. Ohle, „Die Chemie der Monosaccharide und der Glykolyse“. (München 1931) S. 92.

<sup>2)</sup> Ich werde an anderer Stelle zeigen, daß die Verseifung in wäßrig-mineralsaurem Medium in befriedigender Ausbeute das einheitliche Aminopropanol liefert, welches in Form seiner *N*-Acylderivate abgeschieden werden konnte.

<sup>3)</sup> A. 470, 157 (1929).







stalle vom Schmelzpt. 74°. Eine Mischprobe mit einem Produkt, das durch die alkalische Zersetzung des  $\psi$ -Nitrosits gewonnen wurde<sup>1)</sup>, zeigte keine Schmelzpunktsdepression. — Die Verbindung addiert in Schwefelkohlenstofflösung kein Brom. In acetonischer Lösung entfärbt sie jedoch Kaliumpermanganat schon in der Kälte fast augenblicklich.

4,616 mg Subst.: 10,00 mg CO<sub>2</sub>, 2,563 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub>N Ber. C 58,90 H 6,29 Gef. C 59,08 H 6,21.

$\alpha$ -(3,4-Dimethoxy-phenyl)- $\beta$ -acetylamino-propanol (XII).

15,5 g der fein zerriebenen Nitroverbindung (VII) werden in einem Gemisch von 100 ccm Eisessig, 200 ccm Alkohol und 13 ccm konz. Salzsäure aufgeschlämmt. Zur Aufnahme des Katholyts dient ein Tondiaphragma; die Anodenflüssigkeit ist 20-proc. Schwefelsäure.

Als Kathode wurde ein rotierender, unten geschlossener Bleizylinder verwendet, dessen in die Flüssigkeit eintauchende Fläche 100 qcm betrug. Die aus technischem Blei bereitete Kathode wurde auf elektrolytischem Wege mit einer dünnen Schichte reinen Bleies überzogen<sup>2)</sup>. Die Anode war eine zylindrisch gebogene Bleiplatte. Unter mäßigem Turbinieren des Katholyten wurde die Stromdichte auf 0,07 Amp. 1 qcm eingestellt und die Temperatur zwischen 50 bis 60° gehalten. Die Temperaturregelung konnte am leichtesten mit einem die Kathode umlaufenden Schlangenrohr, in welchem zeitweise Wasser zirkulierte, erzielt werden. Es wurde die 2-fache Menge des theoretisch erforderlichen Stromes durchgeleitet.

Die nach beendeter Reduktion gewonnene wasserhelle Lösung wird mit einer konz. wäßrigen Lösung von 12 g Natriumacetat versetzt und i. V. bei höchstens 55° bis auf 50 ccm eingedampft. Man verdünnt den Rückstand mit 100 ccm Wasser und läßt kurze Zeit in Eis stehen, um die Ausscheidung etwa gebildeten Hydroxylamino-Derivates zu bewirken. Zur filtrierten Lösung fügt man einen Überschuß von fester Soda, hierauf 10 ccm verdünnter Natron-

<sup>1)</sup> O. Wallach, A. 332, 335 (1904).

<sup>2)</sup> Elektrolyt: 400 ccm heiß gesättigte Bleichloridlösung, 20 ccm konz. Salzsäure und 4 g Hydroxylamin-chlorhydrat. — Anode: Platindraht. Rotierende Kathode, deren Fläche vorher sorgfältig gereinigt (verdünnte Salpetersäure, Wasser, Alkohol) und mit Hilfe eines Glasstabes poliert wurde. — Temperatur: 70°. — Stromverhältnisse: 1,5 Ampere, 2 Volt.

lauge und schüttelt nun die lauwarm gemachte trübe Lösung mit 60—80 ccm heißem Chloroform rasch und kräftig durch. Aus der Chloroformlösung beginnt fast sofort die Ausscheidung des Reduktionsproduktes (XII), in Form eines Krystallchloroform-Adduktes, dessen Menge sich beim Abkühlen vermehrt. Die Krystallisation wird abgesaugt (9,6 g), die Mutterlauge mit den weiteren Chloroformauszügen der alkalischen Lösung vereinigt. Daraus erhält man nach dem Eindampfen einen meist öligen Rückstand, der mit Benzol auch zur Krystallisation gebracht wird (1,9 g).

Zur Analyse wurde aus wenig Chloroform oder aus Chloroform-Benzol (1:2) umgelöst, die glänzenden, farblosen Blättchen werden 1—2 Stunden bei 80° getrocknet. Schmelzpt. 130—131°.

4,355 mg Subst.: 9,84 mg CO<sub>2</sub>, 2,951 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>O<sub>4</sub>N Ber. C 61,62 H 7,56 Gef. C 61,62 H 7,58.

Die Substanz ist in Wasser ziemlich löslich; sie löst sich in Alkohol, Methanol sehr leicht, schwerer in Äther, kaum in kaltem Benzol.

Das Addukt mit Chloroform verwittert schon bei Raumtemperatur. Bei einer rohen Bestimmung wurde das Verhältnis von Substanz zu CCl<sub>3</sub>H wie 1:0,8 gefunden. In dem viel beständigeren Addukt mit Benzol, das erst bei 80° die flüchtige Komponente verliert, scheint dieses Verhältnis 3:1 zu sein.

5,161 mg Subst.: 12,171 mg CO<sub>2</sub>, 3,543 mg H<sub>2</sub>O.

(C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>O<sub>4</sub>N)<sub>3</sub>.C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> Ber. C 64,47 H 5,58 Gef. C 64,32 H 5,68.

1,3-Dimethyl-6,7-dimethoxy-isochinolin (XIII).

2,5 g der N-acetylierten Base (XIII) wurden in einem Gemisch von 20 ccm Chloroform und 3 ccm Phosphoroxchlorid gelöst und 3 Stunden rückfließend gekocht. Die Lösung wurde in 100 ccm heißes Wasser gegossen und mit 10-proc. Natronlauge im Überschuß versetzt. Das ausgeschiedene gelbliche Rohprodukt wurde nach dem Trocknen aus Ligroin umkrystallisiert. Farblose, glänzende Nadeln vom Schmelzpunkt 121,5°. Ausbeute 77 Proc. d. Th.

Die Substanz löst sich in Alkohol und Essigester, auch in verdünnter Salzsäure sehr leicht. Diese Lösung gibt mit Nessler-Reagens einen gelblichen, mit Jodkali-Jodlösung einen braunen, mit



Sublimatlösung — nach längerem Stehen — einen weißen, krystallinen Niederschlag.

4,971 mg Subst.: 13,062 mg CO<sub>2</sub>, 3,152 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>O<sub>2</sub>N Ber. C 71,69 H 6,95 Gef. C 71,67 H 7,09.

*Chlorhydrat des α-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-β-amino-propanol-O-acetats (VIII).*

2,5 g der N-Acetylverbindung (XIII) wurden in einer kleinen Porzellanschale in 7,9 ccm 4,66-proc. methanolischer Salzsäure gelöst und die Lösung in einem mit Chlorcalcium und fester Kalilauge beschickten Vakuumexsiccator bei Zimmertemperatur eingetrocknet. Das erhaltene, krystalline Chlorhydrat<sup>1)</sup> wurde aus Alkohol-Äther (2:1) oder aus Chloroform-Benzol (1:4) umgelöst.

Feine, weiße Nadeln. Fast unlöslich in Benzol, Benzin, Äther; leicht löslich in Wasser, Alkohol, Chloroform. Schmelzp. 174° bis 175° (Zers.).

4,635 mg Subst.: 9,14 mg CO<sub>2</sub>, 2,928 mg H<sub>2</sub>O. — 6,385 mg Subst.: 7,92 ccm <sup>n</sup>/<sub>30</sub>-Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>.

C <sub>13</sub> H <sub>19</sub> O <sub>4</sub> N.HCl	Ber.	C 53,87	H 6,96	OCH <sub>3</sub> 21,42
	Gef.	„ 53,78	„ 7,07	„ 21,35.

Die wäßrige Lösung des Chlorhydrats liefert mit Pikrinsäure eine gelbe Fällung.

*Umsetzungen des Chlorhydrats (VIII).*

Eine wäßrige Lösung von 1 g wurde mit Soda alkalisch gemacht und sofort mit warmem Chloroform ausgeschüttelt. Die aus dem Auszug ausgeschiedene Substanz schmolz — nach 1-stündigem Trocknen bei 70° — bei 130°. Eine Mischprobe mit α-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-β-acetylamino-propanol (XIII), das bei der elektrolytischen Reduktion gewonnen wurde, ergab keine Schmelzpunktsdepression.

1 g Chlorhydrat (VIII) wurde in einem Gemisch von 15 ccm Chloroform und 1,5 ccm frisch destilliertem Phosphoroxchlorid gelöst und die Lösung 4 Stunden rückfließend gekocht. Die farblose, wasser-

<sup>1)</sup> Die mit der Acylwanderung verbundene Chlorhydratbildung kann auch mit 1-proc. methanolischer, oder acetonischer, ja sogar mit verdünnter wäßriger Salzsäure bewirkt werden. Das Chlorhydrat konnte man auch in diesen Fällen in krystalliner Form fassen.

helle Lösung wurde in 40 ccm heißes Wasser gegossen und alsdann mit 10-proc. Natronlauge bis zur stark alkalischen Reaktion versetzt. Aus dem Chloroformauszug der alkalischen Lösung schied sich die Acetylamino-Verbindung (XIII) aus, die durch Schmelzpunkt und Mischprobe identifiziert wurde.

*Chlorhydrat des α-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-β-amino-propanols (IX).*

2 g der N-Acetylverbindung (XIII) wurden in 75 ccm 1-proc. methanolischer Salzsäure gelöst und die Lösung 1 Stunde rückfließend gekocht. Nach dem Eindampfen i. V. und Trocknen des Rückstandes im Vakuumexsiccator löste man diesen in wenig warmem Methanol, fügte bis zur schwachen Trübung lauwarmen Äther zu und verwahrte mehrere Tage im Eisschrank. Das so erhaltene krystallisierte Chlorhydrat wurde aus Alkohol-Äther weiter gereinigt. Harte, farblose Nadeln vom Schmelzp. 184° (Zers.).

4,575, 5,686 mg Subst.: 8,944, 11,103 mg CO<sub>2</sub>, 3,098, 3,785 mg H<sub>2</sub>O. — 10,28 mg Subst.: 14,93 ccm <sup>n</sup>/<sub>30</sub>-Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>.

C <sub>11</sub> H <sub>17</sub> O <sub>3</sub> N.HCl	Ber.	C 53,31	H 7,33	OCH <sub>3</sub> 25,06
	Gef.	„ 53,32, 53,26	„ 7,57, 7,44	„ 25,02.

Die wäßrige Lösung gibt mit Pikrinsäure eine Fällung.

*Benzoylderivat des Methyläthers von IX.* Das noch amorphe Chlorhydrat IX aus 2 g der Verbindung XIII wurde in 12 ccm 10-proc. Kalilauge aufgeschlämmt und mit 1,7 g Benzoylchlorid geschüttelt. Die ätherische Lösung des ausgeschiedenen Reaktionsproduktes wurde mit Sodalösung gewaschen und getrocknet. Nach Verdampfen des Lösungsmittels resultierte ein Öl, welches aus wäßrigem Alkohol in feinen Nadeln krystallisierte. Nach öfterem Umlösen (die Krystallisation ist ziemlich schwierig) erhielt man farblose Nadeln vom Schmelzp. 121°.

3,780, 3,480 mg Subst.: 9,525, 8,775 mg CO<sub>2</sub>, 2,350, 2,230 mg H<sub>2</sub>O. — 2,467 mg Subst.: 3,97 ccm <sup>n</sup>/<sub>30</sub>-Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>.

C <sub>19</sub> H <sub>23</sub> O <sub>4</sub> N	Ber.	C 69,26	H 7,04	OCH <sub>3</sub> 28,27
	Gef.	„ 68,72, 68,77	„ 6,96, 7,17	„ 27,75.

*α-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-β-(N-acetyl-hydroxylamino)-propanol (XIV).*

Darstellung durch elektrolytische Reduktion der Nitroverbindung VII in der auf S. 236 beschriebenen Anordnung. Anstatt der Bleikathode konnte auch eine mit reinem Elektrolytkupfer überzogene Kupferkathode angewendet werden. 12 g der fein zerriebenen Nitroverbindung



wurden in einem Gemisch von 160 ccm Alkohol, 80 ccm Eisessig und 12 ccm konz. Salzsäure aufgeschlämmt und bei einer Stromdichte von 0,04 Amp./1 qcm Kathodenfläche unter stetem Turbinieren des Katholyten reduziert. Temperatur höchstens 30°. Es wurde die 1,2—1,4-fache Strommenge der theoretisch erforderlichen durchgeleitet. — Nach Hinzufügen einer konz. wäßrigen Lösung von 12 ccm Natriumacetat wurde die Kathodenflüssigkeit i. V. eingeengt, der Rückstand mit Wasser verdünnt, wobei der größte Teil des Hydroxylaminoderivates in fast analysenreinem Zustande zur Ausscheidung gelangte. Das mit Wasser gründlich gewaschene, schneeweiße Rohprodukt wog nach dem Trocknen 8,4 g (73,6 Proc. d. Th.). Es wurde durch 1-maliges Umlösen aus Methanol in analysenreinen Zustand gebracht. Stark glänzende, farblose Prismen. Schmelzpt. 176° (Zers.).

8,870 mg Subst.: 8,243 mg CO<sub>2</sub>, 2,47 mg H<sub>2</sub>O. — 5,090 mg Subst.: 0,234 ccm N (20°, 748 mm).

C <sub>13</sub> H <sub>19</sub> O <sub>5</sub> N	Ber.	C 57,96	H 7,11	N 5,27
	Gef.	„ 58,09	„ 7,14	„ 5,20.

Die Substanz ist in Wasser, kaltem Alkohol, Benzol und Benzin fast unlöslich, schwer löslich in warmem Chloroform. Sie löst sich spielend leicht in wäßrigen Ätzalkalien, gar nicht in Sodalösung, *allmählich* in verdünnter Salzsäure. Sie reduziert in der *Siedehitze* Fehlingsche Lösung und ammoniakalische Silberlösung.

*Chlorhydrat des α-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-α-acetoxy-β-hydroxyl-amino-propans (XI).*

2 g der oben gewonnenen N-Acetylverbindung wurden durch Schütteln in 7,8 ccm n-methanolischer Salzsäure bei Zimmertemperatur gelöst. Man verdampfte das Lösungsmittel im Vakuumexsiccator über Chlorcalcium und fester Kalilauge. Die zurückgebliebenen Krystalle wurden aus Chloroform—Benzin (1:1) umgelöst. Weiche, farblose Nadeln in sternartigen Gruppen. Schmelzpt. 138°.

4,405 mg Subst. (bei 50° i. V. getr.): 8,233 mg CO<sub>2</sub>, 2,649 mg H<sub>2</sub>O. — 0,2126 g Subst.: 7,00 ccm <sup>n</sup>/<sub>10</sub>-AgNO<sub>3</sub>. — 2,895 mg Subst.: 3,488 ccm <sup>n</sup>/<sub>30</sub>-Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>.

C <sub>13</sub> H <sub>20</sub> O <sub>5</sub> NCl	Ber.	C 51,04	H 6,60	Cl 11,60	OCH <sub>3</sub> 20,77
	Gef.	„ 50,97	„ 6,73	„ 11,67	„ 20,76.

Die Substanz ist in kaltem Wasser, Äthanol und Methanol sehr leicht, in Äther, Benzin und kaltem Benzol fast gar nicht löslich. Ihre wäßrige Lösung reduziert Fehlingsche Lösung schon in der Kälte augenblicklich.

*O*—→*N*-Acylwanderung: Man versetzt die wäßrige Lösung des Chlorhydrats mit der berechneten Menge Natriumcarbonat. Aus der Lösung beginnt langsam die krystalline Ausscheidung des N-Acetylderivates (XIV). Es ist löslich in verdünnten Ätzalkalien, reduziert Fehlingsche Lösung nur in der Siedehitze, und hat, aus Methanol einmal umgelöst, den Schmelzpt. 176° (Zers.), wie eine Mischprobe mit XIV.

*Methylen-nitron von XI.* 1 g des Chlorhydrats XI wurde in 6 ccm Wasser gelöst und die Lösung mit 0,3 ccm 40-proc. Formaldehydlösung versetzt. Man setzt allmählich 4 ccm n-Natriumcarbonatlösung zu und läßt kurze Zeit in Eis stehen. Es schieden sich 0,6 g Substanz aus (67 Proc. d. Th.). — Aus Methanol oder Äthanol kleine, stark glänzende, farblose Prismen vom Schmelzpt. 197° (Zers.). Substanz ist in wäßrigen Alkalien und Säuren unlöslich.

4,069 mg Subst.: 8,924 mg CO<sub>2</sub>, 2,477 mg H<sub>2</sub>O. — 5,072 mg Subst.: 6,425 ccm <sup>n</sup>/<sub>30</sub>-Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>.

C <sub>14</sub> H <sub>19</sub> O <sub>5</sub> N	Ber.	C 59,75	H 6,81	OCH <sub>3</sub> 22,07
	Gef.	„ 59,81	„ 6,81	„ 21,83.

## II. Isosafrol-Derivate.

(Teilweise mitbearbeitet von V. Kardos).

*Isosafrol-ψ-nitrosit (XXI).* 80 g Natriumnitrit wurden mit 100 ccm Wasser verrührt und mit einer 20-proc. ätherischen Lösung von 30 g — i. V. (3 mm) frisch destilliertem — Isosafrol überschichtet. Man behandelte das Gemisch mit 20-proc. Schwefelsäure in derselben Anordnung und Weise, wie bei der Bereitung des Methyl-isoeugenol-ψ-nitrosits angegeben wurde. Das mit Wasser, Alkohol und Äther gründlich gewaschene, schneeweiße, fast analysenreine Rohprodukt wog 34 g (77,7 Proc. d. Th.).

*Acetat des α-(3,4-Methylenedioxy-phenyl)-β-nitro-propanols.*

Eine Aufschlammung von 20 g fein zerriebenem ψ-Nitrosit in 60 ccm Essigsäureanhydrid wurde, wie auf S. 235 angegeben, umgesetzt. Das wie dort isolierte Produkt wog 15 g (67,4 Proc. d. Th.) und krystallisiert ausgezeichnet aus Methanol und Alkohol. Farblose Prismen. Schmelzpt. 85°.

4,905 mg Subst.: 9,720 mg CO<sub>2</sub>, 2,158 mg H<sub>2</sub>O.

C <sub>12</sub> H <sub>13</sub> O <sub>6</sub> N	Ber.	C 53,93	H 4,86	Gef. C 54,02	H 4,98.
--	------	---------	--------	--------------	---------

Die Substanz löst sich in wäßrig-alkoholischer (1:1) verdünnter Kalilauge nur langsam auf. Aus der gelben Lösung scheidet sich nach Ansäuern — nach einer vorangehenden Farbvertiefung und darauf-



folgenden Trübung — in gelben Flocken  $\beta$ -Nitro-isosafrol aus. Aus Alkohol gelbe Prismen. Schmelzp. 103—104°. Eine Mischprobe mit einem Präparat, welches durch alkalische Zersetzung des  $\psi$ -Nitrosits gewonnen wurde<sup>1)</sup>, ergab keine Schmelzpunktsdepression.

5,610 mg Subst.: 11,89 mg CO<sub>2</sub>, 2,325 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>O<sub>4</sub>N Ber. C 57,97 H 4,34 Gef. C 57,85 H 4,63.

### Chlorhydrat

#### des $\alpha$ -(3,4-Methylenedioxy-phenyl)- $\beta$ -amino-propans XXII.

5 g  $\beta$ -Nitro-isosafrol wurden in einem Gemisch von 50 ccm Eisessig, 70 ccm Alkohol und 8 ccm konz. Salzsäure gelöst und gleicher Art, wie bei der Reduktion des analogen Asaron-Derivates beschrieben wurde<sup>2)</sup>, elektrolytisch reduziert. — Das erhaltene Chlorhydrat wurde aus Alkohol-Äther (1:1) umgelöst. Glänzende, farblose Blättchen. Schmelzp. 188°. Leicht löslich in Alkohol und Wasser. Aus der konz. wäßrigen Lösung des Chlorhydrats scheidet Pikrinsäurelösung das gelbe Pikrat ab.

2,901 mg Subst.: 5,910 mg CO<sub>2</sub>, 1,86 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>NCl Ber. C 55,69 H 6,54 Gef. C 55,57 H 6,86.

#### $\alpha$ -(3,4-Methylenedioxy-phenyl)- $\beta$ -(N-acetyl-hydroxyl-amino)-propanol.

Darstellung wie für das Methyl-isoeugenolderivat auf S. 236 beschrieben. 28 g der fein zerriebenen Nitroverbindung wurden in einem Gemisch von 100 ccm Eisessig, 200 ccm Alkohol und 15 ccm konz. Salzsäure aufgeschlämmt. Stromdichte 0,04 Amp./1 qcm. Temperatur: 25—30°. Verbrauchte Strommenge: 1,1—1,3 der theoretischen. Nach Durchleitung der halben Strommenge wurde die Kathodenflüssigkeit mit 10 ccm konz. Salzsäure versetzt.

Das fast schneeweiße Rohprodukt wog 19 g (71,3 Proc. d. Th.). Es krystallisiert aus Alkohol in langen, farblosen Nadeln. Schmelzpunkt 162°.

4,790 mg Subst.: 9,940 mg CO<sub>2</sub>, 2,539 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>O<sub>5</sub>N Ber. C 56,92 H 5,92 Gef. C 56,59 H 5,93.

Die Substanz löst sich spielend leicht in verdünnten Laugen und ist in Sodalösung und verdünnten Mineralsäuren praktisch unlöslich. Sie reduziert Fehlingsche Lösung nur in der Siedehitze.

#### $\alpha$ -(3,4-Methylenedioxy-phenyl)- $\alpha$ -acetoxy- $\beta$ -hydroxylamino-propan-chlorhydrat.

(N → O-Acylverschiebung). Man löst 1 g des N-Acetylderivates bei Zimmertemperatur in 7,5 ccm 2-proc. methanolischer Salzsäure

<sup>1)</sup> O. Wallach, A. 332, 331 (1904).

<sup>2)</sup> V. Bruckner, J. pr. 138, 272 (1933).

und dampft die Lösung — nach einigen Stunden — im Vakuum-exsiccator über Chlorcalcium und KOH ein. Das krystalline Chlorhydrat läßt sich aus einem Gemisch von Alkohol und Äther umlösen. Farblose Nadeln. Schmelzp. 159°. Spielend leicht löslich in Wasser; die wäßrige Lösung reduziert Fehlingsche Lösung schon in der Kälte.

3,985 mg Subst.: 7,230 mg CO<sub>2</sub>, 2,005 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>O<sub>5</sub>NCl Ber. C 49,74 H 5,53 Gef. C 49,48 H 5,64.

Wird eine 8—10-proc. methanolische Salzsäure angewendet, verläuft die Acylverschiebung fast augenblicklich; die Lösung erstarrt alsbald zu einem Krystallbrei.

O → N-Acylverschiebung: Eine wäßrige Lösung von 1,5 g O-Acetyl-Chlorhydrat wurde sodaalkalisch gemacht und mit Chloroform ausgeschüttelt. Die aus dem Auszug gewonnene Substanz wurde aus Alkohol 1-mal umgelöst. Farblose Nadeln vom Schmelzp. 150°. Praktisch unlöslich in wäßrigen Mineralsäuren, leicht löslich in verdünnter Natronlauge. Die Mischung mit der N-acetyl-hydroxylamino-Verbindung schmolz auch bei 150°.

#### $\alpha$ -(3,4-Methylenedioxy-phenyl)- $\beta$ -acetylamino-propanol.

Katholyt: 20 g Nitro-acetoxy-Verbindung, 100 ccm Eisessig, 200 ccm Alkohol und 14 ccm konz. Salzsäure. Temperatur 50—55°. Stromdichte: 0,07 Amp./1 ccm. Nach der üblichen Verarbeitung, vgl. S. 236, erhielt man ein gelbes, dickflüssiges Öl, das in einer reichlichen Menge heißen Benzols aufgenommen wurde. Aus dieser Lösung krystallisierten flache, farblose Nadeln, die aus Chloroform-Benzol (1:15) fast ohne Verlust umzulösen waren. Schmelzp. 124°. Ausbeute 14,1 g (82,3 Proc. d. Th.).

3,480 mg Subst.: 7,763 mg CO<sub>2</sub>, 2,06 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>O<sub>4</sub>N Ber. C 60,76 H 6,37 Gef. C 60,84 H 6,62.

Die Substanz ist in kaltem Methanol, Äthanol warmem Chloroform ziemlich leicht löslich. In verdünnter Salzsäure löst sie sich nur sehr langsam und allmählich auf. Reaktionen auf eine Aminogruppe fielen negativ aus.

#### Chlorhydrat des $\alpha$ -(3,4-Methylenedioxy-phenyl)- $\beta$ -amino-propanol-O-acetats.

(N → O-Acylverschiebung). Das durch Eindunsten einer Lösung von 2 g N-Acetylverbindung in 8 ccm 8-proc. methanolischer Salzsäure gewonnene Chlorhydrat läßt sich aus einem Gemisch von Alkohol und Äther (1:1) umlösen. Farblose Nadeln. Schmelzp. 176°.

4,290 mg Subst.: 8,28 mg CO<sub>2</sub>, 2,435 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub>NCl Ber. C 52,65 H 5,85 Gef. C 52,64 H 6,15.

O → N-Acylverschiebung: Eine wäßrige Lösung von 1,5 g dieses Chlorhydrats wurde sodaalkalisch gemacht und gleich mit Chloroform



ausgeschüttelt. Die Substanz wurde 1-mal aus Chloroform-Benzol (1:15) umgelöst. Farblose, flache Nadeln vom Schmelzp. 124° (Mischprobe).

*Methylen-nitron des Acetoxy-β-hydroxylamino-propans.* 3,2 g des Hydroxylamino-chlorhydrats wurden in 20 ccm 40-proc. Formalin gelöst und die Lösung mit einer konz. Sodalösung schwach alkalisch gemacht. Das Reaktionsprodukt bildete ein schneeweißes Krystallpulver, das aus Alkohol in langen, seidenglänzenden Nadeln krystallisierte. Schmelzpunkt unscharf bei 218°. Unlöslich in verdünnten Laugen und Mineralsäuren; reduziert Fehlingsche Lösung nicht. Ausbeute an Reinform 2,5 g.

3,780 mg Subst.: 8,205 mg CO<sub>2</sub>, 1,915 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>O<sub>5</sub>N Ber. C 58,85 H 5,70 Gef. C 59,20 H 5,67.

*1,3-Dimethyl-6,7-methylenedioxy-isochinolin* (analog XIII).

2 g α-(3,4-Methylenedioxy-phenyl)-β-acetylamino-propanol wurden in einem Gemisch von 20 ccm Chloroform und 3 ccm Phosphoroxchlorid gelöst und 4 Stunden rückfließend gekocht. Die noch warme Lösung wurde in 100 ccm heißes Wasser gegossen und das Gemisch mit verdünnter Natronlauge stark alkalisch gemacht. Das beim Abkühlen ausgeschiedene Rohprodukt wurde 1-mal aus wäßrigem Methanol, nachher wiederholt aus Ligroin umgelöst. Feine weiße Nadeln. Schmelzpunkt 147°.

4,735 mg Subst.: 12,415 mg CO<sub>2</sub>, 2,41 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>O<sub>2</sub>N Ber. C 71,64 H 5,48 Gef. C 71,47 H 5,69.

*α-(3,4-Methylenedioxy-phenyl)-β-amino-propanol.*

Eine Lösung von 3 g des N-(Acetyl-amino)-propanols in 30 ccm 10-proc. Schwefelsäure wurde 2—3 Stunden im Wasserbad erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde stark alkalisch gemacht und die in Form eines fast farblosen Öles ausgeschiedene Base mit Chloroform ausgezogen. Nach Vertreiben des Lösungsmittels blieb ein Öl zurück, das im Eisschrank allmählich erstarrte. Das Rohprodukt wurde zuerst aus Benzol, hierauf aus viel Benzin umgelöst. Farblose Nadeln vom Schmelzp. 96,5°.

3,750 mg Subst.: 8,485 mg CO<sub>2</sub>, 2,305 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>O<sub>3</sub>N Ber. C 61,51 H 6,71 Gef. C 61,69 H 6,88.

Spielend leicht löslich in verdünnter Salzsäure, fast unlöslich in kaltem Wasser. — *Chlorhydrat*: Aus Alkohol-Äther farblose Nadeln. Schmelzp. 195—196° (Zers.). Sehr schwer löslich in Aceton, etwas leichter in Alkohol.

Die Herren E. Vinkler und A. Krámlí waren mir bei der Ausführung zahlreicher Reduktionsversuche behilflich; es sei ihnen auch an dieser Stelle bestens gedankt.