

#### 411. C. Paal und A. Bodewig: Zur Kenntniss des *o*-Nitrobenzylalkohols.

[Mittheilung aus dem chem. Institut der Universität Erlangen.]

(Eingegangen am 1. Oktober: mitgetheilt in der Sitzung von Hrn. A. Pinner.)

Der *o*-Nitrobenzylalkohol gehörte bis vor wenigen Jahren zu den nur schwierig in grösseren Mengen darstellbaren Körpern. Nach Jaffé<sup>1)</sup> entsteht derselbe durch Kochen von *o*-Uronitrotoluolsäure mit verdünnter Schwefelsäure; Friedländer und Henriques<sup>2)</sup> erhielten ihn durch Behandlung des *o*-Nitrobenzaldehyds mit Natronlauge. Sowohl die nur auf physiologischem Wege darstellbare Uronitrotoluolsäure, wie auch der *o*-Nitrobenzaldehyd sind schwierig in grösseren Mengen beschaffbar; dazu kommt noch, dass man aus dem Aldehyd im günstigsten Falle nur die Hälfte seines Gewichtes an *o*-Nitrobenzylalkohol erhält.

Ein weit bequemerer und ausgiebigeres Verfahren zur Darstellung des *o*-Nitrobenzylalkohols fand vor ungefähr drei Jahren Eugen Fischer<sup>3)</sup>. Es beruht auf der Einwirkung von *o*-Nitrobenzylchlorid auf die Alkalisalze organischer Säuren. Hierbei bilden sich unter Abspaltung von Chloralkali die Ester des *o*-Nitrobenzylalkohols, aus denen durch Verseifung der letztere gewonnen werden kann.

Als wir *o*-Nitrobenzylchlorid mit überschüssigem essigsäurem oder benzoësaurem Natron in alkoholischer Lösung kochten, zeigte sich, dass die Reaction auch bei sehr langem Erhitzen nicht vollständig zu Ende geführt werden kann. Stets blieb eine mehr oder minder grosse Quantität des Chlorids unangegriffen, wodurch die weitere Verarbeitung des Reactionsproducts, der unangenehmen physiologischen Wirkungen des *o*-Nitrobenzylchlorids wegen, zu einer sehr lästigen wurde.

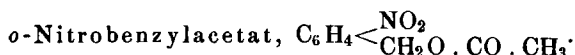
Die Umsetzung zwischen Chlorid und Salz verläuft erst dann quantitativ, wenn man das Gemisch in alkoholischer Lösung in zugeschmolzenen Röhren 2 Stunden auf 110—120° erhitzt.

Dieses Verfahren ist aber, wenn es sich um die Darstellung grösserer Mengen im Laboratorium handelt, etwas umständlich und zeitraubend. Sehr glatt gelingt dagegen, wie wir gefunden haben, die Darstellung der Ester, wenn man statt in alkoholischer, in wässriger Lösung operirt.

1) Zeitschrift für physiol. Chemie II, 55.

2) Diese Berichte XIV, 2804.

3) Diese Berichte XXII, Ref. S. 788, D. R.-P. No. 48722.

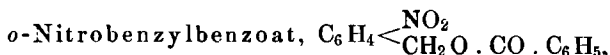
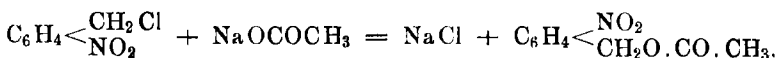


*o*-Nitrobenzylchlorid<sup>1)</sup> (1 Th.) wurde mit einer concentrirten, wässrigen Lösung mit essigsauerm Natron (1½—2 Theilen des wasserfreien Salzes) in einem mit aufsteigendem Kühler versehenen Kolben über freier Flamme gekocht. Die Reaction ist beendigt, wenn sich im Kühler keine Oeltröpfchen des Chlorids zeigen, was auch bei grösseren Mengen nach 8—10stündigem Erhitzen der Fall ist.

Das anfangs ölige Reactionsproduct erstarrt beim Erkalten krystallinisch. Zur Reinigung wird es entweder aus Petroläther oder verdünntem Alkohol umkrystallisirt. Aus ersterem erhielten wir es in weissen, gefiederten, flachen Nadeln vom Schmelzpunkt 35—36°. Der Ester ist fast unlöslich in Wasser, mässig in Petroläther, leicht löslich in den meisten anderen organischen Lösungsmitteln. Die Ausbeute beträgt ungefähr 80 pCt. der theoretischen Menge.

	Gefunden	Ber. für C <sub>9</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>4</sub>
C	55.89	55.38 pCt.
H	4.54	4.61 »
N	7.23	7.18 »

Die Einwirkung des *o*-Nitrobenzylchlorids auf das Natriumacetat verläuft nach folgender Gleichung:



entsteht wie der vorstehend beschriebene Ester durch Kochen einer concentrirten wässrigen Lösung von Natriumbenzoat (1½—2 Theile) mit *o*-Nitrobenzylchlorid (1 Theil). Die Umsetzung ist nach 8—10stündigem Kochen beendet. Der beim Erkalten krystallinisch erstarrende Ester wird zweckmässig aus verdünntem Alkohol umkrystallisirt und so in Gestalt langer, concentrisch gruppirter weisser Nadeln vom Schmelzpunkt 94° erhalten, die sich nicht in Wasser, sehr schwer in Ligroin, leicht in heissem Alkohol, Eisessig und Benzol lösen.

Die Ausbeute ist quantitativ.

	Gefunden	Ber. für C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>4</sub>
C	65.08	65.37 pCt.
H	4.24	4.27 »
N	5.50	5.45 »

<sup>1)</sup> Das *o*-Nitrobenzylchlorid verdanken wir dem freundlichen Entgegenkommen der Firma Kalle & Co. in Biebrich a. Rh.

*o*-Nitrobenzylalkohol,  $\text{NO}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CH}_2\text{OH}$ .

a) Aus dem Acetat: Die Verseifung dieses Esters gelingt am besten mit mässig verdünnter Schwefelsäure.

Wenn es sich um die Darstellung des Alkohols handelt, ist es nicht nöthig, das Acetat erst durch Umkrystallisiren zu reinigen. 1 Theil des Rohproducts wird mit einer Mischung von  $2\frac{1}{2}$  Th. conc. Schwefelsäure und 5 Th. Wasser 3—4 Stunden rückfliessend gekocht. Nach dem Erkalten wird der Alkohol mit Aether extrahirt, die ätherische Lösung durch Schütteln mit etwas Thierkohle entfärbt und mit Kaliumcarbonat getrocknet.

Nach dem Abdestilliren des Aethers hinterbleibt der Alkohol als krystallinische Masse, die man durch einmaliges Umkrystallisiren aus stark verdünntem Alkohol in ganz reinem Zustande erhält. Die Ausbeute beträgt die Hälfte vom Gewichte des angewandten Rohacetats.

b) Aus dem Benzoat: Dasselbe wird beim Erhitzen mit Säuren nur schwierig und unvollständig angegriffen.

Selbst beim Erhitzen mit mässig verdünnter Schwefelsäure unter Druck auf  $120^\circ$  wird es kaum verändert. Steigert man die Temperatur auf  $150^\circ$ , so tritt Verkohlung ein. Wendet man Salzsäure an, so entsteht etwas *o*-Nitrobenzylchlorid.

Sehr glatt vollzieht sich dagegen die Verseifung mit conc. alkoholischem Kali. 1 Th. *o*-Nitrobenzylbenzoat wurde mit 2 Th. alkoholischem Kali geschüttelt, bis die Mischung zu einem dicken Krystallbrei gesteht. Der Geruch nach Benzoëäther ist dabei deutlich wahrzunehmen.

Die Mischung erwärmt sich von selbst, man hat jedoch darauf zu achten, dass die Temperatur nicht über  $50 - 60^\circ$  steigt. Die Masse wird hierauf mit Wasser verdünnt und mit Aether ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen mit Kaliumcarbonat und eventueller Behandlung mit Thierkohle engt man die Lösung ein. Der *o*-Nitrobenzylalkohol krystallisirt daraus in schwach gelblich gefärbten Nadeln vom Schmelzpunkt  $71 - 74^\circ$ . Die Ausbeute beträgt 60—70 pCt. der theoretischen Menge. Diese Darstellungsmethode ist derjenigen aus dem Acetat vorzuziehen, da sie noch bessere Ausbeuten liefert und auch das Ausgangsproduct leicht quantitativ und in reinem Zustande erhalten werden kann.

Reduction der *o*-Nitrobenzylester.

Werden *o*-Nitrobenzylacetat und -Benzoat in alkoholischer Lösung mit Zinkstaub und Salzsäure reducirt, so entstehen die betreffenden *o*-Amidoester.

Diese Basen sind wenig beständig, sie werden durch Mineralsäuren und Aetzalkalien in *o*-Amidobenzylalkohol und Essigsäure

bezw. Benzoësäure gespalten. Besonders leicht geht diese Verseifung beim *o*-Amidobenzylacetat vor sich. Die Spaltung tritt auch ein, wenn die Reduction der Nitroester mit einem grösseren Ueberschuss von Zinkstaub und Salzsäure bei einer Temperatur von 50—60° über den Punkt hinausgeführt wird, wo eine Probe der Flüssigkeit sich in Salzsäure eben löst.

Man kann daher auf diesem Wege von den Estern direct zum *o*-Amidobenzylalkohol gelangen.

Das *o*-Amidobenzylacetat,  $\text{NH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CH}_2\text{O} \cdot \text{COCH}_3$ , haben wir durch vorsichtige Reduction der Nitroverbindung mit Essigsäure und Zinkstaub bei möglichst niedriger Temperatur, durch Ausschütteln der vom Zinkstaub abfiltrirten und alkalisch gemachten Flüssigkeit mit Aether nach dem Verdunsten des letzteren als ein aus weissen Nadeln bestehendes Krystallmagma erhalten.

Der Körper ist sehr unbeständig und zerfällt leicht in den Amidoalkohol und Essigsäure. Es ist uns nicht gelungen, die Base in ganz analysenreiner Form darzustellen. Auch ihre Salze sind wenig beständig. Söderbaum und Widman<sup>1)</sup> haben diese Base auf einem anderen Wege als Oel erhalten und dieses in das krystallisirende Chlorhydrat übergeführt.

Leichter gelingt die Darstellung des *o*-Amidobenzylbenzoats,  $\text{NH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CH}_2\text{O} \cdot \text{CO} \cdot \text{C}_6\text{H}_5$ , durch Reduction einer alkoholischen Lösung des Nitroesters mit Zinkstaub und Salzsäure unter guter Kühlung mit Eis.

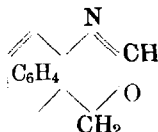
Der Process ist beendet, wenn sich eine Probe der Lösung klar in überschüssiger, mässig verdünnter Salzsäure löst. Das vom Zinkstaub befreite Filtrat versetzt man mit essigsauerm Natrium im Ueberschuss, wodurch das Amidobenzoat als krystallinisch erstarrendes Oel abgeschieden wird, während allenfalls durch weitergehende Reduction entstandener *o*-Amidobenzylalkohol in der essigsauen Flüssigkeit gelöst bleibt. Das *o*-Amidobenzoat ist unlöslich in Wasser, schwer löslich in Ligroën, leicht löslich in Mineralsäuren und den meisten gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln, aus welch' letzteren es sich aber stets ölig abscheidet und erst nach einigem Stehen in radialfasrigen Aggregaten erstarrt. Da sich eine Reinigung des Esters durch Umkrystallisiren nicht ausführbar erwies, so haben wir ihn durch Ueberführung in ein gut krystallisirendes Salz in analysenreinem Zustande zu erhalten gesucht, was am besten durch Darstellung des Chlorhydrats,  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$ , gelingt. Wird die Base in wenig verdünnter Salzsäure gelöst und nun ein Ueberschuss von concentrirter Salzsäure zugegeben, so fällt das Chlorhydrat in kleinen, weissen

<sup>1)</sup> Diese Berichte XXII, 1667.

Nadeln aus, die durch Umkrystallisiren aus Alkohol-Aether in Form schöner, farbloser Prismen vom Schmelzpunkt  $143^{\circ}$  erhalten werden. Das Salz löst sich leicht in Alkohol, gar nicht in Aether, durch Wasser wird es dissociirt. Auch bei längerem Liegen an der Luft tritt Zersetzung ein.

	Gefunden	Ber. für $C_{14}H_{13}NO_2 \cdot HCl$
HCl	13.57	13.92 pCt.

Säureäther des *o*-Amidobenzylalkohols sind vor wenigen Jahren von Söderbaum und Widman<sup>1)</sup> durch Einwirkung von Essigsäureanhydrid auf den Alkohol dargestellt worden. Sie erhielten successive ein Mono-, Di- und Triacetat, und zwar tritt der Acetylrest zuerst an Stelle des einen Amidwasserstoffs, dann des Hydroxylwasserstoffs und schliesslich des zweiten Amidwasserstoffs. Die genannten Forscher versuchten, von diesen Estern ausgehend, zu ringförmigen Verbindungen vom Typus der von Widman<sup>2)</sup> entdeckten Cumazonsäure zu gelangen, die sich von dem Ringe:

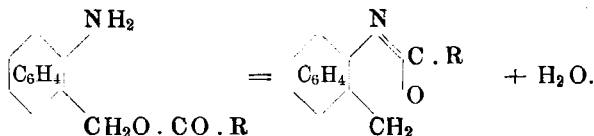


ableiten.

Diese zur Zeit noch nicht dargestellte Substanz wäre nach Gabriel<sup>3)</sup> als Phenpentoxazol, oder kürzer nach Widman als Cumazon zu bezeichnen.

Wie Söderbaum und Widman (l. c.) fanden, können die von ihnen dargestellten *o*-Amidobenzylacetate auf keine Weise in Cumazon-derivate übergeführt werden.

Die von uns erhaltenen beiden *o*-Amidobenzylester schienen zu einer derartigen Condensation besonders geeignet. Durch einfache Wasserabspaltung konnten aus denselben Abkömmlinge des Cumazons nach folgender Gleichung sich bilden:



Wir haben diese Wasserabspaltung sowohl durch Erhitzen der freien Basen und der Salze, wie auch durch Einwirkung wasserent-

<sup>1)</sup> Diese Berichte XXII, 1665.

<sup>2)</sup> Diese Berichte XVI, 2576.

<sup>3)</sup> Diese Berichte XXIV, 3213.

ziehender Agentien zu bewerkstelligen gesucht. Es ist uns aber bis jetzt ebenfalls nicht gelungen, aus den Zersetzungsproducten die gesuchten Körper zu isoliren.

Da nach den von M. Busch und dem Einen von uns bei der Synthese von Chinazolinderivaten<sup>1)</sup> gemachten Erfahrungen die formylirten Basen besonders leicht intramolecular Wasser abspalten, so haben wir die Versuche auch auf den Formylester des *o*-Amidobenzylalkohols ausgedehnt.

Zu diesem Zwecke stellten wir uns das *o*-Nitrobenzylformiat  $\text{NO}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CH}_2\text{OCO}_2\text{H}$ , durch Kochen von *o*-Nitrobenzylalkohol mit Ameisensäure dar. Auf Zusatz von Wasser scheidet sich der Ester als gelblich gefärbtes Oel ab. Wie die Analyse zeigt, ist dasselbe ein Gemenge des Esters mit etwas unverändertem *o*-Nitrobenzylalkohol. Eine weitere Reinigung war nicht möglich, da der Körper nicht krystallisirt und auch im Vacuum nicht unzersetzt destillirt.

	Gefunden	Ber. für $\text{C}_8\text{H}_7\text{NO}_4$
C	55.09	53.03 pCt.
H	4.97	3.87 »

Der Ester wurde in Alkohol gelöst und mit Zinkstaub und Salzsäure bei 0° vorsichtig reducirt.

Das leicht zersetzliche *o*-Amidobenzylformiat erhielten wir als fast farbloses, in verdünnten Mineralsäuren lösliches Oel.

Zum Zwecke der Wasserabspaltung unterwarfen wir es der Destillation. Zuerst destillirt Wasser, dann zwischen 260—280° ein rasch krystallinisch erstarrendes, basisches Oel. Im Rückstand bleiben pechartige Zersetzungsproducte in nicht unbeträchtlicher Menge. Das Destillat ist nicht einheitlicher Natur, es enthält neben einem gut krystallisirenden Körper, der sich als *o*-Amidobenzylalkohol erwies, auch ein basisches Oel. Ersterer wurde durch Krystallisation aus Ligroin und verdünntem Alkohol in weissen Blättern vom Schmelzpunkt 82° erhalten.

	Gefunden		Ber. für $\text{C}_7\text{H}_9\text{NO}$
C	68.11	68.18	68.28 pCt.
H	7.31	7.66	7.32 »

Mit der Untersuchung des basischen Oels sind wir noch beschäftigt. Es scheint, dass in demselben, neben anderen geringen Beimengungen, das gesuchte Cumazon enthalten ist, doch haben wir es bei dem geringen zur Verfügung stehenden Material noch nicht analysenrein erhalten können.

<sup>1)</sup> Diese Berichte XXII, 2683.