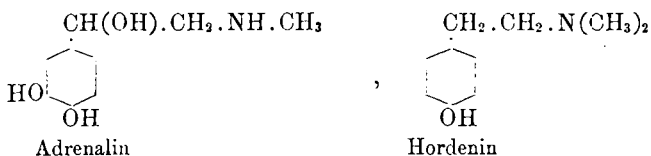


699. Karl W. Rosenmund: Über *p*-Oxyphenyl-äthylamin.

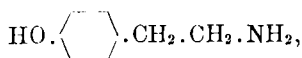
[Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Berlin.]

(Eingegangen am 7. Dezember 1909.)

Die Oxyphenyl-äthylamin-Basen haben in den letzten Jahren das Interesse weiter Kreise erregt wegen der starken physiologischen Wirkung, welche schon sehr geringe Mengen dieser Verbindungen hervorzubringen vermögen. Erwähnt seien vor allem das Adrenalin und das Hordenin:



Das erste ist ein Alkaloid der Nebenniere und wird bereits synthetisch dargestellt. Das Hordenin wurde 1906 von Leger¹⁾ aus Gerstenkeimlingen isoliert, seine Synthese ist noch nicht durchgeführt. Als ich mit der Synthese dieses Alkaloids beschäftigt war, veröffentlichte G. Barger²⁾ eine Arbeit, in der er zeigte, daß das *p*-Oxyphenyl-äthylamin,



der hauptsächlich wirkende Bestandteil des Mutterkorns sei. Gleichzeitig lehrte er eine Synthese dieses Stoffes durch Reduktion von *p*-Oxy-benzylcyanid.

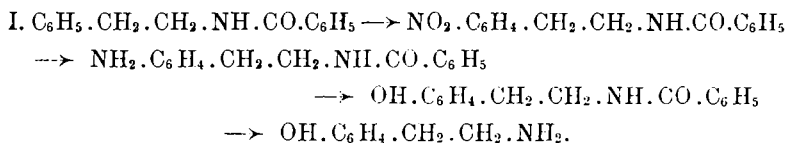
Wie aus der Formel ersichtlich, ist das Hordenin ein naher Verwandter des *p*-Oxyphenyl-äthylamins, und notwendigerweise mußte mich der Weg zum Hordenin im Verfolg meines Arbeitsplanes auch zu dem therapeutisch wichtigen *p*-Oxyphenyl-äthylamin führen. Seine Synthese gelang mir schon vor geraumer Zeit, doch verzögerte ich aus praktischen Rücksichten die Publikation meiner Resultate. Da jedoch in dem soeben erschienenen Novemberheft des Journ. of Chem. Soc. G. Barger und G. Walpole³⁾ über zwei weitere Synthesen berichten, von denen die eine in ihrer letzten Phase mit der meinigen identisch ist, sehe ich mich gezwungen, diesen in Frage kommenden Teil meiner Arbeit zu veröffentlichen.

¹⁾ Compt. rend. **142**, 108 [1903]; Chem. Zentralbl. **1906**, I, 565.

²⁾ Journ. Chem. Soc. **95**, 1123 [1909].

³⁾ Journ. Chem. Soc. **95**, 1720.

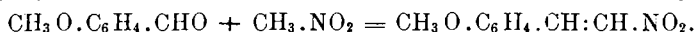
Bargers Synthesen ergeben sich aus folgendem Schema:



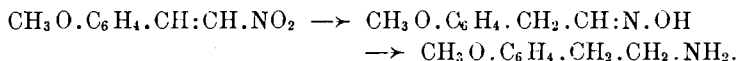
II. *p*-Methoxy-phenylacrylsäure wird zur *p*-Methoxy-phenyl-propionsäure reduziert, deren Amid nach Hofmann zum Amin abgebaut und die Methoxygruppe mit Bromwasserstoffsäure aufgespalten.

Die Synthese ist recht umständlich und unrationell einerseits wegen der schlechten Ausbeuten, andererseits wegen der Nebenprodukte, welche bei der Aufspaltung mit Bromwasserstoffsäure infolge partieller Zersetzung gebildet werden und eine weitere Reinigung des Endprodukts erforderlich machen.

Ich gelangte auf folgendem einfachen Wege zu der gewünschten Verbindung. Anisaldehyd kondensiert sich unter geeigneten Bedingungen mit Nitromethan leicht zum *p*-Methoxy-nitrostyrol,



Dieses läßt sich direkt zum *p*-Methoxyphenyl-äthylamin reduzieren. Vorteilhaft leitet man jedoch die Reduktion in der Weise, daß erst das Oxim des *p*-Methoxyphenyl-acetaldehyds entsteht, welches dann für sich zum Amin reduziert wird:



Die auf die eine oder andere Art gewonnene Methoxybase spaltet man durch kurzes Kochen mit entfärbter Jodwasserstoffsäure auf.

Die so erhaltene Base ist sofort völlig rein. Die Ausbeuten nach dieser Methode übertreffen die von Barger erhaltenen um das $2\frac{1}{2}$ —3-fache. Bei Anwendung von Chlor- oder Bromwasserstoffsäure für die Abspaltung der Methylgruppe erhielt ich stets stark gefärbte Reaktionsprodukte, die nur schwer zu reinigen sind.

Über Hordenin und Darstellung von Isomeren des *p*-Oxyphenyl-äthylamins werde ich in einem der nächsten Hefte dieser Berichte veröffentlichen.

Experimenteller Teil.

p-Methoxy- ω -nitro-styrol, $\text{CH}_3\text{O} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CH} : \text{CH} \cdot \text{NO}_2$.

Die Kondensation aromatischer Aldehyde mit Nitromethan ist Gegenstand verschiedener Untersuchungen gewesen. Posner¹⁾ hat

¹⁾ Diese Berichte 31, 656 [1898].

durch Einwirkung von Chlorzink auf Nitrobenzaldehyd und Nitromethan bei hoher Temperatur im Kern nitrierte ω -Nitrostyrole erhalten, jedoch gelang es ihm nicht, die Reaktion auch auf Anisaldehyd und andere substituierte Benzaldehyde auszudehnen. Thiele¹⁾ zeigte später, daß sich obige Nitro- ω -nitrostyrole vorteilhaft darstellen lassen, wenn man zur Kondensation äquimolekulare Mengen methylalkoholisches Kali anwendet und bei niederen Temperaturen arbeitet. Durch Übertragung dieses Verfahrens auf Anisaldehyd gelang es mir, zum *p*-Methoxy- ω -nitrostyrol zu gelangen. Zweckmäßig wendet man zur Kondensation einen Überschuß von Alkali an, das man in der gleichen Menge Wasser gelöst und mit 1—2 Vol. Alkohol vermischt hat.

45 g Anisaldehyd (1 Mol.) und 21 g Nitromethan (geringer Überschuß) werden in 70 ccm absolutem Alkohol gelöst und auf 0° abgekühlt. Zu dieser Lösung gibt man 45 g 50-prozentiger Kalilauge in 60 ccm Alkohol in kleinen Portionen hinzu, wobei die Temperatur des Reaktionsgemisches zweckmäßig 5° nicht übersteigen soll. Während der Operation scheidet sich eine Natriumverbindung des Nitrostyrols aus, und nach beendeter Reaktion ist alles zu einem festen Brei erstarrt. Nach Zugabe von Eisstückchen und 300 ccm Wasser erzielt man Lösung. Diese gießt man in überschüssige, durch Eisstückchen gekühlte, 10-prozentige Salzsäure, wobei das *p*-Methoxy- ω -nitrostyrol als gelbes Pulver zur Abscheidung gelangt. Man saugt das gebildete Produkt ab, wäscht mit Wasser nach und krystallisiert aus wenig Alkohol um. Das Nitrostyrol scheidet sich dabei in 2—3 cm langen, intensiv gelben, derben Nadeln ab. Die Ausbeute an der reinen, krystallisierten Verbindung beträgt 40 g.

Die Verbindung schmilzt bei 86—87°. Sie ist schwer löslich in kaltem Alkohol, Äther und Benzol, leicht in heißem Alkohol. Von Alkalihydroxyden wird sie gelöst, wobei die gelbe Farbe verschwindet.

0.1510 g Sbst.: 10.2 ccm N (15.5°, 764 mm).

$C_9H_9O_3N$. Ber. N 7.82. Gef. N 8.06.

Reduktion des *p*-Methoxy- ω -nitro-styrols zum Oxim des *p*-Methoxyphenyl-acetaldehyds, $CH_3O.C_6H_4.CH_2.CH:N.OH$.

Über die Reduktion des ω -Nitrostyrols finden sich in der Literatur die widersprechendsten Angaben. Nach Beilstein II, 167 entweicht bei den Reduktionen der Stickstoff als Ammoniak. G. Komppa²⁾ will durch Reduktion des ω -Nitrostyrols zu dem sehr unbeständigen Phenylvinylamin gelangt sein. Bouveault und Wahl³⁾ schließlich reduzierten unter bestimmten Bedingungen zum Oxim des Phenylacetaldehyds. Die Resultate der letzteren Forscher kann ich bestätigen,

¹⁾ Diese Berichte **32**, 1294 [1899].

²⁾ Diese Berichte **26**, Ref. 677 [1893]. ³⁾ Compt. rend. **134**, 1145 [1902].

da ich vom *p*-Methoxy-nitrostyrol gleichfalls zum Oxim gelangte. Die Reduktion ist unter den verschiedensten Bedingungen versucht worden.

a) Mit Aluminium-amalgam.

5 g *p*-Methoxy- ω -nitrostyrol werden in Äther gelöst und 10 g Aluminium-amalgam hinzugegeben. Die Reaktion, welche zunächst sehr träge einsetzt, steigert sich bald bis zum heftigen Sieden des Äthers. Man mildert sie durch Kühlen mit Eis.

Nach 6—8 Stunden kann man von dem gebildeten Schlamm abfiltrieren und erhält eine farblose Ätherlösung, in der neben gebildetem Oxim ölige Kondensationsprodukte und auch eine geringe Menge *p*-Methoxyphenyl-äthylamin enthalten ist.

Beim Eindunsten der Ätherlösung krystallisiert das Oxim aus und wird durch Auflösen in siedendem Petroläther von den Verunreinigungen getrennt.

Nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Alkohol und Wasser zeigte das Oxim den Schmp. 120° und erwies sich beim Vergleich mit dem synthetisch aus *p*-Methoxyphenyl-acetaldehyd und Hydroxylamin bereiteten als völlig identisch. Die Ausbeute an Oxim ist nicht erheblich, ca. 20% der Theorie. Die Ursache hierfür ist wohl darin zu suchen, daß Styrol sehr zur Polymerisation neigt und zwar um so leichter, je mehr Oxygruppen im Phenylkern enthalten sind.

In der Tat lassen sich im abfiltrierten Aluminiumschlamm erhebliche Mengen amorpher Produkte nachweisen, deren Entstehung auf das erwähnte Verhalten der Styrolerivate zurückzuführen ist. Unter geeigneten Bedingungen läßt sich die Bildung der unerwünschten Beimengungen zurückdrängen und die Ausbeute an Oxim steigern. Als geeignet hat sich folgendes Verfahren erwiesen.

b) Reduktion mit Zinkstaub und Eisessig.

Zu einem Gemisch von 40 Teilen Alkohol und 20 Teilen Eisessig gibt man abwechselnd kleine Portionen gepulvertes *p*-Methoxy- ω -nitrostyrol und Zinkstaub, den man zweckmäßig mit wenig Alkohol angerührt hat. Unter starker Erwärmung verschwindet die gelbe Farbe der Nitroverbindung. Nach dem Abkühlen fährt man mit dem Zusatz von Nitrostyrol und Zinkstaub fort, bis im ganzen 5 g der Verbindung zur Reaktion gebracht sind. Die abgekühlte Lösung wird filtriert, mit Wasser verdünnt und wiederholt ausgeäthert. Die Ätherauszüge werden zur Entfernung von Essigsäure mit Sodalösung geschüttelt, dann mit Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Nach längerem Verweilen im Vakuum erstarrt der Rückstand krystallinisch.

Er wird zur Entfernung der öligen Nebenprodukte mit wenig Äther verrieben und das ungelöste Oxim abgesaugt. Ausbeute je nach Beschaffenheit des Zinkstaubes. Im Durchschnitt wurden aus 5 g

p-Methoxystyrol 1.5—2.2 g Oxim gewonnen, wobei auf die weitere Verarbeitung der Mutterlauge verzichtet wurde. Auch bei dieser Reaktion konnte dem abfiltrierten Zinkstaub mit heißem Alkohol eine weiße amorphe Verbindung entzogen werden.

p-Methoxyphenyl-äthylamin aus *p*-Methoxyphenyl-acetaldoxim,



Von den verschiedenen Verfahren zur Reduktion von Oximen hat sich die Verwendung von Natriumamalgam mit alkoholischem Eisessig am geeignetsten erwiesen, da hierbei jegliche Nebenreaktion, vornehmlich die oft beobachtete Bildung sekundärer Basen, vermieden wird.

6 g Oxim werden in 30 ccm Alkohol und 30 ccm Eisessig gelöst und 300 g 3-prozentiges Natriumamalgam portionsweise hinzugefügt. Im Verlaufe der Operation scheidet sich Natriumacetat aus; man bringt es durch vorsichtigen Wasserzusatz in Lösung. Wenn alles Amalgam verbraucht ist, wird mit dem doppelten Volumen Wasser verdünnt, zweimal zur Entfernung von unverändertem Oxim ausgeäthert und mit starker Natronlauge die gebildete Base abgeschieden. Die wäßrige Lösung wird nun erschöpfend mit Äther ausgeschüttelt, die vereinigten Auszüge mit Kaliumcarbonat getrocknet und dann eingeengt. Die zurückbleibende Base löst man in Aceton und versetzt unter Kühlung mit alkoholischer Salzsäure in geringem Überschuß.

Dabei scheidet sich das salzsaure Salz der Base in rein weißen Schuppen vom Schmp. 205° ab. Es ist ziemlich leicht löslich in Wasser und heißem Alkohol, schwer löslich in kaltem Alkohol und Aceton. Ausbeute 6 g salzsaures Salz. Um die freie Base zu gewinnen, löst man das salzsaure Salz in Wasser und fügt starke Natronlauge im Überschuß hinzu, wobei sich die Verbindung als farbloses, leichtes Öl auf der wäßrigen Lösung sammelt. Sie destilliert bei 18 mm Druck zwischen 136—138°. Das *p*-Methoxyphenyl-äthylamin hat ausgesprochen basische Eigenschaften, fischartigen Geruch und verwandelt sich beim Stehen an der Luft in das schwer lösliche Carbonat. Das salzsaure Salz schmilzt bei 207°.

Analyse des salzsauren Salzes: 0.2173 g Sbst.: 0.1654 g AgCl.

Ber. HCl 19.46. Gef. HCl 19.36.

p-Oxyphenyl-äthylamin, HO·C₆H₄·CH₂·CH₂·NH₂.

3 g *p*-Methoxyphenyl-äthylamin werden mit 8 ccm starker, entfärbter Jodwasserstoffsäure 20 Minuten unter gleichzeitigem Durchleiten von Kohlensäure zum Sieden erhitzt. Dann destilliert man 1—2 ccm ab, um alles gebildete Jodmethyl zu entfernen und läßt die farblose Lösung im Vakuum über Kalk verdunsten. Das jodwasserstoffsaure Salz des *p*-Oxyphenyl-äthylamins wird in schwach gelben, derben

Nadeln erhalten. Zur Abscheidung der freien Base löst man das Salz in wenig warmem Wasser und fügt Ammoniak im Überschuß hinzu. Das *p*-Oxyphenyl-äthylamin scheidet sich dann in weißen Blättchen oder Nadeln ab. Da es in Wasser nicht unlöslich ist, finden sich in der Mutterlauge noch beträchtliche Mengen der Base neben jodwasserstoffsauerm Salz, das sich mit Ammoniak nicht umgesetzt hat. Die Ausbeute beträgt mehr als 2 g. Durch einmalige Krystallisation aus Benzol oder Xylol erhält man es in blendend weißen Nadelchen oder Blättchen vom Schmp. 160°. Das von Barger aus *p*-Oxybenzylcyanid dargestellte Produkt schmolz nach der Destillation bei 162°, während es ihm nicht gelang, seine Verbindung durch Krystallisation völlig zu reinigen. Die Dibenzoylverbindung schmilzt bei 170° (Barger 170°).

0.1301 g Subst.: 0.3340 g CO₂, 0.0909 g H₂O. — 0.1197 g Subst.: 10.2 ccm N (15°, 762 mm).

C₈H₁₁NO. Ber. C 70.07, H 8.03, N 10.25.
Gef. » 70.02, » 7.83, » 10.10.

Direkte Reduktion des *p*-Methoxy- ω -nitro-styrols zum *p*-Methoxyphenyl-äthylamin.

Da im Nitrostyrol die Nitrogruppe in der Seitenkette enthalten ist, verhält sich die Verbindung wie ein aliphatischer Nitrokörper und ist als solcher bei weitem schwieriger zum Amin zu reduzieren als die aromatischen Nitroverbindungen. Hinzu kommt noch die Empfindlichkeit des ungesättigten Styrolmoleküls, welche es von vornherein verbietet, stark wirkende Agenzien anzuwenden. Die Verwendung von Zinn und starker Salzsäure, welche sonst bei den vorigen Reduktionen die besten Resultate gibt, mußte daher ausgeschaltet werden. Alle anderen Reduktionsmittel, welche in den Untersuchungskreis einbezogen wurden, führten die Reduktion nur bis zu einer Zwischenstufe, z. B. Oxim — Hydroxylaminderivaten —, und nur in ganz geringer Menge entstand nebenher das Amin. Es gelang schließlich, durch Verwendung zweier Reduktionsmittel hinter einander zum Ziele zu gelangen. Zweckmäßig wählt man zuerst ein saures Reduktionsmittel, das die Reaktion bis zu ungefärbten Zwischenstufen führt, und verwandelt dann diese mittels Natriumamalgam in das Amin.

10 g *p*-Methoxynitrostyrol und 5–10 g Zinkstaub werden in ein Gemisch von 1 Teil Eisessig und 3 Teilen Alkohol in kleinen Portionen eingetragen, wobei sich die Lösung unter starker Erwärmung entfärbt. Dann wird filtriert und 250 g 3-prozentiges Natriumamalgam hinzugegeben, wodurch die Reduktion zum Amin erfolgt. Aus der Lösung gewinnt man das *p*-Methoxynitrostyrol auf die oben angegebene Weise.