

Ein anderer Teil wurde aus heißem Wasser zu derben Nadeln umgelöst, die sich weiter in säge-artige Gruppierungen von Oktaedern verwandelten. Sie schmolzen um 245° gelb-harzig, im luft-leeren Röhrchen bei 255—258°. Das bei 100° getrocknete Salz enthielt 11.65% OCH_3 .

Die Krystalle aus Methanol kamen aus heißem Acetanhydrid in Tafeln und 6-seitigen Blättchen vom Schmp. 290—295° (unt. Zers.).

Verlust bei 15 mm, 100°: 1.6%.

$\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{N}_2, \text{CH}_3\text{J}$ (538). Ber. C 53.54, H 5.76, $(\text{OCH}_3)_2$ 11.52.
Gef. „ 53.61, „ 5.60, „ 11.69.

439. Karl Kindler, Wilhelm Peschke und Eduard Brandt: Über neue und über verbesserte Wege zum Aufbau von pharmakologisch wichtigen Amininen, XI. Mitteil.: Über die Bereitung von Aryl-äthylaminen und von Aryl-äthanolaminen durch katalytische Reduktion.

[Aus d. Chem. Staats-Institut, Hamburg, Universität.]
(Eingegangen am 2. November 1935.)

In früheren Arbeiten haben wir uns mit der Bereitung von pharmakologisch wichtigen Amininen auf dem Wege der elektrochemischen¹⁾ und der katalytischen²⁾ Reduktion beschäftigt. Diese Wege haben vor anderen den Vorzug, daß sich bei ihrer Beschreitung der Verbrauch des Wasserstoffs messend verfolgen und die Aufarbeitung rasch und bequem durchführen läßt.

Bei Versuchen, die katalytische Reduktion zur Bereitung von β -Aryl-äthylaminen und β -Oxy- β -aryl-äthylaminen heranzuziehen, hatten wir anfänglich Schwierigkeiten: Es bildeten sich in beträchtlicher Menge Nebenprodukte. Sie verringerten in den meisten Fällen die Aktivität des Katalysators. Ihre Bildung geht darauf zurück, daß die Zwischenprodukte der Reduktion miteinander oder mit dem Ausgangs- bzw. Endprodukt reagieren. Man kann diese Schwierigkeit umgehen, wenn man dafür sorgt, daß die Reduktion möglichst rasch bis zu dem gewünschten Endprodukt verläuft. Wir erreichten dieses Ziel auf folgendem Wege³⁾:

Die Lösung des zu reduzierenden Stoffes wurde allmählich zugetropft⁴⁾ zu dem mit Wasserstoff beladenen Katalysator. Ihm wurde im Falle

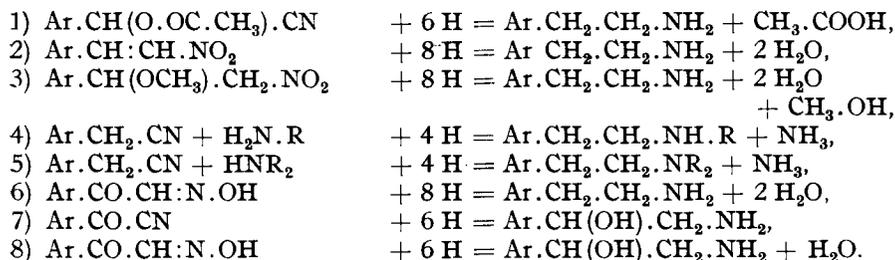
¹⁾ Kindler, A. **431**, 187 [1923], B. **56**, 2063 [1923], **57**, 773 [1924]; Arch. Pharmaz. **265**, 389 [1927].

²⁾ Kindler, A. **485**, 113 [1931]; Arch. Pharmaz. **269**, 70 [1931]; Kindler u. Peschke, Arch. Pharmaz. **269**, 581 [1931], **270**, 340, 353, 410 [1932], **272**, 60, 236 [1934]; A. **497**, 193 [1932], **511**, 209 [1934], **519**, 291 [1935]; Kindler u. Hesse, Arch. Pharmaz. **271**, 439 [1933].

³⁾ Dieser Weg ist geschützt durch das vom 9. August 1930 laufende Dtsch. Reichs-Pat. 571794, dessen Anspruch lautet: „Verfahren zur katalytischen Reduktion von schwer reduzierbaren Verbindungen, dadurch gekennzeichnet, daß die Lösungen dieser Verbindungen allmählich dem mit Wasserstoff behandelten Katalysator zugeführt werden, und zwar im Falle der Bildung von primären Amininen ($\text{Ar} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH}_2$) bei Gegenwart einer nur kleinen Menge freier Schwefelsäure“.

⁴⁾ Das Zutropfen kann unterbleiben, wenn kleine Mengen Nitro-styrole (etwa $\frac{1}{50}$ Mol.) reduziert werden. Denn in diesen Fällen werden die stark ungesättigten Molekülverbindungen, die die Schwefelsäure mit den Nitro-styrolen bildet, in wenigen Minuten in β -Aryl-äthylamine umgewandelt.

der Bereitung primärer Amine konz. Schwefelsäure zugesetzt. Dadurch wird, wie wir zuerst bewiesen haben, zweierlei erreicht: Die Schwefelsäure bildet, wenigstens in vielen Fällen, mit den zu reduzierenden Stoffen reaktions-tüchtige Molekülverbindungen⁵⁾. Ferner verhindert sie bei solchen Reduk-tionen, wo als Zwischenprodukte α -Amino-alkohole oder Imine auftreten, die Umsetzung dieser Zwischenprodukte⁶⁾ mit bereits entstandenen primären Aminen. Der aufgezeigte Weg wurde bei den nachstehend formulierten Reduktionen, zum Teil mit sehr gutem Ergebnis, beschriftet:



Wie die Oxime von Keton-aldehyden (s. Gleichung 6) lassen sich, wie wir weiter fanden, andere Aldoxime und auch Ketoxime zu primären Aminen reduzieren. Das trifft, wie im Versuchs-Teil an einigen Beispielen gezeigt wird, auch für die Oxime^{6a)} von Aryl-alkyl-ketonen zu. Ihre katalytische Hydrierung zu primären Aminen mittels Palladiums gelang bisher, wenigstens im allgemeinen, mit keinem guten Erfolg.

Der von uns aufgefunden Weg (s. oben) ist auch von anderer Seite mit gutem Gelingen bei der Bereitung von β -Aryl-äthylaminen eingeschlagen worden, wobei Hahn und Schales⁷⁾ Aryl-acetonitrile und Schales⁸⁾ ω -Nitro-styrole bzw. Oxime der Aryl-acetaldehyde als Ausgangs-Materialien benutzt haben.

Die Methode der allmählichen Zuführung des zu reduzierenden Stoffes zum Katalysator bewährt sich, wie wir weiter fanden, auch bei der Reduktion von Benzaldehyd-cyanhydrinen zu β -Oxy- β -aryl-äthylaminen (Aryl-äthanolaminen): $\text{Ar.CH(OH).CN} + 4 \text{ H} = \text{Ar.CH(OH).CH}_2\text{.NH}_2$. Solche Reduktionen ließen sich bisher mit keinem brauchbaren Ergebnis durchführen. Wir erhielten die besten Ausbeuten, als wir die Cyanhydrine des 3,4-Dimethoxy-, des 3,4-Diäthoxy- und des 3-Methoxy-4-äthoxy-benzaldehyds in die zugehörigen β -Oxy- β -aryl-äthylamine umwandelten. Von diesen Aminen läßt sich die Dimethoxyverbindung in das Papaverin

⁵⁾ Kindler u. W. Peschke, Arch. Pharmaz. **269**, 70 [1931]; A. **511**, 209 [1934], **519**, 291 [1935].

⁶⁾ Kindler, A. **431**, 191, s. auch Fußn. auf S. 192 [1923]; Kindler u. Peschke, A. **485**, 113 [1931].

^{6a)} Ihre katalytische Reduktion zu primären Aminen gelingt in vielen Fällen auch in eisessigsaurer Lösung ohne Zusatz von Schwefelsäure. Wir kommen darauf zurück in einer Arbeit, die sich mit dem Mechanismus der katalytischen Reduktion von Oximen befaßt. ⁷⁾ B. **67**, 1486 [1934].

⁸⁾ B. **68**, 1579, 1943 [1935]. — Hahn u. Schales hydrieren bei einem Druck von 1 Atm., wir bei einem Druck von 3 Atm. (Druck der Wasser-Leitung).

und die Diäthoxyverbindung in das Perparin umformen. Papaverin und Perparin werden wegen ihrer Fähigkeit, die glatte Muskulatur zum Erschlaffen zu bringen, zum Heilen benutzt.

Beim Aufbau dieser Heilmittel kann man auch ausgehen vom 3.4-Dimethoxy- bzw. vom 3.4-Diäthoxyphenyl-äthylamin, die wir als Nebenprodukte bei der Darstellung der entsprechenden β -Oxy- β -aryl-äthylamine erhielten.

Beschreibung der Versuche.

I) Katalytische Reduktion von Ketoximen zu α -Aryläthylaminen.

Die Reduktion der Ketoxime erfolgte nach der Vorschrift, die wir früher⁹⁾ für die katalytische Reduktion von Acetyl-mandelsäurenitrilen zu β -Aryläthylaminen gegeben haben. Da auch die Aufarbeitung die gleiche war, geben wir bei den folgenden Versuchen nur die angewandten Mengen, die Ausbeuten und die beobachteten Siede- und Schmelzpunkte an.

1) α -Phenyl-äthylamin aus dem Oxim des Acetophenons: Eine Lösung von 15 g Oxim in 150 ccm Eisessig wurde innerhalb von etwa 3 Stdn. zugetropft zu einer Suspension von 2 g Palladium-Mohr in einem Gemisch von 50 ccm Eisessig und 4 ccm konz. Schwefelsäure. Das Zutropfen geschah unter Verwendung der früher⁹⁾ skizzierten Apparatur¹⁰⁾. Die Ausbeute an α -Phenyl-äthylamin (Sdp. 187°) betrug 83% d. Th. Schmp. des Chlorhydrats: 158°. Der gleiche Siedepunkt des freien Amins und der gleiche Schmelzpunkt des Chlorhydrats wurden von J. Tafel¹¹⁾ gefunden.

2) α -[4-Methyl-phenyl]-äthylamin aus dem Oxim des 4-Methylacetophenons: Eine Lösung von 12 g Oxim in 150 ccm Eisessig wurde zugetropft zu einem Gemisch von 2 g Palladium-Mohr, 50 ccm Eisessig und 3 ccm konz. Schwefelsäure. Es wurden 80% der theoretisch möglichen Menge α -[4-Methyl-phenyl]-äthylamin erhalten (Sdp. 207°)¹²⁾. Sein Chlorhydrat schmolz bei 167—168°.

3) α -[4-Methoxy-phenyl]-äthylamin aus dem Oxim des 4-Methoxyacetophenons: Es wurden angewandt eine Lösung von 10 g Oxim in 200 ccm Eisessig und eine Suspension von 2 g Palladium-Mohr in einem Gemisch von 50 ccm Eisessig und 2 ccm konz. Schwefelsäure. Ausbeute an α -[4-Methoxy-phenyl]-äthylamin 70% d. Th. Schmp. des Chlorhydrats: 159°¹³⁾.

II) Katalytische Reduktion von Benzaldehyd-cyanhydrinen zu β -Oxy- β -aryl-äthylaminen.

1) β -Oxy- β -[3.4-dimethoxy-phenyl]-äthylamin: Dieses Amin wurde durch katalytische Reduktion des 3.4-Dimethoxy-benzaldehyd-

⁹⁾ Arch. Pharmaz. **269**, 74 [1931].

¹⁰⁾ Bei einer neuen Anfertigung der Apparatur wurden an Stelle der festen Zutropfcapillare gestielte eingeschlifene Capillaren von verschiedener Capillarweite konstruiert, so daß man die Geschwindigkeit des Zutropfens der Reduktionsfähigkeit des zu reduzierenden Stoffes anpassen kann.

¹¹⁾ B. **22**, 1856 [1889].

¹²⁾ G. A. Stenberg, Ztschr. physikal. Chem. **70**, 534 [1910], gibt als Sdp. 204° an.

¹³⁾ M. Busch u. L. Leefhelm, Journ. prakt. Chem. [2] **77**, 17 [1908], geben als Schmelzpunkt des Chlorhydrats 157° an.

cyanhydrins¹⁴⁾ gewonnen. In den Reaktionsraum des Zutropfgefäßes⁹⁾ brachten wir 3 g Palladium-Mohr, das in 70 ccm Eisessig suspendiert wurde. Hierzu ließen wir eine Lösung von 6.2 g Cyanhydrin in 150 ccm Eisessig zutropfen. Das Zutropfen erfolgte unter kräftigem Schütteln bei einer Temperatur von 18° und einem Wasserstoff-Überdruck von 1 Atm. Nach beendetem Zutropfen wurde die Hydrierung unter weiterem Schütteln solange fortgesetzt, bis kein Wasserstoff mehr verbraucht wurde.

Die vom Palladium-Mohr abfiltrierte Lösung wurde unter vermindertem Druck bei etwa 30° eingedunstet, der zähflüssige Rückstand in wenig Wasser gelöst und die Lösung mit Benzol gewaschen. Der benzolische Extrakt enthielt Spuren des Ausgangsmaterials. Die wäßrige Lösung wurde unter Kühlung mit überschüssiger konz. Kalilauge versetzt, das sich ölig abscheidende Basen-Gemisch in Benzol gelöst und die benzolische Lösung, nach kurzem Trocknen über Kaliumhydroxyd, unter vermindertem Druck eingedunstet. Der Rückstand wurde mit (über Natrium getrocknetem) Äther versetzt und dieser gleichfalls im Vakuum entfernt. Das sich hierbei abscheidende β -Oxy- β -[3.4-dimethoxy-phenyl]-äthylamin wurde mit wasser-freiem Äther auf eine Nutsche gespült und zur Entfernung des β -[3.4-Dimethoxy-phenyl]-äthylamins mit Äther gewaschen. Ausbeute: 2.9 g (= 47% d. Th.) β -Oxy- β -[3.4-dimethoxy-phenyl]-äthylamin vom Schmp. 76°. Sein aus alkohol. Lösung bereitetes Pikrat schmolz bei 148°. Ebenso schmolz ein Gemisch dieses Salzes mit dem Pikrat des gleichen Äthanolamins, das durch Hydrierung des 3.4-Dimethoxy-benzoylcyanids erhalten worden war.

Die ätherische Lösung, die beim Waschen des Äthanolamins erhalten wurde, ergab einen Rückstand, der mit Wasserdampf destilliert wurde. Beim Einengen des mit Salzsäure neutralisierten Destillats hinterblieb ein Rückstand, aus dem mit Kalilauge 0.9 g β -[3.4-Dimethoxy-phenyl]-äthylamin abgeschieden werden konnten. Ausbeute: 18% d. Th. Das bei 155°/12 mm siedende Amin ergab ein bei 165° schmelzendes Pikrat. Misch-Schmp. mit dem Pikrat des gleichen, aber auf anderem Wege¹⁵⁾ erhaltenen Amins: 165°.

2) β -Oxy- β -[3.4-diäthoxy-phenyl]-äthylamin: Die Darstellung dieses Amins erfolgte in der gleichen Weise wie beim voranstehenden Beispiel. An Eisessig wurden angewandt 150 ccm zum Auflösen von 8 g 3.4-Diäthoxybenzaldehyd-cyanhydrin und 70 ccm zur Suspension von 2 g Palladium-Mohr. Es wurde sofort reines β -Oxy- β -[3.4-diäthoxy-phenyl]-äthylamin vom Schmp. 93° erhalten. Sein Pikrat schmolz bei 171°.

1.24 mg Sbst.: 0.130 ccm N (18°, 763 mm). — 1.01 mg Sbst.: 0.105 ccm N (18°, 753 mm).

$C_{18}H_{22}O_{10}N_4$ (454). Ber. N 12.33. Gef. N 12.35, 12.49.

An β -[3.4-Diäthoxy-phenyl]-äthylamin bildeten sich 1.8 g (= 24% d. Th.), Sdp.₂₆ 180°. Sein Pikrat schmolz bei 142—143°. Ebenso schmolz das Pikrat des auf anderem Wege¹⁶⁾ bereiteten analogen Amins.

3) β -Oxy- β -[3-methoxy-4-äthoxy-phenyl]-äthylamin: Eine Lösung von 6 g 3-Methoxy-4-äthoxy-benzaldehyd-cyanhydrin in

¹⁴⁾ Das Cyanhydrin war aus reinem Methyl-vanillin unmittelbar vor der Reduktion dargestellt worden und hatte 1 Stde. im Vakuum-Exsiccator gestanden.

¹⁵⁾ Kindler u. Peschke, Arch. Pharmaz. **269**, 75 [1931].

¹⁶⁾ Kindler u. W. Peschke, Arch. Pharmaz. **272**, 68 [1934].

150 ccm Eisessig ließen wir zutropfen zu einer Suspension von 2 g Palladium-Mohr in 70 ccm Eisessig. Die Hydrierung wurde unterbrochen, als pro Mol Cyanhydrin 4 Atome Wasserstoff verbraucht worden waren. Die Aufarbeitung erfolgte in der gleichen Weise wie bei den vorangegangenen Versuchen. Ergebnis: 3 g β -Oxy- β -[3-methoxy-4-äthoxy-phenyl]-äthylamin vom Schmp. 110°. Der Schmelzpunkt änderte sich nicht durch Umkrystallisieren aus Benzol. Die Ausbeute betrug 45% d. Th.

6.78 mg Sbst.: 0.397 ccm N (20°, 756 mm). — 6.68 mg Sbst.: 0.405 ccm N (19°, 756 mm).

$C_{11}H_{17}O_3N$ (211). Ber. N 6.63. Gef. N 6.78, 6.88.

Das aus Wasser umkrystallisierte Pikrat desamins schmolz bei 161°, das aus einem Gemisch von Alkohol und Aceton umkrystallisierte Chlorhydrat bei 176°. Das gleichfalls dargestellte Amid der Homo-veratrum-säure änderte seinen Schmp. von 107° beim Umkrystallisieren aus Benzol nicht.

6.21 mg Sbst.: 0.194 ccm N (18°, 761 mm). — 5.09 mg Sbst.: 0.157 ccm N (18°, 761 mm).

$C_{21}H_{27}O_6N$ (389). Ber. N 3.60. Gef. N 3.67, 3.62.

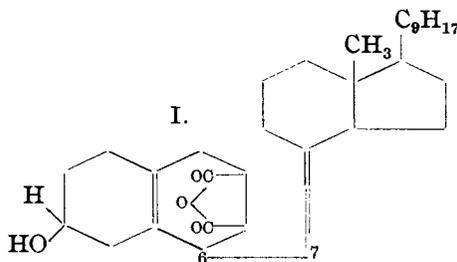
Das bei der Hydrierung gebildete β -[3-Methoxy-4-äthoxy-phenyl]-äthylamin ergab nach der Reinigung durch Wasserdampf-Destillation 1 g reines Amin vom Sdp.₁₀ 155°. Ausbeute: 16% d. Th. Zur Identifizierung wurde das Pikrat dargestellt. Es schmolz entsprechend den Angaben der Literatur¹⁷⁾ bei 182°.

440. W. Thiele und G. Trautmann: Über die Einwirkung von Selen auf einige Säure-anhydride.

[Aus d. Allgem. Chem. Universitäts-Laborat. Göttingen.]

(Eingegangen am 28. Oktober 1935.)

Bei der Selen-Dehydrierung zweier isomerer Vitamin-Maleinsäure-Addukte erhielten Windaus und Thiele¹⁾ einen Kohlenwasserstoff $C_{12}H_{12}$, den sie als 2.3-Dimethyl-naphthalin identifizierten. Die Bildung eines solchen Kohlenwasserstoffs aus dem Vitamin-Maleinsäure-anhydrid (I) schien sich zunächst nicht auf einfachem Wege erklären zu



Vitamin-Maleinsäure-anhydrid.

¹⁷⁾ E. Späth u. A. Dobrowsky, B. 58, 1279 [1925].

¹⁾ Erscheint in den Annalen.