

Mitteilung aus dem Chemischen Laboratorium der Universität Jena

Neue Abkömmlinge des Dihydro-divanillins und Erfahrungen über die katalytische Reduktion von Nitrostyrolen

Von Kurt Maurer und Bruno Schiedt

(Eingegangen am 12. September 1935)

Zur Darstellung der wichtigen Phenyläthylamine sind in den letzten Jahren teils neue Wege beschritten — teils ältere Methoden erheblich verbessert worden, so daß fast alle mit Oxy-, Methoxy- und Dioxymethylengruppen substituierten Phenyläthylamine bekannt sind¹⁾. Für synthetische Versuche in der Apomorphinreihe schienen uns im Benzolring phenylierte Phenyläthylamine von Interesse zu sein, die unseres Wissens bisher unbekannt sind.

Von den verschiedenen möglichen Ausgangsmaterialien wählten wir zunächst das Dehydro-divanillin aus, das von Tiemann²⁾ entdeckt und von Elbs³⁾ näher untersucht worden ist. Es entsteht nach Elbs in guter Ausbeute bei der Oxydation von Vanillin mit Natriumpersulfat, ist allerdings nach unseren Erfahrungen stets stark verunreinigt, löst sich in Alkali mit tiefbrauner Farbe und ist für die Weiterverarbeitung nicht ohne Reinigung brauchbar. Fällen aus der alkalischen Lösung mit Mineralsäuren oder besser mit Kohlensäure verbessert den Reinheitsgrad nicht sehr. Wir fanden, daß der Umweg über das Acetat ein sehr reines Produkt liefert.

Elbs erhielt durch längeres Kochen des Divanillins mit Acetanhydrid ein Diacetat, das bei Verwendung des rohen

¹⁾ Vgl. Literaturangaben bei O. Schales, Ber. 68, 1579 (1935).

²⁾ F. Tiemann, Ber. 18, 3493 (1885).

³⁾ K. Elbs, diese Ztschr. 93, 1 (1916).

Divanillins in schlechter Ausbeute und geringer Reinheit zu erhalten ist. Acetyliert man aber in Gegenwart von katalytischen Mengen konz. Schwefelsäure, so löst sich das Divanillin fast augenblicklich im Essigsäureanhydrid auf, und in kurzer Zeit scheidet sich als dicker Krystallbrei ein Acetat ab, das sich von dem bekannten Diacetat von Elbs wesentlich unterscheidet. Nach der Analyse liegt ein Hexaacetat des Divanillins vor, das dem Triacetyl-vanillin von Tiemann¹⁾ entspricht.

Durch Verseifung des in ausgezeichneter Reinheit zu erhaltenden Hexaacetats mit methylalkoholischer Kalilauge und anschließender Fällung mit Kohlensäure läßt sich das Divanillin als weiße Krystallmasse fällen, die sich mit schwach gelber Farbe in Alkali löst.

Die Methylierung mit Dimethylsulfat verläuft nicht so glatt, wie es die kurze Notiz von Elbs erscheinen läßt. Zur Erzielung einer guten Ausbeute ist einmal ein beträchtlicher Überschuß von Dimethylsulfat nötig, außerdem hat es sich als sehr vorteilhaft erwiesen, das jeweils entstehende Dimethylprodukt durch Absaugen der Einwirkung des Alkalis rasch zu entziehen.

Die Umsetzung des so gewonnenen Di-veratrumaldehyds mit Nitromethan nach der Thieleschen Methode²⁾ mit methylalkoholischem Kali führt zu dem entsprechenden Di-nitrostyrol, dessen Isolierung anfänglich Schwierigkeiten bereitete. Das mit Säuren in der Kälte gefällte Produkt ist sehr voluminös, hält hartnäckig Wasser zurück und kann auch durch Waschen mit Alkohol oder Aceton nicht davon befreit werden, da es mit den genannten Lösungsmitteln verklebt. Die Isolierung gelingt aber gut, wenn man die Fällung mit Säure bei 45° vornimmt. Beim Abkühlen wird das Nitrostyrol fest und läßt sich als pulvrige Masse leicht filtrieren.

Von den für Nitrostyrole bekannten Reduktionsmethoden kamen die meisten für uns nicht in Frage, da das Bis-(3,4-dimethoxy-nitrostyrol) in den meisten Lösungsmitteln praktisch unlöslich ist. Auf Grund anderer Erfahrungen wählten wir

¹⁾ Tiemann u. Nagai, Ber. 8, 1143 (1875).

²⁾ J. Thiele, Ber. 32, 1293 (1899).

deshalb die katalytische Hydrierung, noch ermutigt durch die günstigen Ergebnisse, die Kindler und Peschke¹⁾ mit dieser Methode beim einfachen Nitrostyrol erzielt hatten. Die genannten Autoren arbeiteten in einem Gemisch von Eisessig und konz. Schwefelsäure und erhielten in guter Ausbeute Phenyläthylamin. Auf substituierte Nitrostyrole wurde dieses Verfahren bisher nicht angewendet. Wir hydrierten unser Bis-(3,4-dimethoxy-nitrostyrol) in einer Suspension in Eisessig und Schwefelsäure bei 3 Atm. Überdruck, wobei in kurzer Zeit die berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen wurde. Aus dem Reaktionsgut konnte aber nur in schlechter Ausbeute das Dihomoveratrylamin isoliert werden. Es stellt ein zähes Öl dar, das sich bei Destillationsversuchen zersetzt und mit den üblichen Säuren zerfließliche Salze bildet. Die Acetylverbindung konnte als krystallisiertes Derivat erhalten werden, doch ist auch bei ihr die Krystallisationseignung nicht sehr groß. Die bisher erhaltenen Mengen reichten noch nicht aus, um Kondensationsversuche zu den entsprechenden Isochinolinderivaten durchzuführen.

Wir untersuchten zunächst den Hydrierungsverlauf bei einfacheren substituierten Nitrostyrolen und machten dabei folgende Erfahrungen.

3,4-Methylen-dioxy-nitrostyrol liefert bei der Hydrierung unter den oben angegebenen Bedingungen in guter Ausbeute das Homopiperonylamin, das als Acetylverbindung zu 75% isoliert wurde.

3,4-Dimethoxy-nitrostyrol liefert dagegen nur 23% Homoveratrylamin. Der Rest bestand aus Polymerisationsprodukten. Um diese störende Reaktion zu unterdrücken, führten wir das Dimethoxynitrostyrol nach Rosenmund²⁾ in den Nitroäther über und hydrierten diese Verbindung. Dabei entstand in einer Ausbeute von 80% das entsprechende Amin. Die Blockierung der Äthylendoppelbindung, die wesentlich an der Polymerisation beteiligt ist — vgl. die Beobachtung von A. Sonn³⁾ über die Bildung von Diphenyldinitrobutan bei der katalyti-

¹⁾ Ann. Chem. 511, 209 (1934).

²⁾ Ber. 46, 1034; 60, 392 (1927).

³⁾ Ber. 56, 1519 (1923).

schen Hydrierung von Nitrostyrol — führt also in dem angezogenen Beispiel zu einem guten Erfolg.

Leider gelang es nicht, diese Variante auf das Bis-(dimethoxy-nitrostyrol) zu übertragen, da der zugehörige Äther nicht in reiner Form zu bereiten war.

Im Anschluß sei noch eine Beobachtung erwähnt, die beim Homopiperonylamin gemacht wurde.

Nach A. Neubert¹⁾ entsteht aus Phenyläthylamin und Oxalester in glatter Reaktion Oxalyldiphenyläthylamin. Aus Homopiperonylamin und Oxalester erhielten wir eine Substanz vom Schmp. 131°, während das von Decker²⁾ durch Zusammenschmelzen von Amin und Oxalsäure erhaltene Di-oxamid bei 196° schmilzt. Nach der Analyse ist in unserem Fall der Homopiperonyloxamidsäureäthylester gebildet worden.

Die Untersuchung wird fortgesetzt.

Die Arbeit wurde durch Gewährung eines I. G.-Stipendiums an B. Schiedt in dankenswerter Weise unterstützt.

Versuchsteil

Divanillin-hexacetat

In eine Mischung von 40 ccm Acetanhydrid + 0,5 ccm konz. Schwefelsäure werden portionsweise 20 g Divanillin³⁾ eingetragen, das sich beim Umschütteln unter Erwärmung rasch auflöst. Wenige Minuten später beginnt in der dunkelroten Lösung die Abscheidung von Krystallen, die den Kolbeninhalt schnell zum Erstarren bringen. Zur Erzielung eines reinen Präparates ist es vorteilhaft, während der Krystallisation zu rühren. Nach dem Erkalten wird abgesaugt und mit Methanol gewaschen. Ausbeute: 25—27 g eines schwach gelben Krystallpulvers. Löslich in Aceton, Benzol, Chloroform und Essigester, schwer löslich in Äther. Aus Alkohol, in dem es sich auch in der Siedehitze schwer löst, krystallisiert es beim Erkalten in großen farblosen Krystallen. Schmp. 160°.

0,0479, 0,0477 g: 0,0994, 0,0998 g CO₂, 0,0213, 0,0225 g H₂O.

C₂₈H₃₀O₁₄ (590)

Ber. C 56,93

H 5,12

Gef. „ 56,59, 57,06

„ 4,97, 5,28

¹⁾ Ber. 19, 1825 (1886).

²⁾ Ann. 395, 297 (1913).

³⁾ Vgl. Anm. 1, S. 41.

Zur Verseifung des Acetates werden 50 g mit 100 ccm Methanol übergossen und dazu eine Lösung von 28 g KOH in 80 ccm Methanol gegeben. Es entsteht rasch ein dicker Brei, der solange auf dem Wasserbad erwärmt wird, bis eine Probe sich in Wasser löst. Nach dem Erkalten wird abgesaugt, der Rückstand in Wasser gelöst (eventuell unter Zusatz von etwas Alkali) und durch Einleiten von Kohlensäure das Divanillin abgeschieden. Nach dem Waschen mit Aceton erhält man es als rein weiße, aus kleinen Nadelchen bestehende Krystallmasse, die sich in Natronlauge mit schwach gelber Farbe löst.

Die Ausbeute an so gereinigtem Divanillin beträgt bis 60% des Rohproduktes.

Methylierung des Divanillins

30 g reines Divanillin werden mit einer Lösung von 12 g NaOH in 80 ccm Wasser übergossen. Zu der gelben Lösung setzt man unter heftigem Rühren 60 g Dimethylsulfat portionsweise zu, wobei vor jedem neuem Zusatz der ausgeschiedene Dimethyläther abgesaugt wird. Durch gelegentlichen Zusatz von Natronlauge sorgt man für stets alkalische Reaktion. Das Reaktionsprodukt wird mit verdünntem Ammoniak und Wasser gewaschen. Ausbeute: 25—30 g.

Aus Alkohol krystallisiert der Diveratrumaldehyd in farblosen glänzenden Nadeln vom Schmp. 138°.

Dioxim. Zu einer aus 0,7 g Hydroxylaminchlorhydrat und 0,5 g Na bereiteten Lösung von freiem Hydroxylamin in 50 ccm Methanol werden 6,6 g Di-veratrumaldehyd gegeben. Man erwärmt, wobei rasch Lösung eintritt, bis eine Probe sich in verdünnter Natronlauge klar löst, verdünnt dann mit 100 ccm Wasser und bringt den ausgeschiedenen Niederschlag durch Zusatz von Natronlauge wieder in Lösung. Beim Einleiten von Kohlensäure in die klare Lösung scheidet sich das Dioxim in glitzernden Blättchen ab. Aus verdünntem Alkohol umkrystallisiert schmilzt es bei 184°.

3,620 mg Substanz: 0,245 ccm N (21°, 737 mm).

$C_{18}H_{20}O_6N_2$ (360) Ber. N 7,77 Gef. 7,83

Die Darstellung eines Monoxims gelang nicht.

Diveratrumaldehyd + Nitromethan

Darstellung des Bis-(3,4-dimethoxy-nitrostyrols)

10 g fein zerriebener Di-veratrumaldehyd werden in 80 ccm Methanol suspendiert, 3,7 g Nitromethan zugegeben und unter Rühren mit einer Lösung von 3,5 g KOH in 30 ccm Methanol versetzt. Nachdem in etwa 10—15 Minuten eine klare hellgelbe Lösung entstanden ist, setzt man das gleiche Volumen Wasser zu. Man läßt die hellgelbe Lösung in verdünnte Schwefelsäure von 45° einlaufen und gibt dann sofort Eis zu; das zuerst schmierig ausgeschiedene Nitrostyrol erstarrt schnell und läßt sich zu einem körnigen Pulver verreiben. Es wird abgesaugt, in 50 ccm Methanol eingetragen und eventuell schmierig werdende Anteile durch Verreiben in Lösung gebracht. Das vom Methanol abgesaugte Nitrostyrol ist ein schön gelbes Pulver. Die Ausbeute beträgt im Mittel 6 g. Es ist in den gebräuchlichen Lösungsmitteln sehr schwer löslich; aus viel heißem Eisessig krystallisiert es in gelben Nadelchen vom Schmp. 206° nach vorherigem Sintern. Besonders schöne Nadeln erhält man aus heißem Dioxan, in dem es sich gut löst, bei vorsichtigem Zusatz von Methanol.

4,572, 4,285 mg Subst.: 0,270 (23°, 757 mm), 0,260 (23°, 756 mm) ccm N.

$C_{20}H_{20}O_8N_2$ (416) Ber. N 6,73 Gef. N 6,78, 6,95

Nitroäther: Zu einer Suspension von 10 g Nitrostyrol in 50 ccm Methanol läßt man unter Rühren eine Lösung von 1,2 g Na in 30 ccm Methanol zuffießen. Wenn die gelbe Farbe verschwunden ist, was nach etwa 15 Minuten der Fall ist, wird das doppelte Volumen zugesetzt und der schmierig ausfallende Nitroäther mit Chloroform aufgenommen. Er stellt nach Abdampfen des Lösungsmittels ein dickes, nicht destillierbares Öl dar, das keine Krystallisationsneigung zeigte.

Di-homoveratrylamin

10 g des Di-Nitrostyrols werden in 100 ccm Eisessig, der 15 ccm konz. Schwefelsäure enthält, suspendiert und mit Pd-Acetat bei 3 Atm. Überdruck hydriert. Die erforderlichen 4,3 Liter Wasserstoff werden innerhalb 30 Minuten aufgenommen. Da sich die klare Lösung häufig schlecht vom Katalysator abfiltrieren läßt, wird gleich die zur Neutralisation der Schwefel-

säure erforderliche Menge Natronlauge unter Kühlung zugegeben und nach Verdünnen mit 50 ccm Methanol das Natriumsulfat mit Katalysator abgesaugt. Die nun hellgelbe Lösung wird im Vakuum auf ein kleines Volumen eingedampft und mit Wasser versetzt, wobei sich eine beträchtliche Menge schmieriger Massen abscheidet. Die abgegossene wäßrige Lösung wird nun stark alkalisch gemacht und das Amin mit Äther extrahiert. Es hinterbleibt nach Abdampfen des Äthers als schwach gelbes dickes Öl. Ausbeute: 3 g = 35 %.

Acetylverbindung: Das Amin wird mit 5 ccm Acetanhydrid über Nacht stehen gelassen, im Vakuum eingedampft, in wenig Alkohol aufgenommen und durch vorsichtigen Wasserzusatz das Acetylderivat abgeschieden. Der meist etwas schmierige Niederschlag wird in wenig Aceton gelöst und bis zur Trübung mit Wasser versetzt. Nach längerem Stehen kristallisiert das Acetyl-di-homoveratrylamin in kleinen farblosen Stäbchen. Schmp. 78°.

3,160 mg Subst.: 0,180 ccm N (22°, 745 mm).

$C_{24}H_{30}O_6N_2$ (442) Ber. N 6,30 Gef. N 6,46

Die Substanz kristallisiert häufig schlecht, deswegen läßt wohl auch die Ausbeute an reiner Substanz zu wünschen übrig.

Katalytische Hydrierung von Nitrostyrolen¹⁾

10 g 3,4-Methylendioxy-nitrostyrol werden in 100 ccm Eisessig + 15 ccm konz. Schwefelsäure suspendiert und bei 3 Atm. hydriert. Innerhalb 20 Minuten werden 4,5 Liter Wasserstoff aufgenommen. Die wie schon beschrieben aufgearbeitete Lösung wird im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Wasser aufgenommen, wobei sich nur wenig Harz abscheidet, und die Lösung nach Zusatz von starkem Alkali ausgeäthert. Nach Abdampfen des Äthers bleibt das Homopiperonylamin als schwach gelbes Öl zurück. Ausbeute: 6 g = 70 %.

Acetylderivat. Zur Acetylierung wird mit 6 ccm Acetanhydrid vermischt, wobei starke Erwärmung auftritt und das

¹⁾ Anm. bei der Korrektur: In einer soeben erschienenen Arbeit berichten K. Kindler und Peschke, Ann. Chem. 519, 291, ebenfalls über die erfolgreiche katalytische Hydrierung von substituierten Nitrostyrolen und den zugehörigen Nitroäthanol.

Gemisch 2 Stunden stehen gelassen. Auf langsamen Wasserezusatz fällt das Acetyl-homopiperonylamin sofort krystallin aus. Aus Toluol umkrystallisiert, schmilzt es bei 101° in Übereinstimmung mit der Literatur (Frödl, X, 1190).

Homopiperonyloxamidsäureäthylester. 10 g Homopiperonalamin werden in 50 ccm Benzol gelöst und 9 g Oxal-ester zugegeben. Die Mischung erwärmt sich und nach wenigen Minuten beginnt die Krystallisation. Der nach einiger Zeit erstarrte Kolbeninhalt wird abgesaugt und mit wenig Benzol gewaschen. Die Substanz ist in der Hitze gut löslich in Alkohol, Benzol, Aceton, Essigester und Chloroform. Aus heißem Wasser, worin die Verbindung schwer löslich ist, krystallisiert sie in schneeweißen dünnen Nadeln vom Schmp. 131° .

3,165, 3,865 mg Subst.: 0,150 (22° , 745 mm), 0,180 (22° , 745 mm) ccm N.

$C_{13}H_{15}O_5N$ (255) Ber. N 5,28 Gef. N 5,38, 5,28

Hydrierung von Veratrumnitrostyrol. Ein in der üblichen Weise hydrierter Ansatz von 15 g 3,4-Dimethoxynitrostyrol in 150 ccm Eisessig + 15 ccm Schwefelsäure, wobei 6,5 Liter Wasserstoff aufgenommen wurden, ergab beim Aufarbeiten nur 3 g Homoveratrylamin (23%).

6 g Methyläther des α [3,4-Dimethoxy-phenyl]- ω -nitroäthanol¹⁾ in 80 ccm Eisessig nahmen in 30 Minuten 1,7 Liter Wasserstoff auf. Die vom Katalysator befreite Lösung war schwach gelb und mischte sich klar mit Wasser. Nach dem Eindampfen im Vakuum wurde stark alkalisch gemacht und das Amin mit Äther erschöpfend extrahiert. Ausbeute 4 g = 74% . Schmelzpunkt des Acetylderivates 121° .

¹⁾ Vgl. Anm. 2, S. 43.