

315. Otto Schales: Über β -substituierte Äthylamine, I. Mitteil.: Ein einfaches Verfahren zur Darstellung von β -Phenyl-äthylaminen aus ω -Nitro-styrolen.

Chem. Ber. 68, 1579-1581 (1935)

Für die Darstellung der physiologisch interessanten β -Phenyl-äthylamine sind 4 Verfahren in der letzten Zeit besonders eingehend ausgearbeitet worden. Der eine Weg geht von den entsprechenden Allylverbindungen aus und gelangt in guter Ausbeute über die durch Ozonisation daraus erhältlichen Phenyl-acetaldehyde zu den gewünschten Aminen, wie G. Hahn, Wassmuth und Schales¹⁾, ²⁾ gezeigt haben. Sämtlichen übrigen Methoden ist es gemeinsam, daß sie mit den entsprechenden Oxy-benzaldehyden beginnen. Slotta und Heller³⁾, sowie Kindler und Peschke⁴⁾ stellten daraus durch Kondensation mit Malonsäure Hydro-zimtsäuren her und bauten deren Amide nach Hofmann zum Amin ab. Weiterhin haben Kindler und Peschke⁴⁾ die nach Albert⁵⁾ aus den Benzaldehyden zugänglichen Acetylmandelsäurenitrile durch Druck-Hydrierung in guter Ausbeute in Amine überzuführen vermocht. Schließlich kann man noch die Benzaldehyde mit Nitro-methan in altbekannter Reaktion zu ω -Nitro-styrolen kondensieren und durch deren Reduktion die Amine erhalten.

Für das gute Gelingen dieses letzten Verfahrens ist die Wahl der Reduktionsmethode ausschlaggebend. Tanaka und Midzuno⁶⁾, später Slotta und Szyska⁷⁾ konnten in verschiedenen Fällen durch elektrolytische Reduktion zum Ziele gelangen, es fehlt aber nicht an Einwänden gegen das Verfahren⁸⁾, ⁹⁾.

Kürzlich ist es Slotta und Szyska¹⁰⁾ nach mühevollen Versuchen auch gelungen, mittels des elektrolytischen Verfahrens aus Nitro-benzaldehyden über die Nitro-styrole zu Phenyl-äthylaminen zu gelangen, die noch eine Aminogruppe im Kern tragen, wobei die Ausbeuten um 50% liegen. Auch Versuche zur katalytischen Hydrierung der Nitro-styrole sind des öfteren beschrieben worden. Sonn und Schellenberg¹¹⁾ konnten zeigen, daß die Nitro-styrole bei der katalytischen Hydrierung in dimolekulare Gebilde übergehen, Skita und Keil¹²⁾ gelangten mit besonders präpariertem Katalysator in sehr mäßigen Ausbeuten zu Phenyl-äthylaminen. Schließlich konnte Kindler¹³⁾ durch Druck-Hydrierung ω -Nitro-styrol in guter Ausbeute in Phenyl-äthylamin umwandeln. Für die substituierten Nitro-styrole fand das Verfahren noch keine Anwendung, dagegen zeigten Reichert und Koch¹⁴⁾, daß man substituierte Nitro-styrole in 2 Stufen

¹⁾ Hahn u. Wassmuth, B. **67**, 696 [1934].

²⁾ Hahn u. Schales, B. **67**, 1486 [1934].

³⁾ Slotta u. Heller, B. **63**, 3029 [1930].

⁴⁾ Kindler u. Peschke, Arch. Pharmaz. **269**, 70 [1931].

⁵⁾ Albert, B. **48**, 471 [1915]. ⁶⁾ Tanaka u. Midzuno, C. **1929**, I 2978.

⁷⁾ Slotta u. Szyska, Journ. prakt. Chem. [2] **137**, 339 [1933].

⁸⁾ Barger u. Mitarb., B. **66**, 450 [1933].

⁹⁾ Hahn, B. **67**, 1210 [1934]. ¹⁰⁾ Slotta u. Szyska, B. **68**, 184 [1935].

¹¹⁾ Sonn u. Schellenberg, B. **50**, 1515 [1917].

¹²⁾ Skita u. Keil, B. **65**, 430 [1932].

¹³⁾ Kindler u. Mitarb., A. **511**, 209 [1934].

¹⁴⁾ Ausführliche Angaben in der Dissertat. von W. Koch [Berlin 1935].

katalytisch zu den Aminen reduzieren kann, wobei die letzte Stufe — Hydrierung der Oxime substituierter Phenyl-acetaldehyde — nur in mäßiger Ausbeute verläuft.

Ich habe nun untersucht, ob es nicht möglich sei, durch katalytische Hydrierung der Nitro-styrole direkt zu Phenyl-äthylaminen zu gelangen. Wichtig erschien mir dabei, mit einer einfachen Hydrier-apparatur auszukommen, d. h. ohne Überdruck zu arbeiten, weil nur dann ein all-orts leicht anwendbares Verfahren gefunden werden konnte, zu dem keine Spezial-apparatur (s. unt.) erforderlich war.

Bei meinen Versuchen stellte sich überraschend heraus, daß es gelingt, unter Verwendung der üblichen Laboratoriums-Hydrieranlage Nitro-styrole in ausgezeichneten Ausbeuten in Phenyl-äthylamine überzuführen, wenn man die in Eisessig gelösten Nitro-styrole zu einer Suspension von Adams-Katalysator in Eisessig-Schwefelsäure-Gemisch tropfen läßt. Zweifellos ist dies der einfachste Weg zur Reduktion von Nitro-styrolen. Aus 3.4-Methylendioxy- ω -nitro-styrol erhält man so beispielsweise Homo-piperonylamin in einer Ausbeute von 93% d. Th., also wesentlich mehr, als bei allen seitherigen Verfahren.

Um die Anwendungs-Bereiche der Methode zu ermitteln, wurde auch 3-Nitro- ω -nitro-styrol unter den gleichen Bedingungen zu hydrieren versucht, wobei vorläufig nur 41% der berechneten Menge 3-Aminophenyl-äthylamin zu erhalten waren. (Auf elektrolytischem Wege gelingt die Reduktion dieses Nitro-styrols nach Slotta und Szyska¹⁰⁾ mit einer Ausbeute von 54%.)

Es ist immerhin möglich, daß Änderungen meiner Versuchs-Bedingungen zu Ausbeute-Verbesserungen führen, wenn der verringerten Neigung der kernständigen Nitrogruppe, in die Aminogruppe überzugehen, Rechnung getragen wird. Hierüber und über die Anwendbarkeit des Verfahrens auf die aus Phthalaldehyden durch Kondensation mit 2 Mol. Nitro-methan zugänglichen Nitro-styrole, deren Reduktion in die Gruppe der bisher physiologisch kaum untersuchten Phenylen-bis-äthylamine führt, soll noch berichtet werden.

Beschreibung der Versuche.

1) Darstellung der ω -Nitro-styrole.

Sie erfolgte nach der Vorschrift von Worrall¹⁵⁾, die eine Verbesserung des alten Verfahrens von Thiele¹⁶⁾ und Haeckel¹⁷⁾ gibt. Auch die Gewinnung von 3-Nitro- ω -nitro-styrol gelingt auf die gleiche Weise in offener Apparatur und bietet keine Nachteile gegenüber dem von Slotta und Szyska¹⁰⁾ eingeschlagenen Weg, die sich einer geschlossenen Rühr-apparatur bedienen und Stickstoff einleiten.

2) Einrichtung der Hydrier-Ente.

Das Hydriergefäß wurde aus dem früher von Hahn und Schales²⁾ benutzten Gefäß entwickelt. An Stelle der Zuführung Z_2 wurde ein Normal-Schliffverschluß Größe 1 zum Einfüllen angesetzt. Die Capillare K ragt nicht mehr in den Raum A hinein, sondern endet weiter oberhalb. Schließlich ist einige Zentimeter oberhalb der Birne B an Z_1 ein Glasrohr angeschmolzen, das nach A führt und etwas unterhalb des Capillaren-Endes dort einmündet. Hierdurch erübrigt sich die Verwendung eines Gabelrohres und der Anschluß

¹⁵⁾ Worrall, Organic Syntheses, Collective Volume 1, 405 [New York, 1932].

¹⁶⁾ Thiele, B. 32, 1293 [1899].

¹⁷⁾ Thiele u. Haeckel, A. 325, 7 [1902].

an den Gasometer erfolgt nur noch an einer Stelle, nämlich bei Z_1 . Man füllt zunächst durch den Schliffstopfen Katalysator, Eisessig und Schwefelsäure in den Raum A. Dann wird die Eisessig-Lösung des Nitro-styrols durch Z_1 in den Raum B gebracht. Nun verdrängt man bei geschlossenem Hahn H und geöffnetem Schliffstopfen durch Wasserstoff-Durchleiten die Luft aus dem Hydrierraum. Dann wird der Schliffstopfen geschlossen und der Katalysator vorhydriert. Wenn keine Wasserstoff-Aufnahme mehr erfolgt, läßt man das Nitro-styrol langsam nach A tropfen unter Schütteln. Es beginnt dann sofort lebhafte Hydrierung.

3) Darstellung von Homo-piperonylamin.

4.8 g 3.4-Methylenedioxy- ω -nitro-styrol werden in 150 ccm Eisessig in der Wärme gelöst und wenn die Lösung eine Temperatur von etwa 50° angenommen hat, in die Zutropf-birne gefüllt. Im Reduktionsraum der Ente befinden sich 50 ccm Eisessig, 5 ccm konz. Schwefelsäure und 2 g Pd-Katalysator nach Adams und Shriner¹⁸⁾. Man läßt unter Schütteln die Eisessig-Lösung des Nitro-styrols innerhalb von einer Stunde zur Katalysator-Suspension tropfen. Jeder einfallende Tropfen der intensiv gelben Lösung wird sofort hydriert und entfärbt. Nachdem alles Nitro-styrol zugetropft ist¹⁹⁾ — die Wasserstoff-Aufnahme ist mit 2490 ccm quantitativ —, wird vom Katalysator abgesaugt, die zur Neutralisation der angewandten Schwefelsäure benötigte Kalilauge zugesetzt und im Vakuum auf dem Wasserbade auf wenige ccm eingedampft. Der Rückstand wird mit Wasser versetzt, zur Entfernung nicht-basischer Anteile sauer ausgeäthert, mit Kalilauge alkalisch gemacht und ausgeäthert. Die Äther-Lösung des Amins wird über Kaliumhydroxyd getrocknet, der nach dem Abdampfen des Äthers verbleibende ölige Rückstand im Vakuum destilliert. Bei 150°/20 mm²⁰⁾ gehen 3.8 g Homo-piperonylamin über, das sind 93% d. Th. Das Pikrat schmilzt bei 174°, entsprechend den Angaben von Decker und Becker, das Chlorhydrat bei 209°²¹⁾.

4) Darstellung von 3-Aminophenyl-äthylamin.

3.9 g 3-Nitro- ω -nitro-styrol werden in 130 ccm Eisessig in der Kälte gelöst und wie oben beschrieben hydriert, wobei sich im Reduktionsraum 40 ccm Eisessig, 4 ccm Schwefelsäure und 1.3 g Katalysator befinden. Obwohl bei schnellem Zutropfen auch lebhafte Wasserstoff-Aufnahme erfolgt, ist es nötig, das Zutropfen sehr langsam im Verlauf von etwa 2 Stdn. vorzunehmen, weil sonst keine Hydrierung der kernständigen Nitrogruppe eintritt. Die Wasserstoff-Aufnahme beträgt 90% d. Th. (3020 ccm). Nach dem Abdampfen der Äther-Lösung des Amins hinterbleiben 1.4 g öliges Rückstand. Er wird mit Äther aufgenommen und mit alkohol. Salzsäure versetzt, worauf das Dihydrochlorid des 3-Aminophenyl-äthylamins ausfällt. Ausbeute 1.7 g, entspr. 1.1 g Amin, d. s. 41% d. Th. Schmp. des Dihydrochlorids (aus Alkohol-Äther-Gemisch): 310°²²⁾.

¹⁸⁾ Adams u. Shriner, Journ. Amer. chem. Soc. **45**, 2171 [1923].

¹⁹⁾ Sollte etwas des schwer in Eisessig löslichen Nitro-styrols auskrystallisieren, bevor alles zugetropft ist, so kann man diese Krystalle, nach dem Zutropfen der Lösung, durch Nachspülen mit wenig Eisessig in den Reduktionsraum bringen und fertig hydrieren.

²⁰⁾ Medinger, Monatsh. Chem. **27**, 237 [1906].

²¹⁾ Decker u. Becker, A. **395**, 293 [1913].

²²⁾ Gulland, Haworth, Virden u. Callow, Journ. chem. Soc. London **1929**, 1672.