

geschüttelt und nach Entfernen des Äthers (Vakuum) zur Wägung gebracht. Zu den gleichen Zeiten wird die Menge des vorliegenden Sulfits gravimetrisch und oxydimetrisch bestimmt.

Tabelle 1

Amino-naphthol-Bildung und Sulfitgehalt im Verlaufe der Einwirkung von Salzsäure auf die Reaktionslösung

		Zeit nach Zugabe der Salzsäure					
		0 Min.	4 Stdn.	12 Stdn.	24 Stdn.	48 Stdn.	96 Stdn.
Menge des isolierten Amino-naphthols (Gramm)		0,000	0,120	0,364	0,527	0,599	0,602
Menge des vorliegenden Sulfits, auf NaHSO <sub>3</sub> berechnet (Gramm)	berechnet auf freiwerdendes Amino-naphthol	—	5,618	5,778	5,885	5,932	5,934
	gefunden	5,540	5,619	5,778	5,884	5,934	5,938

### 6. Hydroxylierbarkeit einiger Arzneimittel

Versuchsansatz und Durchführung: siehe unter 1. und 2.

Tabelle 2

Zunahme des Reduktionsvermögens hydrogensulfit-haltiger Lösungen von Suprifen, Pantocain, Novocain und Morphin bei der Ozonisation (wiedergegeben als Extinktion des aus Phosphormolybdänensäure entstandenen Phosphormolybdänblaus)

	Reaktionszeit (Min.)				
	5	10	15	30	60
Suprifen	0,02	0,04	0,05	0,07	0,10
Pantocain	0,03	0,06	0,07	0,10	0,12
Novocain	0,05	0,08	0,10	0,13	0,15
Morphin	0,06	0,10	0,11	0,14	0,19

1508. K. W. Merz und J. Fink

## Synthese einiger $\beta$ -Aryl- $\beta$ -methoxy-äthylamine\*)

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Freiburg/Br.

(Eingegangen am 26. März 1956)

Während  $\beta$ -Arylalkylamine und  $\beta$ -Aryl- $\beta$ -oxyalkylamine, zu denen einige wichtige Alkaloide (z. B. die Ephedrine, Mezcalin, Hordenin), Hormone (Adrenalin und Arterenol) und synthetische Arzneimittel (vor allem solche mit sympathikomimetischer Wirkung) gehören, viel bearbeitet worden sind, trifft dies für die  $\beta$ -Aryl- $\beta$ -methoxyalkylamine nur in sehr beschränktem Umfang zu.

\*) Herrn Prof. Dr. R. Dietzel, Würzburg, zum 65. Geburtstag.

Es schien daher nicht uninteressant, einige von ihnen sowohl im Hinblick auf ihre pharmakologische Wirksamkeit, wie auch wegen ihrer Verwendbarkeit als Zwischenprodukte für weitere Synthesen, zu untersuchen.

Von den Synthesemöglichkeiten für diese Substanzklasse<sup>1-11)</sup> bewährte sich die Kondensation entsprechender Aldehyde mit Nitromethan zu  $\omega$ -Nitrostyrolen, bei der Ausbeuten zwischen 80 und 93% erhalten wurden. An die Doppelbindung der  $\omega$ -Nitrostyrole wurde mit Hilfe von Natriummethylat bei guter Kühlung Methanol angelagert und die erhaltenen  $\beta$ -Aryl- $\beta$ -methoxynitroäthane, die in allen Fällen mit fast theoretischen Ausbeuten zu erhalten sind, teilweise vergleichend mit verkupferem Zinkstaub in Eisessig<sup>5)</sup> und mit Lithiumaluminiumhydrid zu den  $\beta$ -Aryl- $\beta$ -methoxyaminoäthanen reduziert. Bei der Lithium-Aluminiumhydrid-Reduktion erhält man fast die zehnfache Ausbeute, wenn man das in Äther suspendierte Reduktionsmittel zur absolut-ätherischen Lösung der Nitroverbindung zutropft, als wenn man sie zum Überschuß des Reduktionsmittels zugibt<sup>12)</sup>.

Als Ausgangsmaterialien für die Untersuchungen dienten (neben dem vergleichsweise mit untersuchten Benzaldehyd) o-Vanillin (2-Oxy-3-methoxybenzaldehyd), i-Vanillin (3-Oxy-4-methoxybenzaldehyd) und Vanillin (4-Oxy-3-methoxybenzaldehyd)\*. Durch Entmethylierung, Methylierung und Benzylierung wurden diese Aldehyde abgewandelt.

Von den zahlreichen Methoden der Entmethylierung bzw. Ätherspaltung<sup>13), 14)</sup> bewährte sich beim i-Vanillin Aluminiumbromid in Nitrobenzol als Lösungsmittel bei Zimmertemperatur am besten (91% Ausbeuten an Protocatechualdehyd), während vom o-Vanillin ausgehend nur 30% o-Protocatechualdehyd erhalten wurden. Die Aufarbeitung konnte gegenüber früher<sup>15)</sup> wesentlich vereinfacht werden. Dieses Verfahren ist teuer, da pro Atom Sauerstoff ein Mol Aluminiumbromid eingesetzt werden muß. Diese Reaktion soll weiter studiert werden, auch zur Klärung der Vermutung, ob hierbei das hohe Dipolmoment des Nitrobenzols eine wesentliche Rolle spielt. Arbeitet man nämlich mit Aluminiumbromid in Benzol bei Wasser-

<sup>1)</sup> Mannich, Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. 248, 150 (1910).

<sup>2)</sup> Meisenheimer und Heim, Ber. dtsh. chem. Ges. 38, 469 (1905).

<sup>3)</sup> Rosenmund, Ber. dtsh. chem. Ges. 46, 1038 (1913); DRP. 244321 Chem. Zbl. 1912 I 961) und DRP. 247817 (Chem. Zbl. 1912 II 209); Frdl. 10, 1234.

<sup>4)</sup> Rosenmund, Nothnagel und Riesenfeldt, Ber. dtsh. chem. Ges. 60, 392—398 (1927).

<sup>5)</sup> Mannich und Walther, Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. 265, 1—11 (1927).

<sup>6)</sup> Rosenmund, DRP. 244321 (Chem. Zbl. 1912 I 961).

<sup>7)</sup> Kindler und Peschke, Liebigs Ann. Chem. 519, 291—296 (1935).

<sup>8)</sup> Maurer und Schiedt, J. prakt. Chem. (NF) 144, 41—48 (1935).

<sup>9)</sup> Reichert, Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. 274, 369—372 (1936).

<sup>10)</sup> Mannich und Falber, Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. 267, 601—609 (1929).

<sup>11)</sup> P. P. T. Sah und Chia-Zen-Tseu, J. Chin. chem. Soc. 5, 134—139 (1937), vgl. Chem. Zbl. 1937 II 1789.

\* Für die freundliche Überlassung des Ausgangsmaterials danken wir auch an dieser Stelle der Deutschen Hoffmann-La Roche A.-G., Grenzach.

<sup>12)</sup> Vgl. Dornow und Gellrich, Liebigs Ann. Chem. 594, 177 (1955).

<sup>13)</sup> Vgl. Lüttringhaus und v. Säuf, Angew. Chem. 51, 915 (1938).

<sup>14)</sup> Dissertation Josef Fink, Freiburg 1956.

<sup>15)</sup> Pfeiffer und Haack, Liebigs Ann. Chem. 460, 156 (1928); Pfeiffer und Loeve, J. prakt. Chem. 147, 293 (1936).

badtemperatur<sup>15)</sup>, <sup>16)</sup>, so erhält man aus o- und i-Vanillin mit 81%iger Ausbeute Brenzkatechin, d. h. neben der Ätherspaltung erfolgt Eliminierung der Aldehydgruppe. Bei den zahlreichen anderen überprüften Methoden<sup>14)</sup> wurden Ausbeuten zwischen 30 und 50% erhalten, die letzteren vor allem bei der üblichen Ätherspaltung mit 48%igem Bromwasserstoff in Eisessig.

Während die Benzyläther von Vanillin, i-Vanillin und o-Vanillin mehrfach beschrieben sind (Literatur s. <sup>14)</sup>) und in eigenen Versuchen mit fast theoretischer Ausbeute erhalten wurden, ist der o-Protocatechualdehyddibenzyläther (I) vom Fp. 91° erstmalig dargestellt und durch eine Reihe funktioneller Derivate charakterisiert worden. Das 2,4-Dinitrophenylhydrazon kommt in zwei Modifikationen vor: aus Essigester derbe, orangegelbe Kristalle, die sich ab 155° in eine rote Modifikation umwandeln, welche man aus Äthanol, Dioxan oder Aromaten direkt erhält. Beide Formen sind nicht lösungsmittelhaltig, ergeben dasselbe Molekulargewicht und dieselben Verbrennungswerte. Von *Bredereck*<sup>17)</sup> wurde Gleiches beim Furfuroldinitrophenylhydrazon beobachtet<sup>17a)</sup>. Auch das 4-Nitrophenylhydrazon des 2,3-Dibenzylxybenzaldehyds (I) wurde in zwei Formen erhalten. Außerdem zeigen das 2,4-Dinitrophenylhydrazon und das Semicarbazon von (I) Assoziationserscheinungen: bei Molekulargewichtsbestimmungen werden konzentrationsabhängige Überwerte gefunden. Die Oxydation von (I) mit Kaliumpermanganat in der Wärme lieferte mit 73% Ausbeute die entsprechende Säure (II). Sie zeigt bei der Molekulargewichtsbestimmung auch in höherer Konzentration keine Assoziationserscheinungen, was auf einer Wasserstoffbrückenbindung zwischen Carboxylgruppe und o-ständigem Äthersauerstoff beruhen dürfte. Die Reduktion von (I) mit Zinkspänen in etwa 60%iger Essigsäure gibt mit über 90% Ausbeute den zugehörigen Alkohol (III).

Der Veratrumaldehyd wurde aus Vanillin bzw. i-Vanillin (99 bzw. 98% Ausbeute), der o-Veratrumaldehyd aus o-Vanillin (97% Ausbeute) mit Dimethylsulfat und Alkali bequem erhalten.

Die als Zwischenprodukte benötigten  $\omega$ -Nitrostyrole wurden durch Kondensation der entsprechenden Aldehyde mit Nitromethan in hochkonzentrierter Alkalilauge (Literatur s. <sup>14)</sup>) und anschließendes Eintragen in verd. Mineralsäure mit folgenden Ausbeuten gefaßt:

2,3-Dimethoxy- $\omega$ -nitrostyrol	(VII)	85%
3-Methoxy-4-benzylxy- $\omega$ -nitrostyrol	(V)	93%
3-Benzylxy-4-methoxy- $\omega$ -nitrostyrol	(VI)	86%
2-Benzylxy-3-methoxy- $\omega$ -nitrostyrol	(VIII)	82%
2,3-Dibenzylxy- $\omega$ -nitrostyrol	(IX)	85%

<sup>15)</sup> *Späth* und *Kainrath*, Ber. dtsch. Chem. Ges. 71, 1662 (1938); *Meerwein* und *M.*, J. prakt. Chem. (NF) 134, 51 (1932); ebenda 136, 125 (1933); *Mosettig* und *Burger*, J. Amer. chem. Soc. 52, 2988 (1930).

<sup>17)</sup> Ber. dtsch. chem. Ges. 65, 1832 (1932).

<sup>17a)</sup> Vgl. *Grewe*, *Nolte* und *Rotzoll*, Chem. Ber. 89, 603 (1956).

Diese  $\omega$ -Nitrostyrole müssen theoretisch als cis- und trans-Formen vorkommen. Eine Isomerentrennung durch Destillation ist wegen Polymerisation ausgeschlossen; Versuche, sie (mit Tetrachlorkohlenstoff und Petroläther als Lösungsmittel) auf chromatographischem Wege mit verschiedenen Ionenaustauschern bzw. Adsorbentien durchzuführen, waren erfolglos. Die Form der Atommodelle dieser  $\omega$ -Nitrostyrole (besonders des  $\omega$ -Nitrostyrols selbst) legt den Gedanken nahe, mit Hilfe von Einschlußverbindungen die Isomerentrennung zu versuchen. Auch solche mit Thioharnstoff unternommenen Versuche schlugen fehl, möglicherweise deshalb, weil unter den Bedingungen der Synthese nur ein Isomeres (wahrscheinlich die trans-Form) gebildet wird, wie das für die Zimtsäure und ähnliche Verbindungen bekannt ist.

Daß  $\omega$ -Nitrostyrole nicht sehr stabil sind, ist bekannt: bei Lichteinwirkung<sup>18)</sup> 19) tritt Dimerisation ein; auch Polymerisationserscheinungen sind vielfach beobachtet und untersucht worden<sup>20-22)</sup>. Im vorliegenden Fall neigen insbesondere die 3,4-substituierten  $\omega$ -Nitrostyrole zu spontaner Polymerisation<sup>23)</sup>. Es wurden deshalb die Natriumsalze der Aciformen der betreffenden  $\beta$ -Aryl- $\beta$ -oxy- $\alpha$ -nitroäthane dargestellt, was mit 70—97% Ausbeute gelingt. Diese wären durch Säuren in die entsprechenden  $\omega$ -Nitrostyrole, durch Sättigen ihrer wässrigen Lösungen mit Kohlendioxyd in die Nitroalkohole überführbar. Diese Natriumsalze zersetzen sich jedoch auch in scharf getrocknetem Zustand<sup>24)</sup> unter Luftabschluß im Verlauf einiger Monate bis zu einem Jahr.

Zur Überführung der obengenannten  $\omega$ -Nitrostyrole in die entsprechenden  $\beta$ -Aryl  $\beta$ -methoxy- $\alpha$ -nitroäthane wurde das seit Jahrzehnten bewährte Verfahren der Anlagerung von Methanol mit Hilfe von Natriummethylat unter guter Kühlung durchgeführt. Die Ausbeuten liegen, von den obengenannten  $\omega$ -Nitrostyrolen ausgehend, zwischen 95 und 100%. Diese Nitroäthane sind Razemate. Ihre Spaltung ist bisher nicht beschrieben und wurde auch jetzt als für den Zweck dieser Arbeit zunächst nicht erforderlich nicht versucht. Beim  $\omega$ -Nitrostyrol selbst erhält man, wie schon *Mannich* und *Walter*<sup>5)</sup> beobachteten, als Nebenprodukt Kristalle vom Fp. 149 bis 150°. Diese bilden sich als Hauptprodukt, wenn man die Methanolanlagerung bei etwa 25° vornimmt. Elementaranalysen und Molekulargewicht sprechen dafür, daß es sich um  $\beta,\delta$ -Dinitro- $\alpha$ -methoxy, $\alpha,\gamma$ -diphenylbutan der Konstitution IV<sup>19)</sup> handelt.

18) *Priebs*, *Liebigs Ann. Chem.* 225, 340 (1884).

19) *Meisenheimer* und *Heim*, ebenda 355, 268 (1907).

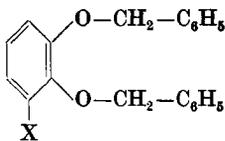
20) *Vorländer* und *Herrmann*, *Chem. Zbl.* 1899, I, 730.

21) *Worall*, *J. Amer. chem. Soc.* 49, 1600, 1604 (1927).

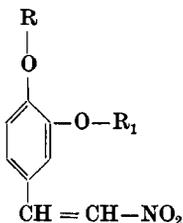
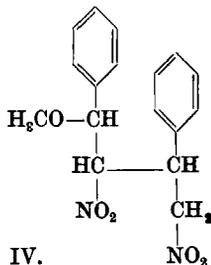
22) *Ried* und *Wilk*, *Angew. Chem.* 65, 398 (1953); *Liebigs Ann. Chem.* 590, 116 (1954).

23) Vgl. *Stewart*, *J. Amer. chem. Soc.* 74, 4531 (1952).

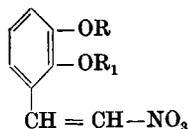
24) Vgl. *Canonica*, *Gazz. chim. ital.* 79, 192 (1949).



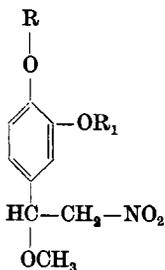
- I: X = -CHO  
 II: X = -COOH  
 III: X = -CH<sub>2</sub>OH



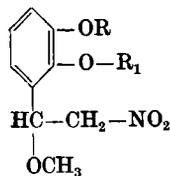
- V: R = CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; R<sub>1</sub> = CH<sub>3</sub>  
 VI: R = CH<sub>3</sub>; R<sub>1</sub> = CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>



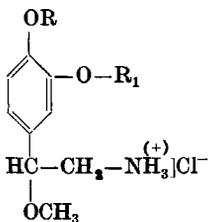
- VII: R = R<sub>1</sub> = CH<sub>3</sub>  
 VIII: R = CH<sub>3</sub>; R<sub>1</sub> = CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>  
 IX: R = R<sub>1</sub> = CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>



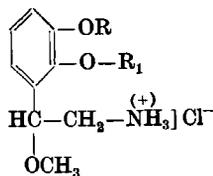
- X: R = CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; R<sub>1</sub> = CH<sub>3</sub>  
 XI: R = CH<sub>3</sub>; R<sub>1</sub> = CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>



- XII: R = R<sub>1</sub> = CH<sub>3</sub>  
 XIII: R = CH<sub>3</sub>; R<sub>1</sub> = CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>  
 XIV: R = R<sub>1</sub> = CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>



- XV: R = CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; R<sub>1</sub> = CH<sub>3</sub>  
 XVI: R = CH<sub>3</sub>; R<sub>1</sub> = CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>



- XVII: R = R<sub>1</sub> = CH<sub>3</sub>  
 XVIII: R = CH<sub>3</sub>; R<sub>1</sub> = CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>  
 XIX: R = R<sub>1</sub> = CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

Ausgangsmaterial Subst. Nr.	6,3%ige Natrium- methylat-Lsg.		Eisessig ml	Ausbeute an %	Eigenschaften	Fp.	Analysen
	g ml CH <sub>3</sub> OH	ml					
V	$\frac{15}{300}$	100	ca. 13	X 95,8	hellgelbe, matte Kristalle aus Methanol	80°	Ber.: C 64,3 H 6,04 Gef.: C 64,7 H 6,3 64,8 5,8 C <sub>12</sub> H <sub>19</sub> O <sub>2</sub> N M.-G. 317,3
VI	$\frac{15}{300}$	100	ca. 13	XI 96,5	gelbliche, sehr feine Kristalle aus Methanol	99°	Ber.: C 64,3 H 6,04 Gef.: C 64,4 H 6,15 64,3 6,2 C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> O <sub>2</sub> N M.-G. 317,3
VII	$\frac{21}{400}$	180 ml (13%ig l)	ca. 24	XII 97	glänzende, farblose, körnige Kristalle aus Methanol	77,5°	Ber.: C 54,76 H 6,3 Gef.: C 54,8 H 6,3 C <sub>11</sub> H <sub>19</sub> O <sub>2</sub> N M.-G. 241
VIII	$\frac{10}{150}$	60	ca. 8	XIII quant.	farblose, körnige Kristalle aus Methanol	56°	Ber.: C 64,3 H 6,04 Gef.: C 64,3 H 6,2 C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> O <sub>2</sub> N M.-G. 317,3
IX	$\frac{15}{200}$	75	ca. 10	XIV 97	gelbliche, feine Kristalle aus Methanol	54°	Ber.: C 70,2 H 5,9 Gef.: C 70,2 H 5,8 70,1 6,0 C <sub>23</sub> H <sub>33</sub> O <sub>6</sub> N M.-G. 393,4

Bei der Reduktion der  $\beta$ -Aryl- $\beta$ -methoxy- $\alpha$ -nitro $\alpha$ thane zu den primären Aminen betragen die Ausbeuten bei Durchführung der

	Reduktion	
	mit Cu-Zinkstaub in 85%iger Ameisensäure	mit Lithium- aluminium- hydrid
$\beta$ -[2,3-Dimethoxyphenyl]- $\beta$ -methoxy- $\alpha$ -amino $\alpha$ than (XVII)	77%	—
$\beta$ -[2-Benzoyloxy-3-methoxyphenyl]- $\beta$ -methoxy- $\alpha$ -amino $\alpha$ than (XVIII)	68%	—
$\beta$ -[3-Methoxy-4-benzoyloxyphenyl]- $\beta$ -methoxy- $\alpha$ -amino $\alpha$ than (XV)	29,5%	50%
$\beta$ -[3-Benzoyloxy-4-methoxyphenyl]- $\beta$ -methoxy- $\alpha$ -amino $\alpha$ than (XVI)	—	42%
$\beta$ -[2,3-Dibenzoyloxy-phenyl]- $\beta$ -methoxy- $\alpha$ -amino $\alpha$ than (XIX)	—	7,4% bzw. 71,0%

In allen Fällen konnten die mehr oder minder stark hygroskopischen Hydrochloride dieser Basen kristallin erhalten werden. Die Hygroskopizität dürfte auch der Grund dafür sein, daß z. B. für das Hydrochlorid des  $\beta$ -[3,4-Dimethoxyphenyl]- $\beta$ -methoxy- $\alpha$ -*äthylamins* von *Mannich*<sup>5)</sup> der Fp. mit 167°, von *Rosenmund* mit 185°<sup>3)</sup> angegeben wird; der der völlig trockenen, analysenreinen Substanz wurde jetzt bei 178° gefunden.

#### Beschreibung der Versuche\*)

Protocatechualdehyd [(HO)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>CHO] und o-Protocatechualdehyd [(HO)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>CHO]

Eine Lösung von 10 g *i*-Vanillin in 250 ml Nitrobenzol wird mit einer solchen von 80 g AlBr<sub>3</sub> in 250 ml Nitrobenzol 24 Stunden bei Raumtemperatur unter Ausschluß von Feuchtigkeit stengelassen. Dann zersetzt man die gebildeten Anlagerungsverbindungen und überschüssiges AlBr<sub>3</sub> durch Zugabe von 250 ml angesäuertem Wasser. Die wäßrige Schicht wird abgetrennt und das Nitrobenzol nochmals mit Wasser ausgeschüttelt. Die vereinigten wäßrigen Auszüge werden nach dem Behandeln mit Aktivkohle mit Äther erschöpfend perfortiert, der nach Trocknen und Abdestillieren 8,2 g eines rötlichbraunen kleinkristallinen, bei 152° schmelzenden Rückstandes hinterläßt. Fp. nach dem Umkristallisieren und Misch-Fp. mit Protocatechualdehyd 155°. Ausbeute 91—93%.

Aus *o*-Vanillin wird auf gleiche Weise mit einer Rohausbeute von nur 29% der nach dem Umkristallisieren bei 105—106° schmelzende *o*-Protocatechualdehyd erhalten. Diesen Aldehyd stellt man besser nach folgendem Verfahren her:

Eine Lösung von 250 g *o*-Vanillin in 1000 ml Eisessig wird mit 300 ml 48%iger Bromwasserstoffsäure (D = 1,49) im Glycerinbad unter Rückfluß gekocht. Zur Kontrolle des Ablaufes der Reaktion wird das abdestillierende Methylbromid in zwei hintereinander geschalteten mit Kohlendioxyd-Aceton gekühlten Fallen kondensiert und gewogen. Nach beendeter Reaktion werden Eisessig und überschüssige Bromwasserstoffsäure im Vakuum abdestilliert. Der feste Rückstand geht bei 12 mm zwischen 100 und 130° über und wird aus Benzol in gelben, sehr kleinen Kristallen vom Fp. 105° rein erhalten. Ausbeute 101,8 g (45% d. Th.).

C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>O<sub>2</sub>      Ber.: C 60,87%    H 4,38%  
                  Gef.:    ° 60,89%      ° 4,37%

\*) Die Schmelzpunkte sind im Schmelzpunktapparat nach *Roth-Thoms* bestimmt.

2-Benzoyloxy-3-methoxybenzaldehyd<sup>25</sup>) mit 98,7%iger Ausbeute; aus Ligroin feine weiße Nadeln vom Fp. 45°.

3-Methoxy-4-benzoyloxybenzaldehyd<sup>26</sup>): durch Verätherung von Vanillin in alkoholischer Lösung mit Benzylchlorid unter Zusatz von geglühtem Kaliumkarbonat mit 93%iger Ausbeute; aus Petroläther hellgelbe Blättchen vom Fp. 64,5°.

3-Benzoyloxy-4-methoxybenzaldehyd<sup>26</sup>): in analoger Weise aus i-Vanillin mit 99,2%iger Ausbeute; aus Petroläther weiße Nadeln vom Fp. 63,5°.

2,3-Dimethoxybenzaldehyd (Fp. 51°) wurde aus o-Vanillin (Ausbeute 97%) nach bekannten Methoden erhalten.

2,3-Dibenzoyloxybenzaldehyd (I):

69,0 g o-Protocatechualdehyd liefern mit 86,4 g frisch geglühtem Kaliumkarbonat und 152,0 g Benzylchlorid in 600 ml absolutem Äthanol 135,0 g o-Protocatechualdehyd -dibenzyläther (Ausbeute 84,9%).

Aus Äthanol sehr feine weiße Nadeln vom Fp. 91°.

$C_{21}H_{18}O_3$	Ber.: C 79,2%	H 5,7%
	Gef.: ° 79,0%	° 5,7%
	° 79,3%	° 5,7%

Oxim: aus 2,0 g Aldehyd mit 3,0 Hydroxylaminhydrochlorid in einem Gemisch aus 10 ml Pyridin und 40 ml absolutem Äthanol bei 1½stündigem Erwärmen auf dem Wasserbad in theoretischer Ausbeute; aus absolutem Äthanol weiße Nadeln vom Fp. 124°.

$C_{21}H_{19}O_3N$	Ber.: C 75,66%	H 5,75%
	Gef.: ° 75,6%	° 5,7%
	° 75,9%	° 5,8%

Phenylhydrazon: aus 2,0 g Aldehyd und 4,0 g Phenylhydrazin in verdünnter Essigsäure unter Zusatz von Äthanol bis zur Lösung und Erwärmen. (Ausbeute 98% d. Th.); aus Äthanol gelbrosa Nadeln vom Fp. 113,5°.

$C_{27}H_{24}O_2N_2$	Ber.: C 79,38%	H 5,9%
	Gef.: ° 79,3%	° 5,8%
	° 79,3%	° 5,9%

4-Nitrophenylphylhydrazon: I) aus 1,0 g in 15 ml Eisessig gelöstem Aldehyd und 0,5 g 4-Nitrophenylhydrazinbase (95,7% Ausbeute). II) aus 1,0 g Aldehyd in 100 ml Äthanol gelöst mit 0,5 g 4-Nitrophenylhydrazinbase in 60 ml Alkohol (99,3% Ausbeute).

Aus Äthanol kristallisiert das 4-Nitrophenylhydrazon in orangeroten, aus Benzol in hellgelben Kristallen. Beide Präparate geben nach Trocknen im Vakuum bei 50° die gleichen Analysenergebnisse. Der Fp. der stabileren orangeroten Modifikation liegt bei 189°; die gelbe lagert sich ab etwa 150° in die stabile Modifikation um.

$C_{27}H_{23}O_4N_3$	Ber.: C 71,5%	H 5,1%
	Gef.: ° 71,5%	° 5,1%
	° 71,4%	° 5,1%
	° 71,6%	° 5,0%

2,4-Dinitrophenylhydrazon: aus 2,0 g 2,3-Dibenzoyloxybenzaldehyd in 200 ml Äthanol mit 1,25 g 2,4-Dinitrophenylhydrazin. Schon bei Zimmertemperatur fällt das 2,4-Dinitrophenylhydrazon leuchtend rot aus; aus Äthanol (Dioxan oder Benzol) Fp. 181,5° (Ausbeute 95%).

Aus Essigester kristallisiert die Substanz in einer gelbrötlichen Modifikation, die sich ab 155° in die leuchtend rote umwandelt.

Aus dem Verhalten bei der Molekulargewichtsbestimmung muß auf eine Assoziation des Dinitrophenylhydrazons in höherer Konzentration geschlossen werden, denn das be-

<sup>25</sup>) Merz und Pfäffle, Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. 288, 86 (1955).

<sup>26</sup>) Smith jr. und Kort, J. Amer. chem. Soc. 72, 1877 (1950).

rechnet Molekulargewicht wird erst gefunden, wenn die Bestimmung nach Rast mit etwa der 10fachen Menge Campher vorgenommen wird.

Mol.-Gew.:	ber.: 498,6	gef. (Rast) 502
$C_{27}H_{22}O_6N_4$	Ber.: C 65,0%	H 4,5%
	Gef.: ° 64,8%	° 4,6%
	° 65,0%	° 4,4%
	° 65,1%	° 4,5%

Semicarbazon: aus 2,0 g (I), 2,0 g Semicarbazid-Hydrochlorid und 3 g Natriumacetat in Äthanol nach Schütteln, kurzem Erwärmen auf dem Wasserbad und anschließender Eiskühlung (74,2% Ausbeute); aus Äthanol farblose Kristalle vom Fp. 78,5°. Aus dem Verhalten bei der Molekulargewichtsbestimmung muß auf Assoziation in höherer Konzentration geschlossen werden.

$C_{22}H_{21}O_3N_3$	Ber.: C 70,4%	H 5,6%
	Gef.: ° 70,1%	° 5,45%
	° 70,3%	° 5,8%

Dimedonderivat: durch Zugabe von 2,0 g Dimedon und 2 Tropfen Piperidin zu 0,5 g in Äthanol gelöstem Aldehyd und kurzes Erwärmen auf dem Wasserbad, Wasserzusatz bis zur Trübung und Eiskühlung. (Ausbeute 78%); aus Äthanol weiße, sehr feine Kristallnadelchen vom Fp. 108,5°.

$C_{37}H_{40}O_6$	Ber.: C 76,5%	H 6,9%
	Gef.: ° 76,3%	° 7,0%
	° 76,5%	° 6,8%

### 2, 3-Dibenzoyloxybenzoesäure (II):

Zu 6,5 g (0,02 Mol) in 100 ml Aceton gelöstem 2,3-Dibenzoyloxybenzaldehyd werden unter kräftigem Rühren und Erwärmen auf dem Wasserbad 4 g  $KMnO_4$  (0,025 Mol), in 90 ml Wasser im Verlauf von 45 Min. zugetropft. Der dabei ausfallende Aldehyd wird mit insgesamt 150 ml Aceton, die nach und nach zugegeben werden, wieder in Lösung gebracht. Nach vollendeter Zugabe des Oxydationsmittels wird das Reaktionsgemisch noch eine weitere Stunde unter Rühren erwärmt. Die ausgefallene Carbonsäure wird durch 10%ige Natronlauge vollständig in Lösung gebracht, heiß vom Mangandioxydhydrat abfiltriert und dieses mit heißem Wasser ausgewaschen. Die völlig erkalte, klare (d. h. aldehydfreie) Lösung wird mit verdünnter Salzsäure angesäuert. Die in weißen Nadeln kristallin ausfallende 2,3-Dibenzoyloxybenzoesäure schmilzt nach dem Umkristallisieren aus Äthanol und Petroläther bei 120° (Ausbeute 5,0 g = 73,5% d. Th.).

Mol.-Gew.	ber.: 334,4	gef. (Rast): 332
$C_{21}H_{18}O_4$	Ber.: C 75,43%	H 5,43%
	Gef.: ° 75,4%	° 5,4%
	° 75,5%	° 5,5%

### 2, 3-Dibenzoyloxybenzylalkohol (III):

Eine Lösung von 6,5 g (= 0,02 Mol) 2,3-Dibenzoyloxybenzaldehyd in 165 ml Eisessig wird mit 100 ml Wasser und 5,0 g (4fache theoretische Menge) Zinkspänen versetzt und mehrere Stunden auf dem Wasserbad erwärmt. Im Vakuum werden die Lösungsmittel abgezogen, der Rückstand mit Wasser versetzt und mehrmals mit Äther ausgeschüttelt. Die vereinigten ätherischen Auszüge werden mit verdünnter Natronlauge von sauren Bestandteilen und durch längeres Schütteln mit 40%iger Bisulfidlösung von nicht reduziertem Aldehyd befreit. Nach dem Trocknen hinterläßt der Äther 5,9 g 2,3-Dibenzoyloxybenzylalkohol (Ausbeute 90,5%). Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Äther und Petroläther liegt der Fp. der weißen Nadeln bei 100°.

$C_{21}H_{20}O_3$	Ber.: C 78,6%	H 6,3%
	Gef.: ° 78,5%	° 6,4%

Die Kondensation der Aldehyde mit Nitromethan wurde in Äthanol mittels konzentrierter wäßriger oder methanolischer Alkalilauge unter starker Kühlung (Kältemischung), Zugabe von Eiswasser und Einrühren in verdünnte Mineralsäuren durchgeführt:

Ausgangsmaterial	g	Nitro- methan g	KOH g	Nitro- styrol	Ausb. %	Fp.	Analysen
$(C_6H_5CH_2O)^4(OCH_3)_6C_6H_3CHO$	60	16	18	V	93	121/22°	Ber.: C 67,4 H 5,3 Ber.: C 67,3 H 5,4 $C_{16}H_{15}O_4N$ M.-G. 285,3
$(C_6H_5CH_2O)^3(OCH_3)_6C_6H_3CHO$	60	16	18	VI	86	129/30°	Ber.: C 67,4 H 5,3 Gef.: C 67,4 H 5,5 $C_{16}H_{15}O_4N$ M.-G. 285,3
$(OCH_3)_3C_6H_3 \cdot CHO$	41,5	16	17,5	VII	85	87°	Ber.: C 57,4 H 5,3 Gef.: C 57,3 H 5,3 $C_{10}H_{11}O_4N$ M.-G. 209,2
$(OCH_3)^3(OCH_2C_6H_5)_2C_6H_3CHO$	60	16	18	VIII	82	71/72°	Ber.: C 67,4 H 5,3 Gef.: C 67,3 H 5,3 $C_{14}H_{15}O_4N$ M.-G. 285,3
$(OCH_2C_6H_5)_2 \cdot C_6H_3 \cdot CHO$	53	15	12	IX	85,5	107°	Ber.: C 73,1 H 5,3 Gef.: C 73,1 H 5,3 $C_{22}H_{19}O_4N$ M.-G. 361,4

Zur Darstellung der Natriumsalze der  $\beta$ -Aryl-,  $\beta$ -oxy-,  $\alpha$ -nitro $\alpha$ thane wurden die Aldehyde mit Nitromethan in möglichst wenig Äthanol gelöst, gut gekühlt und die berechnete Menge Natriumhydroxyd in 40%iger wässriger Lösung bei Temperaturen unter 15° eingerührt. Die als weiße Niederschläge fest ausfallenden Salze wurden mit Äther gewaschen, im Vakuum über Phosphorpentoxyd scharf getrocknet und in paraffinierten Flaschen aufbewahrt. Nach Monaten (bis zu einem Jahr) zersetzen sie sich, teilweise unter Verharzung.

$\beta$ -Aryl-, $\beta$ -oxy-, $\alpha$ -nitro $\alpha$ than zugehörig zum $\omega$ -Nitrostyrol	Hergestellt aus			Erhalten
	g Aldehyd	g Nitro- methan	g NaOH (40% w. Lsg.)	% Ausbeute
VII	10	4,4	2,7	93
VIII	10	2,6	2,0	67
V	10	2,6	2,0	97
VI	10	2,6	2,0	78
IX	4	1,0	0,5	70

Zur Darstellung der  $\beta$ -Aryl-,  $\beta$ -methoxy- $\alpha$ -nitro $\alpha$ thane wurden zu Lösungen oder Suspensionen der  $\omega$ -Nitrostyrole in Methanol unter guter Eiskühlung allmählich Natriummethylat zugegeben und bis zur Lösung geschüttelt. Nach Neutralisieren bzw. Ansäuern mit Eisessig wurden (evtl. nach Filtration) die Lösungsmittel im Wasserstrahlvakuum abdestilliert und die Rückstände mit Wasser versetzt. Dabei fielen die Reaktionsprodukte teils sofort fest, teils zunächst ölig, aber bald oder beim Stehen in Eis kristallisierend aus.

Die Reduktion der  $\beta$ -Aryl-,  $\beta$ -methoxy- $\alpha$ -nitro $\alpha$ thane zu den  $\beta$ -Aryl-,  $\beta$ -methoxy- $\alpha$ -amino $\alpha$ thanen wurde nach Verfahren A mit verkupferem Zinkstaub und nach Verfahren B mit Lithiumaluminiumhydrid durchgeführt.

Beim Verfahren A wurden die Nitro $\alpha$ thane in 85%iger Ameisensäure gelöst, unter Eiskühlung mit frisch verkupferem Zinkstaub portionsweise unter gutem Rühren versetzt, nach Abklingen der Reaktion allmählich auf dem Wasserbad auf 50–60° erwärmt und einige Stunden bei dieser Temperatur gehalten. Es wurde vom Zinkstaub abfiltriert und dieser mit Ameisensäure und Methanol nachgewaschen. Die Filtrate wurden im Vakuum zur Trockene eingedampft, der Rückstand in Wasser gelöst und zunächst sauer, dann natronalkalisch ausgeäthert. Aus diesen Ätherextrakten konnten die Amine in Form ihrer Hydrochloride teils fest, teils zunächst ölig aber bald durchkristallisierend erhalten werden.

Auf diesem Wege wurden dargestellt:

Ausgangsmaterial		Zinkstaub g	Ausbeute an %	Eigenschaften	Fp.	Analysen
Subst. Nr.	g ml 85%ige Ameisen- säure					
X	$\frac{8}{150}$	20	XV 29,5	farblose Kristalle aus Azeton/ Petroläther	182°	Ber: C 63,05 H 6,85 Gef: C 63,2 H 7,0 C <sub>17</sub> H <sub>22</sub> O <sub>3</sub> NCl M.G. 323,8
XII	$\frac{15}{250}$	30	XVII 77,5	farblose Kristalle aus Azeton mit wenig Äthanol	218/ 220	Ber: C 53,36 H 7,32 Gef: C 53,2 H 7,4 53,5 7,3 C <sub>11</sub> H <sub>18</sub> O <sub>3</sub> NCl M.G. 247,7
XIII	$\frac{8}{150}$	20	XVIII 68	farblose Kristalle aus Azeton mit wenig Äthanol	212 bis 213°	Ber: C 63,05 H 6,85 Gef: C 62,9 H 6,8 C <sub>17</sub> H <sub>22</sub> O <sub>3</sub> NCl M.G. 323,8

Beim Verfahren B wurden die Nitroäthane in absolut-ätherischer Lösung langsam zu einer ebensolchen Lösung von Lithium-aluminiumhydrid unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluß zugetropft und so einige Stunden unter Rückfluß erwärmt. Nach beendeter Reduktion wird unter starkem Rühren durch vorsichtige Wasserzugabe der  $\text{LiAlH}_4$ -Überschuß zerstört, durch ausreichende Zugabe von Alkalihydroxyd das  $\text{Al}(\text{OH})_3$  in Lösung gebracht, ausgeäthert und aus der getrockneten ätherischen Lösung die Hydrochloride der Amine in der üblichen Weise gewonnen.

Auf diesem Wege wurden erhalten:

Ausgangsmaterial Subst. Nr.	g	$\text{LiAlH}_4$ : g	Ausbeute an	%	Eigenschaften	Fp.	Analysen
X	5,0	2,5	XV	50	s. o.	182°	s. o.
XI	10,0	5,0	XVI	42	farblose Kristalle aus Azeton/Petrol- äther	81°	Ber.: C 63,05 H 6,85 Gef.: C 62,9 H 6,9 $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{NCl}$ M.-G. 323,8
XIV	2,0	1,6	XIX	7,4	farblose Kristalle aus Azeton/Petrol- äther	198°	Ber.: C 69,07 H 6,55 Gef.: C 68,9 H 6,6 69,0 6,6 $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{NCl}$ M.-G. 399,9
XIV*)	5,0	3,0	XIX*)	71	farblose Kristalle aus Azeton/Petrol- äther	198°	

\*) Bei diesem Versuch wurde die absolut-ätherische Lösung des  $\text{LiAlH}_4$  in die absolut-ätherische Lösung von XIV eingetropft, 8 Stunden am Rückfluß unter Rühren zum Sieden erhitzt und wie oben aufgearbeitet.

1509. Karl Winterfeld und Mikaela Leiner\*)

### Zur Kenntnis des Viscotoxins

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Bonn

(Eingegangen am 9. April 1956)

Aus getrockneter Misteldroge konnten *K. Winterfeld* und *L. H. Bijl*<sup>1)</sup> einen herzwirksamen Stoff isolieren, dem sie die Bezeichnung Viscotoxin gaben. Die Aufarbeitung erfolgte nach einer Routinemethode, deren Gang hier kurz skizziert sei:

Drogenpulver: extrahiert mit Trichloräthylen

Rückstand: extrahiert mit dem fünffachen Volumen Eisessig

Extrakt: vermischt mit Benzol (45 : 55)

Fällung: im Luftstrom vom anhaftenden Eisessig und Benzol befreit, in Wasser aufgenommen, in die vierfache Menge Aceton eingegossen

Fällung: in Eisessig gelöst und in die fünffache Menge Aceton eingegossen

Fällung = Fraktion A 1 d. l.\*\*) 8 mg/kg Ratte

in Wasser gelöst und mit Ammonsulfat gesättigt

\*) Herrn Professor Dr. Dietzel zum 65. Geburtstage gewidmet.

\*\*) d. l. = dosis etalis.

<sup>1)</sup> Liebig's Ann. Chem. 561, 105 (1948).