

Wissenschaftlicher Teil.

718. Benno Reichert:

Betrachtungen über den Additionsverlauf von Wasserstoff und Brom an ω -Nitrostyrole und 7-Nitrostilbene^{*)}.

(Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Berlin.)

Eingegangen am 1. August 1936.

Die Additionsfähigkeit von ω -Nitrostyrolen und 7-Nitrostilbenen ist in zahlreichen Arbeiten einer Prüfung unterzogen worden. Dabei hat sich ergeben, daß diese Nitrokörper mit den verschiedensten Körperklassen in Reaktion gebracht werden können²⁾. Für die meisten Anlagerungsreaktionen ist der Additionsverlauf und damit die Konstitution der auftretenden Reaktionsprodukte geklärt, so daß es sich erübrigt, hierauf näher einzugehen.

Sehr verwickelt sind dagegen die Vorgänge bei der Addition von katalytisch angeregtem Wasserstoff an ω -Nitrostyrole. Obgleich zahlreiche Arbeiten³⁾ hierüber vorliegen, sind unsere Kenntnisse über den eigentlichen Vorgang der Addition lückenhaft. Von den Faktoren, welche den Reaktionsverlauf entscheiden, ist namentlich der durch das Lösungsmittel auf derartige Additionsvorgänge ausgeübte Einfluß

¹⁾ Auszug aus der von der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Berlin genehmigten Habilitationsschrift.

²⁾ Bezüglich der Addition an ω -Nitrostyrole sei auf die folgenden Arbeiten verwiesen: Anlagerung von Alkohol: Heim, Dissert. Berlin 1906; K. W. Rosenmund, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **46**, 1034 (1913); C. Mannich und Mitarbeiter, Arch. Pharmaz. Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges. **265**, 1 (1927); **267**, 601 (1929); Addition von Kaliumcyanid: Hollemann, Recueil Trav. chim. Pays-Bas **23**, 283 (1905); Reaktion mit Diazoessigester: Kohler, J. Amer. chem. Soc. **41**, 1093 (1919); Anlagerung von Hydroxylamin, von aromatischen und aliphatischen Basen: Posner, Liebigs Ann. Chem. **389**, 35 (1912); Worall, J. Amer. chem. Soc. **49**, 1598 (1927). Anlagerung von Malonester: Notiz bei Kohler, ebenda **41**, 764 (1919). Über die allgemeine Anwendbarkeit dieser zuletzt angeführten Reaktion sowie über Umsetzungen der hierbei entstehenden interessanten Nitroester werde ich demnächst mit E. Wegner berichten. Literaturstellen über Additionen mit Wasserstoff siehe unten. — Die Additionsfähigkeit der 7-Nitrostilbene ergibt sich aus folgenden Arbeiten: Addition von Alkohol: Heim, Dissert. Berlin 1906; Flürscheim, J. chem. Soc. London **1932**, 1458; Anlagerung von Phenylnitromethan, Heim, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **44**, 2020 (1911); Meisenheimer, ebenda **54**, 3195 (1921); Kohler, J. Amer. chem. Soc. **46**, 2105 (1924); Reichert und W. Hoffmann, Arch. Pharmaz. Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges. **274**, 153, 217 (1936); Anlagerung von Phenyl-magnesiumbromid, Kohler, J. Amer. chem. Soc. **52**, 761 (1930). Anlagerung von Malonester: Kohler, ebenda **48**, 1770 (1926). Literatur über die Addition von Wasserstoff s. u.

³⁾ Literaturstellen weiter unten.

von den meisten Autoren nicht richtig erkannt worden. Kindler⁴⁾ gelang kürzlich der Nachweis einer direkten Beteiligung des Lösungsmittels bei der Wasserstoffaddition an ω -Nitrostyrole; auf die hierbei geäußerten Gedankengänge wird weiter unten eingehender zurückzukommen sein.

Mehrere Experimentaluntersuchungen, die ich mit meinen Mitarbeitern W. Koch⁵⁾ und W. Hoffmann⁶⁾ durchgeführt habe, zeigten unabhängig von den Befunden Kindlers ebenfalls den unmittelbaren Einfluß der Solventien auf den Additionsverlauf von Wasserstoff an ω -Nitrostyrole und 7-Nitrostilbene und führten schließlich zu der Erkenntnis, daß der Reduktionsvorgang durch geeignete Wahl des Lösungsmittels spezifisch beeinflusst werden kann. Diese Beeinflussung kommt dadurch zustande, daß die Nitrokörper mit verschiedenen Lösungsmitteln Molekularverbindungen eingehen, so daß in solchen Fällen nicht die Nitroverbindungen der Hydrierung unterliegen, sondern ihre Molekülverbindungen mit dem Lösungsmittel. Für den Verlauf der Reduktion ist zu berücksichtigen, daß der Angriffspunkt der Addenden an die Molekülverbindung im wesentlichen durch den Charakter des addierten Lösungsmittels bestimmt wird. Diese Abhängigkeit des Additionsverlaufes von der Natur des Lösungsmittels soll im folgenden für die beiden, verschiedene Bindungszustände aufweisenden Verbindungstypen Nitrokörper-Schwefelsäure und Nitrokörper-Pyridin eingehender geprüft werden.

Ia. Addition von Wasserstoff an ω -Nitrostyrole.

Die Addition von Wasserstoff an ω -Nitrostyrole ist vielfach untersucht worden, da bei Verwendung geeigneter Reduktionsmittel die pharmakologisch interessanten und wegen ihrer genetischen Beziehungen zu den Alkaloiden wichtigen β -Aryläthylamine entstehen.

So findet sich z. B. unter den Inhaltsstoffen mexikanischer Kakteenarten ein β -Aryläthylamin, das Mezcalin, mit dem sich in den letzten Jahren die chemische und medizinische Forschung mehrfach beschäftigt hat⁷⁾.

Auch in anderer Beziehung sind die β -Aryläthylamine von großer Bedeutung. Sie bilden ein vortreffliches Ausgangsmaterial für die Synthese der in der Therapie vielfach verwendeten Arzneimittel der Dihydro-isochinolingruppe, von denen Hydrastinin und Kotarnin hier erwähnt werden mögen.

⁴⁾ Liebigs Ann. Chem. 511, 209 (1934).

⁵⁾ Arch. Pharmaz. Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges. 273, 265 (1935).

⁶⁾ Ebenda 274, 153, 217 (1936).

⁷⁾ Nach K. Beringer (Der Mezcalinrausch, Berlin 1927) kann man mit Hilfe des Mezcalins „über Stunden hindurch abnorme Phänomene verschiedener Art, die wir sonst nur bei Geisteskranken kennen, experimentell erzeugen und diese auch dank der erhaltenen Besonnenheit, Auskunfts-fähigkeit und Zugänglichkeit des Berauschten exakter Untersuchung sowie genauer Selbstbeobachtung zugänglich machen“. Diese Sinnesphantasmen äußern sich nach Lewin (Gifte und Vergiftungen, Berlin 1927) in dem Erscheinen „förmlicher Farbenpanoramas in kaleidoskopischem Wechsel, in Gehörhalluzinationen sowie in verschiedenen Gestaltungen der im Farbenglanz gesehenen sich bewegenden Gegenstände“.

Ebenfalls ist das wichtige Papaverin über seine Dihydroverbindung aus β -Aryläthylaminen leicht zugänglich geworden⁸⁾.

Aus der großen Zahl der Arbeiten, die sich mit der Reduktion von ω -Nitrostyrolen beschäftigen, sollen hier nur diejenigen berücksichtigt werden, bei denen die Hydrierung auf katalytischem Wege mit Hilfe von Edelmetallkatalysatoren durchgeführt worden ist.

Die ersten Untersuchungen hierüber stammen von Sonn und Schellenberg⁹⁾. Die Autoren haben bei der katalytischen Hydrierung der ω -Nitrostyrole in alkoholischer Lösung weder die gewünschten gesättigten Nitrokörper noch β -Aryläthylamine erhalten, sondern dimolekulare Produkte von der Zusammensetzung I:



Interessant und wichtig für die weiter unten gegebene Beurteilung des Reaktionsverlaufes ist die ebenfalls von Sonn und Schellenberg gemachte Feststellung, daß bei der katalytischen Reduktion der ω -Nitrostyrole die Wasserstoffabsorption doppelt so stark ist, wenn Eisessig statt Alkohol als Lösungsmittel verwendet wird. Während bei der Hydrierung in Alkohol vorwiegend eine pinakonartige Verknüpfung zweier Moleküle unter Bildung von I eintritt, entsteht bei der Reduktion in Eisessig das dimolekulare Produkt (I) nur in untergeordnetem Maße.

Veranlaßt durch die Ausführungen von Sonn und Schellenberg, haben E. P. Kohler und N. L. Drake¹⁰⁾ einige Jahre später die Addition katalytisch erregten Wasserstoffs an ω -Nitrostyrole erneut geprüft. Sie konnten zeigen, daß die Bildung des dimolekularen Körpers nahezu verhindert werden kann, wenn die Wasserstoffanlagerung bei Gegenwart von Salzsäure durchgeführt wird. Unter diesen Versuchsbedingungen entstehen bei der katalytischen Hydrierung von ω -Nitrostyrol neben öligen Produkten zwei isomere Phenylazetaldoxime.

Kürzlich hat Kindler¹¹⁾ gezeigt, daß die Geschwindigkeit der Wasserstoffaddition an ω -Nitrostyrole durch Zusatz von konzentrierter Schwefelsäure zu dem in Eisessig gelösten Nitrokörper außerordentlich gesteigert wird. Als Hauptprodukt der Reduktion entstehen unter den geschilderten Bedingungen β -Aryläthylamine in guter Ausbeute.

Kindler sucht den glatten Verlauf der Wasserstoffaddition dadurch zu erklären, daß nicht der Nitrokörper, sondern seine Molekülverbindung mit Schwefelsäure hydriert wird.

⁸⁾ Arch. Pharmaz. Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges. **272**, 236 (1934).

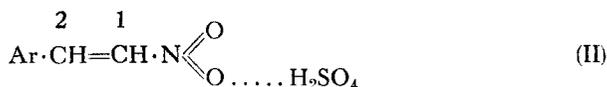
⁹⁾ Ber. Dtsch. Chem. Ges. **50**, 1515 (1917).

¹⁰⁾ J. Amer. chem. Soc. **45**, 1281 (1923); Chem. Ztrbl. **1923**, III, 618.

¹¹⁾ Liebigs Ann. Chem. **511**, 209 (1934); Arch. Pharmaz. Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges. **273**, 478 (1935), vgl. auch O. Schales, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **68**, 1580 (1935).

Pfeiffer¹²⁾ hatte nämlich aus der Tatsache, daß ω -Nitrostyrole mit Metallsalzen und Mineralsäuren Bathochromieerscheinungen zeigen, auf das Vorliegen von Molekülverbindungen geschlossen. Nach Pfeiffer kommt die Vereinigung der beiden Komponenten zur Molekularverbindung in der Weise zustande, daß an der nitroiden Komponente vorhandene Restaffinitäten die Säure bzw. das Metallsalz addieren.

Für die Molekülverbindung des ω -Nitrostyrols mit konzentrierter Schwefelsäure ergibt sich demnach folgende Formulierung II:



Hier ist die Nitrogruppe Bindungszentrum geworden, wodurch eine andere Verteilung der Restaffinitätsbeträge als im ω -Nitrostyrol bedingt ist.

Kindler¹³⁾ führt über den Bindungszustand in der Molekülverbindung ω -Nitrostyrol-Schwefelsäure folgendes aus: „Das Schwefelsäuremolekül beansprucht einen Teil der Affinität des Sauerstoffatoms der Nitrogruppe. Das hat zur Folge, daß das Stickstoffatom nicht mehr so stark abgesättigt ist und daher an ihm freie Bindekraft auftritt. Sie wird z. T. dazu verbraucht, das C¹ weitgehend abzusättigen, so daß C¹ die Affinität von C² nur schwach in Anspruch nimmt und dadurch C² stark ungesättigt wird:



Im Sinne der so formulierten Molekülverbindung muß die Hydrierung an C² angreifen, rasch verlaufen und zu β -Phenyläthylamin führen“.

Die Arbeit von Kindler macht lediglich über die Verteilung der Valenzkräfte in der Molekülverbindung ω -Nitrostyrol-Schwefelsäure Aussagen, sie läßt jedoch den Reaktionsmechanismus der Wasserstoffaddition offen. Wie der Verlauf der Reduktion zu deuten ist, wird weiter unten dargetan werden.

In einer Arbeit, die ich mit W. Koch¹⁴⁾ durchgeführt habe, ist der Vorgang der Wasserstoffaddition an durch Alkoxygruppen substituierten ω -Nitrostyrolen erneut einer Prüfung unterzogen worden. Wir konnten damals zeigen, daß bei der Reduktion von ω -Nitrostyrolen in nahezu quantitativer Ausbeute die Oxime von Arylazetaldehyden entstehen, wenn die in Pyridin gelösten Nitroverbindungen mit Palladium-Tierkohle als Katalysator der Hydrierung unterworfen werden. Der überaus glatte Verlauf der Reduktion regte mich an, den unter oben geschilderten Bedingungen verlaufenden Reduktionsprozeß in seinen einzelnen Phasen zu deuten.

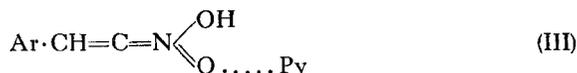
Wie ich kürzlich feststellen konnte, ist auch Pyridin befähigt, mit ω -Nitrostyrolen Molekülverbindungen zu bilden, denn die Lösungen

¹²⁾ Liebigs Ann. Chem. 412, 271 (1917).

¹³⁾ Liebigs Ann. Chem. 511, 209 (1934).

¹⁴⁾ Arch. Pharmaz. Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges. 273, 265 (1935).

der ω -Nitrostyrole in Pyridin zeigen gegenüber denjenigen in Benzol eine auffallende Farbvertiefung, aus der nach Pfeiffer¹⁵⁾ die Existenz einer Molekülverbindung hervorgeht. Der Einwand, daß die Bathochromieerscheinung durch Salzbildung bedingt sein könne, trifft nicht zu, da die Salze der ω -Nitrostyrole farblos sind¹⁶⁾. Es ist vielmehr eine Molekülverbindung anzunehmen, die sich von der aci-Form des sekundären Nitrokörpers ableitet, da das Gleichgewicht der Nitroverbindung im alkalischen Medium des Pyridins auf der Seite des tautomeren Iso-nitrokörpers liegt. Unter Berücksichtigung dieser Verhältnisse kann für das System ω -Nitrostyrol-Pyridin die folgende Formulierung III als die wahrscheinlichste angesehen werden:



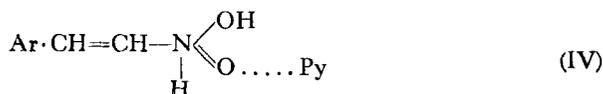
Wie ein Blick auf die Formel lehrt, ist die Verknüpfung der beiden Komponenten zur Molekülverbindung am doppelt gebundenen Sauerstoffatom angenommen, da hier infolge der vorhandenen Lückenverbindung mehr Partialvalenz disponibel ist als an der Hydroxylgruppe. Dadurch, daß Restaffinitätsbeträge des doppelt gebundenen Sauerstoffatoms durch Pyridin abgesättigt werden, tritt freie Bindekraft am Stickstoff auf. An der Doppelbindung der Gruppierung $-\text{C}=\text{N}-\text{OH}$ wird daher zunächst Addition von Wasserstoff in 1,2-Stellung erfolgen.

Diese Annahme findet ihre Stütze darin, als Hantzsch und Kissel¹⁷⁾ zeigen konnten, daß die Isonitro-Formen des Nitroäthans

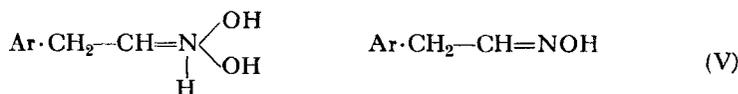


und Phenylnitromethans augenblicklich Brom addieren, während die Nitro-Formen zu einer solchen Addition nicht befähigt sind.

Durch die 1,2-Addition entsteht aus III ein anlagerungsfähiges konjugiertes System (IV), an welches sich unter Wasseraustritt ein



zweites Mol Wasserstoff in 1,4-Stellung zum Aryl-azetaldoxim V addiert:



¹⁵⁾ l. c.

¹⁶⁾ Henrich, Theorien der organ. Chemie, S. 397.

¹⁷⁾ Ber. Dtsch. Chem. Ges. 32, 3137 (1900); vgl. auch die Arbeit von K. H. Meyer, ebenda 47, 2374 (1914).

Durch den geschilderten Reaktionsverlauf findet die von uns beobachtete glatte Bildung der Aryl-azetaldoxime beim Arbeiten in Pyridinlösung eine zwanglose Erklärung.

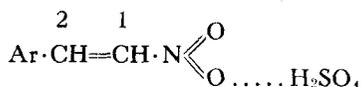
Allerdings ist zunächst nicht einzusehen, weshalb die Reduktion auf der Zwischenstufe der Aryl-azetaldoxime stehenbleibt und nicht bis zum Aryl-äthylamin fortschreitet. Das als Lösungsmittel verwendete Pyridin dürfte hier einen entscheidenden Einfluß ausüben, indem es den Katalysator im Sinne einer reaktionshemmenden Wirkung beeinflußt.

K. W. Rosenmund¹⁸⁾ hat vor mehreren Jahren gezeigt, daß durch eine partielle Vergiftung von Katalysatoren mittels organischer Basen oder Kohlenwasserstoffen die Wasserstoffaddition so gesteuert werden kann, daß leicht reduzierbare Körper, die Zwischenglieder einer Reaktionskette bilden, als Endprodukte der Reaktion auftreten.

Im vorliegenden Falle dürfte eine solche spezifische Beeinflussung vorliegen: das als Lösungsmittel verwendete Pyridin wirkt hemmend auf den Palladium-Katalysator, so daß das partiell vergiftete Palladium die an sich leicht reduzierbaren Aryl-azetaldoxime nicht mehr anzugreifen vermag.

Bei dem oben erwähnten, von Kindler¹⁹⁾ ausgearbeiteten Reduktionsverfahren der ω -Nitrostyrole liegen die Verhältnisse für eine Wasserstoffaddition insofern anders, als die Molekülverbindung ω -Nitrostyrol-Schwefelsäure (II) im Gegensatz zu der Additionsverbindung ω -Nitrostyrol-Pyridin (III) sich von der echten Nitroverbindung ableitet, da in saurer Lösung eine Isomerisierung zur aci-Form nicht eintreten pflegt.

Die Addition von Wasserstoff wird demnach bei Gegenwart von Schwefelsäure anders verlaufen, als für die Molekülverbindung ω -Nitrostyrol-Pyridin geschildert worden ist. Da am System ω -Nitrostyrol-Schwefelsäure aus oben erörterten Gründen eine Um-



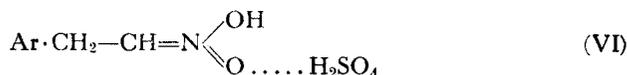
lagerung in die aci-Form nicht erfolgt, kann hier primär die für die Molekülverbindung ω -Nitrostyrol-Pyridin angenommene 1,2-Addition am Kohlenstoffatom C¹ und am Stickstoffatom nicht eintreten. Die an sich mögliche 1,2-Addition an den beiden Kohlenstoffatomen 1 und 2 ist ebenfalls auszuschließen; denn der Wasserstoff bevorzugt erfahrungsgemäß das mehr negative Sauerstoffatom.

Die Anlagerung wird vielmehr in der Weise vor sich gehen, daß ein Wasserstoffatom aus oben geschilderten Gründen am stark ungesättigten Kohlenstoffatom 2 angreift; der zweite Addend wird sich an das Sauerstoffatom, dessen Restvalenz nicht durch die Schwefel-

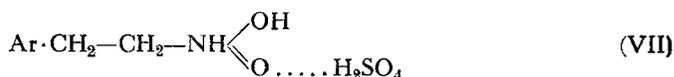
¹⁸⁾ Ber. Dtsch. Chem. Ges. 54, 425, 638, 1092 (1921).

¹⁹⁾ l. c.

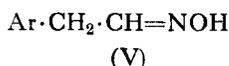
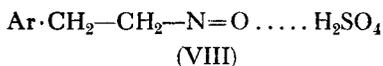
säure beansprucht wird, anlagern, so daß eine 1,4-Addition zustande kommt:



An diesem System VI ist, wie bereits früher mehrfach dargetan wurde, die Valenzäußerung am Stickstoffatom lokalisiert. Die Anlagerung des zweiten Moleküls Wasserstoff wird demnach an der Doppelbindung zwischen dem Stickstoff- und dem Kohlenstoffatom I erfolgen; hierbei entsteht der Körper VII, der ein Mol Wasser ab-



spaltet und dabei in VIII übergeht, bzw. sich in sein Isomeres V umlagert:



Unter den von Kindler angewendeten Bedingungen durchläuft die Reaktion die weiteren Stufen bis zum β -Aryl-äthylamin, während bei E. P. Kohler und N. L. Drake, welche die Reduktion in alkoholischer Salzsäure durchführen, als Reaktionsprodukte die beiden Formen der betreffenden Aryl-azetaldoxime auftreten. Diese Tatsache ist zunächst verwunderlich; denn man sollte annehmen, daß die Reduktion bis zum β -Aryl-äthylamin durchführbar sein müßte, da — wie ich zeigen konnte — auch Salzsäure imstande ist, mit ω -Nitrostyrolen Molekülverbindungen zu bilden. Aus den Versuchen von Kohler und Drake geht jedoch hervor, daß, im Gegensatz zu dem von Kindler ausgearbeiteten Verfahren, nur eine geringe Menge Säure zugesetzt wird, die „gegen Ende der Wasserstoffabsorption völlig verschwunden ist“ (completely disappeared when the absorption of hydrogen stopped). Die als Reaktionsprodukte gebildeten Aryl-azetaldoxime werden nun nicht weiter zu den entsprechenden Aminen reduziert, da dieser Vorgang die Gegenwart von Säure erfordert; dieses geht aus Untersuchungen, über die ich unlängst mit W. Koch²⁰⁾ berichtet habe, hervor.

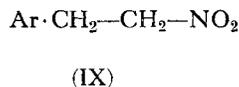
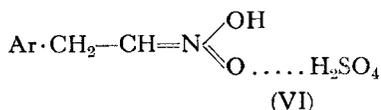
Die oben entwickelte Hypothese der Wasserstoffaddition an ω -Nitrostyrole in mineralsaurem Medium findet weiterhin darin eine experimentelle Stütze, als Kohler und Drake unter den Reaktionsprodukten den gesättigten Nitrokörper IX durch die Nitrol-



säurereaktion nachweisen konnten. Das Auftreten der Verbindung IX

²⁰⁾ Arch. Pharmaz. Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges. 273, 265 (1935).

wird verständlich, wenn man annimmt, daß ein Teil der aci-Form VI

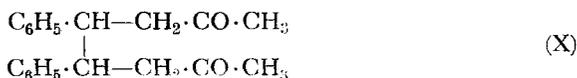


sich zu IX umlagert, bevor der Wasserstoff die doppelte Bindung der Gruppierung $-\text{CH}=\text{N}-$ des Körpers VI absättigt.

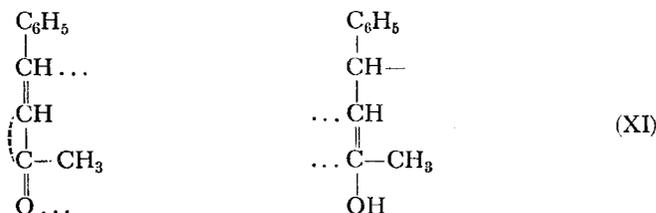
Ungeklärt blieb bisher die Bildungsweise des von Sonn und Schellenberg sowie von Kohler und Drake²¹⁾ beobachteten dimolekularen Produktes I.

In der Literatur findet man, daß analoge Verbindungen bei der Reduktion von α, β -ungesättigten Ketonen bestimmter Konstitution auftreten.

So entsteht nach von Harries²²⁾ durch Reduktion von Benzalazeton der dimolekulare Körper X.

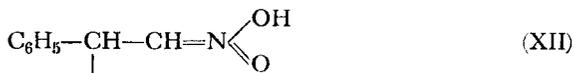


Nach Thiele²³⁾ kommt die Bildung des dimolekularen Produktes X in der Weise zustande, daß ein Atom Wasserstoff zunächst am Sauerstoffatom der Ketogruppe angreift. Hierdurch tritt eine freie Bindung an dem Kohlenstoffatom, welches dem Phenylrest benachbart ist, auf:



Der so entstehende Rest XI kann entweder ein weiteres Atom Wasserstoff unter Bildung von Benzylazeton addieren oder das intermediär anzunehmende Produkt XI geht durch Dimerisation in X über.

Die Bildungsweise des dimolekularen Körpers I bei der Reduktion der ω -Nitrostyrole dürfte auf einen ähnlichen Reaktionsverlauf zurückzuführen sein. Der primär gebildete Rest XII dimeri-



²¹⁾ l. c.

²²⁾ Liebigs Ann. Chem. **296**, 295 (1897); vgl. auch die Bildung ähnlicher Produkte bei der Reduktion von Mesityloxyd, ebenda **330**, 212 (1904).

²³⁾ Liebigs Ann. Chem. **306**, 100 (1899).

siert sich zu I, z. T. wird Wasserstoff an der freien Valenz addiert,



und die Reduktion führt, wie oben geschildert, zum Phenyl-azet-aldoxim. In der Tat verlaufen, wie die Versuche zeigen, beide Reaktionen nebeneinander; denn es gelingt nicht, die Reduktion so zu leiten, daß ausschließlich der dimolekulare Körper I entsteht.

Aus den bisher veröffentlichten Befunden geht hervor, daß die Bildung des dimolekularen Produktes nicht erfolgt, wenn der Nitro-körper mit dem Lösungsmittel eine Molekülverbindung zu bilden vermag. Das dem Phenylrest benachbarte Kohlenstoffatom erscheint in diesem Falle infolge der Belastung der Nitrogruppe durch das addierte Lösungsmittel ungesättigter und stärker elektronegativer, so daß die Addition des elektropositiven Wasserstoffs mit größerer Geschwindigkeit verläuft als eine Dimerisation des primär anzunehmenden Radikals XII.

Ib. Addition von Wasserstoff an 7-Nitrostilbene.

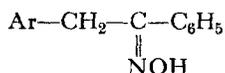
Die gemeinsam mit W. Koch²⁴⁾ bei der Wasserstoffaddition an die substituierten ω -Nitrostyrole gemachten Erfahrungen auf die Körperklasse des 7-Nitrostilbens anzuwenden, erschien mir eine lohnenswerte Aufgabe, zumal über die Anlagerung von Wasserstoff an das 7-Nitrostilben bisher wenig bekannt geworden ist.

Bei der Durchsicht der Literatur konnte nur eine Arbeit von E. P. Kohler²⁵⁾ gefunden werden, in der mitgeteilt wird, daß die katalytische Reduktion des 7-Nitrostilbens Desoxy-benzoinoxim in quantitativer Ausbeute liefert.

Es hat sich nun gezeigt²⁶⁾, daß sich die 7-Nitrostilbene bei der katalytischen Hydrierung in Pyridin mit Palladium-Tierkohle als Katalysator ganz ähnlich verhalten wie die ω -Nitrostyrole.



Man erhält als Reaktionsprodukt Desoxy-benzoinoxime in aus-



gezeichneter Ausbeute.

²⁴⁾ Arch. Pharmaz. Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges. 273, 265 (1935).

²⁵⁾ J. Amer. chem. Soc. 45, 1286 (1923).

²⁶⁾ B. Reichert und W. Hoffmann, Arch. Pharmaz. Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges. 274, 153, 217 (1936).

übertragen. Dabei hat sich gezeigt, daß sich auch die 7-Nitrostilbene in einem Arbeitsgang zu den entsprechenden α,β -Diaryl-äthylaminen reduzieren lassen, wenn man die in Eisessig-Schwefelsäure gelösten Nitroverbindungen der katalytischen Reduktion mit Platin-oxyd als Katalysator unterwirft. Diese Tatsache ist nicht verwunderlich, denn in Analogie zu den ω -Nitrostyrolen bilden auch die 7-Nitrostilbene mit konzentrierter Schwefelsäure Molekülverbindungen, was aus den beim Zusammengeben der Komponenten auftretenden Bathochromieerscheinungen gefolgert werden kann.

Im vorliegenden Falle dürften die einzelnen Phasen der Reduktion die gleichen sein wie bei dem oben für die Hydrierung der 7-Nitrostilbene in Pyridin diskutierten Reaktionsmechanismus.

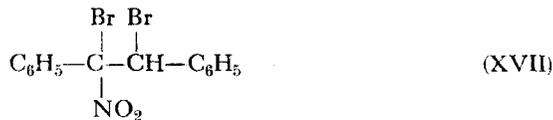
Wenn nun die Reduktion der 7-Nitrostilbene in Eisessig-Schwefelsäure bis zu den α,β -Diaryl-äthylaminen durchführbar ist, und nicht wie bei der Hydrierung in Pyridin auf der Zwischenstufe der Desoxy-benzoinoxime stehenbleibt, so ist auch hier in Analogie zu den ω -Nitrostyrolen eine spezifische Beeinflussung des Wasserstoffüberträgers durch das Lösungsmittel anzunehmen. Der Katalysator besitzt in Gegenwart von Eisessig-Schwefelsäure ein höheres Hydrierungspotential als in Pyridin, in welchem wegen der partiellen Kontaktvergiftung das für die Bildung der Endprodukte der Reduktion erforderliche Potential nicht mehr erreicht wird.

II. Addition von Brom an 7-Nitrostilben²⁸⁾.

Obgleich es wegen der im Molekül des 7-Nitrostilbens vorhandenen negativen Substituenten kaum erfolgversprechend erschien, weitere negative Reste an die C=C-Doppelbindung des 7-Nitrostilbens zu addieren, wurden dennoch Versuche in dieser Richtung unternommen. Dabei hat sich ergeben, daß die Addition von Brom unter energischen Bedingungen durchführbar ist. Allerdings ist das Brom so locker gebunden, daß bereits beim Umlösen aus Alkohol oder Azeton Eliminierung des Halogens unter Zurückbildung des Ausgangsmaterials eintritt. Eine Abspaltung von Bromwasserstoff mit Alkalien ließ sich auf keine Weise erzielen.

Ähnlich verhalten sich nach Befunden von P. Pfeiffer²⁹⁾ die α -Formen des o-p-Dinitro-stilben-dibromids und des o-Nitro-stilben-dibromids, die beim Erwärmen mit Pyridin Brom abgeben, indem o-p-Dinitro-stilben bzw. o-Nitrostilben zurückgebildet werden.

Im 1-Phenyl-1-brom-1-nitro-2-brom-2-phenyl-äthan XVII ist nun



das Brom wegen der Anhäufung der negativen —NO₂-Gruppe und der

²⁸⁾ Über den Additionsverlauf von Brom an ω -Nitrostyrole habe ich an anderer Stelle mit W. Koch ausführlich berichtet. (Ber. Dtsch. Chem. Ges. 68, 445 [1935]).

²⁹⁾ Ber. Dtsch. Chem. Ges. 45, 1810 (1912); 48, 1048 (1915).

Phenylreste noch lockerer gebunden, so daß bereits mit Alkohol und Azeton Abspaltung des Halogens eintritt³⁰⁾.

Für das 1-Brom-1-nitro-2-phenyl-äthylen haben Loevenich und Gerber³¹⁾ zeigen können, daß auch hier die Anlagerung negativer Reste nicht mehr gelingt, während bei 1,1-Brom-nitro-alkenen, denen die negative Phenylgruppe fehlt, noch Bromadditionsprodukte — von allerdings sehr labilem Charakter — erhalten worden sind. Um so leichter werden dagegen positive Atomgruppen wie Ammoniak und Piperidin addiert.

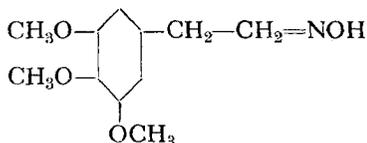
In diesem Zusammenhange sei auch auf das schon seit langem bekannte refraktäre Verhalten des Tetra-phenyläthylens bei der Anlagerung von negativen Addenden hingewiesen³²⁾.

Beschreibung der Versuche.

Die hier geschilderten Versuche stellen lediglich Ergänzungen der Befunde dar, über die ich mit W. Koch³³⁾ und W. Hoffmann³⁴⁾ bereits berichtet habe.

So konnte ich an einer großen Anzahl von Beispielen zeigen, daß bei der katalytischen Hydrierung der ω -Nitrostyrole in Pyridin Aryl-azetaldoxime mit 90—100%iger Ausbeute entstehen, und daß diese Oxime durch katalytische Reduktion in Alkohol bei Gegenwart von Oxalsäure (Platinoxyd als Katalysator) mit guter Ausbeute in β -Aryl-äthylamine übergeführt werden können³⁵⁾. Im folgenden ist die Brauchbarkeit des Verfahrens an einem weiteren Beispiel — Reduktion des 3,4,5-Trimethoxy- ω -nitrostyrols zum β -(3,4,5-Trimethoxy-phenyl)-äthyl-amin (Mezcalin) — geprüft worden.

3, 4, 5 - Trimethoxy - phenyl - azetaldoxim.



4 g 3,4,5-Trimethoxy- ω -nitrostyrol³⁶⁾ werden in 40 ccm Pyridin gelöst und mit 0.2 g 10%iger Palladium-Tierkohle als Katalysator bei

³⁰⁾ Es ist anzunehmen, daß auch Meisenheimer und Mahler (Liebigs Ann. Chem. 508, 185 [1934]), um zum 7-Nitro-desoxy-benzoïn zu gelangen, aus diesem Grunde — im Gegensatz zu der von Thiele und Haackel angegebenen Darstellung des ω -Nitro-azetophenons — zunächst an die Doppelbindung des 7-Nitrostilbens Alkohol angelagert haben, um dann, nachdem durch die Alkoxygruppe ein innermolekularer Ausgleich gegen die negativen Atomgruppen erfolgt ist, die Addition von Brom zu vollziehen.

³¹⁾ Ber. Dtsch. Chem. Ges. 63, 1707 (1930).

³²⁾ Ber. Dtsch. Chem. Ges. 3, 753 (1870); 37, 3317 (1904).

³³⁾ Arch. Pharmaz. Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges. 273, 265 (1935); Ber. Dtsch. Chem. Ges. 68, 445 (1935).

³⁴⁾ Arch. Pharmaz. Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges. 274, 153, 217 (1936).

³⁵⁾ Das Verfahren ist im D.R.P. 629 313 niedergelegt.

³⁶⁾ J. prakt. Chem. 137, 339 (1933).

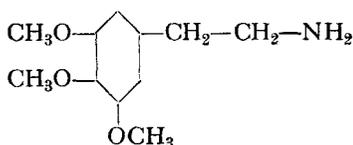
50° katalytisch hydriert. Nach Beendigung der Wasserstoffabsorption wird vom Katalysator abfiltriert und mit verdünnter Schwefelsäure bis zur kongosauren Reaktion versetzt. Das ölig ausfallende Oxim wird in Äther aufgenommen, die Ätherlösung mit Kaliumkarbonat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand erstarrt nach kurzem Stehenlassen. Die Ausbeute beträgt 90% d. Th. Das aus Ligroin umgelöste Oxim bildet farblose Nadeln vom Schmp. 82 bis 83°.

3.184 mg Sbst.: 6.892 mg CO₂; 1.980 mg H₂O.

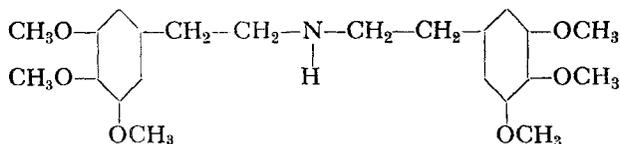
C₁₁H₁₅O₄N: Ber.: C 58.64. H 6.72.

Gef.: C 59.0. H 6.9.

3,4,5-Trimethoxy-phenyl-äthylamin (Mezcalin)
und Bis-([3,4,5-Trimethoxy-phenyl-]äthyl-)amin.



Mezcalin



2.3 g des vorstehend beschriebenen Oxims werden in absolutem Alkohol gelöst und nach Zusatz von 2 g Oxalsäure mit 0.02 g Platin-oxyd als Katalysator bei 50° hydriert. Im Verlaufe der Reduktion scheidet sich fast das gesamte Reduktionsprodukt unlöslich ab. Nach dem Absaugen wird das Oxalatgemisch in 35 g Wasser gelöst und vom Katalysator abfiltriert. Die wässrige Lösung macht man mit 50%iger Kalilauge alkalisch und äthert aus. Beim Einleiten von Salzsäuregas in die ätherische Lösung erhält man ein Salzgemisch, aus dem sich in 80%iger Ausbeute reines Mezcalin-Hydrochlorid gewinnen läßt. Als Nebenprodukt entsteht die entsprechende sekundäre Base, deren salzsaures Salz bei 229° schmilzt. Die Trennung des salzsauren Mezcalins von dem salzsauren Salz der sekundären Base erfolgt durch fraktionierte Kristallisation aus Alkohol.

3.650 mg Sbst.: 7.960 mg CO₂; 2.403 mg H₂O.

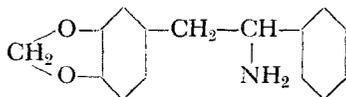
C₂₂H₃₂O₆NCl. Ber.: C 59.77. H 7.30.

Gef.: C 59.5. H 7.4.

Katalytische Reduktion von 7-Nitrostilbenen in Eisessig-Schwefelsäure³⁷⁾.

α -Amino- β -(4,5-methylenedioxy-phenyl)- α -phenyl-äthan.

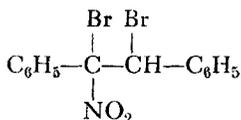
2.7 g 4',5'-Methylenedioxy-7-nitro-stilben³⁸⁾ werden in 3 ccm Eisessig



gelöst und nach Zusatz von 3 ccm 96%iger Schwefelsäure mit 0.4 g Platinoxid als Katalysator bei Raumtemperatur ohne Überdruck katalytisch hydriert. Nachdem die berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen ist, filtriert man vom Katalysator ab und neutralisiert nahezu mit Kaliumkarbonat unter Zusatz von Wasser. Die schwach essigsäure Lösung wird zweimal mit Äther ausgeschüttelt, mit 5%iger Kalilauge alkalisch gemacht und abermals ausgeäthert. Aus den alkalischen Ätherauszügen wird das Diaryl-äthylamin durch Einleiten von Salzsäuregas als salzsaures Salz isoliert. Auf diese Weise werden 1.9 g schneeweißes Hydrochlorid erhalten, das in Übereinstimmung mit der Literatur bei 258 bis 259° unter Zersetzung schmilzt³⁹⁾. Der Mischschmelzpunkt mit dem auf andere Weise erhaltenen Salz zeigt keine Depression.

Bromierung von 7-Nitrostilben⁴⁰⁾.

1-Phenyl-1-brom-1-nitro-2-brom-2-phenyl-äthan.



Die bei der Darstellung von Dibromiden der ω -Nitrostyrole erprobten Bromierungsverfahren erwiesen sich für das Nitrostilben als ungeeignet. Sowohl in Chloroform als auch in Schwefelkohlenstoff verlief die Addition von Brom sehr langsam und unvollkommen. Die Bromierung wurde daher ohne Lösungsmittel vorgenommen, indem äquivalente Mengen reines Brom (3,2 g) und Nitrostilben (4,5 g) nach dem Zusammengeben auf dem Wasserbade bis zur Lösung erwärmt wurden. Nach zwölfstündigem Stehenlassen wird die feste braune Masse mit eiskaltem Alkohol verrieben, sogleich scharf abgesaugt

³⁷⁾ Über andere Reduktionsverfahren zur Darstellung von α,β -Diaryl-äthylaminen vgl. W. Hoffmann, Dissertation, Berlin 1935.

³⁸⁾ Ber. Dtsch. Chem. Ges. 37, 4508 (1904).

³⁹⁾ W. Hoffmann, Dissertation, Berlin 1935.

⁴⁰⁾ Versuche von Dr. Hoffmann.

und im Vakuum getrocknet. Zwecks Reinigung löst man das Dibromid mehrfach aus Ligroin um. Die Ausbeute beträgt 80% d. Th. Der Körper bildet derbe Kristalle vom Schmp. 119°.

Durch siedenden Alkohol und Azeton wird Brom abgespalten und Nitrostilben zurückgebildet. Bei Verwendung von Alkohol oxydiert das nascente Brom das Lösungsmittel zum Aldehyd; nimmt man die Bromabspaltung in siedendem Azeton vor, so wird Bromazeton gebildet. Durch Pyridin wird das Brom schon in der Kälte entfernt.

Versuche, aus dem Dibromid mit Urotropin oder methylalkoholischem Kali Bromwasserstoff abzuspalten, verliefen erfolglos.

0.1222 g Sbst.: 3.8 ccm N (18°, 757 mm).

$C_{14}H_{11}O_2NBr_2$. Ber.: N 3.64. Gef.: N 3.63.

719. Konstanty Hrynakowski und Henryk Staszewski:

Das gegenseitige Verhalten von Substanzen mit pharmakodynamischen Eigenschaften in Dreistoffsystemen.

I. System: Sulfonal — Salipyrin — Azetanilid.

(Institut zur Pharmaz. Chemie der Universität Posen.)

Eingegangen am 10. Juli 1936.

Die Untersuchung der gegenwärtigen Beeinflussung der Komponenten in Arzneimittelgemischen ist heute eine der aktuellsten Fragen der Pharmazie. Die Einführung des Mittels in den Organismus, sein Anpassen an die Absorptionsfähigkeit des Gewebes soll durch Kombinieren der Substanzen gefördert werden.

Bis vor kurzem stützte man sich bei der Kombination von Arzneimittelgemischen auf rein empirische, pharmakologisch und klinisch geprüfte Tatsachen: die Pharmazie als Wissenschaft war daran nicht beteiligt. Es erwies sich jedoch, daß selbst in solchen Gemischen, in denen die Komponenten nicht chemisch miteinander reagieren, eine gegenseitige Beeinflussung der Komponenten stattfindet. Es handelt sich in diesen Fällen um die Betätigung von Restaffinitäten der Moleküle, die ihren Ausdruck in der Bildung von eutektischen Mischungen, Molekülverbindungen oder Mischkristallen findet.

In den eutektischen Mischungen, Mischungen mit dem tiefsten Schmelzpunkt, macht sich der gegenseitige Einfluß der Komponenten durch Änderung gewisser physikalischer Eigenschaften kund. Bekannt sind in der praktischen Pharmazie z. B. Löslichkeitsveränderungen, wie sie u. a. bei Koffein durch Zusatz von benzoesaurem Natrium bewirkt werden.