

122. Über die Reduktion von β -Nitrostyrolen mit Lithiumaluminiumhydrid

von Max Erne und F. Ramirez.

(I. V. 50.)

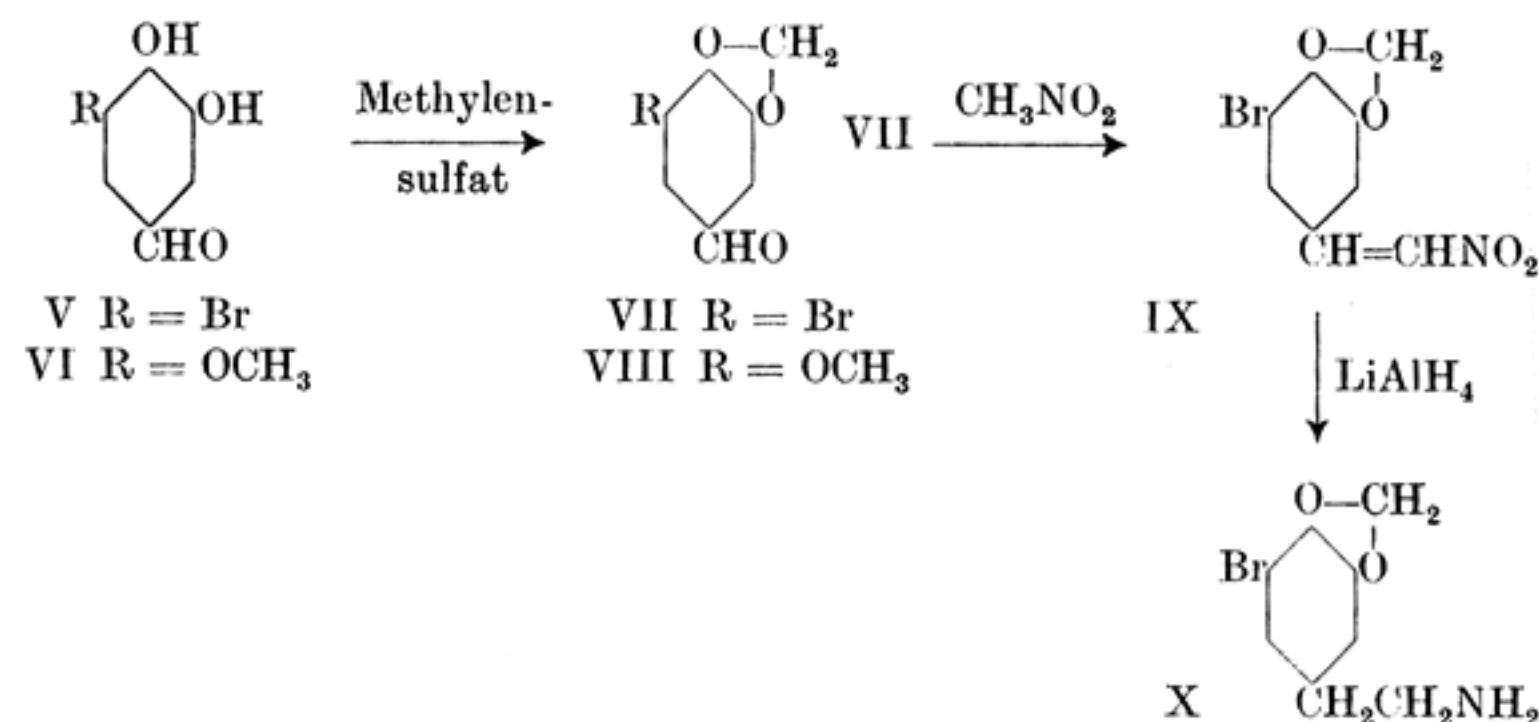
Die älteren Methoden zur Reduktion von β -Nitrostyrolen zu β -Phenyläthylaminen geben durchwegs schlechte und wechselnde Ausbeuten¹⁾. Nach *Nystrom & Braun*²⁾ und *Hamlin & Weston*³⁾ können β -Nitrostyrol und 3,4-Methylenedioxy-5-methoxy- β -nitrostyrol mit LiAlH_4 zu den entsprechenden β -Phenyläthylaminen reduziert werden⁴⁾.

In der vorliegenden Mitteilung wird die Darstellung von 3,4,5-Trimethoxy- β -phenyläthylamin (Mezkalin) (I), 2,3,4-Trimethoxy- β -phenyläthylamin (II), DL- α -Methyl- β -phenyläthylamin (Benzedrin) (III) und 3,4-Methylenedioxy- β -phenyläthylamin (Homopiperonylamin) (IV) nach dieser Methode beschrieben. Die Ausbeuten sind gut und die Reduktion kann auch mit relativ grossen Mengen durchgeführt werden. Beim Versuch, das unbekannte 3,4-Methylenedioxy-5-brom- β -phenyläthylamin (X) darzustellen, zeigt sich, dass die Reduktion von 3,4-Methylenedioxy-5-brom- β -nitrostyrol (IX) je nach den Versuchsbedingungen einen verschiedenen Verlauf nimmt. Bei langer Reaktionsdauer und einem Überschuss an LiAlH_4 wird das Brom aus dem Benzolkern weghydriert und man erhält Homopiperonylamin. Andererseits ist es gelungen, durch Anwendung der theoretischen Menge LiAlH_4 und kurzer Reaktionsdauer das bromierte β -Phenyläthylamin X zu gewinnen.

Bei Bedingungen, die sich zwischen diesen beiden Extremen befinden, erhält man Mischungen der beiden Amine, die sich über die Pikrate trennen lassen. In den bisher in der Literatur beschriebenen LiAlH_4 -Reduktionen von Verbindungen mit aromatischem Halogen⁵⁾ wurde keine Eliminierung desselben beobachtet. Unser Resultat zeigt, dass mit der Möglichkeit zu rechnen ist, dass genügend aktiviertes,

aromatisches Halogen durch LiAlH_4 weghydriert wird, wodurch die allgemeine Anwendbarkeit des letzteren eingeschränkt ist.

Das benötigte 3,4-Methylenedioxy-5-brom- β -nitrostyrol (IX) wurde aus 3,4-Methylenedioxy-5-brombenzaldehyd (VII) durch Kondensation mit Nitromethan dargestellt. Dabei kann sowohl Natriumhydroxyd wie auch Ammoniumacetat als Katalysator verwendet werden. Der Aldehyd VII seinerseits entsteht, wenn man den bekannten 3,4-Dioxy-5-brombenzaldehyd (V) mit Methylensulfat in alkalischem Medium umsetzt. Diese Methode zur Darstellung von Methylenedioxyverbindungen¹⁾ wurde auch auf 3,4-Dioxy-5-methoxybenzaldehyd (VI) angewandt, wobei man 3,4-Methylenedioxy-5-methoxybenzaldehyd (Myristicinaldehyd) (VIII) erhält, der bisher nur aus ätherischen Ölen gewonnen wurde.



Experimenteller Teil²⁾.

3,4,5-Trimethoxy- β -phenyläthylamin (I).

Eine Mischung von 2,29 g LiAlH_4 und 300 cm³ absolutem Äther wird in einen Kolben gebracht, der mit Rührer, Rückflusskühler und einem 50 cm³ Soxhlet versehen ist. Im Soxhlet befinden sich 3,68 g 3,4,5-Trimethoxy- β -nitrostyrol³⁾, die während 4 Stunden extrahiert werden. Nach Kühlen mit Eis-Kochsalz wird das Reaktionsgemisch vorsichtig mit 150 cm³ 2-n. H_2SO_4 versetzt. Die wässrige Schicht wird abgetrennt, mit Lithiumcarbonat⁴⁾ auf pH 6 gebracht, zum Sieden erhitzt und filtriert (Kieselgur). Das noch heisse Filtrat wird mit einer konz. alkoholischen Lösung von 3,9 g Pikrinsäure versetzt. Nach dem Stehen über Nacht erhält man 5,76 g (77% der Theorie) des Pikrates von I. Smp. 216—218° (Lit. 216—218°⁵⁾).

4,76 g des Pikrates werden mit 6-n. HCl zersetzt, die Pikrinsäure mit Nitrobenzol extrahiert und die saure Lösung zur Trockne verdampft. Aus Methanol-Äthylacetat umkristallisiert, bildet das Hydrochlorid von I farblose Kristalle vom Smp. 182—184° (Lit. 184°³⁾). Ausbeute 2,2 g (85% der Theorie).

¹⁾ Siehe *W. Baker*, Soc. **1931**, 1765.

²⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

³⁾ *K. H. Slotta & G. Szyszka*, loc. cit.

⁴⁾ Man verwendet Lithiumcarbonat, weil Lithiumpikrat erheblich löslicher ist, als die übrigen Alkalipikrate. Das auf Zusatz von Pikrinsäure ausfallende Pikrat ist deshalb nicht mit Alkalipikrat verunreinigt.

⁵⁾ *E. Späth*, loc. cit.

¹⁾ *E. Späth*, M. **40**, 129 (1919); *K. H. Slotta & H. Heller*, B. **63**, 3029 (1930); *D. Hey*, Soc. **1930**, 18; *G. A. Alles*, Am. Soc. **54**, 271 (1932); *A. Skita & F. Keil*, B. **65**, 424 (1932); *K. H. Slotta & G. Szyszka*, J. pr. **137**, 339 (1933); *G. Hahn*, B. **67**, 1210 (1934); *G. Hahn & H. Wassmuth*, B. **67**, 696 (1934); *K. Kindler & E. Brandt*, Arch. Pharm. **273**, 478 (1935).

²⁾ Am. Soc. **70**, 3738 (1948).

³⁾ Am. Soc. **71**, 2210 (1949).

⁴⁾ Eine Arbeit über die Darstellung phenolischer β -Phenyläthylamine mittels LiAlH_4 von *F. Ramirez & A. Burger* wird demnächst in Am. Soc. erscheinen.

⁵⁾ *R. F. Nystrom & W. G. Brown*, Am. Soc. **69**, 2548 (1947); **70**, 3738 (1948); *C. C. Price & G. H. Schilling*, Am. Soc. **70**, 4265 (1948).

2,3,4-Trimethoxy- β -phenyläthylamin (II).

a) Eine Lösung von 4,8 g 2,3,4-Trimethoxy- β -nitrostyrol¹⁾ in 100 cm³ absolutem Äther wird während 2 Stunden unter Rühren in eine siedende Mischung von 2,7 g LiAlH₄ und 200 cm³ absolutem Äther eingetroffen. Nachdem das Reaktionsgemisch noch weitere 2 Stunden zum Sieden erhitzt wurde, zersetzt man vorsichtig mit 150 cm³ 2-n. H₂SO₄ und arbeitet wie unter I beschrieben auf. Ausbeute: 7,6 g (86% der Theorie) II-Pikrat von Smp. 136–137° (aus Äthylalkohol) (Lit. 137°¹⁾). Aus 4,4 g Pikrat erhält man 2,38 g (96% der Theorie) II-Hydrochlorid vom Smp. 167° (aus Äthylacetat) (Lit. 167°¹⁾).

b) In einem grösseren Ansatz wurden 30 g 2,3,4-Trimethoxy- β -nitrostyrol reduziert. Nach dem Zersetzen mit H₂SO₄ wird die wässrige Lösung mit 33-proz. NaOH versetzt, bis sich das ausfallende Aluminiumhydroxyd wieder aufgelöst hat. Das Ganze wird ausgeäthert, die Lösung mit KOH getrocknet und filtriert. Durch Einleiten von HCl-Gas in diese ätherische Lösung desamins erhält man 25 g (80% der Theorie) II-Hydrochlorid.

DL- α -Methyl- β -phenyläthylamin (III).

Eine Lösung von 9,84 g β -Methyl- β -nitrostyrol²⁾ in 150 cm³ absolutem Äther wird wie unter IIa beschrieben mit 7,98 g LiAlH₄ in 350 cm³ absolutem Äther reduziert. Nach Zusatz von 13,7 g Pikrinsäure erhält man 19,5 g (89% der Theorie) III-Pikrat vom Smp. 143–145° (Lit. 143°³⁾). Aus 19,5 g Pikrat gewinnt man 7,9 g (87% der Theorie) III-Hydrochlorid vom Smp. 147–148° (aus Äthylacetat) (Lit. 145–147°³⁾).

3,4-Methyldioxy- β -phenyläthylamin (IV).

5,8 g 3,4-Methyldioxy- β -nitrostyrol⁴⁾ werden nach der Soxhlet-Methode wie unter I beschrieben mit 4 g LiAlH₄ in 300 cm³ absolutem Äther während 8 Stunden reduziert. Aufarbeitung wie unter IIb gab 5,35 g (86% der Theorie) IV-Hydrochlorid vom Smp. 206–210°. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Methanol-Äthylacetat erhält man farblose Nadeln vom Smp. 210–211° (Lit. 211°⁵⁾). Das Pikrat schmilzt bei 176–177° (Lit. 174–176°⁶⁾).

3,4-Dioxy-5-brombenzaldehyd (V).

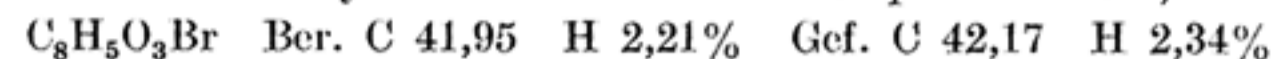
222 g Protocatechualdehyd⁷⁾ werden unter schwachem Erwärmen in 2000 cm³ Eisessig gelöst. Nach dem Erkalten gibt man eine Lösung von 100 cm³ Brom in 500 cm³ Eisessig zu und kühlt unter fließendem Wasser. Nach dreistündigem Stehen bei 10° wird der dicke, gelbe Niederschlag abgesaugt. Nach mehrtägigem Stehen hat sich ein weiterer Niederschlag gebildet, der abgesaugt und mit dem ersten vereinigt wird. Nach einmaligem Umkristallisieren aus Äthylalkohol erhält man 162 g Aldehyd V (Smp. 226–228°). Durch Aufarbeiten der alkoholischen Mutterlauge gewinnt man weitere 58 g (Smp. 225–227°). Gesamtausbeute 220 g (63% der Theorie). Nach dreimaligem Umkristallisieren aus Äthylalkohol bildet der 3,4-Dioxy-5-brombenzaldehyd farblose Nadeln vom Smp. 228–230° (unter Zersetzung) (Lit. 230° korr.)⁸⁾.

3,4-Methyldioxy-5-brombenzaldehyd (VII).

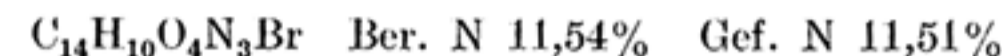
70 g V werden unter N₂-Atmosphäre in einer Lösung von 107 g KOH in 700 cm³ Wasser aufgelöst. Man erwärmt auf 50° und gibt unter Rühren 70 g Methylensulfat⁹⁾ zu. Nachdem das Reaktionsgemisch noch zwei weitere Stunden bei 50° gerührt wurde, ver-

setzt man mit 500 cm³ Wasser, um gebildetes Kaliumsulfat in Lösung zu bringen. Das Ganze wird nun mit Äther extrahiert. Aus der wässrigen Schicht fällt HCl unveränderten 3,4-Dioxy-5-brombenzaldehyd (34 g Trockengewicht), der noch feucht wieder mit Methylensulfat umgesetzt werden kann. Nach dreimaligem Wiederholen der Reaktion werden die Ätherextrakte über Na₂SO₄ getrocknet und der Äther abdestilliert.

Man erhält so 22 g (30% der Theorie) schwach gelb gefärbten 3,4-Methyldioxy-5-brombenzaldehyd vom Smp. 118–120°. Nach Umkristallisieren aus Methanol oder Äthylacetat bildet der Aldehyd farblose Nadeln vom Smp. 124–125°¹⁾.



p-Nitrophenylhydrazon: aus Eisessig rote Nadeln, Smp. 244–245° unter Zersetzung.

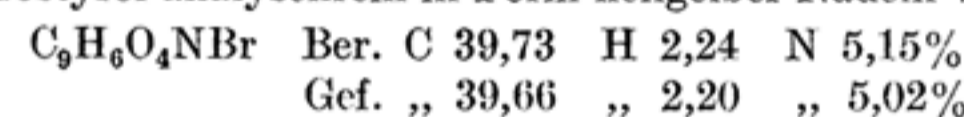


3,4-Methyldioxy-5-methoxybenzaldehyd (VIII).

Werden 4 g 3,4-Dioxy-5-methoxybenzaldehyd (VI)²⁾, 7,6 g KOH in 50 cm³ Wasser und 5 g Methylensulfat wie unter VII beschrieben umgesetzt, erhält man 700 mg (17% der Theorie) des Aldehyds VIII in Form farbloser Nadeln vom Smp. 129–130° (aus Wasser) (Lit. 130°³⁾). 2,4-Dinitrophenylhydrazon Smp. 231–232° (Lit. 232°⁴⁾).

3,4-Methyldioxy-5-brom- β -nitrostyrol (IX).

a) 4,58 g Aldehyd VII werden durch Erwärmen auf 50° in 280 cm³ Äthylalkohol gelöst. Man kühlt darauf unter Rühren auf 15° ab, gibt 2,4 g Nitromethan zu und lässt bei derselben Temperatur eine Lösung von 2 g NaOH in 50 cm³ Äthylalkohol innert 30 Minuten eintropfen. Man rührt 2 Stunden weiter bei 15°, wobei ein weisser Niederschlag ausfällt, der durch Zusatz von 100 cm³ Wasser in Lösung gebracht wird. Die etwas trübe Lösung wird filtriert und unter Rühren innert einer halben Stunde in eine Mischung von 30 cm³ konz. HCl und 30 cm³ Wasser eingetroffen, wobei das gelbe Nitrostyrol ausfällt. Nach Umkristallisieren aus Äthylalkohol gewinnt man 2,75 g IX (51% der Theorie) vom Smp. 156–158°. Durch dreimaliges Umlösen aus Äthylalkohol erhält man das 3,4-Methyldioxy-5-brom- β -nitrostyrol analysenrein in Form hellgelber Nadeln vom Smp. 160–161°.



b) 3,44 g Aldehyd VII werden mit 3 g Ammoniumacetat und 1,2 g Nitromethan in 50 cm³ Eisessig 8 Stunden zum Sieden erhitzt. Die anfangs gelbe Lösung färbt sich dabei braun. Das Reaktionsgemisch wird auf Eis gegossen und der bräunlich gelbe Niederschlag abgesaugt. Nach Umkristallisieren aus Äthylalkohol unter Zusatz von Norit erhält man 1,52 g (37% der Theorie) Nitrostyrol IX vom Smp. 156–158°⁵⁾.

Reduktion von 3,4-Methyldioxy-5-brom- β -nitrostyrol (IX)
zu 3,4-Methyldioxy-5-brom- β -phenyläthylamin (X).

Zu einer Mischung von 380 mg LiAlH₄ (93-proz.)⁶⁾ und 100 cm³ absolutem Äther lässt man unter Rühren bei Zimmertemperatur innert ungefähr 3 Minuten eine Lösung von

¹⁾ S. Uyeo [B. 73, 661 (1940)] erwähnt diese Verbindung, ohne eine Darstellungsmethode anzugeben. Nach einer Privatmitteilung von Prof. S. Uyeo hat er den Aldehyd auf ähnliche Weise gewonnen.

²⁾ W. Bradley, R. Robinson & G. Schwarzenbach, Soc. 1930, 811.

³⁾ F. W. Semmler, B. 24, 3818 (1891).

⁴⁾ W. Baker, A. R. Penfold & J. L. Simonsen, Soc. 1939, 439.

⁵⁾ Ein Versuch, das Nitrostyrol IX durch sechstägiges Stehenlassen des Aldehyds (0,5 g) mit 0,12 g Nitromethan und 50 mg Methylamin in 20 cm³ Methanol herzustellen, führte zu 0,4 g einer sehr unlöslichen, über 300° schmelzenden Verbindung, die nicht näher untersucht wurde.

⁶⁾ 10% mehr als die theoretische Menge nach R. F. Nystrom & W. G. Brown, loc. cit.

¹⁾ K. H. Slotta & G. Szyszka, loc. cit.

²⁾ G. A. Alles, loc. cit.

³⁾ D. H. Hey, loc. cit.

⁴⁾ N. A. Lange & W. E. Hamburger, Am. Soc. 53, 3865 (1931).

⁵⁾ F. Faltis, G. Wagner & E. Adler, B. 77, 686 (1944).

⁶⁾ H. Decker, A. 395, 282 (1913).

⁷⁾ Org. Synth. Coll. Vol. II, 549.

⁸⁾ R. Pschorr, A. 391, 23 (1912).

⁹⁾ W. Baker, loc. cit.

1,54 g IX in 400 cm³ absolutem Äther einlaufen. Dabei gerät der Äther in heftiges Sieden. Nachdem das Ganze noch weitere 2 Stunden unter Rühren zum Sieden erhitzt wurde, arbeitet man wie unter IIb auf. Nach einmaligem Umkristallisieren aus Aceton-Wasser erhält man 620 mg (40% der Theorie) X-Hydrochlorid (Smp. 238—244°). Durch mehrmaliges Umkristallisieren gewinnt man das Hydrochlorid analysenrein als farblose, glitzernde Blättchen vom Smp. 250—251° (unter Zersetzung).

$C_9H_{10}O_2NBr, HCl$ Ber. C 38,53 H 3,95 N 4,99%
Gef. „ 38,77 „ 4,22 „ 4,89%

Das freie Amin X erhielt man durch dreimaliges Destillieren bei 80—85°/0,01 mm als farbloses Öl ($n_D^{25} = 1,5850$), das sich beim Stehen braun färbt und an der Luft sehr rasch CO₂ absorbiert.

Pikrat: aus Äthylalkohol oder Wasser gelbe Prismen, Smp. 211—212° (unter Zersetzung).

$C_9H_{10}O_2NBr, C_6H_3O_7N_3$ Ber. N 11,84% Gef. N 11,91%

Reduktion von 3,4-Methyldioxy-5-brom- β -nitrostyrol (IX) zu 3,4-Methyldioxy- β -phenyläthylamin (IV).

544 mg IX werden nach der Soxhlet-Methode mit 380 mg LiAlH₄ in 100 cm³ absolutem Äther wie unter I beschrieben reduziert. Dauer 10 Stunden. Beim Aufarbeiten wie unter IIb erhält man 330 mg rohes Hydrochlorid (Smp. 192—196°). Nach Umkristallisieren aus Aceton-Wasser gewinnt man 280 mg (70% der Theorie) IV-Hydrochlorid (Smp. 202—205°, der Mischschmelzpunkt mit reinstem IV-Hydrochlorid vom Smp. 210—211° liegt bei 203—210°). Durch sechsmaliges Umkristallisieren aus Aceton-Wasser steigt der Smp. auf 209—211°. Pikrat Smp. 175—176°. Die Mischschmelzpunkte dieser Derivate mit den entsprechenden unter IV dargestellten zeigen keine Erniedrigung.

Für die Unterstützung dieser Arbeit sind wir der *Stiftung für Stipendien auf dem Gebiete der Chemie*, Basel, und der *R. Earl McConnell Foundation of New York* zu Dank verpflichtet.

Die Analysen wurden mit Unterstützung der Firma *Smith, Kline and French Laboratories*, Philadelphia, Pa., durch *Clark Microanalytical Laboratory*, Urbana, Ill., ausgeführt.

Zusammenfassung

Die folgenden β -Phenyläthylamine wurden aus den entsprechenden β -Nitrostyrolen durch Reduktion mit LiAlH₄ gewonnen: 3,4,5-Trimethoxy- β -phenyläthylamin, 2,3,4-Trimethoxy- β -phenyläthylamin, DL- α -Methyl- β -phenyläthylamin, 3,4-Methyldioxy- β -phenyläthylamin und 3,4-Methyldioxy-5-brom- β -phenyläthylamin. Diese einfache Methode zur Darstellung von β -Phenyläthylaminen ist den bisher bekannten überlegen und gibt sehr gute Ausbeuten. Bei der Darstellung des unbekanntes 3,4-Methyldioxy-5-brom- β -phenyläthylamins konnte gezeigt werden, dass je nach den Versuchsbedingungen das aromatische Brom bei der Reduktion erhalten bleibt oder aber weghydriert wird.

Cobb Chemical Laboratory, University of Virginia,
Charlottesville, Va., USA.