

Chem. Ber. 76, 466-479 (1943)

69. Viktor Bruckner und Gábor von Fodor: Über eine neue Synthese des α -[3.4-Dioxy-phenyl]- β -amino-propanols.

[Aus d. Organ. u. Pharmazeut.-chem. Institut d. Universität Szeged, Ungarn.]
(Eingegangen am 23. November 1942.)

Vor einigen Jahren konnte der eine von uns¹⁾ zeigen, daß sich propenylhaltige Phenoläther (I; Ar = 3.4-Methyldioxy-phenyl-, 3.4-Dimethoxy-phenyl-, 4-Methoxy-phenyl- u. a.) durch acetylierende Zersetzung ihrer ψ -Nitrosite (II) leicht und in guter Ausbeute in α -arylierte β -Nitro-propanol-acetate (III) überführen lassen, deren elektrolitische Reduktion in salzsaurem Medium von den Versuchsbedingungen abhängig entweder Hydroxylamino- (IV) oder Aminoderivate (VI) liefert. Werden diese Verbindungen aus ihren Salzen in Freiheit gesetzt — bei ihrer Isolierung war dies stets der Fall —, so erfolgt sofort eine durch Mineralsäureeinwirkung wieder rückgängig werdende $O \rightarrow N$ -Acetyl-Wanderung (IV \rightarrow V; VI \rightarrow VII), die zur Entstehung der recht beständigen, gut krystallisierenden N -Acetyl-Derivate (V, VII) führt. Während die Aminoderivate (VII) zur Synthese von spasmolytisch wirksamen Isochinolinbasen herangezogen werden konnten²⁾, gelang es, aus den Hydroxylaminderivaten (V) eine Reihe von N -arylierten bzw. aralkylierten Ephedrinabkömmlingen darzustellen³⁾.

¹⁵⁾ E. Clar, B. 73, 600 [1940].

¹⁾ V. Bruckner, A. 518, 225 [1935]; V. Bruckner u. A. Krámlí, Journ. prakt. Chem. [2] 143, 287 [1935], 148, 117 [1937].

²⁾ V. Bruckner u. A. Krámlí, Journ. prakt. Chem. [2] 145, 291 [1936]; V. Bruckner u. G. v. Fodor, B. 71, 541 [1938].

³⁾ V. Bruckner u. A. Krámlí, Arch. Pharmaz. 1935, 372.

Bekanntlich sind besonders solche α -arylierte β -Amino-alkanole pharmakologisch wertvoll, die im aromatischen Ring ein oder zwei Hydroxyle (besonders in Stellung 3 und 4; z. B. Adrenalin) als Substituenten enthalten. Zur Synthese derartiger Aminopropanole (z. B. „Corbasil“) sind zahlreiche Verfahren ausgearbeitet worden, die besonders aus Patenten bekannt sind⁴⁾⁵⁾. Bei all diesen Synthesen wird die aliphatische Kette des Propanols zuerst an den aromatischen Ring angebaut. Aus den eingangs erwähnten Untersuchungen des einen von uns geht aber hervor, daß die Synthese derartiger Aminopropanole auch aus solchen nativen Stoffen ausgehen könnte, in denen das Kohlenstoffgerüst der Propankette schon fertig vorhanden ist. Ein geeignetes Ausgangsmaterial ist vor allem das verhältnismäßig billige Safrol (VIII), bei welchem die Aufspaltung des 3.4-ständigen Methyldioxy-Ringes schon vielfach bearbeitet wurde⁶⁾.

Nun konnte an Hand früherer Untersuchungen gezeigt werden, daß man aus dem ψ -Nitrosit (Typ II) des aus Safrol (VIII) leicht zugänglichen Isosafrols (I; Ar wie bei VIII) über III und VII in befriedigender Ausbeute zum Methylenäther des α -[3.4-Dioxy-phenyl]- β -amino-propanols (IX) gelangen kann⁷⁾. Diese Verbindung ist deshalb leicht zugänglich, weil aus Verbindung VII (Ar wie bei VIII) durch Einwirkung von verd. Mineralsäure zunächst fast sofort die O -Acetyl-Verbindung (Typ VI) entsteht, die in saurer Lösung sehr leicht verseifbar ist.

Will man nun mit Hilfe dieser bzw. einer derartigen Synthese zum α -[3.4-Dioxy-phenyl]- β -amino-propanol (X) gelangen, welchem wegen seiner pharmakologischen Wirkung ein erhöhtes Interesse zukommt, so wären dazu zwei Wege gegeben: Einerseits könnte man in dem Methylenäther IX den Heteroring sprengen, andererseits diese Umwandlung am Safrol bzw. Isosafrol selbst vornehmen. Uns schien der letztgenannte Weg präparativ lohnender.

Von den zahlreichen Verfahren, die zur Aufspaltung des Heteroringes im Safrol (VIII) bzw. Isosafrol (I; Ar wie bei VIII) geeignet sind⁶⁾, wandten wir das Verfahren von Ciamician und Silber⁸⁾ an. Nach diesem erhält man ein Gemisch von Methoxy-isoeugenol (XI) und Methoxy-isochavibetol (XII). Ciamician und Silber acetylierten dieses Gemisch der Spaltprodukte zu einem flüssigen Gemisch, aus welchem nach längerer Kühlung das Diacetat XIII auskrystallisierte, während der flüssig gebliebene beträchtlichere Anteil anscheinend die zwei isomeren Acetate von XI und XII enthielt. Wir acetylierten unter Druck bei 210—220° und erhielten so als einheitliches Produkt 3.4-Diacetoxy-propenylbenzol (XIII) in 90—99-proz. Ausbeute. Erst nachdem unsere Druckacetylierungsversuche abgeschlossen waren, wurde uns eine Arbeit von T. Hiraidzumi⁹⁾ bekannt, die u. a. auch eine zum Diacetat XIII führende Druckacetylierung des Gemisches der Spaltprodukte XI und XII erwähnt, ohne jedoch auf die Beschreibung der Methode einzugehen.

Noch einfacher läßt sich das Diacetat XIII aus dem Gemisch der Spaltprodukte XI und XII nach dem Verfahren von K. Ono und M. Imoto¹⁰⁾ durch Einwirkung von Essigsäureanhydrid in Xylol-Lösung in Gegenwart von ganz wenig konz. Schwefelsäure gewinnen. Allerdings können so nur

⁴⁾ Farbenindustrie vorm. Friedr. Bayer u. Co., C. 1910 I, 130, 1913 I, 351; I. G. Farbenindustrie A.-G., C. 1931 II, 2659, 1932 II, 90, 1932 II, 91, 1934 I, 894, 1934 II, 2418.

⁵⁾ W. H. Hartung, J. C. Munch, E. Miller u. F. Crossley, Journ. Amer. chem. Soc. 53, 4149 [1931].

⁶⁾ Vergl. hierzu den zusammenfassenden Bericht von A. H. Parijs, Rec. Trav. chim. Pay-Bas 49, 33 [1930].

⁷⁾ V. Bruckner, A. 518, 241 [1935].

⁸⁾ B. 25, 1470 [1892].

⁹⁾ Journ. Soc. chem. Ind. Japan 34, 209 B [1931].

¹⁰⁾ Bull. chem. Soc. Japan 10, 323 [1935].

Ausbeuten von 50% erreicht werden, jedoch gelang es J. Kovács in unserem Institut besonders durch Abänderung der Verarbeitung des Reaktionsgemisches die Ausbeute auf mindestens 80% zu steigern, wobei zugleich ein hochgradig reines Diacetat XIII gewonnen werden konnte¹¹⁾.

Zuerst versuchten wir das Diacetat XIII in der beim Isosafrol angewandten¹⁾ Reaktionsreihenfolge XIII → II → III → VII in das Triacetat XIV des gesuchten Endproduktes X überzuführen, welches dann durch salzsaure Hydrolyse das Hydrochlorid von X liefern sollte. Das Diacetat XIII lieferte aber nur in minimaler Ausbeute das entsprechende ψ -Nitrosit (II). Wir haben daher aus XIII den Dibenzyläther XV bereitet; diese Umwandlung gelang ohne vorherige Isolierung des 3.4-Dioxy-propenylbenzols. Der Dibenzyläther ließ sich auch unmittelbar aus dem Gemisch der Spaltprodukte XI und XII durch Abspaltung der Methoxymethyl-Gruppe¹²⁾ und Umsetzung mit Benzylchlorid darstellen.

Der schön krystalline Dibenzyläther XV lieferte glatt das ψ -Nitrosit (II), welches durch Acetylierung in Gegenwart von wenig konz. Schwefelsäure in das α -[3.4-Dibenzyloxy-phenyl]- β -nitro-propanylacetat (III; Ar wie bei XV) übergeführt wurde. Die Konstitution dieser Verbindung läßt sich dadurch beweisen, daß aus ihr durch alkohol. Kalilauge Essigsäure abgespalten werden kann, wodurch α -[3.4-Dibenzyloxy- β -nitro-propenyl]-benzol entsteht; diese Beweisführung¹³⁾ wird dadurch gestützt, daß dasselbe ungesättigte Nitroderivat durch alkohol. Kalilauge auch aus dem ψ -Nitrosit (II; Ar wie bei XV) entsteht, dessen α -ständige Nitrosogruppe auch bei manch anderen Reaktionen sich wie ein Halogenatom verhält.

Durch elektrolytische Reduktion läßt sich das Nitropropanolderivat III (Ar wie bei XV) in salzsaurem Medium zum entsprechenden Aminoderivat VI reduzieren, das in sodaalkalischer Lösung durch Acetyl-Wanderung in das beständige, gut krystallisierende α -[3.4-Dibenzyloxy-phenyl]- β -acetyl-amino-propanol (VII; Ar wie bei XV) übergeht. Wie früher¹⁴⁾ wurde auch hier an einer rotierenden Bleikathode reduziert. Bei manchen Versuchen — besonders bei ungenügender Reinheit der Nitroverbindung — war das Aminoderivat VII mit dem Hydroxylaminoderivat V verunreinigt. Bei Anwendung einer Quecksilberkathode konnten Aminoderivate gewonnen werden, die keine Hydroxylaminoverbindung enthielten.

Die Reduktion der Nitroverbindung III (Ar wie bei XV) ließ sich auch mit verkupferten Zink in ameisensaurer Lösung durchführen¹⁵⁾, die Ausbeuten waren aber unbefriedigend.

Die Lage der Acetylgruppe in Verbindung VII (Ar wie bei XV) erhellt nicht nur aus ihrer Unfähigkeit, sich in verd. Salzsäure rasch zu lösen, sondern auch daraus, daß sie durch intramolekularen Wasserentzug 1.3-Dimethyl-6.7-dibenzyloxy-isochinolin (XVII) liefert. Die Acetylgruppe läßt sich durch Einwirkung von kalter verd. Salzsäure wiederum an den Sauerstoff verschieben (VII → VI). Diese reversible Acetyl-Wanderung wurde schon bei analogen Verbindungen beobachtet und eingehend erörtert¹⁾.

¹¹⁾ Bisher unveröffentlicht. S. Versuchsteil.

¹²⁾ Vergl. hierzu: C. Pomeranz, C. 1901 II, 567; C. Junge, Riechstoffind. u. Kosmet. 8, 61 [1933] (C. 1933 II, 460).

¹³⁾ Vergl. V. Brückner, Journ. prakt. Chem. [2] 138, 268 [1933].

¹⁴⁾ V. Brückner, A. Krámlí u. E. Vinkler, Acta chem., mineral. physica [Szeged] 6, 145 [1938].

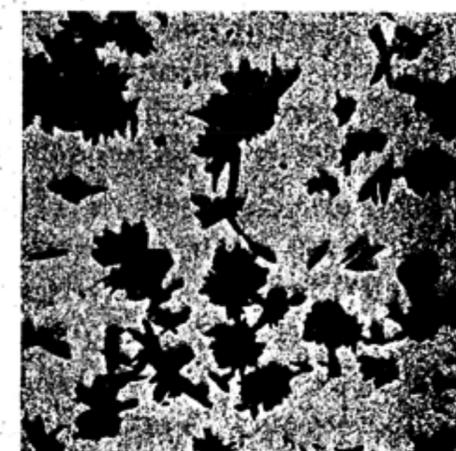
¹⁵⁾ Vergl. C. Mannich u. O. Walter, Arch. Pharmaz. 265, 4 [1927].

Durch Hydrolyse mit 11—13-proz. Salzsäure konnte VII (Ar wie bei XV) entacetyliert und gleichzeitig entbenzyliert werden, wobei das Endprodukt X als Hydrochlorid entstand, welches nach geeigneter Aufarbeitung den scharfen Schmelzpunkt 177° zeigte. Während die älteste Schrifttumangabe den Schmelzpunkt des Hydrochlorids von X für „unscharf bei etwa 95°“ bezeichnet¹⁶⁾, finden wir später überall den Schmelzpunkt 178° (bei Hartung und Mitarbeiter⁵⁾ 176°) angegeben. Auch die chemischen Reaktionen der Substanz sprechen für Identität mit der Verbindung X. Schließlich zeigte das Produkt auch im Tierversuch (Hund, Urethannarkose) in qualitativer und quantitativer Hinsicht die im Schrifttum für das Hydrochlorid von X verzeichnete blutdrucksteigernde Wirkung¹⁷⁾.

Trotz dieser weitgehenden Übereinstimmung mit den Schrifttumangaben gelang es uns nicht, die freie Base (X) direkt aus unserem Produkt rein darzustellen (s. Beschreibung der Versuche, S. 476).

Um nun die freie Base X möglichst rein zu gewinnen, haben wir zu ihrer Darstellung aus Verbindung VII (Ar wie bei XV) einen Umweg eingeschlagen. Wir versuchten VII vor allem ohne gleichzeitige Abspaltung der Benzylgruppen zu entacetylieren. Ein Versuch mit verd. Schwefelsäure, ein Verfahren, das sonst schon oft zum Ziele führte¹⁸⁾, verlief in unerwarteter Richtung, indem anstatt der Verbindung XVIII ein wasserunlösliches, schwefelhaltiges Derivat entstand, das zwar die Benzyläthergruppen noch unverändert enthielt, aber keine Sulfatreaktion zeigte und dessen Natur nicht aufgeklärt werden konnte. Dann wurde die Entacetylierung mit methanolischer Salzsäure versucht, doch konnte auf diese Weise — wiederum im Widerspruch zu früheren Erfahrungen¹⁾ — bloß eine Acetylverschiebung (VII → VI) erreicht werden. Die Entacetylierung konnte schließlich durch Einwirkung siedender 2.1-proz. wäßr. Salzsäure verwirklicht werden. Wir gelangten so in recht guter Ausbeute zum gut krystallisierenden Hydrochlorid der Base XVIII, aus welchem auch leicht das schwerlösliche, gut krystallisierende Nitrat und die freie Base XVIII selbst gewonnen werden konnten. Letztere zeigte ein besonders vorzügliches Krystallisationsvermögen und läßt sich äußerst leicht analysenrein gewinnen.

Wir haben nun die analysenreine freie Base XVIII der katalytischen Entbenzylierung mittels Wasserstoffs und Palladium-Tierkohle unterworfen; dabei wurden rasch genau 2 Mol. Wasserstoff verbraucht. Nach Einengen (Unterdruck, Wasserstoffstrom) des nach Toluol riechenden Filtrats wurde in theor. Ausbeute



Abbild. Methanol-Addukt der Verbindung X (etwa 30-fache Vergrößerung).

¹⁶⁾ Farbenindustrie vorm. Friedr. Bayer u. Co., C. 1910 I, 130, 1913 I, 351, s. auch Friedländer 1912/1914, S. 1017—1018.

¹⁷⁾ Die physiologischen Untersuchungen unserer Präparate wurden von Hrn. Assistenten A. Hátori auf der Med. Klinik der Universität Szeged ausgeführt, wofür wir auch hier unseren Dank aussprechen möchten. — Zur physiologischen Wirkung der Verbindung X vergl. O. Schaumann in „Medizin u. Chemie“, Leverkusen a. Rh. 1933, S. 158.

¹⁸⁾ V. Brückner, A. 518, 244 [1935].

ein amorphes, farbloses Produkt gewonnen, das bei Zusatz von wenig absol. Methanol farblose Krystalle lieferte (Abbild.), die nach der Analyse ein Methanol-Addukt der Base X darstellen. Das bei 138° unter Zers. scharf schmelzende Produkt enthält auf 3 Mol. Base 2 Mol. Methanol. Der Methanolgehalt läßt sich zwar nach der Mikromethoxylbestimmungsmethode von Vieböck und Brecher¹⁹⁾ nicht quantitativ fassen, wohl aber qualitativ mit Sicherheit nachweisen. Durch Erwärmen auf 117° in der Vakuumpistole (2 mm) konnte der Methanolgehalt ohne Zersetzung der Base nicht entzogen werden, so daß der nach dieser Operation gefundene Schmp. von 130—135° (Zers.) nicht richtunggebend sein kann, um so mehr, da in der Verbindung noch immer Spuren eines Methoxylgehaltes nachweisbar waren. Das Methanol-Addukt ließ sich im Wasserstoffstrom bei Luftausschluß aus Propanol umlösen, behielt jedoch seinen Methanolgehalt und seine Krystallgestalt unverändert bei. Das Produkt ist verhältnismäßig gut wasserlöslich. Die Farbreaktionen sind die gleichen wie diejenigen des X-Hydrochlorids vom Schmp. 177°. Das Methanol-Addukt zeigte aber am Hund in der Urethanarkose nur eine $\frac{1}{10}$ bis $\frac{1}{20}$ so starke physiologische Wirkung wie das Hydrochlorid, und dies auch dann, wenn vor der Prüfung die Lösung mit der äquivalenten Menge verd. Salzsäure versetzt worden war.

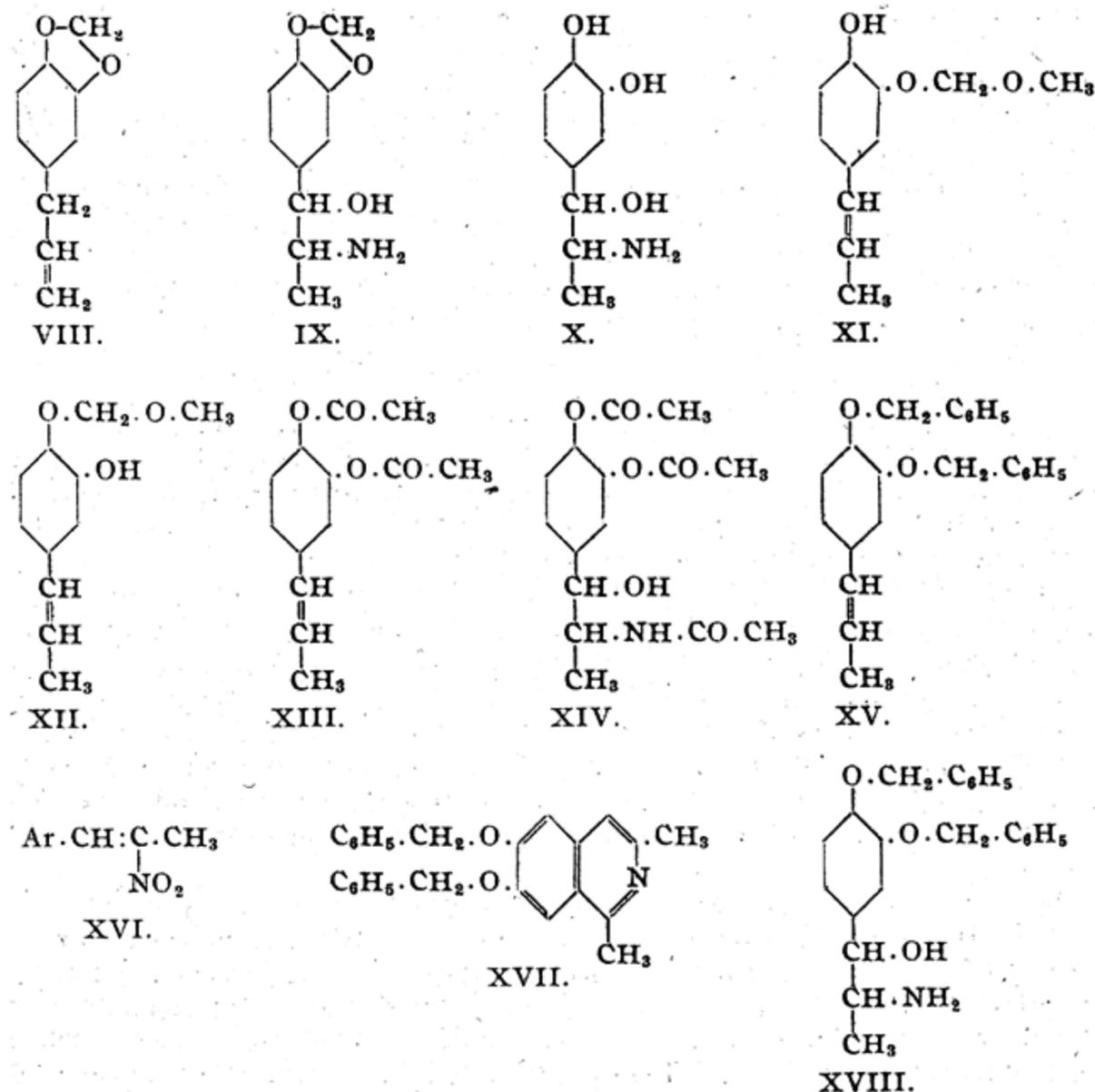
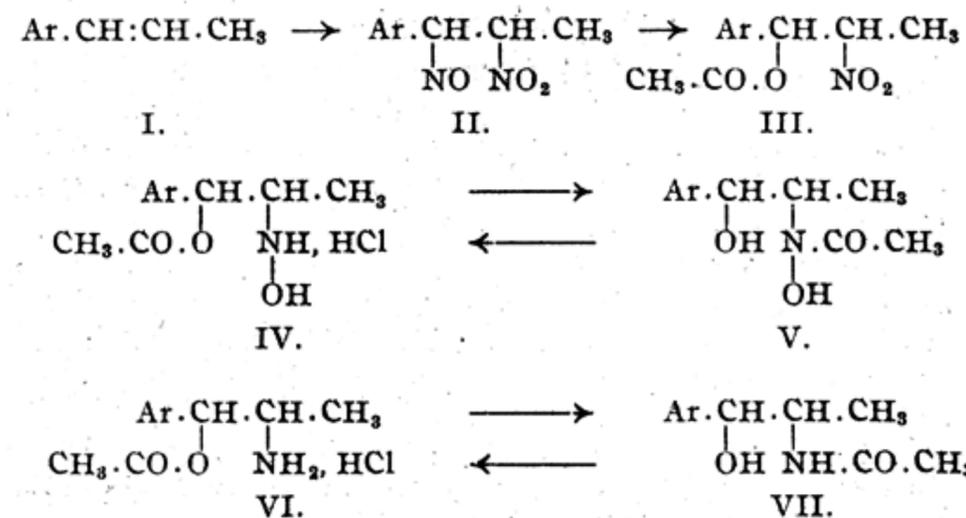
Nachdem nun der vorangehend geschilderte Versuch nicht zum erwünschten Ziel geführt hat, haben wir die katalytische Entbenzylierung einerseits auf das analysenreine Hydrochlorid der Base XVIII, andererseits auch auf eine Methanol-Lösung der freien Base XVIII, zu der noch eine äquivalente Menge *n*-Salzsäure zugesetzt worden war, angewandt. In beiden Fällen wurde die theoretische Menge Wasserstoff verbraucht und ein farbloses, amorphes Hydrochlorid gewonnen. Dieses war äußerst hygroskopisch und behielt diese Eigenschaft auch dann, wenn sie aus ihrer absol. Alkohol-Lösung mit peroxydfreiem Äther gefällt und nachher im Vakuumexsiccator über Schwefelsäure geraume Zeit getrocknet wurde (Schmp.-Bestimmung s. Versuchsteil). Im physiologischen Versuch zeigte das hygroskopische Hydrochlorid nur eine etwa $\frac{1}{6}$ so starke Wirkung wie das nicht hygroskopische Hydrochlorid vom Schmp. 177°.

Versuche, aus der wäßrigen Lösung dieses Produktes die krystalline freie Base X zu gewinnen, schlugen ebenso fehl wie beim nicht hygroskopischen Produkt vom Schmp. 177°.

Auf Grund dieser Versuchsergebnisse kommt man zum Schluß, daß die geschilderten Darstellungsweisen des Hydrochlorids der Base X zu zwei verschiedenen Verbindungen führen. Vermutlich handelt es sich hier um die beiden Antipodenpaare, da Verbindung X zwei ungleich gesättigte Asymmetriezentren enthält. Um die Berechtigung dieser Annahme einigermaßen zu unterstützen, haben wir das äußerst hygroskopische Hydrochlorid mit 12-proz. Salzsäure 1 Stde. rückfließend gekocht und das nach dem Einengen der Lösung gewonnene Produkt aus seiner absol. Alkohol-Lösung mit absol. Äther gefällt. Wir gelangten so zu einem Produkt, das praktisch nicht mehr hygroskopisch war und den Schmp. 166° zeigte; aus der Mutterlauge konnten durch Zusatz weiterer Äthermengen tiefer schmelzende Produkte gewonnen werden. Durch Einwirkung der Salzsäure hat also eine partielle Umwandlung des „hygroskopischen“ Antipodenpaares in das „nicht

hygroskopische“, höher schmelzende stattgefunden, so wie dies auch beim Ephedrin beobachtet wurde²⁰⁾.

In Gang befindliche Untersuchungen sollen den Beweis erbringen, daß in den beiden verschiedenen X-Hydrochloriden die beiden möglichen Antipodenpaare vorliegen.



²⁰⁾ E. Schmidt, Arch. Pharmaz. 246, 210 [1908]; E. Späth u. R. Göhring, Monatsh. Chem. 41, 319 [1920].

¹⁹⁾ B. 63, 3207 [1930].

Beschreibung der Versuche.

(Teilweise mitbearbeitet von L. Bence und E. Börcsök.)

Gemisch von Methoxy-isoeugenol (XI) und Methoxy-isochavibetol (XII)²¹⁾: 200 g frisch destilliertes Safrol (VIII) wurden in einer Lösung von 60 g Natriumhydroxyd in 400 ccm Methanol gelöst und im Autoklaven bei 150—160° unter 15—18 Atm. Druck 3—4 Stdn. erhitzt. Man befreite die dunkelbraune Lösung bei Unterdruck vom Methanol, verrührte den Rückstand kräftig mit 1000 ccm Wasser und ätherte einigemal aus. Aus der äther. Lösung ließ sich Isosafrol gewinnen, nach einmaligem Destillieren meist 40—50 g. Die alkal. Lösung säuerte man mit 30-proz. Schwefelsäure unter Eiskühlung schwach an und trennte das ausgeschiedene Öl ab. Der abgesonderte wäbr. Anteil wurde 2—3-mal ausgeäthert und die Ätherauszüge mit dem abgetrennten Öl vereinigt. Die so erhaltene trübe, dunkle Äther-Lösung lieferte mit wenig festem Natriumbicarbonat und wasserfreiem Natriumsulfat ein klares, dunkelrotbraunes Filtrat. Man destillierte den Äther ab und destillierte das dickflüssige, dunkelbraune Öl bei 2 mm. Geringer Vorlauf bis 120°, Hauptfraktion von 120—138°. 120 g etwas gelbstichiges, zähflüssiges Öl, das sich in wäbr. Alkalien vollkommen löste. Ausb. 65 % d. Th. (unter Anrechnung des zurückgewonnenen Isosafrols).

3.4-Diacetoxy-propenylbenzol (XIII): a) 40 g des Gemisches von Methoxy-isoeugenol und Methoxy-isochavibetol wurden mit 80 ccm Essigsäureanhydrid und 40 g frisch geglühtem Natriumacetat gut vermischt und im Rohr auf 210—220° (nicht höher, da sonst nur weniger reines Produkt erhältlich) 4 Stdn. erhitzt. Die nach dem Abkühlen mit Krystallen von Diacetat XIII dicht durchsetzte Masse wurde mit Wasser zersetzt. Das Diacetat (schwach gefärbte Nadeln) blieb ungelöst zurück. Man saugte ab, wusch gründlich mit Wasser und trocknete im Vakuumexsiccator über Calciumchlorid bei Raumtemperatur. Ausb. 43.5—47.5 g (90—99 % d. Th.). Vakuumdestillation: Farblose Hauptfraktion Sdp.₃ 160—167°, Hauptmenge scharf bei 166° (92 % des Rohproduktes), welches spontan zu einer schneeweißen, harten Krystallmasse erstarrte. Die so gereinigte Substanz ist zur weiteren Verarbeitung durchaus geeignet. Zur Analyse aus Methanol umgelöst. Farblose Prismen. Schmp. mit der Lit.^{8) 9) 10)} übereinstimmend 96.5—97°. Sdp.₄ 158°.

$C_{13}H_{14}O_4$ (234.24). Ber. C 66.66, H 6.02. Gef. C 66.74, H 6.37.

b)²²⁾ 100 g des Gemisches von Methoxy-isoeugenol und Methoxy-isochavibetol wurden in 200 ccm Xylol + 120 g Essigsäureanhydrid gelöst und mit einer Lösung von 4 Tropfen konz. Schwefelsäure in 20 ccm Essigsäureanhydrid unter Rückfluß 2 Stdn. gekocht (Glycerinbad-Temp. 140°). Nach dem Abkühlen wurde die blaßgelbliche Lösung $\frac{1}{2}$ Stde. mit 200 ccm Wasser geschüttelt. Die Hauptmenge des Diacetats schied sich dabei krystallin ab. Nun erwärmte man das mit Krystallen durchsetzte Gemisch unter Schütteln, bis alles Diacetat vom Xylol gelöst wurde, trennte die Xylol-Lösung ab, schüttelte sie noch warm einigemal mit Wasser durch, trocknete mit wasserfreiem Natriumsulfat und destillierte das Xylol im Wasserstrahlvak. ab. Rückstand bei 4 mm destilliert: Nach einigen Tropfen Vorlauf Hauptfraktion bei 158—159°, die zu einer schneeweißen Krystallmasse erstarrte; fast analysenrein, Schmp. 97°. Identisch mit dem nach a) dargestellten Präparat (Mischprobe). Ausb. 97 g (80 % d. Th.). Aus dem Xylol-Destillat scheiden sich nach längerem Stehenlassen noch geringe Mengen Diacetat aus.

3.4-Dibenzyloxy-propenylbenzol (XV): a) 130 g durch Vakuumdestillation gereinigtes Diacetat XIII wurden in 570 ccm absol. Methanol warm gelöst, zuerst mit 143 g frisch destilliertem Benzylchlorid, dann mit 160 g frisch geglühtem, fein gepulvertem Kaliumcarbonat versetzt und das Gemisch unter Feuchtigkeitsausschluß auf dem Wasserbad im Kohlensäurestrom 8 Stdn. rückfließend gekocht. Die noch heiße Lösung wurde durch ein weitporiges Glasfilter in eine durch Eis gekühlte Saug-

flasche filtriert, der Rückstand mit Methanol wiederholt ausgekocht und die Auszüge in der Saugflasche vereinigt. Aus dem Filtrat schieden sich lange Nadeln des Benzyläthers aus. (Erfolgt die Ausscheidung ölig, so schüttelt man gründlich durch.) Krystalle abgesaugt und mit stark gekühltem Methanol gewaschen. Aus der Mutterlauge weitere Mengen. Ausb. an blaßgelblichem Rohprodukt 100 g (55 % d. Th.). Es ist zur weiteren Verarbeitung geeignet. Zur Analyse aus Methanol wiederholt umgelöst und im Vak. bei 50° getrocknet. Farblose, lange Nadeln. Schmp. 64°.

$C_{23}H_{22}O_2$ (330.40). Ber. C 83.60, H 6.71. Gef. C 83.54, H 6.70.

b) 19.4 g des Gemisches von Methoxy-isoeugenol (XI) und Methoxy-isochavibetol (XII) wurden in 125 ccm absol. Äthanol unter Feuchtigkeitsausschluß in lebhaftem Kohlensäurestrom gekocht. Die lebhaft siedende Lösung wurde mit einer Lösung von 2—3 Tropfen konz. Schwefelsäure in 25 ccm absol. Alkohol tropfenweise, dann mit 29 g Benzylchlorid auf einmal versetzt. Nun wurden 32 g wasserfreies, fein pulverisiertes Kaliumcarbonat bei strengstem Luftausschluß zugegeben. Nach 10-stdg. Kochen wurde heiß filtriert und der Rückstand mit wenig heißem Alkohol gewaschen. Aus den vereinigten Filtraten schied sich der Dibenzyloxyäther (lange, fast farblose Nadeln) nach dem Abkühlen aus. Ausb. 17 g (51.5 % d. Th.). Nach einmaligem Umlösen aus Methanol farblose Nadeln, Schmp. 64°. Eine Mischprobe mit der nach a) gewonnenen Substanz zeigte keine Schmelzpunktserniedrigung.

ψ -Nitrosit des 3.4-Dibenzyloxy-propenylbenzols (II; Ar = 3.4-Dibenzyloxy-phenyl-): 50 g Dibenzyloxyäther XV wurden in 350 ccm Äther gelöst und die Lösung auf 70 g Natriumnitrit, welches in einer 1-l-Pulverflasche (Steigrohr) mit 100 ccm Wasser übergossen worden war, geschichtet. Man ließ tropfenweise 160 ccm 20-proz. Schwefelsäure einfließen. Das nach 2—3 Stdn. ausgeschiedene ψ -Nitrosit wurde im Zentrifugenrohr zuerst mit Wasser, dann mit Alkohol und schließlich mit Äther gründlich gewaschen. Ausb. (zuerst an der Luft, dann im Vakuumexsiccator über konz. Schwefelsäure getrocknet) 50 g = 81 % d. Th. Blaßgelbliches, feines Krystallpulver. Zur Analyse wurde das frisch bereitete Produkt mit Äther in der Reibschale zerrieben und mit Äther sehr oft gewaschen. Schmp. 120° (Zers.).

$C_{23}H_{22}O_5N_2$ (402.42). Ber. N 6.89. Gef. N 6.71.

α -[3.4-Dibenzyloxy-phenyl]- β -nitro-propenyl-acetat (III; Ar = 3.4-Dibenzyloxy-phenyl-): 60 g des ψ -Nitrosits wurden im Weithalskolben in 240 ccm Essigsäureanhydrid aufgeschlämmt und unter starkem Turbinieren tropfenweise sehr langsam mit ungefähr 2 ccm eines Essigsäure-konz.-Schwefelsäure-Gemisches (10:1 R.-Tle) versetzt. Sobald eine lebhaft entwickelte nitroser Gase eingesetzt hatte und das Gemisch sich von selbst stark zu erwärmen begann, wurde mit Eiswasser gekühlt. Nachdem das ψ -Nitrosit fast vollkommen gelöst war (meist in einigen Minuten), wurde die rötlich-braune Lösung in 800 ccm sehr kräftig gerührtes Eiswasser gegossen. Sobald das ausgeschiedene Öl zähflüssig geworden war, wurde der wäbr. Anteil durch frisches Wasser ersetzt. Die Masse setzte sich nach Abstellung des Rührers am Boden des Gefäßes als zäher Kuchen ab. Man ließ einige Stdn. zwischen Eis stehen, spülte mit eiskaltem Wasser wiederholt ab und löste in siedendem Äther. Die Äther-Lösung wurde mit Wasser öfter gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, auf 130 ccm eingengt und schließlich bei -20° 2 Tage stengelassen. Es schieden sich derbe, fast farblose Prismen aus, die abgesaugt und mit wenig unterkühltem Äther gewaschen wurden. Ausb. 43—45 g (67—70 % d. Th.). Zur Analyse wurde das Produkt aus Methanol einige Male umgelöst. Schmp. 87—88° nach Sintern bei 85°; die Schmelze ist gelb.

$C_{25}H_{25}O_6N$ (435.46). Ber. C 68.94, H 5.79. Gef. C 68.99, H 6.13.

α -[3.4-Dibenzyloxy-phenyl]- β -nitro-propen (XVI; Ar = 3.4-Dibenzyloxy-phenyl-): a) 5 g des fein pulverisierten Nitropropanolderivates III (Ar wie oben) wurden mit 100 ccm lauwarmer 8-proz. alkohol. Kalilauge geschüttelt und die gewonnene Lösung mit starker Essigsäure angesäuert. Die ausgeschiedenen Krystalle wurden aus Alkohol umgelöst. Gelbe Täfelchen vom Schmp. 117°. Ausb. 3.5 g.

$C_{23}H_{21}O_4N$ (375.4). Ber. C 73.58, H 5.64. Gef. C 73.40, H 5.78.

²¹⁾ Die Arbeitsweise von Ciamician u. Silber (Fußn. 8) wurde etwas abgeändert.

²²⁾ Nach unveröffentlichten Versuchen von J. Kovács.

b) Auf die unter a geschilderte Weise lieferte auch das ψ -Nitrosit (II; Ar wie oben) in 90-proz. Ausb. ein Produkt, das in allen seinen Eigenschaften mit dem nach a gewonnenen Produkt gleich war.

α -[3.4-Dibenzyloxy-phenyl]- β -acetylaminopropanol (VII; Ar = 3.4-Dibenzyloxy-phenyl): a) Durch elektrolytische Reduktion mittels einer Bleikathode: 20 g Nitropropanolderivat III (Ar wie oben) wurden durch gelindes Erwärmen in 250 ccm Alkohol + 125 ccm Eisessig gelöst und nach Zusatz von 9 ccm konz. Salzsäure in der beschriebenen Weise¹⁴⁾ elektrolytisch reduziert. Nachdem bei einer kathodischen Stromdichte von 0.07 Amp/qcm die 2-fache Menge des theoretisch erforderlichen Stromes durchgeleitet worden war, wurde die wasserhelle Lösung nach Zusatz einer konz. wäbr. Lösung von 15 g Natriumacetat bei Unterdruck (Badtemperatur 50°) bis zur Krystallausscheidung noch in der Wärme eingeeengt. Der mit Krystallen durchsetzte ölige Rückstand wurde in ein geräumiges Becherglas gegeben und das Gemisch mit 200 ccm Wasser und nachher bis zur alkal. Reaktion mit Natriumcarbonat versetzt. Die ausgeschiedene klebrige Masse wurde in Essigester gelöst, die Lösung nacheinander mit Wasser, verd. Natronlauge und wieder Wasser durchgeschüttelt, mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und bei Unterdruck eingedampft. Den öligen Rückstand, der bei 24-stdg. Aufbewahren im Vakuumexsiccator über Kaliumhydroxyd und Paraffin oft krystallin erstarrte, kochte man mit 100 ccm Äther, bis er in farblose Krystalle zerfallen war. Danach ließ man einige Stdn. zwischen Eis stehen, filtrierte und wusch das Produkt mit Äther. Ausb. 12.5 g (67% d. Th.). Schmp. 108—109°. Zur weiteren Reinigung kann die Substanz aus Tetrachlormethan oder 50-proz. Alkohol unter Zusatz von Tierkohle umgelöst werden. Farblose, feine Nadeln. Schmp. 113°.

$C_{25}H_{27}O_4N$ (405.47). Ber. C 74.04, H 6.71. Gef. C 73.60, 74.39, H 6.72, 7.13.

Das Produkt darf in alkohol.-wäbr. Lösung mit 1 Tropfen verd. Ferrichlorid-Lösung keine violette Farbreaktion (Reaktion des Hydroxylaminderivates vom Typ V) geben. Erhält man nur eine schwache Farbreaktion, so läßt sich die Substanz durch wiederholtes Durchschütteln ihrer Essigester-Lösung mit verd. Natronlauge vom Hydroxylaminderivat befreien. Im Falle einer stärkeren Verunreinigung ist es zweckmäßiger, die Rohsubstanz wie folgt zu behandeln: 5 g des rohen, mit Äther gewaschenen Reduktionsproduktes werden mit 7.5 g frisch verkupferem Zinkstaub²³⁾ innig zerrieben und im Wasserbad von 60° unter ständigem Rühren teilweise binnen 1 Stde. mit 100 ccm 50-proz. Essigsäure allmählich gelöst. Es wird noch 1 Stde. erwärmt, dann vom überschüss. Zink abfiltriert, das Filtrat bei Unterdruck fast trocken-gedampft und der Rückstand mit 100 ccm Wasser als zähes Öl gefällt. Dieses wird in Essigester gelöst und die Lösung wie bei der Essigester-Lösung des elektrolytischen Reduktionsproduktes verarbeitet. Ausb. 3.8 g eines von der Hydroxylaminverbindung völlig freien Produktes.

b) Durch elektrolytische Reduktion mittels einer Quecksilberkathode: Apparatur: In einen Filterstutzen von 14 cm Durchmesser und ungefähr 3 l Fassungsraum wurde nach Eingießen von 200 ccm reinen Quecksilbers ein auf 3 cm hohen Füßen stehendes; aus einem starken Glasstab gefertigtes Dreieck hineingestellt. Auf das Dreieck stellte man ein Diaphragma, dessen Durchmesser 10 cm und Höhe 20 cm betrug. In das Diaphragma wurde eine eben passende, kreisförmige Bleiplatte mit Hilfe eines angeschmolzenen Bleibügels so eingehängt, daß die Entfernung zwischen dem Diaphragmaboden und der Bleiplatte nur einige mm betrug. Der Bleibügel wurde anodisch, die Quecksilberschicht mit Hilfe eines in ein Glasrohr gefaßten Platindrahtes kathodisch geschaltet. Im Kathoden- und Anodenraum wurde noch je eine mit Wasser gespeiste Kühlschlange aus Glas angebracht und außerdem der ganze Apparat in ein geräumiges Gefäß gestellt, das gegebenenfalls auch noch eine Außenkühlung ermöglichte.

43.5 g (0.1 Mol) des reinen Nitropropanolderivates III (Ar = 3.4-Dibenzyloxy-phenyl-) wurden, in 500 ccm Alkohol + 250 ccm Eisessig gelöst, mit 15 ccm konz. Salzsäure versetzt und in den äußeren Raum der Apparatur, die schon an die Stromquelle angeschaltet worden war, gegossen; gleichzeitig wurde auch der Anodenraum mit 20-proz. Schwefelsäure bis zu einer Höhe angefüllt, die mit dem Niveau des Katholyts gleich

²³⁾ F. Straus, A. 342, 238 [1905].

war. Die Stromdichte betrug 0.07 Amp/qcm-Kathodenfläche (in obiger Einrichtung ungefähr 7 Amp.). Die Kühlung wurde so geregelt, daß die Temperatur des Katholyts 55° nicht überschritt. Der Katholyt, den man $1\frac{1}{2}$ -stdg. noch mit je 2 ccm konz. Salzsäure versetzte, wurde zeitweise gerührt und auch durch Aufheben und Sinkenlassen des Diaphragmas gemischt. Nachdem die $1\frac{1}{2}$ -2-fache Menge des theoretisch erforderlichen Stromes durchgeleitet worden war, wurde der Katholyt vom Quecksilber getrennt, mit einer konz. wäbr. Lösung von 30 g Natriumacetat versetzt und wie unter a) angegeben verarbeitet. Das mit Äther gewaschene Rohprodukt, 28 g (69% d. Th.), schmolz bei 108—109° und gab mit Ferrichlorid in alkohol.-wäbr. Lösung keine violette Farbreaktion. Durch Umlösen aus Tetrachlormethan und hierauf aus 50-proz. Alkohol (Tierkohle) wurde es analysenrein gewonnen; Krystallisationsverlust kaum 10%. Aus wäbr. Alkohol lange, verfilzte schneeweiße Nadeln vom Schmp. 113°. Eine Mischprobe mit dem nach a) gewonnenen Produkt zeigte keine Schmelzpunktserniedrigung.

c) Durch Reduktion mittels verkupferen Zinks: Eine Lösung von 10 g Nitropropanolderivat III (Ar = 3.4-Dibenzyloxy-phenyl-) in 30 ccm konz. Ameisensäure + 30 ccm Alkohol wurde unter ständigem Rühren bei 70° binnen 6 Stdn. teilweise mit 20 g frisch verkupferem Zinkpulver²³⁾ versetzt. Nach mehrstündigem Stehenlassen bei Raumtemp. wurde auf 80° erhitzt, filtriert und der Zinkrückstand mit heißem Alkohol ausgezogen. Das Filtrat wurde bei Unterdruck eingedampft, der Rückstand mit Wasser innig vermischt und mit fester Soda alkalisch gemacht. Nachdem man das klebrige Rohprodukt mit Wasser wiederholt durchgeknetet hatte, wurde es in heißem Tetrachlormethan aufgenommen, die getrocknete Lösung etwas eingeeengt und im Eisschrank aufbewahrt, wodurch sie zu einer mit winzigen Nadelchen durchsetzten Masse erstarrte. Ausb. 4 g (43% d. Th.). Aus 50-proz. Alkohol (Tierkohle) reines Produkt vom Schmp. 112°. Eine Mischprobe mit einem durch elektrolyt. Reduktion gewonnenem Präparat zeigte keine Schmelzpunktserniedrigung.

1.3-Dimethyl-6.7-dibenzyloxy-isochinolin-hydrochlorid (Hydrochlorid von XVII). 0.4 g Acetylaminoverbindung VII (Ar = 3.4-Dibenzyloxy-phenyl-) wurden in 4 ccm reinem Toluol gelöst, die Lösung bis zum gelinden Sieden erhitzt, 0.4 ccm Phosphoroxychlorid zugesetzt und 10 Min. gekocht. Binnen 5 Min. setzte sich ein hellgelbes, zähes Öl ab. Nach dem Abkühlen wurde die wasserhelle Lösung abgegossen, mit wenig warmem Wasser ausgeschüttelt und der wäbr.-salzsaure Auszug zum Auflösen des öligen Rückstandes verwendet. Die salzsaure Lösung erstarrte nach dem Abkühlen zu einer Krystallmasse, die filtriert und mit eiskaltem Wasser gewaschen wurde. Ausb. 0.2 g. Aus Alkohol-Äther farblose Nadeln; analysenrein. Schmp. 193° bis 195°.

$C_{25}H_{24}O_2NCl$ (405.90). Ber. C 73.97, H 5.96. Gef. C 73.69, H 6.11.

α -[3.4-Dibenzyloxy-phenyl]- β -amino-propanylacetat: Hydrochlorid (VI; Ar = 3.4-Dibenzyloxy-phenyl-); $N \rightarrow O$ -Acetyl-Wanderung (VII \rightarrow VI): 10 g der N -Acetyl-Verbindung VII (Ar wie oben) wurden in der äquimol. Menge 4-proz. methanol. Salzsäure gelöst und die Lösung nach einigem Stehenlassen im evakuierten Exsiccator über Calciumchlorid bis zur Verdunstung des Methanols stengelassen. Die klebrigen Krystalle wurden aus Alkohol-Äther umgelöst. Ausb. fast theoretisch. Farblose Nadeln. Schmp. 174°.

$C_{25}H_{28}O_4NCl$ (441.94). Ber. C 67.95, H 6.38. Gef. C 67.90, H 6.31.

Aus der wäbr. Lösung scheidet sich auf Zusatz von Sodalösung die N -Acetyl-Verbindung aus. Aus Tetrachlormethan einmal umgelöst Schmp. 112°. Keine Schmelzpunktserniedrigung mit dem durch elektrolyt. Reduktion gewonnenen Präparat.

Nitrat: Eine kleine Probe des Hydrochlorids wurde in Wasser gelöst und die Lösung im Überschuß mit 10-proz. Salpetersäure versetzt. Das sofort ausgeschiedene Nitrat wurde filtriert, mit Wasser gewaschen und nach dem Trocknen aus Essigester-Methanol (5:1) umgelöst. Sehr feine, farblose Nadeln. Schmp. 151.5° (Zers.).

$C_{25}H_{28}O_7N_2$ (468.49). Ber. C 64.09, H 6.02. Gef. C 64.09, H 6.42.

α -[3.4-Dibenzoyloxy-phenyl]- β -amino-propanol (XVIII): Hydrochlorid: 4 g der Acetylaminoverbindung VII (Ar wie bei XVIII) wurden mit 17 ccm 4.5-proz. Salzsäure (2 Mol. HCl auf den Ansatz ber.) auf dem Wasserbad etwa $\frac{1}{2}$ Stde. erwärmt und durch Zugabe von 20 ccm Wasser gelöst. Man kochte die Lösung $1\frac{1}{2}$ Stdn. rückfließend. Beim Abkühlen der stark schäumenden Lösung wurde ein aus feinen Nadeln bestehendes Gel gewonnen, das durch allmähliches Hinzufügen von 160 ccm 3-n. Salzsäure filtrierbar wurde. Die mit eiskalter 10-proz. Salzsäure gewaschene Substanz wurde nach scharfem Absaugen mit Äther digeriert und danach im Vakuumexsiccator über Natriumhydroxyd und Paraffin getrocknet. 2.9 g klebriges Rohprodukt. Aus 20 ccm Methanol + 60 ccm Essigester: 1.25 g. Farblose, feine Nadeln aus Aceton oder Alkohol-Äther. Schmp. 168—169°. Eine Mischprobe mit Verbindung VI (Ar wie bei XVIII) vom Schmp. 173° schmolz unscharf um 155—159° (Schmelzpunktserniedrigung). In kaltem Wasser nur mäßig löslich.

$C_{23}H_{26}O_3NCl$ (399.90). Ber. C 69.08, H 6.56. Gef. C 69.09, H 6.62.

Nitrat: 0.6 g reines Hydrochlorid wurden in 70 ccm lauwarmem Wasser gelöst und die mit Eis rasch abgekühlte Lösung mit 10 ccm 10-proz. Salpetersäure versetzt. Sofort Ausscheidung des schwerlöslichen Nitrats, das filtriert, mit kaltem Wasser gewaschen und im Vakuumexsiccator über Calciumchlorid getrocknet wurde. Ausb. 0.5 g. Aus 10 ccm Essigester + 0.8 ccm absol. Methanol umgelöst und dadurch vollkommen halogenfrei gewonnen. Farblose, feine Nadeln. Schmp. 146—148° (Zers.). Eine Mischprobe mit dem durch Acetyl-Wanderung gewonnenem Nitrat (s. o.) vom Schmp. 151.5° schmolz unscharf um 132—135° (Zers.) (Schmelzpunktserniedrigung).

$C_{23}H_{26}O_6N_2$ (426.45). Ber. C 64.77, H 6.14. Gef. C 64.97, H 6.52

Freie Base: Sie läßt sich aus der wäbr. Lösung ihres Hydrochlorids (oder Nitrats) durch Zusatz von 0.5-n. Natronlauge ausfällen, wozu aber das Hydrochlorid vorher nicht unbedingt isoliert werden muß: 8.1 g der Acetylaminoverbindung VII (Ar wie bei XVIII) wurden mit 100 ccm 2.1-proz. Salzsäure 30 Min. auf dem Wasserbad erwärmt, danach $1\frac{1}{2}$ Stdn. gelinde gekocht. Das nach dem Abkühlen erhaltene Gel (s. beim Hydrochlorid) wurde mit 150 ccm Wasser versetzt, die stark trübe Lösung in Gegenwart von Phenolphthalein mit 0.5-n. Natronlauge neutralisiert (ungefähr 160 ccm) und danach mit 50 ccm Alkohol versetzt. Aus der klaren Lösung wurde die Base mit 30 ccm 0.5-n. Natronlauge als flockiger, fein krystalliner Niederschlag ausgefällt. Nach abermaligem Zusatz von 50 ccm Alkohol ließ man 1 Stde. bei 0° stehen, filtrierte, wusch mit Wasser bis zum Verschwinden der alkal. Reaktion und trocknete im Vakuumexsiccator über Schwefelsäure. Ausb. 6.1 g (83.5% d. Th.). Das sandfarbige Rohprodukt wurde zur Analyse 4-mal aus 70-proz. Alkohol (Tierkohle), nachher einmal aus Alkohol umgelöst. Feine, flache, drappstichige Nadeln. Schmp. 116°. Eine Mischprobe mit der Ausgangssubstanz VII (Ar wie bei XVIII) vom Schmp. 113° zeigte Schmelzpunktserniedrigung auf 98—105°.

$C_{23}H_{25}O_3N$ (363.44). Ber. C 76.01, H 6.93, N 3.85. Gef. C 76.28, H 6.92, N 3.68.

Andere Versuche zur Entacetylierung der Verbindung VII (Ar wie bei XVIII): a) 2 g der Acetylaminoverbindung VII wurden in 36 ccm 1-proz. absol. methanol. Salzsäure gelöst (2 Mol. HCl auf den Ansatz berechnet), 1 Stde. rückfließend gekocht und danach im Vak. eingedampft. Der Rückstand gab farblose Nadeln aus Alkohol-Äther. Schmp. 173°. Eine Mischprobe mit Substanz VI (Ar wie bei XVIII) vom Schmp. 174° ergab keine Schmelzpunktserniedrigung.

b) Ein Ansatz, der in der angegebenen Weise mit 3-proz. absol. methanol Salzsäure behandelt wurde, lieferte dasselbe Ergebnis.

c) 2 g der Acetylaminoverbindung VII (Ar wie bei XVIII) wurden in 45 ccm 10-proz. Schwefelsäure aufgeschlämmt und 1 Stde. rückfließend gekocht. Nach dem Abkühlen der deutlich nach Essigsäure riechenden Lösung schied sich ein farbloses Krystallprodukt aus (1.8 g), das aus 80-proz. Alkohol umgelöst werden konnte. Farb-

lose Nadeln. Schmp. 173° (Zers.). Die Substanz ist schwefel- und stickstoffhaltig²⁴). Sie löst sich in viel heißem Wasser; diese Lösung gibt mit Bariumchlorid keinen Niederschlag. — Kocht man 1.7 g dieser Substanz mit 70 ccm 3-n. Salzsäure 1 Stde. rückfließend, so geht sie binnen 5 Min. in Lösung, zugleich setzt sich aber Benzylchlorid als Öl ab. Nach dem Eindampfen der ausgeätherten Lösung im Vak. bleibt ein amorpher, fast farbloser Schaum (0.7 g) zurück, der nicht krystallisierbar und in Wasser äußerst leicht löslich ist; die Lösung zeigt eine Sulfatreaktion und färbt sich auf Zusatz einer Ferrichlorid-Lösung intensiv grün.

α -[3.4-Dioxy-phenyl]- β -amino-propanol (X): a) Unmittelbar aus der Acetylaminoverbindung VII (Ar wie bei XV); nicht hygroskopisches Hydrochlorid vom Schmp. 177°: 4 g des analysenreinen Ausgangsmaterials wurden in 100 ccm 12-proz. Salzsäure suspendiert und bei 130° Glycerinbadtemp. in einen lebhaften Wasserstoffstrom 2 Stdn. rückfließend erwärmt. Die Substanz ging zuerst in Lösung, dann erfolgte bald eine Krystallausscheidung (Typ VI), die allmählich wieder verschwand. Nach dem Abkühlen wurde die Lösung von dem ebenfalls ausgeschiedenen Öl (Benzylchlorid) getrennt, mit peroxydfreiem Äther 3-mal ausgeschüttelt und im Vak. bei 50° eingedampft. Der Rückstand wurde noch 3-mal in je 20 ccm Wasser gelöst und abermals eingedampft, danach 3 Tage im Vakuumexsiccator über Calciumchlorid und Kaliumhydroxyd aufbewahrt. Man erhielt so in theoret. Ausb. (2.2 g) ein rohes Hydrochlorid als fast farblosen, spröden leicht pulverisierbaren Schaum. Schmp. des Rohproduktes in offener und in evakuierter Capillare über P_2O_5 unscharf ab 110°. Zur Reinigung wurde in 20 ccm absol. Alkohol gelöst, durch Zusatz von 40 ccm absol. Äther gefällt und abgeschleudert; diese Behandlung 3-mal wiederholt, bei den letzten 2 Fällungen mit nur je 32 ccm absol. Äther. Man trocknete das ölige Produkt im Vakuumexsiccator bei Raumtemp. über Calciumchlorid und Paraffin. Fester Schaum, der zu einem schwach sandfarbigen Pulver zerrieben werden konnte. Das praktisch nicht hygroskopische Produkt schmolz unter Aufblähung bei 177°.

$C_9H_{14}O_3NCl$ (219.66). Ber. C 49.22, H 6.43. Gef. C 49.86, H 6.66.

Schon Spuren der Substanz geben in wäbr. Lösung mit Ferrichlorid-Lösung eine intensiv grüne Farbreaktion — (noch bei einer Konzentration von 0.001 mg/ccm deutlich bemerkbar) —, die auf Zusatz von verd. Natronlauge ins Rote umschlägt. — (Zur physiologischen Wirkung s. theoret. Teil). Wäbr. Ammoniak oder verd. Laugen färben die Lösung des Hydrochlorids allmählich schmutzig-braun.

Der Versuch zum Freimachen der Base nach der Patentangabe¹⁶) aus 50-proz. wäbr. Lösung 1 g obigen Hydrochlorids mittels 20-proz. Ammoniaks lieferte einen gelblich-violetten, gummiartigen Niederschlag, der beim Reiben mit dem Glasstab fest wurde und nachher filtriert und mit Wasser gewaschen werden konnte. Ausb. 0.5 g. Sandfarbiges, amorphes Produkt. Leicht löslich in verd. Lauge und verd. Salzsäure. Seine salzsaure Lösung zeigt zwar die Farbenreaktionen des Hydrochlorids (s. o.), das Produkt ist aber stark mit Zersetzungsprodukten verunreinigt. Schmilzt zwischen 80° und 120° (Zers.). Ähnliche Produkte wurden auch gewonnen, wenn versucht wurde, die Base aus einer verdünnteren Lösung des Hydrochlorids mittels der berechneten Menge verd. Ammoniaks oder einer Ammoniumcarbonat-Lösung unter völligem Luftausschluß im Wasserstoffstrom frei zu machen. Die Behandlung des Hydrochlorids mit Natrium-methylat verlief folgendermaßen: 0.005 Mol. des Hydrochlorids wurden in 24 ccm absol. Methanol gelöst und unter Luftausschluß im Wasserstoffstrom mit 5 ccm *n*-Natrium-methylat-Lösung versetzt, danach 1 Stde. bei 0° stehengelassen. Der violette Niederschlag (0.1 g; Schmp. unscharf um 220° unter Zers.) wurde abfiltriert, das Filtrat im Wasserstoffstrom bei Unterdruck eingedampft, der Rückstand 2-mal mit je 5 ccm Wasser zerrieben, filtriert und mit 5 ccm Wasser gewaschen. Das sandfarbene Produkt (0.3 g) schmolz zwischen 130° und 140° (Zers.); wird es mit wenig Aceton zerrieben, danach filtriert und mit Äther gewaschen, so bleiben geringe Mengen eines amorphen,

²⁴) Da wir einstweilen keine Formel finden konnten, verzichten wir auf die Wiedergabe der Analysenergebnisse.

sandfarbenen Stoffe zurück, der nach Schwarzwerden unscharf bei 188—195° (Zers.) schmilzt.

b) Durch katalytische Abspaltung der Benzylgruppen aus Verbindung XVIII bzw. ihrem Hydrochlorid: 1) Hygroskopisches Hydrochlorid: 1 g des analysenreinen Hydrochlorids von XVIII wurde in 15 ccm absol. Methanol gelöst, zu einer vorhydrierten Suspension von 0.2 g trockner, 22-proz. Palladium-Tierkohle in 10 ccm absol. Methanol hinzugefügt und bei Atmosphärendruck und Raumtemp. mit Wasserstoff geschüttelt. Die Wasserstoffaufnahme, die binnen 2 Min. vollendet war, betrug 114 n.-ccm (ber. für 2 Mol. H₂ 112.5 n.-ccm). Das deutlich nach Toluol riechende Filtrat wurde bei 30° bei Unterdruck eingedampft. Es blieb ein fester, farblos-schaumiger Schaum zurück, nach dem Aufbewahren im Vakuumexsiccator über Calciumchlorid und Paraffin 0.58 g (theoret. ber. Menge 0.57 g). Das Produkt ist äußerst hygroskopisch.

Um den Einfluß des Wassers bei der Schmelzpunktbestimmung auszuschließen, haben wir eine kleine Probe des Produktes im Schmelzpunktrohr mit angeschnittenem P₂O₅-Gefäß im 2 mm Vak. zuerst einige Tage bei Raumtemperatur, dann 50 Stdn. bei 50—60° getrocknet und erst danach in diesem evakuierten Apparat den Schmelzpunkt bestimmt. Die so vorbereitete Substanz schmolz unscharf schon um etwa 80° und lieferte eine blasenwerfende, farblose, zähe Schmelze, die bei 140—150°, wenn der Temperaturanstieg dieses Intervall sehr langsam (20 Min.) überstieg, wieder zu einem farblosen, festen Schaum erstarrte, der dann bei 178—180° ziemlich scharf schmolz und eine gelbe, zähflüssige Schmelze lieferte. Die wäßr. Lösung dieses Hydrochlorids zeigte mit Ferrichlorid und verd. Natronlauge dieselben Reaktionen, wie das nicht hygroskopische Hydrochlorid vom Schmp. 177°. (Die physiologische Wirkung s. im allgemeinen Teil.)

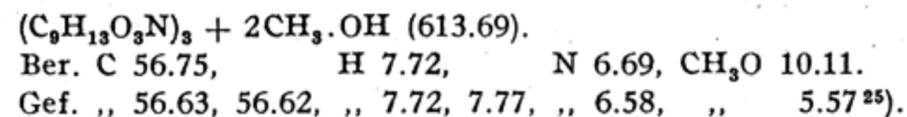
1 g der analysenreinen Base XVIII wurde in 10 ccm absol. Methanol + 1 ccm 3-n. Salzsäure gelöst und — wie oben angegeben — katalytisch entbenzyliert. Nachdem binnen 3 Min. 125 n.-ccm Wasserstoff aufgenommen worden waren (bei 124 n.-ccm H₂), kam die Reaktion zum Stillstand. Nach Eindampfen des Filtrats bei Unterdruck und Trocknen des amorphen, farblosen Rückstandes im Vakuumexsiccator über Calciumchlorid und Kaliumhydroxyd wurden 0.56 g (ber. 0.60 g) Hydrochlorid gewonnen, das in allen seinen Eigenschaften mit dem aus dem kristallisierten Hydrochlorid der Verbindung XVIII mittels katalytischer Hydrierung gewonnenem Produkt übereinstimmte.

Umsetzung des hygroskopischen Hydrochlorids mit 12-proz. Salzsäure: 1 g des nach b gewonnenen, hygroskopischen Hydrochlorids wurde in 25 ccm 12-proz. Salzsäure gelöst und die Lösung im Wasserstoffstrom 1½ Stdn. im Glycerinbad von 130° rückfließend erwärmt. Die salzsaure Lösung wurde bei Unterdruck eingedampft und das Produkt in der beim nicht hygroskopischen Hydrochlorid angegebenen Weise verarbeitet. Das aus absol. Alkohol-Lösung mittels absol. Äthers 4-mal umgefällte Produkt war praktisch nicht hygroskopisch und schmolz bei 166°; es wurde nicht weiter gereinigt. Aus der Alkohol-Äther-Mutterlauge ließ sich durch Zusatz weiterer Äthermengen ein Produkt ausfällen, das schon bei 90° beginnend sehr unscharf schmolz.

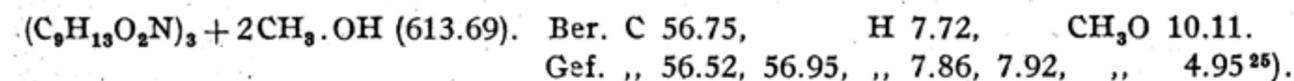
2) Methanol-Addukt der Base X: 1 g der analysenreinen Verbindung XVIII wurde in 25 ccm absol. Methanol gelöst und wie unter 1 angegeben hydriert. Binnen 2 Min. kam die Wasserstoffaufnahme zum Stillstand, wobei 127-n.-ccm verbraucht wurden (ber. 124-n.-ccm). Die Lösung wurde im Wasserstoffstrom so filtriert, daß auch das Filtrat ständig von Wasserstoff durchströmt wurde. Die erhaltene, vollkommen farblose Lösung wurde bei Unterdruck unter Anwendung einer nicht zu feinen Capillare, die mit dem Wasserstoffgasometer verbunden war, bei 30° eingedampft und der gewonnene, farblose, feste Schaum im Vakuumexsiccator über Calciumchlorid und Paraffin 12 Stdn. aufbewahrt. Ausb. 0.53 g (ber. 0.50 g). Die so gewonnene Substanz wurde mit 10 ccm eiskaltem, vorher mit Wasserstoff durchströmten, absol. Methanol übergossen. Ein Teil löste sich sofort und schied sich dann fast augenblicklich kristallin wieder aus, der übrige Teil ging scheinbar sofort in kristallinen Zustand über. Das mit Wasserstoff ständig durchströmte Gemisch ließ man 1 Stde. zwischen Eis stehen, filtrierte und wusch das Produkt 3-mal mit je 0.5 ccm absol. Methanol. Nach dem Trocknen im

Vakuumexsiccator über Calciumchlorid 0.32 g; farbloses Krystallpulver (Abbild.). Schmp. 138—140° (Zers.). In kaltem Wasser ziemlich leicht löslich; die wäßr. Lösung verfärbt sich beim Stehenlassen allmählich, besonders rasch nach Hinzufügen einiger Tropfen verd. Ammoniak- oder Natriumhydroxyd-Lösung. Die wäßr. Lösung gibt mit Ferrichlorid-Lösung eine intensiv grüne Farbreaktion, die durch Zusatz von Lauge in Tiefrot umschlägt; sie reduziert eine Silbernitrat-Lösung schon in der Kälte augenblicklich. Während die Substanz in Lösung äußerst wärme- und luftempfindlich ist, läßt sie sich im kristallisierten Zustande ziemlich lang unverändert aufbewahren.

Eine im Vak. (2 mm) bei Raumtemp. über Calciumchlorid 3 Tage getrocknete Probe lieferte folgende Analysenwerte:



0.2 g des Produktes wurden aus 7 ccm Propylalkohol unter peinlichstem Luftausschluß im Wasserstoffstrom umkristallisiert; dabei wurde die Substanz beim Lösen nur einige Sek. im Wasserbad von 95° erwärmt. Das mit wenig kaltem Propylalkohol und danach mit peroxydfreiem Äther gewaschene, umkristallisierte Produkt wog nach dem Trocknen im Vakuumexsiccator 0.13 g. Nicht ganz farblose, mikroskopische Nadeln von derselben Form wie die nicht umgelöste Substanz. Schmp. 138—140° (Zers.).



Zur Befreiung des obigen Produktes vom gebundenen Methanol wurde 0.1 g in der Vakuumpistole (2 mm) über Calciumchlorid zuerst 3 Stdn. bei 78° (Verlust 2.8%), dann 3 Stdn. bei 100° (Gesamtverlust 3.8%), schließlich 3 Stdn. bei 117° (Gesamtverlust 12%; theoret. ber. Methanolgehalt 10.5%) erwärmt. Das so gewonnene sandfarbige Produkt war schon teilweise zersetzt; es löste sich in kaltem Wasser ziemlich schwer und zeigte noch immer eine schwache Methoxylreaktion. Schmp. unscharf um 130—135° (Zers.).

²⁵⁾ Die Methoxylbestimmung wurde nur qualitativ gewertet, da wahrscheinlich ein erheblicher Teil des Methanols ohne Umsetzung zu Methyljodid überdestilliert.