

100 % als Aluminium angenommen wird, auf 2:3.00. Die Atomzahl des Bors ist zu hoch, als daß sie für die Frage in Betracht käme, ob ein einfaches atomistisches Verhältnis zwischen den elementaren Bestandteilen vorliegt. Auf jeden Fall besteht zwischen Kohlenstoff und Aluminium ein einfaches, ganzzahliges Verhältnis. Und das spricht dafür, daß eine wirkliche chemische Verbindung vorliegt, schließt allerdings die andere Möglichkeit nicht völlig aus; immerhin ist eine Formel mit 44 Boratomen auffallend. Ein exakter Entscheid, ob eine chemische Verbindung oder »gesättigte Mischkrystalle« vorliegen, ist zurzeit nicht zu bringen; schon bei Besprechung der schwarzen Krystalle¹⁾ wurde die gleiche Möglichkeit erwogen.

An der Ausarbeitung der Vorschrift zur Herstellung der quadratischen Krystalle haben sich verschiedene Praktikanten der unorganischen Abteilung des Laboratoriums beteiligt. Für die ersten fünf Aluminiumbestimmungen bin ich Hrn. cand. chem. H. Wingenroth, für die folgenden vier Hrn. cand. phil. H. Uhlenhaut, für die Borbestimmungen Hrn. cand. chem. E. Topp zu Dank verpflichtet.

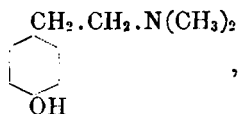
Kiel, Chemisches Universitätslaboratorium.

43. Karl W. Rosenmund: Die Synthese des Hordenins, eines Alkaloids aus Gerstenkeimen, und über (α)-*p*-Oxyphenyl-äthylamin.

[Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Berlin.]

(Eingegangen am 11. Januar 1910.)

Seit einer Reihe von Jahren wurde der wäßrige Auszug von Gerstenkeimen in einigen südlichen Distrikten Frankreichs mit Erfolg zur Bekämpfung von Diarrhoe, Ruhr und choleraähnlichen Erkrankungen verwendet. Die Nachforschungen nach dem wirksamen Prinzip in diesen Auszügen führten zur Entdeckung des Hordenins durch Léger, der es auf Grund seiner Untersuchungen als β -*p*-Oxyphenyl-äthyl-dimethylamin,



erkannte²⁾.

¹⁾ Hr. Prof. Tammann hält, wie er mir brieflich mitteilte, die schwarzen »Borkrystalle« für gesättigte Mischkrystalle.

²⁾ Compt. rend. 142, 108 [1906].

Zu demselben Resultat gelangte Gäbel¹⁾ unabhängig von Léger.

In meiner Arbeit über *p*-Oxyphenyl-äthylamin²⁾ habe ich bereits die Synthese des Hordenins in Aussicht gestellt. Die dort durchgeführte Darstellung des *p*-Methoxyphenyl-äthylamins bildete zusammen mit dem Nachweis, daß diese Verbindung durch Jodwasserstoff glatt entmethyliert wird, die Grundlage für die Weiterführung der Synthese bis zum Hordenin.

Namentlich die Erkenntnis, daß *p*-Methoxyphenyl-äthylamin und das daraus entstehende *p*-Oxyphenyl-äthylamin gegen Jodwasserstoff stabil sind, war für die vorliegenden Versuche von entscheidender Bedeutung.

Es war zwar bekannt, daß Anisylamin durch Mineralsäuren zum *p*-Oxy-benzylamin aufgespalten wird³⁾, doch konnte diese Tatsache keine Schlüsse auf die erfolgreiche Übertragung der Reaktion auf diesen Fall zulassen.

Bekanntlich sind Phenyl-äthylamine weit empfindlicher als die Benzylaminverbindungen, wie es beispielsweise durch das Verhalten des α -Phenyl-äthylamins, $C_6H_5 \cdot CH(NH_2) \cdot CH_3$, erhellt wird, welches beim Kochen mit Salzsäure teilweise Zersetzung in Ammoniak und Phenyl-methyl-carbinol erleidet⁴⁾. Des weiteren mußte die Einführung einer Oxygruppe in das Phenyl-äthylamin das Molekül weit empfindlicher machen.

Die Richtigkeit dieser Überlegung wird durch meine Untersuchungen über (α)-*p*-Oxyphenyl-äthylamin, $OH \cdot C_6H_4 \cdot CH(NH_2) \cdot CH_3$, am Schluß dieser Arbeit bestätigt, aus denen hervorgeht, daß diese Base durch Mineralsäuren stark angegriffen wird.

Auch das Adrenalin zeigt große Empfindlichkeit gegen Mineralsäuren.

Merkwürdigerweise machen die am zweiten Kohlenstoffatom amidierten Verbindungen eine Ausnahme, wie meine Synthese des *p*-Oxyphenyl-äthylamins und die Arbeit von C. Mannich und W. Jacobsohn⁵⁾ beweisen.

Die Synthese des Hordenins schien nun durch die Methylierung des *p*-Methoxyphenyl-äthylamins gegeben. Jedoch brachte die praktische Durchführung dieser Reaktion beträchtliche Schwierigkeiten mit sich. Selbst bei Anwendung der berechneten Menge Jodmethyl geht die Methylierung zum größten Teil bis zur quartären Base vor sich, aus der sich auf keine Weise die tertiäre Base gewinnen läßt, denn jeder Eingriff bewirkt weitgehenden Abbau des Moleküls.

¹⁾ Arch. d. Pharm. **244**, 435 [1906]. ²⁾ Diese Berichte **42**, 4778 [1909].

³⁾ Salkowsky, diese Berichte **22**, 2142 [1889].

⁴⁾ E. Mohr, Journ. f. prakt. Chem. **71**, 317—318 [1905].

⁵⁾ Diese Berichte **43**, 189 [1910].

Die vom quartären Salz abgetrennten flüssigen Anteile stellen ein Gemisch von primärer, sekundärer und tertiärer Base dar. Letztere ist der Methyläther des Hordenins. Nach einigen Versuchen gelang die Reinabscheidung dieser Verbindung dadurch, daß das Gemenge mit Essigsäureanhydrid erhitzt wird, wodurch die primären und sekundären Ammoniumverbindungen acetyliert werden und ihren Basencharakter verlieren. Der unveränderte Hordenin-methyläther ist dann leicht zu isolieren.

Aus ihm entsteht durch Behandlung mit Jodwasserstoff das Hordenin. Das synthetische Produkt zeigt die gleichen Eigenschaften wie das natürliche; Schmelzpunkt, Löslichkeit und Reaktionen sind dieselben.

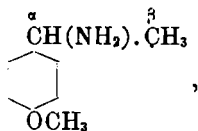
Von weiterer Beweiskraft dafür, daß tatsächlich β -*p*-Oxyphenyläthyl-dimethyl-amin vorlag, war die Darstellung des Hordenin-jodmethylats, welche auf zwei verschiedenen Wegen erfolgte; einmal aus Hordenin und Jodmethyl selbst, des weiteren durch Aufspaltung des *p*-Methoxyphenyläthyl-trimethyl-ammoniumjodids.

Beide auf so verschiedenem Wege gewonnenen Produkte sind identisch.

Die vorliegenden Resultate können somit insofern einige Bedeutung beanspruchen, als sie die Konstitutionsformel des Hordenins im Sinne von Léger und Gäbel¹⁾ bestätigen.

Für die Darstellung des Hordenins käme die Methode jedoch erst dann in Betracht, wenn es gelänge, die Methylierung der primären Base zur tertiären in befriedigender Weise durchzuführen, was vielleicht durch Wahl eines anderen Alkylierungsmittels erreicht werden kann. Andererseits ist die Darstellung von Hordeninderivaten mit gutem Erfolge möglich. In Betracht kommt hier vor allem das Jodmethylat, welches fast quantitativ aus dem leicht zugänglichen *p*-Methoxyphenyläthylamin gewonnen werden kann, und das physiologisch ähnliche Wirkungen zeigen soll wie das Adrenalin²⁾.

Zum weiteren Studium der Einwirkung von Jodwasserstoff auf Alkoxy-phenyläthylamine wurde noch das (α)-*p*-Methoxy-phenyläthylamin,



in den Kreis der Untersuchung gezogen. Gleichzeitig sollten die daraus

¹⁾ loc. cit.

²⁾ Barger und Dale, Über die Konstitution der Amine und ihre Beziehungen zum Einfluß auf den Blutdruck. VII. Internationaler Kongreß für angewandte Chemie in London 1909, Sektion IVa.

gewonnenen Verbindungen in Vergleich mit Hordenin gestellt werden. Das Experiment zeitigte das interessante Resultat, daß die α -Base ein wesentlich anderes Verhalten gegenüber Jodwasserstoffsäure an den Tag legt als die β -Verbindung. Sowohl die Base selbst, als auch ihre Derivate, insbesondere die daraus gewonnene quartäre Base, werden durch kochende, starke Mineralsäuren zersetzt. In welchem Sinne die Zersetzung verläuft, ist noch nicht aufgeklärt. Die Untersuchung hat bisher nur ergeben, daß sie keineswegs eindeutig ist, d. h. daß sowohl stickstoffhaltige, basische, als auch stickstofffreie Verbindungen entstehen.

Indessen konnte aus dem (α)-*p*-Methoxyphenyl-äthylamin durch kurzes Aufkochen mit Jodwasserstoffsäure in sehr geringer Menge eine krystallisierte Base gewonnen werden, die einen scharfen Schmelzpunkt hat und ein gut charakterisiertes Chlorhydrat gibt.

Ich halte sie für (α)-*p*-Oxyphenyl-äthyl-amin. Doch ist die Untersuchung hierüber und über einige Derivate noch nicht abgeschlossen.

Experimenteller Teil.

Methylierung des *p*-Methoxyphenyl-äthyl-amins.

5.1g salzsaures *p*-Methoxyphenyl-äthylamin (1 Mol.) wurden in wenig Wasser gelöst und mit 4.66g Kaliumhydroxyd (3 Mol.) und 7.8g Jodmethyl (2 Mol.) unter Zusatz von 10 ccm Alkohol $\frac{1}{2}$ Stunde im Rohr auf 100° erhitzt. Nach dem Erkalten ist der Rohrinhalt durch ausgeschiedenes Jodmethylat der tertiären Base erstarrt. Durch Zusatz von Wasser und etwas Äther wird die Abscheidung fast vollständig. Man trennt das Salz durch Filtration vom flüssigen Anteil, wäscht gründlich mit Äther nach und gewinnt so eine Lösung der primären, sekundären und tertiären Basen, welche bei der Reaktion gleichzeitig entstanden sind. Der Ätherauszug wird nach dem Trocknen mit Kaliumcarbonat eingengt und das zurückbleibende Basengemenge 30 Minuten mit Essigsäureanhydrid und Natriumacetat gekocht. Hierbei entstehen aus den primären und sekundären Aminen nichtbasische Acetylverbindungen, während die tertiäre Base unverändert bleibt. Behandelt man das Ganze nach dem Erkalten mit Wasser und äthert die Lösung aus, so bleibt nur die tertiäre Base als Acetat in der wäßrigen Lösung. Aus dieser wird sie durch Natronlauge in Freiheit gesetzt und mit Äther aufgenommen. Nach dem Verdunsten des Äthers hinterbleibt eine geringe Menge eines stark basischen Öls, das sofort mit entfärbter Jodwasserstoffsäure 2 Minuten lang aufgeköcht wurde. Die saure Lösung wird mit Soda übersättigt und 4—5-mal ansgeäthert. Die vereinigten getrockneten Ätherauszüge hinterlassen nach dem Einengen ein farbloses Öl, das beim Erkalten sofort krystallisiert. Löst man nochmals

in Äther und dunstet vorsichtig ein, so scheiden sich aus der konzentrierten Lösung schöne, weiße Krystalle ab, welche den Schmp. 116—117° (unkorr.) zeigen. Durch Krystallisation aus Benzol und Petroläther wird der Schmelzpunkt kaum verändert.

Léger gibt den Schmelzpunkt für Hordenin zu 117.8° (korr.) an. Die Base rötet Phenolphthalein, reduziert ammoniakalische Silberlösung und gibt Millons Reaktion. Sie ist löslich in Wasser, Äther und Alkohol, schwerer löslich in Benzol und fast unlöslich in Petroläther. Kurz, sie zeigt die gleichen Eigenschaften, wie sie dem Hordenin zukommen. Die Ausbeute betrug 0.06 g.

Jodmethylat des Hordenins, $\text{OH} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N}(\text{CH}_3)_3 \cdot \text{J}$.

I. Behandelt man das synthetische Produkt mit Jodmethyl in der Kälte, so verwandelt es sich in eine weiße, in kaltem Wasser schwer lösliche Verbindung vom Schmp. 228—229°.

II. 3 g *p*-Methoxyphenyläthyl-trimethyl-ammoniumjodid werden mit 8 ccm entfärbter Jodwasserstoffsäure 20 Minuten zum Sieden erhitzt. Dann destilliert man 1—2 ccm am absteigenden Kühler ab und läßt den Rückstand im Exsiccator über Kalk erkalten. Dabei erstarrt die gesamte Flüssigkeit zu einer festen Masse. Sie wird auf Ton gestrichen, wobei die Verbindung in fast reinem Zustande erhalten wird. Durch Umlösen aus heißem Wasser wird sie völlig rein und schmilzt dann bei 229—230°.

Die Mischprobe der nach I und II erhaltenen Verbindungen ergab keine Depression des Schmelzpunktes.

0.2264 g Sbst.: 0.1741 g AgJ. — 0.2000 g Sbst.: 8.1 ccm N (13°, 763 mm).

$\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{ONJ}$. Ber. N 4.56, J 41.36.

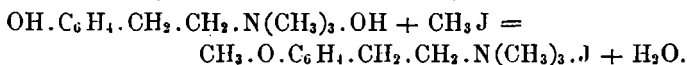
Gef. » 4.85, » 41.50.

p-Oxyphenyläthyl-trimethyl-ammoniumhydroxyd,
 $\text{OH} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N}(\text{CH}_3)_3 \cdot \text{OH}$.

Die Verbindung entsteht durch Behandeln des Jodmethylats mit Silberoxyd. Sie ist bereits von Léger und Gaebel dargestellt worden.

Durch Eindampfen der wäßrigen, klar filtrierten Reaktionsflüssigkeit scheidet sich die Base krystallinisch ab. Ihre Eigenschaften sind derart, daß sie nicht gereinigt werden kann, da sie sowohl in Wasser wie in Alkohol spielend leicht löslich ist und aus dieser Lösung nicht mehr krystallinisch erhalten werden kann.

Die Verbindung zeigt ein eigenartiges Verhalten gegen Jodmethyl, indem sie mit diesem unter Wasseraustritt das Jodmethylat des Hordenin-methyläthers gibt. (Schmelzpunkt zu 204° gefunden.)



p-Methoxyphenyläthyl-trimethyl-ammoniumjodid.
(Jodmethylat des Hordenin-methyläthers)

Die auf diese Weise erhaltene Verbindung ist identisch mit derjenigen, welche aus *p*-Methoxyphenyl-äthylamin und Jodmethyl entsteht. Die Verbindung wurde in großer Menge bei der Darstellung des Hordenins erhalten, auch Léger hat sie bereits dargestellt und nachgewiesen, daß sie $1\frac{1}{2}$ Mol. Krystallwasser enthält. Die Verbindung schmilzt dann bei 96—97°. Es wurde nun gefunden, daß das Krystallwasser leicht entfernt werden kann ohne die Krystallform der Substanz zu ändern. Die wasserfreie Verbindung zeigt den Schmp. 206°. Das Gemisch mit dem vorher beschriebenen bei 204° schmelzenden Produkt gab keine Schmelzpunktsdepression, es verflüssigte sich bei 204—205°.

Wie bereits erwähnt, läßt sich die Verbindung ohne Schwierigkeiten durch siedende Jodwasserstoffsäure an der Methoxylgruppe aufspalten und gestattet somit eine bequeme Darstellung des Hordenin-jodmethylats.

Während diese beiden Verbindungen durch Jodwasserstoff in der Siedebitze nicht verändert werden, gestatten sie andererseits kein andauerndes Erhitzen der wäßrigen Lösung, da in wiederholten Fällen beim Eindampfen von Mutterlaugen die anfangs wasserklare Lösung sich gelb bis tiefbraun färbte, wodurch die Reindarstellung erschwert wurde.

0.1920 g Sbst.: 0.1405 g AgJ.

$C_{13}H_{20}ONJ$. Ber. J 39.56. Gef. J 39.54.

(α)-*p*-Methoxyphenyl-äthyl-amin, $CH_3O.C_6H_4.CH(NH_2).CH_3$.

7 g Oxim des *p*-Acetylanisols, $CH_3O.C_6H_4.C(CH_3)=N.OH$, werden in

40 g Alkohol und 40 g Eisessig gelöst und mit 250 g Natriumamalgam in kleinen Portionen versetzt. Von Zeit zu Zeit ist der Zusatz von wenig Wasser erforderlich, um ausgeschiedenes Natriumacetat wieder in Lösung zu bringen. Nach beendeter Reduktion löst sich das Reaktionsgemisch klar in Wasser. Es wird einmal ausgeäthert, um nicht basische Anteile zu entfernen, und dann die Base mit starker Natronlauge abgeschieden. Um sie in ihrer Gesamtmenge zu gewinnen, ist 4—5-maliges Ausäthern erforderlich. Die Ätherauszüge werden mit Kaliumcarbonat getrocknet und mit alkoholischer Salzsäure in geringem Überschuß versetzt. Dabei scheidet sich das salzsaure Salz der Base in feinen Nadelchen ab, die in reinem Zustande den Schmp. 160° zeigen. Ausbeute 7 g. Die freie Base wird aus dem Chlorhydrat durch starke Kalilauge abgeschieden. Sie

bildet ein farbloses, stark basisches Öl, welches begierig Kohlensäure aus der Luft anzieht. Sie siedet bei 16 mm Druck zwischen 125—126°, bei 25 mm zwischen 129—132°.

0.1919 g Sbst.: 0.1461 g AgCl. — 0.2050 g Sbst.: 13.1 ccm N (15°, 756 mm).

$C_9H_{13}ON$. Ber. Cl 18.93, N 7.47.

Gef. » 18.83, » 7.48.

Methylierung des (α)-*p*-Methoxyphenyl-äthylamins.

1 Mol. (α)-*p*-Methoxyphenyl-äthylamin wird mit 3 Mol. Jodmethyl- und 2 Mol. Kaliumhydroxyd in alkoholischer Lösung einige Zeit auf 100° erhitzt und dann die Flüssigkeit auf dem Wasserbade eingedampft. Der Rückstand besteht aus Kaliumjodid und einem gelben Sirup, dem Reaktionsprodukte. Durch Behandeln mit Aceton läßt sich dieses vom Alkalisalz trennen und durch Eindampfen oder Fällen mit Äther in fester Form gewinnen. Zur völligen Reinigung wird die Verbindung aus sehr wenig Wasser umkrystallisiert; sie bildet dann schneeweiße, derbe Prismen, die zuweilen die Größe von 1 cm erreichen. Die Verbindung schmilzt bei 162°, erstarrt aber plötzlich, um erst wieder bei 250° völlig geschmolzen zu sein. Auf welchen Vorgängen diese Erscheinung beruht, ist noch nicht aufgeklärt, soll aber noch Gegenstand weiterer Untersuchung bilden.

0.1178 g Sbst.: 0.0857 g AgJ. — 0.1990 g Sbst.: 8.02 ccm N (15°, 761 mm).

Ber. J 39.56, N 4.56.

Gef. » 39.31, » 4.74.

(α)-*p*-Oxyphenyl-äthylamin, $OH.C_6H_4.CH(NH_2).CH_3$.

3 g (α)-*p*-Methoxyphenyl-äthylamin werden mit 8 ccm Jodwasserstoffsäure 15 Minuten erhitzt. Nach dem Verdünnen mit Wasser wird die braun gefärbte Lösung mehrere Male mit Äther ausgeschüttelt, welcher nicht unbedeutliche Mengen eines braunen Öls aufnimmt. Die wäßrige Lösung wird dann mit Soda alkalisch gemacht, wobei ebenfalls harzige Produkte abgeschieden werden. Durch weiteres Ausschütteln mit Äther oder besser mit Essigester gewinnt man sirupartige basische Produkte, aus denen man eine sehr geringe Menge einer krystallisierten Verbindung abscheiden kann, ca. 0.12 g. Die Verbindung ist schwer in Äther, leicht in Essigäther löslich und schmilzt bei 120—121°. Ihr Chlorhydrat wird in sehr schönen, derben Nadeln gewonnen, wenn die Lösung der Base in Essigäther mit alkoholischer Salzsäure versetzt wird. Der Schmelzpunkt liegt bei 185°. Die Menge der Substanz reichte für die Analyse nicht aus, doch möchte ich auf Grund der Darstellungsweise die Verbindung für das erwartete (α)-*p*-Oxyphenyläthylamin halten. Weitere Untersuchungen sind noch im Gange.

Die geringe Widerstandsfähigkeit der α -amidierten Basen gegen Jodwasserstoff, welche bei diesem Versuch zutage getreten ist, findet sich in noch verstärktem Maße bei dem Jodmethylat des (α)-*p*-Methoxyphenyläthyl-dimethylamins. Wird dieses in genau gleicher Weise behandelt wie die entsprechende Hordeninverbindung, so tritt völlige Zersetzung ein.

Zum Schluß möchte ich noch erwähnen, daß das in meiner vorhergehenden Arbeit beschriebene Oxim des *p*-Methoxyphenyl-acetaldehyds nach einer Privatmitteilung des Hrn. Prof. A. Wahl in Nancy bereits von Bouveault und A. Wahl auf dieselbe Weise gewonnen wurde¹⁾.

Nach Fertigstellung dieses Manuskriptes erschien die Arbeit von G. Barger²⁾, in welcher gleichfalls die Synthese des Hordenins durchgeführt ist. Wie ich aus ihr ersehe, hat Barger den Weg, der mich zum Ziele führte, als aussichtslos verlassen, da es ihm nicht gelang, die tertiäre Base zu isolieren. Doch vermochte er auf einem anderen Wege das Hordenin darzustellen. Die Ergebnisse seiner Arbeit stimmen mit den meinigen überein.

44. Alex. Naumann: Reaktionen in nichtwäßrigen Lösungen³⁾.

[Aus dem Chemischen Universitätslaboratorium zu Gießen.]

(Eingegangen am 7. Januar 1910.)

V. In Äthylacetat.

(Nach Versuchen von Max Hamers⁴⁾: Halogenverbindungen des Quecksilbers; von Emil Henninger⁵⁾: Ammoniak, Cadmiumjodid, Stannochlorid, Antimontrichlorid, Wismuttrichlorid.)

Das von Kahlbaum-Berlin bezogene Äthylacetat wurde mit sehr wenig Wasser geschüttelt, der Essigester über Calciumchlorid entwässert und schließlich über Natrium abdestilliert. Zu den Untersuchungen wurde nur der unter einem Barometerstand von 750 mm bei 74.5° übergehende Anteil verwendet. Dieses Äthylacetat reagierte

¹⁾ Bull. Soc. chim. [3], 29, 523 [1903].

²⁾ Journ. Chem. Soc. 95, 2173 [1909].

³⁾ Fortsetzung von diese Berichte 42, 3796 [1909].

⁴⁾ Verhalten der Halogenverbindungen des Quecksilbers in Äthylacetat. Dissertation, Gießen 1906.

⁵⁾ Reaktionen von Metallsalzen in wasserfreiem Äthylacetat. Dissertation, Gießen 1907.