

Über β -Chlor- β -phenyl-äthylamin-Derivate und einige Umwandlungen derselben in halogenfreie Verbindungen.

(5. Mitteilung über Studien auf dem Gebiete
der Phenylalkanolamine¹.)

Von H. Bretschneider.

Pharmazeutisch-Chemisches Institut der Universität Innsbruck².

(Eingelangt am 11. Mai 1946. Vorgelegt in der Sitzung am 27. Juni 1946.)

Die Auffindung einer recht einfachen Bildungsweise für das Methylamino-methyl-3,4-diacetoxy-phenyl-chlormethan-hydrochlorid (X) aus rac. Adrenalin, welches in der 1. Mitt. beschrieben wurde, lenkte unseren Blick auf die in synthetischer Hinsicht interessante und relativ wenig bearbeitete Verbindungsreihe der β -Chlor- β -phenyl-äthylamin-Derivate. Die Beschreibung neuer, präparativ ergiebiger Darstellungsmethoden für diese z. T. ungemein reaktionsfähigen und empfindlichen Verbindungen, die als Zwischenprodukte für später zu beschreibende Synthesen von Bedeutung wurden, sowie einige Umsetzungen zu halogenfreien Umwandlungsprodukten, teils bereits bekannten, teils noch nicht beschriebenen, sind der Gegenstand dieser Mitteilung.

Darstellung der β -Chlor- β -phenyl-äthylamin-Derivate.

Als Ausgangsmaterial für diese Verbindungen dienen die entsprechenden Phenylalkanolamine bzw. deren Halogenwasserstoffsalze, deren Carbinolgruppe eine verschiedene Reaktivität aufweist, abhängig von der Substitution im Phenylkern, wie in der 2. Mitt.¹ vorausgreifend erwähnt wurde. Diese verschiedene Reaktivität bedingt die Anwendung verschiedener Methoden zum Ersatz der Hydroxylgruppe gegen Chlor.

¹ 1. bis 4. Mitt. Mh. Chem. **76**, 355, 368; **77**, 385 (1947); **78**, 71 (1948).

² Diese Arbeit wurde in einem Laboratorium der wissenschaftlichen Abteilung der Firma C. H. Boehringer-Sohn, Ingelheim a. Rh., in den Jahren 1941 bis 1944 ausgeführt. Es sei auch an dieser Stelle der Direktion der Firma für die Genehmigung zur Veröffentlichung gedankt.

1. *β -Chlor- β -phenyläthylamin-Derivate mit unsubstituiertem Kern oder 3-ständiger Oxygruppe.* Vertreter dieser Reihe sind schon lange bekannt und wurden u. a. durch Druckbehandlung mit überkonzentrierter Salzsäure bei 80° erhalten (vgl. Mannich³, Hartung⁴). Durch Emdes Untersuchungen über die stereochemischen Beziehungen in der Reihe der optisch aktiven Ephedrine wurde das weitaus bequemere Verfahren der Thionylchlorideinwirkung auf die Phenylalkanolamine bekannt. Für präparative Zwecke ergibt sich nun aus Emdes Arbeiten, daß die Darstellung des (+) β -Chlor-pseudoephedrin-chlorhydrates sehr einfach durch Umsatz sowohl von (-) Ephedrinchlorhydrat als auch von (+) Pseudoephedrinchlorhydrat mit Thionylchlorid in Chloroformlösung gelingt, wobei in ersterem Fall eine Waldensche Umkehr am β -C-Atom erfolgt. (-) Chlorehedrin-chlorhydrat ist hingegen nach Emde schwieriger rein herzustellen. Es gelang erst nach langer Zeit, das Reaktionsprodukt von (-) Ephedrinhydrochlorid und rauchender Salzsäure zum reinen Chlorhydrochlorid zu kristallisieren. Etwas leichter ist das entsprechende (-) Bromephedrin-bromhydrat zugänglich.

Wir fanden nun, daß man aus dem medizinisch und technisch weniger wertvollen Pseudoephedrin auch mit Thionylchlorid in sehr einfacher Weise Chlorhydrochloridgemische erhalten kann, in welchen der Drehung nach zu ungefähr 40–50% (-) Chlorehedrin-chlorhydrat vorliegt, und zwar, wenn man statt des Hydrochlorides die (+) Pseudoephedrinbase der Einwirkung von Thionylchlorid unterwirft. Wärme scheint dabei die Bildung der (-) Form zu begünstigen. Obgleich die Reindarstellung der (-) Verbindung aus diesem Gemisch sehr schwierig sein dürfte, weil sich wenigstens bei unseren Versuchen die (+) Verbindung im Kristallisat anreicherte, erwies sich diese Beobachtung doch als wertvoll für uns. Denn bei einer, in einer anderen Mitteilung zu beschreibenden Umsetzung dieses Gemisches zeichnete sich das Reaktionsprodukt der (-) Form durch so große Schwerlöslichkeit aus, daß es leicht gelang, es in optisch reiner Form frei von dem um vieles leichter löslichen gleichzeitig entstandenen Diastereomeren zu trennen. — Wir fanden erst später, daß unsere Beobachtung, wonach der sterische Reaktionsverlauf ein verschiedener ist, je nachdem ob das neutrale Hydrochlorid oder die freie Base mit Thionylchlorid reagieren, mit einer schon von Kenyon, Phillips und Mitarbeitern⁶ aufgefundenen sterischen Reaktionslenkung einige Ähnlichkeit aufweist. Diese Forscher fanden, daß (-) Mandelsäure mit Thionylchlorid allein ohne Umkehr, hingegen mit Thionylchlorid und tertiären Basen, wie Pyridin, unter Umkehr in die entsprechende Phenylchloreigsäure verwandelt wird. Es wäre daher zu prüfen, ob nicht auch bei der Darstellung des obenerwähnten (-) Chlorehedrin-hydrochlorides die sterische Ausbeute durch Zugabe einer tertiären Base gesteigert werden könnte.

³ Ber. dtsch. chem. Ges. **47**, 1445 (1914).

⁴ J. Amer. chem. Soc. **53**, 1878 (1931).

⁵ Helv. chim. Acta **12**, 384 (1929).

⁶ J. chem. Soc. London **1930**, 415.

Glatt verlief die Darstellung des den Chlorehedrin-hydrochloriden isomeren Dimethylamino-methyl-phenyl-chlormethan-hydrochlorides (II) aus dem entsprechenden Carbinolhydrochlorid in Chloroform mit Thionylchlorid.

Nach dem gleichen Verfahren erfolgte auch der Umsatz des in 3-Stellung acetoxylierten Methylamino-methyl-phenyl-carbinol-hydrochlorides, welches aus dem in der 2. Mitt. genannten Methylamino-3-acetoxy-acetophenon-hydrochlorid durch katalytische Reduktion unter den in der 3. Mitt. erwähnten Bedingungen in allerdings nicht kristallisierter Form erhalten worden war. Das daraus dargestellte Methylamino-methyl-3-acetoxy-phenyl-chlormethan-hydrochlorid (III) wurde aber kristallisiert erhalten und gab richtige Analysenwerte.

2. β -Chlor- β -phenyl-äthylamin-Derivate mit 4- bzw. 3,4-Hydroxyl-substituiertem Kern. Das Methylamino-methyl-4-methoxy-phenyl-chlormethan-hydrochlorid (V) erhielten wir in für uns überraschender Weise in glatter Reaktion aus dem entsprechenden Carbinol (IV) unter den in der 2. Mitt.¹ genannten Bedingungen der „Salzacylierung“ in Chlorwasserstoff-gesättigtem Eisessig und Acetylchlorid. Unter denselben Bedingungen bildete sich nämlich, wie in der 3. Mitt.¹ beschrieben, aus dem Methylamino-methyl-4-acetoxy-phenyl-carbinol-hydrochlorid (VI) das Methylamino-methyl-4-acetoxy-phenyl-carbinolacetat-hydrochlorid (VII). Eine der Mischprobe nach mit obigem Methylamino-methyl-4-methoxy-phenyl-chlormethan-hydrochlorid identische Verbindung desselben Chlorgehaltes erhielt man durch Einwirkung von Chlorwasserstoff-gesättigtem Eisessig allein auf das entsprechende Carbinol. Wir glauben, daß diese verschiedene Reaktionsweise der 4-Methoxy- und der 4-Acetoxyverbindung tatsächlich auf einer verschiedenen Reaktivität des Carbinols beruht und nicht durch Unterschiede der Löslichkeit oder ähnliche Voraussetzungen bedingt ist.

Allgemein gute Ausbeuten gewährte das Verfahren der Salzacylierung mit Chlorwasserstoff-gesättigtem Eisessig und Acetylchlorid bei der Überführung von 4-Oxy- bzw. 3,4-Oxyphenyl-alkanolaminen in die entsprechenden Kern-acetoxylierten Amino-methyl-phenyl-chlormethan-hydrochloride, die sich auch, etwas weniger bequem allerdings, aus den in flüssigem Schwefeldioxyd gelösten Carbinolen und Acetylchlorid darstellen lassen. Es wurden so in bei Zimmertemperatur je nach der Löslichkeit des Ausgangsmaterials verschieden rasch ablaufender Reaktion folgende Chlorhydrochloride dargestellt: Amino-methyl-4-acetoxy-phenyl-chlormethan-hydrochlorid (VIII), Methylamino-methyl-4-acetoxy-phenyl-chlormethan-hydrochlorid (IX), Methylamino-methyl-3,4-diacetoxy-phenyl-chlormethan-hydrochlorid (X) und Isopropylamino-methyl-3,4-diacetoxy-phenyl-chlormethan-hydrochlorid (XI).

Die acetoxylierten Chlorhydrochloride zeichnen sich durch eine hervorragende Kristallisierungsfreudigkeit aus. Ihre Reinigung hat infolge ihrer Zersetzung mit besonderer Vorsicht zu erfolgen, weil beim Umlösen aus Alkoholen z. B. sehr leicht Ersatz des Halogens durch den Alkoxyrest eintritt. Glücklicherweise fallen aber die meisten Ver-

bindungen direkt ohne Umkristallisation in analysenreiner Form an. Die Verbindungen sind nach unseren Beobachtungen in absolut trockener Atmosphäre unbegrenzt haltbar, nicht jedoch in gewöhnlichen Präparatengläsern.

Durch die Beobachtung, daß Chlorwasserstoff-gesättigter Eisessig allein schon das Methylamino-methyl-4-methoxy-phenyl-carbinol-hydrochlorid in das Chlorhydrochlorid verwandelt, erhebt sich die Frage, ob es denn für Reaktionen, bei welchen der Acetylrest wieder abgespalten wird, notwendig sei, überhaupt die *acetylierten* Chlorhydrochloride anzustreben? Wir möchten die Frage bejahen; denn die Reaktivität des β -Halogenatoms dürfte bei nicht acetyliertem Kern eine so große sein, daß die Verbindungen zu labil werden, und ferner dürften sie vielleicht die hervorragenden Kristallisationseigenschaften weniger ausgeprägt besitzen. Bei einem allerdings nur einmal gemachten Versuch der Einwirkung von Chlorwasserstoff-gesättigtem Eisessig auf Methylamino-methyl-4-oxyphenylcarbinol konnte kein kristallisiertes Chlorhydrochlorid erhalten werden, und der mit dem Rohprodukt vorgenommene Umsatz mit Diäthylamin führte wohl zu einem Reaktionsprodukt, welches mit dem aus dem acetylierten Chlorhydrochlorid erhaltenen identisch war, aber in sehr viel schlechterer Ausbeute (s. u. Umwandlungen der Chlorhydrochloride in halogenfreie Verbindungen).

Nachfolgend seien hier die Ergebnisse der Salzacylierung nach der 2., 3. und dieser Mitt. zusammengefaßt:

Mit dem zur Salzacylierung verwendeten Reaktionsgemisch (Chlorwasserstoff-gesättigter Eisessig und Acetylchlorid) reagieren

anormal, d. h. unter Ersatz des Seitenkettenhydroxyls durch Chlor, folgende Oxy- bzw. Polyoxyphenyl-alkanolamine:

4-Oxy-, 4-Methoxy-, 3, 4-Dioxy-phenylalkanolamine, welche die entsprechenden acetoxylierten β -Chlor- β -phenyläthylamin-Derivate liefern.

Normal, d. h. unter Veresterung des Seitenkettenhydroxyls, reagieren hingegen die 3-Oxy-, 4-Acetoxy-, 3, 4-Diacetoxyphenylalkanolamine, welche die entsprechenden acetoxylierten β -Acetoxy- β -phenyl-äthylamin-Derivate ergeben.

Bezüglich des Reaktionsverlaufes bei der Einwirkung von Acetylchlorid auf Adrenalin in flüssigem Schwefeldioxyd oder in Chlorwasserstoff-gesättigtem Eisessig sollte man also annehmen, daß zu allererst das Seitenkettenhydroxyl durch Chlor ersetzt wird und dann erst Acetylierung der Phenolhydroxyle erfolgt.

Betreffs einer Zusammenstellung von Beobachtungen anderer Autoren, die im Zusammenhang mit den hier beschriebenen erwähnenswert sind, sowie bezüglich von Deutungsversuchen dieser durch die Substitution des Kernes bedingten Abhängigkeit der Reaktivität des in α -Stellung befindlichen Substituenten der Seitenkette (Kern-Seitenketten-Effekt) sei auf eine spätere, im Anschluß an neues Beobachtungsmaterial geplante Abhandlung verwiesen.

Im folgenden seien einige Umwandlungen der β -Chlor- β -phenyl-äthylamine, und zwar in halogenfreie Verbindungen beschrieben. Einige

darauf folgende Reaktionen, wie die Überführung des Methylamino-methyl-3,4-diacetoxyl-phenyl-chlormethan-hydrochlorides in das Tetra-acetyl-adrenalin und andere Acetyl-derivate, wurden schon in der 1. Mitt.¹ gebracht.

Bimolekulare Reaktionsprodukte von β -Chlor- β -(4- bzw. 3,4-Oxy)-phenyl-äthylamin-Derivaten.

Eine eigentümliche Reaktion, welche zu Verbindungen doppelter Molgröße führt, tritt ein, wenn 4- bzw. 3,4-diacetoxylierte β -Chlor- β -phenyl-äthylamine mit primärer oder sekundärer Aminogruppe mit Basen, und zwar am besten organischen Basen, wie Diäthylamin oder Piperidin, in Methanol kurze Zeit erhitzt werden. Aus dem zur Trockene verdampften Ansatz kristallisieren auf Zugabe von starker Salzsäure die schwerlöslichen Chlorhydrate der neuen Verbindungen meist in guter Ausbeute. Erst später wurde festgestellt, daß auch andere alkalische Stoffe, wie Pyridin, konzentrierter Ammoniak oder wäßrige Kaliumbikarbonatlösung, dieselbe Umwandlung bewirken, jedoch in viel schlechterer Ausbeute.

Versuche zur Konstitutionsermittlung der anfallenden Verbindungen wurden gleichzeitig an den aus Amino-methyl-4-acetoxyl-phenyl-chlormethan-hydrochlorid (VIII) und den entsprechenden Hydrochloriden des Methylamino-4-acetoxyl-phenyl-chlormethan (IX) und des Methylamino-methyl-3,4-diacetoxyl-phenyl-chlormethan (X) erhaltenen Reaktionsprodukten vorgenommen; manchmal wurden die aus den Beobachtungen an nur einer Verbindung gezogenen Schlüsse als auch für die anderen geltend angenommen, was bei der großen Ähnlichkeit der Ausgangs- und Endprodukte erlaubt erscheint.

Zunächst zeigte die qualitative Reaktion mit Eisenchlorid, daß während des Umsatzes im alkalischen Medium, wie zu erwarten, Verseifung der Acetylgruppen eingetreten war. In Übereinstimmung damit sind die Verbindungen in Lauge löslich. Die Basen sind aus der heißen, wäßrigen Lösung der Chlorhydrate mit Soda fällbar. Im Gegensatz zu den Stammverbindungen (Adrenalin und Sympatol) geben die wäßrigen Lösungen der Hydrochloride eine Fällung mit Pikrinsäure. Die Elementaranalyse der aus den Chlorhydrochloriden der eben genannten Basen (IX und X) gewonnenen Reaktionsprodukte gibt für die einfache Formel $C_9H_{12}ONCl$ bzw. $C_9H_{12}O_2NCl$ gut stimmende Werte. Die Annahme, es wäre aus den β -Chlor- β -phenyl-äthylamin-Verbindungen unter HCl-Abspaltung durch das Diäthylamin ein monomolekulares Olefin (ein Phenyl-N-methyl-vinylamin-Derivat) entstanden, konnte aber bald widerlegt werden. Es gelang nämlich nicht, unter verschiedenen Bedingungen der katalytischen Reduktion, eine leicht hydrerbare Doppelbindung nachzuweisen, und zwar weder an dem ausgehend vom Adrenalin erhaltenen *Hydrochlorid* der Formel $C_9H_{12}O_2NCl$ noch an einem aus der entsprechenden Base hergestellten Acetyl-derivat. Die Acetyl-derivate stellen wir durch Erhitzen der Basen mit Essigsäureanhydrid her, also unter Bedingungen, unter welchen nach unseren Erfahrungen eine Acetylierung sekundärer Aminogruppen sicher

erfolgt. Es liefert jedoch auch die Acetylierung der Basen mit Essigsäure-anhydrid und Pyridin bei Raumtemperatur ein identisches Acetyl derivat. Die Analyse der Acetyl derivate der aus den Chlorhydrochloriden der Formel IX und X erhaltenen entsprechenden Basen gab die für eine einfache Formel $C_{13}H_{15}O_4N$ bzw. $C_{11}H_{13}O_2N$ entsprechenden Werte. Die Acetylverbindung der Formel $C_{13}H_{15}O_4N$ ist im Hochvakuum destillierbar und erstarrt wieder kristallin. Die dazu nötige Badtemperatur übersteigt aber die zur Destillation des uns bekannten 3,4-Diacetoxy-phenyl-N-acetyl-methyl-vinylamins (siehe 1. Mitt.¹⁾) um ein beträchtliches. Auch qualitativ konnte an dem Acetylprodukt keine Doppelbindung nachgewiesen werden, als wir sein Verhalten im direkten Vergleich mit dem eben erwähnten Vinylaminderivat gegen Tetranitromethan, Kaliumpermanganat in Aceton und Brom in Chloroform prüften.

Es war damit das Vorliegen eines Oléfins ausgeschlossen worden und eine Ringbildung mußte angenommen werden. Zunächst sollte die durch die qualitativen Befunde der Schwerlöslichkeit und Schwerflüchtigkeit der Verbindung zweifelhaft gewordene Molgröße eindeutig bestimmt werden. Um die Messungen an stabileren Derivaten, als es die bekannt empfindlichen Phenolester sind, durchzuführen, entschlossen wir uns, die Methyläther der Basen herzustellen. Die Methylierung bereitete unerwartete Schwierigkeiten, begründet in der unangenehmen Schwerlöslichkeit der Phenolbasen. Man erhielt in schlechter Ausbeute sowohl bei der Reaktion mit Phenyltrimethylammoniumchlorid als auch mit Diazomethan dieselben Methylderivate. Aus der dem Chlorhydrat $C_9H_{12}O_2NCl$ (aus X erhaltenen) entsprechenden Base gewann man einen Methyläther, dessen N- und OCH_3 -Werte der einfachen Formel $C_{11}H_{15}O_2N$ entsprachen, während in der um ein Hydroxyl ärmeren Reihe sich eine Formel $C_{10}H_{13}ON$ für das Methylderivat ergab. Zu einem nach der Mischprobe mit letzter genannter Verbindung identischen Körper gelangte man auch, als man das Methylamino-4-methoxy-phenyl-chlormethan-hydrochlorid (V) der Einwirkung von Diäthylamin unterwarf. Die Ausbeute an dieser Verbindung war aus unbekannten Gründen sehr schlecht. Die Molgewichtsbestimmungen an beiden Methyläthern ergaben nun eindeutig, daß die Formeln zu verdoppeln sind zu $C_{22}H_{30}O_4N_2$ bzw. $C_{20}H_{26}O_2N$.

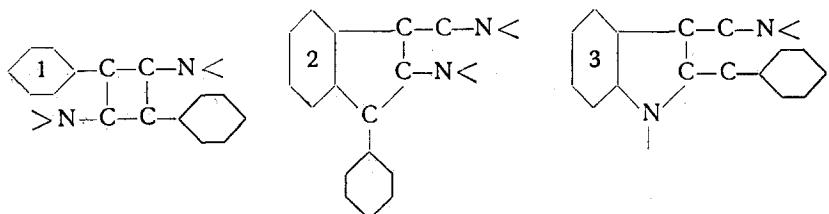
Damit war die Annahme, daß in den neuen Verbindungen ein einfach molekulares Ringgebilde, etwa ein Dihydroindolsystem, vorliege, ausgeschlossen.

In gleicher Weise wie die beiden vorhin beschriebenen Chlorhydrochloride ließ sich auch das Amino-methyl-4-acetoxy-phenyl-chlormethan hydrochlorid (VIII) mit Diäthylamin in Methanol zu einem schwerlöslichen und hochschmelzenden Chlorhydrat umsetzen, dessen Analyse die für eine Formel $C_{16}H_{20}O_2N_2Cl_2$ passenden Werte ergab. Das aus der entsprechenden Base durch Kochen mit Essigsäureanhydrid hergestellte Acetyl derivat gab aber einen N-Wert, der auf das Vorliegen eines Tetraacetyl derivates, nicht eines Diacetyl derivates, eindeutig hinwies, d. h. die zugrunde liegende Base ist keine tertiäre Base. In dieser Annahme wurden wir durch den parallel durchgeföhrten Vergleich der Basizität der drei Acetylverbindungen be-

stärkt: nur die beiden ersterwähnten Acetylverbindungen gaben in heißer alkoholischer Lösung mit alkoholischer Pikrinsäure Fällungen, entwickelten mit Tetranitromethan in Chloroform eine deutliche Färbung und lösten sich in verdünnter Salzsäure besser als in reinem Wasser, nicht so hingegen das letzterwähnte Tetraacetyl derivat, welches aus einem Chlorhydrochlorid mit primärer Aminogruppe erhalten worden war.

Die endgültige Konstitutionsermittlung der Verbindungsreihe durchzuführen, war uns leider nicht mehr möglich. Sie hätte vorerst darin zu bestehen, die Natur des Aminostickstoffatoms in den beiden erstgenannten Verbindungen eindeutig festzulegen. Das obenerwähnte Diacetyl derivat ($C_{11}H_{13}O_2N_2 = C_{22}H_{26}O_4N_2$) gab ein Bishydrochlorid, dessen N- und Cl-Werte der Formel $C_{22}H_{26}O_4N_2 \cdot 2HCl$ gut entsprachen. Setzen wir also voraus, daß kein abnorm schwer acetylierbarer Aminostickstoff vorliegt, zu welcher Annahme kein rechter Grund vorhanden ist, so muß die Formel für das nicht acetylierte Kondensationsprodukt der Bildung einer noch basischen Acetylverbindung Rechnung tragen, d. h. der Aminostickstoff im Kondensationsprodukt muß *tertiär* sein (XIIa). — Dasselbe wollen wir für das aus dem Methylamino-methyl-3,4-diacetoxy-phenyl-chlormethan-hydrochlorid erhaltene Kondensationsprodukt annehmen (XIIIa). — In dem von Amino-methyl-4-acetoxy-phenyl-chlormethan-hydrochlorid ausgehend erhaltenen Kondensationsprodukt muß der Aminostickstoff hingegen *sekundär* sein, weswegen unter gleichen Reaktionsbedingungen ein nicht mehr basisches Tetraacetyl derivat gebildet wird (XIVb).

Gilt diese Folgerung, so sind alle Formeln für Kondensationsprodukte mit neuem Ringsystem, aber unverändertem sekundären Aminostickstoff auszuschließen, z. B. die Formeln 1 – 3. Nur Formel 3 würde die Bildung einer noch basischen Acetylverbindung erklären, nicht aber die Tatsache der Bildung eines Bishydrochlorides dieser Acetylverbindung.



Als ungezwungenste, noch näher zu beweisende Vermutung erscheint es uns daher, an eine Kondensation zwischen je einem Cl-Atom und je einem Amino- bzw. Imino-Wasserstoff-Atom zweier Moleküle zu denken und in den Kondensationsprodukten ein 2,5-Diphenyl-substituiertes Hexahydropyrazin-Ringsystem vorliegend anzunehmen (XII – XIV). Danach würde dem aus dem Methylamino-methyl-4-acetoxy-phenyl-chlormethan-hydrochlorid (IX) erhaltenen Kondensationsprodukt die Formel XII (a – c, a = Base, b = Diacetat, c = Dimethyläther) zukommen, während dem aus dem Methylamino-methyl-3,4-diacetoxy-phenyl-chlormethan-hydrochlorid gewonnenen die Formel XIII (a – c, a = Base, b = Tetraacetat,

c = Tetramethyläther), schließlich dem aus dem Amino-methyl-4-acetoxy-phenyl-chlormethan-hydrochlorid (VIII) hervorgehenden Produkt die Formel XIV (a und b, a = Base, b = Tetraacetat) zuzuteilen wäre. Ein leichtes Bedenken, welches wir gegen die Zuteilung der Hexahydropyrazin-Formel haben, ist durch die Tatsache geweckt worden, daß die Bishydrochloride der dargestellten Methyläther schwachsäure Reaktion in wäßriger Lösung zeigen, was wir nicht erwartet hätten.

2,5-Diphenyl-substituierte Hexahydropyrazin-Derivate der hier beschriebenen Reihe oder ähnlicher Art sind unseres Wissens nicht bekannt geworden. Die Bildung von Dihydropyrazin-Derivaten durch Einwirkung von Alkali auf die Lösung von Phenylalkanonaminen mit primärem Amino-stickstoff-Atom wurde hingegen schon vor längerer Zeit beobachtet und erstmalig von *Gabriel*⁷ beschrieben. Diese Kondensationsprodukte werden durch konzentrierte Salzsäure leicht zu den Phenylalkanonaminsalzen rückgespalten und gehen schon in Berührung mit Luftsauerstoff in Pyrazinderivate über.

Anhang: (+) Chlorpseudoephedrin-hydrochlorid und Diäthylamin.

Wir überzeugten uns zuerst, daß in dem genannten Ephedrinderivat das Chlor-atom bedeutend fester gebunden ist als in den Chlorhydrochloriden von Formel VIII – XI; die Verbindung kann nämlich in Methanol ohne Veränderung gekocht werden.

Vorversuche, das (+) Chlorpseudoephedrin-hydrochlorid dem gleichen Umsatz mit Diäthylamin in Methanol wie bei den eben erwähnten Kern-hydroxylierten Chlorhydrochloriden VIII – X zu unterwerfen, ergaben ein anderes Bild. Es wurde dabei ein Gemisch chlorfreier, verschieden hoch siedender Öle gebildet, dessen leicht-flüchtigster Vertreter schon mit Wasserdämpfen flüchtig ist. Dieses Öl besitzt einen erfrischenden Geruch, der an Menthol erinnert und nur entfernt an eine Base. Die Dämpfe der Substanz besitzen eine deutlich abschwellende Wirkung auf die Nasenschleimhäute. Das hygroskopische Hydrochlorid ist in Wasser im Gegensatz zu den vorhin beschriebenen bimolekularen Hydrochloriden (XII – XIV) sehr leicht löslich und zeigt im selben Lösungsmittel ein $[\alpha]_D = +62^\circ$.

Die nächsthöher siedende Ölfraktion ist fast geruchlos, gibt ein ähnlich hochschmelzendes, in Wasser leicht lösliches Chlorhydrat wie die vorige, welches aber nach seiner Linksdrehung ($[\alpha]_D = -17^\circ$) und Mischprobe sicher verschieden von der ersterwähnten Verbindung ist. Daneben entstehen in kleinerer Menge noch höher siedende Öle, die aber noch nicht untersucht wurden. Es scheint uns nicht ausgeschlossen, daß die erste Fraktion ein Phenyläthylenimin-Derivat vorstellt, doch müßten weitere Versuche zur Aufklärung der Reaktion und Analyse der dabei gebildeten Verbindungen aus äußeren Gründen unterbleiben.

Austausch des Chlors bzw. der Acetoxygruppe gegen Wasserstoff in β -Chlor- β -phenyl-äthylamin-Derivaten und entsprechenden β -Acetoxyverbindungen durch katalytische Hydrierung. (Phenyläthylenamin-Derivate.)

Daß diese Reaktion an *nicht* im Kern hydroxylierten Verbindungen mit Palladium-Katalysatoren sich in recht guter Ausbeute durchführen läßt, ist schon länger bekannt. Wir nennen, ohne vollständig sein zu wollen, Arbeiten

⁷ Ber. dtsch. chem. Ges. 41, 1133 (1908); 44, 1546 (1911).

von *Hartung*⁴, *Emde*⁵, ferner *Dobke* und *Keil*⁶. Hier sei erwähnt, daß sich auch die nach unserem Verfahren der Salzacylierung aus den entsprechenden Carbinolen darstellbaren, *Kern-hydroxylierten* bzw. -acetoxylierten Chlorhydrochloride am Palladium-Kohle-Kontakt gut zu den Phenyläthylamin-Derivaten reduzierten ließen.

Methylamino-methyl-4-acetoxy-phenyl-chlormethan-hydrochlorid (V) wurde so nach Verseifung der Acetylgruppe im Hydroprodukt in N-Methyltyramin-hydrochlorid (XV) übergeführt. — Methylamino-äthyl-3,4-diacetoxy-phenyl-chlormethan-hydrochlorid (X) lieferte, in gleicher Weise behandelt, 3,4-Dioxophenyl-N-methyl-äthylamin, auch Epinin genannt (XVI), welches als Chlorhydrat und Base mit den entsprechenden Verbindungen anderer Herstellungsarten identifiziert wurde.

In gleicher Weise wurde Isopropylamino-methyl-3,4-diacetoxy-phenyl-chlormethan-hydrochlorid (XI) in das noch nicht beschriebene 3,4-Dioxophenyl-N-isopropyl-äthylamin-hydrochlorid verwandelt (XVII a) und durch sein 3,4-Diessigsäureester-chlorhydrat und 3,4-Dipropionsäureester-chlorhydrat näher charakterisiert (XVII b und c).

Im Zusammenhang mit der Darstellung obiger Phenyläthylamin-Derivate durch Ersatz von Chlor gegen Wasserstoff seien hier einige Beobachtungen über die katalytische Reduktion von β -acetoxylierten Phenyläthylaminen gebracht.

Diese Reduktion der Acetoxygruppe tritt erfahrungsgemäß leichter ein als die Reduktion des unveresterten Carbinols und wurde schon vor längerer Zeit sowohl an verschiedenen fertigen Benzylacetatderivaten, wie Acetylmandelsäureester, Acetoxybenzylcyanid u. a., als auch kürzlich an *unveresterten* Benzylalkoholderivaten selbst, welche einer Hydrierung unter Veresterungsbedingungen unterworfen wurden, studiert. Während bei den älteren Verfahren zur Reduktion der *Acetate* entweder bei hoher Temperatur (150°)⁹ oder unter Zusatz von konzentrierter Schwefelsäure mit sehr großen Katalysatormengen¹⁰ bei Zimmertemperatur mit und ohne Überdruck¹¹ gearbeitet wird, gelingt die Hydrierung der *Carbinole* nach *Rosenmund*¹² in Eisessig unter Zusatz von Perchlorsäure als Veresterungskatalysator mit normalen Edelmetallmengen bei $80 - 90^\circ$ und bietet den Vorteil, daß auch in einem Arbeitsgang Carbonylverbindungen direkt der Reduktion zu den Phenyläthylaminen unterworfen werden können. Der Zusatz von Schwefelsäure oder Perchlorsäure bringt es aber mit sich, daß zur Gewinnung der meistens verlangten Hydrochloride der Reduktionsprodukte über die Basen derselben aufgearbeitet werden muß, was bei der Herstellung von Oxyphenyl-äthylaminen, besonders der empfindlichen Vertreter mit Brenzkatechinkern ein entschiedener Nachteil sein dürfte.

⁸ Chem. Zbl. **1939** II, 3148.

⁹ *Rosenmund*, Arch. Pharmaz. **266**, 281 (1928).

¹⁰ *Kindler*, Ber. dtsch. chem. Ges. **68**, 2242 (1935); Liebigs Ann. Chem. **554**, 9 (1943).

¹¹ *Kindler*, Ber. dtsch. chem. Ges. **74**, 316 (1941).

¹² Ber. dtsch. chem. Ges. **75**, 1850 (1942).

Wir beobachteten bei der katalytischen Reduktion von zwei nach unserem Verfahren der Salzacylierung in fast quantitativer Ausbeute zugänglichen β -acetoxylierten Verbindungen unter *normalen* Hydrierungsbedingungen (wäbrige Lösung, ohne Schwefelsäure oder Perchlorsäurezusatz, am Palladium-Kohle-Kontakt in normaler Menge) einen recht glatten Reaktionsverlauf. Es wurde so dargestellt das 3-Acetoxy-phenyl-N-methyl-äthylamin-hydrochlorid (XVIII), indem man das Rohprodukt der Salzacylierung von Methylamino-methyl-3-oxyphenyl-carbinol, das von den leichtflüchtigen Reaktionspartnern durch Erhitzen im Vakuum befreit worden war und nach der 2. Mitt. das O-Diessigesterhydrochlorid vorstellt, in Wasser am Palladium-Kohle-Kontakt hydrierte. Die Aufarbeitung des Hydroproduktes erfolgte durch Nachacytylierung zu dem obengenannten Esterchlorhydrat, welches gut kristallisiert. — Das nicht acetylierte Hydrochlorid ist bekannt¹³, jedoch durch einen tiefen Schmelzpunkt ausgezeichnet und schwer kristallin zu erhalten. — Es ist im Hinblick auf die Untersuchungen *Kindlers*¹⁴ über die Reduktion von Acetylmandelsäureester denkbar, daß im rohen Ausgangsmaterial vorhandene freie Mineralsäurereste diesen recht glatten Ersatz der Acetoxygruppe gegen Wasserstoff begünstigte.

Daß aber der Ersatz des β -ständigen Acetoxyrestes gegen Wasserstoff auch in gänzlich säurefreiem Medium gelingt, zeigte uns ein Versuch mit reinem razemischen O-Acetyl-ephedrinhydrochlorid (2. Mitt., III). Diese Verbindung nahm bei gewöhnlicher Temperatur ohne Säurezusatz glatt ein Mol Wasserstoff am Palladium-Kohle-Katalysator auf. Die Aufarbeitung ergab rac. Phenylmethylaminopropan-hydrochlorid (rac. Pervitin) (XIX), welches von *Dobke* und *Keil*⁸ durch Reduktion des rac. Chlor-pseudoephedrin-hydrochlorides dargestellt worden war.

β -Rhodano- β -(4-acetoxy-phenyl)-N-methyl-äthylamin-hydrochlorid (XX) und β -Rhodano- β -(3,4-diacetoxy-phenyl)-N-methyl-äthylamin-hydrochlorid (XXI).

Der Umsatz der acetoxylierten Chlorhydrochloride IX und X mit Kaliumrhodanid in Methanol zu den entsprechenden im Titel genannten Hydrochloriden mit Rhodanorest bereitete weniger Schwierigkeiten, als man erwarten konnte. Der Grund dürfte in der bedeutend größeren Stabilität der Rhodanoverbindungen im Vergleich zu den Chlorverbindungen liegen, wie man nach den Untersuchungen von *v. Auwers*¹⁵ in der Reihe der Oxybenzylderivate wohl annehmen darf, und ferner in der anscheinend großen Geschwindigkeit des Umsatzes, welche die andere uns bekannte und hier mögliche Reaktion, nämlich den Ersatz des Halogens gegen den Alkoxyrest, weit übertrifft.

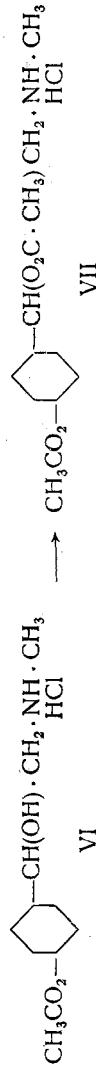
Zur Ausführung der Reaktion wird das Chlorhydrochlorid mit zwei Mol Kaliumrhodanid in Methanol etwa 2 Stunden auf 130° erhitzt.

¹³ *I. S. Buck*, J. Amer. chem. Soc. 54, 3664 (1932).

¹⁴ Ber. dtsch. chem. Ges. 74, 316 (1941).

¹⁵ Ber. dtsch. chem. Ges. 34, 4256 (1901).

Formelübersicht.



 XII	 XIII (XIIIa) R = H (XIIIb) R = CH_3CO (XIIIc) R = CH_3	 XIV (XIVa) $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{H}$ (XIVb) $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{CH}_3\text{CO}$	<hr/> XV XVI
 XVI	 XVII (XVIIa) R = H (XVIIb) R = CH_3CO (XVIIc) R = $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CO}$	 XVIII (XVIIIa) R = H (XVIIIb) R = CH_3CO (XVIIIc) R = $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CO}$	 XIX (XIXa) R = H (XIXb) R = CH_3CO (XIXc) R = $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CO}$
 XX XXI	 XXI	<hr/>	

Man trennt darauf von dem ausgeschiedenen Kaliumsalz und stellt den Eindampfrest her. Zur Vereinheitlichung des beim Kochen mit Methanol teilweise an den Phenolacetylgruppen verseiften Reaktionsproduktes wird mit Chlorwasserstoff-gesättigtem Eisessig und Acetylchlorid nachacetyliert. Es wurden auf diese Weise hergestellt: aus dem Chlorhydrochlorid IX das β -Rhodano- β -(4-acetoxy-phenyl)-N-methyl-äthylamin-hydrochlorid (XX) und aus X das β -Rhodano- β -(3,4-diacetox-phenyl)-N-methyl-äthylamin-hydrochlorid (XXI), die beide ausgezeichnet kristallisieren. Die Elementaranalyse ergab die verlangten Werte für N, S u. Cl.

Experimenteller Teil.

1. β -Chlor- β -phenyl-äthylamin-Derivate mit unsubstituiertem Kern oder 3-ständiger Oxygruppe.

(+) *Chlorpseudoephedrinhydrochlorid* (I) aus (+) Pseudoephedrinhydrochlorid und Thionylchlorid.

Wir folgten den Angaben von *Emde*⁵ und erhielten aus 105 g (+) Pseudoephedrinhydrochlorid ($[\alpha]_D^{20} = +62^\circ$) nach zweimaligem Umkristallisieren des Rohproduktes aus Alkohol 48 g (+) Chlorpseudoephedrinhydrochlorid von der spezifischen Drehung $[\alpha]_D^{20} = +112^\circ$ in Übereinstimmung mit der Literaturstelle.

(-) *Chlorehedrinhydrochlorid* (I) enthaltende Chlorhydrochloridgemische aus (+) *Pseudoephedrinbase* und Thionylchlorid.

Läßt man hingegen Thionylchlorid auf in Chloroform gelöste *Base* einwirken, so erhält man je nachdem, ob ohne oder mit Kühlung gearbeitet wird, kristalline Chlorhydrochloridgemische, deren spezifische Drehung von etwa $+20^\circ$ bis etwa $+45^\circ$ schwankt. Diese Chlorhydrochloride geben bei der Analyse einen richtigen Chlorwert und sind schwefelfrei, also analysenrein, aber ein Gemisch der Diastereomeren. Umkristallisieren erhöht den Drehwert, reichert also die (+)-Form an. Die Ausarbeitung optimaler und gut reproduzierbarer Bedingungen zur Erzielung möglichst tief drehender, also an (-) Chlorehedrinhydrochlorid angereicherter Gemische war für unsere Zwecke nicht nötig und wurde nicht durchgeführt.

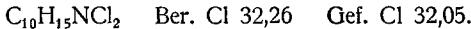
Thionylchlorid-Einwirkung ohne Kühlung:

a) 1,65 g Pseudoephedrinbase ($[\alpha]_D^{29} = +51,3^\circ$ in Alkohol), in 8 ccm Chloroform gelöst, wurden mit 0,72 ccm Thionylchlorid versetzt. Man beobachtete zunächst mäßige Erwärmung, kristallinen Aūfall, dann starke Erwärmung und neuerliche Lösung unter Orangefärbung. Nach kurzer Erwärmung auf dem Wasserbad bis zum Abklingen der SO₂-Entwicklung wurde im Vakuum auf etwa 4 ccm eingeengt. Äther fällte eine Schmiere, die nach dem Abgießen des Fällungsmittels aus Aceton-Äther kristallisiert 1,11 g Kristalle vom Schmp. 179 – 181° (unkorr.) ergaben. $[\alpha]_D^{20} = +19,8^\circ$ (0,458 g Sbst. ad 10 ccm Wasser, $\alpha = +0,91^\circ$).

b) Ein größerer Ansatz lieferte ein etwas höher drehendes Kristallisat. 82,6 g (+) Pseudoephedrinbase wurden in 400 ccm Chloroform gelöst

und 40 ccm Thionylchlorid eingetragen. Die Innentemperatur stieg unter gleichen Erscheinungen wie beim Vorversuch auf 50°. Man konzentrierte im Vakuum auf dem Wasserbad und fällte den keinen SO₂-Geruch mehr zeigenden Ansatz mit Äther direkt kristallin. 102 g Kristalle vom Schmp. 176 – 180° und der spezifischen Drehung [α]_D^{20°} = + 28,2° (0,465 g Sbst. ad 10 ccm Wasser, α_D = + 1,31°).

In der schwefelfreien Substanz wurde der Chlorgehalt nach *Hunsdiecker*¹⁶ bestimmt.



Thionylchlorid-Einwirkung unter Kühlung. Kühlung beeinträchtigt die Bildung des (–) Chlorhydrochlorides. In die auf 0° gekühlte und gehaltene Mischung von 50 g Pseudoephedrinbase und 50 ccm Chloroform wurden 100 ccm Thionylchlorid in 20 Minuten eingetragen und der Ansatz darauf ½ Stunde bei Zimmertemperatur stehengelassen. Man fällte kristallin mit Äther und erhielt 65 g Kristalle vom Schmp. 188 – 190° und der spezifischen Drehung [α]_D^{20°} = + 45° (0,518 g Sbst. ad 10 ccm Wasser, α_D = + 2,41°). Umkristallisation erhöht den Drehwert des Gemisches. 10 g Kristallisat wurden aus 30 ccm Alkohol umgelöst. Man erhielt 5,25 g vom Schmp. 190 – 193° und der spezifischen Drehung von [α]_D = + 52,5° (0,514 g Sbst. ad 10 ccm Wasser, α_D = + 2,68°).

Dimethylamino-methyl-phenyl-chlormethan-hydrochlorid (II).

*ω-Dimethylaminoacetophenon*¹⁷: 172 g ω-Bromacetophenon, gelöst in 122 ccm Benzol, wurden in 300 ccm wäßrige Dimethylaminolösung (ca. 3,4 Mol), welche auf eine Innentemp. von etwa 5° gehalten und gerührt wurde, im Laufe von ca. 2 Stunden eingetropft. Man rührte 1 Stunde nach und nahm die Emulsion in Äther auf. Die mit Wasser dreimal gewaschene Ätherlösung wurde mit Natriumsulfat getrocknet und darauf in der filtrierten Lösung durch Einleiten von trockenem HCl-Gas bis zur kongosauren Reaktion das kristalline Hydrochlorid ausgefällt. Das mit Aceton und anschließend Äther gewaschene Chlorhydrat wog 105 g. Man löste aus der gleichen Menge heißen Alkohols um und erhielt insgesamt 88,5 g (52% d. Th.) *ω*-Dimethylamino-acetophenon-hydrochlorid vom Schmp. 176 – 178°.

*ω-Dimethylamino-methyl-phenylcarbinol-hydrochlorid*¹⁸: 71 g *ω*-Dimethylaminoacetophenon-hydrochlorid wurden in 100 ccm heißem Wasser gelöst, die Lösung zur Reinigung mit 7 g Kohle geschüttelt, filtriert und zu der vorhydrierten, etwas Salzsäure enthaltenden Katalysator-Suspension (1 g Pd auf 14 g Kohle) gegeben. Nach 12 stündigem Schütteln des auf eine Badtemp. von etwa 80° gehaltenen Reaktionsgefäßes in einer Wasserstoffatmosphäre war etwas mehr als die berechnete Menge Gas aufgenommen worden. Das vom Katalysator befreite Filtrat wurde im Vakuum zur Trockene verdampft und schließlich scharf im Vakuum der Ölspalte

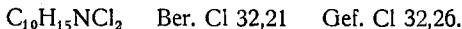
¹⁶ Ber. dtsch. chem. Ges. **76**, 264 (1943).

¹⁷ *Eidebenz*, Arch. Pharmaz. **280**, 60 (1942).

¹⁸ *Fiffeneau* und *Fourneau*, C. R. Acad. Sci. Paris **146**, 699 (1908).

nachgetrocknet. Das amorphe Reduktionsprodukt wurde aus Aceton kristallisiert erhalten. 56,5 g ω -Dimethylamino-methyl-phenylcarbinol-hydrochlorid vom Schmp. 139 – 142°.

ω -Dimethylamino-methyl-phenyl-chlormethan-hydrochlorid (II): 25 g Dimethylamino-methyl-phenylcarbinol-hydrochlorid wurden in eine eiskühlte Mischung von 63 ccm Chloroform und 50 ccm Thionylchlorid eingetragen, worin sie sofort gelb in Lösung gehen. Die bald darauf einsetzende Kristallisation wurde nach kurzer Zeit durch Zugabe von etwa 1,25 l Äther vermehrt und nach einigem Stehen in Eis isoliert (27,15 g Rohprodukt). Das Rohprodukt wurde in 100 ccm Methanol heiß gelöst und mit 300 ccm Äther gefällt. Das abgesogene Kristallat wurde mit einem Gemisch von Methanol-Äther 1 : 3 und schließlich mit reinem Äther gewaschen. Man erhielt 23,9 g Chlorhydrochlorid vom Schmp. 203° u. Zers.



Die Mischprobe mit dem fast gleich hoch schmelzenden ω -Dimethylamino-methyl-phenylcarbinol-acetat-hydrochlorid (vgl. 2. Mitt.¹, Formel V) zeigt eine deutliche Depression auf etwa 180°.

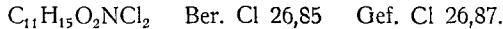
Methylamino-methyl-3-acetoxyphenyl-chlormethan-hydrochlorid (III).

Methylamino-methyl-3-acetoxyphenylcarbinol-hydrochlorid: Zur katalytischen Reduktion des in der 3. Mitt.¹ (Formel VII) beschriebenen Methylamino-3-acetoxy-acetophenon-hydrochlorides wurden 50 g desselben in 500 ccm Wasser suspendiert und mit 8 g 20%igem Palladium-Kohle-Katalysator in einer Wasserstoffatmosphäre bei Zimmertemperatur geschüttelt. Nach ca. 20 Stunden war die Hauptmenge an Gas aufgenommen, der Rest wurde nach zweimaligem Erwärmen des Reaktionsgefäßes auf ca. 70° Luftbadtemp. in weiteren 5 Stunden absorbiert. Die vom Katalysator befreite klare Lösung wurde nun in einem Tieftemperaturverdampfer nach Jantzen und Schmahlfuß¹⁹ bis zum Sirup (52 g) verdampft und dieser in 200 ccm Chloroform aufgenommen. Die trocken filtrierte Chloroformlösung scheidet ein Kristallat von verseiftem Methylaminomethyl-3-oxyphenylcarbinol-hydrochlorid in geringer Menge ab, welches abfiltriert wurde. Da es nicht gelang, das vom Chloroform befreite Reduktionsprodukt zur Kristallisation zu bringen, wurde das amorphe Material zur Überführung in das Chlorhydrochlorid benutzt.

Methylamino-methyl-3-acetoxyphenyl-chlormethan-hydrochlorid: Zur Chlorierung in der Seitenkette wurden 43,6 g des eben beschriebenen amorphen Carbinolhydrochlorides in etwa 60 ccm Chloroform gelöst und bei 0° mit 26 ccm (ca. 2 Mol) Thionylchlorid versetzt. Nach 3 stündigem Stehen wurde der Ansatz in 900 ccm Äther gegossen und die mit Äther durchgeknefete Rohfällung abgesogen. Das Rohprodukt (42 g) wurde in 350 ccm Aceton warm gelöst und die mit einem Zehntel des Gewichtes

¹⁹ Chem. Fabr. 2, 387 (1929).

an Knochenkohle versetzte filtrierte Lösung stark eingeeengt. Die nach einigem Stehen isolierten, mit Aceton und Äther gewaschenen Kristalle (22 g) schmolzen bei $143 - 146^{\circ}$.



β -Chlor- β -phenyläthylamin-Derivate mit 4-bzw. 3,4-Oxy-substituiertem Kern.

Methylamino-methyl-4-methoxyphenyl-chlormethanhydrochlorid (V).

Methylamino-4-methoxyacetophenon-hydrochlorid: 47,5 g ω -Chlor-4-methoxyacetophenon²⁰ wurden allmählich in eine turbinierte Mischung von 200 ccm ca. 40%iger wäßriger Methylaminlösung und 200 ccm Äther so eingetragen, daß eine Innentemp. von 10° unter Kühlung eingehalten wurde. Nach dem Eintragen ($\frac{1}{2}$ Stunde) rührte man 35 Minuten nach und ließ darauf nach Zugabe von 50 ccm Äther die Temp. bis 15° ansteigen. Man trennte im Scheidetrichter, ätherte die wäßrige Lösung noch einmal nach und wusch die vereinigten Ätherlösungen mit gesättigter Kochsalzlösung. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat füllte man auf 700 ccm mit Äther auf und leitete nach Zugabe von 35 ccm vergälltem Alkohol unter Kühlung solange trockenes HCl-Gas ein, bis der entstehende Niederschlag sichtlich durch amorphe Abscheidungen verunreinigt zu werden beginnt. Dies ist noch vor dem Erreichen kongosaurer Reaktion der Fall. Das kristalline Hydrochlorid wurde abgesaugt und mit Aceton und Äther gewaschen. Zur Reinigung wurde aus der etwa doppelten Menge vergällten Alkohols umkristallisiert und aus 32 g Rohprodukt ca. 23 g (40% d. Th.) an Aminoketonhydrochlorid vom Schmp. 203° erhalten. Eine nochmalige Kristallisation aus absolutem Alkohol erhöhte den Schmp. auf 211° ²¹.

Methylamino-methyl-4-methoxyphenylcarbinol-hydrochlorid²² (IV): Zu der aus 4 g Kohle, 16 ccm 2%iger Palladiumchloridlösung und 10 ccm Wasser bereiteten, darauf vorhydrierten Katalysatorsuspension fügte man die Lösung von 18 g Methylamino-4-methoxyacetophenon-hydrochlorid in 76 ccm Wasser. Nach 2stündigem Schütteln bei Zimmertemperatur war die berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen worden. Das Filtrat des Katalysators wurde im Vakuum verdampft und der Sirup bei 100° im Vakuum der Ölzpumpe nachgetrocknet. Die im Trockenrückstand (17,8 g) einsetzende Kristallisation wurde durch Aufkochen mit 40 ccm Aceton weitergeführt und durch Zugabe von 10 ccm Äther vervollständigt. 13,7 g Carbinolhydrochlorid vom Schmp. $120 - 122^{\circ}$.

²⁰ Kunckell, Ber. dtsch. chem. Ges. **30**, 1715 (1897); Fusco, Chem. Zbl. **1940 II**, 2883.

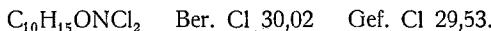
²¹ Vossinkel, Ber. dtsch. chem. Ges. **45**, 1004 (1912).

²² Legerlotz, Chem. Zbl. **1934 I**, 3086; Zus. zu DRP. 566.578, Chem. Zbl. **1933 I**, 1017.

*Methylamino-methyl-4-methoxyphenyl-chlormethan-hydrochlorid (V).**a) Durch Einwirkung von HCl-gesättigtem Eisessig und Acetylchlorid:*

10 g Methylamino-methyl-4-methoxyphenylcarbinol-hydrochlorid wurden in 40 ccm HCl-gesättigtem Eisessig fast gelöst und 20 ccm Acetylchlorid dazugegeben. Nach eintägigem Stehen bei Zimmertemperatur wurde abgesaugt und mit Aceton und reichlich Äther gewaschen. Unter Einbeziehung der aus der Mutterlauge erhaltenen Menge erhielt man 10,23 g rein weiße Kristalle vom Schmp. 147°, welche sich nach der Analyse aber nicht als das erwartete Carbinolacetat-hydrochlorid, sondern als das im Titel genannte Chlorhydrochlorid (V) erwiesen.

Zur Analyse gelangte das Reaktionsprodukt ohne weitere Reinigung nach dem Trocknen bei 1 mm und 20° bis zur Gewichtskonstanz.



b) Durch Einwirkung von HCl-gesättigtem Eisessig allein: 0,5 g Methylamino-methyl-4-methoxyphenylcarbinol-hydrochlorid gingen mit 2 ccm HCl-gesättigtem Eisessig fast in Lösung und schieden darauf alsbald das kristalline Reaktionsprodukt ab. Dieses wurde nach Stehen über Nacht isoliert und mit Aceton und reichlich Äther gewaschen. Das bei 1 mm und 20° zur Konstanz getrocknete Produkt (0,45 g) zeigte einen Schmp. 148° und erwies sich nach der Mischprobe und Analyse als identisch mit dem nach a) erhaltenen Stoff.

*ω-Aminomethyl-4-acetoxyphenyl-chlormethan-hydrochlorid (VIII).*

ω-Amino-4-methoxyacetophenon-hydrochlorid: *ω-Chlor-4-methoxyacetophenon* wurde nach *Kunckell*²⁰ dargestellt und aus 300 g Anisol 304 g Chlorketon erhalten. An das Chlorketon wurde nach *Mannich*²³ Hexamethylentetramin angelagert, wobei aus 184,5 g Chlorketon 246,5 g Additionsprodukt gewonnen wurden, von welchen 244 g nach derselben Vorschrift mit alkoholischer Salzsäure gespalten 94,4 g *ω-Amino-4-methoxy-acetophenon-hydrochlorid* lieferten.

ω-Amino-4-oxyacetophenon-hydrochlorid: Die Verseifung der Methoxygruppe wird am einfachsten mit 66%iger Bromwasserstoffsäure vorgenommen: 58 g *ω-Amino-4-methoxyacetophenon-hydrochlorid* werden mit 58 ccm 66%iger Bromwasserstoffsäure 3^{3/4} Stunden im Ölbad von 150° unter Rückfluß erhitzt. Nach dieser Zeit ist eine in 30%ige Kalilauge eingetragene Probe klar löslich. Nach dem Stehen über Nacht wird der Ansatz mit 60 ccm Aceton verrieben. Das abgesogene Rohprodukt wurde mit Aceton und Äther gewaschen (57,3 g). Zur Überführung in die Base löste man in 45 ccm heißem Wasser und füllte mit 20 ccm konz. Ammoniak. Die Oxybase wurde mit Eiswasser, schließlich mit Aceton und Äther gewaschen (30 g). – Zur Darstellung des Chlorhydrates wurden 44,7 g

²³ Ber. dtsch. chem. Ges. **44**, 1546 (1911); Arch. Pharmaz. **269**, 581 (1931).

Base in 100 ccm vergälltem Alkohol aufgeschlämmt und heiß mit 45 ccm ca. 6n-alkohol. Salzsäure (kongosaure Reaktion) versetzt. Die Abscheidung des Chlorhydrates wurde durch Zugabe von 150 ccm Aceton erzielt. Das isolierte Salz wurde mit Aceton und Äther gewaschen, 47,7 g vom Schmp. 244°. Für die nachfolgende Hydrierung wurde die ganze Menge aus 1,2 l 95 %igem Alkohol unter Kohlezusatz umkristallisiert. Keine merkliche Erhöhung des Schmelzpunktes.

*ω -Aminomethyl-4-oxyphenylcarbinol-hydrochlorid*²⁴: Bei der nicht ganz glatten Hydrierung des eben beschriebenen Aminoketonchlorhydrates waren die Ausbeuten an Carbinolhydrochlorid aus unbekannten Gründen schlecht. Aus den nicht zur Kristallisation zu bringenden Mutterlaugen wurde aber nach der Salzacetylierung (s. u.) ein acetyliertes Chlorhydrochlorid desselben Schmelzpunktes gewonnen wie aus dem kristallisierten Carbinolhydrochlorid. 40 g ω -Amino-4-oxyacetophenon-hydrochlorid, gelöst in 200 ccm lauem Wasser, wurden zu der vorhydrierten Katalysatorsuspension (0,5 g Palladium auf ca. 7 g Kohle) gegeben. Da nach 2stündigem Schütteln auch nach dem Erwärmen des Reaktionsgefäßes die Wasserstoffaufnahme sehr träge war, wurde 1 ccm 2 %iger Palladiumchloridlösung zugegeben und so bei gelinder Wärme eine verhältnismäßig raschere Aufnahme der berechneten Menge Wasserstoff erzielt. Das Filtrat wurde im Vakuum zur Trockene verdampft (49 g). Zur Kristallisation wurde in 50 ccm Alkohol gelöst und mit Äther gefällt. 19,7 g ω -Aminomethyl-4-oxyphenylcarbinol-hydrochlorid vom Schmp. 158°.

ω -Aminomethyl-4-acetoxyphenyl-chlormethan-hydrochlorid: 19,2 g ω -Aminomethyl-4-oxyphenylcarbinol-hydrochlorid wurden in 60 ccm HCl-gesättigtem Eisessig unter Kühlung eingetragen und 60 ccm Acetylchlorid dazugegeben. Nach Stehen über Nacht stellte man bei 50° Badtemp. und 20 mm den Trockenrest her (ca. 50 g), dessen beginnende Kristallisation durch Zugabe von 20 ccm Aceton-Äther (1:1) und schließlich von 30 ccm Äther vermehrt wurde. Das nach einigem Stehen isolierte Chlorhydrochlorid wurde mit reichlich Äther gewaschen und im Exsikkator zur Gewichtskonstanz getrocknet. 23,9 g Kristalle des ω -Amino-4-acetoxyphenyl-chlormethan-hydrochlorids vom Schmp. 177°.



Gewinnung weiterer Mengen des eben erwähnten Chlorhydrochlorides aus den nicht kristallisierenden Mutterlaugen des Carbinolhydrochlorides: Die bei 1 mm und 100° Badtemp. getrockneten harzartigen Mutterlaugen (22,4 g) wurden in 60 ccm HCl-Gas-gesättigtem Eisessig unter Schütteln gelöst und unter Kühlung mit 60 ccm Acetylchlorid versetzt. Nach Stehen über Nacht wurden die leicht flüchtigen Bestandteile weitgehend im Vakuum verdampft und die beginnende Kristallisation durch Zugabe eines Aceton-Äther-Gemisches vervollständigt. Das isolierte Produkt wurde mit Äther gewaschen und wog nach dem Trocknen im Exsikkator 21,85 g. Schmp. 176°.

²⁴ Mannich, Arch. Pharmaz. 253, 193 (1915).

Methylamino-methyl-4-acetoxyphenyl-chlormethan-hydrochlorid (IX).

100 g Methylamino-methyl-4-oxyphenylcarbinol-Base²⁵ (Sympatol) wurden unter Kühlung mit Eiswasser in 270 ccm HCl-Gas-gesättigtem Eisessig eingetragen und dazu allmählich 270 ccm Acetylchlorid unter weiterer Kühlung zugefügt, wobei völlige Lösung erfolgt und nach kurzem die Eisenchloridreaktion des Ansatzes negativ wird. Man ließ über Nacht bei Zimmertemperatur stehen und saugte am nächsten Tag die reichliche Kristallisation ab, welche mit wenig kaltem Aceton gewaschen wurde (Teil I).

Eine zweite Generation wird durch Einengen der Mutterlaugen bei einer Badtemp. von 65 – 70° im Vak. von 20 mm bis zum dicken Kristallbrei erhalten, welcher abgesaugt und gleichfalls mit kaltem Aceton gewaschen wurde (Teil II). Zur weiteren Reinigung genügt es, die beiden Teile des Reaktionsproduktes zu vereinigen und mit 200 ccm eiskaltem Aceton zu verreiben. Das isolierte Reaktionsprodukt wurde reichlich mit eiskaltem Aceton und schließlich Äther gewaschen und in einem mit Kalilauge und Kieselgel gefülltem Exsikkator getrocknet und aufbewahrt. 132 g vom Schmp. 177 – 179°.

$C_{11}H_{15}O_2NCl_2$ Ber. N 5,30, Cl 26,85 Gef. N 5,21, Cl 26,90.

Durch Kochen des Methylamino-methyl-4-acetoxyphenyl-chlormethanhydrochlorides in Alkohol wird das Chlor der Seitenkette gegen den Äthoxyrest ausgetauscht, nach der Analyse aber vermutlich teilweise auch eine Ummesterung der Acetoxygruppe bewirkt. 600 mg Chlorhydrochlorid wurden in 10 ccm absol. Alkohol 3 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Der im Vakuum hergestellte Eindampfrest, aus Alkohol-Äther umgelöst, gab 254 mg Kristalle vom Schmp. 181° (Mischprobe mit Ausgangsmaterial zeigt Depression).

$C_{13}H_{20}O_3NCl$	Ber. N 5,12, Cl 12,95, C_2H_5O 16,46,
$C_{11}H_{18}O_2NCl$	Ber. N 6,05, Cl 15,30, C_2H_5O 19,42,
	Gef. N 5,92, Cl 15,35, C_2H_5O 18,37.

Methylamino-methyl-3,4-diacetoxyphenyl-chlormethan-hydrochlorid (X).

Die Bildung dieser Verbindung aus Adrenalin und Acetylchlorid wurde bereits in der 1. Mitt.¹ erwähnt (s. dort, Formel VII). Durch Einwirkung des Acetylchlorides auf die in flüssigem Schwefeldioxyd suspendierte Base (Salz-acetylierung Ausführungsform A) konnte die Ausbeute an diesem Chlorhydrochlorid auf ca. 40% gesteigert werden (Versuch a). — Eine präparativ brauchbare Methode vermittelt aber erst die Ausführungsform B der Salz-acetylierung mit HCl-Gas-gesättigtem Eisessig und Acetylchlorid (Versuch b).

a) 5,49 g rac. Adrenalinbase wurden in einer Mischung von 15 ccm flüssigem Schwefeldioxyd und 15 ccm Acetylchlorid, die in einem Kältemisch gehalten wurde, eingetragen. Nach 4 Stunden Stehen ist bei gelegentlichem Umschütteln fast alle Substanz in Lösung gegangen und

²⁵ Legerlotz, Chem. Zbl. 1929 I, 1048; 1930 I, 586; 1931 I, 1518; 1934 I, 1885, 2490.

nach 6 Stunden ist die Eisenchloridreaktion einer verdampften Probe nicht mehr grün. Nach 30stündigem Stehen wurde aufgearbeitet und die leicht flüchtigen Anteile bei 20° und 10 mm vertrieben. Die im Vakuum über Kalilauge und Silicagel getrocknete Salzmasse wurde mit Essigester verrieben, abgesogen und mit Essigester und Äther gewaschen. Dann wiederholte man das Digerieren mit Aceton und erhielt so 6,12 g vom Zersetzungspunkt 140°. Zur Umkristallisation wurde in 30 ccm Methanol gelöst, die Lösung bei möglichst tiefer Temperatur im Vakuum bis zur beginnenden Kristallisation eingeengt, 20 ccm Essigester zugesetzt und weiter im Vakuum verdampft, bis ein dicker Kristallbrei resultierte. Nach vollständiger Kristallisation wurde das isolierte Produkt mit eiskaltem Essigester und Äther gewaschen. 4,66 g Kristalle, die, in gleicher Weise nochmals umgelöst, 4,0 g reines Methylamino-methyl-3,4-diacetoxy-phenyl-chlormethan-hydrochlorid vom Schmp. 188° ergaben.



b) 10 g rac. Adrenalinbase wurden im Verlauf einer Stunde in 40 ccm HCl-gesättigtem Eisessig bei 20° unter Schütteln eingetragen. Nach weiterem 3stündigen Schütteln war Lösung erzielt. Man kühlte mit Eiswasser, versetzte mit 40 ccm Acetylchlorid und ließ 3 Tage bei 0° stehen. Darauf wurden die leicht flüchtigen Anteile des Ansatzes bei einer Badtemp. von 45° und 15 mm vertrieben und die beginnende Kristallisation durch Ätherzusatz vervollständigt. Das isolierte Rohprodukt wurde mit Äther gewaschen und aus Methanol-Essigester bei möglichst niederer Temperatur in der oben beschriebenen Weise umgelöst. Man erhielt 13,82 g vom Schmp. 184° (78% d. Th.), identisch mit dem eben erwähnten Chlorhydrochlorid.

Eigenschaften des Chlorhydrochlorides: Die Verbindung ist zunehmend schwerer löslich in Methanol, Alkohol, Aceton, Essigester und Äther. Eine in Methanol unter Zusatz von wenig KHCO_3 erwärmte Probe gibt eine tief-violette Eisenchloridreaktion. In absolut trockener Atmosphäre ist das Salz anscheinend unbegrenzt haltbar. In einem Schliffglas aufbewahrt, wurde aber nach einmonatigem Stehen deutliche Entwicklung von Salzsäure- und Essigsäuredämpfen beobachtet und der Schmelzpunkt der eine beginnende Eisenchloridreaktion zeigenden Kristalle war um etwa 10° gesunken.

Die frisch bereitete wäßrige Lösung der Kristalle reagiert kaum sauer auf Lackmus. Nach 44stündigem Stehen ist die Lösung noch wasserhell, reagiert aber nun auch auf Kongo deutlich sauer, während die Eisenchloridreaktion noch negativ ist. Vermutlich tritt vor der Verseifung der Acetoxygruppen die Hydrolyse des Chloratoms der Seitenkette ein.

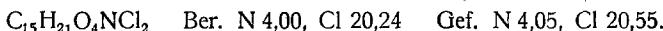
Isopropylamino-methyl-3,4-diacetoxyphenylchlormethan-hydrochlorid (XI).

Zur Darstellung dieses Chlorhydrochlorides mußte das Isopropylamino-methyl-3,4-dioxyphenylcarbinol-sulfatdihydrat²⁶ („Aludrin“) in das nicht kristallisierende Hydrochlorid verwandelt werden: 27,83 g Carbinol-

²⁶ Scheuing und Thomae, DRP. 723.278.

sulfatdihydrat würden in 125 ccm heißem Wasser gelöst, die Lösung mit verdünnter Salzsäure bis auf eben kongosaure Reaktion gebracht und mit der berechneten Menge heißer Bariumchloridlösung (12,2 g $\text{BaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ in 125 ccm heißem Wasser) gefällt. Man filtrierte unter Kohlezusatz und verdampfte das klare Filtrat bei 100° und 20 mm und trocknete schließlich den Sirup bei 1 mm. 22,77 g amorphes Hydrochlorid des Aludrins.

22,29 g des amorphen Chlorhydrates wurden durch 2stündigem Schütteln mit 60 ccm HCl-Gas-gesättigtem Eisessig in Lösung gebracht. Dann wurden unter Kühlung 60 ccm Acetylchlorid allmählich zugegeben. Nach 1ständigem Schütteln bei Zimmertemperatur ist die Eisenchloridreaktion einer verdampften Probe nicht mehr grün. Nach Stehen über Nacht wurden die leicht flüchtigen Anteile bei 40° und 15 mm und schließlich bei 1 mm vertrieben. 43,76 g Sirup, der mit 25 ccm Aceton verrieben, spontan kristallisierte. Nach Stehen in Eis wird abgesaugt und mit wenig Aceton gewaschen. Unter Einbezug der aus der Mutterlauge noch gewonnenen geringen Anteile erhält man 23,3 g an Exsikkator-trockenem, analysenreinem Produkt vom Schmp. $170 - 172^\circ$ (67% d. Th.).



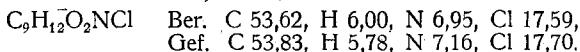
Die Verbindung ist nur in völlig trockener Atmosphäre haltbar.

Bimolekulare Reaktionsprodukte von β -Chlor- β -
(4- bzw. 3,4-Oxy-)phenyl-äthylamin-Derivaten.

Vermutliches 2,5-Bis-(3,4-dioxyphenyl)-hexahydro-N-methylpyrazin (XIII a).

23 g Methylamino-methyl-3,4-dioxyphenyl-chlormethan-hydrochlorid (X) wurden mit 48 ccm Methanol und 48 ccm Diäthylamin 2 Stunden im Ölbad von 125° unter Rückfluß erhitzt. Darauf verdampfte man im Vak. von 20 mm bei 80° Badtemp. bis zum Trockenrest. Dieser wurde mit 15 ccm einer Mischung von konzentrierter Salzsäure und gesättigter Kochsalzlösung (1:1) verrieben, wobei sofort die Abscheidung des fein kristallinen, schwer löslichen Hydrochlorides einsetzte. Nach Stehen über Nacht wird abgesaugt und der Reihe nach mit wenig Eiswasser, Alkohol, Aceton und schließlich Äther gewaschen. 10,62 g Kristalle des Hydrochlorides (XIII) vom Zersetzungspunkt 298° (74% d. Th.).

Zur Analyse wurden 740 mg aus 20 ccm heißem Wasser unter Filtration und Einengen umgelöst. 517 mg vom Schmp. $300 - 305^\circ$ unter Zersetzung.



Im Wasser von 20° ist die Verbindung zu ca. 2% löslich, reagiert sauer auf Lackmus und zeigt in dieser Lösung eine tiefgrüne Reaktion mit Eisenchlorid, wodurch der Brenzkatechinteil nachgewiesen wird. Eine warm bereitete Lösung des Chlorhydrates gibt mit wäßriger Pikrinsäure versetzt im Gegensatz zum Adrenalin ein in Wasser schwer lösliches Pikrat. Es ist leicht löslich in Aceton, weniger in Methanol und Äther und zerfällt sich nach bei 230° beginnender Braunfärbung bei 250° .

Versuch der quantitativen Hydrierung des Hydrochlorides vom Schmp. 300 – 305°.

a) In Wasser an Palladium-Kohle: 403 mg Hydrochlorid (XIII) wurden in einer Wasserstoffatmosphäre mittels der Fallvorrichtung einer Allglasapparatur zu 600 mg in 40 ccm Wasser vorhydriertem Palladium-Kohle-Katalysator (50 mg Metall) fallen gelassen. Während einer halben Stunde Schütteln bei Zimmertemperatur erfolgte keine Aufnahme, nach 1stündigem Erwärmen des Reaktionsgefäßes auf 60° Badtemp. war nur eine Aufnahme von 4 ccm festzustellen. 264 mg unverändertes Ausgangsmaterial ließen sich leicht regenerieren.

b) In Wasser an PtO₂: In ähnlicher Weise wie vorhin beschrieben wurden 407 mg Substanz an 51 mg in 40 ccm Wasser ausreduziertem PtO₂ zu hydrieren versucht. In der Kälte trat keine Aufnahme ein, nach dem Erwärmen des Reaktionsgefäßes wurde ein sehr langsamer Verbrauch beobachtet, gleichzeitig aber eine Trübung durch Ausfall in der Lösung. Wir nehmen an, daß allmählich eine Hydrierung der Benzolkerne einsetzt und gleichzeitig evtl. eine Reduktion der phenolischen Gruppen.

Andere Bildungsweisen des Hydrochlorides vom Schmp. 300 – 305° (XIIIa).

a) Mit Pyridin: 322 mg Methylamino-methyl-3,4-diacetoxyphenyl-chlor-methan-hydrochlorid (X) wurden in 2,5 ccm Pyridin im Bad von 115° nach kurzem Erwärmen gelöst und noch eine Stunde weiter erhitzt. Der im Vakuum hergestellte Trockenrest wird mit 2 ccm einer Mischung von konzentrierter Salzsäure und Kochsalzlösung (1:1) verrieben. Die wie beim Hauptversuch isolierten Kristalle (wenige Milligramm) schmolzen bei 299°. Nach der Mischprobe identisch mit dem Chlorhydrat vom Schmp. 300 – 305°. Bei kürzerer Einwirkung und geänderter Aufarbeitung wurde seinerzeit ein anderes Reaktionsprodukt gefaßt¹.

b) Mit Pyridin und Diäthylamin: Beim Versuch, das im Hauptversuch verwendete Methanol durch Pyridin zu ersetzen, trat wohl mit Diäthylamin eine bedeutende Erhöhung der Ausbeute gegenüber dem eben beschriebenen Pyridinversuch a) ein, ohne daß aber die Ausbeute des Hauptversuches verbessert werden konnte. 322 mg Chlorhydrochlorid (X) würden mit 1 ccm Pyridin und 1 ccm Diäthylamin eine Stunde bei 110 – 115° Badtemp. erhitzt. Der, wie vorhin beschrieben, aufgearbeitete Eindampfrest lieferte 93 mg des Chlorhydrates (XIIIa).

c) Mit konzentriertem Ammoniak: 966 mg Chlorhydrochlorid (X) wurden in 10 ccm konzentriertem Ammoniak eingetragen und eine Stunde unter Rückfluß gekocht. Ein vorübergehend ausgeschiedenes Harz verwandelt sich in ein Öl, welches auch schließlich in Lösung geht. Der wie üblich hergestellte und aufgearbeitete Trockenrest ergab 185 mg Kristalle des Hydrochlorides (XIII) vom Schmp. 299°, die sich nach der Mischprobe als identisch mit dem Produkt des Hauptversuches erwiesen.

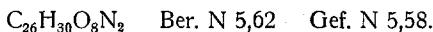
d) Mit Kalumbikarbonat (Kaliumkarbonat): 966 mg Chlorhydrochlorid (X) wurden in 10 ccm halb gesättigter Kalumbikarbonatlösung bei Zimmertemperatur eingetragen. Dabei schied sich ein helles Harz ab. Man kochte

darauf ca. 10 Minuten, wobei unter allmählicher Dunkelfärbung das Harz zunächst in Lösung ging, alsbald aber sich das Reaktionsprodukt aus der Lösung wieder abschied. Nach dem Abkühlen auf 0° wurde abgesaugt und mit wenig Wasser gewaschen. Das Rohprodukt wurde sofort mit kochsalzgesättigter Salzsäure (1:1) durch Verreiben in der Reibschale in das Hydrochlorid übergeführt. 143 mg vom Schmp. 298° nach der Mischprobe identisch mit dem Chlorhydrat vom Schmp. 300 – 305° (XIII a).

Darstellung der dem Chlorhydrat vom Schmp. 300 – 305° entsprechenden Base (XIII a). 3,18 g des Chlorhydrates wurden in 175 ccm heißem Wasser gelöst und die Base mit 14 ccm 10%iger Sodalösung ausgefällt. Die langsam einsetzende Kristallisation wird durch Kühlung auf 0° vervollständigt, abgesaugt, mit Eiswasser gewaschen und im Vakuum bis zur Konstanz getrocknet. 2,42 g vom Schmp. 233 – 236° (u. Zers.) entsprechend 93% d. Th. Die Base ist ziemlich gut löslich in Methanol und heißem Essigester, schwerer in Aceton, noch schwerer in Äther und Benzol. Durch Behandlung mit kochsalzgesättigter Salzsäure (1:1) kann aus ihr wieder das Chlorhydrat vom Schmp. 300° erhalten werden. Bei einem Versuch, die Base im Hochvakuum zu destillieren, trat völlige Zersetzung ein.

Acetyl derivat der Base vom Schmp. 236° (XIII b). 4,0 g Base (XIII) wurden mit 16 ccm Essigsäureanhydrid 2 Stunden im Ölbad von 150° erhitzt, wobei sofort klare Lösung eintrat. Der nach dem Verdampfen des Essigsäureanhydrids im Vakuum hergestellte Eindampfrest zeigte beginnende Kristallisation. Zur Entwicklung derselben wird mit reichlich Äther aufgekocht, der Äther etwas verdampft und dann kaltgestellt. Das isolierte Produkt wurde mit Äther gewaschen. 4,54 g vom Schmp. 203 – 205°.

Zur Analyse wurden 500 mg in 5 ccm heißem Dioxan gelöst, filtriert und mit ca. 5 ccm heißem Wasser gefällt. Die isolierte Kristallisation wurde mit Aceton und Äther gewaschen und bei 1 mm konstant getrocknet. 375 mg vom Schmp. 204 – 206°.



Infolge der Eigenschaft der acetylierten Verbindung, im Gegensatz zur Base sublimierbar, bzw. destillierbar zu sein, ergibt sich für kleine Mengen eine bequemere Darstellungsmethode: 200 mg der Base wurden mit 2 ccm Essigsäureanhydrid 2 Stunden im Bad von 140° erhitzt. Der bei 20 mm hergestellte Eindampfrest war kristallin und destillierte im Kugelrohr bei einer Luftbadtemp. von 210° und 10^{-3} mm als fast farbloses Öl, das bald darauf kristallisierte. Schmelzpunkt und Mischprobe zeigten die Identität des Kristallates mit dem beschriebenen Acetyl derivat vom Schmp. 206° (XIII b).

Zur orientierenden Ermittlung der Molgröße wurde ein Gemisch gleicher Teile des 3, 4, N-Triacetyl-3, 4-dioxyphenyl-methyl-vinylamins (s. I. Mitt., Formel III) und des eben beschriebenen Acetyl derivates (XIII b) der Destillation im Hochvakuum unterworfen. Während das Triacetyl derivat bei einer Luftbadtemp. von 170° als Öl nach außen destillierte, sublimierte das Acetat langsam bei etwa 190°.

Rückverseifung der Acetylverbindung vom Schmp. 206° zum Hydrochlorid (XIII a): 498 mg des Acetylproduktes wurden mit 5 ccm 0,5n-HCl

2 Stunden im CO₂-Strom auf 130° Badtemp. erhitzt. Es wurde bis zur Salzmasse abverdampft und diese mit wenig Eiswasser verrieben. Man erhielt 358 mg Hydrochlorid vom Schmp. 305° der Verbindung (XIII a). Mischprobe.

Chlorhydrat der Acetylverbindung vom Schmp. 206° (XIII b): 536 mg der Acetylverbindung wurden in Chloroform gelöst und mit ätherischer Salzsäure bis zur kongosauren Reaktion versetzt. Die erscheinende Kristallisation wurde durch Äther vermehrt, isoliert und mit Äther gewaschen. 598 mg vom Schmp. 235 – 238°. Die wäßrige Lösung des Hydrochlorides reagiert schwach sauer auf Kongopapier, beim Kochen derselben tritt aber weder Abscheidung noch Trübung ein. Mit Eisenchlorid zeigt sich keine Farbreaktion. Natriumpikratlösung ruft aber in der wäßrigen Lösung einen Niederschlag hervor. Nach Zersetzung des Hydrochlorides mit Kaliumbikarbonat kann durch Chloroformextraktion das unveränderte Acetat vom Schmp. 206° rückgewonnen werden. Eine Analyse des Chlorhydrates langte infolge der Kriegsverhältnisse leider nicht ein, doch dürfte die Analyse des unten beschriebenen Chlorides der Acetylverbindung (XII b), welches in ähnlicher Weise hergestellt wurde, genügend Beweis sein, daß auch in dem eben beschriebenen Salz ein Bishydrochlorid vorliegt.

Zur Basizität des Acetylnderivates vom Schmp. 206° (XIII b): Gelegentlich eines Acetylierungsversuches wurde beobachtet, daß sich das Acetyl-derivat sowohl mit halbnormaler Säure einer Chloroformlösung entziehen läßt, als auch aus der sauren Lösung wieder mit Chloroform rückgeschüttelt werden kann. Danach ist das Acetylnderivat als schwach basisch zu bezeichnen. Bezuglich weiterer qualitativer Versuche zur Beurteilung der Basizität vgl. die parallel durchgeföhrten Versuche mit den 3 Acetylverbindungen dieser Formelreihe XII, XIII u. XIV bei der letztgenannten Verbindung.

Sättigungszustand des Acetylnderivates vom Schmp. 206° (XIII b): Zur qualitativen Beurteilung verglichen wir das Verhalten des Acetylnderivates mit zwei aus der 1. Mitt.¹ bekannten Verbindungen, und zwar dem 3, 4, N-Triacetoxy-phenyl-vinyl-methylamin Schmp. 112° (Formel III) und dem 3, 4, N-Triacetyl-adrenalon (Formel VI). Kaliumpermanganat in Acetonlösung wird von unserem Acetylnderivat sehr langsam verbraucht, während das Olefin (Schmp. 112°) sehr rasch, das Adrenalon-derivat hingegen gar nicht reagierte. Im Einklang damit gab Tetranitromethan mit dem zu untersuchenden Acetylnderivat eine gelborange Färbung, während das Olefin sich tiefbraun färbte und das Adrenalon-derivat farblos blieb.

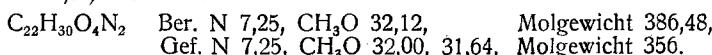
Ein Versuch zur quantitativen Hydrierung des Acetylnderivates gab den qualitativen Untersuchungen entsprechend keine Wasserstoffaufnahme: 507 mg Substanz wurden in derselben Apparatur, wie beim Chlorhydrat (XIII a) beschrieben, an 600 mg Palladium-Kohle-Katalysator in Eisessiglösung zu hydrieren versucht. Auch nach dem Erwärmern des Reaktionsgefäßes zeigte sich keine Wasserstoffaufnahme.

O-Methylderivat der Base vom Schmp. 236° (XIII c).

a) *Darstellung mit Diazomethan:* 2,5 g Base (XIII a) wurden in 30 ccm Methanol aufgeschlämmt, mit der aus 5 ccm Nitrosomethylurethan, 7 ccm

25%iger methylalkohol. Kalilauge und 250 ccm Äther dargestellten Diazomethanlösung versetzt und 12 Tage bei 0° aufbewahrt, wobei gelegentlich umgeschüttelt wurde. Nach dieser Zeit war noch immer etwas Diazomethan vorhanden, zu dessen Umsetzung wir kurz aufkochten. Nach dem Erkalten trennte man von 1,13 g vermutlich nicht umgesetzten Kristallen und verdampfte das Filtrat. 850 mg Reaktionsprodukt wurden aus Äther unter Druck umkristallisiert und 330 mg Kristalle des Methyläthers (XIII c) vom Schmp. 180 – 181° erhalten.

Zur Analyse wurde die Verbindung bei 2×10^{-3} mm und einer Badtemp. von 170° sublimiert, wodurch sich aber der Schmelzpunkt der Kristalle nicht veränderte. Das Molgewicht des Methyläthers wurde nach Pirsch²⁷⁾ in Pinendibromid (molare Depression 80,9°) bestimmt:



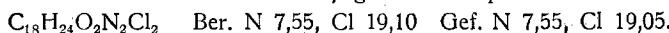
Versuche, die schwer lösliche Base in mit Natriummethylat versetzter amylalkoholischer Lösung durch Zugabe von Nitrosomethylurethan mit Diazomethan in statu nascendi zu methylieren, brachten uns keinen Erfolg.

b) *Darstellung mit Phenyltrimethylammoniumchlorid*: 990 mg Base (XIII a), gelöst in einer Mischung von 6 ccm 2n-Kalilauge und 6 ccm absol. Alkohol, wurden mit 2,06 g Phenyltrimethylammoniumchlorid und 5 ccm Toluol im Stickstoffstrom auf eine Badtemp. von 120° erhitzt. Im Laufe von $\frac{3}{4}$ Stunden wurde siebenmal je 5 ccm Toluol nachgegeben, zum Ersatz des abdestillierten. Zur Aufarbeitung wurde der Ansatz zwischen 15 ccm 1n-Salzsäure und Äther verteilt und die kongosaure Lösung dreimal ausgeäthert. Die hierauf mit 10 ccm 10%iger Natronlauge alkalierte wäßrige Lösung gab an Äther den Methyläther ab. 202 mg Rohprodukt, welches nach dem Digerieren mit einem Gemisch von Äther und niedrig siedendem Petroläther (1:1) die reinen Kristalle vom Schmp. 178 – 180° lieferte. Die Mischprobe mit dem nach a) mit Diazomethan erhaltenen Methyläther zeigte die Identität der beiden Verbindungen.

Vermutliches 2,5-Bis-(4-oxyphenyl)-hexahydro-N,N-dimethyl-pyrazin (XII).

20 g Methylamino-methyl-4-acetoxyphenyl-chlormethan-hydrochlorid (IX) wurden mit 60 ccm Methanol und 31 ccm Diäthylamin (ca. 4 Mol) 1 $\frac{1}{4}$ Stunden im Bad von 115° erhitzt. Die braun gefärbte Lösung wird im Vakuum bis zum kristallinen Trockenrest abgedampft und dieser mit 16 ccm verdünnter, kochsalzgesättigter Salzsäure (1:1) verrieben. Nach 4 stündigem Stehen bei 0° wurde abgesaugt und mit Eiswasser, Aceton und Äther gewaschen. Das im Vakuum getrocknete Hydrochlorid wog 11,97 g und zeigte einen Schmp. von 299° (u. Z.). Ausbeute 85% d. Th., im Durchschnitt mehrerer Versuche 80%.

Zur Analyse wurden 1,19 g des Chlorhydrates aus 40 ccm heißem Wasser unter Filtration umkristallisiert. Man erhielt 0,7 g vom Schmp. 303°.



²⁷ Ber. dtsh. chem. Ges. **68**, 67 (1935).

Die Mischprobe mit dem sehr ähnlich schmelzenden Chlorhydrat der um zwei Hydroxylgruppen reichereren Base (XIII a) zeigte keine Depression. — Die wäßrige Lösung des Chlorhydrates reagiert sauer auf Lackmus und gibt mit Natriumpikratlösung einen Niederschlag, der aber nicht näher untersucht wurde. Die 1%ige wäßrige Lösung setzt nach einigem Stehen bei 20° das Hydrochlorid wieder ab.

Darstellung des Chlorhydrates vom Schmp. 303° (XII a) aus dem amorphen Reaktionsprodukt von HCl-gesättigtem Eisessig und Methylamino-methyl-4-oxyphenylcarbinol-Base: 20g der Base wurden in 150ccm HCl-gesättigtem Eisessig (1ccm = ca. 0,08 g HCl) eingetragen und die Lösung über Nacht bei Zimmertemperatur belassen. Der darauf im Vakuum hergestellte Eindampfrest (70° u. 1mm, Endgewicht 32,0g) war ein Sirup, der nicht kristallisiert werden konnte. Man löste daher mit 40ccm Methanol und versetzte anfänglich unter Kühlung mit 50ccm Diäthylamin. Anschließend wurde 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Der bei 20 mm hergestellte Trockenrest wurde mit 40ccm kochsalzgesättigter Salzsäure (1:1) verrieben und nach einigem Stehen die geringe Kristallisation wie oben beschrieben isoliert. 1,2g Kristalle vom Schmp. 298°, die bei der Mischprobe mit dem wie vorstehend dargestellten Chlorhydrat vom Schmp. 303° keine Depression zeigten. — (Aus den Mutterlaugen fielen noch 1,12g Kristalle an, die nach dem Waschen mit Alkohol und Trocknen einen Schmp. von 290° zeigten und nach dem Beimischen einer gleichen Menge des Chlorhydrates vom Schmp. 303° bei 255° schmolzen, also sich sicher verschieden von diesem erwiesen.)

Darstellung der dem Chlorhydrat vom Schmp. 303° entsprechenden Base (XII a). 11,26 g Chlorhydrat wurden in 390 ccm heißem Wasser gelöst und langsam mit 55 ccm 10%iger Sodalösung versetzt. Man ließ die in schönen Kristallen erscheinende Base durch Stehen bei 0° über Nacht sich völlig abscheiden, saugte ab und wusch mit Eiswasser. Nach dem Trocknen im Vak. bei 100° wurden 8,87 g der Base vom Schmp. 264° u. Z. erhalten (98% d. Th.).

Acetyl derivat der Base vom Schmp. 264° (XII b). 4,0 g Base und 12 ccm Essigsäureanhydrid wurden im Ölbad von 150° 2 Stunden erhitzt. Der im Vakuum hergestellte Eindampfrückstand kristallisierte und wurde mit reichlich Äther aufgekocht. Nach Vervollständigung der Kristallisation wurde abgesaugt und mit Äther gewaschen. 3,0 g vom Schmp. 205°.

Zur Analyse wurde in 90 ccm Aceton unter Filtration gelöst und zur Abscheidung das Aceton weitgehend abgedampft. Die isolierten Kristalle wurden mit einem Gemisch von Aceton und Äther gewaschen und bei 1mm zur Konstanz getrocknet. 2,77 g vom Schmp. 207—208°.

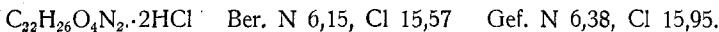


(Für ein Triacetyl derivat, abgeleitet von einer Verbindung der Formel 3, s. S. 88, $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{O}_5\text{N}_2$ würde sich ein N-Gehalt von nur 6,60 berechnen.)

Chlorhydrat der Acetylverbindung vom Schmp. 207—208° (XII b): 380 mg des Acetyl derivates wurden in 15 ccm Aceton gelöst und in Gegenwart

von Methylorange mit $\frac{1}{10}$ n-HCl vorsichtig versetzt. Es trat bereits bei 14 ccm ein Farbumschlag ein, man gab aber die berechnete Menge von 19,9 ccm zu, versetzte mit Kohle und verdampfte das Filtrat. Der kristalline Eindampfrest wurde mit Aceton aufgekocht und mit Äther versetzt. 280 mg Kristalle, die mit eiskaltem Aceton und Äther gewaschen wurden. Schmp. 262° – 264°.

Zur Analyse wurde aus 20 ccm Methanol unter Filtration und Ätherzusatz umgelöst, wodurch sich der Schmelzpunkt aber kaum veränderte.

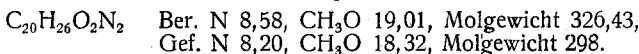


Die wässrige Lösung des Salzes reagiert auf Lackmus sauer, nicht hingegen auf Kongo.

O-Methylderivat der Base vom Schmp. 264° (XIIc).

a) *Methylierung mit Diazomethan in statu nascendi*: 1,11 g Base wurden in 12 ccm Amylalkohol und 3,39 ccm 2n-Natriummethylat-Lösung mit 50 mg Pottasche versetzt und während eines Tages die Lösung von 3 ccm Nitrosomethylurethan ad 10 ccm Amylalkohol in drei Anteilen zugegeben. Nach Stehen über Nacht wurde aufgearbeitet. Man versetzte mit warmem Benzol und schüttelte zweimal mit 10%iger Natronlauge aus. Der Benzollösung wurde nun die Methylbase durch dreimaliges Schütteln mit je 20 ccm n-HCl entzogen und darauf nach dem Alkalisieren mit starker Lauge wieder in warmes Benzol getrieben. Man erhielt 815 mg Eindampfrest, welcher aus Alkohol-Äther umkristallisiert wurde. Die erhaltenen 430 mg wurden zur Analyse aus reichlich Aceton umgelöst, wodurch sich der Schmp. von 176° auf 180° – 181° erhöhte (XIIc).

Das Molgewicht des Methyläthers wurde nach Pirsch in Pinendibromid bestimmt:



Hydrochlorid des Methyläthers vom Schmp. 181°: 300,5 mg des Methyläthers wurden in 12 ccm absol. Alkohol warm gelöst und unter Zusatz von Methylorange mit $\frac{1}{10}$ n-Salzsäure titriert. Nach dem Zusatz von 9 ccm (Monohydrochlorid) war noch kein Umschlag zu sehen, wohl hingegen, als insgesamt 13 ccm zugegeben waren. Man versetzte schließlich noch mit dem Rest der zur Bildung des Bishydrochlorides notwendigen Menge (total 18,4 ccm), gab zur Entfärbung etwas Kohle zu und verdampfte das Filtrat zur Trockene. Nach dem Verreiben mit Aceton-Äther in der Wärme konnte man 350 mg Kristalle vom Schmp. 266° (u. Z.), das sind 96% d. Th. der für ein Bishydrochlorid berechneten Menge, isolieren. Die in Wasser ziemlich leicht lösliche Verbindung reagiert gegen Lackmuspapier deutlich sauer, gegen Kongopapier neutral und zeigt ein p_{H} von 3,5 gegen Lyphanpapier. Umkristallisation aus der etwa 40 fachen Menge Methanol vermag den Schmelzpunkt der Verbindung nicht zu erhöhen. – Eine Analyse dieser Substanz langte leider nicht ein.

b) *Methylierung mit Phenyltrimethylammoniumchlorid*: 14,9 g Base wurden in 50 ccm heißem, absolutem Amylalkohol suspendiert, 45,5 ccm 2n-Natriummethylat-Lösung zugegeben und das Gemisch bis zur klaren

Lösung erwärmt. Darauf setzte man 17,2 g Phenyltrimethylammoniumchlorid zu und erhielt im Ölbad von 160°, wobei der am absteigenden Kühler abdestillierte Amylalkohol fortlaufend durch frisch zutropfenden absoluten Amylalkohol ersetzt wurde. Insgesamt wurden so im Laufe von 13 Stunden etwa 650 ccm Amylalkohol abdestilliert. Der im Vak. von 20 mm, schließlich 1 mm hergestellte Trockenrest wog 22,5 g. Man nahm ihn in ca. 150 ccm n-HCl in der Wärme auf. Die salzaure Lösung wurde dreimal mit Äther ausgeschüttelt und darauf in 150 ccm etwa 2n-Natronlauge eingetragen. Die Abscheidung wurde möglichst rasch mit heißem Essigester aufgenommen und die Auszüge ständig warm gehalten, mit Natriumsulfat getrocknet und verdampft. 14,86 g Trockenrest. Dieser wurde aus 200 ccm absol. Alkohol unter Kohlezusatz umgelöst und ergab 6,3 g noch nicht ganz reinen Methyläther vom Schmp. 173°, welche nach nochmaliger Kristallisation unter Kohlezusatz aus demselben Lösungsmittel 5 g Kristalle des reinen Methyläthers vom Schmp. 180° gaben. Die Mischprobe mit dem nach a) erhaltenen Präparat zeigte die Identität der beiden Verbindungen. Die Methylätherbase ist in allen gebräuchlichen Lösungsmitteln ziemlich schwer löslich, besonders in Äther und Petroläther, besser hingegen in Essigester, Alkohol, Aceton und Benzol.

Gewinnung weiterer Mengen des kristallinen Methyläthers durch Nachmethylierung mit Diazomethan: Die Mutterlaugen der wie vorstehend erhaltenen kristallinen Methylbase wurden verdampft und zur Entfernung von evtl. vorhandenem Dimethylamin mit Wasserdampf behandelt. Der Rückstand wurde mit Essigester isoliert und so 6,7 g nicht kristallines Harz der neutralen Fraktion erhalten, welches wahrscheinlich im wesentlichen aus Monomethyläther bestehen muß, welcher mit Essigester infolge der Hydrolyse des Natriumsalzes der alkalischen Lösung entzogen wurde; denn die Methylierung dieser im Gegensatz zur Ausgangsbase leicht in Methanol löslichen Anteile mit Diazomethan ergab den kristallinen Dimethyläther vom Schmp. 181°. 6,7 g Harz wurden in 10 ccm Methanol gelöst und mit der aus 6 ccm Nitrosomethylurethan, 9 ccm 25%iger methylalkohol. Kalilauge und 250 ccm Äther bereiteten Diazomethanlösung versetzt. Nach 3tägigem Stehen wurde der Überschuß an Diazomethan abdestilliert und der Trockenrest aus Alkohol unter Zugabe von etwas Kohle umgelöst. Man erhielt 2,77 g des Dimethyläthers vom Schmp. 176°, die nach nochmaliger Kristallisation den reinen Methyläther ergaben.— Insgesamt wurden durch beide Methylierungsmaßnahmen etwa 54% d. Th. an Dimethyläther erhalten.

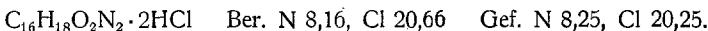
c) *Bildung des Methyläthers vom Schmp. 181° (XII c) aus Methylaminomethyl-4-methoxyphenyl-chlormethan-hydrochlorid (V).* 2,36 g des obengenannten Chlorhydrochlorides wurden mit 5 ccm Diäthylamin und 5 ccm Methanol 2 Stunden im Bade von 115° unter Rückfluß erhitzt. Der im Vakuum hergestellte Trockenrest wurde mit 50%iger Kaliumkarbonatlösung übergossen und die Abscheidung mit Äther aufgenommen. 2,0 g Ätherextrakt, welcher auf Impfen jedoch nicht kristallisierte. Zur Isolierung des nur in kleiner Menge gebildeten Methyläthers der Formel XII c mußte

im Hochvakuum destilliert werden. Während die bei einer Luftbadtemp. von 100 – 110° übergehende Fraktion ein leicht bewegliches, wasserhelles Öl vorstellte (860 mg), war die bei 150 – 200° erhaltene Fraktion bedeutend viskoser. Aus ihr ließen sich durch Ätherkristallisation wenige Milligramm von bei 181° schmelzenden Kristallen isolieren, welche nach der Mischprobe mit dem nach a) oder b) erhaltenen Dimethyläther identisch sind.

Vermutliches 2,5-Bis-(4-oxyphenyl)-hexahydro-pyrazin (XIV).

21,85 g Amino-methyl-4-acetoxyphenyl-chlormethan-hydrochlorid vom Schmp. 177° (VIII) wurden in 44 ccm Methanol eingetragen und nach dem Zusatz von 44 ccm Diäthylamin die erhaltene Lösung 2 Stunden im Bad von 125° unter Rückfluß gekocht. Der im Vakuum hergestellte Trockenrest wurde mit 25 ccm kochsalzgesättigter Salzsäure (1 : 1) verrieben und die erhaltene Kristallisation nach Stehen über Nacht isoliert. Man wusch mit wenig Eiswasser und Alkohol, schließlich Aceton und Äther und trocknete im Vakuum konstant. 3,50 g Kristalle (23% d. Th.) vom Schmp. 333° u. Z.

Zur Analyse wurde eine Probe in der etwa 50fachen Menge kochenden Wassers gelöst, filtriert und zur Kristallisation eingeengt. Der Schmelzpunkt war aber nicht erhöht worden.



Darstellung der dem Chlorhydrat vom Schmp. 333° entsprechenden Base (XIV a).

a) Aus dem Chlorhydrat: 500 mg Chlorhydrat wurden in 6 ccm n-Natronlauge bei Zimmertemperatur leicht gelöst und durch Einleiten von Kohlensäure die Base gefällt. Die äußerst schwer lösliche Verbindung wurde mit Eiswasser, Alkohol und Aceton gewaschen. 255 mg vom Schmp. 244°. Zur Reinigung wurde nochmals mit 5 ccm Wasser ausgekocht, abgesaugt und wie vorhin gewaschen. 225 mg vom Schmp. 272°. Die Base ist sehr schwer löslich in Wasser, Isopropylalkohol, Dioxan, Methyläthylketon, Eisessig, Pyridin und Essigsäureanhydrid. – Es gelang daher auch nach stundenlangem Kochen mit der berechneten Menge $\frac{1}{10}$ n-Salzsäure, eine Lösung und Umwandlung in das entsprechende Chlorhydrat zu erzielen. – Es wurde daher von einer Analyse dieser schwer zu reinigenden Verbindung Abstand genommen.

b) Aus dem Rohprodukt der Einwirkung von Diäthylamin in Methanol auf das Amino-methyl-4-acetoxyphenyl-chlormethan-hydrochlorid: 20,8 g des Chlorhydrochlorides wurden mit 42 ccm Methylalkohol und derselben Menge Diäthylamin wie oben beschrieben zur Reaktion gebracht. Diesmal wurde aber nach dem Abkühlen die im Reaktionsgemisch ausgeschiedene Kristallisation abgesogen und mit Methanol und Äther gewaschen. Man erhielt 2,62 g Kristalle vom Schmp. 277°, die nach der Mischprobe mit der nach a) erhaltenen Base identisch waren. – Aus dem zur Trockene verdampften Filtrat konnte nach der Behandlung mit salzgesättigter verdünnter Salzsäure noch 0,82 g des im ersten Beispiel erwähnten Chlorhydrates vom Schmp. 333° isoliert werden.

Acetyl derivat der Base vom Schmp. 277° (XIV b). 500 mg Base wurden mit 5 ccm Essigsäureanhydrid unter Rückfluß erhitzt. Erst nach 2 Stunden erfolgte langsam Lösung, nach einer weiteren Stunde wurde abgebrochen. Der bei 20 mm hergestellte Trockenrest wurde mit Petroläther verrieben und nach dem Verdampfen desselben scharf bei 1 mm getrocknet. Man erhielt 795 mg kristallinen Eindampfrest, während sich für die Bildung eines Tetraacetates 810 mg berechnen ließen.

Zur Analyse wurden 795 mg in 60 ccm Chloroform gelöst und die filtrierte und eingegangte Lösung nach beginnender Kristallisation noch mit Äther nachgefällt. Das isolierte Produkt wird mit Aceton und Äther (worin es sehr schwer löslich ist) gewaschen. Man erhielt 719 mg vom Schmp. 224°.



(Für ein Diacetyl derivat der dem Bishydrochlorid entsprechenden Base vom Schmp. 277° und der Formel $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{N}_2$ würde sich ein N-Gehalt von 7,91 berechnen.)

Qualitativer Vergleich der Basizität der drei Acetyl derivate der Formel XII b, XIII b und XIV b.

a) Löslichkeit in verdünnter Salzsäure: Beim parallelen Vergleich der Löslichkeit zeigt sich, daß das Acetyl derivat XIV b sich in verdünnter Säure nicht auflöst, leicht hingegen das Acetyl derivat XIII b, vielleicht etwas weniger leicht als XII b.

b) Pikratbildung: Warme alkoholische Lösungen der drei Acetate wurden mit 6%iger alkohol. Pikrinsäurelösung versetzt. Während die Lösung von XII b und XIII b starke Fällungen zeigten, blieb die von XIV b klar.

c) Farbreaktion mit Tetranitromethan: Konzentrierte Chloroformlösungen der drei Acetate wurden mit dem Reagens versetzt. Die Proben von XII b und XIII b färbten sich deutlich gelborange, die von XIV b blieb farblos.

Die unter gleichen Bedingungen, unter welchen erfahrungsgemäß auch sekundäre Aminogruppen acyliert werden, hergestellten Acetyl derivate der Basen XII a, XIII a und XIV a zeigen nur in den beiden ersten Fällen basische Eigenschaften bei parallelem Vergleich. Es ist somit anzunehmen, daß in den Verbindungen XII a und XIII a die Aminogruppen tertiär gebunden, in XIV a hingegen sekundär gebunden vorliegen.

Vorversuche zur Reaktion von (+) Chlorpseudoephedrin-hydrochlorid (I) mit Diäthylamin. Einwirkung von Methanol allein auf das Chlorhydrochlorid: 1 g Chlorhydrochlorid wurde mit 2,5 ccm Methanol warm gelöst und 1 Stunde unter Rückfluß gekocht. Nach dem Einengen bis zur starken Kristallisation konnten 970 mg unverändertes Ausgangsmaterial (Mischprobe) isoliert werden. Im Gegensatz zu den oben beschriebenen Chlorhydrochloriden (Formel V und VIII – XI) wird also das Chloratom nicht oder nicht leicht gegen den Alkoxyrest ausgetauscht.

Einwirkung von Diäthylamin in Methanol auf das Chlorhydrochlorid: 2,2 g Chlorhydrochlorid, 5 ccm Methanol und 5 ccm Diäthylamin wurden 1 Stunde unter Rückfluß gekocht. Darauf wurde bei 70° und 20 mm der Trockenrest hergestellt. 3,31 g Salzmasse. Ein Versuch, mit kochsalzge-

sättigter Salzsäure (1:1) wie bei den vorhin beschriebenen bimolekularen Verbindungen die Abscheidung eines schwer löslichen Hydrochlorides zu erzielen, schlug fehl. Die saure Lösung wurde nun mit Äther ausgeschüttelt, in diesem aber keine Neutralteile gefunden. Nun wurde die wäßrige Lösung mit Pottasche alkalisiert, wobei ein schon im Rohprodukt der Reaktion beobachteter, an Menthol erinnernder Geruch auftrat und durch Ätherextraktion 1,2 g basische Anteile als Öl isoliert wurden. Das Gemisch der Rohbasen wurde im Kugelrohr bei 18 mm destilliert. Als 1. Fraktion isolierte man bei einer Badtemp. von $80^{\circ} - 100^{\circ}$ ein farbloses, leicht bewegliches Öl (420 mg). Dieses ist der Träger des mentholähnlichen Geruches und zeichnet sich nach dem Einatmen seiner Dämpfe durch eine abschwellende Wirkung auf die Nasenschleimhäute aus. Das Produkt enthält kein Chlor mehr (*Beilstein*-Reaktion) und lässt im Verhalten gegen Tetranitromethan in Chloroform sowie gegen Aceton in Kaliumpermanganat im Vergleich mit Ephedrinbase keinen Unterschied erkennen. Als kristallisiertes Derivat wurde mit ätherischer Salzsäure und Aceton das Chlorhydrat hergestellt, welches sehr hygroskopisch ist. 345 mg vom Schmp. $171 - 173^{\circ}$ und der spezifischen Drehung von $[\alpha]_D = +62^{\circ}$ (0,287 g Sbst. ad 10 ccm Wasser, $\alpha_D = +1,78^{\circ}$).

Als 2. Fraktion wurde unter gleichem Vakuum bei einer Luftbadtemp. von $120 - 130^{\circ}$ 410 mg eines Öles erhalten, welches im Gegensatz zu dem erstgenannten Produkt fast geruchlos ist. Wie dieses ist es praktisch halogenfrei. Es wurde gleichfalls mit ätherischer Salzsäure in das Chlorhydrat übergeführt, welches ebenfalls zerfließliche Kristalle vorstellt. 330 mg vom Schmp. $170 - 174^{\circ}$, die aber nach der Mischprobe ($163 - 166^{\circ}$) und der spezifischen Drehung $[\alpha]_D = -17^{\circ}$ (0,297 g Sbst. ad 10 ccm Wasser, $\alpha_D = -0,51^{\circ}$) sicher verschieden von dem aus der 1. Fraktion hergestellten Hydrochlorid sind.

Darstellung von Phenyläthylamin-Derivaten durch katalytische Reduktion von entsprechenden β -Chlor- bzw. β -Acetoxyphenyl-äthylamin-Verbindungen.

N-Methyl-tyramin-hydrochlorid (XV). 5,42 g Methylamino-methyl-4-acetoxyphenyl-chlormethan-hydrochlorid (IX) wurden in 50 ccm Wasser gelöst und mit weiteren 20 ccm zu dem vorhydrierten Palladium-Kohle-Katalysator (entsprechend 0,1 g Metall) in 5 ccm Wasser zugefügt. In 40 Minuten wurden bei 30° 83 % der für den Austausch des Chloratoms berechneten Menge Wasserstoff aufgenommen, nach weiteren $2\frac{1}{2}$ stündigem Schütteln waren 94 % der berechneten Menge absorbiert worden. Das durch Schütteln mit Äther und Filtration vom Palladium-Kolloid befreite Filtrat des Katalysators wurde zur völligen Verseifung des Acetylrestes 2 Stunden im CO_2 -Strom auf 120° Badtemp. erhitzt. Der Eindampfrest kristallisierte. Man dekantierte kalt mit Aceton und kochte darauf warm mit demselben Lösungsmittel aus. Die isolierten Kristalle wurden mit Essigester, Aceton, schließlich Äther gewaschen. 3,46 g Rohprodukt. Zur Reinigung wurde dieses aus 3 ccm absol. Alkohol und 9 ccm Aceton umgelöst. Man erhielt 1,75 g vom Schmp. $145 - 147^{\circ}$ (korrig.), in Übereinstimmung mit

der Literatur, welche einen Schmp. von 146 – 147° nennt²⁸. – Die in den Mutterlaugen enthaltenen Produkte wurden noch nicht näher untersucht.

3,4-Dioxyphenyl-N-methyl-äthylamin (Epinin = XVI). 966 mg Methylamino-methyl-3,4-diacetoxyphenyl-chlormethan-hydrochlorid (X) wurden, gelöst in 10 ccm Wasser, an einem Palladium-Kohle-Katalysator (entsprechend 0,1 g Metall) bei 23° hydriert. Die berechnete Menge Wasserstoff wurde in etwa 20 Minuten aufgenommen. Das Filtrat vom Katalysator wurde im CO₂-Strom unter nochmaliger Zugabe von 10 ccm Wasser abgedampft (110° Badtemp.). Der darauf im Vakuum hergestellte Trockenrest wurde aus Alkohol-Äther umgelöst. 423 mg vom Schmp. 174 – 176° (korrig.), entsprechend einer Ausbeute von etwa 70% d. Th. an Epininhydrochlorid. Durch Umkristallisation aus absolutem Alkohol wurden 310 mg vom Schmp. 177 – 178° (korrig.) erhalten, während in der Literatur für den Schmp. dieser Verbindung 179 – 180° angegeben ist²⁹. – Zur weiteren Identifizierung wurde die Base hergestellt, wozu man 300 mg des Chlorhydrates in die Auflösung von 150 mg Kaliumbikarbonat in 1,5 ccm Wasser eintrug und aufkochte, worauf die Base sich abschied. 70 mg vom Schmp. 186 – 188° im evakuierten Röhrchen. Die Mischprobe mit einer Epininbase anderer Herstellungsart lag bei der gleichen Temperatur. Über die Hydrochloride des Diessigesters bzw. Dipropionsäureesters des Epinins siehe 2. Mitt.¹, Formel VIa und VIb.

3,4-Dioxyphenyl-N-isopropylamin-äthylamino-hydrochlorid (XVIIa). 1,5 g feuchter, frisch bereiteter Palladium-Kohle-Katalysator mit einem Metallgehalt von 0,15 g wurde in 20 ccm Wasser vorhydriert. Dazu fügte man die Lösung von 9,1 g Isopropylamino-methyl-3,4-diacetoxyphenyl-chlormethan-hydrochlorid in 170 ccm Wasser. In 3 Stunden wurden bei Raumtemperatur der größte Teil der berechneten Menge Wasserstoff aufgenommen, ein kleiner Rest von etwa 10% der Gesamtmenge benötigte dieselbe Zeit. Eine weitere Aufnahme konnte auch durch Zugabe von etwas frischem Katalysator und Erwärmen nicht erzielt werden. Gesamtaufnahme 94,5% d. Th. Das Filtrat vom Katalysator wurde, um kolloides Material zu entfernen, mit Äther geschüttelt und die nunmehr klare wäßrige Lösung, welche stark kongosauer reagierte und eine schwache Eisenchloridreaktion zeigte, zur totalen Verseifung des Desoxyproduktes an den Acetylgruppen 2 Stunden im schwachen CO₂-Strom auf 120° gehalten. Das noch vorhandene Wasser wurde im Vak. bei 80° entfernt. 6,74 g kristalliner Eindampfrest; zur Reinigung wusch man dekantierend mit 10 ccm kaltem Aceton, digerierte darauf mit der gleichen Menge warmem Aceton und versetzte vorsichtig mit Äther. Die isolierte Kristallisation wurde mit Essigester und Äther gewaschen. 5,60 g Kristalle des 3,4-Dioxyphenyl-N-isopropylamino-äthylamin-hydrochlorides (XVIIa) vom Schmp. 191° (92% d. Th.).

Zur Analyse wurde aus absolutem Alkohol und Aceton umgelöst, wobei sich der Schmelzpunkt aber kaum veränderte. Schmp. 192°.

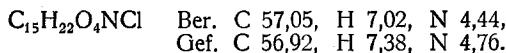
C₁₁H₁₈O₂NCl Ber. C 57,01, H 7,83, N 6,04 Gef. C 56,92, H 8,11, N 6,14.

²⁸ Goldschmidt, Mh. Chem. 34, 662 (1913).

²⁹ Pyman, J. chem. Soc. London 97, 272 (1910).

O-Diessigester-hydrochlorid (XVIIb): Zur näheren Charakterisierung des eben beschriebenen Hydrochlorides wurde nach dem Verfahren der Salzacylierung (vgl. 2. Mitt.) der Diessigester und der Dipropionsäure-ester hergestellt. Zur Darstellung der erstgenannten Verbindung wurde eine wie oben aus 2,5 g Chlorhydrochlorid erhaltene Lösung des Rohproduktes der Hydrierung, aus welcher sich infolge teilweiser Verseifung an den Acetoxygruppen nur wenig kristalliner Diacetyldesoxy-Körper gewinnen lässt, zur Trockene verdampft und mit der 3fachen Menge HCl-gesättigtem Eisessig und Acetylchlorid nachacetyliert. Der im Vakuum hergestellte kristalline Eindampfrest wurde mit warmem Essigester verrieben und Äther zur Vervollständigung der Kristallisation zugesetzt. Zum Waschen dienten dieselben Lösungsmittel. 1,74 g vom Schmp. 190 bis 191° (77 % d. Th., bezogen auf eingesetztes Chlorhydrochlorid).

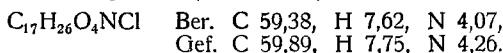
Zur Analyse wurde in der etwa 10fachen Menge heißem Chloroform gelöst und in der eingeengten Lösung durch Aceton die Kristallisation hervorgerufen. Schmp. 193 – 194°.



Das Esterchlorhydrat ist wenig löslich in Aceton, Essigester und Äther, ziemlich leicht löslich hingegen in Chloroform. Die Mischprobe mit dem ähnlich schmelzenden nicht acetylierten Produkt zeigt starke Depression auf 155 – 165°. – Zur Verseifung des Diacetylproduktes wurden 500 mg in 5 ccm Wasser gelöst, mit 4 Tropfen 10%iger Salzsäure auf kongo-saure Reaktion gebracht und im CO₂-Strom durch Erhitzen auf eine Badtemp. von 120° verdampft. Der im Vakuum hergestellte Trockenrest wurde mit Alkohol-Aceton kristallisiert. 250 mg vom Schmp. 189 – 193°, identisch mit dem eingangs beschriebenen Chlorhydrat.

O-Dipropionsäureester-hydrochlorid (XVIIc): 3 g 3,4-Dioxyphenyl-N-isopropylamino-äthylamin-hydrochlorid (XVIIb) wurde mit 9 ccm HCl-gesättigter Propionsäure und 9 ccm Propionsäurechlorid übergossen und 4 Minuten auf 100° unter Umschütteln erwärmt. Die erhaltene Lösung wurde stehen gelassen, bis eine verdampfte Probe derselben keine grüne Eisen-chloridreaktion mehr zeigte, und darauf im Vakuum der Trockenrest hergestellt. Dieser (5,7 g) wurde nach dem Aufkochen mit wenig Aceton durch Zugabe von Äther zur Kristallisation gebracht.

4,05 g Rohprodukt wurden zur Analyse aus Chloroform unter Kohlezusatz und Versetzen des stark eingeengten Filtrates mit Aceton umkristallisiert. Man wusch das isolierte Kristallat mit acetonhaltigem Äther und erhielt 3,6 g analysenreines Produkt vom Schmp. 163° (81 % d. Th.).

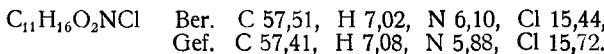


3-Acetoxyphenyl-N-methyl-äthylamin-hydrochlorid (XVIII). 3,0 g rac. Methylamino-methyl-3-oxyphenylcarbinol³⁰ (rac. Adrianolbase) wurde nach der Salzacylierungsmethode der 2. Mitt. in 9 ccm HCl-gesättigtem Eis-

³⁰ Chem. Zbl. 1930 I, 586; 1931 I, 2536. DRP. 518.636.

essig eingetragen und 9 ccm Acetylchlorid zugesetzt. Die nach kurzem Umschwenken klare Lösung blieb über Nacht stehen und wurde, ohne das gebildete O-Diacetoxy-adrianol-hydrochlorid zu isolieren, im Vakuum zur Trockene verdampft. 6,60 g Eindampfrest, Harz. Zur Herstellung der Desoxyverbindung wurde dieses Harz, mit 21 ccm Wasser gelöst, zu einem Palladium-Kohle-Katalysator (0,08 g Metall in 3,5 ccm Wasser) gegeben. Die bei Zimmertemperatur langsame Aufnahme wurde durch viermaliges Erwärmen des Reaktionsgefäßes auf 100° beschleunigt. Nach 7 Stunden war die für die Abhydrierung der Acetoxygruppe berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen worden. Das Filtrat wurde im Vakuum zur Trockene verdampft, der Rückstand konnte aber nicht zur Kristallisation gebracht werden. Er wurde daher nach dem in der 2. Mitt. beschriebenen Verfahren der Salzacylierung nachacetyliert. Der wiederum hergestellte Eindampfrückstand kristallisierte nach dem Aufnehmen in Aceton durch Ätherzugabe. Das Rohkristallisat (3,15 g) wurde aus Alkohol-Aceton unter Ätherzugabe umkristallisiert, wodurch 2,28 g vom Schmp. 132° erhalten wurden. (51% Ausbeute bezogen auf eingesetzte Methylamino-methyl-3-oxyphenyl-carbinol-Base.)

Zur Analyse wurde aus wenig Methanol und Aceton umgelöst und 1,55 g vom Schmp. 132–133° erhalten.



Rac. Phenyl-methylamino-propan-hydrochlorid (rac. Pervitin XIX). 2,90 g rac. O-Acylephedrin-hydrochlorid (vgl. 2. Mitt., Formel III) wurden, gelöst in 30 ccm Wasser, zu der vorhydrierten Katalysatorsuspension (0,8 g Palladium-Kohle mit 10% Metallgehalt in 3 ccm Wasser) gegeben. Bei 26° wurde in 4½ Stunden genau die berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen. Das Filtrat wurde im Vakuum zur Trockene verdampft. 1,8 g Harz, welches aus 30 ccm Aceton und Ätherzugabe zu der eingegangten Lösung kristallisiert wurde. 1,66 g Kristalle vom Schmp. 130° (75% d. Th.). Der in der Literatur⁸ angegebene Schmelzpunkt für diese Verbindung ist 135°.

Darstellung von β -Rhodano- β -phenyläthylamin-Derivaten.

β -Rhodano- β -(4-acetoxyphenyl-)N-methyl-äthylamin-hydrochlorid (XX). 8,66 g Methylamino-methyl-4-acetoxyphenyl-chlormethan-hydrochlorid (IX) wurden in 100 ccm heißem Methylalkohol, welche sich in einem Jenaer Glasautoklaven befanden, eingetragen, 6,38 g feinst gepulvertes Kaliumrhodanid zugegeben und der verschlossene Autoklav in ein Ölbad von 100° eingehängt. Im Laufe einer halben Stunde steigerte man die Temp. auf 130° und hielt 2 weitere Stunden auf dieser Höhe. Nach dem Erkalten und Öffnen wurde das ausgeschiedene Salz über eine gewogene Nutsche abfiltriert und mit wenig Methanol nachgewaschen. Man erhielt 4,79 g rhodanfreies Kaliumsalz. Das Filtrat wurde im Vakuum

zur Trockene verdampft (9,87 g) und der Eindampfrest nach dem Verfahren der Salzacylierung nachacetyliert. Dazu löste man den Eindampfrest in 30 ccm HCl-gesättigtem Eisessig in gelinder Wärme, ließ erkalten und setzte 30 ccm Acetylchlorid zu. Nach $\frac{1}{2}$ tägigem Stehen filtrierte man und stellte wieder den Trockenrest im Vakuum her. Dieser wurde in 15 ccm Aceton warm gelöst und durch Zugabe von 70 ccm Essigester zur Kristallisation gebracht. Das isolierte Produkt wurde mit Aceton und Äther gewaschen. 6,77 g vom Schmp. 223 – 225° (72% d. Th.).

Zur Analyse wurden 6,77 g in 130 ccm absol. Alkohol unter Rückfluß gelöst und die filtrierte Lösung bei 0° kristallisiert gelassen. Gewaschen wurde mit wenig eiskaltem Alkohol, dann Äther. 4,73 g vom Schmp. 229 – 230°.

$C_{12}H_{14}O_2N_2S \cdot HCl$ Ber. N 9,77, Cl 12,36, S 11,18 Gef. N 9,66, Cl 12,50, S 10,85

Die im Wasser leicht lösliche Substanz enthält kein ionogenes Rhodan.

β -Rhodano- β -(3,4-diacetoxyphenyl)-N-methyl-äthylamin-hydrochlorid (XXI). 7,45 g Methylamino-methyl-3,4-diacetoxyphenyl-chlormethan-hydrochlorid (X) wurden mit 4,51 g fein gepulvertem Kaliumrhodanid in 100 ccm Methanol suspendiert und in einem Glasautoklaven 2 Stunden im Ölbad von 135° erhitzt. (Die Temperatur des auf 110° vorerwärmten Ölbades wurde während 1 Stunde auf 135° gesteigert.) Nach dem Erkalten und Öffnen filtrierte man die farblose Lösung von ausgeschiedenem Salz und verdampfte das Filtrat im Vak. von 20 mm, schließlich 1 mm zur Trockene. Der Trockenrest (8,37 g) wurde mit 30 ccm HCl-gesättigtem Eisessig und 15 ccm Acetylchlorid durch Schütteln in gelinder Wärme in Lösung gebracht und bei Zimmertemperatur über Nacht belassen. Man filtrierte von etwas anorganischem Salz und verdampfte das Filtrat wiederum im Vakuum zur Trockene. Der sirupöse Rückstand wurde mit 10 ccm Aceton gelöst und die Lösung durch Zugabe von 2 ccm HCl-gesättigtem Essigester deutlich kongosauer gemacht und vorsichtig mit Essigester gefällt. Nach Vollendung der Kristallisation bei –10° sog man ab und wusch der Reihe nach mit wenig eiskaltem Alkohol, hernach Aceton bis zum farblosen Ablauf und schließlich mit Äther. Mit Aufarbeitung der Mutterlauge erhielt man insgesamt 6,75 g Kristalle, welche, aus der 5fachen Menge heißen Alkohols umgelöst, 6,28 g Kristalle vom Schmp. 188 – 190° ergaben (78% d. Th.). Eine nochmalige Kristallisation aus Alkohol erhöhte den Schmelzpunkt nicht.

$C_{14}H_{16}O_4N_2S \cdot HCl$ Ber. N 8,13, S 9,32 Gef. N 8,16, S 9,10.

Mit dem ähnlich hochschmelzenden Chlorhydrochlorid (X), welches als Ausgangsmaterial diente, gibt die Verbindung bei der Mischprobe eine deutliche Depression. Die Substanz ist sehr leicht löslich in Wasser, Methanol, heißem Alkohol, weniger in Aceton und Essigester. Eine wässrige Lösung gibt mit Eisenchlorid keine Farbreaktion, wodurch die Veresterung des Brenzkatechinanteiles und die Abwesenheit von ionogenem Rhodan bewiesen ist.