Mitteilungen aus dem Pharmazeutisch-chemischen Institut
der Universität Marburg.262. Ueber die Synthese des inaktiven Ephedrins
bez. Pseudoephedrins.

Von Dr. August Eberhard.

Unter den wenigen in der Natur vorkommenden Alkaloiden mit sekundärem Amincharakter stehen Ephedrin und Pseudoephedrin, denen beiden die Formel $C_{10}H_{15}NO$ zukommt, an erster Stelle. Mit ihrer Erforschung hat sich neben Nagai¹⁾, Merck²⁾, Ladenburg und Oelschlägel³⁾, Fournneau⁴⁾ und Rabe⁵⁾, hauptsächlich E. Schmidt⁶⁾ mit seinen Schülern, zu denen auch ich mich zählen darf, seit etwa zwei Dezennien beschäftigt. Beide Alkaloide besitzen eine Phenyl-, eine nicht endständige Methylimidgruppe sowie eine Alkoholgruppe, welche durch den Verlauf der Hofmann'schen Spaltung als sekundäre Alkoholgruppe gekennzeichnet ist. Weiter läßt das qualitativ und quantitativ verschiedene Drehungsvermögen sowie die reversible Umlagerungsfähigkeit der Basen auf das Vorhandensein zweier asymmetrischer Kohlenstoffatome schließen, so daß ein Fall der Diastereomerie vorliegt. Für die Konstitution der Alkaloide kommen demnach vier optisch aktive Formeln in Frage; neben diesen ist die Bildung zweier racemischer Verbindungen möglich.

Auf Grund seiner Betrachtungen über die Haftfestigkeit der C-N-Bindung sowie theoretischer Überlegungen erteilt Emde⁷⁾ beiden Basen die Formel $C_6H_5CH(NHCH_3)CHOHCH_3$ und vermutet als Grund der reversiblen Umlagerung des Ephedrins in das Pseudoephedrin ein „Umklappen“ der Methylimidgruppe. Zu derselben Formel gelangt Gadamers⁸⁾ auf rein theoretischem

1) Chem.-Ztg. 1890, I., 441.

2) Merck's Berichte 1893, 13; 1894, 177.

3) Berichte 22 (1889), 1823.

4) Journ. de Pharm. et de Chim. XX (1904), 481; XXV (1907), 593.

5) Berichte 44 (1911), 824.

6) E. R. Miller, Arch. d. Pharm. 240 (1902), 481. Flächer, ibid. 242 (1904), 382. E. Schmidt, ibid. 243 (1905), 73; 244 (1906), 240; 246 (1908), 210; 247 (1909), 141; 249 (1911), 221, 305; 251 (1913), 320; 252 (1914), 89; 253 (1915), 52. H. Emde, ibid. 244 (1906), 241, 269; 245 (1907), 662; 247 (1909), 55, 137; 249 (1911), 354; Ber. 43 (1910), 1727. Gadamers, Arch. d. Pharm. 246 (1908), 566. Bümming, Inaug.-Dissert. Marburg 1909. Goehring, Arch. d. Pharm. 247 (1909), 145. Calließ, Inaug.-Dissert. Marburg 1912; Arch. d. Pharm. 250 (1912), 164; Apoth.-Ztg. 1910, No. 72. Eberhard, Inaug.-Dissert. Marburg 1914; Arch. d. Pharm. 253 (1915), 62.

7) Arch. d. Pharm. 245 (1907), 662.

8) Arch. d. Pharm. 246 (1908), 566.

Wege, weist aber auf die größere Wahrscheinlichkeit der Alkohol-inversion hin bei der Umlagerung Ephedrin $\rightleftharpoons$ Pseudoephedrin.

Im Gegensatz zu dieser Annahme schreibt E. Schmidt (l. c.) den Alkaloiden die Formel: $C_6H_5 \cdot CH(OH) \cdot CH(NHCH_3) \cdot CH_3$ zu. Hierzu veranlaßt ihn einmal die glatte Bildung großer Mengen von Benzaldehyd bei der Oxydation der Alkaloide mit Ferricyan-kalium, Permanganat und den Halogenen, die darauf hinweist, daß die OH-Gruppe an einem dem Benzolring benachbarten Kohlenstoffatom steht, andererseits die (vermutlich sekundäre) Bildung von Aethylphenylketon neben Phenylpropylenoxyd bei der Spaltung der salzsauren Salze im Kohlensäurestrom. Durch die gleich starke optische Aktivität (Rechtsdrehung) des aus beiden natürlichen Basen durch Einwirkung von Phosphorpentabromid und darauf folgende Reduktion erhaltenen Phenylmethylaminopropans, die durch Behandeln mit Salzsäure keine Veränderung erfährt, beweist er, daß die Methylimidgruppe bei der Umlagerung der Alkaloide unbeteiligt ist, vielmehr die OH-Gruppe allein an der Inversion beteiligt ist.

Daraus folgt mit großer Wahrscheinlichkeit, daß im Ephedrin je ein rechts- und ein linksdrehendes asymmetrisches Kohlenstoffatom, im Pseudoephedrin dagegen zwei rechtsdrehende Gruppen vorhanden sind. In der Annahme, daß den natürlichen Alkaloiden die Formelbilder I und II zukommen, müssen die Formeln III und IV den bisher unbekannten Spiegelbildisomeren entsprechen, während die Vereinigung von I und III sowie II und IV die ebenfalls unbekannten Racemformen zum Ausdruck bringen, wie sie analog von E m d e (l. c.) angegeben sind.

Obwohl ein experimenteller Beweis für die Richtigkeit der aufgestellten Formeln noch heute aussteht — die dahingehenden Versuche, einmal die naturellen, optisch aktiven Basen zu racemisieren, und zum anderen eine Spaltung der synthetischen Verbindungen

oberiger Konstitution durchzuführen, sind bisher erfolglos geblieben —, setzen schon frühzeitig Versuche zur Synthese dieser Verbindung ein, und zwar lassen sich diese Versuche in zwei Gruppen scheiden.

Die Mehrzahl der Autoren strebt die Synthese einer ephedrinartigen Verbindung durch Einführung der Methylamidogruppe in einen entsprechenden Komplex an. Schon 1904 hat Fourneau (l. c.) neben anderen Isomeren, die dem Ephedrin bzw. dem Pseudoephedrin absolut unähnlich waren, eine Verbindung oberiger Zusammensetzung durch Einwirkung von Methylamin auf das Jodhydrin des Phenylpropylens gewonnen, die den Geruch des Pseudoephedrins und einige ihm nahestehenden Eigenschaften aufwies. Denselben Weg schlug Bü m m i n g 1909 (s. o.) ein und vermutete in der erhaltenen Verbindung die inaktive Form der naturellen Base. Weiter haben dann R a b e und H a l l e n s l e b e n ¹⁾ durch Einwirkung von Methylamin auf Propylenoxyd die gleiche Verbindung dargestellt. Schließlich habe ich ²⁾ auf Veranlassung von Herrn Geh. Reg.-Rat E. S c h m i d t den von C a l l i e ß ³⁾ erfolglos begonnenen Versuch, durch Einwirkung von Methylamin auf α -Brompropiophenon und nachträgliche Reduktion zu einem synthetischen Ephedrin-Isomeren zu gelangen, aufgenommen. Durch Analyse des salzsauren Salzes sowie der Platin-Doppelverbindung konnte das Reaktionsprodukt als Verbindung der Zusammensetzung $C_{10}H_{15}NO$ gekennzeichnet werden. Auch wurde die freie Base isoliert und ihr Schmelzpunkt 114° bestimmt. Eine eingehendere Charakterisierung des Reaktionsproduktes ist mir indessen infolge der geringen Ausbeute ebensowenig möglich gewesen wie seinerzeit Bü m m i n g (l. c.).

Der zweite, nicht wesentlich verschiedene Weg führt theoretisch leicht über das α -Amidoäthylphenylketon, einmal durch Einführung einer Methylgruppe und nachträgliche Reduktion zum Methylamidoäthylphenylcarbinol, zum anderen in umgekehrter Reihenfolge — zunächst Reduktion des Amidopropiophenons zu dem beständigen Phenylamidopropanol und darauffolgende Methylierung — zu dem gesuchten Produkt. Auf diesem Weg hat sich zuerst C a l l i e ß (a. a. O.) versucht, und zwar in beiden Richtungen. Indessen ist es ihm nicht gelungen, ein Monomethylierungsprodukt durch Einwirkung von Dimethylsulfat auf α -Amidopropiophenon oder von Jodmethyl auf das durch Reduktion aus diesem Amidoketon erhaltene Amidocarbinol zu isolieren. In beiden Fällen resultierten stets nur tertiäre und quartäre Verbindungen, die eigentümlicherweise mit einer aus Trimethylamin und Brompropiophenon dargestellten Verbindung nicht übereinstimmten. Auch in dieser Richtung bin ich in meiner Inaugural-Dissertation den Fußtapfen C a l l i e ß' gefolgt, und zwar mit demselben negativen Erfolg. Weder Diazomethan noch Dimethylsulfat noch Jodmethyl wirkten in dem gewünschten Sinne auf das Amidoketon ein. Ebenso waren durch Einwirkung von Jodmethyl auf das Amidoäthylphenyl-

¹⁾ Berichte **44** (1911), 824.

²⁾ Inaug.-Dissert. Marburg 1914.

³⁾ Apoth.-Ztg. 1911, No. 37.

carbinol wohl die tertiäre und die quaternäre Verbindung gewonnen worden, dagegen war es auch mir nicht gelungen, das gesuchte Monomethylamidoäthylphenylcarbinol auf diesem Wege darzustellen.

Seitdem habe ich mich mit weiteren Versuchen zur Synthese des Ephedrins beschäftigt und zwar habe ich — mit Rücksicht auf die geringe Ausbeute an dem bisher durch Einwirkung von Methylamin auf α -Brompropiophenon gewonnenen Reaktionsprodukt — zunächst versucht, auf dem theoretisch am einfachsten und aussichtsreichsten erscheinenden Weg über das Amidoäthylphenylketon bzw. das entsprechende Amidocarbinol zu einem synthetischen Ephedrin zu gelangen. Dieser Weg mußte um so gangbarer erscheinen, als es mir inzwischen¹⁾ gelungen war, das Amidopropiophenon auf katalytischem Weg mit Hilfe von Palladiumkohle glatt in das Amidoäthylphenylcarbinol überzuführen und so letztere Verbindung in guter Ausbeute und größerer Reinheit darzustellen als dies seinerzeit durch Einwirkung von Natriumamalgam in saurer Lösung möglich war. Als Methylierungsmittel wurden Dimethylsulfat, Methylalkohol, Jodmethyl und Formaldehyd unter verschiedenen Bedingungen angewandt. Diese Versuche haben das gesuchte Reaktionsprodukt bis auf einen einzigen Fall nicht geliefert. Dagegen resultierte bei der Einwirkung von Dimethylsulfat auf das salzsauere Carbinol in der Wärme ebenso wie auf die freie Amidobase in der Kälte eine Verbindung von betainartigem Charakter, die mit der von E. Schmidt²⁾ durch Erwärmen von Schwefelsäure und Ephedrin bzw. durch Zusammenbringen von Pseudoephedrin und Silbersulfat erhaltenen Verbindung der Zusammensetzung $C_{10}H_{15}NO \cdot SO_3$ große Ähnlichkeit im Äußeren, ihrem Schmelzpunkt und ihrem sonstigen Verhalten besitzt, deren Spaltungsprodukt aber auf nicht methyliertes Amidocarbinol hindeutet. Andererseits entstand bei Methylierungsversuchen des Amidoketons das Dimethyldiphenylpyrazin, $C_{18}H_{16}N_2$, das durch seine Silber-, Gold- und Platindoppelsalze sowie durch sein Hydrochlorid charakterisiert wurde.

Eine Erklärung finden diese, auch von anderer Seite³⁾ gemachten negativen Erfahrungen in der von Wenzel⁴⁾ aufgestellten Theorie des zweikernigen Stickstoffatoms. Nach Wenzel tritt bei der Bildung von Monalkylbasen das Radikal an den N- α -Kern, das Halogen an den N- β -Kern, und so bildet sich ein stabiles Salz, das bei Ausschluß hydrolytischer Spaltung nicht weiter verändert wird. Bei erneuter Einwirkung von Halogenalkyl auf ein freies Monalkylamin tritt jetzt das Radikal in β -Stellung, das Halogen an den weniger basischen N- α -Kern. Aus dem so entstandenen Salz der schwachen Dialkylamin- α -Base setzen die noch unveränderten stärkeren Monalkylbasen erstere in Freiheit, so daß von neuem Halogenalkyl einwirken kann, bis

¹⁾ Arch. d. Pharm. **255** (1917), 142.

²⁾ ibid. **252** (1914) 124.

³⁾ Emden, Arch. d. Pharm. **247** (1909), 334.

⁴⁾ Monatshefte d. Chem. XXXVIII (1917), 267.

schließlich nach nochmaliger Umsetzung mit dem Alkylierungsmittel quaternäre Verbindungen resultieren.

Auch die Versuche, durch Absättigung eines Wasserstoffatoms der Amidogruppe das restierende Wasserstoffatom für die Substitution durch Methyl geeigneter zu machen, haben sich auf dem Weg über die Acetyl- und die Benzoylamidoverbindungen als erfolglos erwiesen, da durch den Eintritt der Säuregruppe der basische Charakter der Verbindung derartig geschwächt wurde, daß Jodmethyl selbst unter Druck nicht mehr einzuwirken vermochte. Schließlich hat sich auch die Anwendung von Benzaldehyd in Kombination mit nachfolgender Methylierung in der Mehrzahl der Fälle als ungangbar erwiesen. Nur in einem einzigen Fall resultierten geringe Mengen eines Produktes, das als ephedrinartige Verbindung gekennzeichnet werden konnte.

In Anbetracht der Ungangbarkeit dieses Weges blieb nur die Möglichkeit, auf die bereits früher (l. c.) angegebene Weise durch Einwirkung von Methylamin auf α -Brompropiophenon und nachfolgende Reduktion zu der gesuchten ephedrinähnlichen Verbindung zu gelangen und so genügend Material zu eingehenden Untersuchungen dieser synthetischen Base zu gewinnen. Mit dieser Aufgabe, der Identifizierung des Reaktionsproduktes sowie mit Umlagerungsversuchen befaßt sich der zweite Teil meiner Arbeit. Im Gegensatz zu der früher stets schlechten Ausbeute bei der Reduktion des Methylamidopropiophenons mit Natriumamalgam in saurer Lösung wurde jetzt durch Einführung der erwähnten katalytischen Hydrierung das Methylamidoäthylphenylcarbinol in befriedigender Ausbeute in reinem Zustand gewonnen. Hierbei resultierte in der Hauptsache eine durch gute Krystallisierbarkeit ihres Hydrochlorides sowie durch zahlreiche andere Eigenschaften von der früher schon isolierten Base abweichende Verbindung, die durch Einwirkung von Salzsäure und durch Acetylierung eine Umlagerung in die früher erhaltene Form erfährt, wie sie ähnlich E. Schmidt mit den naturellen Basen durchgeführt hat.

Die Durchführung der im folgenden experimentellen Teil beschriebenen Versuche, die bis auf wenige Abrundungen im Pharmazeutisch-chemischen Institut der Universität Marburg ausgeführt sind, wurde durch die zeitweilige Gassperre wesentlich erschwert. So war ich häufig genötigt, Fragen, die durch Ausführung von Elementaranalysen leicht hätten geklärt werden können, auf anderem Wege zu entscheiden.

Die Analysen der Gold- und Platindoppelsalze wurden stets mit Hilfe von Schwefelwasserstoff ausgeführt, um eine Rückgewinnung des Materials zu ermöglichen.

I. Versuche zur Synthese ephedrinartiger Verbindungen durch Methylierung des Amidopropiophenons bzw. des Amidoäthylphenylcarbinols.

Methylierungsversuche mit Dimethylsulfat.

Wie eingangs erwähnt, ist bisher eine Methylierung des α -Amidoäthylphenylcarbinols nur mit Hilfe von Jodmethyl durchgeführt worden, ohne daß es jedoch dabei gelungen wäre, eine Monomethylverbindung zu isolieren. Es wurde daher zunächst versucht, unter Anwendung von Dimethylsulfat als Methylierungsmittel zu der gewünschten ephedrinähnlichen Verbindung zu gelangen. Da jedoch auch dieses Alkylierungsmittel bei dem 1-Phenyl-2-amidopropanon (I) nur tertiäre und quaternäre Verbindungen geliefert hatte, so war es erforderlich, durch Abänderung der Versuchsbedingungen, eine Beeinflussung des Reaktionsverlaufes in dem gewünschten Sinn zu erzielen.

Zur Erreichung dieses Zieles wurde zunächst 1 g salzsaures Amidoäthylphenylcarbinol in feinerriebenen Zustand mit 4 g Dimethylsulfat auf dem Wasserbad am Rückflußkühler erhitzt. Sobald nach etwa 15 Minuten das Pulver in Lösung gegangen war, wurde eine Probe der Flüssigkeit entnommen (I) und für sich untersucht. Die Hauptmenge des Reaktionsgemisches wurde dann weiter erhitzt, wodurch es nach Verlauf von weiteren 10 Minuten zu einer schneeweißen Masse (II) erstarrte.

Die dem Reaktionsprodukt zunächst entnommene Probe (I) wurde durch Einengen mit konzentrierter Salzsäure von überschüssigem Dimethylsulfat befreit und der hierbei verbleibende Rückstand alsdann mit Goldchloridlösung versetzt. Die hierbei hauptsächlich resultierenden rotgelben Warzen vom F. 165° erwiesen sich als ein schwach verunreinigtes Golddoppelsalz des Ausgangsmaterials (F. 172°).

0,2368 g des im Vakuum getrockneten Goldsalzes lieferten 0,0962 g Gold.

Berechnet für $C_9H_9 \cdot CH(OH) \cdot CH_2 \cdot NH_2 \cdot CH_3 \cdot HAuCl_4$:	Gefunden:
Au 40,12	40,70%

Daneben resultierten nur in geringer Ausbeute zitronengelbe Nadeln, die unscharf zwischen 115 und 120° zu einer trüben Flüssigkeit schmolzen. Ein aus den Mutterlängen dargestelltes Platinsalz zeigte den F. 180° unter Aufschäumen; indessen reichte seine Menge nicht zu einer weiteren Charakterisierung aus. Der Schmelzpunkt dieses Gold- und ebenso der des Platinsalzes erinnern an das Verhalten der entsprechenden Doppelverbindungen des Phenylmethylamidopropanols. Eine Entscheidung, ob die gesuchte Verbindung vorlag, ließ sich indessen infolge der geringen Ausbeute nicht herbeiführen. Jedenfalls hatte aber die Untersuchung ergeben, daß die Reaktion zur Zeit der Probeentnahme noch nicht genügend vorgeschritten war.

Um so aussichtsreicher mußte die Zerlegung des durch weiteres Erhitzen gewonnenen festen Reaktionsproduktes (II) erscheinen. Dieses war in Alkohol nicht völlig löslich. Erst ein Zusatz von Wasser und Salzsäure brachte die letzten Anteile in Lösung, aus

der sich beim Erkalten farblose, stark glänzende Nadeln und Blättchen ausschieden, deren F. unter Aufschäumen bei 244° lag. Die Krystalle verhielten sich indifferent gegen Lackmus, Silbernitrat und Chlorbaryum. Erst durch Kochen mit konzentrierter Salzsäure wurde der in der Verbindung enthaltene Schwefelsäurerest als solcher ionisiert. Da die Beständigkeit dieses Reaktionsproduktes selbst beim Erhitzen auf 150° das Vorliegen eines methylschwefelsauren Salzes unwahrscheinlich machte, schien es sich um eine betainartige Verbindung zu handeln, wie sie von Willstätter und Hug¹⁾ bei Atropin und Scopolamin beobachtet wurde, und wie sie ähnlich E. Schmidt²⁾ aus dem Ephedrin durch Einwirkung von konzentrierter Schwefelsäure und aus dem Pseudoephedrin durch Umsetzung mit Silbersulfat erhalten hat. Da das Äußere, der Schmelzpunkt und das Verhalten gegen Chlorbaryum mit dem der Ephedrinabkömmlinge übereinstimmt, andererseits aber die Analysenwerte ergeben, daß die erwartete Methylierung nicht eingetreten war, so dürfte der Verbindung die Formel

zukunft.

1. 0,1837 g ergaben 0,3138 g CO₂ und 0,0900 g H₂O.
 2. 0,1867 g ergaben 0,3211 g CO₂ und 0,0956 g H₂O.
 3. 0,2148 g ergaben 0,2174 g BaSO₄
 4. 0,6465 g ergaben 0,6620 g BaSO₄
 5. 0,1922 g ergaben 0,1944 g BaSO₄
 6. 0,1960 g ergaben 0,2014 g BaSO₄ (nach Carius).
- Durch einstündiges Kochen mit HCl gespalten.

Berechnet für:

Gefunden:

C 47,14	46,73	1. 46,60	2. 46,92%
H 4,84	5,67	5,44	5,69%
S 13,98	13,87	3. u. 6. 13,89	4. 14,04 5. 14,11%

Das bei den Schwefelsäurebestimmungen 3—5 resultierende Spaltungsprodukt konnte durch Ueberführung in das salzsaure Salz (farblose Blättchen vom F. 191°) und in das Goldsalz (rotgelbe Krystalle, F. 172°) sowie durch die Analyse der bei 197° unter Aufschäumen schmelzenden Platindoppelverbindung als nichtmethyliertes Amidoäthylphenylcarbinol gekennzeichnet werden.

0,4100 g verloren bei 100° 0,0121 g an Gewicht.

Berechnet für [(C₆H₅.CH(OH).CH.NH₂.CH₃)₂H₂PtCl₆.H₂O]:

2,47% H₂O

Gefunden:

2,95%

0,3979 g des getrockneten Platinsalzes ergaben 0,1092 g Pt.

Berechnet für

27,38% Pt

Gefunden:

27,44%

¹⁾ Ztschr. f. physiolog. Chemie 79, 155.

²⁾ Arch. d. Pharm. 252 (1914), 124.

Das Filtrat dieser Bestimmung diente zur Darstellung eines Platinsalzes. Dasselbe bildete matte, orangefarbene, verfilzte Nadelbüschel, die bei 187—191° unter Aufschäumen schmolzen.

Die weiter ebenso wie aus der ätherischen Lösung (s. o.) resultierenden hellgelben flachen Nadeln und Blättchen mit unscharfem, niedrigem Schmelzpunkt ließen sich nicht genügend reinigen (Goldgehalt 40,72%). Ebenso wenig gelang es, diesen Teil des Reaktionsproduktes durch Ueberführung in ein Platindoppelsalz als einheitliches Produkt zu isolieren. Wenn auch das Äußere und der niedrige Schmelzpunkt des letztgenannten Gold-doppelsalzes eine gewisse Uebereinstimmung mit dem Chloroaurat des Methyramidocarinols aufweist, so zeigt doch andererseits die geringe Ausbeute, daß die gewünschte Reaktion unter obigen Bedingungen in der Hauptsache nicht eingetreten ist.

In der Annahme, daß bei diesem Versuch das Lösungsmittel (Äther) die Reaktion verzögert habe, wurden nunmehr 0,5 g der freien Amidoverbindung direkt mit überschüssigem Dimethylsulfat versetzt. Unter starker Temperaturerhöhung und lebhaftem Aufschäumen resultierte hierbei eine Flüssigkeit, die beim Erkalten Krystalle abschied. Nach viertägigem Stehen vermochte Äther dem Reaktionsprodukt nur Dimethylsulfat, aber keine freie Base mehr zu entziehen. Bei der Ueberführung des krystallisierten Anteils in ein Goldsalz wurden zunächst glänzende gelbe Schuppen gewonnen, deren Goldgehalt auf eine tertiäre Verbindung hinwies, die aber im Gegensatz zu dem bei dem vorigen Versuch erhaltenen tertiären Aurat bei 179° schmolz.

0,0860 g	ergaben 0,0327 g Gold.
Berechnet für $(C_6H_5 \cdot CHOH \cdot CH \cdot N(CH_3)_2 \cdot CH_3 \cdot HAuCl_4)$:	Gefunden:
Au 38,00	38,02%

Die beim Einengen Benzaldehydgeruch aufweisenden Mutterlaugen lieferten, ebenso wie bei dem vorigen Versuch, gelbe Nadeln und Blättchen, die unscharf zwischen 87 und 100° schmolzen.

Die Methylierungsversuche mit Dimethylsulfat hatten somit nicht oder doch nur in so ungenügenden Mengen ein Methylierungsprodukt geliefert, daß dessen Identität mit dem gesuchten Methyl-amidoäthylphenylcarbinol nicht bewiesen werden konnte. Lediglich die nicht methylierte betainartige Verbindung der Zusammensetzung $C_9H_{13}NO_4S$ trat hierbei in größerem Umfang auf.

Da bei den früher ausgeführten Methylierungsversuchen des Amidoketons die Entstehung eines entsprechenden Produktes mit betainartigem Charakter nicht beobachtet wurde, so muß die Bildung dieser Verbindung erst nach der Reduktion der Ketongruppe zur sekundären Alkoholgruppe ermöglicht werden. Zur Kontrolle dieser Annahme wurde daher das Verhalten des Amidoäthylphenylketons gegen Dimethylsulfat unter den gleichen Versuchsbedingungen nachgeprüft.

Mit Rücksicht auf die geringe Beständigkeit des freien Amido-propiofenons wurden 1,85 g des salzsauren Salzes in 50 ccm Wasser gelöst, die Lösung mit 0,63 g Dimethylsulfat versetzt und dem Gemisch unter Umschwenken tropfenweise 10 ccm $\frac{1}{10}$ -N.-Kalilauge zugegeben. Die Lösung nahm durch den Längenzusatz eine Gelb-

färbung an, trübte sich und wurde schließlich undurchsichtig. Nach halbstündigem Stehen ließen sich dem Reaktionsgemisch Trübung und Färbung durch Aether entziehen.

Bei der Aufarbeitung dieses ätherischen Auszuges wurde nur ein bei 95–98° schmelzendes Quecksilberdoppelsalz isoliert, dessen Metallgehalt auf unverändertes Ausgangsmaterial hinwies.

0,4979 g verloren im Exsikkator 0,0127 g.

0,4852 g exsikkatortrockene Substanz lieferten 0,1702 g HgS.

Berechnet für $(C_9H_{11}NO \cdot HCl \cdot HgCl_2 \cdot H_2O)$: Gefunden:

H_2O 2,72 2,55%

Hg 30,95 30,23%

Die mit Aether ausgeschüttelte wässrige Flüssigkeit wurde nach Zusatz von Salzsäure zur Trockne verdampft. Der alkoholische Auszug dieses Trockenrückstandes lieferte einen aus seidenglänzenden Nadeln bestehenden, leichtlöslichen Wandbelag, dessen Goldverbindungen aus alkoholischer Lösung in flachen Tafeln und gelben säulenförmigen Nadeln krystallisierte. Beide Formen zeigten keinen scharfen Schmelzpunkt: sie wurden gegen 80° wachartig weich und schmolzen bei 128–130° zu trüben, gegen 136° klar werdenden Flüssigkeiten. (Das aus Brompropiofenon durch Einwirkung von Methylamin gewonnene Produkt lieferte als Golddoppelsalz gelbe Nadelbüschel vom F. 120° [l. c.])

0,3468 g des exsikkatortrockenen Salzes lieferten 0,1362 g Gold.

Berechnet für $C_{10}H_{13}NO \cdot HAuCl_4$: Gefunden:

Au 39,19 39,27%

Der Wert dieses auf das Goldsalz des Methylamidoketons hinweisenden Analysenresultates wird indessen dadurch stark in Frage gestellt, daß ein aus dem Filtrat der Goldbestimmung dargestelltes Platindoppelsalz, dessen rote säulenförmige Nadeln bei 182° unter Aufschäumen schmolzen, einen wesentlich zu hohen Platingehalt (28,78 statt 27,50%) aufwies. Ebenso ließ sich aus dem Filtrat dieser Goldbestimmung und den von Platin durch Schwefelwasserstoff befreiten Mutterlaugen nur ein Quecksilberdoppelsalz in Form kleiner weißer Nadeln vom F. 163° gewinnen, das mit der bei 165° schmelzenden Doppelverbindung des Amidoketons übereinstimmte.

0,2379 g des exsikkatortrockenen Salzes lieferten 0,1212 g HgS.

Berechnet für $(C_9H_{11}NO \cdot HCl \cdot HgCl_2 \cdot H_2O)$: Gefunden:

Hg 43,50 43,93%

Der Versuch hatte somit nicht zu einer betainartigen Verbindung geführt. Ebenso wenig gelang es, eine derartige Verbindung durch Erhitzen des salzsauren Amidoketons mit überschüssigem Dimethylsulfat auf dem Wasserbad am Rückflußkühler darzustellen. Lediglich das Ausgangsmaterial konnte hierbei zurückgewonnen werden.

Völlig resultatlos verlief auch ein Versuch, Dimethylsulfat auf das Amidoketon in Benzollösung einwirken zu lassen. Auch hierbei resultierte nur unverändertes Ausgangsmaterial und, da die Benzollösung die Anwendung der freien Base erforderlich machte, das im nachstehenden gekennzeichnete Dimethyldiphenylpyrazin

vom F. 121—123°, welches durch Ueberführung in das bei 247° schmelzende Silbersalz charakterisiert werden konnte.

Diese Versuche bestätigen somit, daß die Anwesenheit einer Alkoholgruppe eine der Grundbedingungen für die Bildung der betainartigen Verbindung darstellt.

Trotzdem gelang es nicht, durch halbstündiges Erhitzen von 1 g salzsauren Ephedrins mit 5 g Dimethylsulfat am Rückflußkühler auf dem Wasserbad das von E. Schmidt (l. c.) isolierte betainartige Ephedrinderivat zu erhalten. Das erst bei dem Durchschütteln des Reaktionsgemisches mit Aether sich abscheidende Reaktionsprodukt krystallisierte aus Alkohol in Form feinverzweigter Nadeln vom F. 130° und erwies sich als schwefelsaures Ephedrin, bei dem eigentümlicherweise auf 1 Mol. Schwefelsäure nur 1 Mol. der Base zu kommen scheint.

0.2073 g des exsikkatortrockenen Salzes ergaben 0.1798 g BaSO₄.

Berechnet für C ₁₀ H ₁₅ NO.H ₂ SO ₄ :	Gefunden:
S 12,18	11,91%

Aus dem Filtrat dieser Bestimmung ließ sich unverändertes Ephedrin vom F. 38° zurückgewinnen.

Versuch einer Einwirkung von Methylalkohol auf salzsaures Amidoäthylphenylcarbinol.

Um zu einer Verbindung der Zusammensetzung C₁₀H₁₅NO zu gelangen, wurde nunmehr versucht, mit berechneten Mengen Methylalkohol auf das Amidocarbinol einzuwirken, ähnlich wie Anilin durch Methylalkohol je nach Wunsch in Mono- bzw. Dimethylanilin übergeführt werden kann. Zu diesem Zweck wurde je 1 g des salzsauren Amidocarbinols mit der einem bzw. zwei Mol. entsprechenden Menge Methylalkohol im Rohr 5 Stunden auf 170—180° erhitzt. Der Inhalt der druckfreien Röhren bestand aus einer dunkelbraunen festen Masse neben einem braunen Liquidum. Durch Umkrystallisieren des mit Aether und Aceton vorbehandelten Rohrinhaltes aus Alkohol und verdünnter Salzsäure konnte indessen nur Ausgangsmaterial wiedergewonnen werden, das durch seinen F. 188° bzw. 190° sowie durch Bestimmung des Chlorgehaltes identifiziert wurde.

0.2150 g verbrauchten 11.50 cem 1/10-N.-Silbernitratlösung = 0.0408 g Cl.

Berechnet für C ₉ H ₁₃ NO.HCl:	Gefunden:
Cl 18,90	18,97%

Beide Versuche hatten somit ebenso wenig wie die vorhergehenden zu einem monomethylierten Produkt geführt.

Einwirkung von Jodmethyl auf freies Amidoäthylphenylketon.

Die Versuche, welche ich weiter anstellte, um durch Einwirkung von Jodmethyl auf Amidoäthylphenylketon ein Monomethylamidoketon zu erhalten, scheiterten an der Unbeständigkeit des freien Amidopropiophenons, das schon nach kurzer Zeit in ein Pyrazinderivat, das Diphenyldimethylpyrazin, übergeht. Da jedoch immerhin die Möglichkeit bestand, daß die Einwirkung des Jodmethyls eher erfolgte als die Kondensation zum Pyrazin, wurde

die methylalkoholische Lösung des salzsauren Amidoäthylphenylketons mit Jodmethyl und darauf mit berechneten Mengen Normal-Kalilauge versetzt. Indessen erwies sich hierbei die Pyrazinkondensation als die glattere Reaktion. Dementsprechend resultierte in der Hauptsache nur Dimethyldiphenylpyrazin: $C_{18}H_{16}N_2$, in Gestalt farbloser glänzender Nadelgruppen vom F. 125° , die im Exsikkator undurchsichtig wurden und sich in allen Eigenschaften als identisch mit der von Chr. Schmidt¹⁾ durch Einwirkung von alkoholischem Ammoniak auf Propiophenonamin erhaltenen Verbindung nachstehender Zusammensetzung erwiesen.

Dieselbe Verbindung ist von Kolb²⁾ auch aus Bromphenylaceton und alkoholischem Ammoniak sowie aus dem durch Reduktion des Isonitrosophenylacetons gewonnenen Amidophenylaceton durch Zusammenbrinegn mit Natronlauge dargestellt worden. Eine weitere, die Angaben Behr-Bregowskij's³⁾ und Kolb's berichtende Arbeit Gabriel's⁴⁾ ist mir erst nach Abschluß meiner Arbeit bekannt geworden. Identifiziert wurde die Verbindung durch Elementaranalyse sowie durch Ueberführung in verschiedene Salze bzw. Doppelsalze.

1. 0.2133 g lieferten 0.6455 g CO_2 und 0.1222 g H_2O .
2. 0.2139 g lieferten 0.6440 g CO_2 und 0.1220 g H_2O .
3. 0.1872 g verbrauchten nach Kjeldahl 13.89 ccm $\frac{1}{10}\text{-N.-HCl}$ entsprechend 0.01945 g N.

Berechnet für $C_{18}H_{16}N_2$:

C 82.77
H 6.30
N 10.94

Gefunden:

1. 82.53 2. 82.11%
6.41 6.38%
3. 10.39%

Das nur aus konzentrierter Salzsäure in farblosen Nadeln krystallisierende Hydrochlorid schmolz sofort nach der Isolierung (durch Abpressen zwischen Filtrierpapier und zweistündiges Aufbewahren an der Luft getrocknet) erstmalig bei 95° , nahm dann gegen $105\text{--}110^\circ$ wieder feste Form an und schmolz erneut bei $157\text{--}159^\circ$. Schon durch 24stündiges Aufbewahren über Aetzkalk verlor es seinen Chlorgehalt bis auf einen kleinen Rest, so daß der Schmelzpunkt auf 124° sank. Ein nach 24stündigem Liegen an der Luft analysiertes Hydrochlorid ergab folgende Werte:

1. 0.3666 g verbrauchten a) 17.92 ccm $\frac{1}{10}\text{-N.-NaOH}$,
b) 18.03 ccm $\frac{1}{10}\text{-N.-AgNO}_3$.
2. 0.0808 g verbrauchten a) 3.99 ccm $\frac{1}{10}\text{-N.-NaOH}$,
b) 4.07 ccm $\frac{1}{10}\text{-N.-AgNO}_3$.

¹⁾ Berichte **22** (1889). 3253.

²⁾ Annalen **291**, 267.

³⁾ Berichte **30** (1897). 1522 ff.

⁴⁾ Berichte **41** (1908). 1127.

Berechnet für:		Gefunden:	
$C_{18}H_{16}N_2 \cdot HCl$	$C_{18}H_{16}N_2 \cdot 2HCl$	1. a) 17,33	b) 17,44%
Cl 12,12	21,16	2. a) 17,51	b) 17,86%

Nach 70tägigem Aufbewahren des Salzes zunächst über Aetzkalk, dann über H_2SO_4 betrug der anfangs rapide Gewichtsverlust 31,18%, der Chlorgehalt 0,47% Cl.

Das ebenfalls nur aus konzentrierter Salzsäure durch Zusatz von Platinchlorid einheitlich erhaltene Platindoppelsalz bildete feine orangefarbene Nadelbüschel.

1. 0,1611 g (bei 100° getrocknet) ergaben 0,0340 g Platin.
2. 0,4495 g (bei 100° getrocknet) ergaben 0,0945 g Platin.
3. 0,1024 g (bei 100° getrocknet) ergaben 0,0220 g Platin.

Berechnet für $(C_{18}H_{16}N_2)_2H_2PtCl_6$:		Gefunden:		
Pt 20,89		1. 21,11	2. 21,02	3. 21,48%

In der Literatur noch nicht beschrieben sind die aus konzentrierter salzsaurer Lösung dargestellten Doppelsalze des Quecksilbers und des Goldes.

Das Quecksilbersalz bildete Tafeln und flache Nadeln, die nach Erweichen (bei 180°) zwischen 193 und 195° schmolzen.

0,2085 g des exsikkatortrockenen Salzes ergaben 0,0525 g HgS.

Berechnet für $(C_{18}H_{16}N_2 \cdot 2HCl)_2HgCl_2$:		Gefunden:
Hg 21,39		21,70%

Die Golddoppelverbindung schied sich aus salzsaurer Lösung in hellgelben Flocken, aus alkoholhaltiger in gelben durchsichtigen Blättchen vom F. 115° aus.

1. 0,3525 g verloren bei 100° 0,0093 g; der Rückstand (0,3432 g) ergab 0,1124 g Au.
2. 0,2172 g verloren bei 100° 0,0060 g; der Rückstand (0,2112 g) ergab 0,0691 g Au.

Berechnet für $(C_{18}H_{16}N_2 \cdot HAuCl_4 + H_2O)$:		Gefunden:
H ₂ O 2,91		1. 2,64, 2. 2,76%

Berechnet für $(C_{18}H_{16}N_2 \cdot HAuCl_4)$:		Gefunden:
Au 32,87		1. 32,75, 2. 32,72%

Nach Zusatz von Silbernitrat zu einer heißen alkoholischen Lösung des Pyrazinderivates resultierte mit und ohne Salpetersäurezusatz nach wenigen Sekunden ein Silbernitratdoppelsalz in Gestalt feiner glänzender Nadeln vom F. 247° (unter Aufschäumen). Der schwankende Trockenverlust (3,4—5,75%) des durch Wasser vollkommen zerfallenden Salzes ließ die Aufstellung einer Formel für das ungetrocknete Salz nicht zu. Dagegen scheint der bei 100° getrockneten Substanz die Zusammensetzung $C_{18}H_{16}N_2 \cdot AgNO_3$ zuzukommen. Der Silbergehalt von 5 Analysen betrug im Mittel 25,19%, berechnet für obige Formel 25,08% Ag.

Neben diesem Pyrazin resultierten aus den Mutterlaugen noch ein bei 126° schmelzendes Jodid sowie, nach dem Umsetzen mit Chlorsilber, ein Chlorid vom F. 175°, deren Halogengehalt jedoch nicht dem gesuchten Produkt entsprach, und unverändertes Ausgangsmaterial.

Das Ergebnis der bisherigen Versuche lehrt somit, daß die direkte Methylierung des Amidoäthylphenylketons bzw. -carbinols mit den gebräuchlichen Hilfsmitteln nicht zu der gewünschten

Verbindung führt. Mit Rücksicht auf diese Erfahrung wurde nunmehr die Darstellung des gesuchten Produktes auf dem Umweg über das Acetyl- bzw. Benzoylcarbinol angestrebt.

Methylierungsversuche mit acetyliertem bzw. benzoyliertem Amido-carbinol.

Acetylierung des Amidoäthylphenylcarbinols.

Zum Zweck der Acetylierung wurde 1 g des salzsauren Amido-carbinols mit der 10-fachen Menge Essigsäureanhydrid am Rückflußkühler im schwachen Sieden erhalten, bis nach erfolgter Lösung eine Verfärbung der Flüssigkeit eingetreten war (ein längeres Erhitzen führte zu öligen Produkten). Nach achttägigem Stehen des durch Einengen mit Alkohol vom Anhydridüberschuß befreiten Rückstandes im Exsikkator bildeten sich weiße seidenglänzende Nadelbüschel, die sich als halogenfrei erwiesen und bei 78° schmolzen. Da diese Verbindung weder mit Gold- noch mit Platinchlorid krystallisierbare Doppelverbindungen lieferte, wurde von einer analytischen Charakterisierung Abstand genommen. Dabei muß allerdings die Frage offen bleiben, ob ein N-Acetylderivat vorlag, oder ob die Acetylgruppe am Sauerstoff angetreten war. Im letzteren Fall hätten die basischen Eigenschaften erhalten bleiben müssen, während die Acidylieerung am Stickstoff die Basizität schwächte.

Versuche zur Methylierung dieses Acetylderivates mit Jodmethyl verliefen ergebnislos. Weder durch mehrwöchiges Stehen bei gewöhnlicher Temperatur, noch durch zweistündiges Erhitzen am Rückflußkühler, noch auch durch zwölfstündige Einwirkung von Jodmethyl im Einschmelzrohr bei 100° ließen sich jodhaltige Abscheidungen gewinnen, so daß es den Anschein hat, als ob durch Einführung der Acetylgruppe die Substitution des restierenden Amidowasserstoffatoms verhindert wird.

Ebenso resultatlos verliefen die gleichzeitig angestellten Versuche zur Methylierung der Benzoylderivate des Amidoäthylphenylcarbinols. Ueber die Darstellung der beiden Benzoylverbindungen habe ich bereits früher¹⁾ berichtet. Analog dem passiven Verhalten des Acetylproduktes resultierten auch hier bei sechsstündigem Erhitzen der Mono- bzw. Dibenzoylverbindung mit Jodmethyl im Einschmelzrohr auf 100° keinerlei jodwasserstoffsäure Salze. Lediglich der Schmelzpunkt des Dibenzoylamidocarbinols (bisher 162°) erfuhr durch diese Behandlungsweise eine Erhöhung auf 165°. Dagegen wurde die Beobachtung gemacht, daß sich diese Verbindung durch Behandeln mit Salzsäure und Alkohol in ein nach vorhergehendem Sintern bei 263° schmelzendes Hydrochlorid überführen läßt, das aus alkoholischer Lösung in Form stark verästelter Nadeln krystallisiert.

0,1891 g verbrauchten 4,80 ccm $\frac{1}{10}$ -N.-Silbernitrat.

Berechnet für $C_9H_{11}NO(C_6H_5.CO)_2.HCl$: Gefunden:
Cl 8,98 9,01%

Diese Beobachtung wirkt um so befremdender, als die Methylierungsversuche gezeigt hatten, daß die basischen Eigenschaften

¹⁾ Arch. d. Pharm. 255 (1917) 147.

der Amidoverbindungen, wenigstens gegenüber Jodmethyl, schon durch den Eintritt nur einer Acylgruppe verdeckt werden, während das Hydrochlorid eine durchaus beständige Verbindung darstellt, die ihren Chlorgehalt selbst bei einjährigem Aufbewahren nicht verloren hatte.

Die im vorstehenden beschriebenen Versuche hatten somit die Unbrauchbarkeit auch dieser Methode für die beabsichtigte Methylierung ergeben.

Alkylierungsversuche mit Aldehyden.

Im Hinblick auf die bisherigen negativen Resultate wurde nunmehr versucht, durch Einwirkung von Formaldehyd direkt zu einem Methyl- oder doch zu einem Methylenderivat des Amidocarbinols zu gelangen. Andererseits sollte versucht werden, durch Umsetzung mit Benzaldehyd entweder eine Benzyl- oder eine Benzalverbindung zu erhalten und das gesuchte Methylierungsprodukt dann auf dem Umweg über eine quartäre Verbindung durch Wiederabsplaltung des Benzaldehyds zu gewinnen (s. u.).

Methylierungsversuche mit Formaldehyd.¹⁾

Entsprechend der E s c h w e i l e r¹⁾ schen Gleichung $2[-NH_2] + 3 CH_2O = 2[-NCH_3] + CO_2 + H_2O$ wurde eine konzentrierte wässrige Lösung von 1 g des salzsauren Amidocarbinols (= 0,813 g freier Base) mit 0,65 g einer 38%igen Formaldehydlösung im Bombenrohr 4 Stunden lang auf 130° erhitzt. Nach Behandlung des teilweise braungefärbten Rohrinhaltes mit heißem Wasser (zur Zersetzung einer etwa gebildeten Methylenverbindung und zur Entfernung harzartiger Reaktionsprodukte) und vergeblichen Krystallisationsversuchen wurde der Verdunstungsrückstand der wässrigen Lösung durch Darstellung eines ölig bleibenden Quecksilberdoppelsalzes vorgereinigt und aus diesem dann, nach Entfernung des Metalls, eine Platindoppelverbindung in rotgelben körnigen Krusten vom F. 171° gewonnen. Die Ausbeute war jedoch so gering und die Krystallabscheidung so wenig charakteristisch, daß von der Wiederholung des Versuches mit größeren Materialmengen abgesehen wurde.

Ebenso ergebnislos verlief der Versuch, unter Anwendung der freien Base 2 Mol. Formaldehyd auf 1 Mol. der Amidoverbindung, entsprechend den Angaben von H e s s und U i b r i g²⁾, einwirken zu lassen. Nach fünfstündigem Erhitzen im Einschmelzrohr auf 100° ließen sich aus dem Rohrinhalt nur minimale Mengen zweier Quecksilberdoppelsalze darstellen. Die zuerst isolierten farblosen Tafeln schmolzen bei 95 bis 97°, weitere Krystallabscheidungen in Form warziger Krusten zeigten den F. 160°.

Eine Einwirkung des Formaldehyds auf das Amidocarbinol war somit nicht in der erwünschten Weise erfolgt.

Reaktionsversuche mit Benzaldehyd.

In Anlehnung an die Versuche von H e s s und U i b r i g (l. c.) wurde 1 g des salzsauren Amidopropiophenons mit 1 g Benz-

¹⁾ Berichte 38 (1905). 880.

²⁾ Berichte 48 (1915). 1974.

aldehyd und 4 g Alkohol bei Gegenwart konzentrierter Salzsäure 7 Stunden lang im Wasserbad auf 90° erwärmt. Das im Vakuum eingeeengte und durch Extraktion mit Aether vom Benzaldehydüberschuß befreite Reaktionsprodukt bestand aus schwach bräunlichen Krystallflittern vom F. 174°, die sich in heißem Aceton, leicht auch in Wasser und Alkohol lösen und mit Goldchlorid ein öliges Doppelsalz lieferten. Die Platindoppelverbindung dieses Salzes bildete rotgelbe durchsichtige Nadeln, die unter Aufschäumen bei 187° schmolzen, deren Plattingehalt indessen sogar den für die Doppelverbindung des Ausgangsmaterials berechneten Wert überstieg.

0,2770 g ergaben 0,0794 g Platin.

Berechnet für $(C_9H_{11}NO)_2H_2PtCl_6$:
Pt 27,55

Gefunden:
28,66%

Das gesuchte Reaktionsprodukt war somit unter obigen Bedingungen nicht erhalten worden.

Gleichzeitig wurde die Darstellung eines Einwirkungsproduktes von Benzaldehyd auf freies Amidoäthylphenylcarbinol in Angriff genommen. 1 g des Amidocarbinols wurde mit 1,5 g Benzaldehyd und wenig Aether 7 Stunden lang am Rückflußkühler erhitzt. Da der ölige Verdunstungsrückstand des Reaktionsgemisches nicht krystallinisch erhalten werden konnte, andererseits aber eine Probe beim Ausschütteln mit 10%iger Salzsäure die farblosen Krystalltafeln des Ausgangsmaterials (F. 187—189°) lieferte, wurde angenommen, daß eine Verbindung des Benzaldehyds mit Amido-carbinol vorlag, und daß diese durch die Säurebehandlung eine Spaltung erfahren habe. Unter Berücksichtigung der mangelnden Krystallisierbarkeit des Reaktionsproduktes wurde die Hauptmenge direkt der Methylierung unterworfen und zu diesem Zweck mit Jodmethyl mehrere Tage bei Zimmertemperatur in Reaktion belassen; dem braunen öligen Verdunstungsrückstand wurden durch Ausschütteln mit Wasser die löslichen Anteile entzogen.

Neben geringen Mengen jodfreier Nadeln vom F. 118° (Benzoesäure?) wurden durchsichtige Tafeln vom F. 169—170° erhalten, die ihrem Jodgehalt nach aus dem Hydrojodid des gesuchten Methylamidoäthylphenylcarbinols zu bestehen schienen, mithin keine Benzoylgruppe enthielten.

0,1711 g des bei 100° getrockneten Hydrojodids verbrauchten 5,90 cem $\frac{1}{10}$ -N.-Silberlösung und lieferten 0,1389 g AgJ.

Berechnet für $C_{10}H_{15}NO \cdot HJ$:
J 43,30

Gefunden:
43,86%

Für die Richtigkeit dieser Annahme spricht ferner die Form der aus dem Filtrat dieser Bestimmung dargestellten freien Base, die sich als weißer, aus seidenglänzenden Nadeln bestehender Wandbelag abschied. Das zur weiteren Charakterisierung dargestellte Golddoppelsalz bildete hellgelbe flache Nadeln, die (nach Erweichen bei 108°) bei 111,5° schmolzen und somit den Eigenschaften des durch Reduktion des Methylamidopropiophenons erhaltenen Doppelsalzes (F. 115°) nahekommen.

Da ein unter gleichen Bedingungen, aber ohne Benzaldehyd, angestellter Versuch nur ein quartäres Jodid liefert, so dürfte

die Entstehung der in etwas größeren Mengen als bisher isolierten Methylamidoverbindung nur auf die intermediäre Bildung einer Benzal- oder einer von dieser abgeleiteten quartären Verbindung im Sinne der von Decker und Becker¹⁾ angegebenen Darstellungsweise sekundärer Amine zurückzuführen sein. Wie diese Autoren nachgewiesen haben, entsteht durch Kondensation primärer Amine mit einem Aldehyd ein Alkylidenamin, das durch Addition von Jodmethyl eine quartäre Verbindung liefert. Diese erfährt dann durch Hydrolyse eine Spaltung in Aldehyd und ein sekundäres Amin mit der Alkylgruppe des Jodalkyls im Sinne der Gleichungen:

Da weitere Versuche, auf diese Weise die Zwischenprodukte oder größere Mengen des Methylierungsproduktes zu erhalten, nicht zum Ziel führten, wurden die Versuche, auf dem Umweg über das Amidocarbinol zu ephedrinähnlichen Verbindungen zu gelangen, vorläufig aufgegeben.

Alle bisherigen Methylierungsversuche des Amidopropiophenons auf direktem und indirektem Wege haben somit entweder völlig versagt oder doch nur so geringe Ausbeuten geliefert, daß eine Charakterisierung des Reaktionsproduktes meist unmöglich war. Im allgemeinen haben die vorstehenden Versuche gezeigt, daß die Anwendung berechneter Mengen der Methylierungsmittel nicht zum Ziel führen kann, da die Reaktion bis zur Bildung quartärer Verbindungen fortschreitet. Weiter ergab sich, daß die Methylierung der salzsauren Salze wesentlich größere Schwierigkeiten bietet als die der freien Amidobase, und daß Methylierungsversuche des freien Amidopropiophenons, infolge der eintretenden Pyrazinbildung, von vornherein als erfolglos erscheinen müssen. Die beste Ausbeute an dem gesuchten Methylamidoäthylphenylcarbinol lieferte noch der unter Anwendung von Benzaldehyd und Jodmethyl vorgenommene Versuch; indessen lehrt die auch in diesem Fall nur geringe Ausbeute, daß die Hauptreaktion nicht in dem gewünschten Sinne verläuft. Da die Resultate, welche bei der Einwirkung von Methylamin auf Brompropiophenon erzielt wurden, wesentlich besser waren als die, welche nach den vorstehenden Angaben erzielt wurden, so gelangte die Darstellung des gesuchten Produktes nunmehr nur auf dem Wege über das Brompropiophenon zur Ausführung.

¹⁾ Annalen 395 (1913), 362.

II. Synthese aus Methylamin und Brompropiophenon.

a-Methylamido-Aethylphenylketon.

Die Darstellung des α -Methylamido-Aethylphenylketons erfolgte im wesentlichen nach den früher gemachten Erfahrungen im Sinne der Gleichung:

Mit Rücksicht auf die geringe Löslichkeit des Methylamins in Benzol und die dadurch erforderliche Verarbeitung relativ großer Flüssigkeitsmengen wurde von der Verwendung benzolischer Lösungen abgesehen und statt dessen in absolut-alkoholischer Lösung gearbeitet. Vorversuche mit kleinen Mengen bestätigten die bereits früher gemachte Beobachtung, daß die Einwirkung von Methylamin auf Brompropiophenon in der Kälte nur langsam erfolgt und daß dementsprechend die Menge des unveränderten Materials bei längerem Stehen des Reaktionsgemisches abnahm. Allerdings ging damit eine stärkere Braunfärbung des Reaktionsproduktes parallel. Bei der Verwendung von 2 Molekülen NH_2CH_3 auf 1 Molekül Brompropiophenon ergab sich eine starke Verunreinigung der gesuchten Verbindung durch Methylaminsalze, indessen mußte dieser Uebelstand in Kauf genommen werden, da ein mit äquimolekularen Mengen der Reagentien ausgeführter Versuch nur eine wesentlich geringere Ausbeute lieferte. Ein weiterer Versuch, das Methylamidoketon durch Einleiten gasförmigen Methylamins in ätherische Brompropiophenonlösung zu gewinnen, zeigte gegenüber der bisherigen Darstellungsmethode keine Vorteile, da das Verfahren infolge der hohen Löslichkeit des Methylamins eine ständige sorgfältige Ueberwachung erforderte, ohne daß die Ausbeute besonders gut gewesen wäre. Durch Ueberführung in das Hydrochlorid und Umkrystallisieren aus heißem Aceton ließ sich eine teilweise Reinigung des Rohproduktes erzielen. Das hieraus dargestellte Platindoppelsalz zeigte (allerdings nur in den ersten Krystallabscheidungen), übereinstimmend mit früheren Angaben, den F. 187° unter Schwärzung und Aufschäumen. Eine Pt-Bestimmung bewies die Identität des Reaktionsproduktes mit dem gesuchten Methylamido-äthylphenylketon:

0,6687 g des bei 100° getrockneten Platindoppelsalzes ergaben 0,1776 g Platin.

Berechnet für $(\text{C}_6\text{H}_5\cdot\text{CO}\cdot\text{CH}(\text{NH}(\text{CH}_3))\cdot(\text{CH}_3)_2\text{H}_2\text{PtCl}_6$:	Gefunden:
Pt 26,52	26,56 %

Entsprechend diesen Vorversuchen wurden die unter Eiskühlung portionsweise zusammengebrachten Lösungen von Methylamin und Brompropiophenon nach vierstündigem Stehen in der Kälte allmählich unter weiterer Kühlung mit verdünnter Salzsäure übersättigt. Die zur Rückgewinnung des unverändert gebliebenen Brompropiophenons nunmehr auf ein Drittel ihres Volumens eingeeengte und mit Wasser verdünnte Lösung schied nach mehrstündigem Stehen ölige Massen ab, die getrennt und bei einer erneuten Darstellung verwendet wurden. Aus der übrigen Lösung resultierte nach dem Eindunsten und Aufbewahren im

Vakuum-Exsikkator ein schwarzbraunes dick-öliges Liquidum, das mit heißem Aceton ausgezogen wurde. Der Verdunstungsrückstand der Acetonlösung bestand aus einer ebenso dunklen öligen Masse (I).

Der noch immer dunkel gefärbte Rückstand, dem Aceton keine nennenswerten Mengen des Reaktionsproduktes mehr zu entziehen vermochte, wurde mit kaltem, absolutem Alkohol erschöpft, die eingedampften Auszüge durch Ueberschichten mit Aceton von mitgelösten Methylaminsalzen möglichst befreit und das erneut eingeeugte Filtrat durch Schichten mit Aether gefällt. Das sich am Boden abscheidende dunkelbraune Liquidum (II) zeigte im wesentlichen die Eigenschaften des Verdunstungsrückstandes der Acetonlösung (I). Die beiden Rohprodukte wurden in derselben Weise getrennt weiterbehandelt.

Durch Aufnehmen der Rückstände (I und II) mit Wasser und Umsetzung der Filtrate mit Chlorsilber resultierten rote, stark grün fluoreszierende Lösungen, deren Färbung durch Behandlung mit Kohle aufgehellt werden konnte. Die Verdunstungsrückstände dieser Lösungen waren öligler Natur und gingen auch im Vakuum-Exsikkator nicht in den krystallisierten Zustand über. Erst durch Verrühren mit Aether und sofortiges Einstellen in den Vakuum-Exsikkator erstarrten die Rückstände zu spröden blasigen Massen, die sich in Essigäther leicht, schwer dagegen in siedendem Aceton lösten. Da durch Ueberschichten der alkoholischen Lösungen mit Aether nur ein unreines Produkt resultierte, wurden die Rückstände durch Umkrystallisieren aus siedendem Aceton gereinigt. Es resultierten so flockige Gebilde, die ohne weitere Reinigung zwischen 165—172° schmolzen, und in diesem rohen Zustand direkt zur Reduktion verwendet wurden.

Aus den letzten Mütterlaugen dieser Acetonlösungen resultierten — selbst nach dem Ansäuern mit Salzsäure — halogenfreie Produkte von F. 118°, die bisher nicht weiter untersucht wurden, da sie keine basischen Eigenschaften besaßen.

Der in Aceton unlösliche Rückstand bestand aus salzsaurem Methylamin, wie durch Bestimmung des Schmelzpunktes (224°) gezeigt werden konnte.

α -Methylamidoäthylphenylcarbinol.

Gelegentlich der früher (l. c.) vorgenommenen Reduktion des Methylamidopropiophenons zu dem entsprechenden Methylamidocarbinol mit Hilfe von Natriumamalgam in schwach saurer Lösung hatte es sich gezeigt, daß trotz Einhaltung der entsprechenden Vorsichtsmaßregeln ein erheblicher Teil des Materials eine tiefergreifende Zersetzung erleidet, so daß die Ausbeute nur minimal war. Eine Möglichkeit, diesen Uebelstand zu umgehen, bot die Anwendung der katalytischen Hydrierung, vorausgesetzt, daß nicht auch hier die Belastung der Amidogruppe hemmend auf den Verlauf der Reaktion einwirkte.

Da Vorversuche nach anfänglichen Schwierigkeiten günstig verliefen, wurden nach dem von M a n n i c h ¹⁾ angegebenen und von mir bereits mit Erfolg zur Reduktion des Amidoäthylphenyl-

¹⁾ Arch. d. Pharm. 153 (1915), 181.

ketons¹⁾ angewandten Verfahren je 5 g des rohen salzsauren Methylamidoäthylphenylketons mit der Hälfte ihrer Menge Palladiumkohle (2% Pd enthaltend) und der zur Lösung des Methylamido ketons erforderlichen Menge Wasser unter einem Ueberdruck von etwa $\frac{1}{3}$ Atmosphäre in der „Schüttelente“ der katalytischen Hydrierung unterworfen. Nach anfänglich nur langsamer Wasserstoffaufnahme stieg diese nach ein bis zwei Stunden auf ihren Höhepunkt, so daß sich im Schüttelgefäß ein luftverdünnter Raum bildete, um dann wieder stark nachzulassen. Die Hydrierung gelang am besten mit reinem Ausgangsmaterial, sie versagte fast vollkommen, sobald größere Mengen salzsauren oder bromwasserstoffsäuren Methylamins zugegen waren, z. B. als versucht wurde, das zum Sirup eingedampfte Reaktionsprodukt von Methylamin und Brompropio phenon (s. o.) oder ein ungenügend gereinigtes Material zu hydrieren, um so das lästige Umkrystallisieren aus heißem Aceton zu umgehen und auf diesem Wege das auch aus wässriger Lösung gut krystallisierende, durch Hydrierung entstehende salzsaure Methylamidoäthylphenylcarbinol von den begleitenden Methylaminsalzen durch Krystallisation zu trennen.

Versuche, die Reaktion unter gewöhnlichem Atmosphärendruck analog dem Verfahren von Busch²⁾ durchzuführen, mißlangen vollständig. Weder bei gewöhnlicher Temperatur noch im Wasserbad konnte durch zweistündiges Einleiten von H_2 eine Hydrogenisation hervorgerufen werden.

Dagegen resultierten nach obigem Verfahren nach dem Abfiltrieren der Palladiumkohle und Einengen des Filtrates unter Zusatz von wenig verdünnter Salzsäure farblose, gut ausgebildete rhombische Tafeln von F. 184°. Durch Reinigung über das Platinsalz (s. u.) stieg der F. auf 187°. Diese leichte Krystallisierbarkeit mußte um so mehr befremden, als das seinerzeit durch Reduktion mit Natriumamalgam in saurer Lösung erzielte Hydrochlorid durch besonders leichte Löslichkeit ausgezeichnet war und selbst aus absolutem Alkohol nicht krystallisiert hatte gewonnen werden können. Eine Gewinnung in reiner Form war damals nur durch Behandeln des Verdunstungsrückstandes mit Aceton (in Gestalt weißer Warzen vom F. 180/181°) und durch Ueberschießen der konzentrierten, absolut alkoholischen Lösung mit Aether (in Form weißer Flocken desselben Schmelzpunktes) möglich gewesen. Da sich auch, abgesehen von der beobachteten H_2 -Aufnahme bei der Reduktion das Ausgangsmaterial, das salzsaure Methylamidoäthylphenylketon, durch seine leichte Löslichkeit erheblich von dem erhaltenen Reaktionsprodukt unterscheidet, konnte es sich auch nicht um unverändertes Methylamidoketon handeln. Daß andererseits keine tiefergreifende Umsetzung bei der Reduktion eingetreten war, ergab sich zunächst aus der Bestimmung des Chlorgehalts:

0,6167 g des bei 100° getrockneten Salzes verbrauchten zur Titration 30,27 g $\frac{1}{10}$ -N.-Ag-Lösung.

Berechnet für $C_{10}H_{15}NO.HCl$:
Cl 17,57

Gefunden:
17,40%

¹⁾ Arch. d. Pharm. 255 (1917), 142.

²⁾ Ztschr. f. angew. Chem. 1918, I., 232.

Da indessen der Chlorgehalt keinen Aufschluß darüber zu geben vermag, ob wirklich eine Aufnahme von Wasserstoff in dem gewünschten Sinne stattgefunden hat — die Differenz liegt innerhalb der analytischen Fehlergrenzen —, so mußte die Verbindung durch Ueberführung in ihr Acetyl- und Benzoylderivat, in die freie Base und ihre Gold- und Platindoppelsalze näher charakterisiert werden.

Acetylmethylamidoäthylphenylcarbinol.

Da nach den Angaben Millers (l. c.) Acetylchlorid für die Zwecke der Acetylierung des Ephedrins ungeeignet ist, wurde das von diesem und Calließ benutzte Essigsäureanhydrid zur Einführung des Säurerestes angewandt.

1 g des salzsauren Methylamidocarbinols wurde mit der zehnfachen Menge Essigsäureanhydrid vier Stunden lang am Rückflußkühler im schwachen Sieden erhalten, darauf das überschüssige Anhydrid mit dem zum Nachspülen des Kölbchens benutzten Alkohol auf dem Wasserbad verdampft, und der zähe Rückstand mit Aceton verrieben. Das Aceton nahm nur einen Teil des Verdunstungsrückstandes auf, während der größte Teil des Reaktionsproduktes als weißes, auch in heißem Aceton nur wenig lösliches Pulver zurückblieb. Durch Umkrystallisieren aus Alkohol, besser durch Zusatz von Aceton zur alkoholischen Lösung in der Wärme, resultierten farblose Tafeln, die zwischen 165—167° schmolzen. Wie durch die Analyse ihres Chlorgehaltes festgestellt werden konnte, handelte es sich um ein Monoacetylderivat der Verbindung $C_{10}H_{15}NO$.

0,4460 g der exsikkatortrockenen Substanz ergaben 0,2658 g AgCl.

Berechnet für $C_{10}H_{14}(CH_3CO).NO.HCl$: Gefunden:

Cl 14,56 14,74%

Diese Verbindung zeigt äußerlich Ähnlichkeit mit dem salzsauren Salz des aus Ephedrin und aus Pseudoephedrin dargestellten Acetylderivates. Auch dieses bildet farblose tafelförmige Krystalle. Der Schmelzpunkt des aus naturellem Material gewonnenen Derivates liegt dagegen 10° höher (Miller, Calließ).

Zur Darstellung der freien Acetylbase wurde das Filtrat obiger Chlorbestimmung nach der Entsilberung auf ein Drittel seines Volumens eingengt und nach dem Uebersättigen mit Natronlauge mit Aether ausgeschüttelt. Aus der ätherischen Lösung schieden sich an den Wandungen lange, seidenglänzende Nadeln vom F. 113° aus. Da es indessen fraglich war, ob nicht durch das Eindampfen der von der Chlorbestimmung herrührenden sauren Lösung eine Abspaltung der Acetylgruppe eingetreten war, wurde eine neue Probe der salzsauren Acetylverbindung mit Soda und Aether ausgeschüttelt. Die so isolierte freie Acetylbase resultierte indessen nur in Gestalt einer gelblichen (amorphen) dickölgigen Flüssigkeit, die weder durch wochenlanges Aufbewahren im Exsikkator noch auch durch Impfen mit kleinen Mengen obiger, bei 113° schmelzenden Verbindung zur Krystallisation zu bringen war. Ebenso wenig gelang es, nach der von Calließ bei der Acetylverbindung des Ephedrins angewandten Methode, die freie Acetyl-

base durch vierstündiges Erhitzen des salzsauren Salzes mit Soda-lösung auf dem Wasserbad und Extrahieren des Reaktionsgemisches mit Aether krystallisiert zu erhalten.

Mithin kann obige, bei 113° schmelzende Base nicht aus der Acetylverbindung bestanden haben, vielmehr muß angenommen werden, daß durch das Einengen in saurer Lösung die Acetylgruppe völlig eliminiert wurde. Diese auskrystallisierte Base muß also ebenfalls als Methylamidoäthylphenylcarbinol angesprochen werden, wie weiter unten gezeigt wird. Sie stimmt im Schmelzpunkt, Gestalt und Glanz mit der von mir 1914 durch Reduktion des Methylamido-propiofenons mit Natriumamalgal in saurer Lösung isolierten Base überein.

Benzoyl-Verbindung $C_{10}H_{13}(C_6H_5.CO)_2.NO$.

Zur weiteren Kennzeichnung der erhaltenen Verbindung wurde die aus dem salzsauren Salz isolierte freie Base einer Benzoylierung nach Schotten-Baumann unterworfen. Aus der ätherischen Ausschüttelflüssigkeit des Reaktionsgemisches resultierte zunächst eine farblose ölige Abscheidung, die allmählich zum Teil in farblose Säulen überging. Durch Behandeln mit Alkohol wurden die öligen Beimengungen entfernt. Die so isolierten Tafeln schmolzen bei 114—115°.

Da infolge der Gaseinschränkung eine Elementaranalyse nicht durchgeführt werden konnte, mußte die Zahl der eingetretenen Benzoylreste durch Verseifung bestimmt werden, wobei die basische Natur des entbenzoylierten Reaktionsproduktes zu beachten war.

0,3640 g des getrockneten Materials verbrauchten scheinbar nur 1,95 cem $\frac{1}{2}$ -N.-KOH (Indikator: Methylrot). Aus obiger Menge der Dibenzoylverbindung werden durch die Verseifung 0,1611 g Methylamidoäthylphenylcarbinol in Freiheit gesetzt, die ihrerseits 1,96 cem $\frac{1}{2}$ -N.-HCl binden. Durch Addition des gefundenen und des errechneten Wertes ergibt sich die zur Verseifung wirklich erforderliche Menge $\frac{1}{2}$ -N.-Lösung = 3,91 cem $\frac{1}{2}$ -N.-KOH. Berechnet für die Dibenzoylverbindung: 3,90 cem $\frac{1}{2}$ -N.-KOH.

■ Aus dem Reaktionsgemisch ließ sich das Ausgangsmaterial wiedergewinnen, das unverändert den F. 76° zeigte. Eine Umlagerung, analog der bei der Acetylierung beobachteten, war somit bei der Benzoylierung nicht erfolgt. Damit im Einklang steht die Beobachtung, daß der Schmelzpunkt der zum Vergleich aus der Base vom F. 113° dargestellten Benzoylverbindung bei 118—119° gefunden wurde.

Das isolierte Benzoylierungsprodukt der bei 76° schmelzenden Base bestand somit aus Dibenzoylmethylamidoäthylphenylcarbinol, das auch bezüglich seines Schmelzpunktes den Derivaten der natürlichen Basen nahesteht:

Nach den Angaben Millers bildet die Dibenzoylverbindung des Ephedrins weiße, säulenförmige, in Wasser unlösliche Krystalle vom F. 115/116°. Das entsprechende Derivat des Pseudoephedrins schmilzt bei 119/120° (Ladenburg-Oelschlägel).

War so die Verbindung schon als das gesuchte Reaktionsprodukt der Zusammensetzung $C_{10}H_{15}NO$ charakterisiert, so blieb

noch immer die verschiedene Löslichkeit des salzsauren Salzes dieser Darstellung und des 1914 beschriebenen Chlorids ungeklärt. Auch diese Unstimmigkeit sollte bald ihre befriedigende Erklärung finden (s. u.).

Zuvor mußte jedoch durch Darstellung und Charakterisierung der Platin- und Gold-Doppelsalze die Verbindung einmal weiter identifiziert und zum anderen auf ihre Beziehungen zu den natürlichen Basen, dem Ephedrin und dem Pseudoephedrin, geprüft werden.

Platin-Doppelsalz.

Die aus dem Hydrochlorid dargestellte Platinverbindung schied sich leicht aus mäßig konzentrierter Lösung in gelbroten Nadeldrusen aus, die bei 183° unter Aufschäumen schmolzen. Auch diese Verbindung besaß den berechneten Platingehalt:

1. 0,6594 g des bei 100° getrockneten Materials lieferten 0,1757 g Platin.		
2. 0,7584 g des bei 100° getrockneten Materials lieferten 0,1994 g Platin.		
Berechnet für (C ₁₀ H ₁₅ NO) ₂ H ₂ PtCl ₆ :	Gefunden:	
Pt 26,32	1. 26,64%	2. 26,29%

Das aus dem Filtrat dieser Bestimmung erhaltene salzsaure Salz bildete stark lichtbrechende, farblose rhombische Tafeln vom F. 187°.

Im Gegensatz hierzu stellte das früher (l. c.) gewonnene Platinsalz spitze rote Krystalle vom Schmelzpunkt 191° dar. Das Platin-Doppelsalz des Ephedrins bildet blaßgelbe Nadeln vom F. 186°, das des Pseudo-Ephedrins scheidet sich ölig aus und wird durch Wasser zersetzt (Ladenburg und Oelschlägel).

Goldchlorid-Doppelsalz.

Auch das Goldchlorid-Doppelsalz wich in seinem Verhalten von den früheren Beobachtungen ab. Die neue Verbindung lieferte zunächst ebenfalls nur ölige Abscheidungen, diese konnten jedoch durch Lösen in Alkohol und Zugabe von Salzsäure unter der Einwirkung der Winterkälte in glänzende goldgelbe Nadeln vom F. 107° (l. Krystallisation) übergeführt werden. Ihr Goldgehalt lag etwas zu hoch:

0,8950 g verloren im Exsikkator 0,0115 g an Gewicht.		
0,8835 g der exsikkatortrockenen Verbindung lieferten 0,3493 g Au.		
Berechnet für (C ₁₀ H ₁₅ NO)H ₂ AuCl ₄ :	Gefunden:	
Au 39,11	39,53%	

Als zweite Krystallisation resultierten säulenförmige durchsichtige Krystalle, die bei 113° unter Gasentwicklung zu einer trüben Flüssigkeit schmolzen. Ihr Goldgehalt nähert sich dem berechneten Wert bis auf 0,23%. Ein Gewichtsverlust im Exsikkator konnte nicht beobachtet werden.

0,3887 g lieferten 0,1529 g Gold.		
Berechnet:	Gefunden:	
Au 39,11	39,34%	

Weitere Krystallabscheidungen schmolzen bei 115/118°, lieferten aber keine klare Schmelze. Von einer Analyse wurde daher Abstand genommen.

Im Gegensatz hierzu schmolz die 1914 dargestellte Verbindung, die sich ebenso zunächst ölig ausgeschieden hatte, bei 126°, nachdem bereits bei 120° ein Erweichen eingetreten war. Da indessen das Aurat seinerzeit nicht rein erhalten worden war (der Goldgehalt wurde um 1,3% zu hoch gefunden), hat die Gegenüberstellung beider Verbindungen nur beschränkten Wert.

Das Golddoppelsalz des Pseudoephedrins bildet lange, verzweigte Nadeln vom F. 124° (Calliéß).

Freies Methylamidoäthylphenylcarbinol.

Waren bisher die Differenzen in dem Schmelzpunkt der verglichenen Verbindungen nicht nennenswert groß, so ergaben sich echt erhebliche Unterschiede bei dem Vergleich der freien Basen.

Das seinerzeit aus dem Platindoppelsalz isolierte Methylamidocarbinol bildete weiße verfilzte Nadeln, die bei 114–115° schmolzen. In Uebereinstimmung damit wurde der Schmelzpunkt der aus der Acetylverbindung isolierten freien Base bei 113° gefunden. Ebenso stimmte das Äußere dieser Verbindung, die in weißen, seidenglänzenden Nadeln als Wandbelag resultierte, völlig mit obigem Material überein.

Im Gegensatz hierzu resultierte aus der Behandlung des bei 184° schmelzenden, gut krystallisierten salzsauren Salzes mit Soda und Aether eine zunächst ölige Masse, die beim Stehen krystallinisch wurde. Durch wiederholtes Umkrystallisieren aus Aether, dann aus Petroläther wurde die Verbindung in Gestalt filziger Nadelrosetten gewonnen, die den bereits früher beobachteten aromatischen, nicht näher definierbaren Geruch in stärkerem Maß aufwiesen als die Base vom F. 113°. Auffallenderweise schmolz die Verbindung aber schon bei 76°, selbst nach erneutem wiederholten Umkrystallisieren. Auch eine aus reinstem salzsauren Salz durch Natriumcarbonat und Aether isolierte Base zeigte trotz wiederholten Umkrystallisierens denselben Schmelzpunkt. Äußerlich unterscheiden sich beide Verbindungen nur dadurch, daß die niedrighschmelzende Base etwas leichter löslich ist und feinere und stärker verästelte Nadeln bildet, die wenig schwächer glänzen als die Verbindung vom F. 113°.

Da reines Chlorid als Ausgangsmaterial gedient hatte, und auch durch wiederholtes Umkrystallisieren aus den verschiedensten Lösungsmitteln der Schmelzpunkt keine Veränderung erfuhr, war die Möglichkeit einer Verunreinigung der freien Base ausgeschlossen. Die Reinheit des Materials ergab sich weiter durch die Isolierung der ebenso schmelzenden Base aus dem Filtrat der analytisch charakterisierten 2. Pt-Doppelverbindung, und zwar zeigten sowohl die ersten als auch die weiteren Krystallisationen übereinstimmend den F. 76°. Ebenso ließ sich diese Base wieder in das bei 183° schmelzende, aus rhombischen Tafeln bestehende Salz überführen.

Einen ähnlichen, noch niedrigeren F. (60°) gibt Fournéau für das auf dem Weg über das Phenylpropylenjodhydrin dargestellte

freie Methylamidoäthylphenylcarbinol. Indessen dürfte wohl kein reines Material vorgelegen haben, da Fournéau den Schmelzpunkt des salzsauren Salzes bei 178° fand. Im Einklang damit wurde der Schmelzpunkt der aus den letzten Krystallisationen des Hydrochlorids isolierten freien Base vor dem Umkrystallisieren bei 64–65° gefunden. Ein weiterer Hinweis auf die Identität der verglichenen Verbindungen ist durch den gleichartigen Geruch der Basen gegeben, der auch von Fournéau beobachtet wurde.

Im direkten Gegensatz zu diesen Beobachtungen war andererseits der Schmelzpunkt der aus der Acetylverbindung (nach der Entfernung des Säurerestes) resultierenden freien Base bei 113° gefunden worden. Auch lieferte dieses hochschmelzende Methylamidocarbinol kein leicht krystallisierendes Hydrochlorid.

Dieser auffallende Unterschied in den Schmelzpunkten der beiden Basen (fast 40° Differenz) läßt sich nur erklären durch die Annahme einer Umlagerungsfähigkeit, wie sie von E. Schmidt für die natürlich vorkommenden Alkaloide (Ephedrin $\rightleftharpoons$ Pseudoephedrin) experimentell festgestellt und wie sie von Calliéß für die Umwandlung Ephedrin $\rightarrow$ Pseudoephedrin speziell durch Acetylierung bewiesen worden ist. Wenn aber die Acetylierung auch bei der synthetischen Verbindung in diesem Sinne gewirkt hatte, so war auch anzunehmen, daß diese sich gegen andere Agentien, speziell gegen Salzsäure, ebenso verhalten mußte wie die natürlich vorkommenden Basen.

Umlagerungsversuche.

Verhalten des synthetischen Hydrochlorids gegen konzentrierte Salzsäure.

Analog einem von E. Schmidt¹⁾ bei der Umwandlung des Ephedrins in das Pseudoephedrin angewandten Verfahren wurde 1 g des gut krystallisierten salzsauren Methylamidoäthylphenylcarbinols mit der zehnfachen Menge 25%iger Salzsäure im Rohr eingeschlossen und 12 Stunden lang im Wasserbad erhitzt.

Beim Verdunsten der schwach gelblich gefärbten Lösung resultierte zunächst unverändertes Chlorid, gekennzeichnet durch die gute Krystallisierbarkeit, die rhombische Form und den F. 183° sowie durch Ueberführung in die freie Base, die, wie das Ausgangsmaterial, bei 76° schmolz.

In Anbetracht der leichten Löslichkeit des früher aus der hochschmelzenden freien Verbindung hergestellten salzsauren Salzes mußte sich — falls überhaupt eine Umlagerung stattgefunden hatte — das Hydrochlorid der umgelagerten Verbindung in den Mutterlaugen befinden. Diese wurden daher in die freie Base übergeführt.

Bei dem Zusatz von Sodalösung blieb die Flüssigkeit klar. Aether entzog ihr noch beträchtliche Mengen einer freien Base, die sich beim Verdunsten des Lösungsmittels als ein aus dünnen, verfilzten Nadeln bestehender Wandbelag, der durch ölige Beimengungen

¹⁾ Arch. d. Pharm. **244** (1906), 239.

verunreinigt war, abschied. Nach dem Abpressen und Umkrystallisieren zeigte diese Verbindung den Schmelzpunkt 76° und erwies sich somit als unverändertes Material.

Auffallenderweise erfuhr die noch stark alkalische Lösung, die an Aether nach viermaligem Ausschütteln nichts mehr abgab, durch Zusatz von konzentrierter Natronlauge eine starke, milchige Trübung, die beim Durchschütteln mit Aether von diesem aufgenommen wurde. Bei dem Verdunsten der Aetherlösung resultierten sofort leicht krystallisierende seidenglänzende Nadeln in Gestalt eines dichten zusammenhängenden Wandbelags, die bei $112\text{--}115^{\circ}$ schmolzen und sich bei dem Umkrystallisieren aus Aether als schwerer löslich erwiesen als die Verbindung vom F. 76° .

Der Versuch hatte also bewiesen, daß in der Tat das synthetische Produkt auch durch Behandeln mit Salzsäure eine Umlagerung erfährt im Sinne der Umlagerung des Ephedrins in das Pseudoephedrin, und zwar hatte sich auch hier die Reaktion nur bis zu einem gewissen Grade vollzogen, ähnlich wie sich auch Ephedrin und Pseudoephedrin nur bis zur Erreichung eines Gleichgewichtszustandes umlagern lassen.

Andererseits hatte der Versuch im Zusammenhang mit den früheren Analysen weiter aber auch bewiesen, daß sowohl der Base vom F. 76° als auch der bei 113° schmelzenden Verbindung die Formel $C_{10}H_{15}NO$ zukommt. Der Kürze halber soll im folgenden das niedrig schmelzende Methylamidoäthylphenylkarbinol als Base A, das hoch schmelzende Produkt als Base B bezeichnet werden.

Wenn nun unter der Einwirkung der Salzsäure die Umlagerung der Base A in die Base B stattgefunden hatte, so war es auch denkbar, daß dieselbe Reaktion bei dem Eindampfen der durch katalytische Hydrierung erhaltenen wässrigen Lösung eingetreten sein konnte. Auch hier war ja ein Zusatz von verdünnter Salzsäure gemacht worden, die bei dem Einengen der Lösung natürlich konzentrierter werden mußte. Vorausgesetzt, daß die Umlagerung überhaupt bei gewöhnlichem Druck stattfand, mußten auch die hierbei resultierenden Mutterlaugen die hochschmelzende Base enthalten.

Auch aus diesen Mutterlaugen wurde zunächst durch Ausschütteln mit Soda und Aether eine Base von Typus A neben ölig bleibenden Anteilen isoliert. Bei dem nach mehrfachem Ausschütteln mit Aether erfolgenden Zusatz konzentrierter Natronlauge zeigte sich dieselbe Erscheinung wie bei obigem Versuch: auch hier trat eine milchige Trübung auf, die von Aether aufgenommen wurde. Aus dieser Lösung krystallisierte dann in der Tat die Base B in typischen seidenglänzenden zusammenhängenden Nadeln als Wandbelag.

Neben diesen beiden Formen resultierte schließlich bei dem Umkrystallisieren der weniger gut ausgebildeten und der ölig gebliebenen Anteile aus Chloroform ein weißes Pulver, das bei dem Erwärmen der chloroformhaltigen ätherischen Lösung an Menge zunahm, so daß es den Anschein hatte, als ob noch eine dritte isomere Base vorläge. Diese, selbst in Aether unlösliche Verbindung zeigte den abnorm hohen F. 184° . Dieselbe erwies sich indessen

bei weiterer Prüfung als Hydrochlorid, entstanden durch Chlorabspaltung aus dem Chloroform.

Nun wäre es immerhin denkbar gewesen, daß auch das gut krystallisierende Hydrochlorid der Base A bereits beide Formen enthielte, da die Base B ja nur durch Alkalisieren der vorher mit Soda und Aether ausgeschüttelten Lösung mit Natronlauge hatte isoliert werden können. Um auch hierüber Klarheit zu schaffen, wurde das Hydrochlorid vom F. 184° ebenfalls zunächst mit Sodalösung und Aether behandelt und dann mit Natronlauge versetzt. In diesem Fall trat jedoch keine milchige Trübung der alkalischen Flüssigkeit ein, und ebensowenig vermochte Aether dem Reaktionsgemisch weitere Mengen einer Base zu entziehen. Die mit Soda und Aether in Freiheit gesetzte Base schmolz, wie erwartet, bei 76°.

Um schließlich zu beweisen, daß das Alkalisierungsmittel ohne Einfluß auf den Schmelzpunkt der Base war, wurde das salzsaure Salz vom (F. 184°) direkt mit Natronlauge und Aether ausgeschüttelt. Indessen resultierte auch in diesem Fall nur Base A vom F. 76°.

Auch dieser Versuch hatte somit gezeigt, daß eine Umlagerung vermutlich von Base A in Base B auch unter gewöhnlichem Atmosphärendruck stattgefunden haben muß.

Andererseits konnte festgestellt werden, daß die Umlagerung der Base A in Base B durchaus nicht leicht erfolgt. Weder durch langdauerndes Erhitzen und wiederholtes Eindampfen der Base A mit Aether, Aceton, Petroläther, Ligroin oder Alkohol verschiedener Konzentrationen, noch auch mit Gemischen dieser Lösungsmittel konnte Base B gewonnen werden. Ebensowenig Erfolg brachte längeres Erhitzen mit Chloroform, das (s. o.) zur Bildung des salzsauren Salzes der Base A führte.

Bei dem Versuch, die Base A direkt im Wasserbad durch Erhitzen umzulagern, verflüchtigte sie sich völlig und zwar unzer setzt. Durch Bedecken der Gefäße konnte die Base unverändert als strahlig-krystallinisches Sublimat vom F. 76° wieder gewonnen werden.

Ebensowenig ließ sich eine Umlagerung durch Behandeln mit Natronlauge erzielen. Sowohl nach dreitägigem Stehen bei Zimmertemperatur mit 10- und 30%iger Lauge als auch nach zweistündigem Erhitzen im Wasserbad blieb die Base völlig unverändert.

Nach der so festgestellten Umlagerungsfähigkeit der Base A in Base B, die sich mit dem Verhalten des Ephedrins völlig deckt (auch dieses ließ sich durch Alkalien und Erhitzen mit Wasser und anderen Lösungsmitteln nicht umlagern), erschien es angebracht, die beiden synthetischen Verbindungsformen der Formel $C_{10}H_{15}NO$ in Gestalt ihrer Chloride bzw. Doppelsalze einander gegenüberzustellen, zumal jetzt gut gekennzeichnetes reines Material zur Verfügung stand.

Unter Einhaltung derselben Versuchsbedingungen wurden zunächst

die salzsauren Salze der isomeren Basen

dargestellt. Während bei den freien Verbindungen (s. o.) der Schmelzpunkt der Base A niedriger lag als derjenige der Base B, liegen die Verhältnisse bei den salzsauren Salzen gerade umgekehrt.

Das salzsaure Salz der Base A ist bereits oben beschrieben. Es krystallisiert leicht aus alkoholischer oder salzsaurer Lösung in Gestalt farbloser rhombischer Tafeln vom F. 184°. Bei dem über das Platinsalz gereinigten Präparat wurde der Schmelzpunkt bei 187° gefunden. Einen ähnlichen Wert (190°) fand Bü m m i n g¹⁾ für das aus Phenylpropylenoxyd dargestellte salzsaure Methylamidoäthylphenylkarbinol, das ebenfalls in Gestalt rhombischer Tafeln resultierte. F o u r n e a u²⁾ gibt als Schmelzpunkt der ähnlich dargestellten Verbindung 178° an. Da die von ihm hieraus dargestellte freie Base nur den Schmelzpunkt 60° zeigte, dürfte seinen Beobachtungen wohl ein von Verunreinigungen nicht ganz freies Präparat zugrunde gelegen haben.

Das bei meinen früheren Versuchen nur in sehr kleiner Menge (0,03 g) isolierte salzsaure Salz der Base B bestand aus weißen Warzen und ebensolchen Flocken, die beide bei 180—181° schmolzen. Durch seine leichte Löslichkeit unterscheidet es sich erheblich von dem obigen Salz der Base A. Auch die erneute Darstellung dieser Verbindung aus der Base B ergab ein sehr leicht lösliches Produkt, das erst aus den letzten sirupartigen Tropfen der Lösung zu Nadelrosetten erstarrte und mit Hilfe von Aceton von anhaftenden fremden Bestandteilen befreit wurde. Trotz dieser äußeren Uebereinstimmungen lag der Schmelzpunkt bei 153—154°. Da nur eine kleine Menge der Base B zur Verfügung stand, wurde von einer weiteren Reinigung zunächst Abstand genommen. Erst später gelang es, diese Verbindung über das Platin- und Goldsalz weiter zu reinigen (s. u.). Aber auch so stieg der Schmelzpunkt der in seidenglänzenden, aus haarfeinen Nadelchen bestehenden Büschel nicht über 158—161°. Der Widerstreit mit den früheren Angaben ist nur so zu erklären, daß auch damals beide Formen vorgelegen haben, daß aber die minimale Menge des Materials das Vorhandensein zweier verschiedener Salze nicht zu erkennen gestattete. Da jedesmal nur die erste Krystallisation bzw. Fällung zur Bestimmung des Schmelzpunktes benutzt wurde, ist nur das hochschmelzende Hydrochlorid der Base A bei den Angaben berücksichtigt worden. Da sich die freien Basen bezüglich ihrer Löslichkeit umgekehrt verhalten, so ist dementsprechend die schwerlösliche Base B zuerst auskrystallisiert und somit die erste Krystallisation vom F. 114° bis 115° als Base des bei 191° schmelzenden salzsauren Salzes angesprochen worden.

Platindoppelsalze.

Zur weiteren Charakterisierung wurden die salzsauren Salze der beiden Basen in ihre Platinsalze übergeführt.

Base A lieferte gelbrote Rosetten, aus durchsichtigen flachen Nadeln und Blättchen bestehend, die bei 183° unter Aufschäumen schmolzen. Ihre Identität mit dem gesuchten Reaktionsprodukt ist bereits oben durch Bestimmung des Plattingehaltes bewiesen worden. Eine erneute Bestimmung bestätigte dieses Resultat.

¹⁾ Inaug.-Dissert. Marburg 1909.

²⁾ Journ. d. Pharm. et de Chim. XX. (1904), 481 ff.

Im Gegensatz zu dem Platinsalz der Base B enthält dieses Doppelsalz kein Krystallwasser.

0.1196 g (bei 100° getrocknet) ergaben 0.0318 g Platin.

Berechnet für $(C_{10}H_{15}NO)_2H_2PtCl_6$: Gefunden:

Pt 26,37 26,59%

Das der Base B zugehörige Platinsalz schied sich zunächst ölig aus, ging aber bei längerem Stehen allmählich in den krystallisierten Zustand über. Es bildete rotgelbe, undurchsichtige, derbe Warzen, die bei 177° unter Aufschäumen schmolzen.

0.2759 g verloren im Wassertrockenschrank 0.0078 g an Gewicht.

Berechnet für $[(C_{10}H_{15}NO)_2H_2PtCl_6 + H_2O]$: Gefunden:

H_2O 2,38 2,83%

0.2481 g des bei 100° getrockneten Platinsalzes ergaben 0.0656 g Platin.

Berechnet für $(C_{10}H_{15}NO)_2H_2PtCl_6$: Gefunden:

Pt 26,37 26,44%

Auch der Schmelzpunkt dieser Verbindung liegt wesentlich niedriger als der 1914 für diese Verbindung gefundene. Damals resultierten spitze rote Krystalle vom F. 191°, allerdings neben gelben Nadeln vom F. 146°. Ob der Unterschied durch den Krystallwassergehalt der neu isolierten Verbindung bedingt ist, mag dahingestellt bleiben. Indessen kann aus den oben angegebenen Gründen damals ebensogut ein Doppelsalz der Base A vorgelegen haben. Fournneau (l. c.) kennzeichnet seine Platinverbindung als sehr leicht löslich in Wasser. — Das Platinsalz des Ephedrins bildet blaßgelbe Nadeln vom F. 186°, kommt also hier zum Vergleich nicht in Frage. Dagegen zeigt dieses synthetische Platindoppelsalz ebenso wie das Hydrochlorid sehr nahe Beziehungen zu den entsprechenden Verbindungen des Pseudoephedrins, dessen Platinverbindung von Ladenburg und Oelschlägel als ölig, durch Wasser zersetzbar, bezeichnet wird.

Beide Doppelverbindungen entsprachen somit der Formel $(C_{10}H_{15}NO)_2H_2PtCl_6$. Auch hier hebt sich das Platinsalz der Base B von dem der Base A erheblich ab.

Golddoppelsalze.

Auch die Golddoppelverbindungen der Basen wurden zur weiteren Identifizierung herangezogen. Um das Verhalten dieser Aurate nebeneinander genau beobachten zu können, wurden das aus einer früheren Platinbestimmung (s. o.) gewonnene, bei 187° schmelzende Hydrochlorid der Base A sowie die Filtrate obiger Platinbestimmungen als Ausgangsmaterial benutzt.

Beide Goldsalze schieden sich zunächst ölig aus, konnten aber durch Wiederaufnehmen mit eben ausreichenden Mengen Wassers und langsames Verdunsten der Lösungen im Exsikkator zur Krystallisation gebracht werden. War diese einmal angeregt, was leicht durch Impfen zu erreichen war, so konnte durch Einstellen in den Vakuumexsikkator die Krystallisation beschleunigt werden, ohne daß sich ölige Produkte bildeten.

Das der Base A zugehörige Goldsalz resultierte zunächst in Gestalt rechteckiger dünner Tafeln von gelber Farbe, dann im

Vakuummexsikkator in Form goldglänzender Lamellen. Beide Formen schmolzen übereinstimmend bei 115° , eine Mischung beider zeigte keine Depression.

0,3373 g exsikkatortrockenen Goldsalzes lieferten 0,1332 g Gold.

Berechnet für $C_{10}H_{15}NO \cdot HAuCl_4$:	Gefunden:
Au 39,11	39,19%

Weiter erhaltene zitronengelbe flache Nadeln von starkem Glanz zeigten einen sehr naheliegenden Schmelzpunkt (115 — 116°).

0,1086 g des exsikkatortrockenen Goldsalzes lieferten 0,0428 g Gold.

Berechnet:	Gefunden:
Au 39,11	39,41%

Das Filtrat der Platinbestimmung der Base B lieferte das am stärksten gefärbte Goldsalz in Gestalt rötlichgelber flacher glänzender Nadeln vom F. 115 — 116° .

0,2414 g des exsikkatortrockenen Doppelsalzes ergaben 0,0947 g Au.

Berechnet:	Gefunden:
Au 39,11	39,23%

Die Goldsalze waren also weder in ihrer Form, noch in ihrem Goldgehalt wesentlich von einander verschieden. Der einzige Unterschied bestand in der dunkleren Färbung des Aurates der Base B.

Das früher (1914) gewonnene Doppelsalz hatte zwar höher geschmolzen (F. 126° nach vorhergehendem Erweichen bei 120°), indessen war das Aurat unrein, wie aus seinem um 1,3% zu hohen Goldgehalt hervorging. Ein Vergleich mit diesem Produkt ist also ohne Bedeutung. Aber auch den Auraten der natürlichen Basen ähnelt keines der Doppelsalze, selbst nicht das der Base B. Pseudoephedringoldchlorid bildet lange, verzweigte, bei 125 — 126° schmelzende Nadeln.

Ein Vergleich mit dem von Fournéau hergestellten Goldsalz derselben Zusammensetzung ist gänzlich unmöglich, da dieser das Aurat nur in ölicher Form erhalten hat.

Um schließlich zu ergründen, ob nicht bei der Ueberführung der Basen in ihre Doppelsalze eine erneute Umlagerung eingetreten war — diese Möglichkeit war bei der fast völligen Übereinstimmung der Goldsalze nicht von der Hand zu weisen — wurden die Filtrate obiger Goldbestimmungen zur Zurückgewinnung der salzsaurer Salze getrennt eingeeengt und schließlich aus diesen die freien Basen isoliert.

Das Filtrat des Goldsalzes A krystallisierte unverändert leicht in farblosen, lichtbrechenden, vielseitigen Tafeln vom F. 187° wie das Ausgangsmaterial. Ebenso schmolz die hieraus isolierte freie Base wieder bei 76° .

Aus dem Filtrat des Aurates B konnten dagegen direkt keine Krystallisationen erzielt werden. Erst der ölige Verdunstungsrückstand erstarrte allmählich zu einer strahlig krystallinischen Masse, die sich in siedendem Aceton nur schwer löste. Bei dem Erkalten schied sich ein Wandbelag von haarfeinen, seidenglänzenden Nadeln ab, die bei 158 — 161° schmolzen. Da die Acetonlösung beim Stehen an der Luft Feuchtigkeit aufnahm, erstarrte die

Hauptmenge wieder nur aus den letzten höchstkonzentrierten Laugen. Erst als der erneut mit heißem Aceton aufgenommene Rückstand im Exsikkator zur Krystallisation gebracht wurde, resultierte die gesamte Menge in Form seidenglänzender, verfilzter Nadelbüschel desselben Schmelzpunktes. Da die hieraus isolierte freie Base den F. 114° zeigte, so war damit erwiesen, daß auch hier keine Rückverwandlung in Base A eingetreten war.

Bei dem Durchschütteln mit Soda und Aether schied sich die freie Base A ölig aus. In der Annahme, daß vielleicht das ölige Produkt durch Impfen in jede der gewünschten Formen übergehen könne, wurde eine Spur der bei 114° schmelzenden Base zugefügt. Der Annahme zuwider erstarrte jedoch der ölige Verdunstungsrückstand zu einer harten weißen Masse, die vor und nach dem Umkrystallisieren den F. 76° zeigte.

Wie vorausszusehen war, erwiesen sich beide Basen als optisch inaktiv.

Theoretisch lehnt sich die Deutung der Basen A und B eng an die der natürlichen Basen an. Auch hier muß angenommen werden, daß ein Fall geometrischer Isomerie vorliegt, bedingt durch das labile Verhalten der Hydroxylgruppe.

(Allerdings bleibt der umgekehrte Verlauf (Base B $\rightarrow$ Base A) noch experimentell zu beweisen.) Nur unter dieser Annahme läßt sich eine Erklärung dafür finden, daß durch Acetylierung eine vollständige Umwandlung von Base A in Base B stattfindet, während bei der Benzoylierung die Base A unverändert bleibt. Allen Anschein nach bleibt bei der Bildung der Monacetylverbindung die OH-Gruppe intakt und damit reaktionsfähig, während durch Einwirkung von Benzoylchlorid ein Dibenzoylkarbinol resultiert, dessen OH-Gruppe durch einen Benzoylrest verschlossen ist, so daß eine Umlagerung unterbleibt. (Einen analogen Fall aus der Literatur vermag ich allerdings nicht anzugeben.) Im Einklang mit dieser Annahme der Beständigkeit beider Basen gegen Benzoylchlorid zeigt die entsprechende Benzoylverbindung der Base B einen um 5° höheren Schmelzpunkt als die benzoylierte Base A. Dieselbe Temperaturdifferenz zeigen die Dibenzoylderivate des Ephedrins bzw. Pseudoephedrins.

Im vorstehenden zweiten Teil der Abhandlung ist somit gezeigt worden, daß neben der früher dargestellten Base vom F. 114° (Base B) eine zweite stabile Form des Methylamidoäthylphenylkarbinols vom F. 76° (Base A) existiert, die sich auch in ihren Salzen von der früher beschriebenen Verbindung der Zusammensetzung $C_{10}H_{11}NO$ unterscheidet. Weiter haben die Versuche gelehrt, daß die synthetischen Verbindungen bzw. deren Salze und Doppelverbindungen in ihrem Äußeren und ihrem Schmelzpunkt gewisse Ähnlichkeiten mit den natürlichen Basen aufweisen; besonders tritt dies bezüglich der Base B und des Pseudoephedrins zutage. Bezüglich der Umwandelbarkeit der Base A in Base B ergab sich sogar völlige Übereinstimmung mit Ephedrin bzw. Pseudoephedrin; und zwar vermag genau wie bei dem Ephedrin auch bei diesen Verbindungen Salzsäure schon unter gewöhnlichem Druck, besser im Einschmelzrohr bei hoher Temperatur, die Um-

	Ephedrin	Pseudoephedrin	Synthetische Verbindungen		
			A	B	Synthese 1914
Freie Base	strahligh. kristallinsch. F. 40°	tafelartige Kristalle von angenehm charakteristischem Geruch. F. 116/17°	filzige Nadeln (Wandbolag) Geruch charakteristisch. F. 76°	ebenso, Geruch schwächer als A. F. 114°	Pourneau F. 60°
Hydrochlorid	farblose Blättchen. F. 214°	farblose Nadeln. F. 179/81°	farblose rhombische Tafeln. F. 187°	leichtlöslich, strahligh.-kristallin. F. 158/61°	weiße Warzen und Floeken, leichtlöslich. F. 180/81°
Golddoppelsalz	—	lange verzweigte Nadeln. F. 125/26°	gelbe, dünne Tafeln und goldglänzende Lamellen. F. 115°	flache Nadeln. F. 115/16°	Pourneau F. 178° Brümming F. 190°
Platindoppelsalz	bläugelb. Nadeln. F. 180°	öligh., durch Wasser zersetzt	gelbrote Rosetten. F. 183° unter Aufschäumen	öligh. → rotgelbe Warzen. F. 177° unter Aufschäumen	Pourneau ölig, sehr leicht löslich in Wasser
Monacetylverbin- dung a) freie Base	farblos, strahlenförmig F. 101°	farblose tafelförmige Kristalle. F. 175/76°	öligh.	—	—
	b) Hydrochlorid		farblose Tafeln. F. 165/67°	—	—
Dibenzoylverbindung	weiße säulen- förmige Kristalle. F. 115/16°	F. 119/20°	farblose Säulen. F. 114/15°	farblos, derb. F. 118/19°	—

lagerung partiell hervorzurufen, während durch Acetylierung Base A vollständig in Base B übergeht. Diese Einwirkung wird dagegen durch Benzoylierung nicht erzielt (s. o.). Ebenso wenig erfolgt durch trockenes Erhitzen der Base A oder durch Erwärmen mit Alkalien oder mit einer Anzahl von Lösungsmitteln eine Umlagerung. Bei dem Erhitzen mit Chloroform resultiert infolge einer Zersetzung des Lösungsmittels das salzsaure Salz.

Da die Verbindungen demnach bezüglich ihrer Umlagerungsfähigkeit mit den natürlichen Basen völlige Uebereinstimmung zeigen, so ist durch die vorliegenden Versuche die Synthese des inaktiven Ephedrins bzw. Pseudoephedrins, die sich bisher aus den naturellen Basen nicht darstellen ließen, in befriedigender Weise realisiert, so daß jetzt auch Versuche zu deren Spaltung ermöglicht sind.

Eine Uebersicht über die Beziehungen zwischen Ephedrin, Pseudoephedrin und den synthetischen Verbindungen gibt vorstehende Tabelle.

Zum Schluß sei es mir gestattet, meinem hochverehrten Marburger Lehrer, Herrn Geheimen Regierungsrat Professor Dr. E. Schmidt, für die Ueberlassung des Gebietes sowie für seine mir stets in reichstem Maße erwiesene Anregung und Förderung bei der Durchführung der vorliegenden Arbeit meinen verbindlichsten Dank auszusprechen. Ebenso bin ich den Herren Professor Dr. L. Wöhler, Geheimen Obermedizinalrat Professor Dr. G. Heyl und Professor Dr. Finger an der Technischen Hochschule zu Darmstadt für die stets wohlwollende Unterstützung meiner Arbeiten nach meiner Uebersiedelung nach Darmstadt zu aufrichtigem Dank verpflichtet.