zukommt, und das nach der Methode von Schotten-Baumann erhalten wird, krystallisiert aus Alkohol in dicken, zugespitzten, bei 75—77° schmelzenden Prismen, die in kaltem Alkohol ziemlich schwer, in Aether, Benzol und besonders in Chloroform aber leicht löslich sind.

0,1302 g Substanz lieferten 0,1362 g AgCl.	
Berechnet für $C_9H_7Br_2(CH_3)(OCOC_6H_5)$:	Gefunden:
Br 44,94	44,12%

Aus dem in kalter Natriumkarbonatlösung unlöslichen Teile des Reaktionsproduktes aus o-Kresol und Bromwasser konnten wir eine krystallisierende Substanz nicht darstellen; ebensowenig gelang uns bisher die Darstellung von reinem Tribromphenolbrom aus o-Kresol oder dem 3,5-Dibrom-o-kresol mit Hilfe von Bromwasser.

Arbeiten aus dem pharmazeutischen Institut
der Universität Berlin.

Studien in der Reihe des Adrenalins.

Von C. Mannich.

(Eingegangen den 9. I. 1910.)

Unter den Stoffen, die im letzten Jahrzehnt Eingang in die Therapie gefunden haben, nimmt das Adrenalin (Suprarenin, Epinephrin) einen hervorragenden Platz ein. Ohne zuviel zu behaupten, kann man sagen, daß es heute bereits eines der am meisten gebrauchten Arzneimittel ist, und fortwährend werden weitere Indikationen dafür angegeben. Erstaunlich ist, in wie geringer Menge das Adrenalin seine Wirkung schon entfaltet. In der Tat kennen wir kaum eine zweite organische Substanz, die in derart minimaler Dosis deutliche physiologische Wirkung hervorruft; bekanntlich beträgt die übliche Dosis Bruchteile eines Milligramms. Nur diesem Umstande ist es zu verdanken, daß das Adrenalin so schnell Eingang finden konnte, da andernfalls genügende Quantitäten gar nicht zu beschaffen gewesen wären.

Gehören doch zur Gewinnung eines Kilogramms¹⁾ dieser kostbaren Substanz die Nebennieren von 40 000 Rindern!

Nachdem man bereits seit etwa 50 Jahren wußte²⁾, daß in der Nebenniere eine besondere Substanz enthalten ist, die gewisse eigentümliche chemische Reaktionen, z. B. mit Eisenchlorid und Jodtinktur, zeigt, gelang es zuerst Takamine (1901) diese Substanz, das Adrenalin, in reinem Zustande zu isolieren. Sehr bald beschäftigten sich auch andere Forscher [A bel³⁾, v. Fürth⁴⁾, Aldrich⁵⁾] damit, und in verhältnismäßig kurzer Zeit war man über den molekularen Bau des merkwürdigen Stoffes gut unterrichtet.

Das Adrenalin entspricht hinsichtlich seiner Zusammensetzung der Formel $C_9H_{13}NO_3$. Seine Konstitution wurde besonders durch die Arbeiten von v. Fürth, Pauly⁶⁾ und Friedmann⁷⁾ aufgeklärt; sie wird durch folgende Formel

Adrenalin

zum Ausdruck gebracht, so daß der Körper als o-Dioxyphenyl-äthanol-methylamin bezeichnet worden ist. Das natürliche, aus Nebennieren gewonnene Präparat dreht das polarisierte Licht nach links.

Bei der hohen praktischen Bedeutung des Adrenalins kann es nicht Wunder nehmen, daß man sich bald mit der synthetischen Herstellung des Körpers beschäftigte. Zu Erfolgen sind dabei bisher aber nur die Chemiker der Höchster Farbwerke gelangt. Die erste Synthese rührt von Stolz her (D. R. P. 157 300). Das von Dierzgowski aus Chloracetylchlorid und Brenzkatechin zuerst hergestellte Chloracetobrenzkatechin setzt sich mit Methylamin um zu Methylaminoacetobrenzkatechin, das bei der Reduktion

¹⁾ Erdmann, Ber. d. d. pharm. Ges. 15, 177 (1906).

²⁾ Vulpian, Compt. rend. de l'Ac. des sc. Jahrg. 1856, S. 663; Jahrg. 1857, S. 340.

³⁾ Ber. d. d. chem. Ges. 36, 1839 (1903); 37, 368 (1904).

⁴⁾ Monatsh. f. Chem. 24, 261—290 (1903).

⁵⁾ Journ. Amer. chem. Soc. 27, 1074—91 (1905).

⁶⁾ Ber. d. d. chem. Ges. 36, 2944 (1903); 37, 1388 (1904).

⁷⁾ Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol. 8, 95—120.

in Adrenalin übergeht. Folgendes Schema veranschaulicht die Reaktionsfolge:

Diese Synthese leidet an dem Uebelstande, daß in dem Methylamino-acetobrenzkatechin der Aminrest so locker sitzt, daß er bei der nachfolgenden Reduktion zum großen Teil abgespalten wird¹⁾; ein ähnliches Verhalten ist bei α -Aminoketonen, worauf P a u l y²⁾ hingewiesen hat, bereits öfter beobachtet worden. Daher soll sich das nach diesem Verfahren gewonnene synthetische Präparat etwa ebenso teuer stellen, wie das natürliche, aus Organen isolierte.

Eine weitere Methode³⁾, synthetisch zu Alkoholbasen vom Typus des Adrenalins zu gelangen, besteht darin, daß man das Cyanhydrin des Protokatechualdehyds, $(\text{HO})_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_3 \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{CN}$, unter sorgfältiger Kühlung und Vermeidung größerer Mengen freier Säuren mit Natriumamalgam und verdünnter Säure reduziert. Praktische Bedeutung dürfte dem Verfahren nicht zukommen.

Ein drittes Verfahren⁴⁾ führt zum Adrenalin auf dem Wege, daß man auf Halogenhydrine vom Typus $(\text{HO})_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_3 \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}$ Methylamin einwirken läßt, wobei angeblich das Chloratom durch den Methylaminrest ersetzt wird. Nach diesem Verfahren konnte ein halbwegs reines Adrenalin bisher nicht erhalten werden⁵⁾. — Die Resultate der vorliegenden Arbeit legen den Schluß nahe, daß der Reaktionsverlauf ein wesentlich anderer ist.

¹⁾ S t o l z, Chem.-Ztg. 1906, S. 981.

²⁾ Ber. d. d. chem. Ges. 41, 4161 (1908).

³⁾ D. R. P. 193 634; Chem. Z.-Bl. 1908, I., 430.

⁴⁾ D. R. P. 209 609; Chem. Z.-Bl. 1909, I., 1681.

⁵⁾ B ö t t c h e r, Ber. d. d. chem. Ges. 42, 259 (1909); P a u l y, Ber. d. d. chem. Ges. 42, 484 (1909).

Alle die angeführten Synthesen liefern naturgemäß die optisch inaktive, razemische Form des Adrenalins. Vor einiger Zeit ist es indessen Flächer¹⁾ gelungen, mit Hilfe der sauren weinsäuren Salze die synthetische, inaktive Base in die beiden optischen Komponenten zu zerlegen. Die durch Abderhalden und Franz Müller vorgenommene physiologische Prüfung hat zu dem sehr beachtenswerten Resultat geführt, daß die Linksform, die in den Nebennieren vorkommt, etwa siebenmal stärker wirkt als die Rechtsform, die in der Natur bisher nicht aufgefunden wurde; ein weiteres Beispiel dafür, wie fein der Organismus auf die molekulare Struktur derjenigen Stoffe eingestellt ist, mit denen er arbeitet.

Die im folgenden mitgeteilten Versuche, die ich gemeinsam mit den Herren Apotheker Dr. Jacobson und Apotheker Dr. Neumann ausgeführt habe, bezweckten in letzter Linie eine Synthese des Adrenalins. Wenn auch dieses Ziel nicht erreicht wurde, so konnten wir doch eine ganze Anzahl von Adrenalin-derivaten herstellen.

Die Versuche knüpfen an eine ältere Arbeit von Barger und Jowett²⁾ an, die zum Adrenalin bzw. Adrenalinderivaten zu gelangen hofften, indem sie die Bromhydrine der folgenden Konstitution

mit alkoholischer Methylaminlösung kochten; sie nahmen an, daß das Bromatom durch den Methylaminrest ersetzt werden würde unter Bildung des Methylenäthers bzw. des Dimethyläthers des Adrenalins:

Die von den genannten Chemikern dargestellten Basen sind indessen sicher sehr unrein gewesen. Sie werden als nicht krystallisierbare Sirupe beschrieben, die keine krystallisierbaren Salze bilden. Diese Angaben treffen nicht zu.

¹⁾ Zeitschr. f. physiol. Chem. 58, 189 (1908/09).

²⁾ Journ. of the chem. Soc. 87, 987 (1905).

Weiter haben H. Pauly und K. Neukam¹⁾ dieselbe Reaktion studiert, indem sie auf das Chlorhydrin, $(\text{H}_2\text{C} \begin{smallmatrix} \diagup \text{O} \\ \diagdown \text{O} \end{smallmatrix} \text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{Cl}$, 33% ige wässrige Methylaminlösung bei einer während 15 Stunden allmählich bis auf 100° gesteigerten Temperatur einwirken ließen. Sie beschreiben die gewonnene Base, die sie als den Methylenäther des Adrenalins ansprechen, als ein bei 170° unter 12–13 mm Druck siedendes, zähflüssiges, farbloses Oel, das schwach violett fluoresziert, basischen Geruch besitzt und Lackmus bläut. Von Salzen haben sie ein Pikrat dargestellt, das nach wiederholtem Umkrystallisieren bei 188° schmolz. Pauly und Neukam sprechen auf Grund ihrer Resultate Barger und Jowett zwar mit Recht die Autorschaft für derartige Adrenalinbasen ab; ebenso wenig können sie aber selbst Anspruch darauf erheben, da das von ihnen beschriebene Präparat der Methylenäther des Adrenalins sicher auch nicht gewesen ist.

Ein genaueres Studium der Reaktion zwischen Bromhydrinen vom angeführten Typus und Methylamin, bzw. eine gründlichere Untersuchung der dabei entstehenden Produkte, hat ergeben, daß die Verhältnisse doch wesentlich anders liegen. Sowohl Barger und Jowett, als auch Pauly und Neukam, ebenso Böttcher²⁾ in einem ähnlichen Falle, nehmen an, daß in den erwähnten Halogenhydrinen das Halogenatom direkt durch den Methylaminrest ersetzt wird. Das ist indessen nicht der Fall, oder doch nur als Nebenreaktion. Es bilden sich vielmehr aus den Bromhydrinen und Methylamin zunächst Oxyde im Sinne der Gleichung:

In einer zweiten Phase reagieren dann diese Oxyde mit einem weiteren Molekül Methylamin, indem unter Addition Bildung von Alkoholbasen er-

¹⁾ Ber. d. d. chem. Ges. 41, 4559 (1908).

²⁾ Ber. d. d. chem. Ges. 42, 259 (1909).

folgt. Wie aus der beistehenden Formulierung ersichtlich, kann dabei die Addition theoretisch in zwei Richtungen vor sich gehen:

Je nachdem der Aminrest an das eine oder andere Kohlenstoffatom der aliphatischen Seitenkette tritt, entstehen dabei Basen der Adrenalinreihe (II) oder von einem isomeren Typus (I), dem eine dem Adrenalin isomere Base, die hier künftig Isoadrenalin genannt werden soll, zugrunde liegt.

Praktisch liegen die Verhältnisse so, daß beide Additionsreaktionen nebeneinander verlaufen. Es entstehen somit bei der Einwirkung von Methylamin auf das obige Methylendioxyphenyl-äthylenbromhydrin zwei isomere Basen, von denen die eine der Methylenäther des Adrenalins, die andere der Methylenäther des Isoadrenalins ist. Beide sind fest und krystallisieren gut, vorausgesetzt, daß man sie erst voneinander getrennt hat. In derselben Weise entstehen aus Methylamin und dem 3,4-Dimethoxyphenyl-äthylenbromhydrin zwei Basen, nämlich der Dimethylether des Adrenalins und der des Isoadrenalins. Auch diese Basen sind fest und krystallinisch. Bei der Umsetzung der Bromhydrine mit Methylamin ist Temperaturerhöhung überflüssig, sogar schädlich. Es genügt zwei- bis dreitägiges Stehenlassen bei gewöhnlicher Temperatur.

Welche von den beiden isomeren Basen jeweils dem Typus des Adrenalins bezw. der Isoreihe angehört, ist auf chemischem Wege nicht leicht zu entscheiden. Es sei daran erinnert, daß es seinerzeit bei der Aufklärung der Konstitution des Adrenalins, erst nach umfangreichen Untersuchungen gelungen ist, die Frage, ob die Seitenkette des Adrenalins nach der einen oder anderen

der hier zur Diskussion stehenden Formeln gebaut ist, endgültig zu entscheiden. Es haben sich indessen doch genügend Anhaltspunkte ergeben, um auch in dem vorliegenden Falle mit ziemlicher Sicherheit angeben zu können, welche Basen Derivate des echten Adrenalins sind und welche der isomeren Formel entsprechen.

Es scheint, als ob die Konstitution der Seitenkette in den zur Umsetzung gelangenden Bromhydrinen von Einfluß darauf ist, in welchem Mengenverhältnis Basen vom Typus des Adrenalins bezw. Isoadrenalins sich bilden. Wenn bei den bisher erwähnten Bromhydrinen die isomeren Basen beide in wesentlicher Menge entstehen (die Isobase meist reichlicher), konnte bei der Verwendung einiger anderer Bromhydrine, die aus Isosafrol bezw. Isoeugenolmethyläther gewonnen waren,

immer nur eine Base isoliert werden, die beidemale der Isoreihe angehören dürfte. Bei dem Derivat des Isoeugenolmethyläthers haben sich indessen Anzeichen dafür ergeben, daß auch hier eine zweite Base, freilich in geringer Menge, nebenher entsteht. Es hätte indessen sehr große Mühe gemacht, diese zweite Base aus dem Reaktionsprodukt herauszuarbeiten, so daß davon Abstand genommen wurde. Bei dem Derivat des Isosafrols habe ich nach der zweiten isomeren Base überhaupt nicht gesucht, da zurzeit der diesbezüglichen Versuche noch kein Verdacht bestand, daß zwei Basen vorliegen könnten.

Die als Zwischenprodukte auftretenden Oxyde konnten in

und

reinem Zustande nicht isoliert werden. Bei der Einwirkung von alkoholischer Kalilauge auf die entsprechenden Bromhydrine fällt

zwar momentan Kaliumbromid aus; bei der Aufarbeitung des Filtrats erhält man nur sehr dicke, zähe, nicht konstant destillierende Sirupe, die offenbar durch Kondensation oder Polymerisation sich aus den Oxyden, eventuell unter Beteiligung von Alkohol, gebildet haben. Dagegen sind die Oxyde mit längerer Seitenkette, wie das Isosafroloxyd

und Isoeugenolmethylätheroxyd beständiger. Ersteres lieferte beim Erhitzen mit Methylamin denn auch sehr glatt die gleiche Base, die aus Isosafrolbromhydrin und Methylamin entsteht.

Es lag nahe, den Versuch zu machen, durch Erhitzen mit Säuren die Basen, soweit sie Methoxygruppen enthielten, zu entalkylieren, um auf diesem Wege zu Basen mit freien Phenolhydroxylen zu gelangen. Aus dem oben erwähnten Dimethyläther hätte dabei Adrenalin entstehen sollen.

Es hat sich ergeben, daß die Basen sich gegen konzentrierte Jodwasserstoffsäure ganz verschieden verhalten. Untersucht wurden drei Basen; die zwei isomeren Basen, die aus Methylamin und dem Bromhydrin $(\text{CH}_3\text{O})_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{CH}_2\text{Br}$ erhalten worden waren, und die Base aus Methylamin und dem homologen Bromhydrin $(\text{CH}_3\text{O})_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{CHBr} \cdot \text{CH}_3$. Die letzte und eine von den ersteren werden leicht ohne tiefgreifende Zersetzung entalkyliert; man erhält dabei stickstoffhaltige Körper, die wie Adrenalin mit Eisenchlorid noch in größter Verdünnung sich grün färben (Brenzkatechinreaktion). Die dritte Base wird durch starke Jodwasserstoffsäure in der Weise zersetzt, daß der Stickstoff als Methylamin abgespalten wird.

Dieses Verhalten läßt einen Schluß zu auf die Konstitution der verwendeten Basen. Es ist bekannt, daß Adrenalin durch Mineralsäuren unter Abspaltung von Methylamin zersetzt wird¹⁾. Diejenige Base, die bei der Behandlung mit Jodwasserstoffsäure Methylamin lieferte, war mithin ein Derivat des echten Adrenalins; letzteres mag wohl als Zwischenprodukt aus dem Dimethyläther auch entstehen, unterliegt dann aber rasch der weitergehenden Zersetzung. — Die beiden Basen, die beim Kochen mit Jodwasserstoffsäure Methylamin nicht abspalten, gehören demnach der Isoreihe an. Dafür spricht auch die sehr geringe physiologische Wirksamkeit der bei der Entalkylierung entstehenden Phenolbasen.

¹⁾ Vergl. Abderhalden, Lehrb. d. physiol. Chemie (1906), S. 641.

Wenn es nach dem Gesagten nicht möglich ist, durch Umsetzung von Bromhydrinen der angeführten Konstitution mit Methylamin glatt zu Adrenalinbasen zu gelangen, in denen die beiden Phenolhydroxyle veräthert sind, so bietet hingegen die Darstellung von Basen, in denen alle drei Hydroxylgruppen des Adrenalins durch Alkylreste verschlossen sind, keine Schwierigkeiten.

In den Dibromiden des 3,4-Methylenedioxystryls, des 3,4-Dimethoxystryls und ähnlichen Dibromiden wird das leicht bewegliche α -Bromatom beim Kochen mit Methylalkohol glatt durch Methoxyl ersetzt.

Die entstehenden flüssigen Methoxybromide, die bisweilen auch im Vakuum nicht unzersetzt flüchtig sind, setzen sich beim Erhitzen mit alkoholischer Methylaminlösung sehr glatt um zu den entsprechenden Basen. Das Trimethoxybromid der folgenden Konstitution liefert z. B. den Trimethyläther des Adrenalins.

Diese dreifach alkylierten Adrenalinbasen sind im Gegensatz zu den zweifach alkylierten flüssig.

Leider ist es wieder nicht möglich, von diesen Aethern aus zum Adrenalin zu gelangen. Beim Erhitzen mit Jodwasserstoff findet zwar Entalkylierung statt, gleichzeitig wird aber, unter Zerfall des Moleküls, der Stickstoff als jodwasserstoffsäures Methylamin abgespalten.

Das im folgenden mitgeteilte experimentelle Material ist derart angeordnet, daß zunächst die Verbindungen aufgeführt sind, die aus 3,4-Dimethoxystyrol gewonnen worden sind; es folgen dann die aus Isoeugenolmethyläther, aus 3,4-Methylendioxystyrol und aus Isosafrol dargestellten.

Experimenteller Teil.

I. Derivate des 3,4-Dimethoxystyrols.

(Mitbearbeitet von P. Neumann.)

Das 3,4-Dimethoxystyrol ist von Barger und Jowett aus Veratrylaldehyd und Magnesiummethyljodid hergestellt worden; die Ausbeuten sind indessen sehr schlecht, was vollauf bestätigt werden kann. Zur Gewinnung genügender Mengen dieses Styrols mußte daher ein anderer Weg eingeschlagen werden, der aus der nachstehenden Formulierung ersichtlich ist:

Veratrol ist verschiedentlich aus Guajakolkalium und Methyljodid dargestellt worden. Durch Behandeln einer Lösung von Guajakolkalium mit Dimethylsulfat erhält man es in annähernd quantitativer Ausbeute.

(3,4-Dimethoxyacetophenon).

Das 3,4-Dimethoxyacetophenon ist bereits von Bouveault¹⁾ nach der Friedel-Crafts'schen Synthese aus Veratrol und Acetylchlorid dargestellt worden. Für die Verbindung findet sich in der Literatur der Siedepunkt 205° bei 10 mm Druck verzeichnet. Diese Angabe ist jedoch nicht richtig, obgleich in einer neuen Arbeit²⁾ wieder derselbe Siedepunkt angegeben ist. Das 3,4-Dimethoxyacetophenon siedet zwischen 286 und 288° bei gewöhnlichem Druck, bei 9 mm Druck siedet es bei 158°.

Gute Resultate erhält man nach folgender Vorschrift:

In eine durch Eis gekühlte Mischung von 500 g Veratrol, 1250 ccm Schwefelkohlenstoff und 340 g Acetylchlorid trägt man im Laufe einer Stunde unter Schütteln und Eiskühlung 500 g fein zerriebenes Aluminiumchlorid ein. Das Reaktionsprodukt scheidet sich bald als dunkelrote krümelige Masse ab, so daß am Ende der Einwirkung ein dicker Brei entstanden ist. Die im Anfang sehr lebhafte Reaktion läßt gegen Schluß nach, weshalb man zunächst die Eiskühlung entfernt und dann das Gefäß kurze Zeit in Wasser von ca. 50° eintauchen läßt. Nach dem Absaugen des Schwefelkohlenstoffes gibt man die grobkörnige, rotgefärbte Doppelverbindung löffelweise auf Eis, das sich in einer von außen durch Eis gekühlten Porzellanschale befindet, darauf bringt man das entstandene Gemisch in einen Scheidetrichter und trennt die dunkelrotbraune ölige Schicht von der darunter befindlichen wässrigen. Nach dem Durchschütteln mit 50 ccm Natronlauge bleibt die ölige Flüssigkeit über Nacht stehen, wird dann getrennt, getrocknet und der Schwefelkohlenstoff zunächst abdestilliert. Darauf treibt man das Acetoveratron im Vakuum über. Zunächst destilliert eine kleine Fraktion, die aus einem Gemisch von Acetoveratron und unangegriffenem Veratrol besteht, sodann folgt unter 9 mm Druck bei 158° reines Acetoveratron, das leicht zu einer farblosen Krystallmasse erstarrt. Ausbeute über 500 g.

Die Verbindung hat die merkwürdige Eigenschaft sich in Eiswasser leicht (im Verhältnis 1:6) zu lösen. Beim Erwärmen scheidet sie sich jedoch fast vollständig wieder aus.

¹⁾ Beilstein, Erg.-Bd. III, 108.

²⁾ Ber. d. d. chem. Ges. 42, 2947 (1909).

0,1543 g Substanz lieferten 0,3746 g CO_2 und 0,0926 g H_2O .

Berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_3$:

Gefunden:

C = 66,63

66,60%

H = 6,71

6,75%

Zur Charakterisierung des Ketoncharakters der Verbindung wurde das Oxim und das Semikarbazon dargestellt, die beide bisher nicht beschrieben sind. Mit Natriumbisulfit verbindet sich das Keton nicht.

Oxim des Acetoveratrons.

0,9 g Acetoveratron löst man in einer Mischung aus 4 ccm Wasser und 1 ccm Alkohol auf. Nach dem Versetzen der Flüssigkeit mit einer Lösung von 0,41 g Hydroxylaminchlorhydrat und 1 g Kaliumacetat in 5 ccm Wasser krystallisiert alsbald das Oxim aus, das nach dem Umkrystallisieren aus verdünntem Alkohol bei 140° schmilzt.

0,1883 g Substanz lieferten bei 19° und 753 mm Druck 12,15 ccm N.

Berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_3$:

Gefunden:

N = 7,18

7,47%

Semikarbazon des Acetoveratrons.

Eine Lösung von 0,9 g Acetoveratron in einer Mischung aus 4 ccm Wasser und 1 ccm Alkohol versetzt man mit 0,65 g Semikarbazidchlorhydrat und 1 g Kaliumacetat, gelöst in 5 ccm Wasser; alsbald krystallisiert das Semikarbazon aus, das nach dem Umkrystallisieren aus verdünntem Alkohol bei 211° unter Zersetzung schmilzt.

0,1460 g Substanz gaben bei 19° und 755 mm Druck 22,4 ccm N.

Berechnet für $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3$:

Gefunden:

N = 17,72

17,82%

Reduktionsprodukte des Acetoveratrons.

Bei der Reduktion des Acetoveratrons erhält man je nach den Versuchsbedingungen verschiedene Resultate:

Die Reduktion mit Natriumamalgam in verdünntem Alkohol liefert in guter Ausbeute einen schön krystallisierenden weißen Körper vom Schmelzpunkt 169° und der Zusammensetzung $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_6$, in dem das zugehörige Pinakon vorliegen dürfte. Beim Arbeiten mit metallischem Natrium und Alkohol hängt der Verlauf der Reaktion wesentlich von der Konzentration der angewandten Lösungen ab. Verdünnt man das Acetoveratron mit

der drei- bis vierfachen Menge Alkohol, so wirkt metallisches Natrium beim Eintragen stürmisch ein. Aus dem Reaktionsprodukt läßt sich nichts Faßbares isolieren, fast das gesamte Acetoveratron geht in hochsiedende Kondensationsprodukte über. Wenn man jedoch das Acetoveratron mit der zehnfachen Menge Alkohol verdünnt und dann metallisches Natrium einträgt, so gelingt es, die Bildung derartiger Kondensationsprodukte fast vollständig zu vermeiden. Dabei wird in normaler Weise das Acetoveratron zu Dimethoxyphenyl-methyl-karbinol reduziert. Freilich entstehen dabei beträchtliche Mengen von erheblich niedriger siedenden anormalen Nebenprodukten, deren Charakter noch nicht aufgeklärt ist. Es scheint, als ob Methoxygruppen eliminiert werden.

Pinakon aus Acetoveratron:

20 g Acetoveratron, 120 g Wasser und 60 g Alkohol erwärmt man auf dem Wasserbade, darauf trägt man allmählich 200 g 3% iges Natriumamalgam ein. Die Flüssigkeit färbt sich anfangs gelb, später wird sie wieder farblos. Beim Abkühlen scheidet sich Pinakon in beträchtlichen Mengen aus.

Nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol bildet es schöne, weiße, glänzende Blättchen vom Schmelzpunkt 169°.

0,1526 g Substanz lieferten 0,3646 g CO₂ und 0,0949 g H₂O.

Berechnet für C₂₀H₂₆O₆:

C = 66,26

H = 7,23

Gefunden:

66,54 %

6,91 %

3,4-Dimethoxyphenyl-methylkarbinol: (CH₃O)₂ · C₆H₃ · CH(OH) · CH₃.

In eine siedende Mischung von 50 g Acetoveratron und 500 g Alkohol trägt man möglichst rasch in kleinen Mengen 45 g metallisches Natrium ein. Nach vollkommenem Zusatz des Natriums erhitzt man auf dem Wasserbade unter Rückfluß bis zur völligen Auflösung. Der gelb gefärbten Flüssigkeit fügt man sodann 50 ccm Wasser hinzu und leitet Kohlensäure hindurch, bis das gesamte Natriumhydroxyd in Karbonat bzw. Bikarbonat übergeführt ist. Dabei entsteht ein dicker Brei. Man destilliert nun den Alkohol durch Einleiten von Wasserdampf ab; gegen Ende der Destillation lösen sich die Karbonate auf, und das Re-

aktionsprodukt befindet sich als Oelschicht auf der konzentrierten Salzlösung, von der es getrennt wird. Man verdünnt das Oel mit dem gleichen Volumen Aether, filtriert, trocknet die ätherische Lösung mit Natriumsulfat und destilliert nach Entfernung des Aethers im Vakuum. Bei 9 mm Druck geht bis 156° in beträchtlicher Menge ein Vorlauf über, der aus anormalen Reduktionsprodukten besteht, zwischen 156 und 160° folgt das Karbinol als sehr dicke, farblose, fast geruchlose Flüssigkeit. Aus dem Vorlauf, der einen charakteristischen Geruch besitzt, lassen sich weitere Mengen Karbinol herausfraktionieren.

Die Ausbeute an Dimethoxyphenyl-methylkarbinol beträgt reichlich die Hälfte des angewandten Acetoveratrons.

Trotz des großen Ueberschusses von metallischem Natrium, der zur Reduktion verwandt wird, enthält das Karbinol meistens noch etwas Keton, das aus der Lösung in verdünntem Alkohol als Semikarbazon abgeschieden werden kann.

Die Analyse des reinen Karbinols führte zu folgenden Zahlen:

0,1497 g Substanz lieferten 0,3625 g CO_2 und 0,1035 g H_2O .

Berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_3$:

C = 65,90

H = 7,74

Gefunden:

66,04%

7,73%

Essigsäureester des 3,4-Dimethoxyphenyl-methylkarbinols: $(\text{CH}_3\text{O})_2\cdot\text{C}_6\text{H}_3\cdot\text{CH}(\text{O}\cdot\text{CO}\cdot\text{CH}_3)\cdot\text{CH}_3$.

Die Acetylierung des 3,4-Dimethoxyphenyl-methylkarbinols erfolgte in der üblichen Weise durch Kochen mit Essigsäureanhydrid und Natriumacetat. Der Ester bildet eine farblose, ölige Flüssigkeit vom Siedepunkt 156 — 158° bei 8 mm Druck. Bei der Behandlung mit Kaliumhydroxyd in alkoholischer Lösung erfolgt normale Rückbildung des Karbinols; selbst mehrstündiges Erhitzen des Acetylproduktes mit Pyridin führt zu keiner Veränderung.

0,2936 g Substanz lieferten 0,6912 g CO_2 und 0,1852 g H_2O .

Berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_4$:

C = 64,26

H = 7,19

Gefunden:

64,21%

7,06%

Der Essigsäureester wurde in der Absicht dargestellt, daraus durch Abspaltung von Essigsäure zum 3,4-Dimethoxystyrol zu gelangen, wie es z. B. Klages¹⁾ in einem ähnlichen Falle gelungen ist.

¹⁾ Ber. d. d. chem. Ges. 31, 1007 (1898).

Chlorid des 3,4-Dimethoxyphenyl-methyl-karbinols:

In dem Alkohol ist das Hydroxyl sehr leicht durch Halogen ersetzbar. In ein durch Eis gekühltes Gemisch von 20 g Karbinol, 40 g Aether und 3 g zerriebenen Chlorcalcium wird unter Umschwenken so lange getrocknetes Chlorwasserstoffgas eingeleitet, bis das Gewicht sich um 4 g vermehrt hat. Zur abgegossenen Flüssigkeit gibt man nach einer halben Stunde 2 g Calciumkarbonat, welches die überschüssige Salzsäure bindet, wobei das entstehende Calciumchlorid gleichzeitig trocknend wirkt. Nach einer halben Stunde wird die klare Flüssigkeit abfiltriert, darauf die Hälfte des Aethers abdestilliert und der Rückstand in eine Kältemischung gebracht. Nach einiger Zeit fällt das Chlorid in derben, farblosen Krystallen aus.

Der Körper schmilzt nach dem Umkrystallisieren aus Aether bei 65—67°. Er läßt sich nur im Exsikkator längere Zeit aufbewahren, da er gegen Feuchtigkeit sehr empfindlich ist. Wasser nämlich zersetzt das Chlorid unter Bildung von 3,4-Dimethoxystyrol und Salzsäure. Nur in Ausnahmefällen gelingt es indessen, das Styrol unverändert zu isolieren, da es unter dem Einfluß der Salzsäure sehr rasch zu harzartigen, nicht destillierbaren Produkten polymerisiert wird. Durch Alkalien wird das Chlorid in der Weise zerlegt, daß das 3,4-Dimethoxyphenyl-methyl-karbinol sich zurückbildet.

0,1956 g Chlorid lieferten 0,1404 g AgCl.

Berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{Cl}$:

Cl = 17,67

Gefunden:

17,75%

Aethyläther des 3,4-Dimethoxyphenyl-methyl-karbinols.

Bei einem Versuche, das vorstehend beschriebene Chlorid mit Hilfe von Natriumalkoholat in das Styrol überzuführen, bildete sich der Aethyläther des Karbinols.

Er wird folgendermaßen dargestellt:

In eine Lösung von 3 g metallischem Natrium in 45 ccm Alkohol trägt man portionsweise 25 g Chlorid ein. Nach schwachem Erhitzen saugt man vom gebildeten Chlornatrium ab und unterwirft die abgesaugte und vom Alkohol befreite Flüssigkeit der Destillation im Vakuum. Der Aether bildet eine farblose Flüssigkeit, die unter 8 mm Druck bei 132° siedet.

0,2271 g Substanz lieferten 0,5569 g CO_2 und 0,1704 g H_2O .

Berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_3$:

C = 68,52

H = 8,63

Gefunden:

68,51%

8,60%

3,4-Dimethoxystyrol: $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{C}_6\text{H}_3.\text{CH}=\text{CH}_2$.

40 g des vorerwähnten Chlorids kocht man mit 120 g Pyridin „Kahlbaum“, das durch Baryumoxyd sorgfältig getrocknet sein muß, 3 Stunden lang unter Rückfluß. In die gut abgekühlte Flüssigkeit leitet man gasförmiges Ammoniak ein, wodurch salzsaures Pyridin in reichlicher Menge sich abscheidet, das abgesaugt wird. Das Filtrat destilliert man im Vakuum, wobei man die Vorlage mit Eis kühlt. Nachdem das Pyridin übergegangen ist, wird die Vorlage gewechselt und das Styrol übergetrieben. Es destilliert unter 9 mm Druck bei 122—125° in Uebereinstimmung mit den Angaben von B a r g e r und J o w e t t¹⁾.

Bisweilen geht mit den ersten Tropfen Styrol etwas salzsaures Pyridin über, das sich krystallinisch in der Vorlage abscheidet.

Erhitzt man das Chlorid mit Pyridin nur kurze Zeit auf dem Wasserbade, so scheidet sich beim Abkühlen nach längerem Stehen eine krystallinische Verbindung ohne einheitlichen Schmelzpunkt ab, die offenbar derselben Art ist, wie sie K l a g e s in analogen Fällen wiederholt beobachtet hat. Die Verbindung ist entstanden durch Vereinigung gleicher Moleküle Pyridin und Chlorid.

Diese Annahme wird durch folgende Analysen gestützt:

0,1540 g Substanz lieferten bei 749 mm Druck und 19° 7,4 ccm N.

0,2086 g Substanz lieferten 0,1012 g AgCl.

Berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{NCl}$:	Gefunden:
N = 4,99	5,44%
Cl = 12,63	12,28%

3,4-Dimethoxystyrol-dibromid: $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{C}_6\text{H}_3.\text{CHBr}-\text{CH}_2\text{Br}$.

Das 3,4-Dimethoxystyrol-dibromid ist bereits von B a r g e r und J o w e t t²⁾ erhalten worden. Am zweckmäßigsten nimmt man die Bromierung in Schwefelkohlenstofflösung vor. Man löst z. B. 16 g Styrol in 48 g trockenem Schwefelkohlenstoff und läßt unter mäßiger Abkühlung eine Mischung von 16 g Brom und 16 g Schwefelkohlenstoff zutropfen. Nach dem Erkalten erstarrt die Flüssigkeit zu einer farblosen Krystallmasse. Das Dibromid bildet weiße Krystalle vom Schmelzpunkt 102°, die sich aus Ligroin oder Schwefelkohlenstoff umkrystallisieren lassen.

¹⁾ Journ. of the chem. Soc. 87, 972 (1905).

²⁾ Journ. of the chem. Soc. 87, 972 (1905).

α -Oxy- α -brom-äthyl-3,4-dimethoxybenzol:

In dem vorstehend beschriebenen Dibromid des 3,4-Dimethoxystyrols ist das in α -Stellung befindliche Bromatom leicht beweglich. Löst man das Dibromid in Aceton auf und fügt Wasser bis zur beginnenden Trübung hinzu, so krystallisiert beim Verdunsten das Bromhydrin aus. Die Ausbeute ist annähernd quantitativ.

Diese Angaben decken sich mit denen von B a r g e r und J o w e t t¹⁾, die den Körper auf demselben Wege bereits dargestellt haben.

Einwirkung von Methylamin auf das Bromhydrin

Bei der Einwirkung von Methylamin auf das genannte Bromhydrin entstehen zwei isomere Basen, die im folgenden als I und II bezeichnet werden; daneben treten noch andere nicht charakterisierbare Produkte auf.

Die Arbeitsweise, die sich nach vielen Versuchen als die zweckmäßigste herausstellte, ist die folgende:

Man läßt das Bromhydrin mit der vierfachen Menge einer 33% igen Lösung von Methylamin in absolutem Alkohol zwei bis drei Tage lang im Eisschrank stehen; sodann destilliert man aus dem Wasserbade das Methylamin und den Alkohol ab und löst den verbleibenden honiggelben Rückstand in der gleichen Menge Wasser unter Zugabe von wenig Salzsäure, bis gerade saure Reaktion eintritt, auf. Die wässrige Lösung wird, wenn nötig, filtriert und einmal mit Aether ausgeschüttelt. Der Aether nimmt nur sehr wenig auf. Man versetzt nun die Flüssigkeit mit einem Ueberschuß von 50% iger Kalilauge, wodurch das Basengemisch abgeschieden wird und sich als dickes Oel an der Oberfläche ansammelt. Dieses wird mit Essigester aufgenommen, und die wässrige Flüssigkeit noch einigemal mit Essigester ausgeschüttelt. Statt Essigester kann man auch Chloroform, nicht aber Aether verwenden. Die Lösung der Basen mit Essigester wird mit Kaliumkarbonat getrocknet, filtriert und auf dem Wasserbade vom größten Teil des Lösungsmittels befreit. Den Rückstand löst man in der vierfachen Menge Aceton, leitet Chlorwasserstoffgas bis zur schwach sauren Reaktion ein und läßt 24 Stunden lang im Eisschrank stehen. Nach dieser Zeit hat sich das salzsaure Salz der Base I in weißen

¹⁾ Journ. of the chem. Soc. 87, 973 (1905).

Krystallen abgeschieden. Seine Menge beträgt den vierten Teil des angewandten Bromhydrins. Die Mutterlauge dieser Krystalle enthält das salzsaure Salz der isomeren Base II. Zur Isolierung der letzteren dampft man die Acetonlösung ein, nimmt den Rückstand mit wenig Wasser auf, zerlegt durch Zugabe eines Ueberschusses von 50% iger Kalilauge und schüttelt wiederholt mit Essigester aus. Die Lösung der Base in Essigester wird mit Kaliumkarbonat getrocknet, filtriert und der freiwilligen Verdunstung überlassen. Nach ein bis zwei Tagen ist der Rückstand zum großen Teil krystallinisch erstarrt. Durch Anrühren mit wenig eiskaltem Essigester lassen sich die Krystalle unschwer isolieren. Aus der Mutterlauge sind weitere Mengen der Base II zu gewinnen. Es ist wichtig, daß die Basen aus möglichst konzentrierter wässriger Lösung durch starke Kalilauge abgeschieden werden, da sie in unreinem Zustande in Wasser spielend löslich und durch organische Lösungsmittel schlecht extrahierbar sind.

Eine dieser Basen ist als der Dimethyläther des Adrenalins anzusprechen von der Formel:

während der anderen Base die folgende isomere Formel zukommen dürfte:

Die Entscheidung darüber, welches Formelbild den einzelnen Basen zuzuschreiben ist, konnte bisher mit Sicherheit nicht getroffen werden. Wahrscheinlich ist aber die Base II der Adrenalin-3,4-dimethyläther.

(Base I) Dimethyläther des Isoadrenalins.

Diese Base ist charakterisiert durch ein gut krystallisierendes salzsaures Salz vom Schmelzpunkt 178°, das in Wasser spielend löslich, in Aceton unlöslich ist. Von der letzteren Eigenschaft macht man zur Trennung der beiden Isomeren Gebrauch. Das salzsaure Salz läßt sich gut aus der fünffachen Menge absoluten Alkohols umkrystallisieren.

Die Analyse des salzsauren Salzes führte zu folgenden Zahlen:

1. 0,1610 g Substanz lieferten 0,3130 g CO_2 und 0,1076 g H_2O .
2. 0,1543 g Substanz lieferten 7,7 ccm N bei 21° und 757 mm Druck.

3. 0,1441 g Substanz lieferten 0,0935 g AgCl.

Berechnet für $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{NCl}$:	Gefunden:
C = 53,31	53,02%
H = 7,33	7,48%
N = 5,66	5,77%
Cl = 14,32	14,33%

Aus dem salzsauren Salz läßt sich die freie Base gewinnen, indem man es in der gleichen Menge Wasser auflöst, einen Ueberschuß 50% iger Kalilauge hinzugibt und die ölig ausgeschiedene Base mit Essigester ausschüttelt. Der Essigester hinterläßt nach dem Verdunsten die Base zunächst als Oel, das nach 24 stündigem Stehen im Exsikkator zu einer strahlig-krystallinischen Masse erstarrt.

Sie läßt sich, wenn sie ganz trocken ist, aus wasserfreiem Aether gut umkrystallisieren. Enthält die Base aber Feuchtigkeit, so löst sie sich in Aether sehr schlecht auf. Die Krystalle halten hartnäckig organische Lösungsmittel fest, so daß der richtige Schmelzpunkt von $63\text{--}64^\circ$ erst nach längerem Stehen im Vakuum-exsikkator erreicht wird.

- 0,1437 g Substanz lieferten 0,3277 g CO_2 und 0,1065 g H_2O .
- 0,1156 g Substanz lieferten 6,7 ccm N (17° , 748 mm).

Berechnet für $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}_3$:	Gefunden:
C = 62,38	62,19%
H = 8,09	8,29%
N = 6,64	6,71%

Aufspaltung der Base mit Jodwasserstoffsäure.

1 g der Base wurde mit 4,5 g farbloser (mit rotem Phosphor entfärbt) Jodwasserstoffsäure vom spezifischen Gewicht 1,68 20 Minuten im Sieden erhalten; darauf wurden 1,5 ccm abdestilliert, wobei Jodmethyl entwich. Der Rückstand, der eine schwach rötlich gefärbte Flüssigkeit bildete, trocknete im Vakuum über Kaliumhydroxyd zu einem dicken Sirup ein, der sich in Wasser klar löste, sich aber auf keine Weise in krystallinische Form überführen ließ.

Eine sehr verdünnte Lösung des Sirups in Wasser lieferte mit wenig Eisenchlorid eine intensive Grünfärbung, die auf Zusatz von Ammoniak in Rot überging (Brenzkatechinreaktion). Vermutlich besteht das Produkt im wesentlichen aus dem jodwasserstoffsäuren Salz des Isoadrenalins

Verwendet man zur Aufspaltung eine kupferhaltige Jodwasserstoffsäure (mit Kupfer entfärbt), so erstarrt das Reaktionsprodukt beim Abkühlen zu einem Brei schöner Krystalle. Diese sind jedoch kupferhaltig, indem offenbar ein Salz einer komplexen Kupferjodwasserstoffsäure entstanden ist. Beim Auflösen in Wasser scheidet sich sofort Kupferjodür ab, das Filtrat davon gibt mit Eisenchlorid schöne Brenzkatechinreaktion. In Alkohol scheint sich das Salz unverändert aufzulösen. Es wurde nicht analysiert, da die Daten doch nur mit Vorsicht zu verwenden gewesen wären.

(Base II) 3,4-Dimethyläther des Adrenalins.

Die Base wird aus Essigester in schönen Blättchen vom Schmelzpunkt 104° erhalten. Sie ist in Wasser mit stark alkalischer Reaktion löslich. Von Alkohol und Essigester wird sie leicht, von Ligroin schwer gelöst. Sie ist im Vakuum unzersetzt destillierbar bzw. sublimierbar. Bei 13 mm Druck siedet sie bei 196°.

Krystallisierte Salze dieser Base konnten bisher nicht erhalten werden.

1. 0,1275 g Substanz lieferten 0,2920 g CO₂ und 0,0933 g H₂O.
2. 0,1524 g Substanz lieferten 0,3500 g CO₂ und 0,1109 g H₂O.
3. 0,1503 g Substanz lieferten 8,9 ccm N bei 20° und 767 mm

Druck.

Berechnet für

C₁₁H₁₇NO₃:

C = 62,38

H = 8,09

N = 6,64

Gefunden:

	1.	2.	3.
C	62,46	62,64%	—
H	8,18	8,14%	—
N	—	—	6,98%

Aufspaltung der Base mit Jodwasserstoffsäure.

Im Gegensatz zur isomeren Base I läßt sich diese Base nicht ohne tiefgreifende Zersetzung entalkylieren. Kocht man 0,5 g mit

2,2 g farbloser Jodwasserstoffsäure vom spezifischen Gewicht 1,68, so tritt nach wenigen Minuten Trübung, bald auch Abscheidung harziger Massen ein.

Nach 20 Minuten währendem Kochen wurde abgekühlt, mit Wasser verdünnt und von den ausgeschiedenen harzigen Massen, die unberücksichtigt blieben, abfiltriert. Das hellbraune Filtrat hinterließ nach dem Eindampfen einen sirupartigen Rückstand, der im VExsikkator über Nacht krystallinisch erstarrte. Die Krystalle wurden erst mit wenig Essigester, dann mit Aether von anhaftenden Schmieren befreit; sie bildeten nach dem Umkrystallisieren aus wenig Alkohol schöne, weiße Blättchen.

Eine Jodbestimmung in diesem $\frac{1}{2}$ Salze führte zu folgendem auf jodwasserstoffsäures Methylamin stimmendem Werte:

0,1752 g Substanz lieferten 0,2580 g AgJ.

Berechnet für CH_6NJ :

J = 79,85

Gefunden:

79,60%

α -Methoxy- α -brom-äthyl-3,4-dimethoxybenzol:

Ebenso wie in dem Dibromid des 3,4-Dimethoxystyrols das α -Bromatom durch Hydroxyl ersetzt werden kann, ist auch ein Austausch durch die Methoxylgruppe möglich. Kocht man das Dibromid mit der dreifachen Menge Methylalkohol am Rückflußkühler 3 Stunden lang, so wird Bromwasserstoffsäure frei im Sinne folgender Gleichung:

Man dunstet dann den Alkohol vorsichtig auf dem Wasserbade ab und gießt das Reaktionsprodukt in Wasser, wobei es sich ölig abscheidet.

Der Körper konnte auch bei längerer Aufbewahrung nicht fest erhalten werden.

0,1696 g Substanz lieferten 0,1167 g AgBr.

Berechnet für $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{O}_3\text{Br}$:

Br = 29,06

Gefunden:

29,28%

Eine Reinigung durch Destillation ist nicht möglich, da die Verbindung auch bei der Destillation im Vakuum zerfällt unter Abspaltung von 1 Molekül Methylalkohol. Das Destillat besteht im wesentlichen aus

ω -Brom-3,4-dimethoxy-styrol: $(\text{CH}_3\text{O})_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_3 \cdot \text{CH}=\text{CHBr}$,

das im Gegensatz zur vorher beschriebenen Verbindung leicht krystallinisch erstarrt.

Nach wiederholtem Umkrystallisieren aus verdünntem Alkohol bildet der Körper fast weiße, gut ausgebildete Krystallnadeln vom Schmelzpunkt 65° .

0,1613 g Substanz lieferten 0,1243 g AgBr.

Berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{BrO}_2$:

Br = 32,89

Gefunden:

32,80%

Das Bromatom in dieser Verbindung ist sehr fest gebunden, denn es gelang auf keine Weise, das Brom durch den Methylaminrest zu ersetzen. Selbst bei vielstündigem Erhitzen mit Methylamin auf 160° wurde das bromierte Styrol unverändert zurückgewonnen, bei 200° trat tiefgehende Zersetzung ein.

α -Brom- ω -dibrom-äthyl-3,4-dimethoxybenzol:

$(\text{CH}_3\text{O})_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_3 \cdot \text{CHBr}-\text{CHBr}_2$.

Der Körper wird in quantitativer Ausbeute erhalten, wenn zu einer Lösung von 2,43 g des vorstehend beschriebenen Bromstyrols in 5 ccm Chloroform 1,6 g Brom, ebenfalls in 5 ccm Chloroform gelöst, gegeben werden.

Nach wiederholtem Umkrystallisieren aus Ligroin schmilzt der Körper bei 91° .

1. 0,0870 g Substanz lieferten 0,1222 g AgBr.

2. 0,1136 g Substanz lieferten 0,1602 g AgBr.

Berechnet für

$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{Br}_3\text{O}_2$:

Br = 59,52

Gefunden:

1.

2.

59,77

60,01%

Trimethyläther des Adrenalins:

Die Darstellung des Trimethyläthers des Adrenalins erfolgte, indem 10 g des vorher beschriebenen α -Methoxy- ω -brom-äthyl-3,4-dimethoxybenzols mit 7 g einer 33% igen Lösung von Methylamin in absolutem Alkohol im Einschlußrohr 10 Stunden lang auf

110° erhitzt wurden. Der Rohrinhalt bildete eine gelbe, mit Krystallen von bromwasserstoffsäurem Salz durchsetzte Flüssigkeit. Das Reaktionsprodukt hinterblieb beim Eindampfen auf dem Wasserbade als honiggelbe, dicke, in Wasser und Salzsäure lösliche Flüssigkeit. Aus der durch Ausschütteln mit Aether von wenig Nebenprodukten befreiten salzsauren Lösung schied sich auf Zusatz von Natronlauge die Base als Oel ab. Wegen ihrer beträchtlichen Wasserlöslichkeit war häufiges Ausäthern notwendig. Im Vakuum destilliert, bildete die Base ein farbloses Oel vom Siedepunkt 164—166° bei 12 mm Druck.

Infolge der großen Löslichkeit des salzsauren Salzes in Alkohol war es schwierig, kleine Mengen aus Alkohol rein zu erhalten, daher wurde das Salz aus Essigester (im Verhältnis 1 : 100) umkrystallisiert. Der Schmelzpunkt lag bei 182°.

Das reine salzsaure Salz gibt in 5% iger wässriger Lösung mit Platinchlorid sofort einen hellgelben krystallinischen Niederschlag. Nach Zusatz von Prikinsäure zu der 5% igen wässrigen Lösung des salzsauren Salzes krystallisierte allmählich ein Pikrat in gelben Rosetten.

Das jodwasserstoffsäure Salz schmilzt bei 163—164°.

Die Analyse des salzsauren Salzes führte zu folgenden Zahlen:

1. 0,1212 g Substanz lieferten 0,2433 g CO₂ und 0,0822 g H₂O.
2. 0,2244 g Substanz lieferten 0,4522 g CO₂ und 0,1491 g H₂O.
3. 0,1976 g Substanz lieferten bei 21° und 758 mm Druck 9,2 ccm N.
4. 0,1474 g Substanz lieferten 0,0796 g AgCl.

Berechnet für	Gefunden:			
C ₁₂ H ₁₉ O ₃ N.HCl:	1.	2.	3.	4.
C = 55,05	54,75	54,96%	—	—
H = 7,70	7,59	7,43%	—	—
N = 5,35	—	—	5,39%	—
Cl = 13,55	—	—	—	13,35%

Verhalten des Adrenalintrimethyläthers gegen Jodwasserstoffsäure.

1 g des jodwasserstoffsäuren Salzes der Base kochte man mit 4 ccm farbloser Jodwasserstoffsäure vom spezifischen Gewicht 1,68 20 Minuten lang. Es entwich Jodmethyl, gleichzeitig trat Zersetzung unter Abscheidung harziger Massen ein. Nach dem Abkühlen wurde abgesaugt und das Filtrat eingedampft, wobei ein krystallisiertes jodwasserstoffsäures Salz hinterblieb. Dieses wurde durch Anreiben mit Essigester weiß erhalten und

aus wenig Alkohol unter Zusatz von Aether umkrystallisiert. Beim Kochen mit Natronlauge entwickelte sich Methylamin. Eine Jodbestimmung ergab folgenden auf jodwasserstoffsäures Methylamin stimmenden Wert:

0,1550 g Substanz lieferten 0,2283 g AgJ.

Berechnet für $\text{CH}_3\text{NH}_2 \cdot \text{HJ}$:

J = 79,85

Gefunden:

79,62%

Trimethyläther des N-Methyladrenalins.

Die Darstellung erfolgte aus 10 g α -Methoxy- ω -brom-äthyl-3,4-dimethoxybenzol und 7 g einer 33% igen Lösung von Dimethylamin in absolutem Alkohol auf dieselbe Art wie die der vorstehend beschriebenen Base. Die Ausbeute war annähernd quantitativ.

Der Körper bildet ein farbloses Oel vom Siedepunkt 155—156° bei 9 mm Druck, er ist mit den organischen Lösungsmitteln mischbar, auch in Wasser beträchtlich löslich. Die Base gibt ein aus Aceton gut krystallisierendes salzsaures Salz, das in Alkohol und Wasser sehr leicht löslich ist.

Das salzsaure Salz schmilzt bei 175°.

Zur Analyse gelangte das salzsaure Salz.

0,1363 g Substanz gaben 0,2837 g CO_2 und 0,0990 g H_2O .

0,2472 g Substanz gaben bei 23° und 755 mm Druck 11,2 ccn N.

0,1747 g Substanz gaben 0,0916 g AgCl.

Berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{O}_3\text{N} \cdot \text{HCl}$:

Gefunden:

C = 57,01

56,77%

H = 8,09

8,12%

N = 5,12

5,12%

Cl = 12,95

12,96%

Trimethyläther des Arterenols:

Der Körper entsteht bei 10 stündigem Erhitzen von 5 g des α -Methoxy- ω -brom-äthyl-3,4-dimethoxybenzols mit 10 g einer ge-

sättigten Lösung von Ammoniak in Alkohol im Einschlußrohr bei 110°.

Die Aufarbeitung erfolgte wie bei den vorstehend beschriebenen Basen. Die Ausbeute jedoch war erheblich schlechter.

Der Körper bildet ein farbloses Oel vom Siedepunkt 164—167° bei 12 mm Druck.

Das aus Aceton umkrystallisierte salzsaure Salz schmilzt gegen 167° unter Zersetzung. Die Zersetzung beginnt bereits bei 150°.

Zur Herstellung des Platindoppelsalzes wurde eine Lösung von 0,24 g des salzsauren Salzes in 2 ccm Wasser mit einer Lösung von 0,3 g Platinchlorid versetzt. Das Platindoppelsalz fiel fast momentan in schönen, gelben Krystallen aus. Ein Schmelzpunkt war nicht festzustellen, bei 160° begann eine Zersetzung.

Analyse des Platindoppelsalzes.

0,1341 g Substanz lieferten 0,1559 g CO₂, 0,0525 g H₂O und 0,0316 g Pt.

Berechnet für C₂₂H₃₀O₆N₂PtCl₆:

C = 31,74

H = 4,36

Pt = 23,42

Gefunden:

31,71%

4,37%

23,57%

II. Derivate des Isoeugenolmethyläthers.

(Mitbearbeitet von W. Jacobsohn.)

Isoeugenolmethyläther: (CH₃O)₂.C₆H₃.CH=CH—CH₃.

Der Isoeugenolmethyläther ist bereits öfter dargestellt worden. Zweckmäßiger als die bisher für seine Gewinnung gegebenen Vorschriften ist die folgende:

Man löst 100 g Kaliumhydroxyd in 1 l Wasser, fügt 100 g Isoeugenol zu und darauf allmählich unter kräftigem Umschütteln 100 g Dimethylsulfat. Der Isoeugenolmethyläther scheidet sich bald an der Oberfläche als Oelschicht ab. Er destilliert bei 263° als farbloses, stark lichtbrechendes Oel. Ausbeute 85% der Theorie.

Isoeugenolmethylätherdibromid: (CH₃O).C₆H₃.CHBr.CHBr.CH₃.

Der Körper ist bereits von Hell und Portmann¹⁾ erhalten worden. Gute Ausbeuten erzielte man nach folgender Vorschrift:

¹⁾ Ber. d. d. chem. Ges. 28, 2090 (1895).

100 g Isoeugenolmethyläther wurden in 30 g Ligroin gelöst und dazu unter Umschwenken und guter Eiskühlung eine Mischung von 90 g Brom und 50 g Ligroin tropfenweise hinzugegeben, bis die Bromfarbe bestehen blieb. Das Dibromid scheidet sich dabei krystallinisch aus. Schmelzpunkt 101° . Ausbeute 90% der Theorie.

α -Oxy- β -brom-dihydroisoeugenolmethyläther

(Isoeugenolmethylätherbromhydrin):

Man löst 100 g Isoeugenolmethylätherdibromid in 300 g Aceton und gibt so viel Wasser hinzu, wie ohne bleibende Trübung zugänglich ist.

Der freiwerdende Bromwasserstoff wird durch allmähliche Zugabe von Calciumkarbonat — 1 Mol. auf 2 Mol. des Dibromids — abgesättigt. Nachdem die Flüssigkeit wieder neutrale Reaktion angenommen hat, wird sie filtriert und in einer Porzellanschale mehrere Tage möglichst kühl stehen gelassen. Nach Verdunstung der Lösungsmittel hinterbleibt der Körper zum Teil in schönen weißen Krystallen, zum Teil als dicker Sirup. Aus letzterem lassen sich beim Verreiben mit einer Mischung gleicher Teile Ligroin und Benzol noch beträchtliche Mengen von Krystallen gewinnen.

Der Körper ist in fast allen Lösungsmitteln sehr leicht, in Ligroin, woraus er sich umkrystallisieren läßt, schwer löslich. Sein Schmelzpunkt liegt bei 78° .

1. 0,1644 g Substanz gaben 0,1829 g AgBr.

2. 0,1687 g Substanz gaben 0,1872 g AgBr.

Berechnet für

Br = 47,31

Gefunden:

1. 2.

47,34 47,22%

Einwirkung von Methylamin auf das Bromhydrin

50 g des Bromhydrins läßt man mit 200 g einer 13% igen Lösung von Methylamin in Alkohol zwei Tage lang stehen. Der beim Abdestillieren auf dem Wasserbade verbleibende Rückstand wird mit 100 g 10% iger Kalilauge aufgenommen, und die alkalische Flüssigkeit wiederholt mit Essigester ausgeschüttelt. Nach dem Abdunsten des Essigesters löst man den Rückstand in der dreifachen Menge Aceton und leitet gasförmige Salzsäure bis zur sauren Reaktion ein. Dabei fallen 42 g eines salzsauren Salzes aus, das sich bei

fraktioniertem Umkrystallisieren aus Alkohol als nahezu einheitlich erweist; nur die letzten geringen Fraktionen zeigen einen niedrigeren Schmelzpunkt, so daß in kleiner Menge vielleicht noch eine zweite Base vorhanden ist. Das reine salzsaure Salz schmilzt bei 205°. Es ist in Alkohol und Wasser leicht löslich, in Aceton unlöslich. Seine Zusammensetzung entspricht der Formel $C_{12}H_{18}O_3N.HCl$.

0,1521 g Substanz gaben 0,3060 g CO_2 und 0,1020 g H_2O .

0,1231 g Substanz gaben bei 15° und 757 mm Druck 5,6 ccm N.

Berechnet für $C_{12}H_{18}O_3N.HCl$:

Gefunden:

C = 55,04	54,87%
H = 7,70	7,50%
N = 5,36	5,37%

Aus der konzentrierten Lösung des salzsauren Salzes scheidet Kalilauge die freie Base als farbloses, sehr dickes Oel ab, das bei der Destillation unter 18 mm Druck bei 190—200° konstant übergeht und im Laufe einer Woche krystallinisch erstarrt.

Die Base läßt sich aus Aether umkrystallisieren und schmilzt bei 63°. In Alkohol ist sie leicht, in Wasser ziemlich schwer löslich.

1. 0,1884 g Substanz gaben 0,4405 g CO_2 und 0,1385 g H_2O .

2. 0,1923 g Substanz gaben 0,4510 g CO_2 und 0,1427 g H_2O .

3. 0,1868 g Substanz gaben bei 9° und 765 mm Druck 9,2 ccm N.

4. 0,1750 g Substanz gaben bei 12° und 766 mm Druck 8,8 ccm N.

Berechnet für

Gefunden:

$C_{12}H_{18}O_3N$:

	1.	2.	3.	4.
C = 63,96	63,77	63,96%	—	—
H = 8,50	8,22	8,30%	—	—
N = 6,23	—	—	6,00	6,07%

Die Base ist wahrscheinlich nach der Formel

konstituiert, mithin als der 3,4-Dimethyläther des β -Methyliso-adrenalins zu bezeichnen.

Aufspaltung der Base mit Jodwasserstoff.

Man entfärbt 40 g Jodwasserstoffsäure (spez. Gew. 1,69) durch kurzes Kochen mit etwas rotem Phosphor im Kohlensäurestrom. Sodann läßt man etwas abkühlen, gibt 10 g der vorgenannten Base zu und kocht 20 Minuten lang gelinde am Rück-

flußkühler, wobei man einen schwachen Kohlensäurestrom durch den Kolben leitet. Darauf stellt man den Kühler schräg und destilliert unter Durchleiten von Kohlensäure 10 ccm ab. Der Kolbeninhalt wird mit etwas Wasser verdünnt, der Phosphor abfiltriert, und das fast farblose Filtrat in den Exsikkator gebracht. Nach einiger Zeit ist das jodwasserstoffsaurer Salz der neuen Base in großen Prismen auskrystallisiert. Man spült sie am besten mit Essigäther ab und krystallisiert sie aus Wasser um. Man erhält so ein fast weißes Salz, das gewöhnlich einen Stich ins Graue zeigt. Es schmilzt bei 160° und ist in Alkohol und Wasser leicht löslich, in Essigäther und Aether unlöslich. Seine verdünnte Lösung färbt sich mit Eisenchlorid schön grün, durch Zusatz von Ammoniak schlägt die Farbe in Rotviolett um. Die wässrige Lösung wird durch Kalilauge oder Ammoniak nicht gefällt, färbt sich aber allmählich dunkler. Das Salz besitzt die Zusammensetzung $C_{10}H_{15}O_3N.HJ$.

Zur Analyse wurde die Substanz bei 110° getrocknet.

0,1726 g Substanz gaben 0,2322 g CO_2 und 0,0726 g H_2O .

0,2757 g Substanz gaben bei 766 mm Druck und 18° 10,1 ccm N.

0,1278 g Substanz gaben 0,0922 g AgJ.

Berechnet für $C_{10}H_{15}O_3N.HJ$:

Gefunden:

C = 36,91

36,69%

H = 4,96

4,71%

N = 4,31

4,33%

J = 39,05

39,00%

Dem Salz dürfte eine Base der folgenden Konstitution

zugrunde liegen, die als β -Methyl-isoadrenalin zu bezeichnen ist.

In einer vor Jahresfrist erschienenen vorläufigen Mitteilung¹⁾ habe ich derselben Base die isomere Formel

¹⁾ Apoth.-Ztg. 1909, No. 7.

zugeschrieben und sie als β -Methyladrenalin angesprochen. Die Gründe, die dazu geführt haben, von dieser Ansicht abzugehen, sind hauptsächlich die folgenden:

1. Die Base ist, wie sich aus der Darstellungsweise ergibt, gegen kochende Mineralsäure beständig; Adrenalin und echte Adrenalinderivate, wie der oben beschriebene Trimethyläther, spalten hingegen dabei den Stickstoff als Methylamin ab.

2. Die Base weicht hinsichtlich ihrer physiologischen Wirkung weit vom Adrenalin ab. Herr Professor K o b e r t in Rostock hatte die Güte, die diesbezüglichen Untersuchungen auszuführen; er teilt darüber mit: Die untersuchte Substanz zeigt folgende Wirkung:

1. Steigert nicht den Blutdruck.
2. Bringt, in großen Dosen wiederholt einem Kaninchen endovenös eingespritzt, nicht die für solche Substanzen typische Veränderung der Gefäßwand der Aorta hervor.
3. Die einzige Aehnlichkeit ist die, daß sie wie Adrenalin auf die Pupille des ausgeschnittenen Froschauges erweiternd wirkt.
4. Irgend welche Krankheiterscheinungen rief die Einspritzung ins Blut nicht hervor.

Nach der übereinstimmenden Ansicht zweier Pharmakologen ist es aber sehr unwahrscheinlich, daß eine Substanz von der Konstitution des β -Methyladrenalins keinerlei blutdrucksteigernde Wirkung mehr zeigen sollte.

Dem widerspricht allerdings eine Angabe von B ö t t c h e r¹⁾, nach der β -Methylsuprarenin die pharmakologische Wirkung des Suprarenins nicht zeigen soll. Es ist indessen sehr zweifelhaft, ob sein Präparat β -Methyladrenalin war; mindestens war es sehr unrein.

B ö t t c h e r gewinnt sein β -Methylsuprarenin durch Einwirkung von Methylamin auf das Chlorhydrin $(\text{HO})_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_3 \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{CHCl} \cdot \text{CH}_3$ und nimmt an, daß dabei das Chloratom durch den Methylaminrest ersetzt wird. Ich glaube indessen durch diese Untersuchung gezeigt zu haben, daß Methylamin auf eine Seitenkette, wie sie das von B ö t t c h e r verwendete Chlorhydrin enthält, zunächst unter Oxydbildung einwirkt. Was aus einem, wahrscheinlich äußerst labilen, Oxyd, wie es aus dem Chlorhydrin

¹⁾ Ber. d. d. chem. Ges. **42**, 255 (1909).

von Böttcher entstehen würde, und Methylamin sich alles bilden kann, läßt sich garnicht absehen. Tatsächlich ist es Böttcher nicht gelungen bei der Umsetzung von Halogenhydrinen des erwähnten Typus mit Methylamin auch nur einmal eine einheitliche Verbindung zu isolieren, worauf P a u l y¹⁾ in einer Kritik der Arbeit von Böttcher hingewiesen hat.

Einwirkung von Dimethylamin auf das Bromhydrin

Die Einwirkung von Dimethylamin auf das genannte Bromhydrin führt zu einer Alkoholbase, der folgende Formel zuzuschreiben sein dürfte:

Eine Lösung von 12 g Bromhydrin in 22 g Alkohol, 12 g Wasser und 12 g einer 33%igen Lösung von Dimethylamin in Alkohol blieb zwei Tage stehen und wurde dann in der üblichen Weise aufgearbeitet.

Die freie Base bildet einen dicken farblosen Sirup vom Siedepunkt 182° bei 14 mm Druck. Ihr salzsaures Salz krystallisiert gut aus Alkohol. Schmelzpunkt 199—200°. Seine verdünnte wässrige Lösung gab mit Pikrinsäure und Platinchlorid keine Niederschläge.

0,1473 g Substanz gaben 0,3047 g CO₂ und 0,1070 g H₂O.

0,2328 g Substanz gaben bei 20° und 761 mm Druck 9,9 ccm N.

Berechnet für C₁₃H₂₁O₃N.HCl:

Gefunden:

C = 56,60

56,42%

H = 8,04

8,13%

N = 5,08

4,96%

III. Derivate des 3,4-Methylenedioxystyrols.

(Mitbearbeitet von W. J a c o b s o h n.)

3,4-Methylenedioxystyrol: (CH₂O)₂ · C₆H₃ · CH=CH₂.

Die Verbindung wird dargestellt aus Piperonal und Magnesiummethyljodid nach der Grignard'schen Reaktion; bei ge-

¹⁾ Ber. d. d. chem. Ges. 42, 484 (1909).

eigneten Versuchsbedingungen erhält man an Stelle des eigentlich zu erwartenden sekundären Alkohols infolge Wasserabspaltung direkt das Styrol. Vorschriften für die Darstellung sind von K l a g e s¹⁾, von P a u l y und N e u k a m²⁾ und von B ö t t c h e r³⁾ angegeben worden. Am meisten empfehlenswert erscheint die von B ö t t c h e r. Die Methode von K l a g e s ist in bezug auf die Ausbeuten unsicher, da im rohen Styrol sich häufig jodhaltige Verbindungen vorfinden, die bei der Destillation im Vakuum Jodwasserstoff liefern, der auf das Styrol polymerisierend einwirkt. — Der Körper bildet in Uebereinstimmung mit den Angaben der genannten Autoren, ein farbloses Oel vom Siedepunkt 107—108° bei 15 mm Druck.

Bisweilen schied sich aus dem rohen Styrol eine feste Substanz ab, die nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol glänzende, weiße Krystalle vom Schmelzpunkt 107° bildete. Die Analyse führte zur Formel $C_{18}H_{18}O_5$:

0,1466 g Substanz lieferten 0,3710 g CO_2 und 0,0755 g HO_2 .

Berechnet für $C_{18}H_{18}O_5$:

C = 68,76

H = 5,77

Gefunden:

69,02%

5,76%

Der Körper ist der bereits von B é h a l⁴⁾ beobachtete Aether $CH_2<O_2>C_6H_5 \cdot CH(CH_3)-O-CH(CH_3) \cdot C_6H_5<O_2>CH_2$. Bei vorsichtiger trockener Destillation geht er unter Wasserabspaltung in das Styrol über.

3,4-Methylenedioxystryroidibromid: $CH_2<\overset{O}{\underset{O}{\parallel}}>C_6H_5 \cdot CHBr-CH_2Br$.

Der Körper, der bereits von B a r g e r und J o w e t t⁵⁾ beschrieben ist, läßt sich in fast quantitativer Ausbeute darstellen, wenn man 10 g 3,4-Methylenedioxystryrol mit 30 g Petroläther verdünnt und eine Lösung der berechneten Menge Brom in Petroläther unter Eiskühlung zutropft. Das Dibromid scheidet sich sofort krystallinisch ab. Der Schmelzpunkt des reinen Körpers liegt bei 82—83°.

¹⁾ Ber. d. d. chem. Ges. **36**, 3595 (1905).

²⁾ Ber. d. d. chem. Ges. **41**, 4151 (1908).

³⁾ Ber. d. d. chem. Ges. **42**, 255 (1909).

⁴⁾ Bull. soc. chim. (**3**), **26**, 275 (1901).

⁵⁾ Journ. of the chem. Soc. **87**, 967 (1905).

α -Oxy- β -brom-äthyl-3,4-methylenedioxy-benzol:

Zur Darstellung der Verbindung löst man 20 g 3,4-Methylenedioxytyröldibromid in 80 g Aceton und gibt so viel Wasser hinzu, wie ohne bleibende Trübung angängig ist. Nach dem Verdunsten des Acetons bei gewöhnlicher Temperatur hinterbleibt ein schön krystallisierter Körper in guter Ausbeute. Er wird aus wenig Alkohol umkrystallisiert. Sein Schmelzpunkt liegt bei 107° in Uebereinstimmung mit den Angaben von B a r g e r und J o w e t t¹⁾.

Einwirkung von Methylamin auf das Bromhydrin

Bei der Einwirkung von Methylamin auf das genannte Bromhydrin entstehen zwei isomere Basen der Zusammensetzung $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_3$. Von den verschiedenen Versuchen, die zur Klärstellung des Verlaufs der Reaktion gemacht wurden, sei nur der folgende aufgeführt:

30 g Bromhydrin blieben mit 180 g einer 10% igen Lösung von Methylamin in Alkohol drei Tage lang bei Zimmertemperatur stehen. Unter bisweiligem Umschütteln ging das Bromhydrin innerhalb weniger Stunden in Lösung. Sodann wurden Alkohol und Methylamin im Wasserbade abdestilliert, der Rückstand mit 40 ccm Wasser und 3 g Salzsäure (bis zur sauren Reaktion) versetzt, und die entstandene, fast klare, saure, gelbbraune Lösung zweimal mit Aether ausgeschüttelt. Der Aether nahm fast nichts auf. Auf Zusatz von 40 g 50% iger Kalilauge schied sich das Basengemisch ab, das durch viermaliges Ausschütteln mit Aether völlig extrahiert wurde. Nach dem Trocknen der ätherischen Lösung mit ziemlich viel Kaliumkarbonat wurde der Aether verjagt. Der Rückstand im Gewicht von 23 g ging bei der Destillation im Vakuum von 10 mm zwischen 190—210° über. Bei anderen Darstellungen lag der Siedepunkt meist zwischen 187 und 194°, niemals konnte indessen ein so tiefer Siedepunkt beobachtet werden (170° bei 12—13 mm), wie ihn P a u l y und N e u k a m²⁾ angeben, obgleich sie wahr-

¹⁾ Journ. of the chem. Soc. 87, 967 (1905).

²⁾ Ber. d. d. chem. Ges. 41, 4159 (1908).

scheinlich dasselbe Produkt in Händen hatten. Das Destillat bildete einen dicken Sirup, der bei gewöhnlicher Temperatur kaum noch floß. Für die Destillation ist deshalb ein Kolben mit angeschmolzener Vorlage (Schnabelkolben) zu verwenden. Die Menge des erhaltenen Destillats betrug 14 g; mit dem beträchtlichen Rückstand (9 g) von rotbraunem, harzigem Aussehen ließ sich nichts anfangen.

Das Destillat besteht aus zwei Basen, deren Trennung beträchtliche Schwierigkeiten gemacht hat; sie gelang folgendermaßen: Der dicke Sirup (13 g), der absolut keine Neigung zum Krystallisieren hatte, wurde in 40 g Aceton gelöst und durch Einleiten von gasförmiger Salzsäure neutralisiert bzw. schwach angesäuert. Nach zwei Tagen hatten sich 12 g salzsaures Salz abgeschieden. (Wenn man über Impfmateriale verfügt, ist die Acetonlösung leicht zum Krystallisieren zu bringen, die Gewinnung der ersten Krystalle hat indessen viel Geduld erfordert.) Das Salz wurde aus 25 ccm Alkohol umkrystallisiert, wodurch 5,5 g vom Schmelzpunkt 163 bis 165° gewonnen wurden. Aus der Mutterlauge ließ sich eine weitere geringe Menge erhalten. Durch wiederholtes Umkrystallisieren stieg der Schmelzpunkt auf 166—168°. Die Ausbeute an reinem Salz betrug 5,5 g. Es ist wahrscheinlich ein Salz des Isoadrenalinmethylenäthers.

In den alkoholischen Mutterlaugen von diesem krystallinischen Salze befindet sich das Hydrochlorid einer zweiten Base, wahrscheinlich des Adrenalinmethylenäthers, das unter den vorliegenden Bedingungen nicht auskrystallisiert.

Methylenäther des Isoadrenalins:

Das salzsaure Salz vom Schmelzpunkt 166—168°, wie es nach dem oben mitgeteilten Verfahren gewonnen wurde, gab in verdünnter Lösung weder mit Pikrinsäure noch mit Platinchlorid eine Fällung.

Aus der konzentrierten Lösung des salzsauren Salzes fiel auf Zusatz von Kalilauge die freie Base als Oel aus, das in Aether aufgenommen wurde. Beim Verdunsten des Aethers hinterblieb sie als weiße, feste Krystallmasse. Nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Essigester oder Ligroin bildete sie Prismen vom Schmelzpunkt 81°.

Die Analyse führte zur Formel $C_{10}H_{13}NO_3$.

0,1225 g Substanz lieferten 0,2768 g CO_2 und 0,0748 g H_2O .

0,1400 g Substanz lieferten bei 24° und 761 mm Druck 8,6 ccm N.

Berechnet für $C_{10}H_{13}NO_3$:	Gefunden:
C = 61,50	61,63%
H = 6,71	6,83%
N = 7,18	7,07%

Methylenäther des Adrenalins:

Zur Gewinnung dieser Base wurden die alkoholischen Mutterlaugen, nachdem das vorstehend beschriebene Salz des Isoadrenalinmethylenäthers möglichst auskrystallisiert war, eingedampft, der Rückstand (5,5 g) mit wenig Wasser aufgenommen, die Lösung klar filtriert und ausgeäthert. Der Aether nahm dabei fast nichts auf. Sodann schied man durch Zusatz von 50% iger Kalilauge die basischen Bestandteile ab und schüttelte sie mit Aether aus. Es verblieb nach dem Verdunsten des Aethers wieder ein Gemisch von Isoadrenalinmethylenäther und Adrenalinmethylenäther, in dem aber der letztere jetzt so vorwaltete, daß er im Verlaufe einiger Tage auskrystallisierte. Die Krystalle wurden durch Anreiben mit eiskaltem Essigäther von der Mutterlauge befreit und zweimal aus Essigäther umkrystallisiert. Es wurden so 1,8 g einer Base gewonnen, die bei 95—96° schmolz. Im Gemisch mit der isomeren Base vom Schmelzpunkt 81° trat Schmelzung bereits zwischen 60 und 66° ein.

0,1600 g Substanz lieferten 0,3611 g CO_2 und 0,0975 g H_2O .

0,1314 g Substanz lieferten bei 20° und 749 mm Druck 8,15 ccm N.

Berechnet für $C_{10}H_{13}NO_3$:	Gefunden:
C = 61,50	61,55%
H = 6,71	6,82%
N = 7,18	7,12%

Es sei darauf hingewiesen, daß nicht völlig sicher feststeht, welche von den zwei beschriebenen isomeren Basen der Methylenäther des echten Adrenalins ist. Es sind aber Gründe dafür vorhanden, daß hier die Base vom Schmelzpunkt 95—96° als Derivat des echten Adrenalins bezeichnet worden ist, während die Base vom Schmelzpunkt 81° der Isoreihe zugewiesen wird.

(Schluß folgt.)

Einwirkung von Dimethylamin auf das Bromhydrin

Bei der Einwirkung von Dimethylamin auf das Bromhydrin entstehen ebenfalls zwei Basen, von denen indessen nur eine in reinem Zustande isoliert wurde; sie gehört vermutlich in die Reihe des Isoadrenalins. Daß bei der Reaktion auch ein Derivat des echten Adrenalins entsteht, wenn auch nicht als Hauptprodukt, konnte indessen indirekt nachgewiesen werden.

24 g Bromhydrin blieben mit 64 ccm Alkohol, 16 ccm Wasser und 24 g einer 33% igen Lösung von Dimethylamin in Alkohol 3 Tage lang bei Zimmertemperatur stehen. Das anfangs am Boden liegende Bromhydrin war schon nach einigen Stunden in Lösung gegangen. Nach dem Abdestillieren des Alkohols und des überschüssigen Dimethylamins wurde der Rückstand in Wasser unter Zugabe von Salzsäure gelöst und die Lösung durch Ausschütteln mit Aether geklärt. Auf Zusatz von Kalilauge fielen die basischen Bestandteile sodann als Oel aus. Sie wurden in Aether aufgenommen und im Vakuum destilliert, wobei zwischen 180 und 190° bei 16 mm Druck 12 g als dicker Sirup übergingen (Schnabelkolben). Dieser Sirup besteht wahrscheinlich aus zwei isomeren Basen,

von denen die letztere weitaus überwiegt.

Eine dieser Basen, vermutlich die zweite, ließ sich leicht in reinem Zustande isolieren, indem man einen Teil des Sirups in wenig Alkohol löste, mit Salzsäure neutralisierte und stark abkühlte. Es schied sich ein Salz aus, das rein bei 185—186° schmolz. Seine verdünnte wässerige Lösung wurde weder durch Platinchlorid noch durch Pikrinsäure gefällt.

0,1515 g Substanz gaben 0,0894 g AgCl.

Berechnet für $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{O}_5\text{N} \cdot \text{HCl}$:

Cl = 14,44

Gefunden:

14,59%

Die aus dem Salze wieder abgeschiedene freie Base destillierte in einem Vakuum von 16 mm Druck bei 185—186°. Frisch destilliert, bildete sie einen dicken Sirup. Nach einigem Stehen erstarrte sie jedoch und konnte aus Aether umkrystallisiert werden. Sie schmolz bei 88—89°.

0,1548 g Substanz gaben 0,3580 g CO₂ und 0,0992 g H₂O.

0,1611 g Substanz gaben bei 15° und 762 mm Druck 9,0 ccm N.

Berechnet für C₁₁H₁₅O₃N:

C = 63,12

H = 7,23

N = 6,70

Gefunden:

63,07%

7,17%

6,64%

Die Base lieferte mit Jodmethyl leicht das jodwasserstoffsaure Salz einer quartären Base, dem folgende Formel

zuzuschreiben wäre. Die Addition von Jodmethyl wurde in der folgenden Weise bewirkt:

Eine Lösung von 2 g der vorstehend beschriebenen Base in 15 ccm Benzol wurde mit Jodmethyl im Ueberschuß versetzt. Es entstand sofort eine Trübung, später erfolgte Ausscheidung einer zähen Masse, die indessen beim Verreiben mit Aether fest wurde. Nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol schmolz der Körper bei 170°. Die verdünnte wässrige Lösung gab mit Pikrinsäure und Platinchlorid keine Fällung.

0,1050 g Substanz gaben 0,1589 g CO₂ und 0,0500 g H₂O.

0,1593 g Substanz gaben bei 15° und 766 mm Druck 5,4 ccm N.

0,1197 g Substanz gaben 0,0806 g AgJ.

Berechnet für C₁₂H₁₈O₃NJ:

C = 41,01

H = 5,17

N = 3,99

J = 36,16

Gefunden:

41,27%

5,33%

4,05%

36,40%

Die bereits oben ausgesprochene Ansicht, daß bei der Einwirkung von Dimethylamin auf das Bromhydrin $\text{CH}_2<\overset{\text{O}}{\text{O}}>\text{C}_6\text{H}_3\cdot\text{CH}_2\cdot(\text{OH})\cdot\text{CH}_2\cdot\text{Br}$ zwei Basen entstehen, von denen die in geringerer Menge vorhandene ein Derivat des Adrenalins ist, findet durch folgenden Versuch eine Stütze, zu dem das sirupartige Rohprodukt vom Siedepunkt 180—190° (bei 16 mm Druck), wie es nach der mitgeteilten Vorschrift erhalten worden war, verwendet wurde.

Daß in diesem Sirup eine Base der Konstitution $\text{CH}_2<\overset{\text{O}}{\text{O}}>\text{C}_6\text{H}_3\cdot\text{CH}(\text{OH})\cdot\text{CH}_2\cdot\text{N}(\text{CH}_3)_2$, wenn auch nicht als Hauptprodukt, enthalten war, ergibt sich daraus, daß durch Methylierung des alkoholischen Hydroxyls und Addition von

Jodmethyl an das Stickstoffatom eine Verbindung entstand, die sich als identisch erwies mit einem auf anderem Wege erhaltenen Körper, dem zweifellos die Konstitution

zukommt. Dieses Salz kann wohl aus einem Derivat des echten Adrenalins, nicht aber des Isoadrenalins entstehen. Aus dem folgenden Schema ist die Reaktionsfolge für jede der beiden isomeren Basen bei der aufeinanderfolgenden Behandlung mit metallischem Natrium und Jodmethyl zu ersehen:

Die experimentelle Ausführung gestaltete sich folgendermaßen:

Eine Lösung von 5 g des rohen Basengemisches in 25 g über Natrium destilliertem Benzol wurde im Einschlußrohr mit 1 g Natrium in Form von feinem Draht versetzt. Sofort begann eine lebhafte Wasserstoffentwicklung. Das Rohr blieb mit einem Chlorcalciumrohr verschlossen, eine Stunde bei Zimmertemperatur stehen, wurde dann evakuiert, zugeschmolzen und 6 Stunden auf 60° erhitzt. Am folgenden Tage hatte die Wasserstoffentwicklung aufgehört, ein großer Teil des Natriums war in Lösung gegangen. Die nach dem Öffnen der Bombe von dem überschüssigen Natrium — ca. 0,3 g — abfiltrierte Flüssigkeit wurde in einem Einschlußrohr mit 10 g Jodmethyl versetzt und 5 Stunden auf 100° erhitzt. Beim Zusatz des Jodmethyls entstand sofort eine Trübung. Nach dem Erhitzen saß das Reaktionsprodukt als feste, weiße Kruste an den Wandungen des Rohres. Es wurde zunächst mit 10 g Wasser verrieben, abgesaugt, und zur Entfernung des entstandenen Jodnatriums

wiederholt mit wenig Eiswasser nachgewaschen. Durch öfteres Umkrystallisieren aus Alkohol konnte ein einheitlicher Körper in schönen, tafelförmigen Krystallen erhalten werden. Seine Menge betrug 0,9 g. Schmelzpunkt 244° unter Zersetzung. (Vergl. auch S. 166.) Eine viel größere Menge blieb in der Mutterlauge, doch zeigten die sich weiterhin ausscheidenden Krystallisationen einen weit niedrigeren Schmelzpunkt und größere Löslichkeit.

0,1228 g Substanz gaben 0,1933 g CO_2 und 0,0598 g H_2O .

0,1679 g Substanz gaben bei 15° und 761 mm Druck 5,6 ccm N.

0,1249 g Substanz gaben 0,0799 g AgJ.

Berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{NJ}$: Gefunden:

C = 42,72 42,93%

H = 5,52 5,45%

N = 3,84 3,96%

J = 34,77 34,58%

α -Methoxy- ω -bromäthyl-3,4-methylenedioxybenzol:

20 g 3,4-Methylenedioxystyroidibromid kocht man mit 60 g Methylalkohol 3 Stunden lang am Rückflußkühler. Dann dunstet man den Alkohol auf dem Wasserbade vorsichtig ab und gießt den Rückstand in Wasser. Der Körper scheidet sich ölig ab. Selbst bei 4 mm Druck ist das Oel nicht ganz unzersetzt destillierbar; der Siedepunkt liegt zwischen 167 und 170° . Die Ausbeute beträgt 60% der Theorie.

Da der Körper nicht ganz rein erhalten werden konnte, so ergab die Analyse nur annähernd stimmende Zahlen.

0,1507 g Substanz gaben 0,1058 g AgBr.

Berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{BrO}_3$: Gefunden:

Br = 30,87 29,88%

Dieses Bromid läßt sich durch Erhitzen mit Aminen leicht in Adrenalinderivate überführen, in denen alle drei Hydroxylgruppen des Adrenalins veräthert sind.

Methyläther des Adrenalin-3,4-methylenäthers:

Die Darstellung erfolgte, indem man 9 g des vorher beschriebenen Methoxybromids mit 6 g einer 33% igen Lösung von Methylamin in absolutem Alkohol im Einschlußrohr zehn Stunden lang auf 110°

erhitzte. Das Reaktionsprodukt hinterblieb beim Eindampfen des Rohrinhaltes auf dem Wasserbade als braune, in Salzsäure teilweise lösliche Masse. Aus der durch Ausschütteln mit Aether von Nebenprodukten befreiten salzsauren Lösung schied sich auf Zusatz von Natronlauge die Base als Oel ab. Sie wurde in Aether aufgenommen und bildete, im Vakuum destilliert, ein farbloses Oel vom Siedepunkte $175-178^{\circ}$ bei 25 mm Druck.

Die in wenig Alkohol gelöste Base wurde mit konzentrierter Salzsäure neutralisiert. Nach einiger Zeit schied sich das salzsaure Salz als rein weißer Körper in dicken Krystallen ab. Es ließ sich aus wenig Alkohol, besser noch aus Aceton umkrystallisieren; sein Schmelzpunkt lag bei $159-160^{\circ}$.

0,1416 g Substanz gaben bei 17° und 755 mm Druck 7,0 ccm N.
 Berechnet für $C_{11}H_{16}O_3 \cdot N \cdot HCl$: Gefunden:
 $N = 5,71$ 5,78%

Methyläther des N-Methyladrenalin-3,4-methylenäthers:

Die Darstellung des Körpers erfolgte aus 10 g des obigen Methoxybromids und 7 g einer 33% igen Lösung von Dimethylamin in absolutem Alkohol auf dieselbe Art, wie die der vorstehend beschriebenen Base. Die Ausbeute war aber weit besser, beinahe quantitativ.

Der Körper bildet ein farbloses Oel vom Siedepunkt 150° bei 16 mm Druck. Das aus Alkohol umkrystallisierte salzsaure Salz schmilzt bei 206° . Seine verdünnte, wässrige Lösung wird durch Pikrinsäurelösung gefällt.

0,1382 g Substanz gaben 0,2826 g CO_2 und 0,0858 g H_2O .
 0,1791 g Substanz gaben bei 15° und 761 mm Druck 8 ccm N.
 0,1432 g Substanz gaben 0,0796 g $AgCl$.

Berechnet für $C_{12}H_{17}O_3 \cdot N \cdot HCl$: Gefunden:
 $C = 55,47$ 55,77%
 $H = 6,99$ 6,95%
 $N = 5,40$ 5,30%
 $Cl = 13,66$ 13,74%

Die Base gibt durch Addition von Jodmethyl leicht das Salz einer quartären Base von der Formel

Eine Lösung von 2 g der Base in 15 ccm Benzol wurde mit überschüssigem Jodmethyl versetzt. Es entstand sofort eine dicke, weiße Trübung, die sich bald zu einem weißen Niederschlag verdichtete. Der Körper ließ sich aus Alkohol gut umkrystallisieren. Er bildete schöne, weiße, tafelförmige Krystalle, die sich bei 238° zu bräunen anfangen und bei 244° unter Gasentwicklung schmolzen. Seine wässerige Lösung trübte sich auf Zusatz von Natronlauge nicht.

0,1380 g Substanz gaben 0,2172 g CO₂ und 0,0694 g H₂O.

0,2620 g Substanz gaben bei 15° und 762 mm Druck 8,5 ccm N.

0,1318 g Substanz gaben 0,0845 g AgJ.

Berechnet für C₁₃H₂₀O₃NJ:

C = 42,72

H = 5,52

N = 3,84

J = 34,77

Gefunden:

42,93%

5,63%

3,85%

34,65%

Dieses Jodmethylat ist identisch mit der bereits auf Seite 164 erwähnten, auf anderem Wege erhaltenen Verbindung. Das ergibt sich, abgesehen von den Analysenzahlen, aus folgendem Befund:

Beide schmolzen, auch im Gemisch, bei 244° unter Zersetzung, nachdem vorher bei 238° Bräunung eingetreten war. — Beide wurden in verdünnter Lösung durch Pikrinsäure gelb, durch Quecksilberchlorid weiß gefällt. — Mit Pikrolonsäure lieferten beide in Wasser lösliche Salze in dicken, gelben Krystallen, welche sowohl für sich, wie im Gemisch unscharf bei 90° schmolzen.

IV. Derivate des Isosafrols.

(Mitbearbeitet von W. Jacobsohn.)

Isosafroldibromid: $\text{CH}_2 < \overset{\text{O}}{\text{C}} > \text{C}_6\text{H}_3 \cdot \text{CHBr} \cdot \text{CHBr} \cdot \text{CH}_3$.

Das Isosafroldibromid ist bereits von O. Wallach und F. J. Pond¹⁾ erhalten und als farbloses Oel beschrieben worden. Der Körper ist in Wirklichkeit aber fest und besitzt den Schmelzpunkt 52—53°. Freilich krystallisiert er nur schwierig, wenn man nicht über Impfmateriale verfügt. Gute Resultate erhält man nach folgender Vorschrift:

100 g Isosafrol werden mit 100 g Petroläther verdünnt und dazu bei guter Eiskühlung eine Lösung von 100 g Brom und 100 g Petroläther tropfenweise hinzugegeben. Wird nun sofort mit einigen

¹⁾ Ber. d. d. chem. Ges. 28, 2719 (1895).

Krystallen geimpft und in Eis gestellt, so ist die untere aus dem Dibromid bestehende Schicht nach einigen Stunden fest.

0,1626 g Substanz gaben 0,1888 g AgBr.

Berechnet für $C_{10}H_{10}O_2Br_2$:

Br = 49,66

Gefunden:

49,41%

α -Oxy- β -brom-dihydroisosaftrol: $CH_2<\overset{O}{\underset{O}{\text{C}}}>C_6H_5.CH(OH).CHBr.CH_3$.

(Isosafrolbromhydrin).

Zur Darstellung¹⁾ wurden 100 g festes Isosafroldibromid in 300 g Aceton gelöst und so viel Wasser hinzugegeben, wie ohne bleibende Trübung angängig war. Sofort zeigte sich stark saure Reaktion, da Umsetzung eintrat im Sinne folgender Gleichung:

Der frei werdende Bromwasserstoff wurde durch langsame Zugabe von Calciumkarbonat — 1 Mol. auf 2 Mol. Dibromid — neutralisiert. Beim Verdunsten des Acetons durch längeres Stehenlassen schied sich der Körper als schwach gefärbtes Oel ab. Es wurde mit Wasser gewaschen und dann im Vakuumexsikkator getrocknet.

Der Körper wurde nach der von Hoering²⁾ angegebenen Vorschrift durch Erwärmen des α -Oxy- β -brom-dihydroisosaftrols mit alkoholischer Kalilauge dargestellt. Er bildete ein fast farbloses Oel vom Siedepunkt 144—148° bei 13 mm Druck.

Einwirkung von Methylamin auf Isosafrolbromhydrin.

Bei der Einwirkung von Methylamin auf Isosafrolbromhydrin entsteht eine Alkoholbase, die wahrscheinlich ein Derivat des Isoadrenalins von der Formel

ist, mithin als der Methylenäther des β -Methylisoadrenalins zu bezeichnen wäre.

¹⁾ Ber. d. d. chem. Ges. 38, 3468 (1905).

²⁾ Ber. d. d. chem. Ges. 38, 3481 (1905).

Zur Darstellung wurden zahlreiche Versuche unter den verschiedensten Bedingungen angestellt. Die Einwirkung von Methylamin in der Hitze führte nur zu ganz geringen Ausbeuten; besser verlief die Reaktion in der Kälte, doch überschritt auch dann die Ausbeute nicht 40% der Theorie. Die besten Ergebnisse erhielt man nach folgender Vorschrift:

13 g α -Oxy- β -brom-dihydroisosafröl wurden mit 10 g Wasser und 13 g einer 33% igen wässrigen Methylaminlösung 50 Stunden an der Maschine geschüttelt. Das durch dreimaliges Ausschütteln mit Aether erhaltene Reaktionsprodukt wurde sodann im Vakuum destilliert. Bei 14 mm Druck gingen zwischen 175 und 200° 6 g eines farblosen, sehr dicken, kaum fließenden Sirups über, während ca. 2 g braunes Harz zurückblieben. Das Destillat wurde in 20 ccm Aceton gelöst, 2 g 38% ige Salzsäure hinzugegeben und mit 20 ccm Aether versetzt, worauf sich das weiße, salzsaure Salz der Base körnig abschied. Nach dem Auswaschen mit Aceton betrug seine Menge 4,5 g. Aus Alkohol umkrystallisiert, schmolz es bei 225—226° unter Braunfärbung.

Es ist leicht löslich in Wasser und Alkohol, unlöslich in Aether und Aceton.

Die aus dem Salz abgeschiedene Base ging bei 17 mm Druck und 186° als farbloser, kaum fließender Sirup ganz konstant über. Im Laufe von einigen Wochen erstarrte sie zu einer Krystallmasse vom Schmelzpunkt 60—63°. Nach dem Umkrystallisieren aus viel Ligroin, wobei sie große Neigung zeigte, flüssig herauszukommen, lag der Schmelzpunkt bei 66°.

Sie ist leicht löslich in Alkohol, Aether, Essigäther und Chloroform, etwas löslich in Wasser, schwer löslich in Petroläther und Ligroin, fast unlöslich in Benzol. Versuche, die Methylendioxygruppe durch Erhitzen mit Salzsäure oder mit alkoholischem Kali aufzuspalten, hatten keinen Erfolg.

0,1304 g Substanz gaben 0,3015 g CO₂ und 0,0836 g H₂O.

0,1360 g Substanz gaben bei 22° und 745 mm Druck 8,2 ccm N.

Berechnet für C₁₁H₁₅O₃N:

Gefunden:

C = 63,12

63,06%

H = 7,23

7,17%

N = 6,70

6,89%

Die Base ließ sich noch auf einem zweiten Wege darstellen, nämlich aus dem Isosafröloxyd und Methylamin durch Erhitzen in alkoholischer Lösung.

Einwirkung von Methylamin auf Isosafroloxyd.

6 g Isosafroloxyd wurden mit 6 g einer 33% igen Lösung von Methylamin in absolutem Alkohol sechs Stunden im Bombenrohr auf 100° erhitzt. Es resultierte eine hellgelbe Flüssigkeit, die eingedampft und mit 20 ccm Wasser und 3 ccm 25% iger Salzsäure aufgenommen wurde, wobei unter Erwärmung fast völlige Lösung eintrat. Aus der mit Aether ausgeschüttelten klaren, salzsauren Lösung, schied sich auf Zusatz von Natronlauge die Base als dicker, zäher Sirup ab. Der Siedepunkt lag unter 14 mm Druck bei 181 bis 182°, der Schmelzpunkt der freien Base bei 66°, der des reinen, salzsauren Salzes bei 225—226°. Diese Schmelzpunkte änderten sich nicht, als die Substanzen mit den aus dem Isosafrolbromhydrin und Methylamin erhaltenen entsprechenden Körpern gemischt wurden.

Eine zweite isomere Base scheint sich nicht oder nur in ganz untergeordneter Menge zu bilden.

Einwirkung von Dimethylamin auf Isosafrolbromhydrin.

Der bei der Einwirkung von Dimethylamin auf Isosafrolbromhydrin entstehenden Base kommt vermutlich die folgende Formel

zu. Zur Darstellung wurden 12 g Isosafrolbromhydrin mit 22 g Alkohol, 12 g Wasser und 12 g einer 33% igen Dimethylaminlösung in absolutem Alkohol 2 Tage lang bei gewöhnlicher Temperatur stehen gelassen und das Reaktionsprodukt in der mehrfach beschriebenen Weise aufgearbeitet.

Das salzsaure Salz der entstandenen Base schmilzt, aus Alkohol krystallisiert, bei 212°.

Aus dem salzsauren Salz wurde die freie Base durch Zerlegen mit Alkali zurückgewonnen und im Vakuum destilliert; Siedepunkt 175—176° bei 15 mm Druck. Das Destillat erstarrte bald und konnte dann aus Aether umkrystallisiert werden. Der Schmelzpunkt der reinen Base lag bei 66—68°. Pikrinsäure und Platinchlorid erzeugten in verdünnten Lösungen keine Niederschläge.

0,1583 g Substanz gaben 0,3746 g CO₂ und 0,1076 g H₂O.

0,2402 g Substanz gaben bei 16° und 762 mm Druck 12,8 ccm N.

Berechnet für $C_{12}H_{17}O_3N$:

C = 64,53

H = 7,68

N = 6,28

Gefunden:

64,54%

7,60%

6,31%

 α -Methoxy- β -brom-dihydroisosafröl:

Der Körper wurde nach der von Hoering¹⁾ gegebenen Vorschrift folgendermaßen dargestellt:

32 g Isosafröldibromid wurden mit 90 g Methylalkohol auf dem Wasserbade drei Stunden lang gekocht, sodann der größte Teil des Alkohols verjagt und der Rückstand in Wasser gegossen. Das ausgeschiedene Oel destillierte nach dem Trocknen mit Kaliumkarbonat unter 4 mm Druck bei 148—149°; bei höherem Druck tritt leicht Zersetzung ein. Der Körper bildete ein gelbliches Oel, nicht, wie in der Literatur angegeben, ein farbloses. Die Ausbeute betrug 90% der Theorie.

0,2374 g Substanz gaben 0,4232 g CO_2 und 0,0974 g H_2O .

0,1391 g Substanz gaben 0,0953 g AgBr.

Berechnet für $C_{11}H_{15}O_3Br$:

C = 48,34

H = 4,80

Br = 29,28

Gefunden:

48,62%

4,59%

29,16%

Methyläther des β -Methyladrenalinmethylenäthers:

24 g α -Methoxy- β -bromdihydroisosafröl und 16 g einer 33%igen Lösung von Methylamin in absolutem Alkohol wurden im Einschlußrohr 6 Stunden auf 120° erhitzt. Der braune Inhalt hinterließ beim Eindampfen einen Sirup, der sich beim Durchrühren mit verdünnter Salzsäure zum Teil löste. Die salzsaure, klare Flüssigkeit wurde mit Aether ausgeschüttelt und darauf mit Natronlauge versetzt, worauf sich die Base als Oel ausschied. Unter 15 mm Druck ging sie bei 158—162° als ölige Flüssigkeit über in einer Menge von nur 1,5 g. Um sie rein zu erhalten, wurde sie in das salzsaure Salz übergeführt,

¹⁾ Ber. d. d. chem. Ges. 38, 3467 (1905).

das durch Neutralisation der konzentrierten alkoholischen Lösung mit Salzsäure leicht zu erhalten war. Die aus dem Salz wieder abgeschiedene Base destillierte unter 14 mm Druck bei 159—160° als farbloses, nicht sirupartiges Oel. Die Ausbeute betrug nur 1,2 g. Das reine, aus Alkohol umkrystallisierte Salz der Base schmolz bei 202° unter geringer Zersetzung. Seine verdünnte wässrige Lösung wurde durch Pikrinsäure gefällt.

0,1382 g Substanz gaben 0,2813 g CO₂ und 0,0831 g H₂O.

0,1266 g Substanz gaben bei 22° und 739 mm Druck 5,9 ccm N.

0,1124 g Substanz gaben 0,0635 g AgCl.

Berechnet für C₁₂H₁₇NO₃.HCl:

Gefunden:

C = 55,47

55,51%

H = 6,99

6,73%

N = 5,40

5,24%

Cl = 13,66

13,97%

Mitteilung aus dem pharmazeutischen Institut
der Universität Straßburg i. E.

Beitrag zur Kenntnis einiger Gummiarten.

Von E. Meininger.

(Auszug aus einer Dissertation, Straßburg 1908.)

(Eingegangen den 13. I. 1910.)

Durchblättert man die Literatur der Gummi- und speziell der Akaziengummiuntersuchungen, so fällt einem auf, daß die meisten derselben mit Gummi ausgeführt worden sind, die nur ihrer mehr oder weniger sicher festgestellten geographischen Provenienz nach bekannt waren. Nun ist aber bekannt, daß in den meisten Fällen solche aus einer Region stammenden Gummi meist Gemenge verschiedener Arten sein können und auch oft tatsächlich sind. Beispielsweise sei hier das australische Gummi erwähnt. Die größte Menge desselben wird von *Acacia pycnantha* geliefert, daneben kommen aber noch in Betracht *Acacia homalophylla*, *A. dealbata*, *A. mollissima*, *A. decurrens* u. a. Es ist also einleuchtend, daß Angaben über chemische resp. physikalische Eigenschaften des australischen Gummis nur dann auf wissenschaftlichen Wert Anspruch