

Das Dihydroderivat krystallisiert aus Gasolin in weißen Nadeln vom Schmp. 113—114°.

0.1412 g Sbst.: 0.3890 g CO₂, 0.1093 g H₂O. — 0.1700 g Sbst.: 0.4687 g CO₂, 0.1292 g H₂O.

C₁₂H₁₆O₂. Ber. C 74.95, H 8.39.
Gef. » 75.09, 75.19, » 8.67, 8.50.

Basel. Universitätslaboratorium.

8. J. Houben und K. Führer: Über ein Verfahren zur Darstellung von Hydramin-äthern und Hydraminen und einen neuen Weg zur Cholin-Reihe.

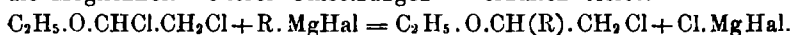
[Aus dem Chemischen Institut der Universität Berlin.]

(Eingegangen am 12. Dezember 1912.)

Trotzdem man durch Baeyer¹⁾ schon lange über die Konstitution des Cholins im klaren ist, sind die bis jetzt ausgearbeiteten Synthesen nicht so ergiebig, daß sie zu der Wichtigkeit und Verbreitung der Base im richtigen Verhältnis ständen, und das Gleiche gilt für die nächsten Verwandten des Cholins, so das Sepin, Aposepin, Homocholin und Muscarin, von welchem letzterem sogar die Konstitution nicht ganz sicher festgestellt ist.

Ausgehend von dem leicht zugänglichen asymmetrischen Dichloräthyläther haben wir einen Weg zur synthetischen Bereitung einer Anzahl hierher gehörigen Verbindungen ausarbeiten können.

Schon vor einigen Jahren zeigten wir²⁾, daß sich das reaktive α -Chlor-Atom des Dichloräthers beim Zusammenbringen mit Organomagnesiumhaloid-Ätheraten mit Leichtigkeit gegen Alkyl- bzw. Aryl-Gruppen austauscht, während das β -ständige Halogen — und damit die Möglichkeit weiterer Umsetzungen — erhalten bleibt:

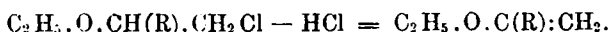


Dieses zweite Halogenatom geht erst beim Erhitzen der Reaktionsprodukte — alkylierter Glykol-chlorhydrinäther — mit Alkalien oder Aminbasen verloren, und zwar wird die Leichtigkeit, womit diese Eliminierung erfolgt, von der Art des zuerst eingeführten Radikals, wie nicht anders zu erwarten, merkbar beeinflusst. Die fixen Alkalien

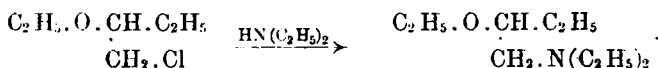
¹⁾ A. Baeyer, A. 140, 306 [1866]; 142, 322 [1867]. — Man vergleiche A. Würtz, A. Suppl. 6, 116, 197 [1868].

²⁾ J. Houben und K. Führer, B. 40, 4990 [1907].

wirken einfach Chlorwasserstoff entziehend, so daß ungesättigte Äther entstehen¹⁾:



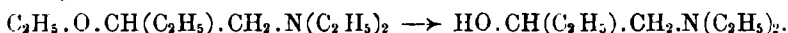
Die Umsetzung mit Ammoniak und Aminen ist weniger einheitlich, auch beträchtlich davon beeinflusst, ob alkoholische oder wäßrige Lösungen der Basen zur Einwirkung gelangen. Recht glatt reagieren die Dialkylamine. Das Halogen ersetzt sich durch den Dialkylaminrest, so z. B. beim Äthyl-glykolchlorhydrin-äther²⁾:



Mit primären Aminen wie mit Ammoniak entstehen jedoch auch tertiäre, bezw. sekundäre Basen, was sich aus der Reaktion der zuerst entstandenen sekundären bezw. primären Base mit noch unverändertem Chlorhydrinäther erklärt. Freilich lassen sich auch hier in einzelnen Fällen kleine Mengen des ungesättigten Äthers nachweisen, und es ist die Möglichkeit im Auge zu behalten, daß er intermediär in reichlicherer Menge gebildet, aber durch Addition des zugesetzten oder auch des entstandenen Amins hier in die sekundäre, dort in die tertiäre Base verwandelt wird. Neben der einfachen Addition des Chlorhydrin-äthers an ein Äquivalent des zugesetzten Amins, womit sofort das Chlorhydrat der neuen Base entsteht, kann aber dieser zweite Vorgang wohl kaum erhebliche Ausbreitung gewinnen.

Für unsere Synthesen kamen hauptsächlich die — wie oben erwähnt, besonders glatt entstehenden — *N*-Dialkyl-hydraminäther in Betracht unter der Voraussetzung allerdings, daß sich eine brauchbare Methode zur Verseifung der Äthoxygruppe finden lassen würde.

Hierzu erwies sich starke Bromwasserstoffsäure als geeignet, so z. B. um das *N*-Diäthyl-2-äthoxy-butylamin in das 2-Oxy-butyl-diäthylamin überzuführen:



Damit sind wichtige Grundsubstanzen zur Synthetisierung cholinartiger Verbindungen in unserer Hand — übrigens auch ein Weg in

¹⁾ Solche Äther — Säureester, deren Carbonyl-Sauerstoff durch Methylen vertreten ist — sind nach Claisen — B. 29, 1006 [1896]; 31, 1020 [1898]; 40, 3908 [1907] — von verschiedenen andern Forschern wie Moureu, Bl. [3] 31, 525 [1904]; Tiffeneau, C. r. 145, 811 [1907]; vgl. auch Leroy, Bl. [3] 6, 386 [1891] untersucht und von Moureu nach recht bemerkenswertem Verfahren durch trockne Destillation der entsprechenden ungesättigten Säuren in theoretischer Ausbeute und ausgezeichneter Reinheit dargestellt worden:



²⁾ Das Verfahren ist zum Patent angemeldet.

die Adrenalin-Reihe eröffnet, wie der eine von uns demnächst eingehender zu zeigen gedenkt.

Da die Alkyl- bzw. Dialkylamino-Gruppen bei unserer Synthese in ziemlich weiten Grenzen variiert werden können, ist beabsichtigt, die Untersuchung entsprechend auszudehnen. Denn schon diese Grundsubstanzen bzw. ihre *p*-Aminobenzoyl-Derivate usw. besitzen ein erhebliches physiologisches Interesse und werden nach dieser Richtung eingehend studiert.

Auch das Cholin selbst wäre auf dem bezeichneten Wege ebenso leicht zugänglich wie seine Homologen, wenn es gelänge, das α -Chloratom des Dichloräthers durch Wasserstoff zu resubstituieren. Deshalb sind geeignet erscheinende Reduktionsversuche angesetzt worden. Gelingt es, den von L. Henry¹⁾ aus β -Jod-äthyläther dargestellten β -Chlor-äther zu einer leicht zugänglichen Verbindung zu machen, so dürften sich noch manche wünschenswerten Synthesen ausführen, andre vereinfachen lassen.

Experimentelles.

N-Diäthyl-2-äthoxybutyl-amin, $C_2H_5O.CH(C_2H_5).CH_2.N(C_2H_5)_2$.

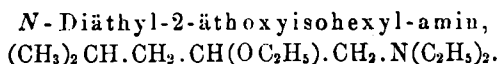
23 g Äthyl-glykolchlorhydrinäther wurden mit 24 g Diäthylamin (2 Mol.) 24 Stunden im Einschmelzrohr auf 135° erhitzt. Da nach dem Erkalten nur einige Krystalle in der Reaktionsflüssigkeit herumschwammen, wurde noch 2 Stunden auf 160° erhitzt. Dann hatte sich der Inhalt der Röhren stark gebräunt und erstarrte beim Erkalten zu drei Vierteln. Druck war beim Öffnen der Röhren nicht zu beobachten. Das Reaktionsgemisch wurde mit Hilfe verdünnter Salzsäure herausgespült, die obenauf schwimmende Schicht unveränderten Chlorhydrinäthers im Scheidetrichter getrennt und die untere Schicht mehrmals ausgeäthert, sodann die letztere mit Kalilauge übersättigt und abermals mehrfach mit Äther extrahiert. Die ätherischen Lösungen wurden über Natriumsulfat bzw. Ätzkali getrocknet, konzentriert und fraktioniert. So erhielt man neben 5 g unveränderten Chlorhydrinäthers vom Sdp. 135—145° ca. 15 g der neuen Base, außerdem viel nicht in Reaktion getretenes Diäthylamin, das zum Teil auch aus dem entstandenen Diäthylaminchlorhydrat stammt. Das *N*-Diäthyl-2-äthoxybutyl-amin muß zur Reinigung noch einige Male destilliert werden und geht schließlich analysenrein bei 179—181° über.

0.2125 g Sbst.: 0.5407 g CO₂, 0.2560 g H₂O. — 0.1874 g Sbst.: 13.1 ccm N (15°, 753 mm).

$C_{10}H_{23}NO$. Ber. C 69.27, H 13.41, N 8.08.
 Gef. » 69.40, » 13.50, » 8.12.

¹⁾ L. Henry, C. r. 100, 1007 [1885].

Die Verbindung stellt eine wasserklare, bewegliche, stark basisch riechende Flüssigkeit vor. Ihr Chlorhydrat ist hygroskopisch und ungemein wasserlöslich, sie selbst nur in organischen Solvenzien leicht löslich.

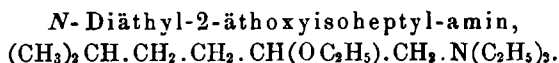


16.4 g Isobutyl-glykolchlorhydrinäther (1 Mol.) der Formel $(\text{CH}_3)_2\text{CH}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}(\text{O C}_2\text{H}_5)\cdot\text{CH}_2\cdot\text{Cl}$ wurden mit 14.6 g Diäthylamin im zugeschmolzenen Rohr 4 Stunden in der Wasserbad-Kanone erwärmt, als aber ein wesentlicher Fortschritt der anscheinend schon in der Kälte beginnenden Reaktion nicht zu bemerken war, weitere 15 Stunden im Bombenofen auf 130° erhitzt. Dann hatte sich die Flüssigkeit etwas gebräunt und war zum größten Teil erstarrt. Bei der Verarbeitung wurde genau wie beim vorhergehenden Versuch verfahren. Man erhielt 5 g des Isobutyl-glykolchlorhydrinäthers zurück, außerdem 9 g eines basischen Rohprodukts, das bei $196\text{--}206^\circ$ überdestillierte. Die analysenreine Verbindung ging unter 9 mm bei $86\text{--}89^\circ$ über.

0.1894 g Sbst.: 0.4953 g CO_2 , 0.2282 g H_2O . — 0.1594 g Sbst.: 9.6 ccm N (19° , 763 mm).

$\text{C}_{12}\text{H}_{27}\text{ON}$. Ber. C 71.54, H 13.55, N 6.96.
Gef. » 71.33, » 13.51, » 6.98.

Das N-Diäthyl-2-äthoxyisohexyl-amin stellt eine farblose, basische Flüssigkeit von charakteristischem Geruch dar und ist in organischen Flüssigkeiten, nicht aber in Wasser leicht löslich.



Die Darstellung dieser Base aus Amyl-glykolchlorhydrinäther und Diäthylamin verlief bei weitem nicht so glatt, wie die der niedrigeren Homologen. Mäßiges Erhitzen des Reaktionsgemisches führte nicht zum Ziel. Bei stärkerem Erhitzen tritt leicht Verharzung ein.

Durch 5-stündiges Erhitzen von ca. 11 g des Glykoläthers mit ca. 9 g Diäthylamin im Rohr auf 135° wurde nur starke Bräunung des Gemisches, aber keine Krystall-Abscheidung erreicht. Nach Zugabe von Salzsäure läßt sich mit Wasserdampf der größte Teil des angewandten Amyl-glykolchlorhydrinäthers unverändert übertreiben und zurückgewinnen. Ausäthern der alkalisch gemachten Flüssigkeit liefert auf dem beschriebenen Wege nur 0.9 g des Amins vom Sdp. 108° bei 9 mm. Völlig rein konnte es aber infolge der geringen Menge nicht erhalten werden. Wie die Analyse zeigt, enthielt das Produkt etwas zuviel Stickstoff.

0.1300 g Sbst.: 7.8 ccm N (20° , 769 mm).

$\text{C}_{13}\text{H}_{29}\text{ON}$. Ber. N 6.52. Gef. N 6.95.

N-Diäthyl-2-äthoxy-2-phenyl-äthyl-amin,
 $C_6H_5 \cdot CH(OC_2H_5) \cdot CH_2 \cdot N(C_2H_5)_2$.

Man erhitzte 18 g Phenyl-glykolchlorhydrinäther (1 Mol.), $C_6H_5 \cdot CH(OC_2H_5) \cdot CH_2Cl$, mit 14 g (2 Mol.) Diäthylamin 15 Stdn. in der Wasserbadkanone, dann 24 Stdn. im Schießofen auf 128°. Jetzt erst war die Flüssigkeit zum größten Teil erstarrt. Beim Öffnen des Rohres machte sich ein starker Geruch nach Acetophenon bemerkbar. Daraus ist wohl zu schließen, daß auch Basen unter Umständen eine Verseifung des — intermediär wohl auftretenden — α -Äthoxy-styrols herbeiführen können, die mit Mineralsäuren schon in der Kälte rasch vonstatten geht.

Das Reaktionsgemisch wurde mit verdünnter Salzsäure versetzt, ausgeäthert, alkalisch gemacht und wieder ausgeäthert. Der Extrakt der sauren Lösung lieferte 1 g einer Flüssigkeit, die unter 8 mm Druck bei 104—108° übergang und wahrscheinlich ein Gemisch von Phenyl-glykolchlorhydrinäther und Acetophenon war. Aus der alkalischen Flüssigkeit wurden 10 g eines unter 9 mm Druck bei 120—130° überdestillierenden Produkts gewonnen, welches bei wiederholter Fraktionierung die analysenreine Base vom Sdp. 124—125° bei 10 mm Druck lieferte.

0.2148 g Sbst.: 0.5982 g CO_2 , 0.1989 g H_2O . — 0.1488 g Sbst.: 8.3 ccm N (19°, 753 mm).

$C_{14}H_{22}ON$. Ber. C 75.94, H 10.50, N 6.33.

Gef. » 75.96, » 10.38, » 6.38.

Die wasserklare, basisch riechende Flüssigkeit ist in Wasser unlöslich und wird von organischen Flüssigkeiten reichlich aufgenommen.

Ein zweiter mit 27 g Phenyl-glykolchlorhydrinäther und 21 g Diäthylamin in derselben Weise gemachter Versuch lieferte 16.4 g analysenreiner Base, ein dritter mit 33 g und 25.7 g ausgeführter 27.3 g Rohbase (Sdp. 121—129° bei 15 mm Druck).

Umsetzung von Phenyl-glykolchlorhydrinäther mit alkoholischem Ammoniak.

20 g Phenyl-glykolchlorhydrinäther, $C_6H_5 \cdot O \cdot CH(C_6H_5) \cdot CH_2Cl$, werden mit 60 ccm alkoholischen Ammoniaks, enthaltend ca. 6 g Ammoniak, 15 Stdn. im Bombenrohr auf 90° erwärmt. Da nur etwa 2 g Salmiak abgeschieden waren, wurde noch 6 Stunden auf 115—120°, dann nochmals 15 Stunden auf ca. 90° erhitzt. Dann betrug die Salmiak-Abscheidung 3.5 g und der Röhreninhalt wurde wie angegeben verarbeitet, d. h. erst die angesäuerte, dann die mit Alkali übersättigte Lösung ausgeäthert. Die Destillation des Reaktionsprodukts ergab zunächst das

β -Äthoxy-phenäthylamin, $C_6H_5 \cdot CH(OC_2H_5) \cdot CH_2 \cdot NH_2$.

Die Base findet sich in der zuerst übergehenden Fraktion vom Sdp. 109—115° bei 13 mm Druck in einer Ausbeute von nur 1.7 g. Nach der Rektifizierung zeigt sie den Sdp. 228—230° bei gewöhnlichem und 125° bei vermindertem Druck (20 mm).

0.2408 g Sbst.: 0.6424 g CO₂, 0.2010 g H₂O. — 0.2137 g Sbst.: 15.7 ccm N (18.4°, 761 mm).

C₁₀H₁₅ON. Ber. C 72.66, H 9.15, N 8.50.

Gef. » 72.76, » 9.36, » 8.50.

Sie besitzt eigentümlichen Geruch und zieht kräftig die Kohlensäure der Luft an. In organischen Lösungsmitteln löst sie sich reichlich.

Di- $[\beta$ -äthoxy-phenäthyl]-amin, [C₆H₅.CH(O C₂H₅).CH₂]₂NH.

In etwas größerer Menge als die primäre entsteht die sekundäre Base. Denn es wurden von ihr 3 g ziemlich reinen, destillierten Materials in der zweiten Fraktion vom Sdp. 212–218° bei 13 mm Druck aufgefunden. Nach zweimaliger Rektifikation zeigte sie den Sdp. 210–213° bei 10 mm Druck und war nach dem Befund der Analyse rein.

0.1884 g Sbst.: 0.5274 g CO₂, 0.1486 g H₂O. — 0.3328 g Sbst.: 12.6 ccm N (18°, 761 mm).

C₂₀H₂₇O₂N. Ber. C 76.62, H 8.69, N 4.48.

Gef. » 76.36, » 8.83, » 4.38.

Die Base hat nur schwachen Geruch.

Es sei hier erwähnt, daß der ätherische Auszug der, wie oben erwähnt, zuerst angesäuerten Reaktionsflüssigkeit außer einem Teil des Ausgangsmaterials auch eine kleine Menge Acetophenon lieferte. Dies läßt auf Anwesenheit von α -Äthoxy-styrol schließen, welches mit Säuren in das Keton übergeht.

Einwirkung von alkoholischem Ammoniak auf Benzylglykolchlorhydrinäther.

20 g Benzyl-glykolchlorhydrinäther, C₂H₅.O.CH(CH₂Cl).CH₂.C₆H₅, wurden mit 40 ccm alkoholischen Ammoniaks, enthaltend 3.76 g Ammoniak, in Einschlußröhren 23 Stunden auf 115–120° erhitzt. Nach dem Erkalten waren 3.9 g (= 74 % der Theorie) Salmiak abgeschieden. Das Reaktionsgemisch wurde mit verdünnter Salzsäure aufgenommen, ausgeäthert, dann alkalisch gemacht und die in Freiheit gesetzten Basen extrahiert. Nach dem Trocknen und Abdampfen des Äthers verblieben 12 g Rückstand, die im Vakuum fraktioniert wurden. Nach wiederholter Destillation erhielt man eine geringe Menge — ca. 1.5 g — einer von 139.5–140.5° bei 14 mm übergehenden Base, die das

α -Phenyl- β -äthoxy- γ -amino-propan, C₆H₅.CH₂.CH(OC₂H₅).CH₂.NH₂ vorstellte. Es ist eine farblose, Kohlensäure anziehende Flüssigkeit von basischem Geruch.

0.2250 g Sbst.: 0.6112 g CO₂, 0.1959 g H₂O. — 0.2273 g Sbst.: 16.3 ccm N (18°, 734 mm).

C₁₁H₁₇ON. Ber. C 73.67, H 9.56, N 7.84.

Gef. » 74.09, » 9.76 » 8.01.

Di- $[\beta$ -benzyl- β -äthoxy-äthyl]-amin,
 $[\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}(\text{OC}_2\text{H}_5) \cdot \text{CH}_2]_2\text{NH}$.

Die Hauptmenge des Reaktionsproduktes bestand aus einem beträchtlich höher siedenden Destillat vom Sdp. 229—234° bei 17 mm. Von diesem noch mit der voranstehenden Base verunreinigten Produkt wurden 7 g gewonnen. Bei nochmaliger Fraktionierung wurde daraus annähernd reine Base vom Sdp. 235—236° bei 13 mm erhalten.

0.1929 g Sbst.: 0.5488 g CO_2 , 0.1651 g H_2O . — 0.4053 g Sbst.: 16.2 ccm N (18.5°, 767 mm).

$\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{O}_2\text{N}$. Ber. C 77.35, H 9.15, N 4.11.
 Gef. » 77.59, » 9.59, » 4.66.

Verseifung des *N*-Diäthyl-2-äthoxybutyl-amins zu *N*-Diäthyl-2-oxybutyl-amin, $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{N} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_3$,

30 g reines *N*-Diäthyl-2-äthoxybutyl-amin werden in 100 ccm Bromwasserstoffsäure vom spez. Gew. 1.49 eingetragen und am Rückflußkühler 5 Stunden lang unter solcher Regelung des Kühlwassers gekocht, daß das bald nach Beginn der Operation sich bildende Bromäthyl abdestilliert. Es gelingt leicht, über 80% der theoretisch zu erwartenden Menge Bromäthyl aufzufangen, wodurch sich ergibt, daß die Verseifung nicht weit unter dem Maximalbetrag bleibt. Die stark gebräunte Reaktions-Flüssigkeit wird mit konzentriertem Alkali übersättigt und gründlich 6—7 Mal ausgeäthert, die vereinigten Auszüge über Natriumsulfat entwässert und destilliert.

Das Destillat unterschied sich im Siedepunkt nicht merklich vom Ausgangsmaterial. Denn während dieses unter 16 mm bei 71° übergegangen war, sott jenes nach Abscheidung eines kleinen Vor- und Nachlaufes unter 13 mm bei 63—64°. Trotzdem bestand es aus reinem Verseifungs-Produkt, wie die Analysen ergaben, und die Ausbeute an analysenreinem Material betrug rund 70% der Theorie. Denn es wurden erhalten statt 24.9 g 17.3 g.

0.1419 g Sbst.: 0.3448 g CO_2 , 0.1687 g H_2O . — 0.1650 g Sbst.: 13.2 ccm N (15°, 768.5 mm Hg von 22°).

$\text{C}_8\text{H}_{19}\text{ON}$. Ber. C 66.12, H 13.19, N 9.67.
 Gef. » 66.27, » 13.30, » 9.46.

Die neue Base ist eine farblose, nicht ganz so leicht wie ihr Äthyläther bewegliche Flüssigkeit von starkem Geruch. Sie läßt sich acylieren, bildet aber kein Nitrosamin, wie es zu erwarten stände, wenn etwa eine Äthylgruppe vom Stickstoff abgespalten worden wäre. Ihre Salze sind alle sehr leicht löslich in Wasser, so auch das hygroscopische Hydrochlorid.

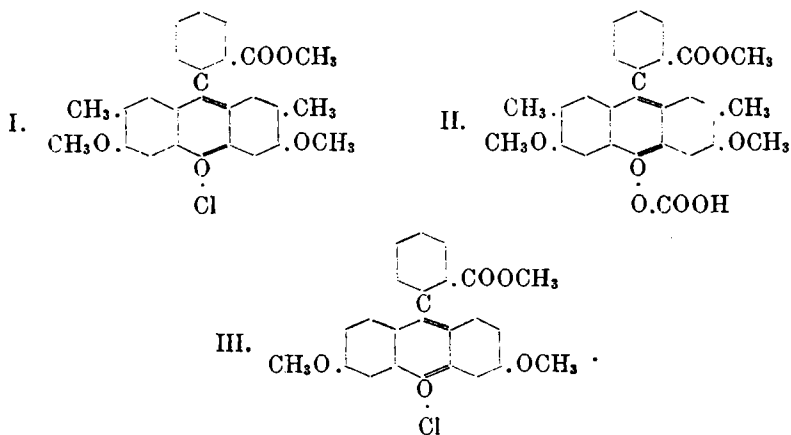
Das 2-Oxybutyl-diäthyl-amin muß natürlich zur Bildung von Jod- bzw. Halogen-alkylaten befähigt sein, aus denen mit Silberhydroxyd homologe Choline hervorgehen sollten.

Weitere, zum Teil bereits ausgeführte Versuche beschäftigen sich sowohl mit einer Anzahl neuer auf dem beschriebenen Wege erhältlicher Hydraminäther wie mit ihrer Überführung in Cholinbasen und sollen baldmöglichst mitgeteilt werden.

9. F. Kehrman und Adolf Bohn: Über kristallisierte Oxonium-carbonate. (Vorläufige Mitteilung.)

(Eingegangen am 13. Dezember 1913.)

Der Trimethyläther-ester des aus Krescorcin und Phthalsäureanhydrid dargestellten Fluoresceins¹⁾ liefert ein in Wasser leicht lösliches, stark bitter schmeckendes Chlorid, welchem die Formel I zukommt.



Man stellt aus diesem Salz eine bei Zimmertemperatur gesättigte wäßrige Lösung her, filtriert, falls nicht ganz klar, kühlt auf 0° ab, leitet während 10 Minuten mittels Bicarbonat-Lösung gewaschenes Kohlensäure-anhydrid ein und versetzt nun mit dem etwa gleichen Volumen einer durch längeres Schütteln mit dem Salz bereiteten, ebenfalls mit Kohlensäure gesättigten wäßrigen Lösung von reinem Kaliumbicarbonat, während man durch andauerndes Kühlen mit Eiswasser die Temperatur in der Nähe von 0° hält.

Aus der sich sofort trübenden Flüssigkeit scheiden sich sehr rasch, besonders schnell beim Reiben mit einem Glasstab, in reichlicher

¹⁾ E. Knecht, A. 215, 83.