

	$[\alpha]_D$ $\lambda = 577 \text{ m}\mu$	$[\alpha]_D$ $\lambda = 546 \text{ m}\mu$	$[\alpha]_{40}/[\alpha]_{577}$	p
<i>l</i> -Mandelsäure:	-161.2 ± 1.0	-185.0 ± 1.0	1.148	0.9990
<i>d</i> -Mandelsäure:	$+161.1 \pm 1.0$	$+185.0 \pm 1.0$	1.148	1.0057

III. Aus den mitgeteilten Messungen dürfte einwandfrei hervorgehen: Mit den bisher vorhandenen Mitteln ist es nicht möglich, meßbare Differenzen im Drehungsvermögen der beiden Mandelsäure-Antipoden festzustellen, sofern man nur die Präparate der notwendigen Reinigung unterzieht.

Da andererseits die Drehung im allgemeinen eine gegen irgendwelche Veränderungen des Moleküls verhältnismäßig sehr empfindliche physikalische Konstante darstellt, erscheint es zweifelhaft, ob es gelingen könnte, Differenzen in anderen Konstanten der Mandelsäuren mit Sicherheit festzustellen. Diese schwierige Aufgabe darf aber keinesfalls anders als mit der genügenden Kritik der präparativen Grundlage angegriffen werden.

Zu der allgemeinen Frage, ob es überhaupt möglich erscheint, optischen Antipoden Verschiedenheiten in den physikalischen Eigenschaften zuzuschreiben, sei noch kurz auf einen Befund von E. Darmois⁸⁾ hingewiesen, der uns nach Abschluß der Versuche bekannt wurde. Dieser bezieht sich auf einen völlig verschiedenen Stoff, nämlich auf die Komplexsalze der Molybdänsäure mit *d*- bzw. *l*-Äpfelsäure, $[4\text{MoO}_3, 2\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_5](\text{NH}_4)_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$; die Antipoden besitzen ebenfalls ein bis auf 1 pro Mille identisches Drehungsvermögen.

Die Arbeit wurde ausgeführt während eines mir von der Notgemeinschaft der Deutschen Wissenschaft gewährten Forschungs-Stipendiums, wofür ich meinen ergebensten Dank aussprechen möchte.

232. K. H. Slotta und W. Altner: Über β -Phenyl-äthylamine, II. Mitteil.: Eine neue Tyramin-Synthese.

[Aus d. Chem. Institut d. Universität Breslau.]

(Eingegangen am 29. April 1931.)

Seit das Tyramin (7*) im Mutterkorn¹⁾ aufgefunden und als eine seiner wirksamen Komponenten erkannt wurde²⁾, ist häufig versucht worden, die verhältnismäßig einfache und arzneilich wichtige Substanz mittels Total-synthese herzustellen³⁾. Aber keines dieser Verfahren hat bisher mit der Herstellung durch Decarboxylierung des Tyrosins (18*), also mit der

⁸⁾ Bull. Soc. Franç. Physique Nr. 301, S. 13.

^{*}) Diese Zahlen beziehen sich auf die Formeln der Tafel auf S. 1512.

¹⁾ G. Barger, Journ. chem. Soc. London **95**, 1123 [1909]; C. **1909**, II 834.

²⁾ G. Barger u. G. St. Walpole, Journ. Physiol. **38**, 343 [1909]; C. **1909**, I 1591; G. Barger u. H. H. Dale, Biochem. Journ. **2**, 286 [1907], C. **1907**, II 922.

³⁾ G. Barger u. G. St. Walpole, Journ. chem. Soc. London **95**, 1720 [1909]; C. **1910**, I 170; K. W. Rosenmund, B. **42**, 4778 [1909]; C. **1910**, I 524; Dtsch.-Reichs-Pat. 230043 [1909]; Frdl., Fortschr. Teerfarb.-Fabrikat. **10**, 1228; C. **1911**, I 360; Dtsch. Reichs-Pat. 233551 [1911]; Frdl., Fortschr. Teerfarb.-Fabrikat. **10**, 1231; C. **1911**, I 1334; Dtsch. Reichs-Pat. 234795 [1911]; Frdl., Fortschr. Teerfarb.-Fabrikat. **10**, 1232; C. **1911**, I 1769.

Halbsynthese, konkurrieren können⁴⁾. Seidenabfälle liefern bei der Behandlung mit konz. Salzsäure Tyrosin⁵⁾, das bei trockenem Erhitzen⁶⁾ auch in kleinen Portionen nur schwierig, aber in Gegenwart von Wärme-Überträgern^{6) 7)}, wie besonders Fluoren, leicht und mit vorzüglicher Ausbeute in Tyramin übergeht.

Im Verlaufe dieser unserer Untersuchungsreihe über β -Phenyl-äthylamine⁸⁾ versuchten wir auch, Derivate des β -Phenyl-äthylamins, und zwar vor allem Tyramin, vom β -Phenyl-äthylalkohol (1*) her zugänglich zu machen, da dieser als technisches Produkt heute verhältnismäßig wohlfeil zur Verfügung steht. Dabei glückte es uns schließlich, einen recht einfachen Weg aufzufinden, um Tyramin in größeren Mengen und vorzüglicher Reinheit bequem herzustellen. Daneben konnten wir auch neue, einfache Darstellungsmethoden für β -Phenyl-äthylamin (17*), β -[*p*-Nitro-phenyl]-äthylamin (5*) und β -[*p*-Amino-phenyl]-äthylamin (10*) ausarbeiten, die dabei mit erwähnt seien.

Nach dem im Formelschema mit Doppelpfeilen bezeichneten Wege, der zum Tyramin führt, haben wir β -[*p*-Nitro-phenyl]-äthylbromid (3*), das aus käuflichem β -Phenyl-äthylalkohol (1*) über das Bromid (2*) mit rauchender Salpetersäure erhalten wurde⁹⁾, in Chloroform-Lösung mit Urotropin umgesetzt. Im Gegensatz zu zahlreichen, in der Literatur beschriebenen Beispielen geht die Bildung der Urotropin-Anlagerungsverbindung (4*) hier wie auch beim β -Phenyl-äthylbromid (16*) nur sehr langsam vonstatten; auch mehrstündiges Kochen des Reaktionsgemisches ist ohne Einfluß. Durch längeres Stehenlassen kann man aber ganz bequem 60–66% der theoretisch zu erwartenden Menge an reiner Urotropin-Verbindung erhalten, wenn man alle paar Tage das Reaktionsprodukt entfernt. In gleichen Zeiten erzielt man nämlich bessere Ausbeuten, wenn man die gebildete Anlagerungsverbindung möglichst immer bald absaugt. Aus der Urotropin-Verbindung (4*) läßt sich mit Alkohol und konz. wäßriger Salzsäure durch 2-tägiges Stehen bei Zimmer-Temperatur¹⁰⁾ β -[*p*-Nitro-phenyl]-äthylamin-Hydrochlorid (5*) nach der Gleichung: $C_6H_{12}N_4, Br.CH_2.CH_2.C_6H_4.NO_2 + 3HCl + 12C_2H_5.OH = 6CH_2(OC_2H_5)_2 + 2NH_4Cl + NH_4Br + O_2N.C_6H_4.CH_2.CH_2.NH_2, HCl$ in vorzüglicher Reinheit und Ausbeute erhalten.

Ebensoleicht wie das *p*-Nitro-Derivat ist übrigens nach demselben Verfahren β -Phenyl-äthylamin-Hydrochlorid (17*) über die Urotropin-Verbindung (16*) des β -Phenyl-äthylbromids (2*) zugänglich.

⁴⁾ K. H. Slotta, Grundriß der modernen Arzneistoff-Synthese, F. Enke, Stuttgart 1931, S. 107.

⁵⁾ E. Abderhalden u. Y. Teruuchi, Ztschr. physiol. Chem. **48**, 528 [1906]; C. **1906**, II 1274. vergl. auch Aloy u. Ch. Rabaut, Bull. Soc. chim. France [4] **3**, 391 [1908]; C. **1908**, I 1691.

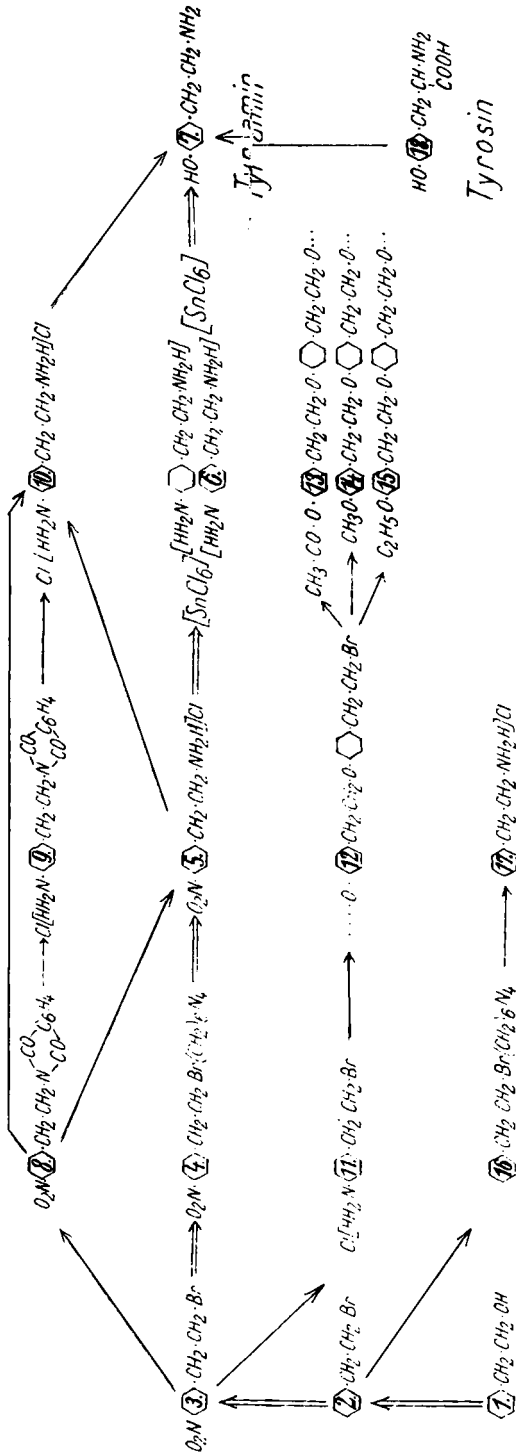
⁶⁾ E. Waser u. H. Sommer, Helv. chim. Acta **6**, 54 [1923]; C. **1923**, I 909; E. Waser, Helv. chim. Acta **8**, 758 [1925]; C. **1926**, I 1400.

⁷⁾ Dtsch. Reichs-Pat. 389881 [1923]; Frdl., Fortschr. Teerfarb-Fabrikat. **14**, 1456; C. **1924**, II 888; T. B. Johnson u. P. G. Daschavsky, Journ. biol. Chem. **62**, 725 [1925]; C. **1925**, II 1054. — F. Graziani, Atti R. Accad. Lincei (Roma), Rend. [5] **24** 822, 936 [1915]; C. **1915**, II 461, **1916**, I 923.

⁸⁾ K. H. Slotta u. H. Heller, B. **63**, 3029 [1930]; C. **1931**, I 262.

⁹⁾ H. Sobotka, B. **62**, 2191 [1929]; C. **1929**, II 2459; E. Ferber, B. **62**, 183 [1929]; C. **1929**, I 1693.

¹⁰⁾ C. Mannich u. Fr. L. Hahn, B. **44**, 1544 [1911]; C. **1911**, II 546.



Die oben beschriebenen Umsetzungen stellen das bei weitem einfachste Verfahren dar, um β -[*p*-Nitro-phenyl]-äthylamin-Hydrochlorid in größeren Mengen herzustellen, und sind der sonst vorgenommenen Nitrierung des *N*-Acetyl-, *N*-Benzoyl- und Benzal- β -phenyl-äthylamins oder des β -Phenyl-äthylamins selber¹¹⁾ erheblich vorzuziehen.

Das β -[*p*-Nitro-phenyl]-äthylamin-Hydrochlorid (5*) läßt sich mit Zinnchlorür zum Zinnchlorid-Doppelsalz (6*) umsetzen, das durch Diazotieren und Verkochen schon ziemlich reines Tyramin (7*) in guter Ausbeute ergibt. Andere Reduktionsmittel zu benutzen, ist unzweckmäßig, da sich β -[*p*-Amino-phenyl]-äthylamin nur mit Verlusten isolieren läßt, während man das Zinnchlorid-Doppelsalz fast quantitativ erhält und bequem unmittelbar weiter umsetzen kann. Selbstverständlich ist es nötig, dieses Doppelsalz vor dem Diazotieren zu trocknen, um nach seinem Gewicht das Natriumnitrit berechnen zu können; ein Überschuß an Nitrit greift natürlich die Aminogruppe in der Seitenkette an.

Ehe wir entdeckten, daß man bei weitem an einfachsten über das Zinnchlorid-Doppelsalz (6*) zum Tyramin kommt, versuchten wir, aus

¹¹⁾ T. B. Johnson u. H. H. Guest, Amer. chem. Journ. 43, 310 [1910]; C. 1910, I 1702; F. Ehrlich u. T. Pistschmuka, B. 45, 2428 [1912]; C. 1912, II 1356.

dem β -[*p*-Nitro-phenyl]-äthylamin-Hydrochlorid (5*) mit anderen Reduktionsmitteln β -[*p*-Amino-phenyl]-äthylamin herzustellen, um dieses zu diazotieren und zu verkochen. Wenn man aber mit Zinkamalgam in saurer Lösung reduziert, ist die Entfernung des Zinkhydroxyds unangenehm, da dieses auch selbst auf Zugabe von überschüssiger Lauge zwecks Extraktion der freien Base zum Teil ausfällt. Bei der Reduktion mit Wasserstoff und Palladium-Tierkohle fallen zwar alle diese Operationen fort¹¹⁾¹²⁾, aber dieses Verfahren ist für größere Mengen unnötig teuer und unbequem.

Will man β -[*p*-Amino-phenyl]-äthylamin als Hydrochlorid (10*) gewinnen, dann führt auch dafür sicher der beste Weg über das Zinnchlorid-Doppelsalz dieses Amins (6*). Mit Kaliumcarbonat-Lösung und Natronlauge wird das Doppelsalz glatt gespalten; man extrahiert die leicht wasserlösliche Base in einem intensiv wirkenden Extraktor mit Benzol und schüttelt sie aus dem Benzol mit verd. Salzsäure aus. Durch Fällung mit alkohol. Salzsäure wird nämlich nur schlecht filtrierbares Hydrochlorid erhalten.

Wir hatten anfangs auch versucht, im β -[*p*-Nitro-phenyl]-äthylbromid (3*) zuerst die Nitro- über die Amino- und Diazo- in die Hydroxylgruppe zu überführen und dann das Brom durch den Aminorest zu ersetzen. Mit Zinnchlorür und konz. Salzsäure erhält man über das Zinnchlorid-Doppelsalz sehr leicht das Hydrochlorid des *p*-Amino-Derivates⁹⁾ (11*). Hierbei wird allerdings, wie die Analysen zeigten und von anderer Seite schon angegeben wurde⁹⁾, das Brom in der Seitenkette teilweise durch Chlor ersetzt. Entsprechend der in der Literatur für das reaktionsträgere Chlor-Derivat gegebenen Vorschrift ließ sich das Hydrochlorid zwar reinigen, aber beim Aufbewahren der als helles Öl abgeschiedenen Base tritt schnell Selbstalkylierung ein. Aus 2 Mol. β -[*p*-Amino-phenyl]-äthylbromid wird dabei 1 Mol. Bromwasserstoff abgespalten; dieser Vorgang kann mehrmals erfolgen, so daß zwei- oder mehrgliedrige Ketten entstehen: $\text{Br}[\text{H} \cdot \text{H}_2\text{N} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \dots$ Infolge dieser Neigung zur Selbstalkylierung erschienen alle Versuche zum Ersatz des Halogens der Seitenkette aussichtslos. Überdies besitzt das β -[*p*-Amino-phenyl]-äthylbromid eine erhebliche Reizwirkung auf die Haut, es ruft Entzündungen und schlecht heilende Blasen hervor, wie das ähnlich beim β -[*p*-Amino-hexahydrophenyl]-äthylchlorid⁹⁾ beobachtet worden ist.

Als wir das frisch dargestellte β -[*p*-Amino-phenyl]-äthylbromid (11*) vorsichtig in salzsaurer Lösung diazotierten und verkochten, traten bei der Oxy-Verbindung ähnliche Erscheinungen auf, wie beim β -[*p*-Amino-phenyl]-äthylbromid, während wiederum die entsprechende Chlorverbindung recht beständig ist¹¹⁾¹³⁾. Das hellgelbe Öl erstarrte allmählich zu Nadeln, und das höher molekulare Produkt siedete bei 20 mm Druck zwischen 170° und 190°. Mit Essigsäure-anhydrid und einer Spur konz. Schwefelsäure wurde daraus ein Acetylderivat (13*) als gelbliches Öl vom Sdp.₁₂ 154–159° erhalten. Wenn man berücksichtigt, daß durch die Reduktion mit Zinnchlorür und Salzsäure schon vor dem Diazotieren und Verkochen das Brom teilweise durch Chlor ersetzt worden war, konnte man aus den Analysenwerten dieser Acetylverbindung deutlich sehen, daß vor der Acetylierung schon zwei, wenn nicht mehr Moleküle β -[*p*-Oxy-phenyl]-

¹²⁾ J. v. Braun u. G. Blessing, B. 56, 2154 u. 2157 [1923]; C. 1923, II 1518.

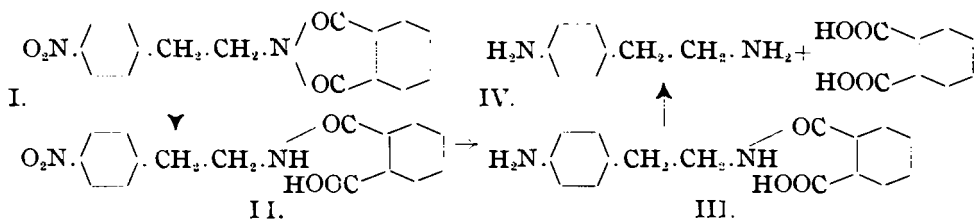
¹³⁾ J. v. Braun, B. 45, 1281 [1912]; C. 1912, I 1910.

äthylbromid unter Bromwasserstoff-Abspaltung zusammengetreten waren (12*). Auch bei der Alkylierung unseres β -[*p*-Oxy-phenyl]-äthylhalogenids mit Dimethyl- bzw. Diäthylsulfat und Natronlauge erhielten wir statt farbloser Öle nur hellgelbe, schmierige Massen (14* u. 15*); das äthylierte Produkt wurde durch Behandeln mit Wasser und Alkohol schließlich sogar fest und schmolz nach mehrfachem Umlösen aus Alkohol um 100°. Dieser Weg erwies sich also als Sackgasse.

Ebenso wenig kommt man zum Ziele, wenn man β -[*p*-Nitro-phenyl]-äthylbromid (3*) mit Phthalimid-kalium, oder was einfacher ist und mindestens ebensogut geht, mit Phthalimid und Kaliumcarbonat¹⁴⁾ umsetzt; denn man erhält dabei in nur 50-proz. Ausbeute recht ungleichmäßige und bisweilen kaum zu reinigende Produkte (8*). Die Reduktion dieses β -[*p*-Nitro-phenyl]-äthyl-phthalimids gelang nur über das Zinn-doppelsalz¹⁵⁾, das mit Schwefelwasserstoff zum Hydrochlorid des β -[*p*-Amino-phenyl]-äthyl-phthalimids (9*) zerlegt wurde. Da letzteres in Wasser so gut wie unlöslich ist, mußte es aus dem getrockneten Zinnsulfid-Schlamm durch Extraktion mit 95-proz. Alkohol herausgelöst werden.

Der Ersatz der Aminogruppe im β -[*p*-Amino-phenyl]-äthyl-phthalimid-Hydrochlorid (9*) durch die Hydroxylgruppe führte zu keinen einheitlichen Produkten, deren Untersuchung vor allem wegen der zeitraubenden und schwierigen Bereitung des Amino-phthalimid-Stoffes aufgegeben wurde. Durch Spaltung von β -[*p*-Nitro- (8*) bzw. β -[*p*-Amino-phenyl]-äthyl-phthalimid (9*) zu den entsprechenden Aminen (5* u. 10*) wäre selbstverständlich β -[*p*-Oxy-phenyl]-äthylamin (7*) zugänglich; doch zeigten Versuche, daß die Darstellung der Amine auf diesem Wege wesentlich schwieriger und kostspieliger ist, als auf dem zuerst beschriebenen.

Erwähnung verdient aber noch die recht glatt durchzuführende reduktive Spaltung des β -[*p*-Nitro-phenyl]-äthyl-phthalimids (8*) durch Kochen mit starker, wäßriger Natriumsulfid-Lösung. Gleichzeitig mit der Reduktion der Nitrogruppe, die sich mit Natriumsulfid auch sonst gelegentlich gut durchführen läßt¹⁶⁾, geht die Abspaltung von Phthalsäure vor sich:



Durch Einwirkung des stark alkalisch reagierenden Natriumsulfids wird der Imidring am Stickstoff (I) zur Phthalamidsäure (II)¹⁷⁾ geöffnet, die

¹⁴⁾ H. R. Ing u. R. H. F. Manske, Journ. chem. Soc. London 1926, 2348; C. 1926, II 2968. N. Putochin, U. S. S. R. Scient.-techn. Dpt. Supreme Council National Economy Nr. 300, Transact. Scient. Inst. S.-T. D. Papers on Chemistry Nr. 3, 119; C. 1930, I 2076.

¹⁵⁾ vergl. A. Jaenisch, B. 56, 2449 [1923]; C. 1924, I 423.

¹⁶⁾ Poln. Pat. 10498 [1928]; C. 1930, II 1612.

¹⁷⁾ vergl. Dtsch. Reichs-Pat. 442774 [1925]; C. 1927, II 505.

reduziert (III) und durch weitere Einwirkung des Alkalisulfides in Phthalsäure und β -[*p*-Amino-phenyl]-äthylamin (IV) gespalten wird. Die Abspaltung von Phthalsäure aus β -[*p*-Nitro-phenyl]-äthyl-phthalimid oder aus β -[*p*-Amino-phenyl]-äthyl-phthalimid-Hydrochlorid durch Erhitzen mit wäßriger Lauge vorzunehmen¹⁸⁾, ist wegen der hohen Siedepunkte der beiden Basen und der Empfindlichkeit des β -[*p*-Nitro-phenyl]-äthylamins äußerst unvorteilhaft.

Eine größere Anzahl weiterer Versuche ergaben immer wieder, daß keine andere Synthese des Tyramins der oben angeführten gleichwertig ist, die in fast allen Stufen gute, zum Teil sogar quantitative Ausbeuten liefert; es wäre durchaus möglich, daß sie mit der Gewinnung des Tyramins aus Tyrosin konkurrieren könnte. Daran ändert auch nichts, daß die Nitrierung des β -Phenyl-äthylbromids (2*) infolge Bildung isomerer Derivate⁹⁾¹⁹⁾ nur zu 48% *p*-Nitro-Verbindung (3*) ergibt. Daß die Bildung des Urotropin-Anlagerungsproduktes (4*) nur langsam verläuft, stört auch bei Bereitung größerer Mengen Tyramin praktisch kaum, da β -[*p*-Nitro-phenyl]-äthylbromid recht leicht zugänglich ist, und man bei größeren Ansätzen schon in wenigen Tagen mühelos erhebliche Mengen des Anlagerungsproduktes erhält. Während für 1 g Tyramin im Handel 2.50—3.00 RM. gefordert werden, belaufen sich die Materialkosten nach dem vorliegenden Verfahren für die gleiche Menge auf noch nicht 0.20 RM.

Der Deutschen Forschungs-Gemeinschaft sagen wir für die Unterstützung unserer Arbeiten auch an dieser Stelle unseren wärmsten Dank.

Beschreibung der Versuche.

1. β -Phenyl-äthylbromid (2*).

a) 300 g (ungefähr 2.5 Mol.) β -Phenyl-äthylalkohol (1*) wurden mit 900 g (etwa 5.3 Mol.) 48-proz. Bromwasserstoffsäure (Sdp. 126°, $d = 1.5$) bei gewöhnlichem Druck abdestilliert²⁰⁾. Aus dem Kolbenrückstand ließ sich noch etwas Bromid gewinnen, wenn man Wasserdampf hindurchschickte. Ausbeute 412 g (= 90% d. Th.). Bei größeren Versuchen wurden bis 93% d. Th. erhalten.

b) Besser und billiger läßt sich das Bromid mit gasförmigem Bromwasserstoff gewinnen. 655 g β -Phenyl-äthylalkohol wurden in der Sektflasche mit Bromwasserstoff gesättigt, die Lösung unter gutem Verschuß 8—14 Stdn. im Wasserbade erhitzt und das Wasser abgetrennt. Nach 4-maligem Sättigen und Erhitzen ist die Umsetzung eine fast vollständige. Das bei der Reaktion gebildete Wasser ist stets bromwasserstoff-haltig, zuletzt damit sogar gesättigt; es wurden daher z. B. in diesem Versuche statt 96.5 ccm 132.5 ccm erhalten. Das Bromwasserstoff-Gas wurde aus Tetralin und Brom entwickelt²¹⁾. Ausbeute 961 g Bromid (= 96.5% d. Th.).

¹⁸⁾ N. Putochin, Trans. Inst. pure chem. Reagents [russ.] Lfg. 6, 10 [1927]: C. 1928, I 318.

¹⁹⁾ A. F. Holleman u. I. M. A. Hoeflake, Rec. Trav. chim. Pays-Bas 34, 261 [1915]; C. 1915, II 695.

²⁰⁾ I. F. Norris, Amer. chem. Journ. 38, 627 [1907]; C. 1908, I 368; I. F. Norris, M. Watt u. R. Thomas, Journ. Amer. chem. Soc. 38, 1071 [1916]; C. 1916, II 556.

²¹⁾ J. Boedler, Dtsch. Reichs-Pat. 405376; C. 1925, I 148; s. a. Houben, 3. Aufl. [1930], 3, 1156.

2. β -[*p*-Nitro-phenyl]-äthylbromid (3*).

Unter guter Kühlung mit Eis-Kochsalz-Gemisch und Turbinieren wurde in das β -Phenyl-äthylbromid (2*) langsam die 3-fach molare Menge 98-proz. reine Salpetersäure ($d = 1.51$) bei 0° bis allerhöchstens 10° eingetropfelt. Nach Zugabe der Salpetersäure wurde noch $\frac{1}{2}$ Stde. gerührt und die Mischung dann in die 4-fache Menge Eiswasser eingegossen. Durch Absaugen der gesamten Flüssigkeit wurde die bereits ausgeschiedene *p*-Verbindung abgetrennt. Die Ölschicht des Filtrates lieferte durch Einstellen in Eis-Kochsalz-Gemisch noch etwas *p*-Verbindung. Das restliche Öl, ein Gemisch von *o*-, *m*- und *p*-Verbindung, wurde verworfen. Das β -[*p*-Nitro-phenyl]-äthylbromid wurde nach Abpressen auf Ton aus Methanol umgelöst. Schmp. 69° . Aus 1000 g β -Phenyl-äthylbromid, die in zwei Portionen zu je 500 g nitriert worden waren, und 700 ccm 98-proz. Salpetersäure wurden 593 g (= 48% d. Th.) *p*-Verbindung erhalten.

3. Verbindung aus Urotropin und β -[*p*-Nitro-phenyl]-äthylbromid (4*).

a) 225 g β -[*p*-Nitro-phenyl]-äthylbromid und 137 g Hexamethylen-tetramin (äquiv. Mengen) wurden in 1250 ccm Chloroform 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Schon nach 10 Min. begann die Abscheidung der Anlagerungsverbindung, doch war die nach 2-stdg. Kochen gebildete Menge sehr gering (2–3% d. Th.). Durch Absaugen wurden aus dem bei Zimmer-Temperatur aufbewahrten Gemisch folgende Ausbeuten erhalten:

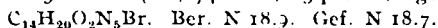
nach	9	31	48	59	80	95	Tagen	
im ganzen ..	63	117	143.8	155.2	175.9	186.4	g	
=	17.4	32.3	39.7	43.0	48.7	51.5%	d. Th.	

b) Aus 16.7 g (= 0.073 Mol.) β -[*p*-Nitro-phenyl]-äthylbromid und 10.2 g (= 0.073 Mol.) Urotropin in 75 ccm Chloroform wurden erhalten:

nach	8	16	32	37	49	65	73	91	123	Tagen
im ganzen ...	3.7	5.8	8.9	9.9	12.3	14.8	15.6	16.6	18.0	g
=	13.8	21.6	33.1	36.8	45.7	55.0	58.0	62.0	66.8%	d. Th.

Die Verbindung fällt in fast farblosen, schwach gelblichen Blättchen vom Schmp. 181 – 182° an. Der Schmp. ist stark von der Geschwindigkeit des Erhitzens abhängig.

Zur Analyse wurde die Substanz nur mit Chloroform gewaschen und nicht umgelöst. 0.1090 g Sbst.: 18.5 ccm N (22° , 742 mm, 23-proz. Jauge).

4. β -[*p*-Nitro-phenyl]-äthylamin-Hydrochlorid (5*).

55.5 g (= 0.15 Mol.) Urotropin-Anlagerungsverbindung (4*) wurden mit 360 ccm 95-proz. Alkohol und 84 ccm reiner, konz. Salzsäure 2 Tage stehen gelassen, die abgeschiedenen Ammoniumsalze abgesogen und mit heißem Alkohol nachgewaschen. Das Filtrat wurde unter Atmosphärendruck auf dem Wasserbade fast zur Trockne gedampft, der Rückstand in wenig Wasser gelöst und mit 2-n. Natronlauge stark alkalisch gemacht. Das als gelbrotes Öl ausgeschiedene Amin wurde in etwa 600 ccm Äther aufgenommen; nach Zugabe von Kaliumcarbonat zur wäßrigen Lösung wurde sie noch 2–3-mal mit je 50 ccm Äther ausgeschüttelt. Die vereinigten ätherischen Auszüge wurden mit 95-proz. Alkohol, der mit Salzsäuregas ge-

sättigt war, versetzt und das hierbei auskrystallisierende, gelbliche Hydrochlorid nach einigen Stunden abgesogen und aus Alkohol mit etwas Tierkohle umgelöst. 25.8 g (= 85% d. Th.) farblose Tafeln vom Schmp. 214°.

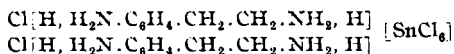
5. Doppelsalz aus Zinnchlorid und β -[*p*-Amino-phenyl]-äthylamin-Hydrochlorid (6*).

In eine Lösung von 126 g (= 0.6 Mol. + 10% Überschuß) Zinnchlorür (geschmolzen) in 320 ccm reiner, konz. Salzsäure wurden 40.5 g (= 0.2 Mol.) β -[*p*-Nitro-phenyl]-äthylamin-Hydrochlorid (5*) eingetragen, wobei starke Erwärmung auftrat. Das Reaktionsgemisch, das sich zwischendurch verfestigte, dann aber wieder flüssig wurde, schied gegen Ende des Eintragens das Zinndoppelsalz in schönen Krystallen ab. Nachdem das Gemisch noch $\frac{1}{2}$ Stde. auf siedendem Wasserbade erwärmt und dann im Eis-Kochsalz-Gemisch auf eine Temperatur unter 0° abgekühlt worden war, wurde das Zinndoppelsalz auf der Glasfritte abgesogen und gut abgepreßt; die farblosen Krystalle wurden im Exsiccator bei Unterdruck über Natriumhydroxyd getrocknet. Ausbeute 91.3 g (= 97% d. Th.).

0.1224 g Sbst.: 0.1286 g SnO₂.

C₁₆H₂₈N₄Cl₁₂Sn₂. Ber. Sn 25.3. Gef. Sn 24.0.

Löst man das Zinndoppelsalz aus verd. Salzsäure um, dann wird das Anion teilweise zu Zinnhydroxyd und Salzsäure hydrolysiert. Je verdünntere Salzsäure man zum Umlösen nimmt, umso näher liegen daher die erhaltenen Zinnwerte dem Werte von 17.5%, der sich für die Formel



errechnet. Wir erhielten bei einem aus halbkonzentrierter Salzsäure umgelösten Präparate aus 0.4038 g Sbst. 0.1234 g SnO₂, was einem Zinngehalt von 24.1% entspricht. Als wir das Doppelsalz aber aus 10-proz. Salzsäure umgelöst hatten, gaben 0.1497 g Sbst. nur 0.0349 g SnO₂, also enthielt das Salz nur noch 18.4% Zinn; d. h. der ermittelte Zinnwert kommt schon dem für die obenstehende Formel errechneten sehr nahe.

6. β -[*p*-Oxy-phenyl]-äthylamin = Tyramin (7*)¹²⁾.

112.7 g (= 0.12 Mol.) Zinnchlorid-Doppelsalz (6*), gelöst in 1320 ccm Wasser und 480 ccm 2-n. Salzsäure, wurden mit einer Lösung von 17.0 g Natriumnitrit (theoret. Menge 100-proz. Nitrit = 16.56 g) in 360 ccm Wasser unter Eiskühlung und Turbinieren langsam diazotiert. Nachdem die schwach gelbliche Lösung noch 1 Stde. unter weiterem Kühlen gerührt und Stickstoff eingeleitet worden war, wurde sie unter weiterem ständigen Einleiten von etwas Stickstoff auf dem Wasserbade erwärmt. Die Stickstoff-Entwicklung begann bei 40–50°, war bei 70–80° sehr lebhaft und hörte bei 85° auf; währenddessen färbte sich die Lösung allmählich intensiv rot, um zum Schlusse dunkelrot zu werden. Sie wurde in Eiswasser abgekühlt und dann mit starker Sodalösung (100 g wasserfreie Soda in 500 ccm Wasser) bis zur alkalischen Reaktion gegen Lackmus versetzt. Der durch Eindampfen bei Unterdruck erhaltene Trockenrückstand wurde mit 350 ccm Anisol ausgekocht und das beim Erkalten auskrystallisierte Roh-Tyramin abgesogen, mit Benzol, dann mit Äther gewaschen. Die Mutterlauge fand zum erneuten Auskochen Verwendung, bis nach 6-maliger Wiederholung alles Tyramin aus dem Rückstande herausgelöst war. Ausbeute 21.1 g (= 64% d. Th.) Reines Tyramin vom Schmp. 161° (nach Sintern von 155° an).

Die Rohbase läßt sich durch Sublimation bei 135–160° Außentemperatur und 0.02 mm Druck leicht reinigen. Schneeweiße Masse glänzender, farbloser, strahliger Aggregate von derben, prismatischen Krystallen. Aus Anisol: lange, haarförmige Nadeln. Schmp. 165–166° (nach Sintern bei 155°). (Literatur-Angabe⁶): 164.0–164.5°.

Das Tyramin-Hydrochlorid wurde aus der Base mit wenig salzsäure-haltigem Alkohol und Äther in Form langer, farbloser, faseriger Nadeln vom Schmp. 273–274° (Literatur-Angabe⁶): 271–272° erhalten.

7. β -[*p*-Nitro-phenyl]-äthyl-phthalimid (8*).

138 g (= 0.6 Mol.) β -[*p*-Nitro-phenyl]-äthylbromid (3*) wurden mit 108 g eines Gemisches von Phthalimid (2 Mol.) und wasserfreiem Kaliumcarbonat (1 Mol.)¹⁴ (entspr. 0.5 Mol. Phthalimid-kalium) 3 Stdn. im Ölbade auf 150° erhitzt. Eine Erhöhung der Temperatur bewirkt sofort starke Verschmierung. Nach dem Erkalten wurde die zerkleinerte, rötlich-gelbe Reaktionsmasse erst mit 200 ccm Methanol gut aufgeschlämmt, abgesogen und mit Methanol nachgewaschen, dann ebenso mit heißem Wasser behandelt und scharf abgesogen. Aus Eisessig: farblose Nadelchen vom Schmp. 223–224° (unscharf nach Sintern bei 190°). Ausbeute 79 g (= 53% d. Th.).

0.1080 g Sbst.: 8.9 ccm N (20°, 755 mm, 23-proz. Lauge).

$C_{16}H_{12}O_4N_2$. Ber. N 9.5. Gef. N 9.3.

8. β -[*p*-Amino-phenyl]-äthyl-phthalimid-Hydrochlorid (9*).

20 g β -[*p*-Nitro-phenyl]-äthyl-phthalimid (8*) wurden in eine Lösung von 50 g kryst. Zinnchlorür (3-fach molare Menge + 10%) in 120 ccm konz. reiner Salzsäure portionsweise eingetragen und die Mischung 1 Stde. auf dem Wasserbade erwärmt. Das aus der abgekühlten Lösung ausgeschiedene Zinnchlorid-Doppelsalz wurde abgesogen und in einer wäßrigen, salzsauren Suspension mit Schwefelwasserstoff zerlegt. Der dabei entstehende, aus Stannisulfid und β -[*p*-Amino-phenyl]-äthyl-phthalimid-Hydrochlorid bestehende Niederschlag wurde getrocknet und mit Alkohol extrahiert. Ausbeute an Hydrochlorid 10 g (= 49% d. Th.). Aus 95-proz. Alkohol: gelbliche Nadeln vom Schmp. 231–232°.

0.1248 g Sbst.: 0.2900 g CO₂, 0.0569 g H₂O, 0.0146 g Cl. — 0.1192 g Sbst.: 9.6 ccm N (20°, 762 mm, 23-proz. Lauge).

$C_{16}H_{15}O_2N_2Cl$. Ber. C 63.3, H 5.0, Cl 11.7, N 9.3.

Gef. „ 63.4, „ 5.1, „ 11.7, „ 9.2.

9. β -[*p*-Amino-phenyl]-äthylamin-Dihydrochlorid (10*).

a) Durch Spaltung des Zinnchlorid-Doppelsalzes des β -[*p*-Amino-phenyl]-äthylamins (6*): Das durch Reduktion von 2.0 g (= 0.01 Mol.) β -[*p*-Nitro-phenyl]-äthylamin-Hydrochlorid (5*) mit 6.3 g Zinnchlorür (= 0.03 Mol. + 10% Überschuß) in 16 ccm konz. Salzsäure erhaltene Zinnsalz wurde in 60 ccm 10-proz. Kaliumcarbonat-Lösung eingetragen und mit ungefähr 60 ccm 2-n. Natronlauge versetzt. Die klare Lösung wurde 24 Stdn. mit Benzol extrahiert, die Base dem Benzol mit verd. Salzsäure entzogen und durch Abdampfen der salzsauren Lösung auf dem Wasserbade 1.6 g (= 76.5% d. Th.) Dihydrochlorid erhalten. Nach Um-

lösen aus Wasser, Alkohol und Äther: Schmp. $310-320^{\circ}$ (nach Sintern bei $240-250^{\circ}$ und Schwärzung bei $270-280^{\circ}$). In der Literatur¹¹⁾¹²⁾ wird der Schmp. mit $270-280^{\circ}$, auch mit 296° angegeben.

b) Durch Reduktion des β -[*p*-Nitro-phenyl]-äthylamin-Hydrochlorids (5*) mit Zink-amalgam. Ein Gemisch von 4.1 g (= 0.02 Mol.) β -[*p*-Nitro-phenyl]-äthylamin-Hydrochlorid (5*), 4.6 g (= 0.06 Mol. + 20%) amalgamierte Zinkwolle und 8 ccm Wasser wurden mit 15 ccm halbkonzentrierter, roher Salzsäure versetzt. Unter lebhafter Erwärmung setzte störmische Reaktion ein, nach deren Abklingen noch 5 ccm konz. Salzsäure zugefügt wurden. Dann wurde das Reaktionsgemisch bis zur völligen Auflösung des Zinks unter weiterer Zugabe von 5 ccm konz. Salzsäure noch 1 Stde. im Sieden gehalten. Die gelbbraune, klare Lösung wurde mit starker Natronlauge versetzt, von festem Zinkhydroxyd getrennt und 24 Stdn. mit Benzol extrahiert. Aus dem Benzol konnte nach weiterer Aufarbeitung, wie unter 9a beschrieben, das Dihydrochlorid der Base erhalten werden. Aus Wasser: 1.4 g farblose Blättchen vom Schmp. 297° , und aus Wasser mit Alkohol und Äther: 1.0 g vom Schmp. 313° (Gesamtausbeute = 57% d. Th.). — β) Mit Wasserstoff und Palladium-Tierkohle. 4.1 g β -[*p*-Nitro-phenyl]-äthylamin-Hydrochlorid (5*), gelöst in 50 ccm Wasser und 20 ccm 2-n. Salzsäure, wurden nach Zusatz von 1 g 10-proz. Palladium-Tierkohle mit Wasserstoff unter 3 Atm. Überdruck geschüttelt, bis kein Wasserstoff mehr aufgenommen wurde. Nach Absaugen des Katalysators und Eindampfen der Lösung auf dem Wasserbade wurden 3.1 g (= 74% d. Th.) β -[*p*-Amino-phenyl]-äthylamin-Dihydrochlorid vom Schmp. 322° (Beginn bei 315°) erhalten.

c) Durch reduktive Spaltung von β -[*p*-Nitro-phenyl]-äthyl-phthalimid (8*) mit Natriumsulfid: 2.8 g (etwa 0.01 Mol.) β -[*p*-Nitro-phenyl]-äthyl-phthalimid (8*) wurden mit 4.8 g kryst. Natriumsulfid (= 0.02 Mol.) und 4 ccm Wasser 2 Stdn. im Ölbad zum Sieden erhitzt. Die klare, gelbbraune Lösung wurde nach Entfernung schmieriger Produkte durch 4-maliges Ausschütteln mit insgesamt 80 ccm Äther mit 50 ccm Wasser verdünnt und mit 2-n. Salzsäure angesäuert, wobei sich Schwefel abschied und Schwefelwasserstoff entwich. Der durch 2-3-stdg. Erwärmen auf dem Wasserbade koagulierte Schwefel wurde durch Absaugen aus der zum Sieden erhitzten Lösung entfernt. Beim Abkühlen des Filtrates fiel Phthalsäure aus, deren Menge beim stärkeren Ansäuern noch zunahm. Im ganzen wurden 1.4 g (= 89% d. Th.) erhalten. Die Base wurde aus der wieder alkalisch gemachten Lösung mit Benzol extrahiert und als goldgelbes Pikrat vom Schmp. 215° gefällt. Nach Umlösen aus Essigester und Ligroin schmolz es bei $216-216.5^{\circ}$ unter Aufschäumen. (Literatur-Angaben: $205-210^{\circ}$ ¹²⁾ und $223-224^{\circ}$ ¹¹⁾.)

10. Verbindung aus Urotropin und β -Phenyl-äthylbromid (16*).

Aus 42 g β -Phenyl-äthylbromid (2*) und 32 g Urotropin in 275 ccm Chloroform wurden erhalten:

nach	4	23	46	57	93	176	206	Tagen
im ganzen ...	6.3	16.4	26.0	29.6	38.9	49.9	52.8	g
=	8.5	22.2	35.2	40.1	52.7	67.6	71.6%	d. Th.

Farblose, prismatische Tafeln. Schmp. 177–178°.

0.1125 g Subst.: 18.9 ccm N (20°, 749 mm, 23-proz. Lauge).

$C_{14}H_{21}N_4Br$. Ber. N 18.9. Gef. N 19.3.

II. β -Phenyl-äthylamin-Hydrochlorid (17*).

32.5 g (= 0.1 Mol.) der Additionsverbindung (16*) blieben mit 240 ccm 95-proz. Alkohol und 56 ccm reiner, konz. Salzsäure 3 Tage bei Zimmer-Temperatur stehen. Nach Absaugen der ausgeschiedenen Ammoniumsalze und deren Waschen mit heißem Alkohol wurde der Trockenrückstand der abgedampften Lösung in wenig Wasser gelöst und nach Zugabe von Alkali ausgeäthert. Ausbeute: 13 g (= 82.5% d. Th.) Hydrochlorid: Schmp. 223–224° (nach Sintern bei 219°). (Literatur-Angabe: 217°).

233. George Roger Clemo, Grace Cumming Leitch und Richard Raper: Über die Einwirkung von Jodwasserstoffsäure auf Lupanin.

[Aus d. Abteil. für Chemie d. Armstrong College, University Durham, Newcastle-on-Tyne.]

(Eingegangen am 21. April 1931.)

Winterfeld und Kneuer¹⁾ behaupten, daß sie durch Behandlung von Lupanin mit Jodwasserstoffsäure und rotem Phosphor unter Bedingungen, die den von Clemo und Leitch²⁾, sowie Clemo, Raper und Tenniswood³⁾ angegebenen sehr ähnlich waren, β -Lupinan ($C_{10}H_{19}N$, Ausbeute nicht angegeben) erhalten haben. Da wir bei unseren Versuchen nur *racem.* bzw. *d*- und *l*-Sparteine ohne eine Spur von einfacheren Basen erhielten, beschlossen wir, die Frage aufs neue zu untersuchen. Winterfeld und Kneuer haben ihr Reaktions-Gemisch nach einer von der unsrigen etwas abweichenden Methode aufgearbeitet. Wir konnten bei Anwendung von *racem.* Lupanin vom Schmp. 98–99° (aus Samen von *Lupinus termis* extrahiert) beim Arbeiten nach den von ihnen veröffentlichten Methoden und unter den von ihnen angegebenen Versuchs-Bedingungen wieder nur *racem.* Sparteine (= Desoxy-lupanine) erhalten. Ausbeute 0.55 g aus 2.6 g Lupanin, neben etwas unverändertem Lupanin. Das Monopikrat schmilzt bei 134–135° und das Dipikrat bei 205–206°, sowohl allein, wie im Gemisch mit dem entsprechenden Pikrat, das nach der Methode von Clemo und Leitch hergestellt worden war. Winterfeld und Kneuers Ergebnisse lassen sich möglicherweise durch Anwesenheit von etwas Lupinin in ihrem Lupanin erklären. Es liegt deshalb kein zwingender Grund vor, anzunehmen, daß das C–N-Skelett des Lupinins im Lupanin oder Sparteine vorhanden ist.

¹⁾ B. 64, 150 [1931].

²⁾ Journ. chem. Soc. London 1923, 1811.

³⁾ Journ. chem. Soc. London 1931, 429.