

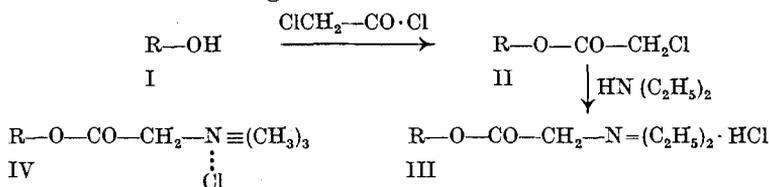
174. Über das Säurechlorid des Betain-hydrochlorids
und seine Verwendung zur Herstellung wasserlöslicher Derivate
von Alkoholen und Aminen

von Pl. A. Plattner und M. Geiger.

(12. IX. 45)

Die Überführung lipoider Verbindungen in wasserlösliche Form ist von manchen Gesichtspunkten aus von Interesse. Besonders im Zusammenhang mit Untersuchungen über die physiologische Wirkung lipidlöslicher Substanzen ist dieses Problem schon vielfach bearbeitet worden und auch die vorliegende Untersuchung wurde, angeregt durch Arbeiten auf dem Gebiete der digitaloiden Aglykone, mit dieser Problemstellung begonnen.

Wir suchten ein präparativ einfaches und ergiebiges Verfahren zur Herstellung von wasserlöslichen Verbindungen aus höheren Alkoholen. Von den zahlreichen Umsetzungen, die zu diesem Zwecke von anderer Seite vorgeschlagen und experimentell geprüft wurden, schien uns das von *Küssner* und *Kreitmair*¹⁾ verwendete am besten diesen Anforderungen gerecht zu werden. Diese Autoren haben einige Aglykone natürlicher herzwirksamer Verbindungen, u. a. Strophanthidin, mit Chloracetylchlorid acyliert und durch anschließende Umsetzung der erhaltenen Chloracetate mit Diäthylamin, die entsprechenden Ester der Diäthylamino-essigsäure erhalten (Formeln I—III), welche in den beschriebenen Fällen als salzsaure Salze befriedigende Löslichkeit in Wasser zeigten.



Wie eigene Versuche²⁾ zeigten, verlaufen beide Umsetzungen (I → II; II → III) mit annähernd quantitativen Ausbeuten. Es erwies sich jedoch, dass, wenigstens in der Sterin-Reihe, die meisten der so hergestellten Verbindungen nur über eine relativ geringe Wasserlöslichkeit verfügen. Eine Erhöhung derselben hofften wir durch Übergang zu den Trialkyl-ammonium-Verbindungen (IV) zu erreichen.

Versuche, ausgehend von den Chloracetaten (II) zu Chloriden der Triäthyl- bzw. Trimethyl-ammonium-essigsäure-ester zu gelan-

¹⁾ *W. Küssner* und *H. Kreitmair*, *Merck's Jahresber.* 53, 45 (1940), C. 1940, II, 766.

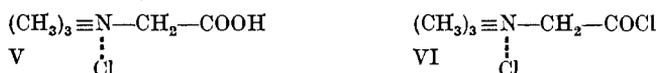
²⁾ Vgl. dazu eine spätere Mitteilung.

gen, verliefen mit Triäthylamin sehr schlecht und auch bei Verwendung von Trimethylamin waren in den untersuchten Fällen die Ausbeuten wenig befriedigend und die Reinheit der erhaltenen Produkte zweifelhaft.

Eine Reihe einfacher Ester von Betainen sind nach diesen Verfahren von *Renshaw* und Mitarbeitern¹⁾, ausgehend von Bromessigestern hergestellt worden. Angaben über die erzielten Ausbeuten fehlen. Jedoch wird bemerkt, dass sich stets Trimethylaminhydrobromid als Nebenprodukt bildete, und die Umsetzungen scheinen wenig einheitlich zu verlaufen.

Die Umsetzung von Halogenessigestern mit Trimethylamin wird auch von *Girard*²⁾ zur Herstellung wasserlöslicher Derivate von Alkoholen und in Analogie mit den bekannten *Girard-Reagenzien* für Ketone³⁾ zur Isolierung von Alkoholen aus Gemischen vorgeschlagen.

In glatter und äusserst einfacher Weise gelingt die Herstellung von Estern und Amidn des Betain-hydrochlorids (V) durch Umsetzung des Säurechlorids (VI) mit den entsprechenden Alkoholen oder Aminen. Dieses unbekannte Säurechlorid, das wir im folgenden kurz als Betainyl-dichlorid⁴⁾ bezeichnen werden, ist, wie wir gefunden haben, aus Betainhydrochlorid (V) leicht herzustellen.



Chloride von Säuren, die gleichzeitig eine basische Funktion besitzen, sind von *H. Meyer*⁵⁾ durch Einwirkung von Thionylchlorid auf Pyridin- und Chinolin-carbonsäuren gewonnen worden. Später hat *E. Fischer*⁶⁾ ein Verfahren zur Herstellung der Säurechloride von Aminosäuren angegeben und die erhaltenen Produkte häufig zu Synthesen in der Polypeptid-Reihe verwendet.

Durch Einwirkung von Thionylchlorid auf Betain-hydrochlorid konnte das Betainyl-dichlorid (VI) nicht erhalten werden⁷⁾. Auch Versuche mit Phosphortrichlorid oder Phosphorpentachlorid und mit Chloroform als Lösungsmittel verliefen negativ. Dagegen liess sich

¹⁾ *R. R. Renshaw* und *H. T. Hotchkiss jr.*, Am. Soc. **48**, 2698 (1926); *R. R. Renshaw* und *M. E. McGreal*, Am. Soc. **54**, 1471 (1932); vgl. auch *T. S. Work*, Soc. **1941**, 191.

²⁾ *G. Sandulescu* und *A. Girard*, Schwz. Pat. 218071; C. **1940**, I, 1391; Holl. Pat. 53405, C. **1943**, I, 2220.

³⁾ *A. Girard* und *G. Sandulescu*, Helv. **19**, 1095 (1936).

⁴⁾ Das Säurechlorid (VI) wäre korrekt als Dimethylamino-essigsäurechlorid-chlormethylat oder als Trimethyl-ammonium-essigsäure-chlorid-chlorid zu bezeichnen. Die angewendete Benennung leitet sich von der Verwendung des Namens Betainyl für den Rest $(\text{CH}_3)_3\equiv\text{N}-\text{CH}_2-\text{CO}-$ ab.

⁵⁾ *H. Meyer*, M. **22**, 109 (1901).

⁶⁾ *E. Fischer*, B. **38**, 615, 2916 (1905); **39**, 544 (1906); vgl. auch *C. Mannich* und *R. Kuphal*, B. **45**, 314 (1912); *H. Biltz* und *H. Paetzold*, B. **55**, 1072 (1922).

⁷⁾ Nach den Angaben des Am. Pat. 2359803 (*A. L. Linch, E. I. Du Pont de Nemours and Co.*), das im Okt. 1944 nach Abschluss der vorliegenden Untersuchung publiziert wurde, soll die Herstellung des Betainyl-dichlorids, das in der Patentschrift als N-Chloro-betainyl-chlorid bezeichnet wird, und anderer ähnlicher Säurechloride von Betainen in dieser Weise möglich sein.

(VI), wenn auch in nicht ganz befriedigender Reinheit nach dem Verfahren von *E. Fischer* durch Umsetzung von (V) mit Phosphorpentachlorid in Acetylchlorid als Lösungsmittel gewinnen. Da aber sowohl das Ausgangsprodukt (V), als auch das Endprodukt (VI) in Acetylchlorid nur wenig löslich sind, so war die vollständige Umsetzung schwer zu erreichen und auch schwierig zu kontrollieren und das rohe Säurechlorid wies einen nicht unbeträchtlichen Phosphor-Gehalt auf.

Besser eignet sich für diese Umsetzung Phosphoroxychlorid als Lösungsmittel, da darin das Betainyl-dichlorid (VI) in der Wärme gut löslich ist. Beim Abkühlen des nach erfolgter Reaktion völlig klaren Ansatzes scheidet sich dann das Säurechlorid in kristallisierter Form wieder aus. Die so hergestellten rohen Präparate enthalten meist noch etwas Phosphor als PCl_5 oder POCl_3 und kleine Mengen Betain-hydrochlorid (V), können aber für die meisten Umsetzungen gut direkt verwendet werden. Vollständig rein wird das Betainyl-dichlorid durch Umkrystallisieren aus heissem Phosphoroxychlorid erhalten. Das Säurechlorid ist praktisch unlöslich in Aceton, Chloroform und Äther. Mit Wasser, Alkoholen und Aminen reagiert es äusserst heftig, so dass es bereits durch Luftfeuchtigkeit rasch hydrolysiert wird. Bei der Reaktion mit Wasser bilden sich Betain-hydrochlorid und Salzsäure, d. h. sowohl 2 Äquivalente Säure, als auch 2 Äquivalente ionogenes Chlor, was zur Gehaltsbestimmung des Produktes benützt werden kann. Eine Beimischung von Betain-hydrochlorid (V) kann ausser durch Titration nach Hydrolyse auch durch Umsetzung mit wenig Äthanol in Chloroform-Lösung leicht erkannt und annähernd quantitativ bestimmt werden, da sich dabei aus dem Betainyl-dichlorid der in CHCl_3 lösliche Äthylester bildet, während das verunreinigende Betain-hydrochlorid als ungelöster Bodensatz zurückbleibt. Das geschilderte Verfahren zur Herstellung des Betainyl-dichlorids lässt sich zweifellos auch auf homologe Betaine übertragen, wie Vorversuche mit α -Propio-betain-hydrochlorid (α -Alanin-betain) gezeigt haben. Im Falle des ebenfalls untersuchten Betains des β -Alanins trat dagegen beim Versuch zur Herstellung des Säurechlorids Abspaltung von Trimethylaminhydrochlorid und Bildung von Acrylsäurechlorid ein¹⁾.

Um einen Überblick über die Reaktionsfähigkeit des Betainyl-dichlorids und die Eigenschaften seiner Umsetzungsprodukte zu gewinnen, haben wir eine Reihe von leicht zugänglichen Verbindungen verschiedener Klassen damit zur Reaktion gebracht. Die systematischere Verwendung des Reagenzes zur Herstellung wasserlöslicher Verbindungen der Steroid-Reihe wird in einer späteren Mitteilung beschrieben werden.

¹⁾ Vgl. dazu *R. Willstätter*, B. 35, 590 (1902).

Primäre, sekundäre und tertiäre Alkohole, sowie Phenole und primäre und sekundäre Amine reagieren beim Kochen in Chloroform rasch und quantitativ. Bei der Verwendung tertiärer Alkohole tritt aber unter solchen Bedingungen weitgehende Wasserabspaltung ein, so dass hier besser in der Kälte in Gegenwart von Pyridin oder Dimethylanilin gearbeitet wird. Unter diesen Bedingungen werden auch aus tertiären Alkoholen die Ester in annähernd quantitativer Ausbeute erhalten.

Alle hergestellten Ester erwiesen sich als sehr leicht löslich in Wasser, Methanol und Äthylalkohol. Die meisten zeigen auch eine befriedigende Löslichkeit in Chloroform, was die Abtrennung von unverändertem Betainyl-dichlorid und dem durch die Anwesenheit von Feuchtigkeit gebildeten Betain-hydrochlorid erleichtert. In Chloroform praktisch unlöslich sind die aus Diolen erhältlichen Diester. Aceton und Essigester zeigen ein relativ geringes Lösungsvermögen für die Ester des Betain-hydrochlorids, so dass diese Lösungsmittel sich zum Umkrystallisieren der Reaktionsprodukte eignen. Unlöslich sind die Verbindungen in Äther, sowie in Benzol und Benzin.

Da viele Ester des Betain-hydrochlorids hygroskopisch sind und mit wechselnden Mengen Krystallwasser krystallisieren, so bereiteten die Analysen oft erhebliche Schwierigkeiten. In solchen Fällen leisten die in Alkohol schwer löslichen Pikrate zur Identifizierung gute Dienste. Bei einigen Estern wurden auch die in Methanol und besonders in Wasser schwerlöslichen Doppelverbindungen der Betain-esterchloride mit Quecksilber(II)-chlorid zur Reinigung verwendet. Die häufigste Verunreinigung der rohen Ester, das Betain-hydrochlorid, gibt ein leicht lösliches Doppelsalz.

In der Verseifungsgeschwindigkeit der verschiedenen Derivate zeigten sich recht grosse Unterschiede. Als sehr unbeständig erwiesen sich die Ester der Phenole, die durch kochendes Wasser oder schon in der Kälte durch Hydrogencarbonat rasch hydrolysiert werden. Die Ester der primären und sekundären Alkohole lassen sich rasch mit Carbonat, die der tertiären mit verdünnter Lauge in der Kälte spalten. Als recht beständig gegen Alkali erwiesen sich erwartungsgemäss die Amide. Gegen verdünnte Säuren sind die Verbindungen beständiger. Systematische Versuche in dieser Richtung wurden aber nicht unternommen.

Im Rahmen dieser orientierenden Untersuchung wurden hergestellt: Die Ester von Äthylalkohol, Benzylalkohol¹⁾ und γ -Phenylpropylalkohol, Menthol, tertiärem Amylalkohol, Terpeneol, Cedrol, Phenol, p-Oxy-benzoesäure-methylester und 2-Methyl-naphtohydrochinon²⁾. Ferner sind im experimentellen Teil die Anilide des Betain- und des α -Methyl-betain-hydrochlorids beschrieben.

¹⁾ R. R. Renshaw und H. T. Hotchkiss jr., Am. Soc. 48, 2698 (1926).

²⁾ Vgl. E. Bartholomäus, Medizin und Chemie, IV, 419 (1942), Schwz. Pat. 219521, C. 1943, I, 2114; C. 1944, I, 568; 1944, II, 343.

Da in allen Fällen die Umsetzungen äusserst glatt und quantitativ verliefen und auch die Spaltung der Verbindungen keine Schwierigkeiten verursacht, so ist anzunehmen, dass der Verwendung des Betainyl-dichlorids zur Isolierung von Alkoholen aus Gemischen (in Analogie zu *Girard's*-Reagens T) keine grösseren Schwierigkeiten entgegenstehen werden. Entsprechende Versuche sind im Gange.

Einige der hergestellten Verbindungen wurden in der biologischen Abteilung der *Ciba* Basel auf ihre physiologische Wirkung geprüft. Für den Äthylester des Betainhydrochlorids, eine typisch parasymphathico-mimetische Substanz, konnten die Angaben der Untersuchungen von *Renshaw* und *Hunt*¹⁾ bestätigt werden. Ähnliche Wirkung, aber in bedeutend schwächerem Masse, besitzt auch das Anilid, eine Beobachtung, die auch in der Abschwächung der Wirkung beim Übergang vom „Betainester“ zum „Betainamid“ ihre Parallele hat. Die ebenfalls geprüften Ester des Menthols und des p-Oxy-benzoessäuremethylesters, von denen der erstere bei intravenöser Applikation relativ giftig ist, zeigten pharmakologisch ein uncharakteristisches Bild.

Der *Ciba A.G.* in Basel danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil²⁾.

Herstellung des Betainyl-dichlorids³⁾.

20,0 g Betainhydrochlorid und 30 g Phosphorpentachlorid wurden nacheinander, fein pulverisiert, in einen 100 cm³ Schliff-Kolben, der 40 cm³ Phosphoroxychlorid enthielt, eingetragen und das Gemisch 2 Stunden auf 85—90° erwärmt. Nach dieser Zeit war alles mit schwach gelber Farbe in Lösung gegangen. (Sollte sich ein geringer Teil des Betainhydrochlorids trotz längeren Erwärmens nicht lösen, so gibt man noch etwas Pentachlorid zu, worauf bald vollständige Lösung eintritt.) Beim Erkalten erstarrte die Masse zu einem dicken Krystallbrei. Nach Abkühlen in Eis wurde die Mutterlauge unter Feuchtigkeitsausschluss möglichst weitgehend mit einer Tauchnutsche weggesaugt, die fast trockene Krystallmasse noch ein- bis zweimal mit kaltem frischem Oxychlorid und darauf 3mal mit je 50 cm³ absolutem Chloroform gewaschen. Nach 3-stündigem Trocknen im Vakuum wurde ein schneeweisses Krystallpulver erhalten, das nur einen sehr geringen Phosphorgehalt aufwies (Präparat A).

Auf diese Weise können bequem Ansätze von 50 und 100 g durchgeführt werden. Die Ausbeute beträgt normalerweise 85—95% der Theorie.

Ist eine weitere Reinigung des Betainyl-dichlorids erwünscht, so wird das Präparat bei 80° in Phosphoroxychlorid gelöst und vom Betainhydrochlorid abfiltriert. Beim Abkühlen auf 0° krystallisiert das Säurechlorid fast vollständig aus. Man saugt ab, wäscht mit Phosphoroxychlorid und Chloroform und trocknet im Vakuum unter schwachem Erwärmen (Präparat B).

Löslichkeit in Phosphoroxychlorid: ca. 20 g; 7 g; 2 g in 100 cm³ bei 80—90°; 20°; 0°.

Die Analyse bot wegen der grossen Empfindlichkeit des Produktes gegen Feuchtigkeit beträchtliche Schwierigkeiten. Auf eine C,H-Analyse wurde deshalb verzichtet.

9,068 mg Pröp. A gaben 14,652 mg AgCl nach *Pregl*
C₅H₁₁ONCl₂ Ber. Cl 41,21 Gef. Cl 39,97%

¹⁾ *R. R. Renshaw* und *R. Hunt*, *J. Pharmacol. exp. Therap.* **29**, 17 (1926). Vgl. auch *M. Guggenheim*, *Die biogenen Amine*, 3. Aufl. S. 197, Basel 1940.

²⁾ Teilweise mitbearbeitet von *R. Gonçalves*.

³⁾ Die angegebene Vorschrift, das Ergebnis einer Reihe von Vorversuchen, hat sich in wiederholten Ansätzen bestens bewährt.

Titration der Gesamtsäure und mercurimetrische Titration des Chlors nach Hydrolyse mit Wasser:

Präp. A	63,6 mg	verbrauchten	7,50 cm ³	0,1-n. NaOH
Präp. B	28,4 mg	verbrauchten	3,30 cm ³	0,1-n. NaOH
Präp. A	63,6 mg	verbrauchten	7,70 cm ³	0,1-n. Hg(NO ₃) ₂
Präp. B	37,2 mg	verbrauchten	4,30 cm ³	0,1-n. Hg(NO ₃) ₂
	C ₅ H ₁₁ ONCl ₂	Ber. Cl	41,21%	Äquiv.-Gew. 86
	Präp. A	Gef. „	42,93%	„ 84,8
	Präp. B	„ „	41,01%	„ 86,6

Gut gereinigte Präparate (B) enthalten nur Spuren von Phosphor.

Bestimmung des Gehaltes an Betain-hydrochlorid.

Das Betainyl-dichlorid wird mit einem kleinen Überschuss von absolutem Alkohol in Chloroform erwärmt. Die Umsetzung mit Alkohol erfolgt sehr rasch. Der Äthylester ist in Chloroform leicht löslich, im Gegensatz zum Betain-hydrochlorid, das praktisch unlöslich ist. Nach 15 Minuten wird vom Ungelösten abfiltriert und das Betain-hydrochlorid getrocknet und gewogen. Für Präparat A wurde auf diese Weise ein Gehalt von 12% Betain-hydrochlorid bestimmt.

Herstellung der Ester.

Sofern bei den Präparaten nichts weiteres bemerkt ist, wurden sie nach folgendem Verfahren hergestellt:

1 Teil Alkohol wird in 5—10 Teilen absolutem Chloroform gelöst und mit einem 1,2—2fachen Überschuss an Betainyl-dichlorid während 2 Stunden am Rückfluss gekocht. Dann werden einige Tropfen Wasser zugegeben, um den Überschuss des Betainyl-dichlorids in Betain-hydrochlorid umzuwandeln. Beim Einengen der Lösung nimmt das Chloroform das überschüssige Wasser mit. Die konz. Lösung filtriert man vom Betain-hydrochlorid ab.

Die weitere Aufarbeitung richtet sich nach den Eigenschaften des Reaktionsproduktes. a) Die meist leicht wasserlöslichen Ester können dem Chloroform durch Waschen mit Wasser entzogen und so von der vorhandenen unveränderten Ausgangssubstanz abgetrennt werden. Bei diesem Verfahren treten erfahrungsgemäss leicht seifenartige Emulsionen auf. b) Die Lösung wird zur Trockne eingeeengt und der Rückstand mit trockenem Äther, der die meisten Betainester-chloride nicht löst, zur Entfernung von Ausgangsmaterial extrahiert.

Die als Rückstand verbleibenden Betainester-chloride liessen sich meist aus Alkohol bzw. Aceton-Äther umkrystallisieren. In einigen Fällen wurde eine Reinigung über die Quecksilber(II)-chlorid-Additionsverbindung vorgenommen. Zur Identifizierung sind oft die Pikrate geeignet.

Derivate.

Äthyl-betainium-chlorid: Der bekannte Ester bildet sich leicht beim Erwärmen des Betainyl-dichlorids mit Äthylalkohol. Pikrat: Smp. 166,5—167,5°.

Phenyl-betainium-chlorid: Das Umsetzungsprodukt von Phenol und Betainyl-dichlorid stellt eine krystallisierte, an der Luft zerfliessende Masse dar. Der Ester verseift sich bereits in der Kälte in Gegenwart von Natriumhydrogencarbonat sehr leicht.

Benzyl-betainium-chlorid¹⁾: Das Ester-chlorid wurde als krystallisierte, hygroscopische Masse erhalten und nicht analysiert.

Pikrat: Das Derivat schmilzt nach Umkrystallisieren aus Methanol bei 163,5—164°.

3,798 mg Subst. gaben 6,887 mg CO₂ und 1,583 mg H₂O

C₁₈H₂₀O₉N₄ Ber. C 49,54 H 4,62%
Gef. „ 49,48 „ 4,66%

¹⁾ R. Hunt und R. R. Renshaw, J. Pharmacol. exp. Therap. 29, 19 (1926).

γ -Phenylpropyl-betainium-chlorid. Das Produkt besitzt ähnliche Eigenschaften wie das Benzyl-derivat. Gegen Natriumhydrogencarbonat ist der Ester recht beständig; durch Soda-Lösung wird er jedoch rasch verseift.

t-Amyl-betainium-chlorid. Beim Kochen von t-Amylalkohol in Gegenwart eines Überschusses von Betainyl-dichlorid wird der Ester nur in ca. 40-proz. Ausbeute erhalten, da grösstenteils Bildung von Amylen eintritt.

Zur Vermeidung der Wasserabspaltung aus dem tertiären Alkohol wurde deshalb in Gegenwart von Pyridin gearbeitet.

Zu einer Lösung von 1,5 g tert. Amylalkohol und 4 cm³ Pyridin in 10 cm³ Chloroform wurden 4,0 g Betainyl-dichlorid gegeben, das sich sogleich in stark exothermer Reaktion auflöste. Nach 15-stündigem Stehen bei Raumtemperatur wurde von einer geringen Menge Ungelöstem abfiltriert und das dunkel gefärbte Filtrat zur Trockene eingedampft. Der Rückstand löste sich klar in Wasser auf. Die wässrige Lösung wurde mit Natriumhydrogencarbonat neutralisiert und das Pyridin mit Äther ausgezogen. Der Rückstand der eingedampften wässrigen Lösung wurde mit Chloroform ausgekocht, der Extrakt lieferte nach Verdampfen des Lösungsmittels den rohen Ester (3,96 g) in quantitativer Ausbeute. Durch Waschen der Krystallmasse mit wenig Essigester konnte die Hauptmenge der intensiv gefärbten Verunreinigungen entfernt werden. Nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Chloroform-Essigester bzw. Aceton erhielt man Nadeln vom Smp. 223°, die zur Analyse 4 Tage über Phosphorpentoxyd getrocknet wurden.

4,152 mg Subst. gaben 8,119 mg CO₂ und 3,592 mg H₂O

C₁₀H₂₂O₂NCl Ber. C 53,68 H 9,91%
Gef. ,, 53,36 ,, 9,68%

Menthyl-betainium-chlorid.

Der Betain-hydrochlorid-ester des Menthols wurde in einer Ausbeute von 90% erhalten. Er ist ebenfalls stark hygroskopisch, konnte aber aus trockenem Aceton bei Ausschluß von Luftfeuchtigkeit in analysenreine Form gebracht werden. Smp. 223—223,5°. Zur Analyse wurde 48 Stunden über Phosphorpentoxyd getrocknet.

3,785 mg Subst. gaben 8,524 mg CO₂ und 3,533 mg H₂O

C₁₅H₃₀O₂NCl Ber. C 61,73 H 10,36%
Gef. ,, 61,46 ,, 10,44%

Mit Natriumhydrogencarbonat liess sich dieser Ester nicht verseifen, wohl aber quantitativ mit Sodalösung in 2 Stunden.

Betain-hydrochlorid-ester des Terpeneols.

Zu 1,0 g Terpeneol (Smp. 30—31°) in 15 cm³ trockenem Chloroform wurden 1,3 g Pyridin und 1,7 g Betainyl-dichlorid zugefügt, worauf sogleich eine starke Reaktion einsetzte. Nach 20 Minuten Kochen wurde vom Ungelösten abfiltriert: 0,15 g. Das Filtrat wurde eingedampft; es blieben 4,6 g einer roten Masse zurück, die sich in Wasser klar auflöste. Die wässrige Lösung wurde mit Natriumhydrogencarbonat neutralisiert und daraus das freigesetzte Pyridin mit Äther ausgezogen. Der durch Eindampfen der wässrigen Lösung erhaltene Rückstand wurde mit Chloroform ausgekocht und die Lösung vom ungelösten Kochsalz und Betain-hydrochlorid abfiltriert. Nach dem Verdampfen des Chloroforms verblieben 1,94 g des rohen, krystallisierten Esters. Dieser wurde über das Quecksilber(II)-Doppelsalz gereinigt. Der Schmelzpunkt des reinen Esters lag bei 226—227°. Zur Analyse wurde 72 Stunden über Phosphorpentoxyd getrocknet.

3,740 mg Subst. gaben 8,386 mg CO₂ und 3,221 mg H₂O

C₁₅H₂₈O₂NCl Ber. C 62,16 H 9,74%
Gef. ,, 61,19 ,, 9,64%

Betain-hydrochlorid-ester des Cedrols.

1,4 g Cedrol (Smp. 84°) wurden in 30 cm³ Chloroform gelöst und durch Eindampfen der Lösung auf die Hälfte getrocknet. Darauf wurden nacheinander 2,0 g Dimethylanilin

und 1,23 g Betainyl-dichlorid zugegeben. Letzteres löste sich unter starker Wärmeentwicklung und schwacher Grünfärbung des Reaktionsgemisches auf. Nach 15 Stunden Stehen bei Raumtemperatur wurde eingedampft. Der Rückstand wurde in Wasser aufgelöst, die mit Natriumhydrogencarbonat neutralisierte Lösung durch Extraktion mit Äther von der tertiären Base befreit und im Vakuum (unter starkem Schäumen) zur Trockene eingedampft. Aus dem Rückstand wurden durch Extraktion mit Chloroform 1,99 g des rohen kristallisierten Esters (89% Ausbeute) gewonnen. Dieser wurde nach Waschen mit Aceton durch mehrmaliges Umkrystallisieren aus Chloroform-Petroläther in schönen Nadeln vom Smp. 221° rein erhalten. Trotz längeren Trocknens über Phosphor-pentoxyd enthält das Präparat noch 1 Mol Wasser.

3,576 mg Subst. gaben 8,462 mg CO₂ und 3,203 mg H₂O
 $C_{20}H_{36}O_2NCl \cdot H_2O$ Ber. C 63,89 H 10,19%
 Gef. ,, 64,58 ,, 10,02%

Pikrat: Bessere Analysenwerte wurden erwartungsgemäss mit dem Pikrat des Betainderivates erhalten. Smp. 131°.

3,820 mg Subst. gaben 7,935 mg CO₂ und 2,398 mg H₂O
 2,634 mg Subst. gaben 0,246 cm³ N₂ (24°, 728 mm)
 $C_{26}H_{38}O_9N_4$ Ber. C 56,71 H 6,96 N 10,18%
 Gef. ,, 56,68 ,, 7,02 ,, 10,28%

Der Ester des Cedrols wurde in wässriger Lösung mit Natriumhydrogencarbonat nicht verändert. Nach mehrtägigem Stehen in verdünnter Sodalösung konnte mit Äther ein Teil des freien Cedrols extrahiert werden; mit Natronlauge dagegen verlief die Verseifung rasch und quantitativ.

Betain-hydrochlorid-ester des p-Oxy-benzoesäure-methylesters.

1,5 g p-Oxy-benzoesäure-methylester wurden mit 2,0 g Betainyl-dichlorid durch dreistündiges Kochen in Chloroform verestert. Dann wurde vom Niederschlag abfiltriert und das Filtrat zur Trockene eingedampft. Der rohe, kristallisierte Ester war sehr unbeständig, er wurde durch Hydrogencarbonat momentan gespalten. Das analysierte Produkt besass einen Schmelzpunkt von 174—175°.

3,554 mg Subst. gaben 7,010 mg CO₂ und 1,905 mg H₂O
 8,610 mg Subst. gaben 4,440 mg AgCl
 $C_{13}H_{18}O_4NCl$ Ber. C 54,26 H 6,31 Cl 12,32%
 Gef. ,, 53,83 ,, 6,00 ,, 12,76%

Pikrat: Dieses wurde in üblicher Weise hergestellt und schmolz bei 164,5—165,5°.

3,784 mg Subst. gaben 6,558 mg CO₂ und 1,366 mg H₂O
 2,569 mg Subst. gaben 0,265 cm³ N₂ (12°, 724 mm)
 $C_{19}H_{20}O_{11}N_4$ Ber. C 47,50 H 4,20 N 11,66%
 Gef. ,, 47,30 ,, 4,04 ,, 11,77%

Anilid des Betain-hydrochlorids.

In eine Lösung von 1,0 g Anilin in 20 cm³ Chloroform wurden 2,2 g Betainyl-dichlorid eingetragen, wobei sofort eine starke Reaktion unter Wärmeentwicklung einsetzte. Nach kurzem Erwärmen hatte sich fast alles gelöst, doch kristallisierte die ganze Masse bald darauf spontan in feinen Nadelchen aus und war durch Zusatz von Chloroform nicht mehr in Lösung zu bringen. Der Niederschlag wog 2,47 g. Er wurde in Methanol gelöst und mit methanolischer Sublimat-Lösung als Quecksilber-Doppelverbindung gefällt. Das Anilid wurde durch Zersetzung des Doppelsalzes mit Schwefelwasserstoff regeneriert und zeigte nach dem Umkrystallisieren aus Methanol-Aceton den Smp. 216°. Die aus diesem Lösungsmittel erhaltenen Nadelchen wandelten sich bei mehrstündigem Stehen in derbe, glasklare Prismen um. Zur Analyse wurde 72 Stunden über Phosphor-pentoxyd getrocknet.

3,860 mg Subst. gaben 8,178 mg CO₂ und 2,565 mg H₂O
 C₁₁H₁₇ON₂Cl Ber. C 57,76 H 7,49%
 Gef. „ 57,82 „ 7,42%

Verseifungsversuche. Die wässrige Lösung einer Probe des Anilids wurde nacheinander mit Natriumhydrogencarbonat, Soda und Natronlauge versetzt und jedesmal nach dem Zusatz 15 Minuten mit Äther geschüttelt. Die Ätherlösung enthielt jedoch in keinem Falle Anilin. Dagegen wurde das Anilid durch kurzes Erhitzen mit starker Salzsäure verseift.

Das Monomethyl-anilid wurde in analoger Weise hergestellt, jedoch als farbloses, wasserlösliches Öl erhalten. Sein Quecksilberdoppelsalz war krystallisiert, das daraus regenerierte Anilid, wie auch das aus diesem hergestellte Pikrat konnten nur in öligler Form erhalten werden.

Versuche mit homologen Betainen.

α-Methyl-betainyl-dichlorid.

1,0 g α-Methyl-betain-hydrochlorid (durch Kondensation von α-Chlorpropionsäure-ester mit Trimethylamin und anschließende Verseifung hergestellt) wurden mit 3 cm³ Phosphoroxchlorid übergossen und 1,3 g fein pulverisiertes Phosphorpentachlorid (105% der Theorie) dazugefügt. Die Mischung wurde 1 Stunde auf 90° und anschliessend kurz zum Sieden erhitzt, wobei sich alles mit schwachgelber Farbe löste. Beim Abkühlen auf -10° krystallisierte das Säurechlorid in schönen Nadeln aus; nach dem Absaugen der Mutterlauge unter Feuchtigkeitsausschluss und Trocknen im Vakuum wog die Substanz 1,2 g.

Anilid des α-Methyl-betain-hydrochlorids.

0,55 g des α-Methylbetainyl-dichlorids wurden in eine Lösung von 1 cm³ Anilin in 10 cm³ Chloroform eingetragen, wobei sich in momentaner Reaktion fast die ganze Menge auflöste. Das Chloroform wurde abgedampft, der Rückstand in Wasser aufgenommen und aus der Lösung nach Zugabe von Natriumhydrogencarbonat bis zur alkalischen Reaktion das nicht acylierte Anilin mit Äther ausgeschüttelt. Die wässrige Lösung wurde sodann mit Salzsäure neutralisiert und mit Sublimat-Lösung das krystallisierte Quecksilber-Doppelsalz gefällt. Dieses, in üblicher Weise aufgearbeitet, lieferte das in feinen Nadeln krystallisierende, bei 209,5—210° schmelzende Anilid. Zur Analyse wurde 72 Stunden über Phosphorperoxyd getrocknet.

3,846 mg Subst. gaben 8,350 mg CO₂ und 2,734 mg H₂O
 C₁₂H₁₃ON₂Cl Ber. C 59,37 H 7,99%
 Gef. „ 59,25 „ 7,95%

Umsetzung von β-Homo-betain-hydrochlorid mit Phosphorpentachlorid.

10 g β-Alanin-betain-hydrochlorid und 12,4 g Phosphorpentachlorid (1 Äquivalent) wurden in 35 g Chloroform auf 80° erwärmt, wobei sich die anfangs pulverige Masse in einen schön krystallisierten Niederschlag verwandelte.

Nach 3 Stunden wurde die Mutterlauge vom Krystall-Niederschlag abgetrennt und dieser untersucht. Die Krystalle waren sehr hygroskopisch, lösten sich aber in Wasser ohne sichtbare Reaktion auf. Auf Zusatz von Alkalien trat der charakteristische Geruch des Trimethylamins auf. Mit Natriumpikrat wurde ein bei 217—218° schmelzendes Pikrat erhalten, das mit Trimethylamin-pikrat identisch war. Die Chloroform-Mutterlauge des Reaktionsproduktes wurde anschliessend destilliert und die Fraktion vom Sdp. 60—85° mit Anilin versetzt. Dabei bildete sich das Anilid der Acrylsäure (Smp. 102,5—103,5°).

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung von Hrn. W. Manser ausgeführt.

Organisch-chemisches Laboratorium
 der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.