

# Neue Synthesen des Hordenins

Von

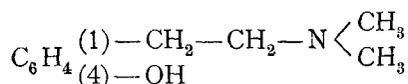
Ernst Späth und Philipp Sobel

Aus dem I. Chemischen Laboratorium der Universität in Wien

(Vorgelegt in der Sitzung am 8. Jänner 1920)

## Allgemeines.

Léger<sup>1</sup> entdeckte im Jahre 1906 in den Gerstenkeimen einen basischen Körper, den er Hordenin nannte und welchem er mit Gäbel<sup>2</sup> die Formel



zuschrieb. Da man bald fand, daß das Hordenin in allen jenen Fällen mit gutem Erfolg angewendet werden kann, in denen die Gerste heilkräftig wirkt, war man bestrebt, diesen verhältnismäßig einfach gebauten Stoff durch die Synthese leichter zugänglich zu machen.

Zuerst stellte Barger<sup>3</sup> Hordenin in der Weise her, daß er Phenyläthylalkohol über Phenyläthylchlorid in das Phenyl dimethylaminoäthan überführte, dessen *p*-Nitroprodukt durch Reduktion, Diazotieren und Verkochen kleine Mengen eines Stoffes gab, der mit dem aus der Gerste erhaltenen Alkaloid identisch war.

Weiter hat Rosenmund<sup>4</sup> durch Reduktion des aus Anisaldehyd und Nitromethan gewonnenen *p*-Methoxy- $\omega$ -nitrostyrols in guter Ausbeute

<sup>1</sup> Léger, Compt. rend. de l'Acad. des Sc., 142, 108 (1908).

<sup>2</sup> Gäbel, Arch. d. Pharm., 244, 435 (1906).

<sup>3</sup> Barger, Journ. Chem. Soc., 95, 1123 (1909).

<sup>4</sup> Rosenmund, Ber. Deutsch. chem. Ges., 42, 4779 (1909).

$\alpha$ -[*p*-Methoxyphenyl],  $\beta$ -aminoäthan dargestellt, das nun beim Methylieren Hordeninmethyläther gab. Indes hatte die praktische Durchführung der letzteren Reaktion große Schwierigkeiten, weil selbst beim Einwirken der berechneten Mengen Jodmethyl und Amin in der Hauptsache quaternäre Salze und unverändertes Ausgangsmaterial entstanden. Immerhin ist es Rosenmund gelungen, sehr kleine Mengen Hordeninmethyläther und daraus durch Verseifen mit Jodwasserstoffsäure Hordenin selbst zu gewinnen.

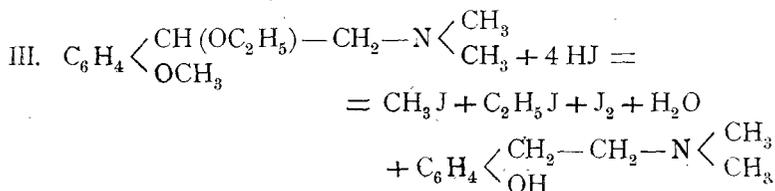
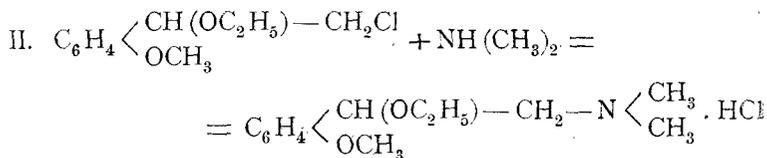
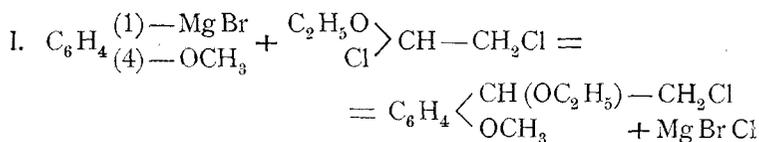
Beide Synthesen hatten zunächst nur die eine Bedeutung, daß dadurch die Konstitution des Hordenins bestätigt erschien.

Später hat auch Vosswinkel<sup>1</sup> aus Anisol über das  $\alpha$ -[*p*-Methoxyphenyl]- $\alpha$ -keto,  $\beta$ -chloräthan nach Ersatz von Chlor gegen  $-\text{N} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$  und Reduktion mit Jodwasserstoffsäure in geringer Ausbeute Hordenin erhalten.

Technisch dürfte Hordenin nach einem Patent der Farbenfabriken F. Bayer & Co.<sup>2</sup> durch Vakuumdestillation des leichter erhältlichen Hordeninjodmethylates dargestellt werden.

Es war nun von Interesse, festzustellen, ob das medizinisch wichtige Hordenin durch eine andere allgemeinere Synthese darstellbar ist, was uns auch deshalb wertvoll erschien, weil dem Hordenin ähnlich gebaute Basen zumeist starke physiologische Wirkungen ausüben.

Zunächst versuchten wir, wenn auch erfolglos, das Alkaloid gemäß folgenden Reaktionsgleichungen zu gewinnen:



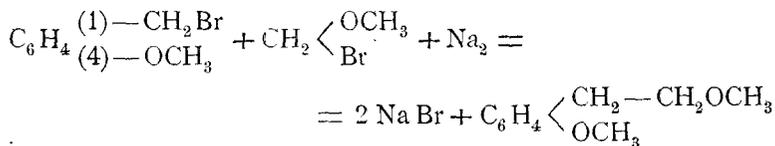
<sup>1</sup> Vosswinkel, Ber. Deutsch. chem. Ges., 45, 1006 (1912).

<sup>2</sup> Chem. Zentr., 1911, I, 1263.

Der Dichloräther ist nach Lieben<sup>1</sup> leicht erhältlich. Die Einwirkung von *p*-Bromanisol auf Magnesium erfolgt glatt, was von Interesse ist, weil nach der Erfahrung des einen von uns das ähnlich gebaute Bromveratrol (Br, OCH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>: 1, 3, 4) auf Magnesium in ätherischer Lösung nicht einwirkt. Die Umsetzung I findet leicht statt, doch ist die Reinigung des Reaktionsproduktes mit Schwierigkeiten verknüpft. Beim Destillieren im Vakuum spaltet nämlich das Rohprodukt Äthylalkohol ab und geht hierbei in  $\alpha$ -[*p*-Methoxyphenyl],  $\beta$ -chloräthylen über, dessen Chloratom nur geringe Reaktionsfähigkeit zeigt. Doch konnten wir auch durch Umsetzen des ungereinigten Körpers mit wasserfreiem Dimethylamin gemäß II  $\alpha$ [*p*-Methoxyphenyl],  $\alpha$ -äthoxy,  $\beta$ -dimethylaminoäthan in guter Ausbeute erhalten. Die Reaktion III, die nun zum Hordenin führen sollte, verlief schlecht, indem bei kurzem Einwirken von Jodwasserstoffsäure wohl ein basischer, doch mit dem Hordenin nicht identischer Körper entstand, bei längerem Kochen aber der Stickstoff als Amin abgespalten und nichtbasische Produkte gebildet wurden. Letzteres Verhalten der  $\alpha$ -Phenyl,  $\beta$ -aminoäthane wurde auch von anderen Forschern<sup>2</sup> beobachtet und als charakteristisch für die  $\beta$ -Stellung des Stickstoffs zum Phenylrest angesehen.

Schließlich konnten wir aber Hordenin nach folgendem Verfahren herstellen:

Der aus Anisaldehyd und alkoholischem Ätzkali gewonnene Anisylalkohol wurde durch Bromwasserstoff in Anisylbromid übergeführt und hierauf mit dem leicht erhältlichen Brommethyläther und Natrium in absolut ätherischer Lösung zur Reaktion gebracht. Die hierbei eintretende Umsetzung



<sup>1</sup> Ann. d. Chem., 146. 181 (1868).

<sup>2</sup> Z. B. Mannich, Arch. d. Pharm., 248, 129, 135 (1910).

ergab in guter Ausbeute  $\alpha$ -[*p*-Methoxyphenyl],  $\beta$ -methoxyäthan, aus dem durch Erwärmen mit bei 0° gesättigter Bromwasserstoffsäure unter Verseifen der beiden Methoxygruppen und Ersatz des alkoholischen Hydroxylrestes gegen Brom das  $\alpha$ -[*p*-Oxyphenyl],  $\beta$ -bromäthan entstand, welches mit wasserfreiem Dimethylamin glatt Hordenin lieferte.

Die Darstellung des  $\alpha$ -[*p*-Oxyphenyl]- $\beta$ -methoxyäthans konnten wir auch nach einer zweiten Methode durchführen.

Wir stellten aus Anisaldehyd nach der Perkin'schen Synthese *p*-Methoxyzimtsäure her, lagerten an dieselbe Brom an und zersetzten diese Verbindung durch Kochen mit Soda-lösung, wobei unter Bromwasserstoff- und Kohlendioxidabspaltung  $\alpha$ -[*p*-Methoxyphenyl],  $\beta$ -Bromäthylen entstand. Dieser Körper gab beim Erhitzen mit Natriummethylat ein leicht trennbares Gemenge von  $\alpha$ -[*p*-Methoxyphenyl],  $\beta$ -methoxyäthylen und *p*-Methoxyphenylacetylen, von denen die erstere Verbindung durch katalytische Reduktion mit Palladium-Bariumsulfat in das vorher erhaltene  $\alpha$ -[*p*-Methoxyphenyl],  $\beta$ -methoxyäthan überging. Das als Nebenprodukt gewonnene *p*-Methoxyacetylen wird beim Erhitzen mit methylalkoholischem Ätzkali unter Addition von Methylalkohol in weitere Mengen  $\alpha$ -[*p*-Methoxyphenyl]- $\beta$ -methoxyäthylen übergeführt. Das so erhaltene  $\alpha$ -[*p*-Methoxyphenyl],  $\beta$ -methoxyäthan gibt, wie vorhin erwähnt, durch aufeinanderfolgende Einwirkung von Bromwasserstoffsäure und Dimethylamin in guter Ausbeute Hordenin.

Die beschriebenen Synthesen haben vor anderen Methoden den Vorteil, daß hierdurch auch die sonst schwer herstellbaren sekundären Amine dieser Reihe gewonnen werden können.

Das in dieser Arbeit benutzte Palladium-Bariumsulfat ist bereits von anderen Forschern<sup>1</sup> verwendet worden, um in organischen Verbindungen Halogene durch Wasserstoff zu ersetzen. Gelegentlich dieser Versuche wurden auch Reduktionswirkungen beobachtet. Wie nun der eine von uns an mehreren Beispielen fand, ist dieser Katalysator sehr geeignet, ungesättigte Verbindungen in gesättigte zu überführen.

<sup>1</sup> Z. B. Rosenmund und Zetzsche, Ber. Deutsch. chem. Ges., 51, 578 (1918).

## Experimentelles.

Synthetischer Versuch mittels *p*-Bromanisol  
und 1, 2-Dichloräther.

Zunächst wurde *p*-Bromphenol nach Hantsch und Mai<sup>1</sup> in guter Ausbeute dargestellt. Die Reinigung des Rohproduktes geschah durch fraktionierte Destillation im Vakuum, wobei die Hauptmenge (70 %) bei 12 mm und 127 bis 132° destillierte. Die Umwandlung in *p*-Bromanisol erfolgte durch Ätznatron und Dimethylsulfat nach der Methode von Ullmann.<sup>2</sup>

Zur Gewinnung von *p*-Methoxyphenylmagnesiumbromid wurden in einen mit Rückflußkühler verbundenen trockenen Kolben 4·85 g »Magnesium Grignard«, einige Kubikzentimeter einer Lösung von 37·4 g *p*-Bromanisol in 150 cm<sup>3</sup> absolutem Äther und einige Körnchen Jod gegeben. Nach kurzem schwachem Erwärmen am Wasserbade verschwand die Jodfärbung und das Magnesium ging unter lebhafter Reaktion in Lösung. In dem Maße, als die Reaktion nachließ, wurde durch den Kühler der Rest der *p*-Bromanisollösung portionenweise zugegeben und schließlich noch eine Stunde am Wasserbade gekocht.

Hierauf wurden 30·3 g durch Destillation gereinigter 1, 2-Dichloräther<sup>3</sup> in 30 cm<sup>3</sup> absolutem Äther auf etwa -15° abgekühlt und dann die Organomagnesiumlösung langsam und unter fortgesetztem Kühlen zutropfen gelassen, wobei jeder einfallende Tropfen ein lebhaftes Aufzischen auslöste. Nach Ablauf der Reaktion wurde mit Wasser zersetzt, mit Äther aufgenommen, getrocknet und nach dem Abdestillieren des Äthers im Vakuum destilliert. Unter starkem Schäumen gingen bei 16 mm und 162 bis 167° 9·1 g einer dicklichen Flüssigkeit über, die sich nach der Analyse als ein Gemisch erwies.

- I. 0·1858 g Substanz gaben 0·4250 g CO<sub>2</sub> und 0·0990 g H<sub>2</sub>O.
- II. 0·1274 g Substanz gaben 0·2921 g CO<sub>2</sub> und 0·0631 g H<sub>2</sub>O.
- III. 0·2170 g gaben nach Zeisel 0·2846 g Ag J.
- IV. 0·1268 g gaben nach Carius 0·1029 g Ag Cl.

---

<sup>1</sup> Hantsch und Mai, Ber. Deutsch. chem. Ges., 28, 978 (1895).

<sup>2</sup> Ullmann, Ann. d. Chem., 327, 114 (1902).

<sup>3</sup> Lieben, l. c.

Gef. C I 62·40, II 62·53, H I 5·96, II 5·54, Ag J 131<sup>0</sup>/<sub>10</sub>, Cl 20·06<sup>0</sup>/<sub>10</sub>.

Ber. für  $C_6H_4$   $\left\{ \begin{array}{l} (1) \text{ CH (OC}_2\text{H}_5) - \text{CH}_2\text{Cl} \\ (4) \text{ OCH}_3 \end{array} \right.$  C 61·52, H 7·04<sup>0</sup>/<sub>10</sub>, Ag J für

1 OCH<sub>3</sub> + 1 OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> 218·9<sup>0</sup>/<sub>10</sub>, Cl 16·52<sup>0</sup>/<sub>10</sub>.

Ber. für  $C_6H_4$   $\left\{ \begin{array}{l} \text{CH} = \text{CH} - \text{Cl} \text{ (1)} \\ \text{OCH}_3 \text{ (4)} \end{array} \right.$  C 64·09, H 5·38, 139<sup>0</sup>/<sub>10</sub> Ag J, Cl 21·03<sup>0</sup>/<sub>10</sub>.

Eigentümlicherweise geben die in  $\beta$ -Stellung halogen-substituierten Abkömmlinge des Anisols häufig zu kleine Methoxylwerte, vielleicht deshalb, weil beim Kochen mit Jodwasserstoffsäure Harze entstehen, die infolge ihrer Schwerlöslichkeit nicht vollständig entmethyliert werden.<sup>1</sup>

Daß das untersuchte Öl ein Gemenge war, ergab sich aus der Wasserdampfdestillation. Hierbei gingen 4·7 g einer bei 11 mm und 128 bis 130° siedenden, farblosen, nach Anis riechenden Flüssigkeit über, die sich nach den Analysen und beim direkten Vergleich als  $\alpha$ -[*p*-Methoxyphenyl],  $\beta$ -chloräthylen erwies. Diese Verbindung war aus dem zunächst entstandenen  $\alpha$ -[*p*-Methoxyphenyl],  $\alpha$ -äthoxy,  $\beta$ -chloräthan durch Abspaltung von Äthylalkohol hervorgegangen und dies hatte das beim Destillieren auftretende Schäumen hervorgerufen.

I. 0·1331 g gaben nach Carius 0·1073 g Ag Cl.

II. 0·1388 g gaben 0·3170 g CO<sub>2</sub> und 0·0638 g H<sub>2</sub>O.

Gef. C 62·31, H 5·14, Cl 19·94<sup>0</sup>/<sub>10</sub>.

Ber. für  $C_6H_4$   $\left\{ \begin{array}{l} \text{CH} = \text{CHCl} \\ \text{OCH}_3 \end{array} \right.$  C 64·09, H 5·38, Cl 21·03<sup>0</sup>/<sub>10</sub>.

Da diese Verbindung anscheinend noch nicht völlig rein war, stellten wir zum Vergleich  $\alpha$ -[*p*-Methoxyphenyl],  $\beta$ -chloräthylen nach einer Methode<sup>2</sup> dar, die sich für die Gewinnung derartiger Stoffe als brauchbar erwiesen hatte.

3·86 g *p*-Methoxyzimtsäure, die nach G. Eigel<sup>3</sup> hergestellt worden war, wurden in der berechneten Menge Ätz-

<sup>1</sup> Siehe auch Boyd und Pitman, Journ. of Chem. Soc., 87, 1255 (1905).

<sup>2</sup> Nef, Ann. d. Chem., 308, 267 (1899).

<sup>3</sup> G. Eigel, Ber. Deutsch. chem. Ges., 20, 2530 (1887).

kali gelöst und mit einer Lösung von 8·8 g kristallisierter Soda in 60  $cm^3$  Wasser, die bei  $+4^\circ$  mit Chlor gesättigt worden war, versetzt. Ähnlich wie schon E. Erlenmeyer und Lipp<sup>1</sup> bei der Zimtsäure beobachtet haben, tritt auch hier sogleich eine milchige Trübung auf, die in der Hauptsache das *p*-Methoxy,  $\omega$ -chlorstyrol enthält. Nach halbstündigem Stehen wurde mit schwefeliger Säure die überschüssige unterchlorige Säure zerstört, dann angesäuert und hierauf mittels Äther die abgeschiedene *p*-Methoxyphenylchlormilchsäure und das zuerst ausgefallene *p*-Methoxy- $\omega$ -chlorstyrol aufgenommen. Der Ätherrückstand wurde nun mit 15  $cm^3$  Wasser 3 Stunden im Einschlußrohr auf  $160^\circ$  erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasserdampf destilliert, das übergegangene Öl mit Äther aufgenommen und fraktioniert destilliert. Nahezu alles (0·85 g) ging bei 19 mm und  $137$  bis  $140^\circ$  als farblose, anisartig riechende Flüssigkeit über.

I. 0·1894 g gaben nach Carius 0·1618 g Ag Cl.

II. 0·1775 g gaben nach Zeisel unter Hinzufügen von Phenol 0·2279 g Ag J.

Gef. Cl 21·13, OCH<sub>3</sub> 16·97 %.

Ber. für C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>  $\left\{ \begin{array}{l} \text{CH}=\text{CHCl} \\ \text{OCH}_3 \end{array} \right.$  Cl 21·03, OCH<sub>3</sub> 18·46 %.

Mithin darf man wohl auch dem vorher beschriebenen Körper, der sich in allen Eigenschaften mit dem zuletzt genannten identisch erwies, die gleiche Konstitution zuschreiben.

Infolge der unerwünschten Abspaltung von Äthylalkohol bei der Destillation des aus *p*-Methoxyphenylmagnesiumbromid und Dichloräther erhaltenen Rohproduktes verzichteten wir auf eine weitere Reinigung und ließen bei einem neuen Versuch direkt wasserfreies Dimethylamin darauf einwirken.

Das aus 18·6 g *p*-Bromanisol erhaltene Reaktionsprodukt wurde mit 14 g wasserfreiem Dimethylamin 12 Stunden im Einschlußrohr bei Zimmertemperatur belassen und dann noch

<sup>1</sup> Erlenmeyer und Lipp, Ann. d. Chem., 219, 185 (1883)

5 Stunden auf 100° erhitzt. Das angesäuerte Reaktionsgemisch wurde zunächst durch Äther von nichtbasischen Stoffen befreit, dann alkalisch gemacht und das abgeschiedene Öl mit Äther aufgenommen und im Vakuum destilliert. Fast alles (4.2 g) ging bei 12 mm und 150 bis 160° über, bei nochmaligem Fraktionieren destillierte die Hauptmenge bei 14 mm und 152 bis 153°. Das basische, schwach aminartig riechende Öl wurde in Form des schön krystallisierenden Platinsalzes analysiert. Zur Analyse wurde das im Vakuum über Schwefelsäure getrocknete Salz verwendet.

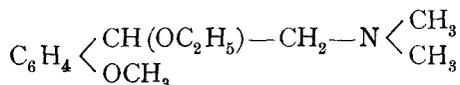
I. 0.1525 g gaben 0.0349 g Platin.

II. 0.1490 g gaben nach Zeisel 0.1535 g Ag J.

Gef. Pt 22.88 0/0, Ag J 103 0/0.

Ber. für  $\left[ \text{C}_6\text{H}_4 \begin{array}{l} \langle \text{CH}(\text{OC}_2\text{H}_5) - \text{CH}_2 - \text{N} \langle \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \rangle \\ \langle \text{OCH}_3 \end{array} \right]_2 \text{H}_2\text{PtCl}_6$  Pt 22.79 0/0, Ag J 109.6 0/0.

Aus diesen Analysen und der durchgeführten Synthese geht hervor, daß in dieser Verbindung das gesuchte Amin



vorliegt.

Wir versuchten nun, diesen Körper durch Erhitzen mit Jodwasserstoffsäure in Hordenin zu überführen.

Bei kurzem Kochen entsteht eine Base, die nicht Hordenin ist und das alkoxyfreie Amin sein dürfte. 0.5 g wurden mit 4 cm<sup>3</sup> Jodwasserstoffsäure (sp. Gew. 1.7) und etwas rotem Phosphor 5 Minuten gekocht. Durch Ausziehen mittels Äther wurde aus der schwach alkalisch gemachten Lösung eine dickkölige, später harzig erstarrende Masse erhalten, aus der durch Sublimation im Vakuum kein Hordenin isoliert werden konnte.

Bei einem zweiten und dritten Versuch wurde eine halbe, respektive 2 Stunden gekocht, wobei die Menge der nicht basischen Substanz zunahm und nur ein minimaler basischer Rest zurückblieb. Auch ein Reduktionsversuch, wie ihn Vosswinkel<sup>1</sup> ausführte, gab kein Hordenin.

<sup>1</sup> L. c.

Es ist wohl möglich, daß beim Arbeiten mit größeren Substanzmengen etwas Hordenin erhalten wird, jedenfalls wären aber die Ausbeuten nach dieser Methode so klein, daß sie für eine praktische Verwertung nicht in Betracht käme.

### Synthetischer Versuch mittels Anisylbromid und Brommethyläther.

Anisylbromid  $C_6H_4$   $\left\{ \begin{array}{l} CH_2 Br \quad (1) \\ OCH_3 \quad (4) \end{array} \right.$  wurde nach den Angaben von Späth<sup>1</sup>

in guter Ausbeute erhalten, Brommethyläther wurde nach L. Henry<sup>2</sup> aus Trioxymethylen, Methylalkohol und Bromwasserstoff dargestellt.

Zur Einwirkung dieser beiden Bromalkyle auf Natrium wurden zu 85·2 g Anisylbromid und 70 cm<sup>3</sup> Brommethyläther in 300 cm<sup>3</sup> absolutem Äthyläther 28 g zu feinem Draht gepreßtes Natrium gegeben. Der Reaktionskolben, der mit einem Rückflußkühler verbunden war, befand sich in einem Bad von fließendem Wasser, weil infolge der bald einsetzenden lebhaften Reaktion der Äther zu sieden begann. Nach etwa 12stündigem Stehen wurde noch 2 Stunden am Wasserbade gekocht. Das bei der Reaktion gebildete Bromnatrium war infolge Auflösung von Natrium tiefblau gefärbt. Das Reaktionsprodukt wurde filtriert, der Salzurückstand mit Äther nachgewaschen und nach dem Abdestillieren des Äthers im Vakuum fraktioniert. Bei 13 mm und 120 bis 140° gingen 36 g einer farblosen Flüssigkeit über. Im Kölbchen blieb ein höher siedender Rückstand, der sich als das bei 126 bis 127° schmelzende Diparadimethoxydibenzyl<sup>3</sup> erwies. Die zuerst erhaltene Flüssigkeit destillierte bei nochmaligem Fraktionieren zum größten Teil bei 12 mm und 119 bis 121°. Die Gesamtausbeute an nicht ganz reinem Produkt beträgt 48 % der für das verwendete Anisylbromid berechneten Menge.

Gemäß der durchgeführten Synthese und den Analysen liegt  $\alpha$ -[*p*-Methoxyphenyl],  $\beta$ -methoxyäthan vor.

<sup>1</sup> E. Späth, Mon. f. Chem., 34, 2000 (1913).

<sup>2</sup> L. Henry, Ber. Deutsch. chem. Ges., 26, Ref. 933 (1893).

<sup>3</sup> Siehe Späth, Mon. f. Chem., 34, 2002 (1913).

- I. 0·1075 g gaben 0·2768 g CO<sub>2</sub> und 0·0771 g H<sub>2</sub>O.  
 II. 0·1895 g Substanz gaben 0·4885 g CO<sub>2</sub> und 0·1363 g H<sub>2</sub>O.  
 III. 0·1117 g gaben nach Zeisel unter Zusatz von Essigsäureanhydrid  
 0·3085 g Ag J.

Gef. C I 70·25, II 70·33, H I 8·02, II 8·05, OCH<sub>3</sub> 36·50 %.

Ber. für C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> C 72·24, H 8·49, OCH<sub>3</sub> 37·36 %.

Der geringere Kohlenstoffgehalt beruht auf der Anwesenheit einer kleinen Menge eines bromhaltigen Körpers, wie eine Probe mit Kupferoxyd zeigte. Um nicht Substanz zu verlieren, haben wir von einer weiteren Reinigung Abstand genommen, um so mehr, als nach dem nahe übereinstimmenden Methoxylgehalt nur der angenommene Körper vorliegen kann.

Durch Erhitzen mit konzentrierter Bromwasserstoffsäure wurden die beiden Methoxylgruppen verseift und das alkoholische Hydroxyl unter Wasseraustritt durch Brom versetzt.

Zu diesem Behufe erhitzen wir 4 g  $\alpha$ -[*p*-Methoxyphenyl],  $\beta$ -methoxyäthan mit 10 cm<sup>3</sup> bei 0° gesättigter Bromwasserstoffsäure unter häufigem Umschütteln 2 Stunden im Einschlußrohr auf 100°. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser verdünnt, mit Äther ausgeschüttelt und der nach dem Abdestillieren des Äthers bleibende Rückstand im Vakuum fraktioniert. Bei 14·5 mm ging die Hauptmenge bei 153 bis 165° über, ein Teil verharzte. Das Destillat erstarrte zu einer bei 69 bis 72° schmelzenden Krystallmasse, die 3·8 g wog. Durch mehrmaliges Umlösen aus wenig Äther und Versetzen mit niedrig siedendem Petroläther oder auch durch Umkrystallisieren aus wenig heißem, bei 100° siedendem Ligroin erhielten wir schöne, seidenglänzende, farblose Nadeln, die zumeist büschelförmig vereinigt erscheinen und bei 89 bis 91° schmelzen. Später fanden wir, daß es vorteilhaft ist, das Destillieren zu vermeiden und nur aus Ligroin umzulösen. Die Verbindung hat einen schwach anisartigen Geruch und ist in Kalilauge leicht löslich, wodurch ihre Phenolnatur bewiesen erscheint. Dieser Körper, der die unangenehme Eigenschaft besitzt, Ekzeme hervorzurufen, hat die Konstitution eines  $\alpha$ -[*p*-Oxyphenyl],  $\beta$ -bromäthans.

I. 0·1792 g gaben 0·3097 g CO<sub>2</sub> und 0·0670 g H<sub>2</sub>O.

II. 0·2170 g gaben nach Carius 0·2031 g Ag Br.

III. 0·1739 g gaben nach Carius 0·1616 g Ag Br.

Gef. C 47·15, H 4·18, Br 39·93, 39·54 0/10.

Gef. für C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>  $\left\langle \begin{array}{l} \text{CH}_2-\text{CH}_2\text{Br} \\ \text{OH} \end{array} \right.$  C 47·76, H 4·51, Br 39·76 0/10.

Zur Überführung dieser Verbindung in Hordenin ließen wir Dimethylamin darauf einwirken. Hierbei zeigte es sich, daß es nicht gleichgültig ist, ob man wässriges, alkoholisches oder wasserfreies Dimethylamin nimmt und daß auch die Temperatur einen wesentlichen Einfluß auf die Umsetzung ausübt. Auf Grund einer Reihe von Versuchen fanden wir, daß man die besten Ausbeuten an Hordenin beim Arbeiten mit wasserfreiem Dimethylamin bei Zimmertemperatur erhält.

3 g  $\alpha$ -[*p*-Oxyphenyl],  $\beta$ -chloräthan wurden in einer Kältemischung mit 12 g wasserfreiem Dimethylamin vermischt und in einem Einschlußrohr 2½ Tage stehen gelassen. Nach dem Öffnen wurde zunächst das restliche Dimethylamin abdestilliert, mit Salzsäure angesäuert und mit Äther ausgeschüttelt, um die nicht basischen Stoffe zu entfernen. Nun wurde die saure Lösung mit Sodalösung schwach alkalisch gemacht und mit reinem Äther mehrmals ausgezogen. Nach dem Abdestillieren dieser Lösung hinterblieben 1·99 g rohen, bei 97 bis 100° schmelzenden Hordenins. Durch Umlösen aus Äther bekamen wir Krystalle, die bei 117 bis 118° schmelzen. Der Mischschmelzpunkt mit Hordenin Merk, das bei 117 bis 118° schmolz, lag bei 117 bis 118°. Die Ausbeute war an rohem Produkt 82 0/10.

0·1592 g gaben 0·4235 g CO<sub>2</sub> und 0·1242 g H<sub>2</sub>O. Gef. C 72·57, H 8·73 0/10. Ber. für C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>ON C 72·68, H 9·15 0/10.

Das hier gewonnene und das von Merk bezogene Hordenin zeigten unter dem Mikroskop die gleichen, zumeist sternförmig gekreuzten Prismen.

### Synthese des Hordenins über *p*-Methoxyzimtsäure.

*p*-Methoxyzimtsäure wurde nach Eigel<sup>1</sup> aus Anisaldehyd gemäß der Perkin'schen Reaktion erhalten. Diese Säure läßt sich nach einem von Nef<sup>2</sup> an der Zimtsäure studierten Verfahren entsprechend den Angaben von Manchot<sup>3</sup> leicht in  $\alpha$ -[*p*-Methoxyphenyl],  $\beta$ -bromäthylen überführen.

Wir verfahren in folgender Weise: 5 g der gepulverten *p*-Methoxyzimtsäure wurden mit 25 cm<sup>3</sup> Chloroform übergossen und durch einen Tropftrichter eine Lösung von 4.46 g Brom in 15 cm<sup>3</sup> Chloroform unter Umschütteln und Kühlen eingetragen. Nach dem Abdestillieren des Chloroforms wurde der Rückstand mit überschüssiger 10prozentiger Sodalösung versetzt und 1 Stunde im Wasserbade erhitzt. Das hierauf mit Wasserdampf übertriebene Produkt erstarrte, schmolz roh bei 45 bis 47° und wog 4.64 g. Nach dem Umlösen aus mit Wasser verdünntem Äthylalkohol lag der Schmelzpunkt bei 55°. Das hier vorliegende *p*-Methoxy- $\omega$ -bromstyrol, für welches Manchot den Schmelzpunkt 55 bis 56° fand, gab folgende Analysenergebnisse:

- I. 0.1629 g gaben 0.2971 g CO<sub>2</sub> und 0.0570 g H<sub>2</sub>O.
- II. 0.1874 g gaben nach Carius 0.1634 g Ag Br.
- III. 0.1560 g gaben bei der Methoxylbestimmung nach Zeisel unter Zusatz von Essigsäureanhydrid 0.1410 g Ag J.

Gef. I C 49.76, H 3.95, II Br 37.11, III OCH<sub>3</sub> 11.95 %.

Ber. für C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>OBr C 50.70, H 4.23, Br 37.56, OCH<sub>3</sub> 14.56 %.

Wir versuchten nun, in diesem Körper das Bromatom durch eine nicht leicht reduktionsfähige Gruppe zu ersetzen und die dann erhaltene Verbindung katalytisch zu reduzieren.

Zunächst wollten wir an Stelle des Broms einen Acetylrest einführen, doch verlief die Umsetzung des *p*-Methoxy- $\omega$ -bromstyrols mit Natriumacetat selbst bei 170° in äthylalkoholischer Lösung im Bombenrohr so langsam, daß wir von einer weiteren Untersuchung absahen.

Leichter verlief die Umsetzung mit Natriummethylat. Je 6 Portionen von 5 g *p*-Methoxy- $\omega$ -bromstyrol wurden mit einer Lösung von 0.81 g Natrium in 10 cm<sup>3</sup> absolutem Methyl-

<sup>1</sup> Eigel, Ber. Deutsch. chem. Ges., 20, 2530 (1887).

<sup>2</sup> Nef, Ann. d. Chem., 308, 267 (1899).

<sup>3</sup> W. Manchot, Ann. d. Chem., 387, 283 (1911).

alkohol 6 Stunden im Einschlußrohr auf 160 bis 170° erhitzt. Durch Äther wurde dem mit Wasser versetzten Reaktionsgemisch ein Gemenge von *p*-Methoxyphenylacetylen und  $\alpha$ -[*p*-Methoxyphenyl],  $\beta$ -methoxyäthylen entzogen. Zur Trennung dieser Verbindungen wurde in Äthylalkohol gelöst und mit einer alkoholischen ammoniakalischen Silbernitratlösung so lange versetzt, bis keine Fällung von *p*-Methoxyphenylacetylsilber mehr eintrat. Das Filtrat wurde mit Wasser verdünnt und mehrmals mit Äther ausgeschüttelt. Nach dem Abdestillieren des Äthers blieb ein Öl, welches bei 16 *mm* und 140 bis 145° siedete. Es enthält noch geringe Mengen eines Bromkörpers, ist aber zum größten Teil  $\alpha$ -[*p*-Methoxyphenyl],  $\beta$ -methoxyäthylen.

I. 0·1745 *g* gaben 0·4495 *g* CO<sub>2</sub> und 0·0982 *g* H<sub>2</sub>O.

II. 0·1821 *g* Substanz gaben nach Zeisel unter Zusatz von Essigsäureanhydrid 0·4262 *g* Ag J.

Gef. I C 70·28, H 6·28, OCH<sub>3</sub> 30·93 %.

Ber. für C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub> C 73·18, H 7·37, OCH<sub>3</sub> 37·80 %.

Diese Verbindung wurde nun katalytisch reduziert.

4·5 *g* des rohen  $\alpha$ -[*p*-Methoxyphenyl],  $\beta$ -methoxyäthylens wurden in einer Schüttelente mit 2 *g* fünfprozentigem Palladiumbariumsulfat und verdünnter wässriger Natriumacetatlösung in Wasserstoff unter Druck geschüttelt, wobei rasch Wasserstoff aufgenommen wurde. Hierbei wurden bei 0° und 760 *mm* 765 *cm*<sup>3</sup> absorbiert, während die theoretische Menge bei 0° und 760 *mm* 611 *cm*<sup>3</sup> beträgt. Das Reaktionsprodukt wurde ausgeäthert und nach dem Abdestillieren des Äthers fraktioniert. Nach einem kleinen Vorlauf, der wohl *p*-Methoxyäthylbenzol sein dürfte, ging die Hauptmenge (3·35 *g*) bei 15 *mm* und 120 bis 126° über. Bei nochmaligem Destillieren siedete fast alles bei 14 *mm* und 121 bis 123°. Wir haben diesen Körper schon früher erhalten und damals übereinstimmend mit dem jetzigen Befund den Siedepunkt 119 bis 121° bei 12 *mm* gefunden. Eine Methoxylbestimmung erhärtete diese Annahme.

0·1435 g gaben nach Zeisel unter Hinzufügen von Essigsäureanhydrid  
0·3976 g Ag J.

Gef.  $\text{OCH}_3$  36·62 0/0; ber. für  $\text{C}_8\text{H}_8(\text{OCH}_3)_2$  37·36 0/0.

Die Umwandlung dieses Stoffes in  $\alpha$ -[*p*-Oxyphenyl],  $\beta$ -bromäthan und des weiteren in Hordenin erfolgte genau so, wie früher beschrieben wurde.

Das als Nebenprodukt erhaltene *p*-Methoxyphenylacetylen läßt sich, wie schon Nef<sup>1</sup> am Phenylacetylen gezeigt hat, durch Erhitzen mit methylalkoholischem Ätzkali zum Teil in  $\alpha$ -[*p*-Methoxyphenyl],  $\beta$ -methoxyäthylen umwandeln, wodurch die Gesamtausbeuten wesentlich verbessert werden.

Vorerst wurde das früher abgeschiedene *p*-Methoxyphenylacetylen Silber zur Isolierung des Kohlenwasserstoffes mit Zyankaliumlösung erwärmt und dann mit Wasserdampf destilliert.

3·3 g des so erhaltenen Produktes wurden mit 5·1 g Methylalkohol und etwa 5 g Ätzkali 6 Stunden im Einschlußrohr auf 130 bis 140° erhitzt. Wie vorher angegeben wurde das Reaktionsgemisch aufgearbeitet und gab 1·4 g nicht völlig reines  $\alpha$ -[*p*-Methoxyphenyl],  $\beta$ -methoxyäthylen vom Siedepunkte 142·5 bis 143·5° und 16 mm.

0·1649 g gaben nach Zeisel 0·4310 g Ag J. Gef.  $\text{OCH}_3$  34·52 0/0; ber. für  $\text{C}_8\text{H}_8(\text{OCH}_3)_2$  37·80 0/0.

---

<sup>1</sup> Nef, Ann. d. Chem., 308, 270 (1899).