

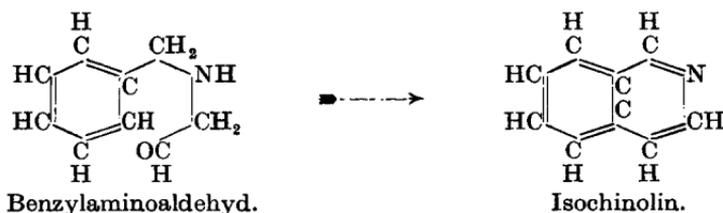
Mitteilung aus dem pharmazeutischen Institut der
Universität Berlin.

Ueber einige Derivate des Benzylamins.

Von C. Mannich und R. Kuphal.

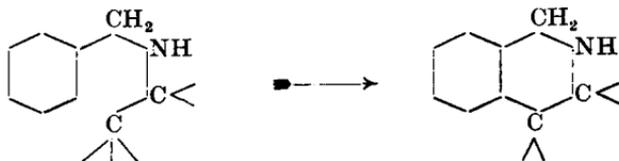
(Eingegangen den 7. VIII. 1912.)

Vor längerer Zeit hat E. Fischer¹⁾ gezeigt, daß das Benzylamin sich als Ausgangsmaterial für eine Isochinolinsynthese verwenden läßt. Wenn man nämlich das Hydrochlorat des Benzylaminoaldehyds, welches aus Benzylamin und Chloracetal erhältlich ist, mit rauchender Schwefelsäure kondensiert, so entsteht, wenn auch in geringer Ausbeute, Isochinolin:



In ähnlicher Weise haben später L. Rügheimer und P. Schön²⁾ ein substituiertes Benzylamin, das 3,4-Dimethoxybenzylamin, in ein Isochinolinderivat übergeführt, indem sie auf das 3,4-Dimethoxybenzylaminoacetal konzentrierte Schwefelsäure bei Gegenwart von Arsensäure einwirken ließen.

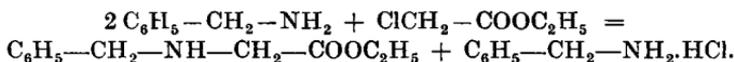
Diese Tatsachen ließen es nicht aussichtslos erscheinen, auch bei anderen Abkömmlingen des Benzylamins mit dem Skelett: $C_6H_5-CH_2-NH-C-C-$ den Ringschluß zum Isochinolinkern zu versuchen im Sinne folgenden Schemas:



¹⁾ Ber. **26**, 764 (1893); **27**, 168 (1894).

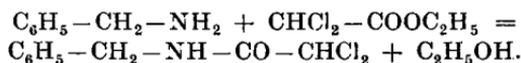
²⁾ Ber. **42**, 2374 (1909).

Mono-chloressigester führte mit guter Ausbeute zu Benzyl-amino-essigester, welcher übrigens schon bekannt ist.



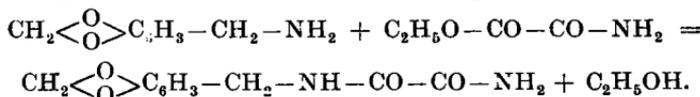
Ueber Versuche, von diesem Körper aus zu einem Isochinolin-derivate zu gelangen, ist an anderer Stelle von uns berichtet worden¹⁾.

Dagegen wirken Basen vom Typus des Benzylamins auf Dichloressigester derart ein, daß völlig glatt in der Carbäthoxy-gruppe Amidbildung eintritt:



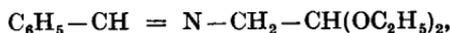
Alle Bemühungen, das so gewonnene Dichloracetbenzylamid zu einem Isochinolinderivat zu kondensieren, mißlangen.

Schließlich wurden noch Basen vom Typus des Benzylamins mit Oxaminsäureäthylester in Reaktion gebracht. Es trat leicht Abspaltung von Alkohol ein, im Sinne folgender Gleichung:



Eine Anzahl Versuche, durch Ammoniak- oder Wasser-entziehung einen Ringschluß zu bewirken, blieb erfolglos.

Bei allen diesen Körpern mit dem Skelett: $\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}-\text{C}-$ ist eine Neigung zur Schließung des Isochinolin-ringes nicht zutage getreten. Vielleicht sind die ständigen Mißerfolge auf einen prinzipiellen Fehler zurückzuführen. Wenn man nämlich die Fälle, in denen bisher Verbindungen mit einem derartigen Skelett in Isochinolinderivate übergeführt sind, zusammenstellt, so findet man, daß die als Ausgangsmaterial verwendeten Körper entweder bereits eine doppelte Bindung enthielten, wie z. B. das von P o m e r a n z²⁾ mit Hilfe von konzentrierter Schwefel-säure zu Isochinolin kondensierte Benzyliden-aminoacetal,



oder aber, daß durch Anwendung eines oxydierenden Kondensations-mittels unter Wegoxydation von zwei Wasserstoffatomen eine doppelte Bindung an der gleichen Stelle entstand; letzteres ist z. B. der Fall bei der Isochinolinsynthese aus Benzyl-amino-aldehyd

¹⁾ Ber. d. d. chem. Ges. **45**, S. 314—322 (1912).

²⁾ Monatshefte **15**, 299 (1894).

von E. Fischer¹⁾, der ausdrücklich angibt, daß die rauchende Schwefelsäure zum Teil zu Schwefeldioxyd reduziert wird, und bei der Bildung von Isochinolinderivaten nach Rügheimer²⁾, der Arsensäure zusetzen läßt. Es ist daher nicht unmöglich, daß die Gegenwart einer doppelten Bindung in der Seitenkette von wesentlicher Bedeutung für das Zustandekommen eines derartigen Ringschlusses ist. Vielleicht ist daher der Mangel einer Aethylenbindung in der Seitenkette die gemeinsame Ursache dafür, daß bei den im folgenden beschriebenen Körpern ein Isochinolinringschluß nicht zu ermöglichen war.

Experimenteller Teil.

Oxäthyl-benzyl-methylamin: $C_6H_5-CH_2-N \begin{matrix} < CH_3 \\ < CH_2-CH_2OH \end{matrix}$.

11 g Benzyl-methylamin wurden mit 8 g Aethylenchlorhydrin zwei Stunden lang im Einschlußrohr auf 110° erhitzt. Es entstand ein gelber, alkalisch reagierender Sirup, der sich in verdünnter Salzsäure völlig löste. Aether nahm aus der sauren Lösung nichts auf.

Die durch Zusatz von Kalilauge abgeschiedene Base ging bei der Destillation im Vakuum von 14 mm bei 133—135° als farbloses Oel über. Das salzsaure Salz krystallisierte schlecht, weshalb das Platindoppelsalz vom Schmelzpunkt 173° analysiert wurde, das sich aus Alkohol gut umkrystallisieren ließ.

0,1550 g Substanz: 0,0406 g Pt.

Berechnet für $C_{20}H_{32}O_2N_2PtCl_6$:

Pt 26,33

Gefunden:

26,20

Von verschiedenen Versuchen, mit Hilfe von Phosphor-pentoxyd Wasserentziehung zu bewirken, führte nur der nachstehend beschriebene zu einem Erfolge.

Benzyl-vinyl-methylamin: $C_6H_5-CH_2-N \begin{matrix} < CH_3 \\ < CH=CH_2 \end{matrix}$.

4 g Oxäthyl-benzyl-methylamin und 8 g Phosphor-pentoxyd wurden im Einschlußrohr 1½ Stunde auf 200° erhitzt. Das Reaktionsprodukt schied beim Aufnehmen mit Wasser eine schmierige Substanz ab, die durch Ausschütteln mit Chloroform entfernt werden konnte. Die wässrige Flüssigkeit gab nach dem Uebersättigen mit Kalilauge an Aether ein Oel ab, das im Vakuum zwischen 110 und 165° destillierte. Das Destillat wurde mit Salzsäure neutralisiert

¹⁾ l. c.

²⁾ l. c.

und eingedampft. Es gelang, aus dem Rückstand durch Umkrystallisieren aus einem Gemisch von wenig Alkohol und viel Essigester ein einheitliches Salz in schönen, weißen Nadeln mit dem Schmelzpunkt 218—220° herauszuarbeiten. Das Platinsalz bildete orangegelbe Blättchen vom Schmelzpunkt 215—216° unter Zersetzung.

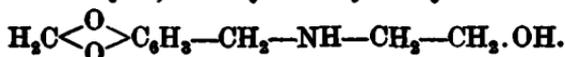
0,1138 g Substanz: 0,0316 g Pt.

Berechnet für $C_{20}H_{23}N_2PtCl_4$:
Pt 27,68

Gefunden:
27,77

Beim Veraschen schlug sich an der Tiegelwandung ein schön indigoblau gefärbtes Sublimat in reichlicher Menge nieder. — Da das Salz bereits in der Kälte Kaliumpermanganatlösung entfärbt, so scheint die Annahme, daß eine Vinylverbindung vorliegt, gerechtfertigt.

Oxäthyl-3,4-methylenedioxy-benzylamin:



Ein Gemisch von 15 g 3,4-Methylenedioxy-benzylamin¹⁾ und 8 g Aethylenchlorhydrin wurde 10 Stunden lang auf 140° erhitzt. Das nach dem Erkalten eine harte Masse bildende Reaktionsprodukt war in Wasser fast völlig löslich. Durch Zusatz von Kalilauge schied sich ein Basengemisch aus, das mit Essigester ausgeschüttelt wurde. Bei der fraktionierten Destillation erhielt man als Vorlauf etwas 3,4-Methylenedioxy-benzylamin zurück. Die höher siedende Alkoholbase ging bei wiederholter Destillation in einem Vakuum von 14 mm bei 198—205° über.

Die Alkoholbase lieferte ein aus verdünntem Alkohol gut krystallisierendes, salzsaures Salz in Form weißer Blättchen vom Schmelzpunkt 150—151°.

0,1516 g Substanz: 0,2890 g CO_2 und 0,0866 g H_2O .

0,1888 g Substanz: 10,1 ccm N (21°, 755 mm),

Berechnet für $C_{10}H_{13}O_2N \cdot HCl$:

Gefunden:

C 51,81

51,99

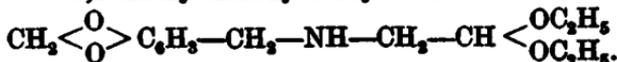
H 6,09

6,39

N 6,05

6,17

3,4-Methylenedioxy-benzyl-aminoacetal:



Der Körper entstand bei 10 stündigem Erhitzen von 18 g 3,4-Methylenedioxy-benzylamin mit 9 g Chloracetal auf 140°. Das

¹⁾ Ber. d. d. chem. Ges. 45, S. 318 (1912).

Reaktionsprodukt bildete eine weiche Krystallmasse, die beim Verrühren mit Kalilauge ein Oel abschied, aus dem sich durch fraktionierte Destillation 3,4-Methylenedioxy-benzylamin und, in ziemlich schlechter Ausbeute, das gesuchte Acetal abscheiden ließen.

Das Acetal siedet bei 12 mm Druck zwischen 197 und 202°; es bildet eine farblose Flüssigkeit und liefert ein salzsaures Salz, das nach wiederholtem Umkrystallisieren aus verdünntem Alkohol bei 160° unter Zersetzung schmilzt. Das Salz ist in Wasser leicht, in Alkohol schwer, in Aceton fast gar nicht löslich.

0,1556 g Substanz: 0,3150 g CO₂ und 0,1036 g H₂O.

0,1652 g Substanz: 7,0 ccm N (20°, 755 mm).

0,1582 g Substanz: 0,0754 g AgCl.

Berechnet für C ₁₄ H ₂₁ O ₄ N.HCl:	Gefunden:
C 55,34	55,34
H 7,30	7,45
N 4,62	4,90
Cl 11,68	11,78

Die Aufarbeitung des Reaktionsproduktes kann auch in der Weise erfolgen, daß man das Basengemisch in Aether löst und durch Einleiten von Kohlendioxyd das 3,4-Methylenedioxy-benzylamin als Karbonat ausfällt. Das im ätherischen Filtrat enthaltene Aminoacetal kann durch vorsichtiges Einleiten von Chlorwasserstoff unter Kühlung als Chlorhydrat abgeschieden werden, bedarf aber noch einer weiteren Reinigung. Auch bei dieser Art der Aufarbeitung bleibt die Ausbeute wenig befriedigend.

Mehrere Versuche, mit Hilfe von Schwefelsäure verschiedener Konzentration ein faßbares Kondensationsprodukt zu erhalten, führten zu keinem Erfolge. 75%ige Schwefelsäure, mit der Fritsch¹⁾ das um zwei Wasserstoffatome ärmere 3,4-Methylenedioxy-benzyliden-aminoacetal zu einem Isochinolinderivat kondensiert hat, lieferte bei mehrwöchentlichem Stehen ein grüngefärbtes, kautschukartiges Produkt, das in allen gebräuchlichen organischen Solventien, sowie in Säuren und Alkalien unlöslich war.

Dichloracet-benzylamid: C₆H₅—CH₂—NH—CO—CHCl₂.

2,1 g (1 Mol.) Benzylamin wurden mit 3,2 g (1 Mol.) Dichloressigester gemischt. Nach kurzer Zeit trat unter Erwärmung heftige Reaktion ein, und das Gemisch erstarrte zu einem Krystallbrei. Die Krystalle zeigten aus verdünntem Alkohol umkrystallisiert den

¹⁾ Liebig's Annalen 286, 1 (1895)

Schmelzpunkt 95—96°. Die Ausbeute war fast quantitativ. Der Körper war in Wasser unlöslich, in organischen Solventien löste er sich, und zwar in den meisten spielend leicht.

0,1590 g Substanz: 0,2882 g CO₂ und 0,0630 g H₂O.

0,1716 g Substanz: 9,4 ccm N (15°, 755 mm).

0,1574 g Substanz: 0,2060 g AgCl.

Berechnet für C ₉ H ₉ ONCl ₂ :		Gefunden:
C	49,54	49,43
H	4,16	4,42
N	6,43	6,45
Cl	32,53	32,36

Kondensationsversuche wurden mit Aluminiumchlorid, wasserfreiem Eisenchlorid und Natriumäthylat angestellt.

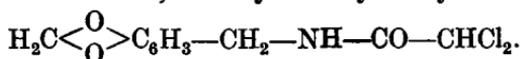
Aluminiumchlorid, in siedendem Ligroin oder siedendem Nitrobenzol angewandt, blieb fast ohne Einwirkung.

Wasserfreies Eisenchlorid reagierte mit einer siedenden Lösung des Amids in Ligroin unter Abspaltung von Salzsäure. Dabei wurde das Amid von dem Eisenchlorid aufgenommen. Aus der Eisenverbindung konnte aber auf keine Weise ein faßbares Produkt erhalten werden.

Natriumäthylat bildete das Benzylamin zurück.

Es sei noch erwähnt, daß beim Erhitzen des Dichloracetbenzylamids mit Aetzkalk ein äußerst unangenehmer, an Isonitril erinnernder Geruch auftrat.

Dichloracet-3,4-methylenedioxy-benzylamid:



6 g (1 Mol.) 3,4-Methylenedioxy-benzylamin und 8 g (1 Mol.) Dichloressigester wurden zusammengegeben. Nach kurzer Zeit erwärmte sich das Gemisch stark und es begann Krystallabscheidung. Da die Reaktion sehr heftig wurde, mußte gekühlt werden. Nach zweitägigem Stehen war die Masse ganz fest. Aus Aceton krystallisierte der Körper in langen, weißen Nadeln. Aus viel Alkohol und wenig Wasser umkrystallisiert, hatte er den Schmelzpunkt 136—137°. Die Ausbeute betrug 10 g, Theorie 10,4 g. Die Verbindung ist in den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln gut löslich.

0,2236 g Substanz: 10,4 ccm N (13°, 749 mm).

0,1448 g Substanz: 0,1590 g AgCl.

Berechnet für C ₁₀ H ₉ O ₃ NCl ₂ :		Gefunden:
N	5,35	5,47
Cl	27,06	27,15

Dichloracet-benzyl-methylamid:
$$\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_3}{\text{N}}-\text{CO}-\text{CHCl}_2.$$

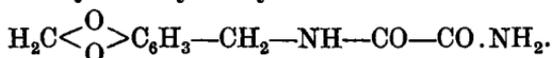
Diese Verbindung wurde aus Benzyl-methylamin und Dichloressigester in derselben Weise dargestellt wie die vorstehenden Körper. Aus verdünntem Alkohol umkrystallisiert, bildete der Körper feine, weiße, zu Sternen vereinigte Nadeln vom Schmelzpunkt 63°. Er löste sich in den üblichen organischen Solventien leicht auf.

0,1936 g Substanz: 10,2 ccm N (15°, 754 mm).

0,1576 g Substanz: 0,1962 g AgCl.

Berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{ONCl}_2$:	Gefunden:
N 6,04	6,19
Cl 30,56	30,78

3,4-Methylenedioxy-benzylamin und Oxamaethan:



3 g (1 Mol.) Amin und 2,4 g (1 Mol.) Oxamäthan wurden in alkoholischer Lösung vereinigt und die Mischung in Eis gestellt. Nach kurzer Zeit trat Trübung und dann reichliche Krystallabscheidung ein. Das Reaktionsgemisch blieb nun 24 Stunden sich selbst überlassen. Die von den Krystallen getrennte und eingedunstete Mutterlauge hinterließ einen so geringen Rückstand, daß er vernachlässigt werden konnte.

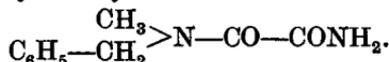
Das Reaktionsprodukt war in Wasser und allen üblichen organischen Lösungsmitteln sehr schwer löslich. Aus kochendem Eisessig konnte man den Körper umkrystallisieren, wobei er sich schon in der Wärme reichlich in Form kleiner Blättchen vom Schmelzpunkt 205—206° abschied.

Beim Kochen mit Natronlauge entwickelte die Substanz Ammoniak.

0,1496 g Substanz: 0,2972 g CO_2 und 0,0661 g H_2O .

Berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_4\text{N}_2$:	Gefunden:
C 54,03	54,18
H 4,54	4,94

Benzyl-methylamin und Oxamaethan:



5 g Benzyl-methylamin und 5 g Oxamäthan wurden im Einschlußrohr sechs Stunden lang auf 180° erhitzt, da in der Kälte oder beim Kochen in alkoholischer Lösung befriedigende Um-

setzung nicht eintrat. Es resultierte eine mit weißen Krystallen durchsetzte Flüssigkeit. Die ganze Masse wurde mit Aether ausgezogen, wobei 0,8 g Krystalle ungelöst blieben, welche sich als Oxamid erwiesen. Die ätherische Lösung hinterließ beim Abdunsten einen öligen Rückstand, der in der Kälte erstarrte und sich aus Benzol umkrystallisieren ließ; Schmelzpunkt 86—87°. Der Körper ist in den meisten Solventien leicht löslich; in Aether löst er sich schwer auf, in Ligroin gar nicht.

0,1498 g Substanz: 0,3420 g CO₂ und 0,0882 g H₂O.

0,1738 g Substanz: 21,7 ccm N (15°, 754,5 mm).

Berechnet für C ₁₀ H ₁₂ O ₂ N ₂ :		Gefunden:
C	62,47	62,25
H	6,29	6,59
N	14,59	14,69

Kondensationsversuche mit Schwefelsäure führten bereits bei einer Konzentration der Säure von 50% Verkohlung herbei.

Konzentrierte Chlorzinklösung lieferte eine braune, harzige Masse, aus der Brauchbares nicht isoliert werden konnte.

In Toluol suspendiertes Phosphorpentoxyd war in der Kälte ohne Einwirkung, bei längerem Erwärmen bildete sich eine schwarze, pulverige Masse, aus welcher weder Säuren noch Alkalien, noch organische Lösungsmittel etwas aufnahmen.

Mitteilung aus dem pharmazeutischen Laboratorium der Universität Göttingen.

Ueber Arbutin und seine Synthese.

Von C. M a n n i c h.

(Eingegangen den 7. VIII. 1912).

Seit K a w a l i e r im Jahre 1852 das Arbutin in den Bärentraubenblättern (von *Arctostaphylos uva ursi*) entdeckte, haben sich zahlreiche Chemiker mit diesem Glykoside beschäftigt. Wenige Jahre nach der Auffindung stellte A. S t r e c k e r¹⁾ die Formel C₁₂H₁₆O₇ auf und zeigte, daß das Arbutin bei der hydrolytischen Spaltung neben Traubenzucker Hydrochinon liefert. Später wurden indessen Zweifel laut, daß die angegebene Formel die richtige sei.

¹⁾ L i e b i g's *Annalen* 107, 228 (1858).