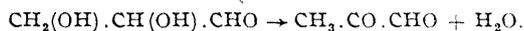


## Bestimmung des Glycerinaldehyds.

Die Bestimmung beruht darauf, daß Glycerinaldehyd beim Destillieren mit 16.7-proz. Schwefelsäure in Methylglyoxal übergeht:



Aus einem 100-ccm-Destillierkolben, der mit einem Tropftrichter versehen ist, wird etwa 0.1 g Glycerinaldehyd mit einer Mischung von 10 g Wasser und 2 g konz. Schwefelsäure bzw. die entsprechende Lösung, enthaltend dieselbe Menge konz. Schwefelsäure in derselben Konzentration, destilliert. Sobald 5 ccm übergetrieben sind, werden durch den Tropftrichter 5 ccm Wasser nachgefüllt und diese Behandlung so lange fortgesetzt, bis einige Tropfen des Destillats mit essigsäurem *p*-Nitro-phenylhydrazin keine Trübung bzw. rote Fällung mehr geben. In der Regel muß man 75 ccm abdestillieren. Im Destillat wird mit einer Lösung von 0.3 ccm Phenylhydrazin in 0.3 ccm 50-proz. Essigsäure das Phenylsazon gefällt und nach dem Auswaschen und Trocknen durch Wiegen bestimmt. Bei einem Versuch mit reinem Glycerinaldehyd wurde eine Ausbeute von 261.3% Methylglyoxalosazon = 93.3% Methylglyoxal der Theorie erhalten. Diese Ausbeute wurde bei allen Bestimmungen für die Umrechnung benutzt.

## Oxydation des Xylans mit Perjodsäure.

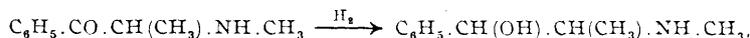
Siehe Tafel 2 und S. 1845.

253. Karl Wilhelm Rosenmund und Erwin Karg: Über die Darstellung von  $\beta$ -Aryl-alkylaminen.

[Aus d. Pharmazeut. Institut d. Universität Kiel.  
(Eingegangen am 11. November 1942.)

Lange Zeit hindurch haben allein die zur Gruppe des  $\beta$ -Phenyl-äthylamins (Gruppe 1) gehörigen oder sich von ihm ableitenden Amine, wie z. B. das Oxyphenyl-äthylamin  $\text{HO}\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2\cdot\text{NH}_2$ , Mezcalin  $(\text{CH}_3\text{O})_3\text{C}_6\text{H}_2\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2\cdot\text{NH}_2$ , Dioxyphenyl-äthylamin  $(\text{HO})_2\text{C}_6\text{H}_3\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2\cdot\text{NH}_2$  und Adrenalin  $(\text{HO})_2\text{C}_6\text{H}_3\cdot\text{CH}(\text{OH})\cdot\text{CH}_2\cdot\text{NH}\cdot\text{CH}_3$ , das Interesse des Mediziners und Pharmakologen für sich in Anspruch genommen. Erst in neuerer Zeit haben auch einige der höheren Homologen, die sich vom  $\beta$ -Phenyl-isopropylamin (Benzedrin)  $\text{C}_6\text{H}_5\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}(\text{CH}_3)\cdot\text{NH}_2$  (Gruppe 2) ableiten, z. B. Pervitin  $\text{C}_6\text{H}_5\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}(\text{CH}_3)\cdot\text{NH}\cdot\text{CH}_3$ , Veritol  $\text{HO}\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}(\text{CH}_3)\cdot\text{NH}\cdot\text{CH}_3$ , Ephetonin  $\text{C}_6\text{H}_5\cdot\text{CH}(\text{OH})\cdot\text{CH}(\text{CH}_3)\cdot\text{NH}\cdot\text{CH}_3$  stärkere therapeutische Beachtung gefunden.

Während in Gruppe 1 die  $\beta$ -Phenyl-äthylamin-Basen bequemer darzustellen sind als die  $\beta$ -Phenyl-äthanolamin-Basen, liegen die Verhältnisse bei Gruppe 2 umgekehrt. Hier sind die  $\beta$ -Phenyl-propanolamine durch Wasserstoffanlagerung an die leicht zugänglichen Phenylaminopropanone gut darstellbar:



dagegen ist ihre Umwandlung etwa durch weitere Wasserstoffanlagerung nur auf Umwegen durchführbar<sup>1)</sup>. Die meisten Darstellungsmethoden für  $\beta$ -Phenyl-isopropylamine gehen daher von den nicht einfach zugänglichen Benzylmethylketonen aus, deren Oxime zu den gewünschten Aminen reduziert werden<sup>2)</sup>. Andere ebenfalls umständliche Methoden sind von Alles<sup>3)</sup> und

<sup>1)</sup> Dobke u. Keil, C. 1939 II, 3148.

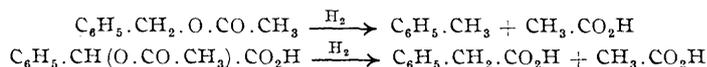
<sup>2)</sup> Robinson u. Lowe, C. 1941 I, 926; Knoll A.-G., C. 1941 I, 799, 1195, C. 1941 II, 638; Magidsson u. Garkuscha, C. 1942 I, 1246.

<sup>3)</sup> Journ. Amer. chem. Soc. 54, 271 [1932].

Berichte 75B (1942) 1850-9



lehnung an Beobachtungen, die der eine von uns (R.) vor längerer Zeit machte<sup>6)</sup>. Danach lassen sich Ester von in  $\alpha$ -Stellung arylierten Hydroxylverbindungen, wie z. B. des Benzylalkohols und der Mandelsäure, katalytisch leicht zu

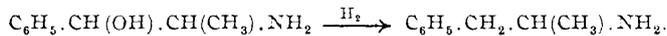


hydroxylfreien Verbindungen reduzieren, eine Methode, die in mannigfaltiger Abwandlung praktische Anwendung gefunden hat.

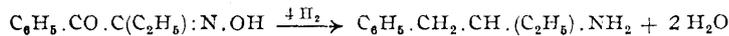
Da die Reindarstellung der  $\beta$ -Phenyl-alkanolamine und ihrer Ester zwecks späterer katalytischer Reduktion recht umständlich ist, eignet sich das Verfahren für Serienherstellung verschiedenartiger  $\beta$ -Phenyl-alkylamine schlecht. Es wurde daher erwogen, ob nicht die Stufe der tatsächlichen Veresterung dadurch ersetzt werden könne, daß man das Alkanol unter solche Bedingungen bringt, die für die Veresterung günstig sind und unter diesen Bedingungen die katalytische Reduktion durchführt. Es durfte angenommen werden, daß entweder der Ester gebildet und im Augenblick des Entstehens in der gewünschten Weise reduziert wird, oder daß das Molekül des Alkanols durch die gewählten Bedingungen wenn nicht verestert, so doch in eine für die Veresterung bereite Form übergeführt wird, die nun der Hydrierung zugänglich ist. Bedingungen, die die Veresterung bzw. die Vorbereitung des Moleküls für diese begünstigen, waren: 1) Verwendung eines sehr energischen Veresterungskatalysators, 2) Verwendung von konz. wasserfreien Fettsäuren als Lösungsmittel, 3) Wärme.

Als Veresterungskatalysator schien uns Überchlorsäure besonders geeignet zu sein, denn diese übertrifft nach Untersuchungen von D. Krüger<sup>7)</sup> als Veresterungskatalysator für Cellulose alle übrigen Katalysatoren.

Der Versuch, Überchlorsäure<sup>8)</sup> als Aktivator für die Hydrierung zu verwenden, gelang über Erwarten gut. Werden Verbindungen mit der Gruppierung  $\text{Ar} \cdot \text{CH}(\text{OH})$  — in Eisessig oder Propionsäure bei Gegenwart von Überchlorsäure katalytisch reduziert, so wird die  $\text{CH} \cdot \text{OH}$ -Gruppe so leicht zur  $\text{CH}_2$ -Gruppe hydriert, als ob sie verestert wäre. Bei den  $\beta$ -Aryl-alkanolaminen ist leichte Temperaturerhöhung erforderlich. Damit war ein Verfahren gefunden, um 1-Aryl-2-amino-alkanole-(1) bequem in  $\beta$ -Aryl-alkylamine umzuwandeln.



Da es weiter nicht notwendig ist, die fertigen Aminoalkohole zur Reaktion zu bringen, sondern da man alle  $N$ -haltigen Verbindungen, die bei der Hydrierung  $\beta$ -Phenyl-aminoalkanole zu liefern imstande sind, ebenfalls zu  $\beta$ -Phenyl-alkylaminen reduzieren kann, z. B.



so erweist sich das unten beschriebene Verfahren als besonders fruchtbar.

Wir sind sonach, wenn auch von ganz anderen theoretischen Voraussetzungen ausgehend, zu ähnlichen Verfahren gelangt, wie sie Kindler<sup>9)</sup> für die Herstellung von  $\beta$ -Phenyl-äthylaminen angibt, indem er die Hydrierung in Eisessig unter Druck bei Gegenwart von konz. Schwefelsäure durchführt.

<sup>6)</sup> K. W. Rosenmund, F. Zetzsche u. F. Heise, B. 54, 2038 [1921]; K. W. Rosenmund u. H. Schindler, Arch. Pharmaz. 1928, 281.

<sup>7)</sup> Krüger u. Roman, B. 69, 1830 [1936].

<sup>8)</sup> F. K. Marcus, Dissertat. Kiel 1939 (D 8).

<sup>9)</sup> B. 68, 2241 [1935].

Der Unterschied in den Homologen der  $\beta$ -Aryl-alkylamine zeigt sich unter den Versuchsbedingungen. Sie müssen erst unter die Reduktion gebracht werden, dafür erübrigt sich was für die Laboratorien. An Stelle von Überchlorsäure verwendet man zinkchlorwasserstoffsäure. In diesen Versuchen erwies sich die Überchlorsäure als nicht geeignet. In ähnlichen Versuchen in kleineren Maßstäben mit Zusätze in einigen Fällen befriedigten. Die Wirkung der Hydrierung des Benzyl-

$\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CO} \cdot$

gemessen. Es genügt Benzoylessigester zu aktivieren.

Kindler<sup>11)</sup>, der dies empfohlen hat, sieht die Schwierigkeit in der Bildung von  $\beta$ -Phenyl-alkylaminen. Rücksicht auf die Tatsachen, daß die Bildung von Kindler als auch reduziert werden kann, fallen lassen, da sich das Molekül abspalten und die betreffenden hydroxylierten Verbindungen herbeigeführt werden, für die Erklärung.

(Unter

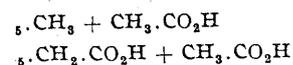
I) R

1 g Benzoylessigester beladenem Pd-Iridiumkatalysator Wasserstoff blieb die Eisessig verd. Über 1 Mol. Wasserstoff in Lösung und die Überchlorsäure des Reduktionsproduktes von Wasser zum Fällungsmittel. Die Tatsache, daß 1 g Ester zu aktiviert eine Wasserabspaltung

<sup>10)</sup> Unsere Patente

<sup>11)</sup> Arch. Pharmaz.

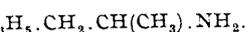
(.) vor längerer Zeit machte<sup>9)</sup>.  
 erten Hydroxylverbindungen,  
 elsäure, katalytisch leicht zu



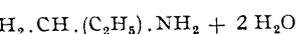
Methode, die in mannigfaltiger  
 1 hat.

olamine und ihrer Ester zwecks  
 ndlich ist, eignet sich das Ver-  
 er  $\beta$ -Phenyl-alkylamine schlecht.  
 er tatsächlichen Veresterung da-  
 kanol unter solche Bedingungen  
 und unter diesen Bedingungen  
 urfte angenommen werden, daß  
 ublick des Entstehens in der ge-  
 s Molekül des Alkanols durch die  
 ert, so doch in eine für die  
 ird, die nun der Hydrierung  
 rung bzw. die Vorbereitung des  
 rwendung eines sehr energischen  
 n konz. wasserfreien Fettsäuren

s Überchlorsäure besonders ge-  
 untersuchungen von D. Krüger<sup>7)</sup>  
 le übrigen Katalysatoren.  
 vator für die Hydrierung zu ver-  
 Verbindungen mit der Gruppi-  
 nsäure bei Gegenwart von Über-  
 ie CH.OH-Gruppe so leicht zur  
 re. Bei den  $\beta$ -Aryl-alkanolaminen  
 ch. Damit war ein Verfahren  
 bequem in  $\beta$ -Aryl-alkylamine



igen Aminoalkohole zur Reaktion  
 Verbindungen, die bei der Hydrie-  
 tande sind, ebenfalls zu  $\beta$ -Phenyl-

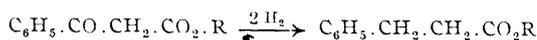


erfahren als besonders fruchtbar.  
 z anderen theoretischen Voraus-  
 en gelangt, wie sie Kindler<sup>9)</sup> für  
 angibt, indem er die Hydrierung  
 n konz. Schwefelsäure durchführt.

. Heise, B. 54, 2038 [1921]; K. W.  
 1928, 281.

9) B. 68, 2241 [1935].

Der Unterschied in dem Verhalten der  $\beta$ -Phenyl-äthanolamine und ihrer Homologen der  $\beta$ -Aryl-alkanolamine ist allerdings nicht unerheblich, da letztere sich unter den Versuchsbedingungen von Kindler nicht weiter hydrieren lassen. Sie müssen erst unter die in dieser Arbeit genannten Bedingungen gebracht werden, dafür erübrigt sich aber bei ihnen die Anwendung von Überdruck, was für die Laboratoriumspraxis eine wesentliche Erleichterung bedeutet. An Stelle von Überchlorsäure haben sich auch andere Säuren als Aktivatoren verwenden lassen, insbesondere koordinativ gesättigte Säuren<sup>10)</sup>, wie Chlorzinkchlorwasserstoffsäure, Borfluoridessigsäure und Schwefelsäure. Von diesen erwies sich die Überchlorsäure als die geeignetste, da sie bei unseren vielfältigen Versuchen in keinem Fall versagte, während die obengenannten Zusätze in einigen Fällen bei der Herstellung von  $\beta$ -Aryl-alkylaminen nicht befriedigten. Die Wirksamkeit der Überchlorsäure als Aktivator wurde bei der Hydrierung des Benzoylessigesters zum Hydrozimtsäureester



gemessen. Es genügten 15 mg Überchlorsäure, um die Hydrierung von 1 g Benzoylessigester zu aktivieren.

Kindler<sup>11)</sup>, der konz. Schwefelsäure als Aktivator bei Hydrierungen empfohlen hat, sieht die Wirkung der Schwefelsäure in einer Wasserabspaltung bzw. in der Bildung einer „reaktionstüchtigen“ Molekülverbindung. Mit Rücksicht auf die Tatsache, daß Mandelsäure sowohl nach dem Verfahren von Kindler als auch nach dem Verfahren dieser Arbeit zu Phenylelessigsäure reduziert werden kann, muß man wohl die Hypothese einer Wasserabspaltung fallen lassen, da sich Wasser aus der Mandelsäure nicht ohne Zersetzung des Moleküls abspalten läßt. Dagegen kann man unsere Anschauung, nach der die betreffenden hydroxylhaltigen Verbindungen in dem durch die Reaktionsbedingungen herbeigeführten Veresterungsstadium der Hydrierung zugänglich werden, für die Erklärung des Vorgangs zwanglos heranziehen.

#### Beschreibung der Versuche.

(Unter Mitarbeit von Friedrich Karl Marcus.)

##### I) Reduktion von Benzoylessigester.

1 g Benzoylessigester wurde in 20 ccm Eisessig zu 0.5 g mit Wasserstoff beladenem Pd-BaSO<sub>4</sub>-Katalysator gegeben. Nach Aufnahme von 1 Mol. Wasserstoff blieb die Hydrierung stehen. Durch Zugabe von 15 mg mit 1 ccm Eisessig verd. Überchlorsäure wurde sie nach Aufnahme eines weiteren Mol. Wasserstoffs in 10 Min. zu Ende geführt. Der Katalysator wurde abfiltriert und die Überchlorsäure als Kaliumperchlorat entfernt. Zur Isolierung des Reduktionsprodukts wurde der Eisessig im Vak. abgesaugt. Auf Zugabe von Wasser zum Rückstand schied sich der Hydrozimtsäureester aus. Die Tatsache, daß 15 mg Überchlorsäure genügen, um die Hydrierung von 1 g Ester zu aktivieren, macht es wahrscheinlich, daß es sich hier nicht um eine Wasserabspaltung handelt.

<sup>10)</sup> Unsere Patentanmeldung R. 108235 IV, 129, 1940.

<sup>11)</sup> Arch. Pharmaz. 1933, 431.

II) Reduktion von  $\beta$ -Aryl-alkanolaminen zu  $\beta$ -Aryl-alkylaminen.

Die Reduktion erfolgte unter Verwendung von Eisessig als Lösungsmittel und Pd-BaSO<sub>4</sub> als Katalysator in einem gewöhnlichen Hydrierungsgefäß. Als Aktivator wurde 70-proz. Überchlorsäure, konz. Schwefelsäure, Chlorzinkchlorwasserstoffsäure oder Borfluoridessigsäure verwendet. Im allgemeinen ist der Überchlorsäure der Vorzug zu geben. Die verwendeten Alkoholbasen wurden durch Reduktion aus den entsprechenden Isoritrosoketonen gewonnen.

Eine Lösung oder Suspension von 1 g  $\beta$ -Aryl-alkanolamin-hydrochlorid in 10 ccm Eisessig wurde zu 0.5—1 g Katalysator, der zuvor in Eisessig mit Wasserstoff beladen wurde, gegeben. Nach dem Versetzen der Mischung mit 0.5—1 ccm mit etwas Eisessig verd. 70-proz. Überchlorsäure verlief die Reduktion unter Erwärmen auf 80—90° glatt. Der Katalysator wurde abzentrifugiert und das Filtrat, nach Entfernung der Überchlorsäure als Kaliumperchlorat, im Vak. weitgehend von Eisessig befreit. Der Rückstand wurde mit wenig Wasser aufgenommen und zwecks Entfernung nicht-basischer Bestandteile ausgeäthert. Durch starkes Alkali wurde dann das Amin abgeschieden und in Äther aufgenommen. Aus dem mit Kaliumcarbonat getrockneten Äther wurde das Amin mit ätherischer Salzsäure als Hydrochlorid gefällt. Die Ausbeuten schwankten zwischen 60—80% d. Theorie.

1) Reduktion von Ephedrin zu (+)- $\beta$ -Phenyl-*N*-methyl-isopropylamin, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>.CH<sub>2</sub>.CH(CH<sub>3</sub>).NH.CH<sub>3</sub>.

Die Hydrierung von Ephedrin-hydrochlorid gelang unter den oben angegebenen Bedingungen mit 70-proz. Überchlorsäure in  $\frac{1}{2}$  Stde., mit konz. Schwefelsäure in 40 Minuten. Die Überchlorsäure erwies sich der Schwefelsäure als überlegen, denn das Reduktionsprodukt des Schwefelsäureversuchs war mit unverändertem Aminoalkohol vermischt und die Trennung der beiden Basen als Hydrochlorid, zumal wenn sie in geringen Mengen vorlagen, schwierig.

Das erhaltene (+)- $\beta$ -Phenyl-*N*-methyl-isopropylamin-hydrochlorid wurde aus wenig Chloroform mit Essigester kristallisiert. Schmp. 172°.

4.445 mg Sbst.: 10.550 mg CO<sub>2</sub>, 3.420 mg H<sub>2</sub>O. — 4.240 mg Sbst.: 0.3028 ccm N (27°, 712 mm).

C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>NCl (185.4). Ber. C 64.69, H 8.62, N 7.54. Gef. C 64.77, H 8.61, N 7.61.

2) Reduktion von Ephetonin zu *d, l*- $\beta$ -Phenyl-*N*-methyl-isopropylamin, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>.CH<sub>2</sub>.CH(CH<sub>3</sub>).NH.CH<sub>3</sub>.

Die Reduktion des racem., synthetischen Ephedrins, der Ephetoninbase von Merck, lieferte unter gleichen Bedingungen wie bei Versuch II, 1, mit Überchlorsäure in 10 Min. das *d, l*- $\beta$ -Phenyl-*N*-methyl-isopropylamin vom Schmp. 134°.

3) 1-[4-Methoxy-phenyl]-2-amino-butan aus 1-[4-Methoxy-phenyl]-2-amino-butanol, CH<sub>3</sub>O.C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>.CH<sub>2</sub>.CH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>).NH<sub>2</sub>.

Die Reduktion und die Aufarbeitung erfolgten gemäß Versuch II, 1. Aus 4.8 g Alkohol wurden 3.5 g Aminhydrochlorid gewonnen. Das Reduktionsprodukt eines vergleichenden Schwefelsäureversuchs zeigte gegen-

## Aryl-alkylaminen.

essig als Lösungsmittel  
in Hydrierungsgefäß. Als  
konz. Schwefelsäure,  
fluoridessigsäure ver-  
er Vorzug zu geben. Die  
aus den entsprechenden

1-alkanolamin-hydro-  
lyikator, der zuvor in Eis-  
Nach dem Versetzen der  
0-proz. Überchlorsäure  
glatt. Der Katalysator  
nung der Überchlorsäure  
essig befreit. Der Rück-  
zwecks Entfernung nicht-  
Alkali wurde dann das  
dem mit Kaliumcarbonat  
her Salzsäure als Hydro-  
nen 60—80% d. Theorie.

-N-methyl-isopropyl-  
CH<sub>3</sub>.

gelang unter den oben  
rsäure in 1/2 Stde., mit  
chlorsäure erwies sich der  
nsprodukt des Schwefel-  
ohol vermischt und die  
mal wenn sie in geringen

amin-hydrochlorid wurde  
Schmp. 172°.

240 mg Sbst.: 0.3028 ccm N

C 64.77, H 8.61, N 7.61.

phenyl-N-methyl-iso-  
NH·CH<sub>3</sub>.

edrins, der Ephetonin-  
en wie bei Versuch II, 1,  
N-methyl-isopropylamin

us 1-[4-Methoxy-  
H<sub>2</sub>·CH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)·NH<sub>2</sub>.

emäß Versuch II, 1. Aus  
l gewonnen. Das Re-  
versuchs zeigte gegen-

über dem des Überchlorsäureversuchs eine Schmelzpunktserniedrigung von  
20—30° infolge großer Mengen nicht durchreduzierten Aminoalkohols.

Das Hydrochlorid schmolz nach dem Umkrystallisieren aus wenig  
Chloroform + Essigester bei 168°.

3.940 mg Sbst.: 8.900 mg CO<sub>2</sub>, 2.925 mg H<sub>2</sub>O. — 4.445 mg Sbst.: 0.2548 ccm N  
(24°, 718 mm).

C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>ONCl (215.4). Ber. C 61.23, H 8.35, N 6.49. Gef. C 61.64, H 8.30, N 6.22.

4) 1-Phenyl-2-amino-butan aus 1-Phenyl-2-amino-butanol-(1),  
C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>·CH<sub>2</sub>·CH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)·NH<sub>2</sub>.

Die Hydrierung von 1 g Aminoalkohol als Hydrochlorid gelang nach den  
oben genannten Bedingungen bei Zusatz von 3 ccm einer 38-proz. Borfluorid-  
essigsäure in 30 Minuten. Bei der üblichen Aufarbeitung wurde als Alkali-  
sierungsmittel Natronlauge benutzt, da bei Verwendung von Kalilauge unlös-  
liche Niederschläge auftraten. Schmp. des Hydrochlorids 146°.

Zur Krystallisation des rohen Hydrochlorids wurden 6 g allmählich in 2 ccm  
heißen Alkohol eingetragen. Durch vorsichtiges Erwärmen über kleiner Flamme brachte  
man alles in Lösung. Zu dem heißen Gemisch fügte man unter Umschütteln 50 ccm  
Essigester und stellte zur Krystallisation beiseite.

4.085 mg Sbst.: 9.660 mg CO<sub>2</sub>, 3.120 mg H<sub>2</sub>O. — 4.575 mg Sbst.: 0.3283 ccm N  
(26°, 719 mm).

C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>NCl (185.4). Ber. C 64.69, H 8.62, N 7.54. Gef. C 64.53, H 8.54, N 7.75.

5) 1-[4-Oxy-phenyl]-2-amino-butan aus 1-[4-Oxy-phenyl]-  
2-amino-butanol-(1), HO·C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>·CH<sub>2</sub>·CH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)·NH<sub>2</sub>.

Die Hydrierung wurde wie in Versuch II, 1, in 1 Stde. durchgeführt.  
Bei der Aufarbeitung wurde das Amin mit 30-proz. Ammoniak in Freiheit  
gesetzt und wegen der Schwerlöslichkeit in Äther die Lösung 5 Stdn. am  
Perforator extrahiert.

Das Hydrochlorid läßt sich aus wenig Alkohol + Essigester krystalli-  
sieren. Schmp. 165°.

3.970 mg Sbst.: 8.640 mg CO<sub>2</sub>, 2.700 mg H<sub>2</sub>O. — 4.320 mg Sbst.: 0.2744 ccm N  
(27°, 716 mm).

C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>ONCl (201.4). Ber. C 59.55, H 7.94, N 6.79. Gef. C 59.39, H 7.61, N 6.80.

6) 1-p-Tolyl-2-amino-butan aus 1-p-Tolyl-2-amino-butanol-(1),  
CH<sub>3</sub>·C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>·CH<sub>2</sub>·CH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)·NH<sub>2</sub>.

Das beim Arbeiten nach Versuch II, 1, erhaltene Hydrochlorid wurde  
aus Alkohol + Essigester krystallisiert. Schmp. 185°.

4.857 mg Sbst.: 11.715 mg CO<sub>2</sub>, 3.950 mg H<sub>2</sub>O. — 3.131 mg Sbst.: 0.1970 ccm N  
(25°, 757 mm).

C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>NCl (199.4). Ber. C 66.16, H 9.02, N 7.01. Gef. C 65.82, H 9.10, N 7.17.

7) 1-Phenyl-2-methylamino-butan aus 1-Phenyl-2-methylamino-  
butanol-(1), C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>·CH<sub>2</sub>·CH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)·NH·CH<sub>3</sub>.

Durch Kondensation von  $\alpha$ -Brom-butyrophenon und Methyl-  
benzylamin wurde zunächst das  $\alpha$ -[Methyl-benzyl-amino]-butyro-  
phenon-hydrochlorid gewonnen, Schmp. 162° (aus Essigester krystallisiert).

Durch Reduktion in salzsaurem Alkohol wurde daraus unter Abspaltung der Benzylgruppe 1-Phenyl-2-methylamino-butanol-(1) hergestellt, Schmp. des Hydrochlorids 207° (aus absol. Alkohol). 1 g 1-Phenyl-2-methylamino-butanol-(1)-hydrochlorid wurde in 2 Stdn. unter den in II, 1, angegebenen Bedingungen reduziert. Ausb. 80% d. Theorie. Das Hydrochlorid wurde aus Essigester kristallisiert, Schmp. 115°.

5.220 mg Sbst.: 12.635 mg CO<sub>2</sub>, 4.200 mg H<sub>2</sub>O. — 3.262 mg Sbst.: 0.208 ccm N (25°, 757 mm).

C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>NCl (199.4). Ber. C 66.16, H 9.02, N 7.01. Gef. C 66.05, H 9.00, N 7.27.

### III) Reduktion von Isonitroso-alkyl-aryl-ketonen und Aryl-aminoalkyl-ketonen zu β-Aryl-alkylaminen.

Die Hydrierung der Isonitrosoketone zu β-Aryl-alkylaminen unterschied sich von der unter II angegebenen nur dadurch, daß der Aktivator meistens erst nach Aufnahme von 3 Mol. Wasserstoff zugegeben wurde. Er konnte jedoch unbeschadet der Ausbeute auch gleich zu Beginn der Reduktion zugesetzt werden. Das Isonitrosoketon wurde in der 10-fachen Menge Eisessig gelöst und zu dem mit Wasserstoff beladenen Katalysator gegeben. Es wurde dabei die Erkenntnis gewonnen, daß ein frisch kristallisiertes Isonitrosoketon schneller reduziert werden konnte, als ein solches, das längere Zeit gelagert hatte. Es wird vermutet, daß allmählich eine Zersetzung der Isonitrosoketone einsetzt. Nach Aufnahme von 3 Mol. Wasserstoff, dem Erreichen der Alkanolstufe, blieb die Reduktion stehen, gelegentlich auch schon nach Aufnahme von 2 Mol. Wasserstoff. Dann wurde die Alkanolstufe durch gelindes Erwärmen schnell erreicht. Nach Zugabe der mit Eisessig verd. Überchlorsäure und Erwärmen des Reduktionsgemisches auf 80–90° wurde das vierte Mol. Wasserstoff aufgenommen. Die Wasserstoffaufnahme ist gewöhnlich 10–20% höher als berechnet, was durch die Tatsache zu erklären ist, daß ein Teil des Moleküls unter diesen sehr energischen Bedingungen unter Abspaltung der Aminkomponente zerschlagen wird. Die übliche Aufarbeitung erbrachte Ausbeuten zwischen 50% und 80% d. Theorie.

#### 1) 1-Phenyl-2-amino-butan aus [α-Isonitroso-propyl]-phenylketon, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>.CH<sub>2</sub>.CH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>).NH<sub>2</sub>.

10 g Isonitrosoverbindung wurden unter den oben genannten Bedingungen mit 4 ccm 70-proz. Überchlorsäure in 3 Stdn. reduziert. Die übliche Aufarbeitung ergab 7 g Aminhydrochlorid. Daten s. unter II, 4.

#### 2) 1-[4-Methoxy-phenyl]-2-amino-butan aus [α-Isonitroso-propyl]-[4-methoxy-phenyl]-keton, CH<sub>3</sub>O.C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>.CH<sub>2</sub>.CH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>).NH<sub>2</sub>.

Bei der Reduktion von 1 g Isonitrosoketon gemäß III, 1, wurden 0.6 g Aminhydrochlorid isoliert. Daten s. unter II, 3.

#### 3) 1-[4-Oxy-phenyl]-2-amino-butan aus [α-Isonitroso-propyl]-[4-oxy-phenyl]-keton, HO.C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>.CH<sub>2</sub>.CH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>).NH<sub>2</sub>.

In 1½ Stdn. wurde 1 g Isonitrosoverbindung reduziert. Ausb. 0.8 g. Daten s. unter II, 5.

4)

In d  
durchge  
unter II

5) 1-I

1 g  
reduzier  
wurde a4.87  
(20°, 750  
C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>Iso  
beute g  
1 g  
β-Amin  
90-proz.Au  
Beding  
kristall

4.8

8)

At  
mit Es

Beric:

aus unter Abspaltung der hergestellt, Schmp. des 1-Phenyl-2-methylamino- den in II, 1, angegebenen Das Hydrochlorid wurde

3.262 mg Sbst.: 0.208 ccm N  
f. C 66.05, H 9.00, N 7.27.

yl-ketonen und Aryl-alkylaminen.

yl-alkylaminen unterschied der Aktivator meistens erst wurde. Er konnte jedoch i der Reduktion zugesetzt hen Menge Eisessig gelöst r gegeben. Es wurde dabei allisiertes Isonitrosoketon, das längere Zeit gelagert tzung der Isonitrosoketone lem Erreichen der Alkanol- schon nach Aufnahme von durch gelindes Erwärmen rd. Überchlorsäure und rde das vierte Mol. Wasser- gewöhnlich 10—20% höher e, daß ein Teil des Moleküls er Abspaltung der Amin- arbeitung erbrachte Aus-

oso-propyl]-phenyl-  
NH<sub>2</sub>.

oben genannten Bedin-  
3 Stdn. reduziert. Die  
Daten s. unter II, 4.

aus [ $\alpha$ -Isonitroso-  
C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>.CH<sub>2</sub>.CH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>).NH<sub>2</sub>.  
mäßig III, 1, wurden 0.6 g

Isonitroso-propyl]-  
CH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>).NH<sub>2</sub>.

reduziert. Ausb. 0.8 g.

4) 1-*p*-Tolyl-2-amino-butan aus [ $\alpha$ -Isonitroso-propyl]-  
*p*-tolyl-eton, CH<sub>3</sub>.C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>.CH<sub>2</sub>.CH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>).NH<sub>2</sub>.

In der gleichen Zeit wie im voranstehenden Versuch wurde die Hydrierung durchgeführt und 60% d. Th. an Aminhydrochlorid gewonnen. Daten s. unter II, 6.

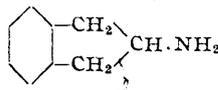
5) 1-Phenyl-2-amino-pentan aus [ $\alpha$ -Isonitroso-butyl]-phenyl-  
keton, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>.CH<sub>2</sub>.CH(C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>).NH<sub>2</sub>.

1 g Isonitrosoketon wurde gemäß den obigen Bedingungen in 2 Stdn. reduziert. Die übliche Aufarbeitung ergab 0.6 g Aminhydrochlorid. Dieses wurde aus Essigester kristallisiert und schmolz bei 131°.

4.874 mg Sbst.: 11.835 mg CO<sub>2</sub>, 3.920 mg H<sub>2</sub>O. — 3.065 mg Sbst.: 0.178 ccm N (20°, 750 mm).

C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>NCl (199.4). Ber. C 66.16, H 9.02, N 7.01. Gef. C 66.26, H 9.00, N 6.67.

6)  $\beta$ -Amino-hydrinden aus Isonitroso- $\alpha$ -hydrindon.



Isonitroso- $\alpha$ -hydrindon wurde aus  $\alpha$ -Hydrindon in 95-proz. Ausbeute gewonnen.

1 g Isonitroso- $\alpha$ -hydrindon wurde wie zuvor in 1½ Stdn. reduziert. Das  $\beta$ -Amino-hydrinden-hydrochlorid wurde bei der Aufarbeitung in 90-proz. Ausbeute rein erhalten, Schmp. 240°.

7)  $\beta$ -[ $\alpha$ -Naphthyl]-äthylamin aus Isonitrosomethyl-  
 $\alpha$ -naphthyl-eton,

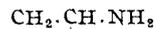


Auch die Reduktion dieses Isonitrosoketons dauerte unter den üblichen Bedingungen 1½ Stunden. Das Aminhydrochlorid wurde aus Alkohol umkristallisiert. Schmp. 242°.

4.875 mg Sbst.: 0.3053 ccm N (23°, 720 mm).

C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>NCl (207.4). Ber. N 6.75. Gef. N 6.84.

8)  $\beta$ -[ $\alpha$ -Naphthyl]-isopropylamin aus [ $\alpha$ -Isonitroso-äthyl]-  
 $\alpha$ -naphthyl-eton,



Ausb. 0.4 g aus 1 g Isonitrosoketon. Das Hydrochlorid wurde aus Alkohol mit Essigester kristallisiert und schmolz bei 213°.

5.129 mg Sbst.: 13.195 mg CO<sub>2</sub>, 3.380 mg H<sub>2</sub>O. — 3.080 mg Sbst.: 0.158 ccm N (23°, 767 mm).

C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>NCl (221.4). Ber. C 70.46, H 7.22, N 6.32. Gef. C 70.21, H 7.37, N 5.97.

9) 1-*p*-Tolyl-2-methylamino-butan aus *p*-Tolyl]-  
[ $\alpha$ -methylamino-propyl]-keton, CH<sub>3</sub>·C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>·CH<sub>2</sub>·CH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)·NH·CH<sub>3</sub>.

1 g Aminoketon-hydrochlorid wurde unter Aufnahme von 3 Mol. Wasserstoff und Abspaltung der Benzylgruppe unter den bekannten Bedingungen in 2 Stdn. reduziert. Das Hydrochlorid wurde aus Essigester kristallisiert, Schmp. 159°.

4.767 mg Sbst.: 11.715 mg CO<sub>2</sub>, 4.000 mg H<sub>2</sub>O. — 3.092 mg Sbst.: 0.176 ccm N (23.5°, 765 mm).

C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>NCl (213.4). Ber. C 67.45, H 9.36, N 6.55. Gef. C 67.06, H 9.39, N 6.59.

Wurde die Reduktion nach Aufnahme von 2 Mol. Wasserstoff unterbrochen, so konnte das 1-*p*-Tolyl-2-methylamino-butanol-(1) isoliert werden, dessen Hydrochlorid bei 214° schmolz.

10) 1-Phenyl-2-methylamino-pentan aus Phenyl- $\alpha$ -methyl-  
amino-butyl]-keton, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>·CH<sub>2</sub>·CH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)·NH·CH<sub>3</sub>.

1 g Aminoketon wurde wie im voranstehenden Versuch reduziert. Schmp. des Hydrochlorids 126°, aus Essigester umkristallisiert.

5.153 mg Sbst.: 12.665 mg CO<sub>2</sub>, 4.260 mg H<sub>2</sub>O. — 3.020 mg Sbst.: 0.177 ccm N (24°, 754 mm).

C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>NCl (213.4). Ber. C 67.45, H 9.36, N 6.55. Gef. C 67.07, H 9.25, N 6.68.

Auch hier konnte der entsprechende Aminoalkohol, das 1-Phenyl-2-methylamino-pentanol-(1), isoliert werden. Sein Hydrochlorid schmolz bei 224°.

IV) Bestimmung des Verteilungskoeffizienten.

Wie eingangs erwähnt wurde, glauben wir, Beziehungen zwischen der Lipidlöslichkeit und der Blutdruckwirkung festgestellt zu haben. Um den Befund in den von uns gebrachten Beispielen sicherzustellen, war es notwendig, die Lipidlöslichkeit zu bestimmen. Wir ermittelten daher den Verteilungskoeffizienten der einzelnen Basen zwischen einem Lipidlösungsmittel (Xylol) und Wasser. Da die nach Herstellung des Verteilungsgleichgewichtes im Wasser zurückgebliebene Menge so gering war, daß ihre Bestimmung mit den üblichen Hilfsmitteln nicht möglich war, führten wir sie in der Weise durch, daß die wäßrige Phase im Kjeldahl-Kolben verascht und das gebildete Ammoniak mikrochemisch bestimmt wurde. Zu diesem Zweck wurde ein aliquoter Teil der Ammoniaklösung mit Neßlers Reagens versetzt und im lichtelektrischen Colorimeter (nach Dr. Lange) die Stickstoffmenge gemessen. In vergleichenden Versuchen wurde festgestellt, daß die Farbtiefe in einer Breite von 50—150  $\gamma$  Ammoniak je 100 ccm Lösung dem Beerschen Gesetz folgt, und daß die Genauigkeit der Methode  $\pm 10 \gamma$  Ammoniak betrug. Es war selbstverständlich, daß mit reinsten Geräten und Reagenzien und in einem absolut ammoniakfreien Raum gearbeitet werden mußte.

$\frac{1}{3000}$  Mol  $\beta$ -Phenyl-*N*-methyl-isopropylamin-hydrochlorid, entsprechend 5.676 mg Ammoniak, wurde in 25 ccm 2-mal destilliertem Wasser gelöst. Hierzu fügte man 50 ccm einer Natronlauge, die die  $1\frac{1}{2}$ -fache zur Neutralisation des Aminhydrochlorids nötige Menge NaOH enthielt. Nach Zugabe von 25 ccm reinstem Xylol wurde das Gemisch 10 Min. im Thermostaten bei 25° kräftig durchgewirbelt. Ein gemessener

Teil  
veras  
in de  
Zuga  
im li  
Eichl  
einen  
5.200  
rechn

(c<sub>1</sub> K

= 3  
buta

254.  
n

mole.  
Apof  
die I  
der  
word  
nach  
Vert  
wurd  
aufge  
Präp  
Präp  
reakt  
Peps  
verm  
frühe

448 [

Hens

thro

[1939

u. I.

mg Subst.: 0.158 ccm N

70.21, H 7.37, N 5.97.

is *p*-Tolyl]-

$2 \cdot \text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5) \cdot \text{NH} \cdot \text{CH}_3$ .

me von 3 Mol. Wasser-  
bekannten Bedingungen  
Essigester kristallisiert,

92 mg Subst.: 0.176 ccm N

67.06, H 9.39, N 6.59.

Mol. Wasserstoff unter-  
anol-(1) isoliert werden,

henyl-[ $\alpha$ -methyl-  
H<sub>7</sub>]-NH $\cdot$ CH<sub>3</sub>.

rsuch reduziert. Schmp.  
llisiert.

20 mg Subst.: 0.177 ccm N

67.07, H 9.25, N 6.68.

kohol, das 1-Phenyl-  
Sein Hydrochlorid

izienten.

gen zwischen der Lipoid-  
Um den Befund in den  
endig, die Lipoidlöslichkeit

ienten der einzelnen Basen  
Da die nach Herstellung

Menge so gering war, daß  
ch war, führten wir sie in  
verascht und das gebildete

weck wurde ein aliquoter  
und im lichtelektrischen

. In vergleichenden Ver-  
von 50—150  $\gamma$  Ammoniak

Genauigkeit der Methode  
mit reinsten Geräten und

arbeitet werden mußte.  
rochlorid, entsprechend

r gelöst. Hierzu fügte man  
n des Aminhydrochlorids  
instem Xylol wurde das  
wirbelt. Ein gemessener

Teil der wäßr. Phase wurde im Kjeldahl-Kolben unter Zugabe einer Messerspitze  $\text{SeO}_2$  verascht, das entstandene Ammoniumsulfat mit Natronlauge zerlegt und das Ammoniak in der Mikrodestillationsapparatur nach Parnas und Wagner abdestilliert. Nach Zugabe von Neblers Reagens (Merck) wurde der Gehalt an Ammoniak nach 10 Min. im lichtelektrischen Colorimeter mit Hilfe der Kompensationsmethode an Hand einer Eichkurve bestimmt. In 75 ccm wäßr. Phase wurden 0.405 mg  $\text{NH}_3$  gefunden. In einem nach obiger Angabe gemachten Kontrollversuch wurde in 25 ccm lipoider Phase 5.200 mg  $\text{NH}_3$  gefunden. Bei Annahme gleicher Fehlergrößen für beide Versuche berechnet sich der Verteilungskoeffizient

$$K = \frac{c_1}{c_2} = \frac{5.200}{25} \cdot \frac{75}{0.405} = 38.5$$

( $c_1$  Konzentration in Xylol,  $c_2$  Konzentration in Wasser).

Es wurden folgende Verteilungskoeffizienten Xylol/Wasser ermittelt:

$\beta$ -Phenyl-isopropylamin = 9, *d, l*- $\beta$ -Phenyl-*N*-methyl-isopropylamin = 38, (+)- $\beta$ -Phenyl-*N*-methyl-isopropylamin = 53, 1-Phenyl-2-amino-butan = 21, 1-Phenyl-2-methylamino-butan = 64.

## 254. Henry Albers, Alfred Schneider und Ilse Pohl: Über einen niedermolekularen proteolytischen Wirkstoff des Magensaftes.

Aus d. Organ.-chem. Institut d. Techn. Hochschule Danzig.

(Eingegangen am 16. November 1942.)

Die Erkenntnis, daß im Aufbauprinzip der Fermentproteide dem niedermolekularen Coferment die Wirkungs-Spezifität und dem hochmolekularen Apoferment die Substrat- bzw. die  $p_{\text{H}}$ -Spezifität zukomme<sup>1)</sup>, hat sich für die Deutung physiologischer Vorgänge als fruchtbar erwiesen<sup>2)</sup>. Der Gruppe der auftrennbaren Fermentproteide sind in der Folge gegenübergestellt worden die nicht auftrennbaren Fermentproteine, unter denen das Pepsin nach der von Northrop durchgeführten Krystallisation als hervorragender Vertreter eines einheitlichen, ohne Coferment arbeitenden Ferments genannt wurde. Die Ansicht vom Vorkommen nur eines Pepsinproteins mußte jedoch aufgegeben werden, nachdem es gelungen war, einmal das krystallisierte Präparat weiter zu „reinigen“<sup>3)</sup> bzw. zu fraktionieren<sup>4)</sup> und andererseits Präparate darzustellen, die bei höchster Aktivität die typischen Eiweißreaktionen nicht mehr zeigten<sup>5)</sup>. — So trat das Problem eines vorhandenen Pepsincoferments, welches sich mit wechselnden „Trägern“ zu verbinden vermag, wieder in den Bereich der Betrachtung. Auch wir konnten in früheren Untersuchungen<sup>6)</sup> bereits Hinweise auf die mögliche zusammen-

<sup>1)</sup> Vergl. die zusammenfassende Betrachtung von H. Albers, *Angew. Chem.* **49**, 448 [1936].

<sup>2)</sup> H. Albers, E. Beyer, A. Bohnenkamp u. G. Müller, *B.* **71**, 1913 [1938].

<sup>3)</sup> Ågren u. Hammarsten, *Enzymologia* [Den Haag] **4**, 49 [1937]; Tiselius, Henscher u. Svensson, *Biochem. Journ.* **32**, 1814 [1938].

<sup>4)</sup> Desreux u. Herriot, *Nature* [London] **144**, 287 [1939]; Desreux u. Northrop, *Journ. gen. Physiol.* **24**, 213 [1940]; Steinhardt, *Journ. biol. Chem.* **129**, 135 [1939]; vergl. dazu Levene, *Science* [New York] **73**, 494 [1931].

<sup>5)</sup> Kraut u. Tria, *Biochem. Ztschr.* **290**, 277 [1937]; H. Albers, A. Schneider u. I. Pohl, *Ztschr. physiol. Chem.*, im Druck.

<sup>6)</sup> Vergl. H. Albers, Vortragsreferat, *Angew. Chem.* **50**, 619 [1937].