

hinterblieben bei 4 Versuchen: 1.5, 1.45, 1.7 und 2.1 g¹⁾ eines gelblich gefärbten Sirups, der sich bis auf Spuren in heißem Wasser löste, um sich beim Erkalten als Öl wieder abzuscheiden. Dieses stellt bereits ziemlich reinen Methylester der Hämaminsäure vor:

a) 0.283 g Sbst.: 0.2894 g AgJ (Zeisel).

$C_9H_{11}O_4N$. Ber. 1 CH_3 7.6. Gef. 1 CH_3 6.5.

b) 1 g wurde nach dem für den Äthylester der Hämaminsäure ausgearbeiteten Verfahren verseift, d. h. mit 10 ccm 10-prozentiger Schwefelsäure $\frac{1}{2}$ Stunde auf dem Wasserbade erwärmt, und die filtrierte Lösung ausgeäthert. Der Äther hinterließ 0.8 g Rückstand, der nach 2 Tagen in den charakteristischen Formen der Hämaminsäure, $C_8H_9O_4N$, krystallisierte; ihr Schmelzpunkt wurde bei 110° liegend gefunden (unkorr.).

0.0935 g Sbst.: 6.7 ccm N (24°, 745 mm).

$C_8H_9O_4N$. Ber. N 7.65. Gef. N 7.89.

Der Rest des Esters wurde der fraktionierten Destillation unterworfen, wobei die Hauptmenge bei 165° unter einem Druck von etwa 20 mm übergang und sich zu einer zähen Flüssigkeit verdichtete, die nach einigen Tagen krystallinisch erstarrte. Der Schmelzpunkt der durch Aufstreichen auf Ton von den sirupös gebliebenen Anteilen getrennten Krystalle lag bei 63°, während der synthetisch erhaltene Ester bei 64° schmilzt.

Stuttgart, am 8. August 1912.

324. J. v. Braun und H. Deutsch: Synthesen in der fett-aromatischen Reihe. (VII. Phenol-Basen.)

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Breslau.]

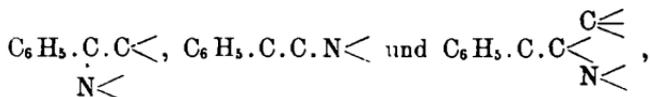
(Eingegangen am 12. August 1912.)

Seit die energischen physiologischen Wirkungen der drei sauerstoffhaltigen Derivate des β -Phenyl-äthylamins: des *p*-Oxyphenyl-äthylamins, $OH.C_6H_4.(CH_2)_2.NH_2$, des Hordenins, $OH.C_6H_4.(CH_2)_2.N(CH_3)_2$ und des Adrenalins, $(OH)_2.C_6H_3.CH(OH).CH_2.NH.CH_3$, bekannt geworden sind, sind von verschiedenen Seiten Versuche gemacht worden, auf synthetischem Wege analog gebaute sauerstoffhaltige

¹⁾ Sehr lästige Emulsionsbildungen beim Ausschütteln mit Äther beeinträchtigen die Ausbeuten nicht unerheblich.

Basen zu gewinnen und den Grad ihrer physiologischen Wirksamkeit festzustellen¹⁾.

Dabei blieb man aber ausschließlich im Bereich der Komplexe



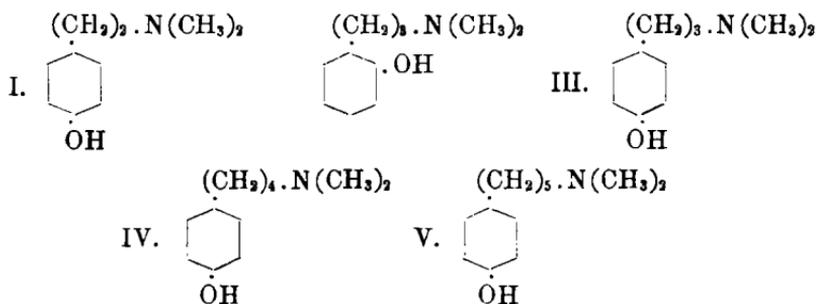
deren Kohlenstoffatome man in verschiedener Weise mit Hydroxylgruppen und deren Stickstoffatome man mit Wasserstoffatomen oder Alkylresten belud, ohne zu versuchen, die Entfernung zwischen dem basischen Teil des Moleküls und dem hydroxyltragenden Benzolkern größer zu gestalten. Daß nach dieser Richtung interessante Befunde in physiologischer Hinsicht sich ergeben könnten, das schien uns deshalb nicht unwahrscheinlich, weil vor mehreren Jahren teils von dem einen von uns (B.), teils im Laboratorium der E. Merckschen Fabrik in Darmstadt²⁾ die Beobachtung gemacht worden ist, daß die anästhesierenden Eigenschaften des Novocains, $\text{NH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CO} \cdot \text{O} \cdot (\text{CH}_2)_2 \cdot \text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$, HCl und seiner Analoga durchaus nicht erlöschen, wenn die zwischen dem esterartigen und dem basischen Teil des Moleküls befindliche zweigliedrige Kohlenstoffkette verlängert wird: es zeigte sich im Gegenteil — wir werden Genaueres demnächst darüber mitteilen —, daß durch eine solche Verlängerung sowohl die anästhesierende Kraft, als auch — parallel dazu — die Reizwirkungen größer werden d. h. die gesamte Aktivität des Moleküls in physiologischer Hinsicht wächst.

Wir haben aus diesem Grunde das Material, das uns unsere Untersuchungen auf fettaromatischem Gebiet in den letzten 3 Jahren geliefert haben, benutzt, um mit seiner Hilfe höhermolekulare Phenol-Basen aufzubauen, und zwar haben wir zunächst versucht, Verbindungen vom Typus des Hordenins (I) herzustellen, in welchen die $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ -Gruppen weiter als im Hordenin vom Benzolkern entfernt sind. Das ist uns, wenn auch z. T. nach Überwindung recht großer Schwierigkeiten, für die vier folgenden Basen gelungen, die wir, wie wir glauben, im Zustande absoluter Reinheit erhalten haben: 1. das *o*-Oxyphenyl-propyl-dimethylamin (II), 2. das isomere *p*-Oxyphenyl-

¹⁾ Vergl. z. B. Rosenmund, B. **42**, 4778 [1909]; **43**, 306, 3412 [1910]. Mannich, B. **43**, 189 [1910]. Barger, Soc. **95**, 1123 [1909]. Barger und Walpole, Soc. **95**, 2193 [1909]. Barger und Ewins, Soc. **97**, 2253 [1910]. Barger und Dale, Journ. of physiol. Chem. **41**, 19 [1910].

²⁾ Vergl. D. R.-P. 192035.

propyl-dimethylamin (III), 3. das *p*-Oxyphenyl-butyl-dimethylamin (IV) und 4. das *p*-Oxyphenyl-amyl-dimethylamin (V)



Die pharmakologische Untersuchung dieser Verbindungen, die Hr. Prof. Heinz in Erlangen auszuführen die Freundlichkeit hatte, hat ein sehr überraschendes Resultat zu Tage gefördert: es zeigte sich, daß die Verbindungen III, IV und V im Organismus eine Wirksamkeit entfalten, die der des Hordenins genau entgegengesetzt ist: sie wirken blutdrucksenkend, und zwar nimmt die Wirksamkeit mit zunehmender Länge der Seitenkette nicht ab, sondern zu; qualitativ schließt sich ihnen auch die Verbindung II an, nur ist ihre blutdrucksenkende Wirkung eine recht schwache. — Wir glauben, daß dieses unerwartete Resultat ein allgemeineres Interesse bietet; es legt nahe, zu versuchen, auch bei anderen Verbindungen von typischer pharmakologischer Wirkung Variationen in der Weise vorzunehmen, daß nicht, wie dies wohl immer bisher geschah, die als wirksam angenommenen Gruppen Veränderungen unterworfen werden, sondern daß das scheinbar indifferente Kohlenstoffskelett, auf dem sie aufgepflanzt sind, modifiziert wird.

Die Synthese der Phenolbasen III, IV und V führten wir auf ähnlichem Wege aus, wie ihn Barger (l. c.) bei der Synthese des Hordenins einschlug: die drei Phenylalkylchloride $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot (\text{CH}_2)_x \cdot \text{Cl}$ mit $x = 3, 4$ und 5 wurden in vorsichtiger Weise nitriert, die Nitrochlorverbindungen $\text{NO}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot (\text{CH}_2)_x \cdot \text{Cl}$ mit Dimethylamin umgesetzt, die Nitrobasen $\text{NO}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot (\text{CH}_2)_x \cdot \text{N}(\text{CH}_3)_2$ reduziert und endlich in den Diaminen $\text{NH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot (\text{CH}_2)_x \cdot \text{N}(\text{CH}_3)_2$ die Aminogruppe durch Hydroxyl ersetzt. Daß unter den von uns gewählten Bedingungen die Nitrierung ausschließlich in *para*-Stellung einsetzt, konnten wir streng nur für die Trimethylenreihe mit $x = 3$ beweisen: denn erstens erwiesen sich die zu dieser Reihe gehörenden Verbindungen, die völlig einheitlich waren, ganz verschieden von den isomeren aus *o*- γ -Chlorpropylanilin, $\text{NH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot (\text{CH}_2)_3 \cdot \text{Cl}$ (*o*), zu erhaltenden Verbindungen der Reihe II; zweitens stellten wir fest, daß die aus der Chlornitroverbin-

dung $\text{NO}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot (\text{CH}_2)_3 \cdot \text{Cl}$ durch Reduktion entstehende gechlorte Base $\text{NH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot (\text{CH}_2)_3 \cdot \text{Cl}$ bei der Chlorwasserstoff-Entziehung auch nicht spurenweise Tetrahydro-chinolin lieferte, und drittens zeigte sich, daß das der gechlorten Base entsprechende gechlorte Phenol, $\text{OH} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot (\text{CH}_2)_3 \cdot \text{Cl}$, ebensowenig in Chroman, $\text{C}_6\text{H}_4 \left\langle \begin{array}{c} (\text{CH}_2)_2 \\ \text{O} \end{array} \right.$, übergeht. Für die

zwei höheren Reihen läßt sich ein analoger Beweis zur Zeit leider nicht erbringen; aus Analogiegründen halten wir es aber für ganz sicher, daß die ebenfalls ganz einheitlichen Verbindungen der Reihen IV und V *para*- und nicht *ortho*-Verbindungen sind, um so mehr, als ja auch das *p*-Chloräthyl-benzol, $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot (\text{CH}_2)_2 \cdot \text{Cl}$, wie der eine von uns kürzlich in Gemeinschaft mit W. Gawrilow gezeigt hat¹⁾ unter denselben Bedingungen lediglich in *para*-Stellung nitriert wird. — Aus *p*-Chloräthyl-anilin, $\text{NH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot (\text{CH}_2)_2 \cdot \text{Cl}$, ist es uns kürzlich gelungen, das *p*-Isomere des Dihydroindols durch Chlorwasserstoff-Entziehung zu erhalten; orientierende Versuche nach derselben Richtung in der nächst höheren Reihe haben uns bislang zwar noch kein positives Resultat geliefert; ob sich nicht doch aber unter passenden Bedingungen das *p*-Isomere des Tetrahydro-chinolins isolieren läßt, muß erst eine eingehendere Untersuchung zeigen.

1. *o*-Oxyphenyl-propyl-dimethylamin, $\text{HO}(o) \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot (\text{CH}_2)_3 \cdot \text{N}(\text{CH}_3)_2$.

Wie bereits früher²⁾ angedeutet, bildet Tetrahydrochinolin das gegebene Ausgangsmaterial für die Synthese der in der Überschrift genannten Base. Das Chlorphosphor-Aufspaltungsprodukt des Tetrahydro-chinolins, das *o*-*γ*-Chlorpropyl-benzanilid, $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot (\text{CH}_2)_3 \cdot \text{Cl}$, kann leicht in das benzoilierte Amin, $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot (\text{CH}_2)_3 \cdot \text{N}(\text{CH}_3)_2$, übergeführt werden; aus diesem läßt sich mit ausgezeichneter Ausbeute das Diamin, $\text{NH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot (\text{CH}_2)_3 \cdot \text{N}(\text{CH}_3)_2$, erhalten, für welches das sich an der Luft grün färbende Chlorhydrat und das in Wasser kaum lösliche Platinsalz vom Schmp. 213° charakteristisch sind, und in dem Diamin endlich braucht bloß die aromatische Aminogruppe durch das Phenolhydroxyl ersetzt zu werden. Zu diesem Zweck löst man es in Schwefelsäure, erhitzt zum Sieden und läßt tropfenweise die berechnete Menge Natriumnitrit in verdünnter, wäßriger Lösung zufließen. Nach Beendigung der Stickstoffentwicklung erhält man eine klare, braune Lösung, die — im Gegensatz zum Hordenin — auch bei längerem Stehen in der Kälte kein schwer lösliches Sulfat der neuen Oxybase abscheidet. Macht

¹⁾ B. 45, 1274 [1912].

²⁾ B. 43, 2864 [1910].

man die Lösung sodaalkalisch — sie bleibt dabei auch klar — und extrahiert mehrere Mal mit Äther, so geht in letzteren ein Öl über, das nach dem Trocknen über Kaliumcarbonat unter Hinterlassung eines nur geringen Rückstandes bei 159—162° unter 22 mm überdestilliert; bei nochmaligem Fraktionieren stellt sich der Siedepunkt scharf auf 149—150° unter 16 mm ein.

0.1893 g Sbst.: 0.5137 g CO₂, 0.1650 g H₂O — 0.1478 g Sbst.: 10.4 ccm N (20°, 759 mm).

C₁₁H₁₇NO. Ber. C 73.74, H 9.50, N 7.82.

Gef. » 74.01, » 9.68. » 7.94.

Das *o*-Oxyphenyl-propyl-dimethylamin, dessen Ausbeute (auf das Diamin bezogen) 80 % beträgt, stellt ein dickes, fast geruchloses, schwach gelb gefärbtes Öl dar und erstarrt auch bei monatelangem Stehen in der Kälte nicht.

Beim Eindampfen mit Salzsäure hinterbleibt das feste, farblose Chlorhydrat, das sich in Alkohol leichter als das Chlorhydrat des *o*-Aminophenyl-propyl-dimethylamins löst, an der Luft farblos bleibt und nach der Reinigung mit Alkohol-Äther bei 155—156° schmilzt.

0.1797 g Sbst.: 0.1188 g AgCl.

C₁₁H₁₈NOCl. Ber. Cl 16.47. Gef. Cl 16.35.

Das Platindoppelsalz scheidet sich in konzentrierter Lösung als ein erst nach kurzer Zeit erstarrendes Öl, in verdünnter Lösung dagegen sofort fest in gelben, kleinen Kryställchen ab; es ist in heißem Wasser löslich, wird aber dabei leicht zersetzt. Der Schmelzpunkt liegt bei 160° (unter Aufschäumen).

0.1131 g Sbst.: 0.0289 g Pt.

Ber. Pt 25.38. Gef. Pt 25.55.

Mit Jodmethyl verbindet sich die Oxybase schon in der Kälte leicht. Das quartäre Jodid ist in Alkohol in der Kälte recht schwer löslich, farblos und schmilzt bei 175°.

0.1665 g Sbst.: 0.1215 g AgJ.

C₁₂H₂₀NOJ. Ber. J 39.56. Gef. J 39.44.

Das Pikrat des *o*-Oxyphenyl-propyl-dimethylamins endlich fällt in ätherischer Lösung sofort fest aus. Es ist leicht löslich in warmem Alkohol und scheidet sich beim Erkalten in dunkelroten, dicken Krystallen vom Schmp. 127° ab.

0.1755 g Sbst.: 22.4 ccm N (22°, 751 mm).

C₁₁H₁₇NO, C₆H₃N₃O₇. Ber. N 14.38. Gef. N 14.3.

Die Benzoylverbindung der Oxybase ist ebenso ölig, wie die Base selber.

Eine verengende Wirkung auf Blutgefäße und eine dadurch bedingte Blutdrucksteigerung hat sich beim *o*-Oxyphenyl-propyl-dimethylamin nicht wahrnehmen lassen; im Gegenteil der Blutdruck

fällt unter seinem Einfluß, wenn auch lange nicht in dem Grade, wie bei den nachfolgend beschriebenen *p*-Oxybasen; im übrigen erinnert die Verbindung in ihrer physiologischen Wirkung an das Cholin und auch an die einfachen aliphatischen Amine, indem sie — in stärkerer Dosis — Reflexerregbarkeit und Krämpfe erzeugt.

2. *p*-Oxyphenyl-propyl-dimethylamin, $\text{OH}(p)\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot(\text{CH}_2)_3\cdot\text{N}(\text{CH}_3)_2$.

p-Nitrophenyl-propylchlorid, $\text{NO}_2\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot(\text{CH}_2)_3\cdot\text{Cl}$.

Wird γ -Phenyl-propylchlorid, $\text{C}_6\text{H}_5\cdot(\text{CH}_2)_3\cdot\text{Cl}$, nitriert, so läßt sich der so gut wie quantitative Eintritt einer einzigen Nitrogruppe und zwar ausschließlich in *p*-Stellung erzielen, wenn man 1. die Salpetersäure nicht konzentrierter als vom spez. Gewicht 1.5 wählt und 2. mit der Temperatur nicht über -10° heraufgeht. Man läßt am besten das Chlorid in das vierfache Volumen Salpetersäure langsam eintropfen und nimmt zur Nitrierung jedesmal nur Portionen von 10—15 g Chlorid. Auf Zusatz von Wasser scheidet sich ein hellgelbes Öl ab, das auch bei längerem Abkühlen — im Gegensatz zum *p*-Nitrophenyl-äthylchlorid, $\text{NO}_2\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot(\text{CH}_2)_2\cdot\text{Cl}$ — nicht erstarrt; nach dem Trocknen über Chlorcalcium destilliert es unter 15 mm der Hauptmenge nach bei $176\text{--}180^\circ$; bis 185° kommt ein kleiner Nachlauf, und es hinterbleibt im Destillierkolben ein geringer dunkler Rückstand; das Übergegangene, dessen Menge etwas über 90 % der Theorie entspricht, hinterläßt bei nochmaligem Destillieren denselben geringen dunklen Rückstand, so daß offenbar die Destillation unter geringfügiger Zersetzung vor sich geht, wodurch auch das Siedeintervall von 10° erklärt wird.

0.2495 g Subst.: 14.4 ccm N (14° , 751 mm).

$\text{C}_9\text{H}_{10}\text{NO}_2\text{Cl}$. Ber. N 7.01. Gef. N 6.7.

Nimmt man stärkere Salpetersäure und achtet bei der Nitrierung nicht sorgfältig auf gute Kühlung, so wächst der bei 185° zurückbleibende Rückstand bedeutend; er verflüchtigt sich unter andauernder Temperatursteigerung und unter Zersetzungserscheinungen erst oberhalb von 200° und enthält zweifellos das Dinitroprodukt.

Daß die unter den oben geschilderten Bedingungen dargestellte Mononitroverbindung nur das *para*-Produkt und keine nachweisbare Beimengung des *ortho*-Körpers enthält, ließ sich zunächst durch die genaue Untersuchung der durch Reduktion daraus entstehenden gechlorten primären Base und ihrer weiteren Umwandlungsprodukte nachweisen.

p- γ -Chlorpropyl-anilin, $\text{NH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot (\text{CH}_2)_3 \cdot \text{Cl}$.

Wie beim Nitrophenyl-äthylchlorid¹⁾, findet auch bei der Propylverbindung, wenn man sie mit Zinn und Salzsäure zu reduzieren versucht außer der Umwandlung der Nitrogruppe in NH_2 noch ein Eintritt von Chlor in den Benzolkern statt, und zwar in überraschend großem Umfang: die mit Alkali frei gemachte, in Äther aufgenommene, gut getrocknete und vorsichtig vom Äther befreite Base lieferte uns gelegentlich bei der Analyse Werte welche zeigten, daß etwa 40 % einer Chlorierung anheimgefallen sind; zu einer vollständigen ließ sich aber die Chlorierung nicht gestalten, und ebenso wenig waren wir bis jetzt imstande, das Chlorierungsprodukt aus dem Gemisch rein zu isolieren; die Salze und die Säurederivate, die aus reinem Chlorpropyl-anilin leicht in festem, gut krystallisiertem Zustande gefaßt werden können, erhält man aus dem Gemisch der Basen in öligor Form und die Versuche einer Trennung führten zu keinem Resultat.

Rein läßt sich das *p*-Chlorpropyl-anilin erhalten, wenn man die Nitroverbindung in die Lösung der 4-fachen Menge Zinnchlorür in der 10-fachen Menge konzentrierter Salzsäure einträgt und so lange auf dem Wasserbad erwärmt, bis klare Lösung stattgefunden hat, was je nach der Menge 15 Minuten bis 1 Stunde erfordert. Die unter guter Kühlung mit überschüssiger Natronlauge freigemachte Base wird in Äther aufgenommen, kurze Zeit mit Kaliumcarbonat getrocknet und der Äther bei niedriger Temperatur abdestilliert: das zurückbleibende, braun gefärbte und campherartig riechende Öl erweist sich dann als einheitlich:

1. Mit Chlorwasserstoffsäure erhält man ein festes Chlorhydrat, das zum Unterschied vom salzsauren *o*-*p*-Chlorpropyl-anilin²⁾ in Wasser sehr leicht löslich ist. Zur Reinigung löst man in wenig Wasser und setzt konzentrierte Salzsäure zu: es scheidet sich ein farbloser Krystallbrei ab, der nach dem Trocknen bei 174° schmilzt.

0.1820 g Sbst.: 0.3505 g CO_2 , 0.1085 g H_2O . — 0.0901 g Sbst.: 0.1262 g Ag Cl.

$\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NCl}_2$. Ber. C 52.42, H 6.31, Cl 34.42.

Gef. » 52.52, » 6.62, » 34.61.

Die kleinste Beimengung des ähnlich (bei 161°) schmelzenden *o*-Chlorpropyl-anilin-Chlorhydrats drückt den Schmelzpunkt um 40—50° herunter. Zum Unterschied von der *ortho*-Verbindung wirkt ferner das *para*-Salz auf die Nasenschleimhaut nur schwach und reizt wenig zum Niesen.

2. Das Platindoppelsalz fällt im Gegensatz zum Salz der *ortho*-Base als ein Öl aus, das erst nach einigem Stehen zu einer bröckligen, gelben Masse erstarrt. Es ist noch leichter zersetzlich als das *o*-Salz, denn nicht nur beim Erwärmen mit Wasser, sondern schon in Berührung mit kaltem Wasser verschwindet allmählich die Farbe und macht einem stumpfen Grau Platz. Der Schmelzpunkt liegt bei 166°.

¹⁾ J. v. Braun, B. 45, 1274 [1912].

²⁾ B. 38, 852 [1905].

0.1019 g Sbst.: 0.0266 g Pt.

Ber. Pt 26.03. Gef. Pt 26.10.

3. Die Benzoylverbindung scheidet sich sofort fest ab; sie ist in Alkohol bedeutend leichter löslich als das *o-p*-Chlorpropyl-benzanilid und schmilzt bei 118°.

0.1462 g Sbst.: 6.8 ccm N (17°, 757 mm). — 0.1426 g Sbst.: 0.0756 g AgCl.

$C_{16}H_{16}NOCl$. Ber. N 5.13, Cl 12.96.

Gef. » 5.45, » 13.11.

Eine Beimengung der *o*-Verbindung drückt den Schmelzpunkt sofort auf 90—95° herab.

4. Mit Phenylsenföl verbindet sich die Base unter geringer Erwärmung zu einem festen Thioharnstoff, der aus seiner Lösung in Alkohol durch Zusatz von Ligroin in Form eines feinen, farblosen Krystallbreis vom Schmp. 125—126° abgeschieden wird.

0.1169 g Sbst.: 9.2 ccm N (21°, 757 mm).

$C_6H_5.NH.CS.NH.C_6H_4.(CH_2)_3.Cl$. Ber. N 9.2. Gef. N 9.1.

Die unter analogen Bedingungen mit *o*-Chlorpropyl-anilin ausgeführte Reaktion führt zu einem unscharf schmelzenden Produkt, denn der ungemein leicht stattfindende Ringschluß dieser Base zum Tetrahydrochinolin erfolgt hier schon partiell unter dem Einfluß der Reaktionswärme. Der bis jetzt übrigens noch nicht in der Literatur beschriebene Phenylthioharnstoff des Tetrahydrochinolins wird am besten auch mit Hilfe von Alkohol-Ligroin gereinigt und schmilzt bei 109°.

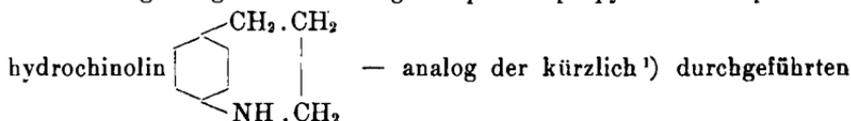
5. Wie sich aus dem Vorstehenden ergibt, neigt das *p*-Chlorpropyl-anilin weniger als die *ortho*-Verbindung zu einer Veränderung unter Chlorwasserstoff-Abgabe. Bei gewöhnlicher Temperatur ist es im Gegensatz zum *o*-Amin ziemlich haltbar und löst sich nach 48-stündigem Stehen mit einer nur ganz geringen Trübung in Äther; ätherische Lösungen halten sich noch bedeutend länger. Erst durch Einwirkung von Wärme oder von chemischen Mitteln kann eine Veränderung erzielt werden, die aber unvollständiger als beim *o*-Chlorpropyl-anilin und, wie es scheint, auch weniger einheitlich verläuft.

a) Erwärmt man die Base für sich im kochenden Wasserbade und setzt nach 2 Stunden Äther zu, so scheidet sich eine dicke, ölige Masse ab (A), während bedeutende Mengen der Chlorbase unverändert vom Äther aufgenommen werden. A stellt ein Gemenge von Chlorhydraten mehrerer Verbindungen dar: zerreibt man es mit warmem Wasser, so geht ein Teil (B) in Lösung, während ein anderer Teil in dicker öligere Form zurückbleibt. Beim Behandeln der mit Alkali versetzten Lösung B mit Wasserdampf, verflüchtigt sich ein chlorhaltiges basisches Öl, das nach dem Eindampfen mit Salzsäure in ein leichter und in ein schwerer lösliches Chlorhydrat getrennt werden kann. Das leichter lösliche erweist sich als salzsaures β -Chlorpropyl-anilin (Mischprobe, ferner Benzoylverbindung); das schwerer lös-

liche schmilzt bei 166° und liefert ein durch heißes Wasser leicht zersetzliches Platinsalz vom Schmp. 191°, dessen Zusammensetzung darauf hinweist, daß es im wesentlichen aus der der Ausgangs-Chlorbase entsprechenden Hydroxyverbindung besteht. Tetrahydrochinolin ist in nachweisbarer Menge nicht vorhanden.

b) Versucht man *p*-Chlorpropyl-anilin zu destillieren, so gelingt das zuweilen ganz gut, wenn man kleine Mengen (2—3 g) und ein gutes Vakuum anwendet: unter 10 mm geht fast alles bei 140—158° ziemlich unverändert über; bei größeren Mengen verwandelt sich der Kolbeninhalt, nachdem wenige Tropfen übergegangen sind, in der Regel in eine feste, in Wasser und Alkohol kaum lösliche Masse, in der salzsaures Tetrahydrochinolin nicht hat nachgewiesen werden können.

c) Alkalische Mittel (Kaliumhydroxyd, -carbonat, -acetat) wirken in wäßriger Lösung verhältnismäßig langsam auf *p*-Chlorpropyl-anilin ein: wir haben ihre Wirkung einstweilen nur soweit verfolgt, als es sich um den Beweis der Abwesenheit von Tetrahydrochinolin in den Umwandlungsprodukten der Chlorbase handelte. Die genauere Untersuchung der durch Chlorwasserstoff-Entziehung resultierenden Verbindungen möchten wir auf einen späteren Zeitpunkt verschieben; schon jetzt glauben wir aber sagen zu können, daß eine einigermaßen ergiebige Umwandlung des *p*-Chlorpropyl-anilins in *p*-Tetra-



Umwandlung des *p*- β -Chloräthyl-anilins in *p*-Dihydroindol — uns fraglich erscheint und unter allen Umständen außerordentliche experimentelle Schwierigkeiten bieten wird.

p-Oxyphenyl-propylchlorid, $\text{OH} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot (\text{CH}_2)_3 \cdot \text{Cl}$.

Die aus dem Vorhergehenden sich ergebende Abwesenheit von *o*-Chlorpropyl-anilin im Reduktionsprodukt des Nitrophenyl-propylchlorids findet ihre Bestätigung in dem Verhalten des dem Amin entsprechenden, gechlorten Phenols, $\text{OH} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot (\text{CH}_2)_3 \cdot \text{Cl}$. Man kann zu dem Produkt in der bekannten Weise gelangen, wenn man die schwefelsaure Lösung der Chlorpropyl-Base mit Natriumnitrit versetzt und kurze Zeit kocht: die zuerst rotgelb gefärbte Flüssigkeit wird schnell unter Stickstoffabspaltung farblos und scheidet ein dunkles Öl ab, das analog dem kürzlich²⁾ beschriebenen *p*-Oxyphenyl-äthylchlorid $\text{OH} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot (\text{CH}_2)_2 \cdot \text{Cl}$ und im Gegensatz zum *o*-Oxyphenyl-

¹⁾ B. 45, 1274 [1912]. ²⁾ J. v. Braun, B. 45, 1281 [1912].

propylchlorid¹⁾ mit Wasserdämpfen ungemein schwer flüchtig ist. Nach dem Trocknen destilliert es unter 8 mm bei 151—153°, einen dunklen, harzigen Rückstand hinterlassend, als schwach gelb gefärbte Flüssigkeit über in einer Ausbeute (50%), die ganz der bei den zwei vorerwähnten gechlorten Phenolen entspricht.

0.2620 g Sbst.: 0.6114 g CO₂, 0.1635 g H₂O. — 0.2087 g Sbst.: 0.1758 g AgCl.

C₉H₁₁OCl. Ber. C 63.34, H 6.5, Cl 20.79.
Gef. » 64.64, » 6.9, » 20.83.

Beim Erwärmen mit Phenylisocyanat findet sehr langsame Vereinigung statt: erst nach 4 Tagen erstarrt der Gefäßinhalt zu einer faserigen Krystallmasse des Urethans C₆H₅.NH.CO.O.C₆H₄.(CH₂)₃.Cl, das sich schwer in kaltem Äther, fast gar nicht in Petroläther löst und nach dem Umkrystallisieren bei 124° schmilzt.

0.1752 g Sbst.: 7.9 ccm N (23°, 760 mm).

C₁₆H₁₆O₂NCl. Ber. N 4.85. Gef. N 5.05.

Im Gegensatz zum *o*-Oxyphenyl-propylchlorid, das bei höherer Temperatur ungemein leicht Chlorwasserstoff abspaltet unter Bildung von Chroman, kann die neue Verbindung wiederholt destilliert werden, ohne daß sich der geringste Chlorwasserstoff-Austritt bemerkbar macht. Dem entspricht auch ihr Verhalten gegen Alkali: während die *ortho*-Verbindung in der Kälte eine Lösung bildet, die zwar ganz kurze Zeit klar bleibt, sich aber alsbald trübt, indem der äußerst charakteristische und in kleinsten Mengen wahrnehmbare Chroman-Geruch auftritt, ist die rotgelbe alkalische Lösung der neuen Verbindung in der Kälte beständig; erst auf dem Wasserbade beginnt sie sich zu trüben, liefert aber dabei keine Spur Chroman, sondern — ganz entsprechend dem *p*-Oxyphenyl-äthylchlorid — einen festen, amorphen, chlorfreien Körper, der in allen Lösungsmitteln schwer löslich ist und zweifellos durch extramolekularen Salzsäure-Austritt zwischen mehreren Molekülen des gechlorten Phenols [—O.C₆H₄.(CH₂)₃—]_x zustande kommt: in krystallisierte analysenreine Form konnten wir ihn ebenso wenig bringen, wie das Produkt aus der gechlorten *para*-Äthylverbindung.

p-Oxyphenyl-propylalkohol (Homotyrosol),
OH.C₆H₄.(CH₂)₃.OH.

In genau derselben Weise, wie sich das *p*-Oxyphenyl-äthylchlorid in Tyrosol umwandeln läßt, läßt sich das *p*-Oxyphenyl-propylchlorid in den nächst höheren Phenol-alkohol verwandeln, den man kurz als Homotyrosol bezeichnen kann. Man erhält die gechlorte Verbindung 4 Stunden lang mit der doppelten Gewichtsmenge Natrium-

¹⁾ J. v. Braun und A. Steindorff, B. 38, 854 [1905].

acetat und der dreifachen Menge Eisessig im gelinden Sieden, löst das auf Zusatz von Wasser abgeschiedene, bräunliche, halogenfreie Öl in Alkali, erwärmt 4 Stunden auf dem Wasserbade, filtriert die braune Flüssigkeit von Spuren von Ungelöstem, macht schwach sauer, filtriert die nunmehr hellgelbe Flüssigkeit wiederum von Spuren von Harz, übersättigt mit Natriumcarbonat und extrahiert erschöpfend mit Äther. Nach dem Verdunsten des letzteren hinterbleibt ein Öl, das sehr bald fest wird, nach dem Aufstreichen auf Ton eine schneeweiße Krystallmasse darstellt und wie das Tyrosol durch Zusatz von Petroläther zur ätherischen Lösung in prachtvollen, eisblumenartigen Krystallen erhalten werden kann. Der Schmelzpunkt liegt bei 55°.

0.1964 g Sbst.: 0.5147 g CO₂, 0.1429 g H₂O.

C₉H₁₂O₂. Ber. C 71.71, H 7.9.
Gef. » 71.47, » 8.08.

Wie das Tyrosol ist die neue Verbindung in Wasser leicht löslich und die Lösung gibt mit Eisenchlorid auch eine indigoblaue Färbung. Mit konzentrierter Schwefelsäure färbt sich der Körper in der Kälte nur schwach rötlich, beim schwachen Erwärmen tritt eine intensive bordeauxrote Farbe auf.

Im Gegensatz zum Tyrosol besitzt das Homotyrosol nur ganz schwach bitteren Geschmack und scheidet aus ammoniakalischer Silberlösung Silber ab, während es auf Fehlingsche Lösung ohne Wirkung ist. Physiologisch ist es nach Versuchen von Prof. Heinz ziemlich indifferent; nur in größerer Dosis ruft es eine vorübergehende Blutdrucksenkung hervor.

Das Dibenzoylderivat, C₆H₅.CO.O.C₆H₄.(CH₂)₃.O.CO.C₆H₅, ist in kaltem Alkohol nicht leicht löslich und krystallisiert in weißen Blättchen vom Schmp. 72°.

0.1456 g Sbst.: 0.4073 g CO₂, 0.0764 g H₂O.

C₂₃H₂₀O₄. Ber. C 76.67, H 5.55.
Gef. » 76.30, » 5.83.

p-Nitrophenyl-propyl-dimethylamin, NO₂.C₆H₄.(CH₂)₃.N(CH₃)₂, kann auf 2 Weisen gewonnen werden: 1. durch vorsichtige Nitrierung des Phenyl-propyl-dimethylamins, C₆H₅.(CH₂)₃.N(CH₃)₂, oder 2. durch mehrstündiges Erwärmen von *p*-Nitrophenyl-propylchlorid mit etwas überschüssigem alkoholischem Dimethylamin im Rohr auf 100°. In beiden Fällen resultiert dasselbe Produkt, nur ist es, wenn Phenyl-propyl-dimethylamin nitriert wird, in der Regel durch eine höher siedende Beimengung (wahrscheinlich die Dinitrobase) etwas verunreinigt; bei Anwendung von Nitrophenyl-propylchlorid beträgt die Ausbeute rund 80%. — Das Nitrophenyl-propyl-dimethylamin siedet ohne Anzeichen einer Zersetzung bei 168—170° unter

12 mm, bei 188—191° unter 22 mm und stellt eine gelbe, mit Wasser nicht mischbare Flüssigkeit von schwach basischem Geruch dar.

0.1274 g Sbst.: 0.2964 g CO₂, 0.0877 g H₂O. — 0.1363 g Sbst.: 15.9 ccm N (18°, 750 mm).

C₁₁H₁₆N₂O₂. Ber. C 63.46, H 7.75, N 13.46.
Gef. „ 63.46, „ 7.70, „ 13.42.

Das Pikrat ist in Alkohol schwer löslich.

0.1992 g Sbst.: 27.8 ccm N (21°, 764 mm).

Ber. N 16.02. Gef. N 16.19.

Das sich leicht, unter Erwärmung bildende Jodmethylat wird durch zweimaliges Umlösen aus Alkohol-Äther fest gewonnen und krystallisiert aus Alkohol in gelblichen kleinen Krystallen.

0.3282 g Sbst.: 0.2194 g AgJ.

C₁₂H₁₉O₂N₂J. Ber. J 36.28. Gef. J 36.13.

p-Aminophenyl-propyl-dimethylamin,
NH₂.C₆H₄.(CH₂)₃.N(CH₂)₂.

Ebenso wenig wie das Nitrophenyl-propylchlorid läßt sich das Nitrophenyl-propyl-dimethylamin mit Zinn und Salzsäure reduzieren, ohne daß eine Chlorierung des Benzolkerns stattfindet. Diese ist zwar keine umfangreiche, erschwert aber das Herausarbeiten der weiteren Umwandlungsprodukte in reiner Form. Es mag sein, daß mit auf diesen Umstand die geringe Ausbeute an reinem Hordenin zurückzuführen ist, die Barger erhielt¹⁾, als er das niedere Homologe unserer Base [NO₂.C₆H₄.(CH₂)₂.N(CH₃)₂] mit Zinn und Salzsäure reduzierte und dann den üblichen Ersatz NH₂ durch OH vornahm.

Arbeitet man mit Zinnchlorür, so läßt sich das primär-tertiäre Diamin sehr leicht in reiner Form fassen, nur ist es zur Erzielung guter Ausbeuten (wir erhielten bis zu 85 %) notwendig, die saure Lösung gut mit Alkali zu übersättigen, da die neue Verbindung sich im Gegensatz zur Nitrobase leicht in Wasser löst. Im Gegensatz zur Nitrobase ist sie auch nicht ganz ohne Zersetzung flüchtig und destilliert auch nach sorgfältigem Trocknen in einem größeren Intervall: wir fanden 150—155° unter 10 mm und 155—160° unter 12 mm, also etwas höher als für die isomere *o*-Aminoverbindung (151° unter 15 mm). Daß hier aber ein einheitlicher Körper vorliegt, folgt daraus, daß die ersten und letzten Tropfen des Destillats dieselben — weiter unten beschriebenen — Salze ergaben.

Das Aminophenyl-propyl-dimethylamin stellt eine farblose, leicht bewegliche Flüssigkeit dar von stark basischem, unangenehmem Geruch.

¹⁾ Soc. 95, 2193 [1909].

0.1259 g Sbst.: 0.3408 g CO₂, 0.1160 g H₂O. — 0.1328 g Sbst.: 18.2 ccm N (21°, 764 mm).

C₁₀H₁₈N₂. Ber. C 74.15, H 10.1, N 15.75.
Gef. » 73.82, » 10.3, » 16.1.

Es liefert eine ölige Benzoylverbindung und ein öliges Pikrat — wodurch es sich charakteristisch von dem *o*-Aminophenyl-propyl-dimethylamin unterscheidet — ferner ein Chlorhydrat, das in Alkohol schwer löslich ist, sich an der Luft rötlich und nicht grün wie das Salz der *o*-Base färbt und sich beim Erhitzen über 200° schwärzt, ohne bis 250° zu schmelzen,

0.1100 g Sbst.: 0.1248 g AgCl.

C₁₀H₁₈N₂, 2 HCl. Ber. Cl 28.28. Gef. Cl 28.11,

und endlich ein Platinsalz, das im Gegensatz zur *o*-Base sich in heißem Wasser sehr leicht löst, dabei aber zersetzt wird. Bei langsamem Verdunsten der verdünnten wäßrigen Lösungen erhält man schöne gelbe Kryställchen, die bei 201° schmelzen.

0.1532 g Sbst.: 0.0502 g Pt.

Ber. Pt 33.16. Gef. Pt 32.77.

Das mit salpetriger Säure diazotierte Aminophenyl-propyl-dimethylamin kuppelt in normaler Weise mit aromatischen Basen und Phenolen unter Bildung von Azofarbstoffen, die mehr oder weniger rot gefärbt sind, in ihrer Farbnuance aber nichts Besonderes bieten.

Homohordenin, OH.C₆H₄.(CH₂)₃.N(CH₂)₂.

Das in üblicher Weise bei Gegenwart von Schwefelsäure diazotierte Aminophenyl-propyl-dimethylamin liefert eine rote Lösung, aus der sich beim Erkalten — im Gegensatz zum Hordenin — kein Sulfat der Phenolbase abscheidet. Die Lösung bleibt auch klar, wenn man mit Alkali neutralisiert und trübt sich auch nicht merklich, wenn sie mit Soda übersättigt wird. Zieht man nunmehr erschöpfend mit Äther aus, so erhält man in einer Ausbeute von rund 50 % ein rötliches Öl, das unter 17 mm um 150° herum fast ohne Rückstand übergeht, in der Zusammensetzung dem Homohordenin sehr nahe kommt, aber nur sehr langsam und unvollständig beim Stehen und starken Abkühlen fest wird. Die Beimengung, die das Krystallisieren des Homohordenins verhindert, kann man, wie wir schließlich fanden, am besten dadurch entfernen, daß man die sodaalkalische Lösung zunächst einmal mit Äther auszieht, wobei im wesentlichen nur Verunreinigungen und wenig Phenolbase aufgenommen werden. Die folgenden Auszüge hinterlassen dann ein viel schneller und vollständiger erstarrendes Öl; nach dem Aufstreichen auf Ton erhält man die Verbindung als gelbliche Krystallmasse, die sich in diesem schon recht reinen Zustande nur schwer in Äther löst und durch Behandeln mit

Tierkohle in ätherischer Lösung und Zusatz von Petroläther in Form derber, farbloser Krystalle vom Schmp. 105—106° gewonnen wird.

0.1668 g Sbst.: 0.4490 g CO₂, 0.1435 g H₂O. — 0.1268 g Sbst.: 8.6 ccm N (19°, 756 mm).

C₁₁H₁₇NO. Ber. C 73.74, H 9.49, N 7.83.
Gef. » 73.41, » 9.56, » 7.88.

Das Homohordenin ist leicht löslich in Alkohol und Essigester, in ganz reinem Zustande löst es sich genau so wie in Äther auch in Wasser schwer auf; in beiden Lösungsmitteln wird die Löslichkeit durch Gegenwart von Verunreinigungen stark erhöht.

Das Pikrat ist in warmem Alkohol leicht, in kaltem schwer löslich und krystallisiert in glänzenden Blättchen vom Schmp. 164°.

0.1244 g Sbst.: 15.3 ccm N (14°, 750 mm).

C₁₁H₁₇NO, C₆H₅N₃O₇. Ber. N 14.88. Gef. N 14.20.

Das Chlorhydrat erhält man beim Eindampfen mit Salzsäure als ein beim Zerreiben mit Alkohol-Äther schnell fest werdendes Öl. Es ist schwer löslich in Aceton und krystallisiert aus mit Alkohol versetztem Aceton in farblosen Blättchen vom Schmp. 142°. Mit Platinchlorwasserstoffsäure liefert es einen voluminösen Niederschlag, der sich leicht und ohne Zersetzung in heißem Wasser löst und beim Erkalten in schönen roten Blättchen vom Schmp. 160° krystallisiert.

0.1492 g Sbst.: 0.0384 g Pt.

Ber. Pt 25.4. Gef. Pt 25.8.

Das Jodmethylat des Homohordenins bildet sich leicht und schmilzt nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol, worin es kalt schwer löslich ist, bei 158°.

0.1299 g Sbst.: 0.0961 g AgJ.

OH.C₆H₄.(CH₂)₃.N(CH₃)₃.J. Ber. J 39.56. Gef. J 39.98.

Im Organismus bewirkt das Homohordenin starke Blutdrucksenkung; die tödtliche Dosis beim Kaninchen beträgt 0.1 g, während sie beim Hordenin 0.25 g ist.

3. *p*-Oxyphenyl-butyl-dimethylamin, OH.C₆H₄.(CH₂)₄.N(CH₃)₂.

Die Synthese des nächst höheren Homologen des Homohordenins wurde mit Phenyl-butylchlorid. C₆H₅.(CH₂)₄.Cl, als Ausgangsmaterial¹⁾ in derselben Weise wie die des Homohordenins durchgeführt; sie bot namentlich in ihrer letzten Phase geringere Schwierigkeiten.

p-Nitrophenyl-butylchlorid, NO₂.C₆H₄.(CH₂)₄.Cl, entsteht beim Nitrieren des Phenyl-butylchlorids unter denselben Bedingungen wie Nitrophenyl-propylchlorid, nur hat es sich als zweck-

¹⁾ Vergl. dessen Darstellung B. 45, 2175 [1912].

mäßig erwiesen, mit der Dichte der Salpetersäure bis auf 1.475 herunterzugehen. Beim Fraktionieren verflüchtigt sich der neue Körper zwischen 182° und 190° unter 7 mm, einen ganz geringen harzigen Rückstand hinterlassend, als gelbe, angenehm aromatisch riechende Flüssigkeit.

0.1581 g Subst.: 9.4 ccm N (20°, 756 mm).

$C_{10}H_{12}NO_2Cl$. Ber N 6.56. Gef. N 6.73.

p-Nitrophenyl-butyl-dimethylamin,
 $NO_2 \cdot C_6H_4 \cdot (CH_2)_4 \cdot N(CH_3)_2$,

welches bei 7-stündigem Erwärmen des Chlorids mit alkoholischem Dimethylamin auf 100° in fast theoretischer Ausbeute gewonnen werden kann, siedet viel einheitlicher als die gechlorte Nitroverbindung: es geht unter 7 mm in den engen Grenzen 166—168° (Hauptmenge 166°), kaum einen Rückstand hinterlassend, als dicke, fast geruchlose und beim Stehen nicht erstarrende Flüssigkeit über.

0.1177 g Subst.: 13.6 ccm N (23°, 746 mm).

$C_{12}H_{18}O_2N_2$. Ber. N 12.62. Gef. N 13.08.

Das Pikrat fällt in ätherischer Lösung als Öl aus und wird erst beim andauernden Zerreiben mit Alkohol, von dem es in der Kälte schwer gelöst wird, fest. Es schmilzt dann nicht ganz scharf zwischen 90° und 95°.

0.0981 g Subst.: 12.9 ccm N (18°, 764 mm).

$C_{18}H_{11}O_9N_5$. Ber. N 15.52. Gef. N 15.51.

p-Aminophenyl-butyl-dimethylamin,
 $NH_2 \cdot C_6H_4 \cdot (CH_2)_4 \cdot N(CH_3)_2$,

wurde aus der Nitrobase mit Hilfe von Zinnchlorür gewonnen. Wie das niedere Homologe ist es in Wasser leicht löslich und siedet unter geringer Zersetzung und daher nicht ganz konstant: die Hauptmenge ($\frac{3}{4}$) verflüchtigt sich unter 7 mm bei 154—157°, der Rest, einen ganz kleinen Rückstand hinterlassend, bei 157—163°. Die Gesamtausbeute beträgt 68—70 %, bezogen auf die Nitrobase.

Sowohl der tiefer wie der höher siedende Teil erstarren allmählich beim Stehen zu einer Krystallmasse, die nach scharfem Absaugen schneeweiß ist und bei beiden Fraktionen den gleichen Schmp. 53° zeigt:

0.1480 g Subst.: 0.4086 g CO_2 , 0.1435 g H_2O . — 0.2231 g Subst.: 23.75 ccm N (20°, 750 mm).

$C_{12}H_{20}N_2$. Ber. C 75.00, H 10.42, N 14.58.

Gef. » 75.30, » 10.77, » 14.50.

Das Öl, mit dem in beiden Fraktionen die Krystalle durchsetzt sind, erweist sich auch als im wesentlichen reine *p*-Aminobase, die

nur durch eine kleine Beimengung am Festwerden verhindert ist: es liefert dieselben Salze wie der feste Teil und läßt sich in dieselbe Phenolbase (vergl. weiter unten) verwandeln.

Das Pikrat des Aminophenyl-butyl-dimethylamins fällt zunächst ölig aus, wird nach ein paar Stunden fest und schmilzt nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol bei 120°.

Das Chlorhydrat ist in kaltem Alkohol ziemlich schwer löslich, schwärzt sich bei 215° und schmilzt bei 221°.

0.1182 g Sbst.: 0.1280 g AgCl.

$C_{12}H_{20}N_2, 2HCl$. Ber. Cl 26.79. Gef. Cl 26.79.

Das Platinsalz erhält man als schweren, rotgelben Niederschlag, der sich in heißem Wasser löst, dabei aber zum Teil zersetzt wird. Es schwärzt sich bei 210° und schmilzt 2° höher.

0.1290 g Sbst.: 0.0413 g Pt.

Ber. Pt 32.39. Gef. Pt 32.03.

p-Oxyphenyl-butyl-dimethylamin, $OH.C_6H_4.(CH_2)_4.N(CH_3)_2$.

Ungemein glatt gestaltet sich die Darstellung des zweithöheren Homologen des Hordenins, wenn man von der festen, bei 53° schmelzenden Aminobase ausgeht. Nach dem Verkochen in schwefelsaurer Lösung mit Natriumnitrit scheidet die rote Flüssigkeit bei Zusatz von Soda in einer 70% der Theorie betragenden Ausbeute die Phenolbase als festen, nur wenig gelb gefärbten, krystallinischen Niederschlag ab, der nach dem Abpressen auf Ton zur Reinigung am besten in etwas Alkohol gelöst und mit Wasser bis zur Trübung versetzt wird: es scheiden sich allmählich glänzende, fast farblose Kryställchen ab, die scharf bei 97° schmelzen.

0.1428 g Sbst.: 0.3919 g CO₂, 0.1309 g H₂O. — 0.1677 g Sbst.: 11 ccm N (22°, 752 mm).

$C_{12}H_{19}ON$. Ber. C 74.61, H 9.84, N 7.25.

Gef. » 74.84, » 10.18, » 7.35.

Das Chlorhydrat der Phenolbase ist in kaltem Alkohol ziemlich schwer löslich und läßt sich daraus gut umkrystallisieren. Es schmilzt bei 154°, erweicht aber kurz vorher schon.

0.1184 g Sbst.: 0.0740 g AgCl.

$C_{12}H_{20}NOCl$. Ber. Cl 15.47. Gef. Cl 15.47.

Mit seiner Hilfe läßt sich, wie wir nach einer Reihe vergeblicher Versuche fanden, am besten der Teil des *p*-Oxyphenyl-butyl-dimethylamins isolieren, der noch in der sodaalkalischen Lauge gelöst bleibt, und auch der Teil, der aus dem nicht erstarrenden Aminophenyl-butyl-dimethylamin resultiert. In beiden Fällen erhält man beim erschöpfenden Ausziehen mit Äther ein rötlich gefärbtes Öl, das unter

Hinterlassung eines harzigen Rückstandes unter 11 mm bei 164—178° überdestilliert und beim Stehen nur zum ganz geringen Teil erstarrt. Wenn man es mit Salzsäure eindampft und das ölige, rötlich gefärbte Chlorhydrat so lange mit Alkohol-Äther behandelt, bis es zum größten Teil feste Konsistenz angenommen hat, dann scharf abpreßt, in Wasser löst und Soda zusetzt, so scheidet sich sofort die feste, nur wenig gefärbte Phenolbase ab, die zur Reinigung nur einmal umkrystallisiert zu werden braucht.

Wie das nächst niedere Homologe ist das *p*-Oxyphenyl-butyl-dimethylamin, wenn rein, wenig löslich in Wasser und Äther. Kleine Verunreinigungen erhöhen wie dort die Löslichkeit ungemein.

Das Pikrat ist fest, in Alkohol recht leicht löslich und schmilzt nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol-Äther bei 124—125°.

0.0864 g Sbst.: 10.3 ccm N (20°, 756 mm).

$C_{18}H_{22}O_3N_4$. Ber. N 13.27. Gef. N 13.57.

Das Platinsalz ist in kaltem Wasser sehr schwer, in heißem auch nicht leicht löslich und läßt sich daraus, wenn man schnell arbeitet, ohne Zersetzung umkrystallisieren. Der Schmelzpunkt liegt bei 152°.

0.1071 g Sbst.: 0.0261 g Pt.

Ber. Pt 24.5. Gef. Pt 24.4.

Das Jodmethylat löst sich schwer in kaltem Alkohol und schmilzt bei 214°.

0.0951 g Sbst.: 0.0661 g AgJ.

$C_{13}H_{22}ONJ$. Ber. J 37.9. Gef. J 37.6.

Die durch *p*-Oxyphenyl-butyl-dimethylamin bewirkte Blutdrucksenkung ist noch hochgradiger, wie beim Homohordenin; die tödtliche Dosis beträgt nur noch 0.01 g.

4. *p*-Oxyphenyl-amyl-dimethylamin, $OH.C_6H_4.(CH_2)_5.N(CH_3)_2$.

Zum höchsten der von uns dargestellten Homologen des Hordenins versuchten wir zunächst mit Hilfe von Phenyl-amyl-dimethylamin, $C_6H_5.(CH_2)_5.N(CH_3)_2$, zu gelangen, von dem uns von früheren Versuchen her noch eine größere Menge zur Verfügung stand. Leider erwies sich dieser Weg aus weiter unten angeführten Gründen nicht gangbar, so daß wir auf das Phenyl-amylchlorid, $C_6H_5.(CH_2)_5.Cl$, als Ausgangssubstanz zurückgreifen mußten. Die Durchführung der Synthese erwies sich etwas schwieriger als in der Phenyl-butyl-Reihe.

p-Nitrophenyl-amylchlorid, $NO_2.C_6H_4.(CH_2)_5.Cl$,

wird zweckmäßig mit Hilfe von etwas konzentrierterer Säure (1.5%) dargestellt, wobei kaum eine weitergehende Nitrierung zu beobachten ist. Die Verbindung ist, wie ihre Analoga in den niederen Reihen,

hellgelb gefärbt, besitzt angenehmen, süßlichen Geruch und siedet bis auf einen sehr geringen Rückstand unter 8 mm bei 190—195°.

0.1748 g Sbst.: 10.0 ccm N (20°, 750 mm).

$C_{11}H_{14}NO_2Cl$. Ber. N 6.16. Gef. N 6.40.

p-Nitrophenyl-amyldimethylamin, $NO_2.C_6H_4.(CH_2)_5.N(CH_3)_2$, ist noch ebenso unzersetzt destillierbar, wie die niederen Homologen: es siedet ohne nennenswerten Rückstand unter 12 mm bei 190—192° (Ausbeute 75 %)

0.1341 g Sbst.: 14.0 ccm N (18°, 760 mm).

$C_{13}H_{20}N_2O_2$. Ber. N 11.87. Gef. N 12.24.

und liefert ein festes, auch in heißem Alkohol schwer lösliches Pikrat vom Schmp. 185°.

0.1270 g Sbst.: 17.1 ccm N (21°, 759 mm).

$C_{13}H_{20}N_2O_2.C_6H_3N_3O_7$. Ber. N 15.06. Gef. N 15.29.

p-Aminophenyl-amyldimethylamin, $NH_2.C_6H_4.(CH_2)_5.N(CH_3)_2$, entsteht aus der Nitrobase mit Zinnchlorür in einer Ausbeute von ca. 70 %; es stellt eine zähe, intensiv basisch riechende Flüssigkeit dar, wird erst durch viel Alkali abgeschieden und siedet — wie die niederen Homologen — nicht ganz konstant bei 179—185° unter 13 mm. Zum Erstarren ließ sich das Diamin nicht bringen.

0.1956 g Sbst.: 23.7 ccm N (21°, 740 mm).

$C_{13}H_{22}N_2$. Ber. N 13.6. Gef. N 13.7.

Wird Phenyl-amyldimethylamin nitriert, so erhält man auch bei vorsichtigem Arbeiten ein Produkt, von dem nur knapp $\frac{2}{3}$ im Vakuum bis 200° übergehen; der Rest destilliert unter andauernder Temperatursteigerung und unter Zersetzungserscheinungen oberhalb von 200°. Daß man es hier mit einem sehr stark durch Dinitroverbindung verunreinigten *p*-Nitrophenyl-amyldimethylamin zu tun hat, ergibt sich, wenn man — ohne zu destillieren — reduziert. Man erhält nämlich eine stark basische Flüssigkeit, die unter 11 mm ganz kontinuierlich und unter nur ganz leichter Zersetzung bei 180—220° destilliert und durch mehrmaliges Fraktionieren in zwei Bestandteile zerlegt werden kann: 1. das oben beschriebene *p*-Aminophenyl-amyldimethylamin vom Sdp. 173—178° unter 9 mm und 2. eine stickstoffreichere Base, die der Hauptmenge nach bei 214—217° (9 mm) übergeht, und im wesentlichen aus Diaminophenyl-amyldimethylamin, $(NH_2)_2C_6H_3.(CH_2)_5.N(CH_3)_2$, bestehen dürfte (ber. N 19.02, gef. N 18.1). Die Herausarbeitung der reinen, im Benzolkern einfach amidierten Base ist aber so schwierig, daß das Phenyl-amyldimethylamin sich, wie schon oben erwähnt, als Ausgangspunkt für die Phenyl-

amyl-Reihe nicht eignet: es ist bemerkenswert, daß in der Phenylpropyl-Reihe diese Schwierigkeit in viel geringerem Maße auftritt¹⁾, daß also mit zunehmender Länge der Seitenketten die Homologen des Benzylamins energischer von der Salpetersäure angegriffen werden.

p-Oxyphenyl-amyl-dimethylamin, $\text{OH} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot (\text{CH}_2)_5 \cdot \text{N}(\text{CH}_3)_2$, scheidet sich, wenn man das primär-tertiäre Amin in der üblichen Weise diazotiert, auf Zusatz von Soda als dickes, rötliches Öl ab. Es löst sich in dieser Form leicht in Äther und destilliert, einen harzigen Rückstand hinterlassend, unter 9 mm bei 175—183° als geruchlose, dicke, gelbrote Flüssigkeit über, aus der weder über das sich ölig abscheidende Pikrat, noch über das gleichfalls ölige Chlorhydrat ein gut krystallisierter Körper erhalten werden konnte. Erst bei wochenlangem, starkem Abkühlen beginnt die Krystallisation. Die auf Ton abgepreßte Verbindung ist gelb und wird zur Reinigung in Äther gelöst (sie löst sich darin nunmehr ziemlich schwer) und mit Ligroin im Überschuß versetzt; nach kurzer Zeit beginnt die Abscheidung farbloser, glänzender Nadeln, die durch starke Abkühlung vervollständigt wird.

0.1772 g Sbst.: 0.4890 g CO_2 , 0.1634 g H_2O . — 0.1615 g Sbst.: 10.2 ccm N (23°, 751 mm).

$\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{NO}$. Ber. C 75.36, H 10.14, N 6.77.

Gef. » 75.26, » 10.24, » 6.98.

Das *p*-Oxyphenyl-amyl-dimethylamin schmilzt bei 99°; es liefert auch in reinem Zustande ein öliges Chlorhydrat, dagegen ein erst öliges, beim Reiben schnell fest werdendes Platinsalz vom Schmp. 122°.

0.1558 g Sbst.: 0.0370 g Pt.

Ber. Pt 23.67. Gef. Pt 23.74.

Die tödtliche Dosis der sehr stark blutdruckerniedrigend wirkenden Substanz wurde von Prof. Heinz zu 0.02 g (beim Kaninchen) festgestellt; daß dieser Wert ein klein wenig höher als beim Oxyphenyl-butyl-dimethylamin gefunden wurde, während er nach der Reihenfolge: Hordenin — Homohordenin — Oxyphenyl-butyl-dimethylamin tiefer liegen müßte, glauben wir dadurch erklären zu können, daß uns für die pharmakologischen Versuche leider keine absolut reine, farblose Phenolbase mehr zur Verfügung stand und die physiologische Wirkung an einem gelblich gefärbten, in den Grenzen von vier Graden schmelzenden Präparat geprüft werden mußte.

¹⁾ Vergl. S. 2514.