

Untersuchung ich nach der gründlichen und eleganten Arbeit von Hilpert und Grüttner nicht fortzusetzen gedenke, die Isolierung des monomeren Gliedes zu versuchen; für nicht ausgeschlossen halte ich es aber, daß  $(\text{CH}_2)_4 > \text{Hg}$  — wenn auch vielleicht nur in sehr geringer Menge — sich in der nächst niederen Reihe wird fassen lassen, deren Untersuchung hier fortgesetzt wird.

## 72. J. v. Braun: Untersuchungen über Phenolbasen. II.

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Breslau.]

(Eingegangen am 6. Februar 1914.)

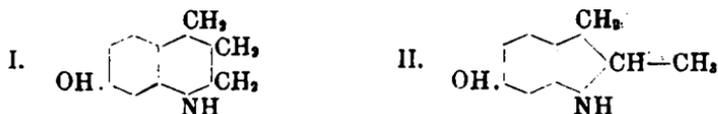
Die pharmakologische Untersuchung der zum Hordenin,  $(p)\text{-OH}\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot(\text{CH}_2)_2\cdot\text{N}(\text{CH}_3)_2$  homologen Basen:  $\text{OH}\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot(\text{CH}_2)_3\cdot\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{OH}\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot(\text{CH}_2)_4\cdot\text{N}(\text{CH}_3)_2$  und  $\text{OH}\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot(\text{CH}_2)_5\cdot\text{N}(\text{CH}_3)_2$ , die sich aus den zum Phenyläthyl-chlorid,  $\text{C}_6\text{H}_5\cdot(\text{CH}_2)_2\cdot\text{Cl}$ , homologen Chloriden haben gewinnen lassen, hatte zu einem recht auffallenden Resultat geführt: nach Versuchen von Hrn. Prof. Heinz in Erlangen bewirkten sie (an Kaninchen) statt einer Blutdruck-Steigerung, die man hätte erwarten sollen, eine recht bedeutende Blutdruck-Senkung<sup>1)</sup>. In Anbetracht der Tatsache, daß sich verschiedene Tierspezies zuweilen pharmakologisch different verhalten, war es von Interesse, die Untersuchung auch an andrem Tiermaterial zu wiederholen und Hr. Prof. E. P. Pick in Wien hatte die Freundlichkeit, die Versuche bei Katzen durchzuführen. Aus seinen Beobachtungen, über die er an andrer Stelle eingehender berichten wird, ergab sich, daß bei Verlängerung der aliphatischen Kohlenstoffkette im Hordenin die blutdrucksteigernde Wirkung wohl quantitativ etwas geschwächt wird, nicht aber in das Gegenteil umschlägt, und als daraufhin Kaninchen noch einmal auf ihr Verhalten untersucht wurden, wurde auch für sie dasselbe gefunden; es bedürfen also die ersten Angabeu einer Korrektur<sup>2)</sup>. Bei dieser Sachlage schien es mir der Sicherheit halber zweckmäßig, auch die methyl-ärmeren homologen Phenolbasen, bei denen in Anbetracht der pharmakologischen Analogie zwischen Hordenin und *p*-Oxyphenyl-äthylamin,  $\text{OH}\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot(\text{CH}_2)_2\cdot\text{NH}_2$ , nunmehr auch mit Sicherheit Blutdrucksteigerung erwartet werden konnte, zu synthetisieren und im Tierexperiment untersuchen zu lassen. Die Synthese (vgl. Kapitel I), die für die höchsten Glieder nicht zu überwindende Schwierigkeiten bot,

<sup>1)</sup> J. v. Braun und H. Deutsch, B. 45, 2504 [1912].

<sup>2)</sup> Es scheint, daß hier geringe Differenzen in den Versuchsbedingungen das Resultat ungemein beeinflussen können.

gelang recht glatt für  $\text{OH}\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot(\text{CH}_2)_4\cdot\text{NH}_2$ . Die pharmakologische Untersuchung bestätigte die Erwartung, und man kann somit sagen, daß weder Methylierung am N, noch Verlängerung der C-Kette etwas an der prinzipiellen Wirkung des Oxyphenyl-äthylamins ändert.

Wie weit andre, tiefergehende Umformungen im Molekül dieser Klasse von Basen es tun, ist noch nicht bekannt und auch kaum vorauszusehen. Von den vielen sich hier bietenden Umwandlungen griff ich (vgl. Kapitel II) vor allem die heraus, die in einer Angliederung der offenen N-haltigen Kette an den Benzolring besteht und — wegen der Schaffung eines neuen bicyclischen Systems — chemisch als recht tiefe Umformung betrachtet werden kann. Es wurden demnach synthetisch das cyclische Analogon von Oxyphenyl-propylamin,  $\text{OH}\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot(\text{CH}_2)_3\cdot\text{NH}_2$ , das *m*-Oxy-tetrahydro-chinolin (I) und in der Indolreihe das *m*-Oxy-dihydro-methylketol (II) dargestellt,



während die Herstellung von *m*-Oxy-dihydro-skatol in größerer Menge zu große Schwierigkeiten bot und die Synthese des *m*-Oxy-dihydro-indols selber wegen der Kostspieligkeit des Ausgangsmaterials zunächst zurückgestellt wurde, zumal pharmakologisch nichts von II prinzipiell Verschiedenes zu erwarten war. Die pharmakologische Untersuchung, für deren Ausführung ich Hrn. Geb. Rat J. Pohl in Breslau zu sehr großem Danke verpflichtet bin, ergab nun überraschenderweise, daß der bedeutenden chemischen Änderung kein allzu großer Sprung im physiologischen Verhalten entspricht, denn der Ringschluß wirkt nur etwas schwächend auf die blutdrucksteigernden Eigenschaften. Es ist wohl zu erwarten, daß auch die zahlreichen andren denkbaren Änderungen der Unterlage, auf denen in einer *p*-oxyphenyl-äthylamin-ähnlichen Phenolbase die Oxy-Gruppe und der basische Rest aufgepflanzt sind, nur wenig das physiologische Verhalten beeinflussen werden; immerhin scheint es mir bei der heutigen Unsicherheit jeder Prognose im physiologisch-chemischen Gebiet erforderlich, der Sache experimentell nachzugehen, und ich habe daher letztbin mit einer Reihe dahinzielender Versuche begonnen, über die ich in einiger Zeit zu berichten hoffe.

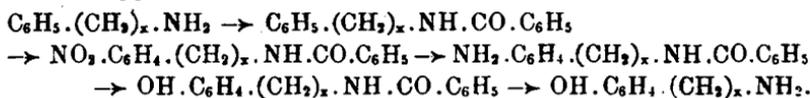
Acidylderivate von aliphatischen Alkaminen besitzen bekanntlich im allgemeinen anästhesierende Eigenschaften; gelegentlich der bisherigen Versuche mit Phenolbasen schien es mir nicht ohne Interesse festzustellen, wie sich bei ihnen die Verhältnisse durch Einführung

passender Säurereste in das Phenol-Hydroxyl gestalten würden. Es wurde zu diesem Zweck vom Hordenin ausgehend das gewissermaßen dem Novocain,  $\text{NH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CO} \cdot \text{O} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ , entsprechende *p*-Aminobenzoyl-hordenin,  $\text{NH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CO} \cdot \text{O} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot (\text{CH}_2)_2 \cdot \text{N}(\text{CH}_3)_2$ , synthetisiert (vgl. Kapitel III) und einer Prüfung unterzogen. Es stellte sich heraus, daß seine anästhesierende Wirkung recht bedeutend ist, seine Giftigkeit aber auch entsprechend groß; der Ersatz des aliphatischen Hydroxyls durch ein phenolisches ist also von nicht zu unterschätzendem Einfluß.

### I. [*β*-*p*-Oxy-phenyl]-butylamin, $\text{OH} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot (\text{CH}_2)_4 \cdot \text{NH}_2$ .

(Mitbearbeitet von H. Deutsch.)

Bei der relativen Leichtigkeit, mit der fettaromatische primäre Amine  $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot (\text{CH}_2)_x \cdot \text{NH}_2$  gewonnen werden können<sup>1)</sup>, schien es uns am zweckmäßigsten, bei unseren Synthesen von ihnen auszugehen und — entsprechend einer der Darstellungen des *p*-Oxyphenyl-äthylamins<sup>2)</sup> — auf folgendem, ohne weiteres verständlichem Wege die Phenolgruppe einzuführen:



Wenn man Benzoyl-phenylamylamin  $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot (\text{CH}_2)_5 \cdot \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{C}_6\text{H}_5$  und Benzoyl-phenylhexylamin  $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot (\text{CH}_2)_6 \cdot \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{C}_6\text{H}_5$  bei  $-15^\circ$  langsam in die vierfache Menge Salpetersäure (1.475) einträgt und dann Eiswasser zusetzt, so erhält man in beiden Fällen das Nitrierungsprodukt, das seinem Stickstoffgehalt nach eine Nitrogruppe enthält, als zähes, auch nach langem Stehen nicht krystallisierendes Öl. Es stellt in beiden Fällen Gemenge von Isomeren dar, denn wenn man mit Zinnchlorür reduziert und die gebildeten gleichfalls öligen Basen mit Benzoylchlorid behandelt, so läßt sich das Benzoylierungsprodukt sowohl in der Fünf- wie in der Sechskohlenstoffreihe durch Behandlung mit Alkohol zerlegen in einen geringen krystallisierten und einen viel größeren öligen Anteil. Beide Teile besitzen die für  $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot (\text{CH}_2)_5 \cdot \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{C}_6\text{H}_5$  resp.  $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot (\text{CH}_2)_6 \cdot \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{C}_6\text{H}_5$  berechnete Zusammensetzung, und zwar ist es wahrscheinlich, daß der feste Teil jedesmal der *para*-Reihe angehört. Leider war es ganz unmöglich, diesen *para*-Teil vor der Benzoylierung aus dem öligen Basengemenge herauszuarbeiten, so daß wir uns schließlich genötigt sahen, diese Versuche aufzugeben.

<sup>1)</sup> J. v. Braun, B. 43, 2837 [1910]; 44, 2867 [1911].

<sup>2)</sup> G. Barger und G. Walpole, Soc. 83, 147 [1909].

Viel günstiger gestalteten sie sich in der  $\delta$ -Phenyl-butan-Reihe. Nitriert man Benzoyl-phenylbutyl-amin  $C_6H_5.(CH_2)_4.NH.CO.C_6H_5$  in der oben beschriebenen Weise, so erhält man ein allmählich partiell fest werdendes Öl; durch Waschen mit Äther oder Alkohol können die flüssig bleibenden Teile leicht entfernt werden, und es hinterbleibt in einer Ausbeute von fast 40% ein fester Körper, der leicht in heißem, sehr schwer in kaltem Alkohol löslich ist, daraus in schönen, bei 128—129° schmelzenden Nadeln krystallisiert, die Zusammensetzung einer Mononitroverbindung  $NO_2.C_6H_4.(CH_2)_4.NH.CO.C_6H_5$  besitzt,

0.0868 g Sbst.: 7.2 ccm N (20°, 751 mm).

$C_{17}H_{19}O_2N_2$ . Ber. N 9.4. Gef. N 9.37,

und — zufolge seiner Oxydation zu *p*-Nitro-benzoesäure — die Nitrogruppe in *para*-Stellung zur aliphatischen benzamidierten Kette trägt.

Reduziert man auf dem Wasserdade mit der 10-fachen Menge Zinnsalz und der 30-fachen konz. Salzsäure, wobei man Alkohol bis zur Bildung einer homogenen Flüssigkeit zufügt, treibt nach 2 Stdn. den Alkohol mit Wasserdampf ab und läßt erkalten, so scheidet sich das Zinndoppelsalz des Benzoyl- $[\delta$ -(*p*-amino-phenyl)-butyl]-amins  $NH_2.C_6H_4.(CH_2)_4.NH.CO.C_6H_5$  fest ab. Man zerlegt es durch Alkali und nimmt zweckmäßig die sehr feinflockige und ungemein schwer filtrierbare Base durch etwa zehnmaliges Ausschütteln in Äther auf. Nach Abdestillieren des letzteren hinterbleibt sie in fester, schwach rötlich gefärbter Form, ist unlöslich in Wasser, leicht löslich in Alkohol, schwer in Äther und kann durch Umkrystallisieren aus verdünntem Alkohol leicht rein in Form schöner Nadelchen vom Schmp. 106° gewonnen werden. Die Ausbeute beträgt rund 75% der Theorie.

0.1352 g Sbst.: 0.3761 g  $CO_2$ , 0.0927 g  $H_2O$ .

$C_{17}H_{20}N_2O$ . Ber. C 76.12, H 7.46.

Gef. » 75.87, » 7.67.

Das Chlorhydrat, welches in kaltem Wasser schwer, in kaltem Alkohol sehr schwer löslich ist, stellt verfilzte Nadelchen dar, die sich oberhalb von 220° dunkel färben und bei 232° schmelzen.

0.1045 g Sbst.: 0.0504 g AgCl.

$C_{17}H_{21}ON_2Cl$ . Ber. Cl 11.60. Gef. Cl 11.92.

Das Platinsalz ist schön krystallisiert und schmilzt bei 205°, das Sulfat löst sich in Wasser noch schwerer wie das Chlorhydrat. Das Pikrat stellt ein feines, gelbes, bei 200° schmelzendes Krystallpulver dar. Die Benzoylverbindung  $C_6H_5.CO.NH.C_6H_4.(CH_2)_4.NH.CO.C_6H_5$  und der Phenyl-thioharnstoff  $C_6H_5.NH.CS.NH.C_6H_4.(CH_2)_4.NH.CO.C_6H_5$  werden von Alkohol schwer aufgenommen und schmelzen — die erstere bei 215°, der letztere bei 160°.

Wird Benzoyl-aminophenyl-butylamin in schwefelsaurer Lösung kalt diazotiert und die Lösung nach mehrstündigem Stehen gekocht, so scheidet sich ein nach dem Erkalten fest werdendes dunkles Öl ab, dem durch Alkali in einer Ausbeute von 75% das Benzoyl- $[\delta$ -(*p*-oxyphenyl)-butyl]-amin  $\text{OH}\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot(\text{CH}_2)_4\cdot\text{NH}\cdot\text{CO}\cdot\text{C}_6\text{H}_5$  entzogen werden kann. Es fällt beim Ansäuern der alkalischen Lösung in etwas gefärbten Flocken aus, ist spielend leicht löslich in Alkohol, weniger in Äther, sehr schwer in Petroläther und kann leicht rein erhalten werden, wenn man es in Alkohol löst, mit einem Gemisch von Äther-Petroläther vorsichtig geringe dunkle Verunreinigungen ausfällt, das fast farblose Filtrat verdunsten läßt, und den nur schwach gelben krystallisierten Rückstand aus Äther-Petroläther umkrystallisiert. Farblose Blättchen vom Schmp. 120—121°.

0.1364 g Stbst.: 0.3800 g  $\text{CO}_2$ , 0.0870 g  $\text{H}_2\text{O}$ .

$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{N}$ . Ber. C 75.84, H 7.06,  
Gef. » 75.98, » 7.13.

Die zugehörige Benzoylverbindung  $\text{C}_6\text{H}_5\cdot\text{CO}\cdot\text{O}\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot(\text{CH}_2)_4\cdot\text{NH}\cdot\text{CO}\cdot\text{C}_6\text{H}_5$  ist in Alkohol sehr schwer löslich und schmilzt bei 147—148°.

0.1829 g Stbst.: 5.8 ccm N (22°, 758 mm).

$\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{N}$ . Ber. N 3.75. Gef. N 3.66.

Recht schwer erwies es sich, die Bedingungen ausfindig zu machen, unter denen im Benzoyl-oxyphenyl-butylamin der Benzoesäurerest einigermaßen glatt abgelöst werden kann. Erwärmt man 3—4 Stunden mit 20-prozentiger Salzsäure auf 120°, so findet überhaupt keine Verseifung statt, wählt man 140° und eine 12-stündige Erhitzungsdauer, so erfolgt totale Verharzung. Von den zwischen diesen Extremen liegenden Bedingungen wählten wir schließlich als die günstigsten: 6-stündiges Erwärmen auf 140° oder 8-stündiges auf 135°. Der in beiden Fällen ziemlich dunkel gefärbte Rohrinhalt enthält als unlöslichen Bestandteil fast reine Benzoesäure. Man filtriert, dampft das Filtrat im Vakuum bei 30° ein, nimmt den festen, bräunlich gefärbten Rückstand in Alkohol auf, fällt das Chlorhydrat des  $\delta$ - $[\textit{p}$ -Oxyphenyl]-butylamins  $\text{OH}\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot(\text{CH}_2)_4\cdot\text{NH}_2$  mit Äther aus und reinigt es noch mehrere Male mit Hilfe von Alkohol und Äther. Man erhält es so schließlich rein in fast farbloser Form vom Schmp. 194—195°, doch beträgt die Ausbeute nicht mehr als 50%.

0.1117 g Stbst.: 6.8 ccm N (21°, 748 mm). — 0.0935 g Stbst.: 0.0975 g  $\text{AgCl}$ .

$\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{ONCl}_2$ . Ber. N 6.95, Cl 16.62,  
Gef. » 6.95, » 16.44.

Mit Platinchlorid liefert das Chlorhydrat ein in Wasser leicht lösliches, eigelbes Platindoppelsalz, das nach dem Umkrystallisieren aus Wasser bei 212° (unter Zersetzung) schmilzt.

0.1191 g Sbst.: 0.1427 g CO<sub>2</sub>, 0.0479 g H<sub>2</sub>O. — 0.1646 g Sbst.: 0.0790 g Pt.  
 C<sub>20</sub>H<sub>32</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>Cl<sub>6</sub>Pt. Ber. C 32.45, H 4.33, Pt 26.34  
 Gef. » 32.68, » 4.52, » 26.00.

Mit Benzoylchlorid bei Gegenwart von Alkali geht es in das bei 147—148° schmelzende, auf S. 496 erwähnte Dibenzoylprodukt C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>.CO.O.C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>.(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>.NH.CO.C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> über.

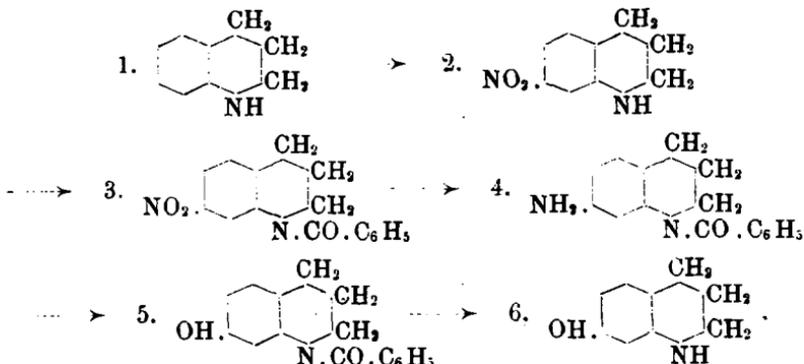
Wird die wäßrige Lösung des Chlorhydrats mit Soda übersättigt, so scheidet sich das Oxyphenyl-butylamin selbst in fester, schwach gefärbter Form ab; es ist schwer löslich in Äther und Petroläther, leicht löslich in Alkohol. Nach dem Umkrystallisieren aus Äther-Ligroin sinterte es bei 100° zusammen und schmolz bei 106—108°.

Unsere Absicht ging ursprünglich dahin, auf dem von uns eingeschlagenen Wege auch das zwischen dem Oxyphenyl-äthylamin und dem Oxyphenyl-butylamin stehende Oxyphenyl-propylamin, OH.C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>.(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>.NH<sub>2</sub>, darzustellen; wir nahmen davon Abstand, als wir im vergangenen Jahr in einer Arbeit von Hrn. G. Goldschmidt<sup>1)</sup> die Bemerkung fanden, daß es ihm bereits gelungen sei, die Base darzustellen.

## II. *meta*-Oxyderivate der hydrierten Chinolin- und Indolreihe.

(Mitbearbeitet von O. Kruber.)

Für die Synthese von in *meta*-Stellung zum Stickstoff hydroxylierten Hydrochinolin- und -indol-Derivaten bot sich ein sehr willkommener Ausgangspunkt in der kürzlich von uns gemachten Beobachtung, wonach cyclische Basen von diesem Typus beim Nitrieren in stark saurer Lösung gleich den offenen Anilinen die NO<sub>2</sub>-Gruppe in *meta*-Stellung zum Stickstoff aufnehmen<sup>2)</sup>. Für das Tetrahydro-chinolin beispielsweise ergab sich darans folgende — natürlich auch auf die Indolreihe zu übertragende — Reaktionsfolge:



<sup>1)</sup> M. 84, 659 [1913].

<sup>2)</sup> B. 46, 3169 [1913].

*m*-Oxy-tetrahydro-chinolin (Formel 6).

Wenn man das kürzlich (l. c.) beschriebene 1-Benzoyl-7-nitrotetrahydro-chinolin mit Zinnchlorür und Salzsäure bei Wasserbadwärme behandelt, so findet in großem Umfang neben der Reduktion eine Verseifung der Benzoylgruppe statt. Die letztere läßt sich aber intakt erhalten, wenn man die Temperatur mäßigt, so daß man die weniger bequeme Reduktion mit Eisen und Essigsäure umgehen kann.

Man trägt die fein gepulverte Nitro-benzoyl-Verbindung in eine Lösung der 3-fachen Menge Zinnsalz in der 6-fachen Menge konzentrierte Salzsäure ein, schüttelt energisch durch und läßt stehen, bis die zuerst einsetzende Erwärmung nachgelassen hat. Durch Zusatz von viel Wasser bringt man das zum Teil abgeschiedene, farblose Zinndoppelsalz in Lösung, filtriert von kleinen Mengen unveränderten Ausgangsmaterials, wäscht gut mit Wasser aus und fällt mit carbonatfreier Natronlauge. Das *m*-Amino-*N*-benzoyl-tetrahydrochinolin (4) scheidet sich in fester, wenig klebriger Form ab; es ist leicht löslich in heißem Alkohol, schwer löslich in Äther, unlöslich in Wasser und Ligroin. Beim Erkalten einer heißen, mit Wasser bis zur Trübung versetzten alkoholischen Lösung erhält man es in Form einer prachtvoll glänzenden, aus kleinen Blättern bestehenden Krystallmasse vom Schmp. 133°. Die Ausbeute beträgt 80%, doch ist es ratsam, nicht mehr wie 10 g jedesmal zur Reduktion zu verwenden.

0.1564 g Sbst.: 0.4370 g CO<sub>2</sub>, 0.0924 g H<sub>2</sub>O. — 0.1332 g Sbst.: 13.6 ccm N (25°, 756 mm).

C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>ON<sub>2</sub>. Ber. C 76.19, H 6.35, N 11.11.

Gef. » 76.20, » 6.61, » 11.27.

Das Chlorhydrat ist spielend leicht löslich in Alkohol und schmilzt bei 158—159°; der Phenyl-thioharnstoff, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>.NH.CS.NH.C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>N.CO.C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, der von Alkohol auch leicht aufgenommen wird, krystallisiert daraus in glänzenden Blättchen vom Schmp. 148°; das Kondensationsprodukt mit Salicylaldehyd ist fest, gelb und schmilzt bei 119°; der mit cyansaurem Kalium endlich sich leicht bildende Harnstoff zeigt geringe Krystallisationstendenz.

Das *m*-Oxy-*N*-benzoyl-tetrahydro-chinolin (5) kann ohne Schwierigkeiten in der üblichen Weise gewonnen werden. Es wird durch Ansäuern der alkalischen Lösung in grünlichen Flocken gefällt, zur Reinigung in Alkohol (der es nicht ganz leicht löst) aufgenommen, mit Petroläther von geringen dunklen Verunreinigungen befreit und nach dem Verdunsten der Lösung aus Holzgeist, der es schwer in der Kälte löst, umkrystallisiert. Farblose Krystalle vom Schmp. 194°.

0.1628 g Sbst.: 0.4533 g CO<sub>2</sub>, 0.0866 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>O<sub>2</sub>N. Ber. C 75.89, H 5.93.

Gef. » 75.94, » 5.95.

Sehr schwer löslich in Alkohol ist das Benzoyl-Derivat, das leicht nach Schotten-Baumann entsteht und bei 146° schmilzt.

0.1454 g Sbst.: 5.4 ccm N (25°, 754 mm).

C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>O<sub>3</sub>N. Ber. N 3.92. Gef. N 4.09.

Die Ablösung der Benzoylgruppe im benzylierten Oxy-tetrahydro-chinolin gelingt verhältnismäßig leicht, denn sie geht schon im bedeutenden Umfang bei Wasserbad-Temperatur vor sich. Man erwärmt mit der 10-fachen Menge rauchender Salzsäure 12 Stunden im Wasserbade, verdünnt mit Wasser, filtriert von der gebildeten Benzoesäure und geringen Mengen unverseiften Ausgangsmaterials, stumpft im rotgefärbten Filtrat die Hauptmenge der Säure ab und fällt zunächst durch Zusatz von nicht allzuviel Soda geringe harzige Massen aus. Übersättigt man dann mit Soda und zieht erschöpfend mit Äther aus, so geht in letzteren ein hellbraun gefärbtes Öl, das ganz allmählich zu erstarren beginnt und sich als fast reines *m*-Oxy-tetrahydro-chinolin (6) erweist. Zur vollständigen Reinigung destilliert man es im Vakuum, wobei das meiste, nur einen geringen dunklen Rückstand hinterlassend, unter 16 mm bei 200—202° farblos übergeht; man preßt das schnell erstarrende Destillat auf Ton und krystallisiert es aus Äther um. Ausbeute 50%.

0.1187 g Sbst.: 0.3150 g CO<sub>2</sub>, 0.0795 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>ON. Ber. C 72.48, H 7.38.

Gef. » 72.38, » 7.50.

Das *m*-Oxy-tetrahydro-chinolin schmilzt bei 94—95°, ist leicht löslich in Alkohol und heißem Wasser und an der Luft recht beständig. Durch Eisenchlorid wird es tief rotbraun gefärbt.

Das Chlorhydrat ist in Alkohol spielend leicht löslich, schmilzt bei 159°.

0.1032 g Sbst.: 7.0 ccm N (21°, 758 mm). -- 0.1100 g Sbst.: 0.0868 g AgCl,

C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>ONCl. Ber. N 7.55, Cl 19.14,

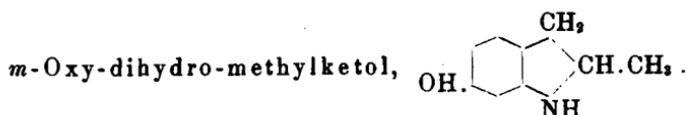
Gef. » 7.66, » 19.52,

und liefert ein schön krystallisiertes, bei 218° schmelzendes Platinsalz.

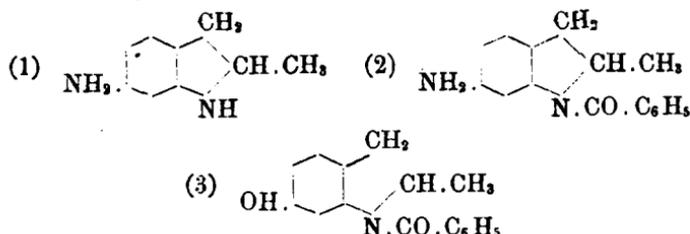
0.1625 g Sbst.: 0.0445 g Pt.

C<sub>13</sub>H<sub>21</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>Cl<sub>6</sub>Pt. Ber. Pt 27.54. Gef. Pt 27.99.

Das Pikrat (Schmp. 174°, nach vorhergehendem Sintern von 150° ab) zeichnet sich auch durch sehr große Löslichkeit in Alkohol aus.



Die Reduktion des *m*-Nitro-*N*-benzoyl-dihydro-methylketols<sup>1)</sup> mit Zinnchlorür führt, wenn man sie auf dem Wasserbade vor sich gehen läßt, im wesentlichen zu dem noch unbekanntem *m*-Amino-dihydro-methylketol (1), welches natürlich einfacher aus dem



Nitro-dihydro-methylketol gewonnen werden kann. Nach dem Entzinnen mit Schwefelwasserstoff und Eindampfen wird die Base mit Alkali als dunkles, leicht in Äther gehendes Öl abgeschieden, das, ohne seine tief rotbraune Farbe zu verlieren, unter 17 mm unzersetzt bei 182—184° destilliert und auch beim längeren Stehen nicht fest wird.

Das in Alkohol sehr schwer lösliche Dichlorhydrat schmilzt bei 235—238°.

0.0907 g Sbst.: 10.1 ccm N (19°, 756 mm). — 0.0900 g Sbst.: 0.1155 g AgCl.

$C_9H_{12}N_2, 2HCl$ . Ber. N 12.67, Cl 32.13.

Gef. » 12.67, » 31.76.

Das Dipikrat, welches umgekehrt von Alkohol spielend leicht aufgenommen wird, bei 127°, nachdem es über 120° angefangen hat zu sintern.

0.1464 g Sbst.: 23.6 ccm N (20°, 756 mm).

$C_{21}H_{18}N_8O_{14}$ . Ber. N 18.48. Gef. N 18.25.

Das nach Schotten-Baumann entstehende Dibenzoylderivat krystallisiert schlecht und ist daher schwer in reinem Zustande zu fassen. Viel besser gelingt dies bei der Monobenzoyl-Verbindung (2), die ganz wie in der Tetrahydro-chinolin-Reihe — und sogar mit einer 90% übersteigenden Ausbeute — durch vorsichtige Reduktion des *m*-Nitro-*N*-benzoyl-dihydro-methylketols gewonnen werden kann. Sie krystallisiert aus verdünntem Alkohol in prachtvollen Krystallblättern vom Schmp. 150°.

<sup>1)</sup> Vergl. B. 46, 3181 [1913].

0.1648 g Sbst.: 0.4592 g CO<sub>2</sub>, 0.0962 g H<sub>2</sub>O,  
 C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>ON<sub>2</sub>. Ber. C 76.19, H 6.35,  
 Gef. » 76.22, » 6.55,

liefert ein in Alkohol ziemlich leicht lösliches, schön krystallisierendes Chlorhydrat (Schmp. 237°), dagegen andre Derivate (Phenylthioharnstoff, Benzalverbindung, Harnstoff) von viel geringerem Krystallisationsvermögen, als dies in der isomeren Tetrahydro-chinolin-Reihe der Fall ist. Auch der Ersatz der aromatischen Aminogruppe durch Hydroxyl verläuft viel weniger glatt. Beim Ausziehen der durch Verkothen der Diazolösung resultierenden festen Masse mit Alkali bleibt recht viel Alkali-Unlösliches zurück und in dem durch Säuren ausgefällten Phenol sind noch viel Verunreinigungen enthalten. Man entfernt sie durch Waschen mit kaltem Alkohol, welcher das *m*-Oxy-*N*-benzoyl-dihydro-methylketol (3) sehr schwer löst und krystallisiert das letztere aus heißem Alkohol um. Die Ausbeute an der reinen Verbindung (Schmp. 235°) beträgt nur 20—25 %.

0.1136 g Sbst.: 5.9 ccm N (20°, 750 mm).

C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>O<sub>2</sub>N. Ber. N 5.53. Gef. N 5.83.

Mit Benzoylchlorid liefert die Oxyverbindung ein sehr schlecht krystallisierendes Benzoylderivat, durch Säuren wird sie viel schwieriger als das isomere Produkt der Tetrahydro-chinolin-Reihe verseift. Wir konnten die Benzoylgruppe erst durch 5-stündiges Erhitzen auf 140—150° mit 20-prozentiger Salzsäure entfernen, wobei die Verharzung glücklicherweise sich als nicht sehr bedeutend herausstellte. Das in der auf S. 499 erwähnten Weise abgeschiedene und mit Äther extrahierte *m*-Oxy-dihydro-methylketol bleibt nach dem Verdunsten des Äthers längere Zeit flüssig — als rötlich gefärbtes Öl — und erstarrt auch nach dem Überdestillieren im Vakuum, wobei es farblos bei 186—188° (16 mm) übergeht, nicht krystallinisch, sondern verdickt sich zu einem Glas. Erst wenn man es in Äther löst, mit Petroläther ausfällt, und das abgeschiedene Öl längere Zeit mit dem Äther-Petroläther-Gemisch in Berührung läßt, verwandelt es sich in einen Brei von farblosen Krystallen und schmilzt nach scharfem Abpressen auf Ton bei 86—87°. Die Ausbeute erreicht bei richtigem Arbeiten 60 % der Theorie.

0.1054 g Sbst.: 0.2804 g CO<sub>2</sub>, 0.0701 g H<sub>2</sub>O.

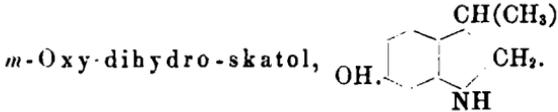
C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>ON. Ber. C 72.48, H 7.38.  
 Gef. » 72.55, » 7.44.

Das Chlorhydrat fällt in ätherischer Lösung farblos aus, löst sich leicht in Alkohol und schmilzt bei 165°. Es färbt sich nach kurzer Zeit an der Oberfläche violettrot.

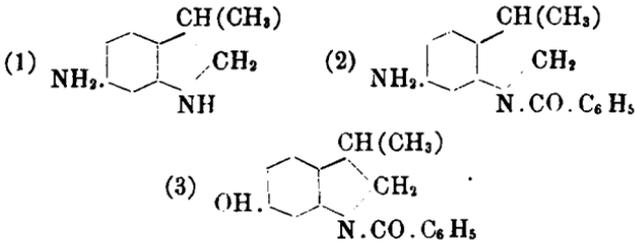
Das Pikrat scheidet sich in ätherischer Lösung erst nach einigem Stehen in gelben Kryställchen ab; es wird leicht von Alkohol aufgenommen und schmilzt bei 178°.

0.0964 g Sbst.: 12.8 ccm N (21°, 756 mm).

$C_{15}H_{14}O_8N_4$ . Ber. N 14.81. Gef. N 14.96.



Die Verhältnisse in der Dihydro-skatol-Reihe gleichen bis zu dem Punkt, wo es sich um die Einführung des phenolischen Hydroxyls handelt, völlig denen in der Dihydro-methylketol-Reihe.



*m*-Amino-dihydro-skatol (1) — gewonnen durch Reduktion der entsprechenden Nitroverbindung — stellt ein dunkelrotes, im Vakuum ohne Zersetzung siedendes Öl dar, dessen Chlorhydrat sich sehr schwer in Alkohol löst und bei 265° schmilzt,

0.1239 g Sbst.: 13.9 ccm N (22°, 750 mm). — 0.1496 g Sbst.: 0.1933 g AgCl.

$C_9H_{12}N_2$ , 2HCl. Ber. N 12.67, Cl 32.13,  
Gef. » 12.48, » 31.97,

während der Schmelzpunkt des in Alkohol recht leicht löslichen Pikrats bei 146° liegt.

0.1526 g Sbst.: 24.6 ccm N (20°, 760 mm).

$C_{21}H_{18}N_5O_{14}$ . Ber. N 18.48. Gef. N 18.35.

Das beim vorsichtigen Arbeiten in fast theoretischer Ausbeute zu gewinnende *m*-Amino-*N*-benzoyl-dihydro-skatol (2) ist in Alkohol sehr schwer löslich, läßt sich daraus schön krystallisiert erhalten und schmilzt bei 167°.

0.1096 g Sbst.: 11.1 ccm N (23°, 750 mm).

$C_{16}H_{16}ON_2$ . Ber. N 11.11. Gef. N 11.20.

Es liefert ein bei 218° schmelzendes, gut krystallisierendes Chlorhydrat. ein gelbes Kondensationsprodukt mit Salicylaldehyd, das bei 151° schmilzt, und mit Kaliumcyanat einen Harnstoff, der wenig kry-

stallisationsfreudig ist, sich leicht in Alkohol löst und den — nicht ganz scharfen — Schmp. 134° zeigt.

Versucht man in der Aminoverbindung die NH<sub>2</sub>-Gruppe durch Hydroxyl zu ersetzen, so gelingt dies — man mag die Bedingungen noch so variieren — nur in äußerst beschränktem Umfang. Von dem dunklen, festen Umsetzungsprodukt mit Nitrit ist nur ein kleiner Bruchteil in Alkali löslich und liefert nach dem Ausfällen mit Essigsäure und Behandeln mit Alkohol das in letzterem schwer lösliche *m*-Oxy-*N*-benzoyl-dihydro-skatol (3) in einer so geringen Ausbeute, daß zur Darstellung von mehreren Grammen etwa 100 g Skatol als Ausgangsmaterial angewendet werden müssen. Der Schmelzpunkt der Verbindung liegt bei 249°.

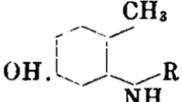
0.1115 g Sbst.: 0.3082 g CO<sub>2</sub>, 0.0586 g H<sub>2</sub>O. — 0.0820 g Sbst.: 4.3 ccm N (22°, 750 mm).

C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>O<sub>2</sub>N. Ber. C 75.89, H 5.92, Cl 5.53.

Gef. » 75.34, » 5.88, » 5.83.

Die Verseifung bietet größere Schwierigkeiten wie in der isomeren Dihydromethylketol-Reihe, so daß wir das *m*-Oxy-dihydro-skatol nicht in genügender Menge haben fassen können, um es in ganz analysenreinen Zustand überzuführen. Es ist fest, ähnelt im allgemeinen dem Oxy-dihydro-methylketol und wird sich ihm zweifellos auch pharmakologisch eng anschließen.

Die *m*-Oxy-Derivate der hydrierten Chinolin- und Indol-Reihe, von denen wir namentlich die letzteren vom chemischen Standpunkte aus noch genauer zu untersuchen beabsichtigen, können als cyclische Analoga des *m*-Amino-phenols oder genauer der Monoalkyl-

amino-kresole, , aufgefaßt werden und dürften

sich wie diese u. a. zweifellos als Komponenten für Farbstoffe (z. B. der Rhodamin-, Oxazin-Reihe usw.) eignen. Voraussichtlich wird hier der Ringschluß am Stickstoff auf die Farbeigenschaften kaum einen Einfluß ausüben; wir schließen das daraus, daß die entsprechenden Amino-Derivate (von denen das *m*-Amino-tetrahydro-chinolin in einer früheren Arbeit von uns schon beschrieben worden ist<sup>1)</sup>) sich dem 1.2.4-Toluylendiamin in ihren Farbreaktionen völlig zur Seite stellen: ihre Vesuvin-, Chrysoidin-, Toluylenblau- und Toluylenrot-Reaktionen sind von denen des 2.4-Diamino-toluols kaum zu unterscheiden. Anders verhält es sich mit ihrem pharmakologischen Verhalten, welches im Anschluß an die Oxyderivate Hr. Geh. Rat Pohl die Liebens-

<sup>1)</sup> B. 46, 3169 [1913].

würdigkeit hatte zu untersuchen: sie sind keine Blutgifte wie das Toluyldiamin, wirken aber andererseits stark antipyretisch.

III. *p*-Aminobenzoyl-hordenin,  
 $\text{NH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CO} \cdot \text{O} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot (\text{CH}_2)_2 \cdot \text{N}(\text{CH}_3)_2$ .

(Mitbearbeitet von A. Schmatloch.)

Wenn man Hordenin,  $\text{OH} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot (\text{CH}_2)_2 \cdot \text{N}(\text{CH}_3)_2$ , in verdünntem Alkali löst und unter Eiskühlung mit der gleichen Gewichtsmenge *p*-Nitro-benzoylchlorid, gelöst in Äther, etwa  $\frac{1}{2}$  Stunde schüttelt, dann in eine Schale gießt, so scheidet sich beim Verdunsten des Äthers die *p*-Nitro-benzoyl-Verbindung  $\text{NO}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CO} \cdot \text{O} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot (\text{CH}_2)_2 \cdot \text{N}(\text{CH}_3)_2$  allmählich in schönen Blättchen ab. Man preßt auf Ton, verreibt mit nicht zu viel Äther, saugt von kleinen Mengen unveränderten Hordenins ab, verdunstet den Äther und krystallisiert den Rückstand aus einem Gemisch von Äther-Petroläther (welch letzterer die Nitro-benzoyl-Verbindung sehr schwer löst) um. Schöne Blättchen vom Schmp. 89—90°.

0.1882 g Sbst.: 14.8 ccm N (19°, 750 mm).

$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{N}_2$ . Ber. N 8.92. Gef. N 8.82.

Die Menge ist etwa gleich der Menge des angewandten Hordenins. Das Chlorhydrat löst sich leicht in Alkohol und schmilzt bei 228°, das Pikrat (Schmp. 219°) wird von Alkohol sehr schwer aufgenommen, und genau so verhält sich das Jodmethylat, das bis 250° noch nicht schmilzt.

Wird die eiskalte Lösung der Nitro-benzoyl-Verbindung in konzentrierter Salzsäure mit der vierfachen Gewichtsmenge Zinnchlorür, gelöst in konzentrierter Salzsäure, versetzt, so scheidet sich alsbald das farblose Zinddoppelsalz des Reduktionsproduktes ab. Man erwärmt, um die Reduktion zu Ende zu führen, noch  $\frac{1}{2}$  Stunde auf 45—50° (nicht höher!), kühlt ab, setzt direkt carbonatfreie Natronlauge im Überschuß zu, nimmt das in Flocken abgeschiedene *p*-Aminobenzoyl-hordenin in Äther auf, entzieht es der ätherischen Lösung mit Salzsäure und fällt, nachdem der Äther durch einen Luftstrom verjagt worden ist, mit Ammoniak. Die neue Base scheidet sich sofort in fester Form ab, und kann durch einmaliges Umkrystallisieren aus Alkohol, der sie leicht in der Wärme, schwer in der Kälte löst, rein in schönen, fast farblosen Blättchen vom Schmp. 156—157° gewonnen werden. Die Ausbeute beträgt 80%.

0.1453 g Sbst.: 0.3811 g  $\text{CO}_2$ , 0.0929 g  $\text{H}_2\text{O}$ . — 0.1741 g Sbst.: 15.5 ccm N (19°, 752 mm).

$\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{N}_2$ . Ber. C 71.83, H 7.04, N 9.86.

Gef. » 71.53, » 7.15, » 10.07.

Das Dichlorhydrat, welches bis 240° noch nicht geschmolzen ist, löst sich in Alkohol recht schwer auf.

0.1076 g Sbst.: 0.0876 g AgCl.

$C_{17}H_{22}O_2N_2Cl_2$ . Ber. Cl 20.45. Gef. Cl 20.13.

Ebenfalls schwer löslich darin ist das Pikrat, das den Schmp. 204—205° zeigt, und der Analyse zufolge nur ein Mol. Pikrinsäure enthält.

0.0977 g Sbst.: 9.55 ccm N (19°, 753 mm.)

$C_{17}H_{20}O_2N_2$ ,  $C_8H_3O_7N_3$ . Ber. N 13.65.

$C_{17}H_{20}O_2N_2$ ,  $2C_8H_3O_7N_3$ . » » 15.1. Gef. N 13.87.

Bei der nunmehr festgestellten Analogie zwischen dem Hordenin und seinen Homologen in pharmakologischer Beziehung werden die anästhesierenden, eingangs erwähnten Eigenschaften des Aminobenzoyl-bordenins zweifellos auch bei Verlängerung der  $(CH_2)_2$ -Kette erhalten bleiben.

### 73. Emil Fischer und Hermann O. L. Fischer: Synthese der *o*-Diorsellinsäure und Struktur der Eivernsäure<sup>1)</sup>.

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Berlin.]

(Eingegangen am 4. Februar 1914.)

Von der Orsellinsäure leiten sich zwei Didepside ab, je nachdem die Verkuppelung in der *para*- oder *ortho*-Stellung stattfindet. Bei der Einwirkung von Dicarbomethoxy-orsellinoylchlorid auf die alkalische Lösung von Orsellinsäure konnten wir früher<sup>2)</sup> nur ein Produkt isolieren, das bei der Verseifung Lecanorsäure gab. Aus seinem Verhalten gegen Eisenchloridlösung haben wir ferner den Schluß gezogen, daß es wahrscheinlich die *para*-Verbindung sei, woraus für die Lecanorsäure die Struktur einer *p*-Diorsellinsäure zu folgern wäre. Um diesen Schluß außer Zweifel zu stellen, schien aber die Bereitung der isomeren *o*-Diorsellinsäure notwendig. Da ihre Isolierung bei obiger Synthese mißlang, so haben wir folgenden Umweg eingeschlagen, der wahrscheinlich auch in manchen anderen Fällen zur Bereitung von *o*-Didepsiden benutzt werden kann.

Der von K. Hoesch<sup>3)</sup> beschriebene Monocarbomethoxy-orscylaldehyd, der nach seiner Entstehung und seinem Verhalten gegen Eisenchlorid die *para*-Verbindung ist, läßt sich mit Dicarbomethoxy-

<sup>1)</sup> Die nachfolgend beschriebenen Versuche wurden teilweise schon in den Sitzungsberichten der Berliner Akademie 1913, S. 507 veröffentlicht und sind auch in dem zusammenfassenden Vortrag »Synthese von Depsiden, Flechtensstoffen und Gerbstoffen«, B. 46, 3253 und 3269 [1913], verwertet.

<sup>2)</sup> B. 46, 1142 [1913].

<sup>3)</sup> B. 46, 887 [1913].