

geschüttelt, von dieser getrennt und nach dem Trocknen mit geglühtem Kaliumcarbonat der Äther abgedampft. Den Rückstand, ein braunes Öl von monomethyl-anilin-artigem Geruch, kochte man ca. 2 Stdn. mit überschüssigem Essigsäure-anhydrid. Beim Eingießen in nicht zu viel Wasser bildet sich ein krystalliner Niederschlag. Krystallisiert man aus heißem Wasser unter Zusatz von Tierkohle um, so scheiden sich prächtige, farblose Prismen ab vom Schmp. 101° . Ein Vergleichspräparat von reinem Acetylmonomethyl-anilin zeigte sich mit unserem Produkt nach Schmelzpunkt, Mischprobe und Eigenschaften identisch. Damit ist die Bildung von Monomethyl-anilin bei der Reduktion erwiesen.

385. Julius v. Braun, Otto Goll und Ernst Metz: Zur Kenntnis des pharmakologischen Verhaltens der aliphatischen Diamine.

[Aus d. Chem. Institut d. Universität Frankfurt a. M.]

(Eingegangen am 7. September 1926.)

Für die pharmakologische Wirkung der aliphatischen Monoamine hat sich ein sehr bemerkenswerter Zusammenhang zwischen dem Grad dieser Wirkung und der Molekulargröße ermitteln lassen. Sowohl die erregende, Erbrechen erzeugende, die Reflexerregbarkeit steigernde Wirkung, als auch die Beeinflussung des sympathischen Nervensystems wachsen, wenn man vom Methylamin in der homologen Reihe hinaufsteigt, erreichen bei C_5 ein Maximum (in Bezug auf die Sympathomimese ist das Maximum sogar noch etwas weiter, nach C_6 , verschoben) und zeigen dann bei einer weiteren Verlängerung der Kohlenstoffkette wieder einen Abfall.

Ob diese Form der Wirkungskurve auch bei den Diaminen, NH_2 . $[CH_2]_n.NH_2$, vorhanden ist, läßt sich aus den bisher in der Literatur verzeichneten Beobachtungen nicht entnehmen, und zwar, wie es scheint, deshalb, weil der Grad der Wirkung hier ein zu schwacher ist: Äthylen-, Trimethylen-, Tetramethylen- und Pentamethyldiamin wirken alle in der Richtung einer geringen Blutdruck-Senkung, Puls- und Atmungs-Verlangsamung und endlich Temperatur-Erniedrigung, aber die Effekte sind recht gering.

Vor nicht langer Zeit wurde nun am Beispiel einiger Stoffe, welche aus Bis-immonium-bromiden (I) durch Einwirkung von Ammoniak entstehen,

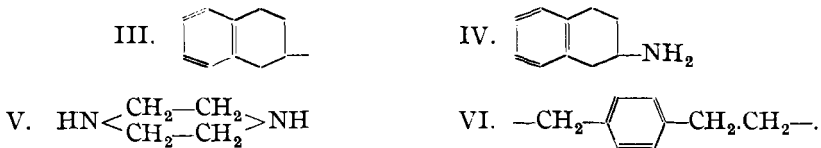


und die ursprünglich im Anschluß an die frühere Auffassung von Scholtz¹⁾ als cyclische Bis-imine (II) gedeutet wurden, die Beobachtung gemacht, daß sie eine unerwartet starke pharmakologische Wirkung besitzen, insbesondere, wenn R oder R' eine Fünf-Kohlenstoff-Kette bedeuten²⁾. Einige Zeit darauf wurde festgestellt, daß diesen Verbindungen in Wirklichkeit nicht die oben angeführten Formeln von Bis-iminen zukommen, sondern daß sie primär-tertiäre Basen $R' > N - R - NH_2$, d. h. halbseitig substituierte Alkylen-

¹⁾ B. 24, 2402 [1891], 31, 1700 [1898]. ²⁾ B. 57, 480 [1924].

diamine, sind³⁾, und da ihre Wirkung die Einzelwirkung derjenigen Komponenten übertraf, durch deren Verschmelzung man sie sich entstanden denken konnte [$R' > NH$ und $H_2N \cdot R \cdot NH_2$], so tauchte die Frage auf, ob nicht dieser Erscheinung eine allgemeinere Gesetzmäßigkeit zugrunde liegt: ob nämlich nicht allgemein die Belastung eines Stickstoffatoms in einem Diamin mit Alkylresten offener oder ringförmiger Art seine pharmakologische Aktivität steigert. Wenn das der Fall war, so bot sich die Aussicht, den Wirkungsgrad auf ein solches Niveau zu heben, daß auch die eingangs erwähnte Frage nach der Abhängigkeit der Wirkung von der Länge der zwischen zwei Stickstoffatomen befindlichen Kette eine experimentelle Beantwortung finden würde.

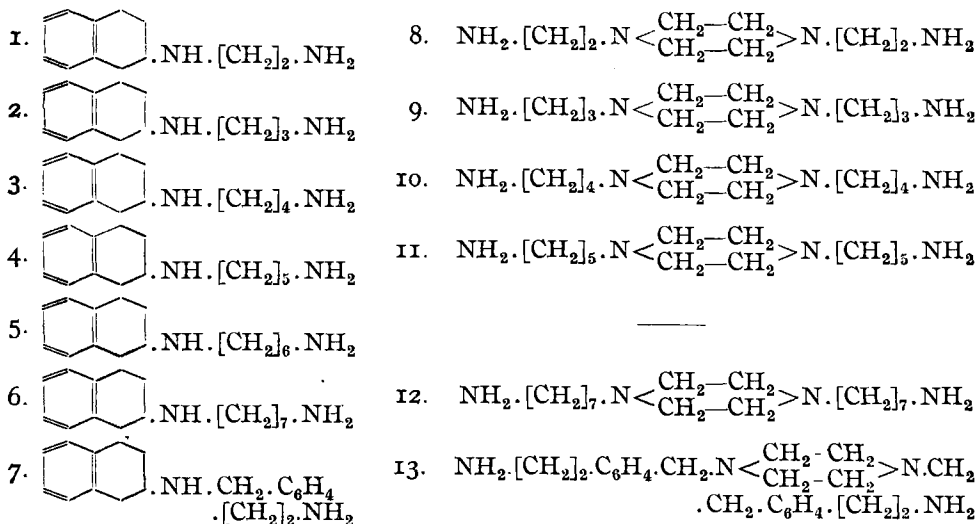
Zwecks einer Klärung dieser Verhältnisse synthetisierten wir 2 Reihen von Stoffen: eine, in welcher ein Stickstoffatom eines Alkylendiamins $NH_2 \cdot [CH_2]_n \cdot NH_2$ durch den *ac.*- β -Tetrahydronaphthyl-Rest (III) substituiert ist, welche demnach als Produkte der Verschmelzung eines Alkylendiamins mit dem pharmakologisch höchst aktiven *ac.*- β -Tetrahydro-naphthylamin (IV) angesehen werden können, und eine, in welcher als die mit dem Alkylendiamin verschmolzene Komponente das pharmakologisch so gut wie unwirksame Piperazin (V) erscheint. Die Länge der Kette $[CH_2]_n$ ließen wir in weiten Grenzen von $n = 2$ bis $n = 7$ variieren und führten außerdem noch eine weitere kleine Variante ein, die darin bestand, daß wir den aromatischen Kern in eine solche aliphatische Kette hineinflochten: es war dies die Kette VI. Wir synthetisierten also die Basen 1 bis 13 (S. 2418), von denen wir



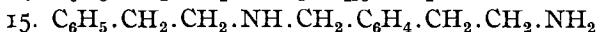
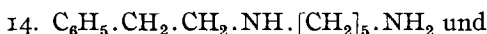
II, ohne ihre pharmakologischen Eigenschaften zu prüfen, schon früher⁴⁾ in der Hand gehabt hatten; die Untersuchung dieser Basen, die Hr. Geheimrat Pohl (Breslau) die Freundlichkeit hatte vorzunehmen, ergab ein recht interessantes Resultat: In der einen und in der anderen Reihe sind die Anfangsglieder mit der Äthylen- und Trimethylen-Kette pharmakologisch kaum wirksam. Bei beiden Tetramethylen-Derivaten tritt eine Aktivität zutage, sie äußert sich beim Tetrahydro-naphthylamin-Derivat in einer Wirkung auf das Herz, beim Piperazin-Derivat in einer stark lähmenden Wirkung. Die Aktivität steigt weiter an beim Übergang zur Pentamethylen-Reihe und äußert sich sowohl beim Tetrahydro-naphthylamin als auch beim Piperazin-Derivat in einer sehr starken Herabsetzung der Temperatur. Das Hexamethylen-Derivat der Tetrahydro-naphthylamin-Reihe wirkt noch ähnlich, aber schwächer, das Heptamethylen-Derivat wirkt nur noch schwach lähmend auf die Atmung, und ebenso ist das Heptamethylen-Derivat der Piperazin-Reihe fast ohne Wirkung. Kaum eine Wirkung zeigen endlich die zwei Verbindungen mit der kohlenstoffreichen fettaromatischen Kette, von denen nur das Tetrahydro-naphthylamin-Derivat sich etwas gefäßverengernd äußert.

³⁾ J. v. Braun und F. Zobel, A. **445**, 247 [1925].

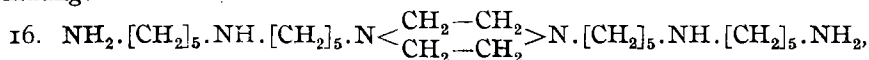
⁴⁾ B. **59**, 936 [1926].



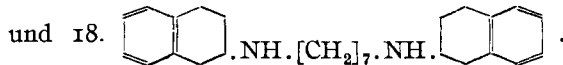
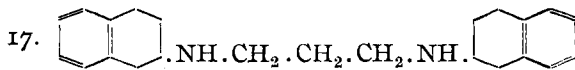
Wir haben hier also in der Tat einen gesetzmäßigen Zusammenhang vor uns, der eine weitgehende Analogie mit der für die primären Amine geltenden Regel zeigt, und es dürfte sich wohl der Mühe verlohnen, diese Verhältnisse noch weiter zu verfolgen. Wir haben sie einstweilen nach drei Richtungen durch einige kleine Versuche erweitert. In zwei Beispielen haben wir den *ac.*-Tetrahydro-naphthyl-Rest durch den β -Phenyl-äthyl-Rest C₆H₅.CH₂.CH₂ — ersetzt; von den beiden Verbindungen:



zeigte der Pentamethylen-Körper die erwartete temperatur-senkende Wirkung, wenn sie auch schwächer als bei der Tetrahydro-naphthyl-Verbindung war, das fettaromatische Derivat dagegen äußerte sich nur in einer geringen Senkung des Blutdrucks. Wir haben zweitens in dem Pentamethylen-Derivat der Piperazin-Reihe die Pentamethylen-Ketten weiter gehäuft: die Verbindung:



die sich allerdings nicht in völlig reiner Form hat gewinnen lassen, erwies sich in ihrer antipyretischen Wirkung der Verbindung 11 noch weit überlegen und stellt einen pharmakologisch höchst aktiven und giftigen Stoff dar. Und wir haben drittens in der Tetrahydro-naphthyl-Reihe an zwei Beispielen die doppelseitige Substitution eines Alkylendiamins durch den Kohlenwasserstoff-Rest durchgeführt. Die Verbindungen:



erwiesen sich wieder genau so wie die halbseitig substituierten als pharmakologisch unwirksam. Die Zwischenglieder zwischen 17 und 18 mit der

$[\text{CH}_2]_4$ - und $[\text{CH}_2]_5$ -Kette haben wir leider nicht fassen können, da bekanntlich 1.4-Dibrom-butan, Br. $[\text{CH}_2]_4$.Br, und 1.5-Dibrom-pentan, Br. $[\text{CH}_2]_5$.Br, auf primäre Amine nicht wie Äthylenbromid, Br. $[\text{CH}_2]_2$.Br, Trimethylenbromid, Br. $[\text{CH}_2]_3$.Br, und die höheren Dihalogenide unter Bildung von symmetrischen Dialkyl-diaminen wirken, sondern Pyrrolidin- resp. Piperidin-Derivate erzeugen: es ist wohl zu erwarten, daß sie sich, wenn es einmal auf Umwegen gelingen wird, sie zu fassen, den Verbindungen 3 und 4 zur Seite stellen werden.

Die besondere Stellung, die in pharmakologischer Hinsicht die zwischen 2 Stickstoffatomen eingebetteten Vier- und Fünf-Kohlenstoff-Ketten einnehmen, ist sehr bemerkenswert und regt zum Nachdenken an, ob hier nicht vielleicht ein Zusammenhang mit den strukturellen Momenten, die uns das Eiweiß bietet, besteht: denn auch unter den Bausteinen des Eiweißes finden wir gerade diese beiden Komplexe und keine solchen, in denen 2 Stickstoffatome näher zueinander stehen oder weiter voneinander entfernt sind, und man ist unwillkürlich bestrebt, beide Tatsachen zueinander in Beziehung zu bringen.

Eine zweite Erscheinung, die uns sehr bemerkenswert dünkt, ist die völlige Vernichtung des pharmakologischen Charakters des Tetrahydro-naphthylamins in den Verbindungen 1 bis 7 und 17 bis 18: im ganzen kommt nur die durch die an sich pharmakologisch schwächere Alkylendiamin-Komponente bedingte Wirkung zum Vorschein, der Tetrahydro-naphthylamin-Baustein spielt keine größere Rolle als der an sich fast wirkungslose Piperazin-Baustein in den Basen 8 bis 13. Auch diese Feststellung dürfte zu mancherlei weiteren Überlegungen und Versuchen anregen.

Beschreibung der Versuche.

Die Herstellung der Verbindungen 1 bis 13 und 14, sowie 15 geschah durch Behandlung des *ac.*- β -Tetrahydro-naphthylamins und Piperazins bzw. β -Phenyläthylamins mit *N*- β -Bromäthyl-phthalimid, γ -Brompropyl-phthalimid, δ -Chlorbutyl-, ϵ -Chloramyl-, ζ -Chlorhexyl-, η -Chlorheptyl- und $[\beta$ -*p*-Chlorbenzyl-äthyl]-benzamid, $\text{Cl} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{C}_6\text{H}_5$, und nachträgliche Abspaltung des Phthalsäure- bzw. Benzoessäure-Restes durch Verseifung. Von den aliphatischen Chloralkyl-benzamiden hat nur die Gewinnung der Chlorhexyl- und der Chlorheptyl-Verbindung, die früher⁵⁾ nur in kleinen Mengen erhalten worden waren, erheblichere Schwierigkeiten bereitet. Neu dargestellt werden mußte das noch unbekannte $[\beta$ -*p*-Chlorbenzyl-äthyl]-benzamid, für welches als Ausgangsmaterial das kürzlich⁶⁾ dargestellte salzsaure $[\beta$ -*p*-Chlorbenzyl-äthyl]-amin, $\text{Cl} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH}_2 \cdot \text{HCl}$ als Ausgangspunkt gedient hat.

Wenn man dieses Salz unter sehr guter Kühlung mit Benzoylchlorid und Alkali schüttelt, die gebildete feste Masse auf Ton trocknet, in heißem Benzol löst, die trübe Lösung filtriert und mit Petroläther bis zur beginnenden Bildung eines Niederschlages versetzt, so scheidet sich beim Erkalten die sofort reine Benzoylverbindung der gechlorten Base in farblosen

⁵⁾ J. v. Braun, B. 38, 2340 [1905].

⁶⁾ J. v. Braun und H. Reich, A. 445, 237 [1925].

Blättchen vom Schmp. 120—122° in einer Ausbeute aus, die leider nur 50% erreicht.

0.1072 g Subst.: 0.0561 g AgCl. — $C_{16}H_{16}ONCl$. Ber. Cl 12.95. Gef. Cl 12.967).

N-[β -Amino-äthyl]-*ac.*- β -tetrahydro-naphthylamin (1).

entsteht, wenn man das Tetrahydro-naphthylamin (2 Mol.) mit β -Brom-äthyl-phthalimid (1 Mol.) auf dem Wasserbade 1 Stde. erwärmt, und die zuerst flüssige, bald erstarrende Masse bei 120° mit konz. HCl behandelt. Nach dem Freimachen der Basen mit konz. Alkali bekommt man ein Gemisch des Ausgangs- und des β -amino-äthylierten Amins, die sich durch Destillation leicht trennen lassen. Die neue Verbindung siedet unter 13 mm bei 155—160°, ist wasserhell und in Wasser leicht löslich.

0.0883 g Subst.: 0.2460 g CO₂, 0.0765 g H₂O. — 0.0986 g Subst.: 12.6 ccm N (19°, 753 mm).

$C_{12}H_{16}N_2$. Ber. C 75.73, H 9.54, N 14.73. Gef. C 76.00, H 9.69, N 14.80.

Das Dichlorhydrat ist leicht löslich in Wasser und schmilzt bei 218°, das in Alkohol schwer lösliche Pikrat bei 207°.

N-[γ -Amino-propyl]-*ac.*- β -tetrahydro-naphthylamin (2).

— ganz ähnlich dargestellt — zeigt unter 20 mm den Sdp. 193—197° und ist in Wasser auch löslich.

0.1112 g Subst.: 0.3105 g CO₂, 0.0945 g H₂O.

$C_{13}H_{20}N_2$. Ber. C 76.41, H 9.87. Gef. C 76.18, H 9.73.

Das gut aus Alkohol krystallisierende Pikrat schmilzt bei 200°, das leicht in Wasser, ziemlich schwer in kaltem Alkohol lösliche Dichlorhydrat (ber. Cl 25.58, gef. Cl 25.28) bei 217°.

N-[δ -Amino-butyl]-*ac.*- β -tetrahydro-naphthylamin (3).

Ein Gemisch von 2 Mol. Tetrahydro-naphthylamin und 1 Mol. *N*- δ -Chlorbutyl-benzamid verflüssigt sich erst auf dem Wasserbade und wird bald fest. Beim Zerreiben mit verd. Salzsäure erhält man das schwerlösliche Chlorhydrat der Benzoylverbindung von 3, das nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol bei 235° schmilzt (ber. Cl 9.88, gef. Cl 9.58) und durch Zerlegen mit Natronlauge und Ausschütteln mit Methylenchlorid das dickölige, in Wasser unlösliche, unter 12 mm bei 320° fast ohne Zersetzung siedende freie Benzoylprodukt liefert.

0.0863 g Subst. 6.5 ccm N (19°, 762 mm). — $C_{21}H_{28}ON_2$. Ber. N 8.69. Gef. N 8.83.

Das durch Verseifung entstehende *N*- δ -Aminobutyl-tetrahydro-naphthylamin ist wieder wasserlöslich und siedet unter 12 mm bei 190°.

7) Das β -[*p*-Chlormethyl-phenyl]-äthylamin wird durch Verseifung des β -[*p*-Äthoxymethyl-phenyl]-äthylamins, $C_2H_5O.CH_2.C_6H_4.CH_2.CH_2.NH_2$, gewonnen, welches durch katalytische Hydrierung des *p*-Äthoxymethyl-benzylcyanids, $C_2H_5O.CH_2.C_6H_4.CH_2.CN$, erhalten wird. Bei dieser Hydrierung entsteht als Nebenprodukt in sehr bedeutender Menge auch das *sek.* Amin ($C_2H_5O.CH_2.C_6H_4.CH_2.CH_2$)₂NH. Wir haben gelegentlich der Darstellung der primären Ätherbase auch die sekundäre in größerer Menge in die Hand bekommen und die Gelegenheit benutzt, um uns zu überzeugen, daß auch sie durch das seinerzeit beschriebene Verfahren — Einleiten von HCl während 10—15 Stdn. in die alkoholische Lösung der Base bei 100° — recht glatt (mit über 80% Ausbeute) in das Chlorhydrat der zweifach gechlorten Base (Cl.CH₂.C₆H₄.CH₂.CH₂)₂NH, HCl übergeht. Dieses scheidet sich fast analysenrein aus dem Alkohol ab und schmilzt bei 253°.

0.1500 g Sbst.: 0.4230 g CO₂, 0.1345 g H₂O.

C₁₄H₂₂N₂. Ber. C 77.00, H 10.16. Gef. C 76.93, H 10.03.

Das eine ähnliche Löslichkeit wie das salzsaure Salz von 2 zeigende Chlorhydrat schmilzt bis 300° nicht (C₁₄H₂₄N₂Cl₂. Ber. Cl 24.35, gef. Cl 24.31), das Pikrat — umgekehrt — zeigt einen viel niedrigeren Schmelzpunkt (166°).

N-[ε-Amino-amy]-*ac.*-β-tetrahydro-naphthylamin (4).

Das wie bei 3 mit Chloramyl-benzamid gewonnene Chlorhydrat der Benzoylverbindung ist in kaltem Wasser schwer löslich und schmilzt bei 215°.

0.1416 g Sbst.: 0.0548 g AgCl. — C₂₂H₂₉ON₂Cl. Ber. Cl 9.51. Gef. Cl 9.57.

Die freie Benzoylverbindung destilliert ohne merkliche Zersetzung unter 12 mm bei 322°, erstarrt sehr bald und zeigt nach dem Zerreiben mit etwas Äther, in dem sie sich schwer löst, den recht hohen Schmp. 180°.

0.1534 g Sbst.: 11 ccm N (19°, 963 mm). — C₂₂H₂₈ON₂. Ber. N 8.33. Gef. N 8.41.

Das aus ihr durch Verseifung gewonnene Diamin 4 siedet unter 14 mm der Hauptsache nach bei 210° und ist, wie die niederen Homologen, leicht in Wasser löslich.

0.1052 g Sbst.: 11.7 ccm N (26°, 747 mm). — C₁₅H₂₄N₂. Ber. N 12.06. Gef. N 12.45.

Das Dichlorhydrat (ber. Cl 23.24, gef. Cl 23.12) schmilzt nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol bei 270°, beim Pikrat ist der Schmelzpunkt gegenüber dem des Diamins 3 noch weiter erniedrigt (125°).

N-[ζ-Amino-hexyl]-*ac.*-β-tetrahydro-naphthylamin (5).

Das ζ-Chlorhexyl-benzamid, das einzige unter den angewandten Halogen-äthylamiden, das nicht fest erhalten werden kann (l. c.) und als Öl in nicht ganz reiner Form angewandt werden mußte, lieferte das Chlorhydrat des Benzoyl-aminohexyl-tetrahydro-naphthylamins mit nur 36% Ausbeute, während sie in den übrigen Fällen fast das Doppelte trägt. Es schmilzt bei 236°.

0.0847 g Sbst.: 0.0314 g AgCl. — C₂₃H₃₁ON₂Cl. Ber. Cl 9.17. Gef. Cl 9.17.

Die freie Benzoylverbindung stellt einen dicken Sirup dar, der unter 2 mm bei etwa 280° unter ganz geringer Zersetzung siedet.

0.1038 g Sbst.: 7.2 ccm N (23°, 755 mm). — C₂₃H₃₀ON₂. Ber. N 8.00. Gef. N 7.95.

Der Siedepunkt des Amino-hexyl-tetrahydro-naphthylamins liegt unter 12 mm bei 221°.

0.0821 g Sbst.: 0.2348 g CO₂, 0.0768 g H₂O.

C₁₆H₂₆N₂. Ber. C 77.98, H 10.64. Gef. C 78.02, H 10.47.

Der Schmelzpunkt seines in Wasser leicht löslichen Chlorhydrats liegt bei 295° (C₁₆H₂₈N₂Cl₂. Ber. Cl 22.22. Gef. Cl 22.16), der des in Alkohol ziemlich leicht löslichen Pikrats wieder etwas höher als in der Pentamethylen-Reihe bei 175°.

N-[η-Aminoheptyl]-*ac.*-β-tetrahydro-naphthylamin (6).

Das Chlorhydrat der der Base entsprechenden Benzoylverbindung entsteht aus dem fest zu fassenden η-Chlorheptyl-benzamid wieder in sehr guter Ausbeute und ist, wie die anderen benzoylierten Chlorhydrate dieser Reihe, in Wasser sehr schwer löslich. Schmp. 183°.

0.1520 g Sbst.: 0.0543 g AgCl. — C₂₄H₃₃ON₂Cl. Ber. Cl 8.85. Gef. Cl 8.84.

Die benzoylierte Base selber, die sich unter 12 mm bei ca. 340° überdestillieren läßt, zeigt, wie die analoge Verbindung der Fünf-Kohlenstoff-Reihe eine große Krystallisationsfreudigkeit, erstarrt leicht und schmilzt, nach dem Zerreiben mit Äther, der sie schwer löst, bei 140°.

0.1394 g Subst.: 9.2 ccm N (18°, 755 mm). — $C_{24}H_{32}ON_2$. Ber. N 7.69. Gef. N 7.69.

Das Aminoheptyl-Produkt 6 siedet unter 12 mm bei 232°.

0.0836 g Subst.: 0.2393 g CO_2 , 0.0809 g H_2O .

$C_{17}H_{26}N_2$. Ber. C 78.40, H 10.84. Gef. C 78.10, H 10.84.

Es zeigt beim Pikrat eine nochmalige Erhöhung des Schmelzpunktes gegenüber der Base der Sechs-Kohlenstoff-Reihe (195°). Das in Wasser leicht lösliche Chlorhydrat ($C_{17}H_{30}N_2Cl_2$. Ber. Cl 21.25. Gef. Cl 21.28) schmilzt in der gleichen Höhe wie dort (295°).

N-[*p*- β -Aminoäthyl-benzyl]-*ac*- β -tetrahydro-naphthylamin (7).

[β -(*p*-Chlormethyl-phenyl)-äthyl]-benzamid reagiert mit Tetrahydro-naphthylamin besonders leicht, so daß die Umsetzung der beiden Stoffe in benzolischer Verdünnung vorgenommen wurde. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels und Zerreiben des Rückstandes mit verd. Salzsäure resultiert in fast theoretischer Ausbeute das in kaltem Wasser fast unlösliche Chlorhydrat der Benzoylverbindung von 7, das nach dem Umkrystallisieren aus Methylalkohol bei 224° schmilzt.

0.1043 g Subst.: 0.0361 g AgCl. — $C_{26}H_{28}ONCl$. Ber. Cl 8.43. Gef. Cl 8.54.

Die freie Base, die man am besten durch Schütteln des feingepulverten Salzes mit Alkali und Methylchlorid und Abdestillieren des Methylenchlorids gewinnt, hinterbleibt sofort in fester Form. Sie ist in der Kälte in Wasser sowohl wie in Äther fast unlöslich und schmilzt nach dem Zerreiben mit Äther bei 105°.

0.0889 g Subst.: 5.6 ccm N (19°, 159 mm). — $C_{26}H_{28}ON_2$. Ber. N 7.29. Gef. N 7.35.

Das durch Abspaltung des Benzoyl-Restes resultierende Diamin 7 ist dickkölig und destilliert unter 2 mm bei 270–280°; in Äther ist es nicht leicht löslich, in Wasser unlöslich.

0.1139 g Subst.: 0.3400 g CO_2 , 0.0886 g H_2O .

$C_{19}H_{24}N_2$. Ber. C 81.37, H 8.63. Gef. C 81.44, H 8.70.

Das leicht in Wasser lösliche Chlorhydrat schmilzt bei 300° nicht ($C_{19}H_{26}N_2Cl_2$. Ber. Cl 20.18. Gef. Cl 20.57). Das Pikrat zersetzt sich bereits bei 120°.

N- ϵ -Aminoamyl- β -phenyl-äthylamin (14): *N*- ϵ -Chloramylbenzamid und β -Phenyl-äthylamin geben sehr glatt das in Wasser sehr schwer lösliche Chlorhydrat von $C_6H_5 \cdot [CH_2]_2 \cdot NH \cdot [CH_2]_5 \cdot NH \cdot CO \cdot C_6H_5$, das bei 184° schmilzt (ber. Cl 10.23, gef. Cl 10.44) und beim Schütteln mit Alkali und Chloroform oder Methylchlorid die Benzoylbase selber liefert. Sie siedet unter 15 mm bei 300°, erstarrt in der Kälte und ist in Äther schwerlöslich.

0.1306 g Subst.: 9.9 ccm N (17°, 758 mm). — $C_{20}H_{26}ON_2$. Ber. N 9.03. Gef. N 8.90.

Das *N*- ϵ -Aminoamyl- β -phenyl-äthylamin selber stellt ein leicht bewegliches, in Wasser lösliches Öl dar vom Sdp. 185–187° unter 20 mm.

0.1500 g Subst.: 0.4137 g CO_2 , 0.1410 g H_2O .

$C_{13}H_{22}N_2$. Ber. C 75.66, H 10.75. Gef. C 75.24, H 10.52.

Das Chlorhydrat ($C_{13}H_{24}N_2Cl_2$. Ber. Cl 25.40. Gef. Cl 25.48) schmilzt bei 300° und ist sehr leicht löslich in Wasser, das Pikrat zeigt den Zers.-Pkt. 173°, die Dibenzoylverbindung ist ölig.

N-[*p*-β-Aminoäthyl-benzy]-β-phenyl-äthylamin (15).

Die auch hier sehr schnell mit [β-(*p*-Chlormethylphenyl)-äthyl]-benzamid verlaufende Umsetzung liefert das Chlorhydrat von $C_6H_5 \cdot [CH_2]_2 \cdot NH \cdot CH_2 \cdot C_6H_4 \cdot [CH_2]_2 \cdot NH \cdot CO \cdot C_6H_5$ in fast quantitativer Ausbeute. Es schmilzt bei 242° , ist in Wasser sehr schwer löslich ($C_{24}H_{27}ON_2Cl$. Ber. Cl 7.10, gef. Cl 7.03) und läßt sich mit Alkali und Methylenchlorid in die freie, feste, in Äther schwer lösliche Benzoylbase verwandeln, die bei 91° schmilzt. 0.0850 g Sbst.: 5.55 ccm N (17° , 759 mm). — $C_{24}H_{28}ON_2$. Ber. N 7.82. Gef. N 7.68.

Die benzoyl-freie Base 15 ist flüssig, dickölig, zum Unterschied von 14 in Wasser nicht merklich löslich und siedet unter 15 mm unzersetzt bei $235-240^\circ$.

0.1098 g Sbst.: 0.3209 g CO_2 , 0.0876 g H_2O .

$C_{17}H_{22}N_2$. Ber. C 80.25, H 8.72. Gef. C 79.75, H 8.93.

Das Pikrat, das in Holzgeist leicht löslich ist, schmilzt bei 165° ; das in Wasser leicht, in Alkohol schwer lösliche Chlorhydrat ($C_{27}H_{34}N_2Cl_2$. Ber. Cl 21.67. Gef. Cl 21.72) ist bis 300° nicht geschmolzen; die nach Schotten-Baumann entstehende Dibenzoylverbindung ist fest, krystallisiert gut aus verd. Alkohol und schmilzt bei 135° ($C_{31}H_{30}O_2N_2$. Ber. N 6.06. Gef. N 6.23), das bei der erschöpfenden Methylierung sich bildende diquartäre Jodmethylat wird von Wasser schwer gelöst und zeigt nach dem Umlösen aus Alkohol-Äther den Schmp. 250° .

0.1330 g Sbst.: 0.1156 g AgJ. — $C_{19}H_{23}N_2J_2$. Ber. J 47.17. Gef. J 46.98.

N, N'-Di-β-aminoäthyl-piperazin (8): β-Bromäthyl-phthalimid und Piperazin, welches man hier ebenso wie bei den nachstehend beschriebenen Versuchen in wasser-haltigem Zustand verwenden kann, schmelzen, wenn man sie im Verhältnis 1 Mol: 2 Mol auf dem Wasserbad erwärmt, zu einem dicken, bald fest werdenden Öl zusammen. Nach dem Zerreiben mit wäbriger Bromwasserstoffsäure, Absaugen des festen Niederschlags und Auskochen mit Benzol erhält man mit fast 60% Ausbeute das Dibromhydrat der Diphtalylverbindung von 8 als farblose, bis 300° nicht schmelzende Krystallmasse ($C_{24}H_{28}O_4N_4Br_2$. Ber. Br 27.8. Gef. Br 27.5). Erhitzen mit Salzsäure im Rohr bei 130° liefert die Di-aminoäthyl-Base 8 als ein unter 12 mm bei 130° siedendes Öl, das bei längerem Abkühlen erstarrt und dann bei 40° schmilzt.

0.1298 g Sbst.: 0.2656 g CO_2 , 0.1326 g H_2O .

$C_8H_{20}N_4$. Ber. C 55.81, H 11.59. Gef. C 55.78, H 11.44.

Das Chlorhydrat ist ölig, das Pikrat zeigt den Zers.-Pkt. 228° , das Pikrolonat zersetzt sich bei 250° .

N, N'-Di-γ-aminopropyl-piperazin (9): Der Verlauf der Reaktion von Piperazin mit *N*-γ-Brompropyl-phthalimid ist der gleiche wie mit Bromäthyl-phthalimid. Das Bromhydrat der Phthalylverbindung von 9, das auch kaum löslich in kaltem Wasser ist und sich erst um 300° zersetzt (ber. Br 25.7, gef. Br 25.3), liefert beim Verseifen die Di-amino-propyl-Base als ein unter 14 mm bei $155-158^\circ$ unzersetzt siedendes, ziemlich dickes, im Gegensatz zur Aminoäthyl-Base nicht erstarrendes Öl.

0.1512 g Sbst.: 0.3328 g CO_2 , 0.1620 g H_2O .

$C_{10}H_{24}N_4$. Ber. C 60.80, H 12.00. Gef. C 60.11, H 11.84.

Das Chlorhydrat fällt in Äther erst ölig aus, wird bei längerem Reiben fest und schmilzt bis 300° nicht. Es enthält vier Moleküle HCl ($C_{10}H_{28}N_4Cl_4$. Ber. Cl 41.0. Gef. Cl 40.66). Das Pikrat ist in Alkohol schwer löslich und zersetzt sich bei 250° .

N,N'-Di- δ -aminobutyl-piperazin (10): Das Chlorhydrat des bei der Umsetzung von Piperazin mit δ -Chlorbutyl-benzamid entstehenden Benzoylkörpers kann wie in der Tetrahydro-naphthylamin-Reihe dank seiner Schwerlöslichkeit in Wasser leicht rein und mit 80% Ausbeute gewonnen werden:

0.1448 g Sbst.: 5.58 ccm n_{10} -AgNO₃. — C₂₆H₃₈O₂N₄Cl₂. Ber. Cl 13.91. Gef. Cl 13.68.

Es schmilzt unter Zersetzung bei 248⁰. Die bei der Verseifung resultierende Aminobutyl-Base siedet unter 14 mm im wesentlichen bei 175⁰ und erstarrt leicht zu einer farblosen, hygroskopischen und — wie alle diese Basen — Kohlensäure anziehenden Masse.

0.1117 g Sbst.: 0.2547 g CO₂, 0.1207 g H₂O. — 0.0956 g Sbst.: 20.11 ccm N (19⁰, 767 mm).

C₁₂H₂₈N₄. Ber. C 63.20, H 12.29, N 24.54. Gef. C 62.91, H 12.01, N 24.64.

Das Chlorhydrat (mit 4 HCl) ist in Wasser leicht löslich (ber. Cl 37.93, gef. Cl 37.95), das Pikrat schmilzt bei 242⁰ unter Zersetzung.

N,N'-Di- ϵ -aminoamyl-piperazin (11) ist von uns bereits genau beschrieben worden (l. c.). Erwärmt man es (1 Mol.) mit ϵ -Chloramyl-benzamid (1 Mol.) auf dem Wasserbade, so beginnt bald ein Festwerden der zuerst flüssigen Masse, und allmählich erstarrt alles zu einem festen Kuchen. Man löst warm in verd. HCl, filtriert unter Zusatz von Tierkohle von Spuren gechlorten Amids, versetzt mit verd. Natronlauge, zerreibt fein die erst klebrige, beim Erkalten fest werdende Fällung und digeriert zur Entfernung des Di-aminoamyl-piperazins mit Wasser. Man erhitzt dann mit Salzsäure im Rohr auf 135⁰, dampft den schwach braunen, von Benzoesäure-Kristallen durchsetzten Rohrinhalt zur Trockne. zieht die Benzoesäure mit Äther aus und erhält als Rückstand das Chlorhydrat von *N,N'*-Di- $[\epsilon$ -aminoamyl- ϵ -aminoamyl]-piperazin (16), das sich aber als noch nicht einheitlich erweist. Man macht infolgedessen stark alkalisch, zieht das dunkelbraun basische Öl mit Chloroform aus und destilliert im Hochvakuum: nach einem kleinen, aus *N,N'*-Di-aminoamyl-piperazin bestehenden Vorlauf destilliert die Verbindung 16 unter 0.1 mm um 230⁰ als farbloses, zu einer vaselineähnlichen Masse erstarrendes Öl, die bei der Analyse der Formel C₂₄H₅₄N₆ sehr nahekommende, aber noch nicht völlig scharfe Werte ergab (ber. C 67.60, H 12.68; gef. C 66.8, H 12.5). Leider waren auch die Derivate dieser pharmakologisch ungemein kräftig wirkenden Verbindung (Acetyl- und Benzoylprodukt, quartäres Jodmethylat) wegen ihrer öligen Beschaffenheit einstweilen nicht in völlig reiner und einheitlicher Form zu fassen.

N,N'-Di- η -aminoheptyl-piperazin (12): *N*- η -Chlorheptyl-benzamid und Piperazin liefern glatt das in Wasser schwer, in Alkohol leicht lösliche Chlorhydrat des Di- $[\eta$ -benzoylamino-heptyl]-piperazins, welches bei 205⁰ schmilzt.

0.1331 g Sbst.: 0.0632 g AgCl. — C₃₂H₅₀O₂N₄Cl₂. Ber. Cl 11.92. Gef. Cl 11.72.

Die freie Benzoylverbindung ist dickkölig und nicht destillierbar. Auch ihr Verseifungsprodukt zeigt beim Destillieren — selbst unter 2 mm — deutliche Zersetzungs-Erscheinungen, ist aber fest und kann daher durch Abpressen auf Ton rein gewonnen werden. Der Schmelzpunkt liegt bei 54⁰.

0.1734 g Sbst.: 0.4378 g CO₂, 0.2060 g H₂O.

C₁₈H₄₀N₄. Ber. C 69.30, H 12.8. Gef. C 68.90, H 13.2.

Das Chlorhydrat, das in Äther ölig ausfällt, kann durch Reiben fest gewonnen werden, ist aber recht hygroskopisch; das Pikrat löst sich schwer in Alkohol und schmilzt bei 107—110°.

N,N'-Di- $[\beta$ -aminoäthyl-benzyl]-piperazin (13): Auch mit Piperazin setzt sich *N*- $[\beta$ -(*p*-Chlormethyl-phenyl)-äthyl]-benzamid sehr energisch um. Das Dichlorhydrat der Benzoylverbindung von 13 schmilzt bei 261°.

0.0800 g Stbst.: 0.0356 g AgCl. — $C_{36}H_{40}O_2N_4Cl_2$. Ber. Cl 11.20. Gef. Cl 11.03.
und liefert beim Verseifen das leicht in Wasser, schwer in Alkohol lösliche Tetrachlorhydrat von 13, das bis 360° nicht schmilzt.

0.0804 g Stbst.: 0.1568 g CO₂, 0.0533 g H₂O. — 0.1286 g Stbst.: 0.1478 g AgCl.
 $C_{22}H_{36}N_4Cl_4$. Ber. C 53.00, H 7.28, Cl 28.47. Gef. C 53.20, H 7.42, Cl 28.43.

Die freie Base ist leicht löslich in Wasser, weniger in Äther, fest und schmilzt bei 88—90°.

Das Pikrat zeigt den sehr niedrigen Schmp. 92°.

N,N'-Di-*ac.*- β -tetrahydronaphthyl-trimethyldiamin (17): Trimethylenbromid (1 Mol.) und überschüssiges Tetrahydro-naphthylamin (5 Mol.) wurden auf dem Wasserbade 4 Stdn. erwärmt, die feste Reaktionsmasse in verd. Bromwasserstoffsäure heiß gelöst und erkalten gelassen, wobei sich das Dibromhydrat der in der Überschrift genannten Base in der nahezu berechneten Menge abschied. Es schmilzt nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol bei 271° ($C_{23}H_{32}N_2Br_2$. Ber. Br 32.14. Gef. Br 32.25) und liefert mit Alkali das freie *disek.* Diamin, das unter 12 mm bei 295—297° als dickes, farbloses, bald zu einer farblosen Krystallmasse vom Schmp. 60° erstarrendes Öl siedet.

0.0849 g Stbst.: 0.2579 g CO₂, 0.0683 g H₂O. — 0.1143 g Stbst.: 8.2 ccm N (22°, 752 mm).

$C_{23}H_{30}N_2$. Ber. C 82.58, H 9.04, N 8.38. Gef. C 82.87, H 9.00, N 8.21.

Die Dinitroverbindung krystallisiert gut aus Holzgeist und schmilzt bei 163° unter Zersetzung.

0.1072 g Stbst.: 13.2 ccm N (19°, 753 mm). — $C_{23}H_{29}O_2N_4$. Ber. N 14.28. Gef. N 14.37°).

N,N'-Di-*ac.*- β -tetrahydronaphthyl-heptamethyldiamin (18): 1,7-Dichlor-heptan und überschüssiges *ac.*- β -Tetrahydro-naphthylamin wurden 24 Stdn. auf dem Wasserbade erwärmt und die feste Reaktionsmasse mit verd. HCl zerrieben. Das in Wasser schwerlösliche Chlorhydrat des Diamins schmilzt nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol bei 265°.

0.0865 g Stbst.: 0.0535 g AgCl. — $C_{27}H_{40}N_2Cl_2$. Ber. Cl 15.31. Gef. Cl 15.30.

Das freie Diamin ist ölig und nicht ohne Zersetzung destillierbar.

Das Pikrat zeigt ölige Beschaffenheit, das Pikrolonat dagegen ist fest und bildet gelbe Blättchen, die sich bei 248—249° zersetzen.

*) Aus Äthylenbromid und *ac.*- β -Tetrahydro-naphthylamin entsteht so gut wie ausschließlich das mit Hilfe von 2 Mol. $C_2H_4Br_2$ sich bildende diquartäre Piperazin-Derivat $C_{10}H_{11}N(Br).[CH_2-CH_2]_2.N(Br).C_{10}H_{11}$, das in Wasser auch sehr schwer löslich ist und bei 292° schmilzt (ber. Br 31.45, gef. Br 31.30).