

## Über $\gamma, p$ -Oxyphenylpropylamin

von

Guido Goldschmiedt, w. M. k. Akad. und Oskar v. Fraenkel.

Aus dem II. chemischen Universitätslaboratorium in Wien.

(Vorgelegt in der Sitzung am 12. Februar 1914.)

Die nachstehend mitgeteilten Versuche sind unternommen worden, um die Beobachtungen des einen von uns »Über das Ratanhin«<sup>1</sup> zu ergänzen. Diese hatten ergeben, daß die Substanz ein Homologes des Tyrosins sei und es wurde die Ansicht ausgesprochen, es sei dieselbe  $p$ -Oxyphenylaminobutter- oder -isobuttersäure.

Da Ratanhin nicht zu beschaffen gewesen ist, sollte  $\gamma, p$ -Oxyphenylpropylamin, als welches, insoferne obige Vermutung richtig war, die aus Ratanhin durch Kohlendioxydabspaltung gewonnene Base aufgefaßt werden mußte, synthetisch dargestellt werden, um mit ersterer verglichen zu werden.

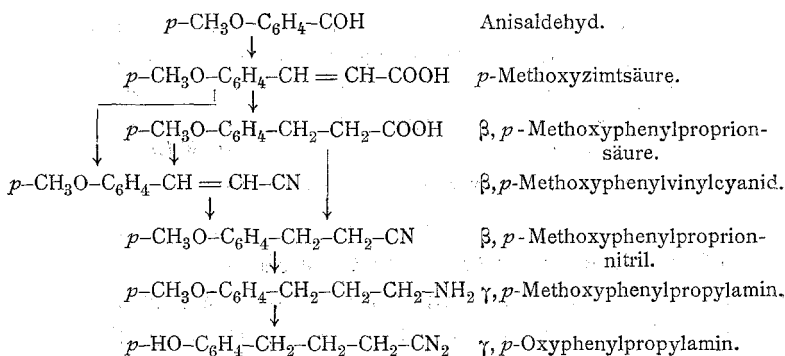
Die Arbeit ist von dem einen von uns mit Herrn Dr. Mayerhofer begonnen, nach Abgang desselben vom Institute, mit Dr. v. Fraenkel durchgeführt worden. Der eigentliche Anlaß zu derselben ist dadurch gegenstandslos geworden, daß Goldschmiedt nachträglich in den Besitz einer kleinen Quantität von Ratanhin gelangte und damit feststellen konnte, daß dieses ein sekundäres Amin ist, daß ihm daher keine der obgenannten Formeln zukommen könne.<sup>2</sup> Die Ergebnisse seien trotzdem mitgeteilt, da ja die neue Base als jener Gruppe von

<sup>1</sup> Monatshefte für Chemie, 33, 1379 (1912).

<sup>2</sup> Über die Struktur des Ratanhins. Monatshefte für Chemie, 34, 659 (1913).

Stoffen zugehörend, deren interessantester Vertreter das Adrenalin ist, immerhin Interesse in Anspruch nehmen darf. Die pharmakologische Untersuchung der Substanz ist im Gange und deren Ergebnis wird bekannt gemacht werden, sobald sie vollendet sein wird.

Nachstehender, schematisch skizzierter Weg sollte uns zu der genannten Base führen:



### $\beta$ , $p$ -Methoxyzimtsäure

wurde nach mehreren Methoden dargestellt, sowohl nach jener von Perkin,<sup>1</sup> wobei wir jedoch statt des von ihm angewandten Natrium-, Kaliumacetat benutzten, ohne daß die Ausbeute dadurch verbessert worden wäre, ferner nach dem Verfahren von Claissen,<sup>2</sup> nach welcher auch Barger und Walpole<sup>3</sup> die Säure bereitet haben, wobei wir recht befriedigende Ausbeuten erzielten. Auch die Methode Knoevenagels<sup>4</sup> gab recht gute Resultate. Auf jedem dieser Wege erhielten wir die Methoxyzimtsäure von richtigem Schmelzpunkte (171°).

Der Versuch, die  $p$ -Methoxyzimtsäure nach der alten Methode von Krüss durch Destillation mit Bleirhodanid in  $p$ -Methoxyphenylvinylcyanid überzuführen, führte zu dieser Substanz, doch war die Ausbeute wenig befriedigend

<sup>1</sup> Annalen, 277, 169 (1910).

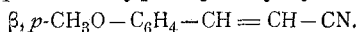
<sup>2</sup> J. chem. Soc., 95, 1723 (1909).

<sup>3</sup> Berl. Ber., 31, 2606 (1898).

<sup>4</sup> Berl. Ber., 17, 1786 (1884).

und wechselnd; dies stimmt überein mit der Angabe, daß ungesättigte Säuren bei dieser Reaktion weniger Nitril liefern, als gesättigte.

**$\beta$ , *p*-Methoxyphenylvinylcyanid**



20 g Säure wurden mit ebensoviel Rhodanblei innig verrieben und in einem kleinen Rundkolben unter einem Luftkühlrohr etwas über den Schmelzpunkt der Säure, auf etwa 180°, im Ölbad erhitzt. Sobald die ganze Säuremenge geschmolzen war, wurde die Temperatur auf etwa 190° gesteigert, wobei die Reaktion unter Gasentwicklung eintritt. Als diese nachzulassen begann, wurde die Temperatur bis zur erneuten Gasentwicklung erhöht. Nach etwa drei Stunden und bei erreichten 240° scheint der Prozeß beendet zu sein. Der Kolbeninhalt wurde dann mit Äther extrahiert, die Lösung vom Schwefelblei filtriert, mit entwässertem Natriumsulfat getrocknet. Der Äther hinterläßt ein dunkel gefärbtes Öl, welches teilweise zu einer hellen Krystallmasse erstarrt. Es wurde im Vakuum rektifiziert, da bei gewöhnlichem Drucke Zersetzung eintritt. Die Substanz siedet bei 90 mm bei 218 bis 222°, bei 57 mm bei 200°, bei 18 mm bei 165 bis 172°.

Das wasserhelle Destillat erstarrt in der Vorlage zu einer von Flüssigkeit durchtränkten Krystallmasse, die auf der Tonplatte schneeweiß wird, in Alkohol sehr leicht löslich ist, sich aber daraus unschwer umkrystallisieren läßt. Nach scharfem Abpressen und einmaligem Umkrystallisieren aus Alkohol zeigte der Körper den Schmelzpunkt 64° und die Zusammensetzung  $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{ON}$ .

I. 6·14 mg gaben 16·94 mg Kohlendioxyd und 3·25 mg Wasser.

II. 12·92 mg gaben 1·055 cm<sup>3</sup> Stickstoff bei 745 mm und 28°.

In 100 Teilen:

	Gefunden		Berechnet für
	I	II	$\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}$
C .....	75·24	—	75·49
H .....	5·92	—	5·70
N .....	—	8·90	8·80

Durch Hydrierung des *p*-Methoxyphenylvinylcyanids mit 2% Natriumamalgam gelangt man zum *p*-Methoxyphenylpropionitril.

Vorteilhafter ist es, den zweiten, in der Einleitung ange deuteten Weg einzuschlagen, d. h. die *p*-Methoxyzimtsäure in üblicher Weise zu hydrieren, was in theoretischer Ausbeute gelingt und aus der Methoxyphenylpropionsäure das Propionitril herzustellen. 42 g der ungesättigten Säure lieferten 44 g Methoxyphenylpropionsäure vom Schmelzpunkte 102 bis 103°.

### $\beta$ , *p*-Methoxyphenylpropionitril.

20 g dieser Säure wurden mit ebensoviel Rhodanblei innig verrieben, im Vakuum ohne zu erwärmen getrocknet und in einem Fraktionierkolben, der etwa zur Hälfte mit dem Pulver gefüllt war, fünf Stunden lang in einem Ölbad auf 250° erhitzt. Die Einwirkung beginnt schon bei 190 bis 195°, der Zersetzungstemperatur des Rhodanbleies. Das Ansatzrohr des Fraktionierkolbens diente gleichzeitig als Luftkühlrohr, der Hals des Kolbens war verkorkt. Nach fünf Stunden wurde der Kolbeninhalt ohne Thermometer über freier Flamme abdestilliert. In der Vorlage sammelte sich ein gelbes Öl, das zum Teile erstarrt. Diese Masse wird nun mit Äther extrahiert, worin sich die Krystallmasse nicht löst und das Öl rektifiziert. Der Siedepunkt bei Atmosphärendruck wurde bei 290 bis 300° beobachtet, bei 15 mm beträgt er 167°, bei 13 mm 164° und bei 11 mm 158°.

Die Ausbeute an flüssiger Substanz, dem Nitril, betrug im besten Falle 45%, im ungünstigsten 30% der angewandten Substanz. In reinem Zustande ist es ein wasserhelles, stark lichtbrechendes, eigentümlich riechendes Öl.

I. 9·09 mg Substanz gaben 5·15 mg H<sub>2</sub>O und 24·76 mg CO<sub>2</sub>.

II. 0·175 g Substanz gaben 0·2518 g AgJ.

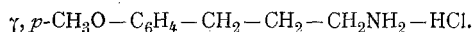
In 100 Teilen:

	Gefunden		Berechnet für C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> NO
	I	II	
C .....	74·29	—	74·46
H .....	6·34	—	6·75
OCH <sub>3</sub> .....	—	19·02	19·26

Der als Nebenprodukt entstehende krystallinische Körper siedet bei zirka  $220^\circ$  bei 15 *mm* und erstarrt in der Vorlage. Durch Krystallisieren aus Alkohol gereinigt, schmilzt die Substanz bei  $123\cdot5^\circ$ . Sie enthält keinen Stickstoff und ist in Sodalösung nicht löslich.

Eine Analyse, welche C 67·54, H 5·61 ergeben hat, gestattete keinen Schluß auf die Natur der Substanz, die als außerhalb unseres Interesses liegend, nicht weiter untersucht worden ist.

### $\gamma$ , *p*-Methoxyphenylpropylaminchlorhydrat

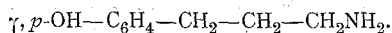


9·5 g *p*-Methoxyphenylpropionitril wurden in 200 g wasserfreien Alkohols gelöst und diese Lösung tropfenweise auf 30 g feinen Natriumdrahtes fließen lassen, der in einen mit Kohlendioxydgas gefüllten, mit Rückflußkühler versehenen Rundkolben gepreßt worden war. Die anfangs ziemlich stürmische Reaktion läßt bald nach und wird bis zur vollständigen Lösung des Metalls durch Erwärmen im siedenden Wasserbade unterstützt. Sobald alles Natrium gelöst ist, wird das gebildete Amin mit Wasserdämpfen übergetrieben und in verdünnter Salzsäure aufgefangen. Das Destillat wurde dann auf dem Wasserbade zur Staubtrockene eingedampft, der Rückstand in wasserfreiem Alkohol gelöst und mit absolutem Äther ausgefällt. Das so erhaltene Chlorhydrat läßt sich aus Wasser umkrystallisieren und fällt beim Erkalten der wässrigen Lösung in weißen, sehr schwer filtrierbaren Schuppen vom Schmelzpunkt  $220$  bis  $225^\circ$  aus. Die Ausbeute betrug 9 g, wozu noch 0·5 g kamen, welche aus der wässrigen Lösung durch Ätherextraktion gewonnen werden können.

2·99 mg Trockensubstanz gaben 3·42 mg Jodsilber.

In 100 Teilen:

	Gefunden	Berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{OH}\cdot\text{Cl}$
$\text{OCH}_3$ .....	15·11	15·38

$\gamma$ , *p*-Oxyphenylpropylamin

8·5 g *p*-Methoxyphenylpropylamin-Chlorhydrat wurden mit zirka 90 g Jodwasserstoffsäure (spez. Gew. 1·70), welche vorher durch Kochen mit Phosphor entfärbt worden war, gelöst und unter Zusatz von etwas Phosphor unter Rückfluß im lebhaften Sieden erhalten; die Temperatur des Kühlwassers wurde auf etwa 30° reguliert. Nach sieben Stunden war die Methylabspaltung beendet, denn vorgelegte alkoholische Silbernitratlösung zeigte keine Ausscheidung von Jodsilber mehr. Die überschüssige Säure wurde im Ölbade abdestilliert und der beim Erkalten der eingeeengten Lösung zu einem Krystallbrei erstarrte Kolbeninhalt in etwas Wasser gelöst. Es wurde im Vakuum auf siedendem Wasserbade abdestilliert und dieses Verfahren noch so oft wiederholt, bis kein großer Überschuß freier Säure mehr vorhanden war. Hierauf wurde vom Phosphor abfiltriert und die dickflüssige Lauge über Schwefelsäure und Ätzkalk im Vakuum stehen gelassen. Es schied sich das Jodhydrat des *p*-Oxyphenylpropylamin in langen Nadeln aus, die abfiltriert wurden. Dieser Körper ist wenig hygroskopisch, aber in Wasser überaus leicht löslich, ebenso in Alkohol. Für die Analyse und Bestimmung des Schmelzpunktes wurde eine kleine Probe in einem Tropfen wasserfreien Alkohols zerfließen gelassen und mit absolutem Äther ausgefällt.

5·73 mg Substanz gaben 4·86 mg Jodsilber.

In 100 Teilen:

	Gefunden	Berechnet für C <sub>9</sub> H <sub>13</sub> NO.HJ
J.....	45·85	45·52

Die Ausbeute an reiner Substanz vom Schmelzpunkte 136° (unter Zersetzung) betrug 8 g.

Das Chlorhydrat der Base wurde durch anhaltendes Schütteln einer wässrigen Lösung des Jodhydrates mit frisch gefälltem, gut ausgewaschenem Chlorsilber erhalten. Nach dem

Eindampfen der filtrierten Lösung im Vakuum wurde der Rückstand mit absolutem Alkohol aufgenommen, der Alkohol im Vakuum verdampft und der Rückstand bei  $110^\circ$  getrocknet; er stellt ein nahezu farbloses Krystallpulver dar, das in Wasser und Alkohol leicht löslich, unlöslich in Äther ist; die Substanz wurde mehrmals in absolutem Alkohol aufgelöst und mit ganz trockenem Äther gefällt, filtriert und bei  $110^\circ$  getrocknet. Der Schmelzpunkt liegt bei  $158$  bis  $159^\circ$ .

Es ist selbstverständlich, daß man dieses Salz auch durch Auflösen der freien Base in verdünnter Chlorwasserstoffsäure und entsprechender Reinigung des Trockenrückstandes darstellen kann.

- I.  $2.68 \text{ mg}$  Substanz lieferten  $5.69 \text{ mg}$  Kohlendioxyd und  $1.80 \text{ mg}$  Wasser.  
 II.  $3.37 \text{ mg}$  Substanz lieferten  $2.56 \text{ mg}$  Chlorsilber.  
 III.  $29.56 \text{ mg}$  Substanz lieferten  $22.4 \text{ mg}$  Chlorsilber.

In 100 Teilen:

	Gefunden			Berechnet für $C_9H_{13}NO \cdot HCl$
	I	II	III	
C .....	57.90	—	—	57.57
H .....	7.51	—	—	7.52
HCl .....	—	19.28	19.31	19.41

Das Chloroplatinat wurde gewonnen, indem man eine konzentrierte Lösung des Chlorhydrates mit einer konzentrierten Platinchlorwasserstofflösung vermischte; die sich abscheidenden hellgelben Kryställchen wurden abgesaugt, mit wenig eiskaltem Wasser gewaschen und bei  $105^\circ$  getrocknet.

$23.64 \text{ mg}$  Substanz gaben  $6.52 \text{ mg}$  Platin.

In 100 Teilen:

	Gefunden	Berechnet für
		$(C_9H_{13}ON)_2H_2PtCl_6$
Pt .....	27.79	27.41

Freies  $\gamma, p$ -Oxyphenylpropylamin wurde durch Zersetzung der wässrigen Lösung des Jodhydrates mit Kaliumcarbonat erhalten und ausgeäthert, wobei die Base, wenn auch nur schwer, aufgenommen wird. Beim Abdestillieren des Äthers

scheidet sie sich in weißen Prismen aus. Das *p*-Oxyphenylpropylamin schmilzt bei 103°; es ist in Äther und Alkohol recht leicht, in Wasser weniger löslich.

I. 13·205 *mg* Substanz gaben 34·61 *mg* Kohlendioxyd und 10·305 *mg* Wasser.

II. 4·41 *mg* Substanz gaben 0·38 *cm*<sup>3</sup> Stickstoff bei 742 *mm* und 26°.

In 100 Teilen:

	Gefunden		Berechnet für $C_9H_{13}NO$
	I	II	
C .....	71·48	—	71·47
H .....	8·65	—	8·67
N .....	—	9·41	9·27

Die in dieser Arbeit mitgeteilten Analysen sind nach der vortrefflichen Mikromethode Pregl's ausgeführt worden.

### Anhang.

Die pharmakologische Untersuchung der aus Ratanhin durch Kohlendioxydabspaltung gewonnenen Base  $C_9H_{13}NO$ - ( $\beta$ , *p*-Oxyphenylmethyläthylamin), welche Herr Prof. Otto Loewi in Graz auszuführen die Freundlichkeit hatte, hat ergeben, daß sie blutdrucksteigernd wirkt. Die Blutdrucksteigerung ist aber nicht peripheren, sondern zentralen Ursprungs.

---