

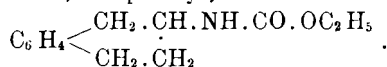
121. Ernst Waser: Über einige Derivate des *ac*-Tetrahydro- β -naphthylamins.

[Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Zürich.]

(Eingegangen am 8. April 1916.)

Die tetrahydrierten Naphthylamine sind vor mehr als 25 Jahren von E. Bamberger und seinen Mitarbeitern entdeckt und nach den verschiedensten Richtungen hin untersucht worden¹⁾. Besonderes Interesse in pharmakologischer Hinsicht erwarben sich damals das *ac*-Tetrahydro- β -naphthylamin und seine *N*-Dimethyl- und *N*-Äthyl-Derivate²⁾, da sie im Gegensatz zu den drei anderen, physiologisch fast indifferenten Tetrahydro-naphthylaminen eine ganz charakteristische Wirkung auf Pupille, Blutdruck und Temperatur zeigten. Untersuchungen, die wir³⁾ zur Aufklärung des Fieberanstiegs unternahmen und die es wünschenswert machten, ein möglichst aktiv fiebererzeugendes Mittel zu besitzen, führten uns mit diesen Substanzen in Berührung. Wir untersuchten nicht nur die schon bekannten Verbindungen dieser Reihe, sondern stellten auch eine Anzahl neuer Derivate des *ac*-Tetrahydro- β -naphthylamins her, deren merkwürdige, oft ganz entgegengesetzte Wirkungen auf den tierischen Organismus wir an anderer Stelle bereits geschildert haben⁴⁾. Heute, nachdem wir diese Untersuchungen zu einem gewissen Abschluß gebracht haben, möchte ich an dieser Stelle über das in chemischer Hinsicht Neue berichten, während die physiologischen Wirkungen der hier zu beschreibenden Präparate demnächst im Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie geschildert werden sollen.

N-(*ac*-Tetrahydro- β -naphthyl)-carbamidsäure-äthylester,



Die Einführung der Carbäthoxyl-Gruppe in das *ac*-Tetrahydro- β -naphthylamin gelingt nicht bei Anwendung von Pottasche, wohl aber bei Zusatz von Ätzkali. Am besten erhält man das Urethan, wenn man ohne besonderen Alkalizusatz arbeitet, da das Tetrahydro-naphthylamin schon selbst eine äußerst starke Base ist. Man gibt zu einer absolut-ätherischen Lösung von 2 Mol. dieser Substanz

¹⁾ Literatur sehr zahlreich, siehe z. B. B. 21, 847 [1888] und folgende.

²⁾ E. Bamberger und W. Filehne, B. 22, 777 [1889].

³⁾ M. Cloetta und E. Waser, A. Pth. 73, 436 [1913]; 75, 406 [1914]; 77, 16 [1914]; 79, 32 [1915].

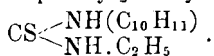
⁴⁾ M. Cloetta und E. Waser, A. Pth. 73, 398 [1913].

langsam und tropfenweise eine ebensolche Lösung von 1 Mol. Chlorameisensäureester. Es tritt sofort Reaktion ein; nach eintägigem Stehen wird abfiltriert und mit trockenem Äther gewaschen. Der Filtrerrückstand erweist sich nach seinem Schmp. (237°) als *ac*-Tetrahydro- β -naphthylamin-chlorhydrat. Das ätherische Filtrat hinterläßt nach dem Eindampfen ein bräunliches, stechend riechendes Öl, das beim Erkalten zu schönen, rosettenartig angeordneten Nadeln erstarrt, die nach dem Umkrystallisieren aus wäßrigem Alkohol scharf und ohne Zersetzung bei 82° schmelzen. Die Verbindung ist in den gewöhnlichen organischen Solvenzien leicht bis spielend löslich, in kaltem Wasser sehr schwer, in heißem etwas leichter löslich.

0.1633 g Sbst.: 0.4272 g CO_2 , 0.1151 g H_2O .

$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{N}$. Gef. C (71.18) + 0.17, H (7.82) + 0.07.

[*ac*-Tetrahydro-naphthyl]-äthyl-thioharnstoff,

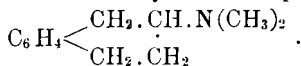


Unter Kühlung im Eis-Kochsalz-Gemisch gibt man zu 1.0 g *ac*-Tetrahydro- β -naphthylamin in der 20-fachen Menge trockenem Äther tropfenweise 1.2 g Äthylsenföl, das ebenfalls mit trockenem Äther verdünnt ist. Das Äthyl-thioharnstoff-Derivat wird nach dem Abdampfen des Äthers in quantitativer Ausbeute gewonnen. In Alkohol, Äther, Petroläther und Benzol ist es leicht löslich; in heißem Wasser ziemlich schwer, in kaltem fast unlöslich. Aus verdünntem Alkohol krystallisiert es in sehr schönen, vierseitigen, prismatischen Kryställchen, die bei 131.5° scharf und ohne Zersetzung schmelzen.

0.2690 g Sbst.: 0.2711 g BaSO_4 .

$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{S}$. Gef. S (13.69) + 0.15.

N-Dimethyl-*ac*-tetrahydro- β -naphthylamin,



Diese Base entsteht bei der Hydrierung des β -Dimethyl-naphthylamins mit Natrium und Amylalkohol in so geringer Menge als Nebenprodukt¹⁾, daß sich ihre Darstellung auf diesem Wege nicht lohnte. Ich versuchte verschiedene andere Methylierungs-Methoden, doch führte keine davon zum Ziel. Schließlich bekam ich das *ac*- β -Dimethylamino-tetrahydronaphthalin auf dem Umwege über das quaternäre Jodmethylat nach einer Methode, die beispielsweise von Will-

¹⁾ Bamberger und Müller, B. 22, 1295 [1889].

stätter und Waser zur Reindarstellung von *A₄-des*-Dimethylgranatin¹⁾ benutzt wurde, und die darauf beruht, daß die Halogenide quartärer Basen beim Erhitzen in Halogenalkyl und tertiäre Basen zerfallen.

Das Tetrahydro- β -naphthyl-trimethylanmoniumjodid ist von Willstätter und King²⁾ hergestellt und beschrieben worden, deren Angaben nichts hinzuzufügen ist. Ich löste 20 g des Jodmethylates in lauwarmem Wasser und fügte portionenweise einen 40-prozentigen Überschuß von frisch gefülltem und gut gewaschenem Chlorsilber unter kräftigem Schütteln hinzu. Nach ca. $\frac{1}{2}$ stündigem Stehen zeigte die Lösung keine Jodreaktion mehr; sie wurde nach dem Filtrieren auf dem Wasserbade zur Trockne eingedampft. Das solcherwise entstandene Chlormethylat wurde in einen Claisenschen Destillationskolben eingefüllt und nochmals während einer Stunde unter Vorschaltung eines Schwefelsäure-Koks-Turmes bei einer Ölbad-Temperatur von 150° getrocknet. Dann wurde das Ölbad durch ein Luftbad ersetzt, die Vorlage mit Kältemischung stark gekühlt und trocken destilliert, bis kein Rückstand mehr im Kolben war. Die Abspaltung von Chlormethyl, die sich durch starke Schwankungen des Manometers kundgab, begann bei 112–116°; beim Überdestillieren der Base stieg die Temperatur auf 150–160°. In der Vorlage fand ich ein stark nach Ammoniak riechendes Gemisch, das vorerst mit Äther aufgenommen und mit verdünnter Salzsäure zweimal ausgeschüttelt wurde. Der salzsaure Auszug schied bei Zugabe von Natronlauge ein Öl ab, das nach mehrmaligem Ausäthern über Stangenkali getrocknet wurde. Nach dem Abdunsten des Äthers wurde es im Vakuum destilliert.

N-Dimethyl-*ac*.-tetrahydro- β -naphthylamin siedet von 132.3–133.3° (korr.) unter 11 mm Druck (Badtemperatur 180–200°; Thermometer im Dampf)³⁾. Die Substanz erweist sich als ein leicht bewegliches, farbloses, stark violett fluorescierendes Öl, dessen schwacher Geruch an die Ausgangsbasis erinnert. Die sehr starke Base zieht Kohlen-

¹⁾ Willstätter und Waser, B. 43, 1179 [1910].

²⁾ Willstätter und King, B. 46, 531 [1913].

³⁾ Bamberger und Müller (loc. cit.) geben den Siedepunkt bei 166.5° an (unter 22 mm Druck). Es ist sehr leicht möglich, daß sie bei der außerordentlich geringen Ausbeute, mit der sie den Körper erhielten, ein nicht ganz reines Präparat in Händen hatten. Ich glaube dies um so mehr annehmen zu dürfen, als auch die physiologische Wirkung ihres Präparates von der des meinigen um ein Wesentliches abweicht. (Vergl. E. Stern, Virchows Archiv 115, 14 [1889]; 117, 418 [1889] und unsere demnächstige Publikation im A. Pth.)

säure an und wird an der Luft rasch gelb. Während sie sich in den gewöhnlichen organischen Lösungsmitteln spielend löst, ist sie in Wasser sehr schwer löslich, wie sie auch selbst nur äußerst wenig Wasser aufnimmt.

0.1972 g Subst.: 0.5952 g CO₂, 0.1739 g H₂O.

C₁₂H₁₇N. Gef. C (82.22) + 0.10, H (9.79) + 0.08.

Das Chlorhydrat ist in Wasser und in Alkohol sehr leicht löslich und deswegen nicht gerade leicht zum Krystallisieren zu bringen. Aus Alkohol und Äther erhält man es in schönen Blättchen von seidenartigem Glanz, die bei 214–215° unter Zersetzung schmelzen.

0.2150 g Subst.: 0.1481 g AgCl.

C₁₂H₁₇N, HCl. Gef. Cl (16.76) + 0.28.

Das Chloroplatinat ist in heißem Wasser ziemlich schwer löslich, in kaltem löst es sich sehr schwer. Es scheidet sich daraus in orangeroten, glänzenden Nadeln ab, die unter Zersetzung bei 210° schmelzen.

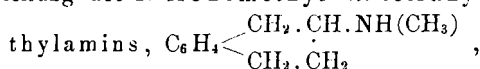
0.1823 g Subst.: 0.0469 g Pt.

(C₁₂H₁₇N)₂, H₂ PtCl₆. Gef. Pt (25.65) + 0.08.

Die nach der Chlormethylat-Zersetzung aus dem Destillat erhaltene und mit verdünnter Salzsäure ausgezogene ätherische Lösung wurde über Chlorcalcium getrocknet, hierauf der Äther abgedunstet. Der Rückstand, dessen Menge ungefähr gleich viel betrug, wie die der entstandenen Dimethylbase, wurde wie diese im Vakuum destilliert. Die Hauptmenge (ca. 3.5 g) ging unter einem Druck von 11 mm bei 87.0° (korr.) über. (Badtemperatur 140–170°; Thermometer im Dampf bis 70°).

Der Kohlenwasserstoff erwies sich als wasserklares, leicht bewegliches und stark lichtbrechendes, öliges Liquidum von ganz schwachem, nicht unangenehmem Geruch. Gegen Permanganat in schwefelsaurer Lösung, wie auch gegen eine Brom-Chloroform-Lösung war er nach dem ersten Tropfen beständig. Eine Elementaranalyse wurde mit Rücksicht auf die zu wenig aussagenden Prozentzahlen, die denen der andern in Betracht kommenden Kohlenwasserstoffe zu sehr gleichen, unterlassen. Aber nach dem Gang der Reaktion und nach den eben mitgeteilten Eigenschaften ist als sicher anzunehmen, daß der Kohlenwasserstoff Tetrahydro-naphthalin war, der durch wenig beigemengtes Dihydro-naphthalin verunreinigt war.

Zur Darstellung des *N*-Monomethyl-*ac*-tetrahydro-*β*-naph-



ist noch Folgendes nachzutragen: Man erhält nach der schon früher angegebenen Methode¹⁾ eine Substanz, deren Chlorhydrat fast 100°

¹⁾ A. Pth. 73, 398 [1913].

niedriger schmilzt als das der nicht methylierten Base. Das ließ darauf schließen, daß die a. a. O. beschriebene Base nicht rein sei und ich suchte daher nach einer verbesserten Methode zu ihrer Darstellung.

Die Einwirkung von unverdünntem Dimethylsulfat auf das Tetrahydronaphthylamin führte, auch wenn sie unter sorgfältigster Kühlung vorgenommen wurde, in sehr heftiger Reaktion zu verschiedenen Körpern, deren Konstitution aufzuklären jedenfalls nicht ganz einfach ist.

Das *N*-Monomethyl- α -tetrahydro- β -naphthylamin wurde rein erhalten, als ich eine methylalkoholische Lösung von 1 Mol. Tetrahydro- β -naphthylamin mit 1 Mol. Dimethylsulfat bei Zimmertemperatur stehen ließ. Beim Zufügen des Methylierungsmittels tritt unter vorübergehender Niederschlagsbildung Erwärmung ein, man muß dafür sorgen, daß sie nicht zu stark wird, da sich sonst sehr leicht das eben erwähnte Öl bildet, das die Ausbeute stark beeinträchtigt. Nach ungefähr 6-tägigem Stehen wurde die Lösung vorsichtig und unter Kühlung mit Natronlauge versetzt und mehrmals ausgeäthert. Die Ätherextrakte wurden zur möglichsten Entfernung des Holzgeistes 2—3 mal mit Wasser gewaschen und über Stangenkali getrocknet. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand im Vakuum destilliert. Dabei ging die ganze Menge unter einem Druck von 9 mm zwischen 118.0—119.8° (korr.) (Badtemperatur 200—220°; Thermometer im Dampf), als farbloses, leicht bewegliches Öl über, dessen Eigenschaften schon beschrieben worden sind (loc. cit.). Einzig die Dichte wurde etwas höher gefunden:

$$D_{40}^{60} = 1.037; D_{40}^{20} = 1.024.$$

I. 0.1788 g Sbst.: 0.5377 g CO₂, 0.1513 g H₂O. — II. 0.2029 g Sbst.: 16.80 ccm N (19°, 716 mm).

C₁₁H₁₅N. Gef. I. C (81.92) + 0.10, H (9.38) + 0.09.

» II. N (8.70) + 0.13.

Das Chlorhydrat wurde aus heißem Wasser, in dem es viel leichter löslich war, als in kaltem, in schönen, rhombischen Täfelchen und Nadeln erhalten, die bei 196° zu sintern begannen und bei 214° völlig geschmolzen waren. Der Schmelzpunkt konnte durch mehrmaliges Umkrystallisieren aus Wasser und Alkohol nicht verschärft werden.

0.2075 g Sbst.: 0.1496 g AgCl.

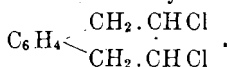
C₁₁H₁₅N, HCl. Gef. Cl (17.95) — 0.11.

Das Chloroplatinat zeigte einen etwas höheren Schmelzpunkt, als früher angegeben worden war. Es schmolz nämlich unter Zersetzung scharf bei 228°.

0.1330 g Sbst.: 0.0356 g Pt.

(C₁₁H₁₅N)₂H₂Pt, Cl₆. Gef. Pt (26.64) + 0.13.

2.3-Dichlor-1.2.3.4-tetrahydro-naphthalin,



Bei einem Versuche, das von Bamberger und Lodter¹⁾ beschriebene *ac.*-Tetrahydro-naphthyl-chlorhydrin aus reinem Δ_2 -Dihydronaphthalin und unterchloriger Säure darzustellen, erhielt ich — jedenfalls wegen zu großem Chlorgehalt der Hypochloritlösung — nicht das gewünschte Chlorhydrin, dessen Darstellung auf diesem Wege überhaupt auf Schwierigkeiten stößt, sondern einen neuen, schön krystallisierenden Körper. Die Suspension von Dihydronaphthalin in der nach der Vorschrift von Bamberger bereiteten Lösung von unterchloriger Säure wurde nach 24-stündigem Stehen mit Äther extrahiert und der Rückstand der ätherischen Lösung der Wasserdampfdestillation unterworfen. Das Destillat wurde auf niedere Temperatur gebracht, mit Hilfe einer Nutsche abfiltriert, der krystallinische Rückstand auf Ton abgepreßt und aus siedendem Alkohol umkrystallisiert. So erhielt ich aus 12.5 g Dihydronaphthalin 4.0 g reines Dichlor-tetrahydronaphthalin, das aus dem eben erwähnten Lösungsmittel in prächtigen, langen, glänzenden Nadeln anschoß und den Schmp. 84—85° zeigte.

0.2066 g Sbst.: 0.2917 g AgCl.

$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{Cl}_2$. Gef. Cl (35.28) — 0.35.

Die mit Wasserdampf flüchtige Substanz löst sich in heißem Alkohol und in Äther sehr leicht, in kaltem Alkohol ziemlich schwer und in Wasser fast gar nicht.

122. F. Kehrmann: Zur Abwehr gegen Hrn. Hantzsch.

(Eingegangen am 19. April 1916.)

Hr. Hantzsch hat es für richtig befunden, seine schon seit einigen Jahren fortgesetzten grundlosen Angriffe gegen mich derartig persönlich zuzuspitzen²⁾, daß ich es zu meinem aufrichtigen Bedauern nicht länger vermeiden kann, jetzt mit einigen Worten darauf zu antworten.

Es soll dieses in der Weise geschehen, daß ich die Geschichte der Entdeckung und Bearbeitung der Jodide des Methylphenazoniums möglichst gedrängt chronologisch an der Hand der gemachten Veröffentlichungen darlege.

¹⁾ A. 288, 81 [1895].

²⁾ Vergl. B. 49, 511 [1916].