

$C_{15}H_{19}ON$ (229.24). Ber. C 78.56, H 8.35, N 6.11.

Gef. » 78.86, » 8.31, » 6.20.

Salzsaures Salz: Schmp. 253—254°, farblose Nadeln aus verd. Salzsäure. Acetylderivat: Blättchen aus Ligroin und Benzol. Schmp. 118°

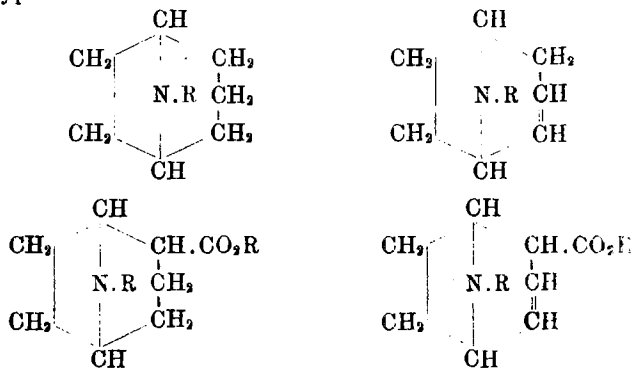
Frankfurt a. M., März 1922.

196. Julius v. Braun, Otto Braunsdorf und Kurt Räth:
Beziehungen zwischen Konstitution und pharmakologischer
Wirkung bei Benzoessäure- und Tropasäure-estern von
Alkaminen.

[Aus d. Chem. Institut d. Landwirtschaftl. Hochschule Berlin u. d.
 Chem. Institut d. Universität Frankfurt a. M.]

(Eingegangen am 31. März 1922.)

Bei der Untersuchung einer größeren Anzahl von Alkaminen, welche den bicyclischen Tropan-Ring enthalten, konnte von dem einen von uns gemeinsam mit E. Müller und K. Räth¹⁾ eine sehr bemerkenswerte Tatsache festgestellt werden. Synthetisiert man Reihen von homologen Verbindungen, welche den Typen:



mit verschieden langer Kette $R = \text{---}[\text{CH}_2]_n.\text{OH}$ entsprechen, und substituiert dann die Hydroxylgruppe durch den Rest der Benzoessäure oder Tropasäure, so variiert die physiologische Wirksamkeit der neuen basischen Ester in einer deutlich erkennbaren gesetzmäßigen Weise: bei den meisten Benzoylverbindungen fällt das Maximum der anästhetischen Wirkung mit $n=3$, bei den meisten Tropasäure-Derivaten das Maximum der mydriatischen und Herzwirkung mit $n=2$ zusammen.

¹⁾ B. 51, 235 [1917]; 53, 601 [1920].

Die im Folgenden beschriebenen Versuche wurden unternommen: 1. um zu sehen, ob dieselbe einfache Gesetzmäßigkeit auch dann noch zutage tritt, wenn man von den kompliziert gebauten Tropanverbindungen zu Stoffen einfacherer Zusammensetzung übergeht; 2. um festzustellen, ob von den zwei ungleichen Hälften in den oben erwähnten Tropan-Abkömmlingen die kleinere Pyrrolidin- oder die größere Piperidin-Hälfte bei der Entfaltung der physiologischen Wirksamkeit die wichtigere Rolle übernimmt, und 3. endlich, um gewisse andere strukturelle Momente bei Ringbasen, insbesondere α -Substitution am Stickstoff und Hineinflechten eines aromatischen Kerns in das Molekül, in ihrem Einfluß kennen zu lernen.

Zu diesem Zweck synthetisierten wir eine größere Anzahl von Alkaminen der Formel $\text{R} \begin{smallmatrix} \text{R} \\ \text{R} \end{smallmatrix} \text{N} \cdot [\text{CH}_2]_2 \cdot \text{OH}$ und $\text{R} \begin{smallmatrix} \text{R} \\ \text{R} \end{smallmatrix} \text{N} \cdot [\text{CH}_2]_3 \cdot \text{OH}$, $\text{R} \begin{smallmatrix} \text{R} \\ \text{R} \end{smallmatrix} \text{N} \cdot [\text{CH}_2]_2 \cdot \text{OH}$ und $\text{R} \begin{smallmatrix} \text{R} \\ \text{R} \end{smallmatrix} \text{N} \cdot [\text{CH}_2]_3 \cdot \text{OH}$, ersetzten darin den Wasserstoff der Hydroxylgruppen durch den Rest $\text{CO} \cdot \text{C}_6\text{H}_5$ der Benzoesäure, resp. $\text{CO} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{NH}_2$ der *p*-Amino-benzoesäure, und den Rest $\text{CO} \cdot \text{CH}(\text{CH}_2 \cdot \text{OH}) \cdot \text{C}_6\text{H}_5$ der Tropasäure und verglichen mit einander die Glieder der homologen und heterologen Reihen.

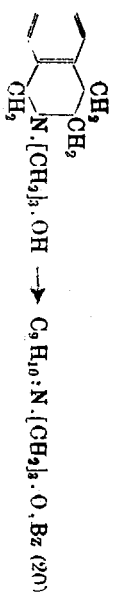
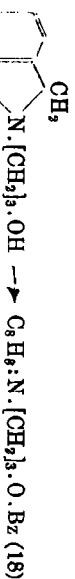
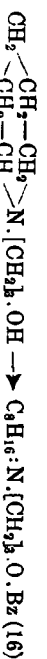
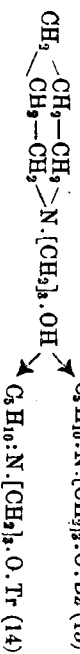
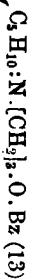
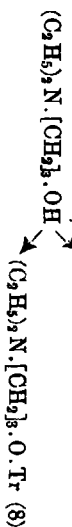
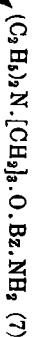
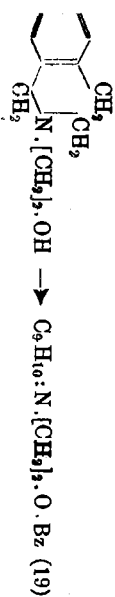
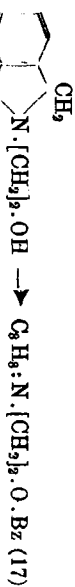
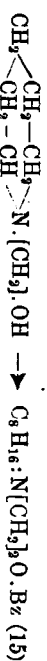
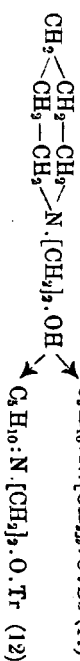
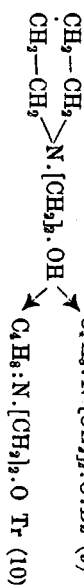
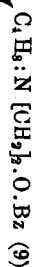
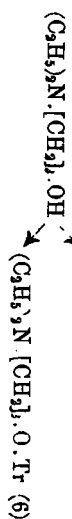
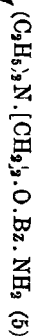
In tabellarischer Zusammenstellung bietet das untersuchte Material das auf S. 1668 folgende Bild¹⁾.

Es umfaßt 20 Glieder, welche zuerst in unermüdlicher Weise pharmakologisch am Tiermaterial von Hrn. Geh. Rat Pohl in Breslau, später zum Teil an mehreren Orten klinisch untersucht worden sind. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen lassen sich kurz in folgenden Sätzen zusammenfassen:

1. Bezüglich des Einflusses der Entfernung des Stickstoffs vom acidylierten Hydroxyl.

Im allgemeinen finden wir dieselbe Gesetzmäßigkeit wieder, wie sie bei den Tropan-Verbindungen zum Vorschein kam, d. h. die meisten Benzoesäure-ester von γ -Alkaminen sind physiologisch wirksamer als die Benzoesäure-ester analog gebauter β -Oxybasen, während für die Tropasäure-ester das Gegenteil gilt. So anästhesiert 7 nachhaltiger als 5, 13 nachhaltiger als 11, 16 ist wirksamer als 15, 20 als 19; nicht deutlich zu erfassen war der Unterschied in der Wirkung zwischen 1 und 3, 17 und 18. Ferner ist 12 als Mydriaticum und Herzmittel auffallend stärker als 14, 6 ein klein wenig wirksamer als 8; nur zwischen 2 und 4 traten greifbare Unterschiede ebensowenig wie zwischen 1 und 3 zu Tage; dabei möchten wir allerdings hervorheben, daß 3 sich leider nicht in absolut reinem Zustand hat fassen lassen.

¹⁾ Bz == $\text{CO} \cdot \text{C}_6\text{H}_5$, Bz. NH_2 == $\text{CO} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{NH}_2$, Tr = $\text{CO} \cdot \text{CH}(\text{CH}_2 \cdot \text{OH}) \cdot \text{C}_6\text{H}_5$.



2. Bezüglich des Einflusses der Gliederzahl im Stickstoffring.

Die Gesetzmäßigkeit in dieser Frage läßt sich sehr einfach ausdrücken: Der Sechsring erweist sich als der wirksamere, und zwar sowohl da, wo es sich um anästhesierend wirkende Benzoesäure-ester, als auch da, wo es sich um mydriatische und herzwirkende Tropasäure-ester handelt: von ersteren ist 11 wirksamer als 9, 19 wirksamer als 17; etwas geringer ist der Unterschied zwischen 20 und 18. Von Tropasäure-estern erweist sich 12 wirksamer als 10, wie es denn unter den untersuchten Derivaten der Tropasäure als das weitaus wirksamste erscheint und — soweit die bisherigen klinischen Erfahrungen ein Urteil gestatten — ein dem Atropin recht ebenbürtiges Arzneimittel darstellt.

3. Bezüglich des Einflusses der Substitution im Stickstoffring.

Den Tropanring kann man als Pyrrolidinkomplex auffassen, in dem die α, α' -C-Atome durch zwei zu einer Kette verschmelzende Alkylreste substituiert sind, oder umgekehrt kann man in ihm einen Piperidinkomplex mit ähnlicher Substitution erblicken. Es war daher von Interesse zu prüfen, wie sich bei einem 5- oder 6-gliedrigen Ring die Wirkung ändert, wenn zum Stickstoff benachbarte Kohlenstoffatome noch mit Kohlenstoffketten beladen werden. Eine Antwort auf diese Frage ergibt der Vergleich von 15 und 11 und von 16 und 13. Sie lautet dahin, daß mit Einführung der Kohlenstoffkette der Grad der Wirkung steigt, aber nur außerordentlich wenig. Wir hätten gern diese Frage noch an weiterem Material untersucht und insbesondere die Tropasäure-ester der Alkamine in den Kreis der Betrachtung hineingezogen, stießen aber experimentell auf unüberwindliche Schwierigkeiten: die Tropylierung der Alkamine, die schon bei den sechs von uns rein dargestellten Verbindungen recht schwer war, konnte weder bei den sich vom α -Pipocolin, noch von den zwei stereoisomeren Kopellidinen (α -Methyl- β' -äthyl-piperidinen) ableitenden Alkaminen so einheitlich durchgeführt werden, daß sie zu einem völlig einwandfreien Material geführt hätte; wir mußten daher die Versuche nach mehreren vergeblichen Anläufen aufgeben. Immerhin scheint uns, daß die Beobachtungen am Coniin (15 und 16) und das oben über das Verhältnis der Verbindung 12 zum Atropin Mitgeteilte dafür sprechen, daß der α -Substitution keine sehr große Bedeutung zukommt, und es drängt sich die Vermutung auf, daß die Pyrrolidin-Tetramethylenkette im natürlichen Atropin und Tropacocain einen vom physiologischen Standpunkt aus vielleicht ganz entbehrlichen Ballast darstellt.

4. Bezüglich der Angliederung eines aromatischen Ringes an einen monocyclischen Stickstoffring.

Weder die an natürlichem, noch die früher von uns an künstlichem Material gesammelten Beobachtungen ließen hier eine Prognose zu. Wie sich aus dem Vergleich der Benzoesäure-ester 19 und 17 und 11 und 9 einerseits, 20 und 18 mit 13 andererseits ergibt (die den Verbindungen 17 bis 20 entsprechenden Tropasäure-ester konnten wir auch nicht ganz analysenrein fassen) schwächt die Angliederung eines aromatischen Restes die Wirkung etwas ab, die Zuverlässigkeit der Beobachtung wird aber dadurch gestört, daß die bicyclischen Basen etwas mehr Säure als die

monocyclischen brauchen, um in Lösung gebracht zu werden, völlig gleichartige Bedingungen sich also nicht herstellen lassen. Auf alle Fälle scheint der Einfluß nicht bedeutend zu sein.

Überblickt man das Gesamtergebnis dieser und der eingangs erwähnten Versuche, so kommt man zum Schluß, daß ein von vielen Pharmakologen zwischen chemischer Konstitution und physiologischer Wirkung allgemein angezweifelter Zusammenhang, bei Verbindungen von der Wirkungsweise des Atropins und Tropacocains doch wohl sicher existiert; wenn er nicht mit der Schärfe physikalischer und chemischer Gesetze zutage tritt, so liegt das im wesentlichen an den individuellen Verschiedenheiten des Tiermaterials; stellt man aber diesen Punkt in Rechnung, so ergibt sich doch ein recht befriedigendes und zu zahlreichen weiteren Versuchen dieser Art ermunterndes Ergebnis.

Beschreibung der Versuche.

Die Synthese der Verbindungen 1—20 wurde bei den analogen Gliedern in ganz analoger Weise durchgeführt, und wir möchten daher, um Wiederholungen zu vermeiden, unsere Arbeitsweise vorausschicken, um im Folgenden im wesentlichen bloß die Eigenschaften der neudargestellten Stoffe schildern zu können. Die tertiären β -Oxy-alkamine gewannen wir in der üblichen Weise, indem wir die als Ausgangspunkt dienenden sekundären Basen entweder mit Äthylen-oxyd in Chloroform-Lösung unter Zusatz eines Tropfens Wasser im zugeschmolzenen Rohr mehrere Stunden auf 40—60° erwärmten und direkt fraktionierten, oder indem wir mit Äthylen-chlorhydrin arbeiteten. Die Benzoylierung geschah durch direktes Erwärmen mit Benzoylchlorid in Chloroform oder durch Schütteln mit Benzoylchlorid und wäßrigem Alkali, die Tropylierung nach der sehr bequemen Methode von Wolffenstein u. Mamlock¹⁾ durch Erhitzen des Alkamin-Chlorhydrats mit Acetyl-tropasäurechlorid, Entfernung der Acetylgruppe durch Einwirkung von kaltem Wasser und Ausfällen des Tropasäureesters mit Alkali. Der Zugang zur Reihe der γ -Oxy-ester wurde, wie in mehreren früheren Versuchen durch Erwärmen der sekundären Base mit γ -Brompropyl-benzoesäureester, $\text{Br} \cdot [\text{CH}_2]_3 \cdot \text{O} \cdot \text{CO} \cdot \text{C}_6\text{H}_5$ (resp. bei 7 mit dessen *para*-Nitroderivat, $\text{Br} \cdot [\text{CH}_2]_3 \cdot \text{O} \cdot \text{CO} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{NO}_2$) erschlossen, wobei die Benzoesäure-ester der γ -Oxy-basen resultierten. Sie konnten zum Teil direkt gereinigt und in die zur physiologischen Untersuchung benötigten Chlorhydrate übergeführt werden: zum

¹⁾ B. 41, 723 [1908].

Teil mußte man sie erst durch Verseifung mit alkoholisch-wässrigem Alkali in die Oxybasen verwandeln, diese durch Destillation reinigen und dann in der beschriebenen Weise die Säurereste einführen.

Dort, wo die Chlorhydrate der Stoffe nicht krystallisiert zu erhalten waren — das war bei einer ganzen Reihe der Fall —, wurden sie durch mehrmaliges Umlösen aus Alkohol-Äther gereinigt, nach dem Trocknen bis zur Gewichtskonstanz analysiert und in Lösung von passender Konzentration der pharmakologischen Untersuchung, die dann möglichst bald vorgenommen werden mußte, zugeführt.

Offene Basen (1 bis 8).

Die Benzolderivate des β -Oxyäthyl- und des γ -Oxypropyl-dimethylamins (1 und 3) sind schon in der Literatur beschrieben — das erstere im D.R.P. 175080¹⁾ (Schering) und D.R.P. 187209²⁾ (Höchstler Farbwerke), das letztere von dem einen von uns³⁾. Bezüglich des Schmelzpunktes des salzsauren Salzes des [Benzoyl- β -oxyäthyl]-dimethylamins fanden wir die vom D.R.P. 175080 abweichende Angabe des D.R.P. 187209 bestätigt. — Im Gegensatz zu den destillierbaren Benzoesäure-estern sind die Tropasäure-ester (2 und 4) nicht ohne Zersetzung flüchtig, und ihre Chlorhydrate krystallisieren auch beim mehrwöchigen Stehen nicht. Das in der vorhin beschriebenen Weise gereinigte Chlorhydrat der β -Reihe erwies sich als recht rein:

0.1111 g Sbst.: 0.0778 g AgCl.

$C_{13}H_{20}O_3NCl$. Ber. Cl 13.00. Gef. Cl 13.32.

Das Chlorhydrat der γ -Reihe dagegen zeigte sich noch ein klein wenig verunreinigt:

0.1127 g Sbst.: 0.0587 g AgCl.

$C_{14}H_{22}O_3NCl$. Ber. Cl 12.35. Gef. Cl 12.90,

und konnte wegen seiner öligen Beschaffenheit von der Verunreinigung leider nicht befreit werden; auf diese ist es wohl zurückzuführen, wenn das pharmakologische Ergebnis ein klein wenig aus der Reihe herausfällt.

Ganz ähnliche Eigenschaften, wie bei den methylhaltigen Verbindungen fanden wir auch bei den äthylhaltigen Basen 6 und 8 mit dem Tropasäurerest; nicht nur die Chlorhydrate, sondern auch die Platinsalze, Bromhydrate, Pikrate und Jodmethyle erwiesen sich als ölig; trotzdem konnten die salzsauren Salze im Zustande genügender Reinheit gefaßt werden. Das Chlorhydrat der β -Oxyäthyl-Reihe (6) ergab:

C. 1906, II 1226. ²⁾ C. 1907, II 1461. ³⁾ B. 49, 966 [1916].

0.1860 g Sbst.: 0.909 g AgCl.

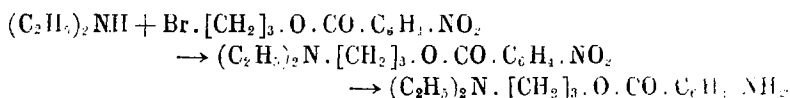
$C_{15}H_{24}O_3NCl$. Ber. Cl 12.09. Gef. Cl 11.75.

Das Chlorhydrat der γ -Oxypropyl-Reihe:

0.2618 g Sbst.: 0.1196 g AgCl.

$C_{16}H_{26}O_3NCl$. Ber. Cl 11.23. Gef. Cl 11.31.

Mit Rücksicht auf die genaue Kenntnis des [*p*-Aminobenzoyl- β -oxyäthyl]-diäthylamins (Novocains) haben wir in der Äthyl-Reihe gegenüber den anderen Verbindungen eine kleine Variante eintreten lassen und nicht die Benzoyl-, sondern die *p*-Aminobenzoyl-Verbindungen mit einander verglichen. Die dazu nötige Synthese von 7 wurde nach dem Schema:



durchgeführt und verlief recht glatt.

1 Mol. *p*-Nitro-benzoesäure- γ -brompropylester wurde mit 2 Mol. Diäthylamin in 30-proz. Benzol-Lösung 5 Stdn. im Rohr auf 100° erwärmt, der von einer Krystallmasse durchsetzte Rohrinhalt mit verd. Salzsäure durchgeschüttelt und die saure Lösung durch Filtrieren von einer geringen Menge der darin suspendierten quartären Verbindung $(C_2H_5)_2N([CH_2]_3.O.CO.C_6H_4.NO_2)_2.Br$ [Ber. Br 14.07. Gef. Br 13.84] befreit; dann wurde alkalisch gemacht, das Gemisch von Diäthylamin und der neuen tertiären Base in Äther aufgenommen, und — da eine Destillation nicht möglich war — das Diäthylamin mit Wasser ausgeschüttelt. Die nitrierte Base hinterbleibt nach dem Verdunsten des Äthers als ein auch nach Kühlen nicht erstarrendes, bräunliches Öl, liefert aber gut krystallisierende Salze.

Das Chlorhydrat schmilzt bei 185–186° und löst sich leicht in Wasser und Alkohol.

0.1010 g Sbst.: 0.1981 g CO_2 , 0.0645 g H_2O , 0.0115 g Cl (nach Dumas bestimmt).

$C_{14}H_{21}O_4N_2Cl$. Ber. C 53.06, H 6.69, Cl 11.20.

Gef. » 53.46, » 7.14, » 11.38.

Das Platinsalz läßt sich aus Wasser umlösen und schmilzt bei 181°.

0.0802 g Sbst.: 0.0163 g Pt.

Ber. Pt 20.12. Gef. Pt 20.30.

Das Pikrat kommt aus Alkohol, der es mäßig löst, in verholzten Nadeln vom Schmp. 167° heraus.

0.1014 g Sbst.: 12.1 ccm N (21°, 770 mm).

$C_{20}H_{23}O_{11}N_5$. Ber. N 13.76. Gef. N 13.70.

Das Jodmethylat endlich, das sich leicht aus den Komponenten bildet, schmilzt bei 161°.

0.1425 g Sbst.: 0.0787 g AgJ

$C_{15}H_{23}O_4N_2J$. Ber. J 30.07. Gef. J 29.85.

Die Reduktion der Nitro-Verbindung zum Stoff 7, den man kurz als Homo-novocain bezeichnen kann und der, wie bereits erwähnt, in bezug auf Anästhesie das Novocain übertrifft, sich aber, wie hier hinzugefügt werden möchte, giftiger erweist, kann mit Zinnchlorür durch kurzes Erwärmen auf dem Wasserbade bewerkstelligt werden. Die Aminobase ist im Gegensatz zum Novocain ölig, und auch ihr Chlorhydrat konnten wir nicht fest fassen.

Die Verbindung wurde daher in Form eines aus Alkohol leidlich gut krystallisierenden Pikrates analysiert, das bei 132° schmilzt,

0.1028 g Sbst.: 0.1893 g CO_2 , 0.0494 g H_2O . — 0.1018 g Sbst.: 12.8 ccm N (20° , 777 mm).

$C_{20}H_{25}O_9N_5$. Ber. C 50.08, H 5.26, N 14.62.

Gef. » 50.22, » 5.38, » 14.64,

und sie wurde weiterhin zur Charakterisierung in die — gleichfalls ölige — Acetylverbindung verwandelt, deren Pikrat sich auch gut krystallisiert (Schmp. $164-165^\circ$) gewinnen ließ.

0.1223 g Sbst.: 14.5 ccm N (18° , 758 mm).

$C_{22}H_{27}O_{10}N_5$. Ber. N 13.44. Gef. N 13.65.

Monocyclische Basen (9 bis 16).

N- β -Oxyäthyl-pyrrolidin entsteht in nicht sehr befriedigender Ausbeute (50%) und wird durch mehrfaches Fraktionieren als farblose, unangenehm basisch riechende Flüssigkeit vom Sdp. $187-189^\circ$ gewonnen.

0.1187 g Sbst.: 0.2847 g CO_2 , 0.1226 g H_2O .

$C_6H_{13}ON$. Ber. C 65.55, H 11.38.

Gef. » 65.41, » 11.48.

Schön krystallisiert erhält man sein Pikrat (Schmp. 96°) und sein sich mit Jodmethyl energisch bildendes Jodmethylat.

0.1486 g Sbst.: 0.1355 g AgJ.

$C_7H_{16}ONJ$. Ber. J 49.35. Gef. J 49.28.

Setzt man die Base in Chloroform mit Benzoylchlorid um und fällt mit Äther, so entsteht in quantitativer Ausbeute das Chlorhydrat der Benzoylverbindung 9, das nach dem Sintern um 170° bei 175° schmilzt und sich sofort analysenrein erweist

0.0767 g Sbst.: 0.0436 g AgCl,

$C_{13}H_{18}O_2NCl$. Ber. Cl 13.89. Gef. Cl 14.06,

während das Chlorhydrat der Tropylderbindung 10, genau so wie 2, 4, 6 und 8 nur als wasserhelles Öl gewonnen werden konnte.

0.1062 g Sbst.: 0.527 g AgCl.

$C_{15}H_{22}O_2NCl$. Ber. Cl 11.83. Gef. Cl 12.27.

Das schon seit längerer Zeit bekannte *N*- β -Oxyäthyl-piperidin war nur durch den Schmelzpunkt seines Chlorhydrats charakterisiert. Wir vervollständigten seine Charakteristik durch Darstellung des Pikrats, das aus Alkohol in gelben, langgestreckten Prismen vom Schmp. 100° krystallisiert

0.1048 g Sbst.: 14.2 ccm N (19° , 760 mm).

$C_{13}H_{18}O_8N_4$. Ber. N 15.63. Gef. N 15.49,

und des Jodmethylnats, das farblose, in heißem Alkohol leicht lösliche Blättchen vom Schmp. 238° bildet.

0.1389 g Sbst.: 0.1196 g AgJ.

$C_8H_{18}ONJ$. Ber. J 46.83. Gef. J 46.51.

Das Chlorhydrat der Benzoylverbindung (11) wird in einer der Theorie nahen Ausbeute sofort analysenrein gewonnen, wenn man wie bei 9 arbeitet. Es ist fest, nicht hygroskopisch und schmilzt bei 171 – 172° .

0.1279 g Sbst.: 0.2907 g CO_2 , 0.0853 g H_2O . — 0.1030 g Sbst.: 0.0537 g AgCl

$C_{14}H_{20}O_2NCl$. Ber. C 62.29, H 7.49, Cl 13.16.

Gef. » 62.00, » 7.46, » 12.92.

Wenn man auf die Tropasäure-Verbindung 12 hinarbeitet, die ihrer Analogie mit dem Atropin wegen von allgemeinerem Interesse ist, so hat man es in der Hand, entweder direkt diese Verbindung zu fassen, oder als Zwischenstufe erst das Acetylderivat $C_8H_{16}>N.[CH_2]_2.O.CO.CH(C_6H_5).CH_2.O.COCH_3$ zu isolieren: die Acetylgruppe ist hier nämlich relativ fest verankert, und wenn man Oxyäthyl-piperidin in der üblichen Weise mit Acetyl-tropasäurechlorid kondensiert, dann nur kurze Zeit kaltes Wasser auf das Kondensationsprodukt einwirken läßt, Pottasche zusetzt, ausäthert und ätherische Salzsäure zufügt, so erhält man ein recht schnell krystallisierendes Chlorhydrat, das bei 168° schmilzt und noch die Acetylgruppe enthält.

0.1185 g Sbst.: 0.0494 g AgCl.

$C_{18}H_{26}O_4NCl$. Ber. Cl 10.01. Gef. Cl 10.31.

Erst wenn die Wirkung des Wassers bei gelinder Wärme auf 5–6 Stdn. ausgedehnt wird, wird der Essigsäure-Rest abgesprengt. Das dann entstehende Chlorhydrat ist ölig, aber wie bei 10 recht rein.

0.1365 g Sbst.: 0.0593 g AgCl.

$C_{16}H_{24}O_3NCl$. Ber. Cl 11.31. Gef. Cl 11.25.

Man kann zum *N*-[Tropyl- β -oxyäthyl]-piperidin auch kommen, und zwar mit recht günstiger Ausbeute, wenn man — ganz nach dem früheren Verfahren für die Gewinnung der Tropasäure-ester arbeitend — die Base mit der Tropasäure neutralisiert, die Lösung auf Zusatz von wenig Salzsäure mehrfach eindampft und den Ester mit Pottasche in Freiheit setzt.

Das noch unbekannte *N*- γ -Oxypropyl-piperidin wurde gleich z. B. dem Oxypropyl-dimethylamin¹⁾ aus Piperidin und γ -Brompropyl-benzoat bei Gegenwart von Benzol gewonnen. Es siedet bei 228°, und stellt eine farblose, ziemlich dicke Flüssigkeit von stark basischem Geruch dar.

0.1345 g Subst.: 0.3323 g CO₂, 0.1466 g H₂O.

C₈H₁₇ON. Ber. C 67.08, H 11.94.

Gef. » 67.36, » 12.19.

Das Pikrat schmilzt nach dem Umlösen aus Alkohol bei 63–64°.

0.0934 g Subst.: 12.2 ccm N (18°, 771 mm),

C₁₄H₂₀O₈N₄. Ber. N 15.05. Gef. N 15.01,

das leicht in Alkohol lösliche Jodmethylat bei 133°.

0.1347 g Subst.: 0.1111 g AgJ.

C₉H₂₀ONJ. Ber. J 44.53. Gef. J 44.64.

Auch hier verläuft die Umsetzung mit Benzoylchlorid in Chloroform so glatt, daß das mit Äther quantitativ ausfallende Benzoyl-Chlorhydrat von 13 sofort analysenrein ist. Es schmilzt bei 185°.

0.1018 g Subst.: 0.2364 g CO₂, 0.0730 g H₂O, 0.0128 g Cl (nach Drenstedt). — 0.1301 g Subst.: 0.0666 g AgCl.

C₁₅H₂₂O₂NCl. Ber. C 63.41, H 7.85, Cl 12.51.

Gef. » 63.33, » 7.85, » 12.57, 12.63.

Die Tropylierung geht normal und die Abspaltung der Acetylgruppe schneller als bei 12: das nach 3-stündiger Einwirkung von Wasser mit Pottasche abgeschiedene Produkt (14) enthält keine Essigsäure-Gruppen mehr und liefert ein öliges, aber sehr reines salzsaures Salz.

0.2312 g Subst.: 0.1015 g AgCl.

C₁₇H₂₆O₈NCl. Ber. Cl 10.83. Gef. Cl 10.86.

Coniin und Äthylenoxyd vereinigen sich leicht zum Oxyäthyl-coniin, einer wasserhellen, basisch, aber abweichend vom Ausgangsamin riechenden Flüssigkeit vom Sdp.₁₅ 117–118°.

0.1462 g Subst.: 0.3750 g CO₂, 0.1688 g H₂O.

C₁₀H₂₁ON. Ber. C 70.08, H 12.90.

Gef. » 69.95, » 12.92.

Das Jodmethylat und Pikrat konnten nur ölig erhalten werden. Das Chlorhydrat ist fest, aber ungemein hygroskopisch; es schmilzt bei ungefähr 150°. Im Gegensatz zu den zwei festen [Benzoyl-oxyalkyl]-piperidin-Chlorhydraten 11 und 13 ist das *N*-[Benzoyl- β -oxyäthyl]-coniin-Chlorhydrat (15) ölig, kann aber analysenrein gefaßt werden.

¹⁾ J. v. Braun, B. 49, 966 [1916].

0.0821 g Sbst.: 0.0383 g AgCl.

$C_{17}H_{26}O_2NCl$. Ber. Cl 11.38. Gef. Cl 11.22.

Bei der Darstellung der Tropasäure-Verbindung machten wir eine Wahrnehmung, die mit dem über die Verbindung 12 oben Mitgeteilten in gutem Einklang steht: der Acetyl-Rest im Acetyl-tropasäure-ester ist recht fest gebunden, die Ester-Bindung des Tropasäure-Restes dagegen schwach; es wird daher bei der Behandlung des Kondensationsproduktes mit Acetyl-tropasäurechlorid eher der ganze Tropasäure-Rest entfernt, als darin die Essigsäure-Gruppe verseift wird und das Analogon von 14 in der Coniin-Reihe war daher nicht rein zu fassen.

Wenn man Coniin (2 Mol.) in Benzol-Lösung mit Benzoesäure- γ -brompropyl-ester (1 Mol.) durch 4-stündiges Erwärmen auf dem Wasserbade umsetzt, die Basen mit Salzsäure auszieht, zur Entfernung des Coniins mit salpetriger Säure nitrosiert die saure Lösung der tertiären Base mit Alkali versetzt, die Base ausäthert und mit Salzsäure versetzt, so erhält man infolge offenbar sehr leicht stattfindender Verseifung, die an die bei niederen Homologen soeben geschilderten Verhältnisse erinnert, direkt das Chlorhydrat des *N*- γ -Oxypropyl-coniins. Das Salz scheidet sich als feines weißes Pulver ab, schmilzt bei 162—163° und ist sofort fast analysenrein.

0.2066 g Sbst.: 11 ccm N (20°, 760 mm). — 0.1359 g Sbst.: 0.0864 g AgCl.

$C_{11}H_{24}ONCl$. Ber. N 6.31, Cl 16.01.

Gef. » 6.26, » 15.30.

Die daraus freigemachte Base ist dickölig und muß, um restlos am Hydroxyl benzyliert zu werden, zwei Mal hintereinander in trockenem Chloroform der Einwirkung von Benzoylchlorid unterworfen werden. Das dann mit Äther gefällte Chlorhydrat von 16 stellt einen weißen, verfilzten Krystallbrei vom scharfen Schmp. 181—182° dar.

0.1170 g Sbst.: 0.0504 g AgCl.

$C_{18}H_{28}O_2NCl$. Ber. Cl 10.89. Gef. Cl 10.56.

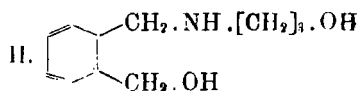
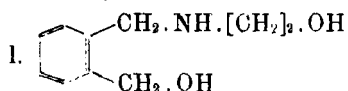
Das Tropasäure-Derivat war auch hier wegen zu leichter Verseifung nicht zu fassen.

Bicyclische Basen.

Von den bicyclischen Basen mit einem aromatischen Kern kamen für uns, da der Stickstoff nicht unmittelbar an ein aromatisches Kohlenstoffatom gebunden sein dürfte, nur das, z. Zt. leider noch recht schwer zugängliche Dihydro-isoindol und das Tetrahydro-isochinolin in Frage. Beide Basen ließen zwar

die erwartete Oxyäthylierung und Oxypropylierung zu, beim Dihydro-isoindol-Komplex trat aber dabei als Begleiterscheinung eine sehr merkwürdige Ringöffnung auf, die wir — sobald das Dihydro-isoindol etwas leichter zugänglich geworden sein wird¹⁾ — eingehender zu verfolgen gedenken.

Wenn man Dihydro-isoindol in der üblichen Weise mit Äthylen-oxyd umsetzt, so erhält man als Hauptprodukt das unter 12 mm bei 162—164° siedende *N*-β-Oxyäthyl-dihydroisoindol; im Destillierkölbchen hinterbleibt ein kleiner, bald fest werdender Rückstand, dessen flüchtige Untersuchung — zur genaueren reichte unser Material leider nicht aus — es wahrscheinlich macht, daß er wie die unten beschriebene Verbindung II der Oxypropylreihe durch Wassereinlagerung in den Ring zustande kommt (I.).



Die Oxyäthylbase ist dickflüssig, von nur schwachem Geruch, 0.1353 g Sbst.: 0.3644 g CO₂, 0.0999 g H₂O.

C₁₀H₁₃ON. Ber. C 73.57, H 8.03.

Gef. » 73.47, » 8.26,

bildet ein erst öliges, bald fest werdendes Pikrat vom Schmp. 125°, 0.0901 g Sbst.: 13.6 ccm N (20°, 751 mm).

C₁₇H₁₈O₈N₄. Ber. N 14.28. Gef. N 14.03.

ein in heißem Alkohol leicht lösliches Jodmethylat, das bei 130° schmilzt,

0.1133 g Sbst.: 0.0878 g AgJ.

C₁₁H₁₆ONJ. Ber. J 41.60. Gef. J 41.88,

und setzt sich in Chloroform mit Benzoylchlorid glatt zum Chlorhydrat von 17 um, das krystallinisch ist und bei 197° schmilzt.

0.0907 g Sbst.: 0.0416 g AgCl.

C₁₇H₁₈O₂NCl. Ber. Cl 11.09. Gef. Cl 11.34.

Das Tropasäure-Kondensationsprodukt hingegen konnte nicht rein gefaßt werden.

Wird das Dihydro-isoindol, wie beim Coniin geschildert, mit γ-Brompropyl-benzoat umgesetzt, so erhält man nach Zusatz von Salzsäure einen Teil der Verbindung 18 direkt als schwer lösliches Salz. Der Rest wird aus der sauren Lösung

¹⁾ Versuche darüber sind zurzeit im hiesigen Institut im Gang.

nach Entfernung der Ausgangsbasis mit Hilfe von Natriumnitrit durch Fällen mit Pottasche, Ausäthern und Zusatz von ätherischer Salzsäure gefällt. Das Chlorhydrat stellt glänzende, schwach gefärbte Blättchen dar und schmilzt unter Dunkelfärbung bei 178—179°. Die Gesamtausbeute beträgt 90% der Theorie.

0.1436 g Sbst.: 0.3550 g CO₂, 0.0849 g H₂O. — 0.1140 g Sbst.: 0.0521 g Ag Cl.

C₁₃H₂₀O₂N Cl. Ber. C 67.98, H 6.35 Cl 11.17.
Gef. » 67.71, » 6.61, » 11.30.

Die freie Verbindung 18 ist dickkölig und nicht destillierbar. Wenn man sie in der gewöhnlichen Weise mit wäßrig-alkoholischem Alkali verseift, sauer macht, den Alkohol abtreibt, Alkali zusetzt, das abgeschiedene Öl ausäthert und den Äther verdunstet, so hinterbleibt ein schön in langen Prismen krystallisierender Stoff, der bei 63—64° schmilzt und um die Elemente des Wassers reicher als das zu erwartende Oxypropyl-dihydroisindol ist.

0.2325 g Sbst.: 0.5692 g CO₂, 0.1877 g H₂O. — 0.1874 g Sbst.: 11.8 ccm N (22°, 766 mm).

C₁₁H₁₅ON. Ber. C 74.55, H 8.52, N 7.90.
C₁₁H₁₇O₂N. Ber. » 67.06, » 8.76, » 7.17.
Gef. » 66.79, » 9.03, » 7.34.

Daß es sich hier nicht etwa um sehr fest gehaltenes Krystallwasser, ähnlich wie beim *N*-Methyl-dihydro-isindol¹⁾ handelt, sondern das Wasser chemisch in Reaktion getreten ist, ergibt sich daraus, daß dieses Molekül Wasser auch in den Salzen zum Vorschein kommt und folgt auch aus dem Verhalten bei der Acidylirung.

Das Chlorhydrat ist ölig, gibt aber mit Platinchlorid eine erst halbölige, alsbald in lange gelbe Nadeln übergehende Fällung des Platinsalzes. Es schmilzt bei 123°.

0.1016 g Sbst.: 0.0245 g Pt.

C₂₂H₃₆O₄N₂Cl₆Pt. Ber. Pt 24.39. Gef. Pt 24.11.
C₂₂H₃₂O₂N₂Cl₆Pt. Ber. Pt 25.5.

Das Pikrat fällt zwar zuerst auch ölig aus, wird aber bald fest und schießt aus Alkohol in glänzenden, derben Krystallen vom Schmp. 84° an.

0.0992 g Sbst.: 11.5 ccm N (24°, 749 mm).

C₁₇H₂₀O₉N₄. Ber. N 13.20. Gef. N 13.30.
C₁₇H₁₈O₈N₄. Ber. N 13.80.

Behandelt man die Base C₁₁H₁₇O₂N mit Natronlauge und *p*-Nitro-benzoylchlorid, das sich geeigneter als Acetylchlorid und Benzoylchlorid erwiesen hat, so bekommt man ein aus Äther feinkrystallinisch herauskommendes Kondensationsprodukt, das gelb-

¹⁾ J. v. Braun und Z. Köhler, B. 51, 100 [1918].

lich gefärbt ist und bei 116—118° schmilzt und das im wesentlichen die aus $C_{11}H_{17}O_2N$ durch Eintritt dreier Nitro-benzoyl-Reste resultierende Verbindung darstellt. Es enthält aber, wie aus den Analysen folgt, noch eine kleine Menge des Di-nitro-benzoylkörpers.

N-β-Oxyäthyl-tetrahydroisochinolin stellt eine unter 12 mm bei 164—166° siedende wasserhelle, ziemlich dicke Flüssigkeit dar.

0.1403 g Sbst.: 0.3813 g CO_2 , 0.1103 g H_2O .

$C_{11}H_{15}ON$. Ber. C 74.53, H 8.52.

Gef. » 74.23, » 8.70.

Sein Pikrat ist ölig, schön krystallisiert erhält man aber das in Alkohol recht schwer lösliche Jodmethylat, glänzende bei 147° schmelzende Blättchen.

0.0901 g Sbst.: 0.0660 g AgJ.

$C_{12}H_{13}ONJ$. Ber. J 39.71. Gef. J 39.46.

Ebenso gut krystallisiert erweist sich auch das Chlorhydrat der Benzoylverbindung, das mit Benzoylchlorid in Chloroform-Lösung sofort rein entsteht und bei 177—178° schmilzt.

0.1520 g Sbst.: 0.0696 g AgCl.

$C_{13}H_{20}O_2NCl$. Ber. Cl 11.17. Gef. Cl 11.32.

Die Umsetzung zwischen Tetrahydro-isochinolin (1 Mol.) und Benzoesäure-γ-brompropylester (1 Mol.), die man bei Gegenwart von etwas Benzol im offenen Gefäß auf dem Wasserbade vornimmt, findet recht glatt statt. Am besten verarbeitet man die Reaktionsmasse, da die Trennung der letzten Reste von Tetrahydro-isochinolin von der Base 20 durch Nitrosierung eine mehrfache Behandlung mit salpetriger Säure erfordert, so, daß das Gemenge der Basen isoliert, mit wäßrig-alkoholischem Kali verseift und die Oxybase durch Destillation abgetrennt wird. Das *N*-γ-Oxypropyl-tetrahydroisochinolin siedet unter 13 mm bei 197° und stellt, wie das niedere Homologe, eine wasserhelle, dick-ölige Flüssigkeit dar.

0.1277 g Sbst.: 0.3522 g CO_2 , 0.1043 g H_2O .

$C_{12}H_{17}ON$. Ber. C 75.37, H 8.94.

Gef. » 75.21, » 9.08.

Das Chlorhydrat ist nicht hygroskopisch und schmilzt bei 151—152°, das Pikrat ist ölig, das Jodmethylat wiederum fest und läßt sich gut aus Alkohol unlösen. Schmp. 132°.

0.1555 g Sbst.: 0.1097 g AgJ.

$C_{13}H_{20}ONJ$. Ber. J 38.07. Gef. J 38.13.

Das in der üblichen Weise zu gewinnende benzoylierte Chlorhydrat (20) ist schön krystallisiert und zeigt den Schmp. 191°.

0.1195 g Subst.: 0.0532 g AgCl.

$C_{19}H_{32}O_2NCl$. Ber. Cl 10.71. Gef. Cl 11.01.

Die Tropasäure-Verbindungen sowohl des β -Oxyäthyl- als auch des γ -Oxypropyl-tetrahydroisochinolins bilden feste, aber ganz ungemein hygroskopische Chlorhydrate. Da sie nicht im Zustande absoluter Reinheit gewonnen werden konnten, wurde auf ihre physiologische Untersuchung verzichtet.

193. Julius v. Braun und Georg Kirschbaum: Katalytische Hydrierungen unter Druck bei Gegenwart von Nickelsalzen, I.: Inden und Acenaphthen.

[Aus d. Chem. Institut d. Landwirtschaftl. Hochschule Berlin
u. d. Chem. Institut d. Universität Frankfurt a. M.]

(Eingegangen am 7. April 1922.)

In einer vor kurzem erschienenen, für das Gebiet der präparativen Hydrierung bahnbrechenden Arbeit¹⁾ hat G. Schroeter gezeigt, wie sehr die Ipatiewsche Hydrierung des Naphthalins bei Gegenwart von Nickeloxyd vereinfacht und vervollkommen werden kann, wenn man passend gewählte Nickelsalze als Katalysatoren benutzt und im Rührautoklaven arbeitet. Im letzten Jahr des Krieges ist der eine von uns (v. Braun) veranlaßt worden, sich auch etwas näher mit den Reduktionsprodukten des Naphthalins zu befassen, und kam so in die Lage, die Vorteile des prachtvollen Schroeterschen Arbeitsverfahrens kennen zu lernen. Nachdem uns von den Rodlebener Tetralinwerken, die bekanntlich die Hydrierung des Naphthalins seit einiger Zeit in größtem Maßstabe durchführen, in dankenswertester Weise eine für Hydrierungszwecke geeignete apparative Vorrichtung nebst nickelhaltigem Katalysatormaterial überlassen worden war, sind wir später dazu übergegangen, die Reduktion auch auf zahlreiche andere Stoffklassen zu übertragen, und haben uns überzeugt, daß man vielfach dabei Erfolge erzielt, die die nach anderen Reduktionsmethoden erreichbaren weit übertreffen.

Über die hierbei gesammelten Erfahrungen wollen wir in einer Reihe fortlaufender Mitteilungen berichten und möchten an dieser Stelle nur hervorheben, daß unsere Arbeitsweise sich eng an die von Schroeter beim Naphthalin beschriebene anschließt: in einen im Deckel mit Rührwerk, Manometer, Thermometer, Gaszu- und -ableitungsrohr mit Drosselhahn versehenen Autoklaven (es standen uns solche von rd. 1.5 l Inhalt zur Verfügung) werden, der nickelhaltige Katalysator und die zu reduzierende Substanz mit