

**368. Julius v. Braun und Georg Blessing:
Untersuchungen über basische Derivate der Äthyl-benzol-Reihe.**

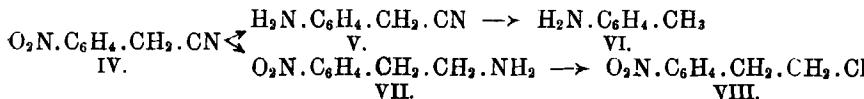
[Aus d. Chem. Institut d. Universität Frankfurt a. M.]

(Eingegangen am 17. August 1923.)

Bei der Wiederaufnahme unserer früheren Versuche über das *p*-Di-hydro-indol¹), dessen Konstitution mit jeder nur denkbaren Sorgfalt und Vielseitigkeit noch weiter erhärtet werden muß, schien es uns wichtig, neben dem aus β -Phenyl-äthylalkohol und -chlorid zu gewinnenden *p*-Nitro-derivat (I), das durch mehrere Übergänge mit dem β -*p*-Oxyphenyl-äthyl-amin (II) und Hordenin (III) verknüpft ist und demnach die Substituenten in 1.4-Stellung am Benzolkern trägt,

II. HO.C₆H₄.[CH₂]₂.NH₂ ← I. O₂N.C₆H₄.[CH₂]₂.Cl → III. HO.C₆H₄.[CH₂]₂.N(CH₃)₂, noch ein weiteres Ausgangsmaterial zu verwenden, das ebenso sicher die Bedingung der 1.4-Substitution erfüllt.

Als solches kam das *p*-Nitro-benzylcyanid (IV) in Frage, da es durch Reduktion zunächst *p*-Amino-benzylcyanid (V) und weiterhin reines *p*-Toluidin (VI) liefert. Bei der großen Leichtigkeit, mit der die Cyangruppe überhaupt und namentlich im Benzylcyanid katalytisch hydriert wird²), schien es uns denkbar, daß es gelingen würde, daraus bei gemäßiger Hydrierung lediglich unter Wasserstoff-Zufuhr β -*p*-Nitro-phenyl-äthylamin (VII) zu erhalten, und da in letzterem ein Ersatz der Aminogruppe durch Chlor sicher ohne jede Atomverschiebung sich hätte erzwingen lassen, so wäre eine gewünschte Kontrolle dafür gegeben, ob das feste Nitrophenyl-äthylchlorid vom Schmp. 48—49° aus Phenyl-äthylalkohol tatsächlich eine absolut einheitliche, vom *o*-Isomeren vollkommen freie Verbindung darstellt.



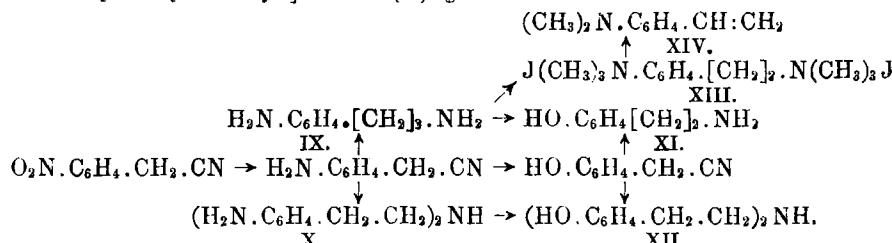
Leider stellte sich heraus, daß die Hydrierung des *p*-Nitro-benzylcyanids, die mit nascentem Wasserstoff primär zu einem Angriff auf die Nitrogruppe führt, auch bei der katalytischen Reduktion so verläuft, daß die Nitrogruppe zuerst in Mitleidenschaft gezogen wird; *p*-Nitrophenyl-äthylamin konnte auch nicht in kleinsten Mengen gewonnen werden. Wir waren daher genötigt, unserer Weg zu ändern, und schlugen nunmehr folgenden ein. Das leicht aus Benzylcyanid zu gewinnende Bis-[β -phenyl-äthyl]-amin, (C₆H₅.CH₂.CH₂)₂NH, läßt sich in Form seines Benzoylderivats bequem nitrieren; und die aus dem Nitriergemisch isolierbare feste Dinitro-verbindung, (O₂N.C₆H₄.CH₂.CH₂)₂N.CO.C₆H₅, liefert beim Destillieren mit PCl₅ scharf bei 49° schmelzendes β -Nitrophenyl-äthylchlorid, O₂N.C₆H₄.CH₂.CH₂.Cl. Da es nun in höchstem Maße unwahrscheinlich ist, daß der aus Phenyl-äthylchlorid und der aus der benzoylierten sekundären Base gewonnene Nitrokörper zufällig in so gleichem Betrage durch Isomere verunreinigt sind, daß genau gleich schmelzende Gemische resultieren, so folgt daraus, daß sie beide eben vollkommen rein und von Isomeren frei sein müssen.

¹⁾ B. 45, 1274 [1912].

²⁾ vergl. B. 56, 1988 [1923].

Die katalytische Hydrierung von *p*-Nitro-benzylcyanid, die primär in einem für unseren ersten Zweck unerwünschten Angriff auf die Nitrogruppe besteht, hat uns aber erlaubt, einige andere präparative Aufgaben im Gebiete der Äthyl-benzol-Reihe zu lösen.

Während es, wie oben erwähnt, nicht möglich ist, im Amino-benzylcyanid den Cyan-Komplex mit den üblichen Reduktionsmethoden zu hydrieren, kann man dieses Ziel recht einfach auf katalytischem Wege erreichen; man gewinnt, auch indem man direkt vom *p*-Nitro-benzylcyanid ausgeht, das β -*p*-Aminophenyl-äthylamin (IX), dessen Herausarbeitung keine Erschwerung dadurch erleidet, daß neben ihm noch, wie bei allen katalytischen Hydrierungen von Nitrilen, das sekundäre Bis-[β -*p*-aminophenyl-äthyl]-amin (X) gebildet wird.



Das β -*p*-Aminophenyl-äthylamin, das bis jetzt, und zwar ausgehend vom *p*-Nitrophenyl-äthylamin nur in Salzform gewonnen und gar nicht näher untersucht worden war, ist eine vollkommen beständige, durch vielseitige Reaktionsfähigkeit sich auszeichnende Base. Durch Behandlung mit 1 Mol. salpetriger Säure geht sie recht glatt in Tyramin (XI) über, für das sich so eine neue besonders einfache Darstellungsmethode ergibt, durch erschöpfende Methylierung und Spaltung läßt sich aus ihr das *p*-Dimethylamino-styrol (XIV) gewinnen, dessen Untersuchung uns, namentlich zum Vergleich mit dem Styrol selbst und dessen sauerstoffhaltigen Abkömmlingen, den von Klages³⁾ dargestellten Vinyl-phenoläthern, interessierte. Dabei fanden wir, daß während diese Äther, ähnlich dem Styrol und ähnlich dem von uns früher synthetisierten *o*-Vinylbenzylbromid, $\text{CH}_2:\text{CH.C}_6\text{H}_4.\text{CH}_2\text{Br}$ ⁴⁾, sich sehr leicht polymerisieren⁵⁾, das *p*-Vinyl-*N*-dimethyl-anilin sich ganz so wie auch das *o*-Vinylbenzyl-dimethyl-amin, $\text{CH}_2:\text{CH.C}_6\text{H}_4.\text{CH}_2.\text{N}(\text{CH}_3)_2$, und -piperidin, $\text{CH}_2:\text{CH.C}_6\text{H}_4.\text{CH}_2.\text{N} < \text{C}_5\text{H}_{10}$, und wie das [β -*o*-Vinylphenyl-äthyl]-dimethyl-amin, $\text{CH}_2:\text{CH.C}_6\text{H}_4[\text{CH}_2]_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ^{5a)}, durch recht große Stabilität auszeichnet. Man wird wohl kaum fehlgehen mit der Annahme, daß in allen diesen basischen Verbindungen der ungesättigte Stickstoff den Valenzüberschuß der Vinylgruppe bindet und so der Polymerisation entgegenwirkt.

Wie das β -*p*-Aminophenyl-äthylamin sich in Tyramin überführen läßt, so läßt sich auch das Bis-[β -*p*-aminophenyl-äthyl]-amin in Bis-[β -*p*-oxyphenyl-äthyl]-amin (XII) umwandeln, aber der Vorgang verläuft nicht glatt. Besser kommt man zum Ziel, wenn man das *p*-Oxybenzylcyanid der katalytischen Hydrierung unterwirft. Auch hier

³⁾ B. 36, 3584 [1903]. ⁴⁾ B. 50, 45 [1917].

⁵⁾ Über das Verhalten des von Hoering und Baum in D. R. P. 208 886 [Fr d l. IX, 907] beschriebenen *o*-Vinyl-phenols fehlen leider die Angaben.

^{5a)} J. v. Braun und L. Neumann, B. 53, 109 [1920].

findet nämlich neben der Bildung der primären Base (XI) eine umfangreiche Bildung der sekundären Base (XII) statt, die sich wegen ihrer geringen Basizität von der ersteren gut trennen und bequem rein fassen läßt.

Am bemerkenswertesten von ihrem Verhalten erscheint uns, daß sie sich nach einer freundlichen Feststellung von Hrn. Geh. Rat Pohl pharmakologisch viel weniger aktiv als das Tyramin erweist, so daß scheinbar zwei an denselben Stickstoff angegliederte Reste $\text{HO} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2$ — sich gegenseitig stören.

Wir kennen leider noch keine Analogefälle bei anderen pharmakologisch wirksamen Stoffen, um entscheiden zu können, ob hier eine Ausnahme oder die Regel vorliegt, und glauben, daß es nicht ohne Interesse wäre, diese Frage auf breiterer Grundlage zu beantworten; etwa so, daß man in Verbindungen mit zwei pharmakologisch wirksamen Centren A und B, gleichsinnig zu A noch ein weiteres Centrum B hinzufügt und dann den pharmakologischen Effekt untersucht.

Gleich zahlreichen anderen, von uns kürzlich untersuchten Nitrilen⁶⁾ sind auch das *p*-Amino- und das *p*-Oxy-benzylcyanid imstande, durch Hydrierung bei Gegenwart von Alkoholen mit leicht beweglichem Hydroxyl in gemischte sekundäre Basen überzugehen, so daß es z. B. ein leichtes ist, in Cyclohexanol-Lösung die Verbindungen $\text{H}_2\text{N} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot [\text{CH}_2]_2 \cdot \text{NH} \cdot \text{C}_6\text{H}_{11}$ und $\text{HO} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot [\text{CH}_2]_2 \cdot \text{NH} \cdot \text{C}_6\text{H}_{11}$ zu gewinnen; die letztergenannte, die auch aus der Aminoverbindung mit salpetriger Säure gewonnen werden kann, erweist sich dem Tyramin gegenüber genau so wie XII in ihren pharmakologischen Wirkungen recht abgeschwächt.

Beschreibung der Versuche.

Von den zwei Verbindungen, die uns als Ausgangsmaterial gedient haben, kann das Bis-[β -phenyl-äthyl]-amin aus Benzylcyanid unter den richtigen, kürzlich von uns angegebenen Bedingungen⁷⁾ mit ausgezeichneter Ausbeute gewonnen werden; das *p*-Nitro-benzylcyanid, für das Schorr⁸⁾ eine gute Darstellungsvorschrift gegeben hat, wird zweckmäßig zur völligen Reinigung vor der katalytischen Hydrierung im Vakuum überdestilliert, wobei es sich unter 12 mm bei 195—197° verflüchtigt.

β -*p*-Nitrophenyl-äthylchlorid aus Bis-[phenyl-äthyl]-amin.

Durch Benzoylierung nach Schotten-Baumann liefert Bis-[phenyl-äthyl]-amin glatt das Benzoylderivat, das zwar lange nicht so krystallisationsfreudig wie das *N*-Benzoyl-[phenyl-äthyl-amin] ist, durch vorsichtiges Umkristallisieren aus verd. Alkohol aber leicht in ganz reiner Form (Schmp. 61°) gewonnen werden kann.

0.0978 g Sbst.: 0.2998 g CO_2 , 0.0626 g H_2O . — 0.2612 g Sbst.: 10.4 ccm N (22°. 747 mm).
 $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{O.N}$. Ber. C 83.85, H 7.04, N 4.26. Gef. C 83.6, H 7.10, N 4.3.

Trägt man das Produkt in die 4-fache Menge rauchender, mit Eis-Kochsalz gekühlter Salpetersäure unter Rühren ein, gießt nach stattgefunder Lösung in Eisswasser und schüttelt unter Zugabe von etwas Äther gut durch, so scheidet sich zwischen der wäßrigen und der ätherischen Schicht eine in Äther schwer lösliche feste Masse ab, die nach dem Absaugen und Umkristallisieren aus Alkohol glänzende, gelbliche Blättchen vom Schmp. 152° darstellt und zwei Nitrogruppen, wie das weitere zeigt, in den Phenyl-äthyl-Resten enthält; Ausbeute 42%.

⁶⁾ B. 56, 1988 [1923].

⁷⁾ B. 56, 1988 [1923].

⁸⁾ B. 33, 170 [1900].

0.1036 g Sbst.: 0.2491 g CO₂, 0.0501 g H₂O. — 0.0816 g Sbst.: 7 ccm N (19°, 751 mm).
 $C_{23}H_{21}O_5N_3$. Ber. C 65.85, H 5.05, N 10.02. Gef. C 65.40, H 5.41, N 9.8.

Schmilzt man das Produkt mit 1 Mol. Phosphorpentachlorid zusammen und destilliert im Vakuum, so findet, nachdem sich das Phosphoroxychlorid verflüchtigt hat, eine recht glatte Spaltung statt, wobei die Hauptmenge ohne Anzeichen einer Zersetzung und unter Hinterlassung eines nur geringen Rückstandes bei 185—200° (16 mm) übergeht. Man gießt in Wasser, äthert aus und destilliert noch einmal, wobei der aus Benzonitril bestehende Vorlauf von der bei 175—180° (15 mm) siedenden Hauptfraktion glatt getrennt werden kann. Die letztere erstarrt sofort in der Vorlage, schmilzt bei 49° und zeigt mit reinem aus β -Phenyläthylchlorid dargestellten β -p-Nitrophenyl-äthylchlorid keine Depression.

0.0843 g Sbst.: 0.1606 g CO₂, 0.0332 g H₂O.

$C_8H_8O_2NCl$. Ber. C 51.75, H 4.35. Gef. C 51.97, H 4.41.

Mit Rücksicht darauf, daß das Benzylcyanid viel wohlfreier als der Phenyläthylalkohol ist, mit Rücksicht ferner darauf, daß die Herausarbeitung der reinen p-Nitroverbindung aus dem Gemisch der Nitrierungsprodukte des β -Phenyl-äthylchlorids eine mühsame und sehr schwankende Ausbeute⁹⁾ liefernde Operation darstellt, halten wir den neuen zum β -p-Nitrophenyl-äthylchlorid führenden Weg für den besseren, sobald man über eine zur Druck-Hydrierung des Benzylcyanids dienende Apparatur verfügt.

Katalytische Hydrierung des p-Nitro- und p-Amino-benzylcyanids.

Wiederholte Versuche zeigten uns, daß während in Gegenwart von Tetralin die Nitrogruppe im Nitro-benzylcyanid schon bei 120° zum Aminokomplex reduziert wird, die Aminogruppe unter diesen Bedingungen intakt bleibt und erst von 130° ab Wasserstoff aufnimmt. Man kann also nach Belieben Nitro-benzylcyanid mehr oder weniger weit reduzieren.

Zur Darstellung von Amino-benzylcyanid saugt man eine etwa 10-proz. Lösung des Nitrokörpers in Tetralin in den mit bereits reduziertem Ni-Katalysator beschickten Autoklaven ein und drückt bei 120° Wasserstoff ein, wobei nur wenig über die berechnete Menge (6 At.) absorbiert wird. Man verdünnt mit Äther, filtriert vom Nickel, fällt mit ätherischer Salzsäure, saugt ab, zerlegt das Chlorhydrat mit Alkali und destilliert die Base im Vakuum, wobei sich unter 11 mm bei 160—180° (der allergrößte Teil bei 177°) als schwach gefärbtes, in der Vorlage sehr schnell erstarrendes Öl übergeht. Das Destillat zeigt sofort den richtigen Schmelzpunkt (45—46°) und ist analysenrein. Die Ausbeute an p-Amino-benzylcyanid erreicht 70%.

0.0902 g Sbst.: 0.2394 g CO₂, 0.0504 g H₂O. — 0.1364 g Sbst.: 28 ccm N (23°, 750 mm).

$C_8H_8N_2$. Ber. C 72.69, H 6.10, N 21.2. Gef. C 72.41, H 6.25, N 20.9.

Es lieferte das bereits bekannte Chlorhydrat vom Schmp. 217—220° und ein in Alkohol leicht lösliches Pikrat vom Schmp. 185° (ber. N 19.39, gef. N 19.43).

Wenn man nach Aufnahme von 6 At. Wasserstoff durch das Nitro-benzylcyanid mit der Temperatur auf 130° heraufgeht, oder fertiges Amino-benzylcyanid bei dieser Temperatur hydriert, so ist die Wasserstoff-Aufnahme zwar eine recht glatte und schnelle (11 in 3 Min.), es finden aber sekundäre Zersetzung statt, und der Katalysator ist immer von einer harzigen Masse durchsetzt. Die im übrigen wie oben durchgeführte Aufarbeitung liefert in 70% Ausbeute ein Chlorhydrat, dessen Analyse auf ein Gemisch von salzaurem Aminophenyl-äthylamin und Diaminophenyl-äthylamin hinweist. Beide Basen lassen sich bequem durch fraktionierte Destillation trennen,

⁹⁾ vergl. J. v. Braun, B. 45, 1274 [1912], 46, 3050 [1913].

wenn man sie mit Alkali in Freiheit gesetzt und mit Chloroform (vergl. weiter unten) erschöpfend ausgezogen hat; unter 12 mm destilliert bei 160—180° das Diamin, bei 240—270° das Triamin über.

Das β -*p*-Aminophenyl-äthylamin (IX), das von Johnson und Guest¹⁰⁾ durch Reduktion von *N*-Acetyl-*p*-nitrophenyl-äthylamin und von Ehrlich und Pistschimuka¹¹⁾ durch Reduktion von *p*-Nitrophenyl-äthylamin in Form des salzauren Salzes (vergl. weiter unten) erhalten worden ist, geht beim nochmaligen Destillieren unter 12 mm bei 140—142° über und stellt in frischem Zustande ein farbloses, schwach basisch riechendes Öl dar, das an der Luft schnell Kohlensäure anzieht und sich beim Stehen rötlich färbt. Es löst sich in Wasser so leicht, daß es durch 10-proz. Lauge nicht ausgefällt und mit Äther nicht entzogen wird.

0.0988 g Sbst.: 0.2547 g CO₂, 0.0796 g H₂O. — 0.1118 g Sbst.: 20.2 ccm N (27°, 756 mm).
C₈H₁₂N₂. Ber. C 70.53, H 8.89, N 20.58. Gef. C 70.33, H 9.02, N 20.45.

Das Dichlorhydrat fanden wir in Wasser leicht löslich (Schmp. 270—280°); es schied sich aus Alkohol-Äther in Übereinstimmung mit Ehrlich und Pistschimuka und in Gegensatz zu Johnson und Guest krystallwasser-frei ab.

0.1070 g Sbst.: 0.1480 g AgCl.
C₈H₁₄N₂Cl₂. Ber. Cl 33.92. Gef. Cl 34.22.

Das Dipikrat (ber. N 18.86, gef. N 18.97) krystallisiert aus Wasser in orangefarbigen Nadeln, die sich bei 205—210° stürmisch zersetzen, die Dibenzoylverbindung ist in Alkohol schwer löslich und schmilzt bei 223° (ber. N 8.14, gef. N 8.00), die Diacetylverbindung läßt sich aus heißem Wasser umkrystallisieren und zeigt den Schmp. 190—192° (ber. C 65.42, H 7.32; gef. C 65.63, H 7.56), der Bis-Phenylsulfoharnstoff endlich löst sich kaum in Alkohol und schmilzt bei 166—167°.

0.1356 g Sbst.: 0.1586 g BaSO₄
C₂₂H₂₂N₄S₂. Ber. S 15.78. Gef. S 16.06.

Während die Überführung des salzauren Aminophenyl-äthylamins in Tyrosol, HO.C₆H₄.CH₂.CH₂.OH, nach Ehrlich und Pistschimuka (l. c.) sich nur sehr mangelhaft durchführen läßt, gelingt es recht glatt, daraus das Tyramin, HO.C₆H₄.CH₂.CH₂.NH₂, zu erhalten, wenn man mit 1 Mol. Natriumnitrit arbeitet, nach beendeter Stickstoff-Entwicklung von einigen dunklen Flocken filtriert, soda-alkalisch macht, eindampft und mit Alkohol auszieht. Der nach dem Abtreiben des Alkohols verbleibende feste Rückstand, dessen Menge etwa 80% der Theorie beträgt, liefert beim Überdestillieren im Vakuum die reine Phenolbase vom Schmp. 159—161°.

0.1140 g Sbst.: 0.2920 g CO₂, 0.0844 g H₂O.
C₈H₁₁ON. Ber. C 70.03, H 8.09. Gef. C 89.88, H 8.28.

Bis-[β -*p*-aminophenyl-äthyl]-amin (X), das unter 1—2 mm bei 200—220° ohne merkliche Anzeichen von Zersetzung destilliert, stellt wie das *p*-Aminophenyl-äthylamin, ein dickes Öl dar, riecht aber schwächer basisch und ist in Wasser nicht löslich.

0.0844 g Sbst.: 0.2326 g CO₂, 0.0650 g H₂O. — 0.0738 g Sbst.: 10.5 ccm N (23°, 753 mm).
C₁₆H₂₁N₃. Ber. C 75.24, H 8.29, N 16.46. Gef. C 75.19, H 8.62, N 16.26.

Das Trichlorhydrat ist in Wasser und Alkohol schwer löslich und schmilzt unter Zersetzung bei 270—275° (ber. Cl 29.17, gef. Cl 28.96), das Tripikrat (ber. N 17.84, gef. N 17.79) krystallisiert schlecht aus Alkohol-Äther und schmilzt bei 135—140°, die Triacetylverbindung bei 189—191°, die in allen Lösungsmitteln kaum lösliche Dibenzoylverbindung bei 270—280°.

¹⁰⁾ Am. 43, 310 [1910].

¹¹⁾ B. 45, 2434 [1912].

0.1092 g Sbst.: 8.4 ccm N (22°, 754 mm).

$C_{30}H_{29}O_2N_3$. Ber. N 9.07. Gef. N 8.83.

Setzt man das Triamin in saurer Lösung mit 2 Mol. Natriumnitrit um, filtriert von einer geringen dunklen Abscheidung und macht soda-alkalisch, so fällt das allerdings stark verunreinigte Bis-[β -*p*-diphenyl-äthyl]-amin (vergl. den nächsten Abschnitt) aus, das erst aus Alkohol umkristallisiert und dann zur Identifizierung in das schwerlösliche bei 219—229° schmelzende Chlorhydrat übergeführt wurde.

Katalytische Hydrierung von *p*-Oxy-benzylcyanid¹²⁾.

Durch Vakuum-Destillation gereinigtes *p*-Oxy-benzylcyanid nimmt in Tetralin-Lösung bei 120—130° Wasserstoff auf. Der Autoklaven-Inhalt stellt nach dem Erkalten eine schwach gelb gefärbte Flüssigkeit dar, in der ein feinkristalliner Körper (A) suspendiert ist; am Boden befindet sich eine kompakte, aus Nickel und organischer Substanz bestehende Masse. A stellt fast reines β -*p*-Oxyphenyl-äthylamin (XI) dar, wird durch Absaugen getrennt und durch 2-maliges Umkristallisieren aus Alkohol gereinigt (Schmp. 161°). Die Bodenmasse wird am besten mit Aceton ausgezogen, mit dem Filtrat von A vereinigt, salzsauer gemacht, durch Wasserdampf von Aceton und Tetralin befreit, abgekühlt, von einer geringen Menge Harz filtriert, im luftverdünnten Raum stark konzentriert und mit Soda versetzt. Es scheidet sich die Hauptmenge des Bis-[oxyphenyl-äthyl]-amins (XII) in Form bald in ein feinkristallines Pulver übergehender Flocken ab, während ein Teil noch mit etwas Oxyphenyl-äthylamin in Lösung bleibt. Man dampft zur Trockne, extrahiert den Rückstand mit Alkohol, dunstet ein und löst in warmer Salzsäure. Beim Erkalten scheidet sich das schwer lösliche Chlorhydrat der sekundären Phenolbase ab (aus dem die Base mit Soda freigemacht werden kann), durch Übersättigen des Filtrats mit Ammoniak gewinnt man die primäre Phenolbase. Die Gesamtausbeute an beiden beträgt etwa 60%, ihr Mengenverhältnis ist rd. 1:1, schwankte aber ein wenig bei den einzelnen Versuchen. Das Bis-[oxyphenyl-äthyl]-amin (XII) ist in reinem Zustande farblos und schmilzt bei 194°, ist in Wasser schwer, leichter in Alkohol löslich.

0.1198 g Sbst.: 0.3280 g CO_2 , 0.0824 g H_2O . — 0.1124 g Sbst.: 5.4 ccm N (20°, 752 mm).

$C_{16}H_{19}O_2N$. Ber. C 74.65, H 7.47, N 5.44. Gef. C 74.67, H 7.64, N 5.41.

Mit Salzsäure entsteht ein gut kristallisierendes, schwer lösliches Chlorhydrat vom Schmp. 220°.

0.1417 g Sbst.: 0.0707 g Ag Cl.

$C_{18}H_{20}O_2NCl$. Ber. Cl 12.11. Gef. Cl 12.34.

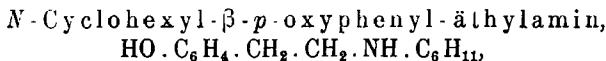
Leicht löslich im Gegensatz zum Chlorhydrat ist das Sulfat. Die Acetylverbindung ist ölig, gut kristallisiert (aus Alkohol) lässt sich das bei 102° schmelzende Tribenzoylderivat erhalten.

0.1228 g Sbst.: 0.3514 g CO_2 , 0.0472 g H_2O .

$C_{37}H_{31}O_5N$. Ber. C 78.01, H 4.46. Gef. C 78.06, H 4.29.

Pharmakologisch erweist sich die Base zum Vergleich zum *p*-Oxyphenyl-äthylamin als außerordentlich schwach wirksam. Um festzustellen, ob vielleicht die Belastung des Stickstoffs mit einem zweiten recht großen Substituenten an dieser Schwäche mitwirkt, benutzten wir das von uns kürzlich festgestellte Verhalten von Nitrilen gegen katalytisch angeregten Wasserstoff in Gegenwart von reaktionsfähigen Alkoholen und stellten das

¹²⁾ Bearbeitet von Fr. Dr. A. Neiken.



her.

Die Reduktion von *p*-Oxy-benzylcyanid in Cyclohexanol-Lösung verläuft außerordentlich glatt und kann genau wie die Reduktion in Tetralin bei 120—130° bewerkstelligt werden. Wenn man die Reduktionsmasse mit Äther verdünnt und mit ätherischer Salzsäure versetzt, so scheidet sich in über 80% Ausbeute ein Gemisch der drei theoretisch möglichen Chlorhydrate ab, in dem das Salz der cyclohexyl-haltigen Base bei weitem überwiegt. Es wird durch Lösen der Salzmasse in heißem Alkohol und Abkühlen sofort fast rein mit über 40% Ausbeute gewonnen. Das Filtrat liefert nach dem Eindampfen, Lösen in Wasser und Zusatz von wenig Soda eine Fällung, aus der mit Äther noch fast 15% Cyclohexylbase herausgewaschen werden kann, während etwas Bis-[oxy-phenyl-äthyl]-amin ungelöst bleibt. Im soda-alkalischen Filtrat endlich sind noch weitere Mengen dieser Dioxybase (zusammen etwa 18%) neben Tyramin (etwa 8%) enthalten, die man teils durch passende Behandlung mit Soda, teils auf Grund der verschiedenen Löslichkeit der Chlorhydrate, wie vorhin beschrieben, trennen kann.

Das Cyclohexyl-oxyphenyl-äthylamin krystallisiert nach dem Freimachen aus dem salzauren Salz oder nach dem Überdestillieren (es siedet unter 15 mm unzersetzt bei 220—223°) nur ganz langsam. Schön krystallisiert gewinnt man es durch Lösen in Äther und Zusatz von Petroläther, wobei es sich langsam in prachtvollen, zu Rosetten angeordneten Nadeln vom Schmp. 94° abscheidet.

0.1150 g Sbst.: 0.3244 g CO_2 , 0.1012 g H_2O . — 0.1107 g Sbst.: 6.2 ccm N (21°, 750 mm).
 $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{ON}$. Ber. C 76.66, H 9.66, N 6.39. Gef. C 76.95, H 9.87, N 6.41.

Das Chlorhydrat ist sowohl in Alkohol als auch in Wasser schwer löslich und schmilzt bei 258—260°.

0.1781 g Sbst.: 0.0984 g Ag Cl.
 $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{ONCl}$. Ber. Cl 13.87. Gef. Cl 13.53.

Das Sulfat wird von Wasser leicht aufgenommen. Schön krystallisiert erhält man auch das bei 198° schmelzende Pikrat und die in kaltem Alkohol schwer lösliche Dibenzoylverbindung vom Schmp. 137° (ber. N 3.23, gef. N 3.37).

Noch leichter, denn schon bei 90° verläuft die Hydrierung des *p*-Amino-benzylcyanids bei Gegenwart von Cyclohexanol.

Um das [β -*p*-Aminophenyl-äthyl]-cyclohexyl-amin, $\text{H}_2\text{N} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH} \cdot \text{C}_6\text{H}_{11}$, zu gewinnen, fanden wir es am zweckmäßigsten, die Reduktionsmasse mit ätherischer Salzsäure zu fällen, das scharf abgesaugte Chlorhydrat mit Alkali zu zerlegen und das Basen-Gemenge bei sehr niedrigem Druck zu destillieren. Unter 1 mm geht unterhalb von 150° etwas Amino-benzylcyanid und Aminophenyl-äthylamin über, bei 150—170°, und zwar der Hauptmenge nach bei 160° die neue Base, über 200° das früher erwähnte Triamin. Das [Aminophenyl-äthyl]-cyclohexyl-amin, das nach einmaligem Überdestillieren ein nur schwach gelblich gefärbtes, ziemlich dickes, nicht erstarrendes Öl darstellt, kann in einer 40—45% betragenden Ausbeute gefaßt werden.

0.2102 g Sbst.: 0.5913 g CO_2 , 0.1946 g H_2O . — 0.0927 g Sbst.: 10.4 ccm N (18°, 765 mm).
 $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_2$. Ber. C 77.00, H 10.16, N 12.84. Gef. C 76.74, II 10.56, N 13.25.

Das Dichlorhydrat, $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{Cl}_2$, (ber. Cl 24.35, gef. Cl 24.02) ist in Wasser ziemlich leicht löslich, das Pikrat, welches nur 1 Mol. Pikrinsäure enthält, schmilzt

bei 147° , die Diacetylverbindung bei 129° , die Dibenzoylverbindung (ber. N 6.57, gef. N 6.74) bei 140° . Mit Alkali und Jodmethyl läßt sich das Diauin leicht erschöpfend methylieren; das diquartäre Jodid ist schwer löslich in Alkohol und schmilzt bei $186-188^{\circ}$.

0.1612 g Sbst.: 0.1382 g AgJ. — 0.1396 g Sbst.: 5.9 ccm N (17° , 759 mm).

$C_{19}H_{34}N_2J_2$. Ber. N 5.15, J 46.64. Gef. N 4.97, J 46.34.

Durch Zusatz von 1 Mol. $NaNO_2$ zur schwefelsauren Lösung der Base, Aufkochen, Abkühlen und Fällen mit Soda läßt sich mit $\frac{2}{3}$ der erwarteten Ausbeute *p*-Oxyphenyläthyl-hexyl-amin erhalten, das durch sein schwerlösliches Chlorhydrat hindurch bequem rein zu gewinnen war (ber. Cl 13.87, gef. Cl 13.88).

In pharmakologischer Beziehung stellte Ihr. Geh. Rat Pohl fest, daß die Angliederung des hydro-aromatischen Ringes an den Stickstoff im Tyramin dessen bekannte Wirkungen weitgehend schwächt.

p-Dimethylamino-styrol, $(CH_3)_2N \cdot C_6H_4 \cdot CH:CH_2$.

Daß das Produkt der erschöpfenden Methylierung des *p*-Aminophenyläthylamins, $J(CH_3)_3N \cdot C_6H_4 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot N(CH_3)_3J$, nach dem Ersatz des Jods durch Hydroxyl sich bei höherer Temperatur an beiden Stickstoffatomen ungleichmäßig im Sinne der Gleichung

$(HO)(CH_3)_3N \cdot C_6H_4 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot N(CH_3)_3(OH)$

$= CH_3OH + (CH_3)_2N \cdot C_6H_4 \cdot CH:CH_2 + H_2O + N(CH_3)_3$

verändern würde, hielten wir nach allen bisherigen Erfahrungen¹³⁾ für völlig sicher, und mit dieser Erwartung stimmten auch unsere Versuche überein. Ganz unerwarteten Schwierigkeiten begegneten wir aber bei der Darstellung des diquartären Jodids; zuweilen entsteht es in vorzüglicher Reinheit und völlig einheitlicher Form, zuweilen dagegen erhält man ein viel jod-ärmeres Produkt von wechselndem Schmelzpunkt, das ohne recht ersichtlichen Grund seine Entstehung entweder einer unvollständigen Methylierung oder (wohl eher) einer weiteren Veränderung in der alkalischen Flüssigkeit verdanken muß. Zur Umgehung dieser Klippe hat es sich zweckdienlich erwiesen, erst das β -*p*-Dimethylaminophenyl-äthylamin, $(CH_3)_2N \cdot C_6H_4 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot NH_2$, zu gewinnen und dieses zu methylieren.

Methyliert man das *p*-Amino-benzylcyanid erschöpfend, so geht es in ausgezeichneter Ausbeute (80%) in das quartäre Produkt $J(CH_3)_3N \cdot C_6H_4 \cdot CH_2 \cdot CN$ über, das sich beim Erkalten der wäßrigen Lösung analysenrein in Form orangefarbiger Nadeln vom Schmp. 177° abscheidet.

0.1805 g Sbst.: 0.1411 g AgJ.

$C_{11}H_{15}N_2J$. Ber. J 42.01. Gef. J 42.23.

Bei der thermischen Spaltung im Vakuum geht es unter Abgabe von Jodmethyl fast quantitativ in das *p*-Dimethylamino-benzylcyanid $(CH_3)_2N \cdot C_6H_4 \cdot CH_2 \cdot CN$ über, das unter 11 mm bei $162-165^{\circ}$ siedet, alsbald erstarrt und dann bei $55-56^{\circ}$ schmilzt.

0.0806 g Sbst.: 12.2 ccm N (17° , 755 mm).

$C_{10}H_{12}N_2$. Ber. N 17.49. Gef. N 17.70.

Es liefert ein bei 162° schmelzendes Chlorhydrat (ber. Cl 18.03, gef. Cl 17.80) und ein schön krystallisiertes Pikrat vom Schmp. 127° (ber. N 18.0, gef. N 18.23).

Durch Reduktion mit Natrium und Alkohol (die katalytische Hydrierung wird zweifellos auch gut zum Ziele führen) gewannen wir daraus das β -*p*-Dimethylaminophenyl-äthylamin, das mit 55% Ausbeute unter 11 mm bei $120-125^{\circ}$ destilliert, flüssig und farblos ist.

¹³⁾ vergl. z. B. J. v. Braun, A. 382, 1 [1911].

0.1953 g Sbst.: 0.5265 g CO₂, 0.1732 g H₂O. — 0.1112 g Sbst.: 16.4 ccm N (21°, 754 mm).
 $C_{10}H_{16}N_2$. Ber. C 73.11, H 9.82, N 17.06. Gef. C 73.36, H 9.90, N 16.99.

Mit Salzsäure liefert es ein öliges Chlorhydrat, mit Pikrinsäure ein festes Pikrat vom Schmp. 133—135° (ber. N 18.01, gef. N 18.20).

Die erschöpfende Methylierung dieses dimethylierten *p*-Aminophenyl-äthylamins verlief nun auffallenderweise unter den üblichen Bedingungen in der Regel ganz normal¹⁴⁾ und lieferte das in Wasser und Alkohol schwer lösliche diquartäre Jodid als farblose, bis 300° nicht schmelzende Krystallmasse.

0.0979 g Sbst.: 0.0964 g AgJ.

$C_{14}H_{26}N_2J_2$. Ber. J 53.31. Gef. J 53.23.

Bei der Umsetzung mit Silberoxyd, Eindampfen und Destillieren im Vakuum erhält man ein basisches Öl, das beim Rektifizieren, nur einen ganz kleinen Rückstand hinterlassend, bei 90—91° siedet und das reine *p*-Vinyl-*N*-dimethyl-anilin (XIV) darstellt; Ausbeute 75%.

0.0980 g Sbst.: 0.2932 g CO₂, 0.0802 g H₂O.

$C_{10}H_{18}N$. Ber. C 81.58, H 8.90. Gef. C 81.62, H 9.16.

Die neue ungesättigte Base ist frisch destilliert völlig farblos, besitzt einen eigentümlichen scharfen Geruch und entfärbt momentan eiskalte schwefelsaure Permanganat- und Brom-Schwefelkohlenstoff-Lösung. Im letzteren Fall wird ein sehr hygroskopischer, in Wasser löslicher Niederschlag von unscharfem Schmp. gebildet, der vermutlich durch Aufeinanderwirkung mehrerer Moleküle des *p*-[α , β -Dibrom-äthyl]-*N*-dimethyl-anilins zu stande kommt.

Das Chlorhydrat der Vinylbase ist ölig, gibt aber ein festes, in Wasser recht leicht lösliches Platinsalz vom Schmp. 150° (ber. Pt 27.7, gef. Pt 28.02). Das Pikrat krystallisiert aus Alkohol in gelben Blättchen vom Schmp. 120—121° (ber. N 14.90, gef. N 15.12).

Beim Stehen färbt sich das Vinyl-dimethyl-anilin gelblich, unterliegt aber keiner tieferen Veränderung; es liefert dieselben Salze und läßt nur eine geringe Änderung in der Dichte erkennen, für die wir z. B. am 19. September 1922 den Wert (d_4^{16}) 0.9623, am 18. Oktober 1922 0.9663 fanden. Eine Polymerisation an dem Styrol-Komplex wird also durch die Dimethylamin-Gruppe fast restlos aufgehalten.

864. Julius v. Braun und Jon Seemann: Ringschluß und Farbigkeit.

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

(Eingegangen am 17. August 1923.)

Gelegentlich des Nachweises von Spuren der *N*-Alkyl-tetrahydro-chinolin- und *N*-Alkyl-dihydro-indol-Basen mit salpetriger Säure, neben den mit salpetriger Säure nicht reagierenden Produkten der Natriumamalgam-Ringsprengung¹⁾, fiel uns häufig auf, wie außerordentlich empfindlich diese Reaktion hier ist; bei zahlreichen Versuchen, die wir in den letzten Jahren darüber ausführten, hatten wir stets das Gefühl, daß sie noch in Kon-

¹⁴⁾ Einmal erhielten wir allerdings auch ein viel jod-ärmeres Produkt.

¹⁾ vergl. B. 49, 501, 1283, 2613 [1916], 50, 50 [1917], 51, 1215 [1918], 55, 3803 [1922], 56, 1570 [1923].