

5. Werner Buth, Fritz Külz und Karl W. Rosenmund: Über Synthesen spasmolytisch wirkender Stoffe.

[Aus d. Pharmazent. u. d. Pharmakolog. Institut d. Universität Kiel.]

(Eingegangen am 21. November 1938.)

Spasmolytica sind Heilmittel, welche die an der glatten Muskulatur (z. B. Bronchien, Magen, Darm, Gallenblase) auftretenden krampfartigen Zustände zu lösen vermögen. Zu den bekanntesten dieser Mittel zählt das aus Opium gewinnbare Papaverin, das einen wichtigen Bestandteil unseres Arzneischatzes bildet.

Infolge der durch internationale Vereinbarungen eingeschränkten Verarbeitung von Opium verringerten sich die zur Verfügung stehenden Mengen des jährlich entfallenden Papaverins¹⁾ so weit, daß man nach Ersatz suchen mußte. Da sich die Synthese des Papaverins selbst nicht auf wirtschaftlicher Basis durchführen ließ, so versuchte man es — nicht ohne Erfolg — mit billiger zu gewinnenden Verbindungen von ähnlicher Konstitution wie das Papaverin, also mit Isochinolinderivaten (Eupaverin, Perparin, Octaverin) oder mit Stoffen von anderem Bau und anderem Wirkungsmechanismus (Octin, Trasentin).

Es ist jedoch nicht nur die Unsicherheit in der Versorgung mit natürlichem Papaverin, welche das Aufsuchen von Ersatzpräparaten nahe legte, sondern auch das Bedürfnis, gewisse als nachteilig empfundene Eigenschaften des Papaverins durch Schaffung eines neuen Spasmolyticums auszuschalten. Es sind in erster Linie physikalisch-chemische Eigenschaften der arzneilich verwendeten Papaverinsalze, welche ihre Anwendung erschweren und ihre Wirkung unsicher machen²⁾.

Das Papaverin besitzt ebenso wie die ihm nachgebildeten Isochinolinderivate nur schwach basische Eigenschaften. Seine Salze geben sauer reagierende und leicht hydrolysierende Lösungen, welche die Injektion schmerzhaft machen und in Berührung mit dem Gewebe infolge Neutralisation die fast unlösliche Base an der Injektionsstelle ausscheiden. Dadurch wird die Resorption verzögert und die Wirkung unsicher und unzuverlässig.

So fand man³⁾, daß nach Injektion von 0.1 g Papaverin in 2-proz. Lösung nach 2 Std. nur die Hälfte resorbiert war, obwohl die Einspritzungen auf eine längere Strecke in gleichen Abständen verteilt wurde.

Außer der Ausmerzung dieser unerwünschten Eigenschaften war auch eine bessere Löslichkeit zu fordern, damit die wirksame Dosis in der gebräuchlichen 1-ccm-Ampulle untergebracht werden konnte. Auch war eine Wirkungssteigerung nicht unerwünscht.

Da die angestrebten Verbesserungen nach den bisherigen Erfahrungen mit einem Isochinolinderivat nicht erreichbar schienen, außerdem die Variationsbreite des Isochinolmoleküls zwecks Gewinnung sehr zahlreicher Vergleichspräparate nicht groß genug war, so wandten wir uns einer Möglichkeit zur Synthese spasmolytisch wirkender Stoffe zu, die sich aus folgenden Überlegungen ergab:

¹⁾ Mercks Jahresber. 1930, 15.

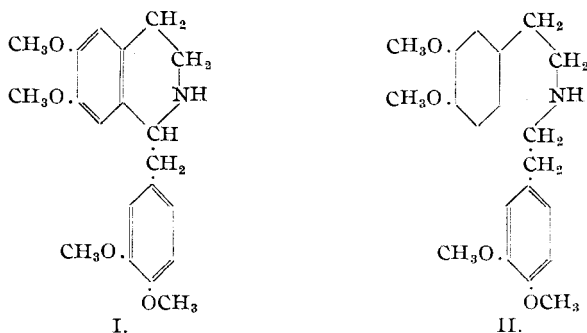
²⁾ s. auch Külz-Rosenmund, Klin. Wschr. **17**, 344 [1938].

³⁾ Arch. exper. Pathol. Pharmakol. **164**, 158 [1932].

Wiederholt ist festgestellt worden, daß Verbindungen mit hydrierten Ringen ihre charakteristische physiologische Wirkung beibehalten, wenn der Ring aufgespalten wird.

Metanicotin⁴⁾, β -Pyridyl-, δ -Butylen-methylamin, in welchem der Pyrrolidinring des Nicotins aufgespalten ist, wirkt qualitativ wie Nicotin und manche entsprechende Abwandlungsprodukte des Cocains wirken lokalanästhetisch.

Tetrahydropapaverin (I) besitzt qualitativ gleiche, quantitativ allerdings wesentlich schwächere Wirkungen als das Papaverin. Es war nun die Frage, ob diese Wirkung im Prinzip auch bei der Sprengung des Heterorings erhalten blieb.



Da der dabei entstehende Körper II, ein Bis-[dimethoxyphenyl-äthyl]-amin, bei Beginn dieser Untersuchung noch nicht bekannt und seine Synthese zu mühsam war, als daß die Frage schnell entschieden werden konnte, so wurde geprüft⁵⁾, ob der Grundkörper, das leichter zugängliche Bis-[phenyl-äthyl]-amin, spasmolytische Eigenschaften besitzt. Tatsächlich zeigte es sich, daß diese Verbindung die Baryterregung der glatten Muskulatur verhindert bzw. aufhebt, wenn auch in wesentlich schwächerem Maße wie Papaverin.

Durch diese Feststellung war der Weg für die Bearbeitung der großen Körperklasse der Bis-[phenylalkyl]-amine freigemacht, und fast unerschöpfliche synthetische Möglichkeiten geben Gelegenheit, die Untersuchung auf breiter Basis durchzuführen.

Da es sich hier um Verbindungen von verhältnismäßig einfacher Struktur handelt, so kann in diesen Mitteilungen nicht über komplizierte Synthesen und chemisch bemerkenswerte Reaktionen berichtet werden. Trotzdem dürften sie für den Chemiker nicht ohne Interesse sein, weil hier gezeigt wird, daß auch Gruppen einfach aufgebauter Verbindungen Vertreter mit nicht nur wertvollen, sondern auch recht verschiedenartigen Wirkungen enthalten können, ja, daß einzelne Verbindungen nach mehreren verschiedenen Richtungen zu wirken vermögen, entsprechend einigen kompliziert aufgebauten Alkaloiden, obwohl ihr Molekül nur eine einzige Wirkungsgruppe enthält. Soweit es sich bisher überblicken läßt, finden sich unter den von uns untersuchten Bis-[phenyl-äthyl]-aminen solche mit ausgezeichnet spasmolytischen Eigenschaften, mit anästhesierendem Vermögen und mit Wirkung auf das Atmungszentrum ähnlich der des Lobelins.

⁴⁾ Ringhartz, Dissertat. Kiel, 1895.

⁵⁾ Schröder, Dissertat. Kiel, 1932.

Die Arbeiten wurden im Jahre 1929 begonnen. Die Darstellung der zahlreichen Substanzen erfolgte im Pharmazeutischen Institut der Universität Kiel, ihre pharmakologische Prüfung wurde im pharmakologischen Institut ebendort durchgeführt. Die wichtigsten Substanzen lagen bereits im Jahre 1932 vor, doch wurde die Zahl der zu untersuchenden Verbindungen bis in die letzte Zeit hinein vermehrt. Die vorliegende Mitteilung berichtet über die Ergebnisse des ersten Untersuchungsabschnittes, der die richtunggebenden Ergebnisse brachte. Die nachfolgenden Mitteilungen sollen die endgültigen Ergebnisse der späteren Arbeiten bringen.

Ausgehend vom β -[3.4-Dimethoxy-phenyl]-äthylamin, wurden zuerst folgende Amine dargestellt und in Form ihrer salzsauren Salze geprüft.

Tafel 1.

Nr.	Bezeichnung	Wirkung am Kaninchendarm. Papaverin = 1
1	Bis-[β -(3.4-dimethoxy-phenyl)-äthyl]-amin	0.15—0.2
6	β -[3.4-Dimethoxy-phenyl]-äthyl]- β phenyläthyl-amin	0.2 —0.25
21	[β -Oxy- β -(3.4-Dimethoxyphenyl-äthyl)]- β -phenyläthyl-amin ..	0.15—0.2
7	[3.4-Dimethoxyphenyl-isopropyl]- β -phenyläthyl-amin	0.2
20	Bis-[(3.4-dimethoxy-phenyl)-isopropyl]-amin	0.5
9	Bis-[β -(3.4-dimethoxy-phenyl)-äthyl]-methyl-amin	0.1 —0.15

Wie Tafel 1 zeigt, betrug die Wirkung der sekundären Basen im Durchschnitt 0.2 (am Katzendarm 0.1), die Wirkung der tertiären Base (9) ist etwas schwächer 0.1.

Für die blutdrucksenkende Wirkung der letzteren wurde der Wert 2.5 gefunden (Papaverin = 1).

Besonders zu bemerken ist, daß die nur einseitig methoxylierte Base (6) die Wirkungsstärke der in beiden Kernen methoxylierten Base (1) nicht nur nicht beibehält, sondern sogar ein wenig überschreitet, und daß die Wirksamkeit der in der Seitenkette methylierten Base (7) nach Einführung einer zweiten Methylgruppe in die Seitenkette des zweiten Benzolkerns (20) beträchtlich ansteigt. Die Löslichkeit der Verbindung 1 ist kleiner als diejenige der einseitig methoxylierten Base (6). Sehr günstig wird die Löslichkeit durch Methylierung am Stickstoff (9) sowie durch Einführung einer Methyl- oder Oxygruppe in die Seitenkette beeinflusst.

Unter Ausnutzung vorstehender Ergebnisse wurden, von einfach kern-methoxylierten Verbindungen ausgehend, folgende Basen dargestellt:

Tafel 2.

Nr.	Bezeichnung	Wirkung Papaverin = 1
2	Bis-[β -(2-methoxy-phenyl)-äthyl]-amin	1
8	Bis-[β -(4-methoxy-phenyl)-äthyl]-methyl-amin	0.5
11	[β -(4-Methoxy-phenyl)-äthyl]-[β -phenyl-äthyl]-amin	0.3
12	[(4-Methoxy-phenyl)-isopropyl]-[β -phenyl-äthyl]-amin	0.3—0.5
14	[β -(4-Methoxy-phenyl)-äthyl]-[phenyl-isopropyl]-amin	1—2

Die Wirkung der Amine der Tafel 2 ist stärker als die der zuerst hergestellten, das Papaverin wird bereits erreicht (2) z. Tl. übertroffen (14). Der Vergleich zwischen 2 und 8 zeigt ebenso wie der zwischen 1 und 9 der Tafel 1, daß die tertiäre Base weniger wirksam ist als die sekundäre.

Die Löslichkeit der symmetrischen Base (2) war sehr schlecht, sie wurde besser durch Einführung einer Methylgruppe in die Seitenkette (11 = 1:200) 12 und 14 = 1:100).

Von Verbindungen mit der Methylendioxygruppe im Benzolkern wurden die folgenden untersucht.

Tafel 3.

Nr.	Bezeichnung	Wirkung Papaverin = 1
10	Bis-[β -(3.4-methylendioxy-phenyl)-äthyl]-amin	0.66
15	[β -(3.4-Methylendioxy-phenyl)-äthyl]-[β -phenyl-äthyl]-amin ..	0.5—0.6
16	[3.4-Methylendioxy-phenyl-isopropyl]-[β -phenyl-äthyl]-amin ..	0.6

Auch hier ist die Löslichkeit nach Einführung der Methylgruppe in die Seitenkette am günstigsten (16 = 1:50).

Wie aus Tafel 1 und 2 entnommen werden kann, wirken die Verbindungen, welche zweifach methoxylierte Phenylreste entsprechend dem Papaverin enthalten, weniger stark als solche mit einfach methoxylierten aromatischen Resten. Dies legte den Versuch nahe, zu prüfen, wie sich der Fortfall der Methoxygruppe überhaupt auswirkt, bzw. welchen Einfluß es hat, wenn die Methoxygruppe aus dem Kern in die Seitenkette verschoben wurde. Die Ergebnisse finden sich in Tafel 4.

Tafel 4.

Nr.	Bezeichnung	Wirkung Papaverin = 1
3	Bis-[β -phenyl-äthyl]-amin	0.3—0.5
13	Phenylisopropyl- β -phenyläthyl-amin	0.5
19	[β -Methoxy- β -phenyl-äthyl]-[β -phenyl-äthyl]-amin	1—2
17	Bis-[β -Methoxy- β -phenyl-äthyl]-amin	1 u. mehr
4	Bis-[β -phenyl-äthyl]-methyl-amin	0.2—0.5
23	Bis-[phenyl-isopropyl]-amin	1.5—2
18	[β -Methoxy- β -phenyl-äthyl]-[phenyl-isopropyl]-amin	mehr als 1

Man erhält das interessante Ergebnis, daß eine Methoxygruppe im Benzolkern für die Wirkung nicht notwendig ist, und daß die Methoxygruppe mit Vorteil in die Seitenkette verschoben werden kann (19, 17, 18), daß aber hier auch mit gutem Erfolg ihr Einsatz durch eine Methylgruppe möglich ist.

Eine Anzahl der genannten Basen besitzen in ihrem Molekül ein oder zwei asymmetrische C-Atome. Es war daher von Interesse, die u. U. zu erwartenden Unterschiede in der Wirkung der einzelnen Isomeren an einem Beispiel kennen zu lernen. Es wurden aus der Verbindung 23, die 2 asymmetrische C-Atome enthält, die drei möglichen Formen isoliert, deren Wirkungsstärke in Tafel 5 angegeben ist.

Tafel 5.

$$\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH}_2 \cdot \underset{\text{CH}_3}{\underset{|}{\text{CH}}} \cdot \text{NH} \cdot \underset{\text{CH}_3}{\underset{|}{\text{CH}}} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_5 \quad (23)$$

Gemisch von <i>racem</i> - und <i>meso</i> -Form	Wirkung 0.5—1.---
Das Racemat	1.5—2
<i>d</i> -Base	1.5
<i>l</i> -Base	1.5—2
<i>meso</i> -Form	0.7—1

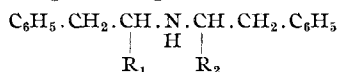
Die Giftigkeit der *meso*-Form ist dreimal so groß wie die des Racemats, *racem*- und optisch aktive Form sind gleich wirksam.

Da nach Tafel 4 die Einführung von Substituenten in die Seitenketten die Wirkung günstig beeinflusst, untersuchten wir den Einfluß, den der Ersatz der Methylgruppe in der Seitenkette des Phenylisopropyl-phenylaethyl-amins (13) durch andere Kohlenwasserstoffreste hat — s. Tafel 6 —.

Tafel 6.

Nr.	Bezeichnung	Wirkung Papaverin = 1
24	[α -Äthyl- β -phenyl-äthyl]-[β -phenyl-äthyl]-amin	2
25	[α -Propyl- β -phenyl-äthyl]-[β -phenyl-äthyl]-amin	2
26	[α -Isobutyl- β -phenyl-äthyl]-[β -phenyl-äthyl]-amin	3
27	[α, β -Diphenyl-äthyl]-[β -phenyl-äthyl]-amin	3 und mehr
28	[α, β -Diphenyl-äthyl]-[β -methoxy- β -phenyl-äthyl]-amin	3—4
29	[α -Benzyl- β -phenyl-äthyl]-[phenyl-isopropyl]-amin	4

Die in Tafel 6 enthaltenen Verbindungen zeigen im Vergleich mit den zuvor untersuchten eine außerordentliche Wirkungssteigerung. Keine von ihnen ist schwächer als Papaverin, dieses wird vielmehr um ein mehrfaches übertroffen. Die Zusammenstellung läßt ferner erkennen, daß die Substitution im Phenylrest durch Alkoxygruppen, die bei Verbindungen von Papaverintypus den Ausschlag gibt, für die Wirkung der Bisphenylaethylaminbasen ohne Bedeutung zu sein scheint, daß dafür aber die Gestalt der Seitenketten bestimmend ist. Dies zeigt deutlich folgende Betrachtung: Gibt man den Verbindungen der Tafel 6 folgende allgemeine Formel



so zeigt die Verbindung $\text{R}_1 = \text{H}$, $\text{R}_2 = \text{H}$ die geringste Wirkung (Tafel 4, Nr. 3), ist $\text{R}_1 = \text{CH}_3$, $\text{R}_2 = \text{H}$, so ist die Wirkung stärker; diese wächst weiter, wenn auch $\text{R}_2 = \text{CH}_3$ wird (Tafel 4, Nr. 13 und 23) und in dem Maße, wie R schwerer wird — Äthyl, Propyl, Butyl, Phenyl, Benzyl —, steigert sich auch die Wirkung (Tafel 6, Nr. 24 bis 29). Dieses Verhalten steht im Einklang mit der wiederholten Erfahrung, daß in homologen Reihen die Steigerung bestimmter Wirkungen mit dem Wachsen des Molekulargewichtes parallel geht, was meist eine Folge der gesteigerten Lipoidlöslichkeit und Grenzflächenaktivität ist.

Wäre das Ziel unserer Arbeit lediglich das gewesen, Verbindungen aufzufinden, welche dem Papaverin an Wirkung gleich kommen, so wäre dieses Ziel mit der Darstellung der letztgenannten Verbindungen erreicht gewesen. Wie

jedoch eingangs ausgeführt wurde, verlangt die Praxis von einem Spasmodicum nicht nur ausreichende Wirksamkeit, sondern auch andere Eigenschaften, wie Löslichkeit, Bekömmlichkeit usw. Da die bisher genannten Verbindungen besonders hinsichtlich der Löslichkeit nicht befriedigten, so bedurften unsere Versuche einer Ergänzung in der gewünschten Richtung, wobei die grundlegenden Erkenntnisse der vorliegenden Arbeit richtungsweisend bleiben mußten. In welcher Weise das Ziel schließlich erreicht wurde, soll in einer demnächst folgenden Arbeit mitgeteilt werden.

Die Mehrzahl der beschriebenen Amine wurde durch Reduktion Schiffischer Basen bzw. eines Gemisches aus primärem Amin und einem Aldehyd oder Keton gewonnen. Hierbei wurde gewöhnlich die katalytische Reduktion angewandt; zuweilen lieferte die Reduktion mit Natrium und Alkohol bessere Ausbeuten.

In einigen Fällen bot die von Rosenmund und Jordan⁶⁾ angegebene Methode Vorteile, bei der auf dem Wege einer Dehydrierung und nachfolgender Wiedieranlagerung von Wasserstoff aus 2 Mol. primärem Amin sekundäres Amin und Ammoniak entstehen:



Beschreibung der Versuche.

A) Darstellung sekundärer Amine durch Ammoniak- abspaltung aus primären Aminen.

Das Gemisch des Amins mit dem Katalysator (palladiniertes Bariumsulfat) wird in einem weiten, mit Gaszu- und -ableitung versehenen Reagensglas im Ölbad erhitzt, wobei durch das bis auf den Boden reichende Zuleitungsröhr Wasserstoff eingeleitet wird — 60 Blasen je Minute.

Das bei der jeweils angegebenen Badtemperatur entwickelte Ammoniak kann absorbiert und titrimetrisch gemessen werden. Wenn fast die theoretisch berechnete Menge Ammoniak abgespalten ist, geht man für etwa 20 Min. mit der Temperatur auf etwa 80—100° herunter, um noch vorhandene Schiffische Base zu reduzieren, und läßt im Wasserstoffstrom erkalten.

Der Gefäßinhalt wird mit Alkohol ausgekocht, die meist gelbgrün gefärbte Lösung nach dem Absetzen des Katalysators filtriert und mit 2-n. Salzsäure in mäßigem Überschuß versetzt. Unbeschadet einer u. U. beginnenden Krystallausscheidung wird der Alkohol auf dem Wasserbad verjagt, der Rückstand mit so viel Wasser versetzt, daß die Hydrochloride in der Wärme gelöst sind, und die Lösung zwecks Spaltung etwa vorhandener Schiffischer Base einige Zeit erhitzt. Zwecks Entfernung des gebildeten Aldehyds oder Ketons äthert man aus und bringt die wäßrige Lösung nach genügendem Einengen zur Krystallisation. Die Hydrochloride der gebildeten sekundären Basen sind wesentlich schwerer wasserlöslich als die Hydrochloride der primären Ausgangsamine, so daß eine Trennung beider unschwer gelingt.

1) Bis- $[\beta$ -phenyl-aethyl]-amin(3)⁷⁾ 10g β -Phenylaethylamin, 2,5g Katalysator, Badtemperatur 165—170°. Beendigung der Ammoniakentwicklung nach 60 Minuten. Ausbeute an Hydrochlorid 6,5 g (61%), Schmp. 268—269°.

⁶⁾ B. 58, 51 [1925].

⁷⁾ Die eingeklammerten Zahlen bedeuten die Nummer der Verbindung, unter der sie zur Prüfung kam.

2) Bis- $[\beta$ -(4-methoxy-phenyl)-aethyl]-amin (2): 7 g [4-Methoxy-phenyl-aethyl]-amin, 2 g Katalysator; Badtemperatur 182—195°. Dauer des Versuchs 110 Minuten. Ausb. 6.6 g Hydrochlorid (88%). Schmp. 265—266°.

4.989 mg Sbst.: 12.275 mg CO₂, 3.30 mg H₂O. — 3.193 mg Sbst.: 0.115 ccm N (21°, 754 mm).

C₁₈H₂₄O₂NCl. Ber. C 67.14, H 7.52, N 4.35. Gef. C 67.10, H 7.40, N 4.22.

3) Bis- $[\beta$ -(3,4-dimethoxy-phenyl)-aethyl]-amin (1): 5 g [3,4-Dimethoxy-phenyl-aethyl]-amin, 2 g Katalysator, Badtemperatur 205° bis 235°. Dauer 60 Min., Ausb. 2.9 g Hydrochlorid (53%) Schmp. 199°.

4.973 mg Sbst.: 11.515 mg CO₂, 3.31 mg H₂O. — 3.119 mg Sbst.: 0.097 ccm N (22°, 771 mm).

C₂₀H₂₈O₄NCl. Ber. C 62.88, H 7.39, N 3.67. Gef. C 63.15, H 7.45, N 3.65.

4) Bis- $[\beta$ -(3,4-methylenedioxy-phenyl)-aethyl]-amin (10): 6.6 g 3,4-Methylenedioxyphenyl-aethylamin, 2.5 g Katalysator, Badtemperatur 210—230°. Dauer des Versuchs 20 Minuten.

Es wurden 7 g sehr unreines Hydrochlorid erhalten, aus dem mit Alkali das Gemisch der freien Basen abgeschieden wurde. Dieses krystallisierte nach einiger Zeit teilweise. Die Krystalle wurden mit Äther gewaschen und aus mittelsiedendem Ligroin umkrystallisiert. Schmp. 76°.

4.618 mg Sbst.: 11.710 mg CO₂, 2.59 mg H₂O. — 2.900 mg Sbst.: 0.117 ccm N (24°, 768 mm).

C₁₈H₁₈O₄N. Ber. C 68.97, H 6.13, N 4.47. Gef. C 69.16, H 6.28, N 4.69.

Das Hydrochlorid ist in Wasser sehr schwer löslich. Schmp. 262°.

Phenylisopropylamin, 3,4-Dimethoxyphenyl-isopropylamin und β -Methoxy- β -phenyl-aethyl-amin geben, mit der beschriebenen Methode behandelt, nur geringe Ausbeuten an sekundärem Amin (10—15%), so daß diese Verbindungen z. Tl. auf anderem Wege dargestellt wurden (s. Versuch 15 u. 16).

B) Darstellung sekundärer Amine mittels Reduktion von Carbonylverbindungen in Gegenwart primärer Amine.

B I) durch katalytische Reduktion

B II) Reduktion mit Natrium und Alkohol.

B I) Amin und Carbonylverbindung (meist in 10-proz. Überschuß) wurden in Alkohol, vorteilhaft in Methylalkohol, welcher den zeitlichen Verlauf der Reduktion in vielen Fällen abkürzt, gelöst und nach Zusatz des Katalysators mit Wasserstoff behandelt. Die Aufarbeitung erfolgte in der unter A) angegebenen Weise.

5) Benzyl- $[\beta$ -phenyl]-aethyl]-amin (22) aus Phenyläthylamin und Benzaldehyd. Schmp. des Hydrochlorids 265—266°.

6) $[\beta$ -(4-Methoxy-phenyl-aethyl)]- $[\beta$ -phenyl-aethyl]-amin (II) aus $[\beta$ -Methoxyphenyl-aethyl]-amin und Phenylacetaldehyd. Schmp. des Hydrochlorids 242—243°.

7) $[\beta$ -(3,4-Dimethoxy-phenyl)-aethyl]]- $[\beta$ -phenyl-aethyl]-amin (6) aus 3,4-Dimethoxyphenyl-aethylamin und Phenylacetaldehyd. Schmp. des Hydrochlorids 189°.

8) [β -(3.4-Methylenedioxyphenyl-aethyl)]- $[\beta$ -phenyl-aethyl]-amin (15) aus Methylenedioxyphenyl-aethylamin und Phenylacetyldehyd mittels katalytischer Reduktion. Schmp. des Hydrochlorids 242°.

4.529 mg Sbst.: 11.065 mg CO₂, 2.61 mg H₂O. — 2.728 mg Sbst.: 0.105 ccm N (21°, 752 mm).

C₁₇H₂₀O₂NCl. Ber. C 66.73, H 6.61, N 4.58. Gef. C 66.63, H 6.45, N 4.92.

9) Phenylisopropyl- β -phenylaethyl-amin (13): Aus Phenyl-aethylamin und Benzylmethylketon durch katalytische Reduktion. Hydrochlorid aus Essigester und Äther. Schmp. 160°. Löslichkeit: 1:50.

4.920 mg Sbst.: 13.385 mg CO₂, 3.48 mg H₂O. — 3.151 mg Sbst.: 0.134 ccm N (22°, 759 mm).

C₁₇H₂₂NCl. Ber. C 73.99, H 8.05, N 5.08. Gef. C 74.20, H 7.92, N 4.91.

10) [β -Methoxy- β -phenyl-aethyl]-[phenyl-isopropyl]-amin (18₁ und 18₂): Aus β -Methoxy- β -phenylaethyl-amin und Benzyl-methylketon. Obwohl infolge Gegenwart zweier ungleichwertiger asymmetrischer C-Atome zwei diastereomere Reihen, je eine *racem*- und *meso*-Form umfassend denkbar sind, ergab die Aufarbeitung der salzsauren Lösung nur 2 Fraktionen vom Schmp. 194 und 110—145°.

Die erste Fraktion, aus 20% Alkohol krystallisiert, lieferte lange Nadeln vom Schmp. 205°.

4.928 mg Sbst.: 12.770 mg CO₂, 3.45 mg H₂O. — 2.985 mg Sbst.: 0.117 ccm N (23°, 743 mm).

C₁₈H₂₄ONCl. Ber. C 70.66, H 7.92, N 4.58. Gef. C 70.67, H 7.83, N 4.42.

Die aus der zweiten Fraktion isolierte Base siedete bei 197—199°/12 mm. Hydrochlorid Schmp. 150—155°.

4.840 mg Sbst.: 12.550 mg CO₂, 3.47 mg H₂O. — 3.132 mg Sbst.: 0.127 ccm N (24°, 743 mm).

C₁₈H₂₄ONCl. Ber. C 70.66, H 7.92, N 4.58. Gef. C 70.72, H 8.02, N 4.56.

11) [β -Methoxyphenyl-isopropyl]- $[\beta$ -phenyl-aethyl]-amin. (12) Aus Phenylaethylamin und 4-Methoxybenzyl-methylketon. Sdp. der Base 228—229°/17 mm. Hydrochlorid Schmp. 173°. Löslichkeit 1:100.

4.631 mg Sbst.: 11.975 mg CO₂, 3.25 mg H₂O. — 3.234 mg Sbst.: 0.132 ccm N (22°, 759 mm).

C₁₈H₂₄ONCl. Ber. C 70.66, H 7.92, N 4.58. Gef. C 70.53, H 7.85, N 4.72.

12) [3.4-Dimethoxyphenyl-isopropyl]- $[\beta$ -phenyl-aethyl]-amin. Aus Dimethoxyphenylisopropylamin und Phenylacetaldehyd oder aus Phenylaethylamin und Dimethoxybenzyl-methylketon. Hydrochlorid Schmp. 182°.

4.980 mg Sbst.: 12.375 mg CO₂, 3.51 mg H₂O. — 3.232 mg Sbst.: 0.114 ccm N (25°, 753 mm).

C₁₉H₂₆O₂NCl. Ber. C 67.92, H 7.81, N 4.17. Gef. C 67.77, H 7.89, N 4.00.

13) [3.4-Methylenedioxyphenyl-isopropyl]- $[\beta$ -phenyl-aethyl]-amin (16): Aus Phenylaethylamin und Methylenedioxybenzyl-methylketon. Hydrochlorid Schmp. 200°, lösl. 1:60.

4.921 mg Sbst.: 12.150 mg CO₂, 3.05 mg H₂O. — 3.285 mg Sbst.: 0.124 ccm N (23°, 752 mm).

C₁₈H₂₂O₂NCl. Ber. C 67.56, H 6.94, N 4.38. Gef. C 67.34, H 6.94, N 4.31.

Die folgenden Reduktionen wurden unter einem Überdruck von 3 Atm. ausgeführt.

14) [β -Methoxy- β -phenyl-äthyl]-[β -phenyl-äthyl]-amin (19): Aus β -Methoxy- β -phenyläthyl-amin und Phenylacetaldehyd. Die Base siedet bei 213—215°/15 mm, das Hydrochlorid schmilzt bei 146—147°.

4.828 mg Sbst.: 12.390 mg CO₂, 3.32 mg H₂O. — 3.048 mg Sbst.: 0.122 ccm N (23°, 761 mm).

C₁₇H₂₂ONCl. Ber. C 69.99, H 7.61, N 4.80. Gef. C 69.99, H 7.69, N 4.62.

15) Bis-[3.4-dimethoxyphenyl-isopropyl]-amin (20): Aus Dimethoxyphenyl-isopropylamin und Dimethoxybenzyl-methylketon. Hydrochlorid Schmp. 206—207°. Freie Base Sdp. 254—256°/0.1 mm.

4.750 mg Sbst.: 11.255 mg CO₂, 3.40 mg H₂O. — 3.002 mg Sbst.: 0.094 ccm N (21.5°, 743 mm).

C₂₂H₃₂O₄NCl. Ber. C 64.44, H 7.86, N 3.42. Gef. C 64.62, H 8.01, N 3.55.

Bei den nachfolgenden Versuchen wurden die Komponenten durch Erhitzen zunächst zur Schiffschen Base kondensiert und dann unter Druck hydriert.

16) Bis-[phenyl-isopropyl]-amin (18): Darstellung der optisch aktiven Isomeren, der *racem*- und *meso*-Form.

13.5 g Phenylisopropylamin und 13.4 g Benzylmethylketon wurden 60 Min. im Vak. auf 70—80° erhitzt. Die gebildete Schiffsche Base wurde in 175 ccm absol. Methylalkohol gelöst und nach Zugabe von 4 g palladiertem Bariumsulfat bei 3 Atm. Überdruck hydriert. Nach 20 Stdn. war die berechnete Menge (2300 ccm) Wasserstoff aufgenommen. Es wurden 21 g sek. Base vom Sdp.₁₀ 176—178° erhalten (80% d. Th.).

Das daraus hergestellte Gemisch der Hydrochloride schmolz unscharf bei 207°. Die Gesamtmenge wurde aus 350 ccm Aceton unter Zugabe von so viel Wasser, daß in der Hitze Lösung eintrat, umkrystallisiert.

4.94 mg Sbst.: 13.545 mg CO₂, 3.68 mg H₂O. — 2.903 mg Sbst.: 0.119 ccm N (20.5°, 761 mm).

C₁₈H₂₄NCl. Ber. C 74.56, H 8.35, N 4.83. Gef. C 74.57, H 8.31, N 4.78.

4.824 mg Sbst.: 13.145 mg CO₂, 3.61 mg H₂O. — 3.062 mg Sbst.: 0.127 ccm N (21°, 761 mm).

C₁₈H₂₄NCl. Ber. C 74.56, H 8.35, N 4.83. Gef. C 74.32, H 8.37, N 4.82.

1) 7.5 g Schmp. 242° (Probe gereinigt, Schmp. 254°).

2) 4 g Schmp. 207°.

3) 7.6 g Base Sdp. 185—186°/13 mm Hydrochlorid, Schmp. 197°.

Von diesen Fraktionen erwies sich die erste vom Schmp. 254° als nicht spaltbar, sie stellte daher die *meso*-Form dar.

Die 3. Fraktion wurde mit *d*- und *l*-Camphersulfonsäure gespalten.

3.25 g Base und 3 g *l*-Säure wurden in 500 ccm Wasser unter Kochen gelöst, ebenso 2.8 g Base und 2.6 g *d*-Säure in 420 ccm Wasser. Nach 12-stdg. Stehenlassen bei 10° wurden die abgeschiedenen Krystalle abgesaugt und und das Filtrat auf 3/5 eingeeengt. Aus 2 Versuchen wurden erhalten:

a) 2.7 g, Schmp. 195—196° nach nochmaligem Krystallisieren 196°.

b) 2.5 g, Schmp. 195—196° nach 3-maligem Krystallisieren 198°.

Polarisiert wurden die freien frisch destillierten und über Kaliumhydroxyd getrockneten Basen.

a) 1.0608 g Base mit Alkohol auf 10 ccm (1-dm-Rohr) = +0.85°. [α]_D²⁰: +8°.

b) 0.7768 g Base mit Alkohol auf 10 ccm (1-dm-Rohr) = -0.70°. [α]_D²⁰: -9°.

17) [α -Äthyl- β -phenyl-äthyl]-[β -phenyl-äthyl]-amin (24): Aus Phenyläthylamin und Benzyläthylketon. Base Sdp.₁₂ 187—189°; Hydrochlorid Schmp. 127°.

4.668 mg Sbst.: 12.730 mg CO₂, 3.48 mg H₂O. — 2.826 mg Sbst.: 0.124 ccm N (21°, 743 mm).

C₁₈H₂₄NCl. Ber. C 74.56, H 8.35, N 4.83. Gef. C 74.37, H 8.34, N 4.98.

18) [α -Propyl- β -phenyl-äthyl]-[β -phenyl-äthyl]-amin (25): Aus Phenyläthylamin und Benzyl-*n*-propylketon. Hydrochlorid, Schmp. 154°.

4.843 mg Sbst.: 13.375 mg CO₂, 3.72 mg H₂O. — 3.207 mg Sbst.: 0.126 ccm N (23°, 747 mm).

C₁₉H₂₆NCl. Ber. C 75.07, H 8.63, N 4.61. Gef. C 75.32, H 8.60, N 4.45.

Die folgenden 4 Verbindungen wurden durch Reduktion der Schiffschen Basen mit Natrium und Alkohol gewonnen.

19) [α -Isobutyl- β -phenyl-äthyl]-[β -phenyl-äthyl]-amin (26): 2.4 g Phenyläthylamin und 3.6 g Benzyl-isobutylketon wurden $\frac{1}{2}$ Stde. auf 120° erhitzt, in 30 ccm absol. Alkohol gelöst und die siedende Lösung mit 2 g Natrium versetzt. Das Hydrochlorid der Base ist sehr schwer löslich. 1:750, Schmp. 261°.

4.787 mg Sbst.: 13.225 mg CO₂, 3.86 mg H₂O. — 3.113 mg Sbst.: 0.115 ccm N (23°, 748 mm).

C₂₀H₂₈NCl. Ber. C 75.54, H 8.88, N 4.41. Gef. C 75.35, H 9.02, N 4.19.

20) [α - β -Diphenyl-äthyl]-[β -phenyl-äthyl]-amin (27): Aus Phenyläthylamin und Benzylphenylketon wie vorstehend. Hydrochlorid Schmp. 267—268°. Löslichkeit 1:600.

4.804 mg Sbst.: 13.740 mg CO₂, 3.92 mg H₂O. — 2.823 mg Sbst.: 0.095 ccm N (23°, 776 mm).

C₂₂H₂₄NCl. Ber. C 78.17, H 7.17, N 4.15. Gef. C 78.01, H 7.04, N 3.96.

21) [α , β -Diphenyl-äthyl]-[β -methoxy- β -phenyl-äthyl]-amin (28): Aus [β -Methoxy- β -phenyl-äthyl]-amin und Desoxybenzoin. Hydrochlorid Schmp. 256°.

22) [α -Benzyl- β -phenyl-äthyl]-[phenyl-isopropyl]-amin (29): Aus Phenylisopropylamin und Dibenzylketon. Hydrochlorid Schmp. 194°. Löslichkeit 1:350.

4.436 mg Sbst.: 12.825 mg CO₂, 3.11 mg H₂O.

C₂₄H₂₈NCl. Ber. C 78.75, H 7.71. Gef. C 78.85, H 7.85.

Aus Halogenid und primärem Amin wurde dargestellt:

23) Bis-[β -Methoxy- β -phenyl-äthyl]-amin (17): Aus α -Methoxy- β -jod-äthylbenzol und β -Methoxy- β -phenyl-äthyl-amin. Hydrochlorid Schmp. 216—217°.

racem- und *meso*-Form wurden wie beim Bis-[phenyl-isopropyl]-amin durch fraktionierte Krystallisation getrennt.

I) Schmp. 201°.

4.660 mg Sbst.: 11.435 mg CO₂, 308 mg H₂O.

II) Schmp. 234°.

4.972 mg Sbst.: 12.250 mg CO₂, 3.31 mg H₂O. — 3.317 mg Sbst.: 0.116 ccm N (22°, 776 mm).

C₁₈H₂₄O₂NCl. Ber. C 67.14, H 7.52, N 4.35.
Gef. „ 66.92, 67.20, „ 7.40, 7.45, „ 4.13.