

minderung des Kohlenhydratgehaltes bewirkten und, soweit sich dies mit dem kolorimetrischen Verfahren feststellen lässt, auch keine chemischen Veränderungen des Zuckeranteils der verwendeten Präparate zur Folge hatten. Es lässt sich in Oxydationsversuchen im Gegenteil zeigen, dass gerade die Polysaccharidgruppierung der beständigeren Teil dieser Glykoproteine ist.

Die ungleiche Wirkungsart der gonadotropen Substanzen liess die Vermutung aufkommen, dass der Kohlenhydratanteil der gonadenstimulierenden Stoffe verschiedener Herkunft nicht gleicher Art ist, wie das bereits für den Schwangerenharn- und den Schafshypophysenwirkstoff bewiesen wurde. Die Untersuchung von gereinigten Extrakten aus Pferde- und Schweinehypophysen hat aber ergeben, dass auch in diesen Präparaten Mannose als Zuckerbestandteil enthalten ist und es ist bei gleich gereinigten Präparaten der Gehalt nicht wesentlich verschieden (vgl. Tab. I). Der Wirkstoff aus dem Serum trächtiger Stuten, der, wie der Schwangerenharnwirkstoff, wahrscheinlich chorialen Ursprungs ist, enthält vermutlich ebenfalls Mannose, doch muss in diesem Falle das Ergebnis durch eine nochmalige Untersuchung mit mehr Material gesichert werden.

Wissenschaftliche Laboratorien der Gesellschaft
für chemische Industrie in Basel,
Pharmazeutische Abteilung.

XXIII. Grignard-Reaktionen mit Halogen-alkyl-aminen

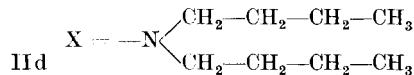
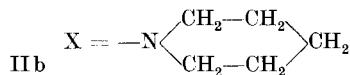
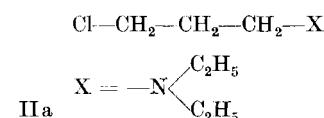
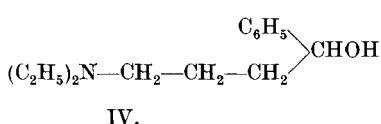
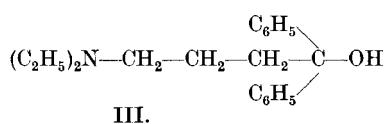
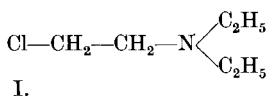
von A. Marxer.

(27. X. 41.)

Bei dem grossen Anwendungsgebiet, welches die *Grignard*-Reaktion gefunden hat, scheint es auffällig, dass die Herstellung von Magnesium-Verbindungen der zum Teil leicht zugänglichen Halogen-alkylamine bisher noch nicht beschrieben worden ist. In der Tat überzeugten wir uns davon, dass sich z. B. 2-Chlor-äthyl-N-diäthylamin der Formel I mit Magnesium unter den üblichen Bedingungen nicht umsetzt. Trotzdem schien der Einbezug der Halogenalkylamine in den Bereich der *Grignard*-Reaktion interessant genug, um eingehendere Versuche zu unternehmen.

Es bestand die Möglichkeit, dass die Nachbarschaft der elektropositiven Aminogruppe zum elektronegativen Halogen im vorliegenden Falle störend wirken könnte. Es wurden daher auch solche Halogenalkylamine geprüft, in denen Halogen und Aminogruppe weiter auseinander lagen. Die Umsetzungsversuche mit 3-Chlor-

propyl-N-diäthylamin der Formel IIa verliefen zunächst wenig befriedigend. Liess man nämlich in ätherischer Lösung auf gut aktivierte Magnesium das Halogenalkylamin langsam auftropfen, so reagierten zwar die ersten Anteile; es bildete sich jedoch bald ein weisser Niederschlag, der das Magnesium einhüllte und jede weitere Umsetzung verhinderte. Wurde dann nach einstündigem Erwärmen langsam z. B. Benzophenon oder Benzaldehyd zugegeben, so war die Umsetzung zu den entsprechenden Amino-alkoholen der Formeln III und IV gering.



Unvorteilhaft erwies es sich auch, eine Mischung von Halogenalkylamin und der umzusetzenden Carbonylverbindung langsam zu aktiviertem Magnesium zutropfen zu lassen. Wieder bildete sich sofort ein Niederschlag, der jede weitere Reaktion unterband. Bei Zusatz etwa äquimolekularer Mengen von Äthylbromid zum Halogen-propylamin verlief zwar die Reaktion mit dem Magnesium etwas befriedigender, doch geht naturgemäss bei der nachfolgenden Umsetzung mit Ketonen oder Aldehyden infolge der Anwesenheit von Äthyl-magnesiumbromid sehr viel Material verloren. Ersetzte man im Halogen-propyl-diäthylamin das Chlor durch Brom, so wurde die Reaktion erleichtert, doch ergab sich bei der nachfolgenden Umsetzung mit der Carbonylverbindung kein Vorteil. Auch die Verwendung höher siedender Lösungsmittel anstelle von Äther bewährte sich nicht.

Befriedigende Ausbeuten wurden schliesslich durch folgende Arbeitsweise erzielt:

Auf 1—1,5 Mol umzusetzende Carbonylverbindung verwendet man gegen 2 Grammatome Magnesium, wovon zweckmässig einen Teil in Form der Gilman'schen Kupfer-Magnesium-Legierung. Man aktiviert mit etwas Jod und leitet durch Zusatz einer ätherischen Lösung von Äthylbromid eine kräftige Reaktion ein. Nun gibt man das Halogenpropylamin innert weniger Minuten zu, wobei man durch

zeitweiliges Erwärmten Sorge trägt, dass die Reaktion nicht abklingt. Je nach Erfordernis setzt man zum Schluss nochmals etwas Äthylbromid zu. Anschliessend daran erfolgt die Zugabe des umzusetzenden Aldehyds oder Ketons in kleinen Portionen, während man in einem Wasserbad von 45° erwärmt. Die Dosierung soll so geschehen, dass die exotherme Reaktion dauernd im Gange bleibt. Auf diese Weise verbleibt die Magnesium-Verbindung des entstehenden Aminoalkohols bis gegen den Schluss der Reaktion in Lösung, während sie bei zu rascher Zugabe der Carbonylverbindung sofort ausfällt, wodurch die Reaktion bald abgestellt und die Ausbeute auf etwa ein Viertel der sonst zu erwartenden herabgesetzt wird.

Während mit aromatischen Aldehyden und Ketonen ohne weiteres die zu erwartenden Aminoalkohole entstehen, geben niedere aliphatische Aldehyde und Ketone offenbar infolge auf die Anwesenheit basischer Aminogruppen zurückzuführender Kondensationsreaktionen weniger befriedigende Ausbeuten. Ähnliches gilt auch für fettaromatische und hydroaromatische Ketone, wie Acetophenon und Cyclohexanon. In diesen Fällen erweisen sich scheinbar solche Halogenalkylamine vorteilhaft, an deren Aminogruppe höhere Reste, wie beim Di-n-butylaminlderivat, gebunden sind. Auch setzt sich von den untersuchten Halogenalkylaminen 3-Chlor-propyl-dibutylamin am leichtesten mit Magnesium um.

Die beschriebene Arbeitsmethode beschränkt sich nicht nur auf Halogenpropylamine, sondern lässt sich auf höhere Homologe übertragen, z. B. kann 5-Chlor-n-pentyl-diäthylamin mit Magnesium und Benzaldehyd zum Phenyl-diäthylaminopentyl-carbinol umgesetzt werden. Die Ausbeute bleibt allerdings infolge der Unbeständigkeit des 5-Chlor-pentyl-diäthylamins unbefriedigend. Im Gegensatz zu den höheren Homologen lassen sich z. B. Chlor-äthyl-diäthylamin und Chlor-äthyl-dibutylamin mit Magnesium auch in der oben beschriebenen Weise nicht umsetzen. Der Grund der unterschiedlichen Reaktionsfähigkeit der Halogenalkylamine liegt möglicherweise in der von Vorländer¹⁾ beschriebenen Regel der induzierten, alternierenden Polarität.

Zur Darstellung von 3-Chlor-propylaminen ist von Hörlein und Kneisel²⁾ sowie von Magidson und Mitarbeitern³⁾⁴⁾ empfohlen worden, auf die entsprechenden Aminoalkohole Thionylchlorid oder Salzsäure einwirken zu lassen⁵⁾. Torf⁶⁾ setzt dagegen Trimethylen-chlorobromid partiell mit Diäthylamin um. Trimethylen-chlorobromid ist

¹⁾ D. Vorländer, B. **52**, 263 (1919).

²⁾ H. Hörlein und R. Kneisel, B. **39**, 1431 (1906).

³⁾ O. J. Magidson und J. Ph. Strukow, Arch. Pharm. **271**, 573 (1933).

⁴⁾ O. J. Magidson, O. S. Madajewa und M. W. Rubgov, Arch. Pharm. **273**, 320 (1935).

⁵⁾ Vgl. auch H. B. Hass und H. C. Huffman, Am. Soc. **63**, 1233 (1941), sowie Marvel und Mitarbeiter, Am. Soc. **49**, 2299 (1927); **52**, 287 (1930); **55**, 753, 1977 (1933); **56**, 725 (1934).

⁶⁾ S. D. Torf, Russ. Pat. 36414 vom 11. 7. 1933, C. **1935**, II, 1090.

Tabelle 1.

| Ausgangsstoffe | | Reaktionsprodukt | Freie Base | | Hydrochlorid Smp. |
|--|--------------------|--|------------|----------------------|-------------------|
| Halogenalkylamin | Aldehyd oder Keton | | Smp. | Sdp. | |
| Cl(CH ₂) ₃ N(C ₂ H ₅) ₂ | Benzophenon | Diphenyl-3-diäthylaminopropyl-carbinol | — | — | 179-179,5° |
| do. | Benzaldehyd | Phenyl-3-diäthylaminopropyl-carbinol | — | 108-111° 0,03 mm | — |
| do. | Acetophenon | Methyl-phenyl-3-diäthylaminopropyl-carbinol | — | 106-110° 0,07 mm | 133-134° |
| do. | α-Naphthaldehyd | α-Naphthyl-3-diäthylaminopropyl-carbinol | 59-62° | 158-164° 0,07 mm | — |
| do. | Anisaldehyd | p-Methoxy-phenyl-3-diäthylaminopropyl-carbinol | — | 142° 0,15 mm | — |
| do. | Piperonal | 3',4'-Methylenedioxy-phenyl-3-diäthylaminopropyl-carbinol | — | 136-142° 0,07 mm | — |
| do. | Veratrumaldehyd | 3',4'-Dimethoxy-phenyl-3-diäthylaminopropyl-carbinol | — | 155-161° 0,07 mm | 123-132° |
| do. | Furfurol | Furyl-3-diäthylaminopropyl-carbinol | — | 88° 0,07 mm | — |
| Cl(CH ₂) ₃ N(H) | Benzophenon | Diphenyl-3-piperidinopropyl-carbinol | — | — | 212-214° |
| do. | Benzaldehyd | Phenyl-3-piperidinopropyl-carbinol | — | 131-133° 0,06 mm | 109-111° |
| do. | Anisaldehyd | p-Methoxy-phenyl-3-piperidinopropyl-carbinol | 53-56° | 153-158° 0,08 mm | — |
| do. | Piperonal | 3',4'-Methylenedioxy-phenyl-3-piperidinopropyl-carbinol | 71-71,5° | 168-170° 0,08 mm | 132-134° |
| Cl(CH ₂) ₃ N(CH ₃) ₂ | Benzaldehyd | Phenyl-3-dimethylaminopropyl-carbinol | 45-48° | 106,5° 0,07 mm | — |
| do. | Piperonal | 3',4'-Methylenedioxy-phenyl-3-dimethylaminopropyl-carbinol | — | 162,5-164° 0,6 mm | — |

Tabelle 1 (Fortsetzung).

| Ausgangsstoffe | | Reaktionsprodukt | Freie Base | | Hydrochlorid Smp. |
|--|-----------------------|---|------------|---------------------|----------------------|
| Halogenalkylamin | Aldehyd oder Keton | | Smp. | Sdp. | |
| Cl(CH ₂) ₃ N(C ₄ H ₉) ₂ | Benzaldehyd | Phenyl-3-dibutylaminopropyl-carbinol | — | 136° 0,1 mm | — |
| do. | Cyclohexanon | 1-[ω -Dibutylamino-propyl]-cyclohexanol-(1) | — | 118° 0,1 mm | 134-136° |
| do. | Benzophenon | Diphenyl-3-dibutylaminopropyl-carbinol | — | — | 158-159° |
| Cl(CH ₂) ₅ N(C ₂ H ₅) ₂ | Benzaldehyd | Phenyl-5-diäthylaminopentyl-carbinol | — | 124-127° 0,05 mm | — |

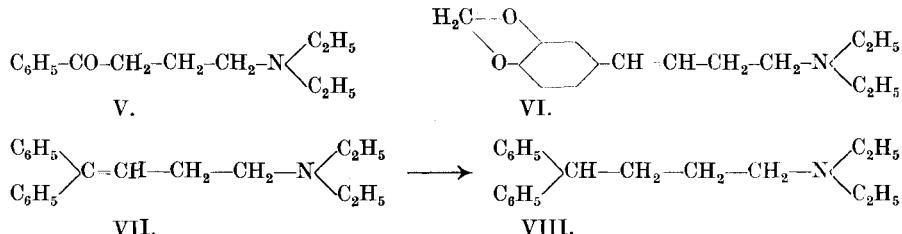
leicht durch Anlagerung von Bromwasserstoff an Allylchlorid unter Belichtung in Gegenwart von Sauerstoff zu erhalten. Der von *Torf* beschriebene Weg hat sich auch bei uns bewährt. Der russische Autor führt die Umsetzung mit Diäthylamin ohne Lösungsmittel bei 32-35° aus. Dabei zeigt es sich mitunter, dass hiebei, aber auch bei noch tieferer Temperatur, eine sehr exotherm verlaufende Reaktion unter Bildung von quaternären Ammoniumsalzen, neben wechselnden Mengen von Diamin, eintreten kann. Bei Verwendung von Piperidin ist dies sogar die Regel und in heftiger Reaktion werden nur wasserlösliche quaternäre Salze erhalten. Durch Zusatz von verhältnismässig kleinen Mengen von Äther lässt sich dagegen die Umsetzung derart mildern, dass man gut bei 40° und selbst darüber arbeiten kann, ohne dass eine Zersetzung eintritt. Neben 3-Chlorpropyl-N-diäthylamin (IIa) und 3-Chlor-propyl-piperidin (IIb) wurden auf diese Weise z.B. auch noch 3-Chlor-propyl-N-dimethylamin (IIc) und 3-Chlor-propyl-N-di-n-butylamin (IId) gewonnen. Alle diese Halogenalkylamine kondensieren sich allnählich beim Stehen durch Verkettung oder Annellierung unter Bildung quaternärer Ammoniumbasen. Die untersuchten Chlorpropylamine zeigen immerhin eine grössere Stabilität als z. B. das Chlor-äthyl-diäthylamin, und erwiesen sich für die *Grignard*-Reaktion gleicherweise geeignet.

In Tabelle 1 sind die im experimentellen Teil durch *Grignard*-Umsetzung erhaltenen neuen Aminoalkohole mit ihren Charakteristika nebst den Reaktionskomponenten wiedergegeben.

Zur Sicherstellung der Hydroxylgruppe beim Phenyl-diäthylaminopropyl-carbinol (IV), dem Kondensationsprodukt aus Benzaldehyd und 3-Diäthylaminopropyl-magnesiumchlorid, wurden durch Kochen mit Acetylchlorid bzw. Benzoylchlorid in Benzol oder Toluol direkt die Hydrochloride der betreffenden Esterbasen gewonnen. Ähnlich entstand mit Phenylisocyanat ein basisches Phenylurethan.

Durch Einwirkung von Chromsäure konnte fernerhin die Hydroxylgruppe zur Ketogruppe unter Bildung des ω -Diäthylamino-n-butyrophenons (V) oxydiert werden. Die gleiche Base war auch durch direkte Einwirkung von 3-Diäthylaminopropyl-magnesium-

chlorid auf Benzonitril erhältlich. Die Mischschmelzpunkte der Hydrochloride der nach beiden Verfahren hergestellten Aminoketone zeigten keine Depression.



In der oben beschriebenen Weise erhielt man auch mit Acetylchlorid den Acetylester des α -Naphthyl-diäthylaminopropyl-carbinols sowie mit Benzoylchlorid den Benzoylester des Piperonyl-diäthylaminopropyl-carbinols; wurde aber im letzteren Falle statt in Benzol in siedendem Toluol gearbeitet, so trat Wasserabspaltung ein, unter Bildung des Δ^1 -(3',4'-Methylendioxyphenyl)-4-diäthylamino-butens (VI). Dies war auch beim Kochen von Diphenyl-diäthylaminopropyl-carbinol (III) mit Acetanhydrid der Fall. Das hier entstandene Δ^1 -1,1-Diphenyl-4-diäthylamino-buten (VII) wurde auf katalytischem Wege zum entsprechenden Butanderivat (VIII) hydriert.

Nachdem am Beispiele der 3-Chlor-propyl-amine und des 5-Chlor-pentylamins gezeigt worden ist, dass bei genügender Entfernung von Halogen und Aminogruppe die Herstellung von *Grignard*-Verbindungen und ihre Umsetzung mit Carbonylverbindungen besonders unter Einhaltung gewisser Bedingungen in vielen Fällen in normaler Weise verläuft, erfährt das Anwendungsgebiet der *Grignard*-Reaktionen eine weitere Ausdehnung. Es wird dadurch die Darstellung einer Reihe bisher unzugänglicher basisch substituierter Verbindungen ermöglicht.

Experimenteller Teil.

A. 3-Chlor-propyl-amine.

1. 3-Chlor-propyl-N-diäthylamin¹⁾ (IIa).

Zu 250 g Trimethylen-chlorobromid (1 Mol) in 100 cm³ Äther liess man 312 cm³ Diäthylamin (2 Mol) bei 30° zutropfen und hielt hierauf das Reaktionsgemisch während mehrerer Stunden im Wasserbad von 35—40°. Nun wurde das ausgeschiedene Diäthylamin-hydrobromid in Wasser gelöst und die Chlorbasis mit 2-n. Salzsäure unter Eiszusatz ausgezogen. Aus der sauren Lösung liess sich das 3-Chlor-propyl-N-diäthylamin mit Pottasche abscheiden. Sdp. _{12 mm} 53—57°. Ausbeute 150 g = 63 % der Theorie.

¹⁾ S. D. Torf, Russ. Pat. 36 414 vom 11. 7. 1933, C. 1935, II, 1090.

Aus der ätherischen Mutterlauge kann unverbrauchtes Chlorobromid regeneriert und für einen neuen Ansatz verwertet werden. Arbeitet man mit einem Überschuss von Diäthylamin, so steigt die Ausbeute, doch bildet sich mitunter daneben eine kleine Menge Diamin.

224,2 mg Subst. verbrauchten $14,9 \text{ cm}^3$ 0,1-n. HCl (Methylrot)
 $\text{C}_7\text{H}_{16}\text{NCl}$ Ber. Äq.-Gew. 149,7 Gef. Äq.-Gew. 150,5

2. 3-Chlor-propyl-piperidin¹⁾ (IIb).

Zu 250 g Trimethylen-chlorobromid in 250 cm^3 trockenem Äther tropfte man während einer Stunde unter gutem Rühren bei 15° $314,5 \text{ cm}^3$ Piperidin, steigerte die Temperatur auf 35 — 41° und rührte bei dieser Temperatur 7—8 Stunden weiter. Nun wurde vom ausgeschiedenen Piperidinhydrobromid abfiltriert, mit Äther nachgewaschen und die ätherische Lösung wie beim Diäthylaminderivat beschrieben verarbeitet. Das 3-Chlor-propyl-piperidin siedet bei 80 — $82^\circ/12 \text{ mm}$. Ausbeute 167 g = 65 % der Theorie.

229,1 mg Subst. verbrauchten $14,05 \text{ cm}^3$ 0,1-n. HCl
 $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{NCl}$ Ber. Äq.-Gew. 161,7 Gef. Äq.-Gew. 163,0

3. 3-Chlor-propyl-N-dimethylamin²⁾ (IIc).

78,8 g Trimethylen-chlorobromid ($\frac{1}{2}$ Mol) wurden in 50 cm^3 Äther gelöst und mit Eis-Kochsalz gekühlt. Nun gab man 45 g gekühltes Dimethylamin zu und schloss die Mischung in einem mit Eis-Kochsalz vorgekühlten Autoklaven ein. Die Temperatur wurde anfänglich auf 25° und allmählich während 7 Stunden auf 40° gesteigert. Die ätherische Lösung, die krystallines Dimethylaminhydrobromid suspendiert enthielt, wurde in gewohnter Weise aufgearbeitet. Das 3-Chlor-propyl-N-dimethylamin siedet bei 29 — $32^\circ/12 \text{ mm}$. Die Ausbeute war hier geringer.

124,5 mg Subst. verbrauchten $9,82 \text{ cm}^3$ 0,1-n. HCl
 $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{NCl}$ Ber. Äq.-Gew. 121,6 Gef. Äq.-Gew. 126,7

4. 3-Chlor-propyl-N-di-n-butylamin³⁾ (IId).

100 g Trimethylen-chlorobromid wurden in 50 cm^3 Äther gelöst und bei 30° unter Röhren mit 164 g Dibutylamin versetzt. Da die Umsetzung ziemlich langsam vor sich ging, musste 24 Stunden bei einer Temperatur von 45 — 50° gehalten werden, bis eine grösse Menge Hydrobromid ausgeschieden war. Dabei verwandelte sich allerdings schon ein Teil des gebildeten Chloralkylamins in das entsprechende quaternäre Salz. Trotzdem blos 20 g unverändertes Chlorobromid zurückgewonnen wurde, sank die Ausbeute an 3-Chlor-

¹⁾ Vgl. *H. Hörllein und R. Kneisel*, B. **39**, 1431 (1906).

²⁾ Vgl. *Knorr und Roth*, B. **39**, 1424 (1906).

³⁾ Vgl. *C. F. Gibbs und C. S. Marvel*, Am. Soc. **56**, 725 (1934).

propyl-N-di-n-butylamin auf 71 g = 54 % der Theorie. Sdp. 11 mm
109—111°.

226,5 mg Subst. verbrauchten 10,97 cm³ 0,1-n. HCl
 $C_{11}H_{24}NCl$ Ber. Äq.-Gew. 205,8 Gef. Äq.-Gew. 206,4

B. Grignard-Reaktionen.

I. Grignard-Reaktionen mit 3-Chlor-propyl-N-diäthylamin (IIa).

1. Diphenyl-3-diäthylamino-propyl-carbinol (III) aus Benzophenon.

3,8 g Magnesium-Spähne und 1 g Gilman-Legierung (total 4,8 g = 0,2 Grammatome) wurden mit wenig Jod angeätzt und mit 20 cm³ absolutem Äther übergossen. Mit 0,8 cm³ Äthylbromid (ca. 0,01 Mol) brachte man die Reaktion in Gang und liess hierauf innert 3—5 Minuten 30 g Chlor-propyl-diäthylamin (0,2 Mol) in 50 cm³ absolutem Äther zufließen. Nun wurden weitere 0,5 cm³ Äthylbromid zugegeben und der Kolben während 5 Minuten schwach erwärmt. Es bildete sich ein weisser Niederschlag, doch löste sich das Magnesium nur zu einem geringen Teil. Bei einer Wasserbadtemperatur von 45—50° liess man portionenweise insgesamt 18 g Benzophenon (0,1 Mol) in 80 cm³ absolutem Äther innert einer Stunde zufließen. Es trat jedesmal eine energische Reaktion ein; die Lösung färbte sich vorübergehend rot und das Magnesium wurde allmählich aufgebraucht. Man hielt noch 12 Stunden bei 45° und zersetzte dann den Grignard-Komplex mit Eis und Ammoniumchlorid. Beim Ausschütteln der Ätherlösung mit 2-n. Salzsäure fiel das Hydrochlorid der Carbinolbase als dichter Niederschlag aus. Hieron wurde abgesogen. Aus dem salzauren Filtrat konnte noch eine weitere Menge Base gewonnen werden. Die Ausbeute an Diphenyl-3-diäthylaminopropyl-carbinol-hydrochlorid betrug 22 g = 66 % der Theorie. Aus Alkohol-Äther sowie Chloroform-Essigester krystallisiert es in Blättchen vom Smp. 179—179,5°.

| | | |
|----------------------------|--|------------------------------|
| 4,060 mg Subst. gaben | 10,70 mg CO ₂ | und 3,06 mg H ₂ O |
| 6,990 mg Subst. gaben | 0,266 cm ³ N ₂ | (22°, 748 mm) |
| 193 mg Subst. verbrauchten | 5,8 cm ³ 0,1-n. AgNO ₃ | |
| $C_{20}H_{28}ONCl$ | Ber. C 71,92 H 8,47 N 4,19% | Äq.-Gew. 333,9 |
| | Gef. „ 71,92 „ 8,45 „ 4,33% „ | 332,8 |

Die freie Base bildet ein Öl.

a) *4*¹-1,1-Diphenyl-4-diäthylamino-buten (VII) durch Wasserabspaltung aus dem Carbinol. 5 g freies Carbinol wurde mit 50 cm³ Acetanhydrid 4 Stunden unter Rückfluss gekocht. Nun dampfte man das Acetanhydrid im Vakuum ab, versetzte den Rückstand mit Pottasche und ätherte aus. Die aus dem Äther isolierte Base war ölig. Sie wurde in Essigester aufgenommen und mit Salzsäuregas auf Methylrot neutralisiert. Die reichlich ausgeschiedenen

Krystalle löste man aus Essigester um. Nach dem Trocknen schmolz das Hydrochlorid des Δ^1 -1,1-Diphenyl-4-diäethylamino-butens bei 126—128°.

4,634 mg Subst. gaben 12,87 mg CO_2 und 3,39 mg H_2O

172,9 mg Subst. verbrauchten 5,4 cm³ 0,1-n. AgNO_3

$\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{NCl}$ Ber. C 76,03 H 8,31% Äq.-Gew. 315,9

Gef. „ 75,79 „ 8,20% „ 320,2

b) 1,1-Diphenyl-4-diäethylamino-butan (VIII) durch Hydrierung des Butenderivates. 6,85 g Hydrochlorid des Butenderivates wurden in 100 cm³ reinem Alkohol gelöst, mit 21,8 cm³ n. Natronlauge die Base freigesetzt und mit 10 g Nickel-Katalysator nach Rupe bei Zimmertemperatur hydriert. Innert 6 Stunden waren 475 cm³ Wasserstoff aufgenommen. Nach der üblichen Aufarbeitung wurde das freie 1,1-Diphenyl-4-diäethylamino-butan als Öl erhalten und im Hochvakuum destilliert. Sdp. _{0,08 mm} 130—132°.

6,039 mg Subst. gaben 18,88 mg CO_2 und 4,96 mg H_2O

4,218 mg Subst. gaben 0,195 cm³ N_2 (21°, 743 min)

258 mg Subst. verbrauchten 9,35 cm³ 0,1-n. HCl

$\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}$ Ber. C 85,34 H 9,69 N 4,98% Äq.-Gew. 281,5

Gef. „ 85,32 „ 9,21 „ 5,25% „ 276,0

2. Phenyl-3-diäethylaminopropyl-carbinol (IV) aus Benzaldehyd.

Aus 4,8 g (0,2 Grammatom) Magnesium in 20 cm³ absolutem Äther und 30 g (0,2 Mol) Chlor-propyl-diäethylamin in 50 cm³ absolutem Äther wurde in der oben beschriebenen Weise die Magnesiumverbindung erhalten und diese portionenweise mit 15,9 g (0,15 Mol) Benzaldehyd in 50 cm³ absolutem Äther umgesetzt. Nach 12-stündigem Kochen im Wasserbad behandelte man mit Eis und Salzsäure, setzte mit Pottasche die Base in Freiheit und extrahierte mit Äther. Das so isolierte Phenyl-3-diäethylaminopropyl-carbinol siedete bei 108 bis 111°/0,03 mm. Ausbeute 67%. Das Hydrochlorid ist krystallin, jedoch sehr hygroskopisch.

4,372 mg Subst. gaben 12,20 mg CO_2 und 4,07 mg H_2O

4,552 mg Subst. gaben 0,251 cm³ N_2 (23°, 739 mm)

292 mg Subst. verbrauchten 13,2 cm³ 0,1-n. HCl (Methylrot)

$\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{ON}$ Ber. C 75,95 H 10,50 N 6,33% Äq.-Gew. 221,4

Gef. „ 76,14 „ 10,42 „ 6,18% „ 221,2

Benzoylderivat. 6,1 g Phenyl-3-diäethylaminopropyl-carbinol wurden in 50 cm³ absolutem Toluol gelöst und mit dem Dreifachen der berechneten Menge Benzoylchlorid 2 Stunden unter Rückfluss erwärmt. Beim Abkühlen schied sich sofort das Hydrochlorid des Benzoates in derben, weissen Nadeln ab. Nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Chloroform-Essigester wurde der konstante Schmelzpunkt von 154—156° erreicht.

4,911 mg Subst. gaben 12,57 mg CO_2 und 3,34 mg H_2O

4,384 mg Subst. gaben 0,157 cm³ N_2 (23°, 746 mm)

371 mg Subst. verbrauchten 10,3 cm³ 0,1-n. AgNO_3

$\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{NCl}$ Ber. C 69,68 H 7,81 N 3,87% Äq.-Gew. 362,0

Gef. „ 69,85 „ 7,62 „ 4,05% „ 360,2

Die freie Base ist ein zähes Öl.

Acetyllderivat. 6 g Carbinol wurden in 50 cm³ absolutem Toluol mit 7 g Acetylchlorid 2 Stunden am Rückfluss gekocht. Beim Abkühlen schieden sich reichlich Krystallnadeln des Acetat-Hydrochlorides aus. Nach Umkristallisieren aus Essigester lag der Schmelzpunkt bei 120—123°.

4,853 mg Subst. gaben 11,39 mg CO₂ und 3,75 mg H₂O
156 mg Subst. verbrauchten 5,2 cm³ 0,1-n. AgNO₃

C₁₆H₂₈O₂NCl Ber. C 64,08 H 8,76% Äq.-Gew. 299,9
Gef. „ 64,05 „ 8,66% „ 300,0

Die freie Base bildet ein Öl.

Phenylurethan. 6 g Phenyl-3-diäthylaminopropyl-carbinol wurden in 50 cm³ absolutem Benzol mit 5,5 g Phenylisocyanat zusammengegeben, wobei eine ziemliche Erwärmung beobachtet werden konnte. Man liess 5 Tage unter gutem Verschluss bei Raumtemperatur stehen, verdünnte dann mit Äther und schüttelte mit Wasser aus, wobei sich nicht verbrauchtes Phenyl-isocyanat als Diphenylharnstoff ausschied.

Die Äther-Benzolschicht wurde dann mit 2-n. Salzsäure ausgezogen. Das in Wasser schwer lösliche Hydrochlorid des Phenylurethans fiel zunächst ölig aus und erstarrte nach dem Verweilen im Kühlschrank zu derben Krystallen, die isoliert und getrocknet wurden. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Chloroform-Essigester war das Hydrochlorid des Urethans analysenrein. Es bildete schöne würfelförmige Krystalle vom Smp. 155—156°.

3,209; 4,566 mg Subst. gaben 7,88; 11,18 mg CO₂ und 2,23; 3,10 mg H₂O
3,592 mg Subst. gaben 0,246 cm³ N₂ (24°, 724 mm)
217 mg Subst. verbrauchten 5,65 cm³ 0,1-n. AgNO₃

C₂₁H₂₉O₂N₂Cl Ber. C 66,90 H 7,79 N 7,43% Äq.-Gew. 377,0
Gef. „ 67,01; 66,90 „ 7,79; 7,61 „ 7,49% „ 384,1

ω-Diäthylamino-n-butyro-phenon (V):

a) Durch Oxydation des Carbinols. 17,81 g Carbinol wurden in 200 cm³ reinem Eisessig gelöst. Hiezu tropfte man innert 2 1/2 Stunden bei einer Temperatur von 60—65° 6,70 g Chromtrioxyd (25% Überschuss), gelöst in 20 cm³ Wasser und 50 cm³ Eisessig. Man hielt eine weitere Stunde auf 60° und liess über Nacht bei Raumtemperatur stehen. Die Eisessiglösung wurde im Vakuum auf ein kleines Volumen eingeengt und unter Eiskühlung mit Pottasche-Lösung versetzt. Das abgeschiedene Öl wurde in Äther aufgenommen, getrocknet und nach Abdampfen des Äthers im Hochvakuum destilliert. Das *ω*-Diäthylamino-n-butyrophonen siedet bei 102—104°, 0,06 mm.

3,310 mg Subst. gaben 9,28 mg CO₂ und 2,83 mg H₂O
3,104 mg Subst. gaben 0,182 cm³ N₂ (22°, 731 mm)
226 mg Subst. verbrauchten 10,30 cm³ 0,1-n. HCl (Methylrot)
C₁₄H₂₁ON Ber. C 76,66 H 9,67 N 6,39% Äq.-Gew. 219,4
Gef. „ 76,51 „ 9,59 „ 6,53% „ 219,4

Die Base gibt ein Hydrochlorid, welches in prachtvollen Blättchen krystallisiert. Smp. 127—130°.

125,8 mg Subst. verbrauchten 4,9 cm³ 0,1-n. AgNO₃
C₁₄H₂₂ONCl Ber. Äq.-Gew. 255,8 Gef. Äq.-Gew. 256,7

b) Aus Benzonitril. 4,8 g (0,2 Mol) Magnesium wurden mit 30 g (0,2 Mol) Chlor-propyl-diäthylamin umgesetzt und 10 g (0,1 Mol) Benzonitril zugegeben. Die in üblicher Weise isolierte Base siedete

bei 105—106°/0,07 mm. Zur Identifizierung wurde sie in ihr Hydrochlorid übergeführt und erwies sich nach Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt als identisch mit dem durch Oxydation aus dem Carbinol erhaltenen ω -Diäthylamino-n-butyrophenon-hydrochlorid.

3. Methyl-phenyl-3-diäthylaminopropyl-carbinol aus Acetophenon.

Die Umsetzung wurde in üblicher Weise mit 12 g (0,1 Mol) Acetophenon ausgeführt. Beim portionenweisen Zugeben der Acetophenon-Ätherlösung fiel sofort eine schwerlösliche Magnesiumverbindung aus, die das nicht umgesetzte Magnesium einhüllte und an der weiteren Umsetzung verhinderte. Weder durch Arbeiten in grösserer Verdünnung, noch etwa durch nachträgliche Zugabe von absolutem Anisol und Erhöhung der Temperatur konnte die Ausbeute über 30—40 % gesteigert werden.

Die erhaltene Carbinolbase zeigte einen Siedepunkt von 106 bis 110° bei 0,07 mm.

| | | |
|------------------------------------|-----------------------|------------------------------|
| 4,044 mg Subst. gaben | 0,222 cm ³ | N ₂ (23°, 729 mm) |
| 212 mg Subst. verbrauchten | 9,11 cm ³ | 0,1-n. HCl (Methylrot) |
| C ₁₅ H ₂₅ ON | Ber. N 5,94% | Äq.-Gew. 235,4 |
| Gef. „ 6,07% „ 232,7 | | |

Aus der freien Base wurde ein in Nadeln krystallisierendes Hydrochlorid vom Smp. 133—134° gewonnen.

4. α -Naphthyl-3-diäthylaminopropyl-carbinol aus α -Naphtaldehyd.

Vorteilhaft verwendet man auf 0,2 Mol Chlor-propyl-diäthylamin nur 0,1 Mol (15,6 g) α -Naphtaldehyd¹⁾. Die Arbeitsweise war die übliche.

Die erhaltene Base siedete im Hochvakuum (0,07 mm) bei 158—164° und stellte ein hochviskoses Öl dar. Sie erstarrte beim Stehen in Blättchen, welche sich aus Petroläther umkrystallisieren liessen und bei 59—62° schmolzen.

| | | |
|-------------------------------------|------------------------------|-------------------------------|
| 3,773 mg Subst. gaben | 11,02 mg CO ₂ und | 3,13 mg H ₂ O |
| 1,270 mg Subst. gaben | 0,058 cm ³ | N ₂ (25°, 728 mm) |
| 281,8 mg Subst. verbrauchten | 10,28 cm ³ | 0,1-n. HCl (Methylrot) |
| C ₁₈ H ₂₅ ON | Ber. C 79,64 | H 9,30 N 5,16% Äq.-Gew. 271,4 |
| Gef. „ 79,70 „ 9,28 „ 5,01% „ 274,1 | | |

Acetyl derivat. 6,0 g des Aminoalkohols wurden in 50 cm³ absolutem Toluol gelöst und mit 5,8 g Acetylchlorid versetzt. Es wurde 2 Stunden am Rückfluss gekocht. Schon nach kurzer Zeit begannen sich die Krystalle des Acetat-Hydrochlorids abzuscheiden. Nach dem Erkalten war das Acetat quantitativ auskrystallisiert und wurde mehrmals aus Chloroform-Essigester umkrystallisiert. Smp. 152—155°.

| | | |
|--|-----------------------------|--------------------------|
| 3,372 mg Subst. gaben | 8,48 mg CO ₂ und | 2,40 mg H ₂ O |
| 173 mg Subst. verbrauchten | 5,0 cm ³ | 0,1-n. AgNO ₃ |
| C ₂₀ H ₂₈ O ₂ NCl | Ber. C 68,65 | H 8,08% Äq.-Gew. 350,0 |
| Gef. „ 68,63 „ 7,96% „ 346,0 | | |

Die freie Base konnte nicht krystallin erhalten werden.

¹⁾ Rupe und Brentano, Helv. 19, 586 (1936).

5. p-Methoxy-phenyl-3-diäthylaminopropyl-carbinol aus Anisaldehyd.

Hier wurde von 20,4 g = 0,15 Mol Anisaldehyd ausgegangen und die Reaktion nach *Grignard* in der üblichen Weise vorgenommen. Die aus den salzsauren Auszügen isolierte Base war nach zweimaliger Destillation analysenrein. Sdp._{0,15 mm} 142°.

3,001 mg Subst. gaben 7,90 mg CO₂ und 2,71 mg H₂O
 4,898; 3,937 mg Subst. gaben 0,246; 0,204 cm³ N₂ (21°, 726 mm; 25°, 728 mm)
 256,3 mg Subst. verbrauchten 10,09 cm³ 0,1-n. HCl (Methylrot)

C₁₅H₂₅O₂N Ber. C 71,66 H 10,04 N 5,57% Äq.-Gew. 251,4
 Gef. „ 71,84 „ 10,10 „ 5,57; 5,69% „ 254,4

6. 3', 4'-Methylendioxy-phenyl-3-diäthylaminopropyl-carbinol aus Piperonal.

Das Carbinol wurde in der üblichen Weise dargestellt. Es bildete ein zähes Öl, das nicht krystallisierte. Im Hochvakuum lag sein Sdp._{0,07 mm} bei 136—142°.

3,730 mg Subst. gaben 9,27 mg CO₂ und 2,97 mg H₂O
 2,185 mg Subst. gaben 0,106 cm³ N₂ (29°, 748 mm)
 257 mg Subst. verbrauchten 9,7 cm³ 0,1-n. HCl (Methylrot)
 C₁₅H₂₃O₃N Ber. C 67,88 H 8,75 N 5,28% Äq.-Gew. 265,4
 Gef. „ 67,82 „ 8,91 „ 5,39% „ 264,9

Die Base gab ein krystallines an der Luft leicht zerfliessliches Hydrochlorid.

Benzoylderivat. Lässt man die Umsetzung des Aminoalkohols mit Benzoylchlorid in absolutem Benzol bei einer Badtemperatur von 105° vor sich gehen, so tritt die gewünschte Benzoylierung ein. Das erhaltene Benzoat-Hydrochlorid schmilzt nach einigen Krystallisationen aus Chloroform-Essigester bei 118—120°.

4,072 mg Subst. gaben 9,65 mg CO₂ und 2,55 mg H₂O
 2,618 mg Subst. gaben 0,080 cm³ N₂ (24°, 734 mm)
 188,9 mg Subst. verbrauchten 4,675 cm³ 0,1-n. AgNO₃
 C₂₂H₂₈O₄NCl Ber. C 65,08 H 6,95 N 3,45% Äq.-Gew. 405,9
 Gef. „ 64,67 „ 7,01 „ 3,39% „ 404,1

J¹-(3', 4'-Methylendioxy-phenyl)-4-diäthylamino-butene (VI) durch Wasserabspaltung aus dem Carbinol mit Benzoylchlorid. 5 g des 3', 4'-Methylendioxy-phenyl-3-diäthylaminopropyl-carbinols wurden in 50 cm³ absolutem Toluol gelöst und mit 7,92 g Benzoylchlorid 3 Stunden auf 145° erwärmt. Beim Abkühlen schieden sich reichlich Krystalle aus. Durch Zufügen von Essigester liess sich die Krystallisation vervollständigen. Sowohl Analyse wie Titration zeigten eindeutig, dass Wasserabspaltung eingetreten war.

Nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Chloroform-Essigester lag der Schmelzpunkt des Hydrochlorides des J¹-(3', 4'-Methylenedioxy-phenyl)-4-diäthylamino-butens bei 158—160°.

4,760; 3,650 mg Subst. gaben 11,05; 8,48 mg CO₂ und 3,27; 2,55 mg H₂O
 178 mg Subst. verbrauchten 6,25 cm³ 0,1-n. AgNO₃
 C₁₅H₂₂O₂NCl Ber. C 63,47 H 7,81% Äq.-Gew. 283,8
 Gef. „ 63,35; 63,40 „ 7,69; 7,82% „ 284,8

Die freie Base ist ein Öl.

7. 3', 4'-Dimethoxy-phenyl-3-diäthylaminopropyl-carbinol aus Veratrumaldehyd.

Die Ausbeute an diesem Carbinol betrug blass 10—15%. Sdp. der Base 155—161°/0,07 mm. Bei ihrer Isolierung ist zu beachten, dass der Veratrumaldehyd etwas wasserlöslich ist, und infolgedessen mit der Base in den salzsauren Auszug geht. Es musste deshalb mehrmals destilliert werden.

4,229 mg Subst. gaben 0,191 cm³ N₂ (24°, 739 mm)
 C₁₆H₂₇O₃N Ber. N 4,98 Gef. N 5,05%

Leichter gelingt die Reinigung über das Hydrochlorid, das aus Chloroform-Essigester umkristallisiert den Smp. 128—132° zeigt.

136,5 mg Subst. verbrauchten 4,25 cm³ 0,1-n. AgNO₃
 C₁₆H₂₈O₃NCl Ber. Äq.-Gew. 317,9 Gef. Äq.-Gew. 321,1

8. Furyl-3-diäthylamino-propyl-carbinol aus Furfurol.

4,8 g Magnesium (0,2 Grammatom), 30 g Chlor-propyl-diäthylamin (0,2 Mol) und 14,4 g Furfurol (0,15 Mol) wurden in üblicher Weise umgesetzt. Da sich der salzsaurer Auszug rasch tiefdunkelblau färbte, wurde er sofort mit Pottasche versetzt und ausgeäthert. Die Ätherlösung entfärbte man mit entwässerter Aktivkohle und destillierte das nach dem Verdampfen des Äthers erhältene Furyl-3-diäthylaminopropyl-carbinol mehrmals im Hochvakuum. Sdp._{0,07 mm} 88°.

3,779 mg Subst. gaben 0,218 cm³ N₂ (21°, 743 mm)
 212 mg Subst. verbrauchten 9,92 cm³ 0,1-n. HCl (Methylrot)
 C₁₂H₂₁O₂N Ber. N 6,63% Äq.-Gew. 211,3
 Gef. „ 6,55% „ 213,7

II. Grignard-Reaktionen mit 3-Chlor-propyl-piperidin (IIb).

9. Diphenyl-3-piperidinopropyl-carbinol aus Benzophenon.

2,2 g Magnesium-Spähne und 0,4 g Gilman-Legierung wurden mit Jod angeätzt und in 20 cm³ absolutem Äther eingetragen. Mit 0,6 cm³ Äthylbromid wurde die Reaktion eingeleitet und nun rasch 16,2 g (0,1 Mol) Chlor-propyl-piperidin in 40 cm³ absolutem Äther zugegeben. Mit leichtem Erwärmen und einer weiteren Zugabe von 0,5 cm³ Äthylbromid konnte die Reaktion in Gang gehalten werden. Die Hauptumsetzung mit dem Magnesium trat jedoch erst ein, als 14,5 g (0,08 Mol) Benzophenon, gelöst in 50 cm³ trockenem Äther

portionenweise während einer Stunde, zugegeben wurde. Schliesslich liess man noch weitere 10 Stunden bei 45—50° stehen.

Zur Aufarbeitung wurde nach der Aufnahme der Base in verdünnter Salzsäure mit Chloroform geschüttelt, von unlöslichen anorganischen Salzen abfiltriert, das Chloroform eingeengt und der Rückstand mit Essigester versetzt. Dabei erhielt man das Hydrochlorid des Diphenyl-3-piperidinopropyl-carbinols in farblosen Krystallen, die nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Chloroform und Essigester bei 212—214° schmolzen.

| | | |
|--------------------------------------|----------------------------------|-------------------------------|
| 3,781 mg Subst. | gaben 10,08 mg CO ₂ | und 2,69 mg H ₂ O |
| 2,740 mg Subst. | gaben 0,098 cm ³ | N ₂ (23°, 734 mm) |
| 128,7 mg Subst. | verbrauchten 3,7 cm ³ | 0,1-n. AgNO ₃ |
| C ₂₁ H ₂₈ ONCl | Ber. C 72,91 | H 8,16 N 4,05% Äq.-Gew. 346,0 |
| | Gef. „ 72,75 „ | 7,96 „ 3,98% „ 347,8 |

Die freie Base war ölig.

10. Phenyl-3-piperidinopropyl-carbinol aus Benzaldehyd.

4,8 g (0,2 Grammatom) Magnesium in 20 cm³ absolutem Äther, 32 g (0,2 Mol) Chlor-propyl-piperidin in 50 cm³ Äther und 16 g (0,15 Mol) Benzaldehyd in 50 cm³ Äther wurden in der oben beschriebenen Weise umgesetzt. In gut verlaufender Reaktion erhielt man 22 g Carbinol vom Sdp. _{0,06 mm} 131—133°. Die Ausbeute entspricht 63 %. Zur Analyse wurde nochmals destilliert.

| | | |
|------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------|
| 4,216 mg Subst. | gaben 11,90 mg CO ₂ | und 3,72 mg H ₂ O |
| 2,113 mg Subst. | gaben 0,117 cm ³ | N ₂ (29°, 744 mm) |
| 241,1 mg Subst. | verbrauchten 10,50 cm ³ | 0,1-n. HCl (Methylrot) |
| C ₁₅ H ₂₃ ON | Ber. C 77,19 | H 9,93 N 6,00% Äq.-Gew. 233,4 |
| | Gef. „ 77,03 „ | 9,88 „ 6,13% „ 229,6 |

Die Base gibt ein schön krystallisierendes Hydrochlorid vom Smp. 109—111°. Es lässt sich durch Umkristallisieren aus Chloroform-Essigester reinigen.

| | | |
|--------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------|
| 142,4 mg Subst. | verbrauchten 5,20 cm ³ | 0,1-n. AgNO ₃ |
| C ₁₅ H ₂₄ ONCl | Ber. Äq.-Gew. 269,9 | Gef. Äq.-Gew. 273,9 |

11. p-Methoxy-phenyl-3-piperidinopropyl-carbinol aus Anisaldehyd.

Wurde anstelle von Benzaldehyd 20,4 g (0,15 Mol) Anisaldehyd verwendet, so erhielt man das neue Carbinol in einer Ausbeute von 74 %. Es siedete unter 0,08 mm bei 153—158°. Nach einer weiteren Destillation erstarrte die Base zu weissen Krystalldrusen vom Smp. 53—56°.

| | | |
|--|-----------------------------------|-------------------------------|
| 4,792 mg Subst. | gaben 12,83 mg CO ₂ | und 4,07 mg H ₂ O |
| 3,096 mg Subst. | gaben 0,145 cm ³ | N ₂ (23°, 741 mm) |
| 254,6 mg Subst. | verbrauchten 9,68 cm ³ | 0,1-n. HCl (Methylrot) |
| C ₁₆ H ₂₅ O ₂ N | Ber. C 72,93 | H 9,58 N 5,32% Äq.-Gew. 263,4 |
| | Gef. „ 73,06 „ | 9,50 „ 5,27% „ 263,0 |

Das Hydrochlorid ist sehr hygrokopisch und zur Reinigung nicht vorteilhaft.

12. 3', 4'-Methylendioxy-phenyl-3-piperidinopropyl-carbinol aus Piperonal.

Die mit 0,15 Mol Piperonal wie oben erhaltene Base zeigte einen Sdp. $_{0,08\text{ mm}}$ 168—170°. Sie erstarrte beim Stehen rasch und konnte durch Umkristallisieren aus Benzol-Petroläther gereinigt werden. Smp. 71—71,5°.

4,111 mg Subst. gaben 10,48 mg CO₂ und 3,04 mg H₂O

3,549 mg Subst. gaben 0,168 cm³ N₂ (23°, 724 mm)

266 mg Subst. verbrauchten 9,60 cm³ 0,1-n. HCl (Methylrot)

C₁₆H₂₃O₃N Ber. C 69,28 H 8,36 N 5,05% Äq.-Gew. 277,4

Gef. „ 69,56 „ 8,28 „ 5,20% „ 277,1

Die Base gibt ein schön krystallisierendes Chlorhydrat, welches nach mehrmaligem Umkristallisieren bei 132—134° schmilzt.

III. Grignard-Reaktionen mit 3-Chlor-propyl-dimethylamin (IIc).

13. Phenyl-3-dimethylaminopropyl-carbinol aus Benzaldehyd.

Aus 4,8 g (0,2 Grammatom) Magnesium in 20 cm³ absolutem Äther, 24,3 g (0,2 Mol) Chlor-propyl-dimethylamin in 50 cm³ absolutem Äther, und 15,9 g (0,15 Mol) Benzaldehyd in 50 cm³ absolutem Äther wurden nach der üblichen Methodik das neue Carbinol synthetisiert.

Das Dimethylaminopropyl-chlorid scheint mit Magnesium eher besser zu reagieren, als das Diäthyl- oder Piperidino-derivat. Gleichwohl trat die Hauptreaktion erst ein, wenn der Aldehyd zugegeben wurde. Die Ausbeute betrug 70%.

Das Phenyl-3-dimethylaminopropyl-carbinol siedete bei 106,5° unter 0,07 mm Druck. Die Base erstarrte zu weissen blättrigen Krystallen vom Smp. 45—48°.

3,062 mg Subst. gaben 8,34 mg CO₂ und 2,75 mg H₂O

2,264 mg Subst. gaben 0,146 cm³ N₂ (24°, 747 mm)

198,7 mg Subst. verbrauchten 10,24 cm³ 0,1-n. HCl (Methylrot)

C₁₂H₁₉ON Ber. C 74,55 H 9,91 N 7,25% Äq.-Gew. 193,3

Gef. „ 74,33 „ 10,05 „ 7,28% „ 194,0

14. 3', 4'-Methylendioxy-phenyl-3-dimethylamino-propyl-carbinol aus Piperonal.

Es wurde von 22,2 g (0,15 Mol) Piperonal ausgegangen. Das Carbinol bildete ein Öl und siedete bei 162,5—164°.

3,006 mg Subst. gaben 7,23 mg CO₂ und 2,24 mg H₂O

3,041 mg Subst. gaben 0,161 cm³ N₂ (26°, 746 mm)

277,5 mg verbrauchten 11,58 cm³ 0,1-n. HCl (Methylrot)

C₁₃H₁₉O₃N Ber. C 65,80 H 8,07 N 5,90% Äq.-Gew. 237,3

Gef. „ 65,64 „ 8,34 „ 5,97% „ 239,6

IV. *Grignard-Reaktionen mit 3-Chlor-propyl-dibutylamin (II d).*

15. Phenyl-3-dibutylaminopropyl-carbinol
aus Benzaldehyd.

Der Ansatz bestand aus 3,8 g (0,155 Grammatom) Magnesium, 30 g (0,15 Mol) 3-Chlor-propyl-dibutylamin und 10,6 g (0,1 Mol) Benzaldehyd. Chlor-propyl-dibutylamin reagierte besonders gut mit Magnesium; schon vor der Zugabe der Carbonylverbindung wurde bedeutend mehr Magnesium verbraucht als bei den anderen Chlor-alkylaminen. Nach 12-stündigem Kochen wurde aufgearbeitet. Beim Ausziehen der ätherischen Lösung mit 2-n. Salzsäure fiel das in Wasser schwer lösliche Hydrochlorid aus. Die Base wurde freigesetzt, in Äther aufgenommen und schliesslich destilliert. Sdp. 0.1 mm 136°. Die Ausbeute an reinem Carbinol betrug 19,2 g, entsprechend 69% der Theorie.

3,441 mg Subst. gaben 9,82 mg CO₂ und 3,45 mg H₂O

2,865 mg Subst. gaben 0,130 cm³ N₂ (24°, 742 mm)

228,7 mg Subst. verbrauchten 8,17 cm³ 0,1-n. HCl (Methylrot)

C₁₈H₃₁ON Ber. C 77,92 H 11,26 N 5,05% Åq.-Gew. 277,5
Gef. „ 77,88 „ 11,22 „ 5,09% „ 279,9

16. 1-[ω -Dibutylaminopropyl]-cyclohexanol-(1)
aus Cyclohexanon.

Zu der aus 4,0 g (0,17 Grammatom) Magnesium in 20 cm³ Äther und 30 g (0,15 Mol) Chlor-propyl-dibutylamin in 50 cm³ Äther bereiteten *Grignard*-Lösung wurde, nachdem etwa die Hälfte des Magnesiums verbraucht war, 10 g Cyclohexanon (0,1 Mol) in 350 cm³ Äther portionenweise während einer halben Stunde bei einer Temperatur von 45° zugegeben. Die Reaktion nahm einen beinahe stürmischen Verlauf. Nach 14 Stunden wurde aufgearbeitet und die erhaltene Base im Hochvakuum (0,1 mm) destilliert. Die Fraktion vom Sdp. 112—125° wurde von neuem destilliert und der bei 118° siedende Anteil analysiert.

3,901 mg Subst. gaben 10,84 mg CO₂ und 4,62 mg H₂O

C₁₇H₃₅ON Ber. C 75,77 H 13,09%

Gef. „ 75,83 „ 13,25%

Das Hydrochlorid der Base krystallisierte erst nach langem Stehen in glänzenden Blättchen. Smp. 134—136°.

Nebenbei wurde auch eine höher siedende Base erhalten, die bei etwa 150°/0,1 mm überging und nach einer orientierenden Titration 2 Cyclohexylkerne enthalten musste.

17. Diphenyl-3-dibutylaminopropyl-carbinol
aus Benzophenon.

Zur Darstellung des Carbinols gelangte folgender Ansatz zur Anwendung: 3,9 g (0,16 Grammatom) Magnesium in 20 cm³

trockenem Äther, 30,9 g (0,15 Mol) Chlor-propyl-dibutylamin in 50 cm³ Äther, 18,2 g (0,1 Mol) Benzophenon in 50 cm³ Äther. Nach 12-stündigem Kochen im Wasserbad von 40° wurde aufgearbeitet. Beim Schütteln der ätherischen Lösung mit Salzsäure fiel das Hydrochlorid des tertiären Carbinols krystallin aus. Es wurde isoliert und mehrmals aus Chloroform-Essigester umkrystallisiert. Es wurden 15 g farblose Nadeln erhalten, die oberhalb 151° leicht sinterten und bei 158—159° schmolzen.

4,961 mg Subst. gaben 13,42 mg CO₂ und 4,03 mg H₂O

240,7 mg Subst. verbrauchten 6,15 cm³ 0,1-n. AgNO₃

C₂₄H₃₆ONCl Ber. C 73,91 H 9,31% Äq.-Gew. 390,0

Gef. „ 73,82 „ 9,09% „ 391,4

Die freie Base bildet ein Öl.

V. Grignard-Reaktion mit 5-Chlor-pentyl-diäthylamin.

18. Phenyl-3-diäthylaminopentyl-carbinol aus Benzaldehyd.

Aus 3,6 g (0,15 Mol) Magnesium in 20 cm³ trockenem Äther wurde mit 22,4 g (0,125 Mol) frisch destilliertem Chlor-pentyl-diäthylamin¹⁾ (Sdp. _{0,09} mm = 52—54°) in 50 cm³ Äther die Magnesiumverbindung hergestellt. Um die Reaktion in Gang zu halten, waren 2,0 cm³ Athylbromid nötig. Die Magnesiumverbindung wurde portionenweise mit 10,6 g (0,1 Mol) Benzaldehyd in 50 cm³ Äther umgesetzt und nach 12-stündigem Kochen aufgearbeitet. Die erhaltene Base siedete unter 0,05 mm bei 124—127°. Im Kolben verblieb ein beträchtlicher Rückstand.

2,750 mg Subst. gaben 0,139 cm³ N₂ (21°, 731 mm)

187,2 mg Subst. verbrauchten 7,4 cm³ 0,1-n. HCl (Methylrot)

C₁₆H₂₇ON Ber. N 5,62% Äq.-Gew. 249,4

Gef. „ 5,65% „ 253,0

Die Mikroanalysen wurden unter der Leitung von Herrn Dr. Gysel in unserer analytischen Abteilung ausgeführt.

Wissenschaftliche Laboratorien der Gesellschaft
für Chemische Industrie in Basel,
Pharmazeutische Abteilung.

¹⁾ O. J. Magidson und J. Ph. Strukow, Arch. Pharm. 271, 573 (1933).