ETH zürich

ETH Library

Untersuchungen über Phenylalkylamine

Doctoral Thesis

Author(s):
Rappai, Franz

Publication date:
1946

Permanent link:
https://doi.org/https://doi.org/10.3929/ethz-a-000099677

Rights / license:
In Copyright - Non-Commercial Use Permitted

This page was generated automatically upon download from the ETH Zurich Research Collection.
For more information, please consult the Terms of use.

Untersuchungen über Phenylalkylamine

VON DER

EIDGENÖSSISCHEN TECHNISCHEN HOCHSCHULE IN ZÜRICH

ZUR ERLANGUNG

DER WÜRDE EINES DOKTORS DER TECHNISCHEN WISSENSCHAFTEN

GENEHMIGTE

PROMOTIONSARBEIT

VORGELEGT VON

FRANZ RAPPAI

Dipl. Ingenieur-Chemiker
aus Budapest (Ungarn)

Referent: Herr Prof. Dr. J. Büch
Korreferent: Herr Prof. Dr. H. E. Fierz

ZÜRICH 1946
Dissertationsdruckerei AG. Gebr. Leemann & Co.
Stockerstr. 64

Leer - Vide - Empty

MEINEN GELIEBTEN ELTERN

SEI DIESE ARBEIT IN DANKBARKEIT
UND VEREHRUNG GEWIDMET

Leer - Vide - Empty

An dieser Stelle möchte ich meinen verehrten Lehrern Herrn Prof. Dr. R. Eder † und Herrn Prof. Dr. J. Büchi meinen Dank für ihr stetes Interesse und ihre wertvollen Anregungen aussprechen.

Leer - Vide - Empty

Inhaltsübersicht

Seite

Einleitung 9

Allgemeiner Teil 10

I. Aminoalkylierte Verbindungen als Lokalanästhetika, Analgetika und Spasmolytika 10
a) Die Chemie einiger Lokalanästhetika 11
b) Die Chemie einiger morphinähnlichen Verbindungen 14
c) Die Chemie einiger Phenylalkylamine 20
β-Phenylalkylamine 20
γ-Phenylalkylamine 22

II. Eigene Versuche zur Synthese von γ-Phenylalkylaminen und verschiedener aminoalkylierter Verbindungen 23
a) Arbeitsplan 23
b) Allgemeines über Aminoalkylierung 23
c) Herstellung von Dimethyl-, Diäthyl-, Dibutyl-β-chloräthylaminen 24
d) Herstellung von γ-Phenylalkylaminen 31
1. Herstellung von 2-Phenyl-4-dimethylamino-butan-ol-1 . . . 31
2. Herstellung von 2-Phenyl-4-diäthylamino-butan-ol-1 39
3. Herstellung von 2-Phenyl-4-dibutylamino-butan-ol-1 42
4. Herstellung von 3-Phenyl-5-diäthylamino-pentan-2-ol . . . 44
5. Herstellung von 3-Phenyl-5-dibutylamino-pentan-2-ol . . . 51
e) Herstellung verschiedener aminoalkylierter Verbindungen . . 52
1. Herstellung von 1-(β-Dibutylamino-äthyl)-Inden 52
2. Herstellung von 9-(β-Dibutylamino-äthyl)-Fluoren 53
3. Herstellung von 2-(β-Dibutylamino-äthyl)-Carbazol 53

Experimenteller Teil 54

Zusammenfassung der Resultate 82

Leer - Vide - Empty

Einleitung

Als Beitrag zur Klärung der Beziehungen zwischen chemischer Konstitution und spasmolytischer Wirkung haben wir in Anlehnung an die heute geltenden Anschauungen verschiedene Phenylalkylamine synthetisiert, die den Stickstoff in γ-Stellung tragen und direkte C—C-Bindungen am γ-Kohlenstoff aufweisen.

Die Auslösung der pharmakologischen Wirkung ist zwei Faktoren, den physikalischen und den chemisch-konstitutionellen Eigenschaften unterstellt, wobei für den Wirkungsmechanismus der Verbindung einmal die eine, das anderemal die andere Eigenschaft vorherrschen kann. So läßt sich oft nicht eindeutig entscheiden, welche chemische Struktur für die Wirkung maßgebend ist, sondern wir sind ständig auf die pharmakologische Überprüfung und die klinische Erprobung der synthetisierten Stoffe angewiesen.

In der vorliegenden theoretischen Besprechung versuchen wir eine kurze Übersicht der pharmakologisch wirksamen Phenylalkylamine und verwandten Körper zu geben, wobei wir weniger eine lückenlose Zusammenstellung, als eine Übersicht über die Entwicklung, Fortschritte und Probleme dieses Gebietes anstrebten.

ALLGEMEINER TEIL

I. Aminoalkylierte Verbindungen als Lokalanästetika, Analgetika und Spasmolytika

Das Bestreben der Menschen, die körperlichen und seelischen Schmerzen zu lindern, ist uralt. Suggestion, Kompression der Nervenstämme, Abkühlung der Gewebe usw. waren die Mittel der Schmerzbekämpfung schon vor langer Zeit, seit dem Altertum bis zu neueren Zeiten. Doch suchte und fand der natürliche Instinkt des Menschen in den Naturstoffen die wirkliche Kraft, die Schmerzen zu lindern. Durch exakte und systematische Forschung gelang es, verschiedene in dieser Richtung wirkende Naturprodukte rein zu isolieren.

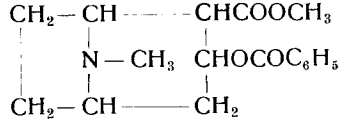
Die Chemie der Lokalanästhetica nahm so ihren Ausgangspunkt vom Naturstoff Cocain, die Chemie der Analgetika und Spasmolytika gründet sich hauptsächlich auf Morphin als natürliches Vorbild. Diese Naturstoffe sind selektiv wirkende Gifte, die die Tätigkeit der entsprechenden Nervenzentren oder Nervenfasern hemmen. Daß Stoffe von solch hoher Reaktionsfähigkeit in der lebendigen Natur zu finden sind, ist leicht verständlich, da das Wachsen und der Stoffwechsel der Pflanzen nur mit Hilfe solcher hoch reaktionsfähiger Stoffe erklärt werden kann. Der Umstand, daß diese Stoffe toxisch wirken und beim öfteren Gebrauch sich im Körper kumulieren, wenn die Zufuhr des Stoffes schneller als ihr Abbau oder ihre Ausscheidung erfolgt (Suchterscheinungen), stellte die wichtige Aufgabe, nach neuen, besseren synthetischen Arzneimitteln zu suchen.

Auf Grund des Zusammenhanges zwischen Konstitution und Wirkung der Naturstoffe, wonach bei der Gegenwart bestimmter

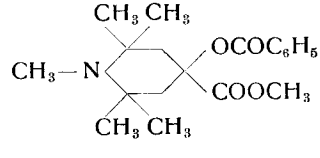
Gruppierungen bestimmte Wirkungen erzielt werden, wurden viele Verbindungen synthetisiert. Diese Verbindungen zeichnen sich durch eine basische Seitenkette aus, die bei den Lokalanästhetica meistens ester- oder ätherartig, bei Spasmolytika durch direkte Bindung von Kohlenstoff zu Kohlenstoff an verschiedene Grundkörper gebunden sind.

a) Die Chemie einiger Lokalanästhetika

Das Cocain ist der Doppelester des Ekgonins, einer Tropinkarbonsäure mit Methylalkohol und Benzoesäure.

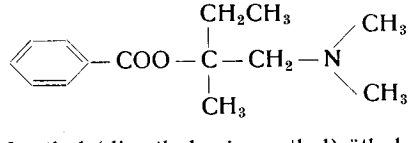


Neben seiner lokalanästhetischen Wirkung besitzt es die gefäßkontrahierende Eigenschaft, die den zu schnellen Abtransport des Wirkstoffes und damit das zu schnelle Abklingen der Wirkung verhindert. Durch Spaltung des Moleküls kann man zu wirksamen Lokalanästhetica gelangen, wie z. B. durch Spaltung der Äthylenbrücke zu Eucain,



4-Benzoyloxy-1, 2, 2, 6, 6-pentamethyl-piperidin-carbonsäure-4-methylester

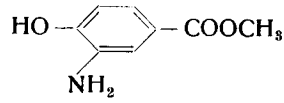
durch Aufspaltung des Piperidinringes zu Stovain,



Benzoesäure[methyl-(dimethylaminomethyl)-äthyl-carbin]-ester

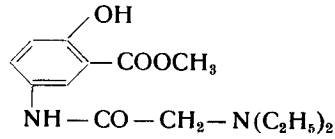
und so öffnet diese Entdeckung den Weg zu einer ganzen Reihe von synthetischen Lokalanästhetica, indem Benzoesäure oder Abkömmlinge mit einem basischen Alkohol verestert werden.

Einhorn verlegte die basische Gruppe in die Benzoesäure und stellte „Orthoform neu" dar



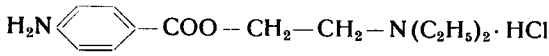
3-Amino-4-oxy-benzoesäuremethylester

Einen bedeutenden Fortschritt brachte die Einführung eines basischen Essigsäurerestes in die Aminogruppe, wie es beim Nirvanin der Fall ist



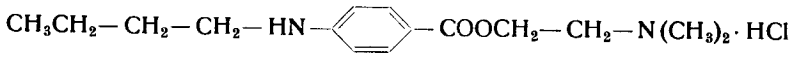
Nirvanin, Diäthylglykokoll-m-amino-o-oxy-benzoesäuremethylester

1905 stellte *Einhorn* [1]) das Novocain dar.



4-Amino-benzoesäure-[β-diäthylaminoäthyl]-ester. Hydrochlorid.

Durch die Variation von verschiedenen Substituenten im Novocain-Molekül entstand das Pantokain

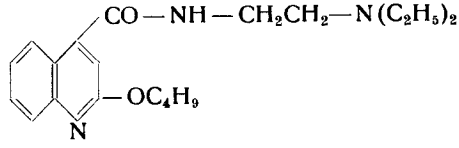


4-Butylamino-benzoesäure-[β-dimethylaminoäthyl]-ester, Hydrochlorid.

Es wurden weiter noch verschiedene Ringsysteme, wie Naphthalin, Indol, Carbazol, Chinolin, Oxychinolin usw., die mit einer

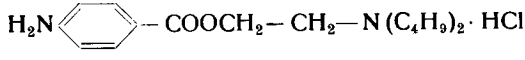
[1]) *Einhorn,* Münch. med. Wschr. 44, 931 (1897).

basischen Seitenkette versehen waren, zur Prüfung unterzogen; doch haben trotz unzähliger Verbindungen nur wenige Eingang in die Therapie gefunden, so z. B. Percain,

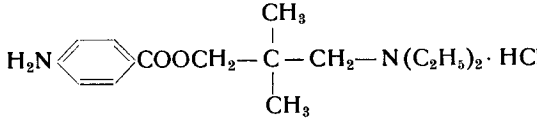


α-Butyloxycinchoninsäure-diäthyl-äthylendiamid

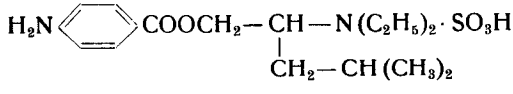
Aus der großen Zahl der synthetischen Lokalanästhetica sind zu nennen:



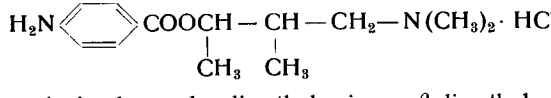
Butyn, p-Amino-benzoesäure-[β-dibutylamino-äthyl]-ester, Hydrochlorid.



Larocain. p-Amino-benzoesäure-[β-β-dimethyl-γ-diäthylaminopropyl]-ester-Hydrochlorid



Panthesin. p-Amino-benzoesäure-N, N-diäthylbucinolester.



Tutocain. p-Amino-benzoyl-γ-dimethylamino-α, β-dimethylpropanol, Hydrochlorid

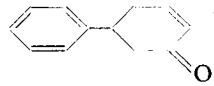
Die Beschwerung der Moleküle führt oft zu einer stärkeren Wirkung, doch darf der synthetisch arbeitende Chemiker die Tatsache nicht übersehen, daß stärker nicht immer besser bedeutet. Der Zusammenhang zwischen Konstitution und Wirkung ist theoretisch sehr interessant, doch ist eine allgemeingültige Regel nicht

zu finden, außer, daß lokalanästhetisch wirkende Verbindungen von ausgesprochenem basischem Charakter sind. *Rohmann* [2]) schreibt, daß laut neuesten Befunden die Carboxylgruppe, gleich in welcher Form sie abgewandelt wird, für die Auslösung des anästhetischen Effektes nicht erforderlich ist. Weiter, daß es wichtig ist, daß der Alkylrest aus mehr als 2 Kohlenstoff-Atomen bestehen soll.

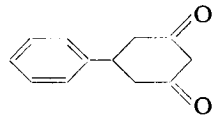
b) Die Chemie einiger morphinähnlichen Verbindungen

Da das Grundskelett des Morphins einem hydrierten Phenanthrenkern entspricht, war es naheliegend, morphinähnliche Verbindungen auf Grund eines Phenanthrenkernes aufzubauen. Es wurden viele Verbindungen synthetisiert und ohne wesentlichen Erfolg pharmakologisch untersucht. Über diese Derivate referieren *H. Kilcher* [3]), *F. Hefti* [4]), *R. Bellvilá* [5]), die selbst morphinähnliche Verbindungen durch Kombination von aromatischem und hydroaromatischem Ring herstellten.

Kilcher synthetisierte Verbindungen mit dem Skelett des Phenyl-cyclohexen-on, weiter



Hefti mit dem Skelett des Phenylcyclohexan-dion, und



Bellvilá mit dem Skelett m-Oxyphenyl-cyclohexanon

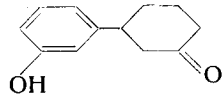
---

[2]) *Rohmann,* Chem. Ztg. **60**, 717 (1936).

[3]) *H. Kilcher,* Untersuchungen über Cyclohexenonderivate. Diss. E. T. H. Zürich 1935.

[4]) *F. Hefti,* Untersuchungen über Phenylcyclohexandionderivate. Diss. E. T. H. Zürich 1937.

[5]) *Bellvilá,* Untersuchungen über Derivate des Phenylcyclohexanons. Diss. E. T. H. Zürich 1941.

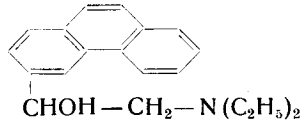


Diese Substanzen sollen mit basischer Seitenkette morphinähnliche Wirkungen aufweisen.

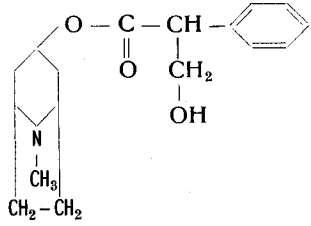
Phenanthren selber zeigt keine besondere morphinähnliche Eigenschaft, es hat sich doch gezeigt, daß durch Einführung von basischer Seitenkette, Verbindungen mit guter analgetischer Wirkung entstehen. *J. van de Kamp*[6]) stellt Phenanthrenverbindungen dar, welche $-CHOH-CH_2-N(R)_2$ und $CHOH-CH(CH_3)-N(R)_2$ an der Seitenkette tragen, wobei

R: Dimethyl(amino)-
Diäthyl(amino)-
Piperidino-
Tetrahydroisochinolin-Gruppe bedeuten.

So z. B.



Die Versuche von *Eisleb*[7]) haben gezeigt, daß der Phenanthrenkernkomponent gar nicht notwendig ist, um eine gute spasmolytische Wirkung zu erzielen. Auch bei einfach zusammengesetzten Aminen hat er sehr gute Wirkung gefunden. Dieser Autor hatte bei seinen Untersuchungen das Belladonnaalkaloid Atropin



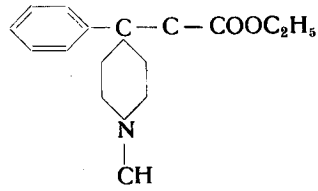
vor Augen und setzte sich, wie er wörtlich schrieb, zum Ziel, „es sollte ein Spasmolytikum gefunden werden, durch Verlegung

---

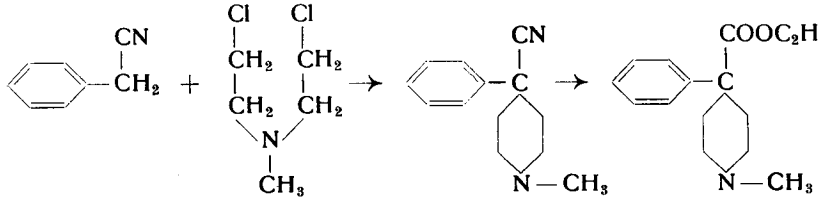
[6]) *J. van de Kamp,* Am. Soc. **58**, 1568 (1936).

[7]) *Eisleb,* Dtsch. med. Wschrift. **65**, 967 (1939).

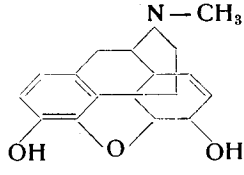
der basischen Gruppe aus dem alkoholischen (z. B. Atropin) in den Säureteil des Moleküls". So gelang es ihm, das 1-Methyl-4-phenylinpiperidin-4-carbonsäureäthylester-Hydrochlorid herzustellen



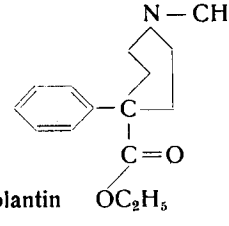
das in der Folge unter der Bezeichnung „Dolantin" Eingang in den Arzneischatz fand. Die Verbindung wurde durch die Kondensation von Benzylcyanid mit Methyl-di-β-chloräthylamin und durch Verseifung und Veresterung den erhaltenen 1-Methyl-4-phenyl-piperidin-4-carbonsäurenitril hergestellt.



Schaumann [8]) bezeichnete das Dolantin als geeignet für klinische Anwendung, und es wurde nach zweijähriger klinischer Prüfung in den Handel gebracht. Dolantin zeichnet sich mit einer morphinähnlichen zentral-analgetischen und einer guten spasmolytischen Wirkung aus. Wenn man die Formel des Dolantins betrachtet, so ist eine bestimmte Ähnlichkeit des Molekülbaues mit dem des Morphins deutlich feststellbar:



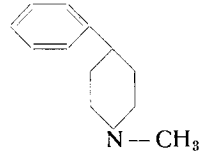
Morphin



Dolantin

[8]) *Schaumann,* Archiv exp. Pathol. Pharmakol. **196,** 109 (1940).

Schaumann leitete daraus Folgerungen auf den Zusammenhang zwischen Konstitution und Wirkung des Morphins ab und sagte aus, daß die zentralanalgetische Wirkung des Morphins nicht an das hydrierte Phenanthrensystem, sondern an die 1-Methyl-4-phenylpiperidin-Gruppe gebunden ist. So wäre das Morphin nicht als Phenanthrenabkömmling, sondern als ein 4-Phenylpiperidin zu betrachten. Er bezeichnet das Dolantin als kein Rauschgift, was er mit der fehlenden Methylenbrücke zwischen Phenylkern und Piperidinring zu erklären suchte. Es wurde jedoch erwiesen, daß auch das Dolantin Suchterscheinungen hervorruft und so die durch *Eisleb* [9]) bezeichnete große Bedeutung des Dolantins in der Therapie und für die wirtschaftspolitischen Interessen (Opiumeinfuhr) mit Zurückhaltung zu betrachten sind. *Eisleb* beobachtete eine veränderte Wirkung bei Ausschaltung der Karbonsäureestergruppe beim Dolantin. So gewann er den Grundkörper 1-Methyl-4-phenylpiperidin



aus 1-Methyl-4-phenylpiperidin-carbonsäure durch CO_2-Abspaltung. Dieser zeigte schwache spasmolytische und keine analgetische Wirkung.

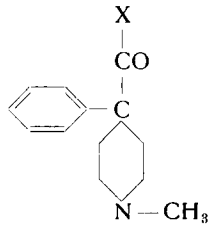
Die Variationen der Alkohol-Komponente wurden studiert: Anstatt Äthylester wurde Methyl-, n-Butyl-, Glyzerin-, Phenyl-, Benzyl- und β-Diäthylaminoäthylester geprüft. *Eisleb* fand, daß die spasmolytische Wirkung sich bis zum Benzylester langsam steigert, sich dagegen beim β-Diäthylaminoäthylester stark abschwächt. Die analgetische Wirkung steigt von Methyl- bis zum Äthylester an, bei den höheren Estern vermindert sich die Wirkung. Das 1-Methyl-4-phenylpiperidin-4-carbonsäurenitril hat eine schwache Wirkung.

Die spasmolytische Wirkung des Amides, aus dem Nitril hergestellt, ist noch erheblich schwächer; ferner ist dieses analge-

---

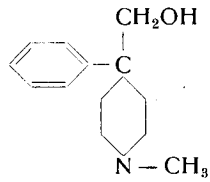
[9]) *Eisleb*, Med. u. Chemie IV. 213.

tisch unwirksam. Das Diäthylamid besitzt eine stärkere spasmolytische Wirkung als das Dolantin, doch ist es analgetisch unwirksam. Die 4-Phenyl-piperidyl-4-ketone haben sich sowohl spasmolytisch, wie auch analgetisch gut wirksam gezeigt. Das 1-Methyl-4-phenyl-piperidyl-4-phenyl-keton ist in seiner spasmolytischen Wirkung, das 1-Methyl-4-phenyl-piperidyl-4-propylketon in seiner Analgesie dem Dolantin fast gleichwertig.



X: $-CH_3$, $-C_2H_5$, $-C_3H_7$, $-CH_2-C_6H_5$, $-C_6H_4OH$

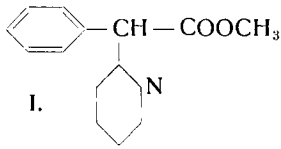
Carbinole, wie z. B. 1-Methyl-4-phenyl-piperidyl-4-carbinol



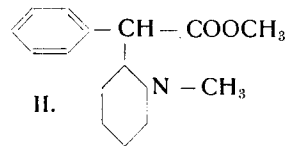
sind pharmakologisch unbedeutend.

Die Änderung der Substituenten am Stickstoff liefert nach *Eisleb* Verbindungen mit geringerer Wirksamkeit.

Der Reihe der morphinähnlichen Körper schließen sich auch die von *L. Panizzon* [10]) hergestellten Verbindungen an. *Panizzon* stellte α-Phenyl-α-piperidyl-2-essigsäuremethylester I, weiter α-Phenyl-α-N-methyl-piperidyl-2-essigsäuremethylester II dar.



I.

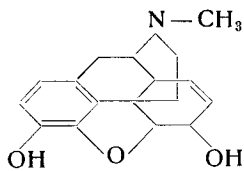


II.

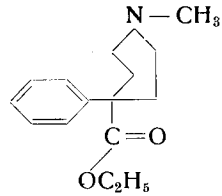
Während das Dolantin von *Eisleb* [7]) als ein Teilstück des Mor-

[10]) *L. Panizzon,* Helv. **27**, 1748 (1944).

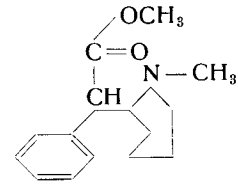
phins zu betrachten ist, wie aus folgendem Formelvergleich zu erkennen ist, wo der Piperidinring direkt an das Phenyl angebunden ist, ist der Piperidinring bei den Verbindungen von *Panizzon* durch eine Äthylenbrücke an den Phenylring gebunden, welche Gruppierung auch im Morphin vorkommt.



Morphin

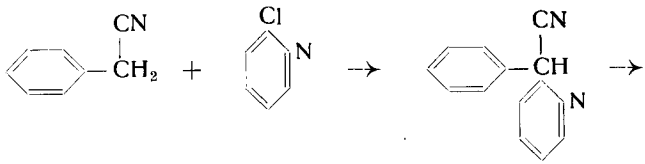


Dolantin

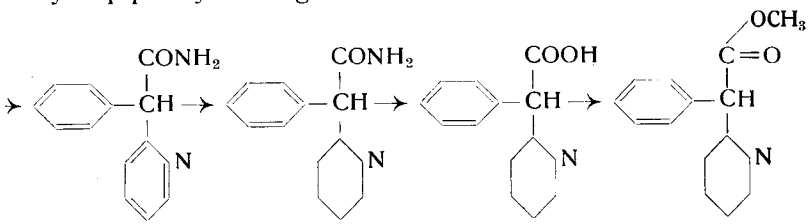


Die Verbindung von *Panizzon*

Panizzon [10]) kondensierte Phenylessigsäurenitril mit 2-Chlorpiridin und stellte das



α-Phenyl-α-piridyl-essigsäurenitril dar. Er führte das Nitril mit konz. Schwefelsäure in das Säureamid über. Durch katalytische Hydrierung erhielt er das α-Phenyl-α-piperidyl-2-essigsäureamid und führte dieses durch Verseifen mit Salzsäuregas in die α-Phenyl-α-piperidyl-2-essigsäure über.

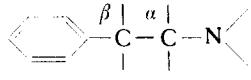


Mit alkoholischer Schwefelsäure veresterte er die Säure. Die Methylierung des Stickstoffes wurde mittels Formaldehyd und

Ameisensäure durchgeführt. *Panizzon* stellte ferner die entsprechenden Methyl- und Äthylester her. Diese Verbindungen sind pharmakologisch sehr interessant, doch sind darüber noch keine Publikationen erschienen.

c) Die Chemie einiger Phenylalkylamine

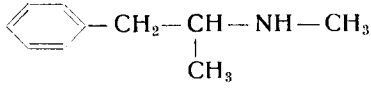
β-Phenylalkylamine.



Wenn wir den Zusammenhang zwischen chemischer Konstitution und pharmakologischer Wirkung bei den Phenylalkylaminen betrachten, so ist die Stellung der Aminogruppe zum Phenylrest entscheidend. Verbindungen, bei denen der Phenylrest an einer aliphatischen Seitenkette in β-Stellung zur Aminogruppe steht, zeichnen sich durch sympathicomimetische Wirkung aus (arterielle Blutsteigerung, Pupillenerweiterung, Erschlaffung der Darmmuskulatur und der Harnblase).

Guggenheim [11]) zeigte an einer Reihe von Beispielen, daß die sympathicomimetische Wirkung von der β-Stellung absolut abhängig ist. Tritt die Phenylgruppe in γ-Stellung, oder noch weiter von der Aminogruppe weg, so verringert sich die Wirkung beträchtlich.

Guggenheim [11]) stellte weiter fest, daß es für die Erzielung einer optimalen Wirkung neben der β-Stellung notwendig ist, daß die Aminogruppe am Ende der aliphatischen Seitenkette steht. Die primären Amine wirken am stärksten sympathicomimetisch, die sekundären bedingen keine oder geringe Veränderung, wie z. B. das Pervitin

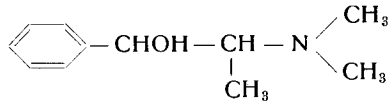


α-Phenyl-β-methylaminopropan

---

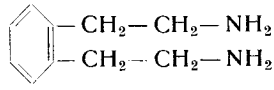
[11]) *Guggenheim,* Die biogenen Amine. S. 415, 1. Aufl. 1940. Verlag S. Karger A. G., Basel.

Tertiäre Amine wirken noch schwächer, wie z. B. das Methylephedrin



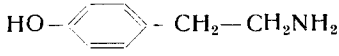
α-Phenyl-α-oxy-β-dimethylaminopropan

Die Acetylierung der Aminogruppe hebt die Wirkung generell auf. Substitution am Phenylrest durch eine Methyl-, Äthyl-, oder Nitrogruppe vermindert die Wirkung. Bei Einführung einer zweiten Aminoäthyl-Seitenkette verschwindet die Wirkung, wie z. B. beim

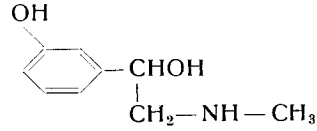


1, 2-(ω-aminoäthyl)-benzol

Durch die Substitution einer alkoholischen Hydroxylgruppe kann die Wirkung verstärkt, unverändert oder abgeschwächt werden. Die periphere sympathicomimetische Wirkung wird durch ein phenolisches Hydroxyl in m- oder p-Stellung zur Seitenkette, verstärkt, wie z. B. bei Tyramin oder m-Sympatol,

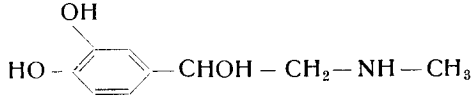


α-(4-Oxyphenyl)-β-amino-äthan



α-(3-Oxyphenyl)-α-oxy-β-methylamino-äthan

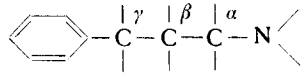
o-Substituenten sind weniger wirksam. Am günstigsten wirken die in m- und p- substituierten Verbindungen, die eine fördernde Herzwirkung und die Blutzuckermobilisation erzeugen, so z. B. Adrenalin.



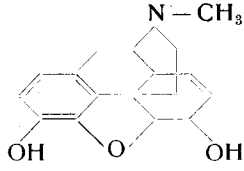
3, 4-Dioxyphenyl-äthanol-methylamin.

γ-Phenylalkylamine.

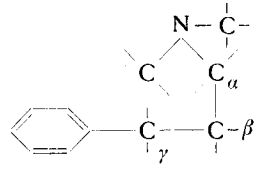
Phenylalkylamine, die den Phenylrest in γ-Stellung zum Stickstoff tragen, zeichnen sich durch eine morphinähnliche analgetische und spasmolytische Wirkung aus.



Wenn wir für diese Gruppe von chemischen Verbindungen zu Vergleichen mit dem Morphin ausholen, so ist zu sagen, daß wir auch dort den γ-Abstand zwischen dem allerdings ringförmig gebundenen Stickstoff und dem Phenylrest antreffen:

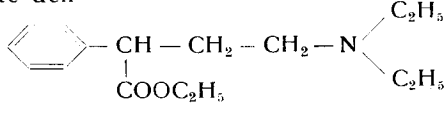


Morphin



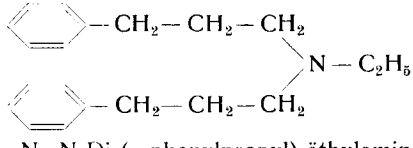
γ-Phenylalkylamine

Auf diesem Gebiet sind schon wertvolle Untersuchungen durchgeführt und verschiedene Verbindungen synthetisiert worden. *Eisleb* [12]) stellte den



1-Phenyl-3-diäthylaminobuttersäureäthylester

dar, doch fand er, daß das Dolantin wirksamer sei. Das Sestron



N, N-Di-(γ-phenylpropyl)-äthylamin

welche Verbindung von *Külz* und *Rosenmund* [13]) hergestellt wurde, wird als Spasmolytikum empfohlen.

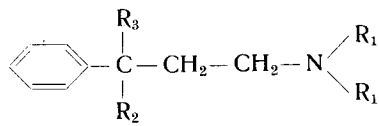
[12]) *Eisleb,* B. 74, 1434 (1941).

[13]) *Külz* u. *Rosenmund,* D. R. P. 623593. Klin. Wschr. I, 344 (1938).

II. Eigene Versuche zur Synthese von γ-Phenylalkylaminen

a) Arbeitsplan

Wir stellten uns nun die Aufgabe, am Kohlenstoff substituierte Phenylpropylamine zu synthetisieren, welche die Gruppierung



aufweisen, wobei bedeuten:

R_1: $-CH_3$	R_2: $-CH_2OH$	R_3: $-H$
$-C_2H_5$	$-CH_2OOCCH_3$	$-COOC_2H_5$
$-C_4H_9$	$-COOC_2H_5$	
	$-COCH_3$	
	$-CHOH-CH_3$	
	$-CHOOCCH_3$	
	$\vert$	
	CH_3	

b) Allgemeines über Aminoalkylierung

Über Aminoalkylierungen sind in der chemischen Literatur meistens nur die Herstellung von basischem Äther beschrieben, während Körper, in denen die neue Bindung von Kohlenstoff zu Kohlenstoff eintritt, seltener behandelt sind. Die Aminoalkylierungen bereiten gegenüber den gewöhnlichen Alkylierungen in vielen Fällen Schwierigkeiten, da die Aminoalkylhalogenide mit sich selbst reagieren und so sehr unbeständig sind. Auch *Eisleb* [12]) fand bei seinen Kondensationen, daß Aminoalkylhalogenide bei Gegenwart hydroxylhaltiger Lösungsmittel und bei erhöhten Temperaturen ganz besonders labil sind. Dagegen läßt sich die Base unter Ausschaltung wasser- und hydroxylhaltiger Lösungsmittel bei der Reaktion, ohne intermolekulare Reaktion auf höhere Temperatur erwärmen. Halogenalkylamine mit primärer und sekundärer Aminogruppe sind noch unbeständiger als mit tertiärer. Beim Arbeiten mit diesen Aminen würde man auf noch größere

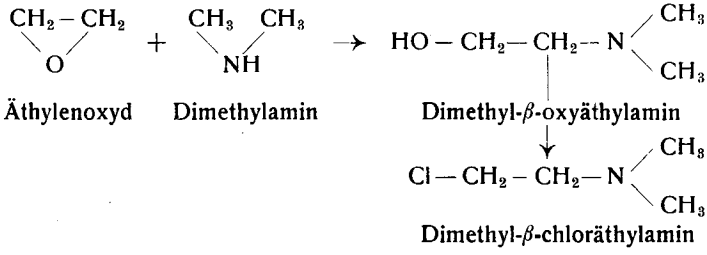
Schwierigkeiten stoßen. *Eisleb* [14]) empfiehlt einen Umweg für den Fall, wenn man diese Amine einführen will. Zu diesem Zwecke setzt man den Körper anstelle mit z. B. β-Chloräthyl-methylamin mit β-Chloräthyl-dibenzylamin um. Durch katalytische Hydrierung spaltet man dann die Benzylgruppen ab. Das diese Reaktion betreffende Patent beschreibt, daß durch Aufnahme der für nur zwei Wasserstoffatome berechneten Wasserstoffmenge nur eine Benzylgruppe allein abgespaltet und so auch Monobenzylaminoalkyl-Verbindungen hergestellt werden können. Aus den Dibenzylaminoalkyl-Verbindungen sind andere Monoalkylaminoalkyl-Verbindungen nach *Eisleb* leicht einheitlich und rein zu gewinnen. Die Dibenzylaminoalkyl-Verbindungen werden zu quaternären Verbindungen alkyliert und durch Hydrierung die beiden Benzylgruppen abgespaltet. Diese Verbindung kann man natürlich auch durch Alkylierung der Monobenzylaminoalkyl-Verbindungen erhalten und die Benzylgruppe durch Hydrierung abspalten.

c) Herstellung von Dimethyl-, Diäthyl-, Dibutyl-, β-chloräthylaminen

Der wichtigste Schritt bei unserer Synthese war die Einführung von basischen Seitenketten, wobei die Aminogruppe in γ-Stellung zur Phenylgruppe stehen soll. Zu diesem Zweck haben wir

Dimethyl-β-chloräthylamin,
Diäthyl-β-chloräthylamin und
Dibutyl-β-chloräthylamin

auf folgendem Wege hergestellt:

1. 

[14]) *Eisleb,* D. R. P. 550762.

2. CH_2-CH_2 (Cl, OH) + $(C_2H_5)_2NH$ → $OH-CH_2-CH_2-N(C_2H_5)_2$

Äthylenchlorhydrin Diäthylamin Diäthyl-β-oxyäthylamin

↓

$Cl-CH_2-CH_2-N(C_2H_5)_2$

Diäthyl-β-chloräthylamin

3. CH_2-CH_2 (Cl, OH) + $(C_4H_9)_2NH$ → $HO-CH_2-CH_2-N(C_4H_9)_2$

Äthylenchlorhydrin Dibutylamin Dibutyl-β-oxyäthylamin

↓

$Cl-CH_2-CH_2-N(C_4H_9)_2$

Dibutyl-β-chloräthylamin

Durch Variation der Substituenten am Stickstoff versuchten wir Einblick zu gewinnen, in welchem Sinne der Austausch von leichteren, durch schwerere Gruppen die pharmakologische Wirkung beeinflußt.

1. Herstellung von Dimethyl-β-chloräthylamin-Hydrochlorid.

Als Ausgangspunkt für das Dimethyl-β-chloräthylamin diente das schon bekannte Dimethyl-β-oxyäthylamin. Das letztere haben wir aus Dimethylamin und Äthylenoxyd in Anlehnung an die Methode von *Knorr*[15]), die wir in verschiedener Hinsicht modifizierten, auf folgendem Wege hergestellt:

In eine eisgekühlte 33%ige wässerige Dimethylamin-Lösung wurde die äquivalente Menge kaltes Äthylenoxydgas zugeführt. Das Einleiten des Gases mußte so reguliert werden, daß infolge zu starker Strömung keine Verluste durch Entweichen entstanden. Die günstigste Temperatur für die Absorption des Gases liegt zwischen 4°—6°. Bei tieferer Temperatur, z. B. bei 0°, geht die Absorption viel langsamer vor sich, anderseits vermindert

[15]) *Knorr*, B. **37**, 3511.

das Ansteigen der Temperatur über 10° die Ausbeute beträchtlich. Bezüglich des Einflusses von Wasser auf die Addition des Äthylenoxydes an Amine machte *Knorr*[16]) die Beobachtung, daß wasserfreies Amin mit Äthylenoxyd bei Zimmertemperatur nicht reagiert, hingegen leicht bei Gegenwart von Wasser. Es ist anzunehmen, daß das Wasser als Lösungsmittel, durch seine dissoziierende Kraft die Addition der Basen an Äthylenoxyd vermittelt.

Statt Äthylenoxyd einzuleiten, kann man es in Äther gelöst zur wässrigen Lösung des Amines geben. Die Ausbeute ändert sich nicht, außer wenn während der Zugabe sich Äthylenoxydgas verflüchtigt. Die zuerst angegebene Methode verdient jedoch den Vorzug. Das Dimethyl-β-oxyäthylamin wurde zu

$$Cl-CH_2-CH_2-N\begin{matrix}\diagup CH_3\\ \diagdown CH_3\end{matrix}$$

Dimethyl-β-chloräthylamin

chloriert. *Knorr*[15]) empfiehlt, das mit Salzsäure eingedampfte Dimethyl-β-oxyäthylamin mit der 4—5fachen Menge rauchender Salzsäure während 12 Stunden auf 170°—180° zu erhitzen und den Rohrinhalt einzudampfen. Diese Methode haben wir als unbefriedigend gefunden und die Chlorierung mit Thionylchlorid durchgeführt. Unter Kühlung zusammengebrachte Lösungen von wasserfreiem Dimethyl-β-oxyäthylamin und doppelter Menge Thionylchlorid wurden in Benzol 4 Stunden lang im Sieden gehalten. Wir erhielten das Hydrochlorid des Dimethyl-β-chloräthylamins in schönen weißen Prismen mit 85%iger Ausbeute. Mehrmaliges Umkristallisieren ist nicht zu empfehlen, da es polymerisierend auf das außerordentlich empfindliche Chloralkylamin wirkt. Als Lösungsmittel soll aus diesem Grunde auch kein Alkohol angewendet werden. Auch nach den Erfahrungen von *Gabriel*[17]), *Marckwald*[18]), *Knorr*[15]), *Eisleb*[12]), *Prelog*[19]), *Grewe*[20]) erweisen sich derartige halogensubstituierte Amine als

[16]) *Knorr,* B. **32**, 729.
[17]) *Gabriel,* B. **21**, 1049, 2664 (1888); B. **28**, 2929 (1895).
[18]) *Marckwald,* B. **34**, 3544 (1901).
[19]) *Prelog,* Coll. Trav. Chim. Tchécoslovaquie **7**, 93 (1935).
[20]) *Grewe,* B. **76**, 1075 (1943).

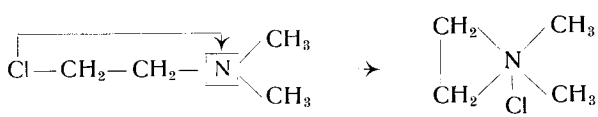
äußerst unbeständig. Die freie Base erleidet langsam in der Kälte, sehr rasch in der Wärme eine Umwandlung. Nach einigen Stunden trübt sich das Öl und verwandelt sich in eine weiße Kristallmasse. Das Salz hat dieselbe Zusammensetzung wie das Dimethyl-β-chloräthylamin. Da das Dimethyl-β-chloräthylamin in sich die Eigenschaften der Amine und Halogenalkyle vereinigt, erfolgt eine intramolekulare, bzw. eine intermolekulare Addition, wie sie nachfolgend beschrieben wird.

Umwandlungsprodukt des Dimethyl-β-chloräthylamins.

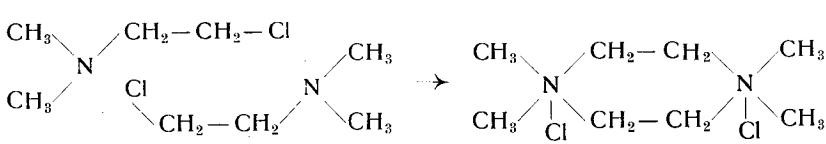
Die Nachbarschaft der elektropositiven Aminogruppe zum elektronegativen Halogen wirkt auf die obige Verbindung zerstörend.

Die Umwandlung läßt sich wie folgt erklären:

a) Intramolekulare Addition: Es besteht ein Elektronenzug zum wenig abgesättigten Stickstoff; das Chlor scheidet sich als Ion ab und wandert an den Stickstoff. Es entsteht ein weißes, in Wasser lösliches und neutral reagierendes Salz. Durch die Umwandlung entsteht ein Dreiring.



b) Intermolekulare Addition: Zwei Moleküle Dimethyl-β-chloräthylamin führen zu Dichlormethylat des N-Dimethyl-piperazins.



Tetramethyl-piperazinium-dichlorid

Die Untersuchungen von *Gabriel*[17]) führen zunächst zur Richtigkeit der Theorie der intramolekularen Addition, die auch von

Marckwald[18]) unterstützt wird. *Knorr*[15]) seinerseits bestätigte die Identität des synthetischen Dichlormethylats des N-Dimethylpiperazins mit dem durch intermolekulare Addition erhaltenen Produkt.

Je schwerer die Substituenten am Stickstoff sind, desto gesättigter wird er, und die Widerstandsfähigkeit der Verbindung wächst. Wir untersuchten deshalb in dieser Hinsicht auch die entsprechenden Diäthyl- und Dibutylamine und fanden, daß Diäthyl-β-chloräthylamin zweimal, Dibutyl-β-chloräthylamin ca. dreimal längere Zeit ohne Zersetzung aufbewahrt werden kann.

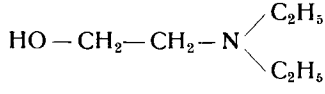
Dimethyl-β-chloräthylamin-Base:

Die Freisetzung der Base aus dem Hydrochlorid muß mit äußerster Sorgfalt durchgeführt werden. Wir stellten zu diesem Zwecke eine eiskalte, konz. Kaliumkarbonatlösung her. Das Dimethyl-β-chloräthylamin-Hydrochlorid lösten wir in wenig Wasser und gaben die Kaliumkarbonatlösung in Gegenwart von Äther, Benzol oder Toluol zu, um die ausgeschiedene Base sofort im Lösungsmittel aufzunehmen. Die wässrige Phase wurde mehrmals mit dem Lösungsmittel extrahiert, die Aminlösung über geglühter Pottasche getrocknet und direkt angewendet. In gelöster Form, gut verdünnt, wasserfrei, ist die Base 4 Stunden lang ohne Zersetzung haltbar.

Wir haben weiter das Lösungsmittel entfernt und die Base durch das Aurat, das bei 135° schmilzt, identifiziert.

2. Herstellung von Diäthyl-β-chloräthylamin-Hydrochlorid.

Diäthyl-β-oxyäthylamin.



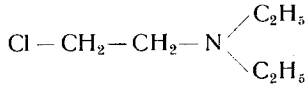
$$HO-CH_2-CH_2-N\begin{matrix}C_2H_5\\C_2H_5\end{matrix}$$

Die Herstellung von Diäthyl-β-chloräthylamin geht über Diäthyl-β-oxyäthylamin. Für die Gewinnung des letzteren stehen

viele Vorschriften zur Verfügung. Die von *W. Hartman*[21]) angegebene Methode wurde mit derjenigen von *W. B. Burnett* und *R. Jenkins*[22]) verglichen. Wir erhielten bei Kombination der beiden Vorschriften eine Ausbeute von 74% der Theorie.

Man kann das Diäthyl-β-oxyäthylamin auch aus Diäthylamin und Äthylenoxyd herstellen, doch wird dieses Verfahren durch die obige Methode in den Hintergrund gedrängt.

Diäthyl-β-chloräthylamin.



$$Cl-CH_2-CH_2-N\begin{matrix}C_2H_5\\C_2H_5\end{matrix}$$

K. H. Slotta und *R. Bechnisch*[23]) empfehlen die Chlorierung durch zweistündiges Kochen einer unter Kühlung zusammengegebenen Lösung von Diäthyl-β-oxyäthylamin und Thionylchlorid in Benzol. Wir änderten diese Vorschrift nur insoweit ab, als die Reaktionszeit verdoppelt wurde. Das Diäthyl-β-chloräthylamin-Hydrochlorid scheidet sich beim Abkühlen in schönen weißen Nadeln aus der Lösung aus. Die freie Base wird gleich wie bei Dimethyl-β-chloräthylamin aus der Hydrochlorid-Verbindung freigesetzt. Sie ist etwas weniger empfindlich als das Dimethyl-β-chloräthylamin, doch ist es zu empfehlen, die Freisetzung der freien Base ebenfalls erst kurz vor der Weiterverarbeitung zu vollziehen.

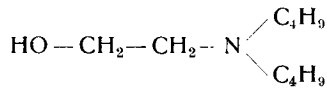
3. Herstellung von Dibutyl-β-chloräthylamin-Hydrochlorid.

Als drittes Chloralkylamin wurde das Dibutyl-β-chloräthylamin hergestellt. Das Amin selbst ist in der Literatur nicht erwähnt, dagegen sein Ausgangsmaterial, das

---

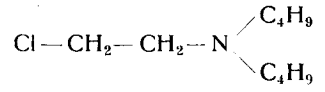
[21]) *W. Hartman,* Org. Synth. **14**, 28.
[22]) *W. B. Burnett, R. Jenkins,* Am. Soc. **59**, 2245 (1937).
[23]) *K. H. Slotta, R. Bechnisch,* B. **68**, 758 (1935).

Dibutyl-β-oxyäthylamin



W. B. Burnett und *R. Jenkins*[22]) beschreiben dieses mit seinen Eigenschaften. Die Herstellung ist analog derjenigen von Diäthyl-β-oxyäthylamin. Äthylenchlorhydrin und Dibutylamin werden 8 Stunden bei 120° gekocht. *W. B. Burnett*[22]) und *Adams, Kamm*[24]) empfehlen die Erhöhung der Reaktionstemperatur bei der Kondensation mit Dibutylamin auf 120°. Bei der Kondensation mit Diäthylamin erhitzten wir aber nur bis 100°. Die weitere Aufarbeitung erfolgte wie bei der Diäthyl-Verbindung. Wir erhielten eine Ausbeute von 64% der Theorie.

Dibutyl-β-chloräthylamin.



Die Chlorierung des Alkohols wurde wiederum mit Thionylchlorid vorgenommen. Die in der Kälte zusammengebrachte Mischung des Dibutyl-β-oxyäthylamines mit Thionylchlorid kochten wir 4½ Stunden lang im Wasserbad. Nach dem Abdestillieren des überschüssigen Thionylchlorides und Benzols und nach Abkühlung scheidet sich aber das Hydrochlorid des Dibutyl-β-chloräthylamins wider Erwarten nicht ab. Wir erhielten vielmehr ein dickes, dunkelbraunes Öl. Die Isolierung in Kristallform gelang erst nach Reinigung mit Tierkohle und Zugabe von absolutem Äther. Das Hydrochlorid des Chloralkylamines erhielten wir in weißen, feinen Plättchen. Es wurde einmal aus Chloroform umkristallisiert. Es schmilzt bei 87°, also bedeutend tiefer als die Dimethyl- und Diäthyl-Verbindungen. Die Ursache des schlechteren Kristallisationsvermögens, sowie des tieferen Schmelzpunktes liegt wahrscheinlich im weniger symmetrischen und ausgeglichenen Molekülbau begründet.

---

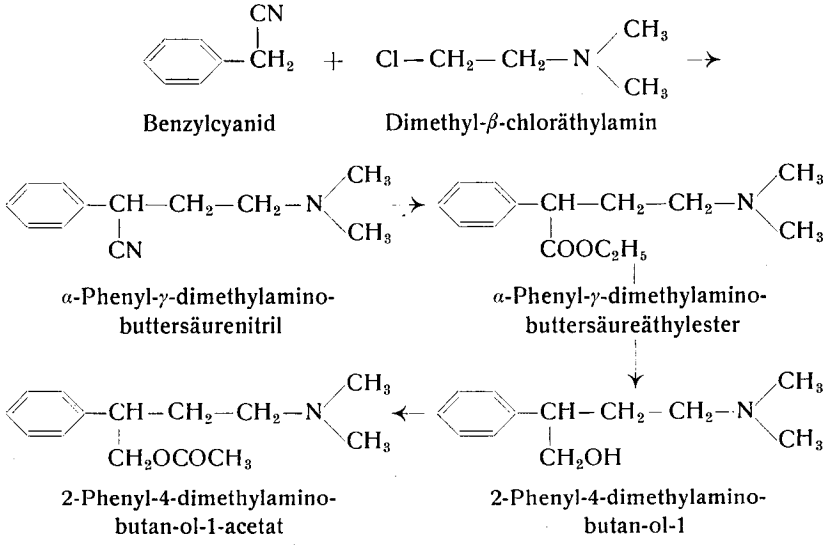
[22]) *W. B. Burnett* u. *R. Jenkins,* Am. Soc. **59**, 2249 (1937).
[24]) *Adams* u. *Kamm,* U. S. Pat. 1358750.

d) Herstellung von γ-Phenylalkylalkylamine

1. Herstellung von 2-Phenyl-4-dimethylamino-butan-ol-1.

A. *Syntheseversuche auf Grund der Aminoalkylierung des Benzylcyanides.*

Reaktionsschema 1 A.:



Die Aminoalkylierung des Benzylcyanides.

Die Alkylierung des Benzylcyanides ist in der Literatur schon von *Bodroux* und *Taboury* [25]), von *Knowles* und *Cloke* [26]) usw. beschrieben worden. Die Aminoalkylierung des Benzylcyanides wurde von *Eisleb* [12]) studiert und durchgeführt. Nach systematischer Forschung gelang es ihm, als sehr wirksames Spasmolytikum Dolantin, das Hydrochlorid des 1-Methyl-4-phenylpiperidin-4-carbonsäureäthylesters herzustellen. Zu diesem Zwecke ließ er in Gegenwart von Natriumamid Benzylcyanid und

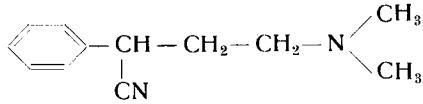
---

[25]) *Bodroux* u. *Taboury*, Compt. rend. Acad. Sciences **150**, 1241 (1910).
[26]) *Knowles* u. *Cloke*, Journ. Am. Soc. **54**, 2028 (1932).

Dichlordiäthylmethylamin wie auf S. 16 beschrieben aufeinander einwirken.

Als Kondensationsmittel verwendete er ausschließlich Natriumamid, doch fanden wir, daß alkoholfreies Natriumalkoholat in vielen ähnlichen Fällen eine bessere Ausbeute ergab. Es ist zu bemerken, daß bei weniger reaktionsfähigen Halogenalkylaminen oder bei schwer ersetzbaren Wasserstoffatomen das Natriumamid das energischere Mittel ist.

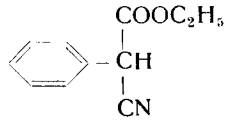
α-Phenyl-γ-dimethylamino-buttersäure-nitril.



Wir haben Benzylcyanid mit Dimethyl-β-chloräthylamin mittels Natriumamid kondensiert, allerdings nur mit einer Ausbeute von 12% der Theorie. Die Kondensation mit Dimethyl-β-chloräthylamin ist ein Wettlauf zwischen Selbstpolimerisation und Kondensation. Die letztere geht langsam vor sich, und das in der alkalischen Lösung schon unbeständige Chloralkylamin ist noch weniger haltbar und so geht der größte Teil während der Reaktion zugrunde. Mit Natriumalkoholat kamen wir auch nicht besser zum Ziel.

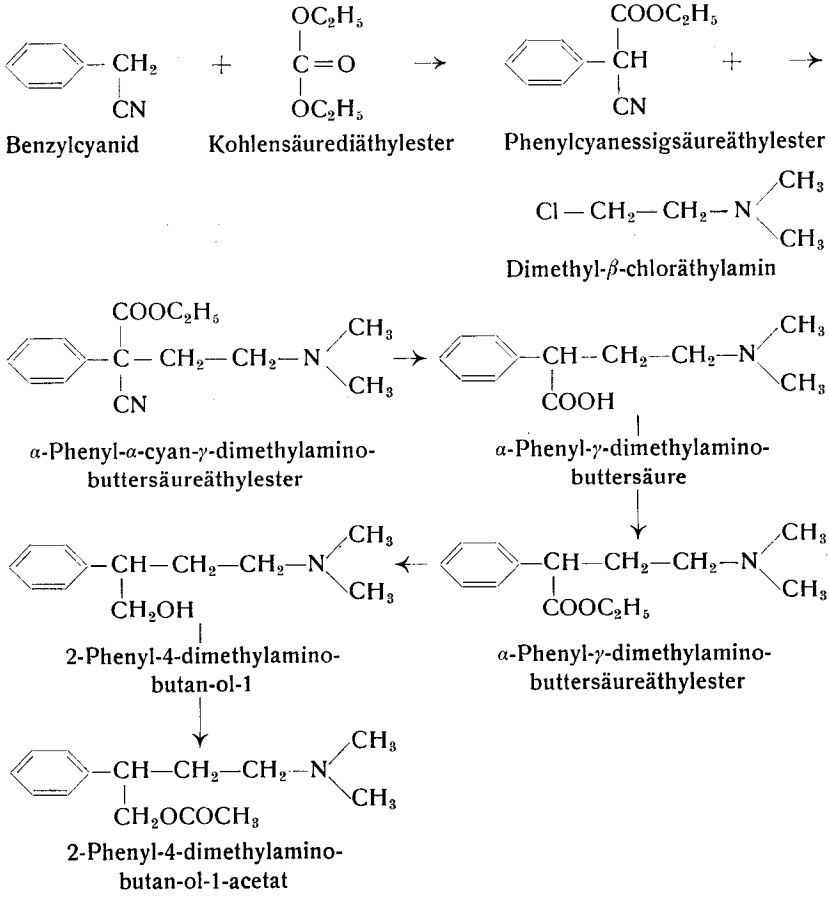
B. *Synthese auf Grund der Aminoalkylierung des Phenylcyanessigsäureäthylesters.*

Wir haben anstelle von Benzylcyanid nach einem Komponenten gesucht, der eine stärker aktivierte Methylengruppe enthält, als dies beim Benzylcyanid der Fall ist. Wir wählten zudem Arbeitsbedingungen, die für das Chloralkylamin günstiger waren. Als sehr geeignet wurde in dieser Beziehung der Phenylcyanessigsäureäthylester gefunden.



Die Reaktionsfähigkeit des Wasserstoffes in der Methylengruppe ist durch die saure Carbonylgruppe erhöht, so daß man ihn noch leichter als beim Benzylcyanid durch Natrium ersetzen kann. Die Abspaltung der überflüssigen —$COOC_2H_5$-Gruppe erfolgt auch ohne Schwierigkeiten. *Widequist*[27]) verwendete in seiner Arbeit über Phenylcyansubstituierte Carbonsäuren ebenfalls Phenylcyanessigsäureäthylester statt Benzylcyanid.

Reaktionsschema 1 B:



---

[27]) *Widequist,* Svensk Kemisk Tidskrift **2**, 34 (1942).

Synthese von Phenylcyanessigsäureäthylester.

Der Phenylcyanessigsäureäthylester findet als Ausgangsprodukt für synthetische Arzneimittel eine breite Anwendungsmöglichkeit. 1904 empfahl *Hessler*[28]) die Herstellung aus Benzylcyanid und Kohlensäurediäthylester, wobei metallisches Natrium als Kondensationsmittel verwendet wurde. Wir haben diese Methode geprüft, konnten aber auch durch Abändern der Vorschrift keine günstigere Ausbeute als 39% erzielen. Als Rückstand hinterbleibt immer eine beträchtliche Menge einer schwarz-braunen Masse, die gleich erstarrt und von *Chamberlain* und *Spaulding*[29]) als α, α'-Dicyan, α, α'-diphenylaceton $C_{17}H_{12}ON_2$ identifiziert wurde. Aus Alkohol umkristallisiert, liefert es einen Schmelzpunkt von 259°—262°. Dieses Nebenprodukt entsteht durch die Kondensation von 2 Mol Bencylcyanid und 1 Mol Kohlensäurediäthylester. Ein weiterer Weg, um zu einer besseren Ausbeute zu gelangen, war der Versuch, Natriumäthylat als Kondensationsmittel zu verwenden. Wir stellten eine Natriumalkoholatlösung in Alkohol dar und gaben langsam eine Mischung von Benzylcyanid und Kohlensäurediäthylester bei Siedehitze zu. Nach beendeter Zugabe kochten wir im Wasserbad und arbeiteten auf. Bei diesem Verfahren vermindert sich die Menge des verharzten Rückstandes. *Cretcher* und *Nelson*[30]) arbeiteten vorteilhafter mit Natriumamid. Nach den durch sie ermittelten Bedingungen gelang uns mit einigen Änderungen eine Ausbeute von 70,5% der Theorie zu erreichen.

Bencylcyanid wird in Äther mit Natriumamid gemischt und unter Kühlung tropfenweise mit Kohlensäurediäthylester versetzt. Das Eintropfen dauerte 3 Stunden. Darauf wurde das Reaktionsgemisch so lange (30 Minuten) erwärmt, bis keine Ammoniakentwicklung mehr bemerkbar war. Es ist Wert darauf zu legen, daß das Gemisch nicht länger als nötig erwärmt, sondern nach beendeter Reaktion schnell aufgearbeitet wird. Mit verd. Salzsäure zerstören wir vorsichtig das eventuell noch vorhandene Na-

---

[28]) *Hessler,* Am. Soc. **32**, 120 (1904).

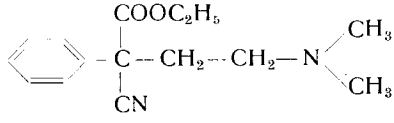
[29]) *Chamberlain* u. *Spaulding,* Am. Soc. **57**, 352 (1935).

[30]) *Cretcher* u. *Nelson,* Am. Soc. **50**, 2760 (1928).

triumamid und neutralisieren das Gemisch weiter. Wenn die Lösung kongosauer ist, so hat sie nicht mehr die dunkelrote, sondern eine hellgelbe Farbe. Der Phenylcyanessigsäureäthylester wird darauf in Ätherlösung getrocknet und destilliert.

Das angewendete Natriumamid muß Natriumhydroxydfrei sein. Man pulverisiert und wiegt es unter einem absoluten Lösungsmittel ab. Bei Verwendung von älterem Natriumamid ist große Vorsicht zu empfehlen, da es häufig eine explosive Verbindung von nicht bekanntem Charakter enthält. Anscheinend steht sie jedoch im Zusammenhang mit dem Auftreten einer zitronengelben Färbung. Sollte das Natriumamid auch nur stellenweise diese Farbe zeigen, ist es angebracht, die gesamte Menge zu vernichten. Es ist noch zu bemerken, daß der Feinheitsgrad des Natriumamides die Ausbeute wesentlich beeinflußt, und zwar je feiner das Natriumamid in der Lösung verteilt ist, desto besser ist die Ausbeute. *Ziegler*[31]) empfiehlt eine Natriumamid-Suspension in Benzol herzustellen, wobei grob zerriebenes Natriumamid in einer Porzellankugelmühle mit 5 T. absolutem Benzol mehrere Wochen rotiert wird, um dann 3—5fach verdünnt angewendet zu werden.

α-Phenyl-α-cyan-γ-dimethylamino-buttersäureäthylester.



A. Natriumamid als Kondensationsmittel ist nicht geeignet, da die Einwirkung von Natriumamid auf die —$COOC_2H_5$-Gruppe Anlaß zur Entstehung von Natriumalkoholaten gibt.

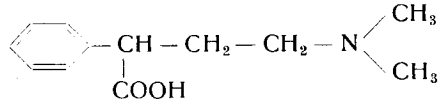
B. Die Kondensation mittels metallischem Natrium liefert eine Ausbeute von 16% der Theorie.

C. Die optimale Ausbeute wurde bei Anwendung von alkoholfreiem Natriumalkoholat mit 55% der Theorie erreicht. Wir stellten Natriumalkoholat in Toluol-Lösung her. Den überschüssigen

[31]) *Ziegler*, A. **495**, 106 (1932).

Alkohol haben wir abdestilliert und gaben zu der heißen Lösung den Phenylcyanessigsäureäthylester zu. Dem Reaktionsgemich wurde in der Siedehitze das Dimethyl-β-chloräthylamin in Toluol gelöst, zugetropft. Das Zutropfen wird so reguliert, daß womöglich bei jedem Tropfen der vorhergehende verbraucht ist. Je langsamer die Chloralkylamin-Lösung zutropft, desto besser wird die Ausbeute. Wir fanden, daß bei unserer Versuchsanordnung 8 Stunden Zutropfzeit das günstigste ist. Die hellgelbe Lösung wurde weiter aufgearbeitet und die Verbindung als farbloses Öl isoliert.

α-Phenyl-β-dimethylaminobuttersäure.



a) Verseifung
b) Decarboxylierung.

Die Verseifung des Nitrils mit Natronlauge ist nicht zu empfehlen, da das Reaktionsgemisch in zwei Schichten getrennt bleibt und die Verseifung sehr langsam vor sich geht.

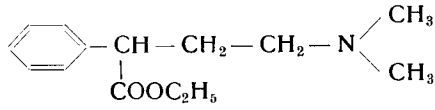
Die Verseifung der Nitrilgruppe mittels Schwefelsäure lieferte uns gute Resultate und gelingt vollständig durch 5stündiges Kochen der Substanz bei 150° mit 80%iger Schwefelsäure bei dreifachem Überschuß. Wir haben dann die Aminosäure wegen ihres amphoteren Charakters nicht isoliert, sondern weiter verestert. Die vorhandene $-COOC_2H_5$-Gruppe wird während der Reaktion ebenfalls verseift, und da der 4fach substituierte Kohlenstoff mit zwei CO_2-Gruppen äußerst labil ist, spaltet ein CO_2 noch während der Verseifungsreaktion ab. Ist die Verseifung vollendet, so löst sich ein herausgenommener Tropfen vollständig in heißem Wasser auf und gibt mit überschüssiger Natronlauge keine Fällung mehr.

Allerdings geht die Verseifung der Nitrilgruppe viel schwieriger vor sich, wenn sterische Hinderungen auftreten, wie dies bei den ortho- und diorthosubstituierten Nitrilen von *Hofman* [32]),

[32]) *Hofman,* B. 18, 1825 (1885).

Küster[33]) usw. gefunden wurde. Diese werden entweder nach *Friedländer*[34]) mit alkoholischer Kalilauge oder mit Barytwasser in das Säureamid überführt, das dann nach *Bouveault*[35]) verseift wird, oder nach *Sudborough*[36]) mit 30facher Menge 90%iger Schwefelsäure auf 130° erhitzt und das Säureamid mit Salpetrigersäure in das Carboxylderivat verwandelt.

α-Phenyl-γ-dimethylaminobuttersäureäthylester.

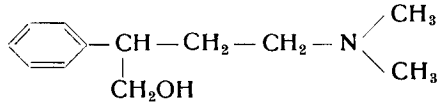


Der Kolbeninhalt wurde auf 100° abgekühlt, der Rückflußkühler entfernt und ein Tropftrichter mündet durch ein langes Fallrohr in die saure Flüssigkeit. Wir tropften dann Äthylalkohol in dieselbe, wobei die Heizung so gerichtet wird, daß die Innentemperatur zwischen 105°—108° gehalten wird. Die Alkoholdämpfe, die das Wasser mitreißen, werden durch einen absteigenden Kühler abgeleitet und das ganze so reguliert, daß die Durchlaufsgeschwindigkeit etwa 100 cm³/Stunde beträgt. Dies wird so lange fortgesetzt, bis das Destillat kein Wasser mehr enthält. Dieses Veresterungsverfahren wird vielfach angewendet und hat sich auch nach *Eisleb*[12]), bei schwer veresterbaren Aminocarbonsäuren, da die relativ hohe Temperatur die Veresterungsgeschwindigkeit sehr günstig beeinflußt und das Destillieren des entstandenen Wassers die Möglichkeit der umkehrbaren Reaktion aufhebt, bestens bewährt. Es ist noch zu bemerken, daß die Ätherbildung aus der Äthylschwefelsäure bei Temperaturen über 110° beginnt, die Reaktion ungünstig beeinflußt. Nach beendeter Reaktion wird α-Phenyl-γ-dimethylaminobuttersäureäthylester, wie im praktischen Teil behandelt wird, isoliert und gereinigt.

---

[33]) *Küster,* A. **278**, 209 (1893).
[34]) *Friedländer,* B. **28**, 1841 (1895).
[35]) *Bouveault,* Bull. 3, **9**, 370 (1893).
[36]) *Sudborough,* Soc. **67**, 601 (1895); B. **64**, 156 (1931).

2-Phenyl-4-dimethylamino-butan-ol-1.



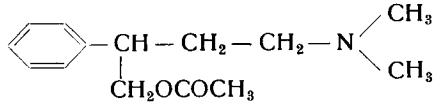
Die Reduktion von Aminosäureestern zur Herstellung von Aminoalkoholen ist in der Literatur oft beschrieben. *P. Karrer*[37]) beschreibt an Hand von mehreren Beispielen, daß die Aminocarbonsäuren, wie z. B. Alanin, Leucin, Phenylalanin usw., nach der Methode von *Bouveault-Blank* mit Natrium und Alkohol zu den entsprechenden Aminoalkoholen reduziert werden können. Die Ausbeute ist allerdings sehr schlecht. Durch vorherige Acetylierung wird sie zwar verbessert, aber nicht wesentlich. *F. Barrow* und *Ferguson*[38]) wenden bei der Reduktion von Acetylvalinester zu d, l-Valinol-Chlorhydrat absoluten n-Butylalkohol anstelle von Äthanol und erreichten damit eine Ausbeute von 45% der Theorie. Wie auch bei *Karrer* trat aber Racemisierung ein, so daß sie keinen optisch einheitlichen Aminoalkohol erhielten. *C. Christman* und *P. S. Levene*[39]) beschrieben eine neue Methode der Reduktion, nach welcher man mit guter Ausbeute aus α-Aminosäureestern zu den α-Aminoalkoholen gelangen kann. Der Aminosäureester wird katalytisch in Gegenwart von Kupferchromit-Katalysator bei 175° und bei hohem Druck mit Wasserstoff reduziert. *G. Ovakimian* und *M. Kuna*[40]) reduzieren α-Aminosäureester zu den entsprechenden Aminoalkoholen bei niedriger Temperatur mittels *Raney*-Nickel. *A. Stoll* und seine Mitarbeiter *J. Peyer* und *A. Hofmann*[41]) reduzieren α-Aminosäureester zu α-Aminoalkoholen mit guter Ausbeute mit Natrium und Alkohol nach einer modifizierten Methode von *Bouveault-Blank*. Als Verdünnungsmittel für die Reduktion diente Tetrahydronaphthalin. Diese Methode ließ sich auf unseren

---

[37]) *P. Karrer,* Helv. **4**, 76 (1921).
[38]) *F. Barrow* u. *Ferguson,* Am. Soc. **57**, 410 (1935).
[39]) *C. Christman* u. *P. S. Levene,* J. Biol. Chem. **124**, 453 (1938).
[40]) *G. Ovakimian* u. *M. Kuna,* Am. Soc. **62**, 676 (1940).
[41]) *A. Stoll, J. Peyer* u. *A. Hofmann,* Helv. **26**, 929 (1943).

Aminosäureester übertragen, und erwartungsgemäß erhielten wir die befriedigende Ausbeute von 61% der Theorie. Als Vergleich führten wir noch die klassische *Bouveault-Blank*-Reduktion aus, wobei wir aber nur eine Ausbeute von 13,5% der Theorie feststellten. Wir erhielten den 2-Phenyl-4-dimethylamino-butan-ol-1 als farbloses dickflüssiges Öl, das auch später nicht kristallisierte. Auch das Dinitrobenzoylderivat konnte nicht zur Kristallisation gebracht werden. Das Hydrochlorid fiel aus der absoluten Ätherlösung zwar kristallinisch aus, doch zeigte es sich in dieser Form für weiteres Umkristallisieren oder Aufbewahren unzugänglich, da es nach der Ausscheidung sofort ölig zerfloß.

2-Phenyl-4-dimethylamino-butan-ol-1-acetat.



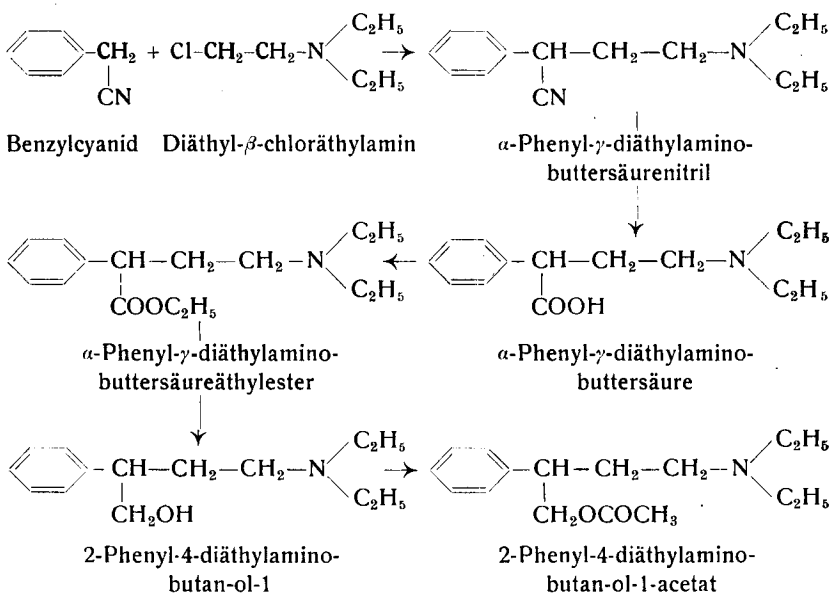
Die Hydroxylgruppe reagierte schon beim Vermischen mit Acetylchlorid. Wir arbeiteten in Benzollösung, indem wir die Substanz mit dreifacher Menge Acetylchlorid am Rückflußkühler kochten, bis keine Salzsäure-Entwicklung mehr bemerkbar war. Das Acetylderivat ist ein farbloses dickflüssiges Öl. Es wurde durch die Elementaranalyse und Molekularrefraktion kontrolliert.

Nach der Verseifung mit verdünnter Schwefelsäure (75 T. konz. Schwefelsäure mit 32 T. Wasser gemischt auf 1 g Substanz) wurde nach Entfernen der Essigsäure wieder 2-Phenyl-4-dimethylamino-butan-ol-1-acetat gewonnen.

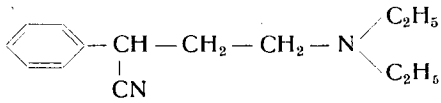
2. Herstellung von 2-Phenyl-4-diäthylamino-butan-ol-1.

In Analogie zum Reaktionsschema 1. A. synthetisierten wir die entsprechende Diäthylamino-Verbindung wie folgt:

Reaktionsschema 2:

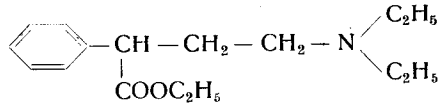


α-Phenyl-γ-diäthylamino-buttersäurenitril.



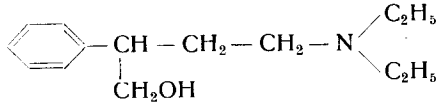
Benzylcyanid wurde mit Diäthyl-β-chloräthylamin kondensiert. Bei der Herstellung stößt man auf keine Schwierigkeiten, da das Diäthyl-β-chloräthylamin, wie wir schon oben angedeutet haben, beständiger ist als das Dimethyl-β-chloräthylamin. Wir verfuhren nach *Eisleb* [12]) mit folgenden Änderungen: Während dem Eintragen des Natriumamides hielten wir die Temperatur unter 20° und erhöhten darauf die Reaktionstemperatur im Gegensatz zu *Eisleb,* welcher bei 80° arbeitete, während 1½ Stunden auf 110°. *Eisleb* arbeitete bei niedrigerer Temperatur und kürzerer Dauer. Wir erhielten anstelle von 60% eine Ausbeute von 68% der Theorie.

α-Phenyl-γ-diäthylamino-buttersäureäthylester.



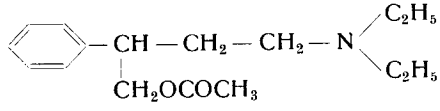
Eisleb [7]) und *Schaumann* [8]) erwähnen diese Verbindung, die aus 2-Phenyl-4-diäthylamino-buttersäurenitril durch Verseifung des Nitrils und Veresterung der entstandenen Säure entsteht und bemerken, daß sie sich als spasmolytisch wirksam erwiesen hat. Angaben über die Darstellung, physikalischen Konstanten, Konstitutionsbeweis sind nicht veröffentlicht. Wir arbeiteten analog, wie bei der Herstellung von α-Phenyl-γ-dimethylamino-buttersäureäthylester beschrieben wurde.

2-Phenyl-4-diäthylamino-butan-ol-1.



Die Reduktion des Esters ging wie bei 2-Phenyl-4-dimethylamino-butan-ol-1 sehr gut nach der modifizierten Methode von *Bouveault-Blank* nach *A. Stoll* [41]) vor sich. Wir erhielten eine Ausbeute von 58% der Theorie.

2-Phenyl-4-diäthylamino-butan-ol-1-acetat.

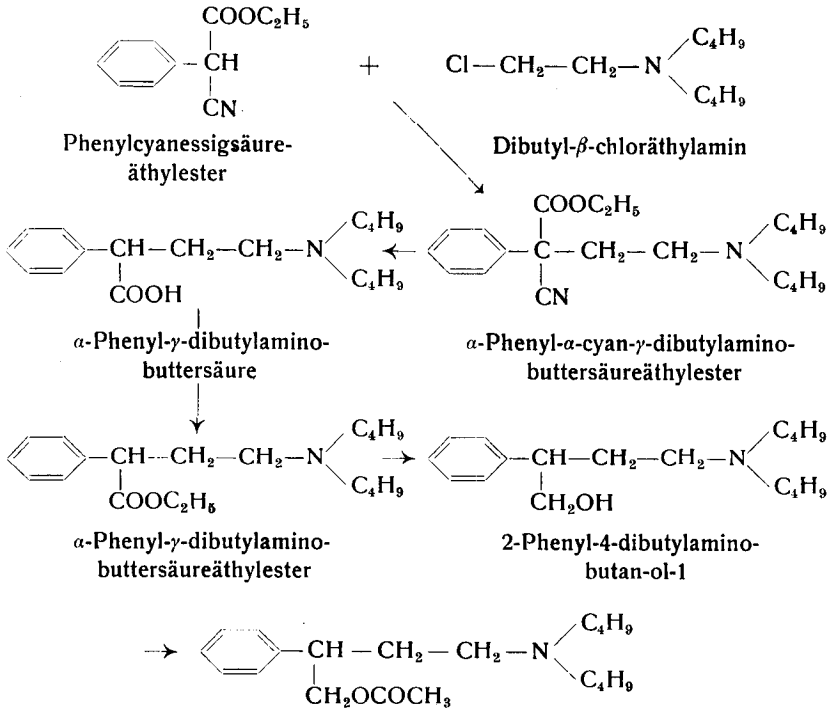


Die Acetylierung des 2-Phenyl-4-diäthylamino-butan-ol-1 ging analog wie diejenige des 2-Phenyl-4-dimethylamino-butan-ol-1. Das Acetylderivat ist ein farbloses dickflüssiges Öl und kristallisiert nicht.

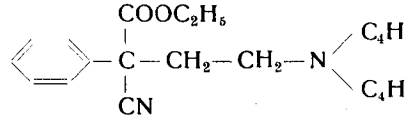
3. Herstellung von 2-Phenyl-4-dibutylamino-butan-ol-1.

Die Dibutylamino-Verbindung stellten wir auf folgende Weise in Anlehnung an das Reaktionsschema 1. B. her:

Reaktionsschema 3:



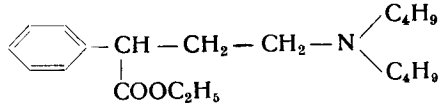
α-Phenyl-α-cyan-γ-dibutylamino-buttersäure-äthylester.



Dieser Körper wurde durch Kondensation von Phenylcyanessigsäureäthylester mit Dibutyl-β-chloräthylamin hergestellt. Wir verfuhren analog wie bei der Herstellung von α-Phenyl-α-cyan-γ-dimethylamino-buttersäureäthylester.

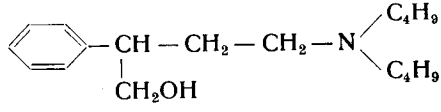
Es wird auch weiter, analog dem α-Phenyl-γ-dimethylamino-buttersäureäthylester, durch Verseifen, Decarboxylieren und Veresterung der

α-Phenyl-γ-dibutylamino-buttersäureäthylester



hergestellt. Die Reduktion des α-Phenyl-γ-dibutylamino-buttersäureäthylesters zu

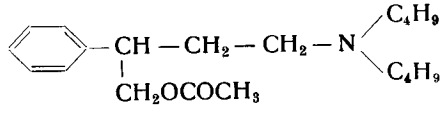
2-Phenyl-4-dibutylamino-butan-ol-1



führten wir auf Grund der Erfahrungen bei der Herstellung von 2-Phenyl-4-dimethylamino-butan-ol-1 aus.

Durch Acetylierung des 2-Phenyl-4-dibutylamino-butan-ol-1 erhielten wir den

2-Phenyl-4-dibutylamino-butan-ol-1-acetat

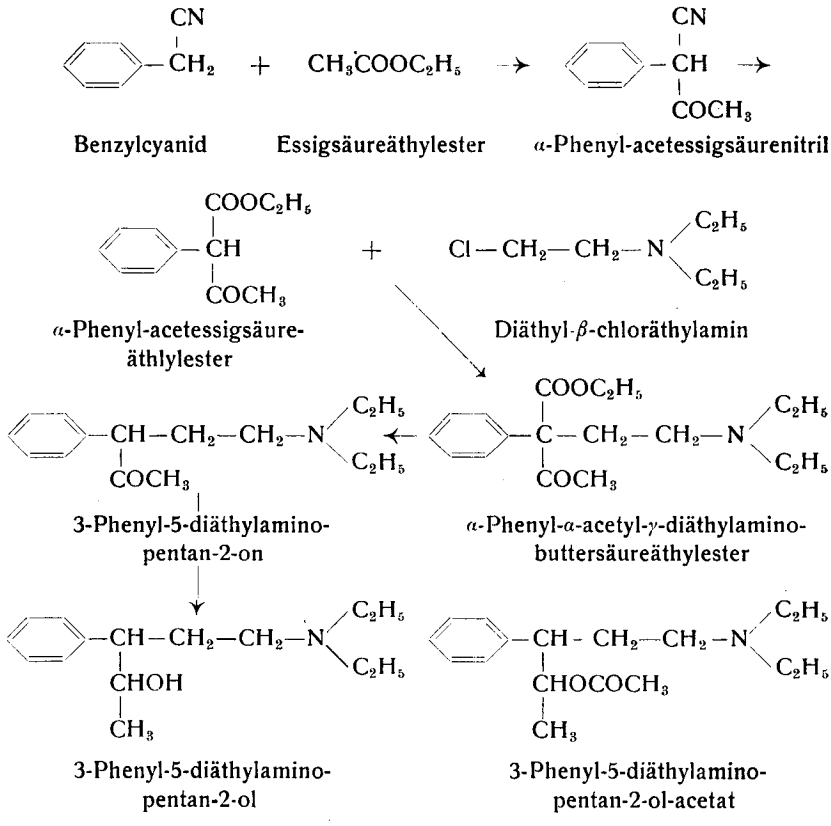


in Form eines farblosen Öles.

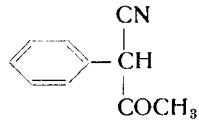
4. Herstellung von 3-Phenyl-5-diäthylamino-pentan-2-ol.

Um zu 3-Phenyl-5-diäthylamino-pentan-2-ol zu gelangen, gingen wir wie folgt vor:

Reaktionsschema 4:

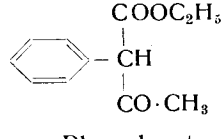


α-Phenyl-acetessigsäure-nitril.



Die Herstellung des α-Phenyl-acetessigsäure-äthylesters nach der gewohnten Acetessigsäuresynthese versagt wegen der geringen Beweglichkeit der am Benzolkern sitzenden Halogenatome. Deshalb waren wir gezwungen, diese Verbindung über das α-Phenyl-acetessigsäure-nitril herzustellen. *W. Beckh*[42]) beschreibt die Darstellung des Nitrils. Ihr liegt die Kondensationsfähigkeit von Säureestern mit Benzylcyanid zu Grunde. Die Methylengruppe des Benzylcyanides ist durch die Nachbarschaft der negativen Phenyl- und Cyangruppe so aktiviert, daß es sich mit Essigester unter Alkoholaustritt vereinigt. Die Darstellung des α-Phenyl-acetessigsäure-nitrils verläuft glatt. Zu einer heißen Lösung von Natriumäthylat gibt man eine Mischung von Benzylcyanid und wasserfreiem Essigester. Das gebildete Natriumsalz wird in Wasser gelöst und das unveränderte Benzylcyanid durch Ausäthern aus der Lösung entfernt. Zur Zerlegung des Natriumsalzes empfiehlt *Beckh*[42]) verdünnte Schwefelsäure oder Einleiten von Kohlensäuregas. Wir fanden aber, daß die von *L. Percy*[43]) vorgeschlagene Zerlegung mit Eisessig günstiger ist. Das Produkt erhielten wir nahezu rein in Form von reinen weißen Kristallen. Wir haben nachher mit Erfolg aus Methylalkohol umkristallisiert, während *W. Beckh*[42]) die Umkristallisation aus einem Gemisch von Essigester und Ligroin empfiehlt. Das Keton ist wasserdampfflüchtig. Die alkoholische Lösung wird auf Zusatz eines Tropfens Eisenchlorid schwach moosgrün gefärbt.

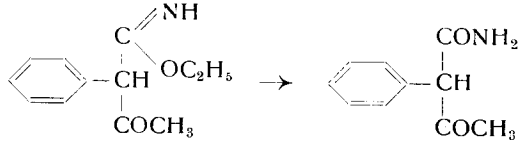
α-Phenylacetessigsäureäthylester.



W. Beckh[44]) führte das α-Phenylacetessigsäurenitril in α-Phenylacetessigester über, durch Einleiten von gasförmiger Salzsäure in die wässerig-alkoholische Lösung des Ketons. Er erhielt jedoch eine sehr schlechte Ausbeute. Er sieht die Ursache des un-

[42]) *W. Beckh,* B. **31**, 3160 (1898).
[43]) *L. Percy,* Org. Synth. **18**, 66.
[44]) *W. Beckh,* B. **36**, 2243 (1903).

befriedigenden Verlaufes der Reaktion in der gleichzeitigen Anwesenheit von Wasser und Salzsäure. Das noch nicht chemisch gebundene Wasser wirkt auf den schon gebildeten Ester bei Gegenwart der Säure verseifend, und es tritt Ketonspaltung ein. Er fand im Reaktionsgemisch eine beträchtliche Menge Benzylmethylketon. Um dieses unerwünschte Nebenprodukt zu vermeiden, empfiehlt er, die Reaktion in zwei voneinander getrennten Stufen durchzuführen. Das Nitril setzte er zuerst mit trockener Salzsäure zum salzsauren Imidoäther um und zerlegte diesen, nach Entfernung der überschüssigen Säure in Anwesenheit von freier Säure, mit Wasser, wobei er den Carbonsäureester mit einer Ausbeute von 55% der Theorie erhielt. Diese Arbeitsweise wurde von *R. H. Kimball*[45]) mit technischen Verbesserungen angewendet und so die Ausbeute um 15% der Theorie erhöht. Wir haben gleichfalls einige technische Änderungen vorgenommen. Diese bestanden in einer Vereinfachung der Apparatur für das Einleiten des Salzsäuregases und in einer mäßigeren Kühlung, da bei der von *R. H. Kimball* angegebenen Temperatur eine störende Abscheidung fester Substanz erfolgt. Es ist natürlich zu beachten, daß bei zu starker Erwärmung die Zersetzung des Imidoäthers zu erwarten ist, da sich dann ein Säureamid bildet.



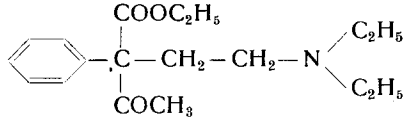
α-Phenylacetatessigsäureamid

Die Ausbeuten variierten infolge der leichten Spaltbarkeit des α-Phenylacetessigsäureäthylesters. Die Substanz ist ein klares Öl mit starker Lichtbrechung. *Beckh* erhielt durch Säurespaltung Essigsäure und Phenylessigsäure und durch Ketonspaltung Benzylmethylketon. Der α-Phenylacetessigsäureäthylester gibt eine kristallinische Natrium-Verbindung, die äußerst hygroskopisch ist. Als Nachweis für den α-Phenylacetessigsäureäthylester diente uns die Hydrazonbildung mit Phenylhydrazin. Smp.: 102°.

---

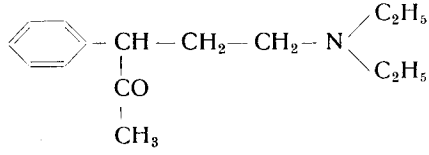
[45]) *R. H. Kimball,* Org. Synth. **18**, 36.

α-Phenyl-α-acetyl-γ-diäthylamino-buttersäureäthylester.



Die Kondensation von α-Phenylacetessigsäureäthylester mit Diäthyl-β-chloräthylamin wurde in der Siedehitze mit alkoholfreiem Natriumalkoholat in Toluollösung durchgeführt. Die Reaktion dauerte 4 Stunden. Bei der darauffolgenden Destillation bestehen die zum Teil zurückbleibenden harzigen Nebenprodukte wahrscheinlich aus di- und mehrmolekularen Körpern des unbeständigen Diäthyl-β-chloräthylamins. Wird die Reaktion über längere Zeit geführt, so erhöht sich die Menge dieser Nebenprodukte beträchtlich, während eine Abkürzung der Reaktionszeit nicht zu einer vollständigen Umsetzung führt. Wir erhielten eine Ausbeute von 48% der Theorie. Größere Ansätze ergaben etwas niedrigere Ausbeuten. Da die Verbindung mit Ketonreagenzien keine kristallisierende Verbindung ergab und die Molekularrefraktion kleine Differenzen aufwies, interessierte uns, zu erfahren, ob der Acetessigester im alkalischen Milieu nicht als Enolform reagiert und statt der C—C-Bindung eine O-Bindung entstanden war, wie es beim Einführen von Acylgruppen in Acetessigester oft der Fall sein kann. In diesem Falle sollte eine intramolekulare Verschiebung der O-Verbindung, die nach *W. Wislicenus*[46]) durch einfaches Erhitzen erfolgt, stattfinden. Doch zeigte die erfolgte Ketonspaltung weiter die Reduktion der Ketogruppe zu Alkohol und die Actylierung des letzteren, daß die Ketogruppe vorhanden ist. Sie gibt wahrscheinlich wegen sterischer Hinderung keine Derivate.

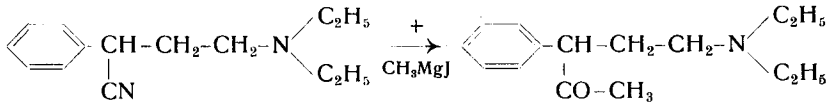
3-Phenyl-5-diäthylamino-pentan-2-on.



[46]) *W. Wislicenus,* B. **34**, 218 (1901).

A. Die Ketonspaltung wurde mit verdünnter Schwefelsäure ausgeführt. In der Kälte zusammengegebene verdünnte Schwefelsäure und α-Phenyl-α-acetyl-γ-diäthylaminobuttersäureäthylester wurden erwärmt, bis keine Kohlensäureentwicklung mehr bemerkt wird. Die Reaktion ging nicht einheitlich vor sich, da wir nur eine Ausbeute von 15% der Theorie erhielten. Obwohl die Elementaranalyse und die Molekularrefraktion auf das Keton gut stimmten, konnten wir wiederum kein kristallisierendes Derivat herstellen, was wir wiederum auf sterische Hinderung zurückführten. Da uns die geringe Ausbeute nicht befriedigte, versuchten wir auch andere Wege, um das Keton zu erhalten.

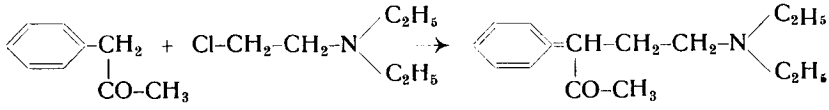
B. Herstellung des Ketons durch *Grignard*sche Reaktion aus α-Phenyl-γ-diäthylamino-buttersäurenitril: Wir lehnten uns dabei an die Ausführungen von *Eisleb* [47]) an.



α-Phenyl-γ-diäthylaminobuttersäurenitril 3-Phenyl-5-diäthylamino-pentan-2-on

Als Lösungsmittel diente zuerst Äther, doch die Anwendung von Toluol ergab eine bessere Ausbeute. Die Zersetzung der Magnesiumverbindung bei Gegenwart von Mineralsäuren ergab ein ungenügendes Resultat, besser geht diese mit Ammonchloridlösung. Die erhaltene Verbindung ist identisch mit 3-Phenyl-5-diäthylamino-pentan-2-on. Ausbeute 24% der Theorie.

C. Herstellung durch Kondensation von Phenylaceton und Diäthyl-β-chloräthylamin:



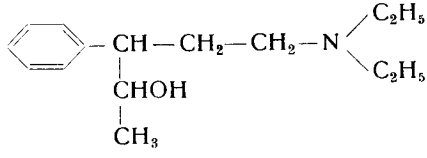
Phenylaceton Diäthyl-β-chloräthylamin 3-Phenyl-5-diäthylamino-pentan-2-on

[47]) *Eisleb*, D. R. P. 47986 (angemeldet 31, I. 1941).

Das Phenylaceton kann man entweder aus α-Phenylessigsäure oder mit guter Ausbeute aus α-Phenylacetessigsäurenitril, durch Verseifen der Nitrilgruppe und darauffolgender Abspaltung der CO_2-Gruppe gewinnen.

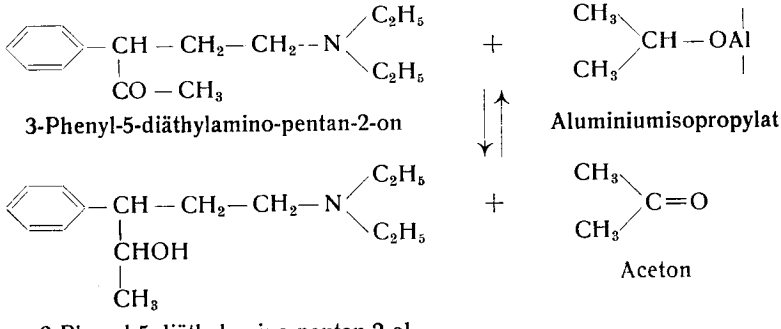
Die Synthese ging mit Hilfe von Natriumamid ohne Schwierigkeiten vor sich. Das Natriumamid wurde in die kalte Mischung von Phenylaceton und Diäthyl-β-chloräthylamin eingetragen und das Gemisch darauf in Toluol bis zum Aufhören der Ammoniakentwicklung erhitzt. Dieses Verfahren hat sich als das beste erwiesen. Wir erhielten eine Ausbeute von 53% der Theorie.

3-Phenyl-5-diäthylamino-pentan-2-ol.



Die Reduktion des Ketons wurde nach der allgemeinen Methode von *Ponndorf*[48]) mit Aluminiumisopropylat ausgeführt. Wir lehnten uns an das von *T. Bersin*[49]) angegebene Verfahren an.

Das Aluminiumisopropylat wirkt als Redoxkatalysator bei der Umsetzung. Das entstandene Aceton beseitigten wir zwecks Verschiebung des Gleichgewichtes, durch Destillation.



[48]) *Ponndorf*, Angew. Chemie **39**, 138 (1926).

Über die theoretischen Ansichten des Reaktionsmechanismus im allgemeinen wollen wir nicht eingehen, darüber geben *Bersin*[49]), *Meerwein*[50]), *H. Adkins* und *F. W. Cox*[51]) und *Ponndorf*[48]) Auskunft. Nach *Meerwein* spielt Elektronenwanderung im Molekül eine Rolle. *H. Adkins* und *F. W. Cox* ermitteln die Reaktionsfähigkeit verschiedener Ketone auf polarographischem Wege. Nach *Ponndorf* sind

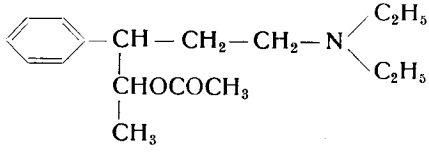
1. die Leichtigkeit, mit der die Alkohole den Wasserstoff abspalten,

2. die Aufnahmefähigkeit der Doppelbindung der Oxoverbindung von für Wasserstoff,

3. die Neigung der Alkohole zur Bildung von Metallalkoholaten maßgebend.

Wir stellten uns das Aluminiumisopropylat dar, indem das Aluminium durch Zusatz von $HgCl_2$ aktiviert wurde. Die Reduktion des Ketons wurde so vollzogen, daß das entstandene Aceton ständig abdestilliert wurde. Wir haben die Operation so lange fortgesetzt, bis im Destillat mit Hilfe von 2,4-Dinitro-phenylhydrazin kein Aceton mehr nachweisbar war, was etwa 3 Stunden benötigte. Den überschüssigen Isopropylalkohol haben wir im Vacuum entfernt und die Aluminium-Verbindung mit Natronlauge zersetzt, darauf mit Äther extrahiert und isoliert. Das erhaltene 3-Phenyl-5-diäthylamino-pentan-2-ol- ist ein farbloses dickflüssiges Öl. Die Ausbeute ist 75% der Theorie.

3-Phenyl-5-diäthylamino-pentan-2-ol-acetat.



[49]) *T. Bersin,* Neuere Methoden der präparativen org. Chemie, S. 141. (1943).

[50]) *Meerwein,* J. prakt. Chem. **147**, 211 (1937).

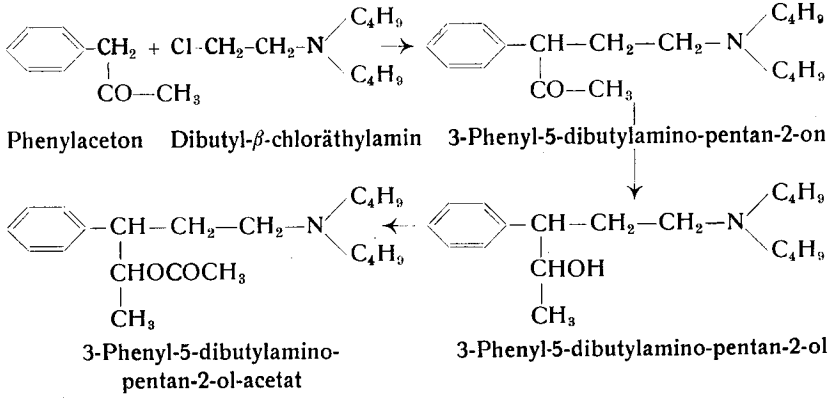
[51]) *H. Adkins* u. *F. W. Cox,* Am. Soc. **60**, 1151 (1938); **61**, 3364 (1939).

Die Acetylierung mit Acetylchlorid ging ohne jegliche Schwierigkeit vor sich; die Umsetzung begann schon in der Kälte. Das Acetylderivat ist ein farbloses Öl. Als Kontrolle verseiften wir es mit verdünnter Schwefelsäure und erhielten so wieder das 3-Phenyl-5-diäthylamino-pentan-2-ol.

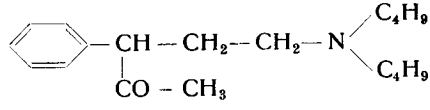
5. Herstellung von 3-Phenyl-5-dibutylamino-pentan-ol.

Die genannte Dibutylamino-Verbindung konnten wir auf folgendem Wege gewinnen:

Reaktionsschema 5:

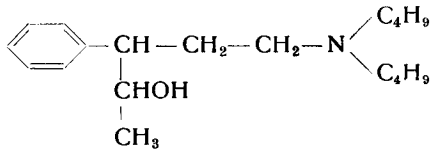


3-Phenyl-5-dibutylamino-pentan-2-on.



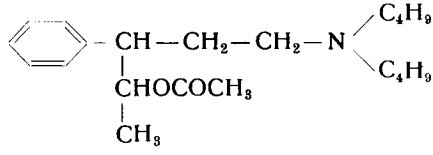
Wir kondensieren Phenylaceton mit Dibutyl-β-chloräthylamin mittels Natriumamid in Toluol und verfuhren analog wie bei der Herstellung von 3-Phenyl-5-diäthylamino-pentan-2-on. Wir erhielten ein farbloses weißes, dickflüssiges Öl in einer Ausbeute von 49% der Theorie.

3-Phenyl-5-dibutylamino-pentan-2-ol.



Die Reduktion des Ketons konnte, wie die Reduktion von 3-Phenyl-5-diäthylamino-pentan-2-on, mittels Aluminiumisopropylat mit einer Ausbeute von 71% der Theorie durchgeführt werden.

3-Phenyl-5-dibutylamino-pentan-2-ol-acetat.

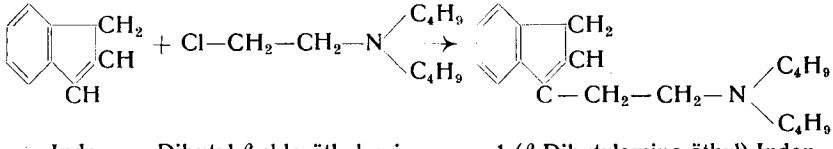


Das Acetylderivat wurde aus dem Alkohol mit Acetylchlorid hergestellt. Wir erwärmten zu diesem Zwecke 2 Stunden auf dem Wasserbad und arbeiteten wie gewohnt auf und erhielten ein farbloses Öl mit 61% Ausbeute.

e) Herstellung verschiedener aminoalkylierter Verbindungen

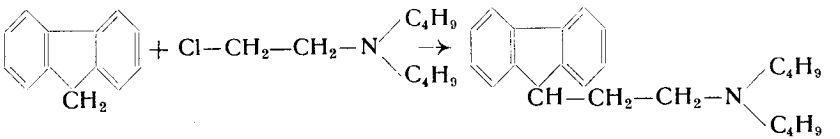
Die Herstellung der folgenden Verbindungen hat uns noch näher interessiert, weil *Eisleb* [12]) bei ähnlichen Verbindungen eine pharmakologische Wirkung feststellen konnte.

1. 1-(β-Dibutylamino-äthyl)-inden.



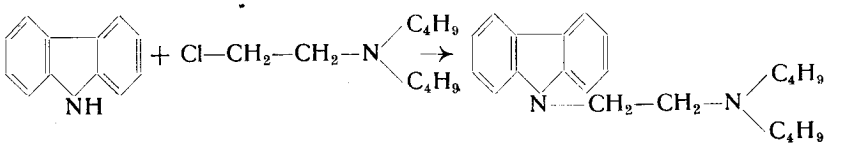
Inden Dibutyl-β-chloräthylamin 1-(β-Dibutylamino-äthyl)-Inden

2. 9-(β-Dibutylamino-äthyl)-Fluoren.



Fluoren Dibutyl-β-chloräthylamin 9-(β-Dibutylamino-äthyl)-Fluoren

3. 2-(β-Dibutylamino-äthyl)-Carbazol.



Carbazol Dibutyl-β-chloräthylamin 2-(β-Dibutylamino-äthyl)-Carbazol

Die Herstellung dieser Verbindung stieß auf keine Schwierigkeiten und erfolgt aus Inden, Fluoren und Carbazol mit Dibutyl-β-chloräthylamin mittels Natriumamid. Während wir 1-(β-Dibutylamino-äthyl)-Inden nur mit 16,9% Ausbeute der Theorie erhielten, bekamen wir bei der Herstellung von 9-(β-Dibutylamino-äthyl)-Fluoren eine Ausbeute von 42% und bei der Herstellung von 2-(β-Dibutylamino-äthyl)-Carbazol eine solche von 95%.

EXPERIMENTELLER TEIL

I. Herstellung der zu den Synthesen benötigten Dialkylchloramino-Verbindungen

1. Dimethyl-β-chloräthylamin

Dimethyl-β-oxyäthylamin.

Wir brachten 44 g Dimethylamin (1,0 Mol) in 120 cm^3 Wasser gelöst in einen 1 Liter Dreihalskolben, der mit Eis-Kochsalzmischung umgeben war. Die Äthylenoxydbombe wurde auf einer Waage montiert, um die Menge des während der Reaktion verbrauchten Gases ständig kontrollieren zu können. Das Gas wurde über einen einfachen Geschwindigkeitsmesser und durch einen mit Eis-Kochsalzgemisch gekühlten Spiralkühler in das Reaktionsgefäß geleitet. Nachdem die Kolbentemperatur auf 5° gesunken war, leiteten wir im Verlauf von 3½ Stunden 44 g Äthylenoxyd (1,0 Mol) ein. Während dieser Zeit wurde kräftig gerührt und dafür Sorge getragen, daß die Temperatur 10° nicht überstieg, da sonst durch Polymerisation des Äthylenoxydes unerwünschte, die Ausbeute stark herabsetzende Nebenprodukte entstehen. Nach beendeter Reaktion wurde das Gemisch alkalisch gemacht und 3 mal mit 250 cm^3 Äther ausgeschüttelt. Die Ätherlösung trockneten wir über wasserfreiem Natriumsulfat, trennten ab und destillierten den Äther weg. Wir erhielten 58,1 g Dimethylaminoäthanol = 66% der Theorie.

$K_{p\,720}$: 132°
Brechungsindex $n_D^{21,5}$: 1,4324 Dichte $D_4^{21,5}$: 0,8859

Dimethyl-β-chloräthylamin.

44 g Dimethylaminoäthanol (0,5 Mol) wurden in 300 g absolutem Benzol gelöst und gaben unter gutem Kühlen tropfenweise 80 g reines Thionylchlorid dazu. Nach beendeter Zugabe wurde das Gemisch 4 Stunden im Wasserbad bis zum Sieden erhitzt und nachher abgekühlt. Das Dimethyl-β-chlor-äthylamin-Hydrochlorid schied sich in schönen weißen Prismen aus. Es wurde abgenutscht und mit kaltem Benzol nachgewaschen. Das Salz mußte zur Reinigung einmal umkristallisiert werden. Als Lösungsmittel ist abs. Aceton oder Chloroform anzuwenden, kein Alkohol! Man erhält lange, schön ausgebildete Prismen, die bei 201°—203° unter Dunkelfärbung schmelzen.

Ausbeute: 61 g = 85% der Theorie.

Das Dimethyl-β-chloräthylamin wurde wegen seiner großen Empfindlichkeit folgendermaßen aus dem Hydrochlorid freigesetzt und für die Kondensation vorbereitet:

Die berechnete Menge Kaliumcarbonat wurde in wenig Wasser gelöst und mit einigen Stückchen Eis in einem Scheidetrichter geschüttelt. Nachdem der Scheidetrichter abgekühlt war, gaben wir eine konzentrierte Lösung des Dimethyl-β-chloräthylamin-Hydrochlorid in Wasser und 50 cm^3 Äther zu und schüttelten energisch. Die freie Base ging in den Äther und der wässrige Teil wurde noch 3 mal mit 25 cm^3 Äther extrahiert. Die gesamte Ätherlösung trockneten wir über geglühter Pottasche und verwendeten sie direkt.

An Stelle von Äther kann auch Benzol, Toluol usw. verwendet werden.

2. Diäthyl-β-chloräthylamin

Diäthyl-β-oxyäthylamin.

73 g reines Diäthylamin (1,0 Mol) wurden in 100 g absolutem Benzol unter gutem Rühren bis zum Sieden erhitzt und 80 g frisch destilliertes Äthylenchlorhydrin (1,0 Mol) während 2 Stunden langsam zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde noch weitere 6 Stunden erwärmt. Nach dem Abkühlen gab man eine Lösung von

45 g Natriumhydroxyd in 100 cm³ Wasser zu, wusch mit Wasser mehrmals nach und trocknete die Benzollösung über geglühter Pottasche.

Nach dem Destillieren erhielten wir 84,9 g eines farblosen Öles, mit einem Siedepunkt von 61°—63°/14 mm. = 73% der Theorie.

Diäthyl-β-chloräthylamin.

58 g Diäthyl-β-oxyäthylamin (0,5 Mol) wurden in 300 cm³ absolutem Benzol gelöst und unter Kühlung mit 90 g frisch destilliertem Thionylchlorid tropfenweise versetzt. Darauf wurde 4 Stunden im Wasserbad bei 75° erwärmt, dann auf 10° abgekühlt, wobei sich das Diäthyl-β-chloräthylamin-Hydrochlorid in schönen weißen Nadeln ausschied. Die Kristalle wurden abgetrennt, mit absolutem Benzol thionylchloridfrei gewaschen und aus absolutem Chloroform umkristallisiert. Den Rest der Kristalle erhielten wir durch Eindämpfen der Mutterlauge.

Die Ausbeute betrug 76 g, entsprechend 89,9% der Theorie, Schmelzpunkt: 212°.

3. Dibutyl-β-chloräthylamin

Dibutyl-β-oxyäthylamin.

65 g reines Dibutylamin (0,5 Mol) wurden in einem Dreihalskolben (Rührwerk, Rückflußkühler, Tropftrichter) zum Sieden erhitzt. Zu der heißen Lösung setzten wir im Verlauf von 2½ Stunden 40 g Äthylenchlorhydrin tropfenweise zu, und beendigten die Reaktion durch 8 Stunden langes Kochen bei 120° im Ölbad. Hierauf wurde das Reaktionsgemisch auf 20° abgekühlt und rasch mit einer Natronlaugelösung (45 g in 100 cm³ Wasser) versetzt. Das Dibutyl-β-oxyäthylamin wurde 3 mal mit 250 cm³ Äther extrahiert, mit Wasser gewaschen und über geglühter Pottasche getrocknet. Vakuumdestillation.

Wir erhielten 55 g farbloses Öl, entsprechend 64% der Theorie.

$K_{p\ 13\ mm}$: 105°

Dibutyl-β-chloräthylamin.

52 g Dibutyl-β-oxyäthylamin (0,3 Mol) wurde in 300 cm³ absolutem Benzol gelöst und auf 10° abgekühlt. In diese kalte Lösung wurden unter Kühlung 150 g Thionylchlorid in 100 cm³ absolutem Benzol im Verlaufe einer Stunde eingetropft. Dann erhitzten wir das Gemisch 4,5 Stunden am Rückflußkühler im Wasserbad. Es bildet sich ein dickes, dunkelbraunes Öl. Zum Reinigen versetzten wir es mit 10 g Tierkohle, kochten 15 Minuten lang und filtrierten es heiß ab. Benzol und überschüssiges Thionylchlorid wurden im Vacuum abgedampft und der Rückstand in 300 cm³ Äther suspendiert. Es schied sich sofort das Dibutyl-β-chloräthylamin-Hydrochlorid in feinen weißen Prismen aus, die nach einigem Stehen filtriert, mit Äther gewaschen und aus Aceton umkristallisiert wurden. Trocknen im Vakuumexsiccator.

Wir erhielten 46,0 g Dibutyl-β-chloräthylamin-Hydrochlorid, Schmelzpunkt 87°, entsprechend 70% der Theorie.

19,45 mg Substanz gaben 24,42 mg AgCl

$C_{10}H_{22}NCl.\ HCl$, Gef. Cl 31,06%
Ber. Cl 31,07%

II. Herstellung von γ-Phenylalkylaminen

1. Synthese von 2-Phenyl-4-dimethylamino-butan-ol-1

über

a) α-Phenyl-γ-dimethylamino-buttersäurenitril.

In eine Mischung von 11,7 g reinem Benzylcyanid (0,1 Mol) und 11 g Dimethyl-β-chloräthylamin und 100 cm³ Benzol (absolutem) wurden unter Rühren und guter Kühlung 4 g fein pulverisiertes Natriumamid nach und nach eingetragen. Die Temperatur darf nicht über 20° steigen. Nach Zusatz des Natriumamids erwärmten wir langsam auf 75° und hielten diese Temperatur während zwei Stunden. Nach dem Abkühlen wurde mit

Wasser ausgeschüttelt, um das ausgeschiedene Natriumchlorid zu lösen. Das α-Phenyl-γ-dimethylamino-buttersäurenitril wurde dem Reaktionsgemisch mit 2n-Salzsäure entzogen, mit 2n-Natronlauge wieder gefällt, in Äther aufgenommen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und destilliert. Wir erhielten 2,3 g eines farblosen Öles. Ausbeute = 12% der Theorie.

$K_{p\,0,4}$: 101°

17,72 mg Substanz gaben 49,83 mg CO_2 und 13,55 mg H_2O

$C_{12}H_{16}N_2$	Gef.	C 76,74%	H 8,56%
	Ber.	C 76,55%	H 8,57%

Molekularrefraktion: 498,2 mg Substanz benötigt 0,5106 cm³ Volumen bei 16,9°.

Dichte: $D_4^{16,9}$: 0,9844 Brechungsindex: $n_D^{16,9}$: 1,5097

MR berechnet für Formel $C_{12}H_{16}N_2$: 57,77

nach $\frac{n^2-1}{n^2+2} \cdot \frac{M}{D}$: 57,18

1. Synthese von 2-Phenyl-4-dimethylamino-butan-ol-1

über

b) α-Phenyl-α-cyan-γ-dimethylamino-buttersäureäthylester.

Phenylcyanessigsäureäthylester.

A. Kondensation von Benzylcyanid und Kohlensäurediäthylester mit metallischem Natrium: in einen 200 cm³ Rundkolben mit Rückflußkühler brachten wir 50 cm³ absolutes Benzol und 3 g reinen Natriumdraht. Dazu gaben wir eine Lösung von 11,7 g frisch destilliertem Benzylcyanid (0,1 Mol) ($K_{p\,143}$: 109°) und langsam 11,8 g reinen Kohlensäurediäthylester (0,1 Mol) ($K_{p\,723}$: 123°) in 50 cm³ absolutes Benzol. Das Reaktionsgemisch wurde auf dem Ölbad zum Sieden erhitzt und nach beendetem Eintropfen (1 Std.) noch bis zur völligen Auflösung des Natriums erwärmt. Wir erhielten so eine gelbrote Flüssigkeit. Diese wurde mit 2n-Salzsäure bis kongosauer neu-

tralisiert, mit Wasser neutral gewaschen und über Chlorcalcium getrocknet. Nachher fraktionierten wir die benzolische Lösung in einem Claisen-Kolben unter vermindertem Druck. Wir erhielten 7,5 g des bei 195°/13 mm siedenden Phenylcyanessigsäureäthylesters, was nur 39% der Theorie entspricht.

B. Kondensation von Benzylcyanid und Kohlensäurediäthylester mit Natriumalkoholat: In einem mit Rückflußkühler, Rührer und Tropftrichter versehenen 3-Halskolben lösten wir 3 g reines, in kleine Stücke zerschnittenes Natrium in 50 cm³ absolutem Alkohol. Zu der im Sieden gehaltenen Lösung tropften wir langsam eine Mischung von 11,8 g reinem Kohlensäurediäthylester und 14 g reinem Benzylcyanid in 25 cm³ absolutem Alkohol (Benzylcyanid-Überschuß erhöht die Ausbeute). Nach 2 Stunden war alles zugegeben, worauf noch 2 Stunden im Wasserbad gekocht wurde. Nach dem Entfernen des Alkohols nahmen wir das Reaktionsprodukt in Äther auf, säuerten mit verd. Salzsäure bis kongosauer an, wuschen mit Wasser neutral und trockneten über wasserfreiem Natriumsulfat. Der Äther wurde abdestilliert und das zurückbleibende Öl im Vakuum fraktioniert. Wir erhielten 10 g des bei 161°/15 mm siedenden Phenylcyanessigsäureäthylesters, entsprechend 60% der Theorie.

C. Kondensation von Benzylcyanid und Kohlensäurediäthylester mit Natriumamid: 21 g fein pulverisiertes Natriumamid und 200 cm³ absoluter Äther wurden in einen Dreihalskolben, der mit Rückflußkühler, Tropftrichter und Rührer versehen war, gebracht. Wir setzen den Rührer in Gang und ließen bei Zimmertemperatur 60 g Benzylcyanid (0,5 Mol) im Verlauf von 1 Stunde tropfenweise einfließen. Anschließend erwärmten wir die Mischung 15 Minuten zum Sieden, kühlten schnell und versetzten sie während 3 Stunden tropfenweise mit 60 g Kohlensäurediäthylester. Dabei färbte sich das anfänglich gelbe Gemisch zunächst orange, dann rot und bei fortschreitender Reaktion immer dunkler. Gegen Ende der Reaktion wurde die Masse dick und dunkelrot. Nach vollständiger Zugabe

setzten wir das Erhitzen unter Rückfluß solange fort, bis die Ammoniakentwicklung aufhörte. Dies dauerte 30 Minuten. Nach der mit Eis-Kochsalzgemisch rasch erfolgenden Abkühlung säuerten wir die Mischung mit 2n-Salzsäure bis kongosauer an, trennten die wässrige Schicht ab und wuschen mit Wasser neutral. Der gesamte Wasseranteil wurde nochmals mit Äther extrahiert und die gesammelte Ätherlösung nach Trocknen über Chlorcalcium destilliert. Wir erhielten 66,2 g des bei 163°/16 mm siedenden Phenylcyanessigsäureäthylesters. Entspricht 70,5% der Theorie.

Brechungsindex: $n_D^{19,5}$: 1,5072 Dichte: $D_4^{19,5}$: 1,0959.

α-Phenyl-α-cyan-γ-dimethylamino-buttersäureäthylester.

Die Aminoalkylierung mittels Natriumamid eignet sich nicht, da die Einwirkung von Natriumamid Anlaß gibt zur Entstehung von Natriumalkoholaten. Wie die Analyse beweist, erfolgte eine Spaltung des Moleküls unter Rückbildung von α-Phenyl-γ-dimethylamino-buttersäurenitril.

$C_{15}H_{20}O_2N_2$ 3,175 mg Substanz gaben 0,427 cm³ N_2.

Gef. N 14,90%
Ber. N 10,76%

$C_{12}H_{16}N_2$ Gef. N 14,90%
Ber. N 14,89%

A. Aminoalkylierung von Phenylcyanessigsäureäthylester mit metallischem Natrium: 2,3 g reiner Natriumdraht wurden in einem Dreihalskolben mit 100 gr absolutem Äther bedeckt und erwärmt. Durch den Tropftrichter ließen wir unter Rühren langsam eine Lösung von 19 g Phenylcyanessigsäureäthylester (0,1 Mol) in 50 cm³ absolutem Äther zu. Die Umsetzung erfolgte nach Zugabe des Esters durch Erhitzen des Gemisches bis zur völligen Auflösung des Natriums, was 6 Stunden benötigte. Die Natriumverbindung des Phenylcyanessigsäureäthylesters bildete einen weißgelben Niederschlag. Zu diesem siedenden Gemisch gaben wir eine Lösung von

11 g Dimethyl-β-chloräthylamin (0,1 Mol) in 100 cm³ Äther im Verlaufe von 2 Stunden zu. Nach beendetem Eintropfen kochten wir das Gemisch noch 1 Stunde und ließen abkühlen. Nach dem Abkühlen des Reaktionsgemisches säuerten wir mit einigen Tropfen 2 n-Salzsäure an, bis zu schwach alkalischer Reaktion, und schüttelten mit Wasser aus, um das Natriumchlorid zu lösen. Der Aminosäureester wurde mit 2 n-Salzsäure extrahiert, mit 2 n-Natronlauge gefällt, abgetrennt und destilliert. Wir erhielten 4,2 g eines farblosen Öles mit einer Ausbeute von 16% der Theorie.

$K_{p\,1,5}$: 140°.

B. Kondensationsmittel alkoholfreies Natriumalkoholat: 2,3 g fein zerschnittenes metallisches Natrium wurden in 200 cm³ absolutem Toluol erwärmt und pulverisiert. Unter gutem Rühren fügte man 50 cm³ absolutes Äthanol bei. Das Natriumalkoholat entstand unter starker Wasserstoffentwicklung. Das Gemisch wurde bis zum Sieden erhitzt, wobei schließlich alles Natrium verschwand. Der Rückflußkühler wurde mit einem abwärts gebogenen Glasrohr vertauscht und der überschüssige Alkohol abdestilliert. Es ist sehr wichtig, daß kein Alkohol in dem Reaktionsgemisch vorhanden ist, da es die Polimerisation von Dimethyl-β-chloräthylamin ermöglicht. Zu dieser heißen Lösung gaben wir 19 g Phenylcyanessigsäureäthylester zu und ließen ½ Stunde lang kochen. In der Siedehitze des Reaktionsgemisches wurden 11 g Dimethyl-β-chloräthylamin (0,1 Mol) in 50 cm³ Toluol während 8 Stunden zugetropft. Das Dimethyl-β-chloräthylamin darf nicht schneller zugetropft werden. Es wird so reguliert, daß bei jedem Tropfen der vorhergehende total verbraucht ist. Die freie Base wurde aus der Hydrochloridform auf oben beschriebene Weise freigelegt, mit dem Unterschied, daß als Lösungsmittel Toluol diente.

Nach beendetem Eintropfen kochte man das Gemisch nochmals während einer halben Stunde und ließ abkühlen. Das ausgefallene Natriumchlorid wurde wiederum in wenig Wasser gelöst und abgetrennt. Die Toluollösung ist hellgelb. Mit 2 n-Salzsäure extrahierte man α-Phenyl-α-cyan-γ-dimethylamino-butter-

säureäthylester aus der Toluollösung, worauf durch Zusatz von 2 n-Natronlauge aus der alkalischen Lösung das Amin als milchiges Öl ausfiel. Dieses wurde in Äther aufgenommen, neutral gewaschen, über geglühter Pottasche getrocknet und destilliert. Wir erhielten 14,3 g eines farblosen Öles. Ausbeute 55% der Theorie.

$K_{p\,1,1}$: 135—137°

19,63 mg Substanz gaben 49,73 mg CO_2 und 13,40 mg H_2O
3,410 mg Substanz gaben 0,340 cm³ N_2 24° C 723 mm

$C_{15}H_{20}O_2N_2$	Gef.	C 69,14%	H 7,64%	N 10,91%
	Ber.	C 69,20%	H 7,74%	N 10,76%

Molekularrefraktion:

536,5 mg Substanz gaben 0,51601 cm³ Volumen bei 22,5°

Dichte: $D_4^{22,5}$: 1,0397 Brechungsindex: $n_D^{22,5}$: 1,5007

MR berechnet für Formel $C_{15}H_{20}O_2N_2$: 73,28

gefunden nach $\frac{n^2-1}{n^2+2} \cdot \frac{M}{D}$: 73,72

α-Phenyl-γ-dimethylaminobuttersäure.

Die Verseifung des α-Phenyl-α-cyan-γ-dimethylaminobuttersäureäthylesters haben wir zuerst mit Natronlauge durchgeführt. Wegen der Unlöslichkeit des Esters in letzterer ging die Verseifung sehr unbefriedigend vor sich.

Verseifung mit Schwefelsäure: 26 g α-Phenyl-α-cyan-γ-dimethylaminobuttersäureäthylester (0,1 Mol) wurden unter Kühlung in einer Mischung von 31 g konz. Schwefelsäure und 7 g Wasser gelöst. Die hellgelbe Lösung wurde langsam (1 Stunde) auf 130° und nach einer halben Stunde auf 150° weiter erwärmt. Es wurde dann solange am Rückflußkühler gekocht, bis sich ein Tropfen in heißem Wasser löste und mit überschüssiger Natronlauge eine klare Lösung ergab. Dies dauerte 5 Stunden. Zu gleicher Zeit spaltete sich unter starker Schaumbildung CO_2 ab. Die entstandene α-Phenyl-γ-dimethylaminobuttersäure haben wir, wegen ihres amphoteren Charakters nicht isoliert, sondern weiter verestert.

α-Phenyl-γ-dimethylaminobuttersäureäthylester.

Der Rückflußkühler wurde durch einen absteigenden Kühler ersetzt und ein Tropftrichter mit einem 60 cm langen Fallrohr, das mit einer kleinen U-Schleife versehen war, in den Kolben eingeführt, so daß das Rohrende in die Flüssigkeit mündete. Der Kolbeninhalt wurde auf 100° abgekühlt und aus dem Tropftrichter langsam Alkohol zugetropft (Tropfenzähler). Aus dem Kolben destillierten wir das Alkohol-Wassergemisch am absteigenden Kühler laufend ab, während ein in die Flüssigkeit tauchendes Thermometer eine Temperatur von 105°—108° anzeigte. Die Durchlaufgeschwindigkeit beträgt etwa 100—150 cm³ pro Stunde. Nach dem Auswechseln der Vorlage fingen wir die übergehenden Fraktionen auf und prüften von Zeit zu Zeit den Wassergehalt mit geglühter Pottasche. Innert 6 Stunden war die Veresterung beendet. Hierauf wurde das Gemisch auf 130° erwärmt, bis aller Alkohol entfernt war und noch heiß in mit Eis gekühlte 2 n-Natronlauge gegossen. Der α-Phenyl-γ-dimethylamino-buttersäureäthylester wurde mit Äther ausgezogen, mit Wasser neutral gewaschen, über geglühtem Kaliumcarbonat getrocknet und destilliert.

Wir erhielten 12,56 g farbloses Öl, was einer Ausbeute von 61% der Theorie entspricht.

$K_{p\,0,3}$: 104°

20,59 mg Substanz gaben 53,84 mg CO_2 und 16,85 mg H_2O
23,36 mg Substanz gaben 1,17 cm³ N_2 17° 725 mm.

$C_{14}H_{21}O_2N$	Gef.	C 71,36%	H 9,16%	N 5,64%
	Ber.	C 71,45%	H 9,00%	N 5,95%

Physik. Konstanten:

528,9 mg Substanz benötigen 0,52826 cm³ Volumen bei 159°
Dichte: $D_4^{15,9}$: 1,001 Brechungsindex: $n_D^{15,9}$: 1,4972

2-Phenyl-4-dimethylamino-butan-ol-1.

Reduktion nach *Bouveault* und *Blanc:* In einem Dreihalskolben mit Rückflußkühler und Rührwerk versehen, wurde

eine Lösung von 12 gr α-Phenyl-γ-dimethylaminobuttersäureäthylester (0,05 Mol) in 200 cm³ absolutem Alkohol hergestellt. Man versetzte portionsweise mit insgesamt 10 g in grobe Stücke zerschnittenem Natrium und erhitzte im Ölbad bis zum völligen Verschwinden des letzteren. Die Lösung wurde dann rasch abgekühlt und unter weiterem Rühren setzte man etwa 50 g fein zerstoßenes Eis zu und neutralisierte darauf sorgfältig mit 2 n-Salzsäure. Im Vacuum wurden Alkohol und Wasser abdestilliert. Den Rückstand löste man in wenig Wasser auf, den 2-Phenyl-4-dimethylaminobutan-ol-1 ließen wir mit 2n-Natronlauge ausfallen und nahmen ihn in Äther auf. Diese Lösung wurde getrocknet und destilliert.

Wir erhielten 1,3 g eines viscosen Öles. 13,5% der Theorie.

$K_{p\ 1,0\ mm}$: 119°—121°

Reduktion nach *Bouveault* und *Blanc*, modifiziert nach *A. Stoll.*

In einem Dreihalskolben mit Rückflußkühler, Thermometer, Tropftrichter und Rührer wurden 10 g reines in grobe Stücke zerschnittenes Natrium mit 50 cm³ trockenem Tetrahydronaphthalin übergossen. Der Kolben wurde erwärmt, bis das Natrium schmolz. Hierauf gaben wir eine Lösung von 12 g α-Phenyl-γ-dimethylamino-buttersäureäthylester in 100 cm³ abs. Alkohol langsam zu, während dafür gesorgt wurde, daß die Innentemperatur 108° nicht überstieg. Bei zu heftig werdender Reaktion kühlten wir den Kolben mit Wasser ab. Nach erfolgter Zugabe (1½ Stunden) gaben wir noch so lange Alkohol zu, bis alles Natrium verschwand, ließen abkühlen, während gleichzeitig 50 g zerstoßenes Eis zugefügt wurde. Mit 2 n-Salzsäure wurde bis kongosauer neutralisiert, das Tetrahydronaphthalin abgetrennt und der Rest im Vacuum eingedampft. Der Rückstand wurde mit Alkohol digeriert, vom Natriumchlorid abgenutscht, und der Alkohol abdestilliert. Das zurückbleibende Hydrochlorid des 2-Phenyl-4-dimethylaminobutan-ol-1 wurde in Wasser aufgenommen, mit 2 n-Natronlauge gefällt, mit Äther ausgezogen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Hierauf wurde der Äther abdestilliert und das dickflüssige Öl im Vakuum fraktioniert.

Erhalten 6 g eines farblosen dicken Öles. Ausbeute 61 % der Theorie.

$K_{p\,0,4}$: 110°—112°

19,90 mg Substanz gaben 54,53 mg CO_2 und 17,80 mg H_2O

$C_{12}H_{19}ON$	Gef.	C 74,78 %	H 10,01 %.
	Ber.	C 74,56 %	H 9,91 %

Molekularrefraktion:

494,1 mg Substanz benötigen 0,5118 cm³ Volumen bei 16°

Dichte D_4^{16}: 0,9654 Brechungsindex n_D^{16}: 1,5178

MR berechnet nach Formel $C_{12}H_{19}ON$: 59,48

gefunden nach $\frac{n^2-1}{n^2+2} \cdot \frac{M}{D}$: 60,60

2-Phenyl-4-dimethylamino-butan-ol-acetat.

In einem 50 cm³ Rundkolben mit Rückflußkühler brachten wir 1,5 g 2-Phenyl-4-dimethylamino-butan-ol-1 und 3 g Acetylchlorid in 10 cm³ Benzol gelöst zur Reaktion. Diese begann schon in der Kälte, dann erwärmten wir im Wasserbad noch 30 Minuten lang und destillierten darauf das überschüssige Acetylchlorid im Vacuum ab. Das Acetylderivat des Aminoalkohols wurde durch Zugabe von verd. Natronlauge in Freiheit gesetzt und in Äther aufgenommen. Die Ätherlösung wurde sodann getrocknet und destilliert.

Wir erhielten 0,8 g eines farblosen Öles. Ausbeute 44 % der Theorie.

$K_{p\,0,2\,mm}$: 108°

19,80 mg Substanz gaben 51,91 mg CO_2 und 15,93 mg H_2O

$C_{14}H_{21}O_2N$	Gef.	C 71,55 %	H 9,00 %
	Ber.	C 71,45 %	H 9,00 %

Molekularrefraktion:

504,7 mg Substanz gaben 0,5067 cm³ Volumen bei 16°

Dichte D_4^{16}: 0,99615 Brechungsindex n_D^{16}: 1,4981

MR berechnet für Formel $C_{14}H_{21}O_2N$: 68,86

gefunden nach $\frac{n^2-1}{n^2+2} \cdot \frac{M}{D}$: 69,24

2. Synthese von 2-Phenyl-4-diäthylamino-butan-ol-1

über

α-Phenyl-γ-diäthylamino-buttersäurenitril.

11,7 g Benzylcyanid (0,1 Mol) und 17,1 g Diäthyl-β-chloräthyl-amin wurden in 100 cm³ Toluol gelöst. Hierauf setzen wir pulverisiertes Natriumamid bei, wobei wir die Temperatur bei max. 15° hielten. Nach beendetem Eintragen wurde das Gemisch langsam auf 110° erhitzt und 2 Stunden bei dieser Temperatur gehalten. Nach dem Abkühlen wurde die Toluollösung mit Wasser gewaschen, getrocknet und destilliert.

Erhalten wurden 13 g eines farblosen Öles, 68% der Theorie.

$K_{p\ 0,5\ mm}$: 116°

21,24 mg Substanz gaben 2,21 cm³ N_2 bei 22° 726 mm.

Gef. N 11,50%
Ber. N 11,37%

Brechungsindex n_D^{17}: 1,5082.

α-Phenyl-γ-diäthylamino-buttersäureäthylester.

19,2 g α-Phenyl-γ-diäthylamino-buttersäurenitril (0,1 Mol), 31,0 g konz. Schwefelsäure und 7,0 g dest. Wasser wurden in der Kälte zusammengegeben und unter Rückfluß 7 Stunden bei 150° erwärmt. Die Verseifung war beendet, nachdem eine in Wasser gelöste Probe mit Natronlauge keine Fällung mehr gab.

Veresterung: Bei 105° wurde absoluter Alkohol in die obige Schwefelsäurelösung eingetropft und abdestilliert. Mit den entweichenden Alkoholdämpfen geht das für die vorausgehende Verseifung benützte Wasser innert 4½ Stunden weg. Das Erhitzen setzten wir noch 1 Stunde fort, dann destillierten wir den Alkohol wie vorher beschrieben ab und gossen das Produkt heiß in eisgekühlte Natronlauge. Die weitere Aufarbeitung wurde wie gewohnt durchgeführt (in Äther aufgenommen, getrocknet und destilliert). Ausbeute: 47% der Theorie.

$K_{p\ 0,75}$: 125° n_D^{20}: 14949

2-Phenyl-4-diäthylamino-butan-ol-1.

Die Reduktion wurde analog wie diejenige von 2-Phenyl-4-dimethylamino-butan-ol-1 durchgeführt.

10 g Natrium und 50 g Tetrahydronaphthalin wurden zusammen erwärmt. Zu der heißen Lösung gaben wir 26,3 g α-Phenyl-γ-diäthylamino-buttersäureäthylester in 100 cm³ absolutem Alkohol im Verlauf von 1 Stunde zu. Dann wurde bis zur völligen Auflösung des Natriums erwärmt, dann abgekühlt und wie vorher beschrieben aufgearbeitet.

Wir erhielten 12,8 g, 58% der Theorie.

$K_{p\ 0,3\ mm}$: 116°

19,80 mg Substanz gaben 54,95 mg CO_2 und 18,33 mg H_2O

$C_{14}H_{23}ON$	Gef.	C 75,74%	H 10,36%
	Ber.	C 75,97%	H 10,47%

Molekularrefraktion:

506,3 mg Substanz benötigt 0,5166 cm³ Volumen bei 17°

Dichte D_4^{17}: 0,9998 Brechungsindex n_D^{17}: 1,5140.

MR berechnet für Formel $C_{14}H_{23}ON$: 68,70

gefunden nach $\frac{n^2-1}{n^2+2} \cdot \frac{M}{D}$: 68,01

2-Phenyl-4-diäthylamino-butan-ol-1-acetat.

1,5 g 2-Phenyl-4-diäthylamnio-butan-ol-1 und 3 g Thionylchlorid wurden in 10 cm³ Benzol gelöst und 30 Minuten lang am Rückfluß gekocht. Das Acetylderivat des Aminoalkohols wurde nach Entfernen der letzten Spuren von Thionylchlorid im Vakuum mit 2 n-Natronlauge gefällt, in Äther aufgenommen und nach dem Trocknen destilliert.

Wir erhielten 0,9 g $K_{p\ 0,3\ mm}$: 114°. Ausbeute: 50% der Theorie.

19,65 mg Substanz gaben 52,62 mg CO_2 und 16,88 mg H_2O

$C_{16}H_{25}O_2N$	Gef.	C 73,08%	H 9,61%
	Ber.	C 72,96%	H 9,57%

Molekularrefraktion:

504,0 mg Substanz benötigt 0,51201 cm³ Volumen bei 14°

Dichte D_4^{14}: 0,9844 Brechungsindex n_D^{14}: 1,4960

MR berechnet für Formel $C_{16}H_{25}O_2N$: 78,08

gefunden nach $\frac{n^2-1}{n^2+2} \cdot \frac{M}{D}$: 78,15

3. Synthese von 2-Phenyl-4-dibutylamino-butan-ol-1

α-Phenyl-α-cyan-γ-dibutylamino-buttersäure-äthylester.

Eine Natriumalkoholatlösung wurde aus 4,6 g metallischem Natrium und 50 cm³ absolutem Alkohol in Toluol hergestellt. Der überschüssige Alkohol wurde entfernt. Zu der heißen Mischung gaben wir 36 g reinen Phenylcyanessigsäureäthylester (0,2 Mol) und fügten nach halbstündigem Kochen die aus 44 g Dibutyl-γ-chloräthylamin-Hydrochlorid freigesetzte, in Toluol gelöste Base im Verlaufe von 3½ Stunden zu. Nachher wurde das Gemisch während einer halben Stunde bei 110° gekocht. Die weitere Aufarbeitung erfolgte analog wie beim weiter oben beschriebenen α-Phenyl-α-cyan-γ-dimethylamino-buttersäureäthylester.

Wir erhielten 36,4 g farbloses Öl. 58% der Theorie.

$K_{p\,0,5}$: 152°

19,01 mg Substanz gaben 1,49 cm³ N_2 21° 717 mm

$C_{21}H_{32}O_2N_2$ Gef. N 8,59%
Ber. N 8,13%

Molekularrefraktion:

474,5 mg Substanz gaben 0,5034 cm³ Volumen bei 20,5°

Dichte $D_4^{20,5}$: 0,9426 Brechungsindex $n_D^{20,5}$: 1,4912

MR berechnet für Formel $C_{21}H_{32}O_2N_2$: 95,78

gefunden nach $\frac{n^2-1}{n^2+2} \cdot \frac{M}{D}$: 96,01

α-Phenyl-γ-dibutylamino-buttersäureäthylester.

Verseifung: 31,4 g α-Phenyl-α-cyan-γ-dibutylamino-buttersäureäthylester (0,1 Mol) wurden mit 31 g Schwefelsäure und

7 g Wasser verseift. Das unter Kühlung zusammengebrachte Reaktionsgemisch wurde während 6 Stunden bei 150° gehalten. Die Reaktion ist beendet, wenn eine in wenig Wasser gelöste Probe mit Natronlauge im Überschuß keine Fällung mehr gibt. Während der Reaktion spaltet sich CO_2 ab.

Veresterung: Die Veresterung der α-Phenyl-γ-dibutylamino-buttersäure folgte anschließend, wobei während 6 Stunden bei 105° absoluter Alkohol zugetropft wurde. Nach beendeter Reaktion wurde der Alkohol abdestilliert und die noch heiße Lösung in mit Eis gekühlte Natronlaugelösung gegossen. Der Aminosäureester wurde in Äther aufgenommen, neutral gewaschen und nach dem Trocknen destilliert.

Erhalten wurden 16,5 g farbloses Öl. 52% der Theorie.

$K_{p\ 0,4\ mm}$: 137°

19,92 mg Substanz gaben 54,78 mg CO_2 und 18,35 mg H_2O
24,07 mg Substanz gaben 0,98 cm³ N_2, 20° 722 mm.

$C_{20}H_{33}O_2N$	Gef.	C 75,05%	H 10,31%	N 4,51%
	Ber.	C 75,19%	H 10,41%	N 4,39%

Molekularrefraktion:

479,1 mg Substanz benötigt 0,50742 cm³ Volumen bei 21,2°
Dichte $D_4^{21,2}$: 0,9442 Brechungsindex $n_D^{21,2}$: 1,4840

MR berechnet für Formel $C_2OH_{33}O_2N$: 96,55

gefunden nach $\frac{n^2-1}{n^2+2} \cdot \frac{M}{D}$: 96,81

2-Phenyl-4-dibutylamino-butan-ol-1.

Die Reduktion wurde weitgehend nach dem bei α-Phenyl-γ-dimethylamino-buttersäureäthylester angewendeten Verfahren ausgeführt. 16 g α-Phenyl-γ-dibutylamino-buttersäureäthylester (0,05 Mol) wurden in 100 cm³ absolutem Alkohol gelöst. Diese alkoholische Lösung des Aminosäureesters gaben wir zu 10 g unter 50 cm³ Tetrahydronaphthalin pulverisiertem Natrium. Nach beendeter Reaktion und Auflösung des Natriums wurde die Lösung mit Eis verdünnt und wie früher beschrieben aufgearbeitet.

Erhalten wurden 8,3 g eines farblosen Öles. 60% der Theorie.

$K_{p\,0,5}$: 141°

19,71 mg Substanz gaben 56,16 mg CO_2 und 19,33 mg H_2O
22,91 mg Substanz gaben 1,03 cm³ N_2 24° 722 mm.

$C_{18}H_{31}ON$	Gef.	C 77,76 %	H 10,97 %	N 4,91 %
	Ber.	C 77,92 %	H 11,26 %	N 5,05 %

484,7 mg Substanz gaben 0,5116 cm³ Volumen bei 16,5°
Dichte $D_4^{21,5}$: 0,9474 Brechungsindex $n_D^{16,5}$: 1,4950

2-Phenyl-4-dibutylamino-butan-ol-1-acetat.

2,5 g 2-Phenyl-4-dibutylamino-butan-ol und 5 g Acetylchlorid wurden in der Kälte zusammengebracht und anschließend 30 Minuten am Rückfluß gekocht. Überschüssiges Thionylchlorid wurde im Vakuum entfernt, das Acetylderivat mit 2 n-Natronlauge gefällt und in Äther aufgenommen. Trocknen, abdestillieren.

$K_{p\,0,25}$: 141°. Ausbeute: 44 % der Theorie.

19,33 mg Substanz gaben 53,32 mg C_2 und 17,86 mg H_2O

$C_{20}H_{33}O_2N$	Gef.	C 75,28 %	H 10,34 %
	Ber.	C 75,19 %	H 10,41 %

Molekularrefraktion:

484,0 mg Substanz benötigt 0,50895 cm³ Volumen bei 16°
Dichte D_4^{16}: 0,9510 Brechungsindex n_D^{16}: 1,4876

MR berechnet für Formel $C_{20}H_{33}O_2N$: 96,69

gefunden nach $\frac{n^2-1}{n^2+2} \cdot \frac{M}{D}$: 96,55

4. Synthese von 3-Phenyl-5-diäthylamino-pentan-2-ol

α-Phenyl-acetessigsäurenitril.

Eine Natriumalkoholatlösung wurde in einem 1 Liter-Rundkolben aus 1,3 g rein metallischem Natrium und 350 cm³ absolutem Alkohol hergestellt. Zu dieser heißen Lösung gaben wir eine Mischung von 117 g Benzylcyanid und 120 g wasserfreiem Essigester. Unter mechanischem Rühren und unter Abschluß von der Luftfeuchtigkeit erwärmten wir diese Mischung während 2 Stun-

den auf dem Dampfbad. Darauf ließ man sie 24 Stunden stehen und kühlte auf —10° ab. Bei dieser Temperatur ließen wir sie 1 Stunde stehen und filtrierten kalt ab. Den erhaltenen Niederschlag wuschen wir nachher 4 mal mit je 250 cm³ Äther. Der Rückstand wurde in 650,0 cm³ destilliertem Wasser gelöst und mit 40 cm³ Eisessig versetzt, wobei die Temperatur ständig unter 10° gehalten wurde. Das ausgeschiedene Produkt wurde abfiltriert und mit Äther nachgewaschen. Das erhaltene α-Phenyl-acetessigsäurenitril wurde 2 mal aus Methanol umkristallisiert. Es hat einen Schmelzpunkt von 88°—89°.

Ausbeute 92 g, entsprechend 57,6% der Theorie.

Aus der Mutterlauge erhielten wir noch weitere 20 g α-Phenyl-acetessigsäurenitril, was die Ausbeute auf 70,4% erhöhte.

α-Phenyl-acetessigsäureäthylester.

In einem Dreihalskolben wurde ein Rührwerk eingesetzt, sowie ein bis zum Boden des Kolbens reichendes Einführrohr. In den dritten Hals stellten wir einen Tieftemperatur-Thermometer und ein Ausführrohr mit Phosphorpentoxyd-Ansatz. Das Einführungsrohr war mit einem Rückschlagventil versehen, das weiter mit einem Eis-Kochsalzgemisch gekühlten Spiralkühler und fortsetzend mit drei Trockentürmen verbunden wurde. An den letzten Turm war ein Salzsäure-Entwickler angeschlossen.

80 g α-Phenyl-acetessigsäurenitril (0,5 Mol) wurden in 200 cm³ absolutem Alkohol gelöst und auf ca. —2° abgekühlt. Durch das Einführrohr ließen wir Salzsäuregas in den Kolben strömen. Nach 9 Stunden war die Lösung gesättigt. Man destillierte hierauf den Alkohol bei 40° im Vakuum ab und ließ das Gemisch 12 Stunden bei Zimmertemperatur stehen. 100 g Natriumkarbonat wurden in 500 cm³ Wasser gelöst und dazu 1 kg Eis gegeben. Zu dieser Lösung fügten wir das oben erhaltene Reaktionsprodukt zu und extrahierten das Ganze mit Äther. Die Ätherlösung wurde dann mit 5%iger Natriumchloridlösung gewaschen. Jetzt bereiteten wir eine Lösung von 50 g konzentrierter Schwefelsäure in 350 cm³ Wasser und mischten mit 500 g Eis. Die erhaltene Schwefelsäurelösung wurde in 3 Portionen der kalten

Ätherlösung zugemischt, jedesmal 10 Sekunden lang umgerührt und das ausgeschiedene Öl abgetrennt. Die Ätherlösung ist so von Iminoäthersulfat befreit worden; es bleibt aber ein kleiner Teil α-Phenyl-acetessigsäureäthylester gelöst. Er wird daher für spätere Aufarbeitungen aufbewahrt. Die Schwefelsäurelösung des Iminoäthersulfates erwärmten wir auf einem Dampfbad während einer halben Stunde, wodurch die Hydrolyse vollendet wurde. Nach erfolgter Abkühlung trennten wir den Ester ab und schüttelten die Säure noch mit 250 cm³ Äther aus. Die Säure wurde nachher bei 80°—90° eine Stunde lang erwärmt und wieder mit Äther extrahiert. Die Ätherlösungen wurden gesammelt, mit 250 cm³ 5%igem Natriumbicarbonat gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und destilliert. Wir erhielten ein farbloses Öl in einer Ausbeute von 61% der Theorie.

$K_p\ 12_{12}$: 152°

α-Phenyl-α-acetyl-γ-diäthylamino-buttersäureäthylester.

In einem mit Rückflußkühler und Rührer versehenen Dreihalskolben brachten wir 150 cm³ absolutes Toluol und 2,3 g reines, in kleine Stücke zerschnittenes Natrium (0,1 Mol). Der Kolben wurde in einem Ölbad bis zum Schmelzen des Natriums erwärmt. Dann entfernte man das Ganze vom Ölbad und ließ das Natrium unter kräftigem Schütteln in Form eines feinen Pulvers fest werden. Durch einen Tropftrichter gaben wir dazu langsam 50 cm³ absoluten Alkohol. Nach dem Abklingen der lebhaften Reaktion erhitzten wir das Gemisch bis zur völligen Auflösung des Natriums, was etwa eine Stunde dauerte. Der überschüssige Alkohol wurde bei 100° abdestilliert. Danach ließen wir 20,6 g α-Phenylacetessigester (0,1 Mol) in 50 cm³ Toluol im Verlauf einer halben Stunde hinzutropfen, währenddessen die Temperatur auf 95° gehalten wurde. Während den folgenden 3 Stunden wurde eine Lösung von 13,5 g Diäthyl-β-chloräthylamin (0,1 Mol) in 100 cm³ Toluol hinzugetropft und das Gemisch noch 1 Stunde auf dem Ölbad bei 110° gehalten. Nach beendeter Reaktion schüttelten wir das gelbbraune Reaktionsgemisch zur Ent-

fernung des entstandenen Natriumchlorides mit Wasser aus. Der α-Phenyl-α-acetyl-γ-diäthylamino-buttersäureäthylester wurde unter Eiskochsalz-Kühlung mit 2n-Salzsäure aus der Toluollösung freigesetzt und nach dem Neutralisieren mit 2 n-Natronlauge auf pH ca. 7 in Äther aufgenommen. Die Ätherlösung wurde mit Wasser neutralgewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Äthers auf dem Wasserbad, brachten wir das zurückbleibende Öl in einen Claisenkolben und destillierten auf dem Ölbad unter vermindertem Druck. Die Ausbeute entspricht 48% der Theorie.

$K_{p\,0,2}$: 109°

Dichte D_4^{17}: 0,9929 Brechungsindex n_D^{17}: 1,4948

19,11 mg Substanz gaben 49,60 mg CO_2 und 15,31 mg H_2O

$C_{18}H_{27}O_3N$	Gef.	C 70,83%	H 8,96%
	Ber.	C 70,79%	H 8,91%

Schmelzpunkt des Pykrates: 77,5°—78,5°

3-Phenyl-5-diäthylamino-pentan-2-on.

A. Ketonspaltung aus dem α-Phenyl-α-acetyl-γ-diäthylamino-buttersäureäthylester: 100 cm³ 10%-ige Schwefelsäure wurden in einem Dreihalskolben, der mit Rückflußkühler und Rührvorrichtung versehen war, auf —10° abgekühlt. Dann tropften wir langsam unter gutem Rühren 15 g α-Phenyl-α-acetyl-γ-diäthylamino-buttersäureäthylester (0,05 Mol) zu, wobei die Temperatur unter 20° gehalten werden mußte. Nach beendeter Zugabe ließen wir die Temperatur des Reaktionsgemisches langsam steigen und erwärmten so lange auf dem Dampfbad, bis keine Kohlensäureentwicklung mehr bemerkt wurde (Peligot-Rohr auf dem Kühler). Nach ungefähr 2 Stunden ließ die Gasentwicklung nach; bis zum vollständigen Aufhören verstrich aber noch eine halbe Stunde. Nach dieser Zeit gaben wir 10 g zerkleinertes Eis zu, neutralisierten unter gleichzeitiger Eiskühlung mit 2 n-Natronlauge und extrahierten das Aminoketon bei pH ca. 7, dreimal mit 100 cm³ Äther. Die Ätherlösung wurde neutral gewaschen, über geglühter Pottasche getrocknet, abgetrennt und

destilliert. Wir erhielten ein dickflüssiges farbloses Öl mit einer Ausbeute von 15% der Theorie.

$K_{p\,0,4}$: 101°—103°.

19,78 mg Substanz gaben 56,11 mg CO_2 und 17,43 mg H_2O

$C_{15}H_{23}ON$	Gef.	C 77,41%	H 9,86%
	Ber.	C 77,20%	H 9,94%

Molekularrefraktion:

489,5 mg Substanz gaben 0,5141 cm³ Volumen.

Dichte $D_4^{23,5}$: 0,9522 Brechungsindex $n_D^{23,5}$: 1,5000

MR berechnet für Formel $C_{15}H_{23}ON$: 71,82

gefunden nach $\frac{n^2-1}{n^2+2} \cdot \frac{M}{D}$: 72,06

B. Herstellung des Ketons durch *Grignard*-sche Reaktion aus dem α-Phenyl-γ-diäthylamino-buttersäurenitril: Ein 300 cm³-Kolben wurde mit Rückflußkühler und Tropftrichter versehen. In den Kolben gaben wir 2,4 g Magnesiumspäne (0,1 Mol) (nach *Grignard*). Die Späne wurden durch Erwärmen mit einigen Jodkristallen aktiviert, mit 100 cm³ absolutem Äther überdeckt und langsam mit 14,2 g Methyljodid (0,1 Mol) in 50 cm³ Äther versetzt. Durch gelindes Erwärmen wurde der Äther zum Sieden gebracht und die Reaktion eingeleitet. In 2½ Stunden war fast alles Magnesium umgesetzt. Darauf kühlten wir das Gefäß in einer Eiskochsalzmischung auf —10° ab und tropften im Verlauf von 30 Minuten 19 g α-Phenyl-γ-diäthylamino-buttersäurenitril in 50 cm³ absolutem Toluol zu. Die Temperatur wurde langsam innert ¾ Stunden bis zum Sieden des Reaktionsgemisches erhöht, worauf wir nach Abdestillieren des Äthers die Toluollösung eine weitere Stunde im Sieden hielten. Dann kühlten wir den Kolben wieder mit Eis-Kochsalzmischung ab und gaben den Kolbeninhalt unter gutem Rühren in eine eiskalte Ammonchloridlösung. Letztere wurde mit 2 n-Natronlauge alkalisch gemacht und das Aminoketon in Äther aufgenommen. Die Ätherlösung wurde über geglühter Pottasche getrocknet, abgetrennt und destilliert. Die Ausbeute ist 24% der Theorie.

$K_{p\,0,5}$: 105°—106° Brechungsindex n_D^{22}: 1,5003

C. Herstellung durch Kondensation von Phenylaceton mit Diäthyl-β-chloräthylamin: In einem 250 cm³-Dreihalskolben, der mit wirksamem Rührwerk, Rückflußkühler versehen war, brachten wir 13,5 g Phenylaceton (0,1 Mol) und 13,5 g Diäthyl-β-chloräthylamin (0,1 Mol) in 50 cm³ Toluol gelöst zusammen. Während wir den Kolben mit Eiswasser kühlten, gaben wir allmählich 6 g pulverisiertes Natriumamid zu. Die Temperatur darf während dem Eintragen 20° nicht übersteigen. Die Reaktion setzte sofort nach Zugabe des Natriumamides unter Ammoniakentwicklung ein. Das Reaktionsgemisch färbte sich gelb. Bei jedem Eintragen mußte man das Abklingen der anfänglich heftigen Reaktion und die Temperaturerhöhung abwarten und erst dann die weitere Zugabe des Natriumamides fortsetzen. In etwa 30 Minuten war alles Natriumamid eingetragen, das Gemisch färbte sich langsam rötlich. Nach Abklingen der Reaktionswärme wurde die Temperatur sehr langsam gesteigert, da sich sonst die Reaktionsgeschwindigkeit stark erhöht und das Gemisch aus dem Kolben herausschäumt. So erreichten wir zuletzt 110°, welche Temperatur bis zum Aufhören der Ammoniakentwicklung, etwa 1½ Stunden lang, benötigt wurde. Dabei schied Natriumchlorid aus, und das Reaktionsgemisch, das anfänglich gelb bis rötlich gefärbt war, dunkelte bei fortschreitender Reaktion weiter nach und besaß gegen Schluß eine rostbraune Farbe. Nach beendeter Reaktion kühlten wir den Kolbeninhalt auf 10° ab. Das Rühren wurde bei dieser Temperatur fortgesetzt und das Natriumchlorid durch Zugabe von Wasser gelöst. Die wässrige Schicht wurde abgetrennt und die Toluollösung mit Wasser gewaschen. Die letztere säuerten wir mit 2 n-Salzsäure an, trennten die Keton enthaltende Säureschicht ab und machten diese mit 2 n-Natronlauge alkalisch (pH ca. 7). Dabei fällt das Keton als weißes Öl aus. Es wurde in Äther aufgenommen und isoliert.

K_p: wie oben. Brechungsindex: wie oben. Ausbeute: 53,5 % der Theorie.

3-Phenyl-5-diäthylamino-pentan-2-ol.

Die Reduktion des 3-Phenyl-5-diäthylamino-pentan-2-on erfolgte mit Aluminiumisopropylat. Der für die Reduktion benötigte

Isopropylalkohol wurde über gebranntem Kalk getrocknet, dann über metallischem Calcium gekocht und abdestilliert.

Herstellung von Aluminiumisopropylat: In einem 250 cm³-Rundkolben, der mit einem wirksamen Rückflußkühler von weitem Durchmesser versehen war, gaben wir 25 g Aluminium, 50 g wasserfreien Isopropylalkohol und 2 g Sublimat. Den gut vermischten Inhalt erwärmten wir über dem Dampfbad. Sobald die Flüssigkeit zu sieden begann, wurde das Dampfbad entfernt, da die bei der Reaktion freiwerdende Wärme ausreichte, um das Gemisch im Sieden zu halten. Unter kräftiger Wasserstoffentwicklung bildete sich ein grauer Niederschlag. Wenn die Reaktion zu stürmisch verläuft, wird von außen gekühlt. Das Kochen wurde so lange fortgesetzt, bis sich kein Wasserstoff mehr entwickelte, was etwa 8 stündiges kontinuierliches Erhitzen erforderte. Das überschüssige Isopropanol wurde abdestilliert und das Alkoholat im Vakuum fraktioniert.

Herstellung des Pentanols: Ein 200 cm³-Rundkolben wurde mit einem aufrechtstehenden Rückflußkühler verbunden, in dessen Mantel sich Methanol als Kühlflüssigkeit befand. Das obere Außenrohr des Kühlers wurde in einen separaten Rückflußkühler angeschlossen, in welchem das während der Reaktion verdampfende Methanol kondensieren kann. Um einen Siedeverzug des Methanols zu verhindern, wurde ein langsamer Luftstrom durch den Kühlmantel aufwärts geleitet. Ein Verbindungsrohr führte vom oberen Ende des ersten Rückflußkühlers, in dessen Mantel das Methanol sich befindet, zu einem Liebigkühler, dessen unteres Ende in einen Erlenmeyer-Kolben mündete. Auf diese Weise wurde erreicht, daß während der Reaktion entstehende Acetondämpfe in die Vorlage gelangten, während der Isopropylalkohol in das Reaktionsgefäß zurücktropfte.

12 g 3-Phenyl-5-diäthylamino-pentan-2-on (0,05 Mol) und 10,2 g Aluminiumisopropylat, in 50 cm³ Isopropylalkohol gelöst, wurden zum Sieden erhitzt. Durch die Reaktion entstandenes Aceton wurde mit Hilfe der oben beschriebenen Apparatur abdestilliert, ohne allzu große Menge von Isopropylalkohol mitzureißen. Das Destillat wurde von Zeit zu Zeit mit 2,4-Dinitro-

phenylhydrazin in Salzsäure auf Aceton geprüft und der Endpunkt der Reaktion ermittelt. (5 cm^3 der 2,4-Dinitro-phenylhydrazin-Lösung sollen mit einigen Tropfen des Destillates keinen Niederschlag mehr geben.) Die Durchführung der Reaktion beanspruchte 3 Stunden. Der überschüssige Isopropylalkohol wurde im Vakuum entfernt und die Aluminiumverbindung mit 2 n-Natronlauge zersetzt, 3 mal mit 50 cm^3 Äther extrahiert, die Ätherlösung über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, abgetrennt und abdestilliert. Das zurückbleibende gelbe Öl wurde im Vakuum fraktioniert. Ausbeute 75% der Theorie.

$K_{p\ 0,4}$: 110°.

19,91 mg Substanz gaben 55,82 mg CO_2 und 18,86 mg H_2O
18,61 mg Substanz gaben 1,04 cm^3 N_2 24° 721 mm

$C_{15}H_{25}ON$	Gef.	C 76,51%	H 13,34%	N 6,09%
	Ber.	C 76,54%	H 13,48%	N 5,95%

Molekularrefraktion:

492,25 mg Substanz gaben 0,51006 cm^3 Volumen / 21,5°
Dichte $D_4^{21,5}$: 0,9645 Brechungsindex $n_D^{21,5}$: 1,5102.

MR berechnet für Formel $C_{15}H_{25}ON$: 73,33

gefunden nach $\frac{n^2-1}{n^2+2} \cdot \frac{M}{D}$: 72,95

3-Phenyl-5-diäthylamino-pentan-2-ol-acetat.

In einen 50 cm^3-Claisenkolben mit kurzem Ansatzrohr, der mit aufwärtsgerichtetem Kühler verbunden war, brachten wir 2,5 g des Aminoalkohols (0,01 Mol) und 8 g Acetylchlorid. Die Umsetzung begann sofort in der Kälte. Wir erwärmten dann auf dem Wasserbad 2 Stunden lang. Der Rückflußkühler wurde dann entfernt und das überschüssige Acetylchlorid abdestilliert. Das zurückbleibende Öl wurde mit 2 n-Natronlauge, unter gleichzeitiger Kühlung, alkalisch gemacht, mit Äther ausgeschüttelt, die Ätherlösung über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, abgetrennt und destilliert. Wir erhielten auf diese Weise das Acetylderivat in Form eines leichtbeweglichen farblosen Öles. Ausbeute 51% der Theorie.

$K_{p\,0,3}$: 112°

20,37 mg Substanz gaben 54,87 mg CO_2 und 17,75 mg H_2O

$C_{17}H_{27}O_2N$	Gef.	C 73,51 %	H 9,75 %
	Ber.	C 73,60 %	H 9,81 %

Molekularrefraktion:

492,8 mg Substanz gaben 0,5061 cm³ Volumen bei 14°

Dichte D_4^{14}: 0,9739 Brechungsindex n_D^{14}: 1,4920

MR berechnet für Formel $C_{17}H_{27}O_2N$: 82,599

gefunden nach $\frac{n^2-1}{n^2+2} \cdot \frac{M}{D}$: 82,630

5. Synthese von 3-Phenyl-5-dibutylamino-pentan-2-ol

3-Phenyl-5-dibutylamino-pentan-2-on.

In einen mit Rührvorrichtung und Rückflußkühler versehenen 250 cm³-Dreihalskolben gaben wir 13,4 g Phenylaceton (0,1 Mol) und 22,1 g Dibutyl-β-chloräthylamin (0,1 Mol), wobei Toluol als Lösungsmittel diente. Unter wirksamer Kühlung versetzten wir allmählich mit 5 g fein pulverisiertem Natriumamid. Es trat bei jedem Eintragen des Natriumamides lebhafte Ammoniakentwicklung und Aufsieden ein. Nachdem alles Natriumamid eingetragen war, erwärmten wir die Mischung vorsichtig auf 110° und etwa 2 Stunden, bis zum Aufhören der Ammoniakentwicklung, wurde sie im Sieden gehalten. Nach Abkühlen auf 10° lösten wir das ausgeschiedene Natriumchlorid mit Wasser und zogen das 3-Phenyl-5-dibutylaminopentan-2-on aus der Toluollösung mit 2 n-Salzsäure aus. Das Keton wurde, nach dem Neutralisieren der Salzsäurelösung mit 2 n-Natronlauge (pH ca. 7) in Äther aufgenommen und nach Trocknen und Abdestillieren isoliert. Wir erhielten ein farbloses dickflüssiges Öl. Die Ausbeute entsprach 49% der Theorie.

$K_{p\,0,2}$: 130°

18,94 mg Substanz gaben 54,81 mg CO_2 und 18,42 mg H_2O

$C_{19}H_{31}ON$	Gef.	C 78,97 %	H 10,88 %
	Ber.	C 78,84 %	H 10,80 %

Molekularrefraktion:

469,0 mg Substanz benötigt 0,5070 cm³ Volumen bei 24°.

Dichte D_4^{24}: 0,9249 Brechungsindex n_4^{24}: 1,4900.

MR berechnet für Formel $C_{19}H_{31}ON$: 90,60

gefunden nach $\frac{n^2-1}{n^2+2} \cdot \frac{M}{D}$: 90,46

3-Phenyl-5-dibutylamino-pentan-2-ol.

Die Reduktion des 3-Phenyl-5-dibutylamino-pentan-2-ons wurde mit Hilfe von Aluminiumisopropylat durchgeführt. Wir benützten die gleiche Apparatur, die wir bei der Herstellung von 3-Phenyl-5-diäthylamino-pentan-2-ol ausführlich beschrieben haben. In das Reaktionsgefäß brachten wir 14,5 g 3-Phenyl-5-dibutylamino-pentan-2-on (0,05 Mol) und 10,2 g Aluminiumisopropylat in 50 cm³ Isopropylalkohol gelöst und erhitzten bis zum Sieden. Das Reaktionsende wurde mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin ermittelt. Nach 4 Stunden war kein Aceton mehr nachzuweisen. Den überschüssigen Isopropylalkohol destillierten wir im Vakuum ab und zersetzten die Aluminiumverbindung mit Natronlauge. Das Amin wurde mit Äther ausgezogen und nach dem Trocknen destilliert. Wir erhielten ein farbloses Öl. Die Ausbeute betrug 71% der Theorie.

$K_{p\,0,15}$: 145°

19,55 mg Substanz gaben 55,92 mg CO_2 und 19,92 mg H_2O
22,38 mg Substanz gaben 1,00 cm³ N_2 / 24° 727 mm

$C_{19}H_{33}ON$	Gef.	C 78,06%	H 11,40%	N 4,91%
	Ber.	C 78,30%	H 11,41%	N 4,81%

Molekularrefraktion:

479,1 mg Substanz gaben 0,5142 cm³ Volumen bei 23°.

Dichte D_4^{23}: 0,9319 Berechnungsindex $n_D^{15,5}$: 1,4973.

MR berechnet für Formel $C_{19}H_{33}ON$: 91,80

gefunden nach $\frac{n^2-1}{n^2+2} \cdot \frac{M}{D}$: 89,45

3-Phenyl-5-dibutylamino-pentan-2-ol-acetat.

Wir gaben 1 g 3-Phenyl-5-dibutylamino-pentan-2-ol und 4 g frisch destilliertes Acetylchlorid unter Kühlung zusammen. Nach Nachlassen der zuerst lebhaften Salzsäureentwicklung wurde der Kolben über dem Wasserbad noch 2 Stunden erwärmt. Weitere Aufarbeitung wie früher beschrieben. Wir erhielten ein farbloses Öl, mit einer Ausbeute von 61 % der Theorie.

$K_{p\,0,2}$: 135 °.

19,25 mg Substanz gaben 53,33 mg CO_2 und 18,15 mg H_2O

$C_{21}H_{35}O_2N$	Gef.	C 75,60 %	H 10,55 %
	Ber.	C 75,63 %	H 10,58 %

Molekularrefraktion:

482,7 mg Substanz gaben 0,5147 cm³ Volumen bei 15,5 °

Dichte $D_4^{15,5}$: 0,9378 Brechungsindex $n_D^{15,5}$: 1,4864.

MR berechnet für Formel $C_{21}H_{35}O_2N$: 101,17

gefunden nach $\frac{n^2-1}{n^2+2} \cdot \frac{M}{D}$: 100,89

III. Herstellung verschiedener aminoalkylierter Verbindungen

1. 1-(β-Dibutylamino-äthyl)-Inden.

12 g Inden und 10 g Dibutyl-β-chloräthylamin wurden in 50 cm³ Benzol gelöst und unter Kühlung 6 g pulverisiertes Natriumamid zugegeben. Wir erwärmten darauf die Mischung langsam auf 80 ° und hielten 5 Stunden lang im Sieden. Nachher wurde mit Wasser gewaschen und wie gewohnt aufgearbeitet. Wir erhielten ein gelbliches Öl in einer Ausbeute von 16,9 % der Theorie.

$K_{p\,0,25}$: 132 °.

18,13 mg Substanz gaben 55,75 mg CO_2 und 17,48 mg H_2O

$C_{19}H_{29}N$	Gef.	C 83,91 %	H 10,79 %
	Ber.	C 84,07 %	H 10,77 %

Das Chlorhydrat ist stark hygroskopisch und konnte nicht zur Kristallisation gebracht werden.

2. 9-(β-Dibutylamino-äthyl)-Fluoren.

6,5 g Fluoren und 6,0 g Dibutyl-β-chloräthylamin in 25 cm^3 Toluol wurden in der Kälte mit 2,5 g Natriumamid versetzt. Die Reaktion begann erst beim Erwärmen. Wir hielten die Mischung 5 Stunden lang im Sieden und arbeiteten nachher wie gewohnt auf. Gelbes dickes Öl. Die Ausbeute betrug 42% der Theorie.

19,51 mg Substanz gaben 0,82 cm^3 N_2 / 19° 728 mm

$C_{23}H_{31}N$ Gef. N 4,70%
Ber. N 4,35%

3. 2-(β-Dibutylaminoäthyl)-Carbazol.

14,4 g Carbazol und 4,0 g Natriumamid wurden in 50 cm^3 Toluol zum Sieden erhitzt. In der Siedehitze tropften wir langsam 15 g Dibutyl-β-chloräthylamin zu und hielten das Gemisch 7 Stunden lang im Sieden. Aufgearbeitet wurde wie gewohnt. Wir erhielten ein gelbes Öl in einer Ausbeute von 95% der Theorie.

$K_{p\,0,3}$: 189°.

20,24 mg Substanz gaben 1,60 cm^3 N_2 bei 20° 725 mm

$C_{22}H_{31}N_2$ Gef. N 8,79%
Ber. N 8,66%

Die Analysen wurden in der mikrochemischen Abteilung des technisch organisch-chemischen Laboratoriums der E. T. H. ausgeführt (Leitung Frl. Dr. Pfanner).

Zusammenfassung der Resultate

1.) Bei der Herstellung der bei den Synthesen benützten Chloralkylamino-Verbindungen haben wir vor allem für die Dimethylamino-Verbindung ein rationelles Herstellungsverfahren ausgearbeitet und in Vorschlag bringen können. Ferner konnten wir gute Erfahrungen mit der direkten Anwendung der aus den Chlorhydraten freigesetzten und sofort in Äther aufgenommenen Chloralkylamino-Basen machen.

2.) Es gelang uns, sämtliche von uns in Aussicht genommenen γ-substituierten Phenylalkylamine herzustellen. Besondere Schwierigkeiten stellten wir fest bei der Kondensation von Benzylcyanid mit dem Dimethyl-β-chloräthylamin. Dies veranlaßte uns, die Herstellung des 2-Phenyl-4-dimethylamino-butan-ol-1 auf anderem Wege und zwar ausgehend von Benzylcyanid durch Kondensation mit Kohlensäurediäthylester zu Phenylcyanessigsäureäthylester über α-Phenyl-α-cyan-γ-dimethylamino-buttersäureäthylester zu versuchen. Diese Reaktionsfolge erwies sich als erfolgreich und fand Anwendung bei Synthese von No. 3.

Nach diesen Reaktionsgängen stellten wir:

1. 2-Phenyl-4-dimethylamino-butan-ol-1,
2. 2-Phenyl-4-diäthylamino-butan-ol-1,
3. 2-Phenyl-4-dibutylamino-butan-ol-1

und ihre Acetylverbindungen her.

3.) Um in der γ-Stellung an Stelle der unter 2.) angeführten primären Alkohol-Gruppe eine sekundäre Alkohol-Gruppe einzuführen, waren wir genötigt, über α-Phenylacetessigsäurenitril und α-Phenylacetessigsäureäthylester den α-Phenyl-α-acetyl-γ-diäthylamino-buttersäureäthylester herzustellen und aus diesem durch Ketonspaltung und Reduktion den 3-Phenyl-5-diäthylamino-

pentan-2-ol zu gewinnen. Abgesehen von kleineren technischen Schwierigkeiten, erwies sich dieser als erfolgreich.

Neben 3-Phenyl-5-diäthylamino-pentan-2-ol stellten wir auf diese Weise auch 3-Phenyl-5-dibutylamino-pentan-2-ol her.

4. Da auch andere aminoalkylierte aromatische und heterocyclische Verbindungen mit guter pharmakologischer Wirkung bekannt sind, werteten wir unsere Erfahrungen in der Richtung aus, daß wir durch Kondensation von Inden, Fluoren, Carbazol mit Dibutyl-β-chloräthylamin die folgenden Verbindungen herstellten:

1. 1-(β-Dibutylamino-äthyl)-Inden.
2. 9-(β-Dibutylamino-äthyl)-Fluoren.
3. 2-(β-Dibutylamino-äthyl)-Carbazol.

Die Kondensationen verliefen in gewünschtem Sinne, wobei aber die Ausbeuten noch zu wünschen übrig ließen.

5.) Die pharmakologische Überprüfung der von uns hergestellten γ-substituierten Phenylalkylamine ist im Gang. Ihr Resultat wird zeigen, in welcher Weise Zusammenhänge zwischen chemischer Konstitution und pharmakologischer Wirkung für weitere Synthesen in dieser Körperklasse ausgewertet werden können.

Curriculum vitae

Ich wurde am 9. August 1919 in Budapest (Ungarn) geboren. Daselbst besuchte ich die Primar- und Sekundarschulen, sowie das Gymnasium, welches ich im Jahre 1937 mit der Matura abschloß. Im Oktober des gleichen Jahres kam ich in die Schweiz, um an der Eidgenössischen Technischen Hochschule in Zürich mein Chemiestudium zu beginnen. Im Frühjahr 1941 erwarb ich das Diplom der Eidgenössischen Technischen Hochschule als Ingenieur-Chemiker. Darauf begann ich unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. R. Eder am Pharmazeutischen Institut der Eidgenössischen Technischen Hochschule meine Dissertation über neuere synthetische Arzneimittel. Nach dem Hinschiede von Herrn Prof. Dr. R. Eder arbeitete ich unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. J. Büchi und beendete die vorliegende Arbeit im Juni 1945.

Zürich, Januar 1946.

Franz Rappai.