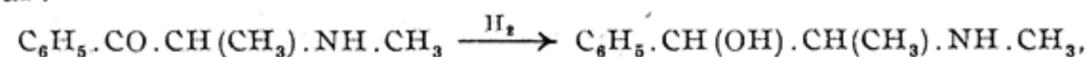


Chem. Ber. 75, 1850-1859 (1942)

253. Karl Wilhelm Rosenmund und Erwin Karg: Über die Darstellung von  $\beta$ -Aryl-alkylaminen.[Aus d. Pharmazeut. Institut d. Universität Kiel.]  
(Eingegangen am 11. November 1942.)

Lange Zeit hindurch haben allein die zur Gruppe des  $\beta$ -Phenyl-äthylamins (Gruppe 1) gehörigen oder sich von ihm ableitenden Amine, wie z. B. das Oxyphenyl-äthylamin  $\text{HO} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH}_2$ , Mezcalin  $(\text{CH}_3\text{O})_3\text{C}_6\text{H}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH}_2$ , Dioxyphenyl-äthylamin  $(\text{HO})_2\text{C}_6\text{H}_3 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH}_2$  und Adrenalin  $(\text{HO})_2\text{C}_6\text{H}_3 \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH} \cdot \text{CH}_3$ , das Interesse des Mediziners und Pharmakologen für sich in Anspruch genommen. Erst in neuerer Zeit haben auch einige der höheren Homologen, die sich vom  $\beta$ -Phenyl-isopropylamin (Benzedrin)  $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}(\text{CH}_3) \cdot \text{NH}_2$  (Gruppe 2) ableiten, z. B. Pervitin  $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}(\text{CH}_3) \cdot \text{NH} \cdot \text{CH}_3$ , Veritol  $\text{HO} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}(\text{CH}_3) \cdot \text{NH} \cdot \text{CH}_3$ , Ephetonin  $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{CH}(\text{CH}_3) \cdot \text{NH} \cdot \text{CH}_3$  stärkere therapeutische Beachtung gefunden.

Während in Gruppe 1 die  $\beta$ -Phenyl-äthylamin-Basen bequemer darzustellen sind als die  $\beta$ -Phenyl-äthanolamin-Basen, liegen die Verhältnisse bei Gruppe 2 umgekehrt. Hier sind die  $\beta$ -Phenyl-propanolamine durch Wasserstoffanlagerung an die leicht zugänglichen Phenylaminopropanone gut darstellbar:



dagegen ist ihre Umwandlung etwa durch weitere Wasserstoffanlagerung nur auf Umwegen durchführbar<sup>1)</sup>. Die meisten Darstellungsmethoden für  $\beta$ -Phenyl-isopropylamine gehen daher von den nicht einfach zugänglichen Benzylmethylketonen aus, deren Oxime zu den gewünschten Aminen reduziert werden<sup>2)</sup>. Andere ebenfalls umständliche Methoden sind von Alles<sup>3)</sup> und

1) Dobke u. Keil, C. 1939 II, 3148.

2) Robinson u. Lowe, C. 1941 I, 926; Knoll A.-G., C. 1941 I, 799, 1195, C. 1941 II, 638; Magidsson u. Garkuscha, C. 1942 I, 1246.

3) Journ. Amer. chem. Soc. 54, 271 [1932].

Woodruff und Conger<sup>4)</sup> angegeben. Noch ungünstiger liegen die Verhältnisse, wenn man  $\beta$ -Aryl-alkylamine mit längerer Seitenkette, z. B. das 1-Phenyl-2-amino-butan darstellen will. Es ist daher verständlich, wenn nur wenige höhere Phenylalkylamine untersucht worden sind.

Man darf aber annehmen, daß in dieser Gruppe manche pharmakologisch interessante Verbindungen auffindbar sein werden, denn bei vorsichtiger Variierung des Molekülaufbaus können bald diese, bald jene Wirkungseigenschaften in den Vordergrund treten, während andere geschwächt werden, so daß neue Effekte zustande kommen.

Ein Beispiel dafür bieten das Benzedrin und das Pervitin, bei denen neben den normal zu erwartenden Kreislaufwirkungen unerwarteterweise die sonst wenig ausgeprägte zentralerregende Wirkung stark hervortritt.

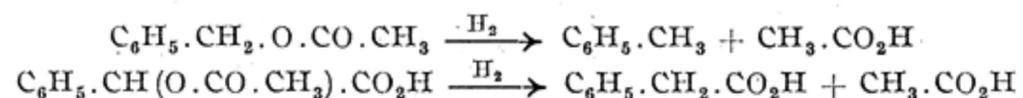
Eichholtz<sup>5)</sup>, der diesen Verbindungen den Namen „Weckamine“ beigelegt hat, beschäftigt sich eingehend mit ihrer Pharmakologie. Er beurteilt u. a. die Kombination einer erregenden Komponente mit einer sympathicomimetischen — blutdrucksteigernden — Wirkung ungünstig und stellt klar, daß, wenn schon zentrale Stimulantia verwendet werden, diese möglichst geringe Blutdruckwirkung haben sollten. Da wir seit geraumer Zeit mit synthetischen Versuchen zur Gewinnung von  $\beta$ -Aryl-alkylaminen beschäftigt sind, waren wir im Besitz von Versuchsmaterial, das zu prüfen erlaubte, in welche Richtung der Molekülaufbau von  $\beta$ -Aryl-alkylaminen zu gehen hat, um die dieser Körperklasse zugehörige Blutdruckwirkung möglichst niedrig zu halten. Vergleicht man die Mittel Adrenalin, Sympatol, Ephedrin, Pervitin, so stellt man fest, daß mit dem Verschwinden der OH-Gruppen aus Benzolkern und Seitenkette nicht nur die sympathicomimetische Wirkung abnimmt, sondern daß damit auch eine Erhöhung der Lipoidlöslichkeit verknüpft ist. In dieser Reihe ist also bessere Lipoidlöslichkeit mit geringerer Blutdruckwirkung verbunden. Es war daher anzunehmen, daß mit weiterer Verbesserung der Lipoidlöslichkeit, die durch Beschwerung des Moleküls mit Alkylresten erreicht werden kann, die Blutdruckwirkung weiter vermindert wird. Dies ist in der Tat der Fall, denn 1-Phenyl-2-amino-butan  $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5) \cdot \text{NH}_2$ , das lipoidlöslicher ist als die Verbindungen der vorgenannten Reihe, ist ein wesentlich schwächeres Sympathicomimeticum als jene; eine noch geringere Wirkung zeigt das 1-Phenyl-2-methylamino-butan und das noch lipoidlöslichere 1-Phenyl-2-amino-pentan  $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}(\text{C}_3\text{H}_7) \cdot \text{NH}_2$  zeigt nicht nur keine Blutdrucksteigerung, sondern Blutdrucksenkung. Als weiterer pharmakologischer Befund zeigte es sich, daß eine Anzahl der von uns hergestellten  $\beta$ -Phenyl-alkylamine zentrale Wirkung besitzen, worüber später berichtet werden soll. Auch hier scheinen gewisse Beziehungen zwischen Lipoidlöslichkeit und zentraler Wirkung zu bestehen, indem wenigstens innerhalb beschränkter Grenzen beide Eigenschaften symbat gehen.

In der Reihe Benzedrin, Pervitin, 1-Phenyl-2-methylamino-butan steigt die zentrale Wirkung in gleicher Richtung wie die Lipoidlöslichkeit bzw. der Verteilungskoeffizient Lipoid/Wasser. Da die bekannten Verfahren zur Synthese von  $\beta$ -Phenyl-alkylaminen nur beschränkten Anwendungsbereich haben, so daß mit ihrer Hilfe die Durcharbeitung größerer Reihen nicht möglich ist, haben wir nach einer anderen Methode gesucht. Wir fanden sie in An-

4) Journ. Amer. chem. Soc. 60, 465 [1938].

5) Angew. Chem. 53, 517 [1940].

lehnung an Beobachtungen, die der eine von uns (R.) vor längerer Zeit machte<sup>6)</sup>. Danach lassen sich Ester von in  $\alpha$ -Stellung arylierten Hydroxylverbindungen, wie z. B. des Benzylalkohols und der Mandelsäure, katalytisch leicht zu

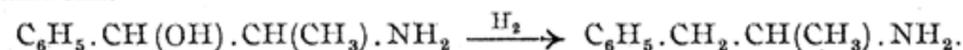


hydroxylfreien Verbindungen reduzieren, eine Methode, die in mannigfaltiger Abwandlung praktische Anwendung gefunden hat.

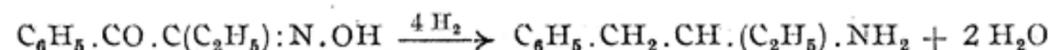
Da die Reindarstellung der  $\beta$ -Phenyl-alkanolamine und ihrer Ester zwecks späterer katalytischer Reduktion recht umständlich ist, eignet sich das Verfahren für Serienherstellung verschiedenartiger  $\beta$ -Phenyl-alkylamine schlecht. Es wurde daher erwogen, ob nicht die Stufe der tatsächlichen Veresterung dadurch ersetzt werden könne, daß man das Alkanol unter solche Bedingungen bringt, die für die Veresterung günstig sind und unter diesen Bedingungen die katalytische Reduktion durchführt. Es durfte angenommen werden, daß entweder der Ester gebildet und im Augenblick des Entstehens in der gewünschten Weise reduziert wird, oder daß das Molekül des Alkanols durch die gewählten Bedingungen wenn nicht verestert, so doch in eine für die Veresterung bereite Form übergeführt wird, die nun der Hydrierung zugänglich ist. Bedingungen, die die Veresterung bzw. die Vorbereitung des Moleküls für diese begünstigen, waren: 1) Verwendung eines sehr energischen Veresterungskatalysators, 2) Verwendung von konz. wasserfreien Fettsäuren als Lösungsmittel, 3) Wärme.

Als Veresterungskatalysator schien uns Überchlorsäure besonders geeignet zu sein, denn diese übertrifft nach Untersuchungen von D. Krüger<sup>7)</sup> als Veresterungskatalysator für Cellulose alle übrigen Katalysatoren.

Der Versuch, Überchlorsäure<sup>8)</sup> als Aktivator für die Hydrierung zu verwenden, gelang über Erwarten gut. Werden Verbindungen mit der Gruppierung  $\text{Ar} \cdot \text{CH}(\text{OH})$  — in Eisessig oder Propionsäure bei Gegenwart von Überchlorsäure katalytisch reduziert, so wird die  $\text{CH} \cdot \text{OH}$ -Gruppe so leicht zur  $\text{CH}_2$ -Gruppe hydriert, als ob sie verestert wäre. Bei den  $\beta$ -Aryl-alkanolaminen ist leichte Temperaturerhöhung erforderlich. Damit war ein Verfahren gefunden, um 1-Aryl-2-amino-alkanole-(1) bequem in  $\beta$ -Aryl-alkylamine umzuwandeln.



Da es weiter nicht notwendig ist, die fertigen Aminoalkohole zur Reaktion zu bringen, sondern da man alle  $N$ -haltigen Verbindungen, die bei der Hydrierung  $\beta$ -Phenyl-aminoalkanole zu liefern imstande sind, ebenfalls zu  $\beta$ -Phenyl-alkylaminen reduzieren kann, z. B.



so erweist sich das unten beschriebene Verfahren als besonders fruchtbar.

Wir sind sonach, wenn auch von ganz anderen theoretischen Voraussetzungen ausgehend, zu ähnlichen Verfahren gelangt, wie sie Kindler<sup>9)</sup> für die Herstellung von  $\beta$ -Phenyl-äthylaminen angibt, indem er die Hydrierung in Eisessig unter Druck bei Gegenwart von konz. Schwefelsäure durchführt.

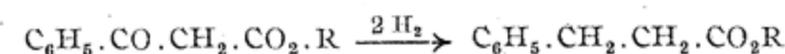
<sup>6)</sup> K. W. Rosenmund, F. Zetzsche u. F. Heise, B. 54, 2038 [1921]; K. W. Rosenmund u. H. Schindler, Arch. Pharmaz. 1928, 281.

<sup>7)</sup> Krüger u. Roman, B. 69, 1830 [1936].

<sup>8)</sup> F. K. Marcus, Dissertat. Kiel 1939 (D 8).

<sup>9)</sup> B. 68, 2241 [1935].

Der Unterschied in dem Verhalten der  $\beta$ -Phenyl-äthanolamine und ihrer Homologen der  $\beta$ -Aryl-alkanolamine ist allerdings nicht unerheblich, da letztere sich unter den Versuchsbedingungen von Kindler nicht weiter hydrieren lassen. Sie müssen erst unter die in dieser Arbeit genannten Bedingungen gebracht werden, dafür erübrigt sich aber bei ihnen die Anwendung von Überdruck, was für die Laboratoriumspraxis eine wesentliche Erleichterung bedeutet. An Stelle von Überchlorsäure haben sich auch andere Säuren als Aktivatoren verwenden lassen, insbesondere koordinativ gesättigte Säuren<sup>10)</sup>, wie Chlorzinkchlorwasserstoffsäure, Borfluoridessigsäure und Schwefelsäure. Von diesen erwies sich die Überchlorsäure als die geeignetste, da sie bei unseren vielfältigen Versuchen in keinem Fall versagte, während die obengenannten Zusätze in einigen Fällen bei der Herstellung von  $\beta$ -Aryl-alkylaminen nicht befriedigten. Die Wirksamkeit der Überchlorsäure als Aktivator wurde bei der Hydrierung des Benzoylessigesters zum Hydrozimtsäureester



gemessen. Es genügten 15 mg Überchlorsäure, um die Hydrierung von 1 g Benzoylessigester zu aktivieren.

Kindler<sup>11)</sup>, der konz. Schwefelsäure als Aktivator bei Hydrierungen empfohlen hat, sieht die Wirkung der Schwefelsäure in einer Wasserabspaltung bzw. in der Bildung einer „reaktionstüchtigen“ Molekülverbindung. Mit Rücksicht auf die Tatsache, daß Mandelsäure sowohl nach dem Verfahren von Kindler als auch nach dem Verfahren dieser Arbeit zu Phenyllessigsäure reduziert werden kann, muß man wohl die Hypothese einer Wasserabspaltung fallen lassen, da sich Wasser aus der Mandelsäure nicht ohne Zersetzung des Moleküls abspalten läßt. Dagegen kann man unsere Anschauung, nach der die betreffenden hydroxylhaltigen Verbindungen in dem durch die Reaktionsbedingungen herbeigeführten Veresterungsstadium der Hydrierung zugänglich werden, für die Erklärung des Vorgangs zwanglos heranziehen.

### Beschreibung der Versuche.

(Unter Mitarbeit von Friedrich Karl Marcus.)

#### I) Reduktion von Benzoylessigester.

1 g Benzoylessigester wurde in 20 ccm Eisessig zu 0.5 g mit Wasserstoff beladenem Pd-BaSO<sub>4</sub>-Katalysator gegeben. Nach Aufnahme von 1 Mol. Wasserstoff blieb die Hydrierung stehen. Durch Zugabe von 15 mg mit 1 ccm Eisessig verd. Überchlorsäure wurde sie nach Aufnahme eines weiteren Mol. Wasserstoffs in 10 Min. zu Ende geführt. Der Katalysator wurde abfiltriert und die Überchlorsäure als Kaliumperchlorat entfernt. Zur Isolierung des Reduktionsprodukts wurde der Eisessig im Vak. abgesaugt. Auf Zugabe von Wasser zum Rückstand schied sich der Hydrozimtsäureester aus. Die Tatsache, daß 15 mg Überchlorsäure genügen, um die Hydrierung von 1 g Ester zu aktivieren, macht es wahrscheinlich, daß es sich hier nicht um eine Wasserabspaltung handelt.

<sup>10)</sup> Unsere Patentanmeldung R. 108235 IV, 129, 1940.

<sup>11)</sup> Arch. Pharmaz. 1933, 431.

II) Reduktion von  $\beta$ -Aryl-alkanolaminen zu  $\beta$ -Aryl-alkylaminen.

Die Reduktion erfolgte unter Verwendung von Eisessig als Lösungsmittel und Pd-BaSO<sub>4</sub> als Katalysator in einem gewöhnlichen Hydrierungsgefäß. Als Aktivator wurde 70-proz. Überchlorsäure, konz. Schwefelsäure, Chlorzinkchlorwasserstoffsäure oder Borfluoridessigsäure verwendet. Im allgemeinen ist der Überchlorsäure der Vorzug zu geben. Die verwendeten Alkoholbasen wurden durch Reduktion aus den entsprechenden Isonitrosoketonen gewonnen.

Eine Lösung oder Suspension von 1 g  $\beta$ -Aryl-alkanolamin-hydrochlorid in 10 ccm Eisessig wurde zu 0.5—1 g Katalysator, der zuvor in Eisessig mit Wasserstoff beladen wurde, gegeben. Nach dem Versetzen der Mischung mit 0.5—1 ccm mit etwas Eisessig verd. 70-proz. Überchlorsäure verlief die Reduktion unter Erwärmen auf 80—90° glatt. Der Katalysator wurde abzentrifugiert und das Filtrat, nach Entfernung der Überchlorsäure als Kaliumperchlorat, im Vak. weitgehend von Eisessig befreit. Der Rückstand wurde mit wenig Wasser aufgenommen und zwecks Entfernung nicht-basischer Bestandteile ausgeäthert. Durch starkes Alkali wurde dann das Amin abgeschieden und in Äther aufgenommen. Aus dem mit Kaliumcarbonat getrockneten Äther wurde das Amin mit ätherischer Salzsäure als Hydrochlorid gefällt. Die Ausbeuten schwankten zwischen 60—80% d. Theorie.

1) Reduktion von Ephedrin zu (+)- $\beta$ -Phenyl-*N*-methyl-isopropylamin, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>.CH<sub>2</sub>.CH(CH<sub>3</sub>).NH.CH<sub>3</sub>.

Die Hydrierung von Ephedrin-hydrochlorid gelang unter den oben angegebenen Bedingungen mit 70-proz. Überchlorsäure in 1/2 Stde., mit konz. Schwefelsäure in 40 Minuten. Die Überchlorsäure erwies sich der Schwefelsäure als überlegen, denn das Reduktionsprodukt des Schwefelsäureversuchs war mit unverändertem Aminoalkohol vermischt und die Trennung der beiden Basen als Hydrochlorid, zumal wenn sie in geringen Mengen vorlagen, schwierig.

Das erhaltene (+)- $\beta$ -Phenyl-*N*-methyl-isopropylamin-hydrochlorid wurde aus wenig Chloroform mit Essigester krystallisiert. Schmp. 172°.

4.445 mg Sbst.: 10.550 mg CO<sub>2</sub>, 3.420 mg H<sub>2</sub>O. — 4.240 mg Sbst.: 0.3028 ccm N (27°, 712 mm).

C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>NCl (185.4). Ber. C 64.69, H 8.62, N 7.54. Gef. C 64.77, H 8.61, N 7.61.

2) Reduktion von Ephetonin zu *d, l*- $\beta$ -Phenyl-*N*-methyl-isopropylamin, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>.CH<sub>2</sub>.CH(CH<sub>3</sub>).NH.CH<sub>3</sub>.

Die Reduktion des racem., synthetischen Ephedrins, der Ephetoninbase von Merck, lieferte unter gleichen Bedingungen wie bei Versuch II, 1, mit Überchlorsäure in 10 Min. das *d, l*- $\beta$ -Phenyl-*N*-methyl-isopropylamin vom Schmp. 134°.

3) 1-[4-Methoxy-phenyl]-2-amino-butan aus 1-[4-Methoxy-phenyl]-2-amino-butanol, CH<sub>3</sub>O.C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>.CH<sub>2</sub>.CH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>).NH<sub>2</sub>.

Die Reduktion und die Aufarbeitung erfolgten gemäß Versuch II, 1. Aus 4.8 g Alkanol wurden 3.5 g Aminhydrochlorid gewonnen. Das Reduktionsprodukt eines vergleichenden Schwefelsäureversuchs zeigte gegen-

über dem des Überchlorsäureversuchs eine Schmelzpunktserniedrigung von 20—30° infolge großer Mengen nicht durchreduzierten Aminoalkohols.

Das Hydrochlorid schmolz nach dem Umkrystallisieren aus wenig Chloroform + Essigester bei 168°.

3.940 mg Sbst.: 8.900 mg CO<sub>2</sub>, 2.925 mg H<sub>2</sub>O. — 4.445 mg Sbst.: 0.2548 ccm N (24°, 718 mm).

C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>ONCl (215.4). Ber. C 61.23, H 8.35, N 6.49. Gef. C 61.64, H 8.30, N 6.22.

4) 1-Phenyl-2-amino-butan aus 1-Phenyl-2-amino-butanol-(1), C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>.CH<sub>2</sub>.CH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>).NH<sub>2</sub>.

Die Hydrierung von 1 g Aminoalkohol als Hydrochlorid gelang nach den oben genannten Bedingungen bei Zusatz von 3 ccm einer 38-proz. Borfluoridessigsäure in 30 Minuten. Bei der üblichen Aufarbeitung wurde als Alkalisierungsmittel Natronlauge benutzt, da bei Verwendung von Kalilauge unlösliche Niederschläge auftraten. Schmp. des Hydrochlorids 146°.

Zur Krystallisation des rohen Hydrochlorids wurden 6 g allmählich in 2 ccm heißen Alkohol eingetragen. Durch vorsichtiges Erwärmen über kleiner Flamme brachte man alles in Lösung. Zu dem heißen Gemisch fügte man unter Umschütteln 50 ccm Essigester und stellte zur Krystallisation beiseite.

4.085 mg Sbst.: 9.660 mg CO<sub>2</sub>, 3.120 mg H<sub>2</sub>O. — 4.575 mg Sbst.: 0.3283 ccm N (26°, 719 mm).

C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>NCl (185.4). Ber. C 64.69, H 8.62, N 7.54. Gef. C 64.53, H 8.54, N 7.75.

5) 1-[4-Oxy-phenyl]-2-amino-butan aus 1-[4-Oxy-phenyl]-2-amino-butanol-(1), HO.C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>.CH<sub>2</sub>.CH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>).NH<sub>2</sub>.

Die Hydrierung wurde wie in Versuch II, 1, in 1 Stde. durchgeführt. Bei der Aufarbeitung wurde das Amin mit 30-proz. Ammoniak in Freiheit gesetzt und wegen der Schwerlöslichkeit in Äther die Lösung 5 Stdn. am Perforator extrahiert.

Das Hydrochlorid läßt sich aus wenig Alkohol + Essigester krystallisieren. Schmp. 165°.

3.970 mg Sbst.: 8.640 mg CO<sub>2</sub>, 2.700 mg H<sub>2</sub>O. — 4.320 mg Sbst.: 0.2744 ccm N (27°, 716 mm).

C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>ONCl (201.4). Ber. C 59.55, H 7.94, N 6.79. Gef. C 59.39, H 7.61, N 6.80.

6) 1-*p*-Tolyl-2-amino-butan aus 1-*p*-Tolyl-2-amino-butanol-(1), CH<sub>3</sub>.C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>.CH<sub>2</sub>.CH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>).NH<sub>2</sub>.

Das beim Arbeiten nach Versuch II, 1, erhaltene Hydrochlorid wurde aus Alkohol + Essigester krystallisiert. Schmp. 185°.

4.857 mg Sbst.: 11.715 mg CO<sub>2</sub>, 3.950 mg H<sub>2</sub>O. — 3.131 mg Sbst.: 0.1970 ccm N (25°, 757 mm).

C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>NCl (199.4). Ber. C 66.16, H 9.02, N 7.01. Gef. C 65.82, H 9.10, N 7.17.

7) 1-Phenyl-2-methylamino-butan aus 1-Phenyl-2-methylamino-butanol-(1), C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>.CH<sub>2</sub>.CH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>).NH.CH<sub>3</sub>.

Durch Kondensation von  $\alpha$ -Brom-butyrophenon und Methylbenzylamin wurde zunächst das  $\alpha$ -[Methyl-benzyl-amino]-butyrophenon-hydrochlorid gewonnen, Schmp. 162° (aus Essigester krystallisiert).

Durch Reduktion in salzsaurem Alkohol wurde daraus unter Abspaltung der Benzylgruppe 1-Phenyl-2-methylamino-butanol-(1) hergestellt, Schmp. des Hydrochlorids 207° (aus absol. Alkohol). 1 g 1-Phenyl-2-methylamino-butanol-(1)-hydrochlorid wurde in 2 Stdn. unter den in II, 1, angegebenen Bedingungen reduziert. Ausb. 80% d. Theorie. Das Hydrochlorid wurde aus Essigester krystallisiert, Schmp. 115°.

5.220 mg Sbst.: 12.635 mg CO<sub>2</sub>, 4.200 mg H<sub>2</sub>O. — 3.262 mg Sbst.: 0.208 ccm N (25°, 757 mm).

C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>NCl (199.4). Ber. C 66.16, H 9.02, N 7.01. Gef. C 66.05, H 9.00, N 7.27.

### III) Reduktion von Isonitroso-alkyl-aryl-ketonen und Aryl-aminoalkyl-ketonen zu β-Aryl-alkylaminen.

Die Hydrierung der Isonitrosoketone zu β-Aryl-alkylaminen unterschied sich von der unter II angegebenen nur dadurch, daß der Aktivator meistens erst nach Aufnahme von 3 Mol. Wasserstoff zugegeben wurde. Er konnte jedoch unbeschadet der Ausbeute auch gleich zu Beginn der Reduktion zugesetzt werden. Das Isonitrosoketon wurde in der 10-fachen Menge Eisessig gelöst und zu dem mit Wasserstoff beladenen Katalysator gegeben. Es wurde dabei die Erkenntnis gewonnen, daß ein frisch krystallisiertes Isonitrosoketon schneller reduziert werden konnte, als ein solches, das längere Zeit gelagert hatte. Es wird vermutet, daß allmählich eine Zersetzung der Isonitrosoketone einsetzt. Nach Aufnahme von 3 Mol. Wasserstoff, dem Erreichen der Alkanolstufe, blieb die Reduktion stehen, gelegentlich auch schon nach Aufnahme von 2 Mol. Wasserstoff. Dann wurde die Alkanolstufe durch gelindes Erwärmen schnell erreicht. Nach Zugabe der mit Eisessig verd. Überchlorsäure und Erwärmen des Reduktionsgemisches auf 80–90° wurde das vierte Mol. Wasserstoff aufgenommen. Die Wasserstoffaufnahme ist gewöhnlich 10–20% höher als berechnet, was durch die Tatsache zu erklären ist, daß ein Teil des Moleküls unter diesen sehr energischen Bedingungen unter Abspaltung der Aminkomponente zerschlagen wird. Die übliche Aufarbeitung erbrachte Ausbeuten zwischen 50% und 80% d. Theorie.

#### 1) 1-Phenyl-2-amino-butan aus [α-Isonitroso-propyl]-phenylketon, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>·CH<sub>2</sub>·CH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)·NH<sub>2</sub>.

10 g Isonitrosoverbindung wurden unter den oben genannten Bedingungen mit 4 ccm 70-proz. Überchlorsäure in 3 Stdn. reduziert. Die übliche Aufarbeitung ergab 7 g Aminhydrochlorid. Daten s. unter II, 4.

#### 2) 1-[4-Methoxy-phenyl]-2-amino-butan aus [α-Isonitroso-propyl]-[4-methoxy-phenyl]-keton, CH<sub>3</sub>O·C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>·CH<sub>2</sub>·CH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)·NH<sub>2</sub>.

Bei der Reduktion von 1 g Isonitrosoketon gemäß III, 1, wurden 0.6 g Aminhydrochlorid isoliert. Daten s. unter II, 3.

#### 3) 1-[4-Oxy-phenyl]-2-amino-butan aus [α-Isonitroso-propyl]-[4-oxy-phenyl]-keton, HO·C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>·CH<sub>2</sub>·CH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)·NH<sub>2</sub>.

In 1½ Stdn. wurde 1 g Isonitrosoverbindung reduziert. Ausb. 0.8 g. Daten s. unter II, 5.

#### 4) 1-p-Tolyl-2-amino-butan aus [α-Isonitroso-propyl]-p-tolylketon, CH<sub>3</sub>·C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>·CH<sub>2</sub>·CH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)·NH<sub>2</sub>.

In der gleichen Zeit wie im voranstehenden Versuch wurde die Hydrierung durchgeführt und 60% d. Th. an Aminhydrochlorid gewonnen. Daten s. unter II, 6.

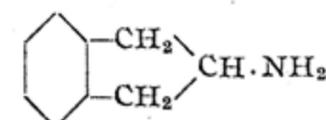
#### 5) 1-Phenyl-2-amino-pentan aus [α-Isonitroso-butyl]-phenylketon, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>·CH<sub>2</sub>·CH(C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>)·NH<sub>2</sub>.

1 g Isonitrosoketon wurde gemäß den obigen Bedingungen in 2 Stdn. reduziert. Die übliche Aufarbeitung ergab 0.6 g Aminhydrochlorid. Dieses wurde aus Essigester krystallisiert und schmolz bei 131°.

4.874 mg Sbst.: 11.835 mg CO<sub>2</sub>, 3.920 mg H<sub>2</sub>O. — 3.065 mg Sbst.: 0.178 ccm N (20°, 750 mm).

C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>NCl (199.4). Ber. C 66.16, H 9.02, N 7.01. Gef. C 66.26, H 9.00, N 6.67.

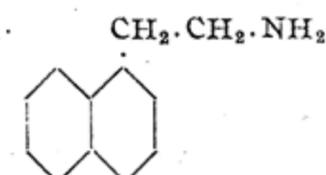
#### 6) β-Amino-hydrinden aus Isonitroso-α-hydrindon.



Isonitroso-α-hydrindon wurde aus α-Hydrindon in 95-proz. Ausbeute gewonnen.

1 g Isonitroso-α-hydrindon wurde wie zuvor in 1½ Stdn. reduziert. Das β-Amino-hydrinden-hydrochlorid wurde bei der Aufarbeitung in 90-proz. Ausbeute rein erhalten, Schmp. 240°.

#### 7) β-[α-Naphthyl]-äthylamin aus Isonitrosomethyl-α-naphthylketon,

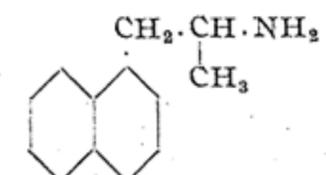


Auch die Reduktion dieses Isonitrosoketons dauerte unter den üblichen Bedingungen 1½ Stunden. Das Aminhydrochlorid wurde aus Alkohol umkrystallisiert. Schmp. 242°.

4.875 mg Sbst.: 0.3053 ccm N (23°, 720 mm).

C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>NCl (207.4). Ber. N 6.75. Gef. N 6.84.

#### 8) β-[α-Naphthyl]-isopropylamin aus [α-Isonitroso-äthyl]-α-naphthylketon,



Ausb. 0.4 g aus 1 g Isonitrosoketon. Das Hydrochlorid wurde aus Alkohol mit Essigester krystallisiert und schmolz bei 213°.

5.129 mg Sbst.: 13.195 mg CO<sub>2</sub>, 3.380 mg H<sub>2</sub>O. — 3.080 mg Sbst.: 0.158 ccm N (23°, 767 mm).

C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>NCl (221.4). Ber. C 70.46, H 7.22, N 6.32. Gef. C 70.21, H 7.37, N 5.97.

9) 1-*p*-Tolyl-2-methylamino-butan aus *p*-Tolyl]-

[ $\alpha$ -methylamino-propyl]-keton, CH<sub>3</sub>·C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>·CH<sub>2</sub>·CH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)·NH·CH<sub>3</sub>.

1 g Aminoketon-hydrochlorid wurde unter Aufnahme von 3 Mol. Wasserstoff und Abspaltung der Benzylgruppe unter den bekannten Bedingungen in 2 Stdn. reduziert. Das Hydrochlorid wurde aus Essigester krystallisiert, Schmp. 159°.

4.767 mg Sbst.: 11.715 mg CO<sub>2</sub>, 4.000 mg H<sub>2</sub>O. — 3.092 mg Sbst.: 0.176 ccm N (23.5°, 765 mm).

C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>NCl (213.4). Ber. C 67.45, H 9.36, N 6.55. Gef. C 67.06, H 9.39, N 6.59.

Wurde die Reduktion nach Aufnahme von 2 Mol. Wasserstoff unterbrochen, so konnte das 1-*p*-Tolyl-2-methylamino-butanol-(1) isoliert werden, dessen Hydrochlorid bei 214° schmolz.

10) 1-Phenyl-2-methylamino-pentan aus Phenyl-[ $\alpha$ -methylamino-butyl]-keton, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>·CH<sub>2</sub>·CH(C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>)·NH·CH<sub>3</sub>.

1 g Aminoketon wurde wie im voranstehenden Versuch reduziert. Schmp. des Hydrochlorids 126°, aus Essigester umkrystallisiert.

5.153 mg Sbst.: 12.665 mg CO<sub>2</sub>, 4.260 mg H<sub>2</sub>O. — 3.020 mg Sbst.: 0.177 ccm N (24°, 754 mm).

C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>NCl (213.4). Ber. C 67.45, H 9.36, N 6.55. Gef. C 67.07, H 9.25, N 6.68.

Auch hier konnte der entsprechende Aminoalkohol, das 1-Phenyl-2-methylamino-pentanol-(1), isoliert werden. Sein Hydrochlorid schmolz bei 224°.

IV) Bestimmung des Verteilungskoeffizienten.

Wie eingangs erwähnt wurde, glauben wir, Beziehungen zwischen der Lipidlöslichkeit und der Blutdruckwirkung festgestellt zu haben. Um den Befund in den von uns gebrachten Beispielen sicherzustellen, war es notwendig, die Lipidlöslichkeit zu bestimmen. Wir ermittelten daher den Verteilungskoeffizienten der einzelnen Basen zwischen einem Lipoidlösungsmittel (Xylol) und Wasser. Da die nach Herstellung des Verteilungsgleichgewichtes im Wasser zurückgebliebene Menge so gering war, daß ihre Bestimmung mit den üblichen Hilfsmitteln nicht möglich war, führten wir sie in der Weise durch, daß die wäßrige Phase im Kjeldahl-Kolben verascht und das gebildete Ammoniak mikrochemisch bestimmt wurde. Zu diesem Zweck wurde ein aliquoter Teil der Ammoniaklösung mit Neßlers Reagens versetzt und im lichtelektrischen Colorimeter (nach Dr. Lange) die Stickstoffmenge gemessen. In vergleichenden Versuchen wurde festgestellt, daß die Farbtiefe in einer Breite von 50—150  $\gamma$  Ammoniak je 100 ccm Lösung dem Beerschen Gesetz folgt, und daß die Genauigkeit der Methode  $\pm 10 \gamma$  Ammoniak betrug. Es war selbstverständlich, daß mit reinsten Geräten und Reagenzien und in einem absolut ammoniakfreien Raum gearbeitet werden mußte.

$\frac{1}{3000}$  Mol  $\beta$ -Phenyl-*N*-methyl-isopropylamin-hydrochlorid, entsprechend 5.676 mg Ammoniak, wurde in 25 ccm 2-mal destilliertem Wasser gelöst. Hierzu fügte man 50 ccm einer Natronlauge, die die  $1\frac{1}{2}$ -fache zur Neutralisation des Aminhydrochlorids nötige Menge NaOH enthielt. Nach Zugabe von 25 ccm reinstem Xylol wurde das Gemisch 10 Min. im Thermostaten bei 25° kräftig durchgewirbelt. Ein gemessener

Teil der wäßr. Phase wurde im Kjeldahl-Kolben unter Zugabe einer Messerspitze SeO<sub>2</sub> verascht, das entstandene Ammoniumsulfat mit Natronlauge zerlegt und das Ammoniak in der Mikrodestillationsapparatur nach Parnas und Wagner abdestilliert. Nach Zugabe von Neßlers Reagens (Merck) wurde der Gehalt an Ammoniak nach 10 Min. im lichtelektrischen Colorimeter mit Hilfe der Kompensationsmethode an Hand einer Eichkurve bestimmt. In 75 ccm wäßr. Phase wurden 0.405 mg NH<sub>3</sub> gefunden. In einem nach obiger Angabe gemachten Kontrollversuch wurde in 25 ccm lipoider Phase 5.200 mg NH<sub>3</sub> gefunden. Bei Annahme gleicher Fehlergrößen für beide Versuche berechnet sich der Verteilungskoeffizient

$$K = \frac{c_1}{c_2} = \frac{5.200}{25} \cdot \frac{75}{0.405} = 38.5$$

( $c_1$  Konzentration in Xylol,  $c_2$  Konzentration in Wasser).

Es wurden folgende Verteilungskoeffizienten Xylol/Wasser ermittelt:

$\beta$ -Phenyl-isopropylamin = 9, *d, l*- $\beta$ -Phenyl-*N*-methyl-isopropylamin = 38, (+)- $\beta$ -Phenyl-*N*-methyl-isopropylamin = 53, 1-Phenyl-2-amino-butan = 21, 1-Phenyl-2-methylamino-butan = 64.