

Einwirkung von alkoholischer Salzsäure auf das Basengemisch.

Da es nicht möglich war, aus dem Gemisch der Rohbasen weitere kristallinische Derivate zu gewinnen, haben wir versucht, durch alkoholische Salzsäure Wasser abzuspalten, um vielleicht auf diese Art zu faßbaren Substanzen zu gelangen. Dabei wurde ein gewisser Erfolg erzielt.

20 g des Rohbasengemisches wurden in 90 ccm absolutem Alkohol gelöst und dann trockenes Chlorwasserstoffgas bis zur Sättigung eingeleitet (40 g). Nach 3tägigem Stehen wurden Salzsäure und Alkohol abgedampft, der zurückbleibende Sirup mit 20 ccm Wasser aufgenommen und durch Zusatz von konz. Kaliumcarbonatlösung stark alkalisch gemacht. Die ausgeschiedenen Basen (14 g) wurden in Äther aufgenommen und dann im Vakuum destilliert. Bei 18 mm gingen zwischen 60—130° 7.5 g eines hellgelben Öles über; 5.3 g blieben als harziger Rückstand im Kolben.

Von den mit dem Destillat angestellten Versuchen führte nur die Einwirkung von Methyljodid zu einem Ergebnis. 3.1 g wurden in 10 ccm Methylalkohol gelöst und mit 4.5 g Methyljodid versetzt. Nach zweitägigem Stehen wurde der Alkohol langsam abgedunstet. Dabei schieden sich schöne Kristalldrüsen ab. Sie wurden aus Alkohol umkristallisiert und hatten dann den Schmp. 173°. Ausbeute 1.4 g.

0.1364 g Sbst.: 0.1082 g AgJ. — 0.1612 g Sbst.: 0.2417 g CO₂, 0.0920 g H₂O.
— 0.1590 g Sbst.: 6.9 ccm N (18°, 743 mm).

C₁₀H₁₈ONJ. Ber.: C 40.67, H 6.15, N 4.75, J 43.01.

Gef.: C 40.9, H 6.4, N 4.9, J 42.9.

Die Substanz erwies sich als identisch mit dem von Mannich und Ball beschriebenen Jodmethylat des 1,4-Dimethyl-3-acetotetrahydropyridins⁴⁾. Der Schmelzpunkt eines Gemisches beider Präparate zeigte keine Erniedrigung.

113. C. Mannich und Ph. Horkheimer:

Über Abkömmlinge des β -Aminobutyraldehyds und des β -Aminobutylalkohols.

(Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Frankfurt a. M.)

Eingegangen am 23. Oktober 1925.

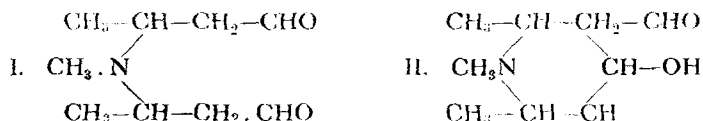
Beachtenswerte Versuche, von ungesättigten aliphatischen Aldehyden zu Aminoaldehyden zu gelangen, liegen nur in beschränkter Anzahl vor. In erster Linie wären hier die Arbeiten von A. Wohl¹⁾ zu erwähnen, der das Acrolein über das β -Chlorpropionacetal in das β -Aminoacetal und das β -Amino-

⁴⁾ Literatur kann noch nicht angegeben werden, Arbeit ist im Archiv im Druck.

¹⁾ B. 34, 1914 (1901).

dipropionacetal verwandelt und diese zu β -Aminoaldehyden aufgespalten hat.

In der vorliegenden Abhandlung werden Versuche beschrieben, den Crotonaldehyd, der viel besser zugänglich ist als das Acrolein, für die Synthese von β -Aminoaldehyden nutzbar zu machen. Beabsichtigt war, aus Methylamin und 2 Mol Crotonaldehyd einen Methylaminoaldehyd der folgenden Struktur (I) herzustellen,

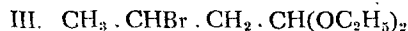


der durch eine innere Aldolkondensation in einen cyclischen Amino-oxaldehyd (II) übergeführt werden sollte. Letzterer hätte dem Ekgonin strukturell nahegestanden. Diese Ziele haben sich nicht verwirklichen lassen. Es ist aber gelungen, eine Anzahl neuer Aldehydbasen darzustellen und sie durch Reduktion in die zugehörigen β -Alkoholbasen überzuführen.

Zunächst wurde versucht, Amine direkt an den Crotonaldehyd anzulagern, ähnlich wie α, β -ungesättigte Ketone bisweilen Amine unter Bildung von Ketobasen addieren. Der Versuch schien nicht aussichtslos, da Combes²⁾ aus Crotonaldehyd und Ammoniak eine basische sirupartige Verbindung der Formel $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{ON}_2$ erhalten hat, die freilich nicht näher untersucht worden ist.

Beim Zusammenbringen von Crotonaldehyd mit Methylamin, Dimethylamin oder Diäthylamin tritt unter starker Erwärmung sofort Reaktion ein. Es entstehen dabei basische Öle, die sich zum Teil im Vakuum unzersetzt destillieren lassen, aber ganz inkonstant siedend und sich innerhalb weniger Tage harzartig verdicken. Bei der Bearbeitung dieser Produkte wurden Erfolge nicht erzielt. Es wurde weiter die Beobachtung gemacht, daß Crotonaldehyd auch mit Aminsalzen reagiert. Er löst sich beim Schütteln in einer ganz schwach alkalisch reagierenden Lösung von salzsaurem oder essigsaurem Methylamin oder Dimethylamin allmählich auf. Aus diesen Lösungen einheitliche Substanzen abzuscheiden ist nicht gelungen.

Nach diesen Mißerfolgen wurde dazu übergegangen, die gewünschten Aminoaldehyde auf dem Wege über die β -Halogenacetale zu gewinnen. Das β -Chlorbutyracetal war bereits von Wohl dargestellt worden, das β -Brombutyracetal (III)



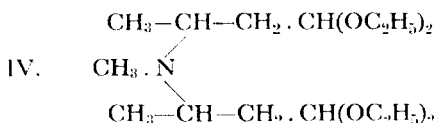
konnte nach der gleichen Methode neu bereitet werden. Wegen zu großer Empfindlichkeit der Bromverbindung wurde für die Umsetzung mit Aminen das β -Chlorbutyracetal bevorzugt.

Beim Erhitzen mit alkoholischem Ammoniak, Methylamin, Dimethylamin, Diäthylamin und Piperidin setzt sich das Chlorbutyracetal zu Aminoacetalen um. Die Reaktion erfolgt nicht leicht; es

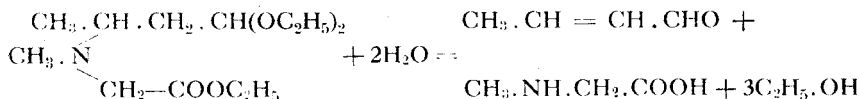
²⁾ Compt. rend. 96, 1862.

ist ein großer Überschuß von Base und langes Erhitzen erforderlich. Die günstigste Temperatur liegt bei 120—130°; darunter erfolgt die Umsetzung zu langsam, darüber kann Verharzung eintreten. Beim Diäthylamin und Piperidin war es erforderlich, mit der Temperatur auf 150° zu gehen. Die Ausbeuten schwankten zwischen 20% (beim Ammoniak) und 80% (beim Methylamin). Die erhaltenen Acetalbasen sind destillierbare Öle, die durch Säuren rasch zersetzt werden.

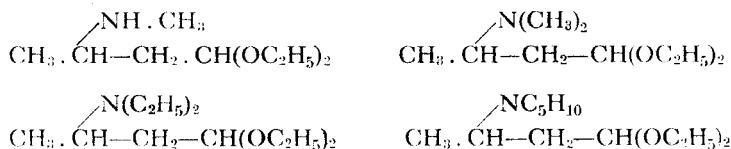
In Verfolgung des ursprünglichen Zieles sollte die nächste Aufgabe sein, ein β -Methylaminodibutyracetal (IV)



herzustellen. Trotz vielfacher Abänderung der Versuchsbedingungen konnte die Umsetzung von β -Methylaminobutyracetal mit einem weitem Molekül β -Chlorbutyracetal nicht erreicht werden. Dagegen ließen sich Ester halogensubstituierter Säuren, wie Chloressigester und β -Chlorpropionsäureester, bereits in der Kälte glatt zur Reaktion bringen. Bei dem Reaktionsprodukt aus β -Methylaminobutyracetal und Chloressigester hatte die Einwirkung konzentrierter Salzsäure einen unerwarteten Zerfall des Moleküls zur Folge: Es wurde Sarkosin abgespalten, so daß folgende Spaltung stattfinden dürfte:



Wir haben sodann die Spaltung der folgenden Acetalbasen zu β -Alkoholbasen durchgeführt, insbesondere um die — vermutlich

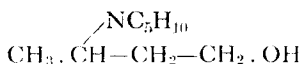
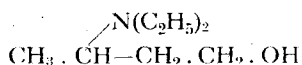
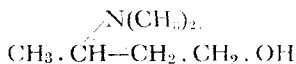
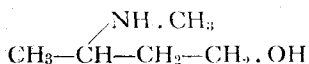


recht empfindlichen — Aminoaldehyde zu β -Aminoalkoholen zu reduzieren. Derartige β -Aminoalkohole mit primärem Hydroxyl konnten insofern von Interesse sein, als sie bei der Veresterung mit Benzoesäure anästhesierende Substanzen liefern sollten.

Die Aufspaltung der Acetalbasen zu β -Aminoaldehyden gelang in allen untersuchten Fällen befriedigend mit stark gekühlter Salzsäure. Die beim Eindunsten verbleibenden, die salzsauren Salze der β -Aminoaldehyde enthaltenden Sirupe kristallisierten zwar nicht, gaben aber, mit Ausnahme des β -Diäthylaminobutyraldehyds, kristallinische Goldsalze, die zur Analyse gebracht wurden. Eine Abscheidung der freien Aminoaldehyde in reinem Zustande ist nicht gelungen. Versuche, die durch Alkalien abgeschiedenen Aldehydbasen rasch in

Äther aufzunehmen und sofort mit Aluminiumamalgam zu reduzieren; führten zu harzartigen Produkten.

Da bei der vorsichtigen Spaltung der Acetalbasen durch konzentrierte Salzsäure nur schwach gelb gefärbte Sirupe erhalten wurden, durfte man annehmen, ziemlich reine Salze der Aminoaldehyde vor sich zu haben. Versuche, diese Sirupe ohne Reinigung mit Natriumamalgam bei essigsaurer Reaktion zu reduzieren, führten zum Ziel. Mit Alkali ließen sich die entstandenen Alkoholbasen abscheiden, die sich als destillierbar erwiesen. Doch war es erforderlich, sie durch Wasserdampf aus der alkalischen Flüssigkeit auszutreiben; denn nur die so gereinigten und dann erst im Vakuum destillierten Basen lieferten gut kristallisierende Abkömmlinge. Der Siedepunkt der Alkoholbasen lag regelmäßig 15–20° tiefer als der der zugehörigen Acetalbasen. Es konnten auf diesem Wege die folgenden Alkoholbasen erhalten werden:



Die Alkoholnatur der erhaltenen Reduktionsprodukte ergibt sich daraus, daß mit Benzoylchlorid Benzoesäureester entstehen. Ihre salzsauren Salze kristallisieren schön und zeigen die erwartete anästhetische Wirkung, wenn auch nicht in besonders starkem Maße.

Beschreibung der Versuche.

β -Brombutyracetal.

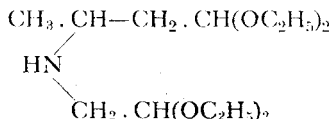


Zu zwei Raumteilen einer gesättigten Lösung von Bromwasserstoff in absolutem Alkohol läßt man unter bester Kühlung ein Volumen gekühlten Crotonaldehyds unter Umrühren langsam eintröpfeln. Nach 10 Minuten langem Stehen in der Kältemischung trennt man die untere Schicht, die in der Hauptsache aus β -Brombutyracetal besteht, von der darüber befindlichen alkoholischen Bromwasserstofflösung. Man neutralisiert das Rohprodukt durch Zugabe von Calciumcarbonat, das man mit Wasser angerührt hat. Nach der Neutralisation saugt man vom überschüssigen Calciumcarbonat ab und wäscht mit etwas Wasser nach. Das Filtrat wird mit Calciumchlorid gesättigt, und die wässrige Lösung vom Acetal getrennt. Letzteres wird mehrfach mit gesättigter Calciumchloridlösung kräftig durchgeschüttelt, um vorhandenen Alkohol zu entfernen. Dann wird zweimal mit Wasser gewaschen, das abgehobene Öl mit Pottasche getrocknet und über etwas Calciumcarbonat im Vakuum destilliert. Bei 12 mm Druck ist der Siedepunkt für die Hauptmenge 80–83°. Durch Zersetzung erleidet man bei der Destillation häufig bedeutende Verluste. Das Acetal ist wenig haltbar und ist schon nach einigen Stunden merklich zersetzt.

0.1492 g Sbst.: 0.2342 g CO_2 , 0.1054 g H_2O . — 0.1860 g Sbst.: 0.1548 g AgBr.
 $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{BrO}_2$. Ber.: C 42.67, H 7.61, Br 35.50.
 Gef.: C 42.8, H 7.9, Br 35.4.

Wegen der großen Zersetzlichkeit des β -Brombutyracetal^s eignet sich für präparative Zwecke das von A. Wohl und Frank³⁾ dargestellte β -Chlorbutyracetal besser.

β -Chlorbutyracetal und Aminoacetal.

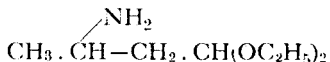


1 Mol β -Chlorbutyracetal wird mit 2 Mol Aminoacetal im Bombenrohr zwölf Stunden lang auf 125° erhitzt. Das dunkle Reaktionsprodukt wird mit dem halben Volumen konzentrierter Kalilauge kräftig durchgeschüttelt, dann wird ausgeäthert. Nach dem Trocknen mit Kaliumcarbonat destilliert man im Vakuum. Gegen 100° bei 14 mm Druck destilliert überschüssiges Aminoacetal; dann geht bei 140—145° die neue, wasserunlösliche Base über. Sie ist farblos und besitzt einen stark basischen Geruch. Die Ausbeute beträgt etwa 40%; das übrige Chlorbutyracetal ist verharzt.

0.1352 g Sbst.: 0.2994 g CO_2 , 0.1330 g H_2O .
 $\text{C}_{14}\text{H}_{31}\text{O}_4\text{N}$. Ber.: C 60.60, H 11.26.
 Gef.: C 60.4, H 11.0.

Durch konzentrierte Salzsäure wird die Base ziemlich rasch unter Dunkelfärbung verändert. Es gelang nicht, aus dem Reaktionsprodukt eine einheitliche Substanz herauszuarbeiten.

β -Aminobutyral.



Ein Volumen β -Chlorbutyracetal wird mit dem 10fachen Volumen in der Kälte gesättigter alkoholischer Ammoniaklösung 14 Stunden im Autoklaven erhitzt bei einer Ölbadtemperatur von 120—130°. Nach dem Abdestillieren von Alkohol und Ammoniak wird der dunkel gefärbte Rückstand mit demselben Volumen konzentrierter Kalilauge kräftig durchgeschüttelt, worauf man die abgeschiedene Base in Äther aufnimmt. Die ätherische Lösung wird einige Zeit mit Pottasche getrocknet und dann im Vakuum destilliert. Nach einem unbedeutenden Vorlauf geht bei 13 mm die Base als farblose Flüssigkeit zwischen 72—75° über. Sie muß in der 3fachen Menge Wasser löslich sein; etwa noch vorhandenes β -Chlorbutyracetal würde sich abscheiden. In diesem Falle behandelt man die ganze Fraktion mit Wasser, trennt und salzt aus der wässrigen Lösung die Base mittels Pottasche aus. Nach erneuter Destillation ist das Aminoacetal dann

³⁾ B. 35, 1905 (1902).

ziemlich rein. Die Ausbeute übersteigt nicht 20%. Die Acetalbase ist mischbar mit Wasser, Alkohol und Petroläther.

Tropft man starke alkoholische Salzsäure unter Kühlung im Unter schuß in die Base ein, so scheidet sich sofort deren salzsaures Salz aus. Man läßt kurze Zeit im evakuierten Exsiccator stehen, rührt die Kristallmasse mit trockenem Äther an und saugt rasch ab. Das Salz läßt sich aus Aceton unter Zusatz von Äther umkristallisieren. Es bildet feine, weiche Nadelchen, die bei 74° schmelzen. Wegen der Acetalgruppe ist das Salz äußerst säureempfindlich.

0.1680 g Sbst.: 0.2983 g CO₂, 0.1503 g H₂O. — 0.1605 g Sbst.: 0.1170 g AgCl.

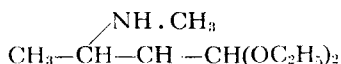
C₈H₂₀O₂NCl. Ber.: C 48.58, H 10.19, Cl 17.94.
Gef.: C 48.4, H 10.0, Cl 18.0.

β-Benzylidenaminobutyrcetal. 10 g β-Amino-butyrcetal werden mit 7.5 g Benzaldehyd versetzt. Das Gemisch erwärmt sich und wird durch Wasserabscheidung trübe. Wenn der Benzaldehydgeruch verschwunden ist, werden 20 ccm Wasser zugefügt und das abgeschiedene Öl in Äther aufgenommen. Bei der Destillation geht die Benzalverbindung bei 12 mm Druck gegen 140° über. Ausbeute etwa 80%.

0.1937 g Sbst.: 0.5120 g CO₂, 0.1572 g H₂O.

C₁₅H₂₃O₂N. Ber.: C 72.28, H 9.29.
Gef.: C 72.1, H 9.1.

β-Methylaminobutyrcetal.

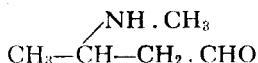


Ein Volumen β-Chlorobutyrcetal wird mit dem 5fachen Volumen gesättigter alkoholischer Methylaminlösung 10 Stunden im Autoklaven erhitzt bei einer Ölbadtemperatur von 115–125°. Alkohol und überschüssiges Methylamin werden abdestilliert und in Salzsäure aufgefangen. Der braune Rückstand wird vom ausgeschiedenen salzsauren Methylamin abfiltriert, mit konzentrierter Kalilauge versetzt und kräftig umgeschüttelt. Dabei scheidet sich die Acetalbase als Öl ab. Sie wird mit Äther aufgenommen, mit Kaliumcarbonat getrocknet und im Vakuum destilliert. Nach einem unbedeutenden Vorlauf geht bei 12 mm Druck die Base als farblose Flüssigkeit zwischen 77 und 79° über. Die Ausbeute beträgt meist 70% der Theorie. Die Acetalbase riecht basisch und ist mit Wasser mischbar.

0.2006 g Sbst.: 13.4 ccm N (23°, 760 mm). — 0.2355 g Sbst.: 0.5311 g CO₂, 0.2515 g H₂O.

C₆H₂₁O₂N. Ber.: C 61.60, H 12.08, N 7.99.
Gef.: C 61.5, H 11.9, N 7.7.

Das salzsaure Salz ist mit alkoholischer Salzsäure darstellbar, doch tritt beim geringsten Säureüberschuß Zersetzung ein. In ausgezeichneter Ausbeute konnte dieses empfindliche Salz bei der Umsetzung der Acetalbase mit Chloressigester als Nebenprodukt erhalten werden; dort wird es näher beschrieben.

β -Methylaminobutyraldehyd.

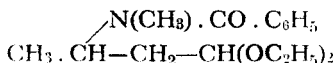
5 g β -Methylaminobutyraldehyd werden mit 5 ccm Wasser vermischt, stark gekühlt und in die 6fache Menge rauchender Salzsäure, die sich in Kältemischung befindet, tropfenweise eingetragen. Man läßt noch 5 Stunden in Eiswasser stehen und dampft dann im Vakuum bei 40° möglichst weit ein. Es hinterbleibt ein gelber Sirup.

Goldsalz. Zu einer Lösung des Sirups in etwas verdünnter Salzsäure fügt man 10%ige Goldchloridlösung, bis keine Trübung mehr eintritt. Durch Reiben und Kühlen scheidet sich das Goldsalz der Aldehydbase ab. Es wird aus heißem, mit wenig Salzsäure angesäuertem Wasser umkristallisiert. Schmp. 96°.

0.1090 g Sbst.: 0.0536 g CO₂, 0.0290 g H₂O. — 0.1193 g Sbst.: 0.0533 g Au.

C₅H₁₂ONCl₄Au. Ber.: C 13.60, H 2.74, Au 44.70.

Gef.: C 13.4, H 3.0, Au 44.7.

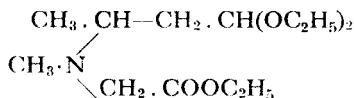
N-Benzoylverbindung des β -Methylaminobutyraldehyds.

10 g Acetalbase und 90 g 3%ige Natronlauge werden eine halbe Stunde kräftig mit 10 g Benzoylchlorid geschüttelt, bis der stechende Geruch verschwunden ist. Das ausgeschiedene Öl wird mit Äther aufgenommen, der Äther verjagt und der Rückstand 2 Tage im Vakuumexsiccator getrocknet. Der hinterbleibende schwach gelbe Sirup wurde direkt analysiert.

0.1464 g Sbst.: 0.3708 g CO₂, 0.1160 g H₂O. — 0.1478 g Sbst.: 6.0 ccm N (21°, 762 mm).

C₁₆H₂₃O₃N. Ber.: C 68.77, H 9.02, N 5.01.

Gef.: C 69.1, H 8.9, N 4.7.

Einwirkung von Chloressigester auf β -Methylaminobutyraldehyd.

2.5 Mol β -Methylaminobutyraldehyd und 1 Mol Chloressigester werden gemischt; nach einigen Stunden wird 30 Min. auf 40° erwärmt. Läßt man das Reaktionsprodukt dann verschlossen einen Tag stehen, so ist eine ziemlich feste Kristallmasse entstanden. Nach Anrühren mit trockenem Äther lassen sich die Kristalle absaugen; sie bestehen aus dem salzsauren Salz des β -Methylaminobutyraldehyds.

Das Filtrat wird mit konzentrierter Kalilauge kräftig geschüttelt, die ätherische Lösung getrennt und mit Kaliumcarbonat getrocknet. Dann wird im Vakuum destilliert. Bei 13 mm geht zwischen 70—80° das überschüssige Methylaminobutyracetal über; aus der höher als 100° übergehenden Hauptmenge erhält man nach nochmaligem Fraktionieren die neue Base vom Siedepunkt 133—135° bei 13 mm Druck. Sie ist farblos, besitzt einen stechenden Geruch und ist in Wasser unlöslich. Ausbeute 80%.

0.1716 g Sbst.: 0.3746 g CO₂, 0.1554 g H₂O.

C₁₃H₂₇O₄N. Ber.: C 59.73, H 10.41.

Gef.: C 59.6, H 10.1.

Die bei der Umsetzung erhaltenen Kristalle werden nach dem Waschen mit Äther sofort in einen Chlorcalciumexsiccator gebracht und scharf getrocknet. Man kann sie dann aus Aceton unter Zusatz von Äther umkristallisieren. Sie sind das salzsaure Salz des β -Methylaminobutyracetals und bilden feine, weiche hygroskopische Nadeln. Das Salz ist äußerst empfindlich gegen Säuredämpfe.

0.2831 g Sbst.: 0.1938 g AgCl.

C₉H₂₂O₂NCl. Ber.: Cl 46.75.

Gef.: Cl 46.9.

Einwirkung von konzentrierter Salzsäure. 10 g Base werden langsam unter Kühlung auf —10° in 30 ccm rauchende Salzsäure eingetragen. Nach 5tündigem Stehen bei 0° dunstet man im Vakuum bei 40° bis zur Sirupkonsistenz ab. Läßt man den Sirup einige Tage im Exsiccator stehen, so tritt Kristallisation ein. Man rührt die Kristallmasse mit wenig Aceton an und saugt ab. Durch Umkristallisieren aus Methylalkohol unter Zusatz von Äther erhält man kleine, sternförmig angeordnete, plumpe Nadeln vom Schmelzpunkt 166—168°, die in Alkohol, Methylalkohol und Wasser löslich, in Aceton und Chloroform unlöslich sind.

0.1218 g Sbst.: 0.1273 g CO₂, 0.0678 g H₂O. — 0.1544 g Sbst.: 0.1768 g AgCl. — 0.1412 g Sbst.: 14 ccm N (22°, 757 mm).

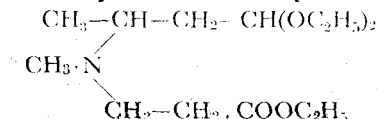
C₃H₈O₂NCl. Ber.: C 28.68, H 6.37, N 11.16, Cl 28.24.

Gef.: C 28.5, H 6.2, N 11.3, Cl 28.3.

Aus der Gesamtanalyse, dem Schmelzpunkt, der Löslichkeit und der sauren Reaktion der wässrigen Lösung ergibt sich, daß das Spaltungsprodukt salzsaures Sarkosin ist. Beachtenswert ist, daß bei der Aufspaltung des Moleküls der Stickstoff am Säurerest geblieben ist.

Mehrfache Versuche, durch Alkoholabspaltung zu einer heterocyclischen Verbindung zu gelangen, führten zu keinem Erfolge.

Einwirkung von β -Chlorpropionsäureester auf β -Methylaminobutyracetal.



Wenn man 2.5 Mol β -Methylaminobutyracetal mit 1 Mol β -Chlorpropionsäureester mischt, so tritt nach wenigen Minuten starke

Wärmeentwicklung ein, und ein stechender Geruch macht sich bemerkbar. Läßt man die Mischung zwei Tage stehen, so kristallisiert das salzsaure Salz des β -Methylaminobutyraacetals aus. Das Reaktionsprodukt wird mit dem gleichen Volumen konzentrierter Kalilauge einige Minuten kräftig durcheinandergerührt, sodann das abgeschiedene gelbe Öl in Äther aufgenommen. Bei der Destillation unter 13 mm Druck geht bis 85° in der Hauptsache das unverbrauchte Methylaminobutyraacetal über; der höher als 120° übergehende Anteil wird einmal fraktioniert, wobei man die unter 13 mm bei etwa 150° siedende neue Base in guter Ausbeute erhält. Sie ist nicht mischbar mit Wasser.

0.1386 g Sbst.: 0.3094 g CO₂, 0.1278 g H₂O.

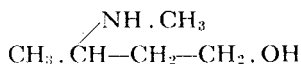
C₁₄H₂₀O₄N. Ber.: C 61.04, H 10.61.

Gef.: C 60.9, H 10.3.

Versuche, durch Einwirkung von Kondensationsmitteln zu cyclischen Verbindungen zu gelangen, blieben erfolglos.

Bei 10stündigem Erhitzen im Einschlußrohr auf 200° wird die Base etwa zur Hälfte zersetzt. Als Spaltprodukte treten dabei auf β -Methylaminobutyraacetal und ein nichtbasisches, stickstoffreies angenehm riechendes Öl, das bei 15 mm Druck etwa bei 100° destilliert, Brom addiert und alkalische Permanganatlösung entfärbt. Es wurde nicht näher untersucht.

β -Methylaminobutylalkohol.



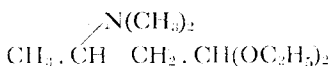
Die Spaltung des Acetals und die Reduktion zum Aminoalkohol wurden innerhalb eines Tages ausgeführt.

Der durch Spaltung von 11 g β -Methylaminobutyraacetal nach der oben gegebenen Vorschrift erhaltene gelbe Sirup, der das salzsaure Salz des Aminoaldehyds enthält, wird in 40 ccm Wasser gelöst und zur Bindung der noch vorhandenen Salzsäure mit 3 g Natriumacetat versetzt. Unter Kühlung auf 0° werden in die Lösung langsam 150 g 3%iges Natriumamalgam eingetragen; dabei wird durch öfteres Zufügen von Eisessig für stets saure Reaktion gesorgt. Schließlich wird durch Sättigen mit Kaliumcarbonat die Alkoholbase frei gemacht und mit Wasserdampf übergetrieben. Das Destillat wird mit Salzsäure schwach angesäuert und zur Sirupdicke eingedampft. Man setzt 12 ccm eiskalte konzentrierte Kalilauge zu und schüttelt die Base mit Äther aus. Nach längerem Trocknen mit Pottasche wird der Äther abgedunstet und der Rückstand im Vakuum destilliert. Bei 65° und 14 mm Druck geht die Alkoholbase als farbloses Öl über. Sie ist löslich in Wasser. Bei längerem Stehen wird sie dickflüssig.

0.1747 g Sbst.: 0.3742 g CO₂, 0.1807 g H₂O.

C₅H₁₃ON. Ber.: C 58.20, H 12.70.

Gef.: C 58.4, H 12.5.

β -Dimethylaminobutyracetal.

Ein Volumen β -Chlorbutyracetal wird mit dem sechsfachen Volumen gesättigter alkoholischer Dimethylaminlösung 10 Stunden im Autoklaven erhitzt, wobei man die Ölbadtemperatur anfangs auf 120° einstellt und im Verlauf von 8 Stunden auf 130° ansteigen läßt. Alkohol und überschüssiges Dimethylamin werden sodann abdestilliert und zweckmäßig in Salzsäure aufgefangen. Den braunen Rückstand schüttelt man kräftig mit konzentrierter Kalilauge und nimmt die abgeschiedene Base in Äther auf. Die ätherische Lösung wird gut mit Kaliumcarbonat getrocknet und dann im Vakuum destilliert. Unter 15 mm Druck geht die Acetalbase bei 92° als farblose aminartig riechende Flüssigkeit über. Sie ist in Wasser etwas löslich. Ausbeute 50% der Theorie.

0.1829 g Sbst.: 0.4238 g CO₂, 0.1988 g H₂O.

C₁₀H₂₃O₂N. Ber.: C 63.43, H 12.25.

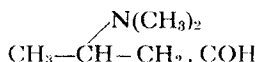
Gef.: C 63.2, H 12.2.

Jodmethylat. Zu einer Mischung von 0.5 g Acetalbase und 0.5 g Alkohol wird langsam 0.6 g Methyljodid zugegeben. Stellt man die Lösung nach einiger Zeit in einen Exsiccator, so bleibt das Jodmethylat zurück. Es wird aus Alkohol unter Zusatz von Äther umkristallisiert. Schmp. 133°.

0.1817 g Sbst.: 0.1280 g AgJ.

C₁₁H₂₆O₂NJ. Ber.: J 38.32.

Gef.: J 38.

 β -Dimethylaminobutyraldehyd.

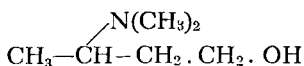
In 70 ccm rauchende Salzsäure, die auf -10° abgekühlt ist, werden langsam 13 g β -Dimethylaminobutyracetal eingetropft. Man läßt die Flüssigkeit 5 Stunden in Eiswasser stehen und dampft dann im Vakuum bei 40° ein. Es bleibt ein schwach gelber Sirup zurück, der das salzsaure Salz des Dimethylaminoaldehyds enthält.

Goldsalz. Zu einer Lösung des Sirups in verdünnter Salzsäure wird 15%ige Goldchloridlösung zugegeben, bis keine Trübung mehr eintritt. Das ausgeschiedene Goldsalz wird aus verdünnter Salzsäure umkristallisiert. Es bildet gelbe, plumpe Nadeln vom Schmp. 172°.

0.1816 g Sbst.: 0.0782 g Au.

C₈H₁₄ONCl₄Au. Ber.: Au 43.32.

Gef.: Au 43.1.

β -Dimethylaminobutylalkohol.

Der durch Spaltung von 12 g Dimethylaminobutyraldehyd erhaltene gelbe Sirup wird in 50 ccm Wasser gelöst und nach Zusatz von 2.5 g Natriumacetat unter stetem Rühren mit 300 g 3%igem Natriumamalgam reduziert; dabei wird durch öfteres Zufügen von Essigsäure stets für saure Reaktion gesorgt. Dann macht man durch Sättigen mit Kaliumcarbonat die Base frei und treibt sie mit Wasserdampf über. Das Destillat wird mit Salzsäure schwach angesäuert und auf ein kleines Volumen eingedampft. Nach Zusatz von 15 ccm konzentrierter Kalilauge wird die Alkoholbase mit Äther ausgeschüttelt. Sie siedet bei 14 mm Druck bei 78° und bildet ein farbloses Öl, das in Wasser löslich ist. Ausbeute 30–35% der Theorie.

0.1790 g Subst.: 0.2913 g CO₂, 0.1468 g H₂O.

C₆H₁₅ON. Ber.: C 61.48, H 12.90.

Gef.: C 61.6, H 12.7.

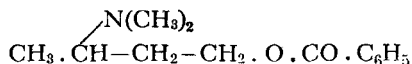
Goldsalz. Aus einer salzsauren Lösung der Alkoholbase fällt 15%ige Goldchloridlösung ein kristallinisches Goldsalz. Es läßt sich aus verdünnter heißer Salzsäure umkristallisieren und schmilzt dann bei 130–132°.

Jodmethylat. Aus einer Lösung der Base in wenig Alkohol fällt auf Zusatz von Methyljodid das Jodmethylat sofort kristallinisch aus. Es bildet nach dem Umkristallisieren aus Alkohol weiße Blättchen vom Schmp. 242°.

0.1873 g Subst.: 0.1702 g AgJ.

C₇H₁₅ONJ. Ber.: J 48.98.

Gef.: J 49.1.

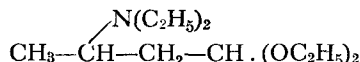
Benzoesäureester des β -Dimethylaminobutylalkohols.

Man versetzt in Chloroformlösung 1 g β -Dimethylaminobutylalkohol mit 1.5 g Benzoylchlorid. Nach einigen Stunden wird die Lösung so lange mit Äther verrührt, bis das salzsaure Salz der Benzoylverbindung fest geworden ist. Das Rohprodukt (2.2 g) wird aus 12 ccm Essigester umkristallisiert. Das Salz ist hygroskopisch, leicht löslich in Wasser, Alkohol und Aceton. Schmp. 105°. Anästhetische Wirkung ist kaum vorhanden.

0.2224 g Subst.: 0.1262 g AgCl.

C₁₃H₂₀O₂NCl. Ber.: Cl 13.76.

Gef.: Cl 14.0.

β -Diäthylaminobutyrcetal.

20 g β -Chlorbutyrcetal werden mit 20 g Diäthylamin 20 Stunden im Bombenrohr auf 155–160° erhitzt. Dann wird das überschüssige Diäthylamin abdestilliert und der Rückstand unter bester Kühlung mit verdünnter Essigsäure bis zur sauren Reaktion versetzt. Man äthert rasch zweimal aus, scheidet durch Zusatz von konzentrierter Pottaschelösung die Base ab und nimmt sie in Äther auf. Bei der Vakuumdestillation geht die Acetalbase unter 15 mm bei 105° als farblose, in Wasser kaum lösliche Flüssigkeit über. Ausbeute nur 3.5 g.

0.1593 g Sbst.: 9 ccm N (22°, 768 mm). — 0.1386 g Sbst.: 0.3356 g CO₂, 0.1525 g H₂O.

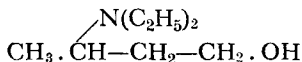
C₁₂H₂₇O₂N. Ber.: C 66.29, H 12.52, N 6.44.
Gef.: C 66.1, H 12.3, N 6.6.

Jodmethylat. Man mischt 0.5 g Acetalbase mit 0.5 ccm Alkohol und fügt unter Kühlung 1 g Jodmethyl zu. Läßt man nach einiger Zeit die Lösung im Exsiccator verdunsten, so bleiben weiße Kristalle zurück. Sie werden aus absolutem Alkohol unter Zusatz von Äther umkristallisiert. Schmp. 98–100°.

0.1508 g Sbst.: 0.0987 g AgJ.
C₁₂H₃₀O₂NJ. Ber.: J 35.33.
Gef.: J 35.4.

 β -Diäthylaminobutyraldehyd.

In 20 ccm rauchende Salzsäure werden bei –10° langsam 3.5 g β -Diäthylaminobutyrcetal eingetropft. Nach 5stündigem Stehen bei 0° dampft man im Vakuum bei 40° zum Sirup ein. Er enthält das salzsaure Salz des β -Diäthylaminoaldehyds. Das Goldsalz konnte nicht kristallinisch erhalten werden.

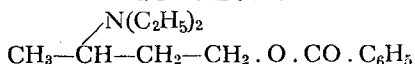
 β -Diäthylaminobutylalkohol.

Der durch Spaltung von 3.5 g Acetalbase gewonnene gelbe Sirup wird in 30 ccm Wasser gelöst und bei 0° unter kräftigem Rühren mit 70 g 3%igem Natriumamalgam reduziert. Dabei wird durch Zusatz von Essigsäure stets sauer gehalten. Man sättigt die wässrige Flüssigkeit mit Kaliumcarbonat und treibt die Alkoholbase mit Wasserdampf über. Das Destillat wird mit verdünnter Salzsäure schwach angesäuert und auf 5 ccm eingedampft. Aus dem gelblichen Sirup scheidet man durch 6 ccm konzentrierte Kalilauge die freie Base ab und nimmt sie in Äther auf. Nach 3stündigem Trocknen der ätherischen Lösung mit Kaliumcarbonat wird im Vakuum destilliert. Unter 13 mm Druck geht die Alkoholbase bei 85° als farbloses, in Wasser schwer lösliches Öl über. Ausbeute 45% der Theorie.

0.1307 g Sbst.: 0.3162 g CO₂, 0.1517 g H₂O.
C₈H₁₉ON. Ber.: C 66.14, H 13.19.
Gef.: C 66.0, H 13.0.

Die Alkoholbase bildet ein kristallinisches Goldsalz und ein festes Jodmethylat.

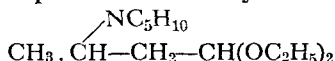
Benzoessäureester des β -Diäthylaminobutylalkohols.



Zu einer Mischung von je 0.4 g Alkoholbase und Chloroform wird eine Lösung von 0.6 g Benzoylchlorid in 0.5 ccm Chloroform unter Kühlung zugetropft. Nach kurzer Zeit kristallisiert das salzsaure Salz des Benzoessäureesters aus. Man wäscht es mit Äther und kristallisiert es aus trockenem Aceton um. Ausbeute annähernd quantitativ. Das Salz schmilzt bei 161° und wirkt deutlich anästhesierend.

0.1350 g Sbst.: 0.0684 g AgCl.
 $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{NCl}$. Ber.: Cl 12.41.
 Gef.: Cl 12.5.

β -Piperidinobutyral.



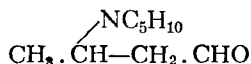
60 g frisch destilliertes β -Chlorbutyral werden mit 80 g Piperidin 5 Stunden lang im Autoklaven auf 150 – 160° erhitzt. Die Mischung ist dann durch salzsaures Piperidin zu einem braunen Kristallklumpen erstarrt. Man zersetzt mit konzentrierter Kalilauge und äthert die Basen aus. Nach dem Trocknen der ätherischen Lösung mit Pottasche wird der Äther und die Hauptmenge des Piperidins vertrieben. Der Rückstand wird im Vakuum destilliert. Der bei 12 mm Druck zwischen 90 – 145° übergehende Anteil wird noch zweimal fraktioniert, wobei die zwischen 120 – 135° siedenden Anteile gesammelt werden. Diese werden in einem Vigreuxkolben einer letzten Destillation unterworfen. Der zwischen 125 – 135° bei 13 mm übergehende Anteil ist ziemlich reines β -Piperidinobutyral: eine geringe Verunreinigung durch Piperidin ist kaum zu vermeiden. Die Acetalbase ist in Wasser unlöslich und besitzt einen eigenartigen Geruch.

0.2231 g Sbst.: 0.5570 g CO_2 , 0.2318 g H_2O . — 0.1537 g Sbst.: 8.5 ccm N (19° , 748 mm).

$\text{C}_{13}\text{H}_{27}\text{O}_2\text{N}$. Ber.: C 68.06, H 11.87, N 6.11.
 Gef.: C 68.1, H 11.6, N 6.4.

Das aus der Acetalbase dargestellte Jodmethylat kristallisierte nicht.

β -Piperidinobutyraldehyd.



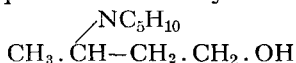
12 g β -Piperidinobutyral werden stark gekühlt und in das 6fache Volumen rauchende Salzsäure, die sich in Kältemischung befindet, eingetropft. Man läßt noch 5 Stunden in Eiswasser stehen und dampft dann im Vakuum bei 40° möglichst weit ein.

Goldsalz. Der Sirup wird in wenig verdünnter Salzsäure gelöst und mit 15%iger Goldchloridlösung versetzt. Das Goldsalz der Aldehydbase scheidet sich zunächst ölig ab, wird aber durch Reiben allmählich fest. Nach dem Umkristallisieren aus verdünnter Salzsäure hat es den Schmp. 97°.

0.1404 g Subst.: 0.0559 g Au.

$C_9H_{18}ONCl_4Au$. Ber.: Au 39.82;
Gef.: Au 39.8.

β -Piperidinobutylalkohol.



Der durch Spaltung von 11 g β -Piperidinobutyraldehyd erhaltene gelbe Sirup wird in 50 ccm Wasser gelöst und nach Zusatz von 3 g Natriumacetat in der üblichen Weise mit 300 g 3%igem Natriumamalgam reduziert. Die mit Kaliumcarbonat in Freiheit gesetzte Base treibt man mit Wasserdampf über. Das mit Salzsäure schwach angesäuerte Destillat wird auf etwa 15 ccm eingedampft. Den zurückbleibenden gelblichen Sirup versetzt man mit 15 ccm eiskalter konzentrierter Kalilauge und äthert die freie Base aus. Nach dem Trocknen der ätherischen Lösung über Kaliumcarbonat wird im Vakuum destilliert. Bei 110° und 15 mm Druck geht die Alkoholbase als farbloses, in Wasser unlösliches Öl über. Die Ausbeute beträgt 40% der Theorie.

0.1556 g Subst.: 0.3912 g CO_2 , 0.1654 g H_2O .

$C_9H_{18}ON$. Ber.: C 68.73, H 12.18.
Gef.: C 68.6, H 11.9.

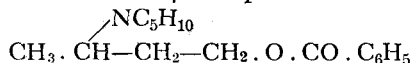
Die Alkoholbase bildet ein kristallinisches Goldsalz vom Schmelzpunkt 81°.

Jodmethylat. Zu einer Mischung von 0.5 g β -Piperidinobutylalkohol mit 0.5 ccm Alkohol wird 1 g Jodmethyl unter Kühlung langsam zugegeben. Nach dem Abdunsten im Exsiccator wird der Rückstand aus einer Mischung von Alkohol und Aceton umkristallisiert. Schmp. 112°.

0.1259 g Subst.: 0.0986 g AgJ.

$C_{10}H_{22}ONJ$. Ber.: J 42.43.
Gef.: J 42.3.

Benzoesäureester des β -Piperidinobutylalkohols.



Zu einer Mischung von 2 g β -Piperidinobutylalkohol mit 2 ccm Chloroform werden unter Kühlung 2.2 ccm Benzoylchlorid, das mit demselben Volumen Chloroform verdünnt ist, zugegeben. Nach einigen Stunden wäscht man mehrmals mit Äther, bis das sich auscheidende salzsaure Salz der Benzoylverbindung fest wird. Das Rohprodukt (3.7 g) wird aus trockenem Aceton umkristallisiert. Das Salz bildet feine Nadelchen vom Schmp. 159°. Es anästhesiert deutlich.

0.1510 g Subst.: 0.0740 g AgCl.

$C_{16}H_{24}O_2NCl$. Ber.: Cl 11.91.
Gef.: Cl 12.1.