

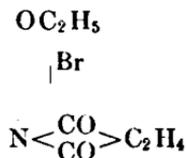
Mittheilungen.

211. A. Piutti: Ueber ein *o*-Brom-*p*-äthoxyphenylsuccinimid (Bromopyrantin.)

(Eingegangen am 7. Mai.)

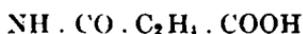
Die vor Kurzem erschienene Arbeit von O. Hodurek, über die Constitution eines Bromphenacetins (diese Berichte 80, 477) veranlasst mich, einige wenige Beobachtungen mitzutheilen, welche ich seit mehr als einem Jahr über eine analoge Bromverbindung, das Brom-äthoxyphenylsuccinimid gemacht habe in der Absicht zu sehen, wie sich die pharmakologische Wirkung des Pyrantins durch den Eintritt des Broms modificirte.

Dies Halogen reagirt schon bei Wasserbadtemperatur auf das in Eisessig gelöste *p*-Aethoxyphenylsuccinimid unter Entwicklung von Bromwasserstoff und Bildung eines Bromkörpers, welchem eine analoge Constitution wie der von der Fabrik vorm. Hoffmann & Schoetensack in Gernsheim a. Rh. dargestellten Bromverbindung des Phenacetins zukommt, d. h.



Die Stellung des Broms wurde durch Zersetzung der alkoholischen Lösung dieses Bromderivats durch Salzsäure und Abscheidung des Chlorhydrats des *o*-Bromphenetidins bestimmt. Aus dem Chlorhydrat, vermittelt der berechneten Menge Natriumcarbonat, wurde die freie Base erhalten, welche bei freiwilliger Verdunstung ihrer ätherischen Lösung in grossen gelblichen Krystallen ausschoss, die bei 47.2°—47.5° schmelzen und, vom Prof. E. Scacchi gemessen, identisch gefunden wurden mit denjenigen, welche das durch Zinnchlorür aus *o*-Brom-*p*-nitrophenetol (Schmp. 98°) dargestellte *o*-Bromphenetidin liefert.

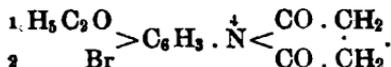
Vor dem Erscheinen der Arbeit Hodurek's war die Bestimmung nothwendig, weil Staedel (Ann. d. Chem. 217, 69) das *o*-Brom-*p*-phenetidin als ein braunes, nicht analysirbares Oel beschrieben hatte. Es wurden dann, zum Vergleich und zu Thierversuchen, einige Salze und Derivate dargestellt, darunter auch die *o*-Brom-*p*-äthoxyphenylsuccinaminsäure. (Schmp. 148—150°)



welche leicht durch Lösen des *o*-Brom-*p*-äthoxyphenylsuccinimids in Alkali und Fällen mit Salzsäure erhalten werden kann.

Ich gebe nun im Folgenden die Darstellungen und die Analyse der erhaltenen Verbindungen.

Darstellung des *o*-Brom-*p*-äthoxyphenylsuccinimids.



Zü gleichen Theilen von Imid und Eisessig (10 g), werden 0.75 Th. Brom (2.5 ccm) hinzugefügt; die Mischung erwärmt sich, und das Imid geht in Lösung. Beim Erwärmen auf dem Wasserbad findet eine starke Bromwasserstoffentwicklung statt, welche nach etwa $\frac{3}{4}$ Stunden aufhört. Beim Giessen der Masse in warmes Wasser fällt ein schweres, bald krystallinisch werdendes Oel aus, und beim Erkalten scheiden sich noch Krystalle derselben Substanz aus. Die auf ein Filter gebrachten Krystalle wiegen nach dem Trocknen 13.5 g (Theorie 13.6 g). Aus siedendem Alkohol umkrystallisirt, stellen sie dünne gelbe Nadeln dar, welche nach mehreren Krystallisationen farblos werden und bei 150—151° schmelzen. Sie lösen sich leicht in Alkohol, Chloroform, Essigsäure, wenig dagegen in Wasser und in Aether.

Analyse: Ber. für $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{BrNO}_3$.

Procente: C 48.32, H 4.03, N 4.69, Br 26.84.

Gef. » » 48.51, » 4.16, » 4.48, » 27.06.

Mol.-Gew. Ber. 298.

Gef. 300.

Das *o*-Brom-*p*-äthoxyphenylsuccinimid geht beim Erwärmen am Rückflusskühler mit concentrirter Salzsäure und einer zur Lösung nöthigen Menge Alkohol in Bernsteinsäure und

o-Brom-*p*-phenetidinchlorhydrat

Her. Dieses scheidet sich aus der Lösung in Form glänzender Blättchen aus, welche sich unter Violettfärbung bei 256°—257° zersetzen. Dieses Chlorhydrat kann auch direct aus dem Reactionsproduct des Broms und des Pyrantins erhalten werden, wenn man gleich mit Alkohol und Salzsäure so lange kocht, bis beim Erkalten die Masse krystallinisch erstarrt. Sie wird mit der Pumpe abfiltrirt und mit wenig conc. Salzsäure gewaschen und dann im Vacuum über Schwefelsäure und Aetzkalk getrocknet. Die Ausbeute ist theoretisch. Aus siedendem Wasser umkrystallisirt erhält man das Salz in Form von langen, glänzenden, platten Nadeln, welche leicht rosa gefärbt sind; seine verdünnten, besonders die warmen Lösungen sind aber durch Dissociation gefärbt. Man kann das Salz farblos in langen Nadeln oder Blättchen erhalten, wenn man es aus den wässrigen Lösungen durch conc. Salzsäure fällt, in welcher es wenig löslich ist. Mit Eisenchlorid und

mit Chlorwasserstoff giebt es die violette Indophenolreaction; mit Kaliumchromat oder Bichromat, wie auch mit Ferricyankalium entstehen wenig lösliche und gut krystallisirte Salze, welche durch einen Ueberschuss der Reagenz leicht oxydirbar sind.

Analyse: Ber. für $C_8H_{10}BrNO \cdot HCl$.

Procente: C 38.01, H 4.35, Cl 14.05, N 5.54.
Gef. » » 37.42, » 4.46, » 13.81, 14.00, » 5.32.



50 g des vorigen Chlorhydrats, in wenig Wasser gelöst, werden mit der berechneten Menge calcinirter Soda behandelt (8 g); es scheidet sich ein schweres, braunes Oel ab, welches mit lauwarmem Wasser gewaschen und im Exsiccator getrocknet, krystallinisch erstarrt. Unter 25 mm Druck destillirt, geht es bei ca. 200° als ein farbloses, bewegliches, stark lichtbrechendes Oel über, welches mit einem Glasstab berührt, sich in eine krystallinische weisse Masse umwandelt, welche aber am Licht und mit der Zeit braun wird. Die Base ist in Aether sehr leicht löslich, und durch freiwillige Verdunstung der Lösung im Dunkeln erhält man sie in grossen, wenig gefärbten Tafeln, welche bei 47.2—47.5° (Hodorek 46°) schmelzen und von Prof. E. Scacchi krystallographisch studirt worden sind. Die von ihm erzielten Resultate sind die folgenden:

»System Rhombisch.« $a : b : c = 0.7425 : 1 : 0.8433$.

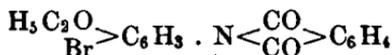
| | Berechnet | Gefunden |
|-----|-----------|-------------|
| am | 20° 22' | 20° 21' |
| bm | — | 69° 38' |
| bd | — | 74° 18' |
| be | 49° 52' | 50° 08' |
| de | 24° 26' | 24° 23' |
| dm | 84° 36' | 84° 31' |
| xem | 77° 02' | 77° 10' |
| dm' | 95° 24' | 95° 19' |
| dd' | 31° 24' | 31° 28 1/2' |

Die Krystalle sind kurze glatte Prismen von weiss-gelber, manchmal bräunlicher Farbe und wenig durchsichtig. Die Flächen m sind die einzigen, welche ein scharfes Bild geben. Die Spaltbarkeit nach B ist vollkommen, unvollständig nach C (001), welche in keinem Krystalle beobachtet worden ist. Optische Axenebene parallel (001), spitze Mittellinie senkrecht auf A (001).

Analyse: Ber. für $C_8H_{10}NOBr$.

Procente C 44.44, H 4.62, Br 37.03.
Gef. » » 44.78, » 4.77, » 37.28.

Von dieser Base wurden das Bromhydrat, das Sulfat, das Oxalat und das Succinylderivat, welches wie das ursprüngliche Derivat bei 150—151° schmolz, dargestellt. Das Phtalsäurederivat



wurde durch Erhitzen bis auf 200° des Bromphenetidins mit der äquimolekularen Menge Phtalsäureanhydrid erhalten. Es krystallisiert aus Essigsäure in bei 195—196° schmelzenden farblosen Nadeln, und kann auch direct durch Einwirkung des Broms in der Wärme auf das *p*-Aethoxyphenylphtalimid (Schmp. 204°) (Castellana, Orosi, Agosto 1893) erhalten werden.

Da, wie oben gesagt, ein Vergleich des von mir erhaltenen Bromphenetidins mit jenem von Staedel nicht möglich war, weil es von diesem Forscher als eine nicht analysirbare Flüssigkeit beschrieben wird, und da die Abhandlung von Hodurek noch nicht erschienen war, welcher die Constitution durch Ueberführung mittels salpetriger Säure in *o*-Bromphenetol (Sdp. 222°—226°) und des letzteren in *o*-Bromphenol (Sdp. 195°) bestimmt hat, so habe ich das *o*-Brom-*p*-

phenetidin aus dem *o*-Brom-*p*-nitrophenetol $\text{C}_6\text{H}_3 \begin{array}{c} \diagup \text{OC}_2\text{H}_5 \text{ 1} \\ \text{Br} \text{ 2} \\ \diagdown \text{NO}_2 \text{ 4} \end{array}$ dargestellt.

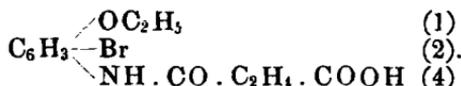
Die Bromirung des *p*-Nitrophenetols, welches mir freundlichst von den Farbwerken vorm. Meister, Lucius & Brüning in Höchst a. M. zur Verfügung gestellt wurde, gelingt sehr leicht, wenn der Nitrokörper mit 2 Mol. Brom auf dem Wasserbad erhitzt wird, bis die Bromwasserstoffentwicklung aufhört. Durch wiederholte Krystallisation aus Alkohol erhält man es in Form von langen gruppirten, stark brechenden und bei 98° schmelzenden Prismen.

24 g (1 Mol.) dieses *o*-Brom-*p*-Nitrophenetols werden während zwei Stunden am Rückflusskühler mit 35 g (6 Mol.) in 500 ccm 30-procentiger Salzsäure gelöstem Zinnchlorür gekocht und der nach dem Erkalten abgeschiedene, reichliche, krystallinische Niederschlag des Zinndoppelsalzes des *o*-Brom-*p*-phenetidins mit Schwefelwasserstoff behandelt. Aus der vom Schwefelzinn abfiltrirten und concentrirten Flüssigkeit erhält man durch conc. Salzsäure das Chlorhydrat des *o*-Brom-*p*-phenetidins in Form von weissen Nadeln,

welche mit Natriumcarbonat behandelt, die freie Base $\text{C}_6\text{H}_3 \begin{array}{c} \diagup \text{OC}_2\text{H}_5 \text{ (1)} \\ \text{Br} \text{ (2)} \\ \diagdown \text{NH}_2 \text{ (4)} \end{array}$

liefern. Die letztere besitzt denselben Schmelzpunkt, dieselbe Krystallform und die nämlichen Reactionen, wie die aus *o*-Brom-*p*-äthoxyphenylsuccinimid dargestellte Base. Ferner gab sie, mit Bernsteinsäure geschmolzen, das bei 150—151° schmelzende Succinylderivat, und mit Phtalsäureanhydrid die Substanz vom Schmp. 195—196°.

o-Brom-*p*-äthoxyphenylsuccinaminsäure,



Das *o*-Brom-*p*-äthoxyphenylsuccinimid ist in wässrig-alkoholischer Kalilauge löslich. Die Lösung giebt mit Salzsäure einen öligen, bald krystallinisch werdenden Niederschlag. Aus wässrigem Alkohol umkrystallisirt, erhält man weisse, bei 149—150° schmelzende Nadeln, welche sowohl in Wasser (in der Hitze werden sie von ihm z. Th. zersetzt) wie auch in Chloroform und Aether wenig löslich sind.

Titirung: Ber. für $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N} \cdot \text{NaBrO}_4$.

Procente: NaOH 12.65.

Gef. » » 12.44.

Das Silbersalz wird aus der mit Natron neutralisirten Lösung mit der berechneten Menge Silbernitrat erhalten. Es stellt einen krystallinischen voluminösen Niederschlag dar, welcher gewaschen und getrocknet folgendes Resultat liefert.

Analyse: Ber. für $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NBrO}_4 \cdot \text{Ag}$.

Procente: Ag 25.43.

Gef. » » 25.36.

Hr. Dr. C. Gioffredi, Assistent an der hiesigen Universität, ist mit der physiologischen Untersuchung der oben beschriebenen Derivate beschäftigt. Er hat mir vorläufig Folgendes mitgetheilt: Das Chlorhydrat des *o*-Brom-*p*-phenetidins hat gegenüber dem Phenacetin und dem Pyrantin ein höheres toxisches Vermögen. Es ruft bei Thieren eine starke Temperaturerniedrigung, Parese und dann eine progressive allgemeine Lähmung hervor. Die Thiere sterben mit schwerem Collaps in Folge der Lähmung der Lunge und des Herzens. Es wirkt energisch auf Blut, indem es das Oxyhämoglobin in Metahämoglobin umwandelt.

Das *o*-Brom-*p*-äthoxyphenylsuccinimid (Brompyrantin), auch in grösserer Menge innerlich gegeben, ruft keine bemerkenswerthen Functionsstörungen hervor, wahrscheinlich in Folge seiner Unlöslichkeit.

Hr. Dr. Gioffredi studirt auch das Natriumsalz der *o*-Brom-*p*-äthoxyphenylsuccinaminsäure (lösliches Brompyrantin) und wird später darüber mittheilen.

Napoli, R. Università, April 1897.