

Die abgekühlte Lösung wird mit 10 ccm einer etwa $\frac{1}{5}$ -n. Cyankalium-Lösung versetzt. Man fügt 5 Tropfen einer 10-proz. Jodkalium-Lösung zu und titriert den Überschuß des Cyankaliums mit einer $\frac{1}{30}$ -n. Silbernitrat-Lösung zurück. Das Auftreten einer Trübung von Jodsilber zeigt das Ende der Titration an.

Der Titer der Cyankalium-Lösung muß jeden Tag von neuem festgestellt werden, da er langsam abnimmt. Man pipettiert zu diesem Zweck 10 ccm der Cyankalium-Lösung ab, verdünnt mit etwa 30 ccm Wasser, setzt einige Tropfen Ammoniak und 5 Tropfen 10-proz. Jodkalium-Lösung zu und titriert wie oben angegeben mit $\frac{1}{30}$ -n. Silbernitrat-Lösung. Bezeichnet man die bei dieser Einstellung verbrauchte Anzahl von ccm mit a, die bei der Rücktitration verbrauchte mit b, so gibt die Differenz $a - b$ die Anzahl der für die Titration des Quecksilbers verbrauchten ccm $\frac{1}{30}$ -n. Silbernitrat-Lösung an.

1 ccm der $\frac{1}{30}$ -n. Silbernitrat-Lösung entspricht 0.01 g Quecksilber.

Beleganalysen:

Quecksilberdiphenyl: 0.2470 g Sbst.: 13.95 ccm $\frac{1}{30}$ -n. AgNO_3 .

$\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{Hg}$. Ber. Hg 56.50. Gef. Hg 56.48.

Quecksilberbenzoat: 0.2476 g Sbst.: 22.4 ccm $\frac{1}{30}$ -n. AgNO_3 .

$\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{O}_4\text{Hg}$. Ber. Hg 45.25. Gef. Hg 45.23.

Quecksilberbismitrophenol (D. R. P. 272 289): 0.2543 g Sbst.: 10.7 ccm $\frac{1}{30}$ -n. AgNO_3 .

$\text{C}_{12}\text{H}_8\text{O}_6\text{N}_2\text{Hg}$. Ber. Hg 42.02. Gef. Hg 42.08.

236. Julius v. Braun und Otto Braunsdorf: Ungesättigte Reste in chemischer und pharmakologischer Beziehung.

(II. Mitteilung¹⁾).

[Aus d. Chem. Institut d. Landwirtschaftl. Hochschule Berlin und d. Chem. Institut d. Universität Frankfurt a. M.]

(Eingegangen am 12. Juli 1921.)

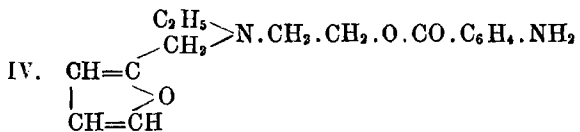
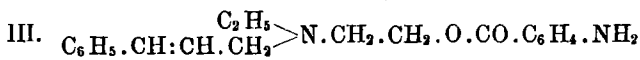
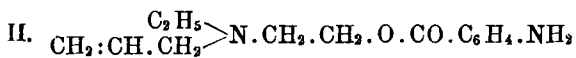
Bei der Untersuchung einer Reihe von Derivaten des Tropan-Ringes, welche die physiologisch wichtigen strukturellen Elemente des Tropa-Cocains (tertiärer basischer Stickstoff und benzoilyliertes Hydroxyl) oder Cocains (tertiärer basischer Stickstoff, benzoilyliertes Hydroxyl und esterifiziertes Carboxyl) enthalten, wurde von dem einen von uns in Gemeinschaft mit E. Müller²⁾ und K. Räth³⁾ die sehr bemerkenswerte Beobachtung gemacht, daß die anästhesierende Wirkung dieser Stoffe ganz allgemein eine Steigerung erfährt, wenn in dem Tropan-Ring eine Doppelbindung erzeugt wird. Nachdem wir schon früher³⁾ darauf aufmerksam gemacht hatten, daß wenigstens der

¹⁾ I. Mitteilung: B. 51, 79 [1918].

²⁾ B. 50, 235 [1917].

³⁾ B. 53, 601 [1920].

ungesättigte Allylrest vielfach durch seine Gegenwart recht merkwürdige Erscheinungen auf pharmakologischem Gebiet bedingt, lag es für uns nahe, aus dem engen Rahmen der Tropan-Abkömmlinge heraustretend, die Frage zu untersuchen, ob auch einer anderen Körperklasse angehörende Stoffe, die sich durch anästhesierende Fähigkeiten auszeichnen, in bezug auf den Grad dieser Wirkung eine merkliche Änderung erfahren, wenn in ihrem Molekül eine Doppelbindung erzeugt wird. Wir wandten uns, um zunächst im Gebiete relativ einfach gebauter Substanzen zu bleiben, dem Novocain (I.) zu, bei welchem die gewünschte strukturelle Umformung sich dadurch erzielen ließ, daß wir eine der am Stickstoff befindlichen Äthylgruppen entfernten und durch ungesättigte Reste ersetzten. Dabei kam uns wieder zum Bewußtsein, wie beengt wir in der Wahl der Mittel sind, wenn es sich um ein im Grunde so einfaches Problem handelt, und wie wichtig es für die organische Chemie wäre, parallel zu der Unzahl gesättigter Alkylhalogene, die wir kennen, auch über eine gewisse Anzahl ungesättigter Stoffe dieser Art zu verfügen. Was uns heute nach dieser Richtung zur Verfügung steht, sind im wesentlichen bloß die Halogenide der Allyl- und Styrylreihe. Wir haben beide benutzt, um parallel zu I. die Verbindungen II. und III. aufzubauen, und fügten dann noch als drittes Glied die Verbindung IV. hinzu, die den schon etwas komplizierteren Furomethylrest aufweist.



Die pharmakologische Untersuchung, die Hr. Geh. Rat Pohl in Breslau auszuführen die Freundlichkeit hatte, ergab nun das sehr bemerkenswerte Resultat, daß die chemischen Analoga II. und III. des Novocains diese Substanz weit in ihrer anästhesierenden Wirkung übertreffen: noch 0.25-proz. Lösungen sind beim Frosch leitungsanästhetisch sicher und prompt wirksam, während Parallelversuche beim Novocain schon bei 1-proz. Lösungen ergaben, daß sie unzuverlässig sind und nur schwach wirken. Was die Substanz IV. betrifft, so ist sie mit dem Novocain ungefähr auf dieselbe Stufe zu stellen: das ist nicht weiter erstaunlich und bedeutet wohl auch keinen Wider-

spruch gegenüber dem Befund bei II. und III., denn einmal werden durch den weit komplizierter gebauten Furankern mit seiner Sauerstoffbrücke ganz neue konstitutionelle Momente in das Problem hineingetragen, und dann darf auch nicht außer acht gelassen werden, daß die beiden zueinander konjugierten Doppelbindungen des Furomethylrestes sich vielleicht gegenseitig in ihrer Wirkung bis zum gewissen Grade aufheben. Daß eine vereinzelt Doppelbindung einen Effekt zweifellos hervorbringen kann, ist wohl durch die Untersuchung von II. und III. erwiesen; was noch nicht beantwortet ist, das ist die Frage, ob dazu wie bei II. und III. eine β, γ -Stellung der Doppelbindung zum Stickstoff nötig ist, die chemisch nach früherer Feststellungen¹⁾ eine sehr lockere Bindung des ganzen ungesättigten Restes an den Stickstoff bedingt, oder ob die Doppelbindung sich auch in eine weitere Entfernung begeben kann, ohne ihren physiologischen Einfluß einzubüßen. Aus vorhin erwähnten Gründen läßt sich zurzeit diese Frage experimentell noch nicht gut in Angriff nehmen; sie wird eine Bearbeitung finden können, sobald unsere Kenntnis ungesättigter Basen oder ungesättigter Halogenverbindungen eine Vertiefung erfahren haben wird.

Versuche.

[*p*-Aminobenzoyl- β -oxyäthyl]-äthyl-allyl-amin (II.).

Zur Darstellung der in der Überschrift genannten Base gingen wir aus von Allylamin, $C_3H_5.NH_2$, das durch Einwirkung von Äthyljodid in das Äthyl-allyl amin, $C_2H_5.NH.C_3H_5$, dann durch Anlagerung von Äthylenoxyd in Äthyl-allyl-oxyäthyl-amin, $C_2H_5.N(C_2H_5).CH_2.CH_2.OH$, durch Angliederung des *p*-Nitrobenzoylrestes in [*p*-Nitrobenzoyl- β -oxyäthyl]-äthyl-allyl-amin, $C_2H_5.N(C_2H_5).CH_2.CH_2.O.CO.C_6H_4.NO_2$, und endlich durch Reduktion in die zugehörige Aminoverbindung verwandelt wurde.

Das Äthyl-allyl-amin läßt sich mit leidlicher Ausbeute gewinnen, wenn man Allylamin und Äthyljodid unter den schon vor längerer Zeit von Rinne²⁾ angegebenen Bedingungen aufeinander einwirken läßt. Die Menge des bei 81–87° siedenden Reaktionsproduktes, das fast ausschließlich aus der gesuchten sekundären Base besteht und für die weiteren Umsetzungen rein genug ist (völlig reines Äthyl-allyl-amin siedet bei 84°), beträgt rund 45% der Theorie. Wenig günstig im Vergleich zu den meist beobachteten Umsetzungen sekundärer Basen mit Äthylenoxyd verläuft die Reaktion in unserem

¹⁾ J. v. Braun und Z. Köhler, B. 51, 79 [1918].

²⁾ A. 168, 261 [1873].

Fall. Wenn man die Komponenten in äquimolekularen Mengen in 10-proz. Chloroform-Lösung bei Gegenwart einer Spur Wasser bei 60° 6—7 Stdn. aufeinander einwirken läßt, so erhält man beim Fraktionieren des Reaktionsproduktes bis 180° einen nicht unbedeutenden Vorlauf, während die Hauptmenge sich zwischen 182° und 188° verflüchtigt. Wiederholtes Fraktionieren liefert daraus das neue Alkamin als farblose, basisch riechende, in Wasser lösliche Flüssigkeit vom Sdp. 183—184°. Die Ausbeute beträgt nur 40 % der Theorie.

0.1163 g Sbst.: 0.2778 g CO₂, 0.1263 g H₂O. — 0.1178 g Sbst.: 11.2 ccm N (19°, 760 mm).

C₇H₁₅ON. Ber. C 65.11, H 11.63, N 10.85.

Gef. » 65.14, » 12.00, » 10.88.

Die *p*-Nitrobenzoylierung der Oxybase wird am besten genau so wie beim Diäthyl-oxyäthyl-amin¹⁾ durch Erwärmen mit *p*-Nitrobenzoylchlorid (1.5 Mol.) in Benzollösung auf dem Wasserbade durchgeführt. Die sich zuerst gelb färbende und trübende, dann ein Öl absetzende Flüssigkeit wird nach ca. 2 Stdn. abgekühlt, mit verd. Salzsäure versetzt, die filtrierte, gelblich gefärbte, wäßrige Lösung mit Pottasche alkalisch gemacht, das ausfallende gelbe Öl in Äther aufgenommen, getrocknet und der Äther verjagt. Das zurückbleibende [*p*-Nitrobenzoyl-β-oxyäthyl]-äthyl-allyl-amin erstarrt zwar bei starkem Abkühlen leicht und vollständig zu einer strahligen Krystallmasse, schmilzt aber — im Gegensatz zum analogen Derivat der Novocainreihe — schon bei 0°.

Sein Chlorhydrat ist ölig. Das zugehörige Platinsalz fällt zuerst als Öl aus, verwandelt sich aber allmählich in einen feinen, rotgelben Krystallbrei und krystallisiert aus heißem Wasser in schönen, orange-gelben Nadelchen vom Schmp. 155—156°.

0.1342 g Sbst.: 0.1712 g CO₂, 0.0496 g H₂O. — 0.0980 g Sbst.: 0.0198 g Pt.

C₂₈H₂₈O₈N₄Cl₆Pt. Ber. C 34.78, H 3.93, Pt 20.19.

Gef. » 34.81, » 4.11, » 20.21.

Das Pikrat ist fest und stellt nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol schöne gelbe Plättchen vom Schmp. 107—108° dar.

0.1241 g Sbst.: 15.2 ccm N (21°, 760 mm).

C₂₀H₂₁O₁₁N₅. Ber. N 13.80. Gef. N 13.89.

Die Reduktion zur Aminbenzoyl-Base wird am besten mit Zinnchlorür und Salzsäure in der üblichen Weise — erst bei Zimmerwärme, zum Schluß kurze Zeit auf dem Wasserbade — durchgeführt. Beim Alkalischemachen scheidet sich das Reduktionsprodukt als zähes, gelbes Öl von ausgesprochen basischem Geruch ab, das im Gegensatz

¹⁾ Einhorn, A. 271, 134 [1893].

zum Novocain auch bei andauerndem Abkühlen nicht erstarrt. Daß es rein ist, das zeigte die Untersuchung seiner Salze.

Das Platinsalz, das aus dem festen, aber ungemein hygroskopischen Chlorhydrat sich sofort fest absetzt, ist auch in heißem Wasser recht schwer löslich. Nach dem Umkrystallisieren färbt es sich bei 195° dunkel und schmilzt unter Zersetzung bei 205°.

0.0985 g Sbst.: 0.0288 g Pt.

$C_{14}H_{22}O_2N_2Cl_6Pt$. Ber. Pt 29.63. Gef. Pt 29.24.

Das Pikrat scheidet sich erst ölig ab, wird bald fest und läßt sich aus wenig Alkohol gut umkrystallisieren. Es schmilzt bei 137°.

0.1343 g Sbst.: 0.2490 g CO_2 , 0.0615 g H_2O . — 0.1218 g Sbst.: 16.1 ccm N (25°, 761 mm).

$C_{20}H_{23}O_9N_5$. Ber. C 50.32, H 4.82, N 14.68.

Gef. » 50.56, » 5.08, » 14.84.

Zur pharmakologischen Untersuchung diente hier und bei den zwei weiter unten beschriebenen Analogen des Novocains eine aus frisch dargestellter und durch die Analyse eines der Salze auf die Reinheit geprüfter Base bereitete wäßrige Chlorhydrat-Lösung.

[*p*-Aminobenzoyl- β -oxyäthyl]-äthyl-styryl-amin (III).

Der Aufbau der Verbindung geschah ganz ähnlich wie der der Base (II.), indem Äthylamin als Ausgangsprodukt diente.

Die Einwirkung von Cinnamylbromid, $C_6H_5 \cdot CH:CH \cdot CH_2Br^1$), auf Äthylamin führt, auch wenn das Amin in bedeutendem Überschuß angewandt wird, niemals zu einer vorwiegenden Bildung des sekundären Äthyl-styryl-amins, $C_2H_5 \cdot NH \cdot CH_2 \cdot CH:CH \cdot C_6H_5$, vielmehr entsteht daneben immer reichlich die tertiäre Distyrylbase, $C_2H_5 \cdot N[CH_2 \cdot CH:CH \cdot C_6H_5]_2$ und das quartäre Produkt, $C_2H_5 \cdot N[CH_2 \cdot CH:CH \cdot C_6H_5]_3 \cdot Br$. Am zweckmäßigsten fanden wir es, Äthylamin und Styrylbromid im Verhältnis von 4 Mol.: 1 Mol. in ca. 30-proz. Benzollösung im Rohr unter Eiskühlung zusammenzubringen, langsam Zimmertemperatur annehmen zu lassen und dann 4 Stdn. auf 100° zu erwärmen. Bei der üblichen Verarbeitung erhält man neben reichlichen Mengen der quartären Verbindung ein in Äther lösliches Gemisch der sekundären und tertiären Base, von denen die erstere beim Fraktionieren unter 9 mm bei 130—140°, die letztere bei 230—240° übergeht.

Das Äthyl-distyryl-amin siedet beim nochmaligen Destillieren im wesentlichen bei 235—240° (9 mm) und erstarrt nach dem Erkalten zu einer weißen, nach dem Aufstreichen auf Ton bei 44—45° schmel-

¹⁾ Bezüglich der Darstellung vergl. J. v. Braun und Z. Köhler, B. 51, 82 [1918].

zenden Krystallmasse¹⁾. Die Menge entspricht etwa 25 % des Styryl-bromids.

Das Pikrat schmilzt bei 125—126°.

0.1075 g Sbst.: 9.9 ccm N (12°, 779 mm).

$C_{26}H_{26}N_4O_7$. Ber. N 11.06. Gef. N 11.05.

Das Chlorhydrat ist ölig und in Wasser schwer löslich.

Das Äthyl-styryl-amin zeigt bei nochmaligem Rektifizieren den Sdp. 129—131° (9 mm) und stellt eine farblose, leicht bewegliche Flüssigkeit von starkem basischen Geruch dar. Die Menge entspricht 35—40 % des angewandten Bromids.

0.1255 g Sbst.: 0.3778 g CO_2 , 0.1077 g H_2O . — 0.1399 g Sbst.: 10.3 ccm N (14°, 760 mm).

$C_{11}H_{15}N$. Ber. C 82.00, H 9.31, N 8.69.

Gef. » 82.10, » 9.53, » 8.68.

Das Chlorhydrat ist fest, in Wasser und Alkohol leicht löslich, schmilzt bei 163° und liefert mit Platinchlorid ein gut aus Wasser krystallisierendes Platinsalz vom Zers.-Pkt. 206°.

0.1727 g Sbst.: 0.0156 g Pt.

$C_{22}H_{22}N_2Cl_6Pt$. Ber. Pt 26.64. Gef. Pt 26.40.

Das Pikrolonat krystallisiert aus Alkohol in langen Prismen vom Schmp. 215—216°, das in Alkohol leichter lösliche Pikrat in dunkelgelben Blättchen vom Schmp. 120°.

0.1717 g Sbst.: 21.2 ccm N (15°, 762 mm).

$C_{17}H_{19}N_4O_7$. Ber. N 14.36. Gef. N 14.43.

Die Umsetzung des Äthyl-styryl-amins mit Äthylenoxyd verläuft unter den vorhin angegebenen Bedingungen auscheinend recht glatt, aber das entstehende Äthyl-styryl β -oxyäthyl-amin, $C_2H_5.N(CH_2.CH:CH.C_6H_5).CH_2.CH_2.OH$, läßt sich nicht ganz ohne Zersetzung destillieren: beim ersten Fraktionieren gehen über 80 % — einen geringen Rückstand hinterlassend — unter 10 mm bei 180—200° über, beim zweiten Fraktionieren verflüchtigen sich bei dieser Temperatur nur mehr 50 %, während wieder ein dunkler Rückstand zurückbleibt. Die neue Base ist farblos, ziemlich dickflüssig und besitzt einen eigenartigen Geruch.

0.1298 g Sbst.: 7.6 ccm (13°, 768 mm).

$C_{13}H_{19}ON$. Ber. N 6.83. Gef. N 6.96.

¹⁾ H. Emde beschreibt in seiner Habilitationsschrift (Braunschweig, 1909) die Verbindung, die er bei der Reduktion des Äthyl-tristyryl-ammoniumchlorids gewonnen hat, als gelbliches Öl vom Sdp. 110°. Offenbar liegt hier ein Druckfehler vor.

Die *p*-Nitrobenzoylverbindung stellt ein dickes gelbes Öl dar, das ganz langsam in der Kälte zu erstarren beginnt. Von den Salzen eignet sich zur Charakteristik das auch in heißem Alkohol ziemlich schwer lösliche Pikrolonat.

0.1195 g Sbst.: 0.2545 g CO₂, 0.0578 g H₂O. — 0.1082 g Sbst.: 12.3 ccm N (13°, 768 mm).

C₂₃H₂₀O₉N₆. Ber. C 58.25, H 4.85, N 13.59.

Gef. » 58.09, » 5.37, » 13.51.

Bei der Reduktion mit Zinnchlorür und Salzsäure bildet sich ein sehr schwer lösliches Zinndoppelsalz als dicke gelb-braune Masse, die die Ausgangsbasis umhüllt und zum Teil der Reduktion entzieht; es empfiehlt sich daher, durch Zusatz von etwas Alkohol die Löslichkeit zu erhöhen. Das gebildete [*p*-Aminobenzoyl-β-oxyäthyl]-äthyl-styryl-amin ist ebenso wenig kristallisierbar, wie die Allylverbindung (II.), kann aber analysenrein erhalten werden, wenn man es in Äther aufnimmt, mit geblühter Pottasche trocknet, den Äther abdestilliert und das zurückbleibende gelbliche Öl im Vakuum bei 60° bis zur Gewichtskonstanz trocknet.

0.1788 g Sbst.: 0.4849 g CO₂, 0.1266 g H₂O. — 0.1622 g Sbst.: 12.7 ccm N (17°, 768 mm).

C₂₀H₂₁O₂N₂. Ber. C 74.07, H 7.41, N 8.65.

Gef. » 73.96, » 7.86, » 9.06.

Die Salze der Base zeichnen sich alle durch mangelnde Kristallisationsfreudigkeit aus; auch die Acetylverbindung ist ölig und liefert ein öliges Chlorhydrat und Pikrat.

[*p*-Aminobenzoyl-β-oxyäthyl]-äthyl-furomethyl-amin (IV.).

Zweckmäßiger als durch Behandlung von Äthylamin mit dem zwar bekannten¹⁾, aber äußerst unbeständigen Furomethylbromid, C₄H₂O·CH₂·Br, gewinnt man das Furomethyl-äthyl-amin, C₄H₂O·CH₂·NH·C₂H₅, nach Schwabbauer²⁾ durch Reduktion von Furfuryliden-äthylamin; die Ausbeute an der sekundären Base beträgt fast 60 % der Theorie, ihren Siedepunkt unter Atmosphärendruck fanden wir bei 168—170°, die Schmelzpunkte der Salze ein wenig abweichend von den Angaben von Schwabbauer: den des Pikrats bei 116° (statt bei 111°), den des Chlorhydrats bei 130—131° (statt bei 120°).

0.2356 g Sbst.: 0.2080 g AgCl.

C₇H₁₂ONCl. Ber. Cl 21.98. Gef. Cl 21.84.

Das durch 9-stündige Einwirkung von Äthylenoxyd bei 55° gebildete β-Oxyäthyl-Derivat, C₄H₂O·CH₂·N(C₂H₅)·CH₂·CH₂·OH,

¹⁾ J. v. Braun und Z. Köhler, l. c.

²⁾ B. 35, 410 [1902].

geht beim ersten Fraktionieren in einer Ausbeute von 70 % unter 12 mm bei 120—130° über. Die Hauptmenge läßt sich daraus als einheitlich bei 127° siedende, schwach gelblich gefärbte Flüssigkeit herausdestillieren.

0.1508 g Sbst.: 0.3534 g CO₂, 0.1239 g H₂O. — 0.1499 g Sbst.: 11.1 ccm N (15°, 760 mm).

C₉H₁₅O₂N. Ber. C 63.90, H 8.87, N 8.30.
Gef. » 63.92, » 9.13, » 8.63.

Das Pikrat ist ölig, das Pikrolonat dagegen fest und krystallisiert gut aus Alkohol. Schmp. 159°.

0.0999 g Sbst.: 14.3 mm N (17°, 757 mm).

C₁₉H₂₃O₇N₅. Ber. N 16.24. Gef. N 16.46.

Das Produkt der Behandlung mit *p*-Nitro-benzoylchlorid ist zwar ebenso ölig, wie die analogen Verbindungen der Allyl- und Styryl-Reihe, liefert aber gut krystallisierende Salze.

Das Pikrolonat schmilzt nach dem Umlösen aus Alkohol bei 164°, das in Alkohol und in Wasser auch in der Wärme ziemlich schwer lösliche und daraus gut krystallisierende Pikrat bei 119°.

0.1648 g Sbst.: 0.2896 g CO₂, 0.0628 g H₂O. — 0.1001 g Sbst.: 11.3 ccm N (17°, 751 ccm).

C₂₂H₂₁O₁₂N₅. Ber. C 48.26, H 3.83, N 12.80.
Gef. » 47.93, » 4.23, » 13.00.

Ebenso ölig wie die Nitroverbindung ist auch die Aminoverbindung, die in der bei (III.) beschriebenen Weise gereinigt werden mußte. Zum Unterschied von der Nitroverbindung liefert sie ein Pikrat, das aus Alkohol nur ganz langsam in undeutlich krystallinischer Form herauskommt.

0.1763 g Sbst.: 0.3272 g CO₂, 0.0781 g H₂O. — 0.1108 g Sbst.: 12.6 ccm N (12°, 764 mm).

C₂₂H₂₂O₁₂N₅. Ber. C 51.06, H 4.45, N 13.51.
Gef. » 50.60, » 4.92, » 13.51.