

man kann feststellen, daß die Löslichkeit der Stearate geringer ist und daß die Bildung der kolloidalen Micellen ein Maximum der Oberflächenspannung bedingt.

Den HHrn. Professoren E. Angelescu und Cr. Musceleanu möchten wir für ihre wertvolle Unterstützung und ihre Ratschläge unseren lebhaftesten Dank aussprechen.

## 10. Karl Heinrich Slotta und Richard Kethur: Zur Synthese sympathomimetisch wirkender Localanästhetica.

[Aus d. Chem. Institut d. Universität Breslau.]

(Eingegangen am 6. Dezember 1937.)

Da die synthetischen Localanästhetica keine sympathomimetische Wirkung besitzen, injiziert man sie meistens in Kombination mit Sympathomimeticis, um ihre Wirkung möglichst lange an der Injektionsstelle festzuhalten. So wird z. B. Novocain mit Suprarenin kombiniert. Vergleicht man die Konstitution synthetischer Localanästhetica, so ergibt sich, daß sie fast ausschließlich alkylsubstituierte  $\beta$ -Amino-äthanole oder  $\gamma$ -Aminopropanole sind, die mit *p*-Amino-benzoesäure (Novocain, Tutocain oder Pantocain) oder mit Benzoesäure (Stovain) verestert sind. Schon der Benzoesäure- $[\beta$ -diäthylamino-äthyl]-ester ist ein Localanestheticum, und die Gruppierung  $C_6H_5 \cdot CO_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot N(R)_2$  stellt den Grundtyp vieler Localanästhetica dar.

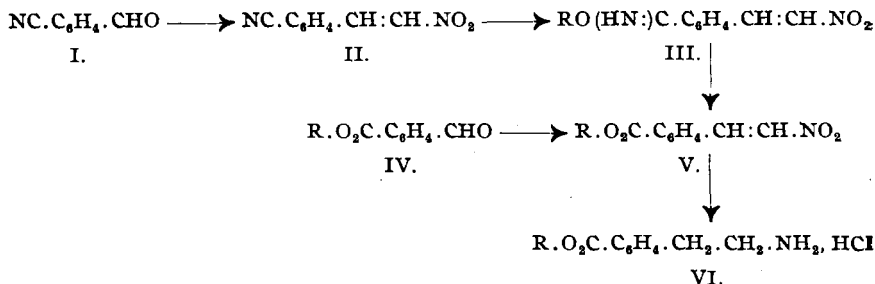
Andererseits ist bekannt, daß Aryl-äthylamine sympathomimetisch wirken, im einfachsten Falle also  $\beta$ -Phenyl-äthylamin,  $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot NH_2$ , den Grundtypus der Sympathomimetica darstellt. Unseres Wissens hat man noch nie versucht, diese beiden charakteristischen Atomgruppierungen eines veresterten Aminoalkohols und eines Äthylamins an ein und demselben Benzolkern zu verknüpfen. Solche Substanzen, also die Ester der  $\beta$ -[Carboxy-phenyl]-äthylamine,  $RO_2C \cdot C_6H_4 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot NH_2$ , müssen nach diesen Überlegungen localanästhetische und sympathomimetische Eigenschaften in sich vereinigen. Wir haben zunächst die Synthese der Methyl- und Äthylester durchgeführt und darüber hinaus schon Versuche zur Darstellung der Alkylamin-alkylester unternommen.

Da die *o*-Aminobenzoesäure-ester als Localanästhetica keine Bedeutung besitzen, beschränkten wir uns auf die Herstellung der *m*- und *p*-Derivate.

Für uns lag es nahe, die Synthese durch elektrolytische Reduktion der  $\omega$ -Nitro-styrole, die noch eine veresterte Carboxyl-Gruppe enthielten (V), durchzuführen.<sup>1)</sup> Wenn diese auch nicht so glatt wie im Falle des Mezcalins verlief, so bot sie doch keine wesentliche Schwierigkeit. Viel unangenehmer war die Beschaffung der Ausgangssubstanz. Für die Herstellung von *m*-Carboxymethyl- $\omega$ -nitro-styrol (V) versuchten wir zunächst einmal im *m*-Cyan-benzaldehyd die Aldehyd-Gruppe zum Nitrostyrol umzusetzen und dann aus der Cyan-Gruppe den Methylester zu machen. *m*-Cyan-benzal-

<sup>1)</sup> K. H. Slotta u. G. Szyszka, Journ. prakt. Chem. [2] **137**, 344 [1933].

dehyd (I)<sup>2)</sup> ließ sich mit Nitromethan zum *m*-Cyan- $\omega$ -nitro-styrol (II) in leidlicher Ausbeute umsetzen. Im Gegensatz zum *m*-Cyan-benzaldehyd, dessen Nitril-Gruppe äußerst träge ist, ließ sich die Nitril-Gruppe des *m*-Cyan- $\omega$ -nitro-styrols mit Methanol und Chlorwasserstoff zum Iminoäther umsetzen. Aber aus dem schon in geringer Menge entstandenen salzsauren Methylimino-äther der  $\omega$ -Nitro-styrol-*m*-carbonsäure (III) konnte durch Verseifen mit warmem Wasser nur äußerst wenig des *m*-Carboxy-methyl- $\omega$ -nitro-styrols (V) erhalten werden.



Viel besser ist es, am Benzolkern zunächst einmal die Ester-Gruppe fertig zu haben und eine Aldehyd-Gruppe mit Nitromethan zur Nitrostyrol-Gruppe und dann weiter zum Äthylamin aufzubauen (Formeln IV, V, VI). Wir haben auf diesem Wege sowohl die *m*- wie die *p*-Methyl- wie Äthylester herstellen können. Die größte Schwierigkeit macht die Beschaffung der Terephthal- und Isophthal-aldehydsäure-ester (IV), die wir für diese Synthesen als Ausgangsmaterial brauchten. Wir haben für die Herstellung dieser Substanzen neue Wege ausgearbeitet, über die wir noch berichten wollen.

Die durch die elektrolytische Reduktion der  $\omega$ -Nitro-styrole gewonnenen *m*- und *p*-Carboxalkyl- $\beta$ -phenyl-äthylamin-hydrochloride sind weiße, kristallisierte, luftbeständige Salze, die spielend wasserlöslich sind. Die *p*-Derivate besitzen ein ausgeprägtes Anästhesievermögen, während die *m*-Verbindungen unwirksam sind. Ob diese Substanzen eine praktische Bedeutung für die Medizin haben werden, läßt sich noch nicht übersehen.

Um zu den Amino-estern der Carboxy-phenyl-äthylamine der Formel  $\text{H}_2\text{N} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CO}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N}(\text{R})_2$  zu kommen, erschien der Weg über gechlorte Ester, z. B. *p*-[Carboxy- $\beta$ -chloräthyl]-phenyl-äthylamin,  $\text{H}_2\text{N} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CO}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}$ , aussichtsreich, die man dann mit Diäthylamin umsetzen könnte.

Leider konnten bei den Versuchen, aus den Terephthal- und Isophthal-aldehydsäure- $[\beta$ -chloräthyl]-estern die entsprechenden  $\omega$ -Nitro-styrole darzustellen, keine einheitlichen Produkte erhalten werden. Die vermeintlichen Styrole fielen aus der Eis-Salzsäure-Kältemischung in zusammengeballten, weichen, gummiartigen Massen aus. Mit Äther konnten reichlich Schmierer entfernt werden, aber die zurückgebliebenen festen Produkte wiesen nach öfterem Umlösen einen zu hohen Stickstoffgehalt auf. In Toluol suspendiert,

<sup>2)</sup> Organ. Synthesen 13, 28 [1933].

reagierten sie heftig mit Diäthylamin, aber aus den entstandenen dunkelbraunen Schmierien ließ sich kein einheitlicher Stoff isolieren. Die elektrolytische Reduktion der rohen Styrole führte neben starker Zersetzung zu aminartigen Substanzen; deren Hydrochloride waren aber derartig hygroskopisch, daß wir aus der spärlichen Menge keinen reinen Stoff isolieren konnten. Als wir versuchten, Terephthal-aldehydsäurechlorid in Benzol mit Diäthylamino-äthanol zum Terephthal-aldehydsäure-[diäthylamino-äthyl]-ester zu kondensieren, gelang dies wohl, aber wir erhielten mit Nitromethan kein Nitrostyrol. Auf Grund dieser Erfahrungen erscheint uns für die Herstellung der Alkylamino-alkyl-ester dieser Körperklasse, die das größte praktische Interesse haben, nur ein Weg offen:

Die Estergruppen der jetzt verhältnismäßig leicht zugänglichen *m*- und *p*-Carboxyalkyl- $\beta$ -phenyl-äthylamine konnten wir mit methylalkoholischer Kalilauge leicht zu den Carboxy-phenyl-äthylaminen verseifen. Diese  $\omega$ -Amino-äthyl-benzoesäuren reagierten mit Thionylchlorid unter starker Zersetzung. Schützt man aber die Aminogruppen durch vorherige Behandlung mit Chlorkohlensäure-ester, so lassen sie sich mit Thionylchlorid chlorieren. In üblicher Weise kann man aus diesen Säurechloriden dann die Alkyl-aminoalkyl-ester herstellen.

### Beschreibung der Versuche.

#### 1) *m*-Cyan- $\omega$ -nitro-styrol (II).

Zunächst wurde aus dem 87.9-proz. techn. *m*-Nitro-benzaldehyd durch Destillation bei Unterdruck reiner *m*-Nitro-benzaldehyd vom Schmp. 58° hergestellt. Aus 100 g dieses Aldehyds wurde durch Reduktion mit 450 g Zinnchlorür in 600 ccm konz. Salzsäure eine Lösung des *m*-Amino-benzaldehyds gewonnen. Nach Diazotieren mit 46 g Natriumnitrit wurde der entstandene gelbliche, dünne Brei sofort in eine 90° warme Kaliumcuprocyanidlösung aus 205 g kryst., techn. Kupfersulfat, 1200 ccm Wasser und 224 g Kaliumcyanid in dünnem Strahle eingetragen. Aus der gleichzeitig mit Luft gerührten Lösung destillierte der *m*-Cyan-benzaldehyd, zuletzt mit überhitztem Wasserdampf, ab. Ausb. 52 g *m*-Cyan-benzaldehyd (I) vom Sdp.<sub>11</sub> 104° (60% d. Th.).

Eine Lösung von 26 g *m*-Cyan-benzaldehyd in 50 ccm Äthanol wurde mit 24 ccm Nitromethan versetzt, unter Rühren auf 0° abgekühlt und bei dieser Temperatur eine Lösung von 12 g Kaliumhydroxyd in 12 ccm Wasser und 24 ccm Methanol zugetropft. Nach einigem Stehenlassen wurde die rote Lösung in eine Kältemischung aus Eis und konz. Salzsäure getropft, wobei das *m*-Cyan- $\omega$ -nitro-styrol (II) gelblich ausfiel. Aus viel Ligroin krystallisierten 14 g Styrol (42.5% d. Th.). Sehr leicht löslich in Methanol, Äthanol, Essigester und Benzol; gelbe Nadelchen vom Schmp. 50°.

#### 2) *m*-Carboxymethyl- $\omega$ -nitro-styrol (V).

Eine Lösung von 9 g *m*-Cyan- $\omega$ -nitro-styrol in 20 ccm absol. Äther und 5 g Methanol wurde mit trockenem Chlorwasserstoff gesättigt, bis der salzsaure Methyliminoäther der  $\omega$ -Nitro-styrol-*m*-carbonsäure(III) in farblosen Krystallen ausfiel. Aus Äthanol 3.5 g (28% d. Th.). Schmp. 151°.

3.974 mg Sbst.: 0.408 ccm N<sub>2</sub> (20°, 751 mm).

C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub>Cl. Ber. N 11.58. Gef. N 11.59.

Durch Behandeln des salzsauren Iminoäthers mit warmem Wasser unter Zusatz von wenig Salzsäure wurden nur geringe Mengen *m*-Carboxymethyl- $\omega$ -nitrostyrol (V) vom Schmp. 119° abgeschieden.

### 3) *p*-Carboxymethyl-phenyläthyl-amin (VI).

40 g Terephthal-aldehydsäure-methylester wurden in 100 ccm gewöhnl. Äthanol und 20 ccm Nitromethan gelöst, auf 0° abgekühlt und unter Rühren und Eiskühlung mit einer eiskalten Lösung von 23 g reinem Kaliumhydroxyd in 23 ccm Wasser und 45 ccm Methanol vorsichtig tropfenweise versetzt. Dabei fiel das weiße Kaliumsalz des  $\omega$ -Nitro-styrols aus, das nach einigem Stehen in Wasser aufgenommen und in eine Kältemischung von -15 bis -20° aus 500 ccm konz. Salzsäure und Eis unter starkem Rühren eingetropft wurde. Das ausgefallene schwach gelbliche *p*-Carboxymethyl- $\omega$ -nitro-styrol (V) wurde abgesaugt und aus Essigester umgelöst. Gelbliche, verfilzte Nadeln. Schmp. 178°. Ausb. 31 g (62% d. Th.).

4.885 mg Sbst.: 0.292 ccm N<sub>2</sub> (20°, 744 mm).

C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>O<sub>4</sub>N. Ber. N 6.76. Gef. N 6.68.

Als 10 g Terephthal-aldehydsäure-methylester in 20 ccm absol. Äthanol mit 4.1 ccm Nitromethan, 0.5 g Methylammoniumchlorid und 0.1 g wasserfreiem Natriumcarbonat unter gelegentlichem Schütteln 14 Tage stehengelassen wurden, konnten wir nach Umlösen des gebildeten Produktes aus Essigester nur 4.2 g *p*-Carboxymethyl- $\omega$ -nitro-styrol erhalten.

15 g *p*-Carboxymethyl- $\omega$ -nitro-styrol wurden unter Erwärmen in einem Gemisch aus 100 ccm Äthanol und 100 ccm Eisessig gelöst und mit 50 ccm konz. Salzsäure unter Umrühren langsam versetzt, so daß das Styrol möglichst fein zur Abscheidung gelangte. Die Suspension befand sich in einem Filterstutzen von 1.5 l Inhalt, in dem als Kathode ein Bleiblech (230/95/2 mm) und als Anodenraum eine poröse Zelle aus Haldenwanger Porzellan (75/160 mm) mit 60 mm hohem glasierten Rande stand. In ihr befanden sich ein Bleistab als Anode und 10-proz. Schwefelsäure als Anodenflüssigkeit. Der ganze Anodenraum wurde mit Leitungswasser gekühlt, das durch eine den Bleistab eng umwindende gläserne Kühlschlange floß.

Nach Zusatz von 10 ccm verd. Bleiacetat-Lösung zur Kathodenflüssigkeit wurde zunächst bei 2 Amp. und dann bei 5 Amp. und 75 Volt 5 Stdn. bei 25° und dann 1 Stde. bei 40° reduziert. Dabei mußte die Kathodenflüssigkeit öfters kräftig umgerührt werden, um das ausgeschiedene Nitrostyrol aufzuschwemmen. Allmählich ging es vollständig in Lösung, und am Ende der Reduktion war die anfangs gelbe Kathodenflüssigkeit entfärbt. Sie wurde auf dem Wasserbade bei Unterdruck eingedampft, der Rückstand in wenig Wasser aufgenommen, zur Entfernung der Schmieren 2-mal mit Essigester und 1-mal mit Äther durchgeschüttelt, schließlich mit Äther überschichtet und mit konz. Natronlauge stark alkalisch gemacht. Durch Behandeln im Extraktor ließ sich das ziemlich wasserlösliche Amin restlos in ätherische Lösung überführen. Nach Trocknen mit wasserfreiem Kaliumcarbonat wurde das Amin aus der Äther-Lösung mit trockenem Chlorwasserstoff ausgefällt. Nach Umlösen aus einem Gemisch von absol. Äthanol und Essigester wurden 7.6 g (49% d. Th.) vom Schmp. 208—211° an *p*-Carboxymethyl-phenyläthylamin-hydrochlorid (VI) erhalten.

4.947 mg Sbst.: 10.063 mg CO<sub>2</sub>, 2.830 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>NCl. Ber. C 55.67, H 6.54. Gef. C 55.48, H 6.40.

4) *p*-Carboxyäthyl-phenyläthyl-amin (VI).

45 g Terephthal-aldehydsäure-äthylester wurden ebenso wie der Methylester zum  $\omega$ -Nitro-styrol umgesetzt, dessen Kaliumsalz alkohol-löslich ist. Ausb. 36 g (64.4% d. Th.) *p*-Carboxyäthyl- $\omega$ -nitro-styrol (V). Aus Äthanol hellgelbe Nadeln. Schmp. 112°.

31.3 mg Sbst.: 68.7 mg CO<sub>2</sub>, 14.4 mg H<sub>2</sub>O. — 3.737 mg Sbst.: 0.2080 ccm N<sub>2</sub> (20°, 756 mm).

C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub>N. Ber. C 59.70, H 5.01, N 6.33. Gef. C 59.86, H 5.15, N 6.32.

Mit Methylammoniumchlorid wurden aus 10 g Aldehyd nur 5.1 g Styrol erhalten, und das auch nur, als die 5-fache Menge wasserfreies Natriumcarbonat zugesetzt worden war.

Aus 15 g *p*-Carboxyäthyl- $\omega$ -nitro-styrol wurden durch elektrolytische Reduktion wie unter 3) beschrieben 7.2 g (46% d. Th.) an *p*-Carboxyäthyl-phenyläthylamin-hydrochlorid (VI) erhalten. Farblose, glänzende Blättchen aus absol. Alkohol. Schmp. 178°.

4.480 mg Sbst.: 9.427 mg CO<sub>2</sub>, 2.763 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>NCl. Ber. C 57.49, H 7.02. Gef. C 57.39, H 6.90.

5) *m*-Carboxymethyl-phenyläthyl-amin-hydrochlorid (VI).

20 g Isophthal-aldehydsäure-methylester wurden in 50 ccm Äthanol mit 10 ccm Nitromethan versetzt, unter Rühren auf 0° abgekühlt und ungeachtet des auskrystallisierenden Aldehyds mit einer Lösung von 11.1 g Kaliumhydroxyd in 11 g Wasser und 22 ccm Methanol tropfenweise versetzt. Nach Abscheiden mit Salzsäure, wie unter 3) beschrieben, und Umkrystallisieren aus 250 ccm Methanol wurden 17.6 g (69.7% d. Th.) an *m*-Carboxymethyl- $\omega$ -nitro-styrol (V) als hellgelbe Nadeln oder Blättchen vom Schmp. 119° erhalten, die mit dem auf anderem Wege erhaltenen (s. u. 2) identisch waren.

5.042 mg Sbst.: 10.755 mg CO<sub>2</sub>, 2.010 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>O<sub>4</sub>N. Ber. C 57.95, H 4.38. Gef. C 58.17, H 4.46.

Durch elektrolytische Reduktion von 15 g *m*-Carboxymethyl- $\omega$ -nitro-styrol wurden 8.1 g (52.2% d. Th.) *m*-Carboxymethyl-phenyläthylamin-hydrochlorid (VI) erhalten. Aus Essigester farblose Nadelchen vom Schmp. 142°.

4.833 mg Sbst.: 9.785 mg CO<sub>2</sub>, 2.840 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>NCl. Ber. C 55.67, H 6.54. Gef. C 55.22, H 6.57.

6) *m*-Carboxyäthyl-phenyläthylamin-hydrochlorid (VI).

Aus 36 g Isophthal-aldehydsäure-äthylester und 16 ccm Nitromethan wurden nach Umlösen aus 500 ccm Äthanol 28 g *m*-Carboxyäthyl- $\omega$ -nitro-styrol (63.4% d. Th.) in langen Nadeln vom Schmp. 109° erhalten.

5.073 mg Sbst.: 0.2827 ccm N<sub>2</sub> (21°, 753 mm).

C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>O<sub>4</sub>N. Ber. N 6.34. Gef. N 6.28.

Aus 15 g Nitrostyrol wurden 8.3 g *m*-Carboxyäthyl-phenyl-äthylamin-hydrochlorid (53.5% d. Th.) durch elektrolytische Reduktion erhalten. Aus Essigester farblose Nadeln vom Schmp. 114°.

4.702 mg Sbst.: 9.932 mg CO<sub>2</sub>, 2.921 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>NCl. Ber. C 57.49, H 7.02. Gef. C 57.61, H 6.95.

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft für die Unterstützung mit Apparaten und Chemikalien, die uns die Durchführung dieser Arbeiten ermöglicht hat.