

Isonitrosoderivat: 1 g des Kondensationsproduktes wurde in 75 ccm absol. Alkohol gelöst, mit Natriumäthylat aus 0.16 g Natrium und mit 1.2 g Amylnitrit versetzt. Nach 24 Stdn. wurde das Reaktionsgemisch verarbeitet und das Isonitrosoderivat mit CO_2 gefällt. Ausb. 0.95 g (86% d. Th.). Aus Alkohol-Wasser umkrystallisiert, bildet es gelb-grünliche Krystalle, Schmp. 213° .

4.768 mg Sbst.: 0.383 ccm N_2 (24.5° , 744 mm).

$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{N}_2$ (314.2). Ber. N 8.91. Gef. N 9.02.

Die Substanz XIII wurde auf ihre Antimalaria-Wirksamkeit in alkalischer Lösung geprüft. Toxizitätsversuch: D. L. 7.5 mg (intraperitoneal, für 20 g weiße Mäuse). Prüfung auf Antimalaria-Wirkung: Angewandte D. 6×3.5 mg (peroral, pro Kanarienvogel).

221. Carl Rohmann und Karlheinz Friedrich: Zusammenhänge von Konstitution und Wirkung bei Derivaten des *p*-Amino-phenols.

[Aus d. Institut für Pharmazie u. Lebensmittelchemie d. Universität Jena.]
(Eingegangen am 5. Mai 1939.)

Die Vereinigung zweier Wirkungskomponenten an einem Molekül ist gerade auf dem Gebiete der Lokalanästhesie sowohl in theoretischer als auch in praktischer Hinsicht besonders interessant und wichtig. Es handelt sich hier um die Kombination von lokalanästhetischer und adrenergischer Wirkung. Eine Vereinigung beider Eigenschaften ist an sich in dem von der Natur in der Cocapflanze gelieferten Cocain gegeben. Giftigkeit und Euphorie setzen andererseits scharfe Grenzen gegen eine allzu breite Verwendung des Cocains. Bei den heute gebräuchlichen lokalanästhetisch wirksamen Stoffen ist eine Beeinflussung des sympathischen Nervensystems in erwähnenswertem Maße nicht vorhanden. Zum Teil heben sie sogar die Wirkung ausgesprochen sympathomimetischer Verbindungen auf. So lassen sich sehr viele gute Cocainersatzmittel nicht mit Adrenalin paaren, d. h. sie beeinträchtigen stark die gefäßverengernde Wirkung des Adrenalins, auf die man gerade bei der örtlichen Betäubung nicht verzichten kann (z. B. Eucain, Tropacocain, Stovain¹⁾). Die Vereinigung beider Effekte erscheint um so wichtiger, wenn man an die Zersetzlichkeit und an die Schockwirkung des Adrenalins und auch an seine anderen Nebenwirkungen denkt²⁾. —

Es ist aber nicht zu übersehen, daß Verbindungen, die in erster Linie den Sympathicus beeinflussen, auch lokalanästhetische Eigenschaften haben können.

Ausgehend von dieser Betrachtung ergeben sich zwei Wege, dem erstrebten Ziele, sympathomimetische und lokalanästhetische Effekte in einem Molekül zu vereinigen, näher zu kommen; denn wenn in einem Naturprodukt zwei Wirkungskomponenten vereint auftreten, so ist anzunehmen, daß es auch auf synthetischem Wege eine Möglichkeit gibt, dasselbe zu erreichen. Aus den gegebenen Verhältnissen erscheinen also zwei Entwicklungsreihen besonders beachtenswert. Einmal ist es der Versuch, an Modelltypen aus-

¹⁾ E. Poulsson in A. Heffters Handbuch d. exp. Pharmakol. (1920), Bd. II, S. 166; H. Braun, Die örtl. Betäubung, S. 168 [1933].

²⁾ M. Wülfing, Schmerz, Narkose, Anästhesie 5, 164 [1932].

gesprochen lokalanästhetischer Wirkungen auf Grund chemisch-konstitutioneller und physikalisch-chemischer Eigenschaften sympathomimetische Effekte stärker hervortreten zu lassen. Die andere Möglichkeit bietet sich darin, an ausgesprochen sympathomimetisch wirkenden Stoffen ebenfalls auf Grund vorgenannter Anschauungsweise lokalanästhetische Effekte zu entwickeln.

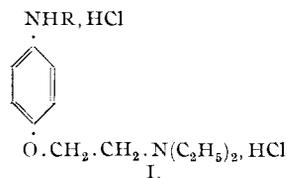
Die gemeinsame Anordnung einer Äther-Estergruppe, wie von C. Rohmann und B. Scheurle³⁾ beschrieben, hat z. Tl. neben ausgesprochener Ungiftigkeit ausgezeichnete lokalanästhetische Wirkungen ausgelöst. In einer weiteren Arbeit konnte von C. Rohmann und A. Koch gezeigt werden⁴⁾, daß die Stellung des Stickstoffs, je nach Einführung in die Äther- oder Estergruppe, einen wesentlichen Einfluß auf den lokalanästhetischen Effekt besitzt. Es zeigte sich dabei, daß die Einführung des Stickstoffs in die Äthergruppierung ein deutliches Absinken der örtlichen Schmerzbetäubung bedingte. Über die u. U. vorhandenen Wirkungen dieses Typs auf das sympathische Nervensystem stehen die Untersuchungen z. Zt. noch aus. Von Interesse und Wichtigkeit erschien es aber, an Stelle des *p*-ständigen, negativen Substituenten (Esteranordnung) einen positiven Substituenten einzuführen. Dies wurde im Hinblick auf die versuchte Kombination von lokalanästhetischem und sympathomimetischem Effekt in der Form durchgeführt, daß die gerade unter Berücksichtigung der letztgenannten Wirkung wichtige Anordnung eines sekundären, aromatischen Amins gewählt wurde⁵⁾. Um die Versuchsmöglichkeiten schnell abgreifen zu können, wurde darauf verzichtet, den Stickstoff in β -Stellung zum Kernkohlenstoff einzuführen. Weiter wurde berücksichtigt, daß nach Fränkel die Substitution in aminierten Gruppen durch verschieden große, aliphatische, einfache Reste von Einfluß auf die Wirkung ist⁶⁾, also zur Abschattierung der Wirkung dienen kann. Von Interesse erschien auch noch, ob die Befunde von Levy, Kohler und Besançon⁷⁾ über Konstitution und Wirkung bei Aminoäthern auch auf anders gebaute Aminoäther erweitert werden können.

Quartäre Basen schieden bei der Betrachtung durch curareartige Wirkung von vornherein aus.

Von diesen Gesichtspunkten ausgehend wurden Substitutionsprodukte des *p*-Amino-phenols hergestellt.

Das *p*-Amino-phenol selbst, als Grundkörper vieler Antipyretica⁸⁾, pharmakologisch sehr genau untersucht, ruft bei geeigneter Substitution auch lokalanästhetische Wirkungen hervor⁹⁾.

Als Ausgangsprodukt diente das bereits bekannte Dihydrochlorid des Diäthylaminoäthoxy-*p*-amino-phenols (I, R = H). An diesem Stoff wurde nun eine Substitution der primären Aminogruppe mit Alkylresten vorgenommen. Dabei entstanden Verbindungen vom Typ I (R = Äthyl, Propyl, *n*-Butyl oder Benzyl).



³⁾ Arch. Pharmaz. Bd. **274**, 116 [1936].

⁴⁾ Arch. Pharmaz. Bd. **276**, 155, 190 [1938].

⁵⁾ Slotta, Arzneistoffsynthese **1931**, S. 84 u. 105—106.

⁶⁾ Fränkel, Arzneimittelsynthese, S. 394 [1927]. ⁷⁾ C. **1935** II, 2397.

⁸⁾ O. Schmiedeberg, Arch. exp. Pathol. Pharmakol. Bd. **8**, S. 1.

⁹⁾ Slotta, Arzneistoffsynthese **1931**, S. 101; J. v. Braun, B. **32**, 899 [1899].

In einer weiteren Arbeit wurde diese Reihe vervollständigt sowie andere Substitutionen der NH_2 -Gruppe vorgenommen.

Zur einwandfreien Erfassung der erstrebten Doppelwirkung sowohl im pharmakologischen Versuch wie auch durch Messung physikalisch-chemischer Eigenschaften der Körper war die Darstellung reiner Substanzen erforderlich, die teilweise auf große Schwierigkeiten stieß.

Die Substitution der primären Aminogruppe mit den Alkyl- bzw. Arylresten kann auf mehreren Wegen erreicht werden.

Die Kondensation mit entsprechenden Alkoholen unter Wasseraustritt in Gegenwart von Kondensationsmitteln hatte wenig Erfolg, da die Reaktion zu träge verlief. Von einer näheren Beschreibung der Versuche ist daher abgesehen.

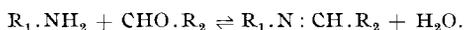
Ein anderer Weg zur Alkylierung war der bei der Arzneimittelsynthese schon häufig begangene der Halogenalkylsubstitution, so etwa bei der Darstellung des Pantokains oder bei der des Plasmochins. Auch der Diäthylaminoäthylrest wurde schon als Chlorid mit der Aminogruppe kondensiert.

Es wurden daher mit Alkylhalogeniden Versuche angestellt. Mit Äthyljodid verlief die Reaktion äußerst stürmisch unter starker Erwärmung. Wichtig für den Verlauf dieser Reaktion war natürlich, welches der drei Halogene Cl, Br, J in dem Alkylhalogenid substituiert war. Weniger heftig wurden die Reaktionen mit dem Ansteigen des Molekulargewichtes des Radikals. Die Versuchsbedingungen wurden variiert.

So wurden u. a. zu einer alkoholischen und einer wäßrigen Lösung desamins äquivalente Mengen Propylbromid gegeben. Die Reaktion verlief in beiden Fällen glatt, wobei sich alles Propylbromid umsetzte, was allein schon am Verschwinden des typischen Geruchs des Propylbromids grob wahrnehmbar war. Die Abänderung der Versuchsbedingungen erstreckte sich auf die Wahl des Lösungsmittels, Änderungen von Konzentration und Temperatur. Die sehr schwierige Trennung des entstehenden Gemisches von sekundärer, tertiärer und u. U. sogar quartärer Base ließen für den vorliegenden Fall die Methode als ungeeignet erscheinen¹⁰⁾.

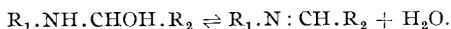
Da alle diese Versuche Gemische von Verbindungen lieferten, und diese Verbindungen auch stets als dicke, sehr intensiv gefärbte braune Öle vorlagen, tauchte die Vermutung auf, daß innerhalb der Fehlergrenzen der Analyse Spuren von Verunreinigungen (Gemisch der verschiedenen Amine) vorhanden waren, die die Krystallisation störten. Deshalb wurde zuerst versucht, das *p*-Amino-diäthylaminoäthoxy-benzol noch einmal auf dem Wege über eine andere Verbindung zu reinigen, die dann wieder leicht spaltbar sein mußte.

Hierzu erschien das Kondensationsprodukt desamins mit Benzaldehyd geeignet. Ein derartiges Verfahren ist schon 1893 in einem Dtsch. Reichs-Pat. angegeben. In vorliegendem Falle wurde das primäre Amin am besten in Form seines Salzes in Reaktion gebracht. Nach Pufferung des Gemisches mit Natriumacetat soll bei intensivem Rühren quantitativ die Benzylidenverbindung auskrystallisieren. Bei Gegenwart von Spuren freier Salzsäure findet eine sofortige Aufspaltung der Schiffschen Base in Aldehyd und Amin statt:



¹⁰⁾ Houben, Meth. d. organ. Chemie, Bd. 4, S. 244.

Bekanntlich erfolgt nach O. Dimroth unter gewissen Versuchsbedingungen erst eine Anlagerung an die H.C:O-Gruppe des Aldehyds und dann erst eine Wasserabspaltung:



Da die Benzylidenverbindung aus der Kondensation des vorliegenden Aminokörpers mit Benzaldehyd wiederum als Öl vorlag, wurde versucht, nach dem Dimrothschen Verfahren das intermediäre Hydrat der Schiff'schen Base zu fassen, und zwar durch Arbeiten in Gegenwart von konz. Salzsäure, um u. U. eine krystalline Verbindung zu erhalten. Das Hydrat war nicht herzustellen, da solche Körper häufig sehr labil sind¹¹⁾.

Im wäßrigen Medium verlief die Kondensationsreaktion sehr schlecht, so daß ein Versuch mit absol. Alkohol als Lösungsmittel gemacht wurde, um Wasser bei der Umsetzung fern zu halten bzw. die wasserentziehende Eigenschaft des absoluten Alkohols auszunutzen.

Die Reaktion verlief auch hier bei weitem noch nicht quantitativ. Es mußte sehr lange gerührt werden, um eine annehmbare Ausbeute zu erhalten. Stets wurde dabei mit einem Überschuß an Aldehyd gearbeitet, um eine völlige Umsetzung des Aminokörpers zu gewährleisten. Da die Reaktion als solche genügend übersichtlich verlief, konnte sie gleichzeitig zur Darstellung der gewünschten Körper benutzt werden, und damit auf eine besondere Reinigung des Aminokörpers verzichtet werden.

Als mögliche Nebenreaktionen waren zu beachten die nach Adolf von Baeyer zwischen Aldehyden und Phenolen stets auftretenden Kondensationen¹²⁾. Claisen macht die Einschränkung, daß bei Phenoläthern eine Kondensation im allgemeinen nicht eintritt unter den Bedingungen, unter denen die freien Phenole mit den Aldehyden reagieren. Es sind auch eine Anzahl Fälle bekannt¹³⁾, bei denen aromatische Amine durch aliphatische Alkohole substituiert werden können. Das Experiment zeigte, daß in diesem Falle der Aldehydreaktion der absolute Vorrang gebührt.

Eine entscheidende Verbesserung erfuhr das Verfahren durch Benutzung von Chlorzink als Kondensationsmittel¹⁴⁾. Das Zinkchlorid scheint jedoch nicht nur allein als wasserentziehendes Mittel die Kondensation zu fördern, sondern man muß hier eine katalytische, wasserabspaltende Wirkung annehmen, die zuerst bei der Kondensation von aromatischen Aminen mit Ketonen beobachtet wurde.

Die Anwendung des Zinkchlorids kann nach der Literatur in fester Form oder in Eisessig bzw. in absol. Alkohol gelöst erfolgen. Wie O. Fischer betont, ist es wichtig, mit einem Zinkchlorid zu arbeiten, das völlig frei ist von dem meist vorhandenen basisch-kohlensauren Zink und Zinkoxychlorid. Ein Verfahren zur Beseitigung dieser den Reaktionsverlauf störenden Beimengungen gaben V. Merz und P. Müller an. Man leitet durch das in einer Retorte befindliche, zuvor geschmolzene Zinkchlorid bis zum Überschuß trocknen Chlorwasserstoff und verdrängt dessen Überschuß mit trockenem Wasserstoff. Auf eine Entfernung der auch im geschmolzenen Zinkchlorid

¹¹⁾ O. Dimroth u. R. Zoeppritz, B. **35**, 984 [1902].

¹²⁾ A. v. Baeyer, B. **5**, 25 [1872].

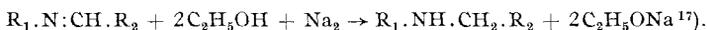
¹³⁾ Houben, Meth. d. organ. Chemie, Bd. **2**, S. 859; A. W. Hofmann, B. **13**, 1729 [1880].

¹⁴⁾ O. Fischer, A. **206**, 83—158 [1881].

war zu erwarten, daß die Verbindung an der instabilen Doppelbindung aufgespalten würde. Es kamen daher nur zwei Wege in Frage:

Die elektrolytische Reduktion in neutralem Medium und die Reduktion mit metallischem Natrium in absol. Alkohol. Die letzte Arbeitsweise bewährte sich und führte zu sehr guten Ausbeuten.

Die gereinigte Schiffsche Base wurde in der 5-fachen Menge absol. Alkohol gelöst und mit 2.5 Mol. Natrium pro Mol. Base reduziert.



Aus der Umsetzungs-gleichung ergibt sich, daß theoretisch nur 2 Mol. Na verbraucht werden. Ein kleiner Überschuß an Natrium ist jedoch erforderlich, um eine völlige Reduktion zu erzielen. Bei gleichzeitigem Rühren war die Reaktion nach langsamem Zusatz des Natriums in etwa 3 Stdn. beendet. Die Temperatur wurde dabei auf etwa 20° gehalten. Die Zersetzung des entstandenen Natriumäthylats erfolgte durch vorsichtiges Einleiten von Chlorwasserstoff bis zur lackmussauren Reaktion, wobei das gebildete Chlor-natrium ausfiel. Freie Salzsäure war nicht vorhanden!

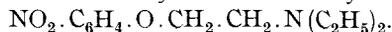
Um die vorliegenden Körper nach Möglichkeit krystallin zu erhalten, wurden verschiedene Salze der Basen hergestellt.

So ließen sich die Basen sowohl aus wäßriger, wie auch aus alkoholischer Lösung mit Pikrinsäure fällen. Die Pikrate konnten allerdings zur Charakterisierung der Verbindungen nicht herangezogen werden, da sie bei Verwendung der gebräuchlichen Lösungsmittel sehr schlechte Krystallisationseigenschaften zeigen. Eine Entfernung der Pikrinsäure bis zur Analysenreinheit des Präparates war nicht möglich.

Die Chloroplatinate waren zwar ebenfalls nicht umkrystallisierbar, doch ließen sie sich leichter als die Pikrate durch intensives Auswaschen rein gewinnen. Fällungen mit Phosphorwolframsäure, Pikrolonsäure und Ferricyankalium aus neutraler und saurer Lösung führten zwar zur quantitativen Ausfällung, doch waren dieselben Schwierigkeiten wie bei den Pikraten vorhanden.

Beschreibung der Versuche.

1) *p*-Nitro-diäthylaminoäthoxy-benzol,



700 g Chloräthyl-diäthylamino-hydrochlorid und 655 g *p*-Nitrophenolnatrium, in Xylol 10 Stdn. auf 135—145° erhitzt, ergaben eine Ausbeute von 650 g (67% d. Th.) schwach gelblicher Krystalle; Zers.-Pkt. über 240°.

2) Reduktion des Nitrokörpers mit Eisen und Salzsäure lieferte bei Anwesenheit von etwas Platin als Katalysator eine befriedigende Ausbeute. Ein Verlust war jedoch bei der Trennung von dem entstandenen Eisenhydroxyd nicht zu vermeiden. Bei Extraktion des Eisenhydroxydschlammes mit Wasser betrug die Ausbeute 71% d. Th. (einschließlich geringer anorganischer Beimengungen). — $NH_2 \cdot C_6H_4 \cdot O \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot N(C_2H_5)_2, 2HCl$. Dunkelbraunes, hygroskopisches Öl. Kp.₇ 138°.

3) Aldehydkondensation mit der primären Aminogruppe des *p*-Amino-diäthylaminoäthoxy-benzols. $R_1 \cdot NH_2 \rightarrow R_1 \cdot N : CH \cdot R_2 \rightarrow R_1 \cdot NH \cdot CH_2 \cdot R_2$ (s. allg. Teil).

¹⁷⁾ O. Fischer, A. 241, 330 [1887].

I) 10.4 g Aminoverbindung, 5.9 g Benzaldehyd und 2.3 g Zinkchlorid wurden bei Zimmertemperatur gerührt. Bei der Entfernung der organischen und anorganischen Zinkverbindungen trat neben einem kleinen Verlust durch Wiederaufspaltung des entstandenen Arylidenkörpers in dem wäßrigen Medium (s. o.) ein Ausbeuteabfall von etwa 10% ein.

II) Reduktion: 18.5 g Benzylidenkörper + 3.4 g Natrium (50% Überschuß) + 125 ccm absol. Alkohol unter Rühren bei Zimmertemperatur (Entfernung des entstandenen NaCl — s. allg. Teil — im Soxhlet durch Extraktion mit Alkohol). Ausbeute bis 90% der Theorie.

4) Die erhaltene Verbindung, das *p*-Benzylamino-diäthylaminoäthoxy-benzol, lag als Dihydrochlorid vor. $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot NH \cdot C_6H_4 \cdot O \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot N(C_2H_5)_2, 2HCl$.

$C_{19}H_{26}ON_2, 2HCl$ (371). Ber. C 61.5, H 7.6, N 7.55, Cl 19.56.
Gef. „ 61.4, „ 7.6, „ 7.47, „ 19.67.

Braunes Öl, hygroskopisch.

5) *p*-Äthylamino-diäthylaminoäthoxy-benzol-dihydrochlorid,
 $CH_3 \cdot CH_2 \cdot NH \cdot C_6H_4 \cdot O \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot N(C_2H_5)_2, 2HCl$.

Aus $\frac{1}{20}$ Mol Aminoverbindung, $\frac{1}{20}$ Mol Acetaldehyd (10% Überschuß s. allg. Teil), etwa $\frac{1}{20}$ Mol Zinkchlorid und 125 ccm absol. Alkohol unter Rühren bei Zimmertemperatur. Ausb. bis 90% der Theorie. Zur Reduktion $\frac{1}{15}$ Mol Natrium.

$C_{14}N_{24}ON_2, 2HCl$ (309). Ber. N 9.06, Cl 22.95. Gef. N 9.05, Cl 23.01.

Braunes Öl, hygroskopisch.

6) *p*-Propylamino-diäthylaminoäthoxy-benzol-dihydrochlorid,
 $CH_3 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot NH \cdot C_6H_4 \cdot O \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot N(C_2H_5)_2, 2HCl$.

Aus $\frac{1}{20}$ Mol Aminoverbindung, $\frac{1}{20}$ Mol Propionaldehyd (10% Überschuß), etwa $\frac{1}{20}$ Mol Zinkchlorid und 125 ccm absol. Alkohol. Rühren bei Zimmertemperatur. Zur Reduktion $\frac{1}{15}$ Mol Natrium. Ausb. bis 90% d. Th.

$C_{15}H_{26}ON_2, 2HCl$ (323). Ber. N 8.67, Cl 21.96. Gef. N 8.70, Cl 22.27.
Mol.-Gew. aus Chloroplatinat ber. 250, gef. 253.

Braunes Öl, hygroskopisch.

7) *p-n*-Butylamino-diäthylaminoäthoxy-benzol-dihydrochlorid,
 $CH_3 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot NH \cdot C_6H_4 \cdot O \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot N(C_2H_5)_2, 2HCl$.

Aus $\frac{1}{20}$ Mol Aminoverbindung + $\frac{1}{20}$ Mol *n*-Butyraldehyd (10% Überschuß), etwa $\frac{1}{20}$ Mol Zinkchlorid und 125 ccm absol. Alkohol. $\frac{1}{15}$ Mol Natrium zur Reduktion. Rühren bei Zimmertemperatur. Ausb. bis 90%.

$C_{16}H_{28}ON_2, 2HCl$. Ber. N 8.67, Cl 21.04. Gef. N 8.30, Cl 21.10.

Über die pharmakologischen Eigenschaften kann schon jetzt auf Grund von Versuchen gesagt werden, daß die Verbindungen nicht den Kreislauf stören und reizlos sind (Tierversuch). Sie zeigen deutliche lokalanästhetische Wirkungen. Über weitere Verbindungen und die pharmakologischen Untersuchungsergebnisse wird in nächster Zeit berichtet.