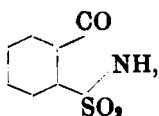


349. Georg Cohn: Zur Kenntniss des *o*-Amidophenetidins.

(Eingegangen am 2. August.)

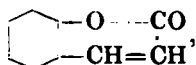
Die folgende Arbeit ist mit der Absicht unternommen worden, einen Beitrag zur Frage des Zusammenhanges von chemischer Constitution und physiologischer Wirkung zu liefern. Das *o*-Benzoëssäuresulfonid,



schmeckt stark süß, während das Benzolsulfonbenzamid,



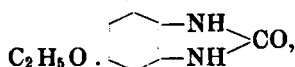
geschmacklos ist. Das Cumarin,



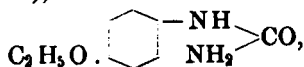
ist ein Riechstoff, der Zimmtsäurephenylester, $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH} : \text{CH} \cdot \text{CO} \cdot \text{OC}_6\text{H}_5$, dagegen ist völlig geruchlos. Die Ringbildung scheint somit für die physiologische Wirksamkeit des Saccharins und Cumarins ausschlaggebende Bedeutung zu haben, und es schien mir nicht unwichtig zu sein, ähnliche Substanzen darzustellen und mit den analog gebauten, aber offene Ketten enthaltenden Verbindungen zu vergleichen, um etwaigen Gesetzmässigkeiten auf die Spur zu kommen. So konnte man z. B. den Diäthoxydiphenylharnstoff,



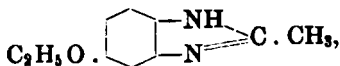
mit dem Aethoxybenzimidazolone,



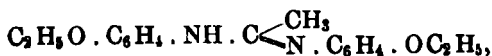
in Parallele stellen. Ersterer Körper ist unwirksam, letzterein konnte ein specifisch süßer Geschmack zukommen, da seine Aehnlichkeit mit dem Dulcin (Sucrol),



unverkennbar ist. Ferner hatte es Interesse, das Aethenyläthoxyphenylendiamin,



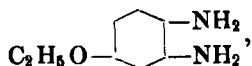
zu synthetisiren. Bedenkt man, dass das von Täuber¹⁾ gewonnene Amidin,



¹⁾ D. R.-P. 79868 (1894).

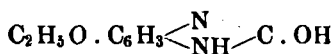
ein Anästheticum ist, so durfte man von dem Ringgebilde eine wesentlich gesteigerte Wirksamkeit erwarten.

Das von Groll¹⁾ entdeckte, später von Autenrieth und Hinsberg²⁾ genauer untersuchte *o*-Amidophenetidin,



bildet das Ausgangsmaterial für die Darstellung der genannten Substanzen. Während die letztgenannten Forscher das *o*-Nitrophenetidin in alkalisch-alkoholischer Lösung mit Zinkstaub reducirten, hielt ich den gebräuchlicheren Weg — Reduction mit Salzsäure und Zinn — für zweckmässiger. Die entzinnte Lösung wurde im Kohlensäurestrom schnell eingedampft, um der Oxydation durch die Luft vorzubeugen.

3 g *o*-Amidophenetidin wurden in 20 g Eisessig bei mässiger Wärme gelöst und mit ca. 13 g Phosgen-Toluollösung versetzt. Man erhitzt die Mischung zur Vollendung der Reaction, welche schnell verläuft, noch ca. 1 Stunde auf dem kochenden Wasserbade, dunstet die braune Flüssigkeit ein und nimmt den nebenbei entstandenen Farbstoff mit etwas Wasser auf. Der neue Harnstoff bleibt in Form von schwach gelblich gefärbten Blättchen zurück. Die Ausbeute ist quantitativ. Das Aethoxybenzimidazon wird aus Alkohol, eventuell unter Zusatz von Wasser, umkrystallisirt und bildet glänzende, fast weisse Blättchen vom Schmp. 266—268°, die von Natronlauge leicht aufgenommen, von Säuren dagegen nicht angegriffen werden. Die Analyse ergab 15.9 pCt. N, ber. für $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_2$ 15.73 pCt. Die Annahme, dass die Verbindung ein Süsstoff sein werde, hat sich nicht bewährt. Sie ist vielmehr völlig geschmacklos. Möglicherweise ist ihre Unlöslichkeit hieran schuld. Vielleicht kommt ihr aber die Lactimformel



zu, welcher die Analogie mit der offenen Harnstoffkette abgeht.

Das Aethenyläthoxyphenylendiamin oder μ -Methyläthoxybenzimidazon wurde nicht durch Reduction von Nitrophenacetin dargestellt, weil bei dieser Operation verschiedene Substanzen entstehen können. Man erhitzte 3 g Amidophenetidin mit 12 g Eisessig und 3 g geschmolzenem Natriumacetat unter Zusatz von einigen Tropfen Acetanhydrid 1—2 Stunden am Rückflusskühler zum Sieden. Das tief blau gefärbte Reactionsproduct wird mit ca. 150 g Wasser verdünnt und bleibt ca. 1 Stunde ruhig stehen. Währenddessen scheidet sich der Farbstoff in blauen Flocken unlöslich ab. Das Filtrat wird mit Ammoniak versetzt und ausgeäthert. Krystallisirt

¹⁾ Dissertation Basel 1888.

²⁾ Arch. d. Pharm. 229, 456.

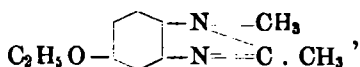
man den schnell erstarrenden Aetherrückstand aus Essigester und Petroläther um, so erhält man öfters geringe Mengen feiner weisser Nadeln, welche viel schwerer löslich sind, als die Hauptmenge. Sie bilden das Diacetylamidophenetidin vom Schmp. 188° (cfr. Autenrieth und Hinsberg, l. c.), welches der Anwendung von zu viel Acetanhydrid seine Entstehung verdankt. Es wird am zweckmässigsten dadurch entfernt, dass man die Rohbase wenige Minuten zum Sieden erhitzt. Unter deutlicher Abspaltung von Essigsäure geht das Diacetat dann in das Amidin über. Ausbeute quantitativ. Die Verbindung enthält jetzt noch gewisse Mengen schmieriger Beimengungen. Beim Zusammenreiben mit wenig Aether bleibt die Base zum grössten Theil als gelblichweisses Pulver ungelöst, während die Verunreinigungen mit brauner Farbe in Lösung gehen. Obschon das Methyläthoxybenzimidazol selbst in kochendem Wasser sehr schwer löslich ist, krystallisirt man es am besten aus diesem Lösungsmittel um, wenn man es absolut weiss erhalten will. Schmp. 149—150°. Von kaltem Wasser und heissem Petroläther wird es kaum, von heissem Benzol, Schwefelkohlenstoff, Essigester, Aceton, Chloroform und verdünnten Säuren leicht, von Alkohol sehr leicht aufgenommen. In überschmolzenem Zustand ist es in Aether viel leichter, als in krystallisirter Form löslich. Das Chlorhydrat, aus der Benzollösung des Amidins durch gasförmige Salzsäure ausgefällt, bildet ein weisses Pulver, in Wasser spielend löslich, von bitterem Geschmack. Die Analyse des Amidins ergab 16.4 pCt. N, ber. für $C_{10}H_{12}N_2O$ 15.9 pCt.

Der Farbstoff, welcher bei der Darstellung der Base als Nebenproduct entsteht, bildet grünblaue Flocken, die getrocknet metallisch grün aussehen. Sie lösen sich schön rothviolet mit brauner Fluorescenz in Alkohol. Diese Lösung wird bei Zusatz von Wasser rein blau. Mit gleicher prachtvoller Färbung wird die Verbindung, die gelegentlich genauer untersucht werden soll, von concentrirter Schwefelsäure aufgenommen.

Das Amidin zeigt die typischen Eigenschaften der Benzimidazole. Es ist sehr beständig, kann ohne Zersetzung destillirt werden und giebt beim Erhitzen mit etwa der gleichen Menge Phtalsäureanhydrid in glatter Reaction ein gelbes Phtalon. Letzteres ist in Alkohol und Chloroform äusserst schwer löslich, etwas leichter in Eisessig. Aus Anilin, in dem es sich ca. 1:20 löst, krystallisirt es in schönen glänzenden Blättern, die mit Alkohol ausgewaschen, nach dem Trocknen eine goldglänzende, zusammenhängende Masse bilden und sich beim Erhitzen bräunen, ohne bis 300° zu schmelzen. Im Gegensatz zu dem Chinophthalon ist die Verbindung trotz ihrer Färbung kein Farbstoff.

Erhitzt man 3 g des Benzimidazols mit 2.4 g Jodmethyl und 5 g Methylalkohol einige Stunden im Schiessrohr auf 100°, so findet

eine glatte Methylierung der Base statt. Das Jodhydrat des Methyläthoxybenzimidazols,



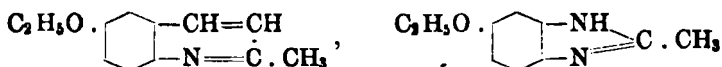
krystallisirt in Büscheln langer Nadeln aus, die in Wasser mässig löslich sind. Das mit Natronlauge in Freiheit gesetzte Methylderivat ist ein öligler Niederschlag, der bald zu feinen Nadelchen erstarrt und aus sehr verdünntem Alkohol in farblosen, feinen Nadeln auskrystallisirt. Schmp. 102°. Geschmack etwas bitter. N = 14.7 pCt., ber. für $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$ 14.73 pCt. Das Pikrat der Base ist ein rein gelber, in heissem Alkohol äusserst schwer löslicher Niederschlag vom Schmp. 222°. Die entsprechende, analog gewonnene Aethylverbindung bildet gleichfalls ein krystallisiertes Jodhydrat, konnte aber nicht in krystallisirter Form erhalten werden.

Das Chlorhydrat des Aethoxybenzimidazols war in einer Menge von 0.5 g für Kaninchen ungiftig und zeigte keine anästhesirenden Eigenschaften. Die genauere pharmakologische Untersuchung wurde mit bekannter Liebenswürdigkeit von den Farbwerken vorm. Friedr. Bayer & Co. in Elberfeld vorgenommen. Sie theilten mir darüber im Januar d. J. freundlichst mit:

»Das Amidin war auf die Körpertemperatur ohne jeglichen Einfluss. In mehreren Versuchen wurde sogar eine leichte Tendenz zur Erhöhung der Körpertemperatur constatirt, jedoch war diese keineswegs so ausgeprägt, wie man sie nach Injection von salzsaurem β -Tetrahydronaphthylamin manchmal beobachten kann. Auf das Blut wirkte Ihre Verbindung allerdings nicht verändernd und war auch an Kaltblütern nicht so giftig wie salzsaures Phenetidin. Bedenklich war dagegen, dass am Frosch die Lähmungserscheinungen im Gebiete der Athmungsinervation eher und intensiver auftraten, als die Lähmungserscheinungen am übrigen Centralnervensystem. Krämpfe wurden überhaupt nicht beobachtet, dagegen stellte sich, als die Lähmung des Centralnervensystems bereits complett geworden, dieser direct nachfolgend auch noch Lähmung der Herzthätigkeit ein. Im Vergleich zu anderen verwandten Substanzen hätte die Dosis von 25 mg des salzsauren Salzes, zumal die Vergiftungserscheinungen anfangs keineswegs intensiv waren, eine Wiederholung erwarten lassen dürfen. Für die Anwendung am Menschen ist aber eine Substanz, die mit Lähmung der Athemthätigkeit beginnt, durchaus unzulässig.«

Die Wirkungslosigkeit der Substanz ist in mehrfacher Beziehung von Wichtigkeit. Zunächst zeigt sich, dass die durch unsere Formeln zum Ausdruck gebrachte Analogie mit den Täuber'schen Amidinen (Holocaïnen), welche eine offene Kette haben, durch das Experiment keine Stütze findet. Die Ringbildung hat den Charakter der Verbindung völlig verändert. Und es ist wahrscheinlich, dass gerade die Stabilität, welche die Folge des Ringschlusses ist, zum Verlust der

anästhesirenden Eigenschaften geführt hat. Aber das Benzimidazol ist auch kein Antipyreticum! Und das ist noch auffallender! Denn es ist, wie ein Blick auf die Formelbilder



lehrt, ein ganz naher Verwandter des Aethoxychinaldins, zu dem es in demselben Verhältniss steht wie das Pyrrol zum Benzol. Da die Beständigkeit beider Ringsysteme nahezu die gleiche ist — sie ist sogar beim Chinaldin grösser, als beim Benzimidazol —, so kann diese Eigenschaft nicht herangezogen werden, um das gänzliche Fehlen der antipyretischen Function, welche in der Chinolingrouppe so ausgeprägt ist, bei dem Amidin zu erklären. Letzteres darf schliesslich auch als Derivat des Phenacetins, nämlich als inneres Anhydrid des *o*-Amidophenacetins, aufgefasst werden. Doch ist diese Beziehung zu einem unserer besten Antipyretica durch die Ringbildung zu sehr verdeckt worden, als dass ein aprioristischer Schluss auf physiologische Gemeinsamkeit gerechtfertigt wäre.

Um noch ein anderes Derivat des Amidophenetidins kennen zu lernen, wurden 3 g der Base mit 10 g Isovaleriansäure 3 Stunden gekocht. Die dicke, tief blaue Flüssigkeit wurde nach Zusatz genügender Menge Alkalilauge ausgeäthert. Der Farbstoff fällt aus der ätherischen Lösung in braunen Flocken aus. Zur weiteren Reinigung wurde die ätherische Lösung des Isobutyryläthoxybenzimidazols,



concentrirt und mit etwas Petroläther versetzt. Das klare, von den Schmierien abgessene Filtrat erstarrte schnell zu einem Krystallbrei, der schliesslich aus Benzol-Petroläther umkrystallisirt wurde. Die Base, über deren Constitution kein Zweifel möglich ist, ist in Aceton, Alkohol, Essigester, Schwefelkohlenstoff etc. sehr leicht löslich, in Petroläther und Wasser nur spurenweise. Sie schmilzt bei 135—136°, liefert ein Pikrat und reagirt leicht mit Jodalkylen.

Berlin, Laboratorium von G. Burkhard.