

lich unter Bromwasserstoff-Austritt eine partielle Zersetzung erlitten hat. Im Gegensatz zur Piperidin- und Dihydro-isoindol-Verbindung konnte hier daher das Bromprodukt nicht völlig analysenrein gewonnen werden; für die Beurteilung der im Mittelpunkt des Versuches stehenden Frage genügt indessen der Nachweis, daß nachweisbare Mengen Cyan-acetyl norkodein durch die Einwirkung von Bromcyan nicht gebildet werden.

Fräulein Christel Goslich sei für die Hilfe bei den Analysen auch an dieser Stelle bestens gedankt.

## 224. Julius v. Braun und Georg Kirschbaum: Aromatische Analoga des Novocains.

[Aus dem Chemischen Institut der Landwirtschaftlichen Hochschule Berlin.]

(Eingegangen am 2. Oktober 1919.)

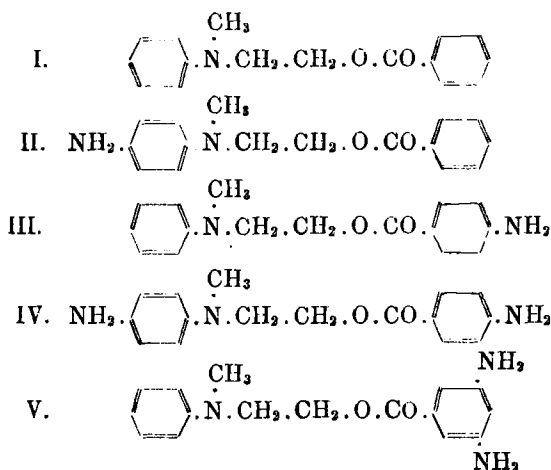
Vor einem Jahr<sup>1)</sup> teilten Sigmund Fränkel und Martha Cornelius die Beobachtung mit, daß Derivate des primären  $\beta$ -Amino-äthylalkohols,  $\text{NH}_2\cdot[\text{CH}_2]_2\cdot\text{OH}$ , im Gegensatz zu tertiären am N dialkylierten Alkaminderivaten (z. B. Stovain, Novocain) nicht anästhesierend wirken. Für sehr überraschend halten wir diese Tatsache nicht, denn die von den Autoren untersuchten drei Verbindungen:  $\text{C}_6\text{H}_5\cdot\text{CO}\cdot\text{NH}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2\cdot\text{OH}$ ,  $\text{NH}_2(m)\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{CO}\cdot\text{NH}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2\cdot\text{O}\cdot\text{CO}\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{NH}_2(m)$  und  $\text{NH}_2(p)\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{CO}\cdot\text{NH}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2\cdot\text{O}\cdot\text{CO}\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{NH}_2(p)$  weisen gegenüber den tertiären Alkaminderivaten, z. B. gegenüber dem Novocain,  $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{N}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2\cdot\text{O}\cdot\text{CO}\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{NH}_2$ , insofern ein ganz neues Moment auf, als der Alkamin-Stickstoff nicht mit Alkylresten, sondern mit einem Acylrest beladen ist. Ein den Dialkyl-alkaminen viel näher stehendes, gewissermaßen zwischen ihnen und den Fränkelschen Verbindungen einen Platz einnehmendes Material müssen nun offenbar Verbindungen repräsentieren, in denen der Alkamin-Stickstoff aromatisch substituiert ist, und so schien es uns nicht ohne Interesse, unsere im Gebiete der halogen-alkylierten Methylanilin-Derivate gesammelten Erfahrungen zu verwerten, um einige dem Novocain-Typus entsprechende Verbindungen dieser Reihe aufzubauen und ihre anästhesierenden Eigenschaften festzustellen.

Der denkbar einfachste Stoff dieser Art ist offenbar die Verbindung I, die bereits in der VI. Mitteilung über halogen-alkylierte aromatische Amine<sup>2)</sup> beschrieben worden ist. Nachdem sich gezeigt hatte, daß er zu schwach basisch ist, um ohne einen Überschuß an

<sup>1)</sup> B. 51, 1654 [1918].

<sup>2)</sup> B. 52, 1716 [1919].

Säure gelöst zu werden, sich demnach für eine pharmakologische Untersuchung nicht gut eignet, versuchten wir, durch Einführung einer Aminogruppe erst in die eine, dann in die andere Hälfte des Moleküls (II und III) eine Verstärkung der basischen Eigenschaften herbeizuführen; es zeigte sich indessen, daß eine ausreichende Verstärkung der Basizität hierdurch noch nicht erreicht wird. Wir gingen infolgedessen noch einen Schritt weiter und synthetisierten die Diaminverbindungen IV und V.



Für die pharmakologische Untersuchung erwies sich IV als ungeeignet, da es — dem Dimethyl-phenylen-diamin-Typus angehörend — außerordentlich leicht veränderlich ist: es übertrifft in bezug auf seine Oxydierbarkeit bei weitem noch das *as*.-Dimethyl-phenylen-diamin. Was nun endlich die Verbindung V betrifft, so ergab ein von Hrn. Geh. Rat J. Morgenroth, Berlin, dem wir zu lebhaftem Danke verpflichtet sind, durchgeführter Versuch, daß sie in ihrer anästhetischen Wirkung nicht hinter dem Novocain zurücksteht, wahrscheinlich sogar etwas stärker ist. Man kann also sagen, daß aromatische Substitution am Stickstoff des Novocains ohne Einfluß auf die anästhesierenden Eigenschaften ist, wenn gleichzeitig in passender Weise eine genügende Erhöhung der Basizität des Moleküls erwirkt wird. Mit dieser Erkenntnis wird man das Versuchsmaterial im Gebiete der basischen Abkömmlinge von (I) noch in mancherlei Richtung variieren können.

*N*-Methyl-*N*-[ $\beta$ -benzoyloxy-äthyl]-*p*-phenylendiamin (II).

Wird das *N*-[ $\beta$ -Benzoyloxy-äthyl]-methylanilin (I) in der gewöhnlichen Weise in salzsaurer Lösung nitrosiert, so scheidet sich

das Chlorhydrat der Nitrosoverbindung beim Stehen in Eis in Form einer dickköligten Masse ab, die allmählich fest wird. Man gießt die Flüssigkeit ab, zerreibt das Salz mit eiskalter Natriumbicarbonatlösung und erhält so die freie Nitrosoverbindung als ein bei mehrstündigem Stehen in Eis zu einer grünen Krystallmasse erstarrendes Öl. Zur Reinigung löst man in Alkohol, der die Verbindung leicht aufnimmt, setzt Äther, der sie schwer löst, zu, filtriert von kleinen Verunreinigungen und läßt langsam verdunsten. Das Produkt scheidet sich dann analysenrein in Form eines feinen hellgrünen Pulvers vom Schmp. 90° ab.

0.1004 g Sbst.: 9 ccm N (21°, 760 mm).

$C_{16}H_{16}O_3N_2$ . Ber. N 9.86. Gef. N 10.15.

Die in der üblichen Weise mit Stannochlorid durchgeführte Reduktion des Nitrosoprodukts ergibt in quantitativer Ausbeute die in der Überschrift genannte Base. Sie fällt bei guter Kühlung mit Alkali sofort fest aus und wird am besten so gereinigt, daß man sie in wenig Alkohol löst, mit wenig Petroläther geringe dunkle Verunreinigungen entfernt, dann mehr Petroläther zusetzt und die fast farblose Lösung in Eis stehen läßt: es erfolgt sehr bald die Abscheidung einer weißen, aus zarten langen Nadeln bestehenden Krystallmasse.

0.1034 g Sbst.: 0.2687 g  $CO_2$ , 0.0657 g  $H_2O$ .

$C_{16}H_{18}O_2N_2$ . Ber. C 71.11, H 6.67.

Gef. » 70.87, » 7.10.

Das Methyl-[benzoyloxy-äthyl] *p*-phenylendiamin schmilzt bei 56° und zeigt genau dieselben Farbenreaktionen wie das *as*-Dimethyl-*p*-phenylendiamin. Das Chlorhydrat ist leicht löslich in Alkohol, in wäßriger Lösung ist es z. T. dissoziiert. Die Acetylverbindung wird von Alkohol ziemlich schwer aufgenommen und krystallisiert daraus in glänzenden Kryställchen vom Schmp. 152°.

#### *N*-Methyl-*N*-[(*p*-amino-benzoyloxy)-äthyl]-anilin (III).

Genau so glatt wie benzoesaures Natrium<sup>1)</sup> setzt sich auch trocknes *p*-nitro-benzoesaures Natrium mit  $\beta$ -Chlor- oder  $\beta$ -Bromäthyl-methylanilin um. Wenn man das Gemisch (zweckmäßig bestehend aus 1 Mol. Base und 1.5 Mol. Salz) im Ölbad auf 140–150° anwärmt, so schmilzt es bald zu einer zähen rötlichen Masse. Man bleibt etwa 2 Stdn. bei 145°, läßt erkalten, zerreibt mit Wasser und krystallisiert das Ungelöste aus Alkohol um. Man erhält so in einer Ausbeute von fast 80% das [ $\beta$ -(*p*-Nitro-benzoyloxy)-äthyl]-methyl-anilin,  $C_6H_5.N(CH_3).CH_2.CH_2.O.CO.C_6H_4.NO_2$ , in Form schöner gelber Nadeln, die bei 70° schmelzen.

<sup>1)</sup> l. c.

0.1096 g Sbst.: 9.3 ccm N (18°, 763 mm).

$C_{16}H_{16}O_4N_2$ . Ber. N 9.35. Gef. N 9.79.

Die neue Verbindung ist in Alkohol schwer löslich und liefert mit Salzsäure ein farbloses, in Wasser und Alkohol wenig lösliches Chlorhydrat, ein sehr schwer in Alkohol lösliches Pikrat vom Schmp. 177° und ein schwach orangerotes Jodmethylat, das bei 144° unter Aufschäumen schmilzt. Reduziert man den Nitrokörper nach gewöhnlicher Art mit Zinnchlorür in salzsaurer Lösung, so fällt die in der Überschrift genannte Base mit Alkali zunächst als Öl aus. Nach dem Aufnehmen mit Äther und Abdestillieren des Äthers kann sie aber leicht zur Krystallisation gebracht und durch Umlösen aus Alkohol, der sie in der Kälte ziemlich schwer löst, analysenrein erhalten werden. Farblose Blättchen vom Schmp. 112°.

0.1064 g Sbst.: 0.2771 g  $CO_2$ , 0.0666 g  $H_2O$ .

$C_{16}H_{18}O_2N_2$ . Ber. C 71.11, H 6.67.

Gef. » 71.03, » 7.00.

Die Acetylverbindung ist fest, in Alkohol schwer löslich und schmilzt bei 132°.

*N*-Methyl- $[\beta$ -(*p*-amino-benzoyloxy)-äthyl]-*p*-phenylen-diamin (IV).

Läßt man in die Suspension des salzsauren Salzes von [(Nitrobenzoyloxy)-äthyl]-methylanilin in Salzsäure unter sehr gutem Rühren tropfenweise eine Natriumnitrit-Lösung zufließen, so geht das meiste Salz in Lösung. Nach einigem Stehen in Eis verdünnt man stark mit Wasser, wobei die freie Nitrosoverbindung  $NO \cdot C_6H_4 \cdot N(CH_2) \cdot [CH_2]_2 \cdot O \cdot CO \cdot C_6H_4 \cdot NO_2$ , sich fast vollständig infolge Hydrolyse abscheidet, filtriert sie, preßt zur Entfernung geringer öligere Beimengungen auf Ton, löst in ganz wenig Alkohol und setzt Äther zu. Das meiste scheidet sich analysenrein vom Schmp. 105—106° ab.

0.0828 g Sbst.: 9.3 ccm N (18°, 762 mm).

$C_{16}H_{15}O_5N_3$ . Ber. N 12.76. Gef. N 12.94.

Die Zinnchlorür-Reduktion des Stoffes führt in fast quantitativer Ausbeute zu dem in der Überschrift genannten Triamin, das fest ist, sich leicht in Alkohol, weniger leicht in Äther, sehr schwer in Petroläther löst und durch Zusatz von Petroläther zur eiskalten, alkoholischen Lösung leicht rein vom Schmp. 98° gewonnen werden kann.

0.1006 g Sbst.: 0.2480 g  $CO_2$ , 0.0629 g  $H_2O$ .

$C_{16}H_{19}O_2N_3$ . Ber. C 67.37, H 6.66.

Gef. » 67.23, » 6.99.

An der Luft und in saurer Lösung färbt sich die Base sehr schnell unter Oxydation blau. Ihr Chlorhydrat ist in Alkohol und

in Wasser spielend leicht löslich, die Diacetyl-Verbindung stellt nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol feine, seidenglänzende Schüppchen vom Schmp. 146° dar.

$[\beta-(m,m'\text{-Diamino-benzoyloxy})\text{-äthyl}]\text{-methyl-anilin (V).}$

Ganz entsprechend dem *p*-nitro-benzoesauren Natrium setzt sich auch das Natriumsalz der 3,5-Dinitro-benzoesäure mit Chlor-äthyl-methylanilin um. Das nach 2½ stündigem Erwärmen auf 150° resultierende rote Umsetzungsprodukt wird mit Wasser verrieben, auf Ton getrocknet und zur Reinigung in wenig Chloroform gelöst und mit Alkohol versetzt. Das sich abscheidende *N*- $[\beta-(3,5\text{-Dinitro-benzoyloxy})\text{-äthyl}]\text{-methylanilin}$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5.\text{N}(\text{CH}_3).\text{CH}_2.\text{CH}_2.\text{O.CO.C}_6\text{H}_3(\text{NO}_2)_2$ , ist tiefrot gefärbt und schmilzt bei 121°.

0.0814 g Subst.: 8.8 ccm N (20°, 748 mm).

$\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{O}_6\text{N}_3$ . Ber. N 12.17. Gef. N 12.11.

Die Reduktion der zwei Aminogruppen mit Zinnchlorür verläuft in normaler Weise. Die in der Überschrift genannte Base scheidet sich beim Ausfällen mit Alkali etwas ölig ab, wird aber ganz fest, wenn man sie in Äther aufnimmt und den Äther verdunsten läßt. Vollends gereinigt kann sie durch Umkrystallisieren aus Alkohol-Petroläther werden.

0.0852 g Subst.: 10.8 ccm N (15°, 768 mm).

$\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{N}_3$ . Ber. N 14.73. Gef. N 14.95.

Das  $[(\text{Diamino-benzoyloxy})\text{-äthyl}]\text{-methylanilin}$  schmilzt bei 80°, sein Chlorhydrat ist an der Luft zerfließlich.

## 225. Julius v. Braun und Ludwig Neumann:

### *meta*-Ringschlüsse in der Benzolreihe, I.:

#### Reduktion des Julolidin-chlormethylats.

[Aus dem Chemischen Institut der Landwirtschaftlichen Hochschule Berlin  
(Eingegangen am 4. Oktober 1919.)]

Das Julolidin-chlormethylat (I) liefert, wie vor nicht langer Zeit berichtet wurde<sup>1)</sup>, bei der Reduktion mit Natriumamalgam ein Gemenge von zwei Basen: Als Hauptprodukt Julolidin, in untergeordneter Menge ein tertiäres Amin,  $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{N}$ , das gesättigt ist und dessen mit einer Methylgruppe beladener Stickstoff sich in nicht aromatischer Bindung befindet, so daß für die Base mit großer Wahrscheinlichkeit die zunächst etwas befremdende Formel II abgeleitet werden konnte:

<sup>1)</sup> B. 51, 1215 [1918].