

ZUSAMMENFASSUNG

Pachygenin aus natürlicher Quelle und sein Mono-O-acetyl-Derivat wurden mit 5-Monoanhydro-strophanthidin bzw. 3-O-Acetyl-5-monoanhydro-strophanthidin identifiziert. Die Konstitution von Pachygenin und Pachygenol ist damit gesichert.

Converse Memorial Laboratory, Harvard University Cambridge, Mass. USA
und Organisch-chemische Anstalt der Universität Basel

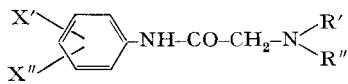
14. Synthese neuer lokalanästhetisch wirksamer ortho-substituierter Benzoësäure- und Carbaminsäureester

3. Mitteilung über Lokalanästhetika¹⁾

von **Marc Häring**

(31. X. 59)

Von verschiedenen Autoren^{2b)}^{2c)} ist darauf hingewiesen worden, dass in der Reihe der lokalanästhetisch wirksamen Aminoacylanilide vom Typus des *Xylocains*^{2a)} (I, R' = R'' = C₂H₅; X' = X'' = CH₃, in ortho-Stellung) diejenigen Verbindungen



optimale lokalanästhetische Eigenschaften besitzen, bei welchen die Substituenten X' und X'' des Benzolkernes an den Stellen 2 und 6 haften.

In unserer letzten Mitteilung^{1b)} haben wir gezeigt, dass die Übertragung des oben erwähnten ortho-Substitutionsprinzips auf basische Ester der Phenyl- und Benzylcarbaminsäure dasselbe pharmakologische Ergebnis zeigt wie in der Reihe der Aminoacylanilide (I), d. h. in beiden Reihen sind die *ortho*-disubstituierten Verbindungen allen anderen Isomeren bezüglich lokalanästhetischer Wirkung und Gewebsverträglichkeit überlegen.

Die lokalanästhetische Wirkung von Benzoësäure-aminoalkylestern wurde schon früher erkannt. Der wichtigste Vertreter dieser Gruppe ist noch immer das seit 1905 bekannte Procain (II), das eine Aminogruppe als *para*-Substituenten enthält. Versuche, durch *ortho*-Mono-substitution die pharmakologischen Eigenschaften des Procains und anderer basischer Benzoësäureester noch besser zu gestalten, sind schon wiederholt gemacht worden³⁾; nicht versucht wurde aber *ortho*-*ortho*-Di-substitution.

¹⁾ a) 1. Mitteilung: M. HÄRING, Helv. 42, 1916 (1959); b) 2. Mitteilung: M. HÄRING, Arzneimittelforschg. 10 (1960), im Druck.

²⁾ a) N. LÖFGREN & B. LUNDQUIST, Svensk kem. T. 58, 206 (1946); b) L. GOLDBERG, Acta physiol. scand. 18, 1 (1949); c) P. KÖLZER & K. WEHR, Arzneimittelforschg. 8, 275 (1958).

³⁾ J. S. PIERCE, J. M. SALSBURY & I. M. FREDERIKSEN, J. Amer. chem. Soc. 64, 1691 (1942); F. F. FOLDES *et al.*, *ibid.* 77, 5149 (1955); P. CHABRIER, H. NAJER, R. GIUDICELLI & M. JOANNIE, Bull. Soc. chim. France [5] 1957, 593; S. FRÄNKEL, Die Arzneimittelsynthese, S. 347 (1927), Springer-Verlag Berlin; R. B. BARLOW, Introduction to Chemical Pharmacology, S. 82, J. Wiley & Sons, New York 1955.

Da nach dem oben Gesagten gerade dieser Substitutionstyp von Interesse ist, haben wir es unternommen, eine Anzahl von Aminokalkylestern von in 2,6-Stellung Substituenten (CH_3 , $\text{C}_4\text{H}_9\text{O}$, NH_2 , Cl) tragenden Benzoesäuren darzustellen und auf lokal-anästhetische Eigenschaften im Vergleich mit Xylocain zu prüfen. Da aus unseren früheren Mitteilungen¹⁾ über basische Carbaminsäure- und Kohlensäure-Ester hervorgeht, dass diejenigen Ester, welche als basische Gruppe den Pyrrolidinring enthalten, sich durch besonders günstige lokal-anästhetische Eigenschaften auszeichnen⁴⁾, verwendeten wir zur Veresterung der 2,6-disubstituierten Benzoesäuren vorwiegend vom Pyrrolidin abgeleitete Aminoalkohole.

Aus Tab. 1 geht hervor, dass sich die Ester der 2,6-Dimethylbenzoesäure ebenso wie die Ester der 2-Chlor-6-methyl-benzoesäure und der 2-Butoxy-6-methyl-benzoesäure durch gute Wirkung und gute Verträglichkeit auszeichnen, während die beiden untersuchten Ester der 2-Amino-6-methyl-benzoesäure deutlich schlechter wirksam sind. Mit zwei Ausnahmen waren alle dargestellten Substanzen etwas giftiger als Xylocain. Mit in die Tabelle aufgenommen sind die 2 Verbindungen III und IV, deren pharmakologische Eigenschaften in unserer letzten Mitteilung^{1b)} bereits erwähnt sind, deren Synthese jedoch in vorliegender Arbeit erstmals beschrieben wird.

Zur Synthese der 2,6-Dimethylbenzoesäure⁵⁾ (V) gingen wir von käuflichem 2,6-Dimethylanilin (VI) aus, welches nach einer modifizierten⁶⁾ SANDMEYER-Reaktion in 2,6-Dimethylbenzonitril⁵⁾ (VII) umgewandelt wurde. VII ist, wie auch die anderen weiter unten beschriebenen 2,6-substituierten Nitrile, gegen Verseifung außerordentlich resistent (die alkalische Verseifung führte nur zum Amid VIII vom Smp. 134–135°⁷⁾). Durch Kochen mit 75-proz. Schwefelsäure geht jedoch der Hauptteil des Nitrils in die Carbonsäure V über, während ein Teil unter CO_2 -Abspaltung m-Xylol liefert.

Die Ester der 2-Amino-6-methyl-benzoesäure wurden durch Reduktion der Ester der 2-Nitro-6-methyl-benzoesäure (IX) gewonnen. Letztere erhielt man ihrerseits ausgehend von 2-Nitro-6-methyl-anilin⁸⁾ (X) in Anlehnung an GABRIEL & THIEME⁸⁾ über das Nitril XI und das Amid XII.

Die 2-Chlor-6-methylbenzoesäure (XIII) wurde, ausgehend von käuflichem 2-Chlor-6-methyl-anilin (XIV) nach der gleichen Modifikation⁶⁾ der SANDMEYER-Reaktion wie bei VI in das Nitril XV⁹⁾ verwandelt, das alkalisch zum Amid XVI⁹⁾ und weiter mittels HNO_2 ¹⁰⁾ zu XIII verseift wurde.

Das Nitril XVII der 2-Butoxy-6-methyl-benzoesäure (XVIII) liess sich aus 2-Chlor-6-methyl-benzonitril (XV, siehe oben) durch Kondensation mit Na-Butylat unter Druck darstellen. Dieses Nitril konnte nur unter alkalischen und sehr energi-

⁴⁾ Vgl. P. KÖLZER & K. WEHR, Arzneimittelforschg. 8, 270, 406 (1958); H. VANDERHAEGHE, P. KOLOSY & M. CLAESSEN, J. Pharmacy Pharmacol. 4, 119 (1954).

⁵⁾ J. NOYES, J. Amer. chem. Soc. 20, 792 (1898).

⁶⁾ D.R.P. 524187 (Friedl. 18, 437 (1931)).

⁷⁾ G. BERGER & S. C. J. OLIVIER, Rec. Trav. chim. Pays-Bas 46, 602 (1927), geben 138,5–139° an.

⁸⁾ S. GABRIEL & A. THIEME, Ber. deutsch. chem. Ges. 52, 1081 (1919).

⁹⁾ J. KENNER & E. WITHAM, J. chem. Soc. 119, 1458 (1921).

¹⁰⁾ HOUBEN-WEYL, Methoden der organ. Chemie 8, 432, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1952.

Tabelle 1. *Lokalanästhetische Eigenschaften, Toxizität und Gewebsverträglichkeit
ortho-substituierter basischer Benzoesäure- und Carbonsäure-ester*
(Versuche von Dr. W. SURBER)

		Smp. des HCl-Salzes °C	Inf. ^{a)}	Tox. LD ₅₀ mg/kg i. v.	Irritation ^{b)}	Leitungsparesie ^{c)} Latenzzeit (Sek.)
III	<chem>CC(=O)N(C2=CC=C(Cl)C=C2)C2=CC=CC=C2</chem>	116-117	1,3	35	-	60
IV	<chem>CC(=O)N(C2=CC=C(CH3)C=C2)C2=CC=CC=C2</chem>	145-146	1,4	27	-	180
XVII	<chem>CC(=O)N(C2=CC=C(CH3)C=C2)C2=CC=CC=C2</chem>	175,5-179,5	1,1	32,5	-	68
XXVIII	<chem>CC(=O)N(C2=CC=C(CH3)C(N)=C2)C2=CC=CC=C2</chem>	157-159	0,8	54	+	68
XXIX	<chem>CC(=O)N(C2=CC=C(CH3)C(N)=C2)C2=CC=CC=C2</chem>	172-178,5	1	39	-	54
XXX	<chem>CC(=O)N(C2=CC=C(CH3)OC(=O)C2)C2=CC=CC=C2</chem>	125-127	1,1	26	-	63
XXXV	<chem>CC(=O)N1C=C(C=C1)C2=CC=C(CH3)C2</chem>	147,5-151	1,3	33	- +	54
						95

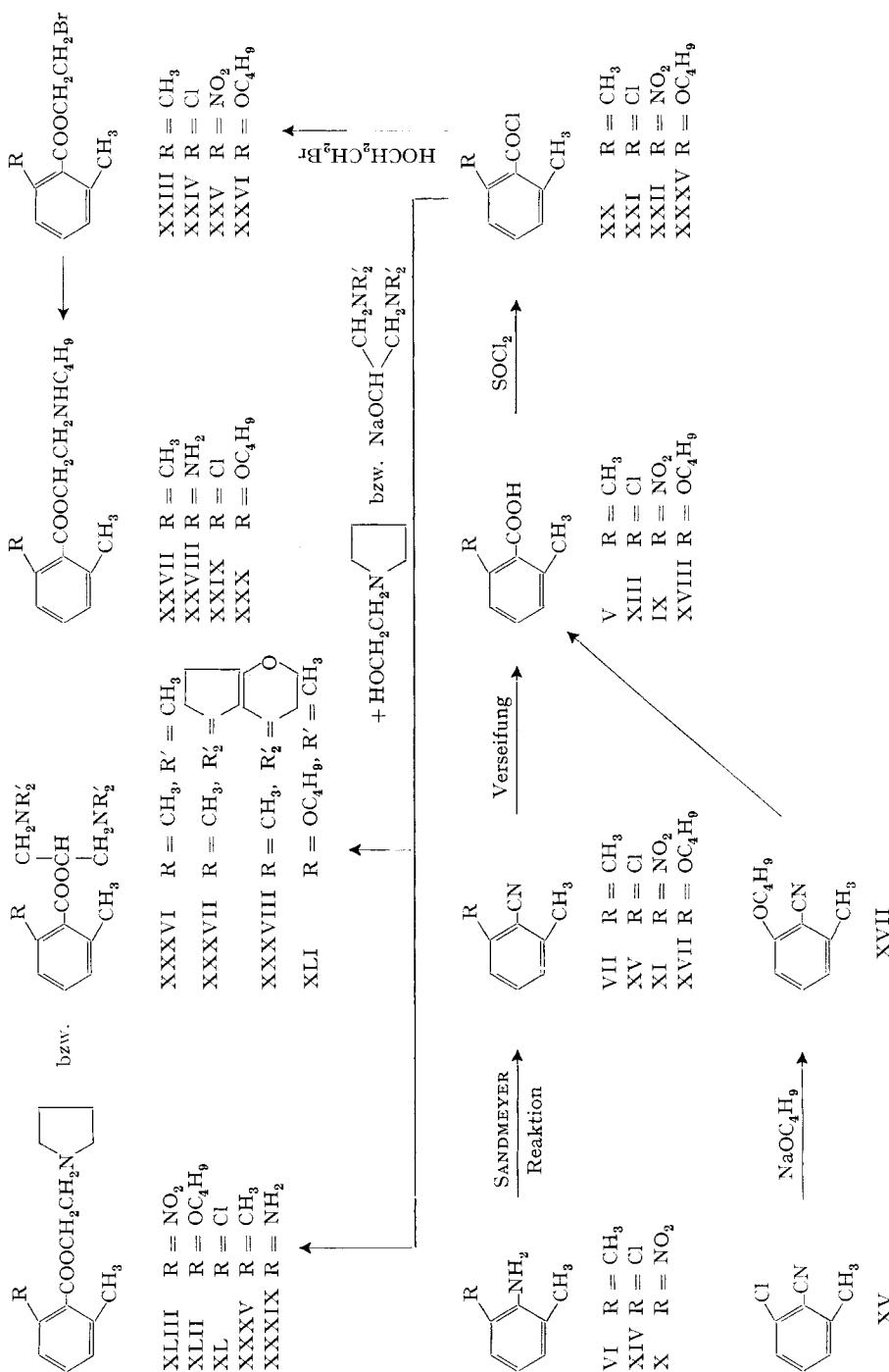
		Smp. des HCl-Salzes °C	Inf. ^{a)}	Tox. LD ₅₀ mg/kg i. v.	Irritation ^{b)}	Leitungsparase ^{c)} Latenzzeit (Selk.)	Dauer (Min.)
XXXVI		220 (Di-HCl-Salz)	1,1	28	—	96	101
XXXVII		230–240 (Di-HCl-Salz)	0,9	11	—		
XXXVIII		221–224 (Di-HCl-Salz) Freie Base: 90,5–92	1	102	+++		
XXXIX		140–141	0,8	44	—		
XL		167–171	1	37	—		
XLI		193,5–197 (Di-HCl-Salz)	1	27	—	80	88
XLII		110–113	0,8	22	—		
Xylocain (I)				1	50	—	60
							60

^{a)} Infiltrationsanästhesiewerte der 0,5-proz. Lösung nach BÜLBING & WAJDA, J. Pharmacology 85, 78 (1945).

^{b)} Bei intracutaner Applikation am Meerschweinchen.

^{c)} Vgl. unsere letzte Mitteilung [10].

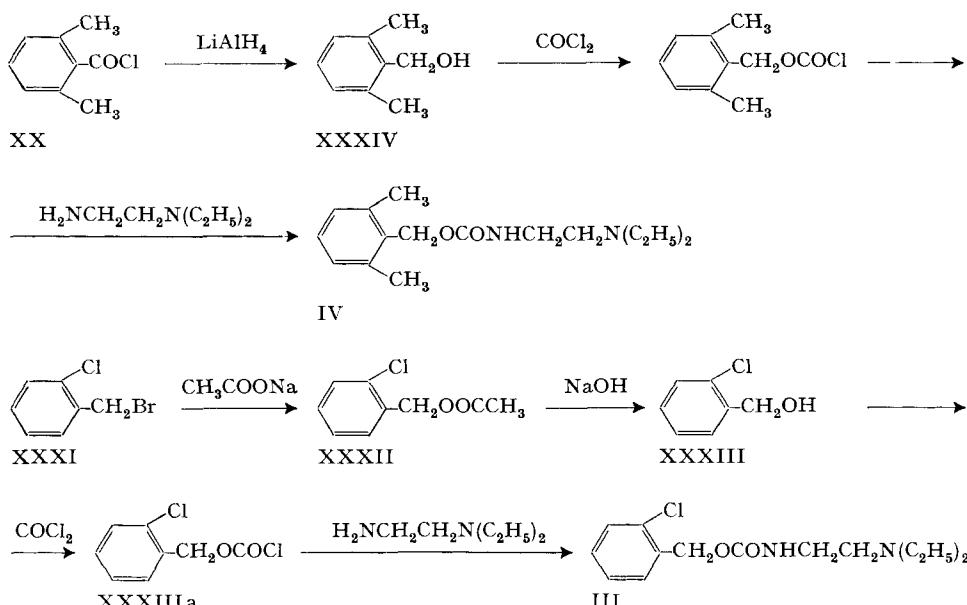
Formelschema 1: 2,6-disubst. Benzoësäureester



schen Bedingungen zu XVIII verseift werden (als Nebenprodukt der Verseifung wurde eine kleine Menge des Amides XIX, Smp. 116–117°, gefasst).

Zur Veresterung der 2,6-substituierten Benzoesäuren wurden dieselben (bzw. ihre Vorprodukte) mit Thionylchlorid in die Säurechloride übergeführt und letztere mit den freien Aminoalkoholen oder (bei sekundären Alkoholen) mit deren Na-Verbindungen umgesetzt. Da die Ester mit einer sekundären Aminogruppe nach dieser Methode nicht erhältlich sind, wurden die entsprechenden Säurechloride XX, XXI, XXII und XXXV zuerst mit 2-Bromäthanol¹¹⁾ in die β-Bromäthylester XXIII, XXIV, XXV und XXVI verwandelt und diese mit n-Butylamin zu den β-Butylaminoäthylestern XXVII, XXVIII, XXIX und XXX umgesetzt.

Formelschema 2: o-subst. Carbaminsäurebenzylester



Den ortho-substituierten Carbaminsäureester III^{1b)} baute man aus 2-Chlorbenzylbromid¹²⁾ (XXXI) über die Stufen XXXII bis XXXIIIa auf, während der entsprechende di-ortho-substituierte Ester IV^{1b)} vom 2,6-Dimethylbenzoylchlorid (XX, siehe oben) abgeleitet wurde, indem man letzteres mit Lithiumaluminiumhydrid zu 2,6-Dimethylbenzylalkohol (XXXIV, Smp. 81–82°) reduzierte und dieses Carbinol analog zu der Route XXXIII → XXXIIIa → III in das Endprodukt IV umwandelte.

Experimenteller Teil¹³⁾

A. Darstellung der 2,6-subst. Benzonitrile. – 2,6-Dimethylbenzonitril (VII). 242 g 2,6-Dimethylanilin (VI) wurden in 430 g 32,5-proz. HCl + 1 kg Eis mit der Lösung von 140 g NaNO₂ in 600 ml H₂O bei 0–4° diazotiert, zuletzt 15 Min. bei 0° weitergerührt und hierauf die

¹¹⁾ Org. Synth. Coll. Vol. I, 111 (1932).

¹²⁾ A. G. LEONARD, J. chem. Soc. 109, 570 (1916).

¹³⁾ Die Smp. sind korrigiert.

so erhaltene Lösung des Diazoniumsalzes bei 20–25° zur Lösung von 260 g KCN, 345 g 10-proz. NH₃ und 250 g CuSO₄ (Pentahydrat) in 700 ml H₂O (Lsg. bei 60° bereitet) unter Zusatz von 400 ml Benzol und unter kräftigem Röhren zugetropft. Nachdem die N₂-Entwicklung nachgelassen hatte, erwärme man noch auf 50°, kühlte sofort wieder ab, trennte die organische Phase ab, wusch sie mit 200 ml 4N NaOH, trocknete mit Na-Sulfat und destillierte das Benzol ab. Der Rückstand wurde mit Dampf destilliert und das kristallin erstarrte Dampfdestillat aus Leichtbenzin umkristallisiert. Man erhält 157 g (60% d. Th.) kristallines Nitril vom Smp. 88–89° (Lit.⁵): 89°.

Nach dem genau gleichen Verfahren erhielt man aus 283,2 g 2-Chlor-6-methyl-anilin (XIV) 183,5 g 2-Chlor-6-methyl-benzonitril (XV, 55% d. Th.) vom Smp. 83–85° (Lit.⁹): 82–83°.

2-Nitro-6-methyl-benzonitril (XI) wurde nach GABRIEL & THIEME⁸) hergestellt, jedoch gelang uns die Zerlegung des erhaltenen Cu-Komplexes von XI nach der Angabe dieser Autoren nicht. Folgende Abänderung des Verfahrens führte zum Ziel: Die ausgefallene Cu-Verbindung (aus 120 g 2-Nitro-6-methyl-anilin⁸) wurde mit 800 ml HNO₃ (D = 1,38, 61-proz.) unter Röhren auf dem Dampfbad langsam erwärmt und nachher 15 Min. unter Rückfluss gekocht. Durch Zusatz von 2 kg Eiswasser wurde eine noch stark Cu-haltige Substanz ausgefällt, welche getrocknet und mit Essigester mehrmals ausgekocht wurde. Die eingegangenen Essigesterauszüge ergaben beim Versetzen mit Leichtbenzin bis zur Trübung bei guter nachfolgender Abkühlung 59% d. Th. des Nitrils XI, Smp. 112,5–114° (Lit.⁸): 109–110°.

2-Butoxy-6-methyl-benzonitril (XVII): 37,6 g 2-Chlor-6-methyl-benzonitril (XV) wurden im mit Glaseinsatz versehenen Autoklaven mit der Lösung von 10 g Na in 130 ml abs. n-Butanol 40 Std. auf 150–155° erhitzt. Die erkaltete Mischung wurde vom ausgeschiedenen NaCl getrennt, mit Wasser gewaschen, getrocknet, das Butanol im Vakuum abdestilliert und anschliessend der Rückstand ebenfalls im Vakuum fraktioniert, wobei man 40 g Nitril vom Sdp. 167°/13 Torr erhielt. n_D²⁰ = 1,5213; d₁₈ = 0,968.

C₁₂H₁₅NO (189,2) Ber. C 76,2 H 8,0% Gef. C 76,1 H 8,0%

B. Verseifung der 2,6-substituierten Nitrile zu den Carbonsäuren. — Die Bedingungen sind je nach der Natur der Substituenten verschieden und müssen sehr exakt eingehalten werden.

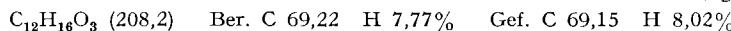
2,6-Dimethylbenzoësäure (V)⁵: 90 g 2,6-Dimethylbenzonitril (VII) wurden mit 270 g 75-proz. Schwefelsäure unter Röhren 30 Min. unter Rückfluss gekocht, wobei sich erheblich CO₂ entwickelte. Das erkaltete Gemisch wurde auf Eis gegossen und ergab bei der üblichen Aufarbeitung 55% d. Th. 2,6-Dimethylbenzoësäure vom Smp. 109–110° (Rohprodukt; Lit.⁵): Smp. 114°, 12,7% unverändertes Ausgangsmaterial und 12% m-Xylool.

2-Chlor-6-methylbenzoësäure (XIII)⁹: 5,8 g des Nitrils XV wurden mit der Lösung von 10 g KOH in 100 ml 95-proz. Alkohol + 1 ml Wasser 40 Std. unter Rückfluss gekocht, der Alkohol im Vakuum abgedampft und der Rückstand mit Wasser verdünnt, wobei 6,35 g krist. 2-Chlor-6-methyl-benzamid (XVI) ausfielen. Aus Wasser umkrist. Smp. 169,5–171° (Lit.⁹): 167°. Zur Lösung von 6,13 g dieses Amids in einer erkalteten Mischung von 58,3 g konz. Schwefelsäure und 31,6 g Wasser liess man bei 10° unter Röhren durch eine bis auf den Boden reichende Kapillare die Lösung von 3,0 g NaNO₂ in ca. 3 ml Wasser zulaufen. Zum Schluss wurde auf dem Dampfbad erhitzt und nach dem Erkalten die ausgeschiedene Carbonsäure XIII isoliert (5,2 g). Nach Umkristallisieren aus Wasser Smp. 110° (Lit.⁹): 102°.

2-Nitro-6-methyl-benzoësäure (IX)⁸: 312 g 2-Nitro-6-methyl-benzonitril (XI) wurden mit der Mischung von 600 ml Wasser und 1250 ml konz. Schwefelsäure (entspricht einer 80-proz. Säure) rasch auf 140° erhitzt und dann sofort 1½ Std. bei nur 120° gehalten. Nach dem Erkalten wurde auf ca. 5 l Eiswasser gegossen. Das ausgeschiedene rohe Amid XII schmolz bei 148–150° (Lit.⁸): Smp. 158°. Das noch feuchte Rohprodukt wurde in 4 kg 25-proz. Schwefelsäure auf dem Dampfbad gelöst. Zu dieser Lösung liess man unter Röhren bei 90° durch eine auf den Boden reichende Kapillare die Lösung von 240 g NaNO₂ in ca. 600 ml Wasser langsam zufließen. Schon in der Hitze schied sich die gebildete 2-Nitro-6-methyl-benzoësäure zum Teil aus. Nach dem Abkühlen auf 0° wurde das Produkt (72% bezogen auf Nitril) isoliert; Smp. 151–153° (Lit.⁸): 151–152°.

2-Butoxy-6-methyl-benzoësäure (XVIII): 50 g 2-Butoxy-6-methyl-benzonitril (XVII) wurden mit der Lösung von 71,5 g KOH in 500 ml Alkohol (99,5-proz.) + 50 ml Wasser 24 Std. im Rühr-autoklaven auf 170° erhitzt. Aus der erkalteten Reaktionslösung wurden durch Wasserzusatz 9,3 g in Nadeln kristallisiertes 2-Butoxy-6-methyl-benzamid (XIX) vom Smp. 116–117° (ber.

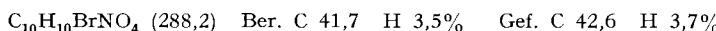
C 69,5 H 8,3%; gef. C 70,0 H 8,3%) ausgeschieden. Das Filtrat wurde angesäuert und die ölig ausgeschiedene Säure XVIII mit Äther aufgenommen. Die Destillation des Ätherrückstandes im Vakuum ergab 39,4 g 2-Butoxy-6-methylbenzoësäure vom Sdp. 130°/0,02 Torr ($n_D^{20} = 1,5246$).



C. Umwandlung der 2,6-substit. Benzoësäuren in ihre Säurechloride. – 2,6-Dimethylbenzoylchlorid (XX): 73,7 g 2,6-Dimethylbenzoësäure (V) wurden mit 117 g SOCl_2 1 Std. auf 100° und anschliessend noch 1 Std. auf 110–115° erhitzt, wonach die Gasentwicklung beendigt war. Nach Entfernung des überschüssigen SOCl_2 im Vakuum wurde das Säurechlorid im Vakuum destilliert. Man erhielt 77,9 g vom Sdp. 90–91°/13 Torr.

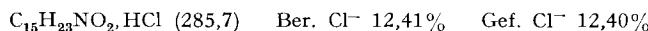
2-Chlor-6-methyl-benzoylchlorid (XXI, Sdp. 114–116°/16 Torr) und 2-Butoxy-6-methylbenzoylchlorid (XXXV, Sdp. 110°/1 Torr) wurden analog erhalten, 2-Nitro-6-methyl-benzoylchlorid (XXII) wurde nach der Lit.⁸⁾ dargestellt.

D. β -Bromäthylester der 2,6-substit. Benzoësäuren. – 2-Nitro-6-methyl-benzoësäure- β -bromäthylester (XXV): Zu 20 g 2-Nitro-6-methyl-benzoylchlorid (XXII) in 30 ml abs. Benzol fügte man 12,5 g β -Bromäthanol¹¹⁾ in 30 ml abs. Benzol und erhitzte bis zur Beendigung der HCl-Entwicklung unter Rückfluss (2 Std.). Zum Schluss entfernte man das Benzol vollständig im Vakuum (Dampfbad). Beim Erkalten kristallisierte der Bromester (Smp. 43–44°, Ausbeute 93%). Eine aus Essigester-Leichtbenzin umkristallisierte Probe vom Smp. 46–47° wurde analysiert:



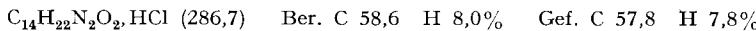
Die entsprechenden β -Bromäthylester XXIII, XXIV und XXVI wurden analog hergestellt. Sie wurden fast quantitativ als Flüssigkeiten erhalten, welche roh weiter umgesetzt wurden.

E. Ester der 2,6-substituierten Benzoësäuren mit Aminoalkoholen. – 2,6-Dimethylbenzoësäure- β -butylaminoäthylester (XXVII): Zu 25,9 g rohem β -Bromäthylester XXIII setzte man auf einmal unter Umschwenken 100 ml n-Butylamin, erwärmt 1 Std. unter Rückfluss und destillierte dann das überschüssige Butylamin unter Normaldruck (max. Badtemp. 150°) ab, den Rest hierauf im Vakuum. Der Rückstand wurde mit 2N NaOH versetzt, der freigesetzte Aminoester mit Äther aufgenommen, der Äther nach der Abtrennung mit etwas mehr als der berechneten Menge 2N HCl kräftig geschüttelt, das in Blättchen ausgeschiedene HCl-Salz abgenutscht und aus wenig Wasser umkristallisiert. Smp. 175,5–179,5°.



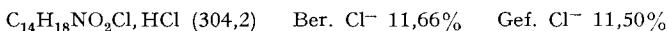
XXIX und XXX wurden analog dargestellt (Smp. der HCl-Salze s. Tab. 1).

2-Amino-6-methyl-benzoësäure- β -butylaminoäthylester-monohydrochlorid (XXVIII): 26,6 g 2-Nitro-6-methyl-benzoësäure- β -bromäthylester (XXV) wurden unter Umschwenken in 75 g n-Butylamin eingetragen, dann wurde das überschüssige Butylamin auf dem Dampfbad abdestilliert, der Rest im Vakuum entfernt, der Rückstand mit 2N NaOH versetzt, die entstandene Base ausgeäthert, der Äther getrocknet und abgedampft und zuletzt noch bei 0,5 Torr auf 100° erhitzt, um letzte Spuren von Butylamin zu entfernen. Der Rückstand wurde hierauf in abs. Äther gelöst, mit alkohol. HCl angesäuert und das ausgeschiedene HCl-Salz der Nitrobase aus Essigester unter Noritzusatz umkristallisiert. Es wurden 5 g vom Smp. 122–124° erhalten. Dieses Produkt wurde in 40 ml Methanol mit 0,5 g 5-proz. Pd-Kohle hydriert (H_2 -Aufnahme 94% d. Th.). Nach Filtration vom Katalysator wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand mit 7 ml 10N NaOH unter Eiskühlung zerlegt, ausgeäthert, der Äther getrocknet, abgedampft und der Rückstand im Kugelrohr fraktioniert. Die zwischen 120 und 130° (Luftbad) bei 10^{-3} Torr übergegangene Base (2,66 g) wurde in 5,32 cm³ 2N HCl gelöst und die klare Lösung an der Luft eingedunstet. Die zurückbleibende harte, kristalline Masse wurde aus Essigester-Alkohol umkristallisiert. Man erhielt 1,9 g schöne Blättchen vom Smp. 157–159°.



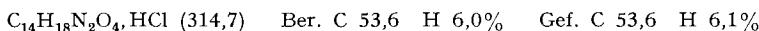
2-Chlor-6-methyl-benzoësäure- β -pyrrolidyläthylester (XL): 27 g roher β -Bromäthylester XXIV wurden rasch mit 100 ml Pyrrolidin vermischt. Nach dem Abklingen der exothermen Reaktion destillierte man das überschüssige Pyrrolidin unter leicht reduziertem Druck ab, isolierte aus dem Rückstand wie üblich die basische Fraktion und destillierte dieselbe im Kugelrohr, wobei 21 g Base bei ca. 140°/0,003 Torr als farblose bewegliche Flüssigkeit übergingen. Das Hydro-

chlorid wurde durch Zusatz von alkohol. HCl zur Ätherlösung der Base ausgefällt und aus Essigester-Methanol umkristallisiert. Grosse harte Prismen vom Smp. 167–171°.

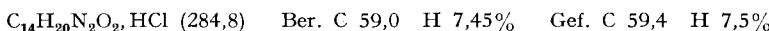


Analog wurden 2,6-Dimethylbenzoësäure- β -pyrrolidyläthylester (XXXV) und 2-Butoxy-6-methylbenzoësäure- β -pyrrolidyläthylester (XLII) dargestellt.

2-Nitro-6-methyl-benzoësäure- β -pyrrolidyläthylester (XLIII): Aus 25 g Bromäthylester XXV und Pyrrolidin erhielt man analog dem vorangehenden Beispiel 19,3 g umkristallisiertes Hydrochlorid der Nitrobase, Smp. 138–139° (aus Essigester-Alkohol).

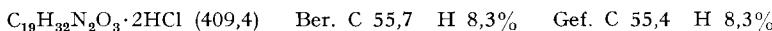


2-Amino-6-methyl-benzoësäure- β -pyrrolidyläthylester (XXXIX): 18,8 g der vorstehenden Nitroverbindung XLIII wurden mit 0,6 g 5-proz. Pd-Kohle in 40 ml Methanol hydriert (H_2 -Aufnahme 80% d. Th.). Nach Filtration vom Katalysator, Eindampfen im Vakuum und Versetzen mit Wasser schied sich ein krist. Nebenprodukt (4,5 g vom Smp. 117–119,5°, enthielt kein Cl) aus, welches abfiltriert wurde. Das Filtrat wurde mit NaOH alkalisch gemacht, die freien Basen ausgeäthert und der Ätherrückstand im Kugelrohr fraktioniert. Bei 140–150°/10⁻² Torr gingen 4,03 g viskoses Öl über, welche in 8,0 ml 2N HCl gelöst wurden. Die klare Lösung erstarrte beim Eindunsten zu einer harten Masse (4,68 g). Aus Essigester-Methanol kleine Kriställchen vom Smp. 140–141° (3,05 g).



2-Butoxy-6-methyl-benzoësäure-1',3'-bis-(dimethylamino)-(1',3')-propyl-(2')-ester-dihydrochlorid (XL): 1,45 g Natrium wurden in 13 g 1,3-Bis-(dimethylamino)-propanol-(2)¹⁴ unter Rückfluss gelöst, die noch etwa 80° warme Lösung mit 13 ml abs. Benzol verdünnt und sofort 13 g des Säurechlorides XXXV, verdünnt mit 15 ml abs. Benzol, zugetropft, wobei die Mischung ins Sieden geriet und NaCl ausfiel. Man kochte noch 1 Std. und isolierte dann aus der Mischung wie üblich die basischen Anteile. Durch Destillation im Kugelrohr erhielt man 14,8 g (75%) der flüssigen Base vom Sdp. 140° (Luftbad)/0,04 Torr ($n_{D}^{20} = 1,4922$).

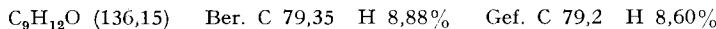
Dihydrochlorid (aus Dimethylformamid-Aceton 1:1) Smp. 194–197°.



Analog dargestellt wurden XXXVI, XXXVII und XXXVIII (Tab. 1).

F. Ortho-substituierte Benzylester der Diäthylaminoäthyl-carbaminsäure.

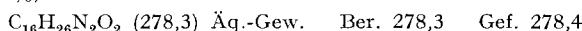
2,6-Dimethylbenzylalkohol (XXXIV): 50 g 2,6-Dimethylbenzoylchlorid (XX), verdünnt mit 100 ml abs. Äther, wurden bei 5–15° zur Suspension von 9 g LiAlH₄ in 250 ml Äther unter Röhren getropft, 1 Std. unter Rückfluss gekocht, dann der LiAlH₄-Überschuss durch Zutropfen von einigen ml Essigester zerstört, hierauf die erforderliche Menge 2N HCl zugetropft, die organische Phase abgetrennt, getrocknet, eingedampft und der Rückstand im Vakuum destilliert. Bei 118–122°/13 Torr ging der gebildete 2,6-Dimethylbenzylalkohol als Öl über, das sofort zu einer campherartigen harten Masse erstarrte. Aus Leichtbenzin sehr schöne Prismen vom Smp. 81–82° (Ausbeute 85%).



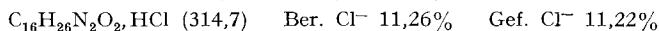
β -Diäthylaminoäthyl-carbaminsäure-2,6-dimethylbenzylester (IV): 20,4 g XXXIV wurden in 100 ml 17-proz. Phosgenlösung in Toluol eingetragen. Die Lösung wurde 1 Std. bei 25° gehalten, dann auf 30° erwärmt und sodann ohne weitere Heizung mit aufgesetztem CaCl₂-Rohr 20 Std. stehengelassen. Zur Entfernung des nicht umgesetzten Phosgens wurde nun mehrere Std. trockene Luft durchgeblasen. Hierauf wurde die Lösung unter Röhren zur Mischung von 17,4 g β -Diäthylaminoäthylamin mit 200 ml Benzol + 150 ml H₂O bei 20° getropft, das Ganze etwa 1 Std. weitergerührt, dann die erforderliche Menge 2N NaOH zugesetzt und die organische Phase abgetrennt. Aus letzterer wurden mit 2N HCl die basischen Anteile ausgeschüttelt und wie üblich

¹⁴⁾ Dieser Aminoalkohol und die anderen 1,3-Bis-(dialkylamino)-propanole-(2) wurden aus Epichlorhydrin und Dimethylamin (bzw. Pyrrolidin und Morpholin) nach den in HOUBEN-WEYL, Methoden der org. Chemie 11/1, 316–324 (1957) (Verlag GEORG THIEME, Stuttgart), angegebenen allgemeinen Methoden dargestellt.

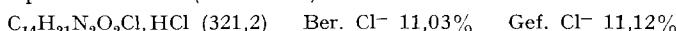
isoliert. Durch Kugelrohrdestillation wurde die Base rein erhalten (Sdp. ca. 150°/10⁻² Torr); Ausbeute 20,8 g (50%).



Hydrochlorid: Schöne Kristalle (aus Aceton) vom Smp. 145–146°:



Die entsprechende o-Chlorverbindung III wurde analog dargestellt: o-Chlortoluol wurde nach Lit.¹⁵⁾ zu o-Chlorbenzylbromid bromiert, dieses durch Kochen mit wasserfreiem Na-Acetat in Eisessig in o-Chlorbenzylacetat (XXXII) verwandelt, welches nicht isoliert, sondern direkt mit 13-proz. KOH (75-proz. Alkohol) zum o-Chlorbenzylalkohol (XXXIII, Sdp. 118–120°/12 Torr, Smp. 67–70°¹⁶⁾) verseift wurde. Letzterer wurde analog XXXIV zuerst mit Phosgen und dann mit β-Diäthylaminoäthylamin zu III umgesetzt. Aus 21,5 g o-Chlorbenzylalkohol erhielt man 28 g der flüssigen Base III (Sdp. im Kugelrohr ca. 160°/10⁻² Torr). Das Hydrochlorid besass einen Smp. von 116–117° (aus Aceton).



ZUSAMMENFASSUNG

Es wurden einige Alkylaminoalkylester von 4 mit Methyl-, Amino-, Chlor- und Butoxygruppen in 2,6-Stellung verschieden disubstituierten Benzoesäuren hergestellt. Einige dieser Verbindungen besitzen gute infiltrations- und leitungsanästhetische Eigenschaften, ohne jedoch darin Xylocain wesentlich zu übertreffen; die Giftigkeit der gut wirksamen Präparate liegt durchweg etwas ungünstiger als diejenige des Xylocains.

Forschungsabteilung der SIEGFRIED AG., Zofingen

¹⁵⁾ A. G. G. LEONARD, J. chem. Soc. 109, 570 (1916).

¹⁶⁾ Die Lit.-Angaben (Beilstein 6, 444; 1. Erg.-Werk 6, 222; 2. Erg.-Werk 422) schwanken zwischen 69° und 72°.

15. Notiz über die Selektivität der Spaltung von Carbonsäuremethylestern mit Lithiumjodid

von F. ELSINGER, J. SCHREIBER und A. ESCHENMOSER

(2. XI. 59)

Vor vier Jahren haben TASCHNER & LIBEREK¹⁾ an einigen einfachen Carbonsäureestern beobachtet, dass die Halolyse²⁾ mit Lithiumhalogeniden in Pyridin eine präparativ gangbare Methode zur Umwandlung von Carbonsäure-methyl- und -äthylestern in die entsprechenden freien Säuren darstellt, und dass diese Reaktion eine selektive Spaltung von Estergruppen neben Acylaminogruppen erlaubt. Im Zusammenhang mit synthetischen Arbeiten³⁾ haben wir kürzlich die Gelegenheit ge-

¹⁾ E. TASCHNER & B. LIBEREK, Roczniki chemii 30, 323 (1956); Chem. Abstr. 51, 1039d (1957).

²⁾ E. CHERBULIEZ, J.-P. LEBER & M. BOUVIER, Helv. 36, 1203 (1953). In der Arbeit dieser Autoren sind auch Angaben über die Halolyse der Äthylester von Benzoesäure, Zimtsäure und Phthalsäure mit Zinkchlorid enthalten.

³⁾ J. SCHREIBER, W. LEIMGRUBER, M. PESARO, P. SCHUDEL & A. ESCHENMOSER, Angew. Chem. 71, 637 (1959).