

Studien über Lokalanästhetica

XVII. * Synthese von N-Diäthylaminoalkyl-substituierten
2,6-Dimethylbenzamidin und 2,6-Dimethylbenzylidenimin

NILS LÖFGREN und WILLY STOFFEL

Institut für organische Chemie und Biochemie der Universität, Stockholm, Schweden

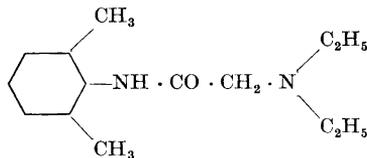
Es werden drei für die Synthese von N-Dialkylaminoalkyl-2,6-dimethylbenzamide geeignete Methoden, sowie die Synthesen von sechs Verbindungen dieser Reihe beschrieben. Die Reaktion von N-Halogenalkyl-2,6-dimethylbenzamidin mit sekundären Aminen führt ausser zur Bildung obiger Amide, durch Ringschluss zu heterocyclischen Verbindungen, von denen das 2-(2,6-Dimethylphenyl)-2-oxazolin und das 2-(2,6-Dimethylphenyl)-5,6-dihydro-1,3,4H-oxazin isoliert wurden. Die synthetisierten Amide sind äusserst stabil gegen hydrolytische Einflüsse, was aus einem vergleichenden Hydrolyseversuch mit dem kernisomeren, sterisch nicht gehinderten N-(3-Diäthylaminopropyl)-3,5-dimethylbenzamid hervorgeht, das auch synthetisiert wurde. Für diese Stabilität wird eine elektronentheoretische Deutung gegeben. Ferner wurde das früher nicht beschriebene N,N-Dimethyl-2,6-dimethylbenzamid synthetisiert, und für die Darstellung des N-(2-Diäthylamino-1,2-dimethyläthyl)-2,6-dimethylbenzamid wurde das bisher nicht bekannte 2-Amino-3-(diäthylamino)butan präpariert. Über die Synthese zweier Schiff-Basen des bisher wenig untersuchten 2,6-Dimethylbenzaldehyds, nämlich das N-(2-Diäthylaminoäthyl)-2,6-dimethylbenzylidenimin und das N-(3-Diäthylaminopropyl)-2,6-dimethylbenzylidenimin wird auch berichtet. Die neueren Methoden zur Synthese von Aldehyden von Plieninger und Werst², Grundmann³, Weygand und Mitarbeitern⁴, erwiesen sich für die Darstellung des 2,6-Dimethylbenzaldehyds, wegen der sterischen Hinderung, als nicht geeignet.

Es wird weiter über die lokalanästhetische Wirksamkeit und die Toxizität der synthetisierten N-Dialkylaminoalkyl-*eso*-dimethylbenzamide berichtet.

Auf Grund experimenteller Befunde sind die bemerkenswerten Eigenschaften des Xylocains[®] (α -Diäthylamino-2,6-dimethylacetanilid), vor allem im Vergleich mit den kernisomeren Verbindungen — sowohl in physikalisch-chemischer Hinsicht (U.V.-Spektrum^{5,6} Dipolmoment⁶, Molrefraktion⁵, Dis-

* Mitteilung XVI dieser Reihe, siehe Löfgren, Tegnér und Takman¹.

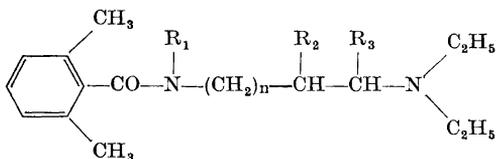
soziationstant⁵, Resistenz gegen Säuren und Basen⁵), als auch in pharmakologischer Hinsicht^{5,7,8} — auf den durch die vicinale Gruppierung bedingten Ortho-Effekt zurückzuführen. Der Ortho-Effekt äussert sich in einer stark

Xylocain[Ⓢ]

verminderten Resonanz zwischen Kern und Amidstickstoff⁵.

Invertiert man im Xylocain die Amidgruppierung so kommt man zum N-(Diäthylaminomethyl)-2,6-dimethylbenzamid. Die Darstellung dieser Verbindung, die als Xylocainisomer von besonderem Interesse erschien, wurde über eine Mannich-Reaktion (vgl. S. 1594) versucht. Da aber die Substanz nicht befriedigend rein erhalten werden konnte, wird auf die Beschreibung der Syntheserversuche verzichtet*. Es werden hier sechs andere N-(Diäthylaminoalkyl)-2,6-dimethylbenzamide (I—VI) beschrieben, die zwei oder mehrere Kohlenstoffatome zwischen Amid- und Amin-Stickstoff enthalten (vgl. Tabelle

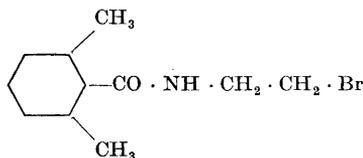
Tabelle 1. Synthetisierte Verbindungen vom Typus



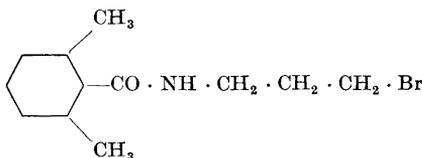
Verbdg.	n	R ₁	R ₂	R ₃
I	0	H	H	H
II	0	CH ₃	H	H
III	1	H	H	H
IV	0	H	H	CH ₃
V	0	H	CH ₃	H
VI	0	H	CH ₃	CH ₃

1). Sie sind — wie Xylocain — durch die ortho-ständigen Methylgruppen sterisch gehindert (vgl. S. 1593). Alle sechs Verbindungen wurden auf ihre lokalanästhetische Wirksamkeit geprüft.

Das N-(Diäthylaminoäthyl)-2,6-dimethylbenzamid (I) und das N-(3-Diäthylaminopropyl)-2,6-dimethylbenzamid (III) wurden über das früher nicht beschriebene N-(2-Bromäthyl)-2,6-dimethylbenzamid (VIII) und das N-(3-



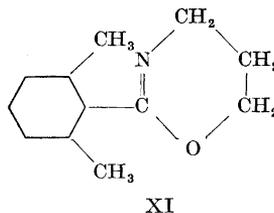
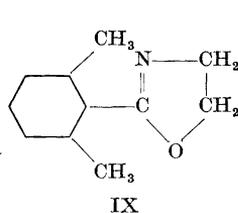
VIII



X

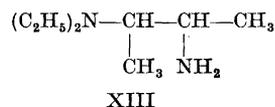
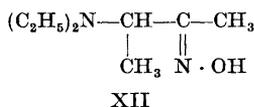
* Die Arbeiten mit der Substanz werden fortgesetzt.

Brompropyl)-2,6-dimethylbenzamid (X) dargestellt. Als Nebenprodukte bei der Darstellung von I und III über VIII bzw. X wurden das 2-(2,6-Dimet-



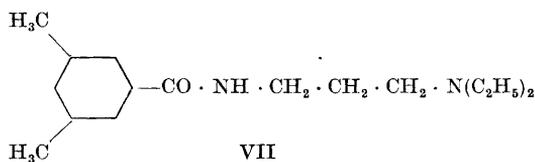
hylphenyl)-2-oxazolin (IX) und das 2-(2,6-Dimethylphenyl)-5,6-dihydro-1,3,4*H*-oxazin (XI) isoliert.

Die Synthese von *N*-(2-Diäthylamino-1,2-dimethyläthyl)-2,6-dimethylbenzamid (VI) wurde über die Stufen 3-Brom-2-butanon, 3-Diäthylamino-2-butanon, 3-Diäthylamino-2-butanon-Oxim (XII) und 2-Amino-3-(diäthylamino)-butan (XIII) durchgeführt. XII und XIII sind früher nicht in der



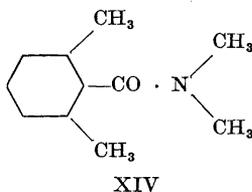
Literatur beschrieben worden.

Um den Effekt von den in den 2,6-Stellungen sterisch hindernden Methylgruppen hinsichtlich der lokalanästhetischen Aktivität und hinsichtlich der Stabilität gegenüber hydrolytischen Einflüssen zu studieren, wurde die der Verbindung *N*-(3-Diäthylaminopropyl)-2,6-dimethylbenzamid (III) kernisomere, sterisch ungehinderte Verbindung *N*-(3-Diäthylaminopropyl)-3,5-dimet-



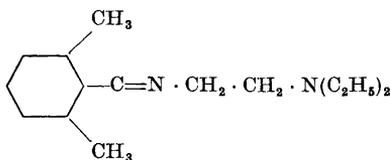
hylbenzamid (VII) dargestellt. Die Verbindung VII wurde auf ihre lokalanästhetische Wirksamkeit geprüft und in einem Hydrolyseversuch mit III verglichen.

Das bisher noch nicht beschriebene *N,N*-Dimethyl-2,6-dimethylbenzamid

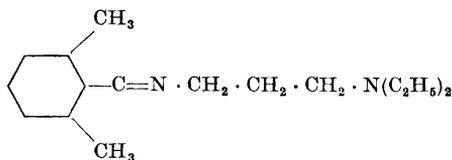


(XIV) wurde auch synthetisiert.

Von den Kondensationsprodukten des 2,6-Dimethylbenzaldehyds ist bisher nur das von Lock und Schmidt⁹ beschriebene Semicarbazon bekannt. Offenbar verhinderte der Ortho-Effekt in den Versuchen letztgenannter Autoren die Bildung des Phenylhydrazons und die Reaktion nach Perkin. Hier gelang es, das N-(2-Diäthylaminoäthyl)-2,6-dimethylbenzylidenimin (XV) und das N-(3-Diäthylaminopropyl)-2,6-dimethylbenzylidenimin (XVI) darzustellen. —



XV

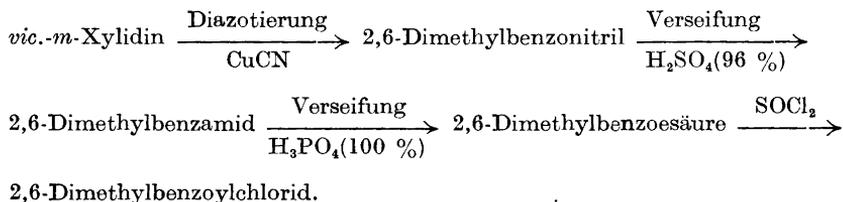


XVI

Ferner wurde versucht, bei der Synthese des sterisch gehinderten 2,6-Dimethylbenzaldehyds neuere Methoden zur Darstellung von Aldehyden (Plieninger und Werst², Grundmann³, Weygand und Mitarbeiter⁴) anzuwenden. Wegen der sterischen Hinderung erwiesen sich hier diese Methoden als nicht geeignet (vgl. S. 1595).

CHEMISCH-THEORETISCHER TEIL

Für die Synthese der N-Diäthylaminoalkyl-2,6-dimethylbenzamide wurden drei Methoden (A, B, C) ausgearbeitet. Die Ausgangssubstanz für die beiden ersten Methoden A und B war das 2,6-Dimethylbenzoylchlorid. Es wurde über die folgenden Stufen synthetisiert:



Analog dem Verfahren von Clarke und Read¹⁰ zur Synthese des *o*-Tolunitrils wurde *vic.-m*-Xylidin in das Diazoniumsalz und weiter durch Sandmeyer-Reaktion mit CuCN in das 2,6-Dimethylbenzonnitril mit 60 % Ausbeute überführt. Nach Berger und Oliver¹¹ wurde durch Verseifung des Nitrils mit konzentrierter Schwefelsäure bei konstant 80° in der ersten Stufe das 2,6-Dimethylbenzamid (50 % Ausbeute) erhalten. Mit 100 % Phosphorsäure wurde die Verseifung bis zur Säure weiter geführt. Diese fiel hier in 60 % Ausbeute an. Die Darstellung des Säurechlorids mit Thionylchlorid verläuft fast quantitativ und wurde dem Verfahren von Lock und Schmidt⁹, in dem Phosphor-pentachlorid angewendet wird, vorgezogen.

Die erschwerte Verseifung des 2,6-Dimethylbenzonnitrils beruht auf sterischen Faktoren, die durch die ortho-ständigen Methylgruppen bedingt sind.

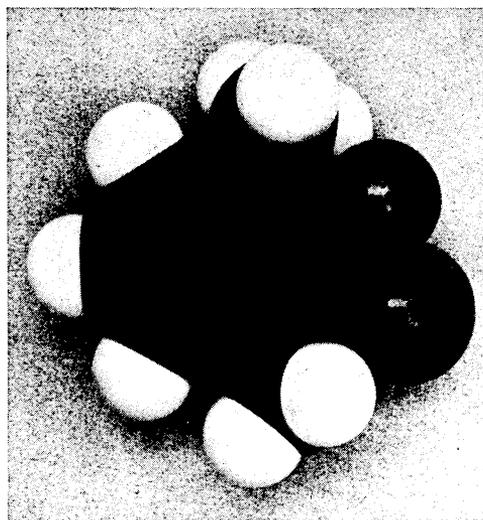


Fig. 1. Stuart-Modell des 2,6-Dimethylbenzoylchlorid-Moleküls.

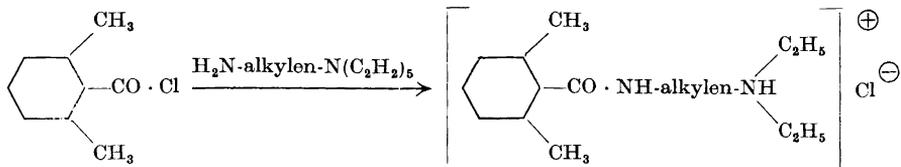
Aus Versuchen Hoffmanns¹², das Pentamethylbenzonnitril zu verseifen, geht hervor, dass auch die kräftigsten Verseifungsmethoden erfolglos blieben und lediglich zum Pentamethylbenzol führten. Das dargestellte 2,6-Dimethylbenzoylchlorid wird ebenso wie das Mesitylencarbonsäurechlorid fast wie ein aliphatisches Säurechlorid durch Wasser stürmisch zersetzt. Das Stuart-Modell zeigt (vgl. Fig. 1), dass von den beiden Atomen Sauerstoff und Chlor das eine oberhalb und das andere unterhalb der Ebene des Benzolkerns liegt.

Die Drehbarkeit der $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{Cl}$ Gruppe um die $\text{C}_{\text{kern}} - \text{C}$ -Achse wird dadurch auf Oszillationen um eine Mittellage beschränkt, die dadurch bestimmt ist,

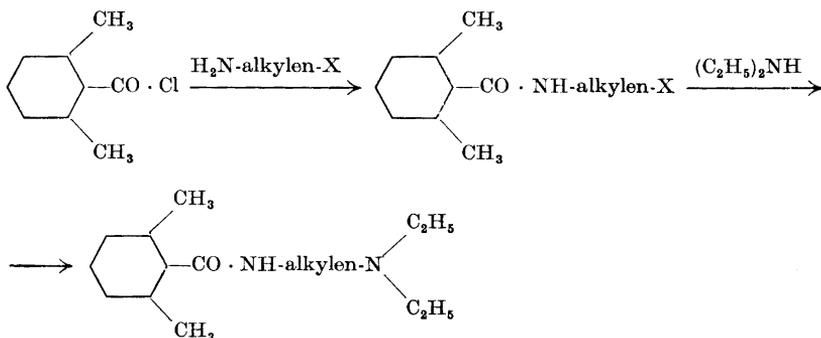
dass die durch $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{Cl}$ gelegte Ebene senkrecht zur Ebene des Benzolkernes

liegt. Dadurch wird eine Interferenz der p-Elektronen der Carbonylgruppe mit dem π -Bindungssystem des Kerns herabgesetzt. Die Ausbildung von mesomeren Grenzstrukturen ist somit stark zurückgedrängt, wodurch das reaktive Verhalten des Säurechlorids eine Erklärung findet.

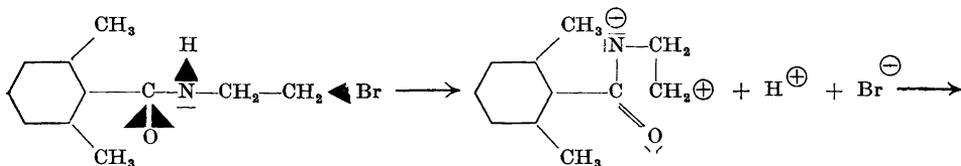
Nach *Methode A* wurde ohne Zusatz eines Protonenakzeptors das 2,6-Dimethylbenzoylchlorid mit dem entsprechenden Diäthylaminoalkylamin zur Reaktion gebracht. Die unter der Reaktion entstehende Base fungiert selbst als Protonenakzeptor:

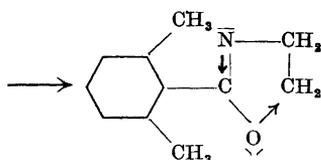


Nach der *Methode B* lassen sich N-Diäthylaminoalkyl-2,6-dimethylbenzamide stufenweise synthetisieren. Man bringt das Säurechlorid mit zwei Mol des betreffenden Halogenalkylamins zur Reaktion. Über das so gewonnene N-Halogenalkyl-2,6-dimethylbenzamid wird dann in der gewöhnlichen Weise die Diäthylaminobase dargestellt:



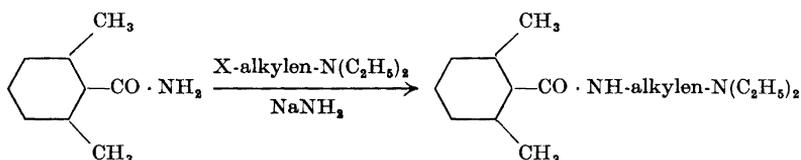
Nach Methode B wurden N-(2-Diäthylaminoäthyl)-2,6-dimethylbenzamid (I) und N-(3-Diäthylaminopropyl)-2,6-dimethylbenzamid (III) über N-(2-Bromäthyl)-2,6-dimethylbenzamid (VIII) resp. N-(3-Brompropyl)-2,6-dimethylbenzamid (X) dargestellt. Nach der Umsetzung mit Diäthylamin fielen bei der fraktionierten Destillation des Reaktionsproduktes jeweils eine niedriger und eine höher siedende Fraktion an. Die niedriger siedende Fraktion konnte im ersten Falle als das 2-(2,6-Dimethylphenyl)-2-oxazolin (IX), im zweiten Falle als das 2-(2,6-Dimethylphenyl)-5,6-dihydro-1,3,4*H*-oxazin (XI) identifiziert werden. Gabriel und Heymann¹³ sowie Gabriel und Elfeldt¹⁴ stellten Oxazoline durch Behandeln von Halogenalkylbenzamid mit Natronlauge dar. Der Ringschluss zu dem hier bei der Synthese als Nebenprodukt in 20 bzw. 30 % Ausbeute anfallenden Oxazolin bzw. „Pentoxazolin“ erfolgte beim Erhitzen der entsprechenden N-Halogenalkyl-2,6-dimethylbenzamide mit Diäthylamin in benzolischer Lösung:





Durch die Schlüsselatome O und Br wird die Amidwasserstoff-Bindung stark polarisiert. Unter der Einwirkung von Diäthylamin kommt es zur Abspaltung des Wasserstoff- und Bromions und zur Bildung des fünf- bzw. sechsgliedrigen „Pentoxazolinringes“. Mit Bromwasserstoffsäure gaben die beiden „Oxazoline“ die erwartete Reaktion (vgl. Gabriel und Heymann¹³): Sie wurden unter Ringöffnung in die entsprechenden Ausgangsverbindungen (VIII, X) verwandelt. Die beiden N-Diäthylaminoalkyl-2,6-dimethylbenzamide (I und III) wurden in 50 % Ausbeute erhalten.

Die Ausgangssubstanzen in der *Methode C* sind das 2,6-Dimethylbenzamid und Diäthylaminoalkylhalogenide oder deren Salze. Als Protonenakzeptor dient das Natriumamid:



Es wurden zwei Mol Natriumamid eingesetzt, wenn das Hydrochlorid oder das Hydrobromid des Diäthylaminoalkylhalogenids angewandt wurde.

Durch den Ortho-Effekt wird die Hydrolyse von ortho-substituierten Benzoesäureestern verschwert. So konnten Hinshelwood und Newling¹⁵ zeigen, dass die Verseifung des *o*-Nitrobenzoesäureäthylesters eine um rund 6 000 cal höher liegende Aktivierungsenergie erfordert als die des isomeren *p*-Nitrobenzoesäureäthylesters. Die über die Silbersalze mit Alkyljodid gewonnenen Mesitylencarbonsäureester lassen sich nicht wieder verseifen¹⁶. Da der Verlauf der Hydrolyse von Amid in elektronentheoretischer Hinsicht dem der Ester sehr verwandt ist, wurde das Verhalten der ebenfalls dem Ortho-Effekt unterliegenden synthetisierten N-Diäthylaminoalkyl-2,6-dimethylbenzamide gegenüber hydrolytischen Einflüssen untersucht. Als Vergleichssubstanz wurde das N-(3-Diäthylaminopropyl)-3,5-dimethylbenzamid (VII) synthetisiert und unter den gleichen Bedingungen wie die entsprechende 2,6-Verbindung (III) der sauren Hydrolyse unterworfen. Der Versuch zeigte (siehe exp. Teil S. 1601), dass die 2,6-Verbindung unter diesen eingreifenden Bedingungen fast überhaupt nicht hydrolysiert wird. Sie konnte in 91 % Ausbeute unverändert zurückgewonnen werden. Dagegen wurde die dem Ortho-Effekt nicht unterliegende 3,5-Verbindung (VII) nahezu vollständig hydrolysiert. Die 3,5-Dimethylbenzoesäure wurde in 86 % Ausbeute isoliert.

Die erschwerte Hydrolyse der 2,6-Dimethylbenzamide kann auf folgende Weise gedeutet werden: Die Stuart-Modelle des synthetisierten 2,6-Dimethyl-

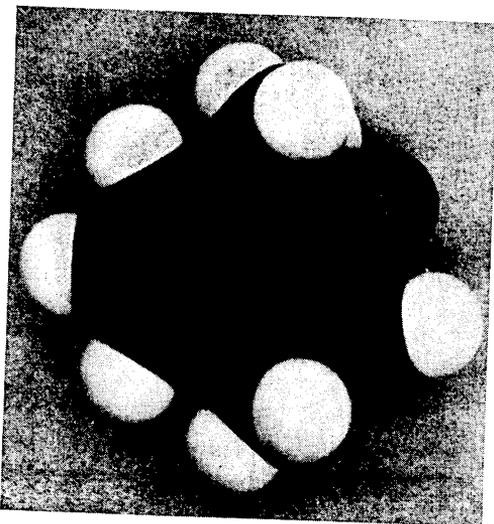


Fig. 2. Stuart-Modell des 2,6-Dimethylbenzamid-Moleküls.

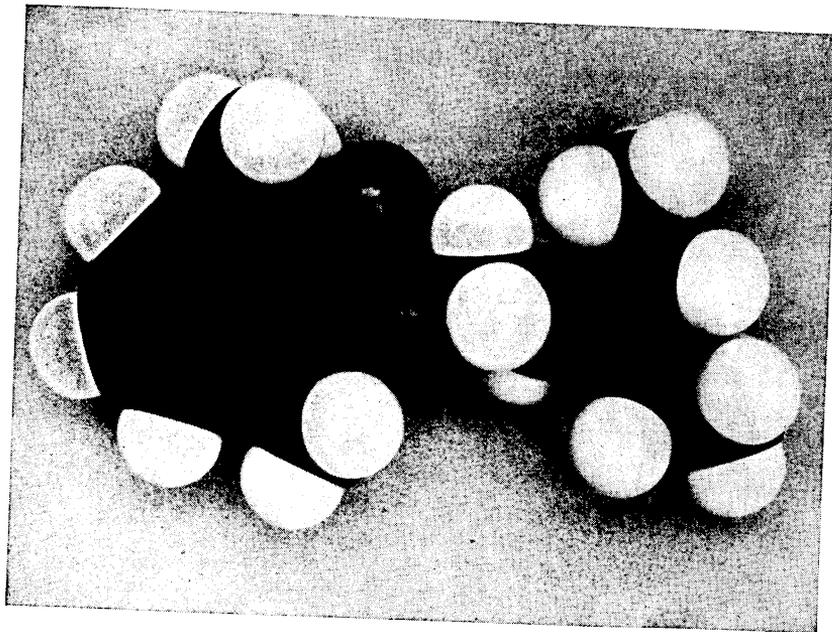


Fig. 3. Stuart-Modell des N-(2-Diäthylaminoäthyl)-2,6-dimethylbenzamid-Moleküls.

benzamids und der N-Diäthylaminoalkyl-2,6-dimethylbenzamide zeigen deutlich (vgl. Fig. 2 und 3), dass eine sterische Hinderung zwischen den Wasserstoffatomen der ortho-ständigen Methylgruppen und sowohl dem Carbonylsauerstoff als auch dem Amidstickstoff besteht. In Wasserstoffbrücken beansprucht praktisch der Wasserstoff keinen Raum, vielmehr wird der Kernabstand der durch die H-Brücken verbundene Atome verringert. Wie aus einem Studium der sterischen Verhältnisse der hier aktuellen Verbindungen (vgl. Fig. 2 und 3) hervorgeht, so ist die Möglichkeit für die Bildung intramolekularer Wasserstoffbrückenbindungen (Chelatbindungen), einmal zwischen dem Carbonylsauerstoff- und einem Wasserstoffatom der einen *o*-Methylgruppe, zum anderen zwischen dem Amidstickstoff- und einem Wasserstoffatom der anderen *o*-Methylgruppe gegeben, d.h. die Repulsion der einander nahe kommenden Gruppen wäre aufgehoben und statt dessen gegen eine Attraktion durch Chelatbindungen vertauscht worden (vgl. Branch und Calvin¹⁷). Durch die Bildung dieser Wasserstoffbrücken entstehen — wie aus dem Stuart-Modell ersichtlich ist — zwei zum Benzolring *koplanar* liegende sechsgliedrige Chelatringe. Die durch die erwähnten H-Brücken gebildete *koplanare* Dreisechsring-Struktur, die also den Benzolring mit einbezieht, wird ferner durch Resonanz stabilisiert. Fig. 4 veranschaulicht das Wasserstoffbrücken-System, und unter den Formeln stellen *d* und *e* solche dar, die aus der durch die *koplanare* Lage bedingten Resonanz mit dem Benzolkern resultieren*.

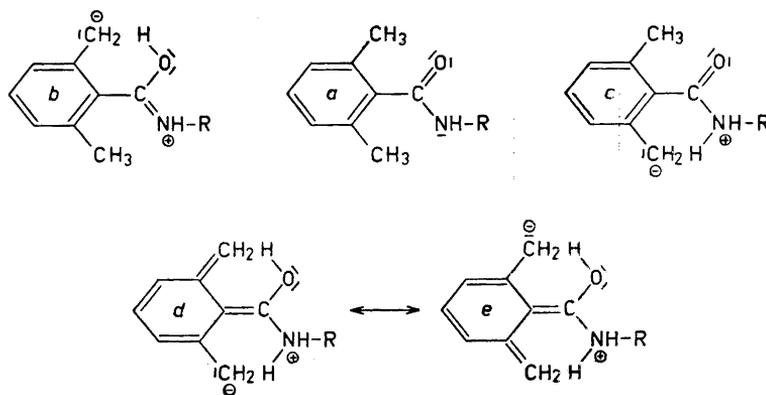


Fig. 4. Wasserstoffbrücken-System in 2,6-Dimethylbenzamid.

Wasserstoffbrücken zwischen ortho-Methylgruppen und Aminostickstoff werden von Branch und Calvin¹⁷ z.B. im Falle des *o*-Methylanilins beschrieben. Löfgren⁵ (vgl. auch Lindström¹⁸) hat auf Grund experimenteller Befunde das Vorkommen eines solchen den Amid-Stickstoff und den *o*-Methyl-Wasserstoff mit einschliessenden fünfgliedrigen Chelatringes im *α*-Diäthylamino-2,6-

* Die hier angewandte Schreibweise für die Wasserstoffbrückenbindung schliesst sich der von Branch und Calvin¹⁷ (siehe Beispiel *o*-Toluylsäure) an.

dimethylacetanilid (Xylocain) wahrscheinlich gemacht. Nach Watson¹⁹ sowie Branch und Calvin¹⁷ ist die Bildung sechsgliedriger Chelatringe — wie im vorliegenden Fall — am stärksten begünstigt. — Durch den oben beschriebenen Ortho-Effekt in den 2,6-Dimethylbenzamidin sollte die Amid-Gruppe weitgehend gegen Attacken von Reagentien, z.B. von Protonen, geschützt sein. — Somit ist eine Erklärung für die Hydrolyse-Resistenz gegeben.

Über eine Mannich-Reaktion wurde versucht, das N-(Diäthylaminomethyl)-2,6-dimethylbenzamid aus 2,6-Dimethylbenzamid, Formaldehyd und Diäthylammoniumchlorid zu synthetisieren. Da jedoch die Reindarstellung der Base durch Destillation wegen der schnellen Zersetzung unmöglich war, die dargestellten gewöhnlichen Salze unbefriedigende Analysenwerte gaben, und die Freisetzung der Base aus den Salzen zur Zersetzung führte, wurde vorläufig von dieser Synthese Abstand genommen.

Bei der Alkylierung des 2,6-Dimethylbenzamid mit 1-Diäthylamino-2-chlorpropan konnte erwartet werden, dass als hauptsächliches Reaktionsprodukt nicht das N-(2-Diäthylamino-1-methyläthyl)-2,6-dimethylbenzamid (V) entsteht, sondern das N-(2-Diäthylamino-2-methyläthyl)-2,6-dimethylbenzamid (IV). Schultz, Robb und Sprague²⁰ sowie andere Autoren²¹⁻²³ haben nämlich gefunden, dass bei der Alkylierung mit 1-Dialkylamino-2-chlorpropanen in alkalischem Medium eine solche Wanderung der Methylgruppe stattfindet. Der Reaktionsverlauf der Alkylierung des im alkalischen Milieu als

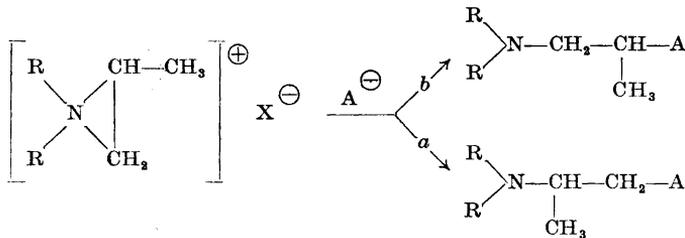


Fig. 5.

Anion vorliegenden Kupplungspartners (A^-) kann so gedeutet werden, dass aus dem 1-Dialkylamino-2-chlorpropan ein Äthylenimmoniumion als Zwischenprodukt entsteht; vgl. Fig. 5. In diesem Äthylenimmoniumion ist die Bindung zwischen Stickstoffatom und Methylengruppe leichter angreifbar, so dass der im Fig. 5 angegebene Reaktionsverlauf *a* begünstigt ist. — Bei der Alkylierung des 2,6-Dimethylbenzamid mit 1-Diäthylamino-2-chlorpropan nach Methode C trat diese oben beschriebene Umlagerung tatsächlich ein. Die sorgfältige Destillation des Reaktionsproduktes gab nur eine im Brechungsindex einheitliche Fraktion. Entsprechend obiger Hypothese sollte diese Fraktion das Umlagerungsprodukt N-(2-Diäthylamino-2-methyläthyl)-2,6-dimethylbenzamid (IV) sein. Zur Klärung dieser Frage wurde 2-Amino-1-(diäthylamino)propan nach Breslow und Mitarbeitern²⁴ durch reduktive Aminierung von Diäthylaminoaceton synthetisiert. Das 1-Amino-2-(diäthylamino)propan wurde durch Reduktion des nach Luten²⁵ synthetisierten 2-Diäthylaminopropionitrils

erhalten. Die Diamine wurden mit dem 2,6-Dimethylbenzoylchlorid nach Methode A zur Reaktion gebracht. Wie im experimentellen Teil beschrieben, sind die physikalischen Eigenschaften (Kp., Fp., n_D^{20}) des Umlagerungsproduktes mit denen nach Methode A synthetisierten N-(2-Diäthylamino-2-methyläthyl)-2,6-dimethylbenzamid (IV) identisch. Die betreffenden Eigenschaften des Umlagerungsproduktes und des N-(2-Diäthylamino-1-methyläthyl)-2,6-dimethylbenzamid (V) unterscheiden sich hingegen eindeutig. Weiterhin zeigt die Mischschmelzpunktprobe des Umlagerungsproduktes mit dem N-(2-Diäthylamino-2-methyläthyl)-2,6-dimethylbenzamid (IV) keine Depression. — Die Wanderung der Methylgruppe hat im vorliegenden Fall offenbar quantitativ stattgefunden.

N-(2-Diäthylamino-1,2-dimethyläthyl)-2,6-dimethylbenzamid (VI) wurde durch Kupplung des 2,6-Dimethylbenzoylchlorids mit dem 2-Amino-3-(diäthylamino)butan (XIII) synthetisiert. Das Diamin erhielt man über die Stufen 3-Brom-2-butanon, 3-Diäthylamino-2-butanon und 3-Diäthylamino-2-butanon-Oxim (XII). Das 3-Diäthylamino-2-butanon ist früher von Rose und Weedon²⁶ durch Hydratisierung von 3-Diäthylamino-1-butan synthetisiert worden. Das dem Keton entsprechende Oxim (XII) sowie das durch die Reduktion des Oxims erhaltene 2-Amino-3-(diäthylamino)butan (XIII) sind bisher nicht in der Literatur beschrieben. Bei der Bromierung von Methyläthylketon wurde die von Catch und Mitarbeitern²⁷ angegebene Vorschrift befolgt. Bei der Reduktion des Ketoxims mit LiAlH_4 wurde eine Ausbeute von 50 %, mit Natrium und Äthanol von 60 % d.Th. erzielt. Auf eine Trennung des bei der Synthese entstehenden Gemisches von zwei Racematen musste wegen Mangel an Substanz verzichtet werden.

Analog dieser Derivate der 2,6-Dimethylbenzoesäure, waren die des 2,6-Dimethylbenzaldehyds, die Diäthylaminoalkyl-2,6-dimethylbenzylidenimine (Schiff-Basen) von Interesse. Der 2,6-Dimethylbenzaldehyd wurde nach Lock und Schmidt⁹ durch Rosenmund-Reduktion²⁸ in rund 60 % Ausbeute erhalten. Bei der Darstellung dieses Aldehyds wurden weiterhin moderne Verfahren für die Synthese von Aldehyden geprüft. Es war nämlich von Interesse zu ermitteln, ob diese Methoden sich auch mit sterisch gehinderten Molekülen als erfolgreich erweisen würden. Nach der Aldehyd-Methode von Plieninger und Werst² hydriert man das betreffende Nitril katalytisch in Gegenwart von Semicarbazid und fängt den anfallenden Aldehyd als Semicarbazon ab. Diese Methode erwies sich hier als erfolglos: unter Berücksichtigung der angegebenen Versuchsbedingungen wurde kein Wasserstoff aufgenommen. — Nach Grundmann³ gelangt man zum Benzaldehyd über die Stufen Benzoylchlorid, Diazoacetophenon, ω -Acetoxy-acetophenon und Phenylglykol (durch Reduktion nach Meerwein-Ponndorf), das durch Bleitetraacetat gespalten wird. Schon die Bildung des 2,6-Dimethyldiazoacetophenons war in wiederholten Versuchen nicht zu erreichen. Die Möglichkeit einer Hydrolyse des empfindlichen Säurechlorids, durch Spuren von Feuchtigkeit in der ätherischen Diazomethanolösung, wurde durch Einleiten von gasförmigen Diazomethan nach der Vorschrift von Arndt und Amende²⁹ ausgeschlossen. — Das von Weygand und Mitarbeitern⁴ ausgearbeitete Verfahren, den Aldehyd aus dem entsprechenden N-Methylanilid durch Reduktion mit LiAlH_4 darzustellen, scheiterte ebenfalls an der Präparation des Ausgangsproduktes N-Methyl-2,6-dimethyl-

benzanilids. — Der durch Rosenmund-Reduktion des 2,6-Dimethylbenzoylchlorids in befriedigender Ausbeute dargestellte 2,6-Dimethylbenzaldehyd ist äusserst luftempfindlich und die Oxydation zur Säure ist nur eine Frage von Stunden. Daher wurden die beschriebenen Versuche unmittelbar im Anschluss an die Vacuumdestillation des Aldehyds durchgeführt. — Die Kondensation des 2,6-Dimethylbenzaldehyds mit dem 1-Amino-2-(diäthylamino)äthan und dem 1-Amino-3-(diäthylamino)propan zu den entsprechenden N-Diäthylaminoalkyl-2,6-dimethylbenzylidenimininen XV und XVI war ohne Schwierigkeiten zu erzielen und verlief mit guter Ausbeute. Diese Verbindungen werden leicht durch verdünnte Säuren hydrolysiert.

CHEMISCH-EXPERIMENTELLER TEIL *

Die N-Diäthylaminoalkyl-2,6-dimethylbenzamide wurden, wie schon im theoretischen Teil (S. 1588) berichtet, nach den drei für die Synthese letztgenannter Amide allgemein anwendbaren Methoden A, B und C synthetisiert.

Methode A. In einen 250 ml Dreihalskolben, der mit einem durch Quecksilberverschluss abgedichteten Hershberggrührer, Rückflusskühler und Tropftrichter (beide mit CaCl_2 -Röhren) versehen war, wurde eine Lösung von 0,030 Mol Diäthylaminoalkylamin in 50 ml trockenem Äther eingetragen. Unter Umrühren wurden 0,030 Mol 2,6-Dimethylbenzoylchlorid, in 25 ml Äther gelöst und unter Eiskühlung langsam eingetropft. Der Äther wurde vom Kristallbrei dekantiert und das Salz mit Äther gewaschen. Es wurde in 50 ml Wasser gelöst, die Base mit 30 % Natronlauge in Freiheit gesetzt und in Äther aufgenommen. Nach dem Trocknen über K_2CO_3 und Abdampfen des Lösungsmittels, wurde die Base durch fraktionierte Destillation als Öl erhalten. Einige Verbindungen gingen in den kristallinen Zustand über und konnten durch Umkristallisieren gereinigt werden.

Methode B. In der unter Methode A beschriebenen Apparatur wurden 0,050 Mol 2,6-Dimethylbenzoylchlorid, in 50 ml trockenem Äther gelöst und mit einer Lösung von 0,10 Mol Halogenalkylamin in 50 ml Äther zur Reaktion gebracht. Die ätherische Lösung des N-Halogenalkyl-2,6-dimethylbenzamid wurde vom ausgefallenen N-Halogenalkylammoniumchlorid abgesaugt und das Filtrat bis zur Trocknen eingeeengt. Das N-Halogenalkyl-2,6-dimethylbenzamid, das bei den durchgeführten Synthesen kristallin war, wurde durch Umkristallisieren gereinigt. 0,030 Mol N-Halogenalkyl-2,6-dimethylbenzamid wurden in 50 ml über Natrium getrocknetem Benzol mit 0,10 Mol Diäthylamin fünf Stunden unter Rückfluss gekocht. Nach dem Erkalten der Lösung wurde vom abgeschiedenen Diäthylammoniumchlorid oder -bromid abgesaugt und das benzolische Filtrat erschöpfend mit verdünnter Salzsäure extrahiert. Die Base wurde dann mit 30 % Natronlauge freigesetzt und in Äther aufgenommen. Nach dem Trocknen über K_2CO_3 und Abdampfen des Äthers wurde der Rückstand wie unter Methode A beschrieben weiterbehandelt.

Methode C. Die für die Reaktion erforderliche Menge Natriumamid wurde nach der von Vaughn, Vogt und Nieuwland³⁰ aus metallischem Natrium und flüssigem Ammoniak mit einer Spur von Eisen (III)-nitrat als Katalysator frisch bereitet. In einem 500 ml Dreihalskolben, der mit einem durch Quecksilberverschluss abgedichteten Hershberg-Rührer und Rückflusskühler (mit CaCl_2 -Rohr) versehen war, wurden 0,11 Mol Natriumamid in 100 ml trockenem Toluol suspendiert, 0,050 Mol 2,6-Dimethylbenzamid eingetragen und unter kräftigem Rühren eine Stunde unter Rückfluss gekocht. Dann wurde das Halogenalkyldiäthylammoniumchlorid oder -bromid zugesetzt und unter fortgesetztem Rühren weitere vier Stunden unter Rückfluss gekocht. Fand die Alkylierung des 2,6-

* Alle Schmelzpunkte sind korrigiert, alle Siedepunkte unkorrigiert. — Wenn nicht anders vermerkt, wurden die Äquivalentgewichts-Bestimmungen der synthetisierten Basen in 30 % äthanol mit 0,1 N HCl durchgeführt. Mischindikator: 1 Teil 0,1 % äthanolische Methylenblaulösung und 1 Teil 0,2 % äthanolische Methylrotlösung.

Dimethylbenzamid mit Diäthylaminoalkylhalogenid statt, so wurden 0,050 Mol Benzamid und 0,055 Mol Natriumamid angewandt. Nach dem Abkühlen auf Zimmertemperatur wurde vom ausgefallenen Natriumchlorid oder -bromid abgesaugt und die Base in verdünnter Salzsäure aufgenommen. Die saure wässrige Phase wurde stark alkalisch gemacht. Die in Freiheit gesetzte Base wurde in Äther aufgenommen und die Ätherlösung über K_2CO_3 getrocknet. Nach dem Abdampfen des Äthers wurde die Base wie unter A weiterbehandelt.

N-(2-Diäthylaminoäthyl)-2,6-dimethylbenzamid (I), *N*-(2-Bromäthyl)-2,6-dimethylbenzamid (VIII) und 2-(2,6-Dimethylphenyl)-2-oxazolin (IX). 2-(Diäthylamino)äthylamin wurde nach der von Amundsen und Krantz³¹ beschriebenen Methode synthetisiert, d.h. *N*-(2-Chloräthyl)diäthylammoniumchlorid wurde mit alkoholischer Ammoniaklösung behandelt. Das Diamin wurde als farbloses Öl vom Kp. 80°/85 mm erhalten (in Übereinstimmung mit dem von Amundsen und Krantz³¹ angegebenen Kp.); $n_D^{20} = 1,4380$; Ausbeute 65 % d.Th. Nach der Methode A (S. 1596) wurden 4,9 g (0,030 Mol) 2-(Diäthylamino)-äthylamin und 5,0 g (0,030 Mol) 2,6-Dimethylbenzoylchlorid zur Reaktion gebracht und durch Destillation 4,2 g (0,017 Mol) Base, entspr. 57 % d.Th. als leicht gelbliches Öl vom Kp. 149–150°/0,5 mm erhalten. Durch chromatographische Reinigung einer Cyclohexanlösung mittels Al_2O_3 (Brockmann) wurden die spurenhafte Verunreinigungen entfernt und das *N*-(2-Diäthylaminoäthyl)-2,6-dimethylbenzamid (I) als farbloses Öl erhalten; $n_D^{20} = 1,5194$. (Gef.: Äquiv.-Gew. 249. Ber. für $C_{15}H_{24}N_2O$: 248.) *N*-(2-Diäthylaminoäthyl)-2,6-dimethylbenzamid (I) wurde auch nach Methode B (S. 1596) synthetisiert, wobei als Nebenprodukt das 2-(2,6-Dimethylphenyl)-2-oxazolin (IX) isoliert wurde. — Nach der Vorschrift von Cortese³² wurde Aminoäthanol durch Behandeln mit Bromwasserstoffsäure in *N*-(2-Bromäthyl)ammoniumbromid überführt. Die aus 29 g (0,11 Mol) des Salzes frisch bereitete Base wurde mit 8,4 g (0,050 Mol) 2,6-Dimethylbenzoylchlorid zur Reaktion gebracht. Nach dem Umkristallisieren des Rückstandes der ätherischen Lösung aus 96 % Äthanol wurde das *N*-(2-Bromäthyl)-2,6-dimethylbenzamid (VIII) in Form farbloser, blättchenförmiger Kristalle vom Fp. 126° erhalten. Ausbeute 12 g (0,047 Mol), entspr. 94 % d.Th. (Gef.: C 51,4; H 5,60; Br 31,4; N 5,57. Ber. für $C_{11}H_{14}BrNO$ (256,15): C 51,6; H 5,51; Br 31,2; N 5,47.) Die Diäthylaminobase wurde durch Behandeln von 8,0 g (0,031 Mol) *N*-(2-Bromäthyl)-2,6-dimethylbenzamid (VIII) mit 7,3 g (0,10 Mol) Diäthylamin dargestellt. Bei der fraktionierten Destillation des Reaktionsproduktes wurden zwei Hauptfraktionen erhalten: 1) Kp. 90–93°/0,5 mm; $n_D^{20} = 1,5355$; Ausbeute 2,0 g. 2) Kp. 149–150°/0,5 mm; $n_D^{20} = 1,5192$; Ausbeute 3,8 g.

Die niedriger siedende Fraktion 1 erwies sich als das 2-(2,6-Dimethylphenyl)-2-oxazolin (IX). (Gef.: C 75,4; H 7,63; N 8,18. Ber. für $C_{11}H_{13}NO$ (175,2): C 75,4; H 7,48; N 8,00.) Die oben angegebene Ausbeute von 2,0 g entspricht demnach 0,013 Mol oder 42 % d.Th. — Typisch für die Oxazoline ist die Reaktion mit Halogenwasserstoffsäuren. Das Oxazolin wird dabei unter Ringöffnung in das entsprechende *N*-Halogenalkylbenzamid verwandelt. Mit Bromwasserstoffsäure sollte demnach IX die Ausgangsverbindung VIII geben. Um dies zu bestätigen wurde IX mit konzentrierter Bromwasserstoffsäure im Überschuss bis zur Sirupkonsistenz auf dem Wasserbad eingengt. Auf Zugabe von Wasser ging nur ein geringer Teil in Lösung. Der körnige Rückstand hatte einen Schmelzpunkt von 123° und nach dem Umkristallisieren aus 96 % Äthanol von 126°. Der Mischschmelzpunkt mit *N*-(2-Bromäthyl)-2,6-dimethylbenzamid (VIII) zeigte keine Depression.

Die höher siedende Fraktion 2 war mit dem nach Methode A (S. 1596) synthetisierten *N*-(2-Diäthylaminoäthyl)-2,6-dimethylbenzamid (I) identisch. (Gef.: Äquiv.-Gew. 249. Ber. für $C_{15}H_{24}N_2O$: 248.) Die oben angegebene Ausbeute von 3,8 g entspricht demnach 0,015 Mol oder 50 % d.Th.

N-(2-Diäthylaminoäthyl)-*N*-methyl-2,6-dimethylbenzamid (II). Das *N*-(2-Diäthylaminoäthyl)methylamin wurde früher von Kermack und Wight³³ aus *N*-(2-Bromäthyl)-diäthylammoniumbromid und alkoholischer Methylaminlösung synthetisiert. Die Versuchsbedingungen wurden von den Autoren nicht näher beschrieben. Das Diamin wurde hier auf folgende Weise synthetisiert: Im Autoclaven wurden 45 g (0,18 Mol) *N*-(2-Bromäthyl)diäthylammoniumbromid mit 90 g einer 33 % Lösung von Methylamin in absolutem Äthanol 20 Stunden bei 100° erhitzt. Nach dem Ansäuern mit Salzsäure wurde bis zur Sirupkonsistenz im Vacuum eingengt, die Base mit Natronlauge in Freiheit gesetzt, in

Äther aufgenommen und die Lösung über K_2CO_3 getrocknet. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels wurde durch Destillation eine farblose Flüssigkeit vom Kp. $44^\circ/10$ mm (lt. Lit.³³: $158^\circ/760$ mm) erhalten; $n_D^{20} = 1,4340$; Ausbeute 7,2 g (0,056 Mol), entspr. 32 % d.Th. — Nach der Methode A wurden 4,2 g (0,025 Mol) 2,6-Dimethylbenzoylchlorid und 3,6 g (0,028 Mol) N-(2-Diäthylaminoäthyl)methylamin zur Reaktion gebracht. Durch fraktionierte Destillation wurde die Base als farbloses Öl vom Kp. $135-137^\circ/0,6-0,7$ mm erhalten; $n_D^{20} = 1,5145$; Ausbeute 4,3 g (0,016 Mol), entspr. 64 % d.Th. (Gef.: Äquiv.-Gew. 262. Ber. für $C_{16}H_{26}N_2O$: 262.)

N-(3-Diäthylaminopropyl)-2,6-dimethylbenzamid (III), N-(3-Brompropyl)-2,6-dimethylbenzamid (X) und 2-(2,6-Dimethylphenyl)-5,6-dihydro-1,3,4H-oxazin (XI). 1-Amino-3-(diäthylamino)propan wurde durch Reduktion des nach Terent'ev und Kost³⁴ sowie Whitmore und Mitarbeiter³⁵ durch Addition von Diäthylamin und Acrylnitril dargestellten 3-Diäthylaminopropionitrils mit Natrium und Äthanol in 30 % Ausbeute erhalten. Die katalytische Hydrierung nach letzteren Autoren ergab eine Ausbeute von 45 %. Die Reduktion wurde auch mit Lithium-Aluminiumhydrid nach der von Nystrom und Brown³⁶ allgemein angegebenen Methode durchgeführt: Zu 300 ml über Natrium und Lithium-Aluminiumhydrid getrockneten Äther in einem Dreihalskolben, der mit einem durch Quecksilberverschluss abgedichteten Hershberg-Rührer, Rückflusskühler und Tropftrichter (beide mit $CaCl_2$ -Rohren) versehen war, wurden 7,6 g (0,20 Mol) $LiAlH_4$ gegeben. 25 g (0,20 Mol) 3-Diäthylaminopropionitril, in 200 ml Äther gelöst, wurden unter Rühren so zugetropft, dass das Reaktionsgemisch in gelindes Sieden geriet. Nach einstündigem Sieden unter Rückfluss wurde das überschüssige $LiAlH_4$ mit 25 ml Äthylacetat und der graue Komplex mit 50 ml 10 N Natronlauge unter Eiskühlung zerlegt. Es wurde vom Salzzrückstand abgesaugt, die ätherische Lösung über Na_2SO_4 getrocknet, das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand fraktioniert destilliert. Das Diamin ging als farblose Flüssigkeit bei $64^\circ/22$ mm über; $n_D^{20} = 1,4445$ (nach Shriner und Hickey³⁷: $n_D^{20} = 1,4437$); Ausbeute 14 g (0,11 Mol), entspr. 50 % d.Th. Nach der Methode A wurde das N-(3-Diäthylaminopropyl)-2,6-dimethylbenzamid (III) synthetisiert und die Base durch Destillation und nachherige Reinigung einer Cyclohexanlösung durch Schütteln mit Al_2O_3 (Brockmann) als farbloses Öl erhalten. Kp. $160-161^\circ/0,6$ mm; $n_D^{20} = 1,5143$. Das Öl erstarrte zu farblosen, nadelförmigen Kristallen, die nach dem Umkristallisieren aus Pentan einen Schmelzpunkt von 44° hatten. Ausbeute 75 % d.Th. (Gef.: Äquiv.-Gew. 263. Ber. für $C_{16}H_{26}N_2O$: 262.)

Die gleiche Verbindung wurde auch nach Methode B (S. 1596) synthetisiert, wobei als Nebenprodukt das 2-(2,6-Dimethylphenyl)-5,6-dihydro-1,3,4H-oxazin (XI) isoliert wurde. N-(3-Brompropyl)ammoniumbromid wurde durch Gabriel-Synthese aus Kaliumphthalimid und 1,3-Dibrompropan und anschließende Hydrolyse des N-(3-Brompropyl)phthalimids mit Bromwasserstoffsäure in Eisessig nach Hamer und Rathbone³⁸ synthetisiert. Fp. 163° (lt. Lit.³⁸: $161-163^\circ$). Das Amid wurde durch Kupplung von aus 6,4 g (0,028 Mol) N-(3-Brompropyl)ammoniumbromid frisch bereiteter Base und 4,5 g (0,028 Mol) 2,6-Dimethylbenzoylchlorid gewonnen. Nach dem Umkristallisieren aus einer Mischung Methylalkohol-Wasser 3:1 (V/V) wurde das N-(3-Brompropyl)-2,6-dimethylbenzamid (X) in Form farbloser, fettigglänzender, blättchenförmiger Kristalle vom Fp. 86° erhalten. Ausbeute 4,4 g (0,023 Mol), entspr. 83 % d.Th. (Gef.: C 53,4; H 5,74; Br 29,9; N 5,31. Ber. für $C_{12}H_{16}BrNO$ (270,2): C 53,3; H 5,97; Br 29,6; N 5,19.) 4,4 g (0,023 Mol) N-(3-Brompropyl)-2,6-dimethylbenzamid (X) wurden mit 5,1 g (0,070 Mol) Diäthylamin zur Reaktion gebracht. Bei der fraktionierten Destillation des Reaktionsproduktes fielen zwei distinkt siedende Fraktionen an: 1) Kp. $95-98^\circ/0,5$ mm; $n_D^{20} = 1,5395$; Ausbeute 0,96 g. 2) Kp. $160^\circ/0,5$ mm; $n_D^{20} = 1,5143$; Ausbeute 3,8 g.

Bei der ersten Fraktion handelt es sich um das 2-(2,6-Dimethylphenyl)-5,6-dihydro-1,3,4H-oxazin (XI). (Gef.: C 75,7; H 8,10; N 7,41. Ber. für $C_{12}H_{15}NO$ (189,3): C 76,1; H 7,99; N 7,40.) Die oben angegebene Ausbeute von 0,96 g entspricht demnach 0,0051 Mol oder 23 % d.Th. Diese Substanz gab ebenfalls die für die Oxazoline charakteristische Reaktion (vgl. unter Subst. IX, S. 1597). Es wurde also durch Behandeln mit Bromwasserstoffsäure im Überschuss das N-(3-Brompropyl)-2,6-dimethylbenzamid (X) zurückerhalten.

Die zweite Fraktion entsprach dem *N*-(3-Diäthylaminopropyl)-2,6-dimethylbenzamid (III) (vgl. oben). (Gef.: Äquiv.-Gew. 261. Ber. für $C_{16}H_{26}N_2O$: 262.) Die oben angegebene Ausbeute von 3,8 g entspricht demnach 0,015 Mol oder 65 % d.Th.

N-(3-Diäthylaminopropyl)-2,6-dimethylbenzamid (III) wurde auch nach Methode C (S. 000) synthetisiert: *N*-(3-Brompropyl)diäthylammoniumbromid wurde früher von Marvel, Zartmann und Bluthardt³⁸ durch Spaltung des von Lohmann⁴⁰ synthetisierten 1-Diäthylamino-3-phenoxypropan mit Bromwasserstoffsäure dargestellt. Es wurde nun unter Modifizierung des von Cortese³² zur Darstellung des *N*-(2-Bromäthyl)ammoniumbromids ausgearbeiteten Methode durch Behandeln des 3-Diäthylamino-1-propanols mit Bromwasserstoffsäure dargestellt. Das 3-Diäthylamino-1-propanol erhielt man durch Addition von Diäthylamin und Allylalkohol nach Gawron und Spoerri⁴¹. In einem 500 ml Rundkolben wurden 50 g (0,38 Mol) 3-Diäthylamino-1-propanol auf 0° gekühlt und unter kräftigem Rühren mit 350 ml (2,59 Mol) Bromwasserstoffsäure ($d = 1,49$) gemischt. Dann wurden über eine 45 cm hohe Widmer-Kolonnen 90 ml Wasser abdestilliert und das Reaktionsgemisch anschließend zwei Stunden bei gelindem Sieden unter Rückfluss gehalten. Weitere 35 ml, 30 ml und 20 ml Wasser wurden abdestilliert und zwischen den Destillationen zwei Stunden, am Ende der Reaktion noch drei Stunden unter Rückfluss gekocht. Nach Abdestillieren von 115 ml Bromwasserstoffsäure wurde der tiefbraune Rückstand mit Äther gewaschen und zur Entfärbung mit Aktivkohle (Norit) 15 Min. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Das fast farblose Filtrat wurde im Vacuum bis zur Trockenheit eingedampft. Der wachsartige, leicht gelbliche Rückstand wurde bei 40–45° in 100 ml Butanol gelöst und das Hydrobromid mit 300 ml Äther ausgefällt. Es wurde vom Lösungs- und Fällungsmittel abgesaugt und das fast farblose, stark hygroskopische Salz über P_2O_5 getrocknet. Fp. 91–92° (lt. Lit.³⁹: 91–94°); Ausbeute 71 g (0,26 Mol), entspr. 68 % der Theorie. 7,5 g (0,050 Mol) 2,6-Dimethylbenzamid, 14,3 g (0,050 Mol) *N*-(3-Brompropyl)diäthylammoniumbromid und 4,4 g (0,11 Mol) Natriumamid wurden nach Methode C zur Reaktion gebracht. Die Base wurde durch fraktionierte Destillation und nachherige Reinigung einer Cyclohexanlösung durch Schütteln mit Al_2O_3 (Brockmann) als farbloses Öl vom Kp. 158–160°/0,5 mm erhalten; $n_D^{20} = 1,5145$. Das Öl erstarrte bald und kristallisierte aus Pentan in Form nadelförmiger Kristalle vom Fp. 43–44°. Ausbeute 11,5 g (0,0438 Mol), entspr. 88 % d.Th. (Gef.: Äquiv.-Gew. 261. Ber. für $C_{16}H_{26}N_2O$: 262.)

N-(2-Diäthylamino-2-methyläthyl)-2,6-dimethylbenzamid (IV). Nach der von Goldfarb⁴² abgeänderten Methode von Callsen und Hahl⁴³ wurde *N*-(2-Chlorpropyl)diäthylammoniumchlorid durch Addition von Diäthylamin an Propylenoxyd und anschließende Behandlung des 1-Diäthylamino-2-propanols mit Thionylchlorid in 50 % Gesamtausbeute erhalten. Fp. 107° (lt. Lit.⁴²: 107°). Nach der Methode C (S. 1596) wurden 7,5 g (0,050 Mol) 2,6-Dimethylbenzamid, aus 2,3 g (0,10 Mol) Natrium frisch bereitetes Natriumamid und 9,2 g (0,050 Mol) *N*-(2-Chlorpropyl)diäthylammoniumchlorid zur Reaktion gebracht. Die durch fraktionierte Destillation gewonnene Base ging als farbloses Öl vom Kp. 162°/0,5 mm über; $n_D^{20} = 1,5165$. Das Öl erstarrte bald zu einer Kristallmasse und wurde nach dem Umkristallisieren aus Pentan in Form weisser, blättchenförmiger Kristalle vom Fp. 56° erhalten. Ausbeute 6,3 g (0,024 Mol), entspr. 48 % d.Th. (Gef.: Äquiv.-Gew. 263. Ber. für $C_{16}H_{26}N_2O$: 262.) Die gleiche Verbindung wurde nach Methode A (S. 1596) erhalten: 1-Amino-2-(diäthylamino)propan wurde durch Reduktion des 2-Diäthylaminopropionitrils gewonnen. Das Nitril wurde nach der von Luten²⁵ angegebenen Methode durch Kondensation von Acetaldehyd, Diäthylamin und Kaliumcyanid synthetisiert. Bei der Reduktion mit Natrium und Äthanol wurde die von Magidson und Grigorowsky⁴⁴ für die Reduktion des 6-Diäthylaminocapronitrils angegebene Vorschrift befolgt. Das Diamin siedete bei 57°/16 mm; $n_D^{20} = 1,4390$; Ausbeute 55 % d.Th. (Die Verbindung ist früher⁴⁵ durch Behandeln von 1-Chlor-2-diäthylaminopropan mit methylalkoholischem Ammoniak dargestellt worden.) Das 1-Amino-2-(diäthylamino)propan und das 2,6-Dimethylbenzoylchlorid wurden dann nach Methode A zur Reaktion gebracht. Durch Destillation und darauffolgende Reinigung einer Cyclohexanlösung durch Schütteln mit Al_2O_3 (Brockmann) wurde das *N*-(2-Diäthylamino-2-methyläthyl)-2,6-dimethylbenzamid (IV) als farbloses Öl vom Kp. 158–160°/0,4 mm erhalten; $n_D^{20} = 1,5163$. Das Öl erstarrte zu einem farblosen Kristallbrei. Nach dem Umkristallisieren aus Petroläther (Kp. 45–65°) wurden farblose, rhombische Kristalle vom Fp. 56–57° erhalten. Der Schmelzpunkt

stimmt also mit dem nach Methode C (S. 1596) synthetisierten Umlagerungsprodukt (IV) überein. Weiterhin zeigt der Mischschmelzpunkt mit beiden Substanzen keine Depression.

N-(2-Diäthylamino-1-methyläthyl)-2,6-dimethylbenzamid (V). Nach Breslow und Mitarbeitern²⁴ wurde 2-Amino-1-(Diäthylamino)propan durch reduktive Aminierung von Diäthylaminoacetone dargestellt. Aus diesem Diamin wurde nach Methode A (S. 1596) das *N*-(2-Diäthylamino-1-methyläthyl)-2,6-dimethylbenzamid (V) als farbloses Öl vom Kp. 152–153°/0,7 mm gewonnen; $n_D^{20} = 1,5120$; Ausbeute 67 % d.Th. Das Öl erstarrte zu farblosen Kristallen, die nach dem Umkristallisieren aus Pentan in Form weisser, blättchenförmiger Kristalle vom Fp. 50° erhalten wurden. (Gef.: Äquiv.-Gew. 262. Ber. für $C_{16}H_{26}N_2O$, 262.)

N-(2-Diäthylamino-1,2-dimethyläthyl)-2,6-dimethylbenzamid (VI), 3-Diäthylamino-2-butanon-Oxim (XII) und 2-Amino-3-(diäthylamino)butan (XIII). 3-Brom-2-butanon wurde nach der Vorschrift von Catch und Mitarbeitern²⁷ durch Bromierung von Methyläthylketon und anschließende wiederholte fraktionierte Destillation dargestellt. 3-Diäthylamino-2-butanon wurde in der unter Methode B (S. 000) schon beschriebenen Weise durch Behandeln von 3-Brom-2-butanon mit Diäthylamin gewonnen. Es wurde als farblose Flüssigkeit vom Kp. 57–58°/12 mm erhalten; $n_D^{20} = 1,4265$; Ausbeute 83 % d.Th. (Gef.: Äquiv.-Gew. 145. Ber. für $C_8H_{17}NO$: 144.) Der hier gefundene Siedepunkt des Aminoketons stimmt mit denen von Rose und Weedon²⁶ angegebenen überein; sie erhielten die Verbindung durch Hydratisierung von 3-Diäthylamino-1-butin. Die Oximierung wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von Shriner und Fuson⁴⁶ vorgenommen: Zu 15 g (0,11 Mol) Keton wurde unter Umschütteln und Eiskühlung eine Lösung von 10 g (0,15 Mol) Hydroxylaminhydrochlorid in 25 ml Wasser gegossen und über Nacht bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Die Lösung wurde mit 50 ml Äther überschichtet und eine Lösung von 12 g Natriumhydroxyd in 12 ml Wasser und festes Kaliumcarbonat bis zur Sättigung zugefügt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit je 50 ml Äther ausgeschüttelt und die vereinigten Ätherextrakte über K_2CO_3 getrocknet. Der Äther wurde abgedampft und das Oxim als farbloses Öl vom Kp. 113–114°/12 mm durch Destillation gewonnen; $n_D^{20} = 1,4710$. Das 3-Diäthylamino-2-butanon-Oxim (XII) kristallisierte bald in farblosen Nadeln vom Fp. 52°; Ausbeute 12 g (0,076 Mol), entspr. 69 % d.Th. (Gef.: Äquiv.-Gew. 158. Ber. für $C_8H_{18}N_2O$: 158.) In der gleichen Weise, wie unter Verbindung (III) (S. 000) beschrieben, wurden 11,5 g (0,073 Mol) Ketoxim mit 3,8 g (0,10 Mol) $LiAlH_4$ in Äther reduziert. Das 2-Amino-3-(diäthylamino)butan (XIII) wurde als farblose Flüssigkeit vom Kp. 60°/12 mm erhalten; $n_D^{20} = 1,4380$; Ausbeute 5,5 g (0,038 Mol), entspr. 50 % d.Th. (Gef.: C 66,3; H 13,7; N 19,6. Ber. für $C_8H_{20}N_2$ (144,3): C 66,6; H 13,9; N 19,5.) Das Oxim wurde auch mit Natrium und Äthanol reduziert: In einem mit Quecksilberverschluss abgedichteten Hershberg-Rührer und mit Rückflusskühler versehenen Dreihalskolben wurden 46 g (2,0 Mol) Natrium in 100 ml trockenem Toluol fein verteilt und unter kräftigem Rühren eine Lösung von 28 g (0,18 Mol) Oxim in 250 ml absolutem Äthanol aus einem Tropftrichter unter Ausschluß der Luftfeuchtigkeit langsam zugetropft. Nach dem Eintragen des Oxims wurde das Reaktionsgemisch noch eine Stunde unter fortgesetztem Rühren in gelindem Sieden gehalten bis das Natrium vollständig in Lösung gegangen war. Es wurde unter Eiskühlung mit konzentrierter Salzsäure angesäuert, im Vacuum bis zur Sirupkonsistenz eingeeengt und die Base, wieder unter Eiskühlung, mit festem Kaliumhydroxyd in Freiheit gesetzt. Sie wurde in Äther aufgenommen und in der gleichen Weise wie oben beschrieben behandelt. Ausbeute 16 g (0,11 Mol), entspr. 60 % d.Th. (Gef.*: Äquiv.-Gew. 72,6. Ber. für $C_8H_{20}N_2$ (144,3): 72,2.) 4,7 g (0,028 Mol) 2,6-Dimethylbenzoylchlorid und 5,5 g (0,036 Mol) 2-Amino-3-(diäthylamino)butan (XIII) wurden nach Methode A (S. 1596) zur Reaktion gebracht. Das *N*-(2-Diäthylamino-1,2-dimethyläthyl)-2,6-dimethylbenzamid (VI) wurde durch fraktionierte Destillation als leicht gelbliches Öl vom Kp. 162°/0,5 mm erhalten. Die spurenhafte Verunreinigungen wurden durch chromatographische Reinigung einer Cyclohexanlösung mittels Al_2O_3 (Brockmann) entfernt und die Base als farb-

* Titration der Base in wasserfreiem Medium (Eisessig) mit 0,1 N Überchlorsäure, in wasserfreiem Eisessig gelöst, gegen den Indikator BZL-Blau (Ciba) nach der Methode von Riddick⁴⁷.

loses Öl, dass bald zu farblosen, prismenartigen Kristallen vom Fp. 39° erstarrte, fast quantitativ zurückerhalten. Aus Pentan kristallisierte die Verbindung in Form von Nadeln vom Fp. 40°. — Auf eine Trennung der beiden Racemate musste wegen Substanzmangel verzichtet werden. (Gef.: Äquiv.-Gew. 275. Ber. für $C_{17}H_{28}N_2O$: 276.)

N-(3-Diäthylaminopropyl)-3,5-dimethylbenzamid (VII). 3,5-Dimethylbenzoesäure wurde durch Oxydation von Mesitylen mit verdünnter Salpetersäure nach der von Snyder, Adams und McIntosh⁴⁸ beschriebenen Methode gewonnen. Fp. 165–166° (lt. Lit.⁴⁸: 165–167°). Das 3,5-Dimethylbenzoylchlorid wurde in der üblichen Weise durch Behandeln mit Thionylchlorid erhalten. Kp. 116°/13 mm; $n_D^{20} = 1,5465$. (Kp. lt. Weiler⁴⁹: 110°/10 mm) Nach der Methode A (S. 1596) wurden aus 6,7 g (0,040 Mol) 3,5-Dimethylbenzoylchlorid und 5,2 g (0,040 Mol) 1-Amino-3-(diäthylamino)propan 7,5 g (0,029 Mol) *N*-(3-Diäthylaminopropyl)-3,5-dimethylbenzamid (VII), entspr. 73 % d.Th., als farbloses Öl vom Kp. 174°/0,4 mm erhalten; $n_D^{20} = 1,5200$. (Gef.: Äquiv.-Gew. 261. Ber. für $C_{16}H_{26}N_2O$: 262.)

N,N-Dimethyl-2,6-dimethylbenzamid (XIV). In einem 250 ml Dreihalskolben, der mit einem durch Quecksilberschluss abgedichteten Hershbergührer, Rückflusskühler und Tropftrichter (beide mit $CaCl_2$ -Rohren) versehen war, wurde eine Lösung von 4,5 g (0,062 Mol) Dimethylamin in 50 ml über Natrium getrocknetem Äther eingetragen. Unter kräftigem Rühren und Eiskühlung wurden 5,0 g (0,030 Mol) 2,6-Dimethylbenzoylchlorid, in 25 ml Äther gelöst, langsam zutropfen lassen. Es wurde vom Niederschlag des *N,N*-Dimethylammoniumchlorids abgesaugt und der Rückstand in 50 ml Wasser aufgenommen. Aus der mit Schwefelsäure schwach angesäuerten Lösung wurde das Amid im Perforator mit Äther extrahiert. Nach dem Trocknen der ätherischen Lösung über Na_2SO_4 und Abdampfen des Äthers wurde der zähflüssige, ölige Rückstand im Vacuum destilliert. Das leicht gelbliche Öl vom Kp. 118–119°/2,5 mm erstarrte bald. Es wurde in einer Mischung Petroläther (Kp. 50–60°)-Kohlenstofftetrachlorid 4:1 (V/V) aufgelöst und die Lösung dann auf eine Säule gegossen, die aus Al_2O_3 (Brockmann) und der Flüssigkeitsmischung bereitet war. Mittels dieser Mischung wurde dann das Chromatogramm entwickelt. Das *N,N*-Dimethyl-2,6-dimethylbenzamid lief ziemlich schnell durch, während die gelben Verunreinigungen sehr fest zurückgehalten wurden. Das Lösungsmittel wurde abgetrieben und der farblose Rückstand aus 96 % Äthanol umkristallisiert. Es wurden weisse, rhombische Kristalle erhalten. Fp. 62–63°; Ausbeute 4,3 g (0,024 Mol), entspr. 80 % d.Th. (Gef.: C 74,3; H 8,47; N 7,91. Ber. für $C_{11}H_{15}NO$: C 74,5; H 8,53; N 7,94.)

N-(2-Diäthylaminoäthyl)-2,6-dimethylbenzylidenimin (XV). In einem 15 ml Erlenmeyer-Kölbchen wurden 1,32 g (0,00985 Mol) 2,6-Dimethylbenzaldehyd mit 1,2 g (0,011 Mol) 2-(Diäthylamino)äthylamin 15 Min. auf siedendem Wasserbad erhitzt. Das Reaktionsgemisch trübte sich bald. Es wurde in Äther aufgenommen und über K_2CO_3 getrocknet. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels wurde die Schiff-Base durch Destillation als farblose Flüssigkeit vom Kp. 140–141°/0,5 mm erhalten; $n_D^{20} = 1,5230$; Ausbeute 1,28 g (0,00551 Mol), entspr. 50 % d.Th. (Gef.: C 77,9; H 10,5; N 12,2. Ber. für $C_{15}H_{24}N_2$ (232,3): C 77,6; H 10,4; N 12,1.)

N-(3-Diäthylaminopropyl)-2,6-dimethylbenzylidenimin (XVI). In der gleichen Weise wie unter Substanz (XV) beschrieben, wurden aus 0,65 g (0,0050 Mol) 1-Amino-3-(diäthylamino)propan und 0,65 g (0,0049 Mol) 2,6-Dimethylbenzaldehyd die Schiff-Base als farblose Flüssigkeit vom Kp. 129–130°/0,6 mm erhalten; $n_D^{20} = 1,5200$; Ausbeute 1,0 g (0,0039 Mol), entspr. 80 % d.Th. (Gef.: C 78,8; H 10,3; N 11,2. Ber. für $C_{17}H_{26}N_2$ (258,4): C 79,0; H 10,1; N 10,9.)

Vergleichender Hydrolyseversuch des *N*-(3-Diäthylaminopropyl)-2,6-dimethylbenzamids (III) und des *N*-(3-Diäthylaminopropyl)-3,5-dimethylbenzamids (VII). Es wurden 0,60 g (0,0023 Mol) *N*-(3-Diäthylaminopropyl)-2,6-dimethylbenzamid (III) und 1,0 g (0,0038 Mol) *N*-(3-Diäthylaminopropyl)-3,5-dimethylbenzamid (VII) mit je 20 ml 10 % Schwefelsäure vier Stunden unter Rückfluss bei einer Ölbadtemperatur von 130° gekocht. Das Reaktionsgemisch, dass das *N*-(3-Diäthylaminopropyl)-2,6-dimethylbenzamid (III) enthielt, war völlig klar. Die schwefelsaure Lösung wurde mit Äther ausgeschüttelt und der Äther abgedampft. Es hinterblieb nur ein spurenhafter Rückstand. Die wässrige Phase wurde stark alkalisch gemacht und die ausgefallene Base in Äther aufgenommen. Die ätherische Lösung wurde über K_2CO_3 getrocknet und das Lösungsmittel vollständig abgedampft. Der fast farblose ölige Rückstand hatte einen Brechungsindex $n_D^{20} = 1,5140$

(n_D^{20} des N-(3-Diäthylaminopropyl)-2,6-dimethylbenzamids (III) = 1,5144). Ausbeute 0,55 g (0,0021 Mol), entspr. 91 % d.Th. (Gef.: Äquiv.-Gew. 262. Ber. für $C_{16}H_{26}N_2O$: 262.)

Das im Rückflusskühler befindliche Sublimat und der im Kölbchen mit dem N-(3-Diäthylaminopropyl)-3,5-dimethylbenzamid (VII) befindliche Niederschlag wurden in Äther aufgenommen. Nach dem Trocknen der ätherischen Lösung über Na_2SO_4 konnten 0,49 g (0,0033 Mol), entspr. 85 % d.Th., 3,5-Dimethylbenzoesäure vom Fp. 164° erhalten werden. Der Mischschmelzpunkt mit der reinen 3,5-Dimethylbenzoesäure zeigte keine Depression.

PHARMAKOLOGISCHER TEIL

Die Verbindungen I—VII wurden auf ihre lokalanästhetische Wirksamkeit an der Kaninchencornea nach der Technik von Wiedling⁵⁰ geprüft und mit der Wirksamkeit des Xylocains verglichen. Um die Veränderung der in den Xylocainverbindungen vorkommenden Gruppierung Ar·NH·CO- (Anilid-Typus) in die in den hier aktuellen Verbindungen enthaltene Gruppierung Ar·CO·NH- (Benzamid-Typus) in ihrer pharmakologischen Auswirkung zu studieren, wurde auch das früher^{5,8,51} beschriebene Xylocainanalog β -Diäthylamino-2,6-dimethylpropionanilid, 2,6-(CH_3)₂C₆H₃·NH·CO·CH₂·CH₂·N(C₂H₅)₂ mit untersucht. Diese Substanz unterscheidet sich von der Benzamid-Verbindung I, 2,6-(CH_3)₂C₆H₃·CO·NH·CH₂·CH₂·N(C₂H₅)₂, lediglich durch die Umkehrung der Gruppierung -NH·CO-.

Für die Prüfung wurden sämtliche Basen in Wasser mittels Salzsäure gelöst. Diese Lösungen bestimmter Konzentration wurden alle auf ein pH von 5,5 eingestellt und die physiologische Menge Kochsalz zugesetzt.

Bei der Testung einer Substanz wurde die Konzentration aufgesucht, bei der die Lösung dieselbe Duration wie eine 0,0738 molare Lösung von Xylocainhydrochlorid (2 %-ige Lösung von Xylocain·HCl) aufwies. Die Aktivität letzterer Lösung wurde gleich eins gesetzt. Die *relative Aktivität*, RA, einer Substanz wurde berechnet als der Quotient zwischen der Molarität der Standard-Lösung von Xylocain (= 0,0738 M) und der gefundenen Molarität der Testlösung. Die Auswertung einer Substanz wurde mit 10—20 Tieren ausgeführt und der Mittelwert berechnet. Falls eine Substanz bei der Applikation einer 0,0738 M Lösung keine messbare Anästhesie hervorrief, so wurde die Verbindung als *inaktiv* bezeichnet.

Die Toxizität der Substanzen wurde mittels subcutaner Injektionen an weissen Mäusen bestimmt. Für jede Substanz wurden ungefähr 50 Tiere verwendet und der LD₅₀-Wert berechnet. Die LD₅₀-Werte werden hier in zwei verschiedenen Massen angegeben, nämlich (a) in g per kg Körpergewicht und (b) in Mol per kg Körpergewicht („molarer“ LD₅₀-Wert).

Den Quotient aus dem *molaren* LD₅₀-Wert von Xylocain und dem entsprechenden Wert einer der anderen Substanzen, bezeichnen wir als die *relative Toxizität*, RT, der Substanz. Für den Quotienten RA/RT führen wir die Bezeichnung *anästhetischer Index*, Q, ein.

In der Tabelle 2 sind die Resultate der pharmakologischen Messungen zusammengestellt. Ein Vergleich zwischen dem Xylocainhomolog B (Anilid-Typus) und der isomeren Substanz I (Benzamid-Typus) zeigt, dass die Umkehr der Gruppierung -NH·CO- in die Gruppierung -CO·NH-, mit einer

Tabelle 2. Lokalanästhetische Aktivität (Kaninchencornea) und subcutane Toxizität (weisse Maus) von neun Verbindungen. Für die Begriffe relative anästhetische Aktivität (RA), relative Toxizität (RT) und anästhetischer Index (Q), siehe S. 1602.

Verbindung	Relative anästhetische Aktivität (RA) Xylocain = 1	Toxizität, LD ₅₀		Relative Toxizität (RT) Xylocain = 1	Q
		g Base/kg	Mol/kg · 10 ³		
A 2,6-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃ ·NH·CO·CH ₂ ·N(C ₂ H ₅) ₂ (=Xylocain)	1,0	0,34	1,4	1,0	1,0
B 2,6-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃ ·NH·CO·(CH ₂) ₂ ·N(C ₂ H ₅) ₂	1,3	0,30	1,2	1,2	1,1
I 2,6-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃ ·CO·NH·(CH ₂) ₂ ·N(C ₂ H ₅) ₂	0,51	0,57	2,3	0,61	0,84
II 2,6-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃ ·CO·N·(CH ₂) ₂ ·N(C ₂ H ₅) ₂	inaktiv ^a	~1,0	~3,8	~0,4	—
III 2,6-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃ ·CO·NH·(CH ₂) ₃ ·N(C ₂ H ₅) ₂	inaktiv ^a	~0,9	~3,4	~0,4	—
IV 2,6-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃ ·CO·NH·CH ₂ ·CH·N(C ₂ H ₅) ₂	1,8	0,23	0,88	1,6	1,1
V 2,6-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃ ·CO·NH·CH·CH ₂ ·N(C ₂ H ₅) ₂	2,1	0,22	0,84	1,7	1,2
VI 2,6-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃ ·CO·NH·CH·CH·N(C ₂ H ₅) ₂	3,4	0,075	0,27	5,2	0,65
VII 3,5-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃ ·CO·NH·(CH ₂) ₃ ·N(C ₂ H ₅) ₂	0,88	0,71	2,7	0,52	1,7

^a Hinsichtlich des Begriffes inaktiv, siehe S. 1602.

Erniedrigung der Aktivität (RA) um etwa 60 % einhergeht. Gleichzeitig wird die Toxizität (RT) um etwa 50 % herabgesetzt, so dass der anästhetische Index (Q) ungefähr 25 % niedriger wird. Wenn in I der Amidwasserstoff gegen eine Methylgruppe ausgetauscht wird (I → II), so ist die resultierende Verbindung II „inaktiv“* und hat im Vergleich mit I eine um etwa 30 % niedrigere Toxizität. Dieselben Veränderungen sowohl an Aktivität als auch an Toxizität erhält man bei Verlängerung der zweigliedrigen Methylenkette in I zu einer dreigliedrigen in III. Verzweigt man in I die Seitenkette, —CO·NH·CH₂·CH₂·N(C₂H₅)₂, mit einer Methylgruppe an einer der beiden Methylengruppen, so steigt in beiden Fällen (I → IV, I → V) die Aktivität um das drei- bis vierfache, während gleichzeitig die Toxizität ungefähr dreimal erhöht wird. Man beachte in diesem Zusammenhang, dass unter den drei isomeren Verbindungen III, IV und V, die eine Trimethylenkette, —CH₂·CH₂·CH₂—, enthaltende Verbindung III „inaktiv“ ist, während die beiden anderen Verbindungen, die statt dessen eine methylsubstituierte Äthylenkette, —CH₂·CH(CH₃)—

* Hinsichtlich des Begriffes inaktiv — siehe oben.

oder $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$, besitzen, beide ungefähr 100 % aktiver sind als Xylocain. Die „inaktive“ Verbindung III hat eine Toxizität, die mindestens um 50 % niedriger ist als die des Xylocains, während IV und V Toxizitäten haben, die im Vergleich mit Xylocain mindestens um 50 % höher sind. Führt man in I Verzweigungen an beiden Methylgruppen ein (I \rightarrow VI), so wird die Aktivität ungefähr siebenmal und die Toxizität acht- bis neunmal gesteigert.

Schliesslich mag erwähnt werden dass, wenn man in der Verbindung III, die — wie oben besprochen — „inaktiv“ ist, die 2,6-Stellung der Kernmethylgruppen zur 3,5-Stellung verändert, eine Verbindung VII resultiert, die beinahe so aktiv ist wie Xylocain. Im Vergleich mit III hat VII ungefähr dieselbe Toxizität, und mit Xylocain verglichen ist die Verbindung um etwa 50 % weniger toxisch.

Zwei von den synthetisierten Verbindungen, nämlich I und VII wurden auf ihre infiltrationsanästhetische Wirksamkeit beim Menschen geprüft und mit Xylocain verglichen. Um auch hier den Anilid-Typus mit dem Benzamid-Typus zu vergleichen, wurde in den Messungen das Xylocainhomolog B mituntersucht (Vergleich von B und I). — Von sämtlichen vier Substanzen wurden eine 0.0214 molare Lösung* des Hydrochlorids bereitet. Diese Lösungen enthielten die physiologische Menge Kochsoltz, eine Adrenalin-Konzentration von 1:100 000 und hatten ein pH von 5,0. Bei der Testung wurden die Lösungen subcutan in Mengen von 1 ml appliziert (hinsichtlich Einzelheiten in der Methodik — siehe Löfgren, Tegnér und Takman¹). Die Latenzzeit und die Duration wurden beobachtet und die auf Xylocain bezogenen Relativwerte berechnet. In Tabelle 3 ist die *relative Latenzzeit* mit RL und die *relative Duration* mit RD bezeichnet.

In Übereinstimmung mit den Messungen an der Cornea findet man auch hier, dass der Übergang vom Anilid-Typus zum Benzamid-Typus (B \rightarrow I) von einer Aktivitätserniedrigung begleitet ist ($(\text{RD})_B > (\text{RD})_I$). An der Cornea fanden wir, dass VII merklich aktiver war als I, während dagegen in der subcutanen Technik, VII im Vergleich zu I eine merklich geringere Aktivi-

Tabelle 3. Testung der Duration, der Latenzzeit und der Irritation von vier Verbindungen durch subcutane Injektion am Menschen. Für die Begriffe RD (relative Duration) und RL (relative Latenzzeit), siehe oben.

	Verbindung	RD	RL	Irritation
A	$2,6-(\text{CH}_3)_2\text{C}_6\text{H}_3\text{-NH}\cdot\text{CO}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ (= Xylocain)	1	1	0
B	$2,6-(\text{CH}_3)_2\text{C}_6\text{H}_3\text{-NH}\cdot\text{CO}\cdot(\text{CH}_2)_2\cdot\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	0,9	3	+
I	$2,6-(\text{CH}_3)_2\text{C}_6\text{H}_3\text{-CO}\cdot\text{NH}\cdot(\text{CH}_2)_2\cdot\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	0,7	3	+
VII	$3,5-(\text{CH}_3)_2\text{C}_6\text{H}_3\text{-CO}\cdot\text{NH}\cdot(\text{CH}_2)_3\cdot\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	0,4	4	0

* Eine 0,0214 molare Lösung von Xylocain ist 0,5 %-ig in Bezug auf die Basenmenge.

tät besitzt. Löfgren und Mitarbeiter haben früher^{1,52,53} solche Diskrepanzen zwischen Oberflächen- und Infiltrationsanästhesie gefunden. Neuerdings ist auch von Koelzer und Wehr⁵⁴ hervorgehoben worden, dass „bei den Aminoacetaniliden die Fähigkeit zur Oberflächenanästhesie * fast nie mit der Wirkung als Injektionsanästheticum ** parallel geht“. Bedenkt man, dass die physiologischen Verhältnisse — wie z.B. Durchblutung und Enzymaktivität — denen eine Substanz bei der oberflächlichen Applikation an der Cornea, und andererseits bei der Injektion unter die Haut begegnet sehr verschieden sind, so ist es nicht erstaunlich, dass Diskrepanzen von oben erwähnter Art existieren. Unserer Ansicht nach sollte es für eine grössere Anzahl Substanzen verschiedener Konstitution überhaupt unmöglich sein, eine Korrelation zwischen der oberflächenanästhetischen Wirkung an der Cornea und der Infiltrationsanästhetischen Wirkung zu finden.

Bei den subcutanen Testungen wurden, wie oben erwähnt, auch die Latenzzeiten bestimmt. Die Fehler dieser Messungen sind relativ gross, so dass die in der Tabelle 3 angeführten RL-Werte (siehe oben) nur als Grössenordnungen aufzufassen sind. Man kann aber mit Sicherheit sagen, dass sämtliche drei Verbindungen (B, I und VII) als Infiltrationsanästhetica im Vergleich mit Xylocain wesentlich grössere Latenzzeiten aufweisen. — Es wurde weiter beobachtet, dass Xylocain und VII keine Irritation hervorriefen, während B und I eine schwach schmerzregende Wirkung ausübten.

Herrn Dr. S. Wiedling danken wir für die Ausführung der Toxizitätsbestimmungen und für die Messung der lokalanästhetischen Wirkung an der Kaninchencornea.

LITERATUR

1. Löfgren, N., Tognér, C., und Takman, B. *Acta Chem. Scand.* **11** (1957) 1724.
2. Plieninger, H., und Werst, G. *Angew. Chem.* **67** (1955) 156.
3. Grundmann, C. *Ann.* **524** (1936) 31.
4. Weygand, F., Eberhardt, G., Linden, H., Schäfer, F. und Eigen, I. *Angew. Chem.* **65** (1953) 525.
5. Löfgren, N. *Studies on Local Anesthetics. Xylocaine a New Synthetic Drug.* Dissertation, Stockholm 1948.
6. Fischer, I. und Löfgren, N. *Acta Chem. Scand.* **4** (1950) 1408.
7. Löfgren, N. *Arkiv Kemi, Mineral. Geol.* **A22** (1946) no. 1.
8. Goldberg, L. *Acta Physiol. Scand.* **18** (1949) 1.
9. Lock, G. und Schmidt, K. *J. prakt. Chem.* **140** (1934) 229.
10. Clarke, H. und Read, R. *Org. Syntheses*, Coll. Vol. **1** (1946) 514.
11. Berger, G. und Olivier, S. *Rec. trav. chim.* **46** (1927) 600.
12. Hoffmann, A. *Ber.* **18** (1885) 1821.
13. Gabriel, S. und Heymann, Th. *Ber.* **23** (1890) 2495.
14. Gabriel, S. und Elfeldt, P. *Ber.* **24** (1891) 3213.
15. Hinshelwood, C. und Newling, W. *J. Chem. Soc.* **1936** 1360.
16. Ingold, C. und Rothstein, E. *J. Chem. Soc.* **1928** 1217.
17. Branch, G. und Calvin, M. *The Theory of Organic Chemistry*, 1. Aufl., Prentice-Hall, Inc., New York 1945, S. 261—264.
18. Lindström, S. *Acta Chem. Scand.* **11** (1957) 962.
19. Watson, H. *Modern Theories of Organic Chemistry*, 2. Aufl., Oxford University Press, Oxford 1941, S. 243.

* Oberflächenanästhesie der Kaninchencornea.

** Injektionsanästhesie des Ratten-Ischiadicus.

20. Schultz, E., Robb, C. und Sprague, J. *J. Am. Chem. Soc.* **69** (1947) 188, 2454.
21. Brode, W. und Hill, M. *J. Am. Chem. Soc.* **69** (1947) 724.
22. Ross, S. *J. Am. Chem. Soc.* **69** (1947) 2982.
23. Dahlbom, R. *Acta Chem. Scand.* **3** (1949) 247.
24. Breslow, D., Walker, H., Yost, R., Shivers, J. und Hauser, O. *J. Am. Chem. Soc.* **68** (1946) 100.
25. Luten, D. *J. Org. Chem.* **3** (1938) 588.
26. Rose, J. und Weedon, B. *J. Chem. Soc.* **1949** 782.
27. Catch, J., Elliott, D., Hey, D. und Jones, E. *J. Chem. Soc.* **1948** 272.
28. Rosenmund, K. *Ber.* **51** (1918) 585.
29. Arndt, F. und Amende, J. *Angew. Chem.* **43** (1930) 444.
30. Vaughan, T., Vogt, R. und Nieuwland, J. *J. Am. Chem. Soc.* **56** (1934) 2120.
31. Amundsen, L. und Krantz, K. *J. Am. Chem. Soc.* **63** (1941) 306.
32. Cortese, F. *Org. Syntheses* Coll. Vol. **2** (1946) 91.
33. Kermack, W. und Wight, T. *J. Chem. Soc.* **1935** 1421.
34. Terent'ev, A. und Kost, A. *J. Gen. Chem. (U.S.S.R.)* **16** (1946) 859.
35. Whitmore, F., Mosher, H., Adams, R., Taylor, R., Chapin, E., Weisel, C. und Yanko, W. *J. Am. Chem. Soc.* **66** (1944) 725.
36. Nystrom, R. und Brown, W. *J. Am. Chem. Soc.* **70** (1948) 3738.
37. Shriner, R. und Hickey, J. *J. Am. Chem. Soc.* **61** (1934) 888.
38. Hamer, E. und Rathbone, R. *J. Chem. Soc.* **1943** 246.
39. Marvel, C., Zartman, W. und Bluthardt, O. *J. Am. Chem. Soc.* **49** (1927) 2301.
40. Lohmann, J. *Ber.* **24** (1891) 2631.
41. Gawron, O. und Spoerri, P. *J. Am. Chem. Soc.* **67** (1945) 515.
42. Goldfarb, A. *J. Am. Chem. Soc.* **63** (1941) 2280.
43. Callsen, J. und Hahl, H. *D. R. P.* **43,960** (1926).
44. Magidson, O. und Grigorowsky, O. *Ber.* **69** (1936) 396.
45. Prelog, V., Rajner, E. und Stern, P. *Helv. Chim. Acta* **26** (1943) 1172.
46. Shriner, R. und Fuson, R. *Systematic Identification of Organic Compounds*, John Wiley and Sons, Inc., New York 1935, S. 145.
47. Riddick, J. *Anal. Chem.* **24** (1952) 41.
48. Snyder, H., Adams, R. und McIntosh, A. *J. Am. Chem. Soc.* **63** (1941) 3280.
49. Weiler, M. *Ber.* **32** (1899) 1908.
50. Wiedling, S. *Acta Pharmacol. Toxicol.* **8** (1952) 117.
51. Löfgren, N. und Lundqvist, B. *Svensk Kem. Tidskr.* **58** (1946) 206.
52. Löfgren, N. und Takman, B. *Acta Chem. Scand.* **6** (1952) 1010.
53. Löfgren, N. und Tegnér, C. *Acta Chem. Scand.* **8** (1954) 1806.
54. Koelzer, P. und Wehr, K. *Arzneimittel-Forsch.* **8** (1958) 550.

Eingegangen am 28. Mai, 1959.