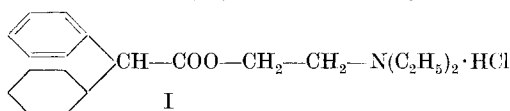


V. Über die Darstellung basischer Ester substituierter Essigsäuren II

von K. Hoffmann.

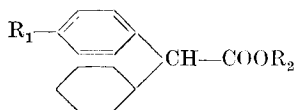
(11. X. 41.)

In einer früheren Arbeit¹⁾ haben K. Miescher und K. Hoffmann über die Darstellung einiger basischer Ester substituierter Essigsäuren berichtet, die starke spasmolytische Eigenschaften aufweisen. Unter den neuen Estern zeichnet sich nach R. Meier und K. Hoffmann²⁾ das Trasentin-H, das Hydrochlorid des Hexahydro-diphenylessigsäure-diäthylamino-äthanolesters (I), als Spasmolytikum besonders aus.



Es interessierte nun die Frage, in welcher Weise die Substitution des Phenylkerns durch eine Nitro- und insbesondere durch eine Amino-Gruppe die pharmakologische Wirkung verändert. Bekanntlich wird beispielsweise die anästhesierende Wirkung des Benzoesäure-diäthylamino-äthanolester-hydrochlorids durch Hinzufügung einer para-ständigen Aminogruppe im Benzolkern wesentlich verstärkt.

Zur Gewinnung der Ausgangsstoffe mit einer Nitro- bzw. einer Aminogruppe im Benzolkern wurde Phenyl-cyclohexyl-essigsäure bzw. ihr Methylester mittels rauchender Salpetersäure zur Nitrophenyl-cyclohexyl-essigsäure (IIa) vom Smp. 156—158° bzw. ihrem Methylester (IIb) vom Smp. 82—83° nitriert. Erhitzt man den gewonnenen Nitro-ester mit konzentrierter Salpetersäure im Rohr, so erhält man durch oxydativen Abbau p-Nitro-benzoesäure. Daraus geht hervor, dass die Nitrierung der Phenyl-cyclohexyl-essigsäure bzw. ihres Esters in para-Stellung erfolgt. Durch katalytische Hydrierung des Nitro-esters (IIb) entstand der p-Aminophenyl-cyclohexyl-essigsäure-methylester (IIc) vom Smp. 72—73°.

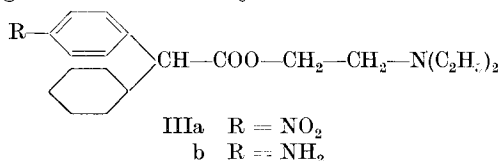


- IIa $R_1 = \text{NO}_2, R_2 = \text{H}$
 b $R_1 = \text{NO}_2, R_2 = \text{CH}_3$
 c $R_1 = \text{NH}_2, R_2 = \text{CH}_3$

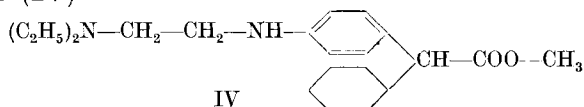
¹⁾ Helv. **24**, 458—465 (1941).

²⁾ Helv. Med. Acta, Suppl. VI, Pars physiol. et pharmacol. (Beil. zu Bd. 7), 106—125 (1941).

Zur Darstellung der basischen Ester wurde die Nitrosäure (IIa) mit Chloräthyl-diäthylamin umgesetzt und der gebildete p-Nitrophenyl-cyclohexyl-essigsäure-diäthylamino-äthanolester (IIIa) in Form seines Hydrochlorids vom Smp. 176—178° isoliert. Durch Hydrierung in Eisessiglösung in Gegenwart von Platinoxid nach *Adams* liess sich hieraus der p-Aminophenyl-cyclohexyl-essigsäure-diäthylamino-äthanolester (IIIb) gewinnen. Sein Hydrochlorid schmilzt bei 156—159°.



Schliesslich ergab die Umsetzung von p-Aminophenyl-cyclohexyl-essigsäure-methylester (IIb) mit Chloräthyl-diäthylamin in Toluollösung den p-Diäthylaminoäthyl-aminophenyl-cyclohexyl-essigsäure-methylester (IV)



Er bildet ein wasserlösliches Monohydrochlorid. Dieser Ester wurde insbesondere zum Vergleich mit der früher dargestellten Reihe von basischen Estern hergestellt.

Die pharmakologische Prüfung der hier beschriebenen Verbindungen ergab folgendes Resultat¹⁾: Im Vergleich zu Trasentin-H ist die Nitroverbindung (IIIa) etwas giftiger. Was die Spasmolyse betrifft, so bleibt sich die muskulotrope, d. h. die papaverinähnliche Wirkung am Darm gleich, die neurale atropinähnliche ist dagegen 100 Mal geringer. Die entsprechende Aminoverbindung (IIIb) zeigt bei etwa gleicher Toxizität ein ähnliches Vergiftungsbild und besitzt eine ausgesprochen darmlähmende und spasmolytische Wirksamkeit. Die neural-spasmolytische Wirkung ist sogar etwas höher als die von Trasentin-H, die muskuläre dagegen geringer. Die Einführung einer Aminogruppe bewirkt somit erhöhte Atropin-Ähnlichkeit, jedoch sinkt dafür die papaverinartige Wirkung. Im Gegensatz zu Trasentin-H besitzt die Aminoverbindung (IIIb) auch in 1-proz. Lösung überhaupt keine anästhesierende Wirkung mehr. Die Verbindung (IV) zeigt bei höherer Toxizität ebenfalls darmlähmende und spasmolytische Eigenschaften, die aber wesentlich geringer sind als diejenigen von Trasentin-H. Der nicht substituierte p-Aminophenyl-cyclohexyl-essigsäure-methylester (IIc) ohne basische Seitenkette stellt eine relativ wenig giftige, aber spasmolytisch auch nur wenig wirksame Verbindung dar.

¹⁾ Diese Angaben verdanke ich Herrn P. D. Dr. R. Meier, dem Leiter unserer pharmakologischen Abteilung.

Experimenteller Teil.

1. Darstellung von p-Nitrophenyl-cyclohexyl-essigsäure (IIa).

40 g Phenyl-cyclohexyl-essigsäure wurden unter Rühren in auf -15° gekühlte rauchende Salpetersäure portionenweise eingetragen. Durch Zugabe von festem Kohlendioxyd wurde die Temperatur auf -10° bis -15° gehalten. Nachdem alle Säure eingetragen war, wurde die erhaltene rotgefärbte Lösung auf Eiswasser gegossen und die ausgefallene nitrierte Säure abfiltriert. Aus Petroläther-Essigester umkrystallisiert, zeigt sie den Smp. $156-158^{\circ}$.

Zur Analyse wurde während 3 Stunden bei 80° im Hochvakuum getrocknet.

4,618; 4,620 mg Subst. gaben 10,83; 10,82 mg CO_2 und 2,72; 2,73 mg H_2O

$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{O}_4\text{N}$	Ber. C 63,84	H 6,51%
	Gef. „ 63,96; 63,87	„ 6,59; 6,61%

2. Darstellung von p-Nitrophenyl-cyclohexyl-essigsäure-methylester (IIb) und der entsprechenden Aminoverbindung (IIc).

500 g Phenyl-cyclohexyl-essigsäure-methylester wurden unter Rühren zu 2000 cm^3 rauchender Salpetersäure bei -20° bis -25° im Verlaufe von 3 Stunden hinzugetropt. Nach beendeter Reaktion wurde auf Eis gegossen und das abgeschiedene Öl mehrmals mit Wasser gewaschen, worauf es krystallin erstarrte. Es konnte durch Destillation im Hochvakuum oder noch besser durch Umkrystallisieren aus Alkohol gereinigt werden und zeigte dann den Smp. 82 bis 83° .

Zur Analyse wurde während 5 Stunden bei 50° im Hochvakuum über Phosphorpentoxyd getrocknet.

4,140; 4,854 mg Subst. gaben 9,89; 11,56 mg CO_2 und 2,49; 2,86 mg H_2O
 2,186; 2,264 mg Subst. gaben 0,101; 0,101 cm^3 N_2 (22° , 722 mm)

$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{O}_4\text{N}$	Ber. C 64,94	H 6,90	N 5,05%
	Gef. „ 65,14; 64,96	„ 6,73; 6,59	„ 5,08; 4,90%

Oxydative Aufspaltung zu p-Nitrobenzoesäure.

1 g des Mono-Nitro-esters (IIb) wurde mit 10 cm^3 Salpetersäure ($d = 1,0$) im Rohr während 48 Stunden auf 140° erhitzt. Nach dem Erkalten hatte sich eine feste Substanz abgeschieden, die alkalilöslich und säureunlöslich war und roh bei $227-229^{\circ}$ schmolz. Sie wurde umgefällt und 3mal aus verdünntem Alkohol umkrystallisiert (Smp. $232-233^{\circ}$) und erwies sich nach Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt mit p-Nitrobenzoesäure identisch.

Reduktion zu p-Aminophenyl-cyclohexyl-essigsäure-methylester (IIc).

28 g p-Nitrophenyl-cyclohexyl-essigsäure-methylester wurden mit 20 g eines auf Ton niedergeschlagenen Nickelkatalysators in Gegenwart von 350 cm³ absolutem Äthylalkohol mit Wasserstoff bei Zimmertemperatur geschüttelt. Nach Aufnahme der für die Reduktion einer Nitrogruppe berechneten Menge Wasserstoff wurde vom Nickel abfiltriert und das Lösungsmittel verdampft. Der Rückstand wurde im Vakuum destilliert. Der so erhaltene p-Aminophenyl-cyclohexyl-essigsäure-methylester bildet ein Öl, das unter 0,6 mm Quecksilbersäule bei 165—168° destilliert. Beim Stehen krystallisiert das Öl bald und schmilzt dann bei 72—73°.

3,129; 2,530 mg Subst. gaben 0,158; 0,129 cm³ N₂ (24°, 742 mm)

C₁₅H₂₁O₂N Ber. N 5,66 Gef. N 5,67; 5,72%

3. Darstellung von p-Nitrophenyl-cyclohexyl-essigsäure-diäthylamino-äthanolester (IIId).

55 g p-Nitrophenyl-cyclohexyl-essigsäure, 35 g Chloräthyl-diäthylamin und 50 g Pottasche wurden in 300 cm³ Essigester einen Tag unter Rühren auf dem Wasserbad erwärmt. Nach dem Erkalten wurde filtriert und der Rückstand mit Essigester ausgewaschen. Durch Einleiten von trockenem Salzsäuregas wurde das Hydrochlorid des p-Nitrophenyl-cyclohexyl-essigsäure-diäthylamino-äthanolesters ausgefällt. Aus einer Mischung von Alkohol und Essigester umkrystallisiert, zeigte es den Smp. 176—178°.

Zur Analyse wurde während 3 Stunden bei 60° im Hochvakuum über Phosphorpentoxyd getrocknet.

4,392; 4,793 mg Subst. gaben 9,70; 10,59 mg CO₂ und 3,03; 3,35 mg H₂O

C₂₀H₃₀O₄N₂ Ber. C 60,19 H 7,83%

Gef. „ 60,24; 60,26 „ 7,72; 7,82%

4. Darstellung von p-Aminophenyl-cyclohexyl-essigsäure-diäthylamino-äthanolester (IIIf).

20 g p-Nitrophenyl-cyclohexyl-essigsäure-diäthylamino-äthanolester-hydrochlorid wurden in 200 cm³ Eisessig gelöst und 0,5 g Platinoxyd hinzugefügt. Hierauf wurde bei Zimmertemperatur mit Wasserstoff geschüttelt. Nach Aufnahme der für die Reduktion einer Nitrogruppe berechneten Menge Wasserstoff wurde vom Platin abfiltriert und die Lösung vollständig eingedampft. Durch Umkrystallisieren des Rückstandes aus einer Mischung von Essigester und Alkohol wurde p-Aminophenyl-cyclohexyl-essigsäure-diäthylamino-äthanolester-hydrochlorid vom Smp. 156—159° erhalten.

Zur Analyse wurde während 3 Stunden bei 60° im Hochvakuum über Phosphorpentoxyd getrocknet.

2,224; 2,376 mg Subst. gaben 0,149; 0,162 cm³ N₂ (23°, 740 mm)

C₂₀H₃₃O₂N₂Cl Ber. N 7,60 Gef. N 7,52; 7,71%

5. Darstellung von p-Diäthylaminoäthyl-aminophenyl-cyclohexyl-essigsäure-methylester (IV).

25 g p-Aminophenyl-cyclohexyl-essigsäure-methylester und 30 g Chloräthyl-diäthylamin wurden in 100 cm³ Toluol während 4 Stunden unter Rückflusskühlung zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wurde mit Wasser, verdünnter Salzsäure und Äther geschüttelt, die saure wässrige Lösung alkalisch gestellt, ausgeäthert, die ätherische Lösung über Pottasche getrocknet, eingedampft und das zurückgebliebene Öl im Hochvakuum destilliert. Der so erhaltene p-D-äthylaminoäthyl-aminophenyl-cyclohexyl-essigsäure-methylester bildet ein Öl, das unter 0,2 mm Quecksilbersäule bei 110—116° destilliert. Es bildet ein wasserlösliches Monohydrochlorid.

5,926; 6,581 mg Subst. gaben 15,79; 17,55 mg CO₂ und 5,33; 5,86 mg H₂O

C ₂₁ H ₃₄ O ₂ N ₂	Ber. C 72,76	H 9,89%
	Gef. „ 72,67; 72,71	„ 10,07; 9,96%

Die Analysen wurden unter der Leitung von Herrn Dr. *Gysel* in unserer analytischen Abteilung ausgeführt.

Wissenschaftliche Laboratorien der Gesellschaft
für Chemische Industrie in Basel,
Pharmazeutische Abteilung.

VI. Über Neocotonfarbstoffe, eine neue Klasse von Farbstoffderivaten

von Ch. Gränacher, H. Brüngger und F. Ackermann.

(14. X. 41.)

Von den verschiedenen Verfahren zur Herstellung echter, insbesondere waschechter Färbungen und Drucke mittels Azofarbstoffen haben diejenigen, die darin bestehen, dass auf der Textilfaser die Farbstoffe als unlösliche, festhaftende Pigmente erzeugt werden, in neuerer Zeit eine ungeahnte Bedeutung erlangt.

Die ursprüngliche Erzeugung solcher Färbungen, die bekanntlich durch Einwirkung der leicht zersetzlichen, unter Eiskühlung hergestellten Diazoverbindungen auf mit β -Naphthol präparierten und getrockneten Textilfasern durchgeführt wurde, hat für die so auf der Faser erzeugten Azopigmente die Bezeichnung „Eisfarben“ geprägt.

Prinzipielle Fortschritte, die die heutige grosse Verbreitung der Eisfarben, insbesondere im Zeugdruck, begründet haben, sind einerseits durch die Vereinfachung des Prozesses zur Herstellung derartiger Färbungen bedingt worden, indem die Farbstoff-Fabriken Diazosalze, d. h. stabilisierte Diazoverbindungen in den Handel brachten, die dem Färber die etwas heikle Herstellung der Diazoverbindungen abgenommen haben.