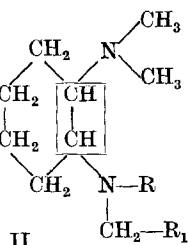
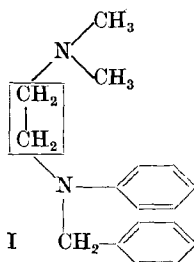


229. Antihistaminica IV¹⁾.**Derivate des N,N-Dimethyl-1,2-diaminocyclohexans und
Nachtrag zu unserer III. Mitteilung über α -Aminoalkylstilbene**

von W. G. Stoll und Ch. J. Morel.

(8. VIII. 51.)

Im Rahmen unserer Arbeiten über Antihistaminica interessierten uns die pharmakologischen Eigenschaften von Verbindungen, bei denen der Äthylenrest von Verbindungen vom Typus des N-Phenyl-N-benzyl-N',N'-dimethyl-äthylendiamins („Antergan“, I) Bestandteil des Cyclohexans ist (II).



R = Phenyl; 2-Pyridyl.
 R₁ = Phenyl; p-Chlorphenyl, p-Fluorphenyl; p-Methoxyphenyl, 5-Chlor-2-thienyl.

Die Synthese dieser Verbindungen verläuft über folgende Stufen: 1-Oxy-2-anilino-cyclohexan²⁾ (III) wurde zuerst mit Thionylchlorid in das Hydrochlorid des 1-Chlor-2-anilino-cyclohexans (IV) übergeführt und dasselbe ohne weitere Reinigung im Autoklaven mit Dimethylamin zum N,N-Dimethyl-N'-phenyl-1,2-diamino-cyclohexan (V) umgesetzt. Da die Ausbeuten auf diesem Wege nicht befriedigten, wurde in der Folge eine andere Synthese ausgearbeitet. Wiederum ausgehend von III, wurde mit Chlorsulfonsäure in Monohydrat der Schwefelsäureester VI dargestellt und derselbe mit Dimethylamin im Autoklaven zu V umgesetzt. Auf diese Weise liessen sich ohne weiteres Ausbeuten von 80–90 % erreichen.

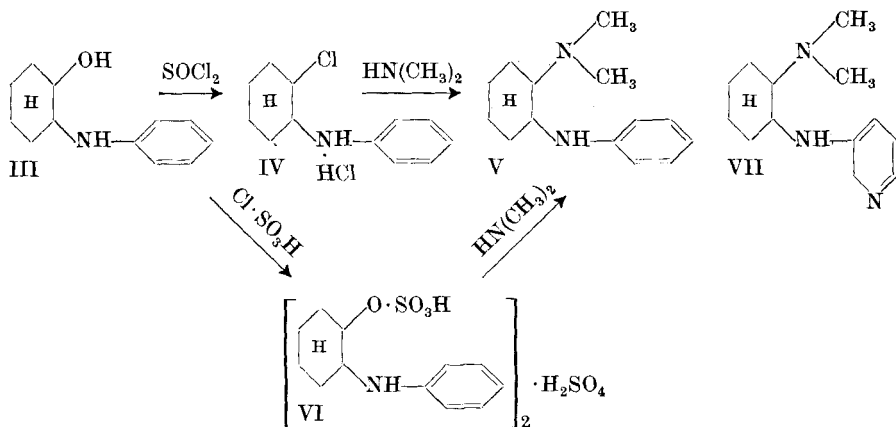
Das ebenfalls als Zwischenprodukt benötigte N,N-Dimethyl-N'-2-pyridyl-diamino-cyclohexan (VII) wurde auf folgendem Wege erhalten: Aus 2-Dimethylaminocyclohexanol³⁾ wurde mit Chlorsulfonsäure der Schwefelsäureester dargestellt und dieser mit wässrigem Ammoniak im Autoklaven zum N,N-Dimethyl-1,2-diamino-cyclo-

¹⁾ III. Mitt.: Helv. **33**, 1208 (1950).

²⁾ L. Brunel, A. ch. [8] **6**, 261 (1905); s. a. F. P. 829 528.

³⁾ A. Kötz & P. Merkel, J. pr. (2) **113**, 163 (1926).

hexan umgesetzt¹⁾. Dasselbe wurde nun mit 2-Brompyridin kondensiert und so das gewünschte Amin VII erhalten.



Die beiden Basen V und VII liessen sich mit den üblichen Methoden mit Natriumamid (Methode A) oder Pottasche (Methode B) und den entsprechenden Benzyl- oder Thenylchloriden zu N,N'-tetra-substituierten 1,2-Diaminocyclohexan-Derivaten II umsetzen.

Bei der Prüfung auf die histaminantagonistische Wirkung am isolierten Meerschweinchendarm in unserer pharmakologischen Abteilung (Leitung Prof. Dr. R. Domenjoz) zeigten diese Derivate, wie aus nebenstehender Tabelle ersichtlich ist, nur schwache Wirksamkeit.

Im Zusammenhang mit unserer III. Mitteilung²⁾ über α -(Aminoalkyl)-stilbene sei noch bemerkt, dass wir nachträglich zwei dem Typus des Stilboestrols analoge, aber basisch substituierte p,p'-Dioxy-diäthylstilbene darstellten. Dabei konnten wir die Beobachtungen von Sperber, Fricano & Papa³⁾ und diejenigen von Matti & Renaud⁴⁾ bestätigen, dass bei der basischen Alkylierung von Desoxybenzoinen C- und O-Alkylierung nebeneinander eintritt. In unserem Falle wurde bei der Alkylierung von p,p'-Dimethoxy-desoxybenzoin (VIII) mit Dimethyl- bzw. Diäthylaminoäthylchlorid ein Gemisch erhalten, das ungefähr zu einem Drittel aus dem Enoläther IX und zu zwei Dritteln aus dem Keton X bestand. Durch Erwärmen der salzsauren Lösung auf dem Wasserbad wurde der Enoläther glatt gespalten und wieder das p,p'-Dimethoxy-desoxybenzoin erhalten. Durch Grignardierung von X mit Äthylbromid und nachherige Wasserabspaltung liessen sich die entsprechenden p,p'-Dimethoxy-dialkylamino-stilbene XI darstellen.

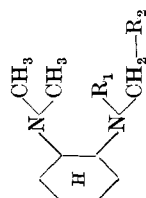
¹⁾ Diese Substanz wurde teilweise von H. Schläpfer dargestellt.

²⁾ III. Mitteilung: Helv. **33**, 1208 (1950).

³⁾ N. Sperber, R. Fricano & D. Papa, Am. Soc. **72**, 3068 (1950).

⁴⁾ J. Matti & P. Renaud, Bl. **1951**, 33.

Tabelle 1.



R ₁	R ₂	Siedepunkt	Schmelzpunkt		Bruttoformel	Elementaranalysen			Methode	Antihistamin-Wirk-samkeit ¹⁾
			Base	Hydrochlorid ²⁾		% C	% H	% N		
C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ -	170-172°/ 0,35 mm	107° aus Äthanol	206° a. Aceton-Äther	C ₂₁ H ₂₈ N ₂	ber.: 81,81 gef.: 81,90	ber.: 9,09 gef.: 8,97	ber.: 9,09 gef.: 9,08	B	6 γ
C ₆ H ₅ -	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	170-175°/ 0,03 mm	82-83° aus Äthanol	— ³⁾	C ₂₂ H ₃₀ N ₂ O	ber.: 78,05 gef.: 77,79	ber.: 8,73 gef.: 8,70	ber.: 8,28 gef.: 8,23	B	21 γ
C ₆ H ₅ -	4-Cl-C ₆ H ₄ -	—	143-145° aus Äthanol	218-222° aus iso-Propanol	C ₂₁ H ₂₇ N ₂ Cl	ber.: 73,54 gef.: 73,44	ber.: 7,94 gef.: 7,82	ber.: 8,18 gef.: 8,08	B	7 γ
C ₆ H ₅ -	4-F-C ₆ H ₄ -	160-170°/ 0,13 mm	140-141° aus Äthanol	163-166° aus Wasser	C ₂₉ H ₂₇ N ₂ F	—	—	—	B	15 γ
C ₆ H ₅ -	2-C ₄ H ₂ S-Cl-(5)	180-185°/ 0,1 mm	100-101° aus Methanol	216-218° aus Wasser ⁴⁾	C ₁₉ H ₂₅ N ₂ ClS	ber.: 65,38 gef.: 65,55	ber.: 7,22 gef.: 7,01	ber.: 8,03 gef.: 8,14	B	14 γ
2-C ₆ H ₄ N-	C ₆ H ₅ -	153-160°/ 0,06 mm	120-121° aus Methanol	229-230° aus Aceton	C ₂₀ H ₂₇ N ₃	ber.: 77,61 gef.: 77,66	ber.: 8,80 gef.: 8,61	ber.: 13,59 gef.: 13,74	A	20 γ
2-C ₆ H ₄ N-	4 Cl-C ₆ H ₄ -	185-190°/ 0,05 mm	139-140° aus Methanol	198-199° aus Aceton	C ₂₀ H ₂₆ N ₃ Cl	ber.: 69,83 gef.: 70,05	ber.: 7,62 gef.: 7,46	ber.: 12,23 gef.: 12,38	A	7 γ

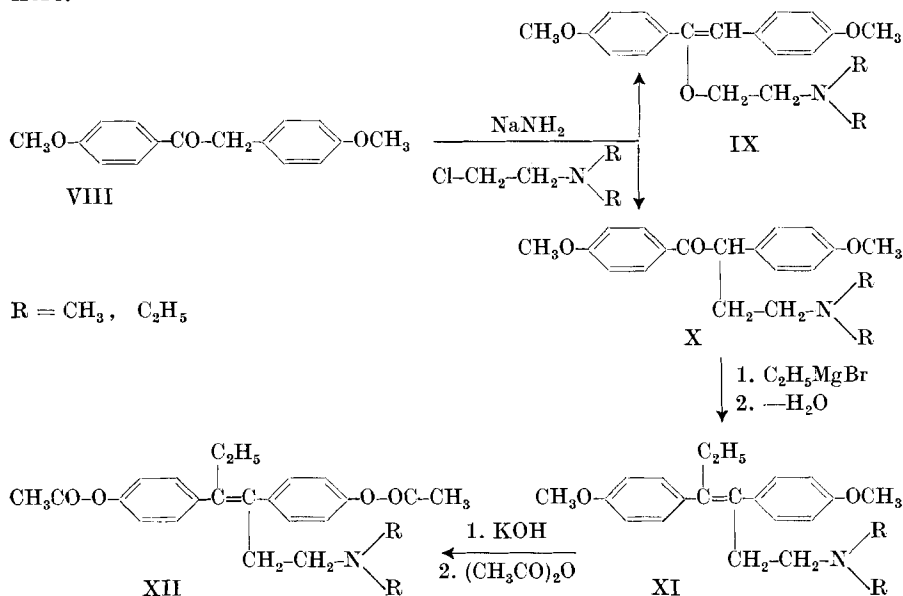
¹⁾ Überlebens-, isolierter Meerschweinchen Darm in der Anordnung nach Magnus. Kontraktionserregung durch Histamin. Angegeben ist die Menge, die in ihrer Wirkung der Dosis von 1 γ Antergan äquivalent ist.

²⁾ Über P₂O₅ im Hochvakuum getrocknet.

³⁾ Maleinsaures Salz, F. 103-105° (aus Isopropanol).

⁴⁾ Mit Kristallwasser F. 117-119°.

Die Spaltung der Methyläther bot anfänglich Schwierigkeiten, da sie sich weder mit Bromwasserstoff, noch mit Pyridin-hydrochlorid durchführen liess. Mit alkoholischer Kalilauge im Autoklaven wurden hingegen die Methoxylgruppen glatt gespalten. Die *p,p'*-Dioxy- α -äthyl- β -(2-dialkylamino-äthyl)-stilbene wurden als Acetate XII isoliert.



Im Gegensatz zu den von *Niederl & Dexter*¹⁾ beschriebenen unwirksamen basischen Hexoestrol-Verbindungen, die als Derivate des Äthylendiamins aufgefasst werden können, zeigte das *p,p'*-Diacetoxy- α -äthyl- β -(2'-dimethylamino-äthyl)-stilben bei der pharmakologischen Prüfung als Oestrogen ca. den zehnten Teil der Wirkung des Oestrone.

Experimenteller Teil.

Alle Schmelzpunkte sind auf dem *Kofler*-Block bestimmt und korrigiert (Fehlergrenze $\pm 2^\circ$).

N,N-Dimethyl-*N'*-phenyl-1,2-diamino-cyclohexan. *Methode 1.* In 118 g 1-Oxy-2-anilino-cyclohexan²⁾ in 300 cm³ Chloroform wird unter guter Kühlung und Rühren bei 0–10° bis zur bleibenden kongosauren Reaktion trockener Chlorwasserstoff eingeleitet. Dann werden unter weiterer Kühlung 90 g Thionylchlorid zugetropft, der Kolbeninhalt langsam auf Zimmertemperatur erwärmt und dann noch 1½ Std. am Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen wird im Vakuum eingedampft und der Rückstand ohne weitere Reinigung mit 100 g Dimethylamin und 300 cm³ abs. Alkohol im Autoklaven 10 Std. auf 140–150° erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit konz. Salzsäure sauer gestellt und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird mit Wasser aufgenommen, Neutralteile durch Ausäthern entfernt und unter gutem Kühlen mit konz. Natronlauge,

¹⁾ J. B. Niederl & M. I. Dexter, Am. Soc. **70**, 3071 (1948).

²⁾ L. Brunel, A. ch. [8] **6**, 261 (1905); s. a. F. P. 829 528.

am Schluss durch Zugabe von festem Ätznatron, stark alkalisch gestellt, ausgeäthert, getrocknet und destilliert. Sdp._{0,03} 118–120°. Ausbeute 68 g (46,5%).

Methode 2. In 500 g Monohydrat werden unter Kühlung und Rühren bei 10° (± 2°) in kleinen Portionen 155 g fein gepulvertes 1-Oxy-2-anilino-cyclohexan eingetragen und, wenn alles gelöst ist, bei 0–5° 105 g Chlorsulfonsäure zugetropft. Dann wird noch 2 Stunden unter Eiskühlung weitergerührt und auf Eis gegossen. Der ausgefallene Schwefelsäureester wird abgenutscht, gut mit Wasser gewaschen und an der Luft getrocknet. Das noch etwas feuchte, weisse, kristallinische Pulver wird im Autoklaven mit 650 cm³ wässriger, ca. 38-proz. Dimethylaminlösung 10 Std. auf 160–170° erhitzt. Über die salzsaure Lösung aufgearbeitet, werden 149 g (84%) N,N-Dimethyl-N'-phenyl-1,2-diamino-cyclohexan erhalten. Pikrat (aus Alkohol) Smp. 205–207°.

C₁₄H₂₂N₂ Ber. C 77,06 H 10,09 N 12,84%
Gef. „ 77,15 „ 9,89 „ 12,71%

N,N-Dimethyl-1,2-diamino-cyclohexan. Zu 28,6 g 2-Dimethylaminocyclohexanol in 250 cm³ abs. Äther werden unter guter Kühlung und Rühren langsam 23,5 g Chlorsulfonsäure zugetropft; nach Beendigung dieser Operation wird noch 1 Std. bei Zimmertemperatur weitergerührt. Dann wird abgenutscht, mit Äther nachgewaschen und der Rückstand mit 250 cm³ wässrigem Ammoniak (ca. 25-proz.) 10 Std. im Autoklaven auf 160–170° erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit festem Ätznatron versetzt, ausgeäthert und getrocknet. Das Diamin siedet bei 75–78° unter 12 mm. Ausbeute 23 g (81%).

N,N-Dimethyl-N'-2-pyridyl-1,2-diamino-cyclohexan. 28,5 g des oben erhaltenen Amins und 16 g 2-Brompyridin¹⁾ werden 10 Std. auf 155–165° erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit Wasser versetzt, die Lösung mit festem Ätznatron stark alkalisch gestellt, ausgeäthert, getrocknet und im Vakuum fraktioniert. Nach einem Vorlauf von 22 g vom Sdp. 75–90°, der nach nochmaliger Destillation aus 19 g N,N-Dimethyl-1,2-diamino-cyclohexan besteht, destilliert das N,N-Dimethyl-N'-2-pyridyl-1,2-diamino-cyclohexan bei einem Druck von 0,01 mm bei 131–133° als hellgelbes, ziemlich viskoses Öl. Ausbeute 16 g (73%, berechnet auf 2-Brompyridin).

C₁₃H₂₁N₃ Ber. C 71,17 H 9,66 N 19,17%
Gef. „ 71,38 „ 9,51 „ 19,32%

N,N-Dimethyl-N'-2-pyridyl-N'-benzyl-1,2-diamino-cyclohexan. *Methode A.* Zu 44 g N,N-Dimethyl-N'-2-pyridyl-1,2-diamino-cyclohexan in 150 cm³ abs. Toluol wird eine Suspension von 8 g Natriumamid in 16 cm³ abs. Toluol zugetropft und alles noch 3 Std. am Rückfluss gehalten. Dann werden 25 g Benzylchlorid zugetropft und noch 14 Std. am Rückfluss weiter erhitzt. Nach dem Abkühlen wird über die salzsaure Lösung aufgearbeitet und nach dem Trocknen im Vakuum fraktioniert. Die Base siedet bei einem Druck von 0,06 mm bei 153–160°. Aus Methanol umkristallisiert, Smp. 120–121°. Ausbeute 24 g (39%).

C₂₀H₂₇N₃ Ber. C 77,61 H 8,80 N 13,59%
Gef. „ 77,66 „ 8,61 „ 13,74%

N,N-Dimethyl-N'-phenyl-N'-(4-methoxy-benzyl)-1,2-diamino-cyclohexan. *Methode B.* 33 g N,N-Dimethyl-N'-phenyl-1,2-diamino-cyclohexan, 30 g Kaliumcarbonat sicc., 26 g p-Methoxybenzylchlorid und 180 cm³ Chlorbenzol werden unter gutem Rühren 20 Std. am Rückfluss gehalten. Nach dem Abkühlen wird mit ca. 250 cm³ 2-n. HCl ausgezogen, mit konz. Natronlauge unter Kühlung alkalisch gestellt, ausgeäthert und über Natriumsulfat getrocknet. Durch Fraktionierung im Vakuum wird die Base als hochviskoses Öl vom Siedepunkt 170–175° bei einem Druck von 0,03 mm erhalten, welches nach einiger Zeit erstarrt. Aus Alkohol umkrist. Smp. 82–83°. Ausbeute 29 g (57%).

C₂₂H₃₀N₂O Ber. C 78,05 H 8,73 N 8,28%
Gef. „ 77,79 „ 8,70 „ 8,23%

4,4'-Dimethoxy-β-(dimethylaminoäthyl)-desoxybenzoin. Ein Gemisch von 26 g 4,4'-Dimethoxy-desoxybenzoin, 125 cm³ abs. Toluol und 8 g Natriumamid wird

¹⁾ Org. Synth. 26, 16.

unter gutem Rühren und Durchleiten von trockenem N_2 langsam zum Sieden erhitzt und 2 Std. am Rückfluss gehalten. Dann werden bei 85–90° 12 g β -Dimethylaminoäthylchlorid zugetropft und anschliessend erhitzt man noch 16 Std. am Rückfluss. Nach dem Abkühlen wird mit ca. 200 cm³ 2-n. HCl in 2 Portionen ausgezogen und die vereinigten salzsauren Lösungen werden ca. 30 Minuten auf dem Wasserbad erhitzt. Dadurch wird der gebildete Enoläther gespalten; nach dem Abkühlen wird vom ausgefallenen 4,4'-Dimethoxy-desoxybenzoin abgenutscht. Das Filtrat wird mit konz. wässrigem Ammoniak alkalisch gestellt, ausgeäthert, getrocknet und im Vakuum fraktioniert. Sdp._{0,2} 209–211°. Ausbeute 18 g (54%).

$C_{20}H_{25}NO_3$	Ber. C 73,35	H 7,70	N 4,28%
	Gef. „ 73,32	„ 7,55	„ 4,19%

4,4'-Dimethoxy- β -(diäthylaminoäthyl)-desoxybenzoin. Aus 26 g 4,4'-Dimethoxy-desoxybenzoin in 150 cm³ abs. Toluol, 4 g Natriumamid und 15 g β -Diäthylaminoäthylchlorid wurden nach obiger Methode 13 g (= 36%) 4,4'-Dimethoxy- β -(diäthylaminoäthyl)-desoxybenzoin erhalten Sdp._{0,15} 201–203°.

$C_{22}H_{29}O_3N$	Ber. C 74,32	H 8,23	N 3,94%
	Gef. „ 74,17	„ 8,14	„ 4,03%

4,4'-Dimethoxy- α -äthyl- β -(2-dimethylamino-äthyl)-stilben. Zu einer Grignard-Lösung aus 18 g Magnesium und 80 g Äthylbromid in 750 cm³ abs. Äther werden 54 g des oben erhaltenen Desoxybenzoin in 50 cm³ abs. Äther zugetropft und nach Beendigung wird noch 1 Std. am Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird auf ein Gemisch von Eis und verd. Salzsäure gegossen und getrennt. Der saure, wässrige Teil wird mit Ammoniumchlorid versetzt, mit konz. wässrigem Ammoniak alkalisch gestellt, ausgeäthert und getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels wird der Rückstand (45 g) mit 65 g Kaliumhydrogensulfat und 300 mg Hydrochinon 30 Minuten im Ölbad auf 180–200° Ölbadtemperatur und dann noch 5 Minuten auf 220° erhitzt. Dann wird abgekühlt, in ca. 300 cm³ 2-n. Salzsäure aufgenommen, mit Tierkohle filtriert, mit konz. Natronlauge unter Kühlung alkalisch gestellt, ausgeäthert und getrocknet. Das 4,4'-Dimethoxy- α -äthyl- β -(2-dimethylamino-äthyl)-stilben wird als hellgelbes, ziemlich viskoses Öl vom Sdp._{0,06} 178–179° erhalten. Ausbeute 41 g (73%).

$C_{22}H_{29}O_2N$	Ber. C 77,82	H 8,62	N 4,13%
	Gef. „ 77,72	„ 8,41	„ 4,23%

4,4'-Dimethoxy- α -äthyl- β -(2-diäthylamino-äthyl)-stilben. Aus 22 g 4,4'-Dimethoxy- β -(diäthylaminoäthyl)-desoxybenzoin werden nach obiger Methode 14 g (61,5%) des Stilbens vom Sdp._{0,35} 191–192° erhalten.

$C_{24}H_{33}O_2N$	Ber. C 78,42	H 9,06	N 3,81%
	Gef. „ 78,18	„ 8,85	„ 3,78%

4,4'-Diacetoxy- α -äthyl- β -(2-dimethylamino-äthyl)-stilben. 28 g 4,4'-Dimethoxy- α -äthyl- β -(2-dimethylamino-äthyl)-stilben, 100 g Ätzkali und 200 cm³ Alkohol werden im Autoklaven 24 Std. auf 180–190° erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit dem gleichen Volumen Wasser versetzt und im Vakuum der grösste Teil des Alkohols abdestilliert. Dann wird vom unveränderten Ausgangsmaterial durch Ausäthern getrennt und man erhält wieder 9 g der Dimethoxyverbindung. Der wässrige Teil wird mit Tierkohle durch eine Glasfritte filtriert und das Filtrat mit konz. Salzsäure kongosauer gestellt. Die salzsaure Lösung wird heiss mit Tierkohle filtriert, abgekühlt und mit gesättigter Soda-Lösung alkalisch gestellt. Nach dem Ausäthern und Trocknen über Natriumsulfat wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand von 16 g mit 100 cm³ Essigsäureanhydrid am Rückfluss gekocht. Dann wird auf Eiswasser gegossen, mit konz. wässrigem Ammoniak unter guter Kühlung alkalisch gestellt, ausgeäthert und getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels wird im Vakuum fraktioniert: Sdp._{0,02} 198–199°. Ausbeute 13 g (59%, ber. auf in Reaktion getretenes Ausgangsmaterial).

$C_{24}H_{29}O_4N$	Ber. C 72,87	H 7,39	N 3,54%
	Gef. „ 73,04	„ 7,06	„ 3,55%

4,4'-Diacetoxy- α -äthyl- β -(2-diäthylamino-äthyl)-stilben. Aus 14 g 4,4'-Dimethoxy- α -äthyl- β -(2-diäthylamino-äthyl)-stilben werden nach obiger Methode 8 g (= 48,5%) 4,4'-Diacetoxy- α -äthyl- β -(2-diäthylamino-äthyl)-stilben vom Sdp._{0,1} 204–205° erhalten

$C_{26}H_{33}O_4N$	Ber. C 73,71	H 7,86	N 3,31%
	Gef. „ 73,95	„ 8,01	„ 3,29%

Die Analysen wurden in unserem Mikroanalytischen Laboratorium (Leitung Frl. Dr. M. Schaerer) ausgeführt.

Zusammenfassung.

1. Es wird die Synthese von Derivaten des 1,2-Diaminocyclohexans und deren Antihistaminwirksamkeit beschrieben.

2. Als Nachtrag zu unserer III. Mitteilung wird die Synthese von α -Äthyl- β -dialkylaminoäthyl-4,4'-diacetoxy-stilbenen beschrieben.

Pharmazeutisch-wissenschaftliche Laboratorien
(Leitung: Dr. W. Hentrich) der J. R. Geigy A.G., Basel.

230. Etude et dosage de la tyrosine II

par Y. Rusconi, D. Monnier et P. E. Wenger.

(9 VIII 51)

La présente recherche entre dans le cadre d'une étude générale de l'albumine et de ses constituants¹). Nous avons déjà établi une méthode de dosage polarographique de la tyrosine préalablement traitée par l'acide nitrique 4-n. Afin de rendre la méthode plus sélective, nous avons entrepris une étude systématique de la nitration de la tyrosine. Dans chaque cas, la liqueur obtenue après attaque à l'acide nitrique a été traitée par l'éther. La phase aqueuse et la phase étherée ont été polarographiées. Ces données nous ont permis d'établir les conditions les meilleures d'un dosage de la tyrosine. Nous avons également mis au point une méthode colorimétrique.

1. Etude de la nitration de la tyrosine.

a) *Essais qualitatifs.* Suivant les concentrations d'acide nitrique utilisées pour nitrer la tyrosine, les composés obtenus peuvent être très différents, ce qui pourra nous permettre d'établir des dosages sélectifs de la tyrosine. Cette nitration sélective peut encore d'ailleurs être complétée par des extractions à l'éther, nous conduisant à des séparations intéressantes.

Nous avons effectué un certain nombre de nitrations à l'aide d'acide nitrique à diverses concentrations, de 0,1-n. à 14,8-n. Les liqueurs obtenues ont été traitées par l'éther et les deux phases, éther-eau, ont été examinées au polarographe.

¹) D. Monnier & Y. Rusconi, Helv. **34**, 1297 (1951).