Zusammenfassung.

Es ist festgestellt worden, daß sich aus Cannabis sativa Panama ein Harz in einer Menge von 4.8% isolieren läßt, das mit dem Cannabinol anderer Provenienzen verwandt ist. Die Ausbeute an dem Harz läßt sich durch Vorbehandlung der Pflanze mit verdünnter Salzsäure erheblich steigern. Weder ein Alkaloid noch Paraffin waren in der Pflanze nachzuweisen. Dagegen wurde das Vorhandensein eines Pflanzenwachses festgestellt und darauf hingewiesen, daß hydrolytische Spaltungsvorgänge zur Freisetzung eines Riechstoffgemisches führen.

Die pharmakologische Prüfung hat ergeben, daß die Aktivität des Cannabis sativa-Cannabinols relativ gering ist. Eine Wirkung ist bei Hunden nach dem Eingeben von 0.04 je kg Körpergewicht festzustellen. Die Tiere reagieren verschieden, Disposition und Temperament sind für die Auswirkung von Bedeutung. Ermüdungserscheinungen gehen nicht in eigentlichen Schlaf über.

---

796. C. Rohmann und A. Koch:

Über Aminoäther von phenolischen Benzoesäureestern.

(Aus der Anstalt für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität Jena.)

Eingegangen am 28. Dezember 1937.

Wie in einer früheren Arbeit erwähnt[1]), liegen die heute gebräuchlichen stickstoffhaltigen Lokalanästhetika im allgemeinen in Form von Äthern oder Estern vor. Auf Grund der Tatsache, daß die p-Oxybenzoesäure ein bequemes Modell liefert, um gleichzeitig den Einfluß von Äther- und Estergruppe am gleichen Molekül studieren zu können, wurde schon (l. c.) eine Reihe von Verbindungen hergestellt, bei denen im wesentlichen die Karboxylgruppe mit Aminoalkohol verestert, die phenolische Gruppe durch Alkylreste veräthert war. Bei diesen Versuchen waren sehr wirksame Verbindungen erhalten worden. Es schien nun von besonderem Interesse, einmal eine Umkehrung des vorerwähnten Aufbaus am gleichen Grundmodell vorzunehmen, und zwar derart, daß jetzt die Karboxylgruppe mit verschiedenen Alkoholen verestert und die phenolische Gruppe mit Aminoalkohol veräthert vorliegt.

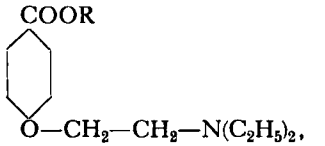
Als Grundkörper diente für alle hergestellten Verbindungen p-Oxybenzoesäure, deren Karboxylgruppe mit verschiedenen unverzweigten und verzweigten, gesättigten und ungesättigten Alkoholen verestert wurde. Die

---

[1]) Vgl. C. Rohmann und B. Scheurle, Arch. Pharmaz. Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges. **274**, 110 (1936).

phenolische Hydroxylgruppe wurde stets mit Diäthylaminoäthanol verätherte und gleichgehalten. Die Alkaminäther tragen also nach der Verätherung mit einem primären Alkohol noch einen tertiären Stickstoffrest. Dieser konstant gehaltenen Gruppe steht p-ständig eine variierte Estergruppe gegenüber. Diese Anordnung bedingt die lokalanästhetische Wirkung. Wie mit Hilfe der Zungenprobe festgestellt werden konnte, waren alle hergestellten Verbindungen mehr oder weniger lokalanästhetisch wirksam. Die Änderung der Wirksamkeit ist, da die Äthergruppe dauernd konstant gehalten wurde, also lediglich auf die Variierung des Alkylradikals in der Estergruppe zurückzuführen.

Es wurden Verbindungen der nachstehenden Form hergestellt:

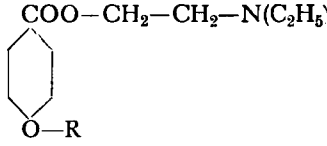


wobei R den jeweils mit der Karboxylgruppe veresterten Rest bedeutet.

Körper I	CH_3	Körper V	C_3H_7i
Körper II	C_2H_5	Körper VI	C_4H_9i
Körper III	C_3H_7n	Körper VII	C_3H_5
Körper IV	C_4H_9n		

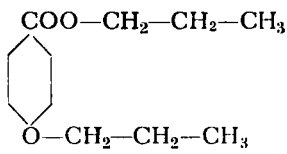
Bei Körper VI wurde 2-Methylpropanol und bei Präparat VII Allylalkohol zur Veresterung verwendet.

Beim nachstehenden Umkehrungstyp



interessierten noch zwei Verbindungen, bei denen der Versuch gemacht werden sollte, zwei in der Schlafmittelreihe aus verschiedenen Gründen besonders bewährte Anordnungen auf ihre Eignung für die lokalanästhetische Wirkung zu untersuchen. Einmal sollte der Bromallylrest zur Verätherung verwendet werden, wobei das Brom an einem doppelt gebundenen C-Atom steht. Leider konnte eine derartige Verbindung nicht rein erhalten werden. Weiter wurde versucht, in das phenolische Hydroxyd die stark verzweigte Amylenhydratkomponente einzufügen. Die Ausbeuten waren aber so unbefriedigend, daß von einer eingehenderen Bearbeitung abgesehen wurde, da ein besonderes Interesse für diese Verbindung nicht vorlag.

Zur Überprüfung, welchen Einfluß der Stickstoff auf das Molekül ausübt, wurde noch der stickstoffreie Äther-Ester



hergestellt.

Sämtliche Verbindungen wurden neben den Vergleichskörpern Novokain, Tutokain, Kokain und Pantokain auf einige ihrer physikalisch-chemischen Eigenschaften geprüft, worüber anschließend berichtet werden soll.

Angeführt sind in Tabelle I die Flüssigkeitspunkte der Hydrochloride der hergestellten Körper mit den Bruttoformeln und Molekulargewichten der Basen und unter „Wirkungskonzentrationen" die gerade noch wirksamen Konzentrationen in Prozenten.

Tabelle I.

Verbindung	R	Fp. °	Bruttoformel der Base	Mol.-Gew. der Base	Wirkungskonzentrat. %
I	CH_3	146	$C_{14}H_{21}O_3N$	250.5	> 10
II	C_2H_5	154	$C_{15}H_{23}O_3N$	264.5	6 —10
III	C_3H_7n	103	$C_{16}H_{25}O_3N$	278.5	7.5—10
IV	C_4H_9n	74	$C_{17}H_{27}O_3N$	292.5	0.25
V	C_3H_7i	146	$C_{16}H_{25}O_3N$	278.5	2.5— 7.5
VI	C_4H_9i	92	$C_{17}H_{27}O_3N$	292.5	0.25
VII	C_3H_5	176.5	$C_{16}H_{23}O_3N$	276.5	> 10
VIII	*) $RC_2H_4N(C_2H_5)_2$	146	$C_{14}H_{21}O_3N$	250.5	6

*) Mit Aminoalkohol veresterte Karboxylgruppe des Methyläthers.

Zum Vergleich sind in der nächsten Tabelle II die nach der gleichen Methode gefundenen Werte für Novokain, Kokain und Pantokain angegeben.

Tabelle II.

Verbindung	Bruttoformel der Base	Mol.-Gew. der Base	Wirkungskonzentration %
Novokain	$C_{13}H_{20}O_2N_2$	235.5	4
Kokain	$C_{17}H_{21}O_4N$	302.5	0.5
Pantokain	$C_{15}H_{24}O_2N_2$	263.5	0.04

Die Flüssigkeitspunkte (Spalte 3) der Reihe der Normalkörper wie die der Isokörper fallen mit steigendem Molekulargewicht stark ab. Das Anfangsglied der Reihe, der Methylester, bildet hierbei allerdings eine Ausnahme.

Der Allylester zeigt einen außerordentlich hohen Schmelzpunkt mit Zersetzungserscheinungen (unter Braunfärbung). Interessant erscheint, daß der aminierte Ester mit stickstoffreier Äthergruppe den gleichen Schmelzpunkt wie sein Umkehrungsprodukt hat.

Zur Feststellung, inwieweit die Veränderung des Alkylrestes an der Karboxylgruppe und die Wirkung voneinander abhängig sind, wurden die hergestellten Körper an der Froschpfote auf ihre Wirkungskonzentration geprüft.

Die Bestimmung der Wirkungsintensität wurde im Pharmakologischen Institut der Universität Tübingen durchgeführt, dessen Direktor, Herr Prof. Dr. Haffner, uns in liebenswürdiger Weise die Resultate zur Auswertung überließ, wofür wir ihm sehr zu Danke verpflichtet sind. Unter dem Gesichtspunkt, Beziehungen zwischen chemischer Konstitution und pharmakologischer Wirkung zu erfassen, lassen sich bei der hergestellten Körperklasse gewisse Gesetzmäßigkeiten erkennen.

Wie die Tabelle zeigt, nimmt, wie zu erwarten, die Wirkungsstärke innerhalb der Homologen- und Iso-Homologenreihe mit der Zahl der C-Atome zu. Die Verbindungen folgen also dem Richardson'schen Gesetz[2]). Bemerkenswert ist bei beiden Butylestern der starke Wirkungsanstieg, welcher die Wirkungsstärke des Kokains übertrifft.

Bei den Propylestern ist der Isokörper stärker wirksam als der normale. Dabei ist hier zu berücksichtigen, daß ein sekundärer Alkohol vorliegt. Die Isobutylverbindung zeigt die gleiche Wirkungsstärke wie sein normales Isomeres. Diese Befunde fügen sich also den häufig bei Kettenverzweigung[3]) auftretenden Gesetzmäßigkeiten hinsichtlich ihrer Wirkungsstärke nicht ein.

Der Allylester hat im Vergleich mit den anderen Verbindungen außerordentlich geringe Wirksamkeit. Ein spezifischer Wirkungsanstieg im Zusammenhang mit der Doppelbindung kann also nicht festgestellt werden. Bei Untersuchungen an substituierten Phenoxyalkaminbasen[4]) konnte sogar durch Hydrierung einer Allylgruppe ein deutlicher Wirkungsanstieg erzielt werden.

Die Befunde über den Einfluß einer Doppelbindung auf den physiologischen Effekt bestimmter Körperklassen deuten darauf hin, daß diese Anordnung sich von Fall zu Fall günstig oder ungünstig auswirken kann[5]).

Wenn auch die vorbeschriebenen neu hergestellten Aminoäther mehr oder weniger lokalanästhetisch wirksam sind, so besteht doch noch ein Unterschied zu dem Vergleichskörper Kokain. Dieser weist neben seinen anästhetischen Eigenschaften auch noch den Vorzug einer verengenden Wirkung auf die Blutgefäße auf. Die meisten Kokainersatzmittel besitzen keine sympathomimetischen Eigenschaften, ein Mangel, der aber leicht durch einen geringen Zusatz

[2]) B. W. Richardson, Medical Times and Gazette II, 703 (1869).
[3]) J. Efron, Pflügers Arch. ges. Physiol. Menschen Tiere 36, 467 (1885).
[4]) Fr. Boedecker und H. Ludwig, Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Pathol. Pharmakol. 175, 307 (1934).
[5]) Vgl. C. Rohmann und B. Scheurle, l. c.

von Adrenalin bzw. Suprarenin behoben werden kann, wodurch gleichzeitig die anästhesierende Wirkung noch verstärkt wird.

Bei genauer Betrachtung der Bauart der hergestellten Verbindungen lassen sich sympathomimetische Eigenschaften im allgemeinen vermuten; die Anordnung an der phenolischen Gruppe entspricht der beim Gravitol, einem gefäßkontrahierenden Mittel. Vor kurzem konnten Jeanne Levy und Mitarbeiter[6]) in einer Arbeit über Beziehungen zwischen der Konstitution einiger Aminoäther und ihren pharmakologischen Wirkungen feststellen, daß aromatische Aminoäther adrenolytisch wirken. Diese Tatsache wurde an Körpern gefunden, welche die gleiche Aminoätherseitenkette tragen wie das erwähnte Körpermodell[7]).

Betrachtet man die entwickelte Verbindungsreihe lediglich vom chemisch-konstitutionellen Standpunkt aus, so ergeben sich bei Herausstellung der „anästhesiophoren" Gruppen folgende Gesichtspunkte: Am vorliegenden Körpermodell sind zwei Gruppen herauszustellen, die für die Wirkung verantwortlich zu machen sind[8]). Die konstant gehaltene Aminoäthergruppe ist dabei als Hydratationszentrum der Verbindung anzusehen, während die variierte Estergruppe als sog. „lipotrope" Gruppe aufgefaßt werden kann. Diese beiden Anordnungen dürften in Abhängigkeit voneinander für den anästhetischen Effekt von Bedeutung sein, da durch sie auch bestimmte physikalisch-chemische Eigenschaften beeinflußt werden.

Unter Berücksichtigung des Einflusses hydrophiler und hydrophober Gruppen scheint die Veresterung mit Aminoalkohol eine stärkere Schwächung des Hydratationszentrums zu bedingen als die Verätherung.

Hier sei noch kurz auf die Entgiftungsmöglichkeiten der hergestellten Substanzen hingewiesen. Da mutmaßlich die Esterspaltung der erste entgiftende Vorgang im Organismus sein dürfte, würde einmal der kaum wirksame Alkohol und die freie Aminoäthersäure entstehen, die mit ihrer freien Karboxylgruppe nur noch sehr gering wirksam sein dürfte, wobei die beim eventuellen weiteren Zerfall des Molekülrestes erhaltenen Spaltstücke neben der p-Oxybenzoesäure den freien Aminoalkohol liefern würden, alles Stoffe, die in den gegebenen Konzentrationen, soweit bekannt, keinerlei giftige Eigenschaften zeigen.

Es darf in diesem Zusammenhange wohl erwähnt werden, daß einesteils angenommen wird[9]), daß bei der Entgiftung im allgemeinen Produkte entstehen, deren wässerige Lösungen eine Oberflächenspannung besitzen, die nahe der Oberflächenspannung des Wassers liegt, und daß somit leichte Ausscheidung erfolgt. Andererseits ist hier auch zu berücksichtigen, daß bei diesem Vorgang leicht lipoidlösliche Substanzen durch Paarung mit Glukuronsäure oder anderen entgiftenden Säuren in lipoidunlösliche Produkte verwandelt werden und somit der Teilungskoeffizient stark herabgesetzt wird.

---

[6]) Jeanne Levy, D. Kohler und L. J. Besançon, siehe Ref. Chem. Ztrbl. 1935, II, 2397.

[7]) Eine genaue Überprüfung der sympathomimetischen Eigenschaften der neuhergestellten Verbindungen steht zur Zeit noch aus.

[8]) Die Verhältnisse liegen im Aufbau umgekehrt wie bei den Aminoestern von C. Rohmann und B. Scheurle, l. c.

[9]) Berczeller, Biochem. Z. 84, 75 (1917).

Von großem Interesse ist die Gegenüberstellung der Aminoäther zu den früher schon hergestellten Umkehrungsprodukten, den Aminoestern, und ein Vergleich der Wirkungskonzentrationen untereinander. Wie die folgende Tabelle zeigt, sind alle Verbindungen der aminierten Esterreihe durchweg viel stärker wirksam als die aminierten Äther.

Tabelle III.

R	Bruttoformel der Base	Aminierter Äther Wirkungskonzentration %	Aminierter Ester Wirkungskonzentration %
CH_3	$C_{14}H_{21}O_3N$	> 10	6
C_2H_5	$C_{15}H_{23}O_3N$	6 —10	1.5
C_3H_7n	$C_{16}H_{25}O_3N$	7.5—10	0.25
C_4H_9n	$C_{17}H_{27}O_3N$	0.25	0.05
C_3H_7i	$C_{16}H_{25}O_3N$	2.5— 7.5	3
C_4H_9i	$C_{17}H_{27}O_3N$	0.25	0.05
C_3H_5	$C_{16}H_{23}O_3N$	> 10	0.25
$C_2H_4N(C_2H_5)_2$	$C_{19}H_{32}O_3N_2$*)	—	1

*) Äther- und Estergruppe aminiert.

Wie ersichtlich, spielt die Stellung des Stickstoffs im Molekül, chemisch-konstitutionell gesehen, die entscheidende Rolle. Der in der Estergruppe verankerte Stickstoff liefert wirksamere Verbindungen als der in der Äthergruppe eingefügte. Andererseits darf der Stickstoff im Molekül nicht fehlen, denn der stickstoffreie Ätherester löst bei der Zungenprobe keine Anästhesie aus. Hieraus muß man schließen, daß Anwesenheit und Stellung des Stickstoffs für die anästhetische Wirkung grundlegende Bedeutung haben. Der bis dahin noch nicht sicher festgestellte Einfluß des Stickstoffs bei dieser Körperklasse ist damit eindeutig festgelegt, und zwar im breiten Rahmen, da nicht nur eine, sondern eine ganze Reihe von Umkehrungsverbindungen verglichen werden konnte[10]). Ferner ist aus Tabelle III zu ersehen, daß in beiden normalen Vergleichsreihen mit der Vergrößerung des Moleküls die Wirkung zunimmt. Auch in den Isoreihen ist die gleiche Gesetzmäßigkeit zu beobachten. Dagegen zeigt der Vergleich der Isopropylkörper mit den Normalpropylverbindungen eine Abweichung. Zu beachten ist hier aber, daß bei den Isopropylverbindungen als einzigen der hergestellten Präparate ein sekundärer Alkohol verwendet wurde. Während die mit dem Isoalkohol veresterte Verbindung eine stärkere Wirkung gegenüber dem Normalpropylkörper besitzt, zeigt der Isopropyläther gegenüber dem Normaläther einen Wirkungsabfall. Interessanterweise wirkt sich also der Einfluß der sekundären alkoholischen Gruppe neben der Verzweigung bei den beiden Körperklassen in genau umgekehrter Weise, einmal verstärkend, einmal

[10]) Vgl. auch C. Rohmann und B. Scheurle, l. c.

abschwächend aus. Beachtenswert erscheint auch die Tatsache der gleichen Wirkungsstärke der Normal- und Isobutylkörper in beiden Reihen. Abschließend erscheint von besonderem Interesse, daß die Anwesenheit von Stickstoff bei den Abwandlungen der p-Oxybenzoesäure immer dann erforderlich ist, wenn eine lokalanästhetische Wirkung erzielt werden soll. Aminoäther und Aminoester wirken gleichsinnig, zeigen aber eine deutliche Unterscheidung der Wirkungsstärke, und zwar derart, daß der Aminoestertyp der wirksamere ist.

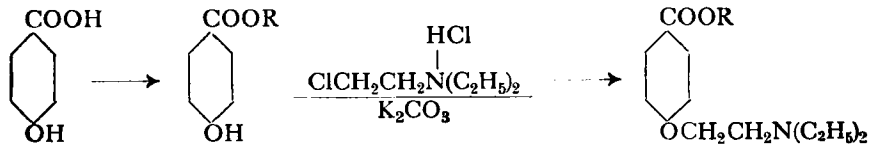
Arbeitsweise.

Im Rahmen dieser Arbeit sollte hauptsächlich der Einfluß der Änderung einer variierten Estergruppe näher untersucht werden, die an einem aminierten Alkyl-Aryläther von gleichgehaltener Zusammensetzung steht.

Weiter wurde zur Überprüfung des Einflusses, den der Stickstoff auf das Grundmodell hat, ein stickstoffreier Ätherester mit gleichen Alkylresten hergestellt.

1. Alkaminäther der p-Oxybenzoesäureester.

Als Ausgangsprodukt diente allgemein p-Oxybenzoesäure rein. Die Aminoäther mit veresterter Karboxylgruppe wurden nach folgendem Schema hergestellt:



Die Veresterung wurde nach bekannter Methode derart vorgenommen, daß p-Oxybenzoesäure in dem dem Ester entsprechenden Alkohol gelöst und nach Zugabe von einigen ccm H_2SO_4 10 Gewichtsprozente der Alkoholmenge an HCl-Gas eingeleitet wurde. Nach Kochen am Rückflußkühler und Abdestillieren des Alkohols wurde der Ester durch Zugabe von Wasser gefällt und dann die phenolische Gruppe mit Chloräthyldiäthylaminhydrochlorid nach Claisen in Gegenwart von K_2CO_3 verätherт[11]). Die Abscheidung der freien Base als Hydrochlorid aus der ätherischen Lösung erfolgte durch vorsichtige Zugabe von salzsäurehaltigem Äther. Bei anderer Arbeitsweise, nämlich beim Einleiten von HCl-Gas in die ätherische Lösung, wurde selbst bei Eiskühlung stets ein öliges Produkt erzielt.

Das zur Umsetzung benötigte aminierte Alkylchlorid erhielten wir in Form des salzsauren Salzes durch Einwirkung von Thionylchlorid auf Diäthylaminoäthanol in Chloroformlösung. Die Darstellung des Diäthylaminoäthanols erfolgte nach zwei Methoden, einmal durch Einwirkung von Äthylenchlorhydrin auf Diäthylaminbase, weiterhin wurde mit höherer Ausbeute die Addition von Diäthylamin an Äthylenoxyd in methylalkoholischer Lösung durchgeführt.

Die zur Charakterisierung der Verbindungen erforderlichen Chlorbestimmungen wurden nach Volhard durchgeführt.

---

[11]) Claisen, Liebigs Ann. Chem. 401, 86.

2. Stickstoffreier Ätherester.

Zur Darstellung des stickstoffreien Ätheresters wurde der Propylester der p-Oxybenzoesäure nach Claisen mit Propylbromid bei Gegenwart von K_2CO_3 veräthert.

Experimenteller Teil.

p-Diäthylaminoäthoxybenzoesäuremethylester.

Zur Darstellung des Methylesters wurden 105 g p-Oxybenzoesäure mit 300 g Methylalkohol übergossen, in die Lösung ungefähr 10 Gew.-% der Methylalkoholmenge an HCl-Gas eingeleitet und nach Zusatz von 5 ccm konz. H_2SO_4 2 Stunden am Rückflußkühler erhitzt. Nach Abdestillieren der Hauptmenge des Methylalkohols kristallisierte der Ester bei Zugabe von Wasser aus. Nach dem Absaugen und Trocknen auf Ton betrug die Ausbeute 96% der Theorie.

Zur Herstellung des zur Umsetzung in größerer Menge benötigten Chloräthyldiäthylaminohydrochlorids wurden einmal äquivalente Mengen Äthylenchlorhydrin und Diäthylaminbase[12]) 3 bis 4 Stunden im Einschlußrohr auf 100° erhitzt. Es bildet sich Diäthylaminoäthanolhydrochlorid. Nach dem Auflösen des Rohrinhalts in wenig Wasser und nach Zugabe von konz. KOH wurde der abgeschiedene freie Aminoalkohol in Äther aufgenommen und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Äthers ergab die Vakuumdestillation ein Produkt vom Kp_{35}: 75° mit einer Ausbeute von 40%. (Kp_{760}: 160 bis 162°). — Bessere Ausbeuten wurden später nach der von den Amerikanern W. H. Horne und R. L. Shriner ausgearbeiteten Methode[13]) erzielt. Nach ihren Untersuchungen liegen die optimalen Bedingungen für die Darstellung von β-Diäthylaminoäthanol in methylalkoholischer Lösung. Horne und Shriner ließen Äthylenoxydgas bei einer Reaktionstemperatur von 45 bis 60° auf in Methylalkohol gelöste Diäthylaminbase einwirken. Die beste Ausbeute wurde festgestellt, wenn 1.3 Mol. Äthylenoxyd auf 1 Mol. Diäthylamin einwirkte. Bei dieser Anordnung entstand ausschließlich β-Diäthylaminoäthanol.

Über die Herstellung ist ausführlich berichtet worden[14]). Die Ausbeute (etwa 70%) ließ sich bei Verwendung von absolutem Methylalkohol um 2 bis 3% steigern. Die Darstellung des Chloräthyldiäthylaminohydrochlorids geschah in Anlehnung an das B.P. 167 781[15]).

Die Verätherung der Ester der p-Oxybenzoesäure wurde nach der bekannten Methode von Claisen bei Gegenwart von K_2CO_3 in Azeton bzw. Methyläthylketon durchgeführt. Die Ausbeuten waren z. T. sehr schlecht, so daß wir versuchten, durch Verlängerung der Reaktionszeit oder durch Erhöhung der Siedetemperatur durch Zugabe von Methyläthylketon eine Ausbeutesteigerung herbeizuführen. Die Versuche schlugen fehl. Die geringen Ausbeuten zeigen, daß die Claisen'sche Umsetzung bei Anwendung von aminierten Halogenalkylen bzw. deren Salzen an Stelle von reinem

---

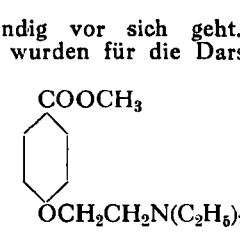
[12]) Ladenburg, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 14 (1876).

[13]) W. H. Horne und R. L. Shriner, J. Amer. chem. Soc. 54, 2925 (1932).

[14]) Siehe W. H. Horne und R. L. Shriner, l. c.

[15]) Siehe J. chem. Soc. London 1928/2, 2437.

Halogenalkyl nur unvollständig vor sich geht. In Anlehnung an das Engl. Patent 377 464 1932[16]) wurden für die Darstellung des Methylkörpers



45 g p-Oxybenzoesäuremethylester mit 52 g Chloräthyldiäthylaminohydrochlorid und 80 g Pottasche gemischt. Nach Zugabe von 150 g Methyläthylketon wurde unter öfterem Umschütteln dieses Gemisch 12 Stunden am Rückflußkühler zum Sieden erhitzt. Es bildet sich bald ein Brei von KCl. Nach dem Erkalten wurde der mit Wasser versetzte Rückstand mit Äther ausgeschüttelt, die Ätherlösung zur Entfernung noch nicht umgesetzten Esters mit 7.5%iger Natronlauge gewaschen und nach Trennung wieder mit Wasser versetzt. Die in Äther gelöste Base wurde nun zur weiteren Reinigung in 10%ige Salzsäure gebracht und letztere 1 Stunde mit Tierkohle geschüttelt. Nach Filtration wurde die durch Pottasche erneut in Freiheit gesetzte Base in Äther aufgenommen, die ätherische Lösung dann getrocknet und der Äther abdestilliert. Der Rückstand war ein gelbliches Öl von eigenartigem Geruch. Um das Salz zu erhalten, wurde das Öl mit salzsäurehaltigem absolutem Äther unter stärkerem Rühren versetzt. Ein Zuviel an HCl-haltigem Äther ergab unter Oxoniumbildung ein gelbes Öl, das dann nicht wieder kristallisierte. Zur Vermeidung dieses Vorgangs wurde fraktioniert gefällt. Das erhaltene Gemisch von Salz und Base wurde mit absolutem Äther gewaschen. Umgefällt wurde das Produkt aus einer geringen Menge absoluten Alkohols nach Zusatz eines größeren Quantums absoluten Äthers. Der Rückstand vom abdestillierten Waschäther lieferte beim Behandeln mit HCl-Äther eine zweite Kristallisation. Die Ausbeute betrug 33% der Theorie; ein Teil des Salzes blieb ölig. Der Methylkörper kristallisierte in weißen Blättchen.

Fp. des Hydrochlorids: 146° (über P_2O_5 getrocknet).

Cl-Bestimmung: Ber.: Cl 12.33. Gef.: Cl 12.31.

p-Diäthylaminoäthoxybenzoesäureäthylester.

70 g p-Oxybenzoesäure lieferten mit 200 g Äthylalkohol nach obiger Methode p-Oxybenzoesäureäthylester in einer Ausbeute von 95%. 50 g p-Oxybenzoesäureäthylester, 52 g Chloräthyldiäthylaminohydrochlorid, 100 g Methyläthylketon und 80 g Pottasche wurden während 12 Stunden am Rückflußkühler erhitzt und das Reaktionsprodukt, wie beim Methylkörper gezeigt wurde, aufgearbeitet. Die Ausbeute war auch hier sehr gering (30%), da ein großer Teil des Salzes ölig anfiel. Ein zweiter Versuch mit Azeton als Lösungsmittel und 14 Stunden Erhitzungszeit ergab keine Besserung der Ausbeute. Das Präparat kristallisierte in weißen, feinen Nadeln.

Fp. des Hydrochlorids: 154° (über P_2O_5 getrocknet).

Cl-Bestimmung: Ber.: Cl 11.75. Gef.: Cl 11.76.

p-Diäthylaminoäthoxybenzoesäure-n-propylester.

105 g p-Oxybenzoesäure wurden mit 300 g n-Propylalkohol analog dem ersten Beispiel verestert. Der Ester fiel zuerst als Öl aus, durch Reiben wurde er kristallin. Ausbeute 86.4%.

[16]) S. auch Chem. Ztrbl. **1932**, II, 2485.

42 g p-Oxybenzoesäure-n-propylester, 40 g Chloräthyldiäthylaminohydrochlorid, 150 g Methyläthylketon und 80 g Pottasche wurden wie vorher aufgearbeitet. Die Ausbeute betrug 50% der Theorie, obwohl auch hier ein Teil ölig wurde. Die Substanz kristallisierte in weißen Kristallbüscheln.

Fp. des Hydrochlorids: 103° (über P_2O_5 getrocknet).

Cl-Bestimmung: Ber.: Cl 11.23. Gef.: Cl 11.24.

p-Diäthylaminoäthoxybenzoesäure-i-propylester.

Aus 70 g p-Oxybenzoesäure und 200 g i-Propylalkohol wurde wie oben der Ester hergestellt. Auch dieser Ester sowie sämtliche nachfolgenden fielen zuerst als Öle aus, die durch längeres Reiben mit dem Glasstabe kristallin erhalten wurden. Die Ausbeute betrug hier 85% der Theorie.

50 g p-Oxybenzoesäure-i-propylester, 48 g Chloräthyldiäthylaminohydrochlorid, 140 g Azeton und 85 g Pottasche wurden wie früher bearbeitet. Ausbeute 40% der Theorie. Die Verbindung kristallisiert in weißen Nädelchen.

Fp. des Hydrochlorids: 146° (über P_2O_5 getrocknet).

Cl-Bestimmung: Ber.: Cl 11.23. Gef.: Cl 11.51.

p-Diäthylaminoäthoxybenzoesäure-n-butylester.

70 g p-Oxybenzoesäure wurden mit 200 g n-Butylalkohol wie früher beschrieben verestert. Das Erhitzen erfolgte während 3 Stunden auf dem Drahtnetz bei kleiner Flamme am Rückflußkühler. Die Ausbeute betrug 91.5% der Theorie.

Aus 50 g p-Oxybenzoesäure-n-Butylester wurde mit 44 g Chloräthyldiäthylaminohydrochlorid und 150 g Azeton als Lösungsmittel bei Gegenwart von 80 g Pottasche während 14stündigem Erhitzen die Base wie oben dargestellt. Als Ausbeute konnte nur 20% der Theorie gewonnen werden. Bei einem zweiten Versuch mit Methyläthylketon als Lösungsmittel konnte die Ausbeute auf 25% gesteigert werden; das Präparat kristallisiert in weißen Blättchen.

Fp. des Hydrochlorids: 74° (über P_2O_5 getrocknet).

Cl-Bestimmung: Ber.: Cl 10.76. Gef.: Cl 10.74.

p-Diäthylaminoäthoxybenzoesäure-i-butylester.

Die Darstellung des i-Butylesters ergab bei Anwendung von 50 g p-Oxybenzoesäure und 150 g i-Butylalkohol eine Ausbeute von 92.4%.

50 g p-Oxybenzoesäure-i-butylester, 44 g Chloräthyldiäthylaminohydrochlorid, 150 g Azeton und 80 g Pottasche wurden wie beschrieben aufgearbeitet. Der in weißen Blättchen kristallisierende Körper wurde in einer Ausbeute von 35% gewonnen.

Fp. des Hydrochlorids: 92° (über P_2O_5 getrocknet).

Cl-Bestimmung: Ber.: Cl 10.76. Gef.: Cl. 10.82.

p-Diäthylaminoäthoxybenzoesäureallylester.

Aus 45 g p-Oxybenzoesäure und 120 g Allylalkohol wurden 40 g Ester gewonnen, was einer Ausbeute von 70% der Theorie entspricht.

40 g p-Oxybenzoesäureallylester und 39 g Chloräthyldiäthylaminohydrochlorid lieferten mit 75 g Pottasche in Azetonlösung eine Ausbeute von 30%.

Fp. des Hydrochlorids: 176 bis 177° unter Zersetzung und Rotbraunfärbung (über P_2O_5 getrocknet).

Cl-Bestimmung: Ber.: Cl 11.30. Gef.: Cl 12.16.

Zur Darstellung des stickstoffreien Ätheresters wurden 30 g p-Oxybenzoesäurepropylester mit 21 g Propylbromid nach Claisen veräthert. Nach zwölfstündigem Erhitzen wurde das Reaktionsprodukt wie immer aufgearbeitet. Der Ätherrückstand war ein hellgelbes Öl, das wasserunlöslich war und keine anästhetische Wirkung zeigte.

---

797. B. Bleyer:

Natürliches und synthetisches Ephedrin.

(Aus dem Universitäts-Institut für Pharmazeutische- und Lebensmittelchemie, München.)

Eingegangen am 6. Januar 1938.

Es ist nicht uninteressant zu verfolgen, wie manche Stoffe nach ihrer Entdeckung, Auffindung, Reinherstellung und Benennung — letztere oftmals nach ihrer Herkunft — allmählich in ihrer Bezeichnung die Merkmale der Herkunft verlieren, so daß ihre Benennungen Gattungsnamen werden. Fällt die Auffindung und erste Herstellung solcher Stoffe in die Zeiten der gewerblichen Wirtschaft mit geordnetem Warenbezeichnungsrecht, so haben die ersten gewerblichen Hersteller zumeist Wortschutz für ihre Erstlingsstoffe angestrebt und erhalten, und damit sind im allgemeinen übersichtliche Verhältnisse geschaffen worden.

Anders liegen die Dinge bei Stoffen, die von ihrem gewerblich nichtinteressierten Entdecker ursprünglich nach ihrer Herkunft oder ihrer ersten Fundstelle benannt wurden, dann nach dem ersten bekanntgewordenen Herstellungsverfahren gelegentlich im klein- und großgewerblichen Umfang bereitet und in den Verkehr gebracht, später jedoch auch auf anderen Wegen oder aus anderen Herkunftsstoffen zugänglich wurden und trotzdem ihre erste, auf ihre Herkunft deutende Bezeichnung weitertragen. Letztere wird dadurch zu einem Handelsnamen, zur Gattungsbezeichnung.

Viele Beispiele liegen aus früherer Zeit vor: die Milchsäure, die Ameisensäure, die Apfelsäure, die Bernsteinsäure, die Benzoesäure u. a. m. erhielten im Laufe der Zeit, nach Maßgabe des Bedarfes und entsprechend der sich entwickelnden Möglichkeiten, sie synthetisch herzustellen, ihre „Konkurrenten", und demgemäß verblaßten die Namen dieser Stoffe als ursprüngliche Herkunftsbezeichnungen. Man unterscheidet nicht mehr zwischen „echter" und „unechter", zwischen „natürlicher" und „unnatürlicher" oder „künstlicher" Milchsäure; „Milchsäure" ist eben der handelsmäßige Ausdruck für einen bestimmten chemischen Stoff von genau definierbaren Eigenschaften geworden, dessen Herstellung und Herkunft nicht mehr durch den Namen gekennzeichnet werden.