

reizend^o). Karotin war sehr wenig, Squalen und Styrol kaum, Phytol gar nicht wirksam. Die Wirksamkeit aromatischer Kohlenwasserstoffe nahm vom Benzol über Toluol zum Xylol zu, während Mesitylen sehr viel schwächer wirkte; die für die Paraffine gültige Siedepunktsregel (vergl. oben) läßt sich also in dieser Reihe nicht bestätigen. Unter den Xylole schien die Wirkung bei der Orthoverbindung am schwächsten zu sein. Zymol wirkte viel stärker als Mesitylen, etwa wie Xylol.

Vergleiche der Kohlenwasserstoffe mit Alkylhalogeniden, Alkoholen, Ketonen usw. ergaben ziemlich allgemein ihre durchgehende und ausgesprochene Überlegenheit; es kann also kein Zweifel sein, daß die chemisch am wenigsten reaktionsfähigen und zugleich am wenigsten wasserlöslichen Verbindungen als Hautreizmittel den stärksten Einfluß ausüben. Der theoretischen Deutung dieser Tatsache sollen weitere Bemühungen gewidmet sein.

Schon heute läßt sich sagen, daß der von Schmieberg betonte Gesichtspunkt der „Flüchtigkeit“ eines Stoffes für die Reizwirkung an der Haut im Prinzip wirklich eine große Bedeutung hat. Neben dieser Eigenschaft sind es jedoch noch andere, die Grad und Art der Reizwirkung fundamental bestimmen. Der Begriff der „spezifisch reizenden Eigenschaften“ bedarf schärferer Definition.

^o) Die genannten Präparate hatte ich der Güte des Herrn Prof. Julius v. Braun in Frankfurt a. M. zu verdanken.

582. Th. Sabalitschka:

Synthetische Studien über die Beziehung zwischen chemischer Konstitution und antimikrober Wirkung XII¹⁾.

Mit K. H. Tiedge:

3-Nitro- und 3-Amino-4-oxy bzw. alkoxybenzoesäureester.

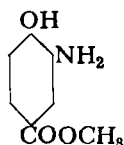
Eingegangen am 29. Januar 1934.

Früher ist gezeigt²⁾, daß die antimikrobe Wirkung der *p*-Oxybenzoesäure wie auch ihrer stärker antimikrob wirksamen Ester durch Einführung von Halogen in den Benzolkern eine Steigerung erfährt, also durch Einführung eines negativierenden Substituenten. Dies legte nahe, die Veränderung der antimikroben Wirkung der Säure, ihrer Ester und Ätherester durch die noch stärker negativierende Nitrogruppe und die im Gegensatz dazu positivierende Aminogruppe zu prüfen. Da die Nitrogruppe die Dissoziation einer Säure oder eines Phenols steigert und nach den Beobachtungen

¹⁾ Mitt. XI: Arch. Pharmaz. u. Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges. 1931, S. 545.

²⁾ Mitt. IX: Pharmaz. Ztg. 75, 455 (1930).

von W. E. Engelhardt⁵⁾ beim *p*-Chlorphenol in Lösungsmitteln verschiedener Dielektrizitätskonstanten die Wirkung des Chlorphenols in Beziehung zu seiner Dissoziation steht, schien es möglich, daß die Einführung der Nitrogruppe hier eine Steigerung der antimikroben Wirkung bedingt. Diesen Aminoestern kommt auch pharmazeutisches Interesse zu, da sie eine erhebliche lokalanästhetische Wirkung ausüben und der Methylester der 3-Amino-4-oxybenzoesäure unter dem Namen „Orthoform neu“ als Wundstreupulver und dergleichen eingeführt ist.



Solche Untersuchungen sollen aber nicht die Annahme kundtun, daß die chemische Konstitution an sich maßgebend ist für die antimikroben Wirkung derartiger Substanzen; die Beziehungen der von der chemischen Konstitution bedingten chemischen und physikalischen Eigenschaften der Substanzen zu ihrer antimikroben Wirksamkeit sind schon früher erläutert⁶⁾.

Nur die freien Säuren, ihre niederen Ester und Ätherester sind bisher bekannt, zum Teil auch käuflich. Die höheren Ester der 3-Nitro-4-oxybenzoesäure waren sowohl durch Veresterung der Nitrosäure mit den Alkoholen wie auch durch Nitrieren der *p*-Oxybenzoesäureester erhältlich. Infolge der Azidität des Phenolhydroxyls der Nitroester gelang die Verätherung mit Alkylhalogenid bei Gegenwart von Kaliumkarbonat nach L. Claisen und O. Eisleb⁷⁾ in Azeton nur bei der Benzylierung. Wir stellten daher die Ätherester entweder durch Verestern der nitrierten Äthersäure mit Dialkylsulfat oder den Alkoholen, ferner auch durch Umsetzung des Nitroesterphenolates mit Alkylhalogenid unter Druck her. Der Methyl- und Äthylester der 3-Nitro-4-methoxybenzoesäure ist bereits von A. Cahours⁸⁾ und von H. Goldschmidt und N. Polonskaja⁹⁾ auf andere Weise als hier erhalten.

Die Ester der 3-Amino-4-oxybenzoesäure waren erhältlich durch Reduktion der entsprechenden Nitroester mit Aluminiumamalgam, durch direkte Veresterung der Aminosäure mit den Alkoholen oder durch Kuppelung der *p*-Oxybenzoesäureester mit diazotierter Sulfanilsäure und reduzierende Spaltung des dabei entstandenen Azofarbstoffes nach Bayer & Co.⁹⁾ wobei die Aminogruppe in *o*-Stellung

⁵⁾ Biochem. Ztschr. 190, 217 (1927).

⁶⁾ Mitt VII: Arch. Pharmaz. u. Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges. 1929, S. 272; Arzt, Apotheker, Krankenhaus 3, 141 (1933).

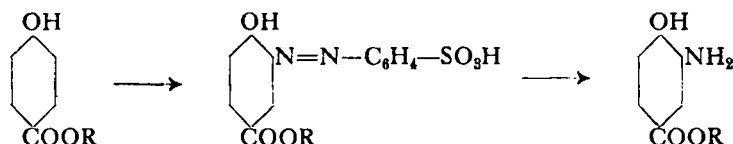
⁷⁾ LIEBIGS Ann. 401, 29 (1913).

⁸⁾ Ebenda 56, 314, 315 (1845).

⁹⁾ Ber. Dtsch. Chem. Ges. 20, 2411 (1887).

⁹⁾ DRP. 111 932, Kl. 12 (1899); Chem. Ztrbl. 1900, II, 650.

zum Hydroxyl in den Ester eintritt. Es gilt dabei folgender Reaktionsverlauf:



Diese Aminoester bilden zwar mit konzentrierter Salzsäure und Essigsäure beständige Salze, sind auch in den verdünnten Säuren beim Erwärmen löslich, beim Erkalten scheidet sich aus letzteren aber infolge Hydrolyse voluminös das freie Amin aus. Aus stark salzsaurer oder essigsaurer Lösung scheiden sich kristallinisch die Aminsäure aus, die aber bei Zusatz größerer Wassermengen in freie Säure und voluminöses freies Amin zerfallen. Dieses Verhalten ließ sich für die Reinigung jener Amine verwerten, nachdem Umkristallisieren aus den üblichen Lösungsmitteln nicht befriedigte. Beständigere Salze bildet der Benzylester der Aminosäure; er schied sich aus 10%iger Salzsäure als reines Chlorid ab und ließ über dieses sich reinigen.

Auch das Phenolhydroxyl der Aminoester konnten wir nicht nach L. Claisen und O. Eisleb veräthern; die dabei erhältlichen schmierigen Reaktionsprodukte dürften auch am Amin teilweise alkyliert sein. Dagegen gelang die Verätherung des Phenolhydroxyls, wenn die Aminogruppe gemäß Farbwerke, vorm. Meister, Lucius & Brüning⁹⁾ durch Anlagerung von Benzaldehyd in die Benzylidenverbindung übergeführt und so geschützt war. Nachträgliche Spaltung führte zu den 3-Amino-4-alkoxyestern. Der so erhaltene Methyl ester stimmt mit dem aus dem entsprechenden Nitroester durch Reduktion mit alkoholischem Schwefelammon von A. Caours¹⁰⁾ und mit Aluminiumamalgam von K. Auwers¹¹⁾ erhaltenen Aminoester überein.

Von früheren Beobachtungen über den Einfluß der Einführung der Nitrogruppe in antimikrobi Substanzen auf deren Wirkung sind die von E. Glaser und H. Prüfer¹²⁾ bei Nitrokresol und von E. Glaser und W. Wulwek¹³⁾ bei Nitrophenolen zu erwähnen. Diese Autoren fanden eine allerdings nicht erhebliche Erhöhung der antimikroben Wirkung des Kresols und des Phenols durch die Nitrogruppe. Von den drei isomeren Nitrophenolen zeigte die *m*-Verbindung die stärkste antimikrobi Wirkung. Auch F. Ishiwara¹⁴⁾ fand eine Steigerung der bakteriziden Wirkung des Phenols durch die Nitrogruppe, und zwar ebenfalls am stärksten bei der *m*-Substi-

⁹⁾ DRP. 69 006, Kl. 12 q.

¹⁰⁾ LIEBIGS Ann. 109, 26 (1859).

¹¹⁾ Ber. Dtsch. Chem. Ges. 30, 1477 (1897).

¹²⁾ Biochem. Ztschr. 137, 436 (1923).

¹³⁾ Ebenda 145, 527 (1924).

¹⁴⁾ Ztschr. Immunitätsforsch. exp. Therapie I, 40, 429 (1924); Chem. Ztbl. 1924, II, 1809.

tution; diese Nitroverbindung wirkte ungefähr dreimal stärker als Phenol. Nach Einführung der Aminogruppe in Phenol war bei den wenigen Versuchen des Autors eine Veränderung der bakteriziden Wirkung nicht deutlich zu erkennen.

Nur die Ester mit unverändertem Hydroxyl konnten mit Hilfe geringen Alkoholzusatzes so weit dem Gärgemisch einverleibt werden, daß eine volle Verhinderung der Gärung stattfand und so ein Vergleich ihrer Wirkung mit der des Phenols möglich war. Die so gefundenen Wirkungsgrade sind in der Tabelle den für die nichtsubstituierte Säure und ihre Ester früher gefundenen¹⁵⁾ gegenübergestellt.

	4-Oxybenzoesäure	3-Nitro-4-oxybenzoesäure	3-Amino-4-oxybenzoesäure
Freie Säure	2.2	20	< 0.6
Methylester	—	21	1.3
Äthylester	—	28	1.9
Propylester	25	39	2.1
			Chlorid 1.0
Butylester	40	68	6
			Chlorid 4
Isoamylester	83	135	10
Benzylester	69	14	7

Die freie Aminosäure bewirkte auch in dem angewandten Höchstzusatz, bei dem bereits ein erheblicher Säureanteil sich ausschied, keine volle Verhinderung der Gärung.

Soweit ein Vergleich mit den früher unter ähnlichen Bedingungen für die *p*-Oxybenzoesäure und ihre Ester gefundenen Wirkungsgraden möglich ist, ergibt sich für die freie Säure und ihre Ester eine Erhöhung der antimikroben Wirkung durch die Nitrogruppe und eine Herabsetzung durch die Aminogruppe. Die Nitrosäure wirkt ungefähr neunmal stärker, die Aminosäure mehr als viermal schwächer. Die Nitroester zeigen, abgesehen vom Benzylester, eine Wirkungssteigerung um ungefähr 60%, die Aminoester eine Wirkungsverminderung um ungefähr 90%. Die Herabsetzung der Wirkung beim Nitrobenzylester dürfte durch eine Störung, bedingt durch seine geringe Löslichkeit, zu erklären sein. Bei der *p*-Oxybenzoesäure, wie auch bei ihren Estern, hatte somit die Einführung der beiden die Azidität entgegengesetzt beeinflussenden Substituenten tatsächlich eine entgegengesetzte Änderung der antimikroben Wirkung zur Folge. Bei den Aminchloriden ist die hydrolytische Spaltung zu berücksichtigen, es ist hier freies Amin, freie Salzsäure und Aminsalz in Lösung vorhanden; das Salz scheint noch schwächer zu wirken als das freie Amin.

Daß die hier für die positivierende Aminogruppe beobachtete Herabsetzung der antimikroben Wirkung aber nicht für positivierende Gruppen zu verallgemeinern ist, zeigt die für die Einführung von Methyl,

¹⁵⁾ Pharmaz. Ztg. 75, 455 (1930).

das ja ebenfalls meist positivierend ist (vgl. W. Nernst: Theoretische Chemie 1913, S. 541), bekannte Wirkungssteigerung. E. Glaser und W. Wulwek¹⁶⁾ stellten bei Phenol nach Einführung von Methyl sogar eine noch stärkere Erhöhung der antimikroben Wirkung als nach Einführung der Nitrogruppe fest.

Beschreibung der Versuche.

3-Nitro-4-oxybenzoesäurepropylester (1).



Den Ester erhielten wir einmal durch Nitrieren des Propylesters der *p*-Oxybenzoesäure, ferner durch Veresterung der 3-Nitro-4-oxybenzoesäure. Im ersten Fall erhitzen wir 20 g *p*-Oxybenzoesäurepropylester mit 150 g 12%iger Salpetersäure eine Stunde auf dem siedenden Wasserbad, wobei sich der Nitroester als rotbraunes Öl abschied. Wir gossen die Salpetersäure davon ab und kristallisierten die erstarrte, rotgelbe Masse zweimal aus 90%igem Alkohol um.

Das Nitrieren der *p*-Oxybenzoesäure geschah gemäß C. Diepolder¹⁷⁾ durch Erwärmen von *p*-Oxybenzoesäure mit 12%iger Salpetersäure; die Reinigung über das Ammonium- und weiter über das Bariumsalz führte zu guter Ausbeute. In eine Lösung von 15 g nitrierter Säure in 75 g Propylalkohol leiteten wir auf dem kochenden Wasserbad unter dem Rückfluß, kühler mehrmals einen langsamen Strom HCl-Gas bis zur Sättigung ein. Nach sechs Stunden wurde die Veresterung beendet, der Propylalkohol verdunstet, das zurückbleibende rote, bald erstarrende Öl zweimal mit reichlichen Mengen Wasser zur Entfernung nicht veresterter Säure ausgekocht und der wieder erstarrte Ester zweimal aus 90%igem Alkohol umkristallisiert. Gelbe Kristalle. Schmp. 60 bis 61°. (Die Schmelzpunkte sind gemäß DAB. VI bestimmt.)

Soweit die Ester wegen ihres sauren Phenolhydroxyls mit Lauge sich direkt titrieren ließen, zogen wir die Titration zu ihrer Charakterisierung mit heran. Als Indikator benutzten wir bei den Nitroestern Phenolphthalein, bei den übrigen Nilblauschwarz¹⁸⁾. Die Ester lösten wir in 30- bis 40%igem Alkohol und titrierten nach Zusatz des Indikators mit n_{10} Lauge.

Aus 0.1187 g Sbst.:

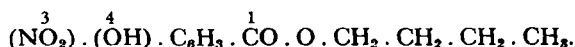
$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{O}_6\text{N}$ (225.1). Ber.: C 53.31, H 4.93.
Gef.: C 53.17, H 4.94.

Aus 0.1439 g Sbst.:

Ber.: N 6.22. Gef.: N 6.33.

0.2350 g Sbst. verbrauchten 10.6 ccm n_{10} Lauge (ber. 10.44 ccm).

3-Nitro-4-oxybenzoesäurebutylester (1).



Diesen Ester bereiteten wir aus 15 g 3-Nitro-4-oxybenzoesäure (1) und 75 g Butylalkohol analog dem Propylester. Das nach dem Auswaschen der Nitrosäure verbliebene Öl erstarrte weder bei -10° noch beim Stehen im Vakuumexsikkator während mehrerer Wochen. Wir destillierten es daher

¹⁶⁾ Biochem. Ztschr. 145, 533 (1924).

¹⁷⁾ Ber. Dtsch. Chem. Ges. 29, 1756 (1896).

¹⁸⁾ Vgl. I. Kaplan, ebenda 63, 1589 (1930).

und fingen die bei 8 mm, 174 bis 176°, übergehenden Anteile auf. Hellgelbes Öl.

Aus 0.1140 g Sbst.:

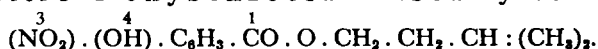
$C_{11}H_{13}O_5N$ (239.1). Ber.: C 55.21, H 5.48.
Gef.: C 55.10, H 5.50.

Aus 0.1595 g Sbst.:

Ber.: N 5.86. Gef.: N 5.87.

0.2610 g Sbst. verbrauchten 10.9 ccm n_{10} Lauge (ber. 10.92 ccm).

3-Nitro-4-oxybenzoesäureisoamylester (1).



Eine Lösung von 35 g *p*-Oxybenzoesäure in 115 g Isoamylalkohol erhitzen wir im Ölbad 24 Stunden auf 125 bis 130° unter Einleiten von Chlorwasserstoff, nahmen hierauf mit Äther auf, schüttelten zur Entfernung der nicht veresterten Säure mit 5%iger Sodalösung aus, extrahierten die Sodalösung nachträglich nochmals mit Äther und dampften die vereinigten Ätherauszüge ein. Von dem dabei hinterbliebenen Öl destillierten wir zuerst den Isoamylalkohol ab, bei 242 bis 243° ging der Ester über, der nach einigen Tagen erstarrte. Nach Umkristallisation aus Benzin nitrierten wir durch einständiges Erwärmen auf dem Wasserbad mit 10%iger Salpetersäure, wuschen das sich abscheidende Öl mehrmals mit heißem Wasser aus, destillierten es bei 2 mm, 177 bis 179°, und kristallisierten das bald erstarrende Destillat aus absolutem Alkohol um. Kleine, nur schwach gelb gefärbte Nadeln. Schmp. 59°.

Aus 0.1210 g Sbst.:

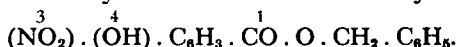
$C_{12}H_{15}O_5N$ (253.12). Ber.: C 56.89, H 5.97.
Gef.: C 57.07, H 5.84.

Aus 0.1380 g Sbst.:

Ber.: N 5.53. Gef.: N 5.56.

0.1927 g Sbst. verbrauchten 7.7 ccm n_{10} Lauge (ber. 7.61 ccm).

3-Nitro-4-oxybenzoesäurebenzylester (1).



Eine kleine Menge erhielten wir durch Verestern der Nitrosäure mit Benzylalkohol mit Hilfe von Chlorwasserstoff, doch war die Ausbeute sehr gering. Nur wenig besser war die Ausbeute beim Behandeln des Natriumsalzes der Nitrosäure mit Benzylchlorid in wenig absolutem Alkohol im Einschlußrohr unter Druck. Eine größere Menge, die wir für die Reduktion zum Aminoester benötigten, stellten wir durch Nitrieren des Benzylesters der *p*-Oxybenzoesäure her. 20 g *p*-Oxybenzoesäurebenzylester (Nipabenzyl) wurden mit 150 g 10%iger Salpetersäure eine Stunde auf dem Wasserbad erhitzt, wobei sich der Nitroester als rotes Öl abschied. Den bei mäßiger Wärme flüssigen Ester trennten wir im Scheidetrichter von der Salpetersäure; innerhalb 24 Stunden erstarrte er. Er wurde aus 90%igem Alkohol umkristallisiert. Gelbbraune Nadeln. Schmp. 82°.

Aus 0.1311 g Sbst.:

$C_{14}H_{11}O_5N$ (273.1). Ber.: C 61.52, H 4.06.
Gef.: C 61.41, H 4.07.

Aus 0.1369 g Sbst.:

Ber.: N 5.13. Gef.: N 5.34.

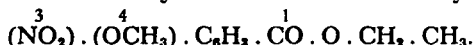
0.2281 g Sbst. verbrauchten 8.4 ccm n_{10} Lauge (ber. 8.35 ccm).

3-Nitro-4-methoxybenzoesäuremethylester (1).



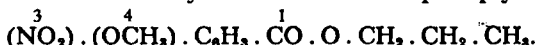
19.7 g Nitroanissäure wurden in 100 ccm $\frac{n}{1}$ Natronlauge gelöst, unter Schütteln mit 25 g Dimethylsulfat versetzt, der sich in der Wärme ölig ausscheidende Ester im Scheidetrichter abgetrennt und nach dem Erstarren noch zweimal aus 90%igem Alkohol umkristallisiert. Gelbliche Tafelchen. Schmp. 108°.

3-Nitro-4-methoxybenzoesäureäthylester (1).



Diesen Ester erhielten wir analog dem Methylester durch Versetzen einer Lösung von 19.5 g Nitroanissäure und 100 ccm $\frac{n}{1}$ Natronlauge mit 30 g Diäthylsulfat. Tafelchen. Schmp. 97 bis 98°.

3-Nitro-4-methoxybenzoesäurepropylester (1).



Gemäß Th. Sabalitschka und F. L. Schweitzer¹⁹⁾ bereiteten wir das Kaliumphenolat des 3-Nitro-4-oxybenzoesäurepropylesters durch Ausfällen einer ätherischen Lösung des Esters mit methylalkoholischer Kalilauge. 25 g Phenolat wurden mit 14 g Methyljodid und 15 g absolutem Alkohol im Druckrohr fünf Stunden auf 125° erhitzt. Den erhaltenen dicken Brei zogen wir mehrmals mit kochendem Alkohol aus, verdampften aus den vereinigten Auszügen den Alkohol, destillierten den anfangs öligen, nach mehreren Stunden erstarrenden braunen Rückstand bei 16 mm, 213 bis 215°, und kristallisierten nach dem Erstarren aus 90%igem Alkohol um. Blättchen. Schmp. 63°.

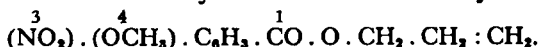
Aus 0.1305 g Subst.:

$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{O}_5\text{N}$ (239.1). Ber.: C 55.21, H 5.48.
Gef.: C 55.03, H 5.55.

Aus 0.1659 g Subst.:

Ber.: N 5.86. Gef.: N 5.80.

3-Nitro-4-methoxybenzoesäureallylester (1).



Eine Lösung von 19.7 g 3-Nitroanissäure in 75 g Allylalkohol wurden mit Chlorwasserstoff gesättigt und acht Stunden auf dem kochenden Wasserbad erhitzt. Hierauf versetzten wir mit dem gleichen Volumen Äther, schüttelten zur Entfernung der freien Säure mehrmals mit 5%iger Sodalösung aus, destillierten den beim Verdampfen des Äthers verbleibenden Rückstand bei 11 mm, 207°, und kristallisierten das nach einigen Tagen erstarrte gelbliche Destillat aus 90%igem Alkohol um. Tafelchen. Schmp. 50°.

Aus 0.1031 g Subst.:

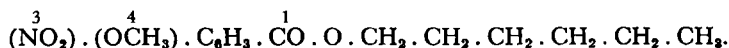
$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{O}_5\text{N}$ (237.1). Ber.: C 55.67, H 4.68.
Gef.: C 55.47, H 4.74.

Aus 0.1449 g Subst.:

Ber.: N 5.91. Gef.: N 5.99.

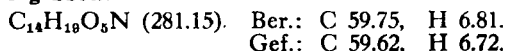
¹⁹⁾ Arch. Pharmaz. u. Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges. 1929, S. 684.

3-Nitro-4-methoxybenzoesäurehexylester (1).



Diesen Ester bereiteten wir wie den vorhergehenden aus 3-Nitroanissäure und Hexylalkohol mit Hilfe von Chlorwasserstoff, doch war die Ausbeute schlecht. Die Reinigung geschah durch zweimalige Destillation bei 11 mm, 215 bis 228° und 11 mm, 224 bis 226°. Hellgelbes Öl.

Aus 0.1198 g Sbst.:

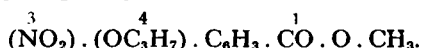


Gef.: C 59.62, H 6.72.

Aus 0.1305 g Sbst.:

Ber.: N 4.98. Gef.: N 4.92.

3-Nitro-4-propoxybenzoesäuremethylester (1).



22 g Kaliumphenolat des 3-Nitro-4-oxybenzoesäuremethylesters (Darstellung siehe weiter oben) erhitzen wir mit 12.2 g Propylbromid und 15 g Methylalkohol fünf Stunden im Einschlußrohr auf 130°, engten den durch mehrmaliges Auslaugen des entstandenen braunen Breies mit heißem Alkohol hergestellten Auszug ein und destillierten das hinterbleibende Öl bei 11 mm, 144 bis 146°.

Aus 0.1311 g Sbst.:

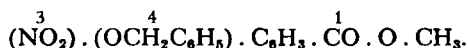


Gef.: C 55.07, H 5.61.

Aus 0.1331 g Sbst.:

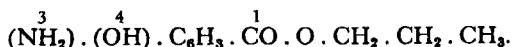
Ber.: N 5.86. Gef.: N 5.92.

3-Nitro-4-benzoxymethoxybenzoesäuremethylester (1).



19.7 g 3-Nitro-4-oxybenzoesäuremethylester (1) erhitzen wir mit 15 g fein gepulvertem Kaliumkarbonat, 50 g Azeton und 13 g Benzylchlorid sechs Stunden auf dem kochenden Wasserbad unter Rückflußkühlung. Der nach dem Verdampfen des Azetons verbliebene feste Rückstand wurde viermal mit je 50 g 90%igem Alkohol ausgekocht, die vereinigten Auszüge wurden auf die Hälfte eingengt und heiß filtriert; nach mehrstündigem Stehen hatte sich der Benzyläther in fast farblosen Nadeln abgeschieden. Um mitauskristallisierten, unveränderten Ester zu entfernen, übergossen wir die gepulverten Kristalle auf der Nutsche mit 5%iger, schwach erwärmter Natronlauge so lange, bis die ablaufende Lösung nur noch ganz schwach gelb gefärbt war; hierauf kristallisierten wir zweimal aus 90%igem Alkohol um. Nadeln. Schmp. 107 bis 108°.

3-Amino-4-oxybenzoesäurepropylester (1).



Zu einer durch gelindes Erwärmen bereiteten Lösung von 19.5 g p-Oxybenzoesäurepropylester in 400 g 6%iger Sodalösung gaben wir allmählich 20 g diazotierte Sulfanilsäure unter Turbinieren; die zu mischenden Flüssigkeiten waren auf 0° abgekühlt, wobei sich der Propylester zum erheblichen Teil

wieder ausschied, was aber nicht störte. Das Gemisch hielten wir noch zwei Stunden unter stetem Rühren bei 0°, schieden den entstandenen Farbstoff durch Zusatz von Kochsalz aus, saugten den Niederschlag ab, trockneten und reduzierten ihn. Zu diesem Zwecke schlämmte man die erhaltenen 20 g Farbstoff mit 30 g Wasser an und gab dazu langsam 100 g 30%ige Zinnchlorürlösung unter Kühlen mit Kältemischung. Die Spaltung erfolgte rasch. Nach Verschwinden des braunen Farbstoffes ließ man noch eine Stunde stehen, saugte den Niederschlag hierauf ab, wusch mehrmals mit gesättigter Kochsalzlösung nach, löste in 200 ccm Wasser, fällte den Aminoester durch Zusatz von Ammoniumkarbonatlösung und nahm ihn mit Äther auf. Das beim Verdampfen des Äthers verbleibende Öl erstarrte bald, zweimaliges Umkristallisieren aus Wasser unter Zusatz von etwas Blutkohle führte zu rein weißen Nadelchen, die sich am Licht nach längerer Zeit gelblich anfärbten. Schmp. 105°.

Aus 0.1168 g Sbst.:

$C_{10}H_{13}O_3N$ (195.1). Ber.: C 61.51, H 6.71.

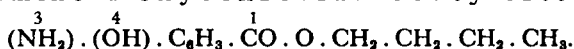
Gef.: C 61.41, H 6.75.

Aus 0.1328 g Sbst.:

Ber.: N 7.18. Gef.: N 7.22.

0.2158 g Sbst. verbrauchten 11.2 ccm n_{10}^{20} Lauge (ber. 11.06 ccm).

3-Amino-4-oxybenzoesäurebutylester (I).



Eine Lösung von 15 g *m*-Amino-*p*-oxybenzoesäure, erhalten durch Verseifen des Methylesters (Orthoform, neu) in 80 g Butylalkohol, wurde unter Rückflußkühler im Ölbad auf 120° erhitzt und in sie mehrmals ein langsamer Strom von trockenem HCl-Gas bis zur Sättigung geleitet. Die Ausscheidung des in Butylalkohol wenig löslichen Aminochlorides machte zur Erzielung einer hinreichenden Veresterung ein 24stündiges Erhitzen notwendig. Das nach dem Abkühlen mit gleichem Volumen Äther versetzte Reaktionsgemisch schüttelten wir mehrmals mit 5%iger Sodalösung aus, verdampften den Äther und Butylalkohol und destillierten den Rückstand bei 16 mm, 230° bzw. 18 mm, 238 bis 239°. Das schwach gelbliche ölige Destillat erstarrte innerhalb weniger Tage. Seine Lösung in Äther schied auf Zusatz von Petroläther den Ester als kleine Nadelchen ab. Schmp. 81°. Fast ebenso rein, aber nicht kristallin, erhielten wir den Aminoester durch Hydrolyse seines Azetates. In 10%iger Essigsäure ging der Ester unter Erwärmen in Lösung und schied sich daraus in Form glänzender Plättchen als Azetat ab; nach Verdünnen auf 5% Säuregehalt verschwanden die Kristalle allmählich, innerhalb zwei Stunden war das Azetat völlig in Essigsäure und reinweißen, voluminös aufgeschwemmten Ester zerfallen. Schmp. 83°.

Aus 0.1276 g Sbst.:

$C_{11}H_{15}O_3N$ (209.1). Ber.: C 63.13, H 7.23.

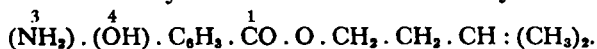
Gef.: C 63.14, H 7.31.

Aus 0.1607 g Sbst.:

Ber.: N 6.70. Gef.: N 6.77.

0.2314 g Sbst. verbrauchten 11.15 ccm n_{10}^{20} Lauge (ber. 11.07 ccm).

3-Amino-4-oxybenzoesäureisoamylester (I).



Diesen Ester erhielt man analog dem Butylester. Der beim Verdampfen des Äther-Amylalkohol-Gemisches verbliebene Rückstand erstarrte innerhalb

weniger Tage zu Wärrchen und wurde bei 3 mm, 224 bis 226°, destilliert. Das farblose ölige Destillat war nach einigen Tagen vollkommen erstarrt und lieferte beim Ausfällen aus ätherischer Lösung mit Petroläther Kristalle. Schmp. 94°; der durch Hydrolyse des Azetats erhaltene Ester schmolz bei 93°.

Aus 0.1043 g Sbst.:

$C_{12}H_{17}O_3N$ (223.1). Ber.: C 64.53, H 7.68.

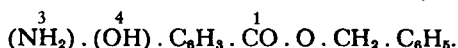
Gef.: C 64.43, H 7.69.

Aus 0.1528 g Sbst.:

Ber.: N 6.27. Gef.: N 6.34.

0.2541 g Sbst. verbrauchten 11.4 ccm n_{10} Lauge (ber. 11.39 ccm).

3-Amino-4-oxybenzoesäurebenzylester (1).



Eine Lösung von 15 g *m*-Nitro-*p*-oxybenzoesäurebenzylester in 150 ccm Alkohol und 25 ccm Wasser versetzten wir mit 10 g Aluminiumamalgam und erhitzten nach der zuerst heftig einsetzenden Reaktion noch ungefähr eine Stunde auf dem siedenden Wasserbade, d. h. bis sich der Eindampfdruckstand einer Filtratprobe des Reaktionsgemisches in verdünnter Salzsäure völlig löste. Dann saugte man ab und zog den Filtrückstand im Soxhlet mit Äther aus. Der beim Verdunsten der vereinten Alkohol- und Ätherlösungen verbliebene wenig gefärbte Rückstand erstarrte während einiger Stunden zu Wärrchen. Die Reinigung geschah durch Ausfällen aus ätherischer Lösung mit Petroläther. Schmp. 94°. Durch Hydrolyse des Azetates war hier kein freies Amin zu erhalten. Während die anderen Aminoester erst aus ungefähr 20%iger Salzsäure sich als Chlorid kristallinisch abschieden, schied der Aminobenzylester bereits aus 10%iger Salzsäure sich als Chlorid ab.

Aus 0.1254 g Sbst.:

$C_{14}H_{15}O_3N$ (243.1). Ber.: C 69.11, H 5.39.

Gef.: C 69.01, H 5.41.

Aus 0.1421 g Sbst.:

Ber.: N 5.76. Gef.: N 5.87.

3-Amino-4-methoxybenzoesäuremethylester (1).



Diesen Ester bereiteten wir aus dem *m*-Amino-*p*-oxybenzoesäuremethylester, dessen Aminogruppe durch Verschluss mit Benzyliden bei der Verätherung zu schützen war. Die Herstellung der Benzylidenverbindung ist weiter unten beschrieben. Eine Lösung von 25.5 g Benzylidenverbindung in 50 g Azeton wurde unter Zugabe von 15 g feinstgepulvertem Kaliumkarbonat und 15 g Methyljodid sechs Stunden auf dem Wasserbade unter Rückflußkühlung erhitzt, nach dem Erkalten 70 ccm Äther zugesetzt, das Flüssigkeitsgemisch von den ungelösten Salzen abfiltriert und eingedampft. Es hinterblieb ein nicht erstarrendes, eigentümlich riechendes, rotbraunes Öl, das beim kurzen Erhitzen mit 20%iger Schwefelsäure in Aminsulfat und Benzaldehyd zerfiel. Letzterer blieb bei der nachfolgenden Filtration größtenteils im Filter, die in das Filtrat übergegangen Anteile wurden durch Ausäthern beseitigt. Das schwefelsaure Filtrat versetzte man bis zur Beendigung der Kohlensäureentwicklung mit 5%iger Sodalösung, schüttelte mehrmals mit Äther aus und destillierte den beim Verdampfen des Äthers verbliebenen Rückstand bei

15 mm, 183°. Das schwachgelbliche, ölige Destillat erstarrte alsbald und gab beim Umkristallisieren aus Ligroin farblose Nadeln. Schmp. 84°.

Aus 0.1099 g Sbst.:

$C_9H_{11}O_3N$ (181.1). Ber.: C 59.64, H 6.12.

Gef.: C 59.46, H 6.15.

Aus 0.145 g Sbst.:

Ber.: N 7.73. Gef.: N 7.70.

3-Amino-4-äthoxybenzoesäuremethylester (1).



Diesen Ätherester erhielten wir in gleicher Weise wie den vorigen, nur wurden anstatt Methyljodid 12 g Äthylbromid angewandt. Das bei 21 mm und 202 bis 204° erhaltene, schwachgelb gefärbte ölige Destillat erstarrte nach einigen Stunden und schmolz, aus Ligroin kristallisiert, bei 104°. Beide Aminoätherester bildeten beständigere Salze als die nichtverätherten Ester; selbst aus einer 2%igen Essigsäure schied sich das Azetat ab, nicht das freie Amin.

Aus 0.1263 g Sbst.:

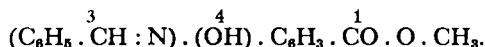
$C_{10}H_{13}O_3N$ (195.1). Ber.: C 61.50, H 6.71.

Gef.: C 61.48, H 6.75.

Aus 0.1231 g Sbst.:

Ber.: N 7.18. Gef.: N 7.08.

3-Aminobenzyliden-4-oxybenzoesäuremethylester (1).



Zu einer unter Erwärmen bereiteten Lösung von 16.7 g *m*-Amino-*p*-oxybenzoesäuremethylester in 12 g 50%iger Essigsäure und 150 g Wasser gab man langsam unter Turbinieren 10.6 g Benzaldehyd, die Benzylidenverbindung schied sich körnig ab. Fünf Minuten nach Zugabe des Aldehyds wurde die freie Essigsäure mit Natronlauge neutralisiert, das Gemisch eine Stunde turbinieren und die noch nach Benzaldehyd riechende graue Masse aus 90%igem Alkohol zweimal umkristallisiert. Gelbe Blättchen von schwach aromatischem Geruch. Schmp. 92°.

Aus 0.1321 g Sbst.:

$C_{15}H_{13}O_3N$ (255.1). Ber.: C 70.56, H 5.14.

Gef.: C 70.38, H 5.28.

Aus 0.1093 g Sbst.:

Ber.: N 5.49. Gef.: N 5.62.

0.2532 g Sbst. verbrauchten 10.0 ccm n_{10} Lauge (ber. 9.93 ccm).

Ermittlung der antimikroben Wirkung.

Zur Ermittlung der antimikroben Wirkung diente das Verhalten der Substanzen gegenüber gärender Hefe. Darüber ist schon früher eingehend berichtet²⁰⁾. Da die hier zu prüfenden Substanzen in Wasser aber meist wenig löslich sind und daher ihre gesättigte wässrige Lösung die Gärung nicht verhindern konnte, gingen wir von alkoholischen Lösungen der Substanzen aus,

²⁰⁾ Mitt. XI: Arch. Pharmaz. u. Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges. 1931, S. 563.

die wir der wässerigen zuckerhaltigen Hefesuspension zumischen; die dabei mitunter ausfallenden Niederschläge wurden nicht weiter berücksichtigt. Bei der Berechnung des Wirkungsgrades ist dann nicht die wirksame Konzentration der Lösung, sondern der Gesamtgehalt des Gärgemisches an der Substanz zugrunde gelegt. Da sich ergab, daß in einer frisch geschüttelten Hefesuspension die Hefe so lange gleichmäßig verteilt bleibt, daß daraus alsbald entnommene gleiche Volumteile ziemlich gleiche Hefemengen enthalten, wurden die einzelnen für die Gärmischung notwendigen Hefemengen nicht mehr getrennt gewogen, sondern gleiche Volumina einer Hefeanschüttelung zugesetzt. Die wässrige Hefeanschüttelung enthielt in 100 ccm 0.6 g Hefe. Je 0.5 ccm (bzw. 1.0 ccm) der die zu prüfende Substanz in ansteigender Konzentration enthaltenen 90%igen alkoholischen Lösung mischten wir mit 4.5 ccm (bzw. 4 ccm) 1.8%iger Traubenzuckerlösung und weiter mit 5 ccm obiger Hefesuspension und verfahren im übrigen in der früher angegebenen Weise. Die unter denselben Bedingungen mit Phenol ausgeführten Gärversuche zeigten vollkommene Verhinderung der Gärung durch 0.25% Phenol bei Zusatz von 0.5 ccm Alkohol (durch 0.15% Phenol bei Zusatz von 1 ccm Alkohol, durch 0.45% Phenol in rein wässriger Lösung). In rein wässriger Lösung waren nur die Chloride der Aminoester prüfbar. Die Wirkungsgrade sind aus den für das gleiche Medium geltenden Hemmungskonzentrationen des Phenols berechnet. Für die bei Alkoholzusatz errechneten Wirkungsgrade ist zu berücksichtigen, daß die Hefe gleichzeitig der Wirkung des Alkohols ausgesetzt war, und die Alkoholwirkung bei Kombination mit der Wirkung verschiedener anderer Stoffe sich nicht immer gleichmäßig verhalten kann; außerdem lagen zum Teil übersättigte oder bereits Ausfällung zeigende Lösungen der zu prüfenden Stoffe vor. Bei den Ätherestern war wegen ihrer äußerst geringen Löslichkeit eine volle Verhinderung der Gärung überhaupt nicht mehr zu beobachten, weshalb ein Wirkungsgrad hier nicht mehr zu berechnen war.

583. F. Schlemmer und H. Koch:

Alkaloidbestimmungen durch Verdrängungstitation.

(Aus dem Institut für Pharmazeutische und Lebensmittelchemie der Universität und der Deutschen Forschungsanstalt für Lebensmittelchemie in München.)

Eingegangen am 29. Januar 1934.

In der Maßanalyse bezeichnet man als Verdrängungstitationen solche Bestimmungen, bei denen eine an eine schwache bzw. schwer lösliche Base gebundene Säure titrimetrisch bestimmt wird, indem man die schwächere Säure durch eine starke verdrängt. Umgekehrt kann auch die an eine schwache bzw. schwer lösliche Base gebundene Säure titrimetrisch bestimmt werden, indem man die schwache Base durch eine starke in Freiheit setzt. In erstem und zweitem Sinne sind Verdrängungstitationen auch solche Bestimmungen, bei denen, wie z. B. bei Aminosäuren, die basischen Eigenschaften der Aminogruppe durch besondere Maßnahmen zurückgedrängt werden, um die Karboxylgruppen titrieren zu können oder auch umgekehrt, bei denen die sauren Eigenschaften der Karboxyl-