Darstellung des Pseudogermins

2 g Germin-Isogermin-Gemisch wurde mit etwa 40 ccm 20%iger äthanolischer Kalilauge 5 Std. am Rückflußkühler auf dem Wasserbade erhitzt. Nach dem Verdünnen mit der dreifachen Menge Wasser wurde wiederholt mit insgesamt etwa 250 ccm Chloroform extrahiert, das Chloroform abdestilliert und der Rückstand in etwa 100 ccm Äther gelöst. Die gelbe ätherische Lösung wurde durch eine Aluminiumoxyd-Säule (Präparat nach *Brockmann*, Höhe etwa 6, ∅ etwa 1,5 cm) filtriert. Das farblose Filtrat enthielt nur wenig schmierige, aromatisch riechende Produkte und wurde verworfen. Darauf wurde mit etwa 30 ccm Chloroform eluiert. Aus der Chloroformfraktion gewann man eine gelbliche Substanz vom Schmp. 120—140°, die zum Teil ätherlöslich war. Durch anschließende Elution der Säule mit etwa 100 ccm Methanol wurde farbloses Pseudogermin vom Schmp. 170° gewonnen. Ausbeute: 300 mg.

$C_{27}H_{43}O_6N$ (509,62)	Ber.: 62,40 C	8,31 H	2,73 N
	Gef.: 62,80 »	8,60 »	2,95 »

Pseudogermin ist wie auch α-Cevin, nur schwer zur Kristallisation zu bringen. Gemäß der Vorschrift von *Pelletier* und *Jacobs* lösten wir es in wenig Methanol, gaben Äther hinzu und dunsteten diesen mehrfach bis auf ein kleines Volumen wieder ab; es entstand eine körnige Fällung. Die Ausbeute an auf diese Weise „umkristallisiertem" Produkt war gering. Bessere Ausbeuten erzielten wir durch Umkristallisation aus Äther-Petroläther Mischungen; der Schmp. dieses Produktes lag aber bei 150°. Das UV-Spektrum zeigte eine geringe Verunreinigung mit Jervin an (Andeutung eines Maximums bei 245 mμ).

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft für die Unterstützung dieser Arbeit.

1323. Herbert Jäger

Beitrag zum Antihistaminproblem

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Bonn

(Eingegangen am 22. März 1954)

Über die in die Therapie eingeführten Antihistaminkörper berichten eingehend *Koelzer*[1]) und *Haas*[2]), wobei aber die von ihnen zitierten Verbindungen nur einen Bruchteil der inzwischen synthetisierten und als wirksam befundenen Stoffe darstellen.

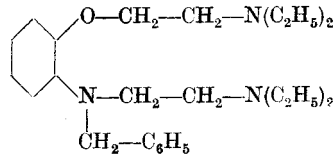
Von einigen wenigen Ausnahmen abgesehen (u. a. Thephorin, Anthallan und Omeril) zeigen die A.-H.-Verbindungen die Atomgruppierung

$$—X—CH_2—CH_2—N(R_2).$$

X ist hierbei N, O, S, in geeigneten Fällen auch ein C-Atom. R sind meist kurze Alkylketten, die gleich oder auch verschieden sein können.

Obwohl die vielbenutzten Äthylendiamin- und Äthanolaminderivate keine besonders prägnanten pharmakologischen Unterschiede aufweisen, interessierte hier, ob dann besondere Wirkungen zu erzielen sind, wenn in einem Molekül sowohl Äthylendiamin- und Äthanolamingruppierung vorhanden sind, wie es z. B. im o-Diäthylaminoäthoxy-N-diäthylaminoäthyl-N-benzylanilin (IV) der Fall ist:

[1]) *P. Koelzer*, Naturforsch. *5b*, 1 (1950).
[2]) *H. Haas*, Histamin u. Antihistamine, Editio Cantor, Aulendorf/Württ. (1951).

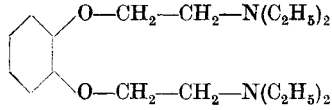


IV

Die 1,2-Stellung der beiden basischen Gruppen am Benzolkern wurde in der Annahme gewählt, daß, in Analogie zum Bis-diäthylamid der Phtalsäure, dem „Neospiran", gerade die o-Stellung die günstigste Wirkung der drei möglichen Isomeren zeigt.

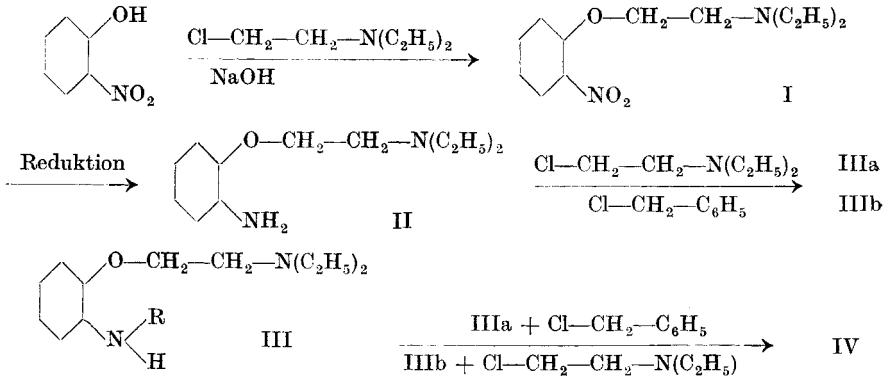
Unter den von *Maxim*[3]) synthetisierten Bis-diäthylamiden der Phtal-, der Isophtal- und der Terephtalsäure erweist sich nämlich nach *Wajdew*[4]) das ortho-Derivat hinsichtlich der erregenden Wirkung auf das Atemzentrum bei weitem als das wirksamste.

Weiter konnten *Prativa* und Mitarb.[5]) zeigen, daß von den drei isomeren Bis-diäthylaminoäthyl-äthern der Dioxyphenole wiederum das Brenzcatechinderivat die beste A.-H.-Wirkung zeigte.



Brenzcatechin-bis-diäthylaminoäthyl-äther

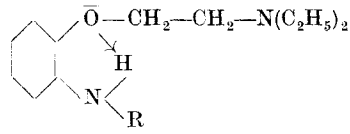
Das o-Diäthylaminoäthoxy-N-diäthylaminoäthyl-N-benzyl-anilin wurde, vom o-Nitrophenol ausgehend, auf folgendem Wege dargestellt:



Während die Stufen von I bis IIIa bzw. IIIb glatt verlaufen, gelingt die Darstellung des Körpers IV nur schwierig und in sehr schlechter Ausbeute, aus Gründen, die sich aus der 1,2-Stellung der Substituenten am Benzolkern ergeben. Da sterische Hinderungen, wie sich am Modell zeigen läßt, nicht für die schwierige

[3]) *M. N. Maxim*, Ann. Chimie (10) *9*, 64, 89 (1928).
[4]) *I. Wajdew*, Acta polon. pharmac. *2*, 150 (1938), zit. in Chem. Zbl. 391, 175.
[5]) *M. Prativa, J. Jilek, J. Kolinsky, V. Rerichs* und *J. Urban*, Collect. Trav. chim. Tchécoslov. *13*, 326—39 (1948).

Bildung des Körpers IV verantwortlich sein können, bleibt nur noch die Annahme übrig, daß die Reaktionshemmung durch Chelierung des Körpers IIIa bzw. IIIb im Sinne folgender Formulierung verursacht wird:



$$R = \begin{cases} -CH_2-CH_2-N(C_2H_5)_2 & = \text{IIIa} \\ -CH_2-C_6H_5 & = \text{IIIb} \end{cases}$$

Der zu substituierende Wasserstoff wird in einen 5-Ring „eingebaut" und dadurch so reaktionsträge, daß selbst die Acylierung der sekundären Aminogruppe nicht mehr zu erreichen ist. Es kommt noch hinzu, daß durch das bei der Reaktion verwendete Lösungsmittel, Toluol oder Xylol, die Stabilität des 5-Ringes noch weiter erhöht wird, weil die protonlockernde Wirkung polarer Lösungsmittel hier wegfällt.

Es sei hier schon vorweg genommen, daß der Körper IV am Kaninchen keine A.-H.-Wirkung zeigte, die ihn aus der Reihe der bereits bekannten Verbindungen heraushebt.

Die Alkylierungen bzw. Benzylierungen von o-Nitrophenol, der Körper II und IIIa bzw. IIIb wurden in Toluol- oder Xylollösung unter Zusatz von gepulvertem Natriumhydroxyd oder Natriumamid vorgenommen. Hinsichtlich der Ausbeute an IV ist es gleichgültig, ob man IIIa mit Benzylchlorid- oder -bromid benzylierte oder ob man IIIb mit Diäthylaminoäthylchlorid alkylierte.

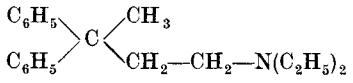
Die Reduktion der Nitrogruppe von I kann mit Zinn oder Eisen in saurer Lösung oder katalytisch mit Raney-Nickel vorgenommen werden.

Die Verbindungen I bis IV sind ölige Flüssigkeiten mit schwachem Amingeruch. Bei der Darstellung der festen Hydrochloride durch Zugabe von alkoholischer Salzsäure zur Lösung der Amine in Äther ist jeder Überschuß an Salzsäure zu vermeiden, da sonst durch Oxoniumsalzbildung sehr leicht ölige Hydrochloride ausfallen.

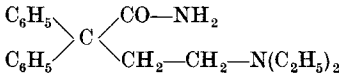
Das N-Diäthyl-3,3-diphenylbutylamin (V) ist ein Methylhomologes des Aspasan, das neben seiner broncholytischen Wirkung auch A.-H.-Wirkung zeigt. Da V auch als ein strukturell einfacher gebautes, reduziertes Polamidon aufgefaßt werden kann, waren vielleicht zentralanalgetische Effekte dieser Verbindung zu erwarten. Denn, wie im Polamidon, ist auch in V die „analgophore" Gruppierung — nämlich das quaternäre C-Atom und die damit über 2 C-Atome verknüpfte basische Gruppe — vorhanden.

Bei der Prüfung am Tier zeigte sich aber die Verbindung als Zentralanalgeticum völlig unwirksam. Es wurde lediglich ein Anästhesierungsvermögen gefunden, das etwa doppelt so groß war wie das des Novocains.

Daß eine relativ geringfügige Änderung der Molekelstruktur einen völligen Schwund der erwarteten Eigenschaften bedingt, überrascht gerade hier nicht, nachdem *Schaumann* und *Lindner*[6]) gefunden haben, daß auch das Diphenyl-diäthylaminoäthyl-acetamid (VI) die zentrale Analgesie des Polamidons nicht mehr zeigt, sondern nur noch atropinartig wirkt, so daß es ein brauchbares Spasmolyticum darstellt.

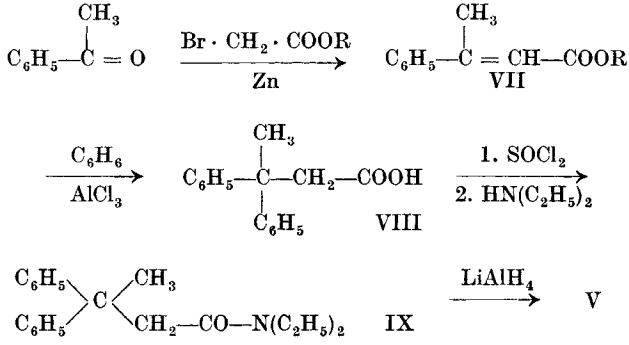


V



VI

V wurde, vom Acetophenon ausgehend, wie folgt gewonnen:



Acetophenon wird mit Bromessigester nach *Reformatzky* zum β-Phenylhydracrylsäureester umgesetzt, aus dem mit Phosphoroxychlorid in Benzollösung Wasser abgespalten wird, so daß man den β-Methylzimtsäureester (VII) erhält[7]). An die freie β-Methylzimtsäure wird nach *Bergmann*[8]) mit Aluminiumchlorid Benzol angelagert und so die β,β-Diphenylbuttersäure gewonnen (VIII).

Setzt man dem Benzol etwa 15% Nitrobenzol zu, so läßt sich die von *Bergmann* (l. c.) angegebene Reaktionszeit von 8 Tagen auf nur 5 Stdn. verkürzen, wenn während dieser Zeit gerührt wird. Gleichzeitig erzielt man so um 10% höhere Ausbeuten an Diphenylbuttersäure.

Über das Säurechlorid erhält man mit Diäthylamin das Diphenylbuttersäure-N-diäthylamid (IX), das in ätherischer Lösung mit Lithiumaluminiumhydrid zum N-Diäthyl-3,3-diphenylbutylamin reduziert wird. Diese Base stellt ein farbloses Öl dar, das bei 193°/12 mm siedet. Das Hydrochlorid ist in Wasser leicht löslich.

---

[6]) *O. Schaumann* und *E. Lindner*, Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Pathol. Pharmakol. 214, 93ff. (1951).
[7]) *R. Stoermer, F. Grimm* und *E. Lange*, Ber. dtsch. chem. Ges. 50, 959 (1917).
[8]) *E. Bergmann, H. Taubadel* und *H. Weiß*, Chem. Ber. 64, 1500 (1951).

Versuchsteil

o-Nitrophenyl-β-diäthylaminoäthyl-äther (I)

14 g ($^1/_{10}$ Mol) o-Nitrophenol werden in 70 ccm Toluol warm gelöst. Man gibt 17,5 g Chloräthyldiäthylamin-Hydrochlorid (über KOH und H_2SO_4 getrocknet) hinzu, fügt dann unter Rühren 12,5 g feingepulvertes Ätznatron zu und erhitzt das Gemisch unter starkem Rühren 8 Stunden unter Rückfluß. Nach dem Erkalten wäscht man die Toluollösung zweimal mit 50 ccm Wasser und extrahiert das Amin mit soviel 3n-HCl, daß die erhaltene salzsaure Lösung eben kongosauer reagiert. Zur Reinigung wird die Lösung mehrmals mit wenig Äther ausgeschüttelt, bis der Äther farblos ist. Man stellt dann mit Natronlauge alkalisch und schüttelt das Amin mit Äther aus. Nach dem Trocknen mit Pottasche wird der Äther abdestilliert und der Rückstand im Vakuum destilliert, wobei das Amin bei 174°/5 mm als intensiv-gelbes Öl übergeht.

Ausbeute 15 g = 66% d. Th.

$C_{12}H_{18}O_3N_2$ (238,1) Ber.: 11,76% N Gef.: 12,03% N

Hydrochlorid: erhalten durch Fällen der ätherischen Basenlösung mit alkoholischer Salzsäure.

F = 144° (aus Azeton)

$C_{12}H_{19}O_3N_2Cl$ (274,6) Ber.: 12,91% Cl Gef.: 13,05% Cl

Pikrat: erhalten aus alkoholischer Amin- und gesättigter Pikrinsäurelösung.

F = 92° (aus 70% Methanol)

$C_{18}H_{21}O_{10}N_5$ (467,2) Ber.: 14,98% N Gef.: 14,91% N

o-(β-Diäthylaminoäthoxy)-anilin (II)

24 g ($^1/_{10}$ Mol) I werden unter Eiskühlung und Rühren in 70 ccm Salzsäure (d = 1,19) gelöst. Man gibt 18 g Zinngranalien zu und erwärmt bis zum Einsetzen der Reaktion, die man durch Kühlen oder Erwärmen derart in Gang hält, daß das Gemisch in leichtem Sieden bleibt. Nach völliger Lösung des Zinns macht man unter Kühlung mit 50%iger Natronlauge alkalisch und schüttelt erschöpfend mit Äther aus. Man trocknet die ätherische Aminlösung mit Pottasche, dampft den Äther ab und destilliert den Rückstand im Vakuum. Ölige, fast wasserhelle Flüssigkeit.

Kp = 159°/5 mm. Ausbeute 17 g = 81% d. Th.

$C_{12}H_{20}ON_2$ (208,2) Ber. 13,45% N Gef.: 13,59% N

Hydrochlorid: F = 150—153° (aus Azeton)

$C_{12}H_{21}ON_2Cl$ (244,7) Ber.: 11,45% N, 14, 49% Cl Gef.: 11,78% N, 14,55% C

o-Diäthylaminoäthoxy-N-diäthylaminoäthyl-anilin (IIIa)

21 g ($^1/_{10}$ Mol) II werden mit 4,3 g gepulvertem Natriumamid in 150 ccm Xylol in leichtem Sieden gehalten, bis der Ammoniakgeruch nur noch schwach ist. Zum siedenden Gemisch tropft man 14 g Chloräthyldiäthylamin. Man kocht 4 Stunden, schüttelt nach dem Erkalten 2mal mit 50 ccm Wasser aus und extrahiert dann die Base mit 100 ccm 10%iger HCl. Das Xylol wird noch 2mal mit je 30 ccm Wasser ausgeschüttelt. Die vereinigten salzsauren und wäßrigen Extrakte werden zur Reinigung 2mal mit wenig Äther ausgeschüttelt. Man macht mit Natronlauge alkalisch und schüttelt die Base mit Äther aus. Nach dem Trocknen mit Pottasche wird der Äther abgedampft und der Rückstand im Vakuum destilliert. Die neue Base geht bei 215—220°/14 mm als schwach gelbes Öl über. Ausbeute etwa 50% d. Th.

$C_{18}H_{33}ON_3$ (307,5) Ber.: 13,66% N Gef.: 13,44% N

Titration der Base mit n/10 HCl:

111 mg Base verbrauchten 6,7 ccm n/10 HCl (Methylrot)

1 ccm n/10 HCl = 15,3725 mg Base

Molgewicht des Dihydrochlorids der Base: Ber.: 380,15 Gef.: 375,12

o-Diäthylaminoäthoxy-N-benzylanilin (IIIb)

Zur siedenden Suspension von 4,2 g Natriumamid in 50 ccm Toluol tropft man 21 g II und kocht 4 Stunden, wonach die NH_3-Entwicklung fast aufgehört hat. Zum siedenden, tiefdunklen Reaktionsgemisch tropft man 13 g frisch destilliertes Benzylchlorid. Man kocht weiter 12 Stunden, schüttelt nach dem Erkalten mit 100 ccm Wasser durch und extrahiert dann die Base mit n-H_2SO_4. Zur Reinigung schüttelt man die schwefelsaure Lösung mit Äther aus, macht dann alkalisch und nimmt die Base in Äther auf. Nach dem Trocknen mit Pottasche und Abdestillieren des Äthers geht im Vakuum erst unverändertes II über. Die benzylierte Base siedet bei 210°/10 mm. Ausbeute, bezogen auf umgesetztes II = 76% d. Th.

$C_{19}H_{26}ON_2$ (298,2) Ber.: 9,39% N Gef.: 9,46% N

Hydrochlorid: erhalten wie unter I.

F. = 148—150° (aus Essigester).

$C_{19}H_{27}ON_2Cl$ (334,7) Ber.: 8,37% N, 10,60% Cl
Gef.: 7,84% », 10,83% »

o-Diäthylaminoäthoxy-N-diäthylaminoäthyl-N-benzylanilin (IV).

31 g ($^1/_{10}$ Mol) IIIa werden mit 4,2 g Natriumamid und 17,5 g frisch destilliertem Benzylbromid in 150 ccm Toluol 6 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten wird mit 100 ccm Wasser durchgeschüttelt und mit 10%iger Salzsäure dann die Basen extrahiert. Die salzsaure Lösung wird mehrmals mit wenig Äther durchgeschüttelt, bis dieser farblos abläuft. Aus der dann alkalisch gemachten Lösung werden dann die Basen mit Äther ausgeschüttelt, die Lösung mit Pottasche getrocknet und der Äther abdestilliert. Bei der Fraktionierung des öligen Rückstandes im Vakuum geht die Hauptmenge bei 210°/10 mm über, besteht demnach aus unveränderter Ausgangsbase. Das o-Diäthylaminoäthoxy-N-diäthylaminoäthyl-N-Benzylanilin geht schließlich bei 250°/10 mm als hellgelbes, zähflüssiges Öl über. Die Ausbeute erreicht höchstens 10% d. Th.

$C_{25}H_{39}ON_3$ (397,5) Ber.: 10,57% N Gef.: 10,83% N

β-Methylzimtsäure-äthylester (VII)

Nach *Stoermer, Grimm* und *Lange*) wurden aus 72 g Azetophenon, 100 g Bromessigester und 45 g Zinkflitter erhalten 70 g VII = 68% d. Th.

Kp. = 135—138°/13 mm.

β-Methylzimtsäure

Verseifung von VII mit der 6fachen Menge 10%iger Natronlauge bei 5stündigem Sieden und starkem Rühren.

Ausbeute aus 60 g Ester = 44 g Säure (86% d. Th.).

F. = 96—97° (aus Schwefelkohlenstoff).

β,β-Diphenylbuttersäure (VIII)

Der Lösung von 20 g scharf getrockneter β-Methylzimtsäure in 200 ccm trockenem Benzol und 50 ccm Nitrobenzol setzt man anteilsweise 17 g gepulvertes Aluminiumchlorid unter Rühren zu. Die Temperatur soll dabei unter 20° bleiben. Man rührt noch 5 Stunden und läßt dann über Nacht stehen. Am anderen Tage gießt man unter Rühren auf ein Gemisch von 500 g Eis und 100 ccm konz. Salzsäure. Das abgeschiedene Öl wird in Benzol aufgenommen und die Lösung mit Natriumsulfat getrocknet. Der nach dem Abdampfen

des Benzols verbliebene Rückstand wird im Vakuum destilliert, wobei die Diphenylbuttersäure bei 224—225°/20 mm als hellgelbes Öl übergeht. Wenn das Öl nicht spontan erstarrt, verreibt man mit wenig Petroläther, wonach die Masse fest wird. Die Säure kristallisiert aus Petroläther in langen Nadeln.

F. = 98—99°. Ausbeute 15 g = 50% d. Th.

β,β-Diphenylbuttersäure-diäthylamid (IX)

9,6 g ($^1/_{25}$ Mol) IX erhitzt man mit 30 ccm Thionylchlorid 6 Stunden auf dem Wasserbad. Überschüssiges Thionylchlorid wird im Vakuum abgesaugt, das rohe Säurechlorid in eiskaltem Äther gelöst und diese Lösung in eine stark gekühlte Lösung von 7,3 g ($^1/_{10}$ Mol) Diäthylamin in 100 ccm Äther eingetropft. Das ausgefallene Diäthylammoniumchlorid wird abgenutscht und im Filtrat der Äther abgedampft. Der dunkle, ölige Rückstand wird über Nacht unter 100 ccm Eiswasser aufbewahrt, wonach das Säureamid erstarrt ist. Man zerreibt die Masse und trocknet scharf über Schwefelsäure. Das Diäthylamid wird schließlich aus Petroläther umkristallisiert.

F. = 62—63°. Löslich in fast allen organischen Lösungsmitteln, in Wasser fast unlöslich.

$C_{20}H_{25}ON$ (295,2) Ber.: 4,75% N Gef.: 4,78% N

N-Diäthyl-3,3-diphenyl-butylamin (V)

In einem mit Rückflußkühler, Rührer und Tropftrichter versehenen 1 Liter-Kolben werden 1 g Lithiumaluminiumhydrid (etwa 0,03 Mol) in 250 ccm Äther gelöst. Man rührt eine Stunde und tropft dann die Lösung von 6 g IX in 50 ccm Äther zu. Unter Rühren wird dann 5 Stunden zum Sieden erhitzt. Danach zerlegt man durch tropfenweise Zugabe von 20 ccm Eiswasser. Die Ätherlösung gießt man von den ausgeschiedenen Metallhydroxyden ab und wäscht diese mehrmals mit Äther nach. Nach dem Abdampfen des Äthers bleibt V als gelbliches Öl zurück, das im Vakuum destilliert wird.

Kp. = 193°/15 mm. Farbloses Öl. Ausbeute 70% d. Th.

Das Hydrochlorid erhält man durch Eindampfen einer Lösung des Amins in überschüssiger Salzsäure.

F. = 147° (aus Essigester). In Wasser spielend löslich.

$C_{20}H_{28}NCl$ (317,7) Ber.: 4,41% N, 11,16% Cl
Gef.: 4,52% », 11,86% »

Der Firma *M. Woelm*, Eschwege, danke ich an dieser Stelle bestens für die Durchführung der pharmakologischen Prüfungen.

1324. Otto-Erich Schultz und Rolf Gmelin

Das Senfölglukosid von Tropaeolum majus L. (Kapuzinerkresse) und Beziehungen der Senfölglukoside zu den Wuchsstoffen

VIII. Mitteilung über Senfölglukoside

Aus dem Pharmazeutisch-chemischen Institut der Universität Tübingen
Direktor: Prof. Dr. *W. Hückel*

(Eingegangen am 7. April 1954)

Nach *Schneider*[1]) enthalten Tropaeolum majus und Lepidium sativum das gleiche Senfölglucosid „Glukotropaeolin", die Muttersubstanz des Benzylsenföls.

[1]) *W. Schneider*, „Lauch- und Senföle. Senfölglucoside" in G. kleine Handbuch der Pflanzenanalyse III/2. Wien 1932, S. 1088.