

## 99. Ester von *cis*- und *trans*-2-Dimethylamino-cyclohexanol und ihre Jodmethyle

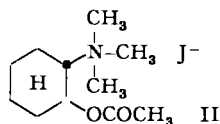
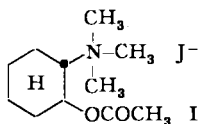
von K. Adank und W. G. Stoll

Herrn Prof. P. KARRER zum 70. Geburtstag gewidmet

(14. III. 59)

FRIESS *et al.*<sup>1)</sup> haben die pharmakologische Wirkung einiger von uns hergestellter Derivate der 2-Dimethylamino-cyclohexanole beschrieben. Wir möchten kurz über Darstellung und Eigenschaften dieser Verbindungen berichten.

Im Gegensatz zu MERCIER *et al.*<sup>2)</sup>, die das Jodmethylat von *trans*-2-Dimethylamino-cyclohexanylacetat (I) als amorphe Substanz beschrieben, haben wir diese Verbindung ohne Schwierigkeiten kristallin erhalten, Smp. 134–135°. BALDRIDGE *et al.*<sup>3)</sup> geben für dasselbe Produkt einen Smp. von 210–212° an (kristallwasserhaltiges Präparat). Die von uns auf demselben Wege dargestellte *cis*-Verbindung II, Smp. 185–186°, stimmt mit der von FRIESS beschriebenen überein. DÚBRAVKOVÁ *et al.*<sup>4)</sup>, die 2-Dimethylamino-cyclohexanol durch katalytische Hydrierung von *o*-Dimethylaminophenol mit RANEY-Nickel darstellen, beschreiben das *O*-Acetat und erwähnen, dass sein quartäres Salz in Wasser leicht hydrolysiert wird, ohne aber den Smp. des Salzes anzugeben.



Bei den beiden isomeren 2-Dimethylamino-cyclohexanolen finden sich keine sicheren Beziehungen zwischen den IR.-Spektren und der sterischen Anordnung. Möglicherweise ist daran die starke intramolekulare H-Brücke zwischen OH...N schuld, die bei beiden Isomeren besteht (OH-Valenzschwingung bei 3468 cm<sup>-1</sup> (*cis*) bzw. bei 3456 cm<sup>-1</sup> (*trans*) in CCl<sub>4</sub>-Lösung). Dagegen findet man bei den beiden quaternären Acetaten im Bereich der beiden Acetatbanden (8 und 10 μ) gewisse Differenzen. Bei der *cis*-Verbindung ist die Bande bei 1228 cm<sup>-1</sup>, besonders in Nujolverreibung, stark aufgespalten, beim *trans*-Derivat dagegen einfach. Ausserdem liegt die 10-μ-Bande bei der *cis*-Verbindung langwelliger als bei der *trans*-Verbindung. (*cis*: 1029 cm<sup>-1</sup>, fest, bzw. 1014 cm<sup>-1</sup>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Lösung; *trans*: 1040 cm<sup>-1</sup>, fest bzw. 1042 cm<sup>-1</sup>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Lösung). Beide Beobachtungen entsprechen den von JONES<sup>5)</sup> und von GÜNTHARD<sup>6)</sup> bei den Steroiden festgestellten Regelmässigkeiten, wenn man annimmt, dass die Acetoxygruppe bei der *cis*-Verbindung axial steht.

<sup>1)</sup> S. L. FRIESS, F. G. STANDAERT & L. J. REBER, Proc. Soc. exper. Biol. Med. **99**, 277 (1958).

<sup>2)</sup> F. MERCIER, M. MOUSSERON & J. MERCIER, Trav. Soc. Pharm. Montpellier **6**, 135 (1946–1947).

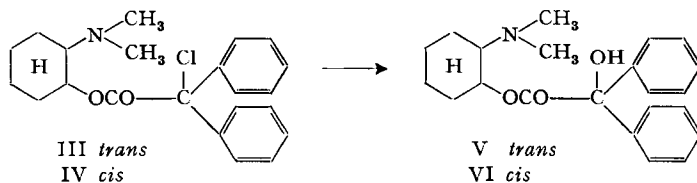
<sup>3)</sup> H. D. BALDRIDGE, W. J. MCCARVILLE & S. L. FRIESS, J. Amer. chem. Soc. **77**, 739 (1955).

<sup>4)</sup> L. DÚBRAVKOVÁ, I. JEŽO, P. ŠEVČOVIČ & Z. VOTICKÝ, Chem. Zvesti **11**, 150 (1957); I. JEŽO, F. SELCKÝ & P. ŠEVČOVIČ, Pharmazie **13**, 195 (1957).

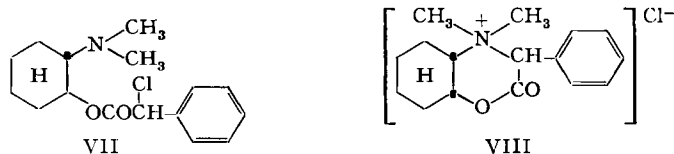
<sup>5)</sup> R. N. JONES, P. HUMPHRIES, F. HERLING & K. DOBRINER, J. Amer. chem. Soc. **73**, 3215 (1951).

<sup>6)</sup> A. STOLL, TH. PETRZILKA, J. RUTSCHMANN, A. HOFMANN & Hs. H. GÜNTHARD, Helv. **37**, 2039, besonders 2046 (1954).

Da FRENCH *et al.*<sup>7)</sup> festgestellt haben, dass *cis*-2-Dimethylamino-cyclohexanol sich bei der Veresterung mit Acetyl-mandelsäurechlorid anormal verhält, haben wir versucht, die Mandelsäureester nach einem anderen Verfahren herzustellen. Während aus den Diphenylchloroessigsäureestern III und IV durch Behandeln mit Wasser leicht die Benzilsäureester V und VI entstehen, gelingt eine analoge Herstellung der Mandelsäureester aus den entsprechenden  $\alpha$ -Chlor- $\alpha$ -phenylessigsäureestern nicht.



Wohl lässt sich der Chlor-phenyl-essigsäureester VII des *trans*-2-Dimethylamino-cyclohexanols herstellen, doch kann das Chlor nicht durch Hydroxyl ersetzt werden, da die Verseifung des Esters rascher verläuft als die Substitution des Chlors. Behandelt man *cis*-2-Dimethylamino-cyclohexanol mit  $\alpha$ -Chlor- $\alpha$ -phenyl-acetylchlorid, so entsteht anstelle des Esters eine Verbindung mit den Eigenschaften eines quaternären Salzes, der wir die Konstitution eines Chlormethylates von 3-Phenyl-4-methylperhydro-1,4-benzoxazin-2-on (VIII) geben.



**Experimentelles**<sup>8)</sup>. — *trans*-2-Dimethylamino-cyclohexanol: aus Cyclohexenoxid nach KOETZ<sup>9)</sup> dargestellt. Sdp. 78–80°/11 Torr,  $n_D^{25} = 1,4460$ ; Pikrat, Smp. 147–148,5°; Hydrochlorid, Smp. 186–188°; *Jodmethylat*, Smp. 221–222° (aus MeOH). TAGUCHI<sup>10)</sup> gibt für das Jodmethylat einen Smp. von 185–187°, BALDRIDGE<sup>3)</sup> 210–212° an.

$C_9H_{20}ONJ$  (285,17) Ber. C 37,90 H 7,07 N 4,92% Gef. C 37,93 H 6,95 N 4,87%

*O*-Acetyl-Derivat: mit Acetylchlorid erhalten, Sdp. 105–108°/15 Torr; Pikrat, Smp. 170–171°.

$C_{10}H_{19}O_2N$  (185,26) Ber. C 64,83 H 10,34 N 7,57% Gef. C 64,69 H 10,52 N 7,70%

*Jodmethylat I*, Smp. 134–135° (aus abs. EtOH-Äther). BALDRIDGE *et al.*<sup>3)</sup> finden Smp. 212–213° (mit 1 Mol. Kristallwasser).

$C_{11}H_{22}O_2NJ$  (327,20) Ber. C 40,38 H 6,78 N 4,28% Gef. C 40,41 H 6,61 N 4,09%

*cis*-2-Dimethylamino-cyclohexanol, nach MOUSSERON<sup>11)</sup> dargestellt. Sdp. 95–97°/15 Torr, Smp. 40–42°,  $n_D^{25} = 1,4685$ ; Pikrat, Smp. 165–166°; Hydrochlorid, Smp. 182–183°; *Jodmethylat*, Smp. 251–252° (aus MeOH).

$C_9H_{20}ONJ$  (285,17) Ber. C 37,90 H 7,07 N 4,92% Gef. C 37,89 H 7,10 N 4,94%

*O*-Acetyl-Derivat, mit Acetylchlorid dargestellt, Sdp. 100–102°/11 Torr; sofort weiterverarbeitet zum *Jodmethylat II*, Smp. 185–186°; BALDRIDGE *et al.*<sup>3)</sup> geben 182–183° an.

$C_{11}H_{22}O_2NJ$  (327,20) Ber. C 40,38 H 6,78 N 4,28% Gef. C 40,36 H 6,73 N 4,24%

<sup>7)</sup> P. A. FRENCH, W. C. ALFORD & S. L. FRIESS, *J. org. Chemistry* **23**, 24 (1958).

<sup>8)</sup> Alle Smp. sind unkorrigiert. Schmelzpunktsblock (Mikroskop).

<sup>9)</sup> A. KOETZ & P. MERKEL, *J. prakt. Chem.* **113**, 49 (1926).

<sup>10)</sup> T. TAGUCHI, *J. pharmaceut. Soc. Japan* **72**, 926 (1952).

<sup>11)</sup> M. MOUSSERON & J. JULLIEN, *C. r. hebdomadaire Séances Acad. Sci.* **231**, 479 (1950); M. MOUSSERON, J. JULLIEN & Y. JOLCHIN, *Bull. Soc. chim. France* **1952**, 757, besonders 764.

*2-Dimethylamino-cyclohexanol-diphenyl-chloressigsäureester*. Durch Behandeln der Amino-Alkohole mit Diphenyl-chloracetylchlorid<sup>12</sup>). *trans* (III), Hydrochlorid, Smp. 185–187°; KING<sup>12</sup>) gibt Smp. 185,5–186,5° an. *cis* (IV), Hydrochlorid, Smp. 212–214°.

*2-Dimethylamino-cyclohexanol-benzilsäureester*. Die Chloressigsäureester III und IV werden in Wasser gelöst und 5 Min. auf dem Wasserbad erwärmt, worauf die anfangs neutralen Lösungen stark sauer reagieren. Die klaren Lösungen werden dann unter Eiskühlung mit Soda alkalisch gestellt und mit Äther gut ausgezogen. Nach Verdampfen des Äthers bleiben farblose Öle zurück.

*trans* (V), Hydrochlorid, Smp. 227–229° (aus abs. EtOH). Nach KING<sup>12</sup>) Smp. 230–231° (aus wässer. EtOH). IR.-Spektrum (Nujolverreibung): Banden bei 3,22  $\mu$  (OH), 5,77  $\mu$  (Ester-C=O); 3,80  $\mu$  (Hydrochlorid).

C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>O<sub>3</sub>N, HCl (389,90) Ber. C 67,77 H 7,24 N 3,59% Gef. C 67,57 H 6,97 N 3,66%

*Jodmethylat von V*, Smp. 184–185° (aus abs. EtOH). IR.-Spektrum (Nujol): Bande bei 3,05  $\mu$  (OH) 5,76  $\mu$  (Ester-C=O).

C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>O<sub>3</sub>NJ (495,39) Ber. C 55,76 H 6,11 N 2,83% Gef. C 55,82 H 6,01 N 2,93%

Dieses Jodmethylat kann auch mit ½ Mol. Kristallwasser kristallisieren (aus wässer. EtOH) zeigt dann einen Smp. von 115–118°.

C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>O<sub>3</sub>NJ, 1/2 H<sub>2</sub>O (504,39) Ber. C 54,78 H 6,20 N 2,78% Gef. C 54,82 H 6,37 N 2,68%

KING<sup>12</sup>) findet einen Smp. von 145–146° (Analyse mit 1 Mol. Kristallwasser).

*cis* (VI), Hydrochlorid, Smp. 265–267° (aus EtOH). IR.-Spektrum (Nujolverreibung): Banden bei 3,12  $\mu$  (OH), 5,80  $\mu$  (Ester-C=O), 3,90 + 4,05  $\mu$  (Hydrochlorid).

C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>O<sub>3</sub>N, HCl (389,90) Ber. C 67,77 H 7,24 N 3,59% Gef. C 67,88 H 7,15 N 3,57%

*Jodmethylat von VI*, Smp. 252–253° (aus EtOH). IR.-Spektrum (KBr): Banden bei 3,00  $\mu$  (OH), 5,76  $\mu$  (Ester-C=O).

C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>O<sub>3</sub>NJ (495,39) Ber. C 55,76 H 6,11 N 2,83% Gef. C 56,00 H 6,27 N 2,90%

*trans-2-Dimethylamino-cyclohexanol-chlorphenyllessigsäureester (VII)*, dargestellt aus dem Aminoalkohol mit  $\alpha$ -Chlor- $\alpha$ -phenyl-acetylchlorid. Hydrochlorid, Smp. 171–173° (aus abs. EtOH). IR.-Spektrum (Nujolverreibung): Banden bei 4,08  $\mu$ , komplex (Hydrochlorid), 5,76  $\mu$  (Ester-C=O).

C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>NCl, HCl (332,27) Ber. C 57,84 H 6,98 N 4,22% Gef. C 57,90 H 6,79 N 4,20%

*cis-3-Phenyl-4-methyl-perhydro-1,4-benzoxazin-2-on, Chlormethylat (VIII)*. Zu 2,55 g *cis*-2-Dimethylamino-cyclohexanol, gelöst in 12 ml trockenem Aceton, werden unter gutem Kühlen mit Eiswasser 3,3 g  $\alpha$ -Chlor- $\alpha$ -phenyl-acetylchlorid getropft. Nach beendigtem Zutropfen wird die Kühlung entfernt, und nach 10 Min. wird das Reaktionsgemisch 2 Std. in einem Ölbad von 110° erwärmt. Nach Erkalten wird die zähe Masse durch Zugabe von weiteren 15 ml trockenem Aceton und 2 Std. Kochen unter Rückfluss gelöst. Nach Erkalten werden die farblosen Kristalle abfiltriert und aus abs. Äthanol umkristallisiert. 2,4 g, Smp. 275–280° (Zers.). Die Zersetzung beginnt bei ca. 250°. Bei Zugabe von Silbernitratlösung wird aus der wässrigen Lösung sofort AgCl quantitativ ausgeschieden. IR.-Spektrum (KBr): Bande bei 5,78  $\mu$  (Ester- oder  $\delta$ -Lacton-C=O).

C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>NCl (295,80) Ber. C 64,96 H 7,50 N 4,74% Gef. C 64,80 H 7,54 N 4,78%

Wir verdanken die Mikroanalysen unserem mikroanalytischen Labor (Leitung Herr Dr. H. WAGNER). Ferner möchten wir unserem Org.physikal.chem. Labor (Leitung Herr Dr. E. GIROD) für Aufnahme und Interpretation der IR.-Spektren danken.

#### SUMMARY

Preparation and properties of the stereoisomeric 2-dimethylamino-cyclohexanyl acetates and benzilates are described. The analogous mandelates cannot be prepared through the corresponding 2-chloro-2-phenylacetates because *cis* 2-dimethylamino-cyclohexanol reacts with 2-chloro-2-phenylacetyl chloride to form the quaternary chloride VIII, and *trans* 2-dimethylamino-cyclohexanyl 2-chloro-2-phenylacetate, with water, suffers saponification prior to substitution.

Wissenschaftliche Laboratorien der J. R. GEIGY A.G., Basel

<sup>12</sup>) F. E. KING & D. HOLMES, J. chem. Soc. 1947, 164.