

Tabelle II.

| Ver- bindung | Reaktion mit NaNH_2 | | Aminoalkylchlorid | Reaktion mit dem Amino- alkylchlorid | | |
|-----------------|---------------------------------|---------------------|-------------------------------------|---|------------------|-----------------|
| | Temp. a° | Anzahl b Std. | | Während Zugabe | Nach Zugabe | |
| | | | | Temp. c° | Dauer d. Std. | Temp. e° |
| IVa | 100° | 3 | β -Chloräthyl-N-dimethylamin | 95–100° | 2 | Rückfl. |
| c | 100–105° | 3 | β -Chloräthyl-N-dibutylamin | 105° | 3 | „ |
| d | 100° | 3 | β -Chloräthyl-piperidin | 95–100° | 2 | „ |
| e | 105° | 3 | β -Chloräthyl-morpholin | 105° | 3 | „ |
| f | 100–105° | 3 | γ -Chlorpropyl-N-diäthylamin | 100° | 3 | „ |
| g | 100° | 3 | γ -Chlorpropyl-piperidin | 95–100° | 3 | „ |
| h | 105° | 3 | γ -Chlorpropyl-morpholin | 130° | 6 | „ |
| Va | 110–120° | 3 | β -Chloräthyl-N-dimethylamin | 80° | 3 | 70–80° |
| b | 110–120° | 3 | β -Chloräthyl-N-diäthylamin | 90° | 4 | 90–100° |

Die Analysenergebnisse¹⁾ der erhaltenen Basen, Hydrochloride oder Pikrate sind in der Tabelle III zusammengestellt. Die Analysenpräparate wurden während 10 Stunden bei 65° im Hochvakuum über Phosphorpentoxyd getrocknet.

Forschungslaboratorien der *Ciba Aktiengesellschaft*, Basel.
Pharmazeutische Abteilung.

35. Über die Darstellung von basischen Estern III

von K. Hoffmann und H. Schellenberg.

(14. XII. 46.)

In früheren Arbeiten²⁾ wurde über die Darstellung und pharmakologische Wirksamkeit von basischen Estern substituierter Essigsäuren berichtet. Wir haben nun zu Vergleichszwecken noch eine Reihe von ähnlich gebauten basischen Estern und deren quaternären Ammoniumverbindungen hergestellt, die sich von α -oxy-substituierten Essigsäuren ableiten. Es handelt sich um die Verbindungen (IIa–i), die uns im Hinblick auf den Vergleich der pharmakologischen Wirkung mit Atropin interessierten.

Die Darstellung erfolgte zunächst ausgehend von Benzoylameisensäure-äthylester durch Umsetzung nach *Grignard* mit dem entsprechenden Alkyl-, Allyl- bzw. Cyclohexylhalogenid. Die erhaltenen

¹⁾ Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung unter der Leitung von Hrn. Dr. *Gysel* ausgeführt.

²⁾ *R. Meier* und *K. Hoffmann*, *Helv. med. acta*, Suppl. VI, Pars physiol. et pharmacol. (Beil. zu Bd. 7), 106–125; *K. Miescher* und *K. Hoffmann*, *Helv.* **24**, 458–465 (1941); *K. Hoffmann*, *Helv.* **24**, Fasc. extraord. 36E–40E (1941).

Ester wurden durch Destillation gereinigt und direkt zu den freien Säuren (Ia—b und Id—f) verseift; die Phenyl-n-propyl-oxy-essigsäure (Ic) liess sich durch Hydrierung der Allyl-Verbindung (Ib) gewinnen.

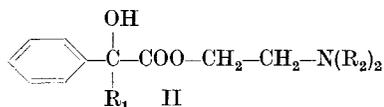
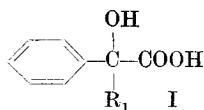


Tabelle I.

| Verbindung | R ₁ | Smp. |
|------------|---|----------|
| Ia | C ₂ H ₅ | 126° |
| b | CH ₂ —CH=CH ₂ | 105° |
| c | n-C ₃ H ₇ | 87–89° |
| d | n-C ₄ H ₉ | 94–96° |
| e | n-C ₅ H ₁₁ | 121–123° |
| f | C ₆ H ₁₁ (Cyclohexyl) | 161–162° |

Die Darstellung der basischen Ester (IIa—i) erfolgte durch Umsetzung der freien Säuren mit Chloräthyl-dimethylamin bzw. Chloräthyl-diäthylamin in der bereits früher¹⁾ ausführlich beschriebenen Weise. Die Ester IIa, c, d, f, g und i bildeten leicht krystallisierte Brommethyle, während die Brommethyle der Ester IIb, e und h nicht krystallisiert erhalten werden konnten.

Tabelle II.

| Verbindung | R ₁ | R ₂ | Derivat | Smp. |
|------------|---|-------------------------------|---------------|----------|
| IIa | C ₂ H ₅ | CH ₃ | Brommethylat | 183–185° |
| b | C ₂ H ₅ | C ₂ H ₅ | Hydrochlorid | 125–126° |
| c | CH ₂ —CH=CH ₂ | CH ₃ | Brommethylat | Öl |
| d | n-C ₃ H ₇ | CH ₃ | Brommethylat | 206–207° |
| e | n-C ₃ H ₇ | C ₂ H ₅ | Brommethylat | 217–218° |
| f | n-C ₄ H ₉ | C ₂ H ₅ | Hydrochlorid | 169–170° |
| g | n-C ₅ H ₁₁ | CH ₃ | Brommethylat | Öl |
| h | n-C ₅ H ₁₁ | CH ₃ | Brommethylat | 192–195° |
| i | n-C ₅ H ₁₁ | CH ₃ | Brommethylat | 192–193° |
| | n-C ₅ H ₁₁ | C ₂ H ₅ | Hydrochlorid | 141–142° |
| | n-C ₅ H ₁₁ | C ₂ H ₅ | Brommethylat | Öl |
| | C ₆ H ₁₁ (Cyclohexyl) | C ₂ H ₅ | Brommethylat | 187–189° |
| | | | Jodmethylat | 186–187° |
| | | | Chlormethylat | 202–203° |

Die pharmakologische Prüfung²⁾ hat ergeben, dass die oben beschriebenen Verbindungen (IIa—i) Atropin-ähnlichen Charakter aufweisen. Während die Toxizitätsverhältnisse nur in bescheidenem

¹⁾ R. Meier und K. Hoffmann, loc. cit.

²⁾ Durchgeführt in unserer biologischen Abteilung unter der Leitung von Hrn. Prof. Dr. Rolf Meier.

Masse voneinander differieren, ergeben sich hinsichtlich Antagonismus gegenüber dem Acetyl-cholin-Spasmus am isolierten Kaninchendarm wesentliche Unterschiede. Es zeigte sich hier eine gewisse Gesetzmässigkeit, indem bei zunehmender Kohlenstoffatomzahl die spasmolytische Wirksamkeit ebenfalls zunimmt. Die Wirkung des letzten Vertreters der angeführten Gruppe (III) liegt bei den meisten pharmakologischen Versuchsarten in der Grössenordnung des Atropins. Gewisse Nebenwirkungen des Atropins sind jedoch nicht so ausgeprägt.

Experimenteller Teil.

1. Phenyl-alkyl- und Phenyl-allyl-oxy-essigsäuren (Ia—f).

Diese Verbindungen wurden in Anlehnung an die bekannte Vorschrift für die Herstellung von Phenyl-äthyl-oxy-essigsäure-äthylester¹⁾ dargestellt. Die Grignard-Lösung eines entsprechenden Alkyl- bzw. Allyl-halogenids wurde langsam zu einer eisgekühlten ätherischen Lösung von Benzoyl-ameisensäure-äthylester²⁾ zugetropft und das Reaktionsgemisch nach 24-stündigem Stehen in üblicher Weise aufgearbeitet. Die erhaltenen Ester wurden destilliert und hierauf ohne weitere Reinigung direkt verseift.

Zur Darstellung von Ia, b, d bis f wurden die Lösungen der entsprechenden Äthylester (1 Teil) in Methanol (45 Teile) mit Kaliumcarbonat (0,8 Teil) und Wasser (7,5 Teile) 3 Stunden zum Sieden erhitzt. Der Alkohol wurde hierauf abgedampft, der wässrig-alkalische Rückstand ausgeäthert und dann angesäuert. Die durch Ausziehen mit Äther gewonnenen rohen Säuren stellten dickflüssige, meist spontan mit Krystallen durchsetzte Öle dar, die sich durch Aufstreichen auf eine Tonplatte von der öligen Beimischung abtrennen liessen. Zur Reinigung wurden sie aus wässrigem Äthanol (Ia, b, e, f) oder wässrigem Aceton (Id) umgelöst.

Die Säure (Ic) wurde durch Hydrierung von (Ib) in Natronlauge in Gegenwart von Rupe-Nickelkatalysator bei Zimmertemperatur hergestellt. Sie liess sich aus Methanol-Lygroin umkrystallisieren.

Die Analysenergebnisse sind in der nachstehenden Tabelle III zusammengestellt:

Tabelle III.

| Verbindung | Formel | Berechnet | | Gefunden | |
|------------|--|-----------|------|----------|------|
| | | C | H | C | H |
| Ib | C ₁₁ H ₁₂ O ₃ | 68,73 | 6,29 | 68,93 | 6,36 |
| c | C ₁₁ H ₁₄ O ₃ | 68,02 | 7,27 | 67,85 | 7,30 |
| d | C ₁₂ H ₁₆ O ₃ | 69,21 | 7,74 | 69,10 | 7,55 |
| e | C ₁₃ H ₁₈ O ₃ | 70,24 | 8,16 | 70,15 | 8,21 |
| f | C ₁₄ H ₁₈ O ₃ | 71,77 | 7,74 | 71,53 | 7,62 |

2. Basische Derivate (IIa bis i) der Phenyl-alkyl- und Phenyl-allyl-oxy-essigsäuren (Ia bis f).

Die zu veresternde Säure wurde jeweils mit Dimethylamino-äthylchlorid in Aceton oder mit Diäthylamino-äthylchlorid in Essigester unter Zusatz von Kaliumcarbonat 24 Stunden bei Siedetemperatur gerührt. Hierauf wurde abgenutscht, das Lösungsmittel

¹⁾ C. r. **135**, 628 (1902).

²⁾ Organic Syntheses, Coll. Vol. I, 236.

vertrieben und der Rückstand im Hochvakuum destilliert. Die freien Basen (IIa bis i) wurden in ihre Halogenmethylete bzw. Hydrochloride übergeführt und in Form eines solchen Derivates analysiert (vgl. Tabelle IV).

Tabelle IV.

| Ver- bindung | Analysiert wurden | Formel | Berechnet | | Gefunden | |
|-----------------|-------------------|----------------------|-----------|------|----------|------|
| | | | C | H | C | H |
| IIa | Brommethylat | $C_{15}H_{24}O_3NBr$ | 52,03 | 6,99 | 52,23 | 7,14 |
| b | Hydrochlorid | $C_{16}H_{26}O_3NCl$ | 60,84 | 8,30 | 60,68 | 8,24 |
| c | Brommethylat | $C_{16}H_{24}O_3NBr$ | 53,63 | 6,75 | 53,60 | 6,75 |
| d | Brommethylat | $C_{16}H_{26}O_3NBr$ | 53,33 | 7,27 | 53,37 | 7,22 |
| e | Hydrochlorid | $C_{17}H_{28}O_3NCl$ | 61,90 | 8,55 | 61,94 | 8,61 |
| f | Brommethylat | $C_{17}H_{28}O_3NBr$ | 54,54 | 7,54 | 54,30 | 7,41 |
| g | Brommethylat | $C_{18}H_{30}O_3NBr$ | 55,67 | 7,79 | 55,39 | 7,98 |
| h | Hydrochlorid | $C_{19}H_{32}O_3NCl$ | 63,76 | 9,01 | 62,84 | 8,96 |
| i | Brommethylat | $C_{21}H_{34}O_3NBr$ | 58,85 | 8,00 | 59,05 | 8,12 |

Die Analysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium unter der Leitung von Hrn. Dr. Gysel durchgeführt.

Forschungslaboratorium der *Ciba Aktiengesellschaft*, Basel.
Pharmazeutische Abteilung.

36. Über die Darstellung von basischen Estern IV

von K. Hoffmann und H. Schellenberg.

(14. XII. 46.)

Eine vor kurzem erschienene Arbeit von Rubin und Wishinsky¹⁾, in welcher über die Darstellung des 1-Phenyl-1-carbäthoxy-4-dimethylamino-cyclohexans (III) berichtet wird, veranlasst uns dazu, ähnliche Versuche, die im Zusammenhang mit der Darstellung basischer Ester von substituierten Essigsäuren vor einiger Zeit durchgeführt wurden²⁾, bekannt zu geben. Aus denselben Gedankengängen wie die amerikanischen Forscher heraus haben wir versucht, den basischen Teil aus dem Alkoholrest der letztgenannten Ester in den Säurerest zu verlegen, um auf diese Weise interessante Vergleichsverbindungen zu erhalten einerseits zu dem früher von uns beschriebenen Phenyl-cyclohexyl-essigsäure-diäthylamino-äthylester (VI)²⁾, welcher sich als Spasmolyticum unter dem Namen Trasentin H im Handel befindet, und andererseits zu dem 1-Methyl-4-phenyl-4-

¹⁾ Am. Soc. **68**, 828 (1946).

²⁾ Helv. med. Acta, Suppl. VI, Pars physiol. et pharmacol. (Beil. zu Bd. 7) 106-125; Helv. **24**, 458-465 (1941); **24**, Fasc. extraord. 36E-40E (1941).