H. Oelschläger, H.T. Oei, H. Linde und N. Brock

Synthese und Wirkung der Ringhydrierungsprodukte des Lidocains*)

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt am Main, und der Pharmakologischen Abteilung der Asta-Werke AG., Brackwede.
(Eingegangen am 10. Juni 1974).

Bei der Hydrierung des Benzolringes des Lokalanästhetikums Lidocain (**1**) entstehen 3 Stereoisomere. Ihre Konfiguration wurde durch Synthese geklärt. Als Leitungs- und Oberflächenanästhetikum ist nur das cis/cis-Isomer mit axialer Aminogruppe wirksam. Es erreicht etwas mehr als die halbe Wirksamkeit von **1**.

Synthesis and Activity of Hydrogenated Lidocaine Products

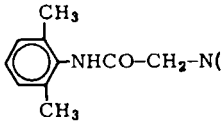
Three stereoisomers are formed by catalytic hydrogenation of the nucleus of the local anaesthetic Lidocaine (**1**). The configuration of these products was confirmed by synthesis. Only the cis/cis isomer with an axial amino group was found to be effective as a regional nerve block and topical anaesthetic, the activity being more than half that of **1**.

Die Struktur des 1948 in die Therapie eingeführten Lokalanästhetikums Lidocain (**1**, Xylocain^{R}) ist von vielen Forschern mit der Zielsetzung variiert worden, eine dem Lidocain überlegene Verbindung zu gewinnen. Bei diesen Synthesen wurden sowohl die Substitution am Benzolring als auch die Struktur der basischen Seitenkette geändert. Die Versuche, den Benzolring durch andere Aromaten oder planare Heterocyclen, z.B. Naphthalin, Diphenyl, Fluoren, Pyridin, Acridin, Chroman, Pyrazol, Isoxazol, Thiazol, Phenothiazin, Carbazol, aber auch Tetralin usw., zu ersetzen, führten nicht zu Verbindungen, die dem Xylocain in allen relevanten pharmakologischen Eigenschaften gleichwertig oder sogar überlegen waren. Im Hinblick auf diese weitreichende Modifikation des Anilidprinzips erstaunt die Tatsache, daß sich unter den mehr als 1500 synthetisierten und pharmakologisch geprüften Derivaten des Lidocains[1]) keine Cyclohexanderivate finden, deren Untersuchung eine Antwort auf die wichtige Frage gegeben hätte, welche Bedeutung der Planarität und dem aromatischen Charakter des Ringes für die lokalanästhetische Wirkung zukommen. Auch auf die unklaren Beziehungen zwischen Stereostruk-

*) Über die in dieser Arbeit niedergelegten Erkenntnisse wurde bereits von H. Oelschläger in mehreren Vorträgen berichtet (Berlin 1969, Saarbrücken 1971, Davos 1973, Bonn 1974).

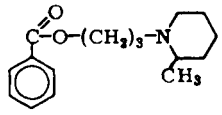
1 Siehe u.a.
P.P. Koelzer und K.H. Wehr, Arzneimittel-Forsch. *8*, 181 (1958); H. Grasshoff in „Fortschritte der Arzneimittel-Forschung", Vol. 4, S. 353, Birkhäuser Verlag Basel und Stuttgart *1962*; J. Büchi und X. Perlia in "Medicinal Chemistry", Vol. 11-III, S. 243, Academic Press New York und London *1972*.

tur, pharmakologischer Wirkung und Arzneistoffrezeptor hätte eine solche Studie erhellend gewirkt.

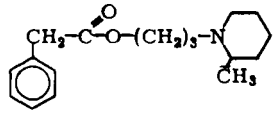


Lidocain

Über die Bedeutung des Benzolringes für die Wirkung lokalanästhesierender Verbindungen im Vergleich zu ihren Hexahydroderivaten liegen bisher nur wenige gezielte Untersuchungen vor. *Patel* und *Gisvold*[2] teilen mit, daß Ester der cis-4-Aminocyclohexancarbonsäure (also z.B. cis-Hexahydrobenzocain) anästhesierend wirken. β-Piperidino-n-buttersäureanilid und sein Hydrierungsprodukt haben auffälligerweise etwa die gleiche lokalanästhetische Wirkung[3], während bei den basischen Estern **3** und **4** Wirkungsunterschiede[4] zu den entsprechenden Cyclohexylverbindungen bestehen.



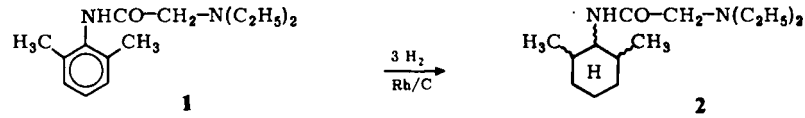
3



4

Aus der Cocainreihe ist durch die klassischen Untersuchungen von *Gottlieb*[5] bekannt, daß auch der Stereostruktur entscheidende Bedeutung für die Intensität der lokalanästhetischen Wirkung zukommt. Spätere Untersuchungen ergaben, daß das L-ψ-Cocain mit äquatorialem Carbomethoxy-Rest viel schwächer wirkt als das L-Cocain mit axialer Anordnung dieser Gruppe. Wesentlich stärker als L-ψ-Cocain anästhesiert sein rechtsdrehender Antipode.

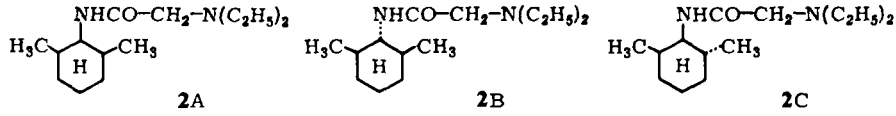
Infolge der vicinalen Substituenten waren vom Cyclohexanderivat **2** des Lidocains 3 Diastereomere zu erwarten, von denen zwei in der Mesoform und eines als Antipodenpaar anfallen mußten. Wir versuchten zunächst, diese 3 Stereoisomere von **1** durch Hydrierung des Ringes und sc Auftrennung des Isomerengemisches zu gewinnen.



1 **2**

2 R.K. Patel und O. Gisvold, J. Amer. pharmac. Assoc., sci. Edit. *42*, 321 (1953).
3 A.E. Wilder Smith und E. Hofstetter, Helv. chim. Acta *38*, 1085 (1955).
4 S.M.Mc Elvean und T.P. Carney, J. Amer. chem. Soc. *68*, 2592 (1946).
5 R. Gottlieb, Arch. exper. Path. Pharmakol. *97*, 113 (1923).

Die Hydrierung von **1** gelang ohne Schwierigkeiten bei 20° und 60 atü im Magnet-Hubautoklaven bei Verwendung von Rh/C (10 %). Von den Lösungsmitteln Eisessig, Methanol oder Wasser übte keines einen besonderen Einfluß auf die Geschwindigkeit der Hydrierung aus, während in Dioxan kein H_2 aufgenommen wurde. Die für die Hydrierung von 0,01 mol **1** erforderliche Menge H_2 wurde bei 20° in etwa 30 min verbraucht, bei 50° in 5–10 min. Dc ließen sich die 3 Stereoisomere nicht einwandfrei nebeneinander nachweisen, wohl aber gc an einer Polyäthylenglykol-4000-Säule (s. Abb. 1). Zum besseren Verständnis der Tab. 1 seien die Konfigurationen der einzeln synthetisierten Stereoisomere schon hier mitgeteilt:



2A **2B** **2C**

2A ist das cis/cis-Derivat, **2B** ist die trans/trans-Verbindung und 2C ist das cis/trans-Isomer.

Durch Zugabe dieses authentischen Materials bei der gc Analyse war aufgrund der Peakvergrößerung dem Isomer mit der Retentionszeit 79 min die Struktur des cis/cis-Derivats, dem Isomer mit der Retentionszeit 86 min die Struktur des trans/trans-Derivats und dem Isomer mit der Retentionszeit 104 min die Struktur des cis/trans-Derivats zuzuweisen.

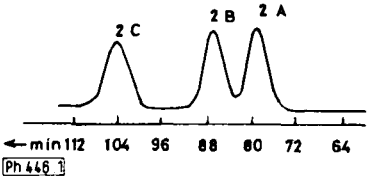


Abb. 1: *Gaschromatogramm der drei stereoisomeren Hexahydrolidocaine (Ofentemp. 120°)*

Das Verhältnis der bei den verschiedenen Hydrieransätzen angefallenen Isomere wurde durch Planimetrie ermittelt (s. Tab. 1).

Wie Tab. 1 ausweist, entsteht das Stereoisomer **2A** in Mengen von 28–49 %, das Stereoisomer **2B** in Mengen von 1–6,5 % und das Stereoisomer 2C in Mengen von 49–67 %. 2C stellt also das Hauptprodukt der Hydrierung dar, weitgehend unabhängig vom Solvens, von der Temperatur und von der Tatsache, ob **1**-Base oder **1**-HCl eingesetzt wird. Diese Hydrierungsergebnisse bestätigen prinzipiell die ältere und die modernere thermodynamische Interpretation der *Skita*-Regel, wonach im allgemeinen bei Reduktion im sauren Milieu die cis-Isomere, im neutralen und besonders im alkalischen Milieu dagegen vorwiegend die trans-Isomere entstehen.

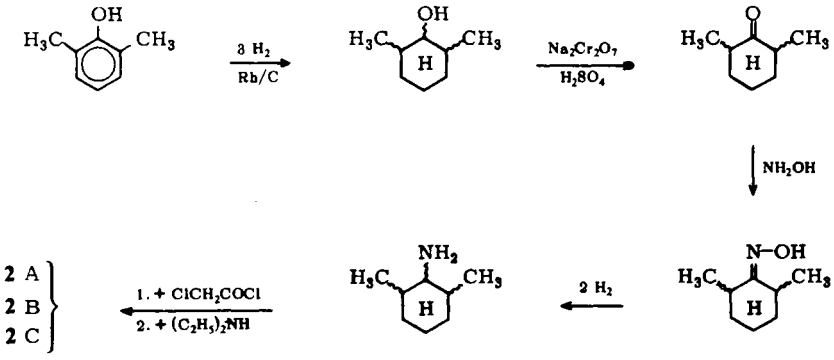
Tab. 1: Hydrierung des Lidocains (Produkte in %)

Solvens	t°	2A	2B	2C
Eisessig*)	20	43,8	2,4	53,8
Methanol*)	20	28,3	4,2	67,4
Eisessig*)	50	40,5	6,5	53,0
Eisessig**)	20	48,7	1,7	49,7
Methanol**)	20	40,0	3,5	56,4
Wasser**)	20	43,3	2,9	53,8
Eisessig**)	50	48,2	1,2	50,1
Methanol**)	50	39,8	3,1	57,1

*) hydriert wurde Lidocain-Base,**) hydriert wurde Lidocain-HCl

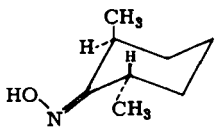
Thermodynamisch gesehen fällt bei der katalytischen Hydrierung gewöhnlich das instabilste, unter den Bedingungen gerade noch beständige Produkt an. In Eisessig wurde die größte Menge an thermodynamisch weniger begünstigten Produkten (cis/cis und cis/trans) erhalten, während sich in Methanol der cis/cis-Anteil verkleinerte und der cis/trans- und trans/trans-Anteil vergrößerten. Die Ausbeute an dem thermodynamisch stabilsten trans/trans-2 konnte durch basische Zusätze (NaOH, Triäthylamin) bei der Hydrierung nicht gesteigert werden.

Eine Auftrennung des Stereoisomerengemisches durch SC gelang nicht. Auch stärker polare Vorstufen, z.B. die Chloracetylderivate des 2,6-Dimethylcyclohexylamins, konnten an einer Kieselgelsäule nicht sauber separiert werden. Wir entschlossen uns daher zu getrennten Synthesen von 2A, 2B und 2C, z.T. unter Rückgriff auf Arbeiten über Zwischenprodukte von *Cornubert* und Mitarbeitern[6], auf folgendem Wege, der vom vicinalen m-Xylenol ausgeht:

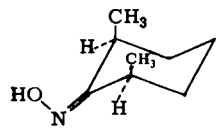


6 R. Cornubert, P. Anziani, R. André, M.De. Demo, R. Joly und P. Robinet, Bull. Soc. chim. France *12*, 367 (1945).

Die Ringhydrierung des vicinalen m-Xylenols erfolgte mit Rh/C (10 %) in Wasser bei 50° und 60 atü. Das erhaltene Gemisch der 3-Cyclohexanole wurde in konz. Schwefelsäure mit Natriumdichromat oxidiert und die zwei 1,3-(cis bzw. trans)-Dimethylcyclohexanone*) mit Hydroxylaminhydrochlorid umgesetzt. Während die französichen Autoren[6] die beiden Ketoxime mühsam und verlustreich durch fraktionierte Kristallisation aus Äthanol bzw. Methanol getrennt haben (ohne Ausbeutenangabe!), ist uns die Trennung durch SC an Kieselgel mit Methylenchlorid gelungen. An einer 1 m langen Säule wurden in der 1. Fraktion 24 % des trans-Dimethylcyclohexanonoxims**), danach eine Mischfraktion und als 3. Fraktion 62 % des cis-Dimethylcyclohexanonoxims erhalten. Der Verlauf der SC wurde gc kontrolliert. Die Konfiguration der beiden Oxime ergab sich aus den NMR-Spektren (Vergleich der Halbwertsbreiten und der chemischen Verschiebung der C-2- und C-6-Wasserstoffatome). Dem trans-Dimethylcyclohexanonoxim **(5)** kommt demnach der Schmp. 118° und dem cis-Dimethylcyclohexanonoxim **(6)** der Schmp. 76–77° zu:



5



6

Die Reduktion des trans-Dimethylcyclohexanonoxims mit Na in abs. Äthanol zum Cyclohexylaminderivat und dessen Umsetzung mit Chloracetylchlorid und Diäthylamin ergab das Stereoisomer 2C (cis/trans-Derivat). Das cis-Dimethylcyclohexanonoxim war das Ausgangsmaterial für die Stereoisomere **2A** und **2B**, denn seine Hydrierung mit Pt/C in Essigsäure/Salzsäure sowie analoge Umsetzung des gewonnenen Amins mit Chloracetylchlorid und Diäthylamin führte zum reinen Stereoisomer 2A, während die Reduktion des cis-Dimethylcyclohexanonoxims mit Na in Äthanol und analoge Umsetzung das Isomer 2B lieferten.

Die 3 Stereoisomere unterscheiden sich in ihren Schmelzpunkten:

2A (cis/cis):	Schmp. 119°	(aus Petroläther)
2B (trans/trans):	Schmp. 158°	(aus Petroläther)
2C (cis/trans);	Schmp. 84°	(aus Petroläther)

und in ihren IR- und NMR-Spektren:

*) Der Nachweis der 2 Cyclohexanone und des cis- und trans-Dimethylcyclohexanonoxims gelang durch GC an einer Polyäthylenglykol-4000-Säule.

**) Infolge der besonderen stereochemischen Verhältnisse existiert nur ein trans-1,3-Dimethylcyclohexanonoxim als Antipodenpaar.

Tab. 2: IR-Frequenzen (KBr)

Nummer	Konfiguration	NH-Streck	C=O-Streck	NH-Def. + C-N-Streck
2A	cis/cis	3345 cm^{-1}	1670 cm^{-1}	1500 cm^{-1}
2B	trans/trans	3285 cm^{-1}	1640 cm^{-1}	1510 cm^{-1}
2C	cis/trans	3300 cm^{-1}	1640 cm^{-1}	1500 cm^{-1}
1		3250 cm^{-1}	1663 cm^{-1}	1498 cm^{-1}

Tab. 3: IR-Frequenzen (CCl_4)

Nummer	Konfiguration	NH-Streck	C=O-Streck	NH-Def. + C-N-Streck
2A	cis/cis	3352 cm^{-1}	1678 cm^{-1}	1495 cm^{-1}
2B	trans/trans	3348 cm^{-1}	1675 cm^{-1}	1508 cm^{-1}
2C	cis/trans	3352 cm^{-1}	1670 cm^{-1}	1499 cm^{-1}
1		3320 cm^{-1}	1688 cm^{-1}	1488 cm^{-1}

Aus den NMR-Spektren der 3 Verbindungen konnte unter Berücksichtigung ihrer Konformation die Stellung der 3 Substituenten abgeleitet werden. Da die Kopplungskonstanten wegen des komplexen Charakters der Signale nicht zu ermitteln waren, zogen wir die Halbwertsbreiten und die chemischen Verschiebungen der α-Protonen zur Identifikation heran. Für das zweifellos in all-äquatorialer Anordnung vorliegende Stereoisomer 2B folgte auf diese Weise die trans/trans-Stellung der 3 Substituenten, während sich für 2A cis/cis- und für 2C cis/trans-Anordnung ergibt. Beim Stereoisomer 2A dürfte das Konformeren-Gleichgewicht bei Raumtemperatur weitgehend auf der Seite des Konformers mit äquatorialer Anordnung der beiden Methylgruppen und axialer Stellung der substituierten Aminogruppe liegen. Die gleichen Zuordnungen ließen sich auch an der 2A-Vorstufe, dem N-Chloracetylderivat des 2,6-Dimethylcyclohexylamins treffen.

Die pharmakologische Prüfung der 3 Stereoisomere neben Lidocain als Standard wurde in der Pharmakologischen Abteilung der Asta-Werke, Brackwede, unter Leitung von Herrn Prof. Dr. *N. Brock* und Herrn Dr. *B. Neteler* durchgeführt. Die Toxizitätsversuche wurden an der Maus, Stamm Swiss albino, nach intraperitonealer Gabe der Prüfsubstanzen durchgeführt. Aus den entsprechenden Wirkungsgeraden wurden folgende DL_5-Werte ermittelt:

Verbindung	DL_5[mg/kg]
1	215
2 A	464
2 B	215
2 C	464

Die Prüfung auf Leitungsanästhesie erfolgte am Ischiadikus-Präparat der Ratte in einer modifizierten Anordnung nach *Lembeck*[7]. Als Kriterium der Wirkung galt für die motorische Leitung die Dauer der vollständigen Parese, gemessen im Abstand von 5 min; als Maß eines leitungsanästhetischen Effektes auf die sensiblen Fasern wurde eine CE 45 [mg/ml] bestimmt, das heißt eine Konzentration, bei der ein Sensibilitätsausfall von 45 min erreicht wurde.

Die Ergebnisse beider Prüfungen sind in der folgenden Aufstellung zusammengefaßt:

Verbindung	Konzentration [mg/ml]	Parese [min]	CE 45-Wert [mg/ml]
1	5	18	7,8
	10	57	
	20	72	
2 A	5	0	13
	10	26	
	20	57	
2 B	10	0	unwirksam
	20	9	
2 C	10	10	15
	20	18	

Für die Prüfverbindungen bestand folgende Reihenfolge der Wirksamkeit: Am stärksten wirksam war die Verbindung **1**, es folgte Verbindung **2A** vor Verbindung **2C**, die nur noch einen Sensibilitätsausfall bewirkte. Verbindung **2B** erwies sich als unwirksam.

Die Prüfung der Oberflächenanästhesie wurde an der Cornea des Meerschweinchens durchgeführt [modifizierte Methode nach *Chance* und *Lobstein*[8]].

Die Prüfsubstanz wurde mit einer starren Schlundsonde 30 sec lang auf die Cornea geträufelt. Am Ende der Applikation wurde die überflüssige Lösung mit einem Tupfer abgesaugt. Dann wurde mit einer Reizborste im Abstand von 5 min jeweils dreimal gereizt, und zwar so, daß die Cornea leicht eingedellt war. Kriterium der Anästhesie: Ausbleiben des Lidreflexschlages nach dem 3. Reiz.

Ergebnis: Bei einer Dosierung bis 20 mg/ml waren die Verbindungen **2B** und **2C** wirkungslos, während **2A** bei 20 mg/ml eine Oberflächenanästhesie von 4,9 min und Verbindung **1** von 8,1 min bewirkte.

7 F. Lembeck, Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Pathol. Pharmakol. *217*, 274 (1953).
8 M. R. A. Chance und H. Lobstein, J. Pharmacol. exp. Therapeut. *82*, 203 (1944).

Im Niesreflex am Kaninchen nach *Nieschulz*[9] ergab sich für die Stereoisomere keine Wirkung bei Applikation von 20 mg/ml, während 1 bei dieser Dosierung eine Wirkungsdauer von 3 Minuten hatte.

Zusammenfassend resultiert das interessante Bild, daß die 3 Stereoisomere ein sehr unterschiedliches pharmakologisches Wirkungsspektrum besitzen. Das trans/trans-Isomer hat die gleiche Toxizität bei intraperitonealer Gabe wie die Standardsubstanz Lidocain, die beiden anderen Stereoisomere sind wesentlich weniger toxisch. In der Leitungs- und Oberflächenanästhesie ist nur das cis/cis-Isomer wirksam. In beiden Tests erreichte es etwas mehr als die halbe Wirksamkeit des Lidocains.

Von besonderem Interesse dürfte die Beobachtung sein, daß dem trans/trans-Isomer mit all-äquatorialer Anordnung der 3 Substituenten - es entspricht räumlich wenigstens annähernd dem Lidocain - praktisch keine Wirkung zukommt. Einen Fingerzeig auf die Rezeptorstruktur gibt die Tatsache, daß von den 3 Stereoisomeren nur jenes mit axialer Aminogruppe lokalanästhetisch wirkt.

Unsere vorstehenden Untersuchungen haben bewiesen, daß der aromatische Ring für die lokalanästhesierende Wirkung des Lidocains essentiell ist. In z.Zt. laufenden Untersuchungen wird die Frage zu klären versucht, ob der Planarität oder dem aromatischen Charakter des Ringes vorrangige Bedeutung für die Wirkung zukommt.

Wir danken Herrn *O. Schreiber* für umsichtige Mitarbeit und dem Fonds der Chemischen Industrie, Frankfurt/Main, für finanzielle Unterstützung.

Beschreibung der Versuche

1. *Hydrierung des Lidocains*

Die Ringhydrierungen des Lidocains wurden in einem 125-ml-Magnet-Hubautoklaven (Hofer, Hochdruckappparatebau, Mühlheim/Ruhr)ausgeführt. In 50 ml Solvens wurden jeweils 0,01 mol (2,34 g) Lidocain-Base vom Schmp. 67° oder 0,01 mol (2,7 g) Lidocain-HCl vom Schmp. 129° eingesetzt. Katalysator: 10proz. Rh/C (*Degussa*/Hanau). Die Hydrierungen erfolgten unter 60 atü bei 20° bzw. 50°; die erforderliche H_2-Menge wurde rasch (5–30 min) in Abhängigkeit vom Solvens verbraucht. Das Katalysatorfiltrat befreite man vom Lösungsmittel und analysierte den Rückstand gc an einer Polyäthylenglykol-4000-Säule bei einer Ofentemp. von 120°. Die GC wurden durch Planimetrie ausgewertet. Die Ergebnisse sind auszugsweise in Tab. 1 niedergelegt.

2. *Synthesen der Verbindungen 2A, 2B und 2C*
2.1. *1,3-Dimethylcyclohexanol-(2)*

61 g (0,5 mol) vic.-m-Xylenol wurden in 36 g Wasser suspendiert und bei 50° unter 60 atü in Gegenwart von 6,4 g Rh/C, 10proz. (*Degussa*/Hanau), in einem 250-ml-Magnet-Hubautoklaven (*Hofer*) hydriert. In 30 min wurden 33 l H_2 (~98 % der ber. Menge) aufgenommen, dann kam

9 O. Nieschulz, I. Hoffmann, K. Popendiker und H. Schumacher, Arzneimittel-Forsch. *7*, 259 (1957).

die Hydrierung zum Stillstand. Die Absorptionsrate betrug ca. 1 l/min. Der Katalysator wurde abfiltriert, mit Methanol ausgewaschen und das Filtrat vom Lösungsmittel befreit. Das Gemisch der drei stereoisomeren 1,3-Dimethylcyclohexanole-(2) wurde einer Wasserdampfdestillation unterworfen, das Destillat mit Kochsalz versetzt und fünfmal mit je 100 ml Äther extrahiert. Nach Abdampfen des Äthers verblieben 60 g Rohmaterial, die bei 17 Torr fraktioniert wurden. Die Hauptfraktion siedete bei 65–66°, Lit.[10]: Sdp.$_{760}$ 172°. Farbloses, intensiv riechendes Öl, n^{20} 1,4592, Lit.[10]: n^{20} 1,4612. Ausbeute: 84 % d. Th.

2.2. *1,3-Dimethylcyclohexanon-(2)*

Die Oxidation des unter 2.1. erhaltenen Stereoisomerengemisches erfolgte in Anlehnung an eine Vorschrift von *Trave* und *Garanti*[11]: 89,6 g (0,7 mol) 1,3-Dimethylcyclohexanol-(2) [Hauptfraktion gemäß 2.1.] wurden mit einer Lösung von 148 g (0,56 mol) Natriumdichromat in 120 g konz. Schwefelsäure und 57 ml Wasser zu 1,3-Dimethylcyclohexanon-(2) oxidiert. Die Zugabe erfolgte durch kontinuierliches Zutropfen unter intensivem Rühren bei 20–30°. Anschließend wurde noch eine halbe h weitergerührt. Das Reaktionsgemisch schüttelte man fünfmal mit je 100 ml Äther aus. Die ätherische Phase wurde zunächst mit 15proz. Natronlauge, danach mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Der nach Entfernen des Äthers verbliebene Rückstand wurde fraktioniert. Der Hauptlauf ging zwischen 172 und 174° (760 Torr) über: Farbloses Öl von intensivem Geruch, n^{20} 1,4459, Lit.[11]: 1,4480–1,4483. Ausbeute: 79 % d. Th.

Das GC (Polyäthylenglykol-4000-Säule, Ofentemp. 140°) des Hauptlaufs zeigte zwei dicht nebeneinanderliegende Peaks: cis-1,3-Dimethylcyclohexanon-(2) und trans-1,3-Dimethylcyclohexanon-(2).

2.3. *1,3-Dimethylcyclohexanonoxim-(2)*

10 g (0,08 mol) der stereoisomeren 1,3-Dimethylcyclohexanone-(2) [Hauptfraktion gem. 2.2.] wurden mit 8,4 g (0,12 mol) Hydroxylaminhydrochlorid und 10,7 g Natriumacetat in 50 ml Methanol 75 min unter Rückfluß erhitzt. Durch Zugabe von 650 ml Wasser wurde das Oximgemisch gefällt. Die zunächst ölig anfallenden Oxime kristallisierten über Nacht im Eisschrank. Ausbeute 8,7 g (77 % d. Th.), Schmelzintervall 50–100°.

Sowohl im DC als auch im GC (s. Abb. 2) zeigten sich zwei Flecke (A und B) bzw. 2 Peaks. Bei A handelt es sich um das cis-Oxim und bei B um das trans-Oxim. Die Zuordnungen basieren auf NMR-Spektren.

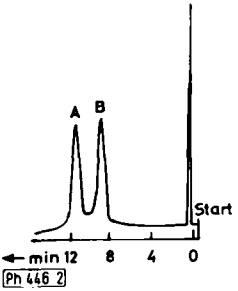


Abb. 2: Gaschromatogramm des Oximgemisches (Ofentemp. 140°)

10 A. Skita, Ber. dtsch. chem. Ges. *56*, 2234 (1923).

11 R. Trave und L. Garanti, Rend. Ist. lombardo Sci., Pt. i. Classe. sci. mat. e nat. *94A*, 422 (1960).

DC: Kieselgel G (Merck/Darmstadt), Chloroform als Fließmittel. Substanz A: hRf 15, Substanz B: hRf 35. GC: Polyäthylenglykol-4000-Säule. Ofentemp. 140°, Bruttoretentionszeit für B 9,4 und für A 11,8 min.

Die präparative Trennung der beiden Isomere erfolgte durch SC, die laufend gc kontrolliert wurde. In ein Glasrohr von 92 cm Länge und 5,5 cm Durchmesser wurden 800 g Kieselgel (0,05–0,2 mm, Merck/Darmstadt) mit Methylenchlorid eingeschlämmt. Dann brachte man 40 g des in CH_2Cl_2 gelösten Stereoisomerengemisches auf die Säule. Mit 4,5 l CH_2Cl_2 konnten 9,5 g (23,7 % des Ansatzes) des trans-Oxims in reiner Form eluiert werden. Die farblosen Kristalle von durchdringendem Geruch schmolzen zwischen 118 und 119° (Methanol), Lit.[6]: Schmp. 118°. Mit weiteren 2 l CH_2Cl_2 wurden 5,6 g (14 % des Ansatzes) eines cis/trans-Oximgemisches eluiert. Nennenswerte Mengen des cis-1,3-Dimethylcyclohexanonoxims-(2) ließen sich erst mit dem stärker polaren Aceton von der Säule waschen. Es konnten 24,7 g (61,7 % des Ansatzes) des cis-Isomers isoliert werden, Schmp. 76–77° (Petroläther), Lit.[6]: 79°.

Insgesamt wurden von 40 g des eingesetzten Oximgemisches 39,8 g (99,8 %) wiedergewonnen, davon 85 % in Form der reinen Stereoisomere.

2.4. Chloressigsäure-2,6-dimethylcyclohexylamide

2.4.1. Chloressigsäure-2,6-dimethylcyclohexylamid

Das trans-1,3-Dimethylcyclohexanonoxim-(2) wurde mit Na in abs. Äthanol nach *Skita*[10] reduziert: 14,1 g (0,1 mol) trans-1,3-Dimethylcyclohexanonoxim-(2) löste man in 500 ml abs. Äthanol und versetzte mit dem vierfachen Überschuß (36,8 g = 1,6 gAt) Na während 1 h in kleinen Mengen. Bei einem zu stürmischen Verlauf der Reaktion wurde mit einem Eisbad gekühlt. Nach 7 h Rühren bei 20–30° wurden die Natriumreste durch Zugabe von wenig Wasser zerstört. Das Reaktionsgemisch wurde unter Eiskühlung mit konz. Salzsäure angesäuert und das Äthanol abdestilliert. Man löste den Rückstand in Wasser, alkalisierte vorsichtig unter Eiskühlung mit 15proz. NaOH und schüttelte fünfmal mit je 100 ml Äther aus. Die ätherische Phase wurde dreimal mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und dann der Äther abdestilliert. Der Rückstand wurde wegen seiner Flüchtigkeit und Tendenz zur Carbonatisierung sofort mit Chloracetylchlorid umgesetzt. Hierzu löste man ihn in 300 ml trockenem Aceton, fügte 10 g $NaHCO_3$ hinzu und ließ unter Rühren 17 g (0,15 mol) Chloracetylchlorid in 20 ml trockenem Aceton zutropfen. Danach wurde noch 4 h weitergerührt, dann das Aceton abdestilliert und der Rückstand mit Wasser versetzt. Man extrahierte fünfmal mit je 100 ml Äther, wusch die ätherische Phase mit Wasser, trocknete über Na_2SO_4 und verjagte den Äther. Ausbeute 4,1 g (20 % d. Th.), farblose Kristalle vom Schmp. 84° (Petroläther).

$C_{10}H_{18}ClNO$ (203,7) Ber.: Cl 17,4 %, N 6,9 %; Gef.: Cl 17,6 %, N 7,0 %.

Die Konfiguration der Verbindung ergab sich aus dem Vergleich ihres NMR-Spektrums mit den Spektren von 2.4.2. und 2.4.3.

2.4.2. Chloressigsäure-cis, cis-2,6-dimethylcyclohexylamid

cis-1,3-Dimethylcyclohexanonoxim-(2) wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von *Skita*[10] mit 10proz. Pt/C bei 50° unter 20 atü hydriert: Hierzu wurden 14,1 g (0,1 mol) des Oxims in 100 ml konz. Essigsäure und 6 ml konz. Salzsäure gelöst. Katalysator: 5 g Pt/C (10 proz.) (Degussa/Hanau). In 7 min wurden 3,25 l H_2 (= 73 % der ber. Menge) aufgenommen, dann kam die Hydrierung zum Stillstand. Man filtrierte vom Katalysator ab, machte das Filtrat unter Eiskühlung alkalisch und schüttelte fünfmal mit je 100 ml Äther aus. Die ätherische Phase wurde dreimal mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und der Äther abdestilliert. Der Rückstand wurde sofort analog 2.4.1. mit Chloracetylchlorid umgesetzt. Ausbeute 5,5 g (27 % d. Th.), farblose Kristalle vom Schmp. 119° (Petroläther).

$C_{10}H_{18}ClNO$ (203,7) Ber.: Cl 17,4 %, N 6,9 %; Gef.: Cl 17,4 %, N 6,5 %.

Die Konfiguration der Verbindung ergab sich aus dem Vergleich ihres NMR-Spektrums mit den Spektren von 2.4.1. und 2.4.3.

2.4.3. Chloressigsäure-trans, trans-2,6-dimethylcyclohexylamid

Die Reduktion des cis-1,3-Dimethylcyclohexanonoxims-(2) und seine Umsetzung mit Chloracetylchlorid erfolgten analog 2.4.1.

Ausbeute 3,6 g (17 % d. Th.), farblose Kristalle vom Schmp. 158° (Aceton).

$C_{10}H_{18}ClNO$ (203,7) Ber.: Cl 17,4 %, N 6,9 %; Gef.: Cl 17,4 %, N 6,9 %.

Die Konfiguration der Verbindung ergab sich aus dem Vergleich ihres NMR-Spektrums mit den Spektren von 2.4.1. und 2.4.2.

2.5. *Diäthylaminoessigsäure-2,6-dimethylcyclohexylamide*

2.5.1. Diäthylaminoessigsäure-cis, cis-2,6-dimethylcyclohexylamid (2A)

2,0 g (0,01 mol) Chloressigsäure-cis, cis-2,6-dimethylcyclohexylamid löste man in 40 ml trockenem Toluol, fügte 1 g $NaHCO_3$ hinzu, versetzte mit 2,8 g (0,04 mol) Diäthylamin in 10 ml trockenem Toluol und erhitzte 12 h unter Rückfluß. Das Reaktionsgemisch wurde dreimal mit Wasser gewaschen, anschließend dreimal mit 12,5 proz. Salzsäure ausgeschüttelt. Man alkalisierte und schüttelte fünfmal mit je 20 ml Äther aus. Die Ätherphase wurde mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und dann das Solvens abdestilliert. Ausbeute 2,1 g (87,5 % d. Th.), farblose Kristalle vom Schmp. 48–49° (Petroläther).

$C_{14}H_{28}N_2O$ (240,4) Ber.: C 69,9 %, H 11,7 %, N 11,7 %; Gef.: C 69,2 %, H 11,3 %, N 11,8 %.

2.5.2. Diäthylaminoessigsäure-trans, trans-2,6-dimethylcyclohexylamid (2B)

Die Darstellung erfolgte analog 2.5.1. Ausbeute 1,8 g (75 % d. Th.), farblose Kristalle vom Schmp. 75–76° (Petroläther).

$C_{14}H_{28}N_2O$ (240,4) Ber.: C 69,9 %, H 11,7 %, N 11,7 %; Gef.: C 69,5 %, H 11,5 %, N 11,7 %.

2.5.3. Diäthylaminoessigsäure-cis, trans-2,6-dimethylcyclohexylamid (2C)

Die Darstellung erfolgte analog 2.5.1. Ausbeute 1,2 g (50 % d. Th.), farblose Kristalle vom Schmp. 45–46° (Petroläther).

$C_{14}H_{28}N_2O$ (240,4) Ber.: C 69,9 %, H 11,7 %, N 11,7 %, Gef.: C 69,9 %, H 11,4 %, N 11,8 %.

2.6. *Versuch einer vereinfachten Synthese der 3 Stereoisomere*

2,6-Xylidin wurde mit 10 proz. Rh/C zum Gemisch der 3 stereoisomeren Cyclohexylamine reduziert und dieses Gemisch mit Chloracetylchlorid acetyliert. Die Auftrennung der 3 Chloracetylderivate durch SC (Kieselgel/Benzol) an einer Säule von 145 cm Länge, ϕ 1,5 cm, erbrachte nach Einsatz von mehr als 3 l Benzol in der 1. Fraktion nur das reine cis, cis-Derivat, während die zwei anderen Isomere als nicht trennbares Gemisch folgten.

Im analytischen Maßstab gelang die Trennung der 3 isomeren Chloracetylderivate gut durch GC an einer Polyäthylenglykol-20000-Säule bei einer Ofentemp. von 150° (s. Abb. 3). Die Bruttoretentionszeiten betrugen für das cis/cis-Derivat 22,4 min, trans/trans-Derivat 25,1 min, cis/trans-Derivat 27,9 min.

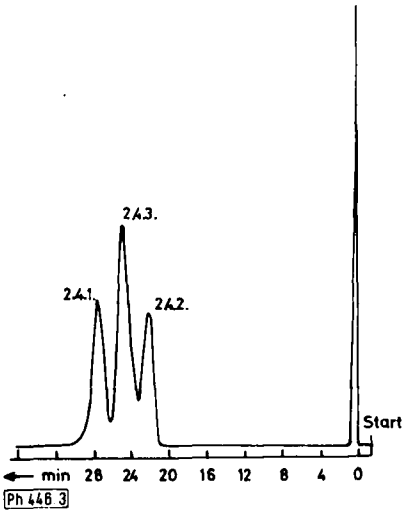


Abb. 3: Gaschromatogramm des Gemisches der 3 Chloracetylderivate (Ofentemp. 150°)

3. *Analytik*

3.1. Gaschromatographie

GC: Gaschromatograph F 20 mit FID und Hitachi-Schreiber (Bodenseewerk Perkin-Elmer/Überlingen). Säulenlänge 2 m. Stationäre Phase: silanisiertes Kieselgel (0,2–0,3 mm, Merck/Darmstadt) als Träger, imprägniert mit 5 % Polyäthylenglykol-4000 (Schuchardt/München) oder 5 % Polyäthylenglykol-20000 (Merck/Darmstadt). Trägergas: Stickstoff mit einem Gasfluß von 20 ml/min. Die Ofentemp. lagen etwa 20° unter den Einspritztemp..

3.2. IR-Spektren: Spektrometer 221 (Bodenseewerk Perkin-Elmer/Überlingen) (KBr-Preßlinge und CCl_4-Lösungen).

3.3 NMR-Spektren: Varian A-60 A. Die τ-Angaben in ppm erfolgten gegen TMS = 10. Lösungsmittel: Deuterochloroform.

Anschrift: Prof. Dr. H. Oelschläger, 6 Frankfurt/M., Georg-Voigt-Str. 14 [Ph 446]