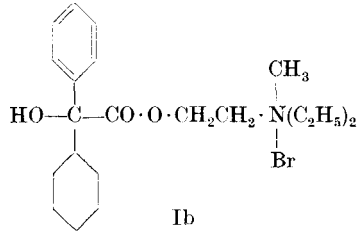
254. Über die Darstellung von basischen Estern V[1])

von **K. Scholz, M. Spillmann, E. Tagmann** und **K. Hoffmann.**

(27. VIII. 52.)

In Mitteilungen aus unsern Laboratorien, die schon mehr als 10 Jahre zurückliegen[2]), wurde über Herstellung, Eigenschaften und pharmakologische Wirkungen der basischen Ester von Diphenyl-, Phenylcyclohexyl- und Dicyclohexylessigsäuren berichtet[3]). Diese Verbindungen haben sich als Spasmolytica mit gleichzeitig muskulotroper und neurotroper Wirkung klinisch bewährt. Dennoch besteht ein Bedürfnis nach weiteren Substanzen mit möglichst spezifischer Wirkungsweise. In der grossen Reihe der in unsern Laboratorien hergestellten basischen Ester fanden sich Verbindungen, die praktisch nur die eine Wirkungskomponente aufweisen. Auf Grund eingehender pharmakologischer und klinischer Untersuchungen erwies sich das von uns bereits früher beschriebene[1]), unter der Präparaten-Nr. 5473 geprüfte Brommethylat des Phenyl-cyclohexyl-oxy-essigsäure-diäthylaminoäthylesters (Ib)



Ib

als eine Substanz, die ausgesprochene parasympathicolytische Wirkungen besitzt[4]). Sie kommt demnächst unter dem geschützten Namen „Antrenyl" zur praktischen Verwendung.

Im Zusammenhang mit der Herstellung, den Eigenschaften und den Reinheitsprüfungen der verschiedenen von uns dargestellten

[1]) 4. Mitteilung: *K. Hoffmann & H. Schellenberg*, Helv. **30**, 295 (1947).

[2]) *R. Meier & K. Hoffmann*, Helv. Med. Acta, Suppl. VI (Beil. zu Bd. **7**), 106 (1941). *K. Miescher & K. Hoffmann*, Helv. **24**, 458 (1941). *K. Hoffmann*, Helv. **24**, 36E (1941).

[3]) Zwei Verbindungen dieser Reihe, nämlich die Hydrochloride des Diphenylessigsäure-diäthylamino-äthylesters bzw. des Phenylcyclohexyl-essigsäure-diäthylaminoäthylesters, befinden sich seit langem unter der Marke „Trasentin" im Handel.

[4]) *Barrett* et al., Trasentine analogues inhibitors of gastric secretion; Federation Proc. **10**, 278 (1951); *H. Bein, F. Gross, W. Schuler & J. Tripod*, Schweiz. med. Wschr. (im Druck); *Cameron* et al., Sympathetic ganglionic blocking activity of Trasentine hydrochloride and some of its homologues, Federation Proc. **10**, 284 (1951); *L. Demling, H. Kinzlmeier & N. Henning*, Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung inhibitorischer Pharmaka am menschlichen Magen, Gastroenterologia **78**, 283 (1952).

basischen Ester konnten einige interessante Befunde erhoben werden, die hier mitgeteilt werden sollen. Gleichzeitig wird auch kurz berichtet über einige weitere Derivate, die wir herstellten, um vermehrten Einblick in die Zusammenhänge zwischen chemischer Konstitution und pharmakologischer Wirkung zu erhalten.

Die Reihe der basischen Ester der α,α-disubstituierten Oxyessigsäuren wurde erweitert und ausserdem einige mit aliphatischen Doppelbindungen hergestellt. So wurden in Ergänzung zu dem bereits beschriebenen Diäthylaminoäthylester der Phenyl-Δ^2-cyclohexenyl-essigsäure[1]) diejenigen der weiteren möglichen isomeren Phenyl-Δ^1- und -Δ^3-cyclohexenyl-essigsäuren (IIb) und (IIIb) sowie der Phenyl-cyclohexyliden-essigsäure (IVb)[2]) und zu Vergleichszwecken auch der Phenyl-cyclopentyliden-essigsäure (Vb) aus den entsprechenden Säuren nach der früher[3]) ausführlich beschriebenen Methode synthetisiert.

Von den noch nicht beschriebenen Säuren liess sich die Phenyl-Δ^3-cyclohexenyl-essigsäure (IIIa) durch Kondensation von Natriumphenylmalonester mit 1,4-Dibrom-cyclohexan unter gleichzeitiger Bromwasserstoffabspaltung, nachträglicher Verseifung und Decarboxylierung herstellen.

Ein weiterer basischer Ester VIb mit starker parasympathicolytischer Wirkung konnte aus einer Säure erhalten werden, deren Methylester bei der katalytischen Hydrierung von Benzilsäuremethylester als Nebenprodukt anfiel. Diese Säure VIa vom Smp. 150—151° und der Bruttoformel $C_{14}H_{20}O_3$ weist zwei mit katalytischem Wasserstoff hydrierbare Doppelbindungen auf, wobei sie in Dicyclohexyl-oxy-essigsäure (VIIa)[4]) übergeht. Durch Destillation der Säure VIa im Vakuum bei 170° bildet sich überraschenderweise unter Wasserabspaltung und gleichzeitiger Dehydrierung Phenyl-cyclohexyliden-essigsäure (IVa)[5])[6])[7])[8]). Im UV.-Spektrum der Säure VIa

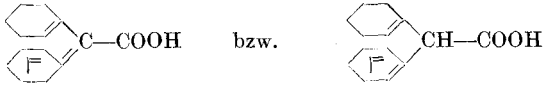
[1]) Es sei hier nachgetragen, dass die freie Säure bei 124—125° schmilzt.

[2]) *Phalnikar & Nargund*, J. Indian Chem. Soc. **14**, 736 (1937), stellten diese Säure aus α-Phenyl-α-(1-oxy-cyclohexyl)-essigsäure durch Wasserabspaltung mittels Acetanhydrid her. Wir konnten dieselbe Säure in guter Ausbeute durch Vakuumdestillation von α-Phenyl-α-cyclohexyl-α-oxy-essigsäure gewinnen. Die beiden letzteren Substanzen unterscheiden sich in eindeutiger Weise in ihren UV.-Spektren, so dass mit dieser Methode eine einfache und sichere Reinheitsbestimmung von „Antrenyl" ausgearbeitet werden konnte. (Vgl. nähere Angaben im experimentellen Teil.)

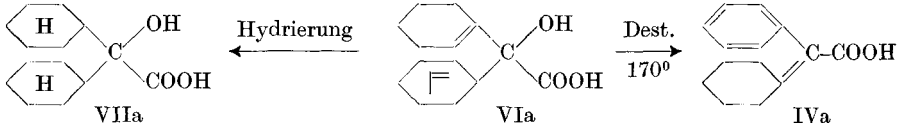
[3]) *K. Miescher & K. Hoffmann*, loc. cit.

[4]) *C. G. Gauerke & C. S. Marvel*, Am. Soc. **50**, 1178 (1928).

[5]) Diese Wasserabspaltung kann so erklärt werden, dass sich als Zwischenstufe eine Hexahydro-diphenyl-essigsäure der möglichen beiden Formeln



(s. S. 2021, Fig. 1, Kurve c) fehlt die Absorptionsbande, welche durch ein Cyclohexadiensystem oder durch Konjugation einer semicyclischen mit einer cyclischen Doppelbindung oder einer Carboxylgruppe hervorgerufen würde[1]). Auf Grund dieser Befunde sprechen wir der Säure VIa die Struktur einer Δ^1-Cyclohexenyl-$\Delta^{?'}$-cyclohexenyl-oxy-essigsäure zu, wobei wir als wahrscheinlich annehmen, dass sich die zweite, noch unbestimmte Doppelbindung in $\Delta^{1'}$-Stellung befindet.



VIIa VIa IVa

Die von uns hier beschriebenen Säuren und die daraus hergestellten basischen Ester sind in der Tab. I zusammengestellt. Über die pharmakologische Wirkung der letzteren wird unsere biologische Abteilung an anderem Orte im Zusammenhang berichten.

Experimenteller Teil[2])[3])[4])[5]).

Δ^1-Cyclohexenyl-$\Delta^{?'}$-cyclohexenyl-oxy-essigsäure (VIa). Bei der Herstellung von Phenyl-cyclohexyl-essigsäure in technischem Maßstabe durch katalytische Hydrierung von Benzilsäure-methylester unter Druck in Gegenwart von *Rupe*-Nickel und nachfolgende alkalische Verseifung konnte aus den Mutterlaugen durch fraktionierte Kristallisation eine geringe Menge einer in farblosen Stäbchen kristallisierenden Säure vom Smp. 150—151° isoliert werden, der wir auf Grund der nachstehenden experimentellen Befunde die Konstitution einer Δ^1-Cyclohexenyl-$\Delta^{?'}$-cyclohexenyl-oxy-essigsäure (VIa) zusprechen.

---

bildet, wobei nach *Linstead* et al. (vgl. z.B. Soc. **1928**, 2843; **1929**, 2498; **1932**, 2452) die erstere Formulierung als wahrscheinlicher anzusehen ist.

[6]) Es ist bekannt, dass sich Cyclohexadienylverbindungen bei höheren Temperaturen unter Wasserstoffverlust aromatisieren. So bildet sich z.B. aus $\Delta^{1,3}$-Cyclohexadienylcarbonsäure beim Erwärmen über den Schmelzpunkt Benzoesäure [vgl. *Eichengrün & Einhorn*, B. **23**, 2870 (1890)].

[7]) Die gleiche Säure bildet sich auch bei der Hochvakuumdestillation von Phenyl-cyclohexyl-oxy-essigsäure (siehe exp. Teil).

[8]) Als Konstitutionsbeweis für die Phenyl-cyclohexyliden-essigsäure diente neben dem UV.-Spektrum die katalytische Hydrierung, wobei die Säure in Phenyl-cylohexyl-essigsäure übergeht.

[1]) *H. Booker, L. K. Evans & A. E. Gillan*, Soc. **1940**, 1453.

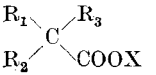
[2]) Die Analysenpräparate wurden im Hochvakuum über P_2O_5 während 6 Std. getrocknet.

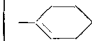
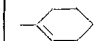
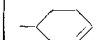
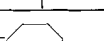
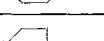
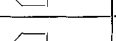
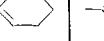
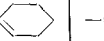
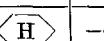
[3]) Die Herstellung der basischen Ester aus den entsprechenden Carbonsäuren geschah nach der früher von *K. Miescher & K. Hoffmann* (loc. cit.) beschriebenen Methode durch Erhitzen der Säure in Essigester mit β-Chloräthyl-diäthylamin in Gegenwart von Pottasche.

[4]) Die Analysenergebnisse der in Tab. I aufgeführten Verbindungen sind in Tab. II zusammengestellt.

[5]) Die Analysen wurden in unseren mikroanalytischen Laboratorien unter der Leitung von Dr. *H. Gysel* durchgeführt.

Tabelle I.



Nr.	R_1	R_2	R_3	X	Säure		Ester		
					Smp.[1]	umkrist. aus	Salz	Smp.	umkrist. aus
IIa	C_6H_5		H	H	99–99,5°[2][3]	Methanol-Wasser			
IIb	C_6H_5		H	$-CH_2-CH_2-N(C_2H_5)_2$			Hydrochlorid Brommethylat	120–121° hygrosk.	Aceton-Äther
IIIa	C_6H_5		H	H	118–120°[3]	Aceton-Ligroin			
IIIb	C_6H_5		H	$-CH_2-CH_2-N(C_2H_5)_2$			Hydrochlorid Brommethylat	144–147° 129–132°	Isopropanol-Essigester Isopropanol-Äther
IVa[4][5]	C_6H_5			H	138–138,5°	Ligroin			
IVb	C_6H_5			$-CH_2-CH_2-N(C_2H_5)_2$			Hydrochlorid Brommethylat	113–114° 109–110°	Aceton-Äther Äthanol-Äther
Va[6]	C_6H_5			H	138–142°	Aceton-Isopropyläther			
Vb	C_6H_5			$-CH_2-CH_2-N(C_2H_5)_2$			Hydrochlorid Jodmethylat	123–126° 102–107°	Essigester Isopropanol
VIa			OH	H	150–151°	Petroläther			
VIb			OH	$-CH_2-CH_2-N(C_2H_5)_2$			Hydrochlorid Brommethylat	197–198° 177–178°	
VIIa			OH	H	170–171°	Petroläther			

[1]) Die Smp. sind nicht korrigiert. [2]) Hergestellt nach *Phalnikar* (loc. cit.). [3]) Die Säuren IIa und IIIa zeigten bei der Mischprobe eine starke Erniedrigung des Smp. [4]) $\lambda_{max} = 240$ mμ, log $\varepsilon = 3{,}84$ (in Alkohol). [5]) Hergestellt nach *Phalnikar* aus α-Phenyl-α-(1-oxycyclohexyl)-essigsäure durch Wasserabspaltung mittels Acetanhydrid; es bildete sich daneben Phenyl-cyclohexyliden-essigsäure-anhydrid vom $Kp_{0,15\ mm} = 154°$, das durch alkalische Verseifung in die freie Säure übergeführt werden konnte. [6]) $\lambda_{max} = 240$ mμ, log $\varepsilon = 4{,}05$ (in Alkohol).

Phenyl-cyclohexyliden-essigsäure (IVa) aus VIa. 50 g Δ^1-Cyclohexenyl-$\Delta^{?'}$-cyclohexenyl-oxy-essigsäure (VIa) wurden bei 165—167° im Hochvakuum (0,08 mm) destilliert. Man löste hierauf das Destillat in 1000 cm³ 0,7-proz. Natronlauge, filtrierte in Gegenwart von Carboraffin die neutralen Anteile ab und verdünnte das klare Filtrat mit Wasser auf das sechsfache Volumen. Unter gutem Rühren wurden nun Portionen von je 100 cm³ 1/10-n. Salzsäure langsam zugetropft, die sauren Anteile auf diese Weise in Fraktionen ausgefällt und diese einzeln abgenutscht. Die bei 130,5—131° schmelzenden Fällungen konnten bis zum konstanten Smp. von 138—138,5° aus Äther-Petroläther umkristallisiert und die Säure in farblosen Nadeln erhalten werden.

Phenyl-cyclohexyliden-essigsäure (IVa) aus Phenyl-cyclohexyl-oxy-essigsäure (Ia). 50 g Phenyl-cyclohexyl-oxy-essigsäure (Ia) wurden bei 164—166° und 0,5 mm destilliert. Das Destillat löste man in 1000 cm³ 0,7-proz. Natronlauge und filtrierte zur Entfernung neutraler Anteile mit Kohle. Durch langsames Zutropfen von Portionen von je 100 cm³ 0,1-n. Salzsäure unter gutem Rühren konnte die Säure fraktioniert ausgefällt werden. Die bei 130—131,5° schmelzenden Fraktionen wurden bis zum konstanten Smp. von 138—138,5° mehrmals aus Äther-Petroläther und zum Schluss noch zweimal aus 90-proz. Äthanol umkristallisiert. Im Gemisch mit Phenyl-cyclohexyliden-essigsäure aus VIa trat keine Schmelzpunktdepression ein.

$C_{14}H_{16}O_2$ Ber. C 77,75% H 7,46% Gef. C 77,94% H 7,46%

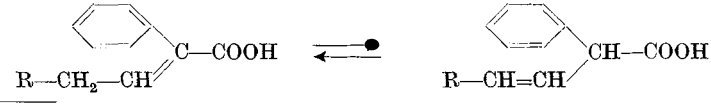
Phenyl-cyclohexyl-essigsäure aus IVa. 20 g Phenyl-cyclohexyliden-essigsäure (IVa) wurden in 375 cm³ abs. Äthanol gelöst und bei 115° und 10 Atm. Wasserstoffdruck in Gegenwart von 5 g *Rupe*-Nickel bis zur beendeten Wasserstoffaufnahme hydriert, wobei 1 Mol. Wasserstoff aufgenommen wurde. Nach dem Erkalten wurde vom Katalysator abfiltriert, das Filtrat zur Trockne verdampft, der Rückstand zuerst aus 40-proz. wässerigem Äthanol und hierauf aus einem Gemisch von Äther-Petroläther umkristallisiert. Die als farbloses Pulver anfallende Säure zeigte den Smp. von 147—148° und ergab im Gemisch mit einer Säure, hergestellt aus Phenyl-cyclohexyl-acetonitril durch Verseifung, keine Schmelzpunktdepression.

$C_{14}H_{18}O_2$ Ber. C 77,03% H 8,31% Gef. C 77,05 H 8,58%

Dicyclohexyl-oxy-essigsäure (VIIa) aus VIa. 30 g Δ^1-Cyclohexenyl-$\Delta^{?'}$-cyclohexenyl-oxy-essigsäure (VIa) wurden in 100 cm³ Eisessig gelöst und unter Wasserstoffatmosphäre bei Raumtemperatur in Gegenwart von 1 g Platinoxyd geschüttelt. Nach der Aufnahme von 2 Mol. Wasserstoff kam die Hydrierung zum Stillstand. Die Lösung wurde warm vom Katalysator abfiltriert und das in der Kälte aus dem Filtrat kristallisierende Hydrierungsprodukt aus Äther-Petroläther umgelöst. Die als farbloses Pulver erhaltene Säure schmolz bei 170—171° und erwies sich als identisch mit einer auf anderem Wege hergestellten Säure[1])

Phenyl-cyclopentyliden-essigsäure (Va). 20,0 g α-Phenyl-α-(1-oxy-cyclopentyl)-essigsäure[2]) wurden mit 50 cm³ Acetanhydrid 3 Std. am Rückfluss gekocht, das Reaktionsgemisch in ammoniakalisches Eiswasser gegossen und über Nacht stehengelassen. Die wässerig-ammoniakalische Lösung wurde angesäuert, die entstandene α-Phenyl-α-cyclopentyliden-essigsäure mit Äther extrahiert und aus einem Gemisch von Aceton-Isopropyläther umkristallisiert.

Reinheitsbestimmung des Hydrochlorids von Phenyl-cyclohexyl-oxy-essigsäure-diäthylaminoäthylester (Ib) in Gegenwart von IVb-Hydrochlorid. *Phalnikar* und *Linstead*[3]) haben mittels Jodometrie Mobilitäts- und Gleichgewichtsbestimmungen an Verbindungen der folgenden Typen durchgeführt:



[1]) *C. G. Gauerke & C. S. Marvel*, Am. Soc. **50**, 1178 (1928), geben einen Smp. von 171—172° an.

[2]) Hergestellt nach *F. F. Blicke & H. Raffelson*, Am. Soc. **74**, 1730 (1952).

[3]) *Linstead* et al., Soc. **1927**, 2579; **1929**, 1269.

Tabelle II.

Verb. Nr.	analysiert wurde	Bruttoformel	Berechnet			Gefunden		
			C %	H %	N %	C %	H %	N %
IIa	Säure	$C_{14}H_{16}O_2$	77,75	7,46		77,71	7,50	
IIb	Hydrochlorid	$C_{20}H_{30}O_2NCl$	68,26	8,59		67,89	8,11	
IIIa	Säure	$C_{14}H_{16}O_2$	77,75	7,46		77,47	7,27	
IIIb	Base[1])	$C_{20}H_{29}O_2N$	76,15	9,27		76,01	9,02	
IVa	Säure	$C_{14}H_{16}O_2$	77,75	7,46		77,93	7,44	
IVb	Hydrochlorid	$C_{20}H_{30}O_2NCl$	68,26	8,59	3,98	68,34	8,51	3,93
Va	Säure	$C_{13}H_{14}O_2$	77,20	6,98		77,25	7,07	
Vb	Base[2])	$C_{19}H_{27}O_2N$	75,71	9,03	4,65	75,66	9,06	4,77
VIa	Säure	$C_{14}H_{20}O_3$	71,16	8,53		71,20	8,49	
VIb	Hydrochlorid	$C_{20}H_{34}O_3NCl$	64,58	9,21	3,77	64,30	9,42	3,78
VIIa	Säure	$C_{14}H_{24}O_3$	69,96	10,07		70,28	10,36	

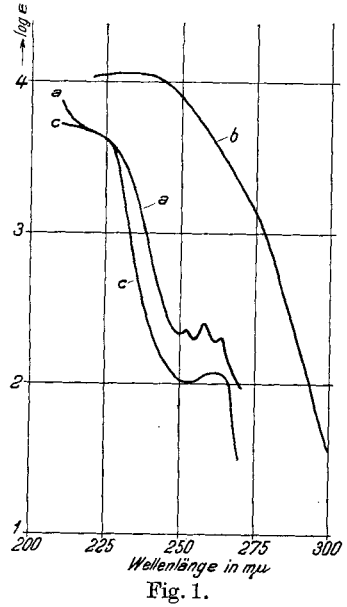


Fig. 1.

Kurve a: Ib, HCl in Wasser
Kurve b: IVb, HCl in Wasser
Kurve c: VIa in 96%igem Äthanol

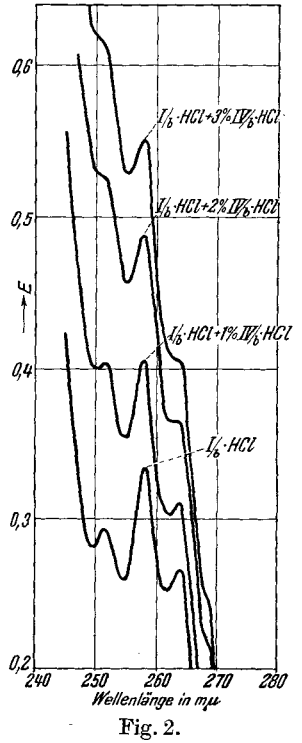


Fig. 2.

Extinktionskurven 0,05-proz., wässeriger Lösungen von Gemischen von Ib, HCl und IVb, HCl

[1]) $Kp_{0,5\,mm}$: 152—156°.
[2]) $Kp_{0,5\,mm}$: 145—154°.

Mit Hilfe der UV.-Spektren[1]) gelingt der quantitative Nachweis von Verbindungen mit zum Phenylrest oder der Carboxylgruppe konjugierter Doppelbindung in Gemischen mit Körpern ohne diese Konjugation. Diese Methode wurde von uns angewandt zur Reinheitsbestimmung von Phenyl-cyclohexyl-oxy-essigsäure-diäthylaminoäthylester. Sein Hydrochlorid Ib zeigt das typische UV.-Absorptionsspektrum aromatischer Systeme mit mehreren schmalen Banden im Gebiet von 250—270 mμ (Fig. 1, Kurve a, und Fig. 2). Die Teilbande bei 258 mμ besitzt ein ε_{max} von 250 $\pm$ 3. Im Hydrochlorid von IVb hingegen tritt die charakteristische Absorptionsbande[2]), ähnlich der des Styrols, bei 234 mμ mit einem $\varepsilon_{max} = 11430 \pm 100$ (Fig. 1, Kurve b) auf. Gemische dieser beiden Hydrochloride zeigen durch Überlagerung der entsprechenden Absorptionskurven ein auffallendes Ansteigen des Maximums bei 258 mμ (Fig. 2). Dieser Umstand bildet ein gutes Reinheitskriterium für Salze von Ib, indem es gelingt, schon 0,3-proz. Verunreinigungen durch IVb exakt zu erfassen und dadurch die Genauigkeit der üblichen Analysenmethoden (Elementaranalyse, Schmelzpunkte) um etwa eine Zehnerpotenz zu verbessern.

Zusammenfassung.

In Erweiterung früherer Arbeiten über spasmolytisch wirksame Substanzen wurden einige cycloaliphatisch substituierte Essigsäuren mit Doppelbindung in verschiedenen Stellungen sowie ihre basischen Ester beschrieben.

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

---

255. Über gelbe Farbstoffe im Mutterkorn.

11. Mitteilung über antibakterielle Stoffe[3])

von A. Stoll, J. Renz und A. Brack.

(27. VIII. 52.)

Das Mutterkorn enthält gelbe Farbstoffe in Mengen von 1—2 % seines Gewichtes. Sie sind den Bearbeitern dieser Droge schon seit längerer Zeit aufgefallen, und es wurden denn auch neben vorwiegend amorphen Fraktionen bereits verschiedene kristallisierte Präparate gewonnen. Da sie von saurer Natur und im allgemeinen schwerlöslich sind, bereitete ihre Isolierung aus der Droge keine besonderen Schwierigkeiten. Die einzelnen Farbstoffe unterscheiden sich nur wenig voneinander; massgebend für ihre Identifizierung waren bisher vor allem die Löslichkeit, die Kristallformen und die Schmelzpunkte.

---

[1]) Für die Aufnahme der UV.-Spektren und deren Diskussion möchten wir auch an dieser Stelle Herrn Dr. *R. Rometsch* bestens danken.

[2]) Vgl. z.B. *Jackmann & Nachod*, Am. Soc. **72**, 716 (1950): Phenyl-cyclohexylidenacetonitril: $\lambda = 242$ mμ, $\log \varepsilon_{max} = 4$.

[3]) 10. Mitteilung, Helv. **34**, 862 (1951).