

1684. Otto-Erich Schultz und Jörg Schnekenburger

## Chemische Konstitution und pharmakologische Wirkung der Laxantien unter besonderer Berücksichtigung von Verbindungen mit zwei p-Oxyphenyl-Gruppen an einem gemeinsamen Kohlenstoffatom

### 4. Mitteilung\*)

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Kiel,  
Direktor Prof. Dr. O.-E. Schultz

(Eingegangen am 4. März 1958)

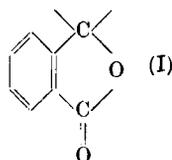
### III. Derivate des Triphenylmethans

Im Zusammenhang mit der weiteren Untersuchung des von *Hubacher*<sup>1)</sup> sowie von *Schultz* und *Geller*<sup>2)</sup> <sup>3)</sup> dargestellten Phenolphthalols (III), das eine laxativ sehr wirksame, pharmakologische interessante Verbindung darstellt, erschien es wünschenswert, noch andere bisher unbekannte Derivate des Phenolphthaleins herzustellen, um die Beziehungen zwischen Konstitution und laxativer Wirkung weiter abklären zu können.

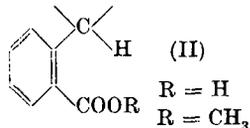
#### 1. Stickstofffreie Derivate

Von den Phenolphthaleinabkömmlingen waren bisher bekannt (wobei hier nur die funktionellen Veränderungen der Lactongruppierung berücksichtigt werden):

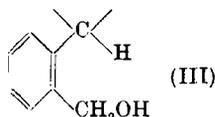
Lacton der  $\gamma$ -Oxysäure (Phenolphthalein)



Säure bzw. Ester (Phenolphthalin):



Alkohol (Phenolphthalol):



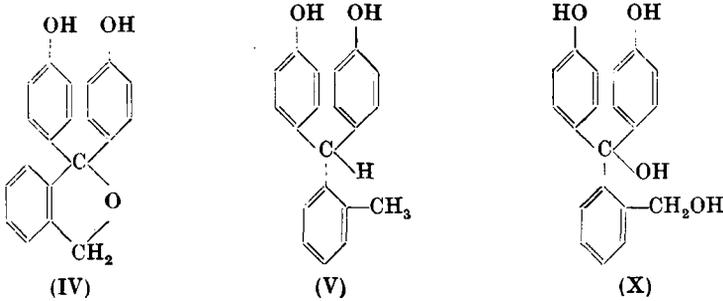
\*) 3. Mitteilung, O.-E. Schultz und J. Schnekenburger, Arch. Pharmaz. Ber. dsch. pharm. Ges. 291/63, 356 (1958).

<sup>1)</sup> H. Hubacher, J. Am. chem. Soc. 74, 5216 (1952).

<sup>2)</sup> L. Geller, Diss. Tübingen 1954.

<sup>3)</sup> O. E. Schultz und L. Geller, Arch. Pharmaz. Ber. dsch. pharmaz. Ges. 288/60, 244 (1955).

Sieht man diese Verbindungen als Glieder einer Reihe fallenden „Oxydationsgrades“ an, so stellen zwei neu dargestellte Verbindungen, das 3,3-Bis-(4-oxyphenyl)-4,5-benzo-dihydrofuran (IV), sowie das 4,4'-Dioxy-2''-methyl-triphenylmethan (V) ein weiteres Zwischen- bzw. das Endglied der Reihe dar.



Die neue Verbindung (IV) war von einigem pharmakologischen Interesse, weil sie im Organismus evtl. zu Phenolphthalol reduziert werden konnte. Der Darstellungsweg zum Phenolphthalol (III) verlief bisher in zwei Stufen:

- a) Spaltung des Laktorrings und Reduktion der tertiären Hydroxylgruppe,
- b) Reduktion der Carbonylgruppe.

Bei einem Austausch der beiden Reduktionsstufen müßte zuerst die Carbonylgruppe reduziert werden und wäre ein zyklischer Äther oder ein Diol zu erwarten. Es wurde bei der Reduktion des Phenolphthaleins mit Lithiumaluminiumhydrid ein Derivat des 4,5-Benzo-dihydrofurans (Phthalans) als neue Substanz isoliert (IV).

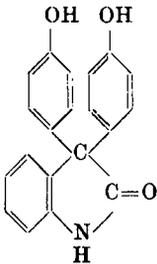
Das Reduktionsprodukt — entsprechend den Bezeichnungen der Derivate des Phenolphthaleins „Phenolphthalan“ genannt — ließ sich in alkalischer Lösung mit Devarda-Legierung glatt zu Phenolphthalol reduzieren. Das bei der Lithiumaluminiumhydridreduktion primär zu erwartende Diol (X) konnte nicht gefunden werden. Deshalb wurde in einem Falle nicht die übliche Zersetzung der Reaktionsmischung mit Säure, sondern mit Seignettesalz in der Annahme vorgenommen, daß das Diol in alkalischem Milieu stabiler sei. Auch hier konnte nur der zyklische Äther, daneben noch wenig Phenolphthalol, isoliert werden.

Die Darstellung des Grundkohlenwasserstoffs der Phenolphthaleinderivate gelang durch Kondensation von o-Tolylaldehyd mit Phenol.

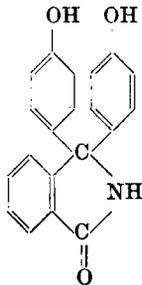
## 2. Stickstoffhaltige Derivate

Das 3,3-Bis-(4-oxyphenyl)-indolinon-(2) (VI) sowie das 3,3-Bis-(4-oxyphenyl)-isoindolinon-(1) (VII) können als stickstoffhaltige Derivate des Phenolphthaleins angesehen werden. Es wurden in dieser Reihe von 4,4'-Dioxy-triphenylmethan-2''-

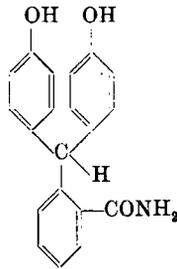
carbonsäureamid (VIII), dem Amid des Phenolphthalins (II), sowie vom entsprechenden Amin, dem 4,4'-Dioxy-2''-aminomethyl-triphenylmethan (IX), Hinweise auf die Funktion des Stickstoffs in dieser Klasse von Laxantien erwartet.



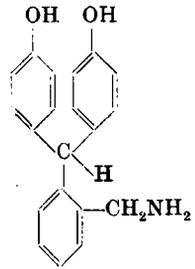
VI



VII



VIII



IX

Zur Darstellung des Amids der 4,4'-Dioxytriphenylmethancarbonsäure-(2'') wurde die Ammonolyse des Methylsters der Carbonsäure untersucht. Die Umsetzung wurde im Einschlußrohr vorgenommen. Nach 100stündiger Reaktionszeit bei 230° konnte das Amin in einer Ausbeute von 55% d. Th. gewonnen werden. Bei tieferer Temperatur verlief die Umsetzung zu langsam. Bei einem Versuch, direkt von der Carbonsäure durch Erhitzen in wässrigem Ammoniak zum Amid zu kommen, waren nach 100stündigem Erhitzen auf 220° farblose Kristalle (etwa 40% d. Th.) ausgefallen, die sich als 3,3-Bis-(4-Oxyphenyl)-iso-indolinon-(1) (VII) erwiesen. Es muß hier primär eine Oxydation am tertiären Kohlenstoff angenommen werden, der sich erst die Umsetzung mit  $\text{NH}_3$  anschließt; denn das Amid ist verhältnismäßig stabil gegen Oxydation. Zur Feststellung, welchen Einfluß das Lösungsmittel auf die Amidbildung ausübt, wurde noch eine Reaktion mit der Carbonsäure in ammoniakgesättigtem Methanol durchgeführt. Nach 100stündiger Reaktion bei 230° konnten neben 30% Ausgangsmaterial 25% d. Th. vom Amid erhalten werden.

Zur Darstellung des dem Phenolphthalol entsprechendenamins wurde zunächst die Reduktion des Säureamids mit Lithiumaluminiumhydrid untersucht. Weder durch Behandeln der Substanz mit siedender Lithiumaluminiumhydridlösung in einem Soxhletapparat noch durch Umsetzung des ätherlöslichen Diazetylderivats (nach *Chattaway*<sup>4)</sup> gewonnen) konnte das Amin erhalten werden. In beiden Fällen wurde das Amid zurückgewonnen.

Nach der pharmakologischen Prüfung<sup>5)</sup> ist die Verbindung (V) völlig unwirksam, ebenso die Verbindung (VIII). Das 3,3-Bis-(4-oxyphenyl)-4,5-benzo-dihydrofuran

<sup>4)</sup> *H. Chattaway*, *J. chem. Soc. (London)* 1931, 2495.

<sup>5)</sup> Die pharmakologischen Untersuchungen wurden durch Herrn Prof. *Schmid* (Direktor des Pharmakologischen Institutes der Universität Marburg) und seine Mitarbeiter durchgeführt, wofür wir auch an dieser Stelle unseren herzlichen Dank sagen möchten.

(IV) zeigte sich im Tierversuch (Ratte) als wirkungslos im Gegensatz zu der sehr ausgeprägten Wirkung des 4,4'-Dioxy-2''-oxymethyl-triphenylmethans; es findet also in diesem Falle keine Reduktion zum Phenolphthalol statt. Beim Menschen liegt die Wirksamkeit von (IV) zwischen der des Phenolphthaleins und der des Phenolphthalols.

#### IV. Untersuchungen über die Umwandlung des Phenolphthaleins im menschlichen Organismus

In Analogie zu den Laxantien der Anthrachinonreihe bestand theoretisch die Möglichkeit, daß das Phenolphthalol die Wirkform des Phenolphthaleins darstellt, wenn auch die Wahrscheinlichkeit wegen des zur Reduktion in vitro notwendigen starken Reduktionspotentials nicht groß war. Die Klärung dieser Frage erfolgte auf chromatographischem Wege.

10 Stunden nach der Einnahme von 200 mg Phenolphthalein ausgeschiedene menschliche Faeces wurden mit Äther extrahiert; aus der Ätherlösung wurde eine bicarbonatlösliche sowie eine alkalihydroxydlösliche Fraktion gewonnen. Im Alkaliauszug ließ sich auf dem Chromatogramm nur Phenolphthalein nachweisen, im Bicarbonatauszug fand sich Phenolphthalin. Weitere phenolische Körper traten auf dem Chromatogramm nicht auf. Es findet also im menschlichen Darm nur eine teilweise Reduktion des Phenolphthaleins zum unwirksamen Phenolphthalin statt, so daß hier keine Analogie zur Wirkungsweise der Anthrachinone vorliegt.

#### Beschreibung der Versuche

##### 1. 3,3-Di-(4-oxyphenyl)-4,5-benzo-dihydrofuran (Phenolphthalan)

Auf den seitlichen Tubus eines 500-ml-Dreihalskolbens mit Rührer und Tropftrichter wurde ein Extraktionsapparat mit Rückflußkühler aufgesetzt. In die Extraktionshülse kamen 6,0 g feinkristallines Phenolphthalein (durch Lösen in wäßriger Natronlauge und Fällen mit verdünnter Schwefelsäure hergestellt). Im Kolben wurde eine Lösung von 0,1 Mol Lithiumaluminiumhydrid in 280 ml Äther auf dem Wasserbad unter Rühren in ständigem Sieden gehalten. Nach 6 Std. war alles Phenolphthalein aus der Hülse gelöst. Nach dem Zersetzen der Reaktionsmischung mit Wasser und verdünnter Schwefelsäure, Abtrennen der Ätherphase und Abdestillieren des Lösungsmittels blieb ein öliges Rückstand. Er wurde in heißer 50%iger Essigsäure gelöst. Beim Abkühlen fielen Kristalle aus, die, noch einmal aus 50%ig. Essigsäure, dann aus 60%ig. Äthanol umkristallisiert, farblose Nadeln bildeten. Schmp. 204,8°, Ausbeute 55% d. Th.



Ber.: C 78,93

H 5,30

Gef.: „ 78,85

„ 5,24

##### 2. 3,3-Bis-(4-acetoxyphenyl)-4,5-benzo-dihydrofuran (Diacetyl-phenolphthalan)

1,0 g Phenolphthalan wurde mit 10 ml Essigsäureanhydrid und 1,0 g wasserfreiem Natriumacetat 2 Std. auf dem Wasserbad, danach 10 Min. zum Sieden erhitzt. Die er-

haltenen Kristalle wurden zweimal aus Äthanol umkristallisiert. Farblose Blättchen vom Schmp. 135°.

$C_{24}H_{20}O_5$ (388,4)	Ber.: C 74,21	H 5,19
	Gef.: „ 74,12	„ 5,25

### 3. 4,4'-Dioxy-2''-oxymethyl-triphenylmethan (Phenolphthalol) aus Phenolphthalan

1,0 g Phenolphthalan wurde in 20 ml 10proz. Natronlauge gelöst und auf dem siedenden Wasserbad 20 Min. lang mit Devarda-Legierung behandelt. Nach dem Abkühlen und Verdünnen mit Wasser wurde durch eine Fritte gesaugt und das Filtrat mit verdünnter Schwefelsäure angesäuert. Die ausgefallenen Kristalle besaßen, aus verdünntem Äthanol umkristallisiert, einen Schmp. von 200°. mit authent. Phenolphthalol: Keine Schmelzpunkt-Depression.

### 4. 4,4'-Dioxy-2''-methyl-triphenylmethan

Zu einer Mischung von 1,2 g o-Tolylaldehyd und 4,0 g Phenol wurden 15 ml Äthanol und 5 ml konzentrierte Salzsäure gegeben und die Lösung auf 35—40° gehalten. Nach 2 Tagen hatte sich das Carbinol des Triphenylmethankörpers in roten Kristallen abgeschieden. Die Kristalle wurden in 5%ig. Natronlauge gelöst und bei 70—80° bis zur Entfärbung mit Devarda-Legierung in kleinen Anteilen behandelt. Die mit Wasser auf das doppelte Volumen verdünnte, erkaltete Mischung wurde abfiltriert, angesäuert und die ausgefallene Substanz aus Benzol umkristallisiert. Schmp. 182°.

$C_{20}H_{18}O_2$ (290,3)	Ber.: C 82,70	H 6,25
	Gef.: „ 81,97	„ 6,23

### 5. 4,4'-Dioxy-triphenylmethan-2''-carbonamid

a) Eine bei 0° mit Ammoniak gesättigte Lösung von 5,0 g Phenolphthalinmethylester in 50 ml absolutem Methanol wurde im Bombenrohr 100 Std. auf 230° erhitzt. Die gelbe Lösung wurde nach dem Abdunsten des Methanols im Vakuum bei Zimmertemperatur mit 50 ml verdünnter Schwefelsäure versetzt. Nach dem Stehen über Nacht wurde der halbkristalline Rückstand säurefrei gewaschen und in einem 100-ml-Erlenmeyerkolben mit 40 ml gesättigter wäßr. Natriumbicarbonatlösung und 20 ml Äther so lange geschüttelt, bis sich sämtliche schmierigen Teile gelöst hatten. Das Amid blieb als hellgelbliches Pulver in der Grenzschicht und wurde abgesaugt. Nach dem Umkristallisieren aus 60%ig. und absolutem Äthanol: Farblose rhombische Prismen vom Schmp. 243,7°. Ausbeute 58% d. Th.

b) Eine mit Ammoniak bei 0° gesättigte Lösung von 2,0 g Phenolphthalin in 30 ml absolutem Methanol wurde im Bombenrohr wie oben behandelt. Die Aufarbeitung ergab 0,5 g, entspr. 25% d. Th., an Amid.

$C_{20}H_{17}O_3N$ (319,3)	Ber.: C 75,24	H 5,37	N 4,38
	Gef.: „ 74,97	„ 5,80	„ 4,20

### 6. Chromatographische Untersuchung über die Veränderung des Phenolphthaleins im menschlichen Darm

a) Aufarbeitung der Faeces zur chromatographischen Analyse.

Etwa 250 ml Faeces wurden nach Ansäuerung mit 50proz.  $H_2SO_4$  mit 400 g wasserfreiem Natriumsulfat zur Bindung des Wassers (zur Vermeidung der Emulsionsbildung)

verrieben und dann mit dreimal 250 ml Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherextrakte wurden mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung (200 und 100 ml) und danach mit 5%ig. Kalilauge (zweimal 100 ml) ausgeschüttelt.

Die Natriumbicarbonatlösung wurde angesäuert, mit Äther extrahiert, diese Reinigung nochmals wiederholt, die neue Ätherphase eingedunstet und der Rückstand in Aceton aufgenommen. Die Acetonlösung wurde filtriert, eingedunstet, der Rückstand davon mit 4 ml Äther aufgenommen, filtriert, die gelbe Ätherlösung abgedunstet, der Rückstand mit 3 ml Wasser aufgeköcht, die trübe Lösung mit Äther extrahiert, das Solvens abgedunstet und der fast farblose Rückstand mit Aceton aufgenommen. Diese Acetonlösung wurde zum Auftragen auf das Chromatogramm verwendet.

= Säurefraktion

Der alkalische Auszug wurde nach dem Waschen mit Äther angesäuert, mit Äther extrahiert, die Ätherlösung getrocknet, das Solvens abgedunstet, der Rückstand mit wenig Methanol aufgenommen, von ungelöstem Phenolphthalein (zur Vermeidung einer zu hohen Konzentration auf dem Chromatogramm) abfiltriert, eingedunstet, mit wenig Äther aufgenommen, nochmals filtriert, abgedunstet und in wenig Methanol aufgenommen. Diese letzte Methanollösung diente zum Auftragen auf das Chromatogramm,

= Lactonfraktion.

#### b) Chromatographische Trennung der Substanzen.

Unter Verwendung von Schleicher-Schüll-Papier 2043 a (in Faserrichtung) wurde aufsteigend chromatographiert. Entwickelt wurde mit destilliertem Wasser, da hierbei die beste Trennung der Substanzen erzielt wurde. Nach einer Laufstrecke von etwa 40 cm wurden die Chromatogramme getrocknet und die Flecke markiert:

Zur Identifizierung von Phenolphthalein wurde zuerst mit 10%ig. Ammoniaklösung besprüht und nach Markierung der Flecke mit einem Föhn getrocknet, wobei die Rotfärbung wieder verschwand.

Zur Identifizierung sämtlicher phenolischen Substanzen wurde mit dem Reagens nach Kieffer\*) besprüht. Sobald die Flecke aufgetreten waren, wurde das Chromatogramm mit Leitungswasser abgespült. Wird das Chromatogramm unmittelbar nach dem Besprühen mit dem Reagens mit 10%ig. Schwefelsäure besprüht, so treten die Flecken noch bedeutend schärfer hervor, doch läßt sich auch bei sofortigem Abwaschen des Chromatogramms eine Blaufärbung der ganzen besprühten Fläche nicht vermeiden.

An Hand von Vergleichswerten konnte festgestellt werden, daß in den Faeces neben Phenolphthalein nur Phenolphthalin vorlag.

R <sub>f</sub> -Werte:	Phenolphthalein	0,33—0,34
(bei 20° C)	Phenolphthalan	0,42—0,43
	Phenolphthalol	0,53—0,54
	Phenolphthalin	0,84

\*) Unmittelbar vor der Verwendung werden 10 ml 1%ige wäßrige Kaliumhexacyanoferrat-(III)-Lösung und 5 Tropfen 10%ige wäßrige Eisen(III)-chlorid-Lösung gemischt.