

Abb. 14

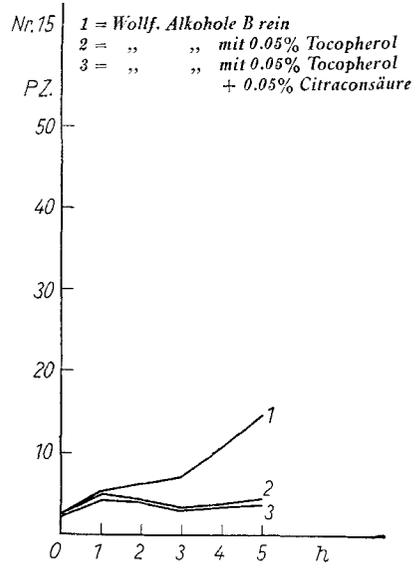


Abb. 15

auch hier in einer bestimmten Menge Äthanol gelöst den geschmolzenen Wollfettalkoholen zugesetzt. Die Ergebnisse zeigen die Abbildungen 12—15.

Wie erwartet, hemmen die Antioxydantien auch bei Wollfettalkoholen die Autoxydation in befriedigendem Maße. Auch hier tritt die gute Wirkung von α -Tocopherol mit der Citraconsäure als Synergisten, hervor. Da es sich um eine physiologisch unbedenkliche Verbindung handelt, ist ihre Verwendung in pharmazeutischen Zubereitungen zu empfehlen.

Anschrift: Priv.-Doz. Dr. H. Janecke, Frankfurt/M., Bruchfeldplatz 6

1609. K. E. Schulte und G. Paczkowski

Zur Kenntnis der Acetylen-carbonsäuren

VI. Mitteilung: Basisch substituierte ungesättigte Ester

Aus der Technologischen Abteilung des Pharmazeutischen Instituts der Freien Universität Berlin

(Eingegangen am 20. April 1957)

Die pharmakologischen Eigenschaften der Alkaminester substituierter Säuren — insbesondere auch einiger substituierter Malonsäuren — sind schon länger bekannt; sie besitzen spasmolytische, zum Teil aber auch lokalanästhesierende Eigenschaften¹⁾. Dagegen sind unseres Wissens die Ester einfacher Alkohole mit kurz-

¹⁾ Literaturübersicht: Dissertation G. Paczkowski, Freie Universität Berlin, 1956.

kettigen Alkensäuren, die gleichzeitig basisch substituiert sind, in diesem Zusammenhang bisher noch nicht dargestellt und untersucht worden.

Derartige Ester sind durch *Mannich*-Kondensation zugänglich. Diese Reaktion ist bekanntlich von *C. Mannich*²⁾ selbst zuerst am Beispiel des Phenylacetylen beschrieben worden und seither verschiedentlich zur Darstellung basisch substituierter Acetylenverbindungen bzw. deren gesättigter Derivate mit Erfolg angewendet worden¹⁾. In Gegenwart von Kupferacetylid und in Abwesenheit eines Lösungsmittels verläuft diese Reaktion mit kurzkettigen ω -Alkensäureestern zum Teil schon bei Zimmertemperatur in exothermer Reaktion, zum Teil erfordert die Reaktion Erwärmung auf 130—140° über mehrere Stunden, um sie zu vervollständigen. So entsteht aus dem Pentin-(4)-säureäthylester mit Diäthylamin bzw. Piperidin der N-Diäthyl-(6)-aminohexin-(4)-säureester bzw. der 6-Piperidinylnonin-(4)-säureester. Ebenso haben wir die Äthylester der Dipropargylmalonsäure, Dipropargylessigsäure, Butylpropargylmalonsäure bzw. Butylpropargylessigsäure unter gleichen Bedingungen zur Reaktion gebracht. Die basischen Ester werden in Ausbeuten bis zu 70% erhalten (Tabelle 1).

Tabelle 1

Die Ausbeuten, Siedepunkte und Brechungsindizes der dargestellten Mannich-Basen

Nr.	<i>Mannich</i> -Base	Ausbeute in %	°C Kp/mm	n_D^{20}
1	Bis-[(4)-diäthylamino-butin-(2)-yl-(1)]-malonsäurediäthylester	27,1	165—170/2	1,4664
2	N-Diäthyl-(6)-amino-hexin-(4)-säuremethylester	71,1	149—150/30	1,4578
3	1-Diäthylamino-octa-diin-(2,7)-carbonsäure-(5)-methylester	46,8	122—124/3	1,457
4	1-Diäthylamino-nonin-(2)-dicarbonsäure-(5,5)-diäthylester	67,4	158—163/3	1,4545
5	1-Diäthylamino-nonin-(2)-carbonsäure-(5)-methylester	52,8	155—157/11	1,457
6	1-Piperidinylnonin-(2)-dicarbonsäure-(5,5)-diäthylester	54,0	194—196/3	1,470
7	1-Piperidinylnonin-(2)-carbonsäure-(5)-methylester	52,9	136—138/2	1,4762
8	6-Piperidinylnonin-(4)-säuremethylester	55,1	153—155/10	1,4821

Es sind viskose Flüssigkeiten von eigenartigem, an Amine erinnernden Geruch und bitterem Geschmack; auf der Zunge bewirken sie eine vorübergehende Gefühllosigkeit. Gegen Alkali sind sie empfindlich und spalten — zum Teil unter Ver-

²⁾ *C. Mannich* und *F. T. Chang*, Ber. dtsh. chem. Ges. 66, 418 (1933).

harzung — die Stickstoffbase ab. Gegen Luftsauerstoff sind sie ebenfalls nicht sehr beständig. Mit Hilfe des *Lindlar-Katalysators*³⁾ lassen sie sich zu den zugehörigen Alkenderivaten und mit nicht verbleitem Palladium-Katalysator zu den Alkenderivaten hydrieren (s. Tabelle 2).

Tabelle 2

Siedepunkte und Brechungsindizes der dargestellten Alkansäureester
bzw. Alkansäureester

Alken- bzw. Alkansäureester	K_p /mm $^{\circ}C$	n_D^{20}
Bis-[(4)-diäthylamino-buten-(2)-yl-(1)]-malonsäure-diäthylester	160—163 ₂	1,4530
Bis-[(4)-diäthylamino-butyl-(1)]-malonsäurediäthylester	163—165 ₃	1,4379
N-Diäthyl-(6)-amino-hexen-(4)-säuremethylester	139—140 ₃₅	1,4510
N-Diäthyl-(6)-amino-hexan-säuremethylester	137—138 ₃₅	1,4391
1-Diäthylamino-octa-dien-(2,7)-carbonsäure-(5)-methylester	138—140 ₁₀	1,4628
1-Diäthylamino-octan-carbonsäure-(5)-methylester	132—133 ₁₀	1,4395
1-Diäthylamino-nonen-(2)-dicarbonsäure-(5,5)-diäthylester	149—152 ₂	1,4540
1-Diäthylamino-nonan-dicarbonsäure-(5,5)-diäthylester	153—155 ₃	1,445
1-Diäthylamino-nonen-(2)-carbonsäure-(5)-methylester	142—145 ₁₀	1,4541
1-Diäthylamino-nonan-carbonsäure-(5)-methylester	142—145 ₁₀	1,441
1-Piperidinyl-nonen-(2)-dicarbonsäure-(5,5)-diäthylester	164—166 ₁	1,4682
1-Piperidinyl-nonan-dicarbonsäure-(5,5)-diäthylester	170—173 ₂	1,460
1-Piperidinyl-nonen-(2)-carbonsäure-(5)-methylester	165—168 ₁₀	1,4710
1-Piperidinyl-nonan-carbonsäure-(5)-methylester	165—168 ₁₀	1,460
6-Piperidinyl-hexen-(4)-säure-methylester	138—140 ₁₂	1,4708
6-Piperidinyl-hexan-säure-methylester	135—136 ₁₀	1,460

Auch diese hydrierten Ester sind viskose Öle von spezifischem Geruch.

Zur ersten Orientierung über die pharmakologische Wirkung dieser basischen Ester haben wir die lokalanästhesierende Wirkung im Selbstversuch an mehreren Personen qualitativ geprüft. Es wurde das Pelzigwerden der Zunge und das Wiederabschwellen dieser Erscheinung, die durch gleiche Substanzmengen verursacht wird, getestet mit folgendem Ergebnis (s. Tabelle 3).

³⁾ H. Lindlar, *Helv. Chim. Acta* 35, 446 (1952).

Tabelle 3

Testung der lokalanästhesierenden Wirkung der dargestellten Verbindungen

Mannich-Base Nr.	Acetylen- bindung	Äthylen- bindung	Einfach- bindung
1	+	+	○
2	+	○	○
3	+	○	○
4	+	++	○
5	++	+	○
6	++	++	○
7	++	+++	+
8	○	○	○

○ keine, + schwache, ++ mittelstarke, +++ starke Wirkung

Eine lokalanästhesierende Wirkung besitzen nur diejenigen Ester, die eine Acetylen- bzw. Äthylenbindung besitzen. Am stärksten wirksam wurden die Mannich-Basen des Butylpropargyl-malonsäureesters und Butylpropargyl-essigsäureesters gefunden. Beim Übergang der Acetylenbindung in die Äthylenbindung ändert sich die anästhesierende Wirkung offenbar nicht gleichsinnig bei allen Verbindungen: Während bei der Mannich-Base des Pentin-(4)-säureesters keine Wirkung mehr beobachtet wird, wurde insbesondere bei dem Butylpropargyl-essigsäureester eine Steigerung beobachtet. Diese Verbindung besitzt auch bei der völligen Hydrierung noch eine schwache Wirkung. Offenbar ist der tertiäre Stickstoff in Nähe der Acetylenbindung für die Wirkung verantwortlich, da z. B. der Ester des Diäthylaminoäthanol mit der Dipropargylessigsäure keine lokalanästhesierende Wirkung besitzt.

Beschreibung der Versuche

1. Alkensäureester

Die Darstellung des Pentin-(4)-säure-methylesters, des Mono- und Dipropargyl-malonsäureesters und des Dipropargyl-essigsäureesters wurden früher schon beschrieben⁴⁾. Die Ester der Butylpropargyl-malonsäure bzw. Butylpropargyl-essigsäure wurden in folgender Weise dargestellt:

Butylpropargyl-malonsäurediäthylester: In einem mit Rührwerk, Rückflußkühler und Tropftrichter versehenen Dreihalskolben werden 21,9 g (0,95 Mol) Natrium in 700 ml Alkohol gelöst. Man setzt 210 g (0,97 Mol) Butylmalonsäurediäthylester zu und erhitzt die Lösung etwa $\frac{1}{2}$ Std. zum Sieden. Nach dem Abkühlen fügt man langsam eine Lösung von 109,5 g (0,92 Mol) Propargylbromid in 120 ml absolutem Alkohol zu, so daß die Temperatur 45° C nicht überschreitet. Nach beendeter Reaktion wird der Alkohol abdestilliert und der Rückstand bis zur Lösung des ausgefallenen Salzes mit Wasser versetzt. Das sich ausscheidende Öl wird in Äther aufgenommen und die wäßrige Phase mehrmals ausgeäthert. Von den über Natriumsulfat getrockneten Ätherextrakten wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand der fraktionierten Vakuumdestillation unterworfen.

⁴⁾ K. E. Schulte und K. Ph. Reiss, Chem. Ber. 87, 964 (1954).

Ausbeute: 183 g (78,2% d. Th.) Butylpropargyl-malonsäurediäthylester. Kp_8 130 bis 135° C, n_D^{20} 1,441

C-H-O-Bestimmung: $C_{14}H_{22}O_4$ (254,32)

berechnet: 66,11% C; 8,72% H; 25,17% O;
gefunden: 66,06% C; 8,44% H; 25,50% O;

Butylpropargyl-essigsäuremethylester: 63,5 g (0,25 Mol) Butylpropargyl-malonsäure-diäthylester in 200 ml Äthanol werden mit 37 g (0,66 Mol) Kaliumhydroxyd, gelöst in 25 ml Wasser, 2 Stdn. verseift und anschließend der Alkohol im Vakuum abdestilliert. Das zurückbleibende Salz wird in wenig Wasser gelöst und die mit Salzsäure (Kongorot) angesäuerte Lösung im Vakuum zur Trockene eingedampft (45° C). Aus dem festen weißen Rückstand wird die Butylpropargyl-malonsäure mit Äther extrahiert. Die hieraus gewonnene Butylpropargyl-malonsäure wird bei 180° C (Ölbad) decarboxyliert und die entstehende Butylpropargyl-essigsäure fraktioniert destilliert.

Ausbeute: 22 g (57,2% d. Th.) Butylpropargyl-essigsäure. Kp_9 129—134° C, n_D^{20} 1,4475.

C-H-O-Bestimmung: $C_9H_{14}O_2$ (154,20)

berechnet: 70,10% C; 9,15% H; 20,75% O;
gefunden: 70,25% C; 8,84% H; 20,91% O.

In üblicher Weise wurden 15,4 g (0,1 Mol) dieser Säure mit Methylalkohol in Gegenwart von konz. Schwefelsäure verestert.

Ausbeute: 13,5 g (80,5% d. Th.) Butylpropargyl-essigsäuremethylester. Kp_{100} 138 bis 140° C, n_D^{20} 1,439.

C-H-O-Bestimmung: $C_{10}H_{16}O_2$ (168,23)

berechnet: 71,39% C; 9,59% H; 19,02% O;
gefunden: 71,91% C; 9,24% H; 18,75% O.

2. Mannich-Basen aus Alkylsäureester und Diäthylamin bzw. Piperidin

1 Mol Alkylsäureester wird mit je 1 bzw. 2 Mol (entsprechend der zur Reaktion zu bringenden Zahl der endständigen Acetylenbindungen) Paraformaldehyd und Diäthylamin oder Piperidin und etwa 0,03 Mol Kupferacetylid⁵⁾ in einem Rundkolben zusammengegeben und nach dem Abklingen der zum Teil schon bei Zimmertemperatur eintretenden Reaktion bis zur Beendigung der Umsetzung auf dem Ölbad unter Rückfluß auf 130 bis 140° C mehrere Stunden (bis 24 Stdn.) erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird in Äther gelöst, filtriert und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Äthers wird der Rückstand der Vakuumdestillation unterworfen.

Die Hydrierung mit dem Lindlar-Katalysator als auch mit dem nicht verbleiten Palladium-Calciumcarbonat-Katalysator wird in Methanol durchgeführt. Die Selektivität des Lindlar-Katalysators kann durch einen Zusatz von Chinolin erhöht werden. Trotzdem erwies es sich als zweckmäßig, den Wasserstoffverbrauch fortlaufend zu messen, da nach dem Verbrauch von je 1 Mol Wasserstoff pro Acetylenbindung eine langsame Weiterhydrierung stattfindet. Nach beendeter Wasserstoffaufnahme wird die Methanollösung vom Katalysator abgetrennt und der Methylalkohol abdestilliert. Der Rückstand wird im Vakuum fraktioniert. Die Elementaranalysen der so hergestellten Mannich-Basen sowie die Wasserstoffaufnahme dieser Verbindungen bei der partiellen und vollständigen Hydrierung sind in Tabelle 4 zusammengestellt.

Dipropargyl-essigsäure- β -diäthylamino-äthylester

10 g Dipropargyl-essigsäure-äthylester (0,061 Mol) werden in 20 g β -Diäthylamino-äthanol gelöst und nach Zugabe von 0,2 g Natriumäthylat unter Rückflußkühlung 20 Stdn. im Ölbad zum Sieden erhitzt. Nach Abdestillieren einiger Kubikzentimeter ent-

⁵⁾ L. Fanino, Handbuch der Präparativen Chemie, Anorgan. Teil, S. 517. Verlag: Ferdinand Enke, Stuttgart, 3. Auflage, 1925.

standenen Äthylalkohols wird die erkaltete dunkelbraune Flüssigkeit mit Wasser versetzt. Dabei löst sich das überschüssige Diäthylaminoäthanol, das Natriumäthylat zersetzt sich, und der entstandene Ester scheidet sich als braunes Öl ab. Der Ester wird aus der schwach alkalischen Lösung mit Äther ausgeschüttelt und die ätherische Lösung über Natriumsulfat getrocknet.

Nach Entfernung des Lösungsmittels ergab die fraktionierte Vakuumdestillation des Rückstandes neben einem Vorlauf von 3,3 g unverbrauchtem Dipropargyl-essigsäure-äthylester 4,5 g (31,5% d. Th.) Dipropargylessigsäure- β -diäthylamino-äthylester. Kp_3 110 bis 111° C, n_D^{20} 1,4683.

Tabelle 4

Die Analysenwerte der Mannich-Basen und ihre Wasserstoffaufnahme bei der partiellen und vollständigen Hydrierung

Nr. *)	Summenformel und Molgewicht der Mannich-Basen	Zusammensetzung in %				H ₂ -Aufnahme in Mol**)	H ₂ -Aufnahme in Mol***)
		C	H	O	N		
1	C ₂₃ H ₃₆ O ₄ N ₂ 406,54	ber.: 67,94	9,42	15,74	6,89	2,000	4,000
		gef.: 67,29	8,98	17,55	6,18	2,054	3,940
2	C ₁₁ H ₁₉ O ₂ N 197,27	ber.: 66,97	9,71	16,22	7,10	1,000	2,000
		gef.: 66,88	9,79	16,39	6,94	1,004	2,032
3	C ₁₄ H ₂ O ₂ N 235,3	ber.: 71,46	8,996	13,6	5,953	2,000	4,000
		gef.: 71,34	8,93	13,94	5,79	2,008	3,946
4	C ₁₈ H ₃₃ O ₄ N 327,45	ber.: 66,02	10,16	19,45	4,28	1,000	2,000
		gef.: 66,89	9,34	19,91	3,86	1,002	2,022
5	C ₁₅ H ₂₇ O ₂ N 253,37	ber.: 71,10	10,74	12,63	5,53	1,000	2,000
		gef.: 70,93	10,72	13,04	5,31	1,016	2,012
6	C ₂₀ H ₃₃ O ₄ N 351,47	ber.: 68,34	9,46	18,21	3,99	1,000	2,000
		gef.: 68,66	9,68	17,53	4,13	1,030	1,990
7	C ₁₆ H ₂₇ O ₂ N 265,38	ber.: 72,42	10,26	12,06	5,27	1,000	2,000
		gef.: 71,24	9,94	13,26	5,56	1,021	1,960
8	C ₁₂ H ₁₉ O ₂ N 209,28	ber.: 68,87	9,15	15,29	6,69	1,000	2,000
		gef.: 68,57	9,04	15,32	7,07	1,027	1,920

*) Die Zahlen beziehen sich auf die Bezifferung in Tabelle 1.

**) Hydrierung mit dem Lindlar-Katalysator (verbleiter Pd-CaCO₃-Katalysator).

***) Hydrierung mit nicht verbleitem Pd-CaCO₃-Katalysator.

Anschrift: Prof. Dr. E. Schulte, Pharmaz. Institut der F. U. Berlin, Berlin-Dahlem, Königin-Luise-Straße 2-4

1610. K. E. Schulte und I. Mleinek

Zur Kenntnis der Acetylen-carbonsäuren

VII. Mitteilung: Die Darstellung der 16-Heptadecinsäure und der 16-Heptadecensäure

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Freien Universität Berlin

(Eingegangen am 20. April 1957)

Die gemeinsam mit K. Ph. Reiss¹⁾ gemachte Beobachtung, daß aus der Monopropargylmalonsäure in Gegenwart von Zinkcarbonat in exothermer Reaktion α -Angelicalacton entsteht, veranlaßte uns zu untersuchen, ob auch länger-kettige

¹⁾ K. E. Schulte und K. Ph. Reiss, Angew. Chem. 67, 516 (1955).