

Prom. Nr. 1943

**Basische, substituierte Essigsäure-,  
bzw. Glykolsäureester und Synthese einiger  
Esteräther von disubstituierten Glykolsäuren**

VON DER  
EIDGENÖSSISCHEN TECHNISCHEN  
HOCHSCHULE IN ZÜRICH

ZUR ERLANGUNG  
DER WÜRDE EINES DOKTORS DER  
TECHNISCHEN WISSENSCHAFTEN

GENEHMIGTE  
PROMOTIONSARBEIT

VORGELEGT VON  
ROBERT MEYER  
dipl. Ingenieur-Chemiker  
von Oberhelfenschwil (St. Gallen)

Referent: Herr Prof. Dr. J. Büchi  
Korreferent: Herr Prof. Dr. H. E. Fierz-David

1951  
Juris-Verlag, Zürich

Meinem hochverehrten Lehrer,

HERRN PROF. DR. J. BÜCHI,

unter dessen Leitung ich die vorliegende Arbeit ausführte, spreche ich meinen herzlichsten Dank aus für das stets bekundete Wohlwollen und die wertvollen Anregungen, mit welchen er diese Arbeit förderte.

*Meinen lieben Eltern  
gewidmet*

Leer - Vide - Empty

# INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. Einleitung . . . . .	7
II. Theoretischer Teil . . . . .	10
A. Essigsäureester . . . . .	10
B. Glykolsäureester . . . . .	16
C. Glykolsäureesteräther . . . . .	19
D. Eigene Bearbeitungen . . . . .	23
a) Arbeitsplan . . . . .	23
b) Grignardsynthese von $\alpha$ -substituierten Phenylglykolsäuren . . . . .	23
c) Verätherung der $\alpha$ -Hydroxylgruppe . . . . .	25
d) Versuche zur Herstellung von Alkyl-phenylglykolsäuren . . . . .	25
1. Ausgehend von der Chlorverbindung . . . . .	26
2. Ausgehend von der Bromverbindung . . . . .	26
3. Ausgehend von der Oxyverbindung . . . . .	27
4. Ausgehend vom Mandelsäureäther . . . . .	28
e) Alkoxy-cyclohexyl-phenylelessigsäure-diäthylaminoäthylester . . . . .	31
f) Alkoxy-diphenylelessigsäure-diäthylaminoäthylester . . . . .	32
g) Aralkyloxy-diphenylelessigsäure-diäthylaminoäthylester . . . . .	34
h) Aryloxy-diphenylelessigsäure-diäthylaminoäthylester . . . . .	34
i) Esteräther von andern Aryl-phenylglykolsäuren . . . . .	36
III. Experimenteller Teil . . . . .	38
a) Grignardsynthese der Säuren . . . . .	38
b) Verätherungsversuche von Alkyl-phenylglykolsäuren . . . . .	41
1. Ausgehend von der Chlorverbindung . . . . .	41
2. Ausgehend von der Bromverbindung . . . . .	42
3. Ausgehend von der Oxyverbindung . . . . .	44
4. Ausgehend vom Mandelsäureäther . . . . .	45
c) Hydrierung von Benzilsäure-esteräthern . . . . .	47
d) Alkoxy-diphenylelessigsäure-diäthylaminoäthylester . . . . .	48
e) Aralkyloxy-diphenylelessigsäure-diäthylaminoäthylester . . . . .	57
f) Aryloxy-diphenylelessigsäure-diäthylaminoäthylester . . . . .	59
g) Esteräther von andern Aryl-phenylglykolsäuren . . . . .	64
IV. Pharmakologische Prüfung der dargestellten Verbindungen . . . . .	67
V. Zusammenfassung . . . . .	69
VI. Verzeichnis der verwendeten Literaturstellen . . . . .	70

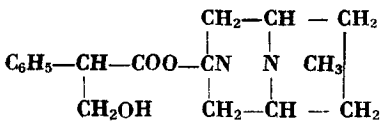
Leer - Vide - Empty

## I. Einleitung

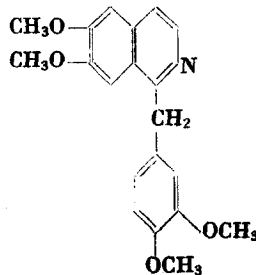
Die Entwicklung der synthetischen Spasmolytika in den Dreissigerjahren dieses Jahrhunderts geht auf die natürlichen Alkaloide Atropin und Papaverin zurück.

*Atropin*, ein in der Tollkirsche vorkommendes Alkaloid, der Tropanester der d,l-Tropasäure behebt oder lindert Krämpfe von glattmuskuligen Hohlorganen (z. B. Magen, Darm, Gallen-, Harnblase), indem es den Parasympathikus lähmt, also neurotrop wirkt. Häufig wird Atropin mit Papaverin kombiniert, weil das letztere durch direkte Wirkung auf die Muskelzellen die glatte Muskulatur dieser Organe lähmt, also muskultrop wirkt und so die Nervenwirkung des Atropins unterstützt. *Papaverin*, ein zu 0,5—1 % im Opium vorkommendes Alkaloid, ist das Dimethoxy-benzyl-dimethoxy-isochinolin.

*Atropin*



*Papaverin*



Nach der Konstitutionsaufklärung dieser beiden Alkaloide wurde zunächst versucht, spasmolytisch besser wirkende Arzneimittel herzustellen durch geringe Abänderungen an den beiden Naturstoffen. Dabei zeigte es sich, dass alle von Atropin abgeleiteten Körper<sup>1</sup>, wie *Homatropin*, *Novatropin*, *Apoatropin*, *Eumydrin*, *Syntropin*, *Eukatropin* vorwiegend atropinartige, d. h. neurotrope Wirkung besitzen, und dass die durch Variationen am Papaverinmolekül erhaltenen Verbindungen<sup>1a</sup>, wie *Eupaverin* und *Perparin*, papaverin-

<sup>1</sup> Raymond, J. Am. Pharm. Ass. 32, 249 (1943).

<sup>1a</sup> Raymond, loc. cit.

ähnlich, d. h. muskulotrop wirken. Obwohl diese, mit den natürlichen Grundkörpern sehr nahe verwandten, synthetischen Substanzen zum Teil wirksamer sind als Atropin, bzw. Papaverin, so entsteht doch in keinem einzigen Falle eine angestrebte, wirksame Kombination von neurotroper und muskulotroper Wirkung in ein und derselben Substanz.

Es wurden deshalb auch ganz anders gebaute Körper auf krampflösende Wirkung untersucht und dabei überraschenderweise festgestellt, dass chemisch sehr verschieden gebaute Verbindungen eine spasmolytische Wirkung zeigen können, so z. B.

- basische Aether <sup>2</sup>
- basische Ester <sup>3</sup>
- Säureamide <sup>4</sup>
- Alkohole, besonders Oxybenzylalkohole <sup>5</sup>
- Ketone <sup>6</sup>
- Amine, besonders Aethylendiamin-derivate <sup>7</sup>
- Steroide <sup>8</sup>
- Anorganische Salze, z. B. Erdalkalihalogenuide <sup>9</sup>.

Grosse Bedeutung und Ansporn erhielt die Erforschung der Spasmolytika durch einige grundlegende, bedeutungsvolle Erkenntnisse in der Histaminforschung: Histamin, ein Eiweissabbauprodukt, das Spasmen der glatten Muskulatur verursacht, wird in Freiheit gesetzt und ins Blut ausgeschüttet beim Zusammenstoss von sogenannten Antigenen mit zellständigen Antikörpern und bedingt dabei sekundär jene Erscheinungen, die als anaphylaktischer Schock, bzw. allergische Krankheit bezeichnet werden <sup>10</sup>. In neuerer Zeit scheinen sich für die Verwendung der Antihistaminika als Histaminantagonisten die verschiedenartigsten Möglichkeiten zu öffnen <sup>11</sup>. Es ist nicht der Zweck der vorliegenden Arbeit, einen umfassenden

<sup>2</sup> *Martin, Gützi, Margot*, U. S. Pat. 2 443 796 (1948).

<sup>3</sup> s. theoretischer Teil S. 10.

<sup>4</sup> *Junkmann*, Arch. exptl. path. ph. **186**, 552 (1937).

<sup>5</sup> *Dunning, Reid*, Am. Soc. **58**, 1565 (1936).

<sup>6</sup> *Merritt, Putnam*, Arch. neurol. psychiatr. **39**, 1003 (1938).

<sup>7</sup> *Huttrer*, Exper. **5**, 53—65 (1949).

<sup>8</sup> *Wycis, Spiegel*, Am. J. med. sci. **209**, 548 (1945).

<sup>9</sup> *Urrunaga*, Rev. fac. farm. bioquim. **7**, No. **29**, 67 (1946).

C. A. **41**, 2489 h (1947).

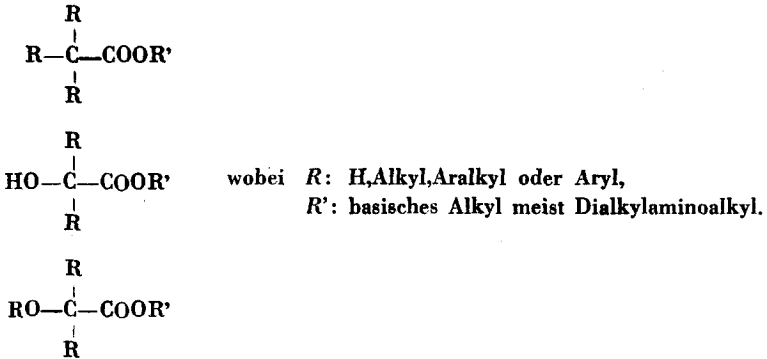
<sup>10</sup> *Abderhalden*, «Grundriss der Allergie» (Schwabe, Basel), (1950).

<sup>11</sup> *Huttrer*, Exper. **5**, 53—65 (1949).



Ueberblick über das grosse Gebiet der Histamin- und Antihistaminforschung zu geben. Es sei deshalb an dieser Stelle auf zwei neuere Uebersichtsreferate verwiesen<sup>11 12</sup>.

Die eigene Arbeit umfasst die in der Literatur beschriebenen Essigsäure-, bzw. Glykolsäureester des folgenden Typus:



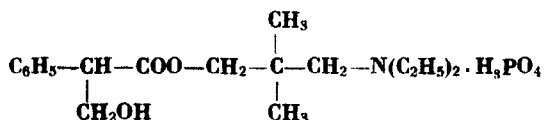
Einige Verbindungen des letzteren Typus wurden selbst hergestellt.

<sup>12</sup> Blicke, Ann. rev. biochem. 13, 549—74 (1944).

## II. Theoretischer Teil

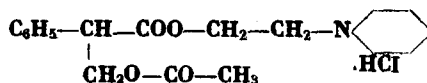
### A. ESSIGSÄUREESTER

Es ist verständlich, dass die ersten synthetischen Spasmolytika Verbindungen waren, in denen eine der beiden Esterkomponenten des Atropins, entweder das Tropin oder die Tropasäure, beibehalten wurde. Es zeigt sich dabei klar, dass Ester der Tropasäure, in denen die alkoholische Komponente ein einfacher, basischer Alkohol ist, ausgesprochene Spasmolytika sind, allerdings weniger wirksam als Atropin selbst. In diese Gruppe gehört das Syntropan. *Syntropan* «Roche», der 2,2-Dimethyl-3-diäthylamino-propylester der Tropasäure,



ein Spasmolytikum mit gezielter Atropinwirkung ohne gewisse unangenehme Nebenwirkungen des Atropins, kommt in Tabletten und Suppositorien zu 0,05 g, als 1 %ige Ampullenlösung oder als Pulver in den Handel.

*Navigan*, der Piperidino-äthylester der Acetyltropasäure



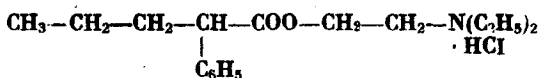
findet Verwendung als Mittel gegen die Seekrankheit. Neben der ausgeprägten schlafmachenden Wirkung ist *Navigan* auch spasmolytisch wirksam<sup>13</sup>.

Die Variation der Säurekomponente des Atropins wurde nicht so weitgehend untersucht. Der Benzilsäureester des Pseudo-tropins zeigt gute spasmolytische Wirkung, ist aber etwas giftiger als Atropin und wirkt lokalanästetisch und mydriatisch, eine Erscheinung, die bei Spasmolytika ziemlich häufig ist.

<sup>13</sup> *Toda*, Arch. exptl. path. ph. 146, 313 (1929).

Am meisten erforscht sind Verbindungen, in denen sowohl Aminoalkohol- wie Säurekomponente von denjenigen des Atropins verschieden ist. Hunderte solcher Ester wurden pharmakologisch in bezug auf spasmolytische Wirkung untersucht<sup>14</sup>. Eine grosse Zahl davon kann als Diäthylaminoäthylester von disubstituierten Essigsäuren beschrieben werden. Es zeigte sich nämlich, dass die basischen Ester der disubstituierten Essigsäuren wirksamer sind als diejenigen von mono- und trisubstituierten Essigsäuren<sup>15</sup>.

In der Reihe der basischen Ester von  $\alpha$ -Phenyl-fettsäuren fand *Halpern*<sup>16</sup> als wirksamste Verbindung das Chlorhydrat des Diäthylaminoäthylesters der  $\alpha$ -Phenylvaleriansäure, das als *Propivan* in den Arzneischatz eingeführt wurde.



Es zeigt bei günstiger Toxizität eine muskulotrope Wirkung, die Papaverin etwa ebenbürtig ist und wirkt neurotrop halb so stark wie Atropin. Rückt der Phenylkern in die  $\beta$ -Stellung, so entstehen die basischen Ester von *Benzylessigsäuren*, die sich durch eine ausgeprägte muskulotrope Wirkung auszeichnen<sup>17</sup>, aber meistens stark reizen<sup>18</sup>. Der Diäthylaminoäthylester der Benzyl-isopropyl-essigsäure, eine der günstigsten Verbindungen dieser Reihe, zeigt eine viermal stärkere muskulotrope Wirkung als Papaverin, aber eine sehr kleine neurotrope Wirkung.

Die basischen Ester der Diphenylessigsäure sind muskulotrop und neurotrop gut wirksam (Diphenylessigsäure-diäthylaminoäthylester fand als *Trasentin* klinische Verwendung), doch werden sie in ihrer Wirkung wesentlich übertroffen durch partiell hydrierte Diphenylessigsäureester. So ist der Diäthylaminoäthylester der Cyclohexylphenyl-essigsäure, das *Trasentin 6H*, von allen disubstituierten Essigsäureestern eine der wirksamsten Substanzen.

<sup>14</sup> *Hemann, Knoefel*, J. Pharmacol. **74**, 274 (1942).

<sup>15</sup> *Meier, Hoffmann*, Helv. med. acta, **7**, Suppl. VI, 106 (1941).

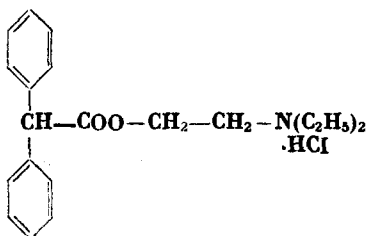
<sup>16</sup> *Halpern*, Arch. int. Pharmacodyn. **59**, 149 (1938).

C. r. soc. biol. **126**, 678 (1937).

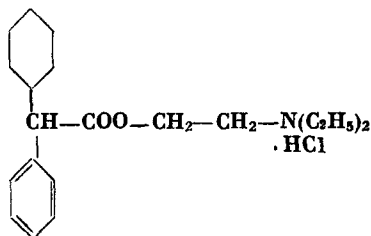
<sup>17</sup> *Wagner, Jauregg*, B. **72**, 1551 (1939).

<sup>18</sup> *Gilman, u. a.*, J. Pharmacol. **74**, 290 (1942).

### Trasentin



### Trasentin 6H



Die neurotrope Wirkung von Trasentin 6H ist derjenigen von Atropin fast ebenbürtig, seine muskulotrope Wirkung ist grösser als diejenige von Papaverin. Trotzdem Trasentin 6H rund 25 % toxischer ist als Atropin, gelangt es zur klinischen Anwendung, da es eine günstige Kombination von muskulotroper und neurotroper Wirkung darstellt und frei ist von unerwünschten Nebenwirkungen<sup>19</sup>. Bei p-Substitution des Phenylkernes in Trasentin 6H nimmt die Wirkung ab<sup>20</sup>. *Gilman*<sup>21</sup> fand, dass verschiedene basische Ester der Diphenylelessigsäure neben der spasmolytischen Wirkung auch lokalanästetisch wirksam sind. Auch Trasentin soll mit den üblichen Lokalanästetika im klinischen Gebrauch vorteilhaft konkurrieren können. Es ist sogar wirksamer und weniger toxisch als Kokain.

In Anbetracht der guten spasmolytischen Wirkung von Trasentin schien es auch von Interesse, *Xenyl*-\* und *Naphtylelessigsäureester* zu untersuchen. Tatsächlich finden sich in dieser Reihe sehr gut wirksame Substanzen<sup>22 23</sup>. So wirkt der Piperidinoäthylester der p-Xenyl-methyl-essigsäure schon in Verdünnungen von 1:2—4 Millionen krampflösend.

Es fehlte auch nicht an Versuchen, *alicyclische Ringsysteme* zur Substitution von basischen Essigsäureestern zu verwenden<sup>24</sup>. Von allen versuchten Kombinationen erwies sich der Diäthylaminoäthylester der Cyclohexenyl-cyclopentenylelessigsäure als die wirksamste:

<sup>19</sup> *Graham, Lazarus, J. Pharmacol.* **69**, 331 (1940).

<sup>20</sup> *Hoffmann, Helv.* **24**, 36 E (1941).

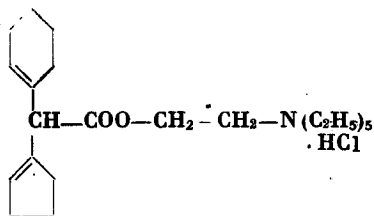
<sup>21</sup> *Gilman, J. Pharmacol.* **74**, 290 (1942).

\* Xenyl = Biphenyl.

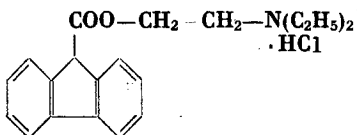
<sup>22</sup> *Blicke, Grier, Am. Soc.* **65**, 1725 (1943).

<sup>23</sup> *Feldkamp, Moore, Am. Soc.* **67**, 1898 (1945).

<sup>24</sup> *Moffet, Hart, Hoehn, Am. Soc.* **60**, 1849 (1947).

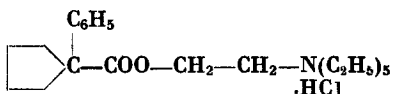


Die Verbindung zeigt erwünschte pharmakologische Eigenschaften. 1944 erschien *Pavatin* auf dem Markt, das Hydrochlorid von 9-Fluorenkarbonsäure-diäthylaminoäthylester<sup>25</sup>:



Es zeigt einen sehr günstigen therapeutischen Koeffizienten, ist gegen Acetylcholin  $\frac{1}{7}$  so wirksam wie Atropin, gegen Histamin sogar  $1\frac{1}{2}$  so wirksam wie Papaverin.

Aus der Reihe der 1-substituierten Cycloalkankarbonsäureester wurde *Parpanit*, das 1-Phenyl-cyclopentan-1-karbonsäure-diäthylaminoäthylester-hydrochlorid<sup>26</sup>



1946 durch Geigy in den Arzneischatz eingeführt. Seine spasmolytische Wirkung ist von derselben Grössenordnung wie diejenige von Trasentin. Es zeigt sehr erwünschte pharmakologische Eigenschaften und findet Verwendung als Therapeutikum gegen Störungen der extrapyramidalen Motorik.

Es ist interessant, festzustellen, dass Ester mit einer basischen Gruppe im Acylrest und einer neutralen Alkoholkomponente eine ganz gute, kombinierte, besonders aber hohe muskultrope Wirkung zeigen<sup>27</sup>.

Die Besprechung der Essigsäureester beschliessen wir mit einer Uebersicht über die in der Literatur beschriebenen Verbindungen.

<sup>25</sup> Lehman, Knoefel, J. Pharmacol. **64**, 274 (1942).

<sup>26</sup> Domenjoz, Schw. med. Wschr. **50**, 1282 (1946).

<sup>27</sup> Unna, J. Pharmacol. **70**, 179 (1940).

J. R. Geigy, AG., Brit. 577 634 (1946).

Hirt, Helv. **32**, 87 (1949).

## Uebersicht über die bekannten Essigsäureester

In den meisten Fällen handelt es sich um Dialkylaminoalkylester der folgenden Säuren:

### a) Alkyl-, bzw. Aralkyl-substituierte Essigsäuren:

- Fettsäuren mit gerader Kette <sup>28</sup>
- Aliphatisch di- und tri-substituierte Essigsäuren <sup>29</sup>
- Benzyl- und Phenäthyl-essigsäuren <sup>30</sup>
- Cyclohexyl-essigsäuren <sup>31</sup>
- Cyclohexenyl-essigsäuren <sup>31</sup>
- Cyclopentyl-essigsäuren <sup>31</sup>
- Cyclopentenyl-essigsäuren <sup>31</sup>
- Cycloalkan-karbonsäuren <sup>32</sup>

### b) $\alpha$ -Phenyl-essigsäuren:

- Phenyl-alkyl-essigsäuren <sup>33</sup>
- Tropasäure <sup>34</sup>
- Acetyltropasäure <sup>35</sup>
- Phenyl-cyclohexyl-essigsäuren <sup>36</sup>
- Phenyl-essigsäuren mit verschiedenen  $\alpha$ -Substituenten <sup>37</sup>
- Diphenyl-essigsäure <sup>38</sup>
- Polycyclische Karbonsäuren verwandt mit Diphenyl-essigsäure <sup>39</sup>

<sup>28</sup> Jensen, u. a. Dansk. tids. farm. 17, 173 (1943).  
C. 1944, I, 297.

<sup>29</sup> Martin, Margot, U. S. Pat. 2 417 208 (1947), U. S. Pat. 2 460 182 (1949).

<sup>30</sup> Wagner, Jauregg, B. 72, 1551 (1939).

<sup>31</sup> Moffet, u. a. Am. Soc. 69, 1849 (1947).

Levy, u. a. C. r. soc. biol. 142, 58 (1948).

<sup>32</sup> Rubin, Wischinsky, Am. Soc. 68, 828 (1946).

Weston, Am. Soc. 68, 2345 (1946).

Tilford, u. a. Am. Soc. 69, 2902 (1947) u. 71, 1705 (1949).

<sup>33</sup> Halpern, Arch. int. Pharmacodyn. 59, 149 (1938).

Gilman, u. a. J. Pharmacol. 74, 290 (1942).

<sup>34</sup> Hesse, u. a. Klin. Wschr. 15, 1164 (1936).

Burtner, Cusic, Am. Soc. 65, 262 (1943).

<sup>35</sup> Fromherz, Arch. exptl. path. ph. 173, 86 (1933).

<sup>36</sup> Hoffmann, Helv. 24, 36 E (1941).

Cheney, Bywater, Am. Soc. 64, 970 (1943).

<sup>37</sup> Billmann, u. a. Am. Soc. 68, 745 (1944), 68, 2058 (1947).

<sup>38</sup> Burtner, Cusic, Am. Soc. 65, 262 (1943).

Burtner, Brown, Am. Soc. 69, 630 (1947).

Bauer, Jonkman, J. Pharmacol. 82, 23 (1944).

<sup>39</sup> Lehman, Knoefel, J. Pharmacol. 80, 335 (1944).

Burtner, U. S. Pat. 2 387 879 (1944).

Diphenyl-essigsäuren mit verschiedenen  $\alpha$ -Substituenten <sup>40</sup>

c) *Xenyl-essigsäuren* <sup>41</sup>:

Xenyl-alkyl-essigsäuren  
Xenyl-cyclohexyl-essigsäuren  
Xenyl-phenyl-essigsäuren

d) *Naphthyl-essigsäuren* <sup>42</sup>:

Naphthyl-alkyl-essigsäuren  
Naphthyl-phenyl-essigsäuren  
Di-naphthyl-essigsäuren

e)  *$\alpha$ -Thienyl-essigsäuren* <sup>43 44</sup>:

Thienyl-phenyl-essigsäure  
Thienyl-benzyl-essigsäure  
Thienyl-xenyl-essigsäure  
Thienyl-naphthyl-essigsäuren  
Di-thienyl-essigsäure  
(Thienylmethyl)-phenyl-essigsäure  
(Thienylmethyl)-benzyl-essigsäure  
(Thienylmethyl)-phenäthyl-essigsäure  
(Thienylmethyl)-alkyl-essigsäuren  
(Thienylmethyl)-cyclohexyl-essigsäure

f)  *$\alpha, \beta$ -ungesättigte Essigsäuren:*

Zimtsäure (=  $\beta$ -Phenyl-acrylsäure) <sup>45</sup>  
 $\beta$ -substituierte Acrylsäuren <sup>46</sup>  
Benzoessäure-derivate <sup>47</sup>  
Polycyclische Karbonsäuren <sup>48</sup>

<sup>40</sup> Bockmühl, Ehrhardt, U. S. Pat. 2 230 774 (1939).

Larsen, u. a. Am. Soc. 71, 532 (1949).

<sup>41</sup> Blicke, Grier, Am. Soc. 65, 1725 (1943).

Blicke, U. S. Pat. 2 410 040 (1946).

<sup>42</sup> Blicke, Feldkamp, Am. Soc. 66, 10868 (1944).

Blicke, U. S. Pat. 2 415 079 (1947).

<sup>43</sup> Blicke, Tsao, Am. Soc. 66, 1645 (1944).

<sup>44</sup> Blicke, Leonard, Am. Soc. 66, 1934 (1946).

<sup>45</sup> Halpern, Arch. int. Pharmacodyn. 59, 149 (1938).

<sup>46</sup> Burtner, Cusic, Am. Soc. 65, 262 (1943).

<sup>47</sup> Halpern, loc. cit.

<sup>48</sup> Lehman, Knoefel, J. Pharmacol. 74, 274 (1942); 80, 335 (1944); 89, 95 (1945).

## B. GLYKOLSAUREESTER

Die grosse spasmolytische Wirksamkeit von basischen Benzilsäureestern wurde schon von *Fromherz*<sup>49</sup> erkannt und ist in der Folge auch von andern Forschern beschrieben worden. Diese Verbindungen zeigen auch eine hochentwickelte mydriatische und lokal-anästhetische Wirkung, sind aber für den therapeutischen Gebrauch wegen zu grosser Giftigkeit ungeeignet. (Für den Benzilsäure-diäthylaminoäthylester beträgt die letale Dosis [LD 50] bei intravenöser Verabreichung 76 mg/kg Maus.) Immerhin, wenn man bedenkt, dass durch Einführung einer  $\alpha$ -ständigen Hydroxylgruppe in das schon selbst gut wirksame Trasentin die spasmolytische neurotrope Wirkung nahezu ver Hundertfacht wird, ist es doch naheliegend, auch in andere basische Essigsäureester eine  $\alpha$ -ständige Hydroxylgruppe einzuführen und die spasmolytische Wirkung der entstandenen Glykolsäureester mit derjenigen der entsprechenden Essigsäureester zu vergleichen<sup>50</sup>. Die wichtigsten Resultate sind in der folgenden Tabelle I zusammengestellt.

Eine Wirkungssteigerung bei der Einführung eines  $\alpha$ -Hydroxyls in einen basischen Essigsäureester scheint die Regel zu sein; allerdings tritt dies nur am Beispiel der Benzilsäureester sehr krass in Erscheinung. Die zu erwartende, grosse Wirkungssteigerung bei der Einführung eines  $\alpha$ -Hydroxyls ins Trasentin 6H bleibt aus.

Von den untersuchten Verbindungen zeigen basische Glykolsäureester, die mit den Radikalen Phenyl, Cyclohexyl oder  $\alpha$ -Thienyl disubstituiert sind, die weitaus beste Wirkung. Die basischen Essigsäure- bzw. Glykolsäureester, die mit p-Xenyl oder Naphthyl disubstituiert sind, zeigen eine kleinere Wirkung, sind aber relativ stark muskulotrop wirksam.

Die spasmolytische Wirkung von basischen Alkyl-xenyl- bzw. Alkyl-naphthyl-glykolsäureestern ist den entsprechenden Essigsäureestern etwa gleich. Bei beiden Reihen ist das Methyl-derivat das wirksamste. Die Diäthylaminoäthylester von Methyl-xenylglykolsäure und Methyl-naphthylglykolsäure wirken schon in einer Konzentration von  $10^{-6}$  krampflösend.

<sup>49</sup> *Fromherz*, Arch. exptl. path. ph. 173, 86 (1933).

<sup>50</sup> *Lehman, Knoefel*, J. Pharmacol. 74, 274 (1942).

*Lands, Nash, Hooper*, J. Pharmacol. 86, 129 (1946).

*Faust, Feldkamp*, Am. Soc. 71, 4012 (1949).



An dieser Stelle sei kurz noch einiges zum Zusammenhang zwischen Konstitution und Wirkung der Alkoholkomponente gesagt. Man machte die Erfahrung<sup>50</sup>, dass Ester von Diäthylaminoäthanol, Dimethylaminoäthanol, Diäthylaminopropanol und Piperidinopropanol eine ausgeprägte atropinartige Wirkung zeigen, während Ester, an denen die N-Substitutionen grösser als Aethyl sind, eher papaverinartig, also muskultrop, wirken, Verlängerungen der C-Kette zwischen Stickstoff und Carbonyl vermindert die Wirkung. Diese Gesetzmässigkeit gilt jedoch nicht für Kettenverzweigung. So sind z. B. die Ester von Diäthylamino-2,2-dimethylpropanol gut wirksame Verbindungen.

Im allgemeinen sind die Ester des Diäthylaminoäthanol am wenigsten toxisch, zeigen eine günstige Wirkung und sind bequem zugänglich. Dies ist wohl auch der Grund, weshalb sie weitaus am häufigsten hergestellt werden.

TABELLE I  
*Wirkung von Diäthylaminoäthylester-Hydrochloriden*  
*auf den isolierten Kaninchendünndarm (nach Lands, Nash, Hooper)<sup>51</sup>*  
 Die krampflösende Minimalkonzentration wird durch die Zehnerpotenz ausgedrückt.

		Essigsäureester		Glykolsäureester	
		$\begin{array}{c} \text{R} \\   \\ \text{CH} \cdot \text{COO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2 \\   \\ \text{R}' \\ \cdot \text{HCl} \end{array}$		$\begin{array}{c} \text{R} \\   \\ \text{HO} \cdot \text{C} \cdot \text{COO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2 \\   \\ \text{R}' \\ \cdot \text{HCl} \end{array}$	
R	R'	neurotrophe Wirkung (a) (Ac.cholin)	muskultrope Wirkung (BaCl <sub>2</sub> )	neurotrophe Wirkung (a) (Ac. cholin)	muskultrope Wirkung (BaCl <sub>2</sub> )
H	H	erzeugt Krampf		4,0—4,3	
H	Phenyl	5,0—5,3	4,0—4,3	5,3—5,7	
H	Cyclohexyl	5,3—5,7	4,3—4,6	5,7	4,0—4,3
Xenyl	Tienyl	5,7	5,7	5,7	5,7
Phenyl	Phenyl	5,7—6,0	5,3	7,6—7,7	5,0—5,3
Phenyl	Cyclohexyl	7,0 (b)	5,2 (b)	7,5—7,6 (c)	5,7 (c)
Phenyl	Tienyl	6,3—6,7	5,3—5,6	7,6—7,9	5,3—5,6
Thienyl	Tienyl	6,0—6,6	5,3		
Thienyl	Cyclohexyl			7,8—8,0	5,3—5,7

Anm.: (a) der entsprechende Wert für Atropin-sulfat beträgt 7,0 (gemessen am Meerschweinchendarm)<sup>52</sup>.

(b) gemessen am Meerschweinchendarm<sup>52</sup>.

(c) gemessen am Katzendarm<sup>53</sup>. Der Wert wurde entsprechend korrigiert durch Vergleich mit dem Benzilsäureester.

<sup>51</sup> Lands, Nash, Hooper, J. Pharmacol. 86, 129 (1946).

Vgl. Feldkamp, Faust, Am. Soc. 71, 4012 (1949).

<sup>52</sup> Hirt, Helv. 32, 87 (1949).

<sup>53</sup> Buchel, Levy, Pernot, C. r. soc. biol. 142, 58 (1948).

## Benzilsäureester mit Kernsubstitution

Die überaus kräftige Wirkung basischer Benzilsäureester und die verhältnismässig leichte Zugänglichkeit dieser Verbindungen sind wohl der Grund, weshalb man sich immer wieder mit ihnen beschäftigte.

Bei Methoxysubstitution des Benzilsäure-diäthylaminoäthylesters in p und p' geht die spasmolytische Wirkung um etwa 90 % zurück<sup>54</sup>. Auch die Piperilsäure-diäthylaminoäthylester zeigt neben lokalanästetischer nur mässige spasmolytische Wirkung<sup>55</sup>. Ebenso geht die mydriatische Wirkung bei Methoxy- und Poly-methoxyderivaten des Benzilsäure-diäthylaminoäthylesters stark zurück<sup>56</sup>.

Neuerdings wurde eine Reihe von Benzilsäure-diäthylaminoäthylestern, die in einem Phenylkern in p-Stellung mit einer Alkoxy- oder Aryloxy-gruppe substituiert sind, auf ihre spasmolytische und lokalanästetische Wirkung untersucht<sup>57</sup>. Anhand der Reihe lassen sich keine klaren Gesetzmässigkeiten ableiten. Ein Gipfelpunkt der spasmolytischen Wirkung ist mit dem n-Amyloxy-derivat erreicht, welches — verglichen mit Benzilsäure-diäthylaminoäthylester — etwa die gleiche Wirkung zeigt und sogar nur halb so toxisch ist.

## Uebersicht über die bekannten Glykolsäureester

Die Diäthylaminoäthylester der folgenden Säuren sind in der Literatur beschrieben:

### a) Alkyl- bzw. alicyclisch substituierte Glykolsäuren:

Alkyl-glykolsäuren  
Cyclohexyl-glykolsäure<sup>58</sup>

### b) $\alpha$ -Phenyl-glykolsäuren:

Mandelsäure (= Phenylglykolsäure<sup>58</sup>)  
Alkyl-mandelsäuren<sup>59 60</sup>  
Cyclohexyl-mandelsäure<sup>60</sup>

<sup>54</sup> Lehman, Knoefel, J. Pharmacol. 74, 274 (1942).

<sup>55</sup> Holmes, Hill, U. S. Pat. 2 430 116 (1947).

<sup>56</sup> Ford, Moore, Soc. 59, 952 (1947).

<sup>57</sup> Bockstahler, Wright, Am. Soc. 71, 3760 (1949).

<sup>58</sup> Lands, Nash, Hooper, J. Pharmacol. 86, 129 (1946).

<sup>59</sup> Burtner, Cusic, Am. Soc. 65, 262 (1943).

<sup>60</sup> Buchel, Levy, Pernot, C. r. soc. biol. 142, 58 (1948).

Hoffmann, Schellenberg, Helv. 30, 292 (1947).

Benzilsäure <sup>61</sup>

kernsubstituierte Benzilsäuren <sup>54--57</sup>

c) *Xenyl-glykolsäuren* <sup>62</sup>:

Xenyl-alkyl-glykolsäuren

Xenyl-phenyl-glykolsäure

Xenyl-cyclohexyl-glykolsäure

d) *Naphthyl-glykolsäuren* <sup>63</sup>:

Naphthyl-alkyl-glykolsäuren

Naphthyl-phenyl-glykolsäuren

Di-naphthyl-glykolsäuren

e) *α-Thienyl-glykolsäuren* <sup>64</sup>:

Thienyl-alkyl-glykolsäuren

Thienyl-cyclohexyl-glykolsäure

Thienyl-phenyl-glykolsäure <sup>65</sup>

Thienyl-xenyl-glykolsäure

Thienyl-naphthyl-glykolsäure

Di-thienyl-glykolsäure

### C. GLYKOLSÄURE-ESTERÄTHER

Während durch Acetylierung des  $\alpha$ -Hydroxyls eines basischen Glykolsäureesters die spasmolytische Wirkung stark absinkt <sup>66</sup>, wurde in neuester Zeit festgestellt, dass durch Verätherung dieser Hydroxylgruppe hochwirksame Spasmolytika entstehen können.

Es wurde zwar schon früher von *Halpern* <sup>67</sup> die Diäthylamino-äthylester von Phenoxy-essigsäure, Diphenoxy-essigsäure und Phenoxy-isobuttersäure hergestellt, aber als spasmolytisch unwirksam befunden. Umso erstaunlicher ist es deshalb, dass basische Ester (und Amide) von  $\alpha$ -monosubstituierten Aryloxyessigsäuren wirksam

<sup>61</sup> *Blicke*, U. S. Pat. 2 401 219 (1946).

*Dawes*, Brit. J. Pharmacol. 1, 90 (1946).

<sup>62</sup> *Blicke, Grier*, Am. Soc. 65, 1725 (1943).

*Faust, Feldkamp, Moore*, Am. Soc. 67, 1897 (1945).

<sup>63</sup> *Feldkamp, Moore*, Am. Soc. 67, 1898 (1945).

<sup>64</sup> *Blicke, Tsao*, Am. Soc. 66, 1645 (1944).

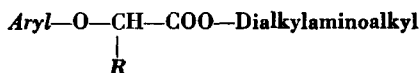
<sup>65</sup> *Faust, Feldkamp*, Am. Soc. 71, 4012 (1949).

<sup>66</sup> *Fromherz*, Arch. exptl. path. ph. 173, 86 (1933).

*Buchel, Levy, Pernot*, C. r. soc. biol. 142, 58 (1948).

<sup>67</sup> *Halpern*, Arch. int. Pharmacodyn. 50, 188 (1938).

sind <sup>68</sup>. Sie zeigen gute muskulotrope und neurotrope spasmolytische Wirkung, die oft mit analgetischer Wirkung verbunden ist:



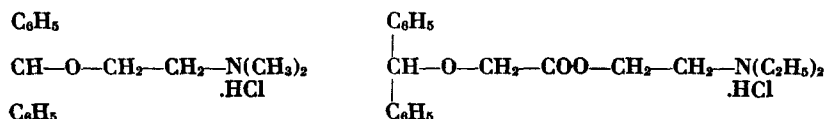
wobei R: Propyl  
Isopropyl  
Isobutyl  
sek. Butyl  
Cyclopentyl  
Cyclohexyl  
Cyclohexylmethyl  
Phenyl  
Benzyl

als Aryl: Phenyl  
Tolyl  
Xylol  
1- und 2-Naphthyl  
Xenyl  
Alkoxy-phenyle  
Chlor-phenyle

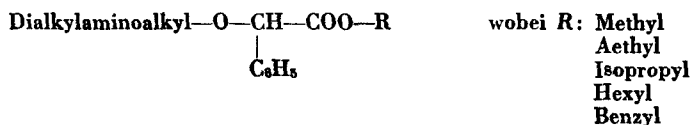
Eine zahlenmässig genaue Wirkung dieser Verbindungen wird im Patent nicht angegeben.

Wahrscheinlich in Anlehnung an die chemische Konstitution des *Benadryls* wurde der Diäthylaminoäthylester der Benzhydroxyessigsäure hergestellt, ein Esteräther der nicht substituierten Glykolsäure <sup>69</sup>. Diese Verbindung zeigt nur eine geringe spasmolytische Wirkung:

### *Benadryl*



Eine Reihe von 21 basischen Esteräthern der Mandelsäure hat als Aetherkomponente einen basischen Alkohol und als Esterkomponente einen neutralen Alkohol <sup>70</sup>, gemäss der Formel:



<sup>68</sup> J. R. Geigy, Brit. Pat. 581 230 (1946).

Martin, Häfliger, U. S. Pat. 2 428 978 (1947).

<sup>69</sup> Dahlbom, Oesterberg, Acta chem. scand. 2, 856 (1948).

<sup>70</sup> Truitt, Long, Mark, Jeanes, Am. Soc. 70, 4214 (1948).

Einige dieser Verbindungen zeigen eine geringe spasmolytische Wirkung, das beste Produkt aber nur  $\frac{1}{4}$  derjenigen von Papaverin. Dagegen besitzen sie alle keine Antihistaminwirkung.

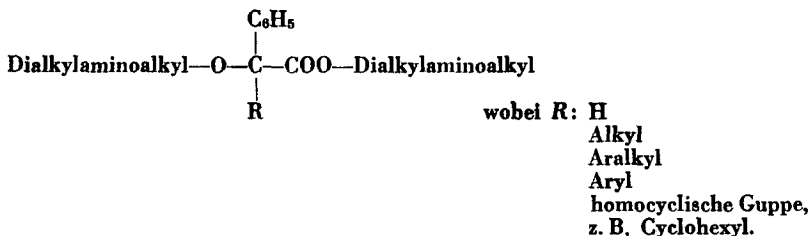
Von den disubstituierten Glykolsäureesteräthern sind in der Literatur nur sehr wenige beschrieben. Drei davon sind Dimethylaminoäthyläther von basischen Benzilsäureestern <sup>71</sup>, nämlich:

Dimethylaminoäthyl-äther des Benzilsäure-diäthylamino-äthylesters,  
Kp<sub>0,8</sub> 168—70 °

Dimethylaminoäthyl-äther des Benzilsäure-dimethylamino-äthylesters,  
Kp<sub>0,7</sub> 188—90 °

Dimethylaminoäthyl-äther des Benzilsäure-piperidino-äthylesters,  
Kp<sub>0,01</sub> 185 °

Das Patent schützt allgemein die basischen Esteräther des folgenden Typus:



Es scheint zwar, dass nur die drei oben beschriebenen Verbindungen und ihre neutralen Ester hergestellt wurden. Die letzteren zeigen z. T. auch gute Wirkung. Die drei Verbindungen sollen hohe neurotrope und muskulotrope Wirkung zeigen, die allerdings nicht näher bekanntgegeben wurde.

In einer Arbeit über die Beziehung zwischen Oberflächenspannung und spasmolytischer Wirkung (über dieses Thema wurde früher schon gearbeitet und veröffentlicht <sup>72 73</sup>), werden von *Hirt* <sup>74</sup> in einer Reihe von 11 Verbindungen auch 2 Esteräther der Benzilsäure beschrieben:

<sup>71</sup> *Hoffmann-La Roche*, Schw. P. 254 107 (1947).

*Morrison, Königstein*, U. S. Pat. 2 437 035 (1948).

<sup>72</sup> *Issekutz, Leinzinger, Dirner*, Arch. exptl. path. ph. 176, 8 (1934).

<sup>73</sup> *Halpern*, Arch. int. Pharmacodyn. 59, 149 (1938).

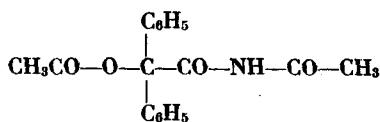
<sup>74</sup> *Hirt*, Helv. 32, 87 (1949).

TABELLE II

Verbindung	Krampflösende Minimal- konzentration in der Zehnerpotenz		Oberflä- chenspan- nung in dyn/cm.
	Neurotrope Wirkung	Muskulotrope Wirkung	
Trasentin 6H	7,0	5,2	41,5
Atropinsulfat	7,0	—	65,0
$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5 \\   \\ \text{C}_2\text{H}_5\text{O}-\text{C}-\text{COO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2 \\   \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	5,2	5,2	53,0
$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5 \\   \\ \text{C}_6\text{H}_5 \\   \\ \text{C}_3\text{H}_7\text{O}-\text{C}-\text{COO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2 \\   \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	7,0	5,8	45,0

Aus der Arbeit geht hervor, dass die maximale spasmolytische Wirkung für die untersuchten Verbindungen mit einer Oberflächenspannung von 40—45 dyn/cm für die 1%ige Lösung verknüpft ist. Wie die Aussenseiterstellung des Atropins zeigt, ist diese Regel nur gültig für Verbindungen ohne funktionelle Gruppe (Hydroxyl). Interessant ist die starke Zunahme der Wirkung vom Aethyl- zum Propyläther. Der letztere ist durch ein Patent geschützt worden<sup>75</sup>. Der Methyläther des Benzilsäure-diäthylaminoäthylesters wurde schon früher als Lokalanästetikum untersucht<sup>76</sup>. Er wirkt nur schwach lokalanästetisch und ist ziemlich toxisch.

Der Vollständigkeit wegen sei an dieser Stelle noch das Diacetyl-derivat des Benzilsäureamids erwähnt<sup>77</sup>.



Diese Verbindung, das  $\alpha$ -Acetoxy-diphenylessigsäure-acetylamid, erlangte Bedeutung als Antiepileptikum.

<sup>75</sup> *Wander, AG.*, Schwz. P. 262 431 (1949).

<sup>76</sup> *Gilman, u. a.*, J. Pharmacol. 74, 290 (1942).

<sup>77</sup> *Hoffmann-La Roche*, Schwed. P. 124 603 (1949); C. 1950, I, 316.

TABELLE III

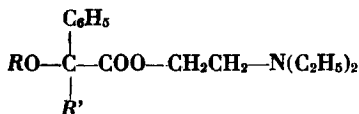
## Uebersicht über die bekannten Glykolsäure-esteräther

Verbindung	Aetherkomponente	Esterkomponente
Aryloxy-alkyl-essigsäureester	(subst.) Aryl	Dialkylaminoalkyl
Alkoxy-diphenyl-essigsäureester	Dialkylaminoalkyl	Alkyl
Alkoxy-phenyl-essigsäureester (=Benzilsäure-esteräther	Alkyl oder Dialkylaminoalkyl	Alkyl oder Dialkylaminoalkyl

## D. EIGENE BEARBEITUNGEN

## a) Arbeitsplan

Wie aus der einleitenden Darstellung ersichtlich ist, nimmt die spasmolytische Wirkung bei Einführung einer  $\alpha$ -ständigen Hydroxylgruppe in einen disubstituierten, basischen Essigsäureester zu. Die an einzelnen dieser Verbindungen beobachtete, starke Wirkungssteigerung bei der Verätherung dieses Hydroxyls veranlasste uns, ähnliche Verbindungen herzustellen. Wir setzten uns das Ziel, einige Körper der folgenden Formel zu synthetisieren:



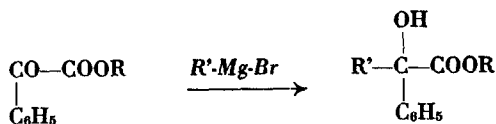
Wobei R: Alkyl  
Aralkyl  
Aryl

und R': Alkyl  
Cycloalkyl  
Phenyl  
Tolyl  
 $\alpha$ -Naphthyl  
 $\alpha$ -Thienyl

b) Grignardsynthese von  $\alpha$ -substituierten Phenylglykolsäuren

Im Phenylglyoxylsäureester ist die kernständige Ketogruppe sehr reaktionsfähig und lässt sich mit Alkyl- und gewissen Arylmagnesiumbromiden glatt zum Karbinol umsetzen, während sich die Kar-

boxylester-Gruppierung gegenüber Grignardverbindungen bemerkenswert stabil verhält <sup>78</sup>:



Auch die freie Phenylglyoxylsäure lässt sich mit überschüssigem Organomagnesiumbromid bequem und in guter Ausbeute zur  $\alpha$ -substituierten Phenylglykolsäure umsetzen <sup>79</sup>. Ein Nachteil besteht nur darin, dass die freie Karboxylgruppe eine äquivalente Menge Organomagnesiumbromid zerstört. Trotzdem ist diese Methode sehr einfach und sauber und wurde von uns zur Herstellung der Säuren mit Erfolg verwendet: Unter gutem Rühren und Kühlung mit einer Kältemischung wurde die ätherische Lösung von drei Molen Organomagnesiumbromid zur ätherischen Lösung von einem Mol. Phenylglyoxylsäure <sup>80</sup> zugetropft. Die Grignardverbindung wurde in der üblichen Weise mit verdünnter Schwefelsäure zersetzt und die organische Säure in Aether gesammelt. Die Ausbeute betrug bis 80 %. Auf diese Weise wurden von uns die folgenden Säuren hergestellt:

Isopropyl-phenylglykolsäure	Smp. 144—145 ° <sup>81</sup>
Butyl-phenylglykolsäure	Smp. 89—90 °
Cyclohexyl-phenylglykolsäure	Smp. 159 °
Phenäthyl-phenylglykolsäure	Smp. 134—135 °
Benzyl-phenylglykolsäure	Smp. 161—161,5 °
p-Tolyl-phenylglykolsäure	Smp. 130—131 °
$\alpha$ -Thienyl-phenylglykolsäure	Smp. 118 ° (Zers.)

Die Herstellung der  $\alpha$ -Naphthyl-phenylglykolsäure nach demselben Verfahren gelang nicht: es entstand ziemlich viel Dinaphthyl und es wurde unverändertes Bromnaphthalin zurückgewonnen. Dagegen erhielten wir die Säure glatt durch Umsetzung von  $\alpha$ -Naphthylmagnesiumbromid mit dem Äthylester der Phenylglyoxylsäure <sup>82</sup>.

<sup>78</sup> Kenzie, *Tattersall*, Soc. 127, 2522 (1925).

Hoffmann, *Schellenberg*, Helv. 30, 292 (1947).

<sup>79</sup> Blicke, *Tsao*, Am. Soc. 56, 1645 (1944).

<sup>80</sup> *Asmus*, «Organische Synthesen», 235 (1937): Phenylglyoxylsäure wurde hergestellt durch Oxydation von Mandelsäure mit Kaliumpermanganat in alkalischer Lösung.

<sup>81</sup> Sämtliche Schmelzpunkte sind auf dem Block bestimmt und korrigiert.

<sup>82</sup> *Roger*, Soc. 127, 518 (1925).



### c) Die Verätherung der $\alpha$ -ständigen Hydroxylgruppe

In allen unseren Fällen sitzt das zu veräthernde Hydroxyl an einem quaternären Kohlenstoff in  $\alpha$ -Stellung zu einer Karboxylgruppe und mindestens einem Phenylkern. Es ist deshalb klar, dass diese Hydroxylgruppe aktiviert ist, ganz besonders im Falle der Benzilsäure mit zwei Phenylkernen in  $\alpha$ -Stellung. Andererseits können die sterischen Verhältnisse beim Austausch des Hydroxyls gegen gewisse Alkoxy- oder gar Aryloxy-reste Schwierigkeiten verursachen, speziell dann, wenn die beiden andern Substituenten am quaternären Kohlenstoff viel Raum beanspruchen. Der Verlauf und Erfolg der Verätherung, das Kernproblem der ganzen Synthese, ist also weitgehend abhängig von der Natur der beiden  $\alpha$ -Substituenten am quaternären Kohlenstoff und der Beschaffenheit der einzuführenden Alkoxy- oder Aryloxy-gruppe.

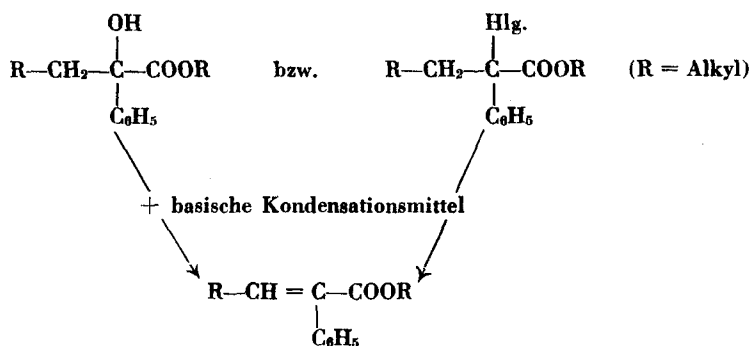
Die Verätherungsmethoden, die in den einzelnen Fällen zum Ziele führten, werden in den folgenden Abschnitten besprochen.

### d) Versuche zur Herstellung von Esteräthern von Alkyl-phenyl-glykolsäuren

Unsere Idee war, analog der Synthese der Benzilsäure-esteräther<sup>83</sup>, zuerst die Karboxylgruppe durch Veresterung mit einem neutralen Alkohol zu schützen, dann die  $\alpha$ -Hydroxylgruppe zu veräthern und durch Verseifung dieses neutralen Esteräthers zur verätherten Säure zu gelangen, die nach Veresterung mit Diäthylaminoäthanol den gesuchten, basischen Esteräther liefern würde. Die Verätherung bereitete aber unlösbare Schwierigkeiten infolge der starken Neigung der Alkyl-phenylglykolsäureester, bzw. ihrer Chlorierungsprodukte, in  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Verbindungen überzugehen. Da die  $\alpha$ -Stellung zu wenig aktiviert ist, um auf die gleiche Art wie die Benzilsäurederivate, durch Kochen der Chlorverbindung im betreffenden Alkohol, veräthert werden zu können, mussten energischere Verätherungsmethoden angewendet werden. Dabei zeigte es sich, dass die Alkyl-phenylglykolsäureester zu Wasserabspaltung, bzw. ihre Chlorierungsprodukte, die Alkylphenyl-chloressigsäureester zu Halogen-

<sup>83</sup> s. S. 48.

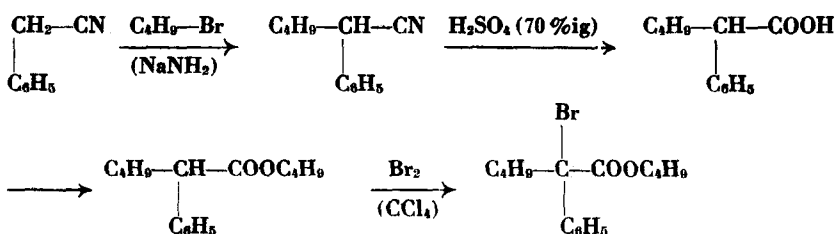
wasserstoffabspaltung neigen unter Bildung der entsprechenden,  $\alpha,\beta$ -ungesättigten  $\alpha$ -Phenylfettsäureester:



1. *Ausgehend von der Chlorverbindung:* Vorerst versuchten wir, den Butyl-phenyl-chloressigsäure-isobutylester unter den verschiedensten Bedingungen mit Isobutanol zum Isobutyläther umzusetzen. Durch mehrstündiges Kochen am Rückfluss ohne Kondensationsmittel fand erwartungsgemäss keine Reaktion statt. In Gegenwart von Pyridin, Triäthylamin oder Natriumalkoholat als Kondensationsmittel wurde auch unter möglichst milden Bedingungen Chlorwasserstoff abgespalten. Die  $\alpha,\beta$ -Doppelbildung wurde durch das Analysenresultat und die eindeutige Reaktion auf Tetranitromethan oder Bromwasser bestätigt. Nach Verseifung und Veresterung mit Diäthylaminoäthylchlorid erhielten wir den 2-Phenyl- $\Delta_{2,3}$ -hexenkarbonsäure-diäthylaminoäthylester, den wir auch zur pharmakologischen Untersuchung gaben.

2. *Ausgehend von der Bromverbindung:* Wir stellten die Bromverbindung her in der Vermutung, das  $\alpha$ -Brom sei beweglicher als das Chlor.

Darstellung der Bromids:



Während Butyl-phenyl-bromessigsäure-butylester durch Bromierung der entsprechenden Oxyverbindung mit Phosphortribromid nicht erhalten werden konnte, weil diese Oxyverbindung hauptsächlich intramolekular ein Mol Wasser abspaltete, gelang es nun, durch direkte Bromierung des Butyl-phenylelessigsäure-butylesters mit Brom in Tetrachlorkohlenstoff das gewünschte Bromid zu erhalten in Anlehnung an eine Vorschrift zur Herstellung von  $\alpha$ -Bromphenyl-acetylchlorid<sup>84</sup>. Die Butyl-phenylelessigsäure wäre zugänglich durch Malonestersynthese<sup>85</sup>, konnte aber viel einfacher erhalten werden durch Alkylierung von Benzylcyanid unter Anwendung von Natriumamid als Kondensationsmittel. Nach dieser eleganten Methode wurden die tieferen Homologen der Alkyl-phenylelessigsäure von *Bodroux, Taboury*<sup>86</sup> hergestellt. Obwohl diese Autoren die Nitrile mit hochkonzentrierter, alkoholischer Kalilauge verseiften, wendeten wir, da sich die Aufarbeitung dabei wesentlich vereinfacht, eine Verseifungsvorschrift mit 70 %iger Schwefelsäure für Diphenylacetonitrile<sup>87</sup> an.

1. Versuch: Wir setzen das Bromid mit absolutem Butanol und Pottasche als Kondensationsmittel im Bombenrohr bei 150° um.
2. Versuch: Wir liessen das Bromid unter sehr milden Bedingungen, d. h. unter Kühlung mit Eis und unter Anwendung von Aether als Verdünnungsmittel, auf die äquivalente Menge Natriumbutylat einwirken, wobei zunächst überhaupt keine Reaktion eintrat. Erst beim gelinden Erwärmen setzte die Natriumbromidabscheidung schlagartig ein.

Der Butyl-phenyl-bromessigsäure-butylester verhielt sich analog der Chlorverbindung, indem die beiden Verätherungsversuche zur Hauptsache die durch intramolekulare Bromwasserstoffabspaltung entstehende,  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Verbindung lieferten.

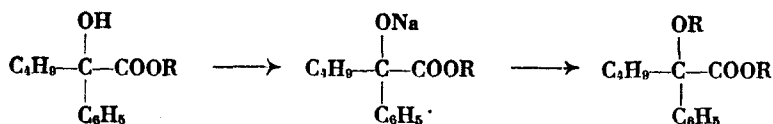
3. *Ausgehend von der Oxyverbindung*: Butyl-phenyl-glykolsäureisobutylester kann als tertiärer Alkohol aufgefasst werden. Gelänge es, denselben ins Natriumsalz überzuführen, so würde die Umsetzung mit Alkylbromid den gewünschten Esteräther liefern nach dem Schema:

<sup>84</sup> *Truitt, u. a., Am. Soc. 70, 4214 (1948).*

<sup>85</sup> *Blicke, Feldkamp, Am. Soc. 68, 1087 (1944).*

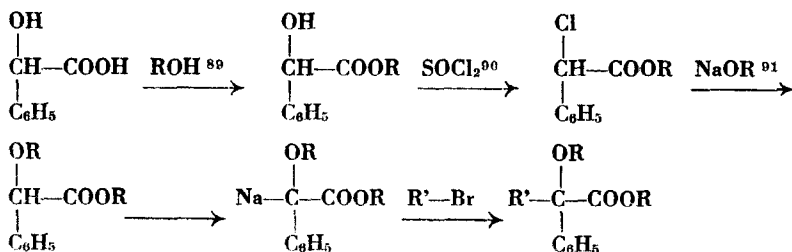
<sup>86</sup> *Bodroux, Taboury, Bl. (4), 7, 667 (1910); C. r. 150, 532 (1910).*

<sup>87</sup> *Larsen, Am. Soc. 71, 532 (1949).*



Gemäss einem Patent der CIBA <sup>88</sup> gelingt die Herstellung des Natriumsalzes von Benzilsäure-äthylester durch Behandlung der ätherischen Lösung des Letzteren mit pulverisiertem Natrium. In unserem Falle aber zeigte es sich, dass der Butyl-phenylglykolsäure-isobutylester unter Einwirkung von Natrium oder Natriumamid in benzolischer Lösung anstelle des Natriumderivates hauptsächlich die  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Verbindung liefert, unter Abspaltung eines Moleküls Wasser.

4. *Ausgehend vom Mandelsäureäther*: Infolge der oben erwähnten, unerwünschten Nebenreaktion in  $\alpha,\beta$ -Stellung bei der Verätherung der  $\alpha$ -Hydroxylgruppe, liegt es nahe, Mandelsäure, bei welcher diese Nebenreaktion unmöglich ist, zu veräthern und anschliessend in  $\alpha$ -Stellung zu alkylieren:



Entgegen den Angaben von *Findlay, Turner* <sup>92</sup> erhielten wir den Aethoxy-phenylessigsäure-äthylester in befriedigender Ausbeute vollständig chlorfrei und rein. Wir versuchten dann in Analogie zu anderen Alkylierungen <sup>93</sup> den Wasserstoff am zentralen Kohlenstoffatom

<sup>88</sup> CIBA, Schwz. P. 227 704 (1943).

<sup>89</sup> Die unveresterte Mandelsäure wird durch Thionylchlorid in Benzaldehyd, Kohlenmonoxyd und Wasser gespalten.

<sup>90</sup> *Darzens*, C. r. 152, 1603 (1911): beim Kochen von Mandelsäureester mit Thionylchlorid bildet sich als Nebenprodukt (durch Reaktion von zwei Molen Mandelsäureester mit  $\text{SO}_2$ ) der Ester der Schwefligen Säure,  $\text{ROOC-CH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{-OSO}_2\text{-O-CH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{-COOR}$ . Die Ausbeute an Phenyl-chloressigsäureester wird nahezu quantitativ bei Zusatz von Pyridin.

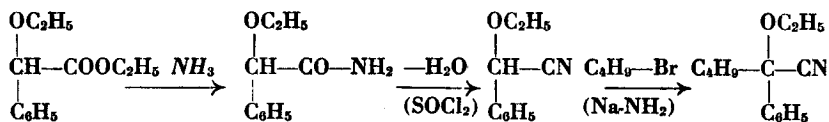
<sup>91</sup> *Meyer, Bonder*, A. 220, 45 (1883).

<sup>92</sup> *Findlay, Turner*, Soc. 87 747 (1905).

in Aethoxy-phenylessigsäure-äthylester durch Natrium zu ersetzen und die Natriumverbindung mit Butylbromid zu alkylieren.

*Versuch mit Triphenylmethyl-natrium:* Zur Herstellung des oben erwähnten Natriumsderivates von Aethoxy-phenylessigsäure-äthylester schien uns Triphenylmethyl-natrium<sup>94</sup> geeignet<sup>95</sup>. Bei Zusatz von Triphenylmethyl-natrium zur ätherischen Lösung des Esters verschwand die blutrote Farbe der Triphenylmethyl-natriumlösung momentan, wobei eine graubraune Fällung auftrat, vermutlich das gewünschte Natriumderivat von Aethoxy-phenylessigsäure-äthylester. Dieses lieferte jedoch mit überschüssigem Butylbromid bei mehrstündigem Kochen, weder in Aether noch in Benzol, das gewünschte Alkylierungsprodukt: nach Verseifung des Reaktionsproduktes und nach Abtrennung des Triphenylmethans erhielten wir das Ausgangsprodukt, nämlich die Aethoxy-phenylessigsäure, zurück.

*Versuch mit Natriumamid:* Anstelle des Esters versuchten wir das entsprechende Nitril zu alkylieren, denn nach *Hückel*<sup>96</sup> übertrifft die Cyangruppe in der Reihe der acidifizierenden Substituenten die Karboxylester-Gruppierung, was bedeutet, dass die Cyangruppe die Ionisierbarkeit und Beweglichkeit des Wasserstoffs am  $\alpha$ -Kohlenstoff begünstigt. Wir stellten das Nitril<sup>97</sup> aus dem Aethoxy-phenylessigsäure-äthylester über das Säureamid<sup>98</sup> her:



Das Aethoxy-phenylacetonitril behandelten wir in benzolischer Lösung mit Butylbromid, unter Anwendung von Natriumamid als

<sup>93</sup> *Bockmühl, Ehrhart*, D. R. P. 711 069 (1938).  
*Hoffmann, Tagmann*, Helv. 30, 288 (1947).  
*Johnson, Graber*, Am. Soc. 70, 2612 (1948).  
*Abbott Laboratories*, Schwz. P. 258 586 (1948).

<sup>94</sup> *Gomberg*, B. 33, 3144 (1900).

<sup>95</sup> *Schlenk, u. a.*, A. 487, 135 (1931): Bei Einwirkung von Triphenylmethyl-natrium auf enolisierbare Substanzen, wie Essigester oder Diphenylessigester, tauscht Triphenylmethyl-natrium sein Natrium gegen den Wasserstoff ein, wobei sich die Natriumenolate dieser Verbindungen bilden. Diese setzen sich in der für Enolate bekannten Weise mit Halogeniden zu Kohlenstoff-substitutionsprodukten um.

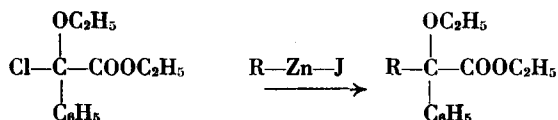
<sup>96</sup> *Hückel*, «Theoret. Grdl. d. org. Ch.» 232 (1940).

<sup>97</sup> *Hess, Dorner*, B. 50, 390 (1885).

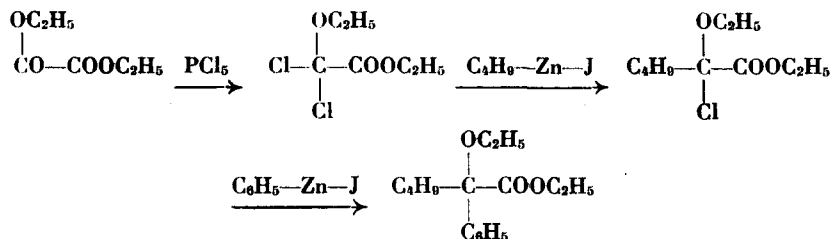
<sup>98</sup> *CIBA*, D. R. P. 256 756 (1911).  
*Friedländer*, 11, 952 (1915).

Kondensationsmittel. Es fand dabei auch in der Wärme keine merkliche Reaktion statt, denn das Analysenresultat des Reaktionsproduktes lag zwischen dem alkylierten und dem nicht alkylierten Nitril, näher beim letzteren. Wir konnten uns diese sonderbare Reaktionsfähigkeit nicht ohne weiteres erklären, denn in der Literatur sind Alkylierungen sowohl von Dialkyl- als auch Diphenyl-acetonitrilen beschrieben<sup>99</sup>. Immerhin mag die Anwesenheit der Aethoxygruppe am zu alkylierenden Kohlenstoff einen gewissen hemmenden Einfluss ausüben.

Die Versuche wurden an dieser Stelle abgebrochen. Als weitere Möglichkeit würde eine Alkylierungsvariante über Aethoxy-phenylchloroessigsäure-äthylester führen, eine in der Literatur unbekannt Verbindung, die gemäss einem ähnlichen Beispiel<sup>100</sup> mit einer Zinkgrignardverbindung alkyliert werden könnte:



Interessant wäre auch der Versuch, Aethoxy-dichloressigsäure-äthylester, der durch Chlorierung von Oxalsäure-diäthylester mit Phosphorpentachlorid in guter Ausbeute erhalten werden kann<sup>101</sup>, mit je einem Mol Alkyl- und Phenylzinkjodid zum gewünschten Esteräther umzusetzen:



Blaise, Picard<sup>102</sup> erhielten nämlich durch Umsetzung von Aethoxydichloressigsäure-äthylester mit zwei Molen Methylzinkjodid den Aethoxyisobuttersäure-äthylester in einer Ausbeute von 84 %.

<sup>99</sup> Ziegler, Ohlinger, A. 495, 84 (1932).

Bockmühl, Ehrhart, D. R. P. 710 227 (1938).

<sup>100</sup> Blaise, Picard, Bl. (4), 11, 537, 587 (1912).

<sup>101</sup> Scholl, Egerer, A. 387, 326 (1913).

<sup>102</sup> Blaise, Picard, Bl. (4), 11, 587 (1912).

### e) Alkoxy-cyclohexyl-phenyllessigsäure-diäthylaminoäthylester

Infolge der bequemen Zugänglichkeit der aliphatischen Esteräther der Benzilsäure, schien es verlockend, durch Hydrierung dieser Diphenylverbindungen zu den entsprechenden Cyclohexyl-phenyl- oder gar Dicyclohexyl-verbindungen zu gelangen. *Miescher* und *Hoffmann*<sup>103</sup> führten die Hydrierung von ähnlichen Diphenylverbindungen aus: sie lösten *Trasentin*<sup>104</sup> in Eisessig und schüttelten in Gegenwart von Platinkatalysator bei einer Temperatur von etwa 50° mit Wasserstoff. Bei Unterbruch der Hydrierung, nach Aufnahme von drei Molen Wasserstoff, konnte das Hexahydro-derivat gefasst werden, bei Weiterhydrierung bis zur Sättigung erhielten sie das Dodokahydro-derivat von *Trasentin*. Bei Hydrierung von Benzilsäureestern wurde die Hydroxylgruppe mitydriert.

Es gelang uns, in Butyloxy-diphenyllessigsäure-diäthylamino-äthylester, gelöst in Eisessig, mit Hilfe von Platinkatalysator einen Phenylkern zu hydrieren, indem wir bei 60—70° bis zur Sättigung mit Wasserstoff schüttelten.

Bei der Hydrierung der beiden folgenden Homologen wurden Produkte erhalten, bei denen anhand der Analysenresultate mit zu hohen Wasserstoffwerten die Hydrierung weitergegangen sein musste. Sonderbarerweise verhielten sich die beiden betreffenden, hydrierten Basen bei der Herstellung der Chlorhydrate aussergewöhnlich: Beim Einleiten von trockenem Chlorwasserstoff in die ätherische Lösung der Base fiel zunächst Chlorhydrat in voluminösen, weissen Flocken, löste sich aber bei weiterem Einleiten von Chlorwasserstoff vollkommen auf. Es wurde darauf die Base regeneriert und mehrmals erfolglos versucht, den Chlorwasserstoff beim Einleiten zu dosieren, doch gelang es nie, mehr als nur Spuren an flockigem, nicht kristallisiertem Chlorhydrat zu erhalten.

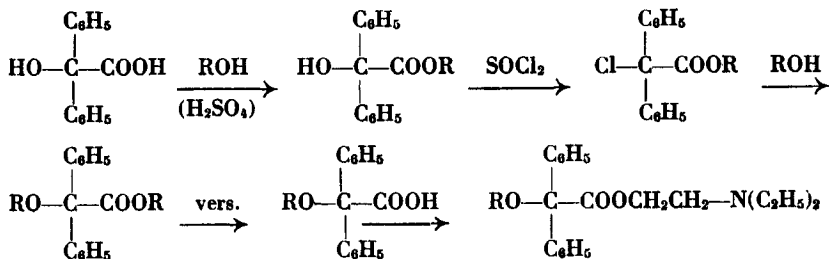
Die Cyclohexyl-phenylglykolsäure stellten wir auch durch Grignardsynthese her. Ein Versuch, durch Umsetzung von Cyclohexyl-phenyl-chloressigsäure-propylester mit Propanol zum Esteräther zu gelangen, misslang. Nach der Verseifung des Reaktionsproduktes erhielten wir wieder Cyclohexyl-phenylglykolsäure.

<sup>103</sup> *Miescher, Hoffmann, Helv. 24, 458 (1941).*

<sup>104</sup> *Trasentin* = Diphenyllessigsäure-diäthylaminoäthylester. HCl.

## f) Alkoxy-diphenylessigsäure-diäthylaminoäthylester

Von diesen Verbindungen sind die ersten drei Homologen der Reihe bekannt. Wir stellten die höheren Homologen in analoger Weise her<sup>106</sup> oder in Anlehnung an das betreffende Reaktionsschema:



Zur Veresterung verwendeten wir in den meisten Fällen denjenigen Alkohol, mit dem später auch veräthert werden sollte. Dadurch wurde bei der Verätherung eine mögliche Umesterung und die Entstehung von Aethergemischen ausgeschlossen. Die  $\alpha$ -Hydroxylgruppe des Benzilsäureesters wurde mit Thionylchlorid chloriert. Das sehr bewegliche Chlor des Chlor-diphenylessigsäureesters liess sich in mehrstündigem Kochen mit dem Alkohol glatt durch die Alkoxygruppe ersetzen, wobei der Esteräther entstand. Dieser wurde mit alkoholischer Kalilauge verseift und das Natriumsalz der verätherten Benzilsäure in absolutem Aethanol mit Diäthylaminoäthylchlorid<sup>106</sup> in den basischen Ester übergeführt. Ester und Esteräther, sowie die Chlorverbindungen konnten durch Destillation am Hochvakuum gereinigt werden, die verätherten Säuren meist durch Kristallisation. Die Basen ergaben kristallisierte Chlorhydrate. Die einzelnen Reaktionen verliefen in den meisten Fällen glatt und mit guter Ausbeute. Nur Isopropylalkohol und Benzylalkohol nehmen eine Sonderstellung ein, indem sie sich auf die obige Art mit Chlor-diphenylessigsäureester nicht veräthern lassen. Veresterung und Verätherung lassen sich nach Klinger<sup>107</sup> auch in einer einzigen Stufe vollziehen ausgehend von Chlor-diphenylacetylchlorid. Dieses ist

<sup>105</sup> Nach einer nicht veröffentlichten, persönlichen Mitteilung von Herrn Dr. R. Hirt, wissenschaftliche Forschungsabteilung der Dr. A. Wander AG. in Bern.

<sup>106</sup> *Slotta, Bechnisch*, B. 68, 758 (1935).

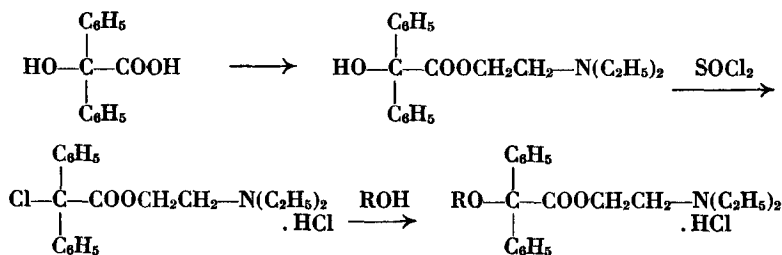
*Rappai*, Diss. E. T. H. 24 ff. (1946).

<sup>107</sup> *Klinger*, A. 390, 371 (1912).



jedoch wegen Zersetzung nicht destillierbar. Auch lässt es sich aus Benzilsäure nur durch das etwas unbequeme Arbeiten mit Phosphor-pentachlorid herstellen, da Benzilsäure durch Thionylchlorid zu Benzophenon abgebaut wird <sup>108</sup>.

Es wurde auch der direkte Weg zum verätherten, basischen Ester, ohne Umweg über den neutralen Esteräther, in Erwägung gezogen:



Die Chlorverbindung, die schon früher von *Burtner, Cusic* <sup>109</sup> ausgehend von Chlor-diphenylacetylchlorid hergestellt wurde, gewannen wir aus der oben formulierten Reaktion als sauberes, nicht hygroskopisches, kristallinisches Hydrochlorid. Beim Versuch, daraus unter Eiskühlung mit verdünnten Ammoniak die Base freizusetzen und in Aether aufzunehmen, wurde die freie Base als braunes, zähflüssiges Oel gewonnen, das sich bei einem Destillationsversuch am Hochvakuum bei 140—150° zersetzte und sich auch beim Aufbewahren veränderte. Sehr wahrscheinlich ist das Chlor in  $\alpha$ -Stellung der beiden Phenylkerne zu beweglich, als dass die Base — ohne teilweisen Austausch des Chlors durch Hydroxyl — in Freiheit gesetzt werden könnte. Eine direkte Verätherung des Hydrochlorids von Chlor-diphenylelessigsäure-diätylaminoäthylester mit dem Alkohol, worin das Hydrochlorid gut löslich ist, wurde nicht versucht, wäre aber sicher wert, untersucht zu werden.

*Der Isopropyläther:* Isopropylalkohol, ein sekundärer Alkohol, liess sich nicht analog den andern aliphatischen Alkoholen mit Diphenyl-chloressigsäure-isopropylester veräthern. Auch in Gegenwart von Pyridin fand keine Reaktion statt, offenbar deshalb, weil die sterischen Verhältnisse beim Zutritt des Isopropyloxyradikals an das quaternäre C-atom sehr ungünstig liegen. Dass in diesem unse-

<sup>108</sup> Meyer, M. 22, 793 (1901).

<sup>109</sup> Burtner, Cusic, Am. Soc. 65, 262 (1943).

rem Falle wirklich sterische Hinderung vorliegen muss, zeigte der glatte Reaktionsverlauf bei der Umsetzung von Chlordiphenylmethan mit alkoholischem Natriumisopropylat zum Isopropyläther des Diphenylmethans.

Während bei der Umsetzung von Diphenyl-chloressigsäure-isopropylester oder Diphenyl-chloressigsäure-äthylester mit alkoholischem Natriumisopropylat beim Rückflusskochen fast vollständige Verharzung eintrat — wahrscheinlich waren es Isopropylen-polymerisationsprodukte — und kein Esteräther isoliert werden konnte, gelang bei Ausführung dieser Reaktion im Bombenrohr bei 120—125° die Verätherung mit einer Ausbeute von rund 40 %.

#### g) Aralkyloxy-diphenylessigsäure-diäthylaminoäthylester

*Phenäthyläther:* Infolge des hohen Siedepunktes von Phenäthylalkohol wurde der Phenäthylester aus dem Natriumsalz der Benzilsäure und Phenäthylbromid hergestellt. Im übrigen wurde analog den aliphatischen Alkoholen verfahren. Da die Zwischenprodukte sauber kristallisierten, wurde auf die Destillation verzichtet.

*Benzyläther:* Benzylalkohol nimmt — ähnlich wie Isopropylalkohol in der aliphatischen Reihe — eine Aussenseiterstellung ein. Durch Umsetzung von Diphenyl-chloressigsäure-benzylester mit Benzylalkohol gelang die Herstellung des entsprechenden Esteräthers nicht. Bei der Verseifung des Reaktionsproduktes entstand Benzilsäure. Andere Verätherungsmethoden wurden nicht untersucht. Wahrscheinlich würde, wie beim Isopropyläther, die Umsetzung mit dem Natriumsalz des Benzylalkohols — eventuell im Bombenrohr — zum gewünschten Esteräther führen.

#### h) Aryloxy-diphenylessigsäure-diäthylaminoäthylester

Zur Herstellung der Aryläther von Benzilsäureestern gingen wir vom Äthylester der Diphenyl-chloressigsäure aus, um bei der Verätherung Reaktionsprodukte zu erhalten, die durch Destillation am Hochvakuum fraktioniert und so gereinigt werden konnten; denn in keinem Falle verlief die Verätherung, wie bei den aliphatischen Alkoholen quantitativ. Nach der Umsetzung nahmen wir in Aether auf und entfernten das überschüssige Phenol durch Auswaschen mit verdünnter Natronlauge. Dabei wurde der unveränderte Diphenyl-chloressigsäure-äthylester zum Benzilsäureester verseift. Dieser

konnte als solcher für weitere Ansätze wieder verwendet werden. Der gesuchte Esteräther, der nur in geringer Ausbeute entstand, musste vom unverätherten Ausgangsprodukt durch Destillation abgetrennt werden. Ein Vorteil gegenüber den aliphatischen Esteräthern bestand darin, dass die Aryläther kristallisierten und so weiter gereinigt werden konnten. Alle hergestellten Aryläther des Benzilsäure-äthylesters wurden analysiert. Nach der Verseifung und Veresterung mit Diäthylaminoäthylchlorid wurden zähflüssige Basen erhalten, die sich bei der Destillation am Hochvakuum zersetzten. Die Herstellung der Analysenpräparate bereitete deshalb erhebliche Schwierigkeiten.

*Phenyläther:* Die Umsetzung von Diphenyl-chloressigsäure-äthylester mit Phenol in benzolischer Lösung lieferte nur sehr wenig Phenyläther, der vom Ausgangsprodukt durch Destillation nicht abgetrennt werden konnte. Bei Zusatz von Pyridin, um die Chlorwasserstoffabspaltung zu beschleunigen, war die Ausbeute etwas besser. Ein präparativ brauchbares Resultat lieferte aber erst die Verätherung mit Natriumphenolat im Bombenrohr bei 150°: 35 g Diphenyl-chloressigsäure-äthylester ergaben nach der Destillation und Kristallisation des Reaktionsproduktes aus Ligroin 2,4 g reinen Esteräther. Der Diäthylaminoäthylester, ein gelbes Oel, das sich bei der Destillation am Hochvakuum zersetzte, lieferte ein Chlorhydrat, das auch nach zweimaligem Umfällen aus Alkohol/Äther nur als hygroscopische, klebrige Masse erhalten werden konnte. Durch Umsetzung der Base mit ätherischer Zitronensäurelösung<sup>110</sup> gewannen wir das kristallisierte Zitrat mit zwei Molen Kristallwasser.

*p-Chlorphenyläther:* Für die Verätherung von Diphenyl-chloressigsäure-äthylester mit p-Chlorphenol untersuchten wir die beiden folgenden Varianten:

1. Umsetzung von Diphenyl-chloressigsäureäthylester mit p-Chlorphenol (Ueberschuss) in Benzol in Gegenwart von Pyridin. Es wurde 15 Stunden rückfliessend gekocht.
2. Umsetzung von Dyphenyl-chloressigsäure-äthylester mit dem Natriumsalz von p-Chlorphenol in Benzol. Es wurde 15 Stunden rückfliessend gekocht.

<sup>110</sup> Weizmann, u. a., Am. Soc. 71, 2315 (1949), stellten kristallisierte Ziträte von basischen Diphenylacrylsäureestern her. Diese Ziträte wurden analysiert und als solche auch pharmakologisch untersucht.

Beide Methoden sind einander, was die Ausbeute anbetrifft, ebenbürtig. Ausgehend von 15 g Diphenyl-chloressigsäure-äthylester wurde in beiden Fällen nach der Destillation 3 g p-Chlorphenyläther erhalten, was einer Ausbeute von 15 % entspricht. Der Diäthylaminoäthylester, der sich bei der Destillation zersetzte, wurde in rohem Zustand mit Erfolg analysiert. Das Chlorhydrat konnte in schönen Kristallen erhalten werden.

*p-Methoxyphenyläther*: Wir verätherten Diphenyl-chloressigsäure-äthylester in Gegenwart von Pyridin mit Hydrochinonmonomethyläther in benzolischer Lösung. Ausgehend von 35 g Chlorestern wurden neben unverändertem Ausgangsprodukt, das bei der Aufarbeitung zu 25 g Benzilsäure-äthylester verseift wurde, 6,4 g des gesuchten Esteräthers destilliert, aus dem nach Umkristallisation aus Petroläther 4,1 g analysenreine Substanz gewonnen wurde. Der Diäthylaminoäthylester, der infolge Zersetzung nicht destilliert werden konnte, lieferte in rohem Zustand ein unbefriedigendes Analysenergebnis. Bei der Herstellung des Chlorhydrats trat vermutlich teilweise Verseifung des Esters ein.

### i) Esteräther von andern Aryl-phenylglykolsäuren

Wir hielten uns im Wesentlichen an die Herstellungsmethode, die bei den Benzilsäure-derivaten zum Ziele führte und auf Seite 48 beschrieben ist.

#### *Verätherungsversuch mit p-Tolyl-phenylglykolsäure:*

Die Verätherungsmethode, die bei den Benzilsäureestern mit Erfolg angewendet wurde, versagte, indem die Verätherung nur teilweise verlief, wobei es nicht gelang, den Aether von der nicht verätherten Verbindung auf einfache Weise abzutrennen. Wir kochten den p-Tolyl-phenyl-chloressigsäure-propylester 15 Stunden in absolutem Propanol, verseiften dann mit alkoholischer Kalilauge und veresterten die Säure mit Diäthylaminoäthylchlorid. Die Base zersetzte sich bei der Destillation am Hochvakuum bei einer Badtemperatur von 170°. Das Analysenergebnis des Chlorhydrates lautete auf ein Gemisch von 1 Teil Esteräther und 3 Teilen nicht verätherter Base.

### *Verätherungsversuch mit $\alpha$ -Naphthyl-phenylglykolsäure:*

Bei 15-stündigem Kochen von  $\alpha$ -Naphthyl-phenyl-chloressigsäure-propylester in absolutem Propanol fand keine Verätherung statt, denn nach Verseifung des Reaktionsproduktes, das noch stark chlorhaltig war, und nach Veresterung mit Diäthylaminoäthylchlorid lautete das Analysenresultat auf das Chlorhydrat des unverätherten Esters. Der basische Ester konnte nicht ohne Zersetzung destilliert werden.

Aus diesen beiden Versuchen ist ersichtlich, dass die mit p-Tolyl oder  $\alpha$ -Naphthyl substituierten Phenylglykolsäuren bei der Verätherung sich von der Diphenylglykolsäure (= Benzilsäure) wesentlich unterscheiden, indem sie sich nicht auf die gleiche Art wie die Benzilsäure-derivate veräthern lassen. Auffallend ist auch die Zersetzlichkeit der Basen bei der Destillation: während die Diphenylverbindungen der aliphatischen Aether alle sehr beständig waren, zersetzte sich die p-Tolylphenyl- und die  $\alpha$ -Naphthyl-phenylverbindung bei der Destillation am Hochvakuum. Offenbar setzt der asymmetrische Molekülbau die Beständigkeit der Verbindungen herab.

### *Propyloxy- $\alpha$ -thienyl-phenylelessigsäure-diäthylaminoäthylester:*

Bei der Veresterung der  $\alpha$ -Thienyl-phenylglykolsäure mit Alkohol und wenig konzentrierter Schwefelsäure zeigte sich die Säureempfindlichkeit des Thiophenringes, indem sich das Reaktionsgemisch nach Zugabe der Säure sofort blutrot färbte und teilweise verharzte. Wir versuchten auch in der Kälte zu verestern durch Sättigung der alkoholischen Lösung der Säure mit Chlorwasserstoff. Dabei färbte sich das Reaktionsgemisch dunkelgrün und es trat vollständige Verharzung ein. Wir chlorierten den Propylester mit Thionylchlorid. Das Chlorierungsprodukt, der  $\alpha$ -Thienyl-phenyl-chloressigsäure-propylester, konnte nicht destilliert werden, da er sich am Hochvakuum bei  $140^{\circ}$  unter intensiver Rotfärbung zersetzte. Zur Verätherung wurde er deshalb ohne weitere Reinigung mit absolutem Propanol in Gegenwart von Pyridin gekocht. Das Chlorhydrat des Diäthylaminoäthylesters kristallisierte besonders schön in weissen Blättchen.

### III. Experimenteller Teil

Sämtliche Schmelzpunkte und Siedepunkte sind korrigiert. Für die gewissenhafte Ausführung der Mikroanalysen schulde ich Frl. G. Aebi und Hrn. W. Manser, am Chemischen Institut der E. T. H. Zürich, grossen Dank.

#### a) Grignardsynthese der Säuren

*Phenylglyoxylsäure:* Wir lösten in einem 10-l Becherglas 375 g (2,5 Mole) Mandelsäure in 500 cm<sup>3</sup> Wasser und gaben langsam unter Rühren eine kalte Lösung von 110 g (2,8 Mole) Natriumhydroxyd in 500 cm<sup>3</sup> Wasser zu. Nach Zusatz von 1 kg Eis wurde unter Kühlung, am besten mit einer Kältemischung und unter Rühren im Verlaufe einer halben Stunde langsam 275 g (1,74 Mole) feingepulvertes Kaliumpermanganat eingetragen. Wir rührten weitere 2 Stunden bei  $-2$  bis  $-4^{\circ}$  und filtrierten dann sofort von Braunstein ab. Das Filtrat wurde in der Kälte mit konzentrierter Schwefelsäure (1:1) vorsichtig auf Kongopapier neutralisiert, wobei 20—30 g Benzoesäure gefällt wurde. Das mit 75 g Natriumhydroxyd alkalisch gestellte Filtrat wurde auf 800—1000 cm<sup>3</sup> eingeengt, dann mit 250 cm<sup>3</sup> konzentrierter Schwefelsäure kräftig angesäuert und ausgeäthert. Die rohe Säure lösten wir im gleichen Volumen Schwefelkohlenstoff, woraus die Säure beim Abkühlen mit einer Kältemischung in wasserfreien Kristallen vom Smp.  $62-63^{\circ}$  erhalten wurde. Die Ausbeute betrug 195 g = 51,3 %.

*Isopropyl-phenylglykolsäure:* Zu 20,3 g Phenylglyoxylsäure, gelöst in 200 cm<sup>3</sup> absolutem Aether, wurde unter Rühren und Kühlung mit einer Kältemischung die Grignardlösung, bestehend aus 50 g (3 Äquivalente) Isopropylbromid und 10 g Magnesiumspähnen in 250 cm<sup>3</sup> absolutem Aether, zugetropft. Augenblicklich fand die Reaktion unter Wärmetönung statt und es trat eine graue Fällung auf. Nach vollständiger Zugabe der Grignardlösung wurde die Kühlung entfernt und das Reaktionsgemisch während 2 Stunden zum Sieden erhitzt, dann die Aetherschicht abgeschüttet. Gewöhnlich war die Fällung, die beim Grignardieren entstand, ein granuliertes Produkt, das aber bei Zugabe des letzten Drittels der Grignardlösung gummiartig wurde. Diese zähe Masse wurde jedoch bei Zutritt von Luft hart und spröde und konnte pulverisiert und mit Aether ausge-

waschen werden. Diese Grignardverbindung wurde unter Zugabe von Eis mit verdünnter Schwefelsäure zersetzt und die entstandene Säure in Aether aufgenommen. Daraus wurde die Säure zur Reinigung mit 2n-Sodalösung ausgezogen und nach dem Ansäuern mit verdünnter Schwefelsäure wieder in Aether aufgenommen. Die Ausbeute betrug 20,1 g = 76,5 %. Die Säure wurde aus Petroläther umkristallisiert und schmolz dann in reinem Zustand bei 144—145 °.

In analoger Weise wurden die folgenden Säuren hergestellt.

*Butyl-phenylglykolsäure:*

Ansatz: 75 g Butylbromid  
 14 g Magnesiumspähne  
 27,2 g Phenylglyoxylsäure

Auf die Extraktion der Säure mit Sodalösung wurde verzichtet. Die Ausbeute an Rohprodukt, das bei 82—84 ° schmolz, betrug 31,3 g = 83 %. Die aus Ligroin umkristallisierte, reine Säure schmolz, bei 89—90 °. Zur Charakterisierung wurde auf die übliche Weise der Diäthylaminoäthylester hergestellt, ein farbloses Oel, das bei  $Kp_{0,006}$  138—140 ° destillierte.

3,683 mg Substanz gaben 9,496 mg CO<sub>2</sub> und 3,134 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>18</sub>H<sub>29</sub>O<sub>3</sub>N Ber. C 70,32 % H 9,51 %

Gef. C 70,36 % H 9,52 %

*Cyclohexyl-phenylglykolsäure:*

Ansatz: 41,8 g Cyclohexylbromid  
 6,15 g Magnesiumspähne  
 12,9 g Phenylglyoxylsäure

Die rohe Säure, ein zähflüssiges Oel, das beim Anreiben mit Petroläther kristallisierte, wurde aus Ligroin umkristallisiert. Smp. 140—141 °. Ausbeute 12,5 g = 26 %. Nach viermaliger Kristallisation war die Säure rein und schmolz bei 159 °.

3,735 mg Substanz gaben 9,788 mg CO<sub>2</sub> und 2,603 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub> Ber. C 71,77 % H 7,74 %

Gef. C 71,52 % H 7,79 %

*Phenäthyl-phenylglykolsäure:*

Ansatz: 74 g Phenäthylbromid <sup>111</sup>  
 9,7 g Magnesiumspähne  
 20 g Phenylglyoxylsäure

<sup>111</sup> Darstellung s. S. 57.

Ausbeute 27,4 g = 80 % rohe Säure vom Smp. 125—127°. Nach zweimaliger Kristallisation aus Ligroin schmolz die reine Säure bei 134—135°.

*Benzyl-phenylglykolsäure:*

Ansatz: 68,5 g Benzylbromid  
10 g Magnesiumspähne  
20 g Phenylglyoxylsäure

Ausbeute: 17 g = 52,6 %. Die reine Säure kristallisierte aus Ligroin in rosettenförmig angeordneten Nadelchen vom Smp. 161—161,5°.

*p-Tolyl-phenylglykolsäure:*

Ansatz: 105 g p-Bromtoluol,  $K_{p_{11}} 65—67^{\circ 112}$   
19 g Magnesiumspähne  
31 g Phenylglyoxylsäure

Ausbeute: 27 g = 55,8 %. Die reine Säure kristallisierte aus Ligroin und schmolz bei 130—131°.

*$\alpha$ -Thienyl-phenylglykolsäure:*

Ansatz: 85,9 g  $\alpha$ -Thienylbromid,  $K_{p_{740}} 150—152^{\circ 113}$   
12,8 g Magnesiumspähne  
26,4 g Phenylglykolsäure

Das Rohprodukt schmolz bei 113° unter Zersetzung. Nach Kristallisation aus absolutem Benzol wurde die Säure in beigefarbenen, sehr feinen Kristallnadeln erhalten, die bei 118° unter Zersetzung schmolzen. Ausbeute 28,4 g = 68,9 % reine Säure.

*$\alpha$ -Naphthyl-phenylglykolsäure:*

Phenylglyoxylsäure-äthylester: 50 g Phenylglyoxylsäure wurden in 100 cm<sup>3</sup> absolutem Aethanol unter Zusatz von 5 cm<sup>3</sup> konzentrierter Schwefelsäure 4 Stunden am Rückfluss gekocht, dann der Ester in der üblichen Weise aufgearbeitet und bei  $K_{p_{11}} 127—128^{\circ}$  destilliert. Ausbeute 47,1 g = 79,1 %.

Ansatz: 55 g  $\alpha$ -Naphthylbromid,  $K_{p_{11}} 134—136^{\circ 114}$   
7 g Magnesiumspähne  
30 g Phenylglyoxylsäure-äthylester

<sup>112</sup> Dargestellt nach *Asmus*, «Org. Synth.» 131 (1937).

<sup>113</sup> Dargestellt nach *Blicke, Burckhalter*, Am. Soc. 64, 479 (1942).

<sup>114</sup> Dargestellt nach *Merz, Weith*, B. 15, 2721 (1882).



Nach der üblichen Aufarbeitung wurde der Ester mit wässrig-alkoholischer Kalilauge verseift. Die Verunreinigungen wurden mit Wasserdampf abgeblasen, die alkalische Lösung der Säure mit Aether ausgewaschen, dann mit verdünnter Schwefelsäure angesäuert und die ölig ausgefallene Säure in Aether aufgenommen. Nach dem Abdampfen des Aethers wurde die Säure als klebrige Masse erhalten, die teilweise kristallisierte. Ausbeute 32 g = 68,5 %. Smp. 97—100 °.

## b) Verätherungsversuche von Alkyl-phenylglykolsäuren

### 1. Ausgehend von der Chlorverbindung

*Butyl-phenylglykolsäure-i-butylester*: 31,3 g Butyl-phenylglykolsäure wurden in 70 cm<sup>3</sup> absolutem Isobutanol gelöst und nach Zusatz von 4 cm<sup>3</sup> konzentrierter Schwefelsäure 15 Stunden am Rückfluss gekocht. Nachher wurde der Alkohol möglichst vollständig abgesogen, der ölige Rückstand auf Eis gegossen und in Aether aufgenommen. Die ätherische Lösung wurde zuerst mit verdünntem Ammoniak, dann mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Aethers blieb ein gelbes, ziemlich dünnflüssiges Oel von leicht herbem Geruch, das wir im Hickmann-Kolben destillierten.  $K_{p_{11},155}^{\circ}$  oder  $K_{p_{0,01},92-93}^{\circ}$ . Die Ausbeute betrug 30,5 g = 77 %.

*Butyl-phenyl-chloressigsäure-i-butylester*: 30,5 g Butyl-phenylglykolsäure-i-butylester wurden in 35 cm<sup>3</sup> Thionylchlorid 3 Stunden am Rückfluss gekocht. Das überschüssige Thionylchlorid wurde am Vakuum abgesogen und das zurückbleibende Oel bei  $K_{p_{0,05},132}$  bis 133 ° destilliert. Die Ausbeute betrug 29,2 g = 90 %.

*Verätherungsversuch mit Pyridin und Isobutanol*: Zu einer Lösung von 10 g Butyl-phenyl-chloressigsäure-i-butylester in 50 cm<sup>3</sup> absolutem Isobutanol wurden bei Zimmertemperatur unter Rühren 6 cm<sup>3</sup> absolutes Pyridin zugestopft. Es wurde noch 8 Stunden ohne zu erwärmen gerührt, dann über Nacht am Rückfluss gekocht. Zur Aufarbeitung wurde der überschüssige Alkohol abgesogen und der Rückstand nach Zugabe von Eis in Aether aufgenommen. Das Pyridin wurde mit verdünnter Salzsäure, eventuell vorhandene Säure mit verdünntem Ammoniak und endlich mit Wasser ausgewaschen.

Das resultierende Oel destillierte bei  $Kp_{0,01} 87^\circ$  und wurde in einer Ausbeute von 7,5 g erhalten. Die C,H-Analyse stimmte auf ein Gemisch von 3 Teilen  $\alpha,\beta$ -ungesättigter Verbindung und 1 Teil Chloresther (Ausgangsprodukt). Tatsächlich war die Beilsteinprobe deutlich positiv und die Doppelbindung konnte mit Tetranitromethan oder Bromwasser eindeutig nachgewiesen werden.

Ein analoger Versuch mit Triäthylamin (anstelle von Pyridin) als Kondensationsmittel lieferte das gleiche Resultat. Nach Verseifung und Veresterung mit Diäthylaminoäthylchlorid erhielten wir den basischen Ester der  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Säure in reiner Form.

*Verseifung:* 7 g des obigen Isobutylesters ergaben bei 15stündigem Kochen in 10 cm<sup>3</sup> Methanol und 10 cm<sup>3</sup> 40 %iger, wässriger Kalilauge 5,9 g ölige Säure, die nicht zur Kristallisation zu bringen war.

*Diäthylaminoäthylester der 2-Phenyl- $\Delta_{2,3}$ -hexenkarbonsäure:* 0,5 g Natrium wurden in 30 cm<sup>3</sup> absolutem Aethanol gelöst, dann 5,9 g der obigen Säure und 2,8 g Diäthylaminoäthylchlorid zugegeben und 3 Std. am Rückfluss gekocht. Der basische Ester, ein farbloses Oel, das bei  $Kp_{0,005} 122\text{--}123^\circ$  destillierte, wurde in einer Ausbeute von 4,3 g erhalten.

3,886 mg Substanz gaben 10,664 mg CO<sub>2</sub> und 3,284 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>18</sub>H<sub>27</sub>O<sub>2</sub>N Ber. C 74,70 % H 9,40 %

Gef. C 74,89 % H 9,46 %

Denselben basischen Ester erhielten wir auch durch direkte Verseifung des Butyl-phenyl-chloressigsäure-i-butylesters mit alkoholisch-wässriger Kalilauge und Veresterung der Säure mit Diäthylaminoäthylchlorid. Ein kristallisiertes Chlorhydrat konnte nicht gewonnen werden, auch das Tartrat, ein farbloses Oel, war nicht zur Kristallisation zu bringen. Wir gaben deshalb die Base als solche zur pharmakologischen Untersuchung.

## 2. Ausgehend von der Bromverbindung

*Butyl-phenylacetonitril:* Zu einer feinen Suspension von 11 g (1 Mol) Natriumamid in 100 cm<sup>3</sup> absolutem Aether wurden langsam unter Rühren 30 g (1,15 Mole) Benzylcyanid zugetropft, wobei die Bildung des Natriumsalzes unter Wärmetönung vor sich ging. Nach beendeter Zugabe erwärmten wir die braunrote Lösung noch  $\frac{1}{4}$  Std. zum Sieden. Nach dem Erkalten wurde 37 g (1,2 Mole) ab-

solutes Butylbromid zugetropft. Auch die Alkylierung verlief exotherm. Am Schluss wurde noch  $\frac{1}{2}$  Std. gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde unter Zusatz von Eis mit Wasser gewaschen, dann destilliert. Nach zweimaliger Fraktionierung im Prassel-Kolben, wobei überschüssiges Benzylcyanid abgetrennt wurde, erhielten wir bei  $K_{p,1135-136}^{\circ}$  reines Butyl-phenylacetonitril in einer Ausbeute von 17,7 g = 45,6 % als farbloses Oel.

*Butyl-phenylelessigsäure*: 17,7 g Butyl-phenylacetonitril wurden in 100 cm<sup>3</sup> 70 %iger Schwefelsäure  $2\frac{1}{2}$  Std. zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wurde das Reaktionsgemisch auf Eis gegossen, die Säure in Aether gesammelt und bei  $K_{p,1168-169}^{\circ}$  oder  $K_{p,0,1113}^{\circ}$  destilliert. Die Säure war ein farbloses, ziemlich dickflüssiges Oel, das nicht kristallisierte. Die Ausbeute betrug 17,5 g = 89 %.

4,022 mg Substanz gaben 11,068 mg CO<sub>2</sub> und 3,039 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>12</sub> H <sub>16</sub> O <sub>3</sub>	Ber. C 74,97 %	H 8,39 %
	Gef. C 75,10 %	H 8,46 %

#### *Butyl-phenylelessigsäure-butylester*:

Ansatz: 16,3 g Butyl-phenylelessigsäure  
 50 cm<sup>3</sup> absolutes Butanol  
 3 cm<sup>3</sup> konzentrierte Schwefelsäure

Der Butylester war ein farbloses, ziemlich dickflüssiges Oel von angenehmem Geruch.  $K_{p,0,01582}^{\circ}$ . Ausbeute 18,5 g = 88 %.

*Butyl-phenyl-bromessigsäure-butylester*: Zu einer Lösung von 17,4 g Butyl-phenylelessigsäure-butylester in 30 cm<sup>3</sup> absolutem Tetrachlorkohlenstoff wurde eine Lösung von 4,1 cm<sup>3</sup> (10 % Ueberschuss) Brom in 50 cm<sup>3</sup> Tetrachlorkohlenstoff zugetropft. Da auch bei Belichtung mit einer starken Chlorierungsampe kein Brom aufgenommen wurde, erwärmten wir gelinde, wobei sofort lebhaft Bromwasserstoffentwicklung einsetzte. Nach beendeter Zugabe erwärmten wir noch 3 Std. zum Sieden. Das Reaktionsgemisch, eine gelbe Flüssigkeit, wurde vom Lösungsmittel befreit und bei  $K_{p,0,0197-98}^{\circ}$  destilliert. Das Bromid war ein farbloses Oel. Ausbeute 19,2 g = 83,5 %.

3,863 mg Substanz gaben 8,344 mg CO<sub>2</sub> und 2,445 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>16</sub> H <sub>23</sub> O <sub>2</sub> Br	Ber. C 58,72 %	H 7,08 %
	Gef. C 58,94 %	H 7,08 %

## Verätherungsversuche

### *Energische Variante:*

10 g Butyl-phenyl-bromessigsäure-butylester wurden mit 25 cm<sup>3</sup> absolutem Butanol und 2,3 g Pottasche im Bombenrohr 15 Std. auf 150° erhitzt. Nach dem Absaugen des Butanols wurde der Rückstand in Aether aufgenommen und unter Eiskühlung mit verdünntem Ammoniak gewaschen. Das nach dem Abdampfen des Aethers zurückbleibende Oel war halogenfrei. Es wurde bei  $Kp_{0,01} 92^{\circ}$  destilliert, wobei 6,9 g eines angenehm (leicht nach Anis) riechenden Oels erhalten wurde, worin die Doppelbindung mit Tetranitromethan oder Bromwasser sehr deutlich nachgewiesen werden konnte.

Die C,H-Analyse stimmte auf ein Gemisch von 1 Teil Esteräther und 3 Teilen der  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Verbindung.

### *Milde Variante:*

Zu einer gekühlten Lösung von 0,7 g Natrium in 50 cm<sup>3</sup> absolutem Butanol, die mit 50 cm<sup>3</sup> absolutem Aether verdünnt war, wurde unter Kühlung mit einer Kältemischung und unter gutem Rühren eine Lösung von 8,6 g Butyl-phenyl-bromessigsäure-butylester in 50 cm<sup>3</sup> absolutem Aether zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde dabei leicht gelb, eine Natriumbromidfällung blieb jedoch aus. Nach beendeter Zugabe wurde 1 Std. bei Zimmertemperatur gerührt. Erst anschliessend, beim vorsichtigen Erwärmen begann sich an der Gefässwandung Natriumbromid abzuscheiden. Allmählich wurde zum Sieden erhitzt. Nach 2stündigem Kochen wurde das Lösungsmittel abgedampft und der Ester, ein braunes Oel, mit alkoholischer Kalilauge verseift. Die Säure war ein gelbliches, zähflüssiges Oel, das nicht kristallisierte. Doppelbindungen konnten sehr deutlich mit Tetranitromethan nachgewiesen werden.

## 3. Ausgehend von der Oxyverbindung

### *Versuch mit Natriumamid:*

13 g Butyl-phenylglykolsäure-butylester wurden in 100 cm<sup>3</sup> absolutem Benzol mit 2 g (1,1 Mol) feingepulvertem Natriumamid am Rückfluss gekocht, wobei Ammoniak entwich. Nach 1 Std. tropften wir 20 g (3 Mole) Isobutylbromid zu und erhitzen über Nacht zum Sieden. Nach der üblichen Aufarbeitung des Esters destillierten wir

bei  $K_{p_{11}}155^{\circ}$  4,3 g eines farblosen Oels, das, wie die C,H-Analyse und die Reaktion auf Tetranitromethan zeigte, zur Hauptsache aus der  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Verbindung bestand.

#### *Versuch mit Natrium:*

15 g Butyl-phenylglykolsäure-i-butylester wurden in 100 cm<sup>3</sup> absolutem Benzol mit 1,45 g (1,1 Mol) Natrium gekocht. Sofort fiel flockiges Natriumsalz aus und die Lösung färbte sich dunkelrot. Nach 6 Std., als sich alles Natrium gelöst hatte, wurden 30 cm<sup>3</sup> Isobutylbromid zugegeben und die Mischung 15 Std. gekocht. Nach der üblichen Aufarbeitung des Esters erhielten wir ein farbloses Oel. Nach einem kurzen Vorlauf bei  $K_{p_{11}}150-165^{\circ}$  destillierte bei  $K_{p_{0,01}}101^{\circ}$  die Hauptfraktion. Die C,H-Analyse wies auf ein Gemisch von Oxyester und  $\alpha,\beta$ -ungesättigter Verbindung hin, welche letztere mit Tetranitromethan eine sehr deutliche Gelbfärbung ergab.

#### *4. Ausgehend vom Mandelsäureäther*

*Mandelsäure-äthylester:* 54 g Mandelsäure wurden in 150 cm<sup>3</sup> absolutem Aethanol gelöst und nach Zugabe von 7 cm<sup>3</sup> konzentrierter Schwefelsäure 15 Stunden am Rückfluss gekocht. Der Ester war ein farbloses Oel, das bei  $K_{p_{11}}125^{\circ}$  destillierte. Ausbeute 50,5 g = 79 %.

*Phenyl-chloressigsäure-äthylester:* 50,5 g Mandelsäure-äthylester wurden mit 50 cm<sup>3</sup> Thionylchlorid 3 Stunden am Rückfluss gekocht. Das überschüssige Thionylchlorid wurde im Vakuum abgesogen und der Rückstand destilliert. Der Chloresther, ein Oel von stechendem Geruch, destillierte bei  $K_{p_{11}}127^{\circ}$  und wurde in einer Ausbeute von 40 g = 72 % gewonnen. Ein hochsiedender Rückstand, ein Nebenprodukt, nämlich der Schwefligsäureester von Mandelsäure-äthylester, destillierte bei  $K_{p_{0,04}}170^{\circ}$  als zähflüssiges, orangefarbenes Oel.

*Aethoxy-phenyllessigsäure-äthylester:* 40 g Phenyl-chloressigsäure-äthylester wurden zu einer Lösung von 6,4 g Natrium (1,4 g Äquivalente) in absolutem Aethanol zugegeben und 15 Stunden am Rückfluss gekocht. Das überschüssige Aethanol wurde möglichst vollständig abgesogen, der Rückstand unter Zugabe von Eis in Aether aufgenommen und mit verdünntem Ammoniak gewaschen.

Der Esteräther, ein farbloses Oel von angenehmem Geruch, destillierte bei  $K_{p_{11}} 126^{\circ}$ . Ausbeute 27 g = 64 %.

4,000 mg Substanz gaben 10,159 mg  $CO_2$  und 2,836 mg  $H_2O$

$C_{12}H_{16}O_{13}$  Ber. C 69,21 % H 7,75 %

Gef. C 69,30 % H 7,93 %

*Alkylierungsversuch mit Triphenylmethyl-natrium:* 13,5 g Triphenylmethyl-chlorid<sup>115</sup>,  $K_{p_{0,04}} 150-151^{\circ}$ , wurden in 350 cm<sup>3</sup> absolutem Aether gelöst und nach Verdrängung der Luft durch trockenen Stickstoff in einer gut verschlossenen Flasche mit 275 g 2 %igem Natriumamalgam 2 Stunden geschüttelt. Alle nun folgenden Manipulationen mit dem empfindlichen Natriumderivat wurden unter Ausschluss von Feuchtigkeit in einer Stickstoffatmosphäre ausgeführt. Die blutrote Lösung von Triphenylmethyl-natrium wurde filtriert und zu einer Lösung von 10 g Aethoxy-phenylelessigsäure-äthylester in 50 cm<sup>3</sup> Aether zugegeben, wobei die rote Farbe der Triphenylmethyl-natriumlösung momentan verschwand und eine graubraune, sehr feine, nicht filtrierbare Fällung auftrat. Nach Zugabe eines grossen Ueberschusses von Butylbromid (20 cm<sup>3</sup>), setzten wir 100 cm<sup>3</sup> absolutes Benzol zu und dampften den Aether ab. Nach 6-stündigem Kochen am Rückfluss sogen wir das Lösungsmittel und überschüssiges Butylbromid ab und verseiften mit einer Mischung von 40 cm<sup>3</sup> Methanol und 40 cm<sup>3</sup> 40 %iger wässriger Kalilauge durch 15-stündiges Kochen. Die Säure, ein zähflüssiges Oel, wurde bei  $K_{p_{0,06}} 107^{\circ}$  destilliert und erwies sich als das nichtalkylierte Produkt, nämlich Aethoxy-phenylelessigsäure. Die Ausbeute betrug 4,9 g.

13,42 mg Substanz gaben 32,88 mg  $CO_2$  und 8,51 mg  $H_2O$

$C_{10}H_{12}O_8$  Ber. C 66,65 % H 6,71 %

Gef. C 66,86 % H 7,08 %

#### *Alkylierungsversuch mit Natriumamid*

*Aethoxy-phenylacetamid:* 30,2 g Aethoxy-phenylelessigsäure-äthylester wurden in einer Bierflasche mit 300 cm<sup>3</sup> konzentrierter wässriger Ammoniaklösung 6 Stunden auf der Maschine geschüttelt. Beim Verdunsten des Ammoniaks im Vakuum schied sich aus der

<sup>115</sup> Dargestellt nach Gomberg, B. 33, 3144 (1900).

Flüssigkeit das Amid in weissen, sehr feinen Kristallnadeln aus. Es wurde abgenutzt und im Exikkator über  $P_2O_5$  getrocknet. Die Ausbeute betrug 24 g = 92,2 %. Das Rohprodukt schmolz bei 80—81°, das aus Petroläther kristallisierte Produkt bei 88—89°<sup>116</sup>.

*Aethoxy-phenylacetnitril*: 29 g Aethoxy-phenylacetamid wurden mit 70 cm<sup>3</sup> Thionylchlorid während 50 Std. am Rückfluss gekocht. Das dunkelrote Reaktionsgemisch wurde am Vakuum vom überschüssigen Thionylchlorid befreit, der Rückstand in Aether aufgenommen und mit Wasser gewaschen, dann im Prassel-Kolben destilliert. Als Vorlauf wurde bei  $Kp_{11} 91—96^\circ$  8,4 g eines chlorhaltigen, stechend riechenden Oels aufgefangen. Die Hauptfraktion, die chlorfrei war, destillierte bei  $Kp_{11} 111—119^\circ$ . Nochmalige Fraktionierung lieferte das reine Produkt bei  $Kp_{11} 116—119^\circ$ <sup>117</sup> in einer Ausbeute von 9,6 g = 36,8 %.

*Alkylierungsversuch*: 9,6 g Aethoxy-phenylacetnitril wurden in 30 cm<sup>3</sup> absolutem Benzol mit 2,55 g (1,1 Mol) feinpulverisiertem Natriumamid und 9 g (1,1 Mol) Butylbromid 6 Std. am Rückfluss gekocht. Das orange gefärbte Reaktionsgemisch wurde unter Zugabe von Eis zuerst mit verdünntem Ammoniak, dann mit verdünnter Salzsäure und endlich mit Wasser gewaschen. Bei der Destillation im Hickman-Kolben wurde bei  $Kp_{11} 121—124^\circ$  ein farbloses Oel erhalten. Die Mikroanalyse lieferte einen C,H-Wert, der sehr genau auf das Gemisch von 1 Teil alkyliertem Nitril und 3 Teilen nicht alkyliertem Nitril stimmte.

### c) Hydrierung von Benzilsäureester-äthern

#### *Darstellung von Butyloxy-cyclohexyl-phenylelessigsäure-diäthylaminoäthylester:*

3,9 g Butyloxy-diphenylelessigsäure-diäthylaminoäthylester<sup>118</sup> wurden in 50 cm<sup>3</sup> reinem Eisessig<sup>119</sup> gelöst und mit 0,4 g vorreduziertem Platinoxid mit Wasserstoff geschüttelt. Erst beim Erwärmen mit einer Kalotte begann die Wasserstoffaufnahme. Wir hielten auf 60—70° und schüttelten bis zur Sättigung:

<sup>116</sup> CIBA, D. R. P. 256 756 (1911): Smp. 90°.

<sup>117</sup> Hess, Dorner, B. 50, 390 (1885):  $Kp_{16} 122—124^\circ$ .

<sup>118</sup> S. S. 48.

<sup>119</sup> 500 ccm Eisessig wurden mit 20 g Chromsäure 3 Std. am Rückfluss gekocht, dann abdestilliert.

Hydrierungsdauer (Std.)	H <sub>2</sub> -Aufnahme (cm <sup>3</sup> )
16	620
18,5	740
28	755
42	760

Theoretisch sollten bei der Hydrierung eines Phenylkernes 685 cm<sup>3</sup> Wasserstoff aufgenommen werden. Der Katalysator wurde abfiltriert, das Lösungsmittel abgesogen und die Base nach Zugabe von Eis in verdünnter Salzsäure aufgenommen und mit Aether gewaschen. Dann wurde mit verdünntem Ammoniak alkalisch gestellt und die Base ausgeäthert. Wir erhielten ein farbloses Oel, das bei Kp<sub>0,01</sub> 153 ° destillierte. Ausbeute 3,6 g = 91 %.

3,504 mg Substanz gaben 9,508 mg CO<sub>2</sub> und 3,163 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>24</sub> H <sub>30</sub> O <sub>3</sub> N	Ber. C 74,00 %	H 10,09 %
	Gef. C 74,06 %	H 10,10 %

*Chlorhydrat*: Aus 2,6 g Base wurden 1,15 g Chlorhydrat erhalten, weisse, ziemlich voluminöse Kristalle, die bei 144—145 ° schmolzen.

#### d) Alkoxy-diphenylelessigsäure-diäthylaminoäthylester

##### *Darstellung von n-Butyloxy-diphenylelessigsäure-diäthylamino-äthylester*

*Benzilsäure-n-butylester*: 25 g Benzilsäure wurden in 60 cm<sup>3</sup> absolotem n-Butanol gelöst und nach Zusatz von 4 cm<sup>3</sup> konzentrierter Schwefelsäure 15 Std. am Rückfluss gekocht. Nachher wurde der Alkohol am Wasserstrahlvakuum durch Erwärmen auf dem Wasserbad möglichst vollständig entfernt, der ölige Rückstand auf Eis gegossen und mit Aether aufgenommen. Die ätherische Lösung wurde unter Zusatz von Eis mit verdünntem Ammoniak gewaschen, bis sie säurefrei war, dann mit Wasser neutral gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Aethers blieb ein gelbbraunes Oel, das wir im Hickman-Kolben am Hochvakuum destillierten. Bei Kp<sub>0,01</sub> 135 ° gingen 27,7 g eines gelblichen, ranzig riechenden Oels über, was einer Ausbeute von 88,9 % entspricht.

*Diphenyl-chloressigsäure-n-butylester*: 27,7 g Benzilsäure-n-butylester übergossen wir in einem Schliffkölbchen mit 30 cm<sup>3</sup> reinem



Thionylchlorid und kochten am Rückfluss während 3—4 Std. Nach dem Erkalten wurde das überschüssige Thionylchlorid am Vakuum abgesogen und das zurückbleibende Oel am Hochvakuum destilliert bei  $K_{p_{0,01}} 161^{\circ}$ . Die Ausbeute betrug  $27\text{ g} = 91,5\%$  eines gelblichen, stechend riechenden Oels.

*n-Butyloxy-diphenylessigsäure-n-butylester*:  $27\text{ g}$  Diphenyl-chlor-essigsäure-n-butylester kochten wir mit  $50\text{ cm}^3$  absolutem n-Butanol 15 Std. am Rückfluss, wobei besonders anfangs langsam Chlorwasserstoff entwich. Das überschüssige Butanol wurde dann im Vakuum abgesogen und der Rückstand im Hickman-Kolben destilliert. Bei  $K_{p_{0,05}} 137^{\circ}$  wurden  $25,1\text{ g} = 80,5\%$  eines gelben, angenehm riechenden Oels erhalten. Von einem ersten Mittellauf nahmen wir nochmals eine mittlere Fraktion und destillierten diese zur Analyse.

$3,620\text{ mg}$  Substanz gaben  $10,248\text{ mg CO}_2$  und  $2,661\text{ mg H}_2\text{O}$

$\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}_3$	Ber. C $77,61\%$	H $8,29\%$
	Gef. C $77,25\%$	H $8,22\%$

*n-Butyloxy-diphenylessigsäure*:  $24\text{ g}$  n-Butyloxy-diphenylessigsäure-n-butylester wurden in  $25\text{ cm}^3$  Methanol gelöst und mit  $25\text{ cm}^3$  40%iger wässriger Kalilauge 15 Std. am Rückfluss zum Sieden erhitzt. Der Alkohol wurde dann im Vakuum vollständig abgesogen und der Rückstand, das Kalisalz der Säure, in Wasser gelöst und im Scheidetrichter mit Aether gewaschen. Beim Ansäuern mit verdünnter Schwefelsäure fiel die verätherte Säure ölig aus und wurde in Aether gesammelt. Die ätherische Lösung wurde dreimal mit Wasser gewaschen, dann über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Aethers erhielten wir die Säure in einer Ausbeute von  $16,4\text{ g} = 82\%$  als sehr dickflüssiges Oel, das langsam kristallisierte und roh den Smp.  $103\text{—}106^{\circ}$  zeigte. Nach viermaliger Kristallisation aus Petroläther und wenig Methanol schmolzen die weissen, sehr feinen Kristalle bei  $127\text{—}128^{\circ}$ . Zur Analyse wurde 8 Std. bei  $65^{\circ}$  am Hochvakuum über  $\text{P}_2\text{O}_5$  getrocknet.

$3,749\text{ mg}$  Substanz gaben  $10,437\text{ mg CO}_2$  und  $2,377\text{ mg H}_2\text{O}$

$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_3$	Ber. C $76,03\%$	H $7,09\%$
	Gef. C $75,97\%$	H $7,09\%$

**Diäthylaminoäthylchlorid:** Da die freie Base polymerisationsfähig ist, empfiehlt es sich, dieselbe erst unmittelbar vor ihrer Verwendung aus dem Chlorhydrat in Freiheit zu setzen. Beim Aufbewahren schied sich nämlich schon nach einem Tag auch bei Eiskühlung an der Gefässwandung weisses, nadeliges Polymerisationsprodukt ab. Die nicht polymerisierte Base konnte aber leicht von diesem Polymerisat dekantiert und verwendet werden. Zur Freisetzung der Base wurde immer das rohe Chlorhydrat, so wie es bei der Chlorierung von Diäthylaminoäthanol mit Thionylchlorid in benzolischer Lösung entstand, verwendet: In einen Scheidetrichter, der mit etwa 400 cm<sup>3</sup> Aether, Eisstücken und einer wässrigen Lösung von 10 g Pottasche beschickt war, wurde eine wässrige, möglichst konzentrierte Lösung von 10 g Diäthylaminoäthylchlorid-hydrochlorid gegeben. Die wässrige Phase wurde noch einmal mit wenig Aether ausgeschüttelt<sup>120</sup> und die vereinigten Aetherauszüge mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdampfen des Aethers destillierten wir die Base im Vakuum. Sie ist eine wasserklare, leichtbewegliche Flüssigkeit, die bei  $Kp_{11}36^{\circ}$  siedet. Ausgehend von 10 g Chlorhydrat wurden 5,7 g reine Base erhalten, was einer Ausbeute von 72 % entspricht.

***n*-Butyloxy-diphenylelessigsäure-diäthylaminoäthylester:** 0,87 g Natrium (= 10 %iger Ueberschuss, berechnet auf die Säure) wurden in etwa 30 cm<sup>3</sup> absolutem Aethanol gelöst, dann 9,7 g *n*-Butyloxy-diphenylelessigsäure zugegeben und die Lösung des Natriumsalzes mit 4,6 g (= äquivalente Menge) Diäthylaminoäthylchlorid versetzt. Schon nach wenigen Sekunden begann sich die klare Lösung unter Abscheidung von Natriumchlorid zu trüben. Es wurde noch 3 Std. am Rückfluss gekocht, dann der Alkohol abgesogen und der Rückstand unter Zusatz von Eis in Aether aufgenommen. Beim Ansäuern mit verdünnter Salzsäure auf Kongopapier fiel das Chlorhydrat, das sich nur teilweise in der wässrigen Phase löste, ölig aus. Wir wuschen mehrmals mit Aether, stellten dann mit verdünntem Ammoniak alkalisch und ätherten die Base aus. Die ätherische Lösung wurde wie üblich mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach der Destillation der Base am Hochvakuum

<sup>120</sup> Von einer braunen, flockigen Verunreinigung wurde vorteilhaft durch Watte abfiltriert.

bei  $Kp_{0,01} 145-146^{\circ}$  erhielten wir ein farbloses, dickflüssiges Oel von eigentümlichem, an Diäthylamin erinnerndem Geruch. Ausbeute 10,5 g = 80,5 %.

3,862 mg Substanz gaben 10,634 mg  $CO_2$  und 2,926 mg  $H_2O$

$C_{24}H_{33}O_3N$  Ber. C 75,16 % H 8,67 %

Gef. C 75,14 % H 8,48 %

*Chlorhydrat*: Ueber eine gut gekühlte Lösung von 6 g n-Butyloxydiphenylessigsäure-diäthylaminoäthylester in etwa 100 cm<sup>3</sup> absolutem Aether leiteten wir unter Vermeidung von Feuchtigkeit trockenen Chlorwasserstoff, bis die Fällung des Chlorhydrates beendet war. Wird zu viel Chlorwasserstoff eingeleitet, so wird das Chlorhydrat gerne hygroskopisch und seine Kristallisation kann dann erhebliche Schwierigkeiten verursachen. Der weisse, amorphe, meist voluminöse Niederschlag wurde möglichst schnell auf der Glasfilternutsche abfiltriert und mit absolutem Aether gewaschen. Ein Stopfen mit Kalziumchloridrohr verhinderte den Zutritt von Luftfeuchtigkeit. Wir lösten den Niederschlag auf der Nutsche selbst mit heissem, absolutem Aethanol und dampften die Lösung auf der Heizplatte möglichst weitgehend ein. Dann wurde noch in der Wärme absoluter Aether bis zur bleibenden Trübung zugetropft. Nach dem Erkalten kristallisierte das Chlorhydrat in weissen Nadelchen und konnte nach erneutem Aetherzusatz fast vollständig ausgefällt werden. Wir erhielten so aus 6 g Base 5,2 g Chlorhydrat, das bei 99,5 bis 100<sup>o</sup> schmolz und ganz schwach hygroskopisch war.

Die folgenden Verbindungen wurden, wo nicht anders beschrieben, in analoger Weise hergestellt und aufgearbeitet. Wir beschränken uns deshalb in der Folge auf eine etwas kürzere Darstellung der Resultate.

#### *Darstellung von i-Butyloxy-diphenylessigsäure-diäthylamino-äthylester*

*Benzilsäure-i-propylester*:

Ansatz: 15 g Benzilsäure

40 cm<sup>3</sup> absolutes i-Propanol

3,5 cm<sup>3</sup> konzentrierte Schwefelsäure

Wir erhielten 12,5 g = 70,5 % eines wohlriechenden, schwach gelblichen Oels, das bei  $Kp_{0,005} 107^{\circ}$  destillierte.

***Diphenyl-chloressigsäure-i-propylester:***

Ansatz: 12,5 g Benzilsäure-i-propylester  
15 cm<sup>3</sup> Thionylchlorid

Die Chlorierung ergab 11,5 g = 86,3 % eines farblosen, nach Kümmel riechenden Oels, das bei  $K_{p_{0,01}} 112^\circ$  destillierte und nach dem Erkalten kristallisierte. Aus Ligroin wurden wunderschöne, glasklare, ziemlich grosse Kristalle erhalten, die bei  $44\text{--}45^\circ$  schmolzen.

***i-Butyloxy-diphenylessigsäure-i-propylester:***

Ansatz: 11,5 g Diphenyl-chloressigsäure-i-propylester  
20 cm<sup>3</sup> absolutes i-Butanol

Die Verätherung ergab 12,7 g = 96,2 % eines gelblichen Oels vom  $K_{p_{0,01}} 115^\circ$ .

***i-Butyloxy-diphenylessigsäure:***

Ansatz: 12,7 g i-Butyloxy-diphenylessigsäure-i-propylester  
25 cm<sup>3</sup> Methanol  
25 cm<sup>3</sup> 40 %ige, wässrige Kalilauge

Die Verseifung des Esters ergab 9,2 g = 82 % Säure, die bei  $106\text{--}109^\circ$  schmolz. Nach einmaliger Kristallisation aus einer Mischung von Petroläther und Ligroin wurde sie in schönen Kristallen vom Smp.  $111\text{--}112^\circ$  erhalten. Nach 4 Umkristallisationen blieb der Smp. konstant auf  $119\text{--}120^\circ$  und die Substanz war analysenrein:

3,746 mg Substanz gaben 10,418 mg CO<sub>2</sub> und 2,428 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub> Ber. C 76,03 % H 7,09 %

Gef. C 75,90 % H 7,25 %

***i-Butyloxy-diphenylessigsäure-diäthylaminoäthylester:***

Ansatz: 0,52 g Natrium in 30 cm<sup>3</sup> absolutem Aethanol  
5,9 g i-Butyloxy-diphenylessigsäure, Smp.  $111\text{--}112^\circ$   
2,8 g Diäthylaminoäthylchlorid

Ausbeute: 6,2 g = 78 % eines farblosen Oels,  $K_{p_{0,01}} 145\text{--}146^\circ$ .

3,684 mg Substanz gaben 10,122 mg CO<sub>2</sub> und 2,775 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>24</sub>H<sub>33</sub>O<sub>3</sub>N Ber. C 75,16 % H 8,67 %

Gef. C 74,98 % H 8,43 %

***Chlorhydrat:*** 5 g Base lieferten 3,4 g Chlorhydrat, weisse Kristallnadelchen vom Smp.  $123\text{--}124^\circ$ .

*Darstellung von n-Amyloxy-diphenyllessigsäure-diäthylamino-  
äthylester*

*Benzilsäure-n-amylester:*

Ansatz: 25 g Benzilsäure  
60 cm<sup>3</sup> absoluter n-Amylalkohol  
4 cm<sup>3</sup> konzentrierte Schwefelsäure

Ausbeute: 29,6 g = 90,5 % eines ziemlich stark gelben Oels, das bei  $K_{p_{0,005}}$  147—148 ° destillierte.

*Diphenyl-chloressigsäure-n-amylester:*

Ansatz: 29,6 g Benzilsäure-n-amylester  
30 cm<sup>3</sup> Thionylchlorid

Ausbeute: 28,8 g = 91,8 % eines gelben, stechend riechenden Oels vom  $K_{p_{0,05}}$  175 °.

*n-Amyloxy-diphenyllessigsäure-n-amylester:*

Ansatz: 28,8 g Diphenyl-chloressigsäure-n-amylester  
60 cm<sup>3</sup> absoluter n-Amylalkohol

Ausbeute: 26,5 = 79 % gelbes Oel,  $K_{p_{0,005}}$  155 °.

*n-Amyloxy-diphenyllessigsäure:*

Ansatz: 26,5 g n-Amyloxy-diphenyllessigsäure-n-amylester  
25 cm<sup>3</sup> Methanol  
25 cm<sup>3</sup> 40 %ige, wässrige Kalilauge

Ausbeute: 16,1 g = 75 % rohe Säure. Sie wurde vor der Weiterverarbeitung einmal aus Petroläther umkristallisiert und schmolz dann bei 110—112 °. Erst nach 5 Kristallisationen blieb der Smp. konstant auf 119—120 °.

*n-Amyloxy-diphenyllessigsäure-diäthylaminoäthylester:*

Ansatz: 0,58 g Natrium in 30 cm<sup>3</sup> absolutem Aethanol  
6,85 g n-Amyloxy-diphenyllessigsäure  
3,1 g Diäthylaminoäthylchlorid

Ausbeute: 7,2 g = 79 %, farbloses Oel vom  $K_{p_{0,01}}$  155 °.

3,318 mg Substanz gaben 9,189 mg CO<sub>2</sub> und 2,601 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>25</sub> H <sub>35</sub> O <sub>3</sub> N	Ber. C 75,53 %	H 8,87 %
	Gef. C 75,58 %	H 8,77 %

*Chlorhydrat*: 6,5 g Base lieferten 5 g Chlorhydrat in schuppenförmigen Kristallen, die bei 98—99° schmolzen und kaum hygroskopisch waren.

*Darstellung von i-Amyloxy-diphenylelessigsäure-diäthylaminoäthylester*

*Benzilsäure-i-amylester*:

Ansatz: 30 g Benzilsäure  
80 cm<sup>3</sup> absoluter i-Amylalkohol

Ausbeute: 31,1 g = 79,4 % gelbes Oel, Kp<sub>0,05</sub> 145—146°.

*Diphenyl-chloressigsäure-i-amylester*:

Ansatz: 31,1 g Benzilsäure-i-amylester  
35 cm<sup>3</sup> Thionylchlorid

Ausbeute: 29,8 g = 90,4 % gelbliches, schwach ranzig riechendes Oel, das bei Kp<sub>0,06</sub> 165—166° destillierte.

*i-Amyloxy-diphenylelessigsäure-i-amylester*:

Ansatz: 29,8 g Diphenyl-chloressigsäure-i-amylester  
60 cm<sup>3</sup> absoluter i-Amylalkohol

Ausbeute: 27,2 g = 78,3 % gelbes Oel, Kp<sub>0,05</sub> 143—144°.

*i-Amyloxy-diphenylelessigsäure*:

Ansatz: 27,2 g i-Amyloxy-diphenylelessigsäure-i-amylester  
30 cm<sup>3</sup> Methanol  
30 cm<sup>3</sup> 40 %, wässrige Kalilauge

Ausbeute: 21,3 g = 96,5 % kristallisierte Säure, die nach Kristallisation aus Ligroin/Petroläther bei 137—138° schmolz.

*i-Amyloxy-diphenylelessigsäure-diäthylaminoäthylester*:

Ansatz: 0,85 g Natrium in 50 cm<sup>3</sup> absolutem Aethanol  
10 g i-Amyloxy-diphenylelessigsäure  
4,5 g Diäthylaminoäthylchlorid

Ausbeute: 9,6 g = 76,5 % farbloses Oel vom Kp<sub>0,01</sub> 146—147°

3,764 mg Substanz gaben 10,414 mg CO<sub>2</sub> und 2,955 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>25</sub>H<sub>35</sub>O<sub>3</sub>N Ber. C 75,53 % H 8,87 %

Gef. C 75,51 % H 8,78 %

*Chlorhydrat*: 5,5 g Base ergaben 3,5 g Chlorhydrat in weissen, schuppenförmigen Kristallen vom Smp. 104—105°

*Darstellung von n-Hexyloxy-diphenylelessigsäure-diäthylaminoäthylester*

*Benzilsäure-n-hexylester:*

Ansatz: 25 g Benzilsäure  
60 cm<sup>3</sup> absoluter n-Hexylalkohol  
4 cm<sup>3</sup> konzentrierte Schwefelsäure

Ausbeute: 31,9 g = 93,3 % gelbes, gummiartig riechendes Oel vom K<sub>p</sub><sub>0,01</sub> 168—170 °.

*Diphenyl-chloressigsäure-n-hexylester:*

Ansatz: 31,9 g Benzilsäure-n-hexylester  
35 cm<sup>3</sup> Thionylchlorid

Ausbeute 29,9 g = 88,4 % gelbes Oel vom K<sub>p</sub><sub>0,01</sub> 190—191 °.

*n-Hexyloxy-diphenylelessigsäure-n-hexylester:*

Ansatz: 29,9 g Diphenyl-chloressigsäure-n-hexylester  
60 cm<sup>3</sup> absoluter n-Hexylalkohol

Ausbeute: 26,9 g = 75,2 % gelbliches Oel, K<sub>p</sub><sub>0,01</sub> 163—165 °

*n-Hexyloxy-diphenylelessigsäure:*

Ansatz: 26,9 g Hexyloxy-diphenylelessigsäure-n-hexylester  
25 cm<sup>3</sup> Methanol  
25 cm<sup>3</sup> 40 %ige, wässrige Kalilauge

Es wurden 20,7 g = 88 % gelbliches, sehr zähflüssiges Oel erhalten, das erst bei Kühlung mit einer Kältemischung langsam zur Kristallisation zu bringen war. Smp. 57—58 °. Die Säure war in allen versuchten, organischen Lösungsmitteln leichtlöslich. Versuche, die Säure aus einem organischen Lösungsmittel zu kristallisieren oder daraus mit Wasser auszufällen, ergaben nur nichtkristallisierende Oele.

*n-Hexyloxy-diphenylelessigsäure-diäthylaminoäthylester:*

Ansatz: 0,62 g Natrium in 30 cm<sup>3</sup> absolutem Aethanol  
7,6 g n-Hexyloxy-diphenylelessigsäure  
3,3 g Diäthylaminoäthylelessigsäure

Ausbeute: 5,2 g = 52 % farbloses Oel, K<sub>p</sub><sub>0,08</sub> 158—159 °.

3,336 mg Substanz gaben 9,265 mg CO<sub>2</sub> und 2,693 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>26</sub>H<sub>37</sub>O<sub>3</sub>N Ber. C 75,87 % H 9,06 %

Gef. C 75,79 % H 9,03 %

*Chlorhydrat*: 4,4 g Base ergaben 3,0 g Chlorhydrat in weissen, schuppenartigen Kristallen, die bei 88—89° schmolzen.

*Darstellung von i-Propyloxy-diphenylelessigsäure-diäthylaminoäthylester*

*i-Propyloxy-diphenylelessigsäure-i-propylester*: 1,35 g Natrium (= äquivalente Menge) wurden in 50 cm<sup>3</sup> absolutem *i*-Propylalkohol gelöst und mit 16,7 g Diphenyl-chloressigsäure-*i*-propylester<sup>121</sup> versetzt. Die Mischung wurde im Bombenrohr während 15 Std. auf 120—125° erhitzt. Das Reaktionsprodukt war eine braune Flüssigkeit mit Natriumchloridfällung und wenig Harzrückstand. Das Filtrat wurde von *i*-Propylalkohol befreit und das zähflüssige Oel ohne weitere Aufarbeitung im Hickman-Kolben der Destillation unterworfen. Bei Kp<sub>0,01</sub> 105° destillierten 7,3 g = 40,4 % farbloses Oel über, das zur Herstellung des Analysenpräparates noch einmal sorgfältig fraktioniert wurde.

3,518 mg Substanz gaben 9,942 mg CO<sub>2</sub> und 2,320 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub> Ber. C 76,89 % H 7,74 %

Gef. C 77,12 % H 7,37 %

*i-Propyloxy-diphenylelessigsäure*:

Ansatz: 11 g *i*-Propyloxy-diphenylelessigsäure-*i*-propylester  
15 cm<sup>3</sup> Methanol

15 cm<sup>3</sup> 40 %ige, wässrige Kalilauge

Ausbeute: 8,2 g = 86,5 % rohe Säure, die bei 100—105° schmolz. Nach dreimaliger Kristallisation war der Smp. konstant auf 148 bis 149°. Mit Benzilsäure, die bei 150° schmilzt, wurde ein Misch-Smp. von 113—115° gemessen, also eine sehr deutliche Depression.

*i-Propyloxy-diphenylelessigsäure-diäthylaminoäthylester*:

Ansatz: 0,75 g Natrium in 30 cm<sup>3</sup> absolutem Aethanol

8 g rohe *i*-Propyloxy-diphenylelessigsäure

4 g Diäthylaminoäthylchlorid

Ausbeute: 6,2 g = 56,7 % farbloses Oel, Kp<sub>0,005</sub> 141—142°

<sup>121</sup> Darstellung s. S. 52.



3,518 mg Substanz gaben 9,650 mg CO<sub>2</sub> und 2,678 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>23</sub>H<sub>31</sub>O<sub>3</sub>N Ber. C 74,74 % H 8,46 %

Gef. C 74,86 % H 8,50 %

*Chlorhydrat*: Aus 5 g Base wurden 4,6 g Chlorhydrat erhalten, weisse Nadeln vom Smp. 150—152 °.

### e) Aralkyloxy-diphenylessigsäure-diäthylaminoäthylester

#### *Darstellung von Phenäthyl-oxo-diphenylessigsäure-diäthylamino-äthylester:*

Phenäthylbromid: In einem Bromierungskolben liessen wir zu 100 g Phosphortribromid (1,5 Mol) langsam 90 cm<sup>3</sup> Phenäthylalkohol (3 Mol) vom Kp<sub>11</sub>100 ° zutropfen und erwärmten noch 2 Std. auf dem Wasserbad. Nach dem Erkalten gossen wir von der Phosphorigen Säure auf Eis ab, nahmen in Aether auf und wuschen mit verdünnter Sodalösung, dann mit Wasser. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat und Abdampfen des Aethers wurde das Bromid aus einem Prassel-Kolben destilliert. Nach einem Vorlauf von 9,1 g, der trübe war und bei Kp<sub>11</sub>91—92 ° übergang, konnten bei Kp<sub>11</sub>93—95 ° 105,7 g = 77 % des Bromids erhalten werden.

#### *Benzilsäure-phenäthylester:*

Ansatz: 2,75 g Natrium in 80 cm<sup>3</sup> absolutem Aethanol

25 g Benzilsäure

20,3 g Phenäthylbromid

Nach 8-stündigem Kochen am Rückfluss wurde die Lösung vom Natriumbromid abfiltriert, der Alkohol abgesogen und der Rückstand in der üblichen Weise aufgearbeitet. Der Ester kristallisierte aus Petroläther in langen Nadeln, die bei 52—53 ° schmolzen. Die Ausbeute betrug 17,5 g = 48,0 %.

*Diphenyl-chloressigsäure-phenyläthylester:* 16,6 g Benzilsäure-phenäthylester wurden mit 20 cm<sup>3</sup> Thionylchlorid 3 Std. am Rückfluss gekocht. Die Masse kristallisierte nach dem Absaugen des Thionylchlorids in schönen, kubischen Kristallen, die bei 47—48 ° schmolzen. Auch nach Kristallisation aus Petroläther veränderte sich der Smp. nicht mehr. Ausbeute 17 g = 97,5 %.

*Phenäthyl-oxo-diphenyl-essigsäure-phenäthylester*: 17 g Diphenylchloroessigsäure-phenäthylester wurden mit 35 cm<sup>3</sup> Phenäthylalkohol und 20 cm<sup>3</sup> absolutem Benzol am Rückfluss gekocht, dann das Benzol und der überschüssige Phenäthylalkohol am Vakuum abdestilliert. Ein Versuch, den Esteräther zu destillieren wurde aufgegeben, als am Hochvakuum bei 0,001 mm bei einer Badtemperatur von 240° nichts überging. Die Masse kristallisierte beim Erkalten und schmolz bei 49—50°. Ausbeute 18,5 g = 87,2 %.

*Phenäthyl-oxo-diphenyl-essigsäure*:

Ansatz: 18,5 g Phenäthyl-oxo-diphenyl-essigsäure-phenäthylester  
20 cm<sup>3</sup> Methanol  
20 cm<sup>3</sup> 40 %ige, wässrige Kalilauge

Ausbeute: 12 g = 85 % rohe Säure vom Smp. 109—113°. Vor der Veresterung wurde einmal aus Ligroin/Petroläther umkristallisiert (Smp. 116—117°). Die reine Säure schmolz bei 126—127°.

*Phenäthyl-oxo-diphenyl-essigsäure-diäthylaminoäthylester*:

Ansatz: 0,6 g Natrium in 50 cm<sup>3</sup> absolutem Aethanol  
8 g Phenäthyl-oxo-diphenyl-essigsäure  
3,2 g Diäthylaminoäthylchlorid

Nach der üblichen Aufarbeitung und Destillation bei  $K_{p_{0,005}}$  185—186° erhielten wir die Base als gelbes Oel in einer Ausbeute von 7,8 g = 75 %.

3,665 mg Substanz gaben 10,438 mg CO<sub>2</sub> und 2,406 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>28</sub>H<sub>33</sub>O<sub>3</sub>N Ber. C 77,93 % H 7,71 %

Gef. C 77,72 % H 7,62 %

*Chlorhydrat*: 4,6 g Base lieferten 4,3 g weisses, mikrokristallines Chlorhydrat vom Smp. 127—129°.

*Ein Versuch zur Darstellung von Benzyl-oxo-diphenyl-essigsäure-diäthylaminoäthylester*

Wir hielten uns genau an die obige Vorschrift zur Herstellung des Phenäthyläthers. Der Benzilsäure-benzylester war ein gelbes Oel mit roter Fluoreszenz, das bei  $K_{p_{0,03}}$  154—155° destillierte. Das Chlorierungsprodukt kochten wir mit absolutem Benzylalkohol und wenig Xylol 15 Std. am Rückfluss. Das Reaktionsprodukt, das teil-

weise Verharzung zeigte, wurde der Destillation unterworfen: bei  $Kp_{0,03} 155-156^\circ$  erhielten wir 10,1 g eines gelben Oels mit blaugrüner Fluoreszenz. Wir verseiften in der üblichen Weise, konnten aber aus der öligen Säure nur 2,5 g Kristallnadeln isolieren, die nach Reinigung aus Ligroin/Petroläther einen Smp. von  $142-143^\circ$  zeigten. Offenbar handelte es sich hier um Benzilsäure, wie die Veresterung mit Diäthylaminoäthylchlorid zeigte: Der basische Ester kristallisierte nach dem Absaugen des Aethers und schmolz bei  $49-50^\circ$ . Er wurde noch dreimal aus wenig Petroläther umkristallisiert, wobei sich der Smp. nicht veränderte. Zur Analyse trockneten wir 8 Stunden bei Zimmertemperatur am Hochvakuum über  $P_2O_5$ .

3,662 mg Substanz gaben 9,809 mg  $CO_2$  und 2,520 mg  $H_2O$

$C_{27}H_{31}O_3N$  Ber. C 73,37 % H 7,70 %

Gef. C 73,10 % H 7,70 %

Die Base war also Benzilsäure-diäthylaminoäthylester und nicht sein Benzyläther mit den Werten C 77,66 % und H 7,48 %.

#### f) Aryloxy-diphenyllessigsäure-diäthylaminoäthylester

##### *Darstellung von Phenoxy-diphenyllessigsäure-diäthylaminoäthylester*

**Benzilsäure-äthylester:** Wir kochten 35 g Benzilsäure in  $90\text{ cm}^3$  absolutem Aethanol unter Zusatz von  $6\text{ cm}^3$  konzentrierter Schwefelsäure 15 Std. am Rückfluss. Nach der üblichen Aufarbeitung und Destillation erhielten wir 33 g Ester in einer Ausbeute von 84 %. Er war ein farbloses, angenehm riechendes Oel, das bei  $Kp_{11} 183^\circ$  oder  $Kp_{0,02} 105^\circ$  destillierte.

**Diphenyl-chloressigsäure-äthylester:** 33 g Benzilsäure-äthylester wurden in  $40\text{ cm}^3$  Thionylchlorid 3 Std. am Rückfluss gekocht. Die Chlorverbindung destillierte bei  $Kp_{11} 186-187^\circ$  oder  $Kp_{0,005} 108-109^\circ$  als farbloses Oel von stechendem Geruch. Ausbeute 34,3 g = 97 %.

**Phenoxy-diphenyllessigsäure-äthylester:** 3 g Natrium wurden in wenig absolutem Aethanol gelöst, dann mit 13,5 g Phenol versetzt und der Alkohol im Vakuum möglichst quantitativ entfernt. Das so erhaltene Natriumphenolat erhitzen wir mit 35,5 g Diphenylchloressigsäure-äthylester im Bombenrohr 24 Std. auf  $150^\circ$ . Die Reaktionsmasse wurde dann unter Zugabe von Eis in Aether aufge-

nommen, mit verdünnter Natronlauge, dann mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Anschliessend wurde im Hickman-Kolben fraktioniert: Sämtliches Destillat war chlorfrei. Die weitaus grösste Menge, 21,1 g ging als Vorlauf bei  $K_{p_{0,005}} 102-115^{\circ}$  über und war hauptsächlich Benzilsäure-äthylester. Bei  $K_{p_{0,005}} 125-155^{\circ}$  wurde ein kleiner Zwischenlauf aufgefangen, der bereits sehr dickflüssig war. Als Hauptfraktion wurden bei  $K_{p_{0,01}} 158-160^{\circ}$  5,8 g eines sehr zähflüssigen Oels erhalten, das aus einer Mischung von Petroläther, Ligroin und wenig Methanol umkristallisiert 2,4 g reinen Produktes in einer Ausbeute von 5,6 % lieferte. Der Phenyläther kristallisierte in Plättchen, die bei  $136^{\circ}$  schmolzen. Zur Analyse wurde 8 Std. am Hochvakuum bei  $100^{\circ}$  getrocknet.

3,658 mg Substanz gaben 10,619 mg  $CO_2$  und 2,091 mg H O

$C_{22}H_{20}O_3$	Ber.	C 79,49 %	H 6,07 %
	Gef.	C 79,22 %	H 6,40 %

*Phenoxy-diphenyllessigsäure:*

Ansatz: 4 g Phenoxy-diphenyllessigsäure-äthylester  
 15 cm<sup>3</sup> Methanol  
 15 cm<sup>3</sup> 40 %ige, wässrige Kalilauge

Ausbeute: 3,5 g = 95,5 % rohe Säure. Nach zweimaligem Umkristallisieren war der Smp. konstant auf  $200-201^{\circ}$ .

*Phenoxy-diphenyllessigsäure-diäthylaminoäthylester:*

Ansatz: 0,29 g Natrium in 20 cm<sup>3</sup> absolutem Aethanol  
 3,5 g Phenoxy-diphenyllessigsäure  
 1,55 g Diäthylaminoäthylester

Ausbeute: 2,6 g = 56 % eines gelben, zähflüssigen Oels. Bei der Destillation einer kleinen Probe am Hochvakuum trat Zersetzung auf. Die Herstellung eines kristallisierten Chlorhydrates gelang nicht.

*Zitrat:* 1,6 g Base gelöst in 50 cm<sup>3</sup> absolutem Aether wurden tropfenweise mit einer ätherischen Lösung von 1 g Zitronensäure (= 25 % Ueberschuss) versetzt. Das Zitrat fiel sofort in voluminösen Mikrokristallen aus, wurde abfiltriert und sehr gut mit absolutem Aether gewaschen. Die Ausbeute betrug 1,7 g. Smp.  $55-57^{\circ}$  (bei  $55^{\circ}$  begann die Substanz im Schmelzpunktröhrchen aufzuschäumen). Umkristallisation aus Alkohol/Aether oder Benzol und wenig

Aethanol erwies sich als ungünstig, da das Zitrat in der Wärme zusammensinterte und beim Erkalten, ohne zu kristallisieren erstarrte. Zur Analyse wurde deshalb das in der Kälte mehrmals mit absolutem Aether behandelte Zitrat während 10 Std. am Hochvakuum über  $P_2O_5$  bei Zimmertemperatur getrocknet.

16,76 mg Substanz gaben 36,97 mg  $CO_2$  und 10,31 mg  $H_2O$   
 $C_{32}H_{37}O_{10}N \cdot 2\frac{1}{2} H_2O$  Ber. C 60,05 % H 6,62 %  
 Gef. C 60,20 % H 6,88 %

Ein zweites Präparat wurde vor der Verbrennung im Schiffchen  $\frac{1}{2}$  Std. bei  $85^\circ$  getrocknet und dann analysiert. Smp.  $55-60^\circ$ .

$C_{32}H_{37}O_{10}N \cdot 2 H_2O$  Ber. C 60,85 % H 6,54 %  
 Gef. C 61,10 % H 6,45 %

*Darstellung von (p-Chlor-phenoxy)-diphenyllessigsäure-  
 diäthylamino-äthylester*

*(p-Chlor-phenoxy)-diphenyllessigsäure-äthylester:* 15 g Diphenylchloroessigsäure-äthylester<sup>122</sup> wurden mit 25 g p-Chlorphenol (2 $\frac{1}{2}$ -facher Ueberschuss) und 5 cm<sup>3</sup> absolutem Pyridin (15 % Ueberschuss) in 30 cm<sup>3</sup> absolutem Benzol 15 Std. am Rückfluss gekocht. Nach dem Absaugen des Lösungsmittels wurde unter Zugabe von Eis in Aether aufgenommen, das überschüssige p-Chlorphenol mit verdünnter Natronlauge, das Pyridin mit verdünnter Salzsäure ausgewaschen und der Rückstand im Hickman-Kolben fraktioniert. Der Vorlauf bei  $K_{p_{0,01}} 114^\circ$  bestand aus 9,7 g Benzilsäure-äthylester, der als solcher für weitere Ansätze wieder verwendet werden konnte. Die Hauptfraktion bei  $K_{p_{0,01}} 148-150^\circ$  war ein sehr zähflüssiges Oel, das beim Erkalten kristallisierte. Die Ausbeute betrug 3,2 g = 16,4 %. Aus Petroläther kristallisierte die reine Substanz in farblosen, länglichen Prismen vom Smp.  $98-99^\circ$ . Zur Analyse wurde nach 5 Umkristallisationen 6 Std. am Hochvakuum bei  $65^\circ$  getrocknet.

3,637 mg Substanz gaben 9,561 mg  $CO_2$  und 1,780 mg  $H_2O$   
 $C_{22}H_{19}O_3Cl$  Ber. C 72,02 % H 5,22 %  
 Gef. C 71,75 % H 5,47 %

<sup>122</sup> Darstellung s. S. 59.

**(p-Chlor-phenoxy)-diphenylelessigsäure:**

Ansatz: 4,8 g (p-Chlor-phenoxy)-diphenylelessigsäure-äthylester  
10 cm<sup>3</sup> Methanol  
10 cm<sup>3</sup> 40 %ige, wässrige Kalilauge

Ausbeute: 4,3 g = 96,5 %. Die Säure war ein hellgelbes Oel, das nicht zur Kristallisation zu bringen war.

**(p-Chlor-phenoxy)-diphenylelessigsäure-diäthylaminoäthylester:**

Ansatz: 0,32 g Natrium in 30 cm<sup>3</sup> absolutem Aethanol  
4,3 g (p-Chlor-phenoxy)-diphenylelessigsäure  
1,75 g Diäthylaminoäthylchlorid

Ausbeute: 4,0 g = 72 %. Die Base war ein leicht bräunliches, dickflüssiges Oel, das sich nicht ohne Zersetzung destillieren liess: Beim Versuch, eine kleine Probe im Hickman-Kolben zu destillieren, ging bei einer Badtemperatur von 180 ° bei 0,01 mm unter Zersetzung der Base ein ziemlich leichtbewegliches basisches Oel über, wobei sich das Vakuum verschlechterte. Im Hickman-Kolben blieb ein ziemlich grosser Rückstand zurück.

Zur Analyse wurde die rohe Base, so wie wir sie nach dem Abdampfen des Aethers erhielten, im Analysenröhrchen am Hochvakuum 3 Std. bei 100 ° getrocknet.

4,453 mg Substanz gaben 11,684 mg CO<sub>2</sub> und 2,484 mg H<sub>2</sub>O  
 $C_{26}H_{28}O_2NCl$  Ber. C 71,30 % H 6,44 %  
Gef. C 71,60 % H 6,24 %

**Chlorhydrat:** 3,7 g Base ergaben 2,1 g Chlorhydrat in schönen Kristallen, die bei 105—106 ° scharf schmolzen.

**Darstellung von (p-Methoxy-phenoxy)-diphenylelessigsäure-diäthylaminoäthylester**

**(p-Methoxy-phenoxy)-diphenylelessigsäure-äthylester:**

Ansatz: 15 g Diphenyl-chloressigsäure-äthylester  
25 g Hydrochinonmonomethyläther (2½-facher Ueberschuss)  
5 cm<sup>3</sup> absolutes Pyridin (15 % Ueberschuss)  
30 cm<sup>3</sup> absolutes Benzol

Es wurde 15 Std. am Rückfluss gekocht, dann in der gleichen Weise wie der oben beschriebene p-Chlor-phenyläther aufgearbeitet und im Hickman-Kolben fraktioniert. Der Vorlauf bei  $K_{p,0,01} 114^{\circ}$  war 10,9 g Benzilsäure-äthylester. Eine Hauptfraktion von 0,3 g bei  $K_{p,0,03} 160-165^{\circ}$  wurde verworfen. Als Hauptfraktion destillierte bei  $K_{p,0,03} 175-177^{\circ}$  ein leicht rötliches, sehr zähflüssiges Oel, das beim Erkalten in länglichen Prismen kristallisierte. Die Ausbeute betrug 2,7 g = 13,6 %. Schon nach einmaligem Umkristallisieren aus Petroläther war die Substanz rein und zeigte einen konstanten Smp. von  $63-64^{\circ}$ . Zur Analyse wurde nach zwei weiteren Kristallisationen 8 Std. am Hochvakuum über  $P_2O_5$  bei Zimmertemperatur getrocknet.

3,682 mg Substanz gaben 10,283 mg  $CO_2$  und 2,008 mg  $H_2O$

$C_{23}H_{22}O_4$  Ber. C 76,22 % H 6,12 %  
 Gef. C 76,21 % H 6,10 %

Ausbeute: 5,1 g = 95,5 % eines braunen, erstarrenden Oels, das nicht zur Kristallisation zu bringen war.

*(p-Methoxy-phenoxy)-diphenylelessigsäure-diäthylaminoäthylester:*

Ansatz: 0,38 g Natrium in 30 cm<sup>3</sup> absolutem Aethanol

5,1 g (p-Methoxy-phenoxy)-diphenylelessigsäure

2,1 g Diäthylaminoäthylchlorid

Ausbeute: 4,2 g = 63 %. Die Base, ein rotbraunes, zähflüssiges Oel wurde in rohem Zustand 3 Std. am Hochvakuum bei  $80^{\circ}$  zur Analyse getrocknet, lieferte aber für den C-Wert ein unbefriedigendes Resultat.

11,38 mg Substanz gaben 31,51 mg  $CO_2$  und 7,41 mg  $H_2O$

$C_{27}H_{31}O_4N$  Ber. C 74,80 % H 7,21 %  
 Gef. C 75,56 % H 7,29 %

*Chlorhydrat:* 3,8 g Base ergaben schwach braun gefärbte, hygroscopische Kristalle, die erst nach der zweiten Umkristallisation als weisse, nicht hygroscopische Nadelchen in einer Ausbeute von 0,9 g erhalten werden konnten, die bei  $123-124^{\circ}$  schmolzen. Es gelang nicht, das Chlorhydrat der Base in analysenreiner Form zu isolieren, da bei der Herstellung des Chlorhydrates — wie das Resultat der C,H-Analyse zeigte — etwa die Hälfte des Esters verseift wurde und das Gemisch aus dem Chlorhydrat des Esters und dem Chlorhydrat von Diäthylaminoäthanol durch Kristallisation nicht getrennt werden konnten.

## g) Esteräther von andern Aryl-phenylglykolsäuren

### *Versuch zur Herstellung von Propyloxy- $\alpha$ -Naphthyl-phenylglykolsäure-diäthylaminoäthylester*

#### *$\alpha$ -Naphthyl-phenylglykolsäure-propylester:*

Ansatz: 15 g  $\alpha$ -Naphthyl-phenylglykolsäure  
50 cm<sup>3</sup> absolutes Propanol  
2 cm<sup>3</sup> konzentrierte Schwefelsäure

Der Ester war ein zähflüssiges, gelbes Oel vom Kp<sub>0,06</sub> 173 °.

Ausbeute: 13,5 g = 78 %.

#### *$\alpha$ -Naphthyl-phenyl-chloressigsäure-propylester:*

Ansatz: 13,5 g  $\alpha$ -Naphthyl-phenylglykolsäure-propylester  
15 cm<sup>3</sup> Thionylchlorid

Ausbeute: 13,9 g rohes Oel, das nicht destilliert wurde.

#### *Verätherungsversuch:*

Ansatz: 13,9 g des obigen, chlorierten Esters  
40 cm<sup>3</sup> absolutes Propanol

Ausbeute: 11,6 g zähflüssiges Oel, das bei Kp<sub>0,03</sub> 162 ° destilliert wurde.

*Verseifung:* 11,6 g des obigen Esters

35 cm<sup>3</sup> Methanol

35 cm<sup>3</sup> 40 %ige, wässrige Kalilauge

Das Kalisalz der Säure war goldgelb und in Wasser ziemlich schwer löslich. Die 7,5 g Säure kristallisierten aus Petroläther. Smp. 133—135 °.

#### *Diäthylaminoäthylester:*

Ansatz: 0,55 g Natrium in 30 cm<sup>3</sup> absolutem Aethanol

7,0 g der obigen Säure

3,3 g Diäthylaminoäthylchlorid

Es wurden 5,5 g eines zähflüssigen Oels erhalten, das bei Kp<sub>0,01</sub> 185—190 ° unter Zersetzung destillierte.

*Chlorhydrat:* Aus 3 g roher Base konnten 1,7 g kristallisiertes Chlorhydrat gewonnen werden. Das Rohprodukt schmolz bei 172—173 °, das zweimal aus Aehter und wenig Aethanol kristallisierte,



reine Produkt bei 176—176,5 °. Die Analyse stimmte auf  $\alpha$ -Naphthylphenylglykolsäure-diäthylaminoäthylester-hydrochlorid.

3,716 mg Substanz gaben 9,418 mg CO<sub>2</sub> und 2,319 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>O<sub>3</sub>NCl Ber. C 69,64 % H 6,82 %

Gef. C 69,17 % H 6,98 %

*Darstellung von Propyloxy- $\alpha$ -thienyl-phenylelessigsäure-diäthylaminoäthylester*

*$\alpha$ -Thienyl-phenylglykolsäure-propylester:*

Ansatz: 16,4 g  $\alpha$ -Thienyl-phenylglykolsäure-propylester

150 cm<sup>3</sup> absolutes Propanol

5 cm<sup>3</sup> konzentrierte Schwefelsäure

Der rohe Ester, ein blutrotes Oel, lieferte bei der Destillation bei Kp<sub>0,005</sub> 122—123 ° neben ziemlich viel Harzrückstand ein gelbliches Oel von herbem Geruch. Ausbeute: 16,4 g = 58 %.

3,950 mg Substanz gaben 9,453 mg CO<sub>2</sub> und 2,120 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub>S Ber. C 65,19 % H 5,84 %

Gef. C 65,30 % H 6,01 %

*$\alpha$ -Thienyl-phenyl-chloressigsäure-propylester:*

Ansatz: 16,4 g  $\alpha$ -Thienyl-phenylglykolsäure-propylester

30 cm<sup>3</sup> Thionylchlorid

Das Chlorierungsprodukt, ein gelbes Oel, konnte infolge Zersetzung nicht destilliert werden. Ausbeute: 17,3 g = 99,2 %.

*Propyloxy- $\alpha$ -thienylelessigsäure-propylester:*

Ansatz: 17,3 g  $\alpha$ -Thienyl-phenyl-chloressigsäure-propylester

45 cm<sup>3</sup> absolutes Propanol

6 cm<sup>3</sup> absolutes Pyridin

Es wurde 5 Std. am Rückfluss gekocht. Nach dem Absaugen des Lösungsmittels wurde unter Zusatz von Eis in Aether aufgenommen, zuerst mit verdünntem Ammoniak, dann mit verdünnter Salzsäure und endlich mit Wasser gewaschen. Der Esteräther destillierte bei K<sub>0,08</sub> 127 ° als gelbliches Oel. Ausbeute: 13,8 g = 74,5 %.

***Propyloxy- $\alpha$ -thienyl-phenylelessigsäure:***

Ansatz: 13,8 g Propyloxy- $\alpha$ -thienyl-phenylelessigsäure-  
propylester  
20 cm<sup>3</sup> Methanol  
20 cm<sup>3</sup> 40 %ige, wässrige Kalilauge

Die rohe Säure schmolz bei 84—86°. Nach Kristallisation aus Petroläther wurden 7,2 g eines bei 93—94° schmelzenden Produktes erhalten, was einer Ausbeute von 57 % entspricht. Die reine Säure kristallisierte in grossen, länglichen Prismen, die bei 93,5—94° schmolzen.

***Propyloxy- $\alpha$ -thienyl-phenylelessigsäure-diäthylaminoäthylester:***

Ansatz: 0,78 g Natrium in 50 cm<sup>3</sup> absolutem Aethanol  
8,6 g Propyloxy- $\alpha$ -thienyl-phenylelessigsäure  
4,2 g Diäthylaminoäthylchlorid

Die Base, ein schwach gelbes Oel, das bei  $K_{p,0,03}$  154—155° destillierte, wurde in einer Ausbeute von 8,5 g = 73 % erhalten.

3,519 mg Substanz gaben 8,690 mg CO<sub>2</sub> und 2,448 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>SN Ber. C 67,16 % H 7,78 %

Gef. C 67,39 % H 7,78 %

***Chlorhydrat:*** Aus 4,2 g Base wurden 3,7 g Chlorhydrat gewonnen, weisse Schuppen, die schon aus Aethanol sehr leicht kristallisierten. Beim Fällen mit Aehter aus der alkoholischen Lösung trat augenblickliche Kristallisation ein. Smp. 128—130°.

#### IV. Pharmakologische Prüfung der dargestellten Verbindungen

Die pharmakologischen Untersuchungen wurden in verdankenswerter Weise von der wissenschaftlichen Abteilung der Dr. A. Wander AG., Bern, durch Herrn Dr. Lauener durchgeführt.

In der folgenden Tabelle wurden die negativen Logarithmen der krampflösenden Minimalkonzentrationen angegeben.

In keinem Falle erwies sich eine der untersuchten Verbindungen wirksamer als Benadryl oder Trasentin. Immerhin ist die Wirkung der dargestellten Präparate gegen Acetylcholin- und Bariumchlorid-Krampf in derselben Grössenordnung wie diejenige von Benadryl. Was die muskelotrope Wirkung gegen Histamin anbetrifft, zeigt sich bei allen von uns hergestellten Verbindungen verglichen mit Benadryl eine deutliche, 100- bis 1000-fache Unterlegenheit.

In der Reihe der Aether des Benzilsäure-diäthylaminoäthylesters verändert sich bei der Variation der Aetherkomponente an der  $\alpha$ -Hydroxylgruppe die spasmolytische Wirkung nur in geringem Masse. Immerhin scheint zwischen dem Propyläther und dem Amyl-äther das Gebiet des Wirkungsoptimums zu liegen.

Präparat	Azetylcho- lin-Krampf	Ba Cl <sub>2</sub> Krampf	Histamin- Krampf
<i>Benadryl</i>	6,4	4,6	8,2
<i>Trasentin</i>	7,4	4,6	5,8—5,2
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\overset{\text{C}_6\text{H}_5}{\text{C}}-\text{COO}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	6,4	—	5,8—5,2
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\overset{\text{C}_6\text{H}_{11}}{\underset{\text{C}_6\text{H}_5}{\text{C}}}-\text{COO}-\text{R}^{123}$	5,8	4,6—4,0	5,2
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\overset{\text{C}_6\text{H}_5}{\text{C}}-\text{COO}-\text{R}$	6,4	5,2—4,6	5,8
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\overset{\text{C}_6\text{H}_5}{\text{C}}-\text{COO}-\text{R}$	6,4	5,8—5,2	5,8
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\overset{\text{C}_6\text{H}_5}{\text{C}}-\text{COO}-\text{R}$	6,4	4,6—4,0	6,4
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\overset{\text{C}_6\text{H}_5}{\text{C}}-\text{COO}-\text{R}$	6,4	4,6—4,0	5,2
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\overset{\text{C}_6\text{H}_5}{\text{C}}-\text{COO}-\text{R}$	6,4—5,8	5,2	5,8—5,2
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\overset{\text{C}_6\text{H}_5}{\text{C}}-\text{COO}-\text{R}$	5,8—5,2	4,6—4,0	—
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\overset{\text{C}_6\text{H}_5}{\text{C}}-\text{COO}-\text{R}$	—	4,0	5,2
$\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\overset{\text{C}_6\text{H}_5}{\text{C}}-\text{COO}-\text{R}$	5,8	5,2	5,2
$\text{C}_6\text{H}_5\text{O}-\overset{\text{C}_6\text{H}_5}{\text{C}}-\text{COO}-\text{R}'^{124}$	6,2	—	6,8—6,2
$p-\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4\text{O}-\overset{\text{C}_6\text{H}_5}{\text{C}}-\text{COO}-\text{R}$	4,0	4,0	—
$p-\text{CH}_3\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4\text{O}-\overset{\text{C}_6\text{H}_5}{\text{C}}-\text{COO}-\text{R}$	6,2	—	5,6
$\text{HO}-\overset{\text{C}_{10}\text{H}_7}{\text{C}}-\text{COO}-\text{R}$	4,6—4,0	4,0	5,8
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\overset{\text{C}_6\text{H}_5}{\underset{\text{C}_6\text{H}_5}{\text{C}}}-\text{COO}-\text{R}$	5,8—5,2	4,6	5,8—5,2

<sup>123</sup> R : —CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>.HCl.

<sup>124</sup> R' : —CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>.Zitrat 2 H<sub>2</sub>O

## V. Zusammenfassung

1. Es wurde eine Uebersicht gegeben über die in der Literatur beschriebenen, basischen Ester von substituierten Essigsäuren und Glykolsäuren und über die davon abgeleiteten Esteräther von Glykolsäuren.

2. Wir versuchten verschiedene Methoden zur Herstellung von Esteräthern von  $\alpha$ -Alkyl- $\alpha$ -phenylglykolsäuren, ohne den gewünschten Erfolg zu haben.

3. Von der bei den obigen Versuchen als Nebenprodukt entstehenden 2-Phenyl- $\Delta_{2,8}$ -hexenkarbonsäure wurde der Diäthylaminoäthylester hergestellt.

4. Durch Hydrierung eines Phenylkernes des basischen Esteräthers der Benzilsäure stellten wir den Butyloxy-cyclohexyl-phenyl-essigsäure-diäthylaminoäthylester her.

5. Wir stellten eine Reihe von 10 neuen Alkyl- und Aryl-äthern des Benzilsäure-diäthylaminoäthylesters her.

6. Wir synthetisierten den Propyläther von  $\alpha$ -Thienyl-phenylglykolsäure-diäthylaminoäthylester.

7. Wie die pharmakologische Untersuchung der dargestellten Verbindungen zeigt, sind sie in ihrer spasmolytischen Wirkung den Handelsprodukten Benadryl oder Trasentin unterlegen.

## VI. Verzeichnis der verwendeten Literaturstellen

- <sup>1</sup> *Raymond*, J. Am. Pharm. Ass. **32**, 249 (1943).
- <sup>1a</sup> *Raymond*, loc. cit.
- <sup>2</sup> *Martin, Gützi, Margot*, U. S. Pat. 2 443 796 (1948).
- <sup>4</sup> *Junkmann*, Arch. exptl. path. ph. **186**, 552 (1937).
- <sup>5</sup> *Dunning, Reid*, Am. Soc. **58**, 1565 (1936).
- <sup>6</sup> *Merritt, Putnam*, Arch. neurol. psychiatr. **39**, 1003 (1938).
- <sup>7</sup> *Huttrer*, Exper. **5**, 53—65 (1949).
- <sup>8</sup> *Wycis, Spiegel*, Am. J. med. sci. **209**, 548 (1945).
- <sup>9</sup> *Urrunaga*, Rev. fac. farm. bioquim. **7**, No. **28**, 67 (1946).  
C. A. **41**, 2489 h (1947).
- <sup>10</sup> *Aberhalden*, «Grundriss der Allergie» (Schwabe, Basel), (1950).
- <sup>11</sup> *Huttrer*, Exper. **5**, 53—665 (1949).
- <sup>12</sup> *Blicke*, Ann. rev. biochem. **13**, 549—74 (1944).
- <sup>13</sup> *Toda*, Arch. exptl. path. ph. **146**, 313 (1929).
- <sup>14</sup> *Hehmann, Knoefel*, J. Pharmacol. **74**, 274 (1942).
- <sup>15</sup> *Meier, Hoffmann*, Helv. med. acta, **7**, Suppl. VI, 106 (1941).
- <sup>16</sup> *Halpern*, Arch. int. Pharmacodyn. **59**, 149 (1938).  
C. r. biol. **126**, 678 (1937).
- <sup>17</sup> *Wagner, Jauregg*, B. **72**, 1551 (1939).
- <sup>18</sup> *Gilman, u. a.*, J. Pharmacol. **74**, 290 (1942).
- <sup>19</sup> *Graham, Lazarus*, J. Pharmacol. **69**, 331 (1940).
- <sup>20</sup> *Hoffmann*, Helv. **24**, 36 E (1941).
- <sup>21</sup> *Gilman*, J. Pharmacol. **74**, 290 (1942).
- <sup>22</sup> *Blicke, Grier*, Am. Soc. **65**, 1725 (1943).
- <sup>23</sup> *Feldkamp, Moore*, Am. Soc. **67**, 1898 (1945).
- <sup>24</sup> *Moffet, Hart, Hoehn*, Am. Soc. **69**, 1849 (1947).
- <sup>25</sup> *Lehman, Knoefel*, J. Pharmacol. **64**, 274 (1942).
- <sup>26</sup> *Domenjoz*, Schw. med. Wschr. **50**, 1282 (1946).
- <sup>27</sup> *Unna*, J. Pharmacol. **70**, 179 (1940).  
*J. R. Geigy, AG.*, Brit. 577 634 (1946).  
*Hirt*, Helv. **32**, 87 (1949).
- <sup>28</sup> *Jensen, u. a.* Dansk. tids. farm. **17**, 173 (1943).  
C. **1944**, I, 297.
- <sup>29</sup> *Martin, Margot*, U. S. Pat. 2 417 208 (1947), U. S. Pat. 2 460 182 (1949).
- <sup>30</sup> *Wagner, Jauregg*, B. **72**, 1551 (1939).
- <sup>31</sup> *Moffet, u. a.* Am. Soc. **69**, 1849 (1947).  
*Levy, u. a.* C. r. soc. biol. **142**, 58 (1948).
- <sup>32</sup> *Rubin, Wischinsky*, Am. Soc. **68**, 828 (1946).  
*Weston*, Am. Soc. **68**, 2345 (1946).  
*Tilford, u. a.* Am. Soc. **69**, 2902 (1947) u. **71**, 1705 (1949).
- <sup>33</sup> *Halpern*, Arch. int. Pharmacodyn. **59**, 149 (1938).  
*Gilman, u. a.* J. Pharmacol. **74**, 290 (1942).
- <sup>34</sup> *Hesse, u. a.* Klin. Wschr. **15**, 1164 (1936).  
*Burtner, Cusic*, Am. Soc. **65**, 262 (1943).
- <sup>35</sup> *Fromherz*, Arch. exptl. path. ph. **173**, 86 (1933).
- <sup>36</sup> *Hoffmann*, Helv. **24**, 36 E (1941).  
*Cheney, Bywater*, Am. Soc. **64**, 970 (1943).
- <sup>37</sup> *Billmann, u. a.* Am. Soc. **66**, 745 (1944), **69**, 2058 (1947).
- <sup>38</sup> *Burtner, Cusic*, Am. Soc. **65**, 262 (1943).  
*Burtner, Brown*, Am. Soc. **69**, 630 (1947).  
*Bauer, Jonkman*, J. Pharmacol. **82**, 23 (1944).

- 39 *Lehman, Knoefel*, J. Pharmacol. **80**, 335 (1944).  
*Burtner*, U. S. Pat. 2 387 879 (1944).
- 40 *Bockmühl, Ehrhardt*, U. S. Pat. 2 230 774 (1939).  
*Larsen, u. a.* Am. Soc. **71**, 532 (1949).
- 41 *Blicke, Grier*, Am. Soc. **65**, 1725 (1943).  
*Blicke*, U. S. Pat. 2 410 040 (1946).
- 42 *Blicke, Feldkamp*, Am. Soc. **66**, 10868 (1944).  
*Blicke*, U. S. Pat. 2 415 079 (1947).
- 43 *Blicke, Tsao*, Am. Soc. **66**, 1645 (1944).
- 44 *Blicke, Leonard*, Am. Soc. **68**, 1934 (1946).
- 45 *Halpern*, Arch. int. Pharmacodyn. **59**, 149 (1938).
- 46 *Burtner, Cusic*, Am. Soc. **65**, 262 (1943).
- 47 *Halpern*, loc. cit.
- 48 *Lehman, Knoefel*, J. Pharmacol. **74**, 274 (1942); **80**, 335 (1944); **83**, 95 (1945).
- 49 *Fromherz*, Arch. exptl. path. ph. **173**, 86 (1933).
- 50 *Lehman, Knoefel*, J. Pharmacol. **74**, 274 (1942).  
*Lands, Nash, Hooper*, J. Pharmacol. **86**, 129 (1946).  
*Faust, Feldkamp*, Am. Soc. **71**, 4012 (1949).
- 51 *Lands, Nash, Hooper*, J. Pharmacol. **86**, 129 (1946).  
Vgl. *Feldkamp, Faust*, Am. Soc. **71**, 4012 (1949).
- 52 *Hirt*, Helv. **32**, 87 (1949).
- 53 *Buchel, Levy, Pernot*, C. r. soc. biol. **142**, 58 (1948).
- 54 *Lehman, Knoefel*, J. Pharmacol. **74**, 274 (1942).
- 55 *Holmes, Hill*, U. S. Pat. 2 430 116 (1947).
- 56 *Ford, Moore*, Soc. **58**, 952 (1947).
- 57 *Bockstahler, Wright*, Am. Soc. **71**, 3760 (1949).
- 58 *Lands, Nash, Hooper*, J. Pharmacol. **86**, 129 (1946).
- 59 *Burtner, Cusic*, Am. Soc. **65**, 262 (1943).
- 60 *Buchel, Levy, Pernot*, C. r. soc. biol. **142**, 58 (1948).  
*Hoffmann, Schellenberg*, Helv. **30**, 292 (1947).
- 61 *Blicke*, U. S. Pat. 2 401 219 (1946).  
*Dawes*, Brit. J. Pharmacol. **1**, 90 (1946).
- 62 *Blicke, Grier*, Am. Soc. **65**, 1725 (1943).  
*Faust, Feldkamp, Moore*, Am. Soc. **67**, 1897 (1945).
- 63 *Feldkamp, Moore*, Am. Soc. **67**, 1898 (1945).
- 64 *Blicke, Tsao*, Am. Soc. **66**, 1645 (1944).
- 65 *Faust, Feldkamp*, Am. Soc. **71**, 4012 (1949).
- 66 *Fromherz*, Arch. exptl. path. ph. **173**, 86 (1933).  
*Buchel, Levy, Pernot*, C. r. soc. biol. **142**, 58 (1948).
- 67 *Halpern*, Arch. int. Pharmacodyn. **59**, 188 (1938).
- 68 *J. R. Geigy*, Brit. Pat. 581 230 (1946).  
*Martin, Häfliger*, U. S. Pat. 2 428 978 (1947).
- 69 *Dahlbom, Oesterberg*, Acta chem. scand. **2**, 856 (1948).
- 70 *Truitt, Long, Mark, Jeanes*, Am. Soc. **70**, 4214 (1948).
- 71 *Hoffmann-La Roche*, Schw. P. 254 107 (1947).  
*Morrison, Königstein*, U. S. Pat. 2 437 035 (1948).
- 72 *Issekutz, Leinzinger, Dirner*, Arch. exptl. path. ph. **176**, 8 (1934).
- 73 *Halpern*, Arch. int. Pharmacodyn. **59**, 149 (1938).
- 74 *Hirt*, Helv. **32**, 87 (1949).
- 75 *Wander, AG.*, Schwz. P. 262 431 (1949).
- 76 *Gilman, u. a.* J. Pharmacol. **74**, 290 (1942).
- 77 *Hoffmann-La Roche*, Schwed. P. 124 603 (1949); C. **1950**, I, 316.
- 78 *Kenzie, Tattersall*, Soc. **127**, 2522 (1925).  
*Hoffmann, Schellenberg*, Helv. **30**, 292 (1947).
- 79 *Blicke, Tsao*, Am. Soc. **58**, 1645 (1944).
- 80 *Asmus*, «Organische Synthesen», 235 (1937).
- 82 *Roger*, Soc. **127**, 518 (1925).

- 84 *Truitt, u. a.* Am. Soc. **70**, 4214 (1948).
- 85 *Blicke, Feldkamp*, Am. Soc. **66**, 1087 (1944).
- 86 *Bodroux, Taboury*, Bl. (4), **7**, 667 (1910); C. r. **150**, 532 (1910).
- 87 *Larsen*, Am. Soc. **71**, 532 (1949).
- 88 *CIBA*, Schwz. P. 227 704 (1943).
- 90 *Darzens*, C. r. **152**, 1603 (1911).
- 91 *Meyer, Bonder*, A. **220**, 45 (1883).
- 92 *Findlay, Turner*, Soc. **87**, 747 (1905).
- 93 *Bockmühl, Ehrhart*, D. R. P. 711 069 (1938).  
*Hoffmann, Tagmann*, Helv. **30**, 288 (1947).  
*Johnson, Graber*, Am. Soc. **70**, 2612 (1948).  
*Abbott Laboratories*, Schwz. P. 258 586 (1948).
- 94 *Gomberg*, B. **33**, 3144 (1900).
- 95 *Schlenk, u. a.* A. **487**, 135 (1931).
- 96 *Hückel*, «Theoret. Grdl. d. org. Ch.» 232 (1940).
- 97 *Hess, Dorner*, B. **50**, 390 (1885).
- 98 *CIBA*, D. R. P. 256 756 (1911).  
*Friedländer*, **11**, 952 (1915).
- 99 *Ziegler, Ohlinger*, A. **405**, 84 (1932).  
*Bockmühl, Ehrhart*, D. R. P. 710 227 (1938).
- 100 *Blaise, Picard*, Bl. (4), **11**, 537, 587 (1912).
- 101 *Scholl, Egerer*, A. **397**, 326 (1913).
- 102 *Blaise, Picard*, Bl. (4), **11**, 587 (1912).
- 103 *Miescher, Hoffmann*, Helv. **24**, 458 (1941).
- 105 Nach einer nicht veröffentlichten, persönlichen Mitteilung von Herrn Dr. R. Hirt, wissenschaftliche Forschungsabteilung der Dr. A. Wander AG. in Bern.
- 106 *Slotta, Bechnisch*, B. **68**, 758 (1935).  
*Rappai*, Diss. E. T. H. 24 ff. (1946).
- 107 *Klinger*, A. **390**, 371 (1912).
- 108 *Meyer, M.* **22**, 793 (1901).
- 109 *Burtner, Cusic*, Am. Soc. **65**, 262 (1943).
- 110 *Weizmann, u. a.* Am. Soc. **71**, 2315 (1949).
- 112 Dargestellt nach *Asmus*, «Org. Synth.» 131 (1937).
- 113 Dargestellt nach *Blicke, Burckhalter*, Am. Soc. **64**, 479 (1942).
- 114 Dargestellt nach *Merz, Weith*, B. **15**, 2721 (1882).
- 115 Dargestellt nach *Gomberg*, B. **33**, 3144 (1900).
- 116 *CIBA*, D. R. P. 256 756 (1911): Smp. 90 °.
- 117 *Hess, Dorner*, B. **50**, 390 (1885): Kp<sub>16</sub> 122—124 °.



## LEBENS LAUF

Ich wurde am 7. März 1925 in Schaffhausen geboren, durchlief dort die Elementar-, Real- und Kantonsschule und erwarb im Oktober 1944 die Maturität, Typus B. Im Herbst 1944 trat ich in die Chemische Abteilung der ETH ein und diplomierte im Frühjahr 1948 als Ingenieur-Chemiker. Nach einem Unterbruch von fast einem halben Jahr infolge Militärdienst begann ich am Pharmazeutischen Institut der ETH unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. J. Büchi mit der vorliegenden Promotionsarbeit, die ich anfangs Sommer 1950 abschloss. Im Sommer 1949 siedelte ich mit meinen Eltern nach Küsnacht (Zürich) über.

Zürich, im Juni 1950

Robert Meyer