

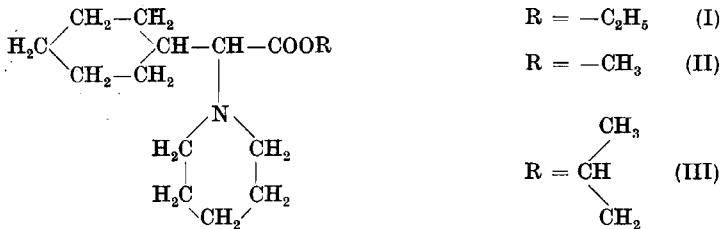
1254. Josef Klosa

Synthese spasmolytischer Substanzen

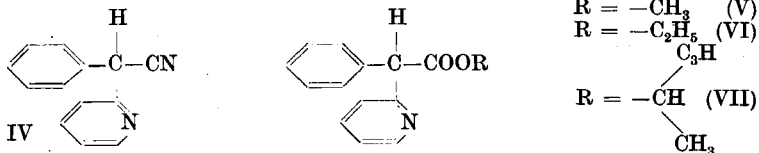
6. Mitteilung

(Eingegangen am 23. April 1953)

In früheren Arbeiten wurde die Synthese von α -Amino- α -phenyl-essigsäureestern und α -Piperidino- α -phenylessigsäureestern¹⁾ erstrebt. Diese Verbindungen zeigten sich spasmolytisch stark wirksam und auch analgetisch schwach wirksam. Es war nun von Interesse zu untersuchen, in welcher Weise sich die physiologische Wirkung ändert, wenn einerseits der Benzolkern zum Cyclohexylkern hydriert wird und andererseits der Piperidinring zum Pyridinring dehydriert wird. In diesem Sinne wurden Ester der α -Piperidino- α -cyklohexylessigsäure aufgebaut. Diese Ester sind experimentell leicht zugänglich durch Umsetzung von α -Brom- α -cyklohexylessigsäureestern mit Piperidin bei Gegenwart von Kaliumcarbonat in Benzol. Es wurden auf diese Weise der Äthyl(I)-, Methyl(II)- und Isopropylester (III) der α -Piperidino- α -cyklohexylessigsäure aufgebaut:



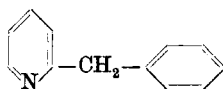
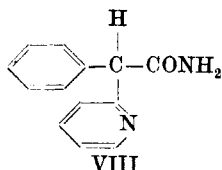
Die Ester der α -Phenyl- α -pyridyl-(2)-essigsäure sind durch veresternde Verseifung des α -Phenyl- α -pyridyl-(2)-essigsäurenitrils (IV), das aus 2-Brompyridin und Benzylcyanid an Stelle von 2-Chlorpyridin²⁾ erhalten worden ist, dargestellt worden.



Mit konz. Schwefelsäure bei gewöhnlicher Temperatur wird IV zu α -Phenyl- α -pyridyl-(2)-acetamid (VIII) verseift, während bei erhöhter Temperatur sich unter Kohlendioxydabspaltung 2-Benzylpyridin (IX) bildet:

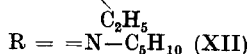
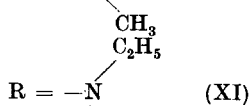
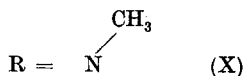
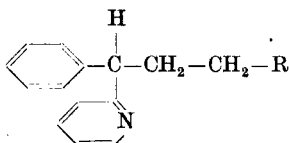
¹⁾ J. Klosa, Arch. Pharmaz. Ber. dtsch. pharmaz. Ges. 285, 332 (1952); 285, 401 (1952); 286, 104 (1953).

²⁾ Schweiz. Pat. 269 338/1950; Ref. Chem. Zbl., I 2475 (1951).



IX

Eine gleiche Kohlendioxydabspaltung mit konz. Schwefelsäure bei höheren Temperaturen läßt sich aber bei den Kondensationsprodukten von IV mit Dialkylaminoäthylchloriden erreichen, so daß 3-Phenyl-3-(2'-pyridyl)-N,N-Dimethylpropylamin (X), 3-Phenyl-3-(2'-pyridyl)-N,N-diäthylpropylamin (XI) und 3-Phenyl-3-(2'-pyridyl)-piperidinopropan (XII) erhalten werden können.



XII zeigt eine Ähnlichkeit zum Diphenyl-piperidino-propan, dem antiasthmatischen Wirkstoff des Aspasans³⁾. Es steht an Stelle einer Phenylgruppe nur ein Pyridinkern. Die letzteren Verbindungen zeigten in orientierenden pharmakologischen Untersuchungen eine ausgesprochene Antihistaminwirkung. Sie sind auch spasmolytisch zwar wirksam und zum Teil noch stärker als Trasentin, aber die Antihistaminwirkung überwiegt. Dagegen zeigen die Verbindungen des Typs von I—III, also mit einem Cyklohexyrling, eine sehr starke analgetische Wirkung. Die spasmolytische Wirkung ist nur gering, um so stärker aber die analgetische. Hier kann also die Beobachtung gemacht werden, daß die geringere analgetische Wirkung der α -Piperidino- α -phenylelessigsäureester durch Hydrierung des Benzolkernes zum Cyklohexyrling ganz besonders stark zum Ausdruck kommt und aller Wahrscheinlichkeit nach auch therapeutisch genutzt werden kann.

Beschreibung der Versuche

α -Piperidino- α -cyklohexylelessigsäureäthylester (I)

3 g α -Brom- α -cyklohexylelessigsäureäthylester wurden in 50 ccm abs. Benzol gelöst. Dazu wurden 2,3 g Piperidin zugefügt und weiterhin noch 3 g wasserfreies Kalicarbonat. Dieses Gemisch wurde bei gewöhnlicher Temperatur 24 Std. geschüttelt, hierauf 1 Std. unter Rühren erwärmt (auf 70° C) und unter Rühren erkalten gelassen. Nun wurde das Reaktionsgut mit 10 ccm Wasser versetzt, durchgeschüttelt und die wäßrig alkalische Lösung entfernt. Die Benzolschicht wurde mit 20 ccm 2n-Salzsäure 2mal ausgezogen. Die salzsauren Auszüge wurden vereinigt und mit 2n-Natronlauge alkalisch gemacht. Die milchige Trübung wurde ausgeäthert. Nach Trocknen des Äthers mit wasserfreiem Natriumsulfat, Filtration und Verdampfen des Äthers hinterblieb ein Öl, das durch erneutes Aufnehmen mit Äther und Versetzen mit ätherischem Salzsäuregas in das Hydro-

³⁾ M. Bockmühl und G. Ehrhart, Liebigs Ann. Chem. 561, 52 (1948). G. Ehrhart und O. Schaumann, Med. Mschr. 3, 605 (1949).

chlorid überführt wurde. Durch Lösen in abs. Alkohol und Versetzen mit viel Äther wurde umkristallisiert. Schmp. 162–163° C. Ausbeute 2 g.



Analog dargestellt wurden:

α -Piperidino- α -cyklohexylessigsäuremethylester (II)

Aus α -Brom- α -cyklohexylessigsäuremethylester und Piperidin. Freie Base Öl, Hydrochlorid hygroskopisch Schmp. 139° C*).



α -Piperidino- α -cyklohexylessigsäureisopropylester (III)

Aus α -Brom- α -cyklohexylessigsäureisopropylester und Piperidin. Freie Base Öl, das in Wasser unlöslich ist, aber gut in organischen Lösungsmitteln.



α -Phenyl- α -pyridyl-(2)-essigsäurenitril (IV)

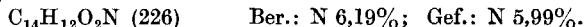
100 g Benzylcyanid und 90 g 2-Brompyridin wurden in 350 ccm wasserfreiem Toluol gelöst. In diese Lösung wurden unter Rühren bei 25–30° C portionsweise innerhalb 2 Std. 75 g Natriumamid fein gepulvert eingetragen. Nun wurde die Temperatur innerhalb zwei weiterer Stunden langsam auf 100° C gesteigert. Auf dieser Temperatur wurde 2 Std. gehalten und hierauf wiederum innerhalb einer weiteren Stunde auf die Temperatur 110–115° C erhitzt. Es wurde 2 Std. auf dieser Temperatur gehalten. Die dunkelrote bis tief braunrote Reaktionsmischung wurde abkühlen gelassen und zunächst mit 100 ccm Wasser versetzt. Die wäbrig alkalische Schicht wurde entfernt und die Toluollösung mit 400 ccm 2n-Salzsäure ausgezogen. Der salzsaure Extrakt wurde mit Natronlauge alkalisch gemacht und der milchige Niederschlag mit Essigester ausgeschüttelt. Nach Verdampfen des Lösungsmittels wurde ein öliger Rückstand erhalten, welcher nach längerem Stehen im Eisschrank und wiederholtem Kratzen mit einem Glasstabe zum Kristallbrei erstarrte. Durch Lösen in Alkohol und Fällen mit Wasser Schmp. 88–90° C. Ausbeute 60 g.



Das Nitril ist unlöslich in Wasser, aber gut löslich in den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln. Es ist eine Base.

α -Phenyl- α -pyridyl-(2)-essigsäuremethylester (V)

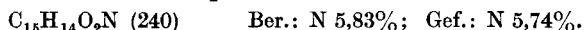
3 g IV wurden in 40 ccm abs. Methanol gelöst. In diese Lösung wurde zunächst gewöhnlicher Temperatur ein trockener Chlorwasserstoffstrom eingeleitet. Hierauf wurde die Einleitung von Chlorwasserstoff noch 3 Std. bei 60° C fortgesetzt. Nach dieser Zeit wurde das Reaktionsgut in einer geschlossenen Flasche noch 24 Std. sich selbst überlassen. Nach Vertreibung des überschüssigen Methanols im Vakuum wurde der öltartige Rückstand mit 200 ccm Wasser versetzt. Es löste sich alles auf. Nun wurde unter Eiskühlung vorsichtig mit Calciumcarbonat neutralisiert und dann mit Soda auf pH 9–10 gebracht. Es schieden sich zunächst öltartige Tropfen ab, die nach kurzem Stehen im Eisschrank kristallin wurden. Durch Lösen in Alkohol und Fällen mit Wasser Schmp.: 76° C Ausbeute 2,2 g.



Analog dargestellt wurden:

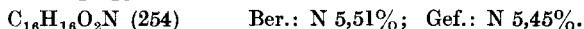
α -Phenyl- α -pyridyl-(2)-essigsäureäthylester (VI)

Aus IV und abs. Äthanol. Schmp.: 68° C.



α -Phenyl- α -pyridyl-(2)-essigsäureisopropylester (VII)

Aus V und abs. Isopropylalkohol. Schmp.: 62° C.

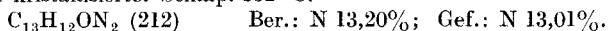


*) Schmp. sind nicht korrigiert.

Die Ester sind löslich in den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln, aber unlöslich in Wasser, löslich in Mineralsäuren, unlöslich in Alkalien.

α -Phenyl- α -pyridyl-(2)-acetamid (VIII)

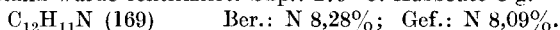
2 g IV wurden bei gewöhnlicher Temperatur in 10 ccm konz. Schwefelsäure gelöst. Die braune Lösung wurde 24 Std. sich selbst überlassen (gewöhnliche Temperatur!). Hierauf wurde das Reaktionsgut in 100 ccm Eiswasser gegossen. Es wurde filtriert und das Filtrat zunächst mit 33%iger Natronlauge vorsichtig neutralisiert und dann mit Soda alkalisch gemacht. Es fiel ein Niederschlag aus, der aus Alkohol umkristallisiert in feinen Nadeln kristallisierte. Schmp. 132° C.



In viel heißem Wasser ist das Amid wenig löslich, unlöslich in Äther und Benzol, am besten löslich in Alkoholen.

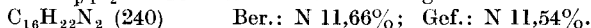
2-Benzyl-pyridin (IX)

15 g IV wurden mit 100 ccm konz. Schwefelsäure versetzt und 8 Std. auf 80–90° C erwärmt. Die tief dunkelbraune Lösung wurde nach dem Abkühlen und weiterem 6stündigem Stehen in 1 l Eiswasser gegossen, zunächst mit Natronlauge neutralisiert und dann mit Soda alkalisch gemacht. Die milchige Trübung wurde ausgeäthert. Der Äther wurde mit frisch geglühtem Kalicarbonat getrocknet und abdestilliert. Der ölige, nach Zitronen riechende Rückstand wurde rektifiziert. Sdp.: 279° C. Ausbeute 8 g.



3-Phenyl-3-(2'-pyridyl)-N,N-dimethylpropylamin (X)

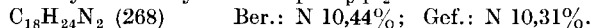
16 g IV wurden in 140 ccm Toluol gelöst. Dazu wurden bei gewöhnlicher Temperatur unter intensivem Rühren portionsweise 14 g gepulvertes Natriumamid eingetragen. Hierauf wurde das Ganze noch 2 Std. bei 40° C gerührt, auf 20° C abgekühlt und bei dieser Temperatur eine Lösung von 16 g Dimethylaminoäthylchlor, das frisch aus dem Hydrochlorid bereitet wurde, in 15 ccm Toluol eingetropft. Nun wurde die Temperatur auf 90° C in der Weise gesteigert, daß pro Stunde eine Temperaturerhöhung von 10° C erreicht wurde. Bei 90° C wurde unter Rühren noch 2 Std. erhitzt. Das Reaktionsgut wurde daraufhin noch über Nacht stehen gelassen und sich selbst überlassen. Nun wurde einige Male mit 2n-Salzsäure ausgezogen. Die vereinigten salzsauren Extrakte wurden alkalisch gemacht und mit Essigester extrahiert. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum abdestilliert und der ölige Rückstand mit 130 ccm konz. Schwefelsäure versetzt. Nun wurde 10 Std. auf 80–90° C erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde die tief dunkelbraune Lösung in Eiswasser gegossen, filtriert, das Filtrat alkalisch gemacht, mit Essigester ausgeschüttelt, das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und der Rückstand im Hochvakuum destilliert. $K_{p\ 1-2} = 144-145^\circ \text{C}$. Ausbeute 4 g.



Analog dargestellt wurden:

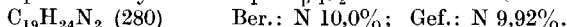
3-Phenyl-3-(2'-pyridyl)-N,N-diäthylpropylamin (XI)

Aus IV und Diäthylaminoäthylchlor. Sdp. $K_{p\ 1-2} = 155-153^\circ \text{C}$.



3-Phenyl-3-(2'-pyridyl)-N-piperidinopropan (XII)

Aus IV und Piperidinoäthylchlor. Sdp. $K_{p\ 1-2} = 162-166^\circ \text{C}$.



IX, X, XI und XII konnten auch in der Weise erhalten werden, daß das Reaktionsgut nach der Kondensation von IV mit den Dialkylaminoäthylchloriden noch mit einem Überschuß von Natriumamid versetzt und weitere 30 Std. zum Sieden erhitzt wurde. Die Aufarbeitung erfolgte durch Extraktion mit 2n-Salzsäure, Alkalischemachen und erneuter Extraktion und Reingewinnung der Reaktionsprodukte wie vorgehend beschrieben. Versuche jedoch, mit Natronlauge die Kohlendioxydabspaltung zu bewirken, führten zu einer Reihe von Zersetzungsprodukten.

Anschrift des Verfassers: Dr. Josef Klosa, Berlin SW 68, Lindenstraße 114.