

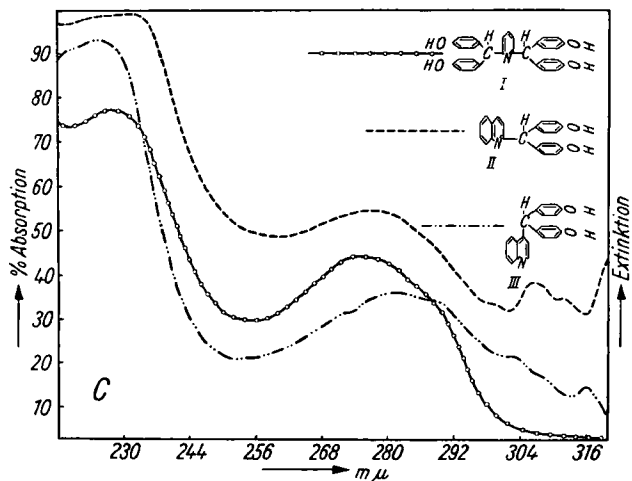


Tabelle C enthält 2,6-Bis-[di-(p-oxyphenyl)-methyl]-pyridin (I), Di-(p-oxyphenyl)-(chinolyl-2)-methan (II), Di-(p-oxyphenyl)-(chinolyl-4)-methan (III).

Die pharmakologischen Versuche wurden am Pharmakologischen Institut der Universität Tübingen (Kommissarischer Direktor: Prof. Dr. W. Schmid) durch Prof. Schmid und seine Mitarbeiter durchgeführt, wofür wir auch an dieser Stelle unseren herzlichen Dank sagen möchten.

1396. Josef Klosa

Beitrag zur Reaktionsfähigkeit des Halogens in den α,α -Diphenyl- α -halogen-essigsäuren und ihren Estern

12. Mitt. über Synthese spasmolytischer Substanzen

Aus dem wissenschaftlichen Labor der ASAL

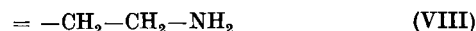
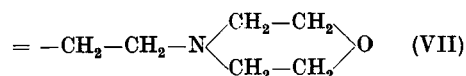
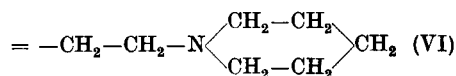
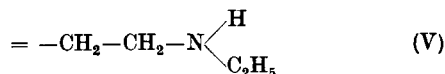
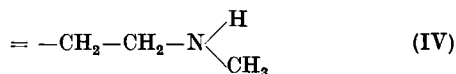
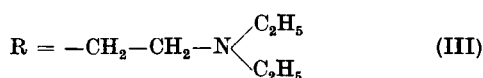
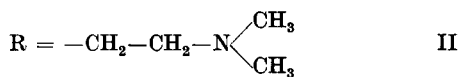
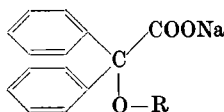
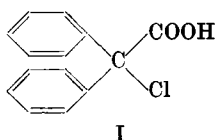
(Eingegangen am 29. Oktober 1954)

Während die Ester der α,α -Diphenyl- α -halogen-essigsäure bereits durch Kochen in Alkoholen ohne Gegenwart von Chemikalien, die begünstigend auf die Abspaltung von Halogenwasserstoff wirken, sich glatt zu den erwarteten α,α -Diphenyl- α -alkoxy-essigsäureestern umsetzen, ist dies bei den unveresterten Säuren nicht mehr der Fall. Es treten bereits bei Versuchen, das Halogen in den α,α -Diphenyl- α -halogen-essigsäure-(β -dialkylaminoäthyl)-estern durch eine β -Dialkylaminoäthoxy-Gruppe zu ersetzen, erhebliche Schwierigkeiten auf, die bei den unveresterten Säuren noch größer sind; so konnte z. B. α,α -Diphenyl- α -brom-essigsäure zwar zu α,α -Diphenyl- α -dialkylaminoäthoxy-essigsäure umgesetzt werden, nicht aber die entsprechende α,α -Diphenyl- α -chloroessigsäure¹⁾. Es wurde gefunden, daß

¹⁾ Vgl. H. S. Mosher, M. B. Frankel und M. Gregory, J. Amer. chem. Soc. 75, 5326 (1953).

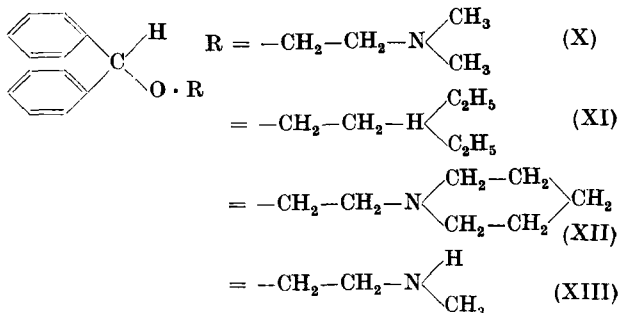
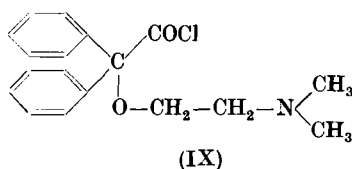
auch I, wenn es in genügender Reinheit²⁾ vorliegt, in guter Ausbeute zu den erwarteten α,α -Diphenyl- α -dialkylaminoäthoxy-essigsäuren umgesetzt, welche bequem als Natriumsalze isoliert werden können, und die teils gut kristallisierende Hydrochloride, teils auch hygroskopische Salze bilden. Es wurde auf diesem Wege dargestellt:

α,α -Diphenyl- α -(β -diäthylaminoäthoxy)-essigsäure (III),
 α,α -Diphenyl- α -(β -methyldiminoäthoxy)-essigsäure (IV),
 α,α -Diphenyl- α -(β -äthylaminoäthoxy)-essigsäure (V),
 α,α -Diphenyl- α -(β -piperidinoäthoxy)-essigsäure (VI),
 α,α -Diphenyl- α -(β -morpholinoäthoxy)-essigsäure (VII),
 α,α -Diphenyl- α -(β -aminoäthoxy)-essigsäure (VIII):

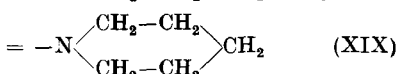
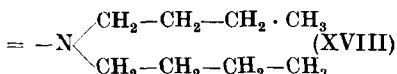
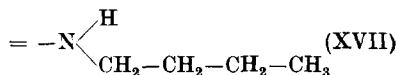
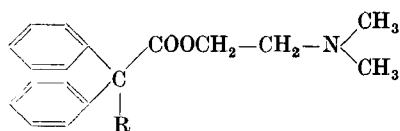


Das Hydrochlorid von α,α -Diphenyl- α -(β -dimethylaminoäthoxy)-essigsäure (II) ergab mit Thionylchlorid das ziemlich stark hygroskopische Hydrochlorid des α,α -Diphenyl- α -(dimethylaminoäthoxy)-essigsäurechlorids (IX), das bereits an der Luft zum Hydrochlorid von II hydrolysiert wurde. Versuche, VII zu entsprechenden Amidinen von II zu überführen, ergaben nur ölige Produkte. Auch Veresterung von VI und VIII mit aliphatischen Alkoholen führte zu öligen Estern, die hygroskopische Salze bildeten. Erhitzung des Natriumsalzes von II auf 250° bis 300° ergab unter Kohlendioxidsabspaltung β -Dimethylaminoäthyl-benzhydryl-äther (X), das bekannte Benadryl. Ähnlich wurden III zu IX, VI zu X und IV zu X thermisch gespalten.

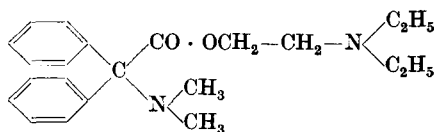
²⁾ Vgl. J. Klossa. Synthese einiger α,α -Diphenyl- α -alkoxy-essigsäure-(β -dimethylamino-äthyl)ester. Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. 288, 42 (1955).



I konnte dagegen im Einklang mit den Beobachtungen von *Biltz*³⁾ mit Basen, wie Ammoniak, Dimethylamin, Diäthylamin u. ä. unter keinen Bedingungen, weder durch Kochen bei gewöhnlicher Temperatur noch unter Druck, noch unter verschiedener Variierung der Versuchsbedingungen zu den entsprechenden α, α -Diphenyl- α -alkylamino-essigsäuren überführt werden, wohl aber durch Umsatz von α, α -Diphenyl- α -chloroessigsäure-(β -dimethylaminoäthyl)-ester mit den betreffenden Basen, also Diäthylamin, Dimethylamin, Piperidin usw., zu α, α -Diphenyl-alkylamino-essigsäure-(β -dimethylaminoäthyl)-estern:



Auch der α, α -Diphenyl- α -chlor-(β -diäthylaminoäthyl)-ester ließ sich glatt mit Aminen zu den erwarteten Aminoderivaten umsetzen. Noch einfacher und besser aber verliefen die Umsetzungen mit den entsprechenden Bromderivaten.



³⁾ H. Biltz u. Mitarb., Lieb. Ann. Chem. 428, 240 (1919).

Die erhaltenen Verbindungen zeigen sowohl eine spasmolytische, sedative, schwach zentralanalgetische und Antihistaminwirkung (von der Wirkung der bekannten Benzhydryläther wird hier abgesehen, sie gilt als bekannt).

Beschreibung der Versuche

α, α -Diphenyl- α -(β -dimethylaminoäthoxy)-essigsäure (II)

II wurde sowohl aus α, α -Diphenyl- α -chloroessigsäure- (I) wie aus α, α -Diphenyl- α -brom-essigsäure nach einer früher angegebenen Vorschrift²⁾ gewonnen. Zur Überführung des Natriumsalzes von II in das Hydrochlorid wurden 6 g des Natriumsalzes in 20 cm³ Wasser suspendiert und die Suspension unter Kühlung mit 20 cm³ konzentrierter Salzsäure versetzt. Es schied sich zunächst ein Öl ab, das nach Stehen im Eisschrank in schönen Kristallen erstarrte. Ausbeute 4,5–5 g. Umkristallisiert wurde durch Lösen in wenig Alkohol und Fällen mit Äther. Schmp.: 113–115° C.

α, α -Diphenyl- α -(β -diäthylaminoäthoxy)-essigsäure (III)

10 cm³ β -Diäthylaminoäthanol wurden in 100 cm³ absolutem Benzol mit 2 g Natrium bis zur Auflösung des letzteren unter Rückfluß auf dem Wasserbade erhitzt. Hierauf wurde abkühlen gelassen und unter Rühren und Kühlung eine Lösung von 10 g I in 40 cm³ absolutem Benzol eingetragen. Es löste sich alles klar auf. Nun wurde 2–3 Std. unter Rückfluß auf dem Drahtnetz erhitzt und das Ganze über Nacht sich selbst überlassen. Die klare Reaktionslösung wurde auf die Hälfte auf dem Wasserbade eingeeengt und mit dem 4fachen Volumen Äther versetzt. Nach einiger Zeit schieden sich schöne körnige, etwas gelb gefärbte Kristalle aus. Ausbeute: 7 g. Reinigung durch Umkristallisation aus wenig absolutem Alkohol und Verdünnung mit Äther. Schmp.: 256–265° C (Zers.). Hydrochlorid, Schmp.: 180–182° C.

$C_{20}H_{24}O_3NNa$ (349) Ber.: Na 6,59 Gef.: Na 6,51 %

Analog verlief die Reaktion mit β -Piperidino-äthanol zu:

α, α -Diphenyl- α -(β -piperidinoäthoxy)-essigsäure (VI), Natriumsalz farblos, Schmp.: 270° C (Zers.).

$C_{21}H_{24}O_3NNa$ (361) Ber.: Na 6,37 Gef.: Na 6,24 %

α, α -Diphenyl- α -(β -morpholinoäthoxy)-essigsäure (VII)

Aus I und β -Morpholinoäthanol. Natriumsalz, farblos, Schmp.: 272–274° C (Zers.).

$C_{20}H_{22}O_4N Na$ (363) Ber.: Na 6,33 Gef.: Na 6,12 %

α, α -Diphenyl- α -(β -methylaminoäthoxy)-essigsäure (IV)

5 cm³ mono-Methylaminoäthanol wurden in 50 cm³ Benzol mit 1 g Natrium bis zur Auflösung des letzteren erwärmt. Hierauf wurden 5,2 g I in 20 cm³ Benzol zugesetzt und 30–60 Min. unter Rückfluß auf dem Drahtnetz erhitzt. Bereits in den ersten Minuten schied sich ein voluminöser Niederschlag aus, welcher allmählich kristalliner wurde. Nach Beendigung der Kochzeit wurde das ganze noch 1 Std. sich selbst überlassen, mit dem doppelten Volumen Äther versetzt und die Kristalle abgesaugt. Aus Alkohol und Äther Schmp.: 240–243° C (Zers.).

Natriumsalz ziemlich hygroskopisch, freie Säure Schmp.: 208–210° C (Zers.); Hydrobromid 194–196° C (Zers.).

$C_{17}H_{19}O_3N$ (285) Ber.: N 4,91 Gef.: N 4,95 %

α, α -Diphenyl- α -(β -äthylaminoäthoxy)-essigsäure (V)

Analog wie IV aus I und mono-Äthylaminoäthanol.

Natriumsalz hygroskopisch Schmp.: 250–252° C (Zers.).

$C_{18}H_{20}O_3N Na$ (321) Ber.: Na 7,16 Gef.: Na 7,21 %

α, α -Diphenyl- α -(β -aminoäthoxy)-essigsäure (VII)

12 cm³ Äthanolamin wurden mit 2 g Natrium in 100 cm³ absolutem Benzol bis zur Auflösung des letztes erhitzt, erkalten gelassen und portionsweise mit einer Lösung von 8 g I in 30 cm³ Benzol versetzt. Es wurde 1—2 Std. auf dem Drahtnetz unter Rückfluß erhitzt, abkühlen gelassen. Es bildeten sich zwei Schichten, eine untere schwere viskose und darüber eine Benzolschicht. Von der Benzolschicht wurde abdekantiert, die untere Schicht schließlich mit Äther verrührt, Äther abdekantiert und mit wenig absolutem Alkohol verrührt. Nach kurzer Zeit bildeten sich farblose Kristalle. Aus absolutem Alkohol und Äther umkristallisiert, Schmp.: 283—285° C (Zers.).

C₁₆H₁₆O₃N Na (293)

Ber.: Na 7,85

Gef.: Na 7,91 %

 α, α -Diphenyl- α -(β -dimethylaminoäthoxy)-essigsäurechlorid (IX)

3 g des Hydrochlorids von II wurden in 25 cm³ trockenem Chloroform suspendiert. In diese Suspension wurden 7 cm³ analysenreines Thionylchlorid unter Schütteln portionsweise eingetragen.

Hierauf wurde 1 Std. unter Rückfluß auf dem Wasserbade erwärmt und das Lösungsmittel sowie überschüssiges Thionylchlorid im Vakuum abdestilliert. Der ölige, viskose gelbe Rückstand wurde in 20 cm³ heißem absolutem Benzol aufgenommen und kristallisieren gelassen. Nach einigen Stunden schieden sich schöne nadelförmige farblose Kristalle ab, die erneut aus absolutem Benzol umkristallisiert bei 92—94° C (Zers.) schmolzen; stark hygroskopisch.

C₁₈H₂₀O₂NCl · HCl (354)

Ber.: N 3,95

Gef.: N 3,87 %

Hydrolyse: 0,5 g chlorwasserstoffsäure IX wurden einige Stunden in einer offenen Petrischale stehen gelassen. Bereits in der ersten Stunde verflüssigte sich alles, nach weiteren Stunden wurde alles fest und kristallin. Rohschmelzpunkt: 93—97° C, aus Alkohol und Äther Schmp.: 112—114° C, Hydrochlorid von II.

C₁₈H₂₁O₃N · HCl (335,5)

Ber.: N 4,17

Gef.: N 4,21 %

Durch Eintragen von IX in Wasser war die Hydrolyse bereits bei gewöhnlicher Temperatur innerhalb 10 Min. vollständig.

Veresterung: Je 1 g chlorwasserstoffsäures IX wurden in absolutem Äthanol, Methanol, iso-Propanol, n-Propanol, n-Butylalkohol, iso-Butylalkohol und iso-Amylalkohol eingetragen und 24 Std. bei gewöhnlicher Temperatur stehen gelassen. Hierauf wurde der Alkohol im Vakuum verdampft und der ölige viskose Rückstand in Wasser aufgenommen, alkalisch gemacht und ausgeäthert. Die Ester wurden in Form von gelben Ölen erhalten und gaben stark hygroskopische, praktisch nicht zur Kristallisation zu bringende Salze.

Ebenso ergaben Versuche, das Hydrochlorid von II bei Gegenwart von Salzsäuregas oder Schwefelsäure zu verestern, nicht kristallisierende schwere Öle, deren N-Elementaranalysen für die betreffenden zu erwartenden Ester befriedigende Resultate lieferten.

Amidierung: Das chlorwasserstoffsäure Salz von IX wurde sowohl in eine absolute alkoholische wie benzolische Lösung von folgenden Basen: Monomethylamin, Dimethylamin, Piperidin, Monoäthylamin, Diäthylamin, n-Butylamin und Dibutylamin, eingetragen. Es resultierten schwer bewegliche Öle, welche nicht kristallin erhalten werden konnten.

 β -Dimethylaminoäthyl-benzhydryläther (X)

10 g Natriumsalz von II wurden langsam im Ölbad auf 230—300° C erhitzt. Diese Masse farbte sich braun und ein gelbes Öl destillierte ab, das durch wiederholte Destillation gereinigt wurde. Kp.₂ = 160—165° C, Hydrochlorid: Schmp.: 160—162° C.

C₁₇H₂₁ON · HCl (291,5)

Ber.: N 4,80 %

Gef.: N 4,68 %

Analog dargestellt wurden:

β -Diäthylaminoäthyl-benzhydryl-äther (XI)

Hydrochlorid: Schmp.: 146—148° C.

$C_{18}H_{25}ON \cdot HCl$ (319,5) Ber.: N 4,38% Gef.: N 4,41%

β -Piperidinoäthyl-benzhydryl-äther (XII)

Hydrochlorid: Schmp.: 168—170° C.

$C_{20}H_{25}ON \cdot HCl$ (367,5) Ber.: N 4,22% Gef.: N 4,07%

β -Äthylamino-benzhydryläther (XIIa)

Hydrochlorid: Schmp.: 171—173° C.

$C_{17}H_{21}ON \cdot HCl$ (291,9) Ber.: N 4,80% Gef.: N 4,63%

β -Methylaminoäthyl-benzhydryläther (XIII)

Kp.₂ = 150—153° C, Hydrochlorid: Schmp.: 158—160° C.

$C_{16}H_{19}ON \cdot HCl$ (277,5) Ber.: N 5,44% Gef.: N 5,21%

Durch Erhitzung auf Temperaturen über ihren Schmelzpunkt lassen sich auch die Hydrochloride von II, III, VI und VIa zu den entsprechenden Benzhydryläthern spalten, nicht aber die Hydrochloride von IV, V und VII. Diese ergaben unter Ringschluß Diphenylmorpholinoverbindungen, über welche noch in einer anderen Arbeit berichtet werden soll.

α - α -Diphenyl- α -(dimethylamino)-essigsäure-(β -dimethylamino-äthyl)-ester (XV)

3 g α , α -Diphenyl- α -brom-essigsäure-(β -dimethylaminoäthyl)-ester wurden mit 5 g Dimethylamin in 40 cm³ trockenem Chloroform 5 Std. unter Rückfluß auf dem Dampfbade gekocht. Das Lösungsmittel wurde bei gewöhnlichem Druck auf dem Dampfbade abdestilliert, der Rückstand mit Wasser aufgenommen, alkalisch gemacht und ausgeäthert; Äther mit Natriumsulfat getrocknet, abdestilliert und der Rückstand in das Hydrochlorid überführt. Schmp.: 200—202° C (als Monohydrochlorid), Ausbeute 1,3 g.

$C_{20}H_{26}O_2N_2 \cdot HCl$ (362,5) Ber.: N 7,72% Gef.: N 7,53%

Wurde an Stelle des Bromderivates das Chlorderivat angewandt, also I, so war mindestens eine Kochzeit von 12—16 Std. zur völligen Umsetzung notwendig.

Analog dargestellt wurden:

α , α -Diphenyl- α -(diäthylamino)-essigsäure-(β -dimethyl-aminoäthyl)-ester (XVI)

Schmp.: 165—167° C (Zers.) des Dihydrochlorids, farblose Nadeln.

$C_{22}H_{30}O_2N_2 \cdot 2 HCl$ (427) Ber.: N 6,55% Gef.: N 6,31%

α , α -Diphenyl- α -(n-Butylamino)-essigsäure-(β -dimethylaminoäthyl)-ester (XVII)

Schmp.: 185—187° C (Zers.), ab 100° C Zusammenschrumpfung des Dihydrochlorids, farblose Nadeln.

$C_{22}H_{30}O_2N_2 \cdot 2 HCl$ (427) Ber.: N 6,55% Gef.: N 6,41%

α , α -Diphenyl- α -(n-dibutylamino)-essigsäure-(β -dimethylaminoäthyl)-ester (XVIII)

Schmp.: 169—172° C (Zers.) des Dihydrochlorids, farblose Nadeln.

$C_{26}H_{38}O_2N_2 \cdot 2 HCl$ (483) Ber.: N 5,79% Gef.: N 5,31%

α , α -Diphenyl- α -(piperidino)-essigsäure-(β -dimethylaminoäthyl)-ester (XI)

Schmp.: 173—175° C, ab 135° C bereits Veränderung des Dihydrochlorids.

$C_{23}H_{30}O_2N_2 \cdot 2 HCl$ (439) Ber.: N 6,37% Gef.: N 6,25%

α, α -Diphenyl- α -amino-essigsäure-(β -dimethyl-aminoäthyl)-ester (XIV)

4 g α, α -Diphenyl- α -chlor-essigsäure-(β -dimethylaminoäthyl)-ester-hydrochlorid wurden in einem Erlenmeyerkolben mit 50 cm³ konzentriertem Ammoniak übergossen und 3 Std. geschüttelt. Hierauf wurde das Ganze mehrere Stunden sich selbst überlassen. Die abgeschiedene ölige Schicht wurde ausgeäthert, Äther mit Natriumsulfat getrocknet und verdampft, Rückstand farbloses, schwer bewegliches Öl, das durch Aufnehmen mit Äther und Fällen mit ätherischer Salzsäure ins Hydrochlorid überführt wurde.

$C_{18}H_{22}O_2N_2 \cdot 2 HCl$ (371) Ber.: N 7,54% Gef.: N 7,43%

Wurde das Reaktionsgut täglich 2 Std. geschüttelt und etwa 14 Tage stehen gelassen, oder wurde das Reaktionsgut in einer Druckflasche mehrere Tage auf 50° C erhitzt, dann bildete sich α, α -Diphenyl- α -amino-acetamid vom Schmp. 143—145° C, das bereits auf einem anderen Wege erhalten wurde⁴). Letztere Substanz trat in kleinen Beträgen auch oft neben XIV auf.

 α, α -Diphenyl- α -(dimethylamino)-essigsäure-(β -diäthylaminoäthyl)-ester (XX)

Wurde analog dargestellt wie XV. Schmp.: 180—182° C des Monohydrochlorids.

$C_{22}H_{30}O_2N_2 \cdot HCl$ (390,5) Ber.: N 7,17% Gef.: N 7,04%

Bei Verwendung von α, α -Diphenyl- α -brom-essigsäure-(β -diäthylaminoäthyl)-ester (XXI) war auch hier die Kochzeit geringer als bei dem entsprechenden Chlorderivat. XXII wurde durch 24stündige Behandlung von α, α -Diphenyl- α -oxy-essigsäure-(β -diäthylaminoäthyl)-ester-hydrochlorid, dargestellt nach H. Horenstein und H. Pählicke⁵), mit Phosphortribromid in Benzol bei gewöhnlicher Temperatur erhalten. Zweckmäßigerweise war die Verwendung der freien Base zur Darstellung von XXII. Schmp.: 165—167° C des Hydrobromids.

$C_{26}H_{24}O_2NBr \cdot HBr$ (471) Ber.: N 2,97% Br 33,92%
Gef.: » 2,91% » 34,03%

⁴) J. H. Billmann und Ph. H. Hidy, J. Amer. chem. Soc. 65, 761 (1943).

⁵) Chem. Ber. 71, 1644 (1938).

Abgeschlossen am 20. Mai 1955