

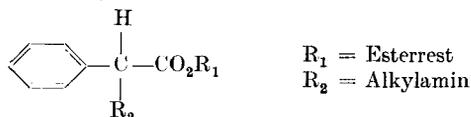
1190. Josef Klosa

Synthese von spasmolytisch wirkenden α -Aminoalkyl- α -phenylessigsäureestern

(Eingegangen am 24. März 1952)

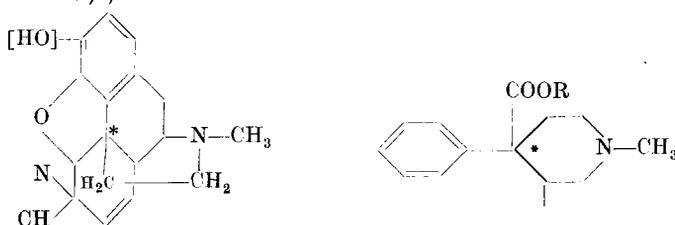
Es wird die Synthese einer Anzahl von α -Alkylamino- α -phenylessigsäureestern beschrieben, die spasmolytisch stark wie auch analgetisch schwach wirksam sind, pharmakologisch wie auch strukturell zu den Opiumalkaloiden eine gewisse Verwandtschaft zeigen.

In einer unserer früheren Arbeiten¹⁾ haben wir hervorgehoben, daß das α -Piperidino- α -phenylessigsäureamid neben einer starken spasmolytischen Wirkung auch eine analgetische besitzt, ebenso die Ester der α -Piperidino- α -phenylessigsäure bzw. α -Amino-phenylessigsäure. Auch das Vergiftungsbild nach Einverleibung toxischer Dosen entspricht weitgehend dem des Morphins. Bei untertödlichen Dosen zeigen die Tiere eine starke Erregung, laufen unablässig im Käfig umher und gleichzeitig heben Mäuse sehr eindrucksvoll den Schwanz empor. Sie zeigen weiter Zeichen eines Krampfes der Peronealmuskulatur. Aber auch der typische „Morphin-Schwanz“ ist zu beobachten, ein Phänomen, welches zuerst von *Straub-Herrmann*²⁾ entdeckt wurde. Diese und andere orientierende pharmakologischen Versuche haben den eindeutigen Charakter nicht allein einer Papperin-, sondern auch schwachen Morphinwirkung gezeigt. Es erschien daher angezeigt, weitere Derivate aufzubauen, so wurden durch Kondensation von α -Brom- α -phenyl-essigsäureestern mit Alkylaminen eine neue Anzahl¹⁾ von α -Alkylamino- α -phenyl-essigsäureestern:



aufgebaut, die sehr starke spasmolytische wie auch schwache analgetische Eigenschaften besitzen.

Betrachten wir die Morphin-Formel, sowie auch die Dolantin-Formel nach *Schaumann*^{3) 4)}



¹⁾ J. Klosa, Synthese von spasmolytisch wirkenden α -Piperidino- α -phenylessigsäureestern, Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. 285, 332 (1952).

²⁾ Biochem. Z. 39, 216 (1912); 41, 421 (1912).

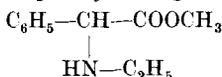
³⁾ O. Schaumann, Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Pathol. Pharmakol. 196, 109 (1940).

⁴⁾ R. Grewe, Angew. Chem. Ausg. A 59, 196 (1947).

so haben auch die neu aufgebauten Substanzen strukturell sowohl mit Morphin wie Dolantin eine gewisse Verwandtschaft. Man kann auch in den neuen Basen ein gewisses Grundskelett ersehen, nämlich „eine analgiphore“ Gruppe, die auch nach Aufhebung einiger Ringpartien im Morphin-Gerüst leicht zu erkennen ist. Außerdem fehlt den neuen Basen nur noch ein quartäres C-Atom, wie es in Morphin und Dolantin zu finden ist. (Das Kreuz gibt das quartäre C-Atom an.)

Beschreibung der Versuche

α -Äthylamino- α -phenyl-essigsäuremethylester

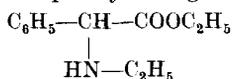


1 g Brom- α -phenyl-essigsäuremethylester wurden in 30 ccm abs. Benzol gelöst. Diese Lösung wurde 10 Min. mit 3 ccm 30%iger wäßriger Äthylamin-Lösung geschüttelt, 24 Stdn. stehen gelassen, 10 Min. auf 60° C erwärmt, mit 100 ccm Äther versetzt und mit 5 ccm 2 n Salzsäure ausgezogen. Die Salzsäurelösung wurde alkalisch gemacht und die milchig ausfallende Base ausgeäthert. Die ätherische Lösung wurde mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Es hinterblieb ein basisch riechendes Öl, welches durch Lösen in mit Salzsäure gesättigtem Alkohol und Fällen mit Äther in das Hydrochlorid übergeführt wurde. Fp. 187—188° C. Ausbeute: 0,8 g.

$\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{N} \cdot \text{HCl}$ (Mol. Gew.: 229,7) Ber.: N 6,1%; Gef.: N 6,02%

Ebenso mit gleichen Gewichtsmengen wurden dargestellt:

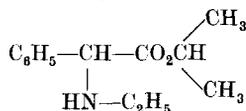
α -Äthylamino- α -phenyl-essigsäureäthylester



Ölige Base, Hydrochlorid Fp. 166—167° C.

$\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{N} \cdot \text{HCl}$ (Mol. Gew.: 243,7) Ber.: N 5,75%; Gef.: N 5,62%

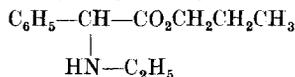
α -Äthylamino- α -phenyl-essigsäure-isopropylester



Ölige Base, Hydrochlorid Fp. 199° C.

$\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{N} \cdot \text{HCl}$ (Mol. Gew.: 257,7) Ber.: N 5,43%; Gef.: N 5,42%

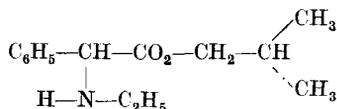
α -Äthylamino- α -phenyl-essigsäure-n-propylester



Ölige Base, Hydrochlorid Fp. 142° C.

$\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{N} \cdot \text{HCl}$ (Mol. Gew.: 257,7) Ber.: N 5,43%; Gef.: N 5,37%

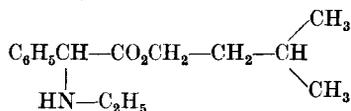
α -Äthylamino- α -phenyl-essigsäure-isobutylester



Ölige, eigenartige, etwas nach Buttersäure riechende Base, Hydrochlorid Fp. 152° C.

$\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{N} \cdot \text{HCl}$ (Mol. Gew.: 271,8) (Ber.: N 5,15%; Gef.: N 5,18%)

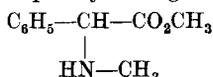
α -Äthylamino- α -phenyl-essigsäure-isoamylester



Ölige Base, Hydrochlorid Fp. 143° C.

$\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{N} \cdot \text{HCl}$ (Mol. Gew.: 285,8) Ber.: N 4,9%; Gef.: N 5,00%

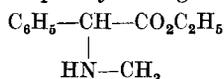
α -Methylamino- α -phenyl-essigsäure-methylester



Ölige Base, Hydrochlorid Fp. 155—156° C.

$\text{C}_{10}(\text{H}_{13}\text{O}_2\text{N} \cdot \text{HCl})$ (Mol. Gew.: 215,6) Ber.: N 6,50%; Gef.: N 6,38%

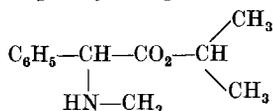
α -Methylamino- α -phenyl-essigsäure-äthylester



Ölige Base, Hydrochlorid Fp. ab 118° glasig, schmilzt bei 125° C. ,

$\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{N} \cdot \text{HCl}$ (Mol. Gew.: 229,7) Ber.: N 6,10%; Gef.: N 6,08%

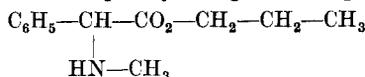
α -Methylamino- α -phenylessigsäure-iso-propylester



Ölige Base, Hydrochlorid Fp. 158—159° C.

$\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{N} \cdot \text{HCl}$ (Mol. Gew.: 243,7) Ber.: N 5,75%; Gef.: N 5,69%

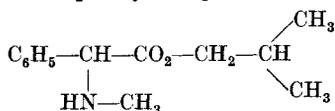
α -Methylamino- α -phenylessigsäure-n-propylester



Ölige Base, Hydrochlorid Fp. 127—129° C.

$\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{N} \cdot \text{HCl}$ (Mol. Gew.: 243,7) Ber.: N 5,75%; Gef.: N 5,73%

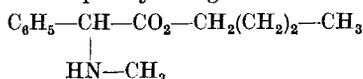
α -Methylamino- α -phenylessigsäure-iso-butylester



Ölige, eigenartig riechende Base. Hydrochlorid Fp. 144—145° C.

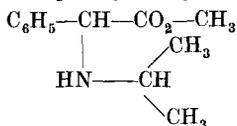
$\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{N} \cdot \text{HCl}$ (Mol. Gew.: 257,7) Ber.: N 5,44%; Gef.: N 5,42%

α -Methylamino- α -phenylessigsäure-n-butylester

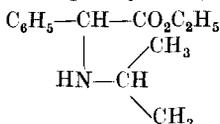


Ölige, eigenartig riechende Base, Hydrochlorid: Sternchen, Fp. 104—106° C.

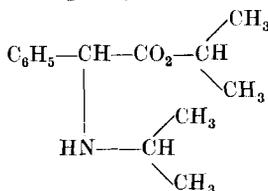
$\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{N} \cdot \text{HCl}$ (Mol. Gew.: 257,7) Ber.: N 5,44%; Gef.: N 5,46%

α -Isopropylamino- α -phenyllessigsäure-methylester

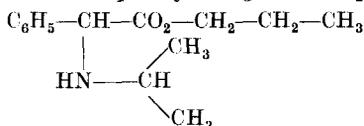
Ölige Base, Hydrochlorid Fp. 182—183° C.

 $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{N} \cdot \text{HCl}$ (Mol. Gew.: 243,6) Ber.: N 5,75%; Gef.: N 5,58% α -Isopropylamino- α -phenyllessigsäureäthylester

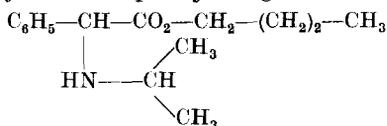
Ölige Base, Hydrochlorid Fp. 145—146° C.

 $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{N} \cdot \text{HCl}$ (Mol. Gew.: 257,3) Ber.: N 5,49%; Gef.: N 5,44% α -Isopropylamino- α -phenyllessigsäure-iso-propylester

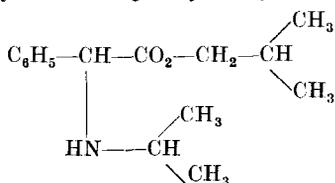
Ölige Base, Hydrochlorid Fp. 154—156° C.

 $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{N} \cdot \text{HCl}$ (Mol. Gew.: 271,3) Ber.: N 5,16%; Gef.: N 5,38% α -Isopropylamino- α -phenyllessigsäure-n-propylester

Ölige Base, Hydrochlorid Fp. 154—156° C.

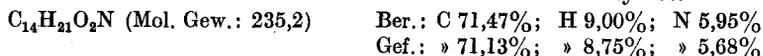
 $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{N} \cdot \text{HCl}$ (Mol. Gew.: 271,3) Ber.: N 5,16%; Gef.: N 5,37% α -Isopropylamino- α -phenyllessigsäure-n-butylester

Ölige Base, Hydrochlorid Fp. 142—144° C.

 $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{N} \cdot \text{HCl}$ (Mol. Gew.: 285,4) Ber.: N 4,90%; Gef.: N 5,04% α -Isopropylamino- α -phenyllessigsäure-iso-butylester

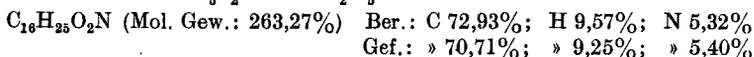
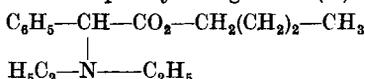
zichtet werden. Die Reinigung der Basen für die Analysen erfolgte nach folgender Arbeitsweise:

1 g Brom-phenylelessigsäure-(n)-butylester wurden in 30 ccm Benzol gelöst. Die Lösung wurde 20 Min. mit 3 ccm 30%iger Äthylaminlösung geschüttelt, 24 Stdn. stehen gelassen, 5 Min. auf dem Dampfbade erwärmt und schließlich wurde alles mit dem dreifachen Volumen Äther versetzt. Von dem ausfallenden Salz (Äthylaminohydrobromid) wurde abfiltriert. Filtrat wurde mit 2 n Salzsäure ausgezogen, der salzsaure Auszug nach der Filtration alkalisch gemacht. Die milchige Trübung wurde ausgeäthert, Äther mit Natriumsulfat getrocknet, verdampft und der ölige Rückstand 10 Min. zur Verteilung von Äthylamin mit einem Luftstrom behandelt. Das Öl wurde sodann analysiert.

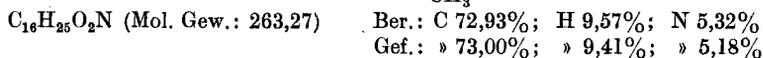
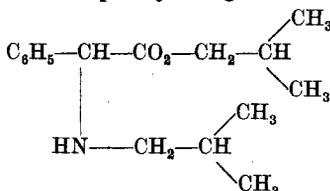


Nach gleicher Arbeitsweise wurden die Basen der nichtfaßbaren Hydrobromide und Hydrochloride analysiert:

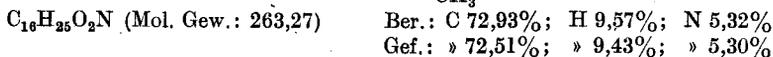
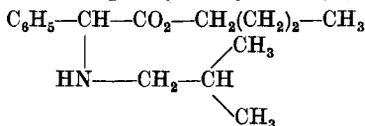
α -Diäthylamino- α -phenylelessigsäure-(n)-butylester



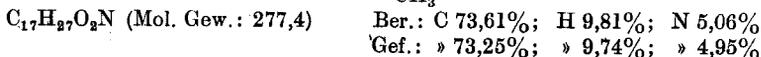
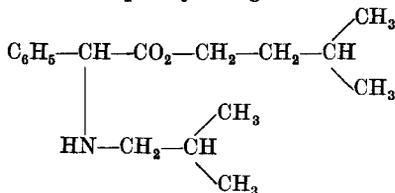
α -Isobutylamino-phenylelessigsäure-iso-butylester



α -Isobutylamino- α -phenylelessigsäure-(n)-butylester



α -Isobutylamino- α -phenylelessigsäure-iso-amylester



Zur pharmakologischen Untersuchung wurden die letztgenannten Basen mit 0,2 n Salzsäure neutralisiert, so daß eine Lösung eintrat. Die Lösungen wurden 1 : 100 bis 1 : 10000 mit Wasser verdünnt.