197. Synthese und Antihistaminwirkung einiger Alkaminäther von α-substituierten Benzylalkoholen

von **J. Büchi, Charlotte Studer**[1]**, R. Lieberherr und H. Lauener.**

(12. VI. 51.)

A. Einleitung.

Der Begriff „Antihistaminica" umfasst eine Reihe von Substanzen verschiedener Körperklassen, welche an und für sich keine spezifische Wirkung auf den normalen Organismus ausüben, jedoch charakterisiert werden durch ihren curativen und präventiven Effekt, welchen sie im Verlaufe einer Histaminvergiftung zeigen. Diese Vergiftungserscheinungen manifestieren sich in einer generellen Störung des autonomen Nervensystems, gekennzeichnet durch starke Blutdrucksenkung, Spasmen der glatten Muskulatur und Steigerung der Kapillarpermeabilität. Es war deshalb naheliegend, ihre Behebung vorerst mit Substanzen zu versuchen, welche, wie die Sympathicolytica, Sympathomimetica und Spasmolytica eine Wirkung auf das autonome Nervensystem ausüben. Nach wenig erfolgreichen Versuchen mit den sympatholytisch wirksamen Benzodioxanen hatte *Bovet*[2]) bei den chemisch nahe verwandten Phenoläthern (I) erstmals einen spezifischen Histaminantagonismus entdeckt. Die systematische Bearbeitung dieser Körperklasse und ihre Ausdehnung auf die Anilinderivate führten dann zur Synthese der ersten klinisch brauchbaren Verbindung, welche unter dem Namen Antergan (II)[3]) zur therapeutischen Verwendung kam. Um die toxischen Nebenwirkungen zu vermindern, wurden in der Folge in der Äthylendiamin-Reihe eine riesige Zahl verschiedenartigster Substitutionsprodukte hergestellt, wobei einige recht gut wirksame Produkte entstanden, von denen wir nur Pyribenzamin[4]), Neo-Antergan[5]) Synopen[6]), Neo-Hetramin[7]), Thenylen[8]) und Novargeno[9]) als die wichtigsten Vertreter nennen wollen.

Im Bestreben, noch wirksamere und speziell besser verträgliche Antihistaminica zu finden, wurde seither eine sehr grosse Zahl von Verbindungen der verschiedensten Körperklassen hergestellt und untersucht. Von den klinisch zur Verwendung gelangten Produkten gehört das Antistin (III)[10]) in die Imidazolinreihe, das Chlorocyclicin (IV)[11]) ist ein Piperazinderivat und das Phenergan (V)[12]) enthält einen Phenothiazinkern. Das Thephorin (VI)[13]), ein neues wirksames Antihistaminicum, enthält interessanterweise keine offene Äthylendiamin-Kette mehr, sondern ist das N-Methyl-9-phenyl-2,3,4,9-tetrahydro-2-azafluoren. Im Benadryl (VII)[14]) liegt ein basisch substituierter Benzhydryläther vor.

[1]) *Charlotte Studer*, Diss. E.T.H. Zürich 1951 (im Druck).

[2]) *Bovet*, C. r. soc. biol. **124**, 547 (1937).

[3]) *Halpern*, Arch. int. Pharmacodyn. Thér. **68**, 339 (1942).

[4]) *Mayer* et al., Science **102**, 93 (1945).

[5]) *Bovet*, C. r. soc. biol. **138**, 99 (1944).

[6]) *Clark* et al., J. Org. Chem. **14**, 216 (1949).

[7]) *Viaud*, J. am. med. Assoc. **139**, 1148 (1949); Prod. pharm. **2**, 53 (1947).

[8]) *Weston*, Am. Soc. **69**, 980 (1947); *Kyrides* et al., Am. Soc. **69**, 2239 (1947).

[9]) *Garcia de Jalon*, Farmacoterap. actual **3**, 98 (1946); ref. in *Chem. Abstr.* **40**, 3892 (1947).

[10]) *Klarer & Urech*, Helv. **27**, 1762 (1944); *Meier & Bucher*, Schweiz. med. Wschr. **76**, 294 (1946).

[11]) *Hamlin*, Am. Soc. **71**, 2731 (1949).

[12]) *Viaud*, Prod. Pharm. **2**, 53 (1947).

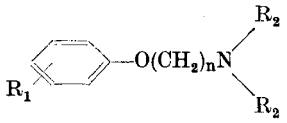
[13]) *Lehmann*, J. Pharmacol. **92**, 249 (1948).

[14]) *Loew*, J. Pharmacol. **83**, 120 (1945).

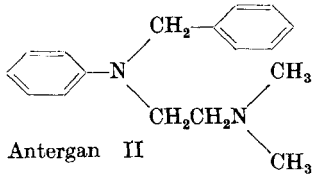
Die Benadryl-Molekel wurde ebenfalls auf verschiedenste Weise modifiziert, wobei man mit dem Linadryl (VIII)[1]) und dem Decapryn (IX)[2]) zwei gut wirksame Produkte mit verbesserter Verträglichkeit gefunden hat.

Trotz diesen vielfältigen Arbeiten erfüllt noch keines der bis heute therapeutisch verwendeten Produkte alle an ein ideales Antihistaminicum gestellten Forderungen. Eine der wichtigsten ist die, dass die Präparate bei maximaler Antihistaminwirkung keine weitern pharmakodynamischen Wirkungen ausüben sollten, die beim klinischen Gebrauch mannigfaltige und unangenehme Nebenwirkungen auslösen.

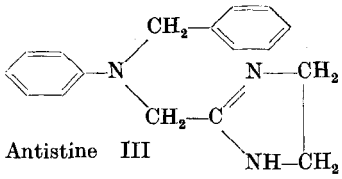
Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der Darstellung und pharmakologischen Untersuchung von Verbindungen vom Typus des Benadryls (VII), wobei der Einfluss der Einführung verschiedener



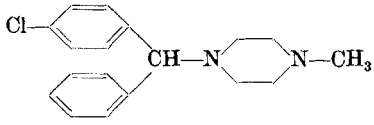
Phenoläther I



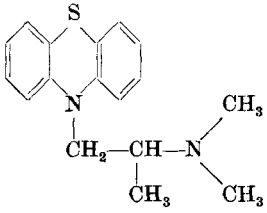
Antergan II



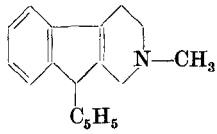
Antistine III



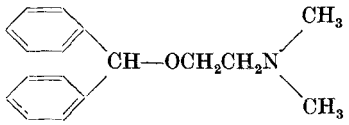
Chlorocyclicin IV



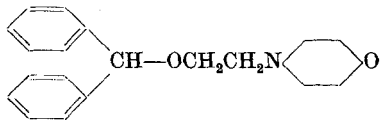
Phenergan V



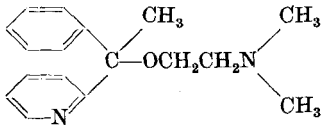
Thephorin VI



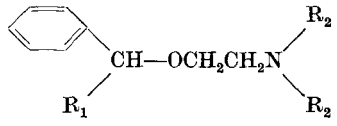
Benadryl VII



Linadryl VIII



Decapryn IX



Stoffgruppe X

[1]) *Gruhzit* et al., J. Pharmacol. **89**, 227 (1947).

[2]) *Sperber*, Am. Soc. **71**, 887 (1949); *Bernstein & Feinberg*, J. Lab. Clin. Med. **33**, 325 (1948).

Substituenten an einem Phenylkern, des Ersatzes eines Phenylrestes durch einen Isopropyl-, Dimethylaminomethyl-, Benzyl- oder Cyclohexyl-Rest und der Einführung verschiedenartiger Aminoalkoholkomponenten auf die Antihistaminwirkung studiert wurde (Stoffgruppe X).

B. Synthese der Alkaminäther von α-substituierten Benzylalkoholen.

Zu den gewünschten basischen Äthern der α-substituierten Benzylalkohole kann man gelangen: 1. durch Kondensation eines α-substituierten Benzylchlorids mit einem N-substituierten Aminoalkohol unter Zusatz eines säurebindenden Mittels; 2. durch Kondensation eines Alkalimetallsalzes eines α-substituierten Benzylalkohols mit einem N-substituierten Aminoalkyl-halogenid. Beide Methoden bieten bei sorgfältiger Durchführung keine Schwierigkeiten. Wir benützten den 2. Weg zur Synthese dieser Äther, da die N-alkylierten Aminoäthyl-chloride aus den entsprechenden Aminoalkoholen in genügender Menge leicht zugänglich sind, während die sekundären Carbinole bei dieser Methode ohne weitere Zwischenstufe direkt verwendet werden konnten.

Orientierende Versuche bei der Darstellung von Benadryl ergaben, dass die Verwendung von Natriumamid bei der Kondensation der sekundären Carbinole mit den N-substituierten Aminoalkylchloriden nicht so günstig ist, wie die Überführung der Carbinole in die Natriumsalze und deren anschliessende Umsetzung mit frisch hergestelltem Aminoalkylchlorid.

Die für unsere Synthesen benötigten sekundären Carbinole liessen sich ohne Schwierigkeiten entweder durch die *Grignard*-Reaktion oder durch Reduktion der nach dem Verfahren von *Friedel-Crafts* hergestellten Ketone erhalten. Nur bei der Darstellung des Dimethylaminomethyl-phenyl-carbinols wählten wir einen andern Weg.

Durch Einwirkung von Alkyl- oder Arylmagnesiumbromid auf Benzaldehyd konnten wir mit der *Grignard*-Reaktion folgende sekundäre Carbinole herstellen: Isopropyl-phenyl-carbinol[1]), Cyclohexyl-phenyl-carbinol[2]), Benzyl-phenyl-carbinol[3]) und α-Naphtyl-phenyl-carbinol[4]). Durch Umsetzung von Phenylmagnesiumbromid mit 4-Dimethylamino-benzaldehyd erhielten wir das 4-Dimethylamino-

---

[1]) *Grignard*, Ann. chim. [7] **24**, 467 (1901).

[2]) *Sabatier & Mailhe*, C. r. **139**, 345 (1902); Ann. chim. [8] **10**, 538 (1907).

[3]) *Hell, B.* **37**, 456 (1904).

[4]) *Acree*, B. **37**, 2757 (1905).

benzhydrol[1]). Das 4-Phenyl-benzhydrol stellten wir dagegen durch Reduktion von 4-Phenyl-benzophenon mit Natriumamalgam in alkoholischer Kalilauge her[2]). Ganz ähnlich konnte das 4-Äthyl-benzhydrol durch Reduktion von 4-Äthyl-benzophenon erhalten werden. Um zum Dimethylaminomethyl-phenyl-carbinol zu gelangen, stellten wir vorerst nach *Tiffeneau*[3]) aus Styrol und Jod in Gegenwart von Quecksilberoxyd das Jodmethylphenyl-carbinol her, das dann mit Dimethylamin in das gewünschte Carbinol übergeht.

Die zweite Komponente, die wir zur Verätherung benötigten, die N-substituierten Aminoäthylchloride konnten leicht aus den entsprechenden Aminoalkoholen durch Kochen mit Thionylchlorid gewonnen werden[4])[5]). N-substituierte Aminoäthylchloride können in Form ihrer stabilen Hydrochloride aufbewahrt werden, während sie als freie Basen sehr unbeständig sind und deshalb erst unmittelbar vor der Verwendung freigesetzt werden dürfen[9]).

Experimenteller Teil.

Die Schmelzpunkte sind auf dem *Kofler*-Block bestimmt und korrigiert. Die Mikroanalysen wurden von Fräulein *G. Aebi* im Organisch-technischen Mikrolaboratorium und von Herrn *Manser* im Organisch-analytischen Mikrolaboratorium der ETH. in Zürich ausgeführt.

2-Dimethylaminoäthyläther des α-Naphtyl-phenyl-carbinols. Zur Gewinnung des Natriumsalzes des α-Naphtyl-phenyl-carbinols rührten wir 9 g dieses Carbinols mit 0,9 g pulverisiertem Natrium in 100 cm³ absolutem Toluol während 16 Stunden bei einer Temperatur von 100—110°. Dann wurden in der Kälte 6,6 g 2-Dimethylamino-1-chloräthan in absolutem Toluol zugegeben und die Mischung nach beginnendem Ausfallen von Kochsalz während 20 Stunden in gelindem Sieden gehalten. Aus dem gekühlten Reaktionsgemisch wuschen wir dasKochsalz mit Wasser aus und isolierten den basischen Äther durch mehrmaliges Extrahieren mit 2-n. Salzsäure. Die salzsaure Lösung wurde durch Extraktion mit Äther von nicht basischen Produkten getrennt, hierauf unter Kühlung mit Pottasche alkalisch gemacht und die ausgefallene Base mit Äther extrahiert. Nach dem Trocknen der Ätherlösung über geglühter Pottasche und Verdampfen des Äthers blieb ein gelbliches, ziemlich zähflüssiges Öl zurück, das bei 145—146° bei 0,01 mm destillierte. Ausbeute = 39,3%.

3,680 mg Subst. gaben 11,148 mg CO_2 und 2,480 mg H_2O

$C_{21}H_{23}ON$ Ber. C 82,67 H 7,54% Gef. C 82,58 H 7,59%

Hydrochlorid. Durch Einleiten von trockenem Salzsäure-Gas in eine absolute Ätherlösung der Base unter Eiskühlung erhielten wir einen weissen amorphen Niederschlag, der aus Alkohol-Äther in weissen Nadeln auskristallisierte. Nach 3maligem Umkristallisieren aus Alkohol-Äther schmolz das Hydrochlorid bei 145—146°.

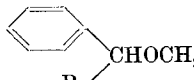
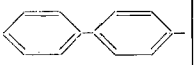
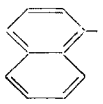
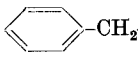
Alle übrigen Alkylaminäther werden auf analoge Weise hergestellt. Die physikalischen Eigenschaften und die Werte der Mikroanalysen sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

---

[1]) *Sachs*, B. **37**, 1742 (1904).
[2]) *Bachmann*, Am Soc. **55**, 772 (1933).
[3]) *Tiffeneau*, C. r. **145**, 811 (1907).
[4]) *Maréchal & Bagot*, Ann. pharm. franç. **4**, 172 (1946).
[5]) *Rappai*, Diss. ETH. Zürich, S. 55 (1946).

Tabelle 1.

Eigenschaften der Alkaminäther von α-substituierten Benzylalkoholen.

				Mikroanalysen der Basen				Ausbeute in %[1]
R_1	R_2	Sdp. (mm) Base	Smp.[4] Hydrochl.	% C ber.	% C gef.	% H ber.	% H gef.	
	-$N(CH_3)_2$	96° (0,01)	129°	78,11	78,25	10,41	10,30	32,5
,,	-Piperidino	115° (0,005)	191—192	79,67	78,85	10,36	10,30	36,4
,,	-Pipecolino(α)	130° (0,05)	—	79,95	79,90	10,54	10,58	42
C_2H_5-	-$N(CH_3)_2$	114° (0,001)	—	80,51	80,82	8,89	9,05	36,6
,,	-Piperidino	140° (0,01)	112—113°	81,68	81,76	9,03	9,00	31,5
,,	-Pipecolino(α)	143° (0,03)	—	81,84	81,69	9,25	9,08	38,4
	-$N(CH_3)_2$	178° (0,01)	131—132°	83,34	83,58	7,60	7,51	28,9
,,	-Pyperidino	189° (0,01)	195—196°	76,54[2]	76,62	7,38[2]	7,52	30
,,	-Pipecolino(α)	199° (0,05)[3]	—	84,11	84,20	8,11	8,18	25,3
	-$N(CH_3)_2$	146° (0,01)	145—146°	82,58	82,67	7,59	7,54	39,3
,,	-Piperidino	167° (0,005)	129—130°	83,43	83,61	7,87	7,87	28,4
,,	-Pipecolino(α)	161° (0,01)	—	83,52	83,30	8,13	8,18	25,5
	-$N(CH_3)_2$	104° (0,01)	123°	80,25	80,26	8,60	8,69	45,6
,,	-Piperidino	124° (0,01)	111—112°	81,50	81,39	8,79	8,52	36,5
$(CH_3)_2N$-	-$N(CH_3)_2$	136° (0,03)	—	76,46	76,51	8,78	8,68	30,4
,,	-Pipecolino(α)	142° (0,1)	—	78,36	77,82	9,15	9,25	12
$(CH_3)_2CH$-	-$N(CH_3)_2$	82° (0,01)	—	75,97	75,76	10,48	10,31	28
,,	-Piperidino	107° (0,05)	—	78,18	77,61	10,41	10,04	36,9
,,	-Pipecolino(α)	111° (0,05)	—	78,49	78,15	10,61	10,44	45
$(CH_3)_2NCH_2$-	-$N(CH_3)_2$	77° (0,01)	—	71,13	71,36	10,23	9,99	27
,,	-Piperidino	94° (0,03)	92°	73,86	73,75	10,21	9,94	30,7
,,	-Pipecolino(α)	105° (0,001)	—	74,43	74,25	10,31	10,01	28,4

[1]) Die Ausbeuten beziehen sich auf die letzte Stufe der Synthese (Verätherung).

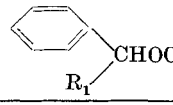
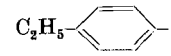
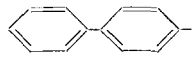
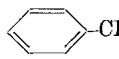
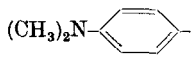
[2]) Diese Analysenwerte gelten für das Hydrochlorid.

[3]) Diese Base erstarrte nach der Destillation und zeigte einen Smp. von 52—53°.

[4]) Nicht alle Hydrochloride konnten kristallin erhalten werden. In diesem Falle wurden die Basen in wässeriger verd. Salzsäure gelöst und die annähernd neutralen, sterilisierten Lösungen zur pharmakologischen Prüfung gegeben.

Tabelle 2.

Antihistamin- und spasmolytische Wirkung einiger Alkaminäther von α-substituierten Benzylalkoholen.

		Negativer Logarithmus der krampflösenden Minimalkonzentration[1])	
R_1	R_2	Histamin-krampf	Acetylcholin-krampf
	-$N(CH_3)_2$ = (Benadryl)	8,2	6,4
	-$N(CH_3)_2$	6,4	6,4
,,	-Piperidino	6,4	7,6
,,	-Pipecolino(α)	6,4	6,4
	-$N(CH_3)_2$	7,4	6,2
,,	-Piperidino	6,2	5,6
,,	-Pipecolino(α)	6,2	5,2
	-$N(CH_3)_2$	5,8	5,8—5,2
,,	-Piperidino	6,4	5,2
,,	-Pipecolino(α)	5,6	6,2—5,6
	-$N(CH_3)_2$	6,4	5,8—5,2
,,	-Piperidino	6,4—5,8	5,8
,,	-Pipecolino(α)	5,6	5,0
	-$N(CH_3)_2$	6,4	5,2—4,6
,,	-Piperidino	5,8	4,6
	-$N(CH_3)_2$	5,0	5,0
,,	-Pipecolino(α)	5,0	5,6
$(CH_3)_2CH$–	-$N(CH_3)_2$	5,2	4,6
,,	-Piperidino	5,2	5,8
,,	-Pipecolino(α)	5,2	5,8
$(CH_3)_2N$–CH_2–	-$N(CH_3)_2$	7,4—6,8	5,0
,,	-Piperidino	5,0	5,0
,,	-Pipecolino(α)	5,0	5,0

[1]) Die pharmakologischen Prüfungen wurden am Ileum von Meerschweinchen durchgeführt. Wirkung = 8,2 heisst z. B., dass 1 g Substanz gelöst in $10^{8,2}$ cm³ Wasser gerade noch krampflösende Wirkung besitzt.

C. Ergebnis der pharmakologischen Prüfungen.

Die pharmakologische Untersuchung der dargestellten Verbindungen wurde im pharmakologischen Laboratorium der *Dr. A. Wander AG.* in Bern von Herrn Dr. *H. Lauener* durchgeführt, wofür an dieser Stelle der herzlichste Dank ausgesprochen sei. Die Präparate wurden am isolierten Meerschweinchen-Ileum geprüft. Eine Zusammenstellung der Resultate findet sich in Tabelle 2.

In keinem Falle erreichte eine der untersuchten Verbindungen die Wirksamkeit des Benadryls als Antihistaminicum. Dagegen war die Schutzwirkung der dargestellten Produkte gegen Acetylcholinkrampf von der gleichen Grössenordnung wie diejenige des Benadryls. Die stärkste Antihistaminwirkung zeigt der Dimethylaminoäthyläther des 4-Äthyl-benzhydrols, der aber auch dem Benadryl chemisch sehr nahe steht. In bezug auf Wirkungsänderung durch Substitution eines Phenylkerns in der Benadryl-Molekel durch andere Reste lässt sich an Hand unserer Versuchsreihe keine Gesetzmässigkeit ableiten. Der Ersatz der Dimethylamino-Gruppe durch Piperidino- oder Pipecolino-Reste bringt keine Vorteile, sondern mindert durchwegs die Antihistaminwirkung des Dimethylamino-Derivates.

D. Zusammenfassung.

Es wird die Darstellung von Dimethylamino-, Piperidino- und α-Pipecolino-äthyläthern einiger α-substituierter Benzylalkohole beschrieben. Die hergestellten Verbindungen besitzen alle Antihistamin- und spasmolytische Wirkung. Ihre Antihistaminwirkung steht etwas hinter derjenigen des Benadryls zurück, während die antagonistische Wirkung gegen Acetylcholin-Spasmen von der gleichen Grössenordnung ist wie diejenige des Benadryls.

Pharmazeutisches Institut
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich,
und
Wissenschaftliche Forschungsabteilung
der *Dr. A. Wander AG.*, Bern.