

1647. Benno Reichert und H. Schäfer

Über einige Derivate der 3-Benzyltetronsäure.

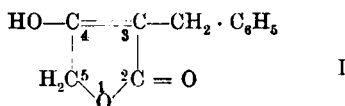
I. Mitteilung

Tetronsäurederivate

Aus dem Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München
und dem Laboratorium Dr. Schuler und Lange, Hamburg

(Eingegangen am 18. Oktober 1957)

Die seit länger Zeit bekannte, von R. Moscheles und H. Cornelius¹⁾ erstmalig beschriebene 3-Benzyltetronsäure (I)



hat in neuerer Zeit durch die Arbeiten von H. Hofmann²⁾ und seinen Mitarbeitern K.-H. Boltze, K.-H. Chemnitz die Aufmerksamkeit der Pharmakologen und Chemiker auf sich gelenkt.

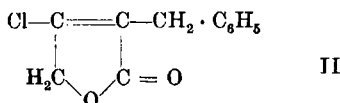
Die Autoren konnten nämlich zeigen, daß das Natriumsalz der Verbindung I die bemerkenswerte Eigenschaft eines Lösungsvermittlers für Aminophenazon besitzt. Dabei entfaltet die Kombination 3-Benzyltetronsäure-Aminophenazon eine stärkere analgetische Wirkung als die Summe der Einzelkomponenten. Die Verbindung I vermag ferner die erregende Wirkung des Aminophenazons zu antagonisieren; sie soll bei geringer Toxizität eine ausgezeichnete Verträglichkeit zeigen.

Im folgenden wird über Untersuchungen berichtet, die mit dem Ziel durchgeführt wurden, Derivate der bislang nicht näher studierten 3-Benzyltetronsäure darzustellen, von denen man sich eine gute Wirkung als Potenzierer für Analgetika erhoffen konnte.

Als starke Säure bildet der Körper I, dessen Darstellung erheblich verbessert werden konnte, mit anorganischen und organischen Basen wohldefinierte Salze, die je nach der Art der basischen Komponente eine mehr oder weniger ausgeprägte Eigenschaft als Lösungsvermittler gegenüber Aminophenazon besitzen.

Näheres hierüber findet sich in einer gesonderten Mitteilung.

Die in 4-Stellung der Verbindung I befindliche enolische Hydroxylgruppe läßt sich durch Halogen ersetzen. Bei der energischen Einwirkung von Phosphorpentachlorid auf den in Chlorbenzol gelösten Körper I erhält man in mäßiger Ausbeute die Substanz II.

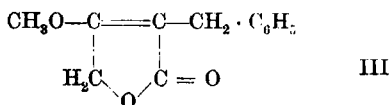


¹⁾ Robert Moscheles und Hans Cornelius, Ber. dtsh. chem. Ges. 21, 2609 (1888).

²⁾ H. Hofmann, K. H. Boltze, K. H. Chemnitz, Arzneimittel-Forsch. 6, 208 (1956).

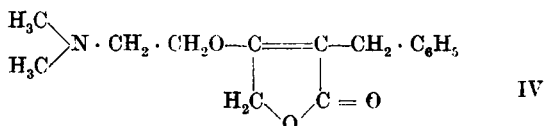
Im Körper II ist das Halogen sehr fest gebunden. Sein Ersatz durch organische Basen gelingt nicht. Demzufolge brachten auch Versuche, den Körper II als Ausgangsmaterial zur Gewinnung von in 4-Stellung substituierten Äthern der 3-Benzyltetronsäure einzusetzen, nur bescheidene Erfolge.

Mit Natriummethylat in Methanol erhält man aus II den Äther III,



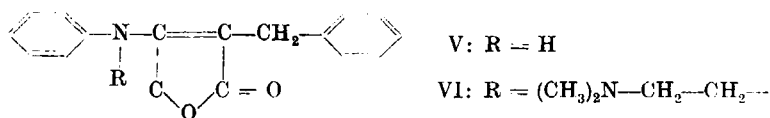
der auch durch Umsetzung von I mit Dimethylsulfat zugänglich ist. Die Einwirkung von 66%iger Bromwasserstoffsäure auf III liefert unter Spaltung des Äthers 3-Benzyltetronsäure (I).

Ein Umsatz der Chlorverbindung II mit Dimethylaminoäthanol-Natrium, der zum Äther IV



führen sollte, ergab nur harzige Produkte.

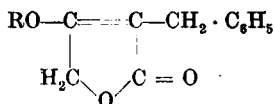
Durch Umsetzung von I mit Anilin wurde nach *L. Wolff*³⁾ das Benzyltetronsäure-Anilid (V) erhalten. Mit Natriumoxyd oder Natriumamid in siedendem Toluol bildet sich aus V das Natriumsalz. Der Tetronsäurering bleibt hierbei weitgehend stabil. Die weitere Umsetzung mit β -Dimethylaminoäthylchlorid führt zum α -Benzyltetronsäure-N- β -dimethylamino-äthylanilid VI.



Benzyltetronsäureanilid V wird durch Erhitzen mit 15%iger Salzsäure fast quantitativ in Anilin und I gespalten. Die gleiche Hydrolyse tritt bei VI auf. Nach halbstündigem Kochen von VI mit 15%iger Salzsäure erhält man I in nahezu theoretischer Ausbeute.

Läßt man auf die Natriumverbindung der 3-Benzyltetronsäure (I) oder auf die in Pyridin gelöste Säure Säurechloride einwirken, so reagiert die enolische Hydroxylgruppe des Tetronsäureringes unter Esterbildung. Durch Umsetzung mit Benzoylchlorid, Phenyllessigsäurechlorid, p-Nitrobenzoylchlorid und 2,4-Dinitrobenzoylchlorid mit I bzw. seinem Natriumsalz erhält man die entsprechenden Ester VII, VIII, IX und X:

³⁾ *L. Wolff*, Liebigs Ann. Chem. 399, 309 (1913).

VII: R = —CO · C₆H₅IX: R = —CO · C₆H₄ (NO₂) (4)VIII: R = —CO—CH₂ · C₆H₅X: R = —CO · C₆H₃ (NO₂)₂ (2,4)

Bemerkenswerte therapeutische Effekte besitzen die Substanzen VII, VIII, IX und X nicht.

Beschreibung der Versuche

3-Benzyltetronsäure (I):

Zur Darstellung der 3-Benzyltetronsäure löst man 200 g Benzylacetessigester in 270 ml Chloroform und versetzt bei einer Temperatur von —5° bis 0° unter Rühren mit einer Lösung von 160 g Brom in 80 ml Chloroform. Nach der Zugabe der Bromlösung läßt man 1 Stunde bei Zimmertemperatur stehen und destilliert anschließend das Lösungsmittel ab. Wenn das Chloroform, zuletzt im Wasserstrahlvakuum auf dem siedenden Wasserbad, entfernt ist, wird im Ölbad 2 Stunden auf 120 bis 140° erhitzt. Durch Anlegen von Vakuum werden das bei der Laktonisierung entstehende Äthylbromid sowie gasförmige Nebenprodukte entfernt. Das nach dem Erkalten fest werdende braune Rohprodukt löst man zur Reinigung in 1000 ml 10%iger Kaliumcarbonatlösung, behandelt in der Hitze mit Kohle und fällt die 3-Benzyltetronsäure nach der Filtration mit verdünnter Schwefelsäure. Die Rohausbeute beträgt 66% d. Th. Nach dem Umlösen aus Alkohol oder Wasser erhält man fettig sich anfühlende glänzende Blättchen vom Schmp. 167,5° *). C₁₁H₁₀O₃ (Mol.-Gew. 190,2).

Ber.: C 69,53

H 5,31

Gef.: „ 69,01

„ 5,19

70,03

5,44

Salze der 3-Benzyltetronsäure (I)

1. Natriumsalz der 3-Benzyltetronsäure

190 g 3-Benzyltetronsäure werden in 400 ml Isopropanol in der Siedehitze gelöst und mit einem heißen, gut emulgierten Gemisch von 54 g Natriummethylat in 150 ml Isopropanol bei 40 bis 80° unter Rühren versetzt. Nachdem eine klare Lösung entstanden ist, läßt man ½ Stunde unter Rückfluß kochen und stellt zur Kristallisation beiseite. Das auskristallisierte Natriumsalz wird bei 70 bis 100° getrocknet. Die Ausbeute beträgt 78%. Mol.-Gew. 212,2.

 $\lambda_{\text{max}} = 259 \text{ m}\mu$ $\log \varepsilon = 4,40$

gemessen in n/20 NaOH **)

2. Magnesiumsalz der 3-Benzyltetronsäure

20 g 3-Benzyltetronsäure werden mit 10 ml Magnesiumcarbonat und 100 ml Wasser etwa ½ Stunde unter Ersatz des verdampfenden Wassers in schwachem Sieden erhalten. Nach dem Filtrieren dampft man auf dem Wasserbad ein. Aus dem sirupösen Rückstand scheiden sich allmählich lange Nadeln ab, die sich miteinander verflechten. Nach einigen Tagen ist der Rückstand völlig durchkristallisiert. Die Ausbeute an trockenem Produkt beträgt 18,9 g. Mol.-Gew. 414,6.

*) Die Schmelzpunkte der Salze sind in der offenen Kapillare im Thiele-Schmelzpunktapparat bestimmt worden, die der übrigen Verbindungen auf der Kofler-Heizbank. Alle Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

**) Über die Absorptionsspektren einer Anzahl von Tetronsäurederivaten und beobachteten Anomalien wird in einer gesonderten Mitteilung berichtet werden. — Die UV-Spektren sind im Beckman-Spektrophotometer DUV gemessen.

3. n-Propylaminsalz der 3-Benzyltetronsäure

19 g 3-Benzyltetronsäure und 5,9 g n-Propylamin werden in 10 ml Äther zusammengegeben und längere Zeit miteinander verrührt. Das Propylaminsalz der Säure kristallisiert hierbei allmählich aus. Nach dem Abfiltrieren und Trocknen im Vakuum erhält man ein zwischen 105 bis 107° schmelzendes Kristallmehl. Die Ausbeute beträgt 92%. — Mol.-Gew. 249,3.

4. Dibutylaminsalz der 3-Benzyltetronsäure

19 g 3-Benzyltetronsäure werden nach Zugabe von 13 g Dibutylamin und 5 ml Isopropanol zum Sieden erhitzt. Beim Abkühlen kristallisiert das Salz in einer Ausbeute von 85% aus. Der Schmelzpunkt der aus Isopropanol umgelösten Verbindung liegt bei 115 bis 116°. — Mol.-Gew. 319,4.

5. Cyclohexylaminsalz der 3-Benzyltetronsäure

Zur Darstellung der Verbindung erhitzt man 10 g 3-Benzyltetronsäure und 10 g Cyclohexylamin in 8 ml Isopropanol. Das beim Abkühlen ausfallende Salz schmilzt bei 162°. Die Ausbeute beträgt 83%. — Mol.-Gew. 289,4.

6. Piperidinsalz der 3-Benzyltetronsäure

Die Darstellung erfolgt aus 19 g 3-Benzyltetronsäure und 8,5 g Piperidin in 8 ml Isopropanol. Der Körper bildet derbe, bei 125 bis 126° schmelzende Prismen. Ausbeute 86%. — Mol.-Gew. 275,3.

7. α -Aminopyridinsalz der 3-Benzyltetronsäure

Das Salz scheidet sich allmählich aus einer Lösung von 19 g 3-Benzyltetronsäure und 9,4 g α -Aminopyridin in 5 ml Isopropanol ab. Der Schmelzpunkt liegt bei 96 bis 98°. Die Ausbeute beträgt 68% d. Th. — Mol.-Gew. 284,3.

8. Morpholinsalz der 3-Benzyltetronsäure

Die Verbindung, dargestellt aus 19 g 3-Benzyltetronsäure und 8,7 g Morphin in 8 ml Isopropanol, fällt als Öl an. Das Öl konnte nicht zur Kristallisation gebracht werden. Der Körper ist ein ausgezeichneter Lösungsvermittler für Aminophenazon. — Mol.-Gew. 277,3.

$$\begin{aligned}\lambda_{\max} &= 260 \text{ m}\mu \\ \log \epsilon &= 4,19 \\ &\text{gemessen in Methanol.}\end{aligned}$$

9. Dimethylaminoäthanol Salz der 3-Benzyltetronsäure

19 g 3-Benzyltetronsäure und 8,9 g Dimethylaminoäthanol werden in 8 ml Äther längere Zeit miteinander verrührt. Hierbei fällt das Dimethylaminoäthanol Salz der 3-Benzyltetronsäure allmählich aus. Das Salz ist äußerst hygroskopisch und konnte nicht schmelzpunktsrein erhalten werden. Rohausbeute 62%. — Mol.-Gew. 279,3.

$$\begin{aligned}\lambda_{\max} &= 258 \text{ m}\mu \\ \log \epsilon &= 4,22 \\ &\text{gemessen in Methanol}\end{aligned}$$

10. Diäthanolaminsalz der 3-Benzyltetronsäure

Aus 19 g 3-Benzyltetronsäure und 10,5 g Diäthanolamin in 8 ml Äther scheidet sich das Salz ölig ab. Es konnte nicht kristallin erhalten werden. — Mol.-Gew. 295,3.

$$\begin{aligned}\lambda_{\max} &= 259 \text{ m}\mu \\ \log \epsilon &= 4,20 \\ &\text{gemessen in Methanol}\end{aligned}$$

11. 3-Benzyltetronsäures Papaverin

0,38 g salzsaures Papaverin werden in 10 ml 50%igem Methanol bis zur Lösung erwärmt und mit der äquivalenten Menge des Natriumsalzes der 3-Benzyltetronsäure (s. o.), gelöst in 10 ml Wasser, versetzt. Nach kurzer Zeit erscheint die Papaverinverbindung in rosettenartig angeordneten Prismen, die bei 69 bis 71° schmelzen.

12. 3-Benzyltetronsäures Salz des α,α -Dimethyl- β -diäthylamino-propyl-esters der p-Aminobenzoesäure (Larocain WZ)

Die Darstellung der Substanz erfolgt, unter Einhaltung molarer Verhältnisse, wie unter 11 beschrieben. Man erhält nach längerem Stehenlassen lange Nadeln, die bei 50 bis 52° schmelzen.

Die Umsetzung des Natriumsalzes der 3-Benzyltetronsäure mit Ephedrin- und Chininsalzen führte unter oben angegebenen Bedingungen nur zu öligen Produkten.

α -Benzyl- β -chlor- γ -oxy- $\Delta^{\alpha,\beta}$ -crotonsäure- γ -lacton (II)

Von den verschiedenen Wegen, die eingeschlagen wurden, um zur Verbindung II zu gelangen, hat sich der folgende am besten bewährt:

95 g 3-Benzyltetronsäure (I) werden in 250 ml Chloroform in der Hitze gelöst. Bei 100° Badtemperatur trägt man 105 Teile Phosphorpentachlorid in kleinen Anteilen ein. Eine anfangs heftig einsetzende Reaktion klingt allmählich ab, die letzten Anteile Phosphorpentachlorid werden ohne sichtbare Einwirkung vom Gemisch aufgenommen. Nach dem Abfiltrieren wird im Vakuum destilliert. Bei 1 mm gingen zwischen 138 bis 142° 20,2 g = 19,4% als Hauptlauf über. Aus dem öligen Destillat scheiden sich allmählich Kristalle ab, die durch Umlösen aus Benzin gereinigt werden können. Man erhält Nadeln, die bei 59 bis 60° schmelzen.

24,000 mg Sbst.: 6,00 ml n/50 AgNO₃.

C₁₁H₉O₂Cl (208,6)

Ber.: Cl 17,03

Gef.: „ 17,72

Durch Einwirkung von Natriummethylat in Methanol auf die Chlorverbindung erhält man den Methyläther III.

α -Benzyl- β -methoxy- γ -oxy- $\Delta^{\alpha,\beta}$ -crotonsäure- γ -lacton (III)

85 g 3-Benzyltetronsäure (I) werden in 250 ml 2-n-Natronlauge gelöst, allmählich mit 70 g Dimethylsulfat versetzt und 1 Stunde auf 40° unter häufigem Umschütteln erwärmt. Nach kurzer Zeit scheidet sich der Äther am Boden des Kolbens ölig ab. Zur Vervollständigung der Reaktion und Beseitigung des überschüssigen Dimethylsulfats erwärmt man nach Zugabe von 500 ml n-Natronlauge noch 1 Stunde auf dem siedenden Wasserbad. Nach dem Erkalten wird 3mal mit je 50 ml Chloroform extrahiert. Die vereinigten Chloroformauszüge wäscht man zunächst mit Kaliumcarbonatlösung, dann mit Wasser, trocknet über Natriumsulfat und dampft das Extraktionsmittel ab. Der Chloroformrückstand geht unter 2 mm ohne nennenswerten Vor- und Nachlauf bei 180° bis 182° über. Der Äther ist nahezu unlöslich in Wasser, leicht löslich in Chloroform.

Werden 4,4 g der Verbindung III in 20 ml 66%igem Bromwasserstoff gelöst, so kristallisiert der Ansatz nach 1stündigem Stehenlassen bei Raumtemperatur vollständig durch. Nach dem Verdünnen mit Wasser, Absaugen und Nachwaschen mit Wasser erhält man 3,8 g 3-Benzyltetronsäure (I) vom Schmp. 167,5°.

Die gleiche Spaltung des Enoläthers (III) beobachtet man beim Erwärmen der Substanz mit 48%igem Bromwasserstoff.

Kocht man die 3-Benzyl-4-methoxytetronsäure 15 Min. mit 38%iger Salzsäure, so tritt keine nachweisbare Spaltung ein.

α -Benzyltetronsäure-N- β -dimethylaminoäthyl-anilid (VI)

7,5 g Na_2O werden in 15 ml trockenem Toluol unter Rühren am Rückfluß zum Sieden erhitzt. Zu der siedenden Lösung werden 26,5 g 3-Benzyltetronsäureanilid, gelöst in 65 ml heißem, trockenem Toluol langsam zugetropft, und das Gemisch nach der Zugabe $\frac{1}{2}$ Stunde am Rückfluß gekocht. Dann werden zu der siedenden Lösung 15 g β -Dimethylaminoäthylchlorid, gelöst in 40 ml Toluol, zugetropft und weitere 5 Stunden am Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wäscht man mit Wasser, trocknet die Toluolphase mit Pottasche und destilliert das Lösungsmittel im Vakuum ab. Der ölige Rückstand wird mit 100 ml Ligroin versetzt. Dabei fällt das α -Benzyltetronsäure-N- β -dimethylaminoäthylanilid kristallin an. Ausbeute 11,5 g = 34% d. Th.

Zur Reinigung wird aus Dibutyläther umkristallisiert.

Fp. 104 bis 105°.

$\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{N}_2$ (336,4)	Ber.: C 74,97	H 7,9	N 8,33
	Gef.: „ 74,51	„ 7,23	„ 8,69

In abs. Äthanol gelöst, erhält man durch Einleiten gasförmiger Salzsäure ein Hydrochlorid vom Fp. 184,5 bis 185,5°.

Ester der 3-Benzyltetronsäure*)

1. Benzoesäureester der 3-Benzyltetronsäure (VII)

Die Verbindung VII ist nach der Methode von *Schotten-Baumann* leicht erhältlich. Der Körper schmilzt nach dem Umlösen aus Alkohol bei 109 bis 110,5°. Die Verseifung mit n/2-alkoholischer Alkalilauge liefert neben Benzoesäure die bei 167,5° schmelzende 3-Benzyltetronsäure (I).

2. Phenyllessigsäureester der 3-Benzyltetronsäure (VIII)

1,9 g 3-Benzyltetronsäure werden mit 25 ml 2-n-Kalilauge übergossen und nach Zusatz von 3,5 g Phenacetylchlorid längere Zeit geschüttelt. Aus dem sich abscheidenden Öl läßt sich der Rohester durch Behandeln mit Petroläther kristallin erhalten. Er kristallisiert aus Methanol in schönen derben Prismen, die bei 78° schmelzen. Beim Verseifen erhält man neben Benzoesäure 3-Benzyletronsäure (I) vom Schmp. 167,5°.

3. p-Nitrobenzoesäureester der 3-Benzyltetronsäure (IX)

Eine Lösung von 5 g 3-Benzyltetronsäure (I) in 10 ml Pyridin wird vorsichtig in eine Anschüttelung von 5 g p-Nitrobenzoylchlorid in 10 ml Pyridin gegeben. Der Ansatz wird hierauf bis zu Lösung erwärmt. Aus der dunkelgefärbten Lösung scheiden sich nach einiger Zeit Kristalle ab. Die Rohausbeute beträgt 3,2 g.

Zur Reinigung kristallisiert man den Ester aus Aceton + Methanol um. Man erhält schöne Nadeln vom Schmp. 152°.

$\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{O}_6\text{N}$ (339,3)	Ber.: C 63,72	H 3,86	N 4,13
	Gef.: „ 63,41	„ 3,80	„ 4,38

4. 2,4-Dinitrobenzoesäureester der 3-Benzyltetronsäure (X)

Die Darstellung des Esters erfolgt durch Umsetzung von 1,9 g 3-Benzyltetronsäure (I) mit 2,5 g Dinitrobenzoylchlorid in Pyridin. Man erhält Prismen, die nach dem Umlösen aus Alkohol gegen 210° unter Zersetzung schmelzen.

*) Bei der Bezeichnung der Verbindungen VII, VIII, IX und X als Ester ist von der enolischen Hydroxylgruppe der Tetronsäure als Nomenklaturgrundlage ausgegangen worden. Faßt man die 3-Benzyltetronsäure als echte Säure auf, so wären die Verbindungen als gemischte Anhydride zu kennzeichnen.