

254 – 255° (Linström). Lit. Schmp. 254°¹²⁾. Mischschmp. mit authentischem Material: 247,5 – 248,5°; IR-Spektren sind deckungsgleich.

$C_5H_{10}N_6O_2$ (186,2)

Ber.: C 32,25

H 5,41

N 45,14

Gef.: C 32,28

H 5,55

N 45,21

Umsetzung der Phenacetylamine und 1-Aminopropanone-(2)

1) mit Hg(II)-acetat: Es wurden 0,5 mMol – 0,7 mMol der Substanzen in 5proz. CH_3COOH gelöst, 1–1,4 mMol Hg(II)-acetat in 5proz. CH_3COOH zugegeben, das Lösungsmittelvolumen mit 5proz. CH_3COOH auf 40 ml ergänzt und das Gemisch auf dem Magnetrührer bei Raumtemperatur 1/2 bzw. 4 Std. gerührt. Das gebildete Hg(I)-acetat sammelte man auf einer gewogenen Fritte G 3, wusch den Niederschlag mit Wasser und Aceton und bestimmte sein Gewicht. Das Filtrat wurde mehrmals mit Methylenchlorid ausgeschüttelt, die Ausschüttelungen mit Natriumhydrogencarbonat gegengeschüttelt, dann über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen. Das Phenylglyoxal wurde wie oben beschrieben als Semicarbazon identifiziert. Die sek. Amine ließen sich pc nach Ausschütteln aus dem stark alkalischen Filtrat nachweisen.

2) mit Hg(II)-acetat + ÄDTA: 0,5 – 0,7 mMol der Substanzen wurden in 1proz. CH_3COOH gelöst und 0,5 – 0,7 mMol Hg(II)-acetat und 0,5 – 0,7 mMol ÄDTA in 1proz. CH_3COOH gelöst zugegeben und das Volumen mit 1proz. CH_3COOH auf 40 ml ergänzt. Die Mischung wurde auf dem Magnetrührer bei Raumtemperatur 1/2 bis 4 Std. gerührt und dann durch ein Papierfilter filtriert. Das Filter wurde durchstoßen, das Quecksilber mit konz. Salpetersäure quantitativ in einen Erlenmeyerkolben gespült, auf dem Wasserbad bis zur Lösung erhitzt und nach dem Erkalten und Verdünnen der Lösung nach Volhard titriert. Die Aufarbeitung des Filtrats erfolgte wie oben beschrieben.

Anschrift: Prof. Dr. H. Möhrle, 1 Berlin 33, Königin-Luise-Str. 2 + 4

[Ph 153]

G. S. Sidhu, P. B. Sattur und Y. S. Sadanandam

Über die Synthese und Pharmakologie von N-Benzyl- β -phenylpropionamiden

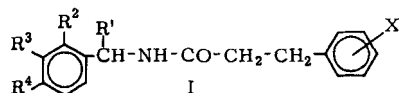
Aus dem Regional Research Laboratory, Hyderabad - 9 (Indien).
(Eingegangen am 28. Februar 1972)

Eine Reihe von N-Benzyl- β -phenyl-propionamiden wurde hergestellt und ihre pharmakologische Wirkung auf das Zentralnervensystem an Mäusen geprüft.

N-Benzyl- β -phenylpropionamide

A number of N-Benzyl- β -phenylpropionamides has been synthesized and tested for their action on the central nervous system in mice.

Die pharmakologische Wirkung von N-Benzyl- β -phenylpropionamiden (I), die aus Benzylaminen¹⁻³⁾ und verschiedenen β -Phenylpropionsäuren hergestellt wurden, sollte mit N-Aminoacyl-benzylaminen⁴⁾ verglichen werden. Letztere leiten sich von I durch den Ersatz der β -Phenylgruppe durch Aminreste ab.



$R^1 = \text{H, CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5 \text{ und } n\text{-C}_3\text{H}_7$

$R^2, R^3 \text{ und } R^4 = \text{H, OCH}_3, \text{ und Cl}$

$X = \text{H, OCH}_3, \text{ oder Cl in o-, m-, und p-Stellung}$

Die bekannten β -Phenylpropionsäuren⁵⁻⁹⁾ wurden durch Reduktion mit Natrium-amalgam – oder durch katalytische Reduktion der entsprechenden Zimtsäuren – hergestellt. Die Zimtsäuren⁵⁻⁸⁾ wiederum wurden aus den entsprechenden substituierten Aldehyden (1 Mol) durch Kondensation mit Malonsäuren (1,3 Mol) in Pyridin (250 ml) und Piperidin (5 ml) synthetisiert.

Pharmakologische Untersuchung

Die in Tab. 1 beschriebenen Verbindungen wurden zuerst in den Riker Laboratories, Northridge California, USA, und ebenfalls am Pharmazeutischen Institut Seth. G. S. Medical College, Bombay (Indien), auf ihren Einfluß auf das Zentralnervensystem bei Mäusen getestet. Die N-Benzyl- β -phenylpropionamide zeigen eine sehr starke depressive Wirkung auf das ZNS.

Allgemeinwirkung: diese Verbindungen bewirken Gänsehautbildung, Juckreiz, Schlafwirkung, Ptosis, das Mäusschwanzphänomen n. Straub und Abnahme der motorischen Aktivität. Die Substanzen Nr. RRL., 546 und 548 wurden eingehend auf ihre depressive Wirkung auf das ZNS untersucht. Einführung von Alkyl wie CH_3 und C_2H_5 am α -C-Atom bewirken Hypoglykämie (Nr. RRL., 551, 552 und 553). Toxizität und pharmakologische Wirkung s. Tab. 2.

- 1 A. McCoubrey, J. chem. Soc. (London) 1951, 2931.
- 2 R. Leuckart und H. Janssen, Ber. dtsch. chem. Ges. 22, 1409 (1889).
- 3 A. W. Ingersoll, Org. Syntheses Coll. Vol. 2, 503 (1943).
- 4 G. S. Sidhu, P. B. Sattur und Y. S. Sadanandam, unveröffentlichte Versuche.
- 5 E. Knoevenagel, Ber. dtsch. chem. Ges. 31, 2596 (1898).
- 6 J. S. Buck, J. Amer. chem. Soc. 54, 3661 (1932).
- 7 A. McCoubrey und D. W. Mathieson, J. chem. Soc. (London) 1949, 696.
- 8 S. Gabriel und M. Herzberg, Ber. dtsch. chem. Ges. 16, 2038 (1883).
- 9 R. Huisgen und H. König, Ber. dtsch. chem. Ges. 92, 203 (1959).

Tabelle 1: N-Substituierte Benzyl- β -phenylpropionamide und ihre Eigenschaften

Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	X	Summen- formel (Mol.- Gew.)	Schmp. ^o (aus) Sdp./ Torr	Weg	Aus- beu- te %	Analyse %		
										C	H	N
543	H	H	H	H	2-Methoxy	C ₁₇ H ₁₉ NO ₂ (269,3)	106 Äthanol	A	70	Ber. 75,81 Gef. 75,90	7,11 7,25	5,20 5,22
544	H	H	H	H	3-Methoxy	C ₁₇ H ₁₉ NO ₂ (269,3)	48 Äthanol	B	80	Ber. 75,81 Gef. 75,86	7,11 7,29	5,20 5,38
545	H	H	H	H	4-Methoxy	C ₁₇ H ₁₉ NO ₂ (269,3)	92 Äthanol	A	73	Ber. 75,81 Gef. 75,90	7,11 7,13	5,20 5,19
546	H	H	H	H	2-Chlor	C ₁₆ H ₁₆ ClNO (273,8)	82 Äthanol	A	71	Ber. 70,18 Gef. 70,06	5,88 5,79	5,11 5,10
547	H	H	H	H	3-Chlor	C ₁₆ H ₁₆ ClNO (273,8)	75 Äthanol	B	73	Ber. 70,18 Gef. 69,98	5,88 5,91	5,11 5,16
548	H	H	H	H	4-Chlor	C ₁₆ H ₁₆ ClNO (273,8)	115 Äthanol	A	73	Ber. 70,18 Gef. 70,26	5,88 5,91	5,11 5,26
549	H	OCH ₃	H	H	H	C ₁₇ H ₁₉ NO ₂ (269,3)	108 Petroläther	A	70	Ber. 75,81 Gef. 75,78	7,11 7,18	5,20 5,38
550	H	H	OCH ₃	H	2-Chlor	C ₁₇ H ₁₈ ClNO ₂ (303,8)	110 Äthanol	A	75	Ber. 67,22 Gef. 67,31	5,97 6,11	4,61 4,65
551	CH ₃	H	H	H	H	C ₁₇ H ₁₉ NO (253,3)	90 Petroläther	A	78	Ber. 80,57 Gef. 80,66	7,56 7,74	5,53 5,58
552	CH ₃	H	H	H	4-Chlor	C ₁₇ H ₁₈ ClNO (287,8)	216–218/ 0,4	A	71	Ber. 70,92 Gef. 71,02	6,30 6,51	4,86 4,96
553	C ₂ H ₅	H	H	H	4-Chlor	C ₁₈ H ₂₀ ClNO (301,8)	85 Äthanol	A	72	Ber. 71,64 Gef. 71,75	6,68 6,88	4,64 4,70
554	C ₂ H ₅	H	H	OCH ₃	H	C ₁₉ H ₂₃ NO ₂ (297,4)	250/2	A	81	Ber. 76,73 Gef. 76,81	7,80 7,89	4,71 4,76

Beschreibung der Versuche

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung von N-Benzyl- β -phenylpropionamiden (I) aus β -Phenylpropionsäuren oder β -Phenylpropionsäurechloriden und Benzylaminen (s. Tab. 1)

Weg A: 0,1 Mol Benzylamin und 0,11 Mol β -Phenylpropionsäure wurden gemischt und 3 Std. bei 180 – 185° im Ölbad erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde in 150 ml 10proz. Natriumhydrogencarbonatlösung eingegossen. Die festen Bestandteile wurden durch Behandeln mit verd. Salzsäure (1 : 1) von nicht umgesetzter Base befreit. Nach dem Trocknen wurde aus einem geeigneten Lösungsmittel umkristallisiert. Flüssige oder niedrig schmelzende Produkte wurden in Äther aufgenommen und nach dem Abdampfen des Äthers fraktioniert.

Weg B: Unter Rühren wurde zu einer Suspension von Benzylamin (0,1 Mol) in 150 ml 8proz. Natronlauge tropfenweise frisch destilliertes β -Phenylpropionsäurechlorid (0,1 Mol) bei 0° hin-

Tabelle 2: Pharmakologische Eigenschaften von N-Benzyl- β -phenylpropionamiden

Nr. RRL.	Chemische Bezeichnung	LD ₅₀ in mg/kg i.p. bei Mäusen	Allgemeinwirkung	Wirkungs- spezifität
543	N-(Benzyl)- β -2-methoxyphenyl- propionamid	> 800	Gänsehautbildung, Abnahme der motori- schen Aktivität	ZNS
544	N-(Benzyl)- β -3-methoxyphenyl- propionamid	> 800	Gänsehautbildung	—
545	N-(Benzyl)- β -4-methoxyphenyl- propionamid	> 800	Gänsehautbildung, milde Ptosis Wirkung.	—
546	N-(Benzyl)- β -2-chlorphenyl- propionamid	> 800	Gänsehautbildung, Juckreiz	—
547	N-(Benzyl)- β -3-chlorphenyl- propionamid	> 800	Gänsehautbildung, Juckreiz, und milde schlaferzeugende Wirkung	ZNS
548	N-(Benzyl)- β -4-chlorphenyl- propionamid	> 800	Juckreiz, Hyperakti- vität, Abnahme der mo- torischen Aktivität.	ZNS
551	N-(α -Methylbenzyl)- β - phenylpropionamid	> 800	Juckreiz, Hypoglykämie	ZNS Hypogly- kämie
552	N-(α -Methylbenzyl)- β - 4-chlorphenylpropionamid	> 800	Juckreiz, Hypoglykämie	ZNS Hypogly- kämie
553	N-(α -Äthylbenzyl)- β - 4-chlorphenylpropionamid	> 800	Juckreiz, Hypoglykämie	ZNS Hypogly- kämie

zugegeben. Man ließ noch 30 Min. bei Raumtemp. weiterrühren. Die festen Bestandteile wurden abgetrennt, mit verd. Salzsäure und anschließend mit Wasser gewaschen und nach dem Trocknen aus einem geeigneten Lösungsmittel umkristallisiert.