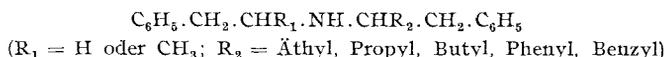


260. Theodor Wagner-Jauregg, Herbert Arnold und Paul Born: Basische Ester aralkylsubstituierter Essigsäuren und ihre spasmolytischen Eigenschaften.

[Aus d. Chem. Abtlg. d. Forschungsinstitutes für Chemotherapie, Frankfurt a. M.]
(Eingegangen am 23. Juni 1939.)

Als Spasmolytika werden Heilmittel bezeichnet, welche imstande sind, die an der glatten Muskulatur (z. B. Bronchien, Darm, Magen, Gallenblase) auftretenden Krämpfe zu lösen. Außer dem Atropin ist eines der bekanntesten Therapeutica dieser Art das Papaverin. Der Wirkungsmechanismus beider Substanzen ist ein durchaus verschiedener. Das Papaverin greift direkt an dem vom Krampf befallenen Organ an, es wirkt muskulär. Dagegen ist die Wirkung des Atropins eine indirekte, neurale; sie beruht auf der Eigenschaft des Atropins, den Vagus und andere parasympathische Nerven zu lähmen und so die durch Vaguserregung (z. B. durch Acetylcholin) hervorgerufenen Spasmen aufzuheben. Im folgenden wird kurz auf einige Zusammenhänge zwischen pharmakologischer Wirkung und chemischer Konstitution in dieser Gruppe eingegangen, soweit dies für das Verständnis unserer eigenen Untersuchung nötig ist.

Durch systematische Untersuchungen von Abkömmlingen des Papaverins (I), die durch partielle Hydrierung, Ringsprengung, Entfernung der Methoxylgruppe usw. daraus entstehen, konnten F. Külz und K. W. Rosenmund¹⁾ zeigen, daß auch schon verhältnismäßig einfach gebaute Körper wie Bis- $[\beta\text{-phenyl-}\alpha\text{-ethyl-}]\text{-amin}$ (II) und andere Bis- $[\text{phenyl-alkyl-}]\text{-amine}$ spasmolytische Eigenschaften besitzen; in einer Reihe von Substanzen der allgemeinen Formel



steigt die Wirkung parallel mit dem Wachsen des Molekulargewichts an und ist bei den höheren Gliedern 3—4-mal stärker als diejenige des Papaverins. Das Hydrochlorid des Bis- $[\gamma\text{-phenyl-propyl-}]\text{-äthylamins}$ (III) wird unter dem Namen „Sestron“ als neues Spasmolytikum vom Papaverintypus in den Handel gebracht²⁾. Es wirkt an der Katze und am Kaninchen 1.5-fach stärker als Papaverin; am menschlichen Material (Appendix, Magen) 2 $\frac{1}{2}$ —3-fach; die letale Dosis entspricht ungefähr der des Papaverins. Auch analog gebaute hydrierte Amine, z. B. das Bis- $[\beta\text{-cyclohexyl-}\alpha\text{-ethyl-}]\text{-methylamin}$ (IV) zeigen deutlich spasmolytische³⁾ Wirkung.

Das Atropin (V, Tropasäure-tropinester) können wir als basischen Ester einer disubstituierten Essigsäure betrachten. Das saure Phosphat des Tropasäure- $[\text{2.2-dimethyl-3-diäthylamino-propanol-(1)-}]\text{-esters}$ (VI) ist unter dem Namen „Syntropan“ als Spasmolyticum im Handel. Ein anderer Ester dieser Gruppe, das „Trasentin“ (VII, Diphenylessigsäure-diäthylamino-äthanolester-hydrochlorid⁴⁾), besitzt noch etwa $\frac{1}{20}$ der neural spasmolyt.

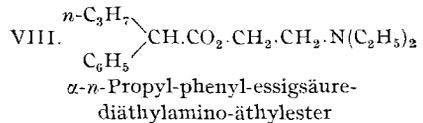
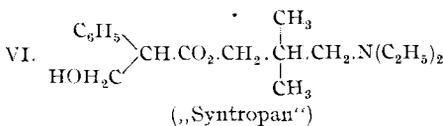
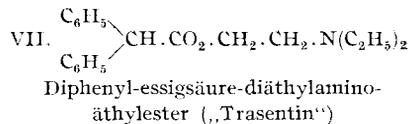
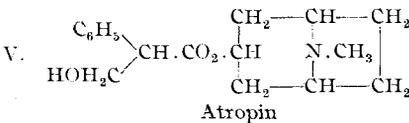
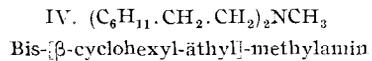
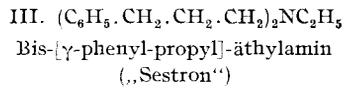
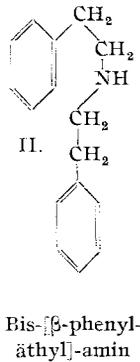
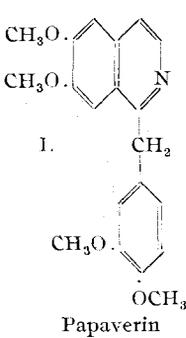
¹⁾ Klin. Wechschr. **17**, 344 [1938]; B. **72**, 19 [1939].

²⁾ Bzgl. d. klin. Prüfung s. E. Lux, Klin. Wechschr. **17**, 346 [1938].

³⁾ F. F. Blicke, F. Monroe u. F. B. Zienty, Journ. Amer. chem. Soc. **61**, 91, 93, 771, 774 [1939].

⁴⁾ Ciba, Dtsch. Reichs-Pat. 626539 vom 27. II. 1936; Dtsch. Reichs-Pat. 653778 vom 2. XII. 1937; R. Meyer, U. Salow, Klin. Wechschr. **39**, 1403, 1405 [1936].

Wirkung des Atropins, bemerkenswerterweise aber auch muskulär spasmolyt. Eigenschaften von der Wirkungsstärke des Papaverins. Es liegt hier eine Vereinigung beider Effekte im selben Molekül vor, während man dies sonst



mehrfach in Kombinationspräparaten zu erreichen versuchte, z. B. im Papavydrin (Methylatropin + Papaverin), Atropaverin (Atropin sulfuric. + Papaverin hydrochlor.), Atropadon (Atropin-brommethylat kombiniert mit Papaverin + pyramidon- und luminalähnlichen Verbindungen).

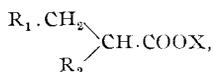
Denken wir uns im Trasentin die Carbonylgruppe zur CH_2 -Gruppe reduziert und den anderen Sauerstoff aus dem Molekül entfernt, dann ergäbe das eine Verbindung $(C_6H_5)_2CH \cdot [CH_2]_3 \cdot N(C_2H_5)_2$, die nicht nur die gleiche Summenformel, sondern auch die gleichen Bauelemente wie das „Sestron“ (III) besäße, nämlich 2 Phenylreste, einen 3-wertigen Stickstoff und 8 CH_2 - (bzw. $CH<$ und CH_3 -) Gruppen. Es führt demnach in diesem Fall die Zusammenfügung gleicher bzw. ähnlicher oder verwandter Bauelemente in recht verschiedener Weise zu Produkten mit analogen pharmakologischen Eigenschaften (Papaverinwirkung).

B. N. Halpern⁵⁾ hat in letzter Zeit mehr als 60 Stoffe, zumeist Ester von Aminoalkoholen, im Hinblick auf ihre spasmolyt. Eigenschaften untersucht; er fand die interessantesten Vertreter in einer Gruppe von basischen Estern disubstituierter Essigsäuren der Formel $C_6H_5 > CH \cdot CO_2H$ (R = aliph. Rest). Der α-n-Propyl-phenyl-essigsäureester des Diäthyl-amino-äthans (VIII) besaß den besten therapeut. Koeffizienten dieser Reihe; er ist wenig giftig und zeigt am acetylcholingelähmten Darm etwa $\frac{1}{2}$ — $\frac{1}{3}$

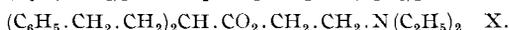
⁵⁾ Compt. Rend. Soc. Biol. **126**, 678 [1937]; C. **1938** II, 110; Arch. int. Pharmacodynam. Thérap. **59**, 149 [1938].

der Atropinwirkung, am bariumchloridvergifteten Darm einen Effekt, der an Stärke dem des Papaverins ungefähr gleich kommt. Der Ersatz der einen Phenylgruppe des Trasentins durch den aliphatischen Propylrest erhöht demnach in diesem Falle den Atropinwert beträchtlich, ohne den Papaverinwert wesentlich zu beeinflussen.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit basischen Estern disubstituierter Essigsäuren, in denen mindestens einer der Substituenten ein Aralkylrest ist. Die allgemeine Formel der von uns untersuchten Ester ist



worin R_1 ein (gegebenenfalls substituiertes) Aryl oder Aralkyl, R_2 ein Alkyl, Cycloalkyl, Aryl oder Aralkyl bedeuten kann; OX ist der Rest eines Aminoalkohols. Schon die beiden ersten Vertreter dieser Gruppe, welche wir herstellten, nämlich der Diäthylaminoäthylester der Dibenzyl-essigsäure (IX) und der Diphenäthyl-essigsäure (X)



zeigten in Form ihres Hydrochlorides eine 3—4-mal stärkere muskuläre spasmolytische Wirkung als Papaverin⁶⁾. Dieses Ergebnis war ermutigend genug, um auch weitere Homologe dieser Reihe einer pharmakologischen Untersuchung zu unterziehen: In Tafel 1 sind die Ergebnisse zusammengestellt; zum Vergleich wurde auch das „Trasentin“ darin aufgenommen.

Aus Tafel 1 ist zu ersehen, daß die Substanzen, welche durch Einschaltung von CH_2 -Gruppen zwischen die Phenylgruppen und den Essigsäurerest des Trasentins entstehen, stark muskulär spasmolytische Wirkung (Ba-Spalte) bis zur 3- bis 4-fachen Intensität des Papaverins besitzen. (Nr. 168 und 649). Beim Papaverin wird ein Teil der krampflösenden Wirkung auf den Benzylrest des Moleküles zurückgeführt. An anderen Benzylverbindungen, z. B. dem Benzoesäure-benzylester, hat man ebenfalls spasmolytische Eigenschaften beobachtet. Es ist bemerkenswert, daß auch in der Reihe der von uns untersuchten Ester-Chlorhydrate gerade die Dibenzyl-essigsäure-Verbindung den höchsten Papaverinwert (4-fach) besitzt. Im Gegensatz zu den Beobachtungen von Külz und Rosenmund⁴⁾ bei den Bis-[phenyl-alkyl]-aminen ist in der Estergruppe die Erhöhung der Wirksamkeit nicht streng proportional der Verlängerung der Alkylseitenkette; besonders die Ester der unsymmetrischen Säuren fallen aus der Reihe (rechte Reihe der Ba-Spalte d. Tafel 1). Dagegen findet man die Feststellung der genannten Autoren, daß die Methoxylgruppe für die Papaverinwirkung unwesentlich ist, beim Dibenzyl-essigsäure-diäthylamino-äthylester (Nr. 649) bestätigt; der Papaverinwert

⁶⁾ Die Darstellung der Dibenzyl-essigsäure und der Diphenäthyl-essigsäure erfolgte ursprünglich nicht im Hinblick auf eine pharmakologische Problemstellung; wir synthetisierten diese Substanzen, um daraus durch katalytische Totalhydrierung die Bis-[cyclohexyl-methyl]-essigsäure und die Bis-[β-cyclohexyl-äthyl]-essigsäure zu gewinnen, die wir für eine chemotherapeutische Lepra-Untersuchung benötigten. (Th. Wagner-Jauregg u. H. Arnold, Arbeiten a. d. Staatl. Inst. f. experim. Therapie usw., Frankfurt a. M., Heft 37, 22 [1939].)

Tafel 1. Vergleich der spasmolyt. Wirkung der Hydrochloride von Diäthylamino-äthylestern aralkyl-disubstituierter Essigsäuren:

$$\begin{matrix} R_1 \\ R_2 \end{matrix} \left\{ \text{CH} \cdot \text{CO}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2, \text{HCl} \quad (R_1, R_2 = \text{Phenyl, Benzyl, Phenäthyl, } \gamma\text{-Phenylpropyl}).$$

Die Präparate wurden am isolierten Meerschweinchendarm gegenüber Bariumchlorid (Ba) sowie Histamin (H) im Vergleich zu Papaverin, gegenüber Lentin (Carbaninsäure-ester des Cholins)^{a)} (A) im Vergleich zu Atropin geprüft. Den Bestimmungen liegen Gramme Substanz (nicht Mole) zugrunde; die Wirksamkeit der Vergleichspräparate wurde = 1 gesetzt.

Sbst.-Nr.	Säurekomponente des Diäthylamino-äthylesters (C _n H _{2n-16} O ₂)	Schmp. ^{b)} des Hydrochlorides	Papa- verin- Wirkung		Atropin- Wirkung A	Toxische Dosis in mg Sbst./kg Maus (subcutan)
			Ba	H		
	Papaverin.....		1	1	1/100	370
	Atropin.....		1/40	2	1	500-700
	$\begin{matrix} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{matrix} \left\{ \text{CH} \cdot \text{CO}_2\text{H} \right.$ C ₁₄ H ₁₂ O ₂ : („Trasentin“)	113-114 ^o	> 1 ^{c)}	—	1/20 ^{c)}	300-400 ^{c)} (Kaninchen)
685	$\begin{matrix} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{matrix} \left\{ \text{CH} \cdot \text{CO}_2\text{H} \right.$ C ₁₅ H ₁₄ O ₂ : C ₆ H ₅ ·CH ₂	111-112 ^o	2.5	5	1/50	—
735	$\begin{matrix} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{matrix} \left\{ \text{CH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO}_2\text{H} \right.$	113-114 ^o	1.5	2	1/400	—
649	$\begin{matrix} \text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH}_2 \\ \text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH}_2 \end{matrix} \left\{ \text{CH} \cdot \text{CO}_2\text{H} \right.$ C ₁₆ H ₁₆ O ₂ :	142-144 ^o	4	—	1/400	1000
711	$\begin{matrix} \text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH}_2 \\ \eta\text{-H}_3\text{CO} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CH}_2 \end{matrix} \left\{ \text{CH} \cdot \text{CO}_2\text{H} \right.$	73-74 ^o	2	3	1/1000	1000
727	$\begin{matrix} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \end{matrix} \left\{ \text{CH} \cdot \text{CO}_2\text{H} \right.$	84-88 ^o	0.5	1	1/40	—
773	$\begin{matrix} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH}_2 \end{matrix} \left\{ \text{CH} \cdot \text{CO}_2\text{H} \right.$ C ₁₇ H ₁₈ O ₂ : C ₆ H ₅ ·CH ₂ ·CH ₂	76-77 ^o	1	1.5	1/500	—
748	$\begin{matrix} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \end{matrix} \left\{ \text{CH} \cdot \text{CO}_2\text{H} \right.$	— ^{c)}	1.5	2.5	1/400	—
747	$\begin{matrix} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH} \cdot \text{CH} \cdot \text{CH} \end{matrix} \left\{ \text{O} \cdot \text{CO}_2\text{H} \right.$	135 ^o	2.5	1	1/1000	—
764	„	167 ^o	5	1	1/400	100
752	$\begin{matrix} \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CH}_2 \cdot \eta \\ \text{CH}_2 \cdot \text{C} \cdot \text{CO}_2\text{H} \end{matrix} \left\{ \text{O} \cdot \text{CO}_2\text{H} \right.$ (Brombenzylat)	124-126 ^o	3	4	1/100	1000
168	$\begin{matrix} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \end{matrix} \left\{ \text{CH} \cdot \text{CO}_2\text{H} \right.$ C ₁₈ H ₂₀ O ₂ : C ₆ H ₅ ·CH ₂ ·CH ₂	94-95 ^o	3	—	1/1000	1000
713	$\begin{matrix} \text{C}_6\text{H}_{11} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \\ \text{C}_6\text{H}_{11} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \end{matrix} \left\{ \text{CH} \cdot \text{CO}_2\text{H} \right.$	135-136 ^o	1/20	∅	∅	<1000

a) Dieser Ester des Cholins wurde verwendet, weil er nicht so leicht verseift wird, also beständiger ist, als das Acetylcholin. — b) Alle Schmelzpunkte korrigiert. — c) Die Werte gelten für den Kaninchendünndarm und wurden der Arbeit von R. Meier, Klin. Wchschr. **39**, 1403 [1936] entnommen. — d) Der 3-Diäthylamino-2.2-dimethyl-propanol-(1)-ester dieser Säure (α,β-Diphenyl-propionsäure) ist in einer Arbeit von K. Fromherz erwähnt (Arch. exper. Pathol. Pharmacol. **173**, 86 [1933]). Es wird dort angegeben, daß die spasmolytische Wirkung am BaCl₂-vergifteten Darm (Kaninchen) in ihrer Stärke der des Papaverins vergleichbar ist. — e) Das feste Hydrochlorid wurde von uns nicht isoliert. Für die pharmakologische Prüfung verwendeten wir eine Lösung der Esterbase in der äquivalenten Menge Salzsäure. Siedepunkt der Esterbase: 206^o/0.2 mm; n_D²⁰ = 1.5295.

des methoxylfreien Esters ist in diesem Falle sogar doppelt so hoch wie derjenige der methoxylhaltigen Verbindung (Nr. 711).

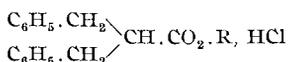
Eine enorme Herabsetzung der muskulär spasmolytischen Wirkung vom Papaverinwert 3 auf $1/_{20}$ ruft die Hydrierung des Diphenäthyl-essigsäureesters (Nr. 168) zum Bis- $[\beta\text{-cyclohexyl-äthyl}]$ -essigsäure-ester (Nr. 713) hervor. Auch beim Vergleich der beiden Substanzen Nr. 747 und 748 schneidet die ungesättigte Verbindung bezüglich Spasmolyse des BaCl_2 -vergifteten Darmes etwas besser ab. Das Brombenzylat des α,δ -Diphenyl-butadien- α -carbon-säure-diäthylamino-äthylesters (Nr. 764) besitzt den 5-fachen Papaverinwert und damit die höchste muskulär spasmolyt. Wirkung unter den Substanzen der Tafel 1. Der α,β -Diphenyl-propionsäure- und der isomere β,β -Diphenyl-propionsäure-diäthylamino-äthylester (Nr. 685 und 735) unterscheiden sich in ihrem Papaverinwert nicht sehr wesentlich.

Auch die spasmolytische Wirkung der untersuchten Substanzen auf den histaminvergifteten Darm beträgt ein vielfaches derjenigen des Papaverins⁷⁾ (H-Spalte der Tafel 1).

Die neural spasmolytische Wirkung (Atropinwirkung) sinkt in der untersuchten Reihe der Diäthylaminoäthylester homologer aralkyldisubstituierter Essigsäuren im allgemeinen mit steigendem Molekulargewicht, was besonders zutage tritt, wenn man die symmetrischen und die unsymmetrischen Verbindungen gesondert betrachtet (linke und rechte Reihe der A-Spalte der Tafel 1). Betrachtet man die isomeren Esterpaare Nr. 685 und 735, sowie Nr. 727 und 649, so sieht man, daß in beiden Fällen die unsymmetrische Verbindung einen weit-aus besseren (8—10-fach) Atropinwert besitzt als die symmetrisch gebaute.

Von etlichen Hydrochloriden der Tafel 1 wurde auch die Giftigkeit festgestellt; sie ist von derselben Größenordnung und recht gering. Die toxische Dosis beträgt etwa 1 g für 1 kg Maus, bei subcutaner Verabreichung. Das Brombenzylat Nr. 764 ist dagegen 10-mal toxischer.

Tafel 2. Vergleich der spasmolytischen Wirkung der Hydrochloride einiger Alkanolaminester der Dibenzylessigsäure:



Pharmakologische Prüfung wie in Tafel 1 angegeben.

st.- ir.	Alkanolamin (ROH)	Schmp. des Hydro- chlorides	Papa- verin- Wirkung		Atro- pin- Wirk- kung A	Toxische Dosis in mg Stbst. pro kg Maus
			Ba	H		
06	N-Dimethyl- β -aminoäthanol	105—108°	1.5	3	$1/_{300}$	400
49	N-Diäthyl- β -aminoäthanol	142—144°	4	—	$1/_{400}$	1000
89	N-Diäthyl- γ -aminopropanol	109—111°	1	—	$1/_{100}$	—
05	Tropin	245—250°	4	2	$1/_{150}$	400

⁷⁾ Der antagonistische Einfluß des Arginins gegenüber der Histaminwirkung am Darm, den Edlbacher (Ztschr. physiol. Chem. 247, 63 [1937]) und Ackermann (Ztschr. physiol. Chem. 259, 28 [1939]) beschrieben haben, ist sehr viel geringer. Man braucht, um einen gleichen Effekt zu erzielen wie z. B. mit Papaverin, ungefähr 1000-fach größere Dosen (etwa 90 mg Arginin gegenüber 0.1 mg Papaverin).

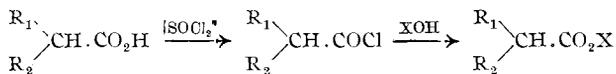
Atropinwert = $\frac{1}{400}$) am Menschen ausprobiert; dabei zeigte sich, daß der stark spasmolytische Effekt dieser Substanz von unangenehmen Nebenerscheinungen wie Erbrechen und Schwindelgefühl begleitet wird, so daß eine klinische Anwendung nicht möglich ist.

Das Sestron (III) wie das Trasentin (VII) besitzen neben ihren spasmolytischen schwach ausgeprägte lokalanästhetische Eigenschaften, die auch in der Gruppe der aralkylsubstituierten Essigsäureester vorhanden sind. So bewirkt eine 1-proz. Lösung des Diphenäthyl-essigsäure-diäthylaminoäthylester-hydrochlorides (Nr. 168, Tafel 1 u. 3) an der Kaninchencornea eine lang dauernde Unempfindlichkeit, die aber mit stärkster Rötung und Schwellung der Conjunctiva verbunden ist. Auch das Chlorhydrat des Tropinesters der Dibenzylessigsäure (Nr. 705, Tafel 2) ruft noch in einer Verdünnung 1:300 an der Kaninchencornea Anaesthesie hervor, ebenfalls verbunden mit starker Reizwirkung.

Die pharmakologische Untersuchung der Präparate wurde im Werk Höchst der I.-G. Farbenindustrie A.-G. ausgeführt, wofür wir Hrn. Prof. Dr. L. Lautenschläger unseren besten Dank aussprechen.

Beschreibung der Versuche.

Im folgenden führen wir einige Beispiele für die Synthese der geprüften Substanzen an. Die Darstellung der Ester erfolgte mit Hilfe bekannter Verfahren nach dem Schema:



Diejenigen disubstituierten Essigsäuren, welche im Schrifttum nicht beschrieben waren, gewannen wir durch Malonestersynthese. Die (in manchen Fällen hygroskopischen) Hydrochloride besaßen bitteren Geschmack und waren in Wasser mit schwach saurer Reaktion löslich. Fast alle ergaben bei der Analyse einige Zehntel-Prozente zu tiefe Stickstoffwerte, dagegen etwas zu viel Chlor. Die untersuchten Esterbasen scheinen die Eigentümlichkeit zu besitzen, mit etwas mehr als ein Mol. Chlorwasserstoff zu reagieren.

Diphenäthyl-essigsäure-diäthylamino-äthylester (X).

18.5 g Diäthylamino-äthanol läßt man auf eine Lösung von 45 g Diphenäthyl-acetylchlorid in 150 ccm trockenem Äther unter Eiskochsalzkühlung und gutem Rühren einwirken. Nach 3-stdg. Stehenlassen bei Zimmertemperatur saugt man ab und wäscht das als weiße feste Masse vorliegende Hydrochlorid der Base mehrmals mit trockenem Äther. Dann wird das Produkt in Wasser gelöst, mit dem gleichen Volumen Äther überschichtet, nach Zusatz von fester Pottasche gut geschüttelt und die ätherische Lösung über wasserfreiem Kaliumcarbonat getrocknet. Der nach dem Verdampfen des Lösungsmittels als schwerflüssiges Öl vorliegende Diphenäthyl-essigsäure-diäthylaminoäthylester siedet bei 200—210°/1mm.

Das Hydrochlorid des Esters (Sbst. Nr. 168) gewinnt man in reiner Form, indem man in die ätherische Lösung der Esterbase unter Eiskühlung etwas mehr als die berechnete Menge trockenem Chlorwasserstoff einleitet. Das dabei als voluminöse weiße Masse ausfallende Chlorhydrat wird ab-

gesaugt, mit trockenem Äther gewaschen und aus absol. Äthanol umkrystallisiert. Schmp. 94—95°⁹⁾.

$C_{24}H_{34}O_2NCl$ (403.7). Ber. N 3.47, Cl 8.78. Gef. N 3.33, 3.48, Cl 9.39, 9.46.

Das Bromäthylat des Diphenäthyl-essigsäure-diäthylamino-äthylesters (Sbst. Nr. 717) wird durch 20—30-stdg. Erhitzen eines Gemisches von 12 g Äthylbromid und 24 g Esterbase im Bombenrohr auf 100° dargestellt. Man wäscht das Reaktionsprodukt mit absol. Äther, löst in wenig absol. Alkohol, fällt mit überschüssigem Äther und krystallisiert aus wenig trockenem Aceton unter Zusatz von Tierkohle um. Über P_2O_5 bei 80° getrocknet, schmilzt das Produkt bei 126—127°.

$C_{26}H_{38}O_2NBr$ (476.2). Ber. Br 16.80. Gef. Br 16.53, 16.70.

Das Ausgangsmaterial für die oben angegebenen Substanzen wurde wie folgt dargestellt: Man suspendiert mit Hilfe eines Rührwerkes 28 g Natrium in 600 ccm trockenem Xylol, gibt 130 g Malonsäure-diäthylester zu und läßt, nachdem das Natrium in Lösung gegangen ist, 100 g β -Phenyläthylbromid zutropfen. Nach 12-stdg. Rühren und Erhitzen auf 125° wird das ausgeschiedene Natriumbromid abfiltriert und mit Äther gewaschen. Der filtrierte Ätherextrakt wird mit der Xylollösung vereint, mit wenig verd. Säure und dann mit Wasser bis zur neutralen Reaktion gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat erhält man nach dem Verdampfen des Äthers und Xylols 74.5 g Phenäthylmalonester vom Sdp.₁₃ 175—190°. Setzt man in der oben beschriebenen Weise 74.5 g Phenäthylmalonester mit 6.5 g Natrium und 52.5 g β -Phenyläthylbromid in heißem Xylol um, so gewinnt man 36 g Diphenäthylmalonester vom Sdp._{0,1} 182—202°.

Durch 10-stdg. Erhitzen von 36 g Diphenäthylmalonester mit einer Lösung von 22.4 g Ätzkali in 200 ccm 50-proz. Alkohol auf dem Wasserbad gelangt man nach dem Abdampfen des Alkohols, Lösen des Rückstandes in Wasser, Ansäuern und Ausschütteln mit Äther zu 31 g Diphenäthylmalonsäure. 31 g der Säure werden durch Erhitzen im Wasserstrahlvakuum auf 170—180° bis zur Druckkonstanz decarboxyliert und ergeben 25.5 g Diphenäthyl-essigsäure vom Sdp._{0,6} 190—200°.

44.5 g Diphenäthyl-essigsäure werden mit 40 g Thionylchlorid 1 Stde. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Nach Abdampfen des überschüss. Thionylchlorids und Destillation im Hochvakuum erhält man 45 g Diphenäthyl-acetylchlorid vom Sdp.₁ 190—200°.

Dibenzyl-essigsäure-diäthylamino-äthylester (IX).

37 g Dibenzyl-acetylchlorid werden nach den Angaben des voranstehenden Beispiels mit 16.8 g Diäthylaminoäthanol umgesetzt. Man erhält 20 g Dibenzyl-essigsäure-diäthylamino-äthylester-hydrochlorid vom Schmp. 142—144° (Sbst. Nr. 649).

$C_{22}H_{30}O_2NCl$ (375.7). Ber. N 3.72. Gef. N 3.22.

Zur Darstellung des Brom-octylates (Sbst. Nr. 776) wurden 17 g Esterbase (Sdp._{0,1} 180—200°) mit 17 g *n*-Octylbromid 22 Stdn. im Bombenrohr auf 100° erhitzt. Nach dem Erkalten wurde mit absol. Äther verrieben

⁹⁾ Alle Schmelzpunkte korrigiert.

und der äther-unlösliche Teil in wenig trockenem Aceton gelöst und mit absol. Äther ausgefällt. Nach dem Trocknen bei 80° im Hochvakuum über P₂O₅ schmolz die Substanz bei 103—105°.

C₃₀H₄₆O₂NBr (532.2). Ber. C 67.33, H 8.86. Gef. C 67.66, H 8.70.

Das als Ausgangsstoff verwendete Dibenzyl-acetylchlorid wurde, ähnlich wie im Beispiel 1 beschrieben, durch Umsetzung von Malonsäure-diäthylester mit 2 Mol. Benzylchlorid in Gegenwart von Natrium, Verseifung des Dibenzylmalonesters, Decarboxylierung der Dibenzylmalonsäure und Umsetzung der Dibenzylessigsäure mit Thionylchlorid hergestellt. Das Dibenzyl-acetylchlorid siedet bei 180—190°/0.5 mm.

Dibenzyl-essigsäure-γ-diäthylamino-*n*-propylester-hydrochlorid (Sbst. Nr. 689).

49.3 g Dibenzyl-acetylchlorid werden mit 25 g *N*-Diäthyl-γ-amino-*n*-propanol umgesetzt. Man erhält 67 g Chlorhydrat, das nach dem Umkrystallisieren aus einem Gemisch von 1 Tl. absol. Alkohol mit 4 Tln. absol. Äther bei 109—111° schmilzt.

C₂₃H₃₂O₂NCl (389.7). Ber. N 3.60, Cl 9.12. Gef. N 3.24, Cl 10.66, 10.96.

Dibenzyl-essigsäure-dimethylamino-äthylester-hydrochlorid (Sbst. Nr. 706).

28 g Dibenzyl-acetylchlorid und 10 g *N*-Dimethyl-β-amino-äthanol werden in 100 ccm absol. Äther zur Reaktion gebracht und das gebildete Chlorhydrat aus Alkohol-Äther umkrystallisiert. Schmp. 105—108°.

C₂₀H₂₅O₂N (311.2). Ber. N 4.50. Gef. N 4.17.

Dibenzyl-essigsäure-tropinester-hydrochlorid (Sbst. Nr. 705).

Es werden 10 g Tropin unter Eiskochsalzkühlung mit 18.5 Dibenzyl-acetylchlorid verrührt und nach Verlauf einer Stde. im Ölbad 9 Stdn. auf 100—120° erhitzt. Nach dem Erkalten wird das Reaktionsprodukt mit trockenem Äther verrieben, abgesaugt und aus trockenem Alkohol-Äther 1:1 umkrystallisiert. Ausb. 12 g, Schmp. 247—249°.

C₂₄H₃₀O₂NCl (399.7). Ber. N 3.51. Gef. N 3.27.

α-Phenyl-α-benzyl-essigsäure-diäthylaminoäthylester-hydrochlorid (Sbst. Nr. 685).

36 g Phenyl-benzyl-acetylchlorid werden mit 17.2 g Diäthylamino-äthanol umgesetzt, wobei man 15 g Chlorhydrat vom Schmp. 111—112° erhält.

C₂₁H₂₈O₂NCl (361.7). Ber. N 3.86. Gef. N 3.22.

Der freie Ester siedet bei 190—195°/1 mm.

Das als Ausgangsstoff verwendete Phenyl-benzyl-acetylchlorid wird durch Umsetzung von Phenyl-benzyl-essigsäure¹⁰⁾ mit Thionylchlorid erhalten.

¹⁰⁾ A. Meyer, B. **21**, 1306 [1888]; H. Janssen, A. **250**, 125 [1889].

p-Methoxybenzyl-benzyl-essigsäure-diäthylamino-äthylester-hydrochlorid (Sbst. Nr. 711).

In der gleichen Weise wie in den voranstehenden Beispielen beschrieben, lassen sich aus 30 g *p*-Methoxybenzyl-benzyl-acetylchlorid und 15.6 g Diäthylamino-äthanol 30 g *p*-Methoxybenzyl-benzyl-essigsäure-diäthylaminoäthylester vom Sdp._{0.05} 220—230°, und daraus das bei 73—74° schmelzende Chlorhydrat gewinnen.

C₂₃H₃₂O₃NCl (405.7). Ber. N 3.46. Gef. N 3.31.

Bis-[β-cyclohexyl-äthyl]-essigsäure-diäthylamino-äthylester.

25 g Bis-[cyclohexyl-äthyl]-acetylchlorid werden in 80 ccm trockenem Äther gelöst und unter Kühlung und Rühren mit 11.8 g Diäthylamino-äthanol in wenig trockenem Äther tropfenweise versetzt und über Nacht bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Zur Gewinnung der freien Base löst man das Reaktionsprodukt in Wasser, setzt festes K₂CO₃ zu und schüttelt mit Äther aus. Die ätherische Lösung wird nach dem Waschen mit Wasser kurze Zeit über wasserfreiem K₂CO₃ getrocknet. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels wird die Base im Hochvakuum destilliert; sie siedet bei 220—230°/0.1 mm. Ausb. 19.5 g.

Das Hydrochlorid des Bis-[cyclohexyl-äthyl]-essigsäure-diäthyl-aminoäthanol-esters (Sbst. Nr. 713) wird aus der ätherischen Lösung beim Einleiten von trockenem Chlorwasserstoff unter Eis-Kochsalz-Kühlung als voluminös ausfallende Masse gewonnen. Nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol-Äther zeigt das schön krystallisierte Chlorhydrat den Schmp. 135—136°.

C₂₄H₃₄O₂NCl (403.8). Ber. N 3.45. Gef. N 3.17.

Diphenyl-essigsäure-diäthylamino-äthylester-brombenzylat (Sbst. Nr. 762).

15.6 g Diphenylessigsäure-diäthylamino-äthylester werden in 30 ccm absol. Äther gelöst, mit 8.6 g frisch dest. Benzylbromid in 20 ccm absol. Äther versetzt und unter Rückfluß 6 Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt. Nach dem Erkalten gibt man mehr Äther zu und krystallisiert die ausgeschiedene Masse mehrmals aus siedendem Aceton um. Prächtige Nadeln vom Schmp. 105—106°.

Zur Analyse wird bei 80° im Hochvakuum über P₂O₅ getrocknet.

C₂₇H₃₂O₂NBr + 1 H₂O (500.2).

Ber. C 64.78,

H 6.85,

N 2.80, Br 15.98.

Gef. „ 64.42, 64.86, 65.07, „ 6.95, 6.62, 6.89, „ 2.83, „ 16.71.

Darstellung und Eigenschaften der Substanzen der Tafel 4 sind in der Dissertation von P. Born (l. c.) beschrieben.

Den HHrn. F. Prier u. J. Sommer danken wir für ihre geschickte Mitarbeit bei der Herstellung der Präparate.