

Synthese spasmolytisch wirkender Substanzen. XIII¹⁾

Synthese von α -(3,4-Dimethoxyphenyl) α -alkylamino-acetamiden

Von JOSEF KLOSA

Inhaltsübersicht

Es wird die Synthese von α -(3,4-Dimethoxyphenyl)- α -amino-acetamiden aus 3,4-Dimethoxybenzaldehyd, Alkalicyaniden und Aminhydrochloriden über die entspr. Nitrile und deren Verseifung zu Amiden beschrieben. Ebenso wird eine Anzahl von α -Piperonyl- α -alkylamino-acetonitrile beschrieben, die nicht zu den entspr. Amiden verseift werden kann.

In einer unserer ersten Mitteilungen²⁾ über die Synthese spasmolytisch wirkender α -Phenyl- α -amino-acetamiden berichteten wir, daß die von uns erhaltenen neuen Verbindungen eine gute spasmolytische Wirkung entfalteten, sie wurde aber von α -Phenyl- α -amino-essigsäureestern noch weitgehend übertroffen. Als Vertreter dieser Körperklasse ist der α -Phenyl- α -amino-essigsäure-isoamylester unter dem Namen „Aclonin“ in die Therapie eingeführt worden³⁾. Später zeigte P. A. J. JANSSEN⁴⁾, daß eine Substitution im Phenylkern durch eine Methoxygruppe die spasmolytische Wirkung der Körperklasse erheblich zu steigern vermag. Das von P. A. J. JANSSEN erstmalig aufgebaute α -(4-Methoxyphenyl)- α -dibutyl-amino-acetamid stellt ein dem Papaverin gleich wirksames, aber viel weniger toxisches musculotropes Spasmolyticum dar als Papaverin⁵⁾.

Es war nun interessant, Derivate aufzubauen, in welchen zwei Stellen des Phenylkernes durch Methoxygruppen einerseits, bzw. Methylenäthergruppe, nämlich der Piperonalgruppierung, substituiert sind. Zu diesem Zwecke kondensierten wir 3,4-Dimethoxy-benzaldehyd

¹⁾ XII. Mitteilung: J. KLOSA, Arch. Pharmaz. Ber. dtsch. pharmaz. Ges. **288**, 246 (1955).

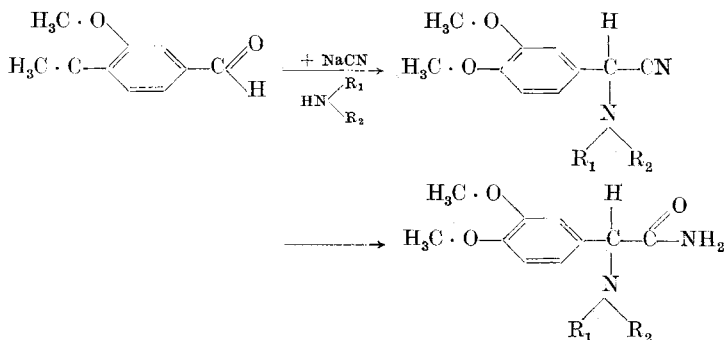
²⁾ J. KLOSA, Arch. Pharmaz. Ber. dtsch. pharmaz. Ges. **285**, 332 (1952).

³⁾ Hersteller Karo-Chemisch-pharmaz. Fabrik, Erfurt.

⁴⁾ P. A. J. JANSSEN, J. Amer. chem. Soc. **76**, 6192 (1954), DBP 1069152.

⁵⁾ D. K. DE JONGH, P. JANSSEN u. E. G. VAN PROSDIG-HARTZUNA, Acta Physiol. Pharmacol. Neerl **3**, 331–335 (1954).

(Veratrumaldehyd) mit Alkalicyaniden (Natriumcyanid) und Alkylamin-hydrochloriden⁶⁾ zu den entspr. α -(3,4-Dimethoxyphenyl)- α -alkylaminoacetonitrilen (I bis XVIII) und verseiften dieselben mit konz. Schwefelsäure zu α -(3,4-Dimethoxyphenyl)- α -alkylamino-acetamiden (XXIX bis IXL).



Mit Piperonal gelang uns zwar die Kondensation zu den entspr. Nitrilen (XIX bis XXVIII) glatt, aber deren Verseifung zu den erwarteten Amiden ist uns nicht gelungen. Es wurden teils tiefschwarze Harze, teils Verkohlungen erhalten. Versuche, 4-Amino-antipyridin mit Aldehyden und Alkalicyaniden in Nitrile zu überführen, schlugen fehl. Es wurden stets die Alkylden bzw. Arylidenantipyridine erhalten.

Die pharmakologische Überprüfung der neuen Verbindungen hat ergeben, daß keine derselben eine stärkere muskultrop spasmolytische Wirkung besitzt als Papaverin. Die spasmolytische Wirkung beträgt $\frac{1}{2}$ bis $\frac{1}{3}$ derjenigen von Papaverin. Die Toxizität (DL_{50}) ist aber erheblich geringer als diejenige von Papaverin und α -(4-Methoxyphenyl)- α -dibutylamino-acetamid. Sie schwankt bei den einzelnen Verbindungen von 100 bis 180 mg/kg Maus intravenös. Auch in der neuen Körperklasse erwies sich der α -(3,4-Dimethoxyphenyl)- α -dibutylamino-acetamid als am stärksten spasmolytisch wirksam.

Beschreibung der Versuche

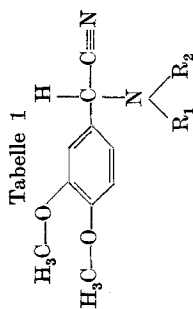
α -(3,4-Dimethoxyphenyl)- α -alkylamino-acetonitrile (I bis XVIII)

Wir arbeiteten in Vereinfachung der bekannten Methoden⁶⁾⁷⁾ wie folgt:

0,1 Mol der Aminhydrochloride wurden in möglichst wenig Wasser gelöst (gewöhnlich etwa 50–80 ml). Diese Lösung wurde in eine geräumige Stöpselflasche gebracht. Hierauf

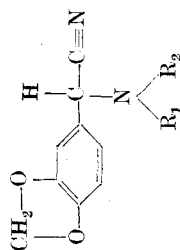
⁶⁾ E. KNOEVENAGEL u. E. MERCKLIN, Ber. dtsch. chem. Ges. **37**, 4087 (1904); **37**, 4082 (1904).

⁷⁾ H. T. BUCHERER u. W. STEINER, J. prakt. Chem. (2) **140**, 308 (1934); N. ZELINSKY u. G. STADNIKOFF, Ber. dtsch. chem. Ges. **39**, 1725 (1906); **41**, 2061 (1908).; vgl. D. B. LUTEN jr., J. org. Chem. **3**, 588 (1939).



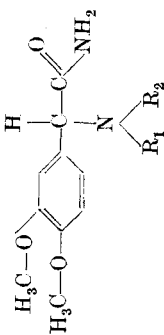
Nr.	Angesetztes Amin	R ₁	R ₂	Summenformel	Mol.-Gew.	N-Analyse in % ber. gef.	Smp. freie Base	HCl-Salz.
I	Methylamin	H	-CH ₃	C ₁₁ H ₁₄ O ₂ N ₂	206	13,59	51/53	153/154
II	Dimethylamin	-CH ₃	-CH ₃	C ₁₂ H ₁₆ O ₂ N ₂	220	12,72	94/96	164/165
III	Athylamin	H	-C ₂ H ₅	C ₁₂ H ₁₆ O ₂ N ₂	220	12,72	Öl	hygroskopisch
IV	Diäthylamin	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	C ₁₄ H ₂₀ O ₂ N ₂	248	11,29	Öl	151/153
V	n-Propylamin	-H	-C ₃ H ₇	C ₁₃ H ₁₈ O ₂ N ₂ · HCl	270	10,36	Öl	
VI	Isopropylamin	-H	-C ₃ H ₇	C ₁₃ H ₁₈ O ₂ N ₂	234	11,92	106/108	
VII	Di-(n)-propylamin	-C ₃ H ₇	-C ₃ H ₇	C ₁₆ H ₂₄ O ₂ N ₂	276	10,14	54/56	
VIII	n-Butylamin	-H	-C ₄ H ₉	C ₁₄ H ₂₀ O ₂ N ₂ · HCl	284	9,86	Öl	140/142
IX	n-Dibutylamin	-C ₄ H ₉	-C ₄ H ₉	C ₁₈ H ₂₈ O ₂ N ₂	304	9,21	Öl	hygroskopisch
X	Isoamylamin	-H	-C ₅ H ₁₁	C ₁₃ H ₂₂ O ₂ N ₂ · HCl	298	9,39	Öl	130/140
XI	Piperidin	-	-C ₅ H ₁₀	C ₁₅ H ₂₀ O ₂ N ₂	260	11,77	66/68	172/174
XII	Morpholin	-	-C ₄ H ₈ O	C ₁₄ H ₁₈ O ₃ N ₂	258	11,85	105/107	
XIII	Benzylamin	-H	-CH ₂ -C ₆ H ₅	C ₁₇ H ₁₈ O ₂ N ₂	282	9,93	127/129	
XIV	Dibenzylamin	-CH ₂ -C ₆ H ₅	-CH ₂ -C ₆ H ₅	C ₂₄ H ₂₄ O ₂ N ₂ · HCl	348	8,05	Öl	242/244
XV	Dicyklohexylamin	-C ₆ H ₁₁	-C ₆ H ₁₁	C ₂₂ H ₃₂ O ₂ N ₂	296	9,41	80/82	
XVI	Ammoniumchlorid	-H	-H	C ₁₀ H ₁₂ O ₂ N ₂	192	14,06	14,39	
XVII	p-Athoxyanilin (p-Phenetidin)	-H	-C ₆ H ₄ · O · C ₂ H ₅ (p)	C ₁₈ H ₂₀ O ₃ N ₂	312	8,97	128/130	220/222
XVIII	p-Methoxyanilin p-Anisidin	-H	-C ₆ H ₄ · OCH ₃ (p)	C ₁₇ H ₁₈ O ₃ N ₂	298	9,39	141	

Tabelle 2



Nr.	Angesetztes Amin	R ₁	R ₂	Summenformel	Mol-Gew.	N-Analyse in % ber. gef.	Smp. freie Base	HCl-Salz
XXIX	Dimethylamin	-CH ₃	-CH ₃	C ₁₇ H ₁₂ O ₂ N ₂ · HCl	240	11,66 12,01	Öl	197/199
XX	Äthylamin	-H	-C ₂ H ₅	C ₁₁ H ₁₂ O ₂ N ₂ · HCl	240	11,66 11,59	Öl	168/170
XXI	n-Propylamin	-H	-C ₃ H ₇	C ₁₂ H ₁₄ O ₂ N ₂ · HCl	264	11,05 11,17	Öl	143/145
XXII	n-Butylamin	-H	-C ₄ H ₉	C ₁₃ H ₁₆ O ₂ N ₂ · HCl	268	10,51 10,64	Öl	122/124
XXIII	n-Dibutylamin	-C ₄ H ₉	-C ₄ H ₉	C ₁₇ H ₂₄ O ₂ N ₂	288	9,72 10,21	Öl	113/115
XXIV	Isoamylamin	-H	-C ₅ H ₁₁	C ₁₄ H ₁₈ O ₂ N ₂ · HCl	282	9,93 9,87	Öl	
XXV	Benzylamin	-H	-CH ₂ -C ₆ H ₅	C ₁₆ H ₁₄ O ₂ N ₂	266	10,53 10,67	46/48	
XXVI	Pyrrolidin	-	>C ₄ H ₈	C ₁₃ H ₁₄ O ₂ N ₂	230	12,17 12,34	59/61	178/180
XXVII	Piperidin	-	>C ₅ H ₁₀	C ₁₄ H ₁₆ O ₂ N ₂	244	11,80 11,97	87/89	
XXVIII	Morpholin	-	>C ₄ H ₈ O	C ₁₃ H ₁₄ O ₃ N ₂ · HCl	282	9,93 10,45		206/208 bräunliche Krist.

Tabelle 3



Nr.	Amingruppe	R ₁	R ₂	Summenformel	Mol-Gew.	N-Analyse in %		Smp.
						ber.	gef.	
XXIX	Dimethylamin	-CH ₃	-CH ₃	C ₁₂ H ₁₈ O ₃ N ₂	238	11,77	11,82	168/171
XXX	Äthylamin	-H	-C ₂ H ₅	C ₁₂ H ₁₈ O ₃ N ₂	238	11,77	11,80	166/168
XXXI	Diäthylamin	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	C ₁₄ H ₂₂ O ₃ N ₂	266	10,53	10,51	108/110
XXXII	n-Propylamin	-H	-C ₃ H ₇	C ₁₃ H ₂₁ O ₃ N ₂	253	11,06	11,24	132/134
XXXIII	iso-Propylamin	-H	-C ₃ H ₇	C ₁₃ G ₂₁ O ₃ N ₂	253	11,06	11,12	128/130
XXXIV	n-Di-propylamin	-C ₃ H ₇	-C ₃ H ₇	C ₁₆ H ₂₆ O ₃ N ₂	296	9,46	9,54	102/104
XXXV	n-Butylamin	-H	-C ₄ H ₉	C ₁₄ H ₂₂ O ₃ N ₂	266	10,53	10,44	146/148
XXXVI	n-Dibutylamin	-C ₄ H ₉	-C ₄ H ₉	C ₁₈ H ₃₀ O ₃ N ₂	312	8,97	9,02	103/105
XXXVII	iso-Amylamin	-H	-C ₅ H ₁₁	C ₁₅ H ₂₄ O ₃ N ₂	280	10,00	10,12	162/164
XXXVIII	Benzylamin	-H	-CH ₂ -C ₆ H ₅	C ₁₇ H ₂₀ O ₃ N ₂	298	9,39	9,44	156/157
XXXIX	Piperidin	-	> C ₅ H ₁₀	C ₁₅ H ₂₂ O ₃ N ₂	287	10,07	10,14	170

wurden 0,15 Mol Natriumcyanid in möglichst wenig Wasser gelöst zugesetzt. Die Flasche wurde sofort verschlossen und hierauf fügten wir 0,1 Mol Veratrumaldehyd in Methanol gelöst (die Menge des Alkohols richtete sich stets nach der Menge des Wassers, in welchem das Aminohydrochlorid und Alkalicyanid gelöst waren) portionsweise und unter Schütteln (verschlossene Flasche!) innerhalb weniger Minuten zu. Am Anfang trat gewöhnlich vollkommene Vermischung ein und nach ein paar Minuten Schütteln (gewöhnlich nach 10 bis 15 Minuten) begannen sich die Nitrile in Form von schweren Ölen abzuscheiden. Es wurde 1 bis 2 Stunden unter gelegentlichem Schütteln stehen gelassen. Die Abscheidung des Öles wurde dekantiert, dieses einige Male mit Wasser geschüttelt, Wasser dekantiert, woraufhin die Öle gewöhnlich kristallin erstarrten, oder sie wurden durch Zusatz von alkoholischer Salzsäure als Hydrochloride isoliert oder auch gleich zu den Amidn mit konz. Schwefelsäure verseift.

Die Ausbeuten an Nitrilen betragen 60 bis 80%. Sie sind in Alkohol, Äther und Benzol, sowie den üblichen organischen Lösungsmitteln löslich. Mit Mineralsäuren bilden sie in Wasser gut lösliche Salze, aus denen durch Zusatz von Alkalien die freien Basen gefällt werden können.

Die Tab. 1 gibt die erhaltenen Nitrile und ihre Eigenschaften wieder.

α -Piperonyl- α -alkylamino-acetamide (XIX—XXVIII)

Die Darstellung erfolgte aus Piperonal ganz ähnlich wie diejenige der α -Veratryl- α -alkylamino-acetonitrile. Die neuen Nitrile, die als Öle ausfielen, wurden zweckmäßig über die gut kristallisierenden salzsauren Salze isoliert. Die Ausbeuten betragen 60/80%.

Die Tab. 2 gibt die erhaltenen neuen Nitrile an.

Versuche, diese Nitrile auch unter milden Bedingungen mit Schwefelsäure oder Salzsäure zu den Amidn zu verseifen, lieferten tief dunkle Harze, die zum großen Teil verkohlt waren. Es gelang nur bei XXII aus dem dunkelen Verseifungsprodukte eine geringe Menge von braunen Kristallen vom Smp. 95/97 °C zu isolieren, welche aber nach der Elementaranalyse nicht das erwartete Amid darstellten.

α -(3,4-Dimethoxyphenyl)- α -alkylamino-acetamide

1 Teil der Nitrile I—XVIII wurden in drei Teilen konz. Schwefelsäure bei gewöhnlicher Temperatur unter portionsweiser Zuführung gelöst.

Diese Lösung wurde nun 40 Minuten auf dem Wasserbade auf 80/100 °C erhitzt. Es trat gewöhnlich ein Farbumschlag von grün nach rot ein. Nach Beendigung der Erwärmung wurde noch drei Stunden bei gewöhnlicher Temperatur stehen gelassen und hierauf langsam in die doppelte Menge Wasser gegossen, wobei nicht gekühlt wurde. Die Amide fielen entweder nach Erkalten aus oder aber erst nach Neutralisation der schwefelsauren Lösung mit Ammoniak.

Von I, XII, XIV, XV und XVI konnten keine Amide gefaßt werden, während XVII und XVIII sich zum Teil unter Aldehydgeruch zersetzten.

Die Ausbeuten betragen etwa 60%. Die neuen Amide sind gut löslich in Alkoholen, schwer löslich in Benzol und Äther, fast unlöslich in Wasser, in konz. Mineralsäuren unter Salzbildung löslich. Nach Verdünnen der Säuren mit Wasser fallen die Amide wieder aus.

Die Tab. 3 gibt die Konstanten der neuen Amide an.

Berlin-Zehlendorf, Privat-Forschungslabor.

Bei der Redaktion eingegangen am 21. April 1960.