

Synthese spasmolytisch wirksamer Substanzen¹⁾, XVI

Synthese von α -Phenyl- α -(N',N'-dialkylaminoalkyl)-amino-essigsäure-amiden

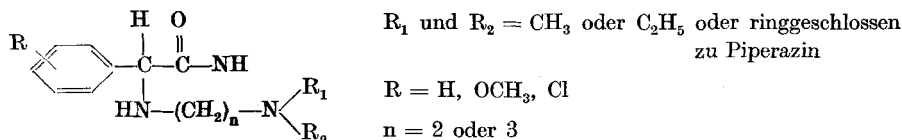
Von JOSEF KLOSA

Inhaltsübersicht

Arylaldehyde setzen sich mit den mineral-sauren Salzen von N',N'-Dialkylaminoalkylaminen und Alkylcyaniden zu α -Aryl- α -(N',N'-Dialkylaminoalkyl)-amino-essigsäure-nitrilen um, von denen eine Anzahl mit konz. Schwefelsäure zu α -Aryl- α -(N',N'-dialkyl-aminoalkyl)-amino-essigsäure-amiden verseift werden konnten.

Von den α -Aryl- α -alkyl-amino-essigsäure-amiden sind als gut wirk-same Spasmolytika nur wenige bekannt und nur ein einzigstes, nämlich α -(p-Methoxy-phenyl)- α -dibutylamino-acetamid wird therapeutisch be-nutzt²⁾. Durch die α -Aryl- α -amino-essigsäurealkylester ist bekannt geworden, daß Substitution in der Aminogruppe durch Alkylamine einerseits eine Steigerung der spasmolytischen Wirkung und anderer-seits auch andere therapeutisch günstige Effekte hervorgerufen werden. Ein solches Spasmolyticum, welches praktisch unter dem Handels-namen Avacan³⁾ verwendet wird, ist α -(N',N'-Diäthylamino-äthyl)-amino-phenyl-essigsäure-isoamylester. Schließlich fanden G. BERNOIT und Mitarb.⁴⁾, daß α -Phenyl- α -(4-methylpiperazin)-essig-säurealkyl-ester neben der Spasmolyse noch analgetische Eigenschaften besitzen.

Es erschien daher aussichtsreich, entsprechend Amide, also α -Phenyl- α -(N',N'-dialkylaminoalkyl)-amino-essigsäureamide der nachstehenden Konstitution zu synthetisieren:



¹⁾ XV. Mitt., J. KLOSA, J. prakt. Chem. (in Druck).

²⁾ DBP 1069152.

³⁾ Hersteller „Asta-Werke“, DBP 1008308.

⁴⁾ G. BERNOIT, J. JACOB, B. K. AVASTHI u. M. DEHAVASSINE, C. R. hebdomadaire Séances Acad. Sci. **241**, 581 (1956).

Wir gingen zur Synthese dieser Amide (A) von Aldehyden, N',N'-Dialkylamino-alkylaminen und Alkalicyaniden aus, kondensierten diese nach einer vereinfachten Methode von BUCHERER⁵⁾⁶⁾⁷⁾ zu den entsprechenden Nitrilen, also α -Aryl- α -(N',N'-dialkylaminoalkyl)-amino-essigsäurenitrilen (B = 1—19) und verseiften die letzteren mit konz. Schwefelsäure zu den Amiden (A = 20—28).

Von Arylaldehyden zogen wir für die Synthese heran:

Benzaldehyd, p-Methoxy-benzaldehyd, p-Chlor-benzaldehyd, Veratrumaldehyd und Piperonal.

Als N,N-Dialkylaminoalkylamine wurden verwendet:

N,N-Diäthyläthylendiamin (I), N,N-Diäthylpropylendiamin (II), N,N-Dimethylpropylendiamin (III) sowie N-Methylpiperazin (IV) und N-Oxyäthylpiperazin (V).

G. BERNOIT u. Mitarb.⁴⁾ kondensierten α -Phenyl- α -brom-acetonitril mit N-Methylpiperazin zu α -Phenyl- α -(4-methyl-piperazino)-acetonitril (Tab. 1, lfd. Nr. 1). Diese Methode ist jedoch recht unbequem für die Darstellung obengenannter Verbindung, sie läßt sich in ausgezeichneten Ausbeuten aus Benzaldehyd, N-Methyl-piperazin und Kalicyanid bei Gegenwart von Mineralsäuren herstellen.

Die erhaltenen Nitrile B zeigten eine bemerkenswerte träge Reaktionsfähigkeit. Während sich z. B. α -Aryl- α -amino- (oder alkylamino)-acetonitrile nach den üblichen Arbeitsmethoden glatt verseifen und verestern lassen, z. B. durch Kochen in salzsauren Alkoholen oder Einleiten von Salzsäure in die alkoholischen Lösungen der Nitrile⁸⁾, ist dies bei den Nitrilen B (1—19) nicht der Fall. Diese werden nicht angegriffen, man erhält die unveränderten Nitrile wieder zurück. G. BERNOIT u. Mitarb.⁴⁾ haben zur Gewinnung von α -Phenyl- α -(4-methyl-piperazino)-essigsäureester das entspr. Nitril (in Tab. 1, lfd. Nr. 1) durch mehrstündiges Erhitzen mit methanolischem Kalihydroxyd im Rohr auf 190 °C in die α -Phenyl- α -(4-methylpiperazino)-essigsäure verseifen müssen, um diese verestern zu können. Unsere Bemühungen, die Nitrile (2—19 in Tab. 1) unter ähnlich energischen Methoden in die entspr. Säure zu verseifen, waren ergebnislos. Wir erhielten Zersetzungsprodukte, aus denen keine einheitlichen Substanzen isoliert werden konnten.

⁵⁾ H. BUCHERER u. A. GROLÉE, Ber. deutsch. chem. Ges. **39**, 992 (1906); H. BUCHERER u. W. STEINER, J. prakt. Chem. (2) **140**, 308 (1934).

⁶⁾ E. KNOEVENAGEL, Ber. deutsch. chem. Ges. **37**, 4082 (1904).

⁷⁾ N. ZELINSKY u. G. STADNIKOFF, Ber. deutsch. chem. Ges. **39**, 1725 (1906); **41**, 2061 (1908).

⁸⁾ E. FISCHER, Hoppe-Seylers physiol. Chem. **333**, 151, 412 (1901).

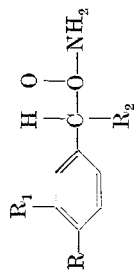
Tabelle 1 (Fortsetzung)

Nr.	R	R ₁	R ₂	Summenformel	Mol.-Gew.	N-Analyse in %		Schmp. ° freie Base	Schmp. ° HCl-Salze (= Dihydrochl.)
						ber.	gef.		
8.	CH ₃ O—	H	—NH—CH ₂ —CH ₂ —N $\begin{matrix} \diagup \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagdown \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix}$	C ₁₅ H ₂₃ ON ₃ · 2 HCl	334,2	12,79 Cl: 21,18	12,67 21,30	Öl	133—135
9.	CH ₃ O—	CH ₃ O—	—NH—CH ₂ —CH ₂ —N $\begin{matrix} \diagup \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagdown \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix}$	C ₁₆ H ₂₅ O ₄ N ₃ · 2 HCl	364,3	11,54 Cl: 19,16	11,42 19,18	Öl	155—157
10.	Cl	H	—HN—CH ₂ —CH ₂ —N $\begin{matrix} \diagup \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagdown \text{H}_2\text{C}_5 \end{matrix}$	C ₁₄ H ₂₀ N ₃ Cl	265,9	15,85	16,02	44—46	—
11.	$\begin{matrix} \text{O} \\ \diagdown \\ \text{H}_2\text{C} \\ \diagup \\ \text{O} \end{matrix}$		—HN—CH ₂ —CH ₂ —N $\begin{matrix} \diagup \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagdown \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix}$	C ₁₅ H ₂₁ O ₂ N ₃ · 2 HCl	344,2	12,17 Cl: 20,54	12,27 20,43	Öl	161—163
12.	H	H	—HN—(CH ₂) ₃ —N $\begin{matrix} \diagup \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagdown \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix}$	C ₁₃ H ₂₃ N ₃	245,3	17,12	17,40	Kp. ₂ 145—150	—
13.	CH ₃ O—	H	—HN—(CH ₂) ₃ —N $\begin{matrix} \diagup \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagdown \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix}$	C ₁₆ H ₂₃ ON ₃ · 2 HCl	346,2	12,17 Cl: 20,45	12,02 20,61	Öl	118—120
14.	CH ₃ O—	CH ₃ O—	—HN—(CH ₂) ₃ —N $\begin{matrix} \diagup \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagdown \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix}$	C ₁₇ H ₂₉ O ₂ N ₃ · 2 HCl	376,3	11,20 Cl: 18,80	11,31 18,68	Öl	141—143
15.	Cl	H	—HN—(CH ₂) ₃ —N $\begin{matrix} \diagup \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagdown \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix}$	C ₁₃ H ₂₃ N ₃ Cl	280,2	15,06	15,32	Kp. ₂ 133—137	Öl

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Nr.	R	R ₁	R ₂	Summenformel	Mol.-Gew.	N-Analyse in %		Schmp. ° freie Base	Schmp. ° HCl-Salze (Dyhydrochlor)
						bet.	gef.		
16.				C ₁₆ H ₂₃ O ₂ N ₃ · 2 HCl	360,4	11,70 Cl: 19,64	11,58 19,80	Öl	98—100
17.	H	H		C ₁₃ H ₁₉ N ₃	217,3	19,60	19,87	Kp ₂ 140—145	Öl
18.	CH ₃ O	H		C ₁₄ H ₂₁ ON ₃	247,4	17,00	17,12	94—96	—
19.	Cl	H		C ₁₃ H ₁₈ N ₃ Cl · 2 HCl	324,2	13,00 Cl: 32,76	13,09 32,61	Öl	93—95

Tabelle 2



Nr.	R	R ₁	R ₂	Summenformel	Mol.-Gew.	N-Analyse in %		Schmp.° Base	Schmp.° 2 HCl
						ber.	gef.		
20.	H	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_3 \\ \quad \\ \text{N} \quad \text{N}-\text{CH}_3 \\ \quad \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{array}$	C ₁₃ H ₁₉ ON ₃	233,3	17,59	17,62	169/171	230
21.	CH ₃ O	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_3 \\ \quad \\ \text{N} \quad \text{N}-\text{CH}_3 \\ \quad \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{array}$	C ₁₄ H ₂₁ O ₂ N ₃	263,3	15,92	15,00	176/178	190/192
23.	H	H	$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{O}_5 \\ \\ \text{HN}-(\text{CH}_2)_2-\text{N} \\ \quad \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	C ₁₄ H ₂₃ ON ₃ · 2 HCl	322,3 Cl: 21,96	13,03 20,08	13,24	78/80	168/170
24.	H	H	$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{O}_5 \\ \\ \text{HN}-(\text{CH}_2)_3-\text{N} \\ \quad \\ \text{C}_2\text{O}_5 \end{array}$	C ₁₅ H ₂₃ ON ₃	263,4	15,92	15,80	84/86	—
25.	H	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{NH}-(\text{CH}_2)_3-\text{N} \\ \quad \\ \text{CH}_3 \end{array}$	C ₁₃ H ₂₁ ON ₃	235,3	17,50	17,56	155/157	152/154
26.	CH ₃ O	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{NH}-(\text{CH}_2)_3-\text{N} \\ \quad \\ \text{CH}_3 \end{array}$	C ₁₄ H ₂₃ O ₂ N ₃	265,4	15,85	16,04	88/90	—
27.	H ₃ CO	H ₃ CO	$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \\ \text{NH}-(\text{CH}_2)_3-\text{N} \\ \quad \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	C ₁₇ H ₂₉ O ₃ N ₃ · 2 HCl	39,63 Cl: 17,86	10,59 17,94	10,70	Öl	203/205
28.	Cl	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{NH}-(\text{CH}_2)_3-\text{N} \\ \quad \\ \text{CH}_3 \end{array}$	C ₁₃ H ₂₀ ON ₃ Cl	269,7	15,61	15,38	98/100	—

Von den dargestellten 19 Nitrilen konnten wir mit konz. Schwefelsäure nur 8 in die erwarteten Amide (20—28 Tab. 2) umsetzen. Die Ausbeuten bei 23, 24 und 25 waren jedoch nicht höher als 30%, dagegen ergab 1 (Tab. 1) die besten Ausbeuten von etwa 80% an Amid 20 (Tab. 2). Alle übrigen dargestellten Nitrile reagierten mit konz. Schwefelsäure unter Verharzungen.

Die erhaltenen Amide (20—28 Tab. 2) wurden pharmakologisch geprüft. Die spasmolytische Wirkung war nicht besser als diejenige der α -Phenyl- α -alkylamino-essigsäurealkylestern. Bei Dosen von 50—100 mg zeigten die Amide keine analgetische Wirkung.

Beschreibung der Versuche

α -Aryl- α -(N',N'-dialkylaminoalkyl)-amino-aceto-nitrile (B)

0,2 Mol N,N-Dialkylaminoalkylamine (I—V) wurden in 20 bis 25 ml Wasser gelöst. In diese Lösung wurden 0,1 Mol konz. Salzsäure zugetropft. Diese Lösung wurde in eine 150 ml Stöpselflasche gebracht, 0,2 Mol gepulvertes Natriumcyanid zugefügt, die Flasche verschlossen, einige Male geschüttelt und hierauf 0,25 Mol des Aldehyds, in 25 ml Methanol gelöst, in einem Zuge zugetropft. Die verschlossene Flasche wird unter gelegentlichem Schütteln 10 bis 14 Stunden (über Nacht gewöhnlich) stehen gelassen. Das Reaktionsgut wurde sodann mit dem doppelten Volumen Wasser verrührt, mit n-Salzsäure auf pH 1—3 gebracht, filtriert und zweimal mit je 50 ml Äther durchgeschüttelt; der Äther wurde verworfen. Die salzsaure Lösung wurde mit 10proz. Natronlauge stark alkalisch gemacht, wobei sich die Nitrile entweder als Öle oder als kristalline Körper ausschieden. Die öligen Abscheidungen wurden mit Äther ausgeschüttelt, der Äther mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und abdestilliert. Die als Öle anfallenden Nitrile wurden in Hydrochloride überführt. Gelingt dies nicht, so wurden diese für die Versuche zur Überführung in die Amide verwendet. Die Ausbeuten an Nitrilen waren sehr günstig, sie betragen 60—80%; sie sind löslich in Äther, Alkoholen und Benzolkohlenwasserstoffen, unlöslich in Wasser; in Mineralsäure sind sie löslich, die durch Alkalien gefällt werden.

Die Tab. 1 gibt die neuen dargestellten Nitrile an.

α -Aryl- α -[(N',N'-dialkylamino-alkyl)-amino]-essigsäureamide (A)

10 g der Nitrile von B wurden unter Außenkühlung, so daß die Temperatur nicht höher als 30—40° stieg, in 40 ml konz. Schwefelsäure eingetragen. Dabei färbte sich das Reaktionsgemisch gewöhnlich braun bis blutrot. Nachdem alles eingetragen war, wurde auf dem Wasserbade auf 80 bis 90° unter Rühren drei Stunden erhitzt. Die Farbe des Reaktionsgutes wurde hierbei tiefdunkel. Nach der Erwärmung wurde noch 10 bis 12 Stunden (gewöhnlich über Nacht) stehen gelassen, sodann das Reaktionsgut langsam unter Rühren in die vierfache Menge Wasser gegossen. Es trat vollständige Lösung ein. Die braune Lösung wurde nun unter Kühlung mit Kalilauge alkalisiert, wobei sich die Amide abschieden, die mit Äther oder Benzol ausgeschüttelt wurden. Nach Trocknen der Lösungsmittel mit wasserfreiem Natriumsulfat und Verdampfen derselben erstarrten die Öle zu Kristallen; durch Lösen in wenig heißem Benzol und Fällen mit Petroläther wurden sie gereinigt. Sie sind gut löslich in Alkoholen, heißem Wasser, Äther oder Benzol, unlöslich in Petroläther.

Durch Lösen der Basen B in wenig Alkohol, Zusatz von Äther und alkoholischer Salzsäure wurden die Dihydrochloride erhalten, welche sich in Wasser je nach Konzentration in einem pH-Bereich von 1—4 lösen; diese Lösungen sind also stets sauer.

Die Tab. 2 gibt die Einzelheiten der Amide 20 bis 28 an.

Berlin-Zehlendorf, Wissenschaftliches Privat-Labor.

Bei der Redaktion eingegangen am 1. November 1961.