

Über einige N-Diäthylaminoäthyl-toluolsulfonanilide

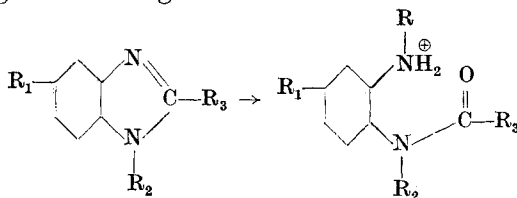
Von W. KNOBLOCH¹⁾ und K. WÜNDRICH

Inhaltsübersicht

Im Rahmen unserer Untersuchungen über chemische Konstitution und pharmakologische Wirkung der Benzimidazolkörper wurden einige Modellverbindungen hypothetischer Abbauprodukte analgetisch wirksamer Benzimidazolderivate synthetisiert.

Der Wirkungsverlauf einiger analgetisch wirksamer Benzimidazolderivate zeigt gegenüber Morphin einen langsamen Anstieg der Wirkungskurve und nach Erreichen des Maximums einen ebensolchen Abfall. Eine der dafür möglichen Erklärungen ist die, daß das Produkt eine Umwandlung im Organismus erfährt. Es sollten deshalb Modellverbindungen von möglichen Abbauprodukten synthetisiert werden.

Das Benzimidazol ist theoretisch an dem unsubstituierten Stickstoffatom angreifbar²⁾. Der Fünfring kann von hier aus durch erschöpfende Acylierung abgebaut bzw. geöffnet werden.



Es wurden zunächst einfache Modelle hypothetischer Abbauprodukte synthetisiert. Anisidin und Phenetidin wurden mit Diäthylaminoäthylchlorid umgesetzt und die so erhaltenen Basen mit verschiedenen substituierten Toluolsulfochloriden tosyliert. An Stelle des Tosylchlorids wurde auch Phenylessigsäurechlorid verwendet. Außerdem wurde die Stellung und die Art des Substituenten an allen Basen variiert. Die erhaltenen Verbindungen zeigten spasmolytische Effekte und verlängerten die Reaktionszeit der Versuchstiere. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen werden an anderer Stelle publiziert³⁾.

¹⁾ H. NIEDRICH, W. KNOBLOCH, Vorige Mitteilung diese Zeitschrift 1962 (im Druck).

²⁾ The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Imidazole and its Derivatives Part. I, S. 275, KLAUS HOFMANN, Intersciences Publ. N. Y. 1953.

³⁾ Wir möchten den Herren Dr. B. WIEGERSHAUSEN, Dr. D. KUPKE und Dr. P. LANGE für die Durchführung dieser Untersuchungen danken.

Experimenteller Teil

Allgemeine Vorschrift zur Herstellung der Diäthylaminoäthylaniline. Man vermischt äquivalente Mengen des Anilins mit Diäthylaminoäthylchlorid in iso-Propanol. Unter starker Wärmeentwicklung tritt Reaktion ein und das Hydrochlorid der alkylierten Verbindung fällt aus. Nach völligem Erkalten wird abgesaugt und aus iso-Propanol umkristallisiert. Ausbeuten 80–90% d. Th.

Eine Ausnahme bildet das p-Nitranilin, welches erst bei 180° reagiert.

N-(Diäthylaminoäthyl)-p-anisidin a

50 g (0,4 Mol) p-Anisidin und 55 g (0,4 Mol) Diäthylaminoäthylchlorid werden in 200 ml iso-Propanol auf dem Wasserbad am Rückfluß erwärmt. Bei etwa 60° tritt starke Erwärmung ein und unter lebhaftem Aufsieden geht die Reaktion zu Ende. Man hält noch 30 min am Sieden und kühlt dann ab. Es kristallisieren 77 g = 84% d. Th. des Hydrochlorides aus.

Schmp. 131–132°C

$C_{13}H_{23}N_2OCl$ (247,8)	ber. C 60,33	H 8,96
	gef. C 59,77	H 9,18

Ebenso wurden erhalten:

N-(Diäthylaminoäthyl)-p-phenetidin-Hydrochlorid b

Schmp. 164–166°C

$C_{14}H_{25}N_2OCl$ (272,82)	ber. C 61,63	H 9,24
	gef. C 61,67	H 9,16

N-(Diäthylaminoäthyl)-p-nitroanilin·HCl c

8 g (0,058 Mol) p-Nitroanilin und 8 g (0,058 Mol) Diäthylaminoäthylchlorid werden unter Rühren im Metallbad auf 180° 2 Std. erhitzt. Bei 160° trat Verflüssigung ein. Nach Erkalten wurde die erstarrte Schmelze zerkleinert und mit reinem iso-Propanol extrahiert. Beim Erkalten fiel aus dem Extrakt das Hydrochlorid in weißen Nadeln aus.

Schmp. 159–161°.

Ausbeute: 6 g = 38% d. Th.

$C_{12}H_{20}N_2O_2Cl$ (273,77)	ber. C 52,65	H 7,36
	gef. C 52,03	H 7,60

N-(Diäthylaminoäthyl)-p-tosyl-p-anisidid I

a) 13 g a-Hydrochlorid wurden in der notwendigen Menge Lauge mit Tosylchlorid umgesetzt. Nach Abklingen der Reaktionswärme wird noch 1 Stunde auf dem siedenden Wasserbad bis zum Verschwinden des Säurechloridgeruches gerührt. Nach Aufarbeiten wird das Produkt mittels iso-Propanol-Salzsäure als Hydrochlorid isoliert.

Schmp. 173–174°C aus iso-Propanol. Ausbeute: 17,5 g = 85% d. Th.

b) Man erhält dieses Produkt auch im Einstufen-Verfahren. 70 g (0,58 Mol) p-Anisidin und 80 g (0,58 Mol) Diäthylaminoäthylchlorid werden unter Rühren auf dem Wasserbad erwärmt. Bei 60–70° tritt Reaktion ein, wonach im Metallbad bei 130–140°

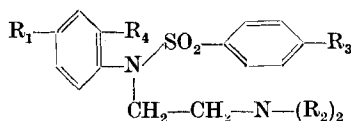
eine halbe Stunde weitergerührt wird. Nach dem Erkalten wird in Wasser gelöst und die berechnete Menge Natronlauge zugetropft. Dann werden 120 g (0,63 Mol) Tosylchlorid portionsweise zugegeben und das Ganze wird 1 Stunde bei 100° gehalten. Nach Erkalten ausäthern und die ätherische Schicht mit verdünnter HCl ausschütteln. Die wäßrige Phase wird alkalisiert und ausgeäthert. Dieser Ätherlösung wird dann mit iso-Propanol/HCl versetzt und eingengt. Dabei fällt das reine Hydrochlorid aus. Nach Umkristallisieren aus iso-Propanol Schmp. 173–174°C.

Ausbeute: 130 g = 55% d. Th.

Aus der freien Base fällt mit alkoholischer Pikrinsäurelösung ein dicker gelber Niederschlag, der nach Umkristallisieren aus iso-Propanol gelbe Nadeln von Schmp. 143–145° bildet.

$C_{26}H_{32}N_5O_{10}S$ (606,65) ber. C 51,48 H 5,32
gef. C 51,26 H 5,57

Tabelle 1.



Nr.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Sdp.	Schmp.	Ber.		Gef.	
							C	H	C	H
I	—OCH ₃	—C ₂ H ₅	CH ₃	—	173—174		58,17	7,08	58,15	7,24
II	—OC ₂ H ₅	—C ₂ H ₅	CH ₃	—	130—134	427,02	59,07	7,32	59,17	7,51
III	—	—C ₂ H ₅	CH ₃	—OCH ₃	158—162	412,99				
IV	OCH ₃	—CH ₃	CH ₃	—	120—122	348,47	62,04	6,94	61,94	7,14
V	OCH ₃	—C ₂ H ₅	—Cl	—	152—153	433,41	52,65	6,05	52,42	6,20
VI	OCH ₃	—C ₂ H ₅	OCH ₃	—	161—162	428,99	56,00	6,81	55,86	6,75
VII	—NO ₂	—C ₂ H ₅	—CH ₃	—	134—135	427,97	53,32	6,12	53,16	6,45
VIII	OC ₂ H ₅	—C ₂ H ₃	—Cl	—	86—88	447,44	53,69	6,31	53,64	6,50
IX	OC ₂ H ₅	—C ₂ H ₅	OCH ₃	—	139—140	443,02	56,93	7,05	56,79	7,26

N-(Diäthylaminoäthyl)-phenacetyl-p-anisidid

27 g (0,12 Mol) I und 27 g (0,17 Mol) Phenacetylchlorid werden unter Rühren und Kühlen langsam vermischt. Nach Abklingen der stürmischen Reaktion wird 2 Std. auf 150° erhitzt. Nach Erkalten wird in Wasser gelöst und die Verbindung mittels Natriumacetat abgeschieden. Nach Aufarbeitung wird destilliert. Man erhält nach einem kleinen Vorlauf von 120—140°/3 mm eine Hauptfraktion.

Sdp. 202—210°/3 mm, Schmp. 56—58°

$C_{21}H_{28}N_2O_2$ (340,47) ber. C 74,06 H 8,29
gef. C 73,95 H 8,38

Hydrochlorid Schmp. 123—123,5°C

$C_{21}H_{29}O_2N_2Cl$ (376,935) ber. C 66,92 H 7,76
gef. C 66,96 H 7,94

Für die finanzielle und materielle Unterstützung dieser Arbeit durch den VEB Chemische Fabrik Grünau möchten wir an dieser Stelle herzlich danken. Die C,H-Bestimmungen wurden in unserem mikroanalytischen Labor durch Frau F. KNOBLOCH durchgeführt. Für zuverlässige technische Mitarbeit haben wir Frau BEIER zu danken.

Berlin-Buch, Medizinisch-Biologisches Forschungszentrum der Deutschen Akademie der Wissenschaften zu Berlin, Institut für Pharmakologie.

Bei der Redaktion eingegangen am 15. März 1962.