

Über Synthese spasmolytisch wirksamer Substanzen. XX

## Synthese neuer basischer Amide von $\alpha$ -Alkoxydiphenyl-essigsäuren

Von J. KLOSA<sup>1)</sup>

### Inhaltsübersicht

Es wird die Synthese einer Reihe neuer basischer Amide von  $\alpha$ -Alkoxydiphenylessigsäuren beschrieben, deren Alkoxygruppe einerseits verzweigte Alkylgruppen, Alkylarylgruppen sowie Alkoxyäthergruppen trägt.

---

Es ist bekannt, daß verschiedene Benzilsäure- und  $\beta$ -Alkoxy-diphenylessigsäure-dialkylamino-alkylester hervorragende pharmakologische Eigenschaften besitzen<sup>2) 4)</sup>. Ein gewisser Nachteil dieser Ester liegt jedoch in ihrer leichten hydrolytischen Spaltung, so daß versucht wurde, an Stelle der Estergruppe Amide aufzubauen.

Eine Reihe solcher Amide ist zwar bekannt. Diese sind allerdings selbst in Form ihrer mineral-sauren Salze in Wasser nur schwer löslich.

Wir mühten uns nun, Derivate aufzubauen, welche eine gute Wasserlöslichkeit einerseits ergeben oder, wenn diese nicht zu erreichen war, so doch eine Steigerung der Analgesie zu erzielen.

Wir stellten nun Amide von  $\alpha$ -Alkoxydiphenyl-essigsäuren der allgemeinen Struktur her (s. Schema S. 15).

Die Verbindungen mit Alkoxyäthern und solche mit verzweigten Alkoxygruppen zeigten sich in Form der mineral-sauren Salze tatsächlich in Wasser gut löslich.

Die Synthese dieser basischen Amide erfolgt auf folgenden Wegen:

a)  $\alpha$ -Chlorbenzilsäurechlorid wurde mit N, N, N'-Trimethyl-äthylen-diamin und N-Alkylpiperazin in Benzol oder Toluol zu den entsprechenden

---

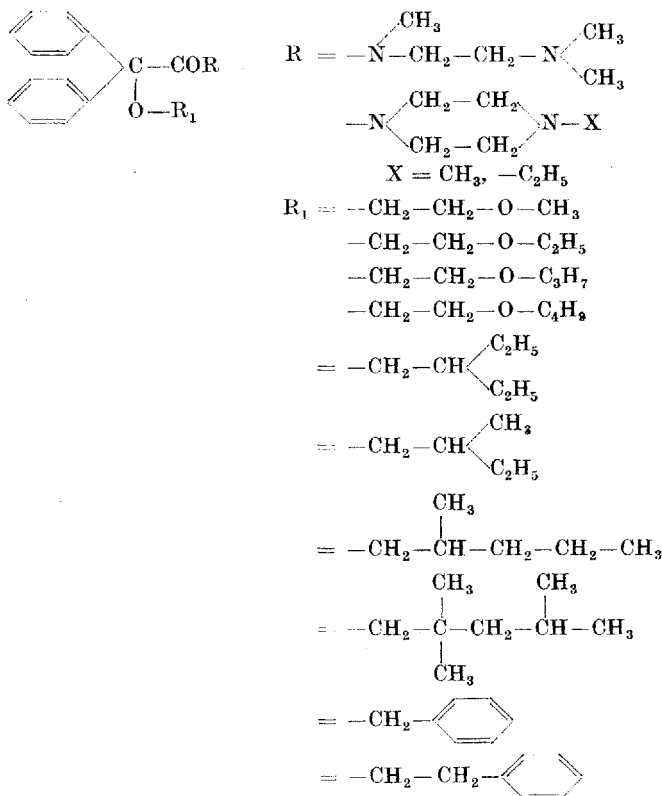
<sup>1)</sup> J. KLOSA, XIX. Mitt. J. prakt. Chem. **26**, 32 (1964).

<sup>2)</sup> J. KLOSA, Canad. Pat. 692218.

<sup>3)</sup> D. KUPKE u. S. GEISSLER, Arzneimittelforschung **13**, 312 (1963).

<sup>4)</sup> H. WILZ u. H. G. WÖLLER, Med. Klinik **59**, 663 (1964).

$\alpha$ -Chlorbenzilsäureamido-hydrochloriden umgesetzt, welche auch in reiner Form isoliert worden sind, und diese wurden sodann mit den entsprechenden Alkoholen gekocht, so daß Halogen gegen die Alkoxygruppe ausgetauscht wurde.



Es ist bemerkenswert, daß die  $\alpha$ -Alkoxybenzilsäure-amide in noch besserer Reinheit auch in Isopropanol an Stelle von Benzol als Lösungs- und Verdünnungsmittel hergestellt werden konnten. Wurden nun an Stelle von Isopropanol Alkohole mit verzweigten Alkylgruppen, wie  $\alpha$ -Alkylbutanol oder Arylalkanole, wie Benzylalkohol oder  $\beta$ -Phenyläthylalkohol verwendet, so bilden sich direkt die  $\alpha$ -Alkoxybenzilsäureamide in Form der Hydrochloride. Die Alkohole müssen möglichst wasserfrei für die Umsetzung verwendet werden. Sind nur Spuren von Wasser vorhanden, so bilden sich Gemische von Benzilsäure-N, N, N'-trimethyläthylenamid bzw. des entsprechenden Piperazinamids, so daß die Ausbeuten an entsprechenden  $\alpha$ -Alkoxybenzilsäureamide zwischen 60–70% liegen.

b)  $\alpha$ -Alkoxybenzilsäure-chloride wurden mit Dialkylaminoalkyl-aminen in wasserfreiem Äther oder Benzol umgesetzt. Diese Methode zeigte jedoch keinerlei Vorteile. Die Ausbeuten betragen hier knapp 35%.

Die erhaltenen neuen Amide zeigten sich sowohl analgetisch als auch spasmolytisch wirksam.

### Beschreibung der Versuche

#### $\alpha$ -Chlorbenzilsäure-(N',N',N-trimethyläthylen)-amid (I)

26,5 g  $\alpha$ -Chlorbenzilsäurechlorid wurden in 250 ml abs. Benzol gelöst. Diese Lösung wurde unter Rühren in eine Lösung von 13 ml N',N',N-Trimethyläthylendiamin in 100 ml Benzol in der Weise eingetropft, daß die Temperatur nicht über 25°C stieg.

Nachdem die Hälfte der Base zugefügt war, begannen sich Kristalle abzuscheiden. Nach Beendigung der Zugabe wurde das Reaktionsgut zwei Stunden sich selbst überlassen, schließlich noch eine halbe Stunde unter Rückfluß gekocht, erkalten gelassen, mit 150 ml wasserfreiem Äther verdünnt und abgesaugt.

Ausbeute 28 g, Schmp.: 176–178°C, aus wasserfreiem Isopropanol umkristallisiert Schmp.: 188–190°C.

$C_{19}H_{23}ClN_2O \cdot HCl$  (367,0) ber.: Cl 19,35; N 7,63;  
gef.: Cl 19,57; N 7,51.

Bei mehrstündigem Liegen von I an der Luft wird Chlor durch OH ersetzt, so daß sich Benzilsäure-(N',N',N-Trimethyl-äthylen)-amid-HCl (II) vom Schmp.: 256–258°C bildet. Es ist schwerlöslich in Wasser. In heißem Wasser lösen sich nur 2–3%.

$C_{19}H_{24}N_2O_2 \cdot HCl$  (348,5) ber.: Cl 10,06; N 8,04;  
gef.: Cl 9,89; N 8,16.

#### $\alpha$ -Chlorbenzilsäure-(N-methyl-piperazin)-amid (III)

Aus  $\alpha$ -Chlorbenzilsäurechlorid und N-Methyl-piperazin analog wie I.

Ausbeute 60%. Schmp.: 234–236°C.

$C_{19}H_{21}ClN_2O_2 \cdot HCl$  (366,00) ber.: Cl 19,43; N 7,67;  
gef.: Cl 19,21; N 7,81.

Beim 3tägigen Liegen an der Luft wird III zu Benzilsäure-(N-methyl-piperazin)amid (IV) hydrolysiert, welches sehr schwer löslich in Wasser ist.

Schmp.: 258–260°C, freie Base Schmp.: 188–190°C.

$C_{19}H_{22}N_2O_2 \cdot HCl$  (346,5) ber.: Cl 10,22; N 8,09;  
gef.: Cl 10,14; N 8,00.

III ließ sich jedoch in braunen und gut verschlossenen, vor Feuchtigkeit geschützten Flaschen ohne Zersetzung fünf Jahre aufbewahren.

#### $\alpha$ -Chlorbenzilsäure-(N-äthyl-piperazin)-amid (V)

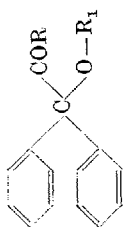
Aus  $\alpha$ -Chlorbenzilsäurechlorid und N-Äthylpiperazin analog I.

Ausbeute 55%. Schmp.: 238–240°C.

$C_{20}H_{25}ClON_2 \cdot HCl$  (379,5) ber.: Cl 18,68; N 7,37;  
gef.: Cl 18,49; N 7,45.

Tabelle 1

$\alpha$ -Alkoxy-benzilsäure-(alkylamino-alkyl)-amide:



Nr.	R	R <sub>1</sub>	Summenformel	Mol.-Gew.	Ber. N	Gef. N	Schmp. °C	Base
VIII	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{N}-(\text{CH}_2)_2-\text{N} \\   \quad   \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \end{array}$ (=A)	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$	$\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{HCl}$	406,7	6,88	7,01	HCl 130—132	Öl
XI	A	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_5$	$\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{HCl}$	420,7	6,51	6,58	128—130	Öl
X	A	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}_3\text{H}_7$ (iso)	$\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{HCl}$	434,8	6,46	6,50	154—156	Öl
XI	A	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}_4\text{H}_9$ (iso)	$\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{HCl}$	448,8	6,44	6,51	110—112	Öl
XII	A	$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\   \\ -\text{CH}_2-\text{CH} \\   \quad   \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	$\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$	432,8	6,46	6,35	156—158	Öl
XIII	A	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{CH}_2-\text{CH} \\   \quad   \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	$\text{C}_{42}\text{H}_{54}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$	418,7	6,68	6,71	142—146	Öl
XIV	A	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{CH}_2-\text{CH}-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}_3 \end{array}$	$\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$	446,8	6,26	6,31	136—138	Öl
XV	A	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{CH}_2-\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH} \\   \quad   \quad   \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \end{array}$	$\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$	460,8	6,07	6,15	116—118	Öl
XVI	A	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-$	$\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$	452,8	6,18	6,22	92—94	Öl

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Nr.	R	R <sub>1</sub>	Summenformel	Mol.-Gew.	Ber. N	Gef. N	Schmp. °C	Base
XVII		$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$	$\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{HCl}$	404,7	6,91	7,05	HCl 214—216	160—16
XVIII	B	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$	$\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{HCl}$	418,7	6,68	6,75	205—207	158—160
XIX	B	$-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	$\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$	446,8	6,26	6,35	228—230	140—142
XX	B	$-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{C}_2\text{H}_5)$	$\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$	416,7	6,71	6,80	236—238	—
XXI	B		$\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$	436,8	6,40	6,37	230—232	—
XXII	B		$\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$	450,8	6,20	6,15	222—224	—
XXIV		$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$	$\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{HCl}$	418,7	6,68	6,63	228—230	—
XXV	C	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$	$\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{HCl}$	432,8	6,46	4,51	212—214	—
XXVI	C	$-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	$\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$	444,8	6,29	6,34	224—226	—
XXVII	C	$-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{C}_2\text{H}_5)$	$\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$	430,8	6,49	6,53	238—240	—
XXVIII	C		$\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$	450,8	6,20	6,23	220—222	—

Durch Liegen an der Luft bildet sich Benzilsäure-(N-äthyl-piperazin)-amid (VI), Schmp.: 268—270 °C.

Freie Base Schmp.: 130—132 °C.

$C_{20}H_{24}O_2N_2 \cdot HCl$  (360,5) ber.: Cl 9,85; N 7,77;  
gef.: Cl 9,67; N 7,91.

### $\alpha$ -Benzyloxy-benzilsäure-(N',N',N-trimethyläthylen)-amid (VII)

a) 5 g I wurden portionsweise in 10 ml Benzylalkohol eingetragen. Die Lösung wurde fünf Stunden auf dem Wasserbade erwärmt ( $T = 60$  bis  $80$  °C). Nach Erkalten wurde mit 20 ml Äther versetzt. Es bildeten sich sofort farblose Nadeln. Schmp.: 84—86 °C. Ausbeute 9 g.

$C_{26}H_{30}N_2O_2 \cdot HCl$  (438,8) ber.: Cl 8,86; N 6,37;  
gef.: Cl 8,67; N 6,45.

Bemerkung: Wenn der Benzylalkohol nicht absolut wasserfrei ist, so bildet sich als Nebenprodukt II, deren Trennung wie folgt gut möglich ist:

Es werden nicht 20 ml Äther zum Reaktionsgut gegeben, sondern nur 10 ml, wobei schöne Nadeln ausfallen; sodann wird filtriert. Der Rückstand stellt II dar; Schmp.: 243 bis 245 °C.

Umkristallisiert: Schmp.: 256—258 °C.

Das Filtrat wird sodann mit weiteren 10—15 ml Äther verdünnt, wobei Trübung eintritt und nach kurzer Zeit kristallisiert VII in schönen farblosen Nadeln aus.

b) 5 g I werden in ein Gemisch von 6 ml Benzylalkohol und 20 ml wasserfreiem Isopropanol eingetragen. Es wird zwei Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach Erkalten wird Isopropanol im Vakuum abdestilliert und der Rückstand mit Äther verdünnt. VII kristallisiert aus. Ausbeute 75%.

c) 0,1 Mol  $\alpha$ -Benzyloxy-benzilsäurechlorid werden in abs. Benzol gelöst. Und diese Lösung wird analog wie bei I in eine Lösung von 0,1 Mol N',N',N-Trimethyläthylenamin eingetragen. Nach Verdünnen mit Äther fällt VII als Hydrochlorid aus. Ausbeute 35%.

Die Tab. 1 gibt die dargestellten Amide an.

Schmelzpunkte sind nicht korrigiert.

Die Hydrochloride von VIII, IX, XI, XVII, XVIII sind stark hygroskopisch.

Trocknung erfolgt im Vakuum. Diese lösen sich in Wasser sehr leicht, 5 g sind in 10 ml Wasser glatt löslich.

<sup>5)</sup> H. HÜLLER, E. SCHULZ u. W. SCHELLER, Acta biol. med. Germ. **10**, 357 (1963); **11**, 539 (1963).

<sup>6)</sup> K. HECHT, Acta biol. med. Germ. **11**, 502 und 530 (1963).

<sup>7)</sup> Canad. Pat. 578991.

<sup>8)</sup> J. KRAPCHO u. C. F. TURK, J. Med. Chemistry **6**, 547 (1963).

<sup>9)</sup> J. KRAPCHO, C. F. TURK u. E. J. PRIBYL, J. Amer. chem. Soc. **77**, 3632 (1955).

Berlin-Zehlendorf, Privatlabor, Jänickestr. 13.

Bei der Redaktion eingegangen am 19. Oktober 1964.