

Über die Synthese spasmolytisch wirksamer Substanzen. 22<sup>1)</sup>

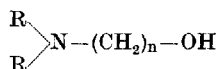
## Synthese neuer Benzilsäure-dialkylamino-äthanoester mit zwei verschiedenen Dialkylen

Von J. KLOSA

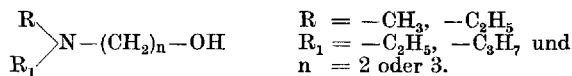
### Inhaltsübersicht

Es wird die Synthese neuer basischer Benzilsäureester mit verschiedenen Alkylen in der basischen Alkoholgruppe beschrieben.

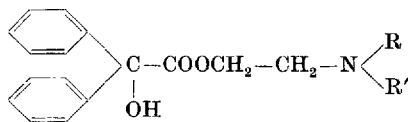
Bisher ist eine große Reihe basischer Benzilsäureester beschrieben worden. Die zur Veresterung verwendeten basischen Dialkylaminoalkylole hatten stets gleiche Alkyle R,



also z. B. Methyl, Äthyl usw. Erst vor kurzem beschrieben F. P. DOYLE und Mitarb.<sup>2)</sup> auch solche Ester mit verschiedenen Alkylen, wo also neben R als Methyl auch R<sub>1</sub> als Äthyl gilt, also basische Alkohole der nachstehenden allgemeinen Formel



Wir haben nun eine Reihe neuer Benzilsäureester mit verschiedenen Dialkylaminoalkanolen synthetisiert.



<sup>1)</sup> JOSEF KLOSA, 21. Mitteilung, J. prakt. Chem. **31**, 20 (1966).

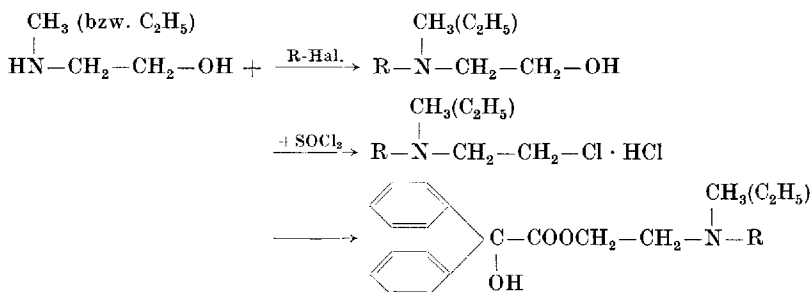
<sup>2)</sup> F. D. DOYLE, M. D. MEHTA, R. WARD, J. BAINBRIDGE u. D. M. BROWN, J. med. Chemistry **8**, 571 (1965).

Hierbei sollte die Frage geprüft werden, ob sich die pharmakologische Wirkung im negativen oder positiven Sinne ändert, wenn R und R<sub>1</sub> verschieden sind.

Für die Synthese der genannten Ester wurden die Dialkylaminoäthanolamine aus N-Methylaminoäthanol oder N-Äthylaminoäthanol und Alkylhalogeniden, wie Benzylbromid u. ä. durch Kochen der Komponente miteinander erhalten.

Primäre und sekundäre Alkylhalogenide ergaben mit Methyl- (bzw. Alkyl-)aminoäthanol glatt die erwarteten β-Alkyl-β-methylaminoäthanol, von denen einige mit Thionylchlorid die gut kristallisierenden β-Alkyl-β-methylaminoäthylchlorhydrochloride (XX bis XXX) ergaben. Mit tertiären Alkylhalogeniden gelang die Umsetzung nicht, z. B. tert. Butylchlorid oder tert. Butylbromid.

Die neuen Dialkylaminoalkylole wurden als Hydrochloride isoliert, die jedoch hygroskopisch waren, so daß sie mit Thionylchlorid ohne weitere Reinigung in die oft gut kristallisierenden Dialkylaminoäthylchlorid-hydrochloride überführt und durch Kochen der freien Basen mit Benzilsäure in Isopropanol verestert wurden (I bis XX):



Auch mit Mandelsäure gelang die Herstellung entsprechender Ester. Diese konnte jedoch nicht kristallin erhalten werden, so daß auf die weitere Untersuchung dieser Mandelsäureester verzichtet wurde.

Die pharmakologische Prüfung der so hergestellten Ester ergab, daß diesen ebenso eine hohe spasmolytische Wirkung zukommt, daß einige jedoch Vorteile besitzen, wie die Benzilsäure-(β-methyl-β-octylaminoäthanol)-ester (XI bis XIII).

Diesen drei Estern fehlt die unliebsame Nebenwirkung der Benzilsäure-ester: Trockenheit im Nasen-Rachenraum und die mydriatische Wirkung.

## Beschreibung der Versuche

### Benzilsäure-(β-methyl-β-benzyl-aminoäthyl)-ester (I)

56 ml N-Methylaminoäthanol werden in 150 ml wasserfreiem Benzol mit 40 ml Benzylchlorid eine Stunde unter Rückfluß gekocht. Nach 15 Minuten Kochen trat eine Schichten-

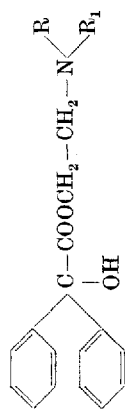


Table 1  
Benzilsäure- $\beta$ -dialkylaminoalkylester

Nr.	R	R <sub>1</sub>	Summenformel	Mol.-Gew.	Analyse in % N	Fp. °C	Bemerkungen
					ber.	gef.	
II	-CH <sub>3</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>19</sub> H <sub>23</sub> O <sub>3</sub> N · HCl	349,8	3,98	4,01	farblose Nadeln
III	-CH <sub>3</sub>	-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> (n)	C <sub>20</sub> H <sub>25</sub> O <sub>3</sub> N · HCl	363,8	3,82	4,00	farblose Blättchen
IV	-CH <sub>3</sub>	-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> (iso)	C <sub>20</sub> H <sub>25</sub> O <sub>3</sub> N · HCl	363,8	3,82	4,11	farblose Nadeln
V	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> (iso)	C <sub>21</sub> H <sub>27</sub> O <sub>3</sub> N · HCl	377,8	3,70	3,64	farblose Nadeln
VI	-CH <sub>3</sub>	-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> (n)	C <sub>21</sub> H <sub>27</sub> O <sub>3</sub> N · HCl	377,8	3,70	3,71	farblose Blättchen
VII	-CH <sub>3</sub>	-CH(CH <sub>3</sub> ) C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>21</sub> H <sub>27</sub> O <sub>3</sub> N · HCl	377,8	3,70	3,68	fettartige farblose Blättchen
VIII	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -CH(CH <sub>3</sub> ) CH <sub>3</sub>	C <sub>21</sub> H <sub>27</sub> O <sub>3</sub> N · HCl	377,8	3,70	3,72	fettartige farblose Blättchen
IX	-CH <sub>3</sub>	-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> (n)	C <sub>22</sub> H <sub>29</sub> O <sub>3</sub> N · HCl	391,9	3,57	3,60	fettartige Kristalle
X	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	C <sub>23</sub> H <sub>31</sub> O <sub>3</sub> N · HCl	405,0	3,45	3,51	fettartige farblose Kristalle
XI	-CH <sub>3</sub>	-CH(CH <sub>3</sub> ) (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -CH <sub>3</sub>	C <sub>25</sub> H <sub>35</sub> O <sub>3</sub> N · HCl	423,6	3,30	3,25	fettartige glänzende Blättchen
XII	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -CH <sub>3</sub>	C <sub>25</sub> H <sub>35</sub> O <sub>3</sub> N · HCl	423,6	3,30	3,20	fettartige schwer trocknende farblose Kristalle
XIII	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -CH <sub>3</sub>	C <sub>26</sub> H <sub>37</sub> O <sub>3</sub> N · HCl	440,7	3,17	3,09	schwer trocknende farblose fettartige Kristalle

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Nr.	R	R <sub>1</sub>	Summenformel	Mol.-Gew.	Analyse in % N ber.   gef.	Fp. °C	Bemerkungen
XIV	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		C <sub>26</sub> H <sub>27</sub> O <sub>3</sub> N · HCl	440,7	3,17   3,11	102—104	fettartige Kristalle
XV	-CH <sub>3</sub>		C <sub>26</sub> H <sub>27</sub> O <sub>3</sub> N · HCl	440,7	3,17   3,18	172—174	farblose Nadeln
XVI	-CH <sub>3</sub>		C <sub>26</sub> H <sub>29</sub> O <sub>3</sub> N · HCl	454,7	3,07   3,15	106—108	farblose Nadeln
XVII	-CH <sub>3</sub>		C <sub>26</sub> H <sub>27</sub> O <sub>3</sub> N · HCl	461,5	3,03   2,96	156—158	farblose Nadeln
XVIII	-CH <sub>3</sub>		C <sub>30</sub> H <sub>29</sub> O <sub>3</sub> N · HCl	487,7	2,86   2,79	138—140	farblose Nadeln
XIX	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		C <sub>25</sub> H <sub>27</sub> O <sub>3</sub> N · HCl	440,7	3,17   3,20	148—150	hygroskopische, farblose Nadeln
XX	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		C <sub>26</sub> H <sub>29</sub> O <sub>3</sub> N · HCl	454,7	3,07   3,10	152—154	hygroskopische, farblose Blättchen

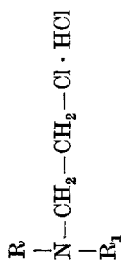


Tabelle 2  
Dialkylaminoalkylchlor-hydrochloride

Nr.	R	R <sub>1</sub>	Summenformel	Mol.-Gew.	Analyse		Fp. °C	Bemerkungen
					ber.	gef.		
XXI	-CH <sub>3</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>9</sub> H <sub>12</sub> CIN · HCl	158,0	8,86	9,01	164—166	farblose Nadeln
XXII	-CH <sub>3</sub>	-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> (iso)	C <sub>9</sub> H <sub>14</sub> CIN · HCl	172,0	8,14	8,33	140—142	hygroskopische Nadeln
XXIII	-CH <sub>3</sub>	-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> (iso)	C <sub>7</sub> H <sub>16</sub> CIN · HCl	186,1	7,52	7,59	74—76	farblose Nadeln
XXIV	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> · CH <sub>3</sub>	C <sub>11</sub> H <sub>24</sub> CIN · HCl	242,3	5,78	5,82	110—112	farblose Nadeln
XXV	-CH <sub>3</sub>		C <sub>11</sub> H <sub>24</sub> CIN · HCl	242,3	5,78	5,75	98—100	farblose Blättchen
XXVI	-CH <sub>3</sub>		C <sub>11</sub> H <sub>16</sub> CIN · HCl	234,2	5,98	6,05	108—110	farblose Nadeln
XXVII	-CH <sub>3</sub>		C <sub>12</sub> H <sub>18</sub> CIN · HCl	248,3	5,64	5,60	112—114	farblose Nadeln
XXVIII	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		C <sub>12</sub> H <sub>18</sub> CIN · HCl	248,3	5,64	5,73	96—98	hygroskopisch
XXIX	-CH <sub>3</sub>		C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> CIN · HCl	268,3	5,22	5,31	172—174	farblose Nadeln
XXX	-CH <sub>3</sub>		C <sub>16</sub> H <sub>28</sub> CIN · HCl	296,4	4,73	4,70	184—186	farblose Nadeln

trennung ein. Es wurde unter Rühren noch weiter erhitzt, sodann wurde erkalten gelassen. Die Benzolschicht wurde dekantiert. Die zurückgebliebene schwere Ölschicht wurde unter Rühren langsam mit 35 ml Thionylchlorid versetzt. Es trat unter Erwärmung sofort eine lebhaftere Reaktion ein. Durch Kühlen wurde die Reaktion gemäßigt, sodann wurde auf dem Wasserbade noch eine Stunde lang erhitzt. Nach Erkalten erstarrte alles zu einem dicken Kristallbrei. Der Kristallbrei wurde mit Äther verrührt, abgesaugt, rein weiße Kristalle von  $\beta$ -Methyl- $\beta$ -benzylamino-äthylchlorid-hydrochlorid. Ausbeute: etwa 88 g, Fp.: 108/110 °C, durch Lösen in Isopropanol und Fällen mit Äther lassen sich diese umkristallisieren, was nicht notwendig ist. Die erhaltenen Kristalle wurden sofort weiter umgesetzt.

44 g des so erhaltenen  $\beta$ -Methyl- $\beta$ -benzylamino-äthylchlorid-hydrochlorids wurden in Wasser gelöst, die Lösung mit 2 n Natronlauge alkalisiert und das ausgefallene Öl mit Äther ausgeschüttelt. Der Äther wurde mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und abdestilliert. Das zurückgebliebene Öl wurde in eine Lösung bzw. Suspension von 45 g Benzilsäure in 250 ml Isopropanol gebracht und zwölf Stunden unter Rückfluß gekocht. Die erhaltene klare Lösung wurde zuerst mit 20 ml Äther versetzt, wobei sich Trübstoffe abschieden, von diesen wurde über einen Faltenfilter klar filtriert und das Filtrat mit 150 ml Äther versetzt, wobei sich schöne farblose Nadeln von Benzilsäure-( $\beta$ -methyl- $\beta$ -benzylamino-äthyl)-ester-hydrochlorid abschieden. Fp.: 166/168 °C, aus Isopropanol und Äther, umkristallisiert: 174/176 °C. Ausbeute 82 g.

$C_{24}H_{25}O_2N-HCl$ (411,7)	ber.: C 69,90; H 6,31; N 3,39; Cl 8,61;
	gef.: C 70,12; H 6,35; N 3,45; Cl 8,73.

Analog wurden unter Verwendung verschiedener  $\beta$ -Methyl-(bzw. Äthyl-)- $\beta$ -alkylamino-äthylchloride entsprechend neue Benzilsäureester erhalten, deren Eigenschaften in Tab. 1 angegeben sind. Einige neue  $\beta$ -Methyl- $\beta$ -alkylaminoäthylchloride konnten als gut kristallisierende Hydrochloride gefaßt werden. Ihre Eigenschaften sind in Tab. 2 (XXI–XXX) angegeben.

Berlin-Zehlendorf, Privatforschungslabor, Jänickestr. 13.

Bei der Redaktion eingegangen am 21. Dezember 1966.