

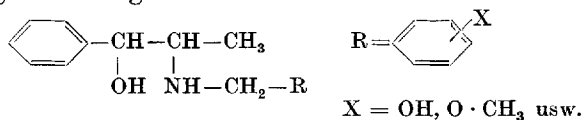
Synthese neuer 1-Phenyl-1-oxy-2-alkylamino-propane (Ephedrin-Derivate)

Von J. KLOSA

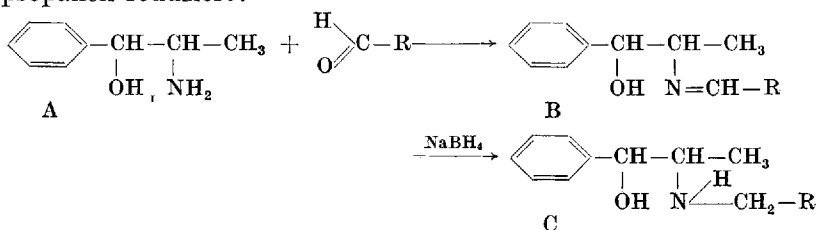
Inhaltsübersicht

Es wird die Synthese einer Reihe neuer 1-Phenyl-1-oxy-2-alkylamino-propane durch Umsatz von Norephedrin mit Aldehyden und Reduktion derselben beschrieben.

Norephedrin, wie sein Methylierungsprodukt — Ephedrin —, besitzen eine blutdrucksteigernde Wirkung. Diese Wirkung ist allerdings für verschiedene therapeutische Maßnahmen recht kurz. Langandauernde blutdrucksteigernde Körper sind bisher kaum bekannt. Um solche Körper zu erhalten, synthetisierten wir neue Körper, welche an Stelle der Methylgruppe des Ephedrin eine Arylalkylgruppe u. ä. Gruppen besitzen, also Verbindungen der allgemeinen Konstitution:

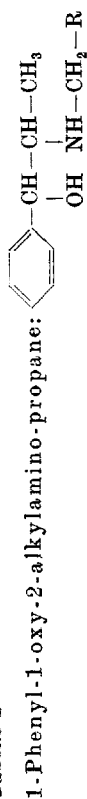


Hierfür wurde Norephedrin mit Aldehyden kondensiert (mit Aceton oder Ketonen gelang keine Kondensation). Die erhaltenen SCHIFFSchen Basen (Azomethine) wurden mit Natriumborhydrid zu 1-Phenyl-1-oxy-2-alkylamino -propanen reduziert:



Die Kondensation von A mit Aldehyden erfolgte in Toluol oder Benzol. Bereits in der Kälte setzte die Kondensation unter Erwärmung und Wasserabscheidung ein. Nach kurzem Weitererwärmen war die Kondensation vielfach quantitativ vollzogen. Einige der SCHIFFSchen Basen schieden sich kristallin ab, während andere Öle darstellten, die ohne weitere Reinigung einer Reduktion in Methanol mit Natriumborhydrid unterzogen wurden. Die Ausbeuten an C lagen um 80%. Das sind relativ gute Ausbeuten, da zu erwarten

Tabelle I



Nr.	R	Summenformel	Mol.-Gew.	Analyse in %		Fp. °C	Eigenschaft der SCHIFFSchen Basen B Fp. °C
				ber.	gef.		
II		$C_{15}H_{18}N_2O \cdot HCl$	278,8	10,03	10,15	218—220	84—86
III		$C_{15}H_{18}N_2O \cdot HCl$	278,7	10,03	10,21	153—155 Freie Base: 69—71 2HCl: 122—124	Öl
IV		$C_{19}H_{22}N_2O \cdot HCl$	330,8	8,46	8,60	206—208 Maleinat: 140—142	90—92
V		$C_{16}H_{18}ClNO \cdot HCl$	312,1	4,48	4,51	214—216 Freie Base: 76—78 182—184	70—72
VI		$C_{17}H_{21}NO_2 \cdot HCl$	303,6	4,62	4,70		Öl
VII		$C_{17}H_{19}NO_3 \cdot HCl$	317,6	4,41	4,45	205—207	Öl
VIII		$C_{18}H_{23}NO_3 \cdot HCl$	337,7	4,14	4,17	212—214 Maleinat: 183—185	Öl

* Tabelle 1 (Fortsetzung)

Nr.	R	Summenformel	Mol.-Gew.	Analyse in %		Fp. °C	Eigenschaft der Schiffschen Basen B Fp. °C
				ber.	gef.		
IX		$C_{10}H_{10}NO_2 \cdot HCl$	298,6	4,76	4,90	204—206	Öl
X		$C_{13}H_{21}NO \cdot HCl$	248,5	5,74	5,78	210—212 Freie Base: 62—64 Maleinat: 164—166	Öl
XI		$C_{14}H_{23}NO \cdot HCl$	257,7	5,42	5,61	189—191 Freie Base: 106—108	124—126
XII		$C_{18}H_{23}NO \cdot HCl$	308,0	3,48	3,51	156—158 Maleinat: 130—132	Öl
XIII		$C_{13}H_{23}NO \cdot HCl$	271,7	5,15	5,20	169—171 Freie Base: 42—44	Öl
XIV		$C_{17}H_{29}NO \cdot HCl$	299,8	4,66	4,68	218—220 Maleinat: 116—118	Öl (wachsartig)
XV		$C_{10}H_{24}N_2O \cdot HCl$	296,8	9,43	5,51	161—163	Öl

war, daß Aldehyde und Norephedrin wegen der Nachbarschaft einer Amino- und Hydroxylgruppe eine Reihe von Nebenprodukten oder uneinheitliche Körper liefern würden.

Als Aldehyde wurden verwendet: α -, β - und γ -Pyridinaldehyd, p-Chlorbenzaldehyd, Anisaldehyd, p-Oxybenzaldehyd, Piperonal, 3,4-Dimethoxybenzaldehyd, Hydratropaldehyd, Isobutylaldehyd, Isoamylaldehyd, 2-Äthylcapronaldehyd, 2-Äthylbutylaldehyd und γ -Cyano- α , α -dimethylbutylaldehyd.

Versuche, die Körper der Klasse C aus Norephedrin und Arylalkylhalogeniden oder Pyridin-alkyl-halogeniden zu erhalten, verliefen negativ. Somit ist die beschriebene Synthese sehr vorteilhaft, um von Norephedrin aus zu Körpern der Klasse C zu gelangen.

Die pharmakologische Prüfung der neu erhaltenen 1-Phenyl-1-oxy-2-alkylamino-propane (Ephedrinderivate) hat ergeben, daß sie blutdrucksteigernd wirksam sind, daß die günstigste Eigenschaft aber von den Pyridylmethyl-ephedrinen (I—III) gegeben werden. Sie zeichnen sich durch eine langdauernde Blutdrucksteigerung aus.

Alle Verbindungen (I—XV) mit Ausnahme von XIV wirken stark anästhesierend. Die Wirkung hält lange an.

Beschreibung der Versuche

1-Phenyl-1-oxy-2-[pyridyl-(4)-methyl-amino]-propan (I)

15 g DL-Norephedrin wurden in 100 ml wasserfreiem Benzol gelöst. Dazu wurden 10 ml Pyridin-4-aldehyd zugefügt, sodann wurde auf dem Wasserbade 10 bis 15 Minuten zum Sieden erhitzt. Das Reaktionsgut war durch die Wasserausscheidung getrübt. Benzol wurde im Vakuum abgedampft. Der ölige Rückstand wurde mit Äther verrieben, wobei spontane Kristallbildung eintrat. Fp.: 82—84°C, Ausbeute 23 g.

Die so erhaltenen 23 g wurden in 60 ml Methanol und 5 ml Wasser gelöst. Sodann wurden 2 g Natriumborhydrid portionsweise eingetragen. Dauer 10 Minuten. Gegen Beendigung der Reduktion trat Erwärmung ein. Die Beendigung der Reduktion ließ sich gut daran erkennen, daß nach weiterem Zusatz von Natriumborhydrid keine Erwärmung mehr eintrat. Das Ganze wurde noch 10 bis 15 Minuten auf dem Wasserbade auf 50 bis 60°C erwärmt, 2 bis 3 Stunden bei gewöhnlicher Temperatur stehengelassen, Methanol abdestilliert und Rückstand mit Wasser versetzt und das ausgefallene Öl mit Äther ausgeschüttelt. Das erhaltene Öl wurde in 100 ml Aceton aufgenommen und mit alkoholischer Salzsäure bis pH 5—6 versetzt. Das Dihydrochlorid kristallisierte in farblosen Kristallen aus, die durch Lösen in Methanol und Zusatz von Aceton gereinigt wurden Fp.: 210 bis 212°C, Monohydrochlorid nach Zusatz der ber. Menge alkoholischer Salzsäure Fp.: 226 bis 228°C, farblose Nadeln.

$C_{15}H_{18}N_2O \cdot HCl$ (278,7) ber.: C 64,19; H 6,77; N 10,03; Cl 12,72;
gef.: C 64,23; H 6,80; N 10,15; Cl 13,00.

In analoger Weise wurden die in der Tab. 1 angegebenen neuen Verbindungen erhalten. Die Hydrochloride lassen sich am besten in Aceton als Lösungsmittel kristallin erhalten.

Berlin-Zehlendorf, Privat-Forschungslabor, Jänickestraße 13.

Bei der Redaktion eingegangen am 2. Dezember 1966.