

Über die Synthese spasmolytisch wirksamer Substanzen. XXIII¹⁾

Synthese von Benzilsäureestern mit 3-Dialkylamino-1-phenyl-1-hydroxypropanen

Von J. KLOSA

Inhaltsübersicht

Es wird die Synthese der noch unbekanntenen Benzilsäure-(γ -dialkylamino-1-phenyl-propyl)-ester aus Benzilsäure und 3-Dialkylamino-1-phenyl-1-chlorpropanen beschrieben.

Vor einiger Zeit haben wir²⁾ und andere³⁾⁴⁾ die Synthese von Benzilsäureestern mit 2-Dialkylamino-1-phenyl-1-hydroxyäthanen beschrieben. Es ist allgemein bekannt, daß den entsprechenden 3-Dialkylamino-1-phenyl-1-hydroxypropanen eine ausgezeichnete spasmolytische, lokalanästhetische und antidepressive Wirkung sowie eine Antitremorin- und Antihistaminwirkung sowie eine bronchospasmolytische Eigenschaft zukommt, so daß von den neuen zu synthetisierenden Estern interessante pharmakodynamische Eigenschaften zu erwarten waren.

Für die Synthese der neuen Ester stellten wir zunächst aus Acetophenonen, sekundären Aminen und Formaldehyd die bereits bekannten und beschriebenen β -Dialkylamino-propiofenone (I) nach MANNICH her⁵⁾⁶⁾⁷⁾, diese reduzierten wir mit Natriumborhydrid zu 1-Phenyl-1-oxy-3-dialkylamino-propanen und chlorierten die Hydroxylgruppe mit Thionylchlorid zu den entsprechenden 1-Phenyl-1-chlor-3-dialkylamino-propanen (II)⁸⁾, die nun mit Benzilsäure nach HORENSTEIN und PÄHLICKE⁹⁾ durch Kochen in

1) XXII. Mitt.: J. KLOSA, J. prakt. Chem. **35**, 313 (1967).

2) J. KLOSA, J. prakt. Chem. **21**, 1 (1963).

3) S. S. SHAPIRO u. Mitarb., J. org. Chem. **24**, 2024 (1959); USA-Pat. 3051705/1962.

4) C. A. BUEHLER u. Mitarb., J. org. Chem. **26**, 1573 (1961).

5) C. MANNICH u. Mitarb., Archiv Pharmaz., Ber. dtsh. pharmaz. Ges. **164**, 65 (1926).

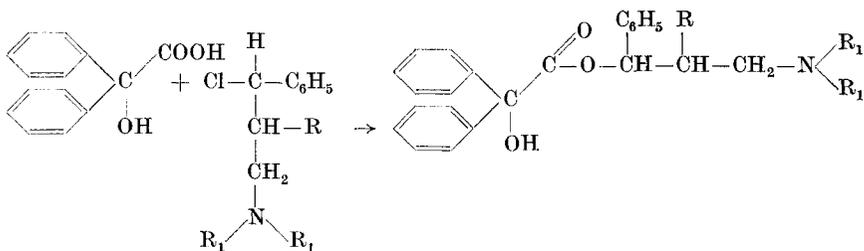
6) F. F. BLICKE u. Mitarb., J. Amer. chem. Soc. **64**, 428 u. 451 (1942).

7) S. W. PELLETIER, J. org. Chem. **17**, 313 (1952).

8) J. KLOSA, J. prakt. Chem. **34**, 330 (1966).

9) Ber. dtsh. Chem. Ges. **71**, 1645 (1938).

Isopropanol verestert wurden (III—XXIX):



Die Ausbeuten waren in allen Stufen günstig, wobei die besonders günstigen Ausbeuten an MANNICH-Basen erwähnenswert sind, wenn Isopropanol als Lösungsmittel für die Umsetzung angewandt wird (I).

Eine Anzahl der erhaltenen neuen Ester wurde mit Thionylchlorid in die entsprechenden α -Chlordiphenyl-(3-dialkylamino-1-phenyl-propyl)-ester übergeführt (XXXI bis XXXVI) und daraufhin die Chlor- durch eine Alkoxygruppe ersetzt (XXXVII bis XLVIII).

Die neuen Benzilester wurden pharmakologisch getestet (III, IX, X, XVIII, XX, XXXVIII, XLIII). Überraschenderweise zeigten sich diese giftiger als die bisher bekannten Benzilsäure-dialkylamino-alkylester¹⁰). Sie waren analgetisch unwirksam, spasmolytisch nur wenig wirksam.

Beschreibung der Versuche

1-Phenyl-2-methyl-3-dimethylamino-propiophenon-(I) (I)

Diese Verbindung ist bereits beschrieben¹¹), jedoch waren die Ausbeuten ungünstig. Wir verwendeten Isopropanol als Lösungsmittel und erhielten gute Ausbeuten:

28 ml Propiophenon, 17 g Dimethylaminhydrochlorid, 8 g Paraformaldehyd wurden in 50 ml Isopropanol vermischt, 1 ml konz. Salzsäure wurde zugesetzt und drei Stunden unter Rückfluß erhitzt. Hierauf wurde mit 60 ml Aceton versetzt. Nach kurzer Zeit fielen farblose Nadeln aus. Ausbeute: 39 g. Fp.: 158/160 °C. Dieses Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung weiterverarbeitet.

In gleicher Weise setzten wir Propiophenon mit Diäthylamin-, Piperidin-, Morpholinhydrochlorid, sowie p-Methoxy- und p-Propoxy- und p-Chlorpropiofenon mit den genannten Basen, schließlich auch Dimethylaminhydrochlorid mit 3-Propionylthiophen um und erhielten stets Ausbeuten zu 60 bis 80%. Alle Verbindungen sind schon beschrieben worden¹²)¹³)¹⁴).

¹⁰) J. KLOSA, Archiv. Pharmaz., Ber. dtsh. pharmaz. Ges. **288**, 41, 546 (1955).

¹¹) E. HANNIG, Archiv Pharmaz., Ber. dtsh. pharmaz. Ges. **288**, 560 (1955); E. HANNIG u. G. LEUSCHNER, Pharmaz. Zentralhalle Deutschland **96**, 570 (1957).

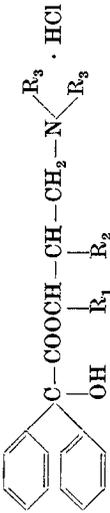
¹²) M. CELADNIK, V. PALÁT, A. SEKERA u. C. VRBA, Archiv Pharmaz., Ber. dtsh. pharmaz. Ges. **290**, 196 (1957).

¹³) H. A. LUTZ u. W. L. NOBLES, J. pharmac. Sci. **51**, 1173 (1962).

¹⁴) Vgl. B. REICHERT, „Die Mannich-Reaktion“ Berlin 1959, zusammenfassende Übersicht.

Tabelle 1

Benzilsäure-(1-aryl-dialkylaminopropyl)-ester · HCl



Nr.	R ₁	R ₂	R ₃	Summenformel	Mol.-Gew.	Analyse in %			Fp. °C
						ber.	gef.	Cl	
IV	-C ₆ H ₅	H	CH ₃	C ₂₆ H ₂₇ NO ₃ · HCl	425,8	3,28	8,33	8,40	184—186
VI	-C ₆ H ₄ · O · CH	H	CH ₃	C ₂₆ H ₂₉ NO ₄ · HCl	439,8	3,18	8,07	8,15	182—184
VII	-C ₆ H ₄ · Cl(p)	H	CH ₃	C ₂₅ H ₂₆ ClNO ₃ · HCl	443,3	3,16	8,01	8,13	190—192
VIII	-C ₆ H ₅	H	C ₂ H ₅	C ₂₇ H ₃₁ NO ₃ · HCl	454,0	3,07	7,60	7,68	198—200
IX	-C ₆ H ₅	CH ₃	C ₂ H ₅	C ₂₈ H ₃₃ NO ₃ · HCl	468,0	3,00	7,57	7,62	180—182
X	-C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂₈ H ₃₅ NO ₃ · HCl	482,1	2,80	7,36	7,51	176—178
XI	-C ₆ H ₄ · Cl(p)	CH ₃	C ₂ H ₅	C ₂₈ H ₃₂ ClNO ₃ · HCl	485,5	2,77	16,70	16,74	179—181
XII	-C ₆ H ₄ · O · CH ₃ (p)	H	C ₂ H ₅	C ₂₈ H ₃₃ NO ₄ · HCl	478,0	2,96	7,55	7,62	173—175
XIII	-C ₆ H ₄ · O · CH ₃ (p)	CH ₃	C ₂ H ₅	C ₂₉ H ₃₅ NO ₄ · HCl	484,0	2,78	7,32	7,40	170—172
XIV	-C ₆ H ₅	H	Piperidin	C ₂₃ H ₃₁ NO ₃ · HCl	466,0	3,00	7,60	7,78	166—168
XV	-C ₆ H ₄ · Cl(p)	H	Piperidin	C ₂₃ H ₂₉ ClNO ₃ · HCl	500,0	2,80	14,20	14,30	163—165
XVI	-C ₆ H ₄ · O · CH ₃ (p)	H	Piperidin	C ₂₄ H ₃₃ NO ₄ · HCl	495,5	2,82	7,17	7,24	158—160
XVII	-C ₆ H ₄ · O · C ₃ H ₇ (p)	H	Piperidin	C ₃₁ H ₃₇ NO ₄ · HCl	523,7	2,67	6,77	6,81	148—150
XVIII	-C ₆ H ₅	CH ₃	Piperidin	C ₂₉ H ₃₃ NO ₃ · HCl	480,0	2,91	7,40	7,51	200—202
XIX	-C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	Piperidin	C ₃₀ H ₃₅ NO ₃ · HCl	494,1	2,80	7,16	7,01	192—194
XX	-C ₆ H ₄ · Cl(p)	CH ₃	Piperidin	C ₂₉ H ₃₂ Cl · NO ₃ · HCl	514,5	2,65	13,81	13,85	196—198
XXI	-C ₆ H ₄ · O · CH ₃ (p)	CH ₃	Piperidin	C ₃₀ H ₃₅ NO ₄ · HCl	510,2	2,63	6,96	7,05	195—197
XXII	-C ₆ H ₅	H	Morpholin	C ₂₇ H ₂₉ NO ₄ · HCl	470,0	2,97	7,55	7,62	182—184
XXIII	-C ₆ H ₅	CH ₃	Morpholin	C ₂₈ H ₃₁ NO ₄ · HCl	484,0	2,78	7,32	7,30	196—198

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Nr.	R ₁	R ₂	R ₃	Summenformel	Mol.-Gew.	Analyse in %				Fp. °C
						N	Cl	ber.	gef.	
XXIV		H	CH ₃	C ₂₃ H ₂₇ NO ₃ S · HCl	433,7	3,22	8,20	3,25	8,27	180—182
XXV		CH ₃	CH ₃	C ₂₄ H ₂₉ NO ₃ S · HCl	447,7	3,14	7,47	3,17	7,58	196—198
XXVI		H	C ₂ H ₅	C ₂₅ H ₃₁ NO ₃ S · HCl	461,8	3,00	7,50	3,03	7,58	172—174
XXVII		-CH ₃	-C ₂ H ₅	C ₂₆ H ₃₃ NO ₃ S · HCl	476,0	2,95	7,49	3,02	7,53	168—170
XXVIII		H	Piperidin	C ₂₆ H ₂₉ NO ₃ S · HCl	474,0	2,93	7,53	2,99	7,51	184—186
XXIX		CH ₃	Piperidin	C ₂₇ H ₃₁ NO ₃ S · HCl	498,2	2,81	7,20	2,87	7,27	192—194

1-Phenyl-1-chlor-2-methyl-3-dimethylamino-propan (II)

15 g I wurden in 30 ml Wasser gelöst, es wurde mit 2n-Natronlauge auf pH 7,5 alkaliert, so daß sich die freie Base als Öl abschied. Nun wurde soviel Methanol zugesetzt, daß eine klare Lösung entstand. Unter Rühren wurden daraufhin portionsweise innerhalb 10 Minuten 1,4 g Natriumborhydrid eingetragen. Nach einstündigem Stehen wurde Methanol im Vakuum auf dem Wasserbade abdestilliert. Der wäßrig ölige Rückstand wurde mit Äther ausgeschüttelt. Äther getrocknet und verdampft. Das zurückgebliebene farblose Öl ohne weitere Reinigung in 50 ml wasserfreiem Benzol aufgenommen und unter Rühren tropfenweise mit 20 ml Thionylchlorid, verdünnt mit 20 ml wasserfreiem Benzol, versetzt. Unter Chlorwasserstoffentwicklung setzte eine Erwärmung auf etwa 50 °C an. Nach Beendigung der Thionylchloridzugabe wurde noch 30 Minuten auf dem Wasserbade erwärmt, überschüssiges Thionylchlorid und Benzol im Vakuum verjagt und der Rückstand mit Äther verrieben: farblose Nadeln, die durch Lösen in Aceton und Fällen mit Äther gereinigt wurden: Fp. 188–190 °C. Ausbeute 16 g.

Benzilsäure-(1-phenyl-2-methyl-3-dimethylamino-propyl)-ester (III)

15 g II wurden durch Suspendieren in Wasser, Alkalisieren mit 2n-Natronlauge und Ausäthern in die freie Base überführt. Diese wurde mit 13 g Benzilsäure in 120 ml Isopropanol des Handels 6–8 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach einstündigem Stehen wurde mit etwa 80 ml Äther verdünnt. Es fiel ein farbloses Kristallmehl aus. Fp.: 187 bis 190 °C, nach Umkristallisieren aus Aceton. Fp.: 201–203 °C. Ausbeute: 22 g.

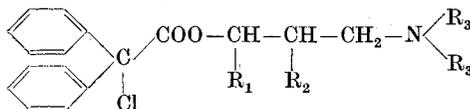
$C_{26}H_{29}O_3N \cdot HCl$ (439,9) ber.: C 70,96; H 6,86; N 3,17; Cl 8,03;
gef.: C 70,94; H 6,92; N 3,20; Cl 8,21.

Das Hydrochlorid ist in Wasser schwer löslich, gut löslich in Alkoholen. Analog wurden die in Tab. 1 beschriebenen Ester erhalten.

 α -Chlor- α,α -diphenyl-essigsäure-(1-phenyl-2-methyl-3-dimethylaminopropyl)-ester (XXX)

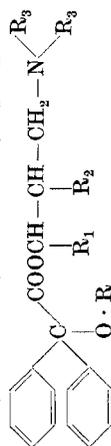
22 g III wurden in 100 ml wasserfreiem Benzol suspendiert. In diese Suspension wurden unter Rühren 25 ml Thionylchlorid zugetropft. Unter Chlorwasserstoffentwicklung gingen

Tabelle 2

 α -Chlor- α,α -Diphenyl-(1-aryl-3-dialkylaminopropyl)-ester

Nr.	R ₁	R ₂	R ₃	Summenformel	Mol.-Gew.	Analyse in %		Fp. °C
						ber. Cl	gef. Cl	
XXXI	-C ₆ H ₅	H	CH ₃	C ₂₅ H ₂₈ ClNO ₂ · HCl	444,3	15,99	16,12	176–178
XXXII	-C ₆ H ₅	H	C ₂ H ₅	C ₂₇ H ₃₀ ClNO ₂ · HCl	472,5	14,43	14,48	174–176
XXXIII	-C ₆ H ₅	CH ₃	C ₂ H ₅	C ₂₈ H ₃₂ ClNO ₂ · HCl	486,6	14,60	14,63	168–170
XXXIV	-C ₆ H ₅	H	Piperidin	C ₂₈ H ₃₀ ClNO ₂ · HCl	484,6	14,62	14,70	160–162
XXXV	-C ₆ H ₅	CH ₃	Piperidin	C ₂₉ H ₃₂ ClNO ₂ · HCl	498,7	14,21	14,28	158–160
XXXVI	-C ₆ H ₅	-C ₂ H ₅	Piperidin	C ₃₀ H ₃₄ ClNO ₂ · HCl	512,8	13,83	14,00	190–192

Tabelle 3

 α -Alkoxy- α,α -diphenyl-essigsäure-(1-aryl-3-dialkylaminoalkyl-propyl)-ester


Nr.	R	R ₁	R ₂	R ₃	Summenformel	Mol.-Gew.	Analyse in % ber. Cl gef. Cl	Fp. °C
XXXVII	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃	C ₂₈ H ₃₃ NO ₃ · HCl	467,8	7,58 7,62	164—166
XXXVIII	C ₃ H ₇ (n)	C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃	C ₂₈ H ₃₅ NO ₃ · HCl	481,9	7,86 7,47	140—142
XL	C ₄ H ₉ (n)	C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃	C ₃₀ H ₃₇ NO ₃ · HCl	496,0	7,16 7,28	134—136
XLI	CH ₃	C ₆ H ₅	H	C ₂ H ₅	C ₂₈ H ₃₅ NO ₃ · HCl	465,7	7,60 7,68	164—166
XLII	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	H	C ₂ H ₅	C ₂₈ H ₃₇ NO ₃ · HCl	483,0	7,33 7,38	152—154
XLIII	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	CH ₃	C ₂ H ₅	C ₃₀ H ₃₉ NO ₃ · HCl	498,0	7,12 7,19	156—158
XLIV	C ₃ H ₅	C ₆ H ₅	CH ₃	Piperidin	C ₃₁ H ₄₁ NO ₃ · HCl	512,0	6,94 7,00	173—175
XLV	CH ₃	C ₆ H ₅	CH ₃	Piperidin	C ₃₀ H ₃₉ NO ₃ · HCl	498,0	7,12 7,16	180—182
XLVI	CH ₃	C ₆ H ₅	H	Piperidin	C ₂₈ H ₃₇ NO ₃ · HCl	483,0	7,33 7,42	164—166
XLVII	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	H	Piperidin	C ₃₀ H ₃₉ NO ₃ · HCl	498,0	7,12 7,01	158—160
XLVIII	C ₃ H ₇ (n)	C ₆ H ₅	CH ₃	Piperidin	C ₃₂ H ₄₃ NO ₃ · HCl	525,5	6,75 6,68	140—142

die Kristalle in ein Öl über. Es wurde eine Stunde unter Rühren erhitzt. Daraufhin wurden Benzol und überschüssiges Thionylchlorid im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wurde mit Äther verrieben, abgesaugt und aus wasserfreiem Aceton umkristallisiert. Fp.: 186 bis 188°C. Ausbeute: 20 g.

$C_{26}H_{28}ClNO_2 \cdot HCl$ (458,4) ber.: C 68,12; H 6,33; Cl 15,50;
gef.: C 68,21; H 6,18; Cl 15,71.

Analog wurden die in Tab. 2 angegebenen Verbindungen erhalten.

α -Methoxy- α,α -diphenyl-essigsäure-(1-phenyl-2-methyl-3-dimethyl-amino-propyl)-ester (XXXVIII)

10 g XXX wurden in 100 ml wasserfreiem Methanol 6–8 Stunden unter Rückfluß gekocht. Methanol wurde im Vakuum bis auf 30 ml eingedampft. Der Rückstand wurde mit 10 ml Isopropanol und 50 ml Äther verdünnt. Nach kurzem Stehen schieden sich farblose Nadeln aus, die durch Lösen in Methanol und Fällen mit Äther gereinigt wurden. Ausbeute: 7 g. Fp.: 174–176°C.

$C_{27}H_{31}NO_3 \cdot HCl$ (453,8) ber.: C 71,36; H 6,16; Cl 7,80;
gef.: C 71,31; H 6,22; Cl 7,87.

Analog wurden die Verbindungen der Tab. 3 bei Verwendung verschiedener Alkohole erhalten.

Berlin-Zehlendorf, Jänickestr. 13, Privatforschungslabor.

Bei der Redaktion eingegangen am 17. Juli 1967.