Ann. Chem. 561, 52-85 (1949)

Über eine neue Klasse von spasmolytisch und analgetisch wirkenden Verbindungen, I

Von Max Bockmühl und Gustav Ehrhart

(Aus dem Pharmazeutisch-Wissenschaftlichen Laboratorium der Farbwerke Hoechst)

Pharmakologische Untersuchungen von O. Schaumann

[Eingelaufen am 22. Juli 1948]

Die künstliche Gewinnung schmerzstillender Wirkstoffe gilt von jeher als eines der wichtigsten Kapitel der Arzneimittelsynthese. Richtunggebend war und ist hierbei im besonderen Maße das Morphinmodell, das man auf den einfachsten konstitutiven Ausdruck zurückzuführen sich bemühte. Auf Grund der im Jahre 1881 von Vongerichten und Schrötter gemachten Beobachtung, wonach durch Destillation von Morphium mit Zinkstaub Phenanthren entsteht, glaubte man diesem Kohlenwasserstoff eine besondere Bedeutung für die Morphinwirkung beimessen zu sollen, eine Vorstellung, die sich bis in die neueste Zeit erhalten hat. Man benutzte also das Phenanthren als Ausgang für die in diese Richtung zielenden Versuche. Ein Erfolg ist diesen Bestrebungen nicht beschieden gewesen. Erst in der neuesten Zeit hat man Alkamine in der Phenanthrenreihe mit angeblich analgetischer Wirksamkeit synthetisiert. Daneben berücksichtigte man, daß das Morphin nicht auf dem Phenanthrengerüst als solchem, sondern seiner teilweise hydrierten Form aufgebaut ist. Auch dieser Umstand fand seinen Niederschlag in entsprechenden Arbeiten.

In der folgenden Zeit haben nun zahlreiche Forscher und Forschungskreise neben dem Phenanthren andere "Urformen" der Morphiummolekel ihren Synthesen zugrunde gelegt, wie die Isocholinstruktur, β -Phenylalkamine, das Dibenzfuran, Diphenyläther, Tetrahydro-naphthalin, Diphenyläthan, Phenylcyclohexen- und hexan etc. Grewe¹) hat das wichtigste Schrifttum dieser Arbeiten in seiner Publikation zusammengestellt, auf welche wir zur Vermeidung von Wiederholungen verweisen. Über den Wirkungscharakter dieser Verbindungen können wir uns kein eigenes Urteil erlauben. Lediglich das α - β -Diphenyläthyland und das β -Oxy- α - β -diphenyläthyl-amin²) haben wir untersucht, kommen aber bei ihnen pharmakologische Eigenschaften im Sinne einer eindentigen Morphin-Wirkung nicht feststellen.

In der vorliegenden Abhandlung bringen wir eine Fortsetzung der Arbeiten unseres Werkes, welche seinerzeit ihren Anfang mit der Gewinnung spasmolytisch wirksamer Verbindungen nahmen und welchen das im Jahre 1939 von Eisleb und Schaumann aufgefundene morphiumartig wirkende Dolantin zugrunde liegt. Bei der neben diesen Arbeiten von uns s. Z. gewählten zweiten Forschungsrichtung handelt es sich weniger um die Nachbildung irgendeines Strukturgliedes der Morphiummolekel, vielmehr ist bei der neuen, im folgenden geschilderten Klasse von Verbindungen lediglich der Umstand von Beachtung, daß diese ebenso wie das Morphium und Dolantin ein quartäres C-Atom tragen. Das Vorhandensein eines solchen quartären C-Atoms in der Morphiumstruktur hat bei den Synthesen der neueren Literatur bereits starke Beachtung gefunden³). Auf die Bedeutung dieser Tatsache kommen wir am Schluß unserer Ausführungen nochmals zurück.

Unser Arbeitsprogramm bestand nun in der Synthese von Verbin-

dungen der Formel R₁RCXY.

In dieser Grundformel bedeuten R und R₁ aromatische Kerne, die auch miteinander verbunden sein können (Fluoren), X eine basische Seitenkette, Y eine Carbonylgruppe in Form einer Aldehyd-, Keton-, Acyloxy-, Ester- oder Säureamid-Gruppe.

In der aliphatischen Reihe sind derartige Reaktionen zum ersten Male durch unser Laboratorium im Jahre 1917 ausgeführt worden. Damals kondensierten wir Diäthylacetonitril-natrium mit Chloräthyldiäthylamin

$$({\rm C_2H_5})_2\!:\!{\rm CNa(CN)}\,+\,{\rm ClCH_2CH_2N}({\rm C_2H_5})_2\to ({\rm C_2H_5})_2\!:\!{\rm C(CN)}\,{\rm CH_2CH_2N}({\rm C_2H_5})_2$$

in der Hoffnung, nach Überführen der erhaltenen basischen Nitrile⁴) in die zugehörigen Amide zu spritzbaren Schlafmitteln zu gelangen. Diese Hoffnung erfüllte sich nicht, da die erhaltenen Amide keinen hypnophoren Charakter zeigen. Die Übertragung des obigen Vorganges auf Diarylacetonitrile mußte aussichtsvoll scheinen, da das α -C-Atom hier ungleich "saurer" ist als bei den aliphatischen Nitrilen, zumal die Verknüpfung der Chlorbase mit Benzylcyanid bereits durchgeführt ist⁵). Der Versuch zeigte, daß sich die Verknüpfung des aromatischen Nitrils mit der Chlorbase sehr glatt unter Bildung des α -Diphenyl- γ -diäthylaminobuttersäurenitrils (C_6H_5)₂: $C(CN)CH_2CH_2N(C_2H_5)_2$ vollzieht. Als Verknüpfungsreagenz wurde in wenigen Fällen Natrium, sonst immer Natriumamid oder auch Phenylnatrium verwendet. Die

⁵) Eisleb, Ber. 74, 1441 (1941).

¹) Ang. Chem. 1947, S. 194.

²) Nature **1943**, S. 614.

³⁾ Grewe, l. c.

⁴⁾ Siehe dazu auch Ziegler, A. 495, 109, sowie DRP. 622 875.

Reaktion wurde stets in benzolischer Lösung durchgeführt. Die Nitrile dienten der Herstellung von Ketonen durch Grignardierung und der Gewinnung der entsprechenden Säureamide. Zur Gewinnung der basischen Ester der oben gekennzeichneten Art gingen wir meist nicht von den Nitrilen, sondern der Einfachheit halber direkt von den korrespondierenden Estern aus, da es sich gezeigt hatte, daß auch diese mit den Chlorbasen in gewünschtem Sinne zu reagieren vermögen. Als halogenwasserstoffbindendes Mittel diente Phenylnatrium bzw. Diäthylacetonitrilnatrium (siehe unter "Ester").

Die Amide wurden ausschließlich aus den Nitrilen gewonnen, und zwar die primären durch direkte Aufrichtung der CN-Gruppe vermittelst alkohol. Kalilauge, die sekundären und tertiären über die aus den Nitrilen durch energische Verseifung erhaltenen Säuren. Diese basischen Säuren lassen sich mit Phosphorpentachlorid leicht in die Chlorhydrate der Säurechloride überführen, welche in Wasser gelöst sich sehr leicht wieder verseifen, während sie mit Aminbasen die zugehörigen Amide geben und mit katalytisch erregtem Wasserstoff in die entsprechenden Aldehyde überführbar sind.

Nitrile

Die Verknüpfung der Diarylacetonitrile mit gradlinigen Chlorbasen geschieht stets in eindeutigem Sinne; außer den erwarteten basischen Nitrilen konnten keine Nebenprodukte aufgefunden werden. Dagegen ist der Verknüpfungsvorgang bei Chlorbasen mit verzweigter Seitenkette komplizierter. Z. B. erhielt man aus Diphenylacetonitril und 1-Dimethylamino-2-chlorpropan mit Natriumamid zwar ein Reaktionsprodukt von ziemlich konstantem Sp., welches langsam erstarrte, sich aber in zwei Fraktionen von verschiedenem Schmp. zerlegen ließ. Beide Stoffe zeigten die gleiche chemische Zusammensetzung. Wie die weitere Untersuchung ergab, handelt es sich um Stellungsisomere Ia und Ib.

$$(C_6H_5)_2: C - (CN) - CH_2 - CH - N(CH_3)_2$$
 $(C_6H_5)_2: C - (CN) - CH - CH_2N(CH_3)_2$
 CH_3 CH_3 CH_3

Der Konstitutionsbeweis konnte auf folgende Weise geführt werden: Oben wurde ausgeführt, daß sich die Nitrile unter heftigen Bedingungen zu den entsprechenden Säuren verseifen lassen. Diese Säuren spalten beim trockenen Erhitzen auf höhere Temperatur CO_2 ab und gehen in guter Ausbeute in die α,α -Diphenyl- γ -aminopropanbasen (im Folgenden kurz "Diphenylbasen" genannt)

$$(C_6H_5)_2: C - (CN)C - C - N \rightarrow (C_6H_5)_2: C - (CO_2H)C - C - N \rightarrow (C_6H_5)_2: C - (H)C - C - N$$

über. Auf diese Weise wird also aus den Nitrilbasen der Cyanrest herausgespalten. Diese "Diphenylbasen" lassen sich auch aus Diphenylmethan darstellen. Letzteres wird mit Phenylnatrium nach Bockmühl und Ehrhart⁶) zu Diphenylmethannatrium umgesetzt, welches mit Chlorbasen in die "Diphenylbasen" übergeführt wird. Die Abspaltung des Cyanrestes läßt sich, wie gefunden wurde, wesentlich vereinfachen durch Verwendung von Natriumamid. Kocht man die Nitrilbasen nämlich in benzolischer Lösung mit überschüssigem Natriumamid einige Stunden, so spaltet sich die Cyangruppe unter Bildung der "Diphenylbasen" — häufig mit sehr guter Ausbeute — ab. Hierbei verbindet sich das CN mit dem Natriumamid unter Bildung von Cyanamidnatrium, das als Ag-Salz isoliert werden konnte. Die Haftfestigkeit des CN-Radikals, welche ihren Ausdruck in seiner mehr oder minder leichten Abspaltbarkeit mit Natriumamid findet, wird in besonderem Maße durch die Art der basischen Seitenkette bestimmt. Während der Abbau bei unverzweigter Kette leicht und glatt erfolgt, ist die Auflockerung des CN bei einer Verzweigung stark zurückgedrängt, und zwar dann, wenn die Verzweigung in unmittelbarer Nähe des Zentral-C-Atoms steht. In diesem Falle muß man bei der Abspaltung höher siedende Lösungsmittel anwenden.

Infolge dieses Abbaues der Nitrilbasen zu den "Diphenylbasen" konnte ihre Konstitution bewiesen werden. Den aus den Nitrilbasen Ia und Ib durch Abbau entstandenen Produkten mußten die "Diphenylbasen" 1,1-Diphenyl-3-dimethylaminobutan und 1,1-Diphenyl-2-methylbasen" 3-dimethylaminopropan (IIa und IIb)

$$(C_6H_5)_2: CH - CH_2 - CH - N(CH_3)_2$$

$$(C_6H_5)_2: CH - CH - CH_2N(CH_3)_2$$

$$II b$$

$$CH_3$$

$$II b$$

$$CH_3$$

entsprechen. War deren Konstitution festgelegt, so war damit auch der Aufbau der Nitrilbasen erkannt. Zur Bestimmung der "Diphenylbasen" gingen wir einerseits von Benzhydrylaceton aus, welches in Gegenwart von sekundären Aminen katalytisch hydriert wurde:

$$(\mathrm{C_6H_5})_2:\mathrm{CH}-\mathrm{CH_2}-\mathrm{COCH_3} \quad \xrightarrow{\mathrm{NHR_3}} \quad (\mathrm{C_6H_5})_2:\mathrm{CH}-\mathrm{CH_2}-\mathrm{CH}-\mathrm{NR_2}$$

Die entstandenen Basen erwiesen sich als identisch mit Verbindungen der einen Isomerenreihe der beiden "Diphenylbasen". Zur Gewinnung von Verbindungen der anderen Isomerenreihe unterwarfen wir Propio-

⁶⁾ Siehe Runge, Organo-Metallverbindungen (1944) S. 25.

phenon der Mannichschen Reaktion, grignardierten das Reaktionsprodukt und hydrierten die hierbei entstandene Carbinolbase

Die erhaltenen Basen waren identisch mit Verbindungen der anderen Isomerenreihe der beiden "Diphenylbasen". Damit war auch die Konstitution der Nitrilbasen sichergestellt und gezeigt, daß bei der Kondensation des Diphenylacetonitrils mit den verzweigten Chlorbasen eine Wanderung einer Methylgruppe erfolgt sein muß, will man nicht annehmen, daß der Grund für die Isomerie bereits in den verwendeten Chlorbasen zu suchen war. Dies war schon deswegen nicht auszuschließen, weil wir die Chlorbasen aus α-Propylenchlorhydrin dargestellt hatten, welches aus Propylen durch Anlagerung von unterchloriger Säure gewonnen wird. Es war also nicht von der Hand zu weisen, daß das Chlorhydrin nicht reines α -Produkt war, sondern auch noch von der β -Verbindung enthielt?). Auch lag die Möglichkeit vor, daß das aus α -Chlorhydrin mit der sekundären Base intermediär entstandene Propylenoxyd bei weiterer Einwirkung der Base beide isomere Alkamine bildet. Um sicher zu gehen, stellten wir uns die β -Chlorbasen z. B. aus Piperidinoaceton her:

Aber auch diese Chlorbase, die absolut einheitlich sein mußte, gab bei der Umsetzung mit Diphenylacetonitril beide Nitrilbasen. Damit war bewiesen, daß die Isomerisierung bei dem Verknüpfungsprozeß erfolgt. Die Art des HCl-bindenden Mittels spielt hierbei keine Rolle, denn auch die aus dem Diphenylacetonitril mit Natrium dargestellte Natriumverbindung ergab kein anderes Resultat. Und diese Erscheinung ist auch bei den analogen Chlorbasen anzutreffen, mögen sie sich von aliphatischen Aminen, von Piperidin, Pyrrolidin oder Morpholin oder anderen Basen ableiten⁸). Diese immer wieder beobachtete Gabelung

Neuerdings haben sich auch andere Arbeitskreise mit diesem Problem befaßt und unsere Auffassung bestätigt; siehe Everett M. Schultz u. Mitarb., Am. Chem. Soc. 69, 2454 (1947); 70, 48, 76 (1948). Auf Einzelheiten der von uns gemachten Beobachtungen kommen wir in einer späteren Publikation zurück.

der Reaktion bei verzweigten Chlorbasen erstreckt sich offenbar sogar auf cyclische Vertreter. Denn auch das 1-Chlormethyl-1-dimethyla minocyclohexan (IV), also ebenfalls ein verzweigtes 1,2-Chloramin, führte zu 2 Nitrilbasen, welche sinngemäß als IV a und IV b

CICH₂
$$N(CH_3)_2$$
 $(C_6H_5)_2: C(CN)CH_2$ $N(CH_3)_2$ IV a
$$(C_6H_5)_2: CN CH_2N(CH_3)_2$$
 IV b

aufzufassen sind. Auch diese beiden Nitrilbasen konnten mit Natriumamid in die zugehörigen "Diphenylbasen" übergeführt werden, allerdings erst bei stark erhöhter Temperatur (Paraffinöl bei 180°).

Auf Grund dieser Resultate kann es keinem Zweifel unterliegen, daß die Bildung der basischen Nitrile mit einem Umlagerungsvorgang an dem basischen Radikal verknüpft ist. Diese Gabelung der Reaktion tritt nicht nur bei den 1-Chlor-2-aminen, sondern auch bei den 2-Chlor-1-aminen auf. Übrigens lassen sich die Nitrile auch durch Kondensation von Diphenyl-acetonitril mit Alkylen-dibromiden in Gegenwart von Natriumamid und Austausch des zweiten Bromatoms gegen Amine gewinnen, z. B.

$$\begin{aligned} &(\mathrm{C_6H_5})_2\colon \mathrm{CHCN} + \mathrm{CH_2Br} - \mathrm{CH_2Br} \xrightarrow{+\ \mathrm{NaNH_2}} &(\mathrm{C_6H_5})_2\colon \mathrm{C(CN)CH_2} - \mathrm{CH_2Br} \\ &\to &(\mathrm{C_6H_5})_2\colon \mathrm{C(CN)CH_2} \cdot \mathrm{CH_2} - \mathrm{N} \underbrace{\begin{array}{c} \mathrm{CH_2} - \mathrm{CH_2} \\ \mathrm{CH_2} - \mathrm{CH_2} \end{array}}_{\mathrm{CH_2}} \mathrm{CH_2} \end{aligned}$$

Die nach obigem Verfahren gewonnenen Nitrile sind stabile Verbindungen, welche sich i. V. unzersetzt destillieren und, wie bemerkt, durch brüske Mittel verseifen lassen. Bei der oben erwähnten Decarboxylierung wurde anhand der Diphenylpiperidinoäthylessigsäure festgestellt, daß sich hierbei zu etwa 15 % das a,a-Diphenyl-γ-butyrolakton bildet, welches durch Abspaltung von Piperidin über die Diphenylvinylessigsäure entstanden zu denken ist:

$$(C_{6}H_{5}): C < COOH$$

$$CH_{2}CH_{2}N \longrightarrow (C_{6}H_{5})_{2}: C < COH$$

$$CH_{2}CH_{2}N \longrightarrow CH_{2} \longrightarrow CO$$

$$XVIII \qquad CH_{2} - CH_{2} \longrightarrow O$$

Durch Erhitzen dieses Laktons mit Piperidin lagert sich die Base wieder an, aber nicht, wie man erwarten sollte, an die Carbonylgruppe unter Bildung des Diphenyloxäthylpiperidids, vielmehr bildet sich die Diphenylpiperidinoäthylessigsäure zurück.

Ketone und Aldehyde

Die basischen Diphenylketone wurden aus den vorbeschriebenen Nitrilen durch Grignardierung gewonnen. Dabei machte sich der reaktionserschwerende Einfluß des durch die 2 Phenylgruppen und die basische Seitenkette belasteten Zentral-C-Atoms in besonderem Maße bemerkbar. In allen Fällen mußte nach erfolgter Behandlung des Nitrils mit dem in Äther gelösten Grignardreagenz anschließend in Toluol oder Xylol gekocht werden. Auch bei der Zerlegung der Reaktionsmasse mit HCl machte sich die Reaktionsträgheit wieder bemerkbar. Obgleich die Zersetzung häufig in der Hitze unter Wegkochung des Lösungsmittels vorgenommen wurde, war die Spaltung in mehreren Fällen nur bis zum Ketimid erfolgt, so daß dieses noch gesondert zerlegt werden mußte, manchmal sogar unter Druckanwendung.

Diese Erscheinung tritt vornehmlich bei verzweigten Seitenketten auf. Wir greifen als Beispiel die Reaktion von Ia und Ib mit C₂H₅Mg Br heraus. Trotz energischer Zersetzung konnte nur das 2-Dimethylamino-4,4-diphenylheptanon(5) (Va) unmittelbar isoliert werden, während das

Isomere in Form des Ketimids (Vb) gefaßt wurde,

$$(C_{6}H_{5})_{2}: C - COC_{2}H_{5}$$

$$CH_{2} - CH - N(CH_{3})_{2}$$

$$Va$$

$$CH_{3}$$

welches erst durch Erhitzen mit HCl im Rohr in das zugehörige Keton überging. Also auch hier wieder die Reaktionserschwerung besonders dann, wenn sich die Verzweigung in der unmittelbaren Nachbarschaft des Zentral-C-Atoms befindet.

Eine weitere Steigerung der Reaktionsträgheit der basischen Nitrile gegenüber Grignardreagenz zeigt sich bei verzweigten Alkylmagnesiumhalogeniden. Hier gelang die Umsetzung selbst unter massiven Bedingungen nicht mehr oder kaum. Indessen konnte hier ein Ausweg gefunden werden: Da, wie wir im nächsten Abschnitt sehen werden, die Reaktionsträgheit den korrespondierenden basischen Estern in ähnlichem Maße eigen ist wie den Nitrilen, so bestand die Möglichkeit, daß, falls die Ester mit Grignard-Reagenz überhaupt in Reaktion treten, die Umsetzung nach Erreichung der Ketonstufe ihr Ende erreichen und nicht, wie meist üblich, zu den tertiären Carbinolen weiterschreiten würde.

Diese Annahme bestätigte sich. Selbst bei Anwendung des 3—4fachen mol. Überschusses an Grignardreagenz konnten nur die Ketone, keine tertiären Carbinole, gefaßt werden. Nach dieser Methodik wurde eine Reihe von Ketonen erhalten (siehe experimenteller Teil). Wir haben weiter untersucht, wie sich die Carbonsäuren dieser Reihe, ihre Chloride und Amide gegenüber Grignardreagenz verhalten. Es zeigte sich, daß in allen untersuchten Fällen die erwarteten Ketone entstehen, so daß also die mehrgestaltige Ketonsynthese nach Grignard, von graduellen Unterschieden und der Notwendigkeit brüsker Reaktionsbedingungen abgesehen, auch für unsere Reihe Geltung behält. Die basischen Diphenylketone sind stabile Substanzen, welche i. V. unzersetzt destillieren und meist gut kristallisierende Salze bilden. In einigen Fällen fallen diese bereits bei der Zerlegung der Einwirkungsprodukte von Grignardreagenz auf die Nitrile mit HCl in öliger oder fester Form (als Chlorhydrat) aus.

Die mehrfach erwähnte Reaktionsträgheit der bas. Diphenylabkömmlinge äußert sich darin, daß die Ketone kaum mit Ketonreagenzien reagieren. Dagegen gelingt die Reduktion der Ketogruppe zum Alkohol, u. zw. bei den unverzweigten mit katalyt. erregtem Wasserstoff, bei den verzweigten dagegen mit Natrium und Alkohol. So konnten z. B. das 1-Piperidino-3,3-diphenylpentanol(4) (VI) und 2-Dimethylamino-4,4-diphenylheptanol(5) (VIa)

$$(C_6H_5)_2:C-CHOH-CH_3 \\ VI \qquad CH_2-CH_2N \qquad (C_6H_5)_2:C < CHOH-CH_2-CH_3 \\ CH_2-CH-N(CH_3)_2 \\ CH_3$$

erhalten werden.

In pharmakologischer Beziehung interessieren diese basischen Alkohole im Gegensatz zu ihren Es'ern nicht, da, wie weiter unten gezeigt wird, die den basischen Diphenylketonen zukommende Wirkung an eine ziemlich eng begrenzte Molekülstruktur gebunden ist und oft durch geringfügige Änderung der Molekel stark abgeschwächt wird oder verloren geht.

Eine orientiernde pharmakologische Untersuchung einiger Ketone der besprochenen Konstitution zeigte nämlich, daß wir es hier mit zum Teil ganz ausgezeichnet analgetisch wirkenden Substanzen zu tun haben. Und zwar ist der morphinartige Wirkungshabitus, gemessen an den üblichen pharmakolog. Testen, ein ganz ähnlicher wie der der Dolantin-Gruppe. Auch die in der Morphin-Reihe von Straub-Herrmann festgestellte Reaktion an weißen Mäusen (katatonische S-förmige Schwanzhaltung über dem Rücken), die bereits bei der Dolantin-Gruppe⁹)

⁹⁾ Schaumann, Arch. exp. Path. u. Pharmakol. 196, 109.

beschrieben wurde, finden wir hier wieder. Gegenüber der stark ausgeprägten zentralanalgetischen Eigenschaft tritt die Bedeutung der daneben auftretenden, am Nerven- und Gefäßmuskelpräparat festgestellten spasmenlösenden Wirkung in den Hintergrund und soll hier unbeachtet bleiben oder nur in den Tabellen kurz notiert werden.

In weiterer Verfolgung unserer Problemstellung war jetzt die Strukturspezifität der bas. Diphenylketone näher festzustellen. Es ergab sich also die Aufgabe, Variationen an der basischen Seitenkette, der Ketonseitenkette und am Zentral-C-Atom vorzunehmen.

a) Basische Seitenkette (s. Tab. I A)

Es zeigte sich, daß die Art des Aminrestes die pharmakologische Wirkung nicht sehr modifiziert: Dialkylamine, Piperidin, Pyrrolidin lassen den gleichen oder ähnlichen, innerhalb solcher Reihen zu erwartenden Effekt erkennen¹⁰) (s. Tab. I A und B).

Auch das Morpholinradikal zeigt kein abweichendes Verhalten. Dieser Wirkungskonstanz in der homologen Reihe gegenüber überrascht das völlige Absinken der Wirkung bei dem 1-Methylbenzylamido-3,3diphenylhexanon(4) mit dem spasmolytisch wirkenden Benzylradikal am Stickstoff (10691).

Weiter konnte an einem reichen, z. T. in der Tabelle aufgeführten Untersuchungsmaterial festgestellt werden, daß die günstigsten Wirkungsverhältnisse offenbar bei einer Kette mit 2 C-Atomen liegen. Jedenfalls läßt sich nach den in der Reihe der zugehörigen Ester gemachten Erfahrungen folgern, daß eine Kettenverlängerung mit bedeutender Wirkungsverschlechterung verbunden ist. Eine Kettenverkürzung wurde durch Kondensation von Diphenylacetonitril mit CH2O und NH(CH3)2 angestrebt. Das erhaltene Nitril (VII) (C₆H₅)₂:C(CN) CH₂N(CH₃)₂ ließ sich indessen nicht mit Grignardreagenz umsetzen, da ein Teil unangegriffen blieb, während bei einem anderen, größeren Teil die — CH₂N (CH₃)₂-Gruppe wieder abgespalten wurde unter Regenerierung des Diphenylacetonitrils (siehe dazu auch den korrespondierenden Ester, Seite 65).

Der günstige Einfluß der 2-Kohlenstoffkette zeigt sich besonders im Falle einer Verzweigung durch eine Methylgruppe. Interessant ist hierbei der Einfluß ihrer Haftstelle. Man beachte, daß eine in β -Stellung zum Zentral-C-Atom stehende Methylgruppe stets eine Wirkungssteigerung gegenüber der Grundsubstanz bringt (10600 > 10581, 10805 > 10495, 10819 > 10636, 10820 > 10582), während das analgetische Potential der α -Isomeren, welche die β -Isomeren in ihrem Effekt in keinem Falle erreichen, manchmal unter das der unverzweigten Derivate sinkt (vgl. 10704 > 10581). Berücksichtigt man noch, daß eine

Verzweigung durch Äthyl bereits die Wirkung zerstört (11341), so sieht man, wie konstitutionsbedingt das pharmakodynamische Bild in dieser Körperklasse ist. Demgegenüber kann es nicht überraschen, wenn Verbindungen, in denen einzelne Glieder der basischen Seitenkette zu einem Ring angeordnet sind (10965, 11288, 11381) nur ein negatives Resultat erkennen lassen. Ergänzend sei noch bemerkt, daß ein quartäres N-Atom die Wirkung völlig zerstört (11355), was im Hinblick auf die anders gearteten physikalisch-chemischen und pharmakologischen Eigenschaften der quartären Ammoniumverbindungen nicht überraschend ist.

b) Ketonseitenkette (s. Tab. I B)

Wie ein Vergleich der Athylketone der Tab. IA mit den Ketonhomologen der Tab. IB zeigt, steigt die Wirkung von den Methylketonen an und erreicht bereits bei den Äthylketonen ihr Optimum, während Propyl (10504) stark absinkt, merkwürdigerweise im Gegensatz zu Allyl, welches wieder einen stark eutherapeutischen Einfluß verrät (11183). Auch die verzweigten Alkyle zeigen ein unterschiedliches Verhalten: Die Isopropylgruppe (11151) wirkt nachteilig, die Isobutylgruppe (11156) dagegen vorteilhaft. Auffallend ist das Ergebnis, wenn man die homologe Ketonreihe hinabschreitend bis Alkyl = H, also zum Aldehyd (VIII) (C₆H₅)₂:C: (CHO) CH₂CH₂N gelangt.

Dieser zeigt wieder einen ausgesprochen eutherapeutischen Effekt.

In der Reihe der aromatischen Ketone waren keine Treffer zu finden: Die Phenylketone (10505, 10515) verblassen in der Wirkung stark, das Benzylketon (10657) sinkt auf Null herab.

Bemerkenswert ist auch der schon erwähnte Umstand, daß die hohe Wirkungskapazität der Ketone durch Hydrierung der Carbonyl- zur Alkoholgruppe völlig verloren geht (10639), bei Veresterung aber wieder hergestellt wird.

c) Die Kohlenwasserstoffreste des Zentral-C-Atoms (s. Tab. I C)

Die diese Fragestellung betreffende Untersuchung hat eine ziemlich strenge Strukturspezifität für die Erzeugung einer analgetischen Wirkung erkennen lassen. Das Optimum der Wirkung liegt ohne Ausnahme bei den Phenylradikalen. Bereits der Ersatz von Phenyl durch Tolylführt zu starker Wirkungseinbuße. Gleiches gilt für Chlorphenyl. Selbst ein phenolisches OH (10802) und Methoxyl (10800) wirkt stark abschwächend, obgleich man im Hinblick auf den phenolischen Charakter des Morphins eher einen eutherapeutischen Effekt erwarten konnte. Zur Gewinnung derartiger phenolischer Ketone gingen wir von den ent-

¹⁰⁾ Als pharmakologische Vergleichssubstanz diente das 1-Methyl-4-phenyl-4--carbäthoxypiperidin (Dolantin).

sprechenden Phenolmethyläthern aus, die zum Schluß der Synthese entmethyliert wurden, z. B.

$$\begin{array}{c|c} IX & C_{6}H_{5} \\ m\text{-}CH_{3}O\text{-}C_{6}H_{4} \end{array} \xrightarrow{C} CH(CN) & X & C_{6}H_{5} \\ m\text{-}CH_{3}O\text{-}C_{6}H_{4} \xrightarrow{C} CCC_{2}H_{5} \\ m\text{-}HO\text{-}C_{6}H_{4} \xrightarrow{C} CCC_{2}H_{2}N & O \end{array}$$

Ebenso interessierte die Frage nach dem Wirkungsbild, wenn eines der beiden Phenyle durch eine aliphatische Kette vom Zentral-C-Atom getrennt ist oder durch Allyl ersetzt ist. Es wurden daher einige Stichversuche gemacht und nach dem oben skizzierten Reaktionsschema folgende Verbindungen dargestellt:

Wie man aus der Tabelle ersieht, führt dieser Weg zu analgetisch

unwirksamen Verbindungen.

Uberblickt man das bis jetzt vorliegende Untersuchungsmaterial, so kommt man zu dem Ergebnis, daß die Gewinnung stark analgetisch wirkender Verbindungen der obigen Struktur von der Intaktheit der bigeminierten Phenylkerne abhängt.

Diese unmodifizierte Phenylstruktur ist indessen nur Vorbedingung und gilt nur für den erwähnten Konstitutionstyp. Eine andere Gestaltung des Zentral-C-Atoms, z. B. die Fixierung des bas. Radikals über eine O-Brücke (11245) löscht die Wirkung aus (XIII).

$$(C_{6}H_{5})_{2}: C - COC_{2}H_{5} \\ O - CH_{2}CH_{2}N(CH_{3})_{2} \\ XIII \\ XIII \\ XIIIa \\ CH_{3}: C - COC_{2}H_{5} \\ CH_{2} - CH - N(CH_{3})_{2} \\ XIIIa \\ CH_{3}$$

Solche Substanzen haben wir gewonnen ausgehend vom Benzylsäureäthylester durch Veräthern der OH-Gruppe vermittelst Chlorbasen und Natriumamid und Umsetzung der entstandenen Ätherester mit

Grignardreagenz. Die Substanzen zeigen keine analgetische Wirkung mehr, sondern sind Spasmolytica¹¹).

Wie aus dem Formelbild zu ersehen ist, besitzen unsere das Optimum an analgetischer Wirkung darstellenden Diphenylketone mit einer verzweigten Seitenkette ein asymmetrisches C-Atom. Im Hinblick auf das häufig stark unterschiedliche physiologische Verhalten optischer Antipoden unternahmen wir auch im Hinblick auf diese Frage einige orientierende Versuche. Wir greifen das Keton 10820 (XIIIa) heraus. Der mit Weinsäure erhaltene Linksantipode schied sich in wohl definierter Form ab. Die tierexperimentelle Untersuchung der in Form des Chlorhydrates verwendeten Substanz ergab eine 1½ fach stärkere Wirkung gegenüber der Razemverbindung, so daß der Rechtsantipode als um den gleichen Betrag schwächer wirksam anzusehen ist¹²).

Ester

Die sich von der eingangs aufgestellten Grundformel ableitenden basischen Diphenylester wurden, wie schon bemerkt, nur zum kleinsten Teil aus den Nitrilen über die Säuren hergestellt. In den meisten Fällen gelang die Einführung des basischen Restes unmittelbar in die Ester der Diphenylessigsäure.

In früheren Untersuchungen wurde gefunden, daß man in glatter Reaktion unter bestimmten Bedingungen aus Chlorbenzol und Natrium Phenylnatrium darstellen kann und daß sich dieses Phenylnatrium sehr gut dazu eignet, das Natrium auf andere Verbindungen mit aktivierten Wasserstoffatomen zu übertragen. So gelang es z. B. damals mit Hilfe von Phenylnatrium aus Diäthylacetonitril Diäthylacetonitrilnatrium unter Rückbildung von Benzol darzustellen, und daraus durch Einwirkung von Alkylhalogeniden tertiäre Nitrile zu gewinnen¹³). Die Übertragung von Natrium mit Hilfe von Phenylnatrium auf andere Verbindungen wurde an vielen Beispielen studiert, die Ergebnisse sind bis jetzt ausschließlich in der Patentliteratur niedergelegt. Oft ist es nun zweckmäßig, zur Natriumverschiebung nicht das außerordentlich reaktionsfähige Phenylnatrium zu verwenden, besonders dann nicht, wenn man beabsichtigt, die Natriumverbindung einer Substanz herzustellen, die außer einem aktiven Wasserstoffatom noch andere reaktionsfähige Gruppen enthält, welche z. B. mit Phenylnatrium sehr leicht Additionsreaktionen eingehen können. Man schaltet dann eine Ver-

¹³) DRP. 622 875.

¹¹) FP. Nr. 880 393 der Ciba AG, in welchem die Verbindung auf andere Weise erhalten wird.

¹²) Von den bisher beschriebenen Substanzen wurde das 1,1-Dimethylamino^{-3,3}-diphenylhexanon(4) im Jahre 1947 als Codein-Ersatz unter dem Namen TI^{CARDA-HUSTENTROPFEN} in den Handel gebracht, während das 2-Dimethyl^{amino-4,4}-diphenyl-heptanon(5) demnächst als Morphin-Ersatzmittel auf den Arz^{neimarkt} kommen soll.

bindung dazwischen, bei der diese Reaktionsfähigkeit schon weitgehend gemindert ist und da hat sich z. B. gerade das Diäthylacetonitrilnatrium, wenn es sich darum handelt, das am Esterradikal stehende Wasserstoffatom durch Natrium zu ersetzen, sehr gut bewährt. Praktisch verläuft dieser Vorgang recht einfach. Man isoliert keine Zwischenstufen, sondern es werden Natrium, Chlorbenzol und Diäthylacetonitril aufeinander einwirken gelassen und dann der Ester zugesetzt. Es gelingt so mit guter Ausbeute aus Diphenylessigester das Diphenylessigesternatrium herzustellen und daraus durch Einwirkung von Halogenbasen wie z. B. Piperidinoäthylchlorid, Piperidinoäthyldiphenylessigester zu gewinnen. Der gesamte Reaktionsablauf wird durch dieses Formelbild veranschaulicht:

$$\begin{split} 2 \text{ Na} + \text{C}_6 \text{H}_5 \text{Cl} + (\text{C}_2 \text{H}_5)_2 \colon \text{CHCN} & \to & (\text{C}_2 \text{H}_5)_2 \colon \text{CNaCN} + (\text{C}_6 \text{H}_5)_2 \colon \text{CHCO}_2 \text{C}_2 \text{H}_5 & \to \\ & (\text{C}_6 \text{H}_5)_2 \colon \text{CNaCO}_2 \text{C}_2 \text{H}_5 + \text{Cl} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 \cdot \text{N} \left< \frac{\text{CH}_2 - \text{CH}_2}{\text{CH}_2 - \text{CH}_2} \right> \text{CH}_2 \\ & \to & (\text{C}_6 \text{H}_5)_2 \colon \text{C} \left< \frac{\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{N}}{\text{CO}_2 \text{C}_2 \text{H}_5} \right. \end{split}$$

Trotz dieser verschiedenen Zwischenstufen werden bei dieser Reaktion leicht 80 % der Theorie und mehr erreicht.

Die tierexperimentelle Untersuchung ergab, daß auch den basischen Estern der genannten Struktur eine sehr gute analgetische Wirkung zukommt, welche hier und da die der korrespondierenden Ketone erreicht, wenngleich das Gesamtbild zu Gunsten der Ketone entscheidet. Es ergab sich also auch hier zwangsläufig die Aufgabe einer umfangreichen Variation. Diese Veränderungen erstreckten sich wiederum auf die basische Seitenkette und die Kohlenwasserstoffreste des Zentral-C-Atoms und ferner auf das Esterradikal.

a) Basische Seitenkette (s. Tab. II A)

Auch in der Esterreihe erwies sich die Art des Aminrestes, soweit es sich um Dialkylamin, Piperidin, Morpholin und Pyrrolidin handelt, abgesehen von wenigen Ausnahmen, von geringer Bedeutung; wichtiger dagegen ist wieder die Länge der Seitenkette. Das Optimum liegt auch hier bei der 2 C-Zahl, denn die dreigliedrige geradlinige Kette läßt einen starken Abfall der Wirkung erkennen (10061). Das gleiche gilt für den Fall, daß die beiden C-Atome mit dem Stickstoff heterozyklisch angeordnet sind und ferner, daß das Zentral-C-Atom mit dem Basenradikal

nur durch ein einziges C-Atom verknüpft ist (10496, 11565). Letztere Verbindung wurde nach folgender Reaktion hergestellt:

$$(C_6H_5)_2: C < CN \xrightarrow{4H} (C_6H_5)_2: C < CH_2NH_2 \xrightarrow{CO_2C_2H_5} \rightarrow (C_6H_5)_2: C < CH_2N(CH_3)_2 \xrightarrow{CO_2C_2H_5} (11565) XIX$$

Bei dem Versuch, den basischen Ester durch Grignardierung mit C₂H₅MgBr in das zugehörige Keton überzuführen, wurde zum größten Teil ein nicht basisches Produkt erhalten, dessen Analysenzahlen auf das 1,1-Diphenyl-butanon(2) schließen lassen. Demnach ist durch die Grignardierung zwar die Estergruppe in die Ketongruppe übergeführt, aber gleichzeitig auch der basische Rest zum großen Teil aus der Molekel herausgespalten worden.

Ergänzend haben wir noch einen basischen Ester, in dem der Aminrest direkt am Zentral-C-Atom steht, den Diphenyl-dimethylaminoessigsäuremethylester (9773) dargestellt, der wegen der schlechten Wasserlöslichkeit seiner Salze in Tributylphosphat untersucht wurde. Analgetische Eigenschaften kommen der Verbindung nicht zu. Demnach ist auch bei den basischen Estern die Struktur: C—C—C—N für die Wirkung entscheidend. Bestehen hier also ähnliche Verhältnisse wie bei den basischen Ketonen, so befremdet der geringere Wirkungseffekt bei den Verbindungen mit verzweigter Kette (10275, 10334, analog XIV). An wie enge Grenzen der Molekülstruktur manchmal die Wirkung gebunden ist, sieht man wieder an der unwirksamen Piperidinoäthylverbindung 10455, die sieh von der gut wirkenden Grundsubstanz (9496) nur durch ein Mehr von 2 Alkylgruppen im Piperidinring unterscheidet.

b) Esterradikal (s. Tab. II B)

Wie aus der Tabelle zu ersehen ist, liegt das Wirkungsoptimum bei den niedrigen Alkylen (Methyl, Äthyl, Isopropyl), während Aralkyl und Phenyl verschlechternd wirken.

c) Die Kohlenwasserstoffreste des Zentral-C-Atoms (s. Tabelle IIC)

Wie in der Ketonreihe stellen auch in der Esterreihe die am Zentral-C-Atom haftenden Radikale einen der wichtigsten Faktoren für das Zustandekommen der analgetischen Wirkung dar. Die Verhältnisse, die wir dort aufgezeichnet haben, gelten auch für die Esterreihe. Demnach gilt auch hier wieder, soweit das vorhandene Tatsachenmaterial eine Beurteilung zuläßt, das Postulat von der Intaktheit der Phenylkerne: Alkoxyl schwächt stark ab, Zusammenkoppeln der Phenylkerne (Fluoren) wirkt ebenfalls ungünstig oder löscht die Wirkung aus (9604, 9599). Weiter wurde in der Esterreihe versucht, die Phenylkerne zu hydrieren, um den Einfluß der hierdurch geänderten Struktur auf das

pharmakologische Bild kennenzulernen. Die Hydrierung wurde mit der Substanz 9496 (XIV) vermittelst Platin durchgeführt, wobei stufenweise beide Phenylkerne aufhydriert wurden (10543, 10544). Das Resultat ist wieder das gleiche: Sehr starker Rückgang der Wirkung.

Die Sichtung des bisher vorliegenden Materials zeigt viele Einzelfälle, die sich sehr wohl auf einen gemeinsamen Nenner bringen und somit eine Gesetzmäßigkeit erkennen lassen, wenn auch hier und da noch Lücken festgestellt wurden. Man darf eben nicht vergessen, daß unser eingangs formuliertes Grundmolekül eine Vielheit von variablen, sich gegenseitig beeinflussenden Merkmalen aufweist. Infolge der hierdurch verursachten Schwierigkeit mußte zwangsläufig manche Einzelfrage noch zurückgestellt werden.

Amide

Die Gewinnung der obiger Grundformel entsprechenden Amide geschah zum Teil durch Aufspaltung der zugehörigen Nitrile, zum Teil über die entsprechenden Säuren, die ihrerseits entweder aus den Nitrilen oder den Estern durch Verseifung hergestellt waren. Dagegen gelingt es nicht, die Einführung der basischen Seitenkette in Diarylacetamide zu bewerkstelligen. Wie ein Versuch zeigte, reagiert Chloräthylpiperidin mit Diphenylacetamid unter Verwendung von NaNH₂ in anderem Sinne, es entsteht Diphenyläthylpiperidinoacetamid:

$$(C_6H_5)_2: CH - CONH - CH_2CH_2N$$

Die pharmakologische Untersuchung zahlreicher Vertreter dieser Klasse ergab ein interessantes Bild: Obgleich in der Amidreihe die gleichen basischen Seitenketten gewählt und die gleichen Veränderungen am Zentral-C-Atom wie bei den Ketonen und Estern vorgenommen wurden, konnte wie bei den Amiden der Dolantinreihe bei keiner der zahlreichen Substanzen eine tiefere analgetische Wirkung festgestellt werden. So zeigten sie weder eine Beeinflussung der Schmerzreaktion an der Maus nach der Methode von Haffner, noch das "Schwanzphänomen", noch den Amsler-Test¹⁴). Es sind zwar in wenigen Fällen Anzeichen einer solchen Wirkung vorhanden, doch tritt diese fast völlig zurück gegenüber einer anderen pharmakologischen Eigenschaft: Die Substanzen sind Krampflöser und übertreffen in dieser Beziehung die basischen Ketone und Ester — wenigstens in einigen Vertretern — sehr erheblich, und zwar äußert sich diese überragende spasmenlösende Wirkung weniger am Muskel als am Gefäßpräparat. Sie entspricht demnach weniger dem Papaverin als dem Atropincharakter. Z. B. wirkt das Amid 10804 (XV)

$$\begin{array}{c} (C_{6}H_{5})_{2} \colon C < \begin{array}{c} CONH_{2} \\ CH_{2}CH_{2}N(CH_{3})_{2} \\ XV \quad 10\,804 \end{array} \\ \\ (C_{6}H_{5})_{2} \colon C < \begin{array}{c} CONH_{2} \\ CH_{2}CH_{2}N \\ XVI \quad 9980 \end{array} \\ \\ CH_{2} - CH_{2} \\ CH_{2} - CH_{2} \\ \end{array} \right) CH_{2} \\ \\ CH_{2} - CH_{2} \\ \end{array}$$

15mal stärker krampflösend als das entsprechende Methylketon. Die Verbindung 9980 (XVI) ist 100—200mal wirksamer als das analog konstituierte Äthylketon (10495). Auch das Amid mit verlängerter Seitenkette (10131) zeigt noch sehr gute Wirkung (½ von 9980). Und ebenso ist die Wirkung der Substanz mit verkürzter Seitenkette (XVIII, 9960)

$$(C_6H_5)_2: C < \frac{CONH_2}{CH_2N} < \frac{CH_2 - CH_2}{CH_2 - CH_2} > CH_2$$
 XVIII 9960

beachtlich ($\frac{1}{4}$ von 9980).

Diese erhöhte, selektiv pharmakodynamische Eigenschaft kommt indessen nur den primären Amiden zu, während die sekundären und tertiären auf Grund unserer bisherigen Versuche ohne pharmakologisches Interesse sind. Im übrigen scheinen für das Zustandekommen der krampflösenden Eigenschaft, was das Zentral-C-Atom anbelangt, ähnliche Voraussetzungen zu gelten, wie wir das bei den Ketonen und Estern bezüglich der Analgesie gesehen haben. Wenn trotz der Erfüllung dieser Bedingung das Gesamtresultat ein einheitliches Bild vermissen läßt, so ist doch das starke Hervortreten der spasmolytischen Wirkung besonders bei der Piperidinverbindung durchaus beachtlich.

Zusammenfassung

Für das Zustandekommen einer zentralanalgetischen Wirkung der in dieser Arbeit beschriebenen basischen, von der Diphenylessigsäure sich ableitenden Verbindungen sind folgende strukturelle Merkmale maßgebend:

Das Zentral-C-Atom muß 2 bigeminierte Phenylgruppen tragen. Substitution in den Phenylkernen oder Ersatz von Phenyl durch andere Radikale wie Benzyl, Cyclohexyl, Allyl usw. schwächt die Wirkung ab oder hebt sie auf.

Das Wirkungsoptimum liegt bei einer 2-gliedrigen basischen Seitenkette, welche durch Methyl verzweigt sein kann, während die Art des basischen Radikals nicht ausschlaggebend ist.

¹⁴⁾ Siehe dazu Schaumann l. c.

Bezüglich der Ketonseitenkette liegt das Wirkungsoptimum bei den Athyl- und Allylketonen und einigen Ketonen mit verzweigtem Alkylradikal.

Durch optische Spaltung konnte eine weitere Steigerung der anal-

getischen Wirkung erzielt werden.

Bei den Estern wirken die niederen Alkylradikale der Estergruppen

am günstigsten.

Die Amide besitzen keine oder nur geringe analgetische Wirkung. Dagegen trifft man bei einigen Vertretern eine starke neurotrope, spasmolytische Wirkung an, deren Intensität die Wirkung der Ketone und Ester weit übertrifft. Hierbei kann die Länge der basischen Seitenkette variieren. Von den basischen Radikalen wirkt Piperidin am günstigsten.

Ergänzend sei noch auf die ausgeprägte neurotrope und muskulotrope spasmolytische Wirksamkeit der Seite 54 erwähnten "Diphenylbasen" hingewiesen. Auch bei diesen Verbindungen modifiziert die Stellung der Methylgruppe in der basischen Seitenkette den Grad der

Wirksamkeit¹⁵).

Schlußwort

Zum Schluß soll noch die Frage der Abhängigkeit der Wirkung obiger Substanzen von ihrem chemischen Modell kurz gestreift werden. Wir erwähnten schon, daß die einzelnen Forscher ihre Synthesen nach verschiedenen Teilgebieten der Morphinmolekel ausrichteten, entsprechend dem Grundgerüst, welchem sie einen besonderen Anteil an der Wirkung beizumessen glaubten. Bei den in dieser Arbeit beschriebenen Verbindungen, welche das Morphium an Wirkungsstärke teils erreichen, teils sogar übertreffen, sind solche Deduktionen nicht mehr möglich. Sie würden hier völlig abwegig sein, da kein Merkmal der beschriebenen Diphenylderivate mit einem solchen der Morphinformel zur Deckung gebracht werden kann, mit einer einzigen Ausnahme, dem quartären Č-Atom. Welche Rolle und welche Bedeutung diesem Umstand beizumessen ist, läßt sich nach dem bis jetzt vorliegenden fremden und eigenen Material z. Z. noch nicht übersehen. Jedenfalls muß es auffallen, daß sowohl die beschriebenen Diphenylderivate als auch Vertreter der Dolantinreihe dieses dem Morphium eigene Merkmal aufweisen. Es sei in diesem Zusammenhang erlaubt, auf die ausschlaggebende Bedeutung des quartären C-Atoms bei den Schlafmitteln der Barbitursäure- und Hydantoin-Reihe hinzuweisen16), wenngleich bei den pharmakodynamisch anders gearteten Analgeticis die Liganden andere sein müssen als bei den Schlafmitteln. Selbstredend kann es sich bei

16) Siehe auch G. Ehrhart, Med. u. Chemie, B. II, 1934, S. 356.

dem quartären C-Atom nur um eine der Grundbedingungen für das Auftreten der erwähnten pharmakologischen Wirkung handeln. Die Wirkungsabhängigkeit morphinartig wirkender Substanzen von ihrer chemischen Struktur ist damit keineswegs erschöpft.

Den Herren Dr. E. Bartholomäus, Dr. L. Stein, Dr. W. Bestian, H. Ott und R. Haas sind wir für ihre Mitarbeit zu Dank verpflichtet.

Experimenteller Teil 17)

Nitrile

γ -Piperidino- α , α -diphenylbuttersäurenitril

a) 5 g Natriumamid werden unter 100 ccm Benzol fein gepulvert und dann eine Lösung von 20 g Diphenylacetonitril in wenig Benzol zutropfen gelassen. Die Temperatur steigt langsam bis gegen 35° an; nachdem sie wieder abgefallen ist, werden 15g Piperidinoäthylchlorid, in wenig Benzol gelöst, zutropfen gelassen. Die Temperatur steigt dabei auf etwa 50°. Anschließend wird noch 3-4 Stunden unter Rühren bei 50° gehalten, dann wird mit Wasser versetzt, die Benzolschicht abgetrennt und mit verd. Salzsäure ausgeschüttelt. Das Chlorhydrat scheidet sich dabei als dickes Öl ab, das nach kurzer Zeit kristallin erstarrt. Es wird abgesaugt, mit wenig Wasser und Äther gewaschen. Dann wird das Chlorhydrat in verd. Natronlauge aufgenommen und die freie Base mit Ather ausgeschüttelt, die ätherische Lösung mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und der Äther abdestilliert. Es hinterbleiben 23 g Substanz, die sehr bald zu einer weißen Kristallmasse erstarren. Schmp. 76°.

 $C_{21}H_{24}N_2$ (304) 0,1 g Sbst.: 3,25 ccm 1/10 n HCl, ber. 3,28 ccm.

b) 25 g fein gepulvertes Natriumamid werden mit 200 ccm Benzol übergossen und 96,5 g Diphenylacetonitril in Portionen so eingetragen, daß die Temperatur auf 35-40° gehalten werden kann. Wenn die Reaktion abgeklungen ist (nach 1 Stunde), werden 103,5 g Athylenbromid bei 25-30° eingetropft und dann wird noch drei Stunden nachgerührt. Hierauf wird mit Wasser versetzt, mit 150 ccm 2 n-Salzsäure angesäuert, die benzolische Lösung abgetrennt, mit Natriumsulfat getrocknet, das Benzol abdestilliert und der Rückstand noch i. V. erhitzt. Es hinterbleiben 140 g eines dicken, braunen Öles. Diese werden in 70 ccm Methylalkohol gelöst, woraus beim Abkühlen 120,5 g Brom-äthyldiphenylacetonitril vom Schmp. 66-67° auskristallisieren. Diese werden mit 240 ccm Piperidin übergossen, 2 Stunden auf dem Dampfbad erhitzt und noch eine Stunde im Olbad gekocht. Beim Verdünnen mit 21 Wasser scheidet sich ein Öl ab, das bald kristallin erstarrt. Man saugt ab, wäscht mit Wasser, löst in verd. Salzsäure und filtriert blank. Dann wird mit Natronlauge alkalisch gemacht, wobei sich das γ -Piperidino- α,α -diphenylbuttersäurenitril zuerst ölig abscheidet, aber sehr schnell kristallin erstarrt. Erhalten 100 g, Schmp. 75-76°.

γ -Dimethylamino- α , α -diphenylvaleriansäurenitril (Ia) γ -Dimethylamino- β -methyl- α , α -diphenylbuttersäurenitril (Ib)

12 g Natriumamid und 48 g Diphenylacetonitril werden — wie oben beschrieben umgesetzt und 31 g 1-Dimethylamino-2-chlorpropan zugetropft, wobei die Temperatur auf 35-40° gehalten wird, und schließlich noch eine Stunde unter Rückfluß gekocht. Die Aufarbeitung wie unter a) ergibt 58 g eines zähen Öles vom Sdp. 222-225°/17 mm, das ein Gemisch der beiden stellungsisomeren Nitrile darstellt. Zu ihrer Trennung wird dieses Gemisch in 160 ccm Petroläther gelöst. Nach einigen Tagen kristalli-

Das 1,1-Diphenyl-3-piperidinopropan (C₆H₅)₂: CH-CH₂CH₂N (ist der Hauptbestandteil des im Handel befindlichen Asthmamittels ASPASAN.

¹⁷) Die beschriebenen Verfahren bilden den Gegenstand zahlreicher In- und Auslandspatente und Patentanmeldungen.

sieren daraus große, derbe Kristalle der Verbindung Ia (18 g) vom Schmp. 90°. Aus wenig Methylalkohol umgelöst schmilzt es bei $91-92^{\circ}$.

 $C_{19}H_{22}N_2$ (278) 0,1 g Sbst.: 3,60 ccm 1/10 n-HCl, ber. 3,59 ccm.

Die Petroläthermutterlauge wird bis zur eben kongosauren Reaktion mit alkoh. Salzsäure versetzt, wobei sich das Chlorhydrat von Ib abscheidet; aus Alkohol umgelöst zeigt es den Schmp. 226-227°. Erhalten 19,5 g. Daraus läßt sich mit Pottaschelösung die Base gewinnen, die aus wenig Petroläther umgelöst den Schmp. 69 bis 70° zeigt.

 $C_{19}H_{22}N_2$ (278) 0,1 g Sbst.: 3,65 ccm 1/10 n-HCl, ber. 3,59 ccm.

Entsprechend erhält man mit 1-Piperidino-2-chlorpropan: γ -Piperidino- α , α -diphenylvaleriansäurenitril, Schmp. 83,5°.

 $C_{22}H_{26}N_2$ (318) 0,1 g Sbst.: 3,08 ccm 1/10 n-HCl, ber. 3,14 ccm.

 $\gamma\text{-}Piperidino\text{-}\beta\text{-}methyl\text{-}a, a\text{-}diphenylbutters\"{a}urenitril, Schmp. 106-106,5°}$

0,1 g Sbst.: 3,10 ccm 1/10 n-HCl, ber. 3,14 ccm.

 ${\tt Mit 1-Morpholino-2-chlorpropan} \ \ \gamma\text{-}{\it Morpholino-\alpha,\alpha-diphenylvalerians\"{a}urenitril},$ Schmp. 106°

 $C_{21}H_{24}N_2O$ (320) 0,1 g Sbst.: 3,10 ccm 1/10 n-HCl, ber. 3,12 ccm.

 γ -Morpholino- β -methyl- α a-diphenylbuttersäurenitril, Schmp. 138°

0,1 g Sbst.: 3,15 ccm 1/10 n-HCl, ber. 3,12 ccm.

 ${\bf Mit} \quad {\bf 1-Chlormethyl-1-dimethylaminocyclohexan} \quad {\it 1-Dimethylamino-1-cyclopentyl-1-dimethylaminocyclohexan} \quad {\it 1-Dimethylaminocyclohexan} \quad {\it 1-Dim$ 3,3-diphenylbuttersäurenitril, Schmp. 83-85° (IV a)

 $C_{23}H_{28}N_2$ (332) Ber. N 8,43 Gef. ,, 8,32, 8,22.

 $1-Dimethylamino-2-cyclohexyl-3, 3-diphenylbutters\"{a}urenitril,$ Schmp. 107-108° (IVb)

Ber. N 8,43 Gef. ,, 8,41, 8,38.

Das 1-Dimethylamino-2-chlorpropan wurde folgendermaßen hergestellt: $350\,\mathrm{g}$ 47proz. wäßrige Dimethylaminlösung werden mit 190 ccm Wasser und 190 ccm konz. Natronlauge gemischt und dazu unter Rühren bei 40° eine Lösung von 283 g 1-Chlorpropanol(2) in 250 ccm Natronlauge und noch 200 g festes Ätznatron eingetragen. Die sich abscheidende Ölschicht wird abgehoben, mit Ätznatron getrocknet und i. V. destilliert. Sdp. 90 70°. Erhalten 185 g 1-Dimethylaminopropanol(2).

Zu einer Lösung von 270 g Thionylchlorid in 500 ccm Benzol werden bei 40° unter Rühren 185 g Dimethylaminopropanol eingetropft und noch eine Stunde auf dem Dampfbad erhitzt. Der erkaltete Salzbrei-wird abgesaugt und mehrmals mit Aceton gewaschen. Erhalten 200 g. Diese Menge wird in wenig Wasser gelöst, mit 80 ccm konz. Natronlauge versetzt, das sich abscheidende Öl abgehoben, mit Natriumsulfat getrocknet und i. V. destilliert. Sdp. 110 60-63°. Erhalten 110 g 1-Dimethyl-

amino(2)chlorpropan.

 $C_5H_{12}NCl$ (121,5) 0,1 g Sbst.: 8,30 ccm 1/10 n-HCl, ber. 8,23 ccm.

Entsprechend können dargestellt werden:

Sdp.₂₀ 99-100° 1-Morpholino(2)chlorpropan Sdp.₁₇ 55° Sdp.₁₃ 80— 81° 1-Diäthylamino(2)chlorpropan 1-Piperidino(2)chlorpropan

Sdp. 19 72— 73°. 1-Pyrrolidino(2)chlorpropan

Aus Chloraceton werden die beschriebenen Chlorbasen folgendermaßen erhalten: 92 g Chloraceton werden in 400 ccm Benzol gelöst und 170 g Piperidin zugefügt. Es scheidet sich Piperidinchlorhydrat ab, von dem abgesaugt wird. Das Filtrat wird vom Benzol befreit und das Piperidino-aceton i. V. destilliert. Sdp. 13 78-80°. Erhalten 97 g.

97 g Piperidino-aceton werden in Alkohol mit Nickelkatalysator bei 80-100° hydriert. Das erhaltene Piperidino-propanol zeigt den Sdp. 15 83-84°. Erhalten 85 g.

82 g Piperidinopropanol werden wie oben beschrieben mit 80 g Thionylchlorid in 500 ccm Benzol umgesetzt. Nach der Aufarbeitung erhält man 96 g 1-Piperidino-(2)chlorpropan (III).

> 1-Chlor-2-dimethylaminopropan Sdp.₁₁₀ 73— 74° Sdp.₇ 72— 73° 1-Chlor-2-piperidinopropan 1-Chlormethyl-1-dimethylaminocyclohexan Sdp. 106-108°.

1,1-Diphenyl-2-piperidinobutan und 1,1-Diphenyl-2-methyl-3-piperidinopropan

10 g γ-Piperidino-α,α-diphenylvaleriansäurenitril (Schmp. 83,5°) werden in 40 ccm Benzol gelöst, 10 g fein gepulvertes Natriumamid zugegeben und 3 Stunden unter Rückfluß gekocht. Dann wird vom Salz abgesaugt, das Filtrat vom Benzol befreit, der Rückstand in wenig Alkohol gelöst, mit alkoholischer Salzsäure eben sauer gestellt und mit Äther bis zur beginnenden Trübung versetzt. Nach einigen Stunden wird der erhaltene dicke Kristallbrei abgesaugt und mit Äther gewaschen. Erhalten 9,8 g 1,1-Diphenyl-3-piperidinobutan-chlorhydrat, Schmp. 214-215°.

> C₂₁H₂₇N·HCl (329,5) Ber. N 4,24 HCl 11,07 Gef.,, 4,52 ,, 11,04.

1,1-Diphenyl-3-dimethylaminobutan-bromhydrat. Schmp. 162—162,5° (II a):

 $C_{18}H_{23}N \cdot HBr$ (334) Ber. HBr 24,25 Gef. ,, 24,20.

1,1-Diphenyl-3-morpholinobutan-chlorhydrat, Schmp. 198—199°:

C₂₀H₂₅ON·HCl (331,5) Ber. N 4,22 HCl 11,01 Gef., 4,02; 4,22 ,, 10,95.

3 g γ -Piperidino- β -methyl- α , α -diphenylbuttersäurenitril (Schmp. 106—106,5°) werden in 15 ccm Benzol gelöst, mit 3 g Natriumamid versetzt und wie oben weiter behandelt. Man erhält 2,55 g 1,1-Diphenyl-2-methyl-3-piperidinopropan-chlorhydrat, Schmp. 206-208°.

> $C_{21}H_{27}N \cdot HCl (329,5)$ Ber. N 4,24 Gef., 4,36; 4,25 ,, 11,15.

1,1-Diphenyl-2-methyl-3-dimethylaminopropan-bromhydrat, Schmp. 161—162°:

 $C_{18}H_{23}N \cdot HBr$ (334) Ber. HBr 24,25 Gef. ,, 24,12.

1,1-Diphenyl-2-methyl-3-morpholinopropan-chlorhydrat, Schmp. 228—229°:

 $C_{20}H_{25}ON \cdot HCl (331,5)$ Ber. N 4,22 HCl 11,01 Gef., 4,16; 4,03 ,, 10,93.

1,1-Diphenyl-3-piperidino-butan

19 g 1,1-Diphenylbutanon(3) (Benzhydrylaceton) werden mit 19 g Piperidin in 450 ccm Alkohol mit Nickelkatalysator bei 125° und 50-60 at Wasserstoffdruck hydriert. Vom Nickelkatalysator wird abgesaugt, der Alkohol abdestilliert und der Rückstand in 200 ccm 2 n-HCl gelöst. Beim Abkühlen scheidet sich nach einiger Zeit das Chlorhydrat vom Schmp. 213-214° aus. Mischprobe mit der oben dargestellten Substanz ergibt keine Depression.

Wird die Hydrierung mit Dimethylamin durchgeführt, so erhält man das 1,1-Diphenyl-3-dimethylaminobutan vom Sdp. 180-182° und das Chlorhydrat vom Schmp. 115-116°. Bromhydrat Schmp. 162° (IIa).

1,1-Diphenyl-2-methyl-3-piperidino-propan

10 g 1,1-Diphenyl-2-methyl-3-piperidino-propanol(1) (erhalten aus 1-Phenyl-2-methyl-3-piperidino-propanon mit Phenylmagnesiumbromid¹⁸) werden in 40 ccm Thionylchlorid eingetragen und bis zum Sieden auf dem Dampfbad erwärmt. Alsdann wird sofort das überschüssige Thionylchlorid i. V. abdestilliert und der verbleibende Rückstand mit Aceton angerührt. Das kristallisierte Produkt wird abgesaugt, mit Aceton gewaschen, dann in 300 ccm Alkohol gelöst und mit Palladium und Wasserstoff hydriert. Nach beendeter Wasserstoffaufnahme saugt man vom Katalysator ab und entfernt den Alkohol i. V. Der erhaltene Rückstand wird in wenig Aceton aufgenommen und mit Essigester versetzt, wobei das Chlorhydrat auskristallisiert. Schmp. 206–208°.

1,1-Diphenyl-2-methyl-3-dimethylaminopropan-bromhydrat (IIb). Schmp. 161 bis

Das a,a-Diphenyl- γ -piperidinopropan läßt sich (wie S. 55 angegeben) auch fol-

gendermaßen gewinnen:

Zu 101 g Natrium (Draht) in 150 ccm Benzol läßt man eine Mischung von 235 g Chlorbenzol und 336 g Diphenylmethan so eintropfen, daß die Temperatur auf 40-45° gehalten werden kann. Nach 7-8 Stunden ist die Reaktion beendet. Nun läßt man unter Kühlung bei 30-40° 240 g Piperidino-äthylchlorid zutropfen und kocht zum Schluß noch 1 Stunde unter Rückfluß. Man erhält 245 g Base, Sdp. 11 228-232°. Das Chlorhydrat zeigt aus Alkohol und Äther den Schmp. 214°.

 $C_{20}H_{25}N \cdot HCl (315,5)$ Ber. N 4,43 HCl 11,57 Gef. ,, 4,38 ,, 11,58.

 $Diphenylpiperidino-\ddot{a}thylessigs \ddot{a}ure\ und\ a, a-Diphenyl-\gamma-butters \ddot{a}urelacton$

10 g Diphenylpiperidino-äthylessigsäureäthylester werden mit 50 g 25proz. alkohol. Kalilauge eine Stunde unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wird mit Wasser verdünnt, wobei eine klare Lösung entsteht. Dann wird mit 15ccm konz. Salzsäure eben sauer gestellt und i. V. zur Trockne gebracht. Der Rückstand wird mit abs. Alkohol ausgezogen, wobei nach dem Abdestillieren des Alkohols 9 g der Säure zurückbleiben. Beim Erhitzen auf 230° schmilzt sie unter CO₂-Entwicklung und bildet eine klare Schmelze, die bei 25° 212°/10 mm siedet. Erhalten 6,9 g. Das Destillat wird mit alkohol. Salzsäure aufgenommen, wobei klare Lösung eintritt; nach dem Versetzen mit Äther bis zur Trübung kristallisieren 6 g a,a-Diphenyl-γ-piperidino-propan-chlorhydrat vom Schmp. 214—215° aus. Das Filtrat wird auf ein kleines Volumen eingeengt, wobei das a,a-Diphenyl-γ-buttersäurelacton auskristallisiert. Aus Alkohol umgelöst zeigt es den Schmp. 80—81°.

 $C_{16}H_{14}O_2$ (238) Ber. C 80,67 H 5,88 Gef. ,, 80,45 ,, 6,10.

Ketone und Aldehyde

1-Dimethylamino-3,3-diphenylhexanon(4)

Zu einer Grignard-Lösung aus 192 g Magnesium, 1 läther abs. und 900 g Bromäthyl werden 1410 g γ -Dimethylamino- α , α -diphenylbuttersäurenitril, in 1400 ccm Toluol gelöst, portionsweise zugegeben. Nach Abklingen der Reaktion wird noch eine Stunde unter Abdestillieren des Äthers auf dem Dampfbad erhitzt. Das Reaktionsprodukt wird dann in eine Mischung von 1600 ccm konz. Salzsäure und 2,5 l Wasser eingetragen, wobei heftige Reaktion stattfindet. Es bilden sich zwei Schichten, die

obere erstarrt nach einiger Zeit zu einer derben Kristallmasse. Man saugt ab, wäscht mit 1 2 n-HCl und 1 l Essigester und zerlegt das entstandene Bromhydrat mit Natronlauge und nimmt die abgeschiedene Base mit Chloroform auf. Nach dem Abdestillieren des Chloroforms hinterbleiben 1300 g der Base, die mit alkohol. HCl ins Chlorhydrat übergeführt werden. Schmp. 174—175°.

 $C_{20}H_{25}ON \cdot HCl$ (331,5) Ber. C 72,39 H 7,83 N 4,22 HCl 11,01 Gef. ,, 72,25 ,, 7,74 ,, 4,20 ,, 11,19.

2-Dimethylamino-4,4-diphenylheptanon(5) (Va, 10820)

Zu einer Grignard-Lösung aus 1,5 g Magnesium, 15 ccm Äther abs. und 7 g Bromäthyl werden 10 g γ -Dimethylamino- α , α -diphenyl-valeriansäurenitril, in 20 ccm Toluol gelöst, zugegeben. Der Äther wird abdestilliert und der Rückstand im Ölbad 3 Stunden auf 135—140° erhitzt. Dann wird in 60 ccm 2 norm. Salzsäure eingetragen und noch eine halbe Stunde auf dem Dampfbad erhitzt. Es bilden sich drei Schichten aus, wovon die untere abgetrennt und, wie oben, in die Ketonbase übergeführt wird. Das Chlorhydrat zeigt aus Alkohol umgelöst den Schmp. 231°, die Base aus Methanol umgelöst schmilzt bei 78—79°.

 $C_{21}H_{27}ON \cdot HCl (345,5)$ Ber. N 4,05 HCl. 10,56 Gef. ,, 3,98 ,, 10,72.

1-Dimethylamino-2-methyl-3,3-diphenylhexanon(4)-HCl(Vb,11259) Schmp. 151—153° $C_{21}H_{27}ON \cdot HCl + \frac{1}{2}H_{2}O$ (354,5) Ber. N 3,9 HCl 10,29 Gef. ,, 4,09 ,, 10,09.

2-Morpholino-4-diphenylheptanon(5)-HCl (10 600) Schmp. 223—224° C₂₃H₂₉O₂N·HCl (387,5) Ber. C 71,22 H 7,74 N 3,61 HCl 9,42 Gef. ,, 70,86 ,, 7,58 ,, 3,71; 3,61 ,, 9,41; 9,11.

1-Morpholino-3,3-diphenylhexanon(4)-HCl (10 581) Schmp. 231—233° C₂₂H₂₇O₂N·HCl (373,5) Ber. N 3,75 Gef. N 4,16; 4,12.

1(Methyl-benzylamino)-3,3-diphenylhexanon(4)-HCl (10 691) Schmp. 142—143° C₂₆H₂₉ON·HCl (407,5) Ber. N 3,44 HCl 8,95 Gef. ,, 3,47; 3,39 ,, 8,73.

2-Piperidino-4,4-diphenylheptanon(5)-HCl (10 805) Schmp. 189 ° C₂₄H₃₁ON·HCl (385,5) Ber. N 3,64 HCl 9,48 Gef. ,, 3,58; 3,56 ,, 9,58.

1-Piperidino-3,3-diphenylhexanon(4)-HCl (10 495) Schmp. 181—182° C₂₃H₂₉ON·HCl (371,5) Ber. N 3,77 HCl 9,82 Gef. ,, 3,78 ,, 9,78.

2-Pyrrolidino-4,4-diphenylheptanon(5)-HCl (10 819) Schmp. 192—194° C₂₃H₂₉ON·HCl (371,5) Ber. N 3,77 HCl 9,82 Gef. ,, 3,95 ,, 10,02.

1-Pyrrolidino-3,3-diphenylhexanon(4)-phosphat (10 636) Schmp. 172—173° C₂₂H₂₇ON·H₃PO₄ (419) Ber. N 3,34 H₃PO₄ 23,4 Gef. ,, 3,56 ,, 23,80; 23,65.

¹⁸⁾ Mannich u. Lammaring, B. 55, 3510-26 (1923).

1-Morpholino-2-methyl-3,3-diphenylhexanon(4)-HCl (10 704) Schmp. 217—218° $C_{23}H_{29}O_2N \cdot HCl (387,5)$ Ber. N 3,61 HCl 9,42 Gef. ,, 3,53 ,, 9,41.

1-Dimethylamino-3,3-diphenylheptanon(4) (10 504) Sdp. 10 210-212°

C₂₁H₂₇ON (309) Ber. C 81,60 H 8,75 N 4,54 Gef., 81,76 ,, 8,89 ,, 4,68.

1-Dimethylamino-3,3-diphenyl-4-phenylbutanon(4)-HCl (10 505) Schmp. 221—222°

 $C_{24}H_{25}ON \cdot HCl$ (375,5) Ber. N 3,70 HCl 9,62 Gef.,, 3,90 ,, 9,63.

1-Morpholino-3,3-diphenyl-4-phenylbutanon(4)-HCl (10 515) Schmp. 194—195°

 $C_{26}H_{27}O_2N \cdot HCl$ (421,5) Ber. N 3,32 HCl 8,66 Gef.,, 3,22 ,, 8,44.

1-Morpholino-3,3-diphenyl-5-phenylpentanon(4)-HCl(10657) Schmp. 101-103°

 $C_{27}H_{29}O_2N \cdot HCl + 2 H_2O (471,5)$ Ber. N 2,96 HCl 7,74 Gef., 2,80; 2,85 ,, 7,62.

1-Piperidino-3,3-diphenyl-5-methylhexanon(4)

Zu einer Grignardlösung aus 4 g Magnesium, 75 ccm Äther und 20 g Isopropylbromid werden 45 g γ-Piperidino-α,α-diphenylbuttersäureäthylester gegeben. Man setzt 50 ccm Xylol zu, destilliert den Äther ab und kocht noch 4 Stunden im Ölbad unter Rückfluß. Nach dem üblichen Aufarbeiten erhält man die Base vom Sdp., 202 bis 204°. Das Chlorhydrat zeigt den Schmp. 181-182°.

> $C_{24}H_{31}ON \cdot HCl (385,5)$ Ber. N 3,63 HCl 9,46 Gef.,, 3,66 ,, 9,50.

Aus Allylmagnesiumbromid und γ -Piperidino- α , α -diphenylbuttersäureäthylester wird das 1-Piperidino-3,3-diphenylheptenon(4)-chlorhydrat (11 183) erhalten. Schmp. 178°.

C₂₄H₂₉ON·HCl (383,5) Ber. HCl 9,51 Gef. HCl 9,49.

1-Piperidino-3,3-diphenyl-6-methylheptanon(4)-HCl (11 156) Schmp. 173—174° (mit Isobutylmagnesiumbromid)

> $C_{25}H_{33}ON \cdot HCl$ (399,5) Ber. N 3,54 HCl 9,13 Gef., 3,32 ,, 9,41.

1-Piperidino-3,3-diphenyl-5-methylhexanon(4)-HCl Schmp. 181—182° (mit Isopropylmagnesiumbromid)

> $C_{24}H_{31}ON \cdot HCl (385,5)$ Ber. N 3,63 HCl 9,46 Gef., 3,66, 9,50.

1-Piperidino-3-phenyl-3-benzylhexanon(4)-HCl (XIIb)

Zu einer Grignardlösung aus 4,2 g Magnesium, 50 ccm Äther und 19,4 g Äthylbromid werden 28 g Phenyl-benzyl-piperidino-äthylacetonitril zugesetzt und nach Zugabe von 50 ccm Toluol und Abdestillieren des Äthers 8 Stunden auf dem Dampfbad erhitzt. Beim Aufarbeiten erhält man die Base vom Schmp. 92-93°. Das Chlorhydrat aus Alkohol umgelöst zeigt den Schmp. 218-219°.

> $C_{24}H_{31}ON \cdot HCl (385,5)$ Ber. N 3,63 HCl 9,49 Gef. ,, 3,92 ,, 9,53.

1-Piperidino-3-phenyl-3-allylhexanon(4)-HCl (XIIa) Schmp. 183° $C_{20}H_{29}ON \cdot HCl (335,5)$ Ber. HCl 10,28 Gef. HCl 10,75.

1-Diäthylamino-3-phenyl-3-cinnamylhexanon(4)-HCl (XIIc) Schmp. 130-131° C₂₅H₃₃ON (363) Ber. N 3,86 Gef. N 3,89; 4,03.

1-Piperidino-3,3-diphenyl-pentanol(4) (VI)

54 g 1-Piperidino-3,3-diphenylpentanon(4) werden in Alkohol mit Nickelkatalysator bei 150° von 50-80 at Wasserstoff hydriert. Dann wird vom Katalysator abgesaugt und die Lösung i. V. vom Alkohol befreit; der Rückstand, ein dicker Sirup, wird bis zur kongosauren Reaktion mit alkoh. Salzsäure und die erhaltene, klare Lösung mit abs. Äther bis zur beginnenden Trübung versetzt. Es scheidet sich bald ein dicker Kristallbrei ab. Man saugt ab, löst nochmals in 45 ccm Alkohol, versetzt mit 90 ccm Äther und wiederholt diese Operation nochmals. Man erhält 42 g Chlorhydrat vom Schmp. 208-209°.

 $C_{22}H_{29}ON \cdot HCl$ (359,5) Ber. C 73,43 H 8,35 N 3,90 HCl 10,17 Gef.,, 73,23 ,, 8,46 ,, 4,14 ,, 10,24.

2-Dimethylamino-4,4-diphenyl-5-acetoxyheptan

10 g 2-Dimethylamino-4,4-diphenylheptanon(5) werden in 150 ccm n-Propylalkohol gelöst und 10 g Natrium zugegeben. Die Lösung gerät ins Sieden; wenn alles Natrium verbraucht ist, wird mit Wasser versetzt, Benzol zugegeben, der wäßrige Anteil abgetrennt, der benzolische Anteil nochmals mit Wasser gewaschen, Benzol abdestilliert und der Rückstand, der kristallin erstarrt, aus wenig n-Propylalkohol umgelöst. Das 2-Dimethylamino-4,4-diphenylheptanol(5) VIa zeigt den Schmp. 126-127°. Davon werden 2 g zur Acetylierung mit 10 ccm Essigsäureanhydrid 1 Stunde unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abdestillieren des Essigsäureanhydrids wird der Rückstand in Äther gelöst, mit Sodalösung und Wasser gewaschen, getrocknet und der Äther abdestilliert. Der Rückstand, der kristallin erstarrt, wird aus wenig n-Propylalkohol umgelöst. Schmp. 130-130,5°.

> $C_{23}H_{31}O_2N$ (353) Ber. C 78,20 H 8,78 N 3,97 Gef., 78,06 ,, 8,86 ,, 3,83; 3,73.

Das Chlorhydrat schmilzt bei 154-155°.

α -Diphenyl- β -dimethylamino-propionsäurenitril (VII)

Diphenylacetonitril wurde mit einem Überschuß von Formaldehyd und Dimethylamin (je 5 Mol) in alkohol. Lösung 18 Stunden gekocht. Nach dem Entfernen des Alkohols wurde der Rückstand durch Lösen in verd. Salzsäure und Ausfällen der Base mit Soda gereinigt. Zersp. des Chlorhydrates etwa 160°.

 $C_{17}H_{18}N_2 \cdot HCl$ (286,5) Ber. Cl 12,39 Gef. Cl 12,20.

γ-Piperidino-a, a-diphenyl-butyraldehyd (VIII, 11 192)

 $20~{\rm g}\,\gamma$ -Piperidino- α , α -diphenylbuttersäurechlorid-chlorhydrat werden mit $300~{\rm ccm}$ reinem Benzol versetzt und unter Durchleiten von Wasserstoff bei 50° mit Palladiumkatalysator solange hydriert, bis die Salzsäureentwicklung fast zum Stillstand kommt. Vom Palladium wird abgesaugt, das Filtrat vom Benzol befreit, der Rückstand mit Wasser aufgenommen, die Base mit Natronlauge abgeschieden und mit Äther ausgeschüttelt. Sdp., bei 230°. Das Chlorhydrat zeigt den Schmp. 157-158°.

 $C_{21}H_{25}ON \cdot HCl (343,5)$ Ber. N 4,07 HCl 10,62 Gef. ,, 3,81 ,, 9,97.

1-Morpholino-3-phenyl-3-methoxyphenylbutanon(4) (X. u. XI, 10800 u. 10802)

205 g m-Methoxybenzylchlorid werden in 400 ccm Methylalkohol mit einer Lösung von 100 g Cyankali in 200 ccm Wasser und 20 g Jodkali vier Stunden unter Rückfluß gekocht. Die Aufarbeitung ergibt 169 g m-Methoxybenzylcyanid vom Sdp. 10 143—145°.

65,2 g m-Methoxybenzylcyanid werden auf 105-110° erhitzt und unter Rühren 24 ccm Brom eingetropft, und noch eine Stunde bei dieser Temperatur gehalten. Dann wird abgekühlt, mit 250 ccm Benzol versetzt und bei 5-10° 58,5 g Aluminiumchlorid eingetragen und schließlich noch eine Stunde auf 60° erwärmt. Man bringt auf Eis, trennt die Benzollösung ab, wäscht mit Wasser und verd. Natronlauge, destilliert das Benzol ab und destilliert schließlich den Rückstand i. V., Sdp. 175°. Erhalten 60,5 g, die bald in der Vorlage erstarren. Nach dem Umlösen aus Methanol 1:1 erhält man das Phenyl-m-methoxyphenyl-acetonitril vom Schmp. 56-57° (IX).

45 g dieses Nitrils werden in 150 ccm Benzol gelöst, 10 g Natriumamid zugesetzt und nach Beendigung der Reaktion 30g Morpholinoäthylchlorid zugetropft und schließlich noch eine halbe Stunde unter Rückfluß gekocht. Nach der üblichen Aufarbeitung erhält man das Phenyl-m-methoxyphenylmorpholinoäthylacetonitril in einer Ausbeute von 53 g; Schmp. 67-68°.

Zu einer Grignard-Lösung aus 7,2 g Magnesium, 100 ccm Äther und 53 g Bromäthyl werden 50 g des oben dargestellten Nitrils zugegeben und - wie oben schon beschrieben - weiterbehandelt und aufgearbeitet. Die erhaltene Base (X) wird in alkohol. Salzsäure gelöst und bis zur beginnenden Trübung mit Äther versetzt. Das ausgefallene Chlorhydrat wird nochmals aus Alkohol und Äther umgelöst. Erhalten 42 g, Schmp. 201-202°.

$$C_{23}H_{29}O_3N \cdot HCl$$
 (403,5) Ber. N 3,47 HCl 9,05 Gef. ,, 3,49 ,, 9,08.

1-Morpholino-3-phenyl-3-m-oxyphenylbutanon(4)-HCl (XI)

erhält man aus der Methoxyverbindung in üblicher Weise mit Aluminiumchlorid in Nitrobenzol. Es zeigt den Schmp. 103-104°.

$$C_{22}H_{27}O_3N \cdot HCl (389,5)$$
 Ber. N 3,59 HCl 9,36 Gef. ,, 3,55 ,, 9,17.

l-2-Dimethylamino-4,4-diphenylheptanon(5) (XIIIa, 10820)

198 g der d,l-Base werden in 900 ccm norm. Propylalkohol gelöst und 100,5 g Weinsäure zugegeben. Aus der klaren Lösung kristallisieren nach längerem Stehen, besonders leicht beim Animpfen, 110 g des Tartrats der l-Base aus. Man löst in Wasser, scheidet die Base mit Natronlauge ab und äthert aus. Nach dem Abdestillieren des Athers wird der basische Rückstand mit alkoholischer Salzsäure in das Chlorhydrat übergeführt. Nach dem Umlösen aus Alkohol 1:4 erhält man 55 g Chlorhydrat vom Schmp. 241° u. $[a_D^{20}] = -150$ °.

Ester

γ-Piperidino-a,a-diphenylbuttersäureäthylester (XIV, 9496)

Zu 46 g Natrium (in Pulver- oder Drahtform) in 300 ccm Benzol läßt man unter Rühren eine Mischung von 97 g Diäthylacetonitril und 112 g Chlorbenzol so zutropfen, daß sich die Temperatur bei 35-40° hält. Nach etwa 5 Stunden ist die Reaktion beendet. Dann werden 180 g Diphenylessigester eingetragen und dabei die Temperatur durch Kühlen auf etwa 40° gehalten. Man rührt einige Stunden und erwärmt schließlich noch eine halbe Stunde auf 60°, kühlt dann wieder auf $10-20^\circ$ ab, läßt nun $110~\mathrm{g}$ Piperidinoäthylchlorid eintropfen, wobei die Temperatur 40° nicht übersteigen soll. Nach 2 Stunden ist die Reaktion beendet, dann wird noch 1 Stunde unter Rückfluß gekocht. Nach der üblichen Aufarbeitung erhält man 212 g Ester (XIV) vom Sdp., 235-240°. Das Chlorhydrat schmilzt bei 176-177°.

$$C_{23}H_{29}O_2N \cdot HCl$$
 (387,5) Ber. N 3,62 HCl 9,40 Gef. ,, 3,77 ,, 10,0.

Verwendet man an Stelle von Piperidinoäthylchlorid Piperidinopropylchlorid, so erhält man δ-Piperidino-a, a-diphenylvaleriansäureäthylester-HCl (10061) Schmp. 67 bis 69°.

 $C_{24}H_{31}O_2N\cdot HCl + 1H_2O$ (419,5) Ber. HCl 8,70 Gef. HCl 8,64.

γ-Morpholino-a,a-diphenylvaleriansäureäthylester-HCl (10275) Schmp. 182—183° (Zers.)

 $C_{23}H_{29}O_3N \cdot HCl + 1 H_2O (403,5)$ Ber. N 3,47 HC1 9,04Gef., 3,51; 3,45 ,, 9,04.

γ-Piperidino-a,a-diphenylvaleriansäureäthylester (10334) Sdp.₂ 195—197° $C_{24}H_{31}O_2N$ (365) Ber. N 3,83 Gef. N 4,06.

γ-(2-Methyl-5-äthylpiperidino)-α,α-diphenylbuttersäureäthylester (10455) Sdp. 243 bis

$$C_{26}H_{35}O_{2}N$$
 (393) Ber. C 79,39 H 8,91 N 3,56 Gef. ,, 79,24; 79,08 ,, 9,04; 9,12 N 3,52.

Das angewandte 2-Methyl-5-äthyl-piperidinoäthylchlorid wurde folgendermaßen dargestellt: 100 g 2-Methyl-5-äthylpiperidin wurden mit 90 g konz. Natronlauge gemischt und bei 35° unter Rühren 63,5 g Äthylenchlorhydrin in 160 ccm H₂O langsam einlaufen gelassen. Dann werden noch 250 ccm konz. Natronlauge zugegeben, mit Benzol ausgezogen, Benzol abdestilliert, Rückstand i. V. destilliert. Die Alkoholbase siedet bei 107-108°/8 mm. Die Chlorbase (aus dem Alkohol und Thionylchlorid dargestellt) siedet bei 7 mm bei 97-98°.

 γ -Piperidino-a-phenyl-a-cyclohexylbuttersäureäthylester und γ -Piperidino-a,a-dicyclohexylbuttersäureäthylester (10543 u. 10544)

 $30 \text{ g } \gamma$ -Piperidino- α , α -diphenylbuttersäureäthylester werden in 300 ccm Eisessig gelöst, 1,5 g Platinoxyd zugegeben und bei 50° mit Wasserstoff geschüttelt. Nachdem 5,2 I Wasserstoff aufgenommen sind, wird der Versuch unterbrochen, ¼ der Lösung herausgenommen und der Eisessig i. V. abdestilliert. Der Rückstand wird in 40 ccm Aceton gelöst und mit Ather bis zur eben beginnenden Trübung versetzt. Die ausgeschiedene kristalline Abscheidung wird nach einigen Stunden abgesaugt, mit Aceton-Äther gewaschen und nochmals aus 200 ccm Essigester umkristallisiert. Erhalten 4 g Chlorhydrat, Schmp. 167—168°.

$$C_{23}H_{35}O_{2}N \cdot HCl$$
 (393,5) Ber. C 70,14 · H 9,16 N 3,56 Gef. ,, 69,85 ,, 9,34 ,, 3,56.

Die restlichen ¾ der obigen Eisessiglösung werden bei 50° mit Wasserstoff weiter geschüttelt. Nach etwa 30 Stunden waren 41 Wasserstoff aufgenommen und die Reaktion war zum Stillstand gekommen. Man saugt vom Katalysator ab, destilliert den Eisessig i. V. ab und nimmt den Rückstand in 50 ccm Alkohol auf. Die klare Lösung wird mit 400 ccm Äther versetzt, daraus kristallisieren nach einigen Stunden 17 g des Chlorhydrats der durchhydrierten Base. Nach wiederholtem Umlösen zeigt es den Schmp. 175°.

$$C_{23}H_{41}O_2N \cdot HCl$$
 (399,5) Ber. C 69,08 H 10,52 N 3,51 Gef. ,, 68,60 ,, 10,44 ,, 3,50.

$Morpholino\"{a}thyl$ -fluorencarbons\"{a}ure\"{a}thylester-HCl

2,8 g Na, 7 g Chlorbenzol, 5,6 g Diäthylacetonitril und 100 ccm Benzol werden Wie oben beschrieben umgesetzt, 12 g Fluoren-carbonsäureester zugesetzt, und 7,3 g Morpholinoäthylchlorid zufließen gelassen. Bei der Aufarbeitung erhält man 7,2 g des Esters vom Sdp. 227-230°. Das Chlorhydrat mit Alkohol und Äther (1:6) umgelöst, zeigt den Schmp. 185-186°.

 $C_{22}H_{25}O_3N \cdot HCl (387,5)$ Ber. N 3,62 HCl 9,42 Gef. ,, 3,57; 3,64 ,, 9,44.

$\beta\text{-}Dimethylamino-a, a-diphenyl propions \"{a}ure \"{a}thylester~(XIX, 11565)$

210 g Chlorbenzol, 290 g Diphenylacetonitril, 700 ccm Benzol u. 95 g Natrium werden wie oben beschrieben bei 35-40° umgesetzt, darnach unter Eiskühlung 210 g Chlorkohlensäureäthylester eingetropft und dann noch 1 Stunde auf 80° erwärmt. Die Aufarbeitung ergibt 230 g Diphenylcyanessigsäureäthylester, Schmp. 58-59° (aus Methanol).

 $C_{17}H_{15}O_{2}N$ (265) Ber. C 76,95 H 5,69 N 5,28 Gef. ,, 76,80; 76,99 ,, 5,68; 5,78 N, 5,44; 5,37.

66,2 g Diphenylcyanessigester in 250 ccm Methanol werden mit Raney-Nickel bei 105—110° und 80 atü mit Wasserstoff hydriert. Es werden erhalten 62 g β -Amino-

a,a-diphenylpropionsäureäthylester.

53,8 g dieser Verbindung, 44 ccm 30proz. Formalin und 43 ccm 85proz. Ameisensäure werden bis zur Beendigung der Kohlensäureentwicklung auf dem Dampfbad erwärmt, dann wird mit Ammoniak alkalisch gestellt, die Base in Äther aufgenommen, getrocknet, filtriert, der Äther abdestilliert und der Rückstand destilliert. Das Reaktionsprodukt (XXII) zeigt den Sdp. 45 140-144°, Schmp. 48-49°.

 $C_{19}H_{23}O_{2}N$ (297) Ber. C 76,72 H 7,84 N 4,71 Gef. ,, 76,68; 76,57 ,, 7,81; 7,85 N 5,15; 5,12.

Das Chlorhydrat schmilzt bei 117-120°.

 $C_{19}H_{23}O_2N \cdot HCl$ (333,5) Ber. HCl 10,64 Gef. HCl 10,75.

Amide

γ-Piperidino-a,a-diphenylbuttersäureamid (XVI, 9980)

a) 17,5 g γ-Piperidino-a,a-diphenylbuttersäurenitril werden mit einer Lösung von 35 g Ätzkali in 2 ccm Wasser und 70 ccm Alkohol 6 Stunden unter Rückfluß auf dem Drahtnetz gekocht. Nach dem Abkühlen wird mit Wasser versetzt, von dem abgeschiedenen weißen Kristallbrei abgesaugt und mit Wasser bis zum Verschwinden der alkalischen Reaktion gewaschen. Aus Alkohol umkristallisiert, schmilzt das Amid bei 186—187°. Erhalten 15 g. Das Chlorhydrat schmilzt bei 220°.

$$C_{21}H_{26}ON_2 \cdot HCl (358,5)$$
 Ber. N 7,81 HCl 10,18 Gef. ,, 7,60 ,, 10,02.

b) 30 g γ -Piperidino- α , α -diphenylbuttersäurechloridchlorhydrat werden in 120 ccm Wasser gelöst, in 200 ccm konz. Ammoniak eingegossen, der erhaltene weiße Niederschlag abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Nach dem Umlösen aus Alkohol erhält man 23,5 g γ -Piperidino- α , α -diphenylbuttersäureamid, Schmp. 186—187°, γ -Dimethylamino- α , α -diphenylbuttersäureamid-HCl (XV, 10804) Schmp. 169—170°.

 $C_{18}H_{22}ON_2 \cdot HCl$ (318,5) Ber. N 8,80 HCl 11,45 Gef. ,, 8,87; 8,65 ,, 11,40.

δ-Piperidino-α,α-diphenylvaleriansäureamid (10131, XVII)

5 g Natriumamid, 19,3 g Diphenylacetonitril, 100 ccm Benzol und 41 g Piperidinopropylbromid werden einige Stunden unter Rückfluß gekocht. Die Aufarbeitung ergibt 5,5 g δ-Piperidino-a,a-diphenylvaleriansäurenitril (Sdp., 234—235°); diese werden zu 7 g Ätzkali in 30 ccm Alkohol gegeben und 25 Stunden unter Rückfluß gekocht. Man erhält 4 g Amid, Sdp., 243—245°. Chlorhydrat aus abs. Alkohol umgelöst, Schmp. 175—176°.

 $C_{22}H_{28}ON_2 \cdot HCl$ (372,5) Ber. HCl 9,39 Gef. HCl 10,06.

Pharmakologische Tabellen

79

Die spasmolytische und analgetische Wirkung der Verbindungen wurde von Dr. O. Schaumann gemäß der beim Dolantin von ihm befolgten Methodik geprüft 19). Die gefundenen Werte beziehen sich in allen Fällen auf jeweils Dolantin = 1,

L = Lentin, Ba = Bariumchlorid, Hi = Histamin, Analg = Analgesie.

Die Verbindungen wurden stets in Form ihrer Salze, meist der Chlorhydrate, geprüft.

Tabelle I: Ketone

A. Variation der basischen Seitenkette

•	Spa	smol	smolyse Ba Hi		
	L	Ba	Hi	Analg.	
$(C_6H_5)_2: C < CO - CH_2 \cdot CH_3 CH_2 - CH_2 - CH_2 > O$ $CH_2 - CH_2 > O$ CH_3	1/6	5	1/5	10	
$(C_6H_5)_2: C < CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_3 - CH_2 - CH_2 > 0$ $CH_2 - CH_2 \cdot CH_2 - CH_2 > 0$ $CO - CH_2 \cdot CH_3 - CH_3 > 0$ $CO - CH_3 \cdot CH_3 - CH_3 > 0$ $CO - CH_3 \cdot CH_3 - CH_3 > 0$ $CO - CH_3 \cdot CH_3 - CH_3 > 0$	¹/ ₁₀	1	1/20	ca. 5	
$(C_{6}H_{5})_{2}: C \subset CH_{2} - CH_{2} - CH_{2} \subset CH_{2} - CH_{2} \subset CH_{2}$	1/2	2	1/3	7	
$(C_{6}H_{5})_{2}: C < CH_{2} - CH_{2} \cdot CH_{3} CH_{2} - CH_{2} - N < CH_{2} - CH_{2} CH_{2} - CH_{2} $ 10 636	3/2	5/2	3/4	2	
$(C_6H_5)_2: C < CO - CH_2 \cdot CH_3 CH_2 - CH - N < CH_3^{20}) CH_3 $ (Va)	1/2	1	1/5	5—10	
$(C_6H_5)_2\colon C < CH_2 - CH_2 \cdot CH_3 \atop CH_2 - CH_2 - N < CH_3 \atop CH_3$	į.	1	1		

¹⁹) Siehe Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 196, 109 (1940).

²⁰) Linksverbindung analgetisch etwa 1½ mal stärker.

	Spasmolyse		Analg	
	L	Ba	Hi	B
$(C_6H_5)_2: C < CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_3 CH - CH_2 - N < CH_2 - CH_2 > 0$ $CH_3 - CH_3 - CH_2 - CH_2 > 0$	¹ / ₁₅	5/3	¹ / ₁₅	3/4-1
$(C_6H_5)_2: C < CH_2 - CH_2 \cdot CH_3 - CH_2 - CH_2 > 0$ $CH_2 - CH_2 - CH_2 - CH_2 > 0$	1/10	1	1/20	5
$\begin{array}{c} (C_{6}H_{5})_{2}: C \\ CH - CH_{2} - N \\ CH_{2} - CH_{2} \\ CH_{3} \\ CH_{2} - CH_{3} \\ CH_{2} - CH_{3} \\ CH_{2} - CH_{2} \\ CH_{3} \\ CH_{2} - CH_{3} \\ CH_{3} - CH_{3} \\ CH_{2} - CH_{3} \\ CH_{3} - C$	1/4	4	1/10	0
$(C_{6}H_{5})_{2}: C < CO - CH_{2} \cdot CH_{3} CH_{2} - CH - N < CH_{3} CH_{3}$ 11 355	1/2	1/2	1/8	0
$(C_6H_5)_2: C < CO - CH_2 \cdot CH_3 - CH_2 - CH_2 > CH_2 > CH_2 > CH_2 - CH_2 > $	2	3	1/6	3
$(C_{6}H_{5})_{2}: C < CO - CH_{2} \cdot CH_{3} CH_{2} - CH_{2} CH_{3} $	1	10	1/2	5—10
$(C_{6}H_{5})_{2}: C < CO - CH_{2} \cdot CH_{3}$ $CH_{2} - CH_{2} - N < CH_{3}$ $CH_{2}C_{6}H_{5}$ $CH_{2}C_{6}H_{5}$ $CH_{2}C_{6}H_{5}$	1/10	2	1/5	0
$(C_6H_5)_2: C < CO - CH_2 \cdot CH_3 CH - CH - N < CH_3 CH_2 CH_2 $ 10 965	5/2	5/3	1/8	0
$(C_{6}H_{5})_{2}:C < CH_{2} - CH_{2} \cdot CH_{3} $ $CH_{2} - CH - N - CH_{3} $ $CH_{2} - CH_{2} - CH_{2$	² / ₃	2	1/4	0

	Sp	Spasmolyse			
	L	Spasmolyse L Ba Hi		Analg.	
$(C_{6}H_{5})_{2}:C < CH_{2} - CH_{2} \cdot CH_{3} \times CH_{3} \times CH_{2} $ $CH_{2} - CH_{2} - CH_{2} \times CH_{2}$	1	3/2	1/3	0	
B. Variation der Ketonseit	enke	tte			
$(C_6H_5)_2:C < \frac{COCH_3}{CH_2 \cdot CH_2N(CH_3)_2}$ 10516	2	5	1	1/2	

	Ţ	Fabe l	lle II: Ester	
A.	Variation	der	basischen	Seitenkette

Spa	Spasmolyse			Spasmolyse		
1	d D		Analg			
1	3	1	1/2			
1/2	2	1/5	<1/4			
1/6	2	1/10	<1/5			
		i				
		_				
1/10	5/3	1/25	<1/10			
4	, 1	1/3	1/5			
1/2	schä- digt	1	0			
	1 1/2 1/6 1/13 4	L Ba 1/2 2 1/6 2 1/13 3/8 1/10 5/3 4 1	L Ba Hi 1 3 1 1/2 2 1/5 1/6 2 1/10 1/13 3/8 1/10 1/10 5/3 1/25 4 1 1/3			

²¹) Das Chlorhydrat wurde wegen seiner Schwerlöslichkeit in Wasser in Tributylphosphat geprüft.

	Spa L	s m o l	yse Hi	Analg.
$(C_6H_5)_2: C < CO - CH_2 - C_6H_5 CH_2 - CH_2 - N < CH_2 - CH_2 > O$ $CH_2 - CH_2 > O$	1/4	1	1/20	0
$(C_6H_5)_2: C < CHOHCH_3 CH_2 - CH_2 - CH_2 > CH_2 - CH_2 > CH_2$ $CH_2 - CH_2 - CH_2 > CH_2$				1
$(C_6H_5)_2: C < CH_2 - CH_2 - N < CH_2 - CH_2 > CH_2$ $CH_2 - CH_2 > CH_2$	² / ₃	1	1	3

C. Variation am Zentral-C-Atom

$\begin{array}{c} {\rm C_{6}H_{5}} \\ {\rm CH_{2}} \\ {\rm CH_{2}} \\ {\rm CH_{2} \cdot CH_{2} \cdot N} \\ {\rm CH_{2} - CH_{2}} \\ {\rm CH_{2} - CH_{2}} \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} {\rm CH_{2} - CH_{2}} \\ {\rm CH_{2} - CH_{2}} \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} {\rm CH_{2} - CH_{2}} \\ {\rm CH_{2} - CH_{2}} \\ \end{array} \\ \end{array}$	1/2	1/2	1/ ₁₀	0
$\begin{array}{c} {\rm C_{6}H_{5}} \\ {\rm CH_{2}} \\ {\rm CH_{2}} \\ {\rm CH_{2}CH_{2}N} \\ {\rm CH_{2}-CH_{2}} \\ {\rm CH_{2}-CH_{2}} \\ \end{array} \begin{array}{c} {\rm CH_{2}-CH_{2}} \\ {\rm CH_{2}-CH_{2}} \\ \end{array} \begin{array}{c} {\rm 10649} \\ {\rm (XIIb} \\ \end{array}$	² / ₅	2	1/3	0
$\frac{C_{6}H_{5}}{CH_{2}}$ C $\frac{COC_{2}H_{5}}{CH_{2}CH_{2}N(C_{2}H_{5})_{2}}$ $\frac{11391}{(XIIc)}$	¹ / ₅	2	2/3	0
$ \begin{array}{c} \text{CH} = \text{CH} - \text{C}_{6}\text{H}_{5} \\ \text{C}_{6}\text{H}_{5} \\ \text{m-CH}_{3}\text{OC}_{6}\text{H}_{4} \end{array} $ $ \begin{array}{c} \text{COCH}_{2}\text{CH}_{3} \\ \text{CH}_{2} \cdot \text{CH}_{2} \cdot \text{N} \\ \text{CH}_{2} - \text{CH}_{2} \end{array} $ $ \begin{array}{c} \text{10 800} \\ \text{CH}_{2} - \text{CH}_{2} \end{array} $	1/2	1/3	1/30	<1/5
$\begin{array}{c ccccccccccccccccccccccccccccccccccc$	1/4	1/3	1/30	<1/5
$(p-C_6H_4Cl)_2: C < \frac{COCH_2CH_3}{CH_2CH_2N(CH_3)_2}$ 11033	1/4	2	1/6	0
$(C_6H_5)_2:C < CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_3$ $0 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot N(CH_3)_2$ 11 245	1/4	3/2	1/8	0,

B. Variation des Esterradikals

	Spa	s m o l Ba	ys e	Analg.
	L	Ba	Hi	
$(C_6H_5)_2: C < CO_2CH_3 CH_2 - CH_2 - N < CH_2 - CH_2 CH_2 - CH_2 CH_2 - CH_2 $	$1^{1}/_{2}$	1/2	1	2
$(C_6H_5)_2:C < CO_2CH(CH_3)_2 CH_2CH_2 - N < CH_2 - CH_2 CH_2 - CH_2 $ 9525	3/4	5	. 3/4	1
$(C_{6}H_{5})_{2}: C < CO_{2}CH(CH_{3})_{2} CH_{2}CH_{2} - N < CH_{2} - CH_{2} CH_{2} - CH_{2} $ 9525 $(C_{6}H_{5})_{2}: C < CO_{2}CH_{2}CH(CH_{3})_{2} CH_{2} - CH_{2} - N < CH_{2} - CH_{2} CH_{2} - CH_{2} $ 10487	1/3	1/2	1	<1/6
$(C_{6}H_{5})_{2}:C < CO_{2}C_{6}H_{5} \qquad 10487$ $(C_{6}H_{5})_{2}:C < CH_{2} - CH_{2} - N < CH_{2} - CH_{2} > CH_{2}$ $(C_{6}H_{5})_{2}:C < CO_{2}(CH_{2})_{3} \cdot CH_{3} \qquad 10485$ $(C_{6}H_{5})_{2}:C < CH_{2} - CH_{2} - N < CH_{2} - CH_{2} > CH_{2}$ $(C_{6}H_{5})_{2}:C < CO_{2} - CH_{2} \cdot C_{6}H_{5} \qquad 10370$ $(C_{6}H_{5})_{2}:C < CH_{2} - CH_{2} - N < CH_{2} - CH_{2} > CH_{2}$	1/2	1/3	1/2	<1/5
$(C_6H_5)_2: C < CO_2(CH_2)_3 \cdot CH_3 CH_2 - CH_2 - N < CH_2 - CH_2 CH_2 - CH_2 CH_2 - CH_2 $	1/3	5	1/5	<1/5
$(C_6H_5)_2:C < CO_2 - CH_2 \cdot C_6H_5 CH_2 - CH_2 > CH_2 > CH_2 - CH_2 > CH_2 - CH_2 > CH_2 - CH_2 > CH_2 > CH_2 - CH_2 > CH_2 >$	1/6	1/6	1/6	1/2

C. Variation am Zentral-C-Atom

	Spa	Spasmolyse		Analg
	L	Ba	Hi	Tilla-6
$(C_6H_{11})_2: C < CO_2C_2H_5 CH_2 - CH_2 - N < CH_2 - CH_2 > CH_2 CH_2 - CH_2 > CH_2$		5/3	1/7	<1/5
$\frac{C_{6}H_{5}}{H_{5}C_{2}}$ \sim $\frac{CO_{2}C_{2}H_{5}}{CH_{2} \cdot CH_{2} - N}$ \sim $\frac{CH_{2} - CH_{2}}{CH_{2} - CH_{2}}$ \sim CH_{2}	1/2	1	1/10	
C_6H_5 $CC_2C_2H_5$ $CC_2C_2H_5$ $CC_2C_2C_2$ CC_2C_2 CC_2 CC_2 CC_2 CC_2 CC_2 CC_3 CC_4	1/7	6	1/10	0
$\frac{C_{2}H_{5}}{C_{2}H_{5}}$ C $\frac{CO_{2}C_{2}H_{5}}{CH_{2}-CH_{2}-N}$ $CH_{2}-CH_{2}$ CH_{2} CH_{2} CH_{2}	¹ / ₃	3/4	1/10	0

Tabelle III: Amide

•				
$(C_{6}H_{5})_{2}:C < CONH_{2} CH_{2} \cdot CH_{2} - N < CH_{2} - CH_{2} CH_{3})_{2} CONH_{2} CH_{2} - CH_{3})_{2} $	200— 400	1	1/10	0
$(C_6H_5)_2:C < CONH_2 CH_2 - CH_2 - N(CH_3)_2$ 10804 (XV)	. 30	1/2	1/20	<1/5
$\begin{array}{c ccccccccccccccccccccccccccccccccccc$	100	2	1/3	0
$(C_6H_5)_2:C < CONH_2 CH_2 - N < CH_2 - CH_2 CH_2 - CH_2 $ 9960	50	1	11/2	0
$(C_6H_5)_2:C < CONH_2$ $CH_2 - N(CH_3)_2$ 9955	2	1/2	1/20	0

(Abgeschlossen am 19. Oktober 1948)