

Über Synthese spasmolytisch wirksamer Körper. XIX¹⁾

Synthese von Estern der Benzil- und Mandelsäure mit 2-Phenyl-3-methyl-4-(β -oxyäthyl)-morpholin

Von JOSEF KLOSA

Inhaltsübersicht

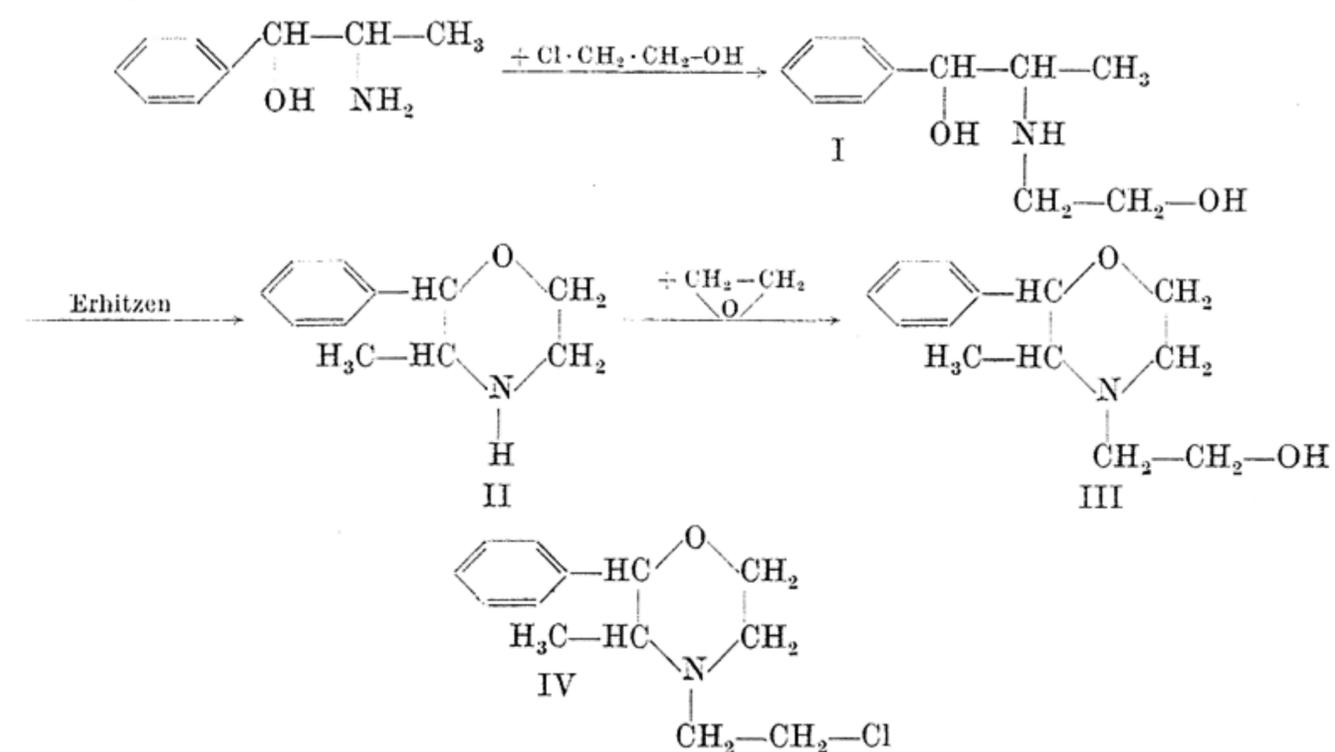
Es wird die Synthese neuer Mandel- und Benzilsäureester mit 2-Phenyl-3-methyl-4-(β -oxyäthyl)-morpholin, sowie die Synthese des letzteren und einiger funktioneller Derivate derselben beschrieben.

2-Phenyl-3-methylmorpholin²⁾ wird therapeutisch gegen Dickleibigkeit zur Verminderung des Appetits verwendet. Die zentralstimulierende Wirkung sowie eine gewisse Kreislaufwirkung desselben werden jedoch als unliebsame Nebenwirkungen hingenommen. Zur Verminderung dieser Nebenwirkungen ist bereits der α -Phenyl- α -äthylelessigsäure- β' -[2-phenyl-3-methyl-morpholino-(4)]äthylester synthetisiert worden³⁾. Da gewissen Estern der Benzilsäure und auch der Mandelsäure eine sedative und antikonvulsive Wirkung zukommt, synthetisierten wir 2-Phenyl-3-methyl-4-(β -oxyäthyl)-morpholin (III), welches mit Mandelsäure und Benzilsäure verestert wurde (V und VI).

2-Phenyl-3-methyl-morpholin (II) ist bereits durch Erwärmen von N-Oxyäthyl-norephedrin (I) mit konz. Schwefelsäure erhalten worden⁴⁾. Zur Herstellung von II wird nach diesem bekannten Verfahren ω -Brom-propio-phenon mit Benzyläthanolamin zu 1-Phenyl-1-oxo-2-benzyl-äthanolamino-propan kondensiert, welches nun bei Gegenwart von Palladium unter Abspaltung des Benzylrestes zu I hydriert wurde.

W. H. OTTO⁵⁾ konnte die Herstellung von I durch Umsatz von 2 Mol Norephedrin mit 1 Mol Äthylenchlorhydrin in Toluol bei 130–140 °C vereinfachen. Jedoch ist auch diese Methode für die präparative Herstellung

von I nachteilig und kostspielig. Wir konnten die Synthese von I in praktisch quantitativen Ausbeuten durch Umsatz von Norephedrin in einem Überschuß von Äthylenchlorhydrin bei Wasserbadtemperatur (80–85 °C) vereinfachen. I läßt sich nun durch Erhitzen in Xylol oder besser Dekalin vorzüglich bei Gegenwart von katalytisch wirksamen Mengen von p-Toluol-sulfonsäure in ausgezeichneten Ausbeuten unter Wasseraustritt zu 2-Phenyl-3-methyl-morpholin (II) kondensieren. Diese Arbeitsweise hat den Vorteil, daß das lästige Arbeiten mit heißer Schwefelsäure oder Bromwasserstoffsäure vermieden wird. Der Ringschluß von I zu II wurde auch zwar mit wasserfreiem Zinkchlorid erreicht, jedoch hatte diese Methode gewisse Nachteile, wie unliebsame Manipulationen der Alkalisierung der Zinkchlorid-lösungen und Freisetzen der Base von II. Die freie Base von II wurde sodann mit Äthylenoxyd in Alkohol bei längerem Stehen unter Verschuß zu 2-Phenyl-3-methyl-4-(β -oxyäthyl)-morpholin (III) ebenso in praktisch quantitativer Ausbeute kondensiert. III ließ sich mit Thionylchlorid in 2-Phenyl-3-methyl-4-(β -chloräthyl)-morpholin (IV) überführen. Die nachfolgenden Formeln geben ein Bild der Synthese:



Die freie Base von IV wurde nun nach HORENSTEIN und PÄHLICKE⁶⁾ mit Mandelsäure zur Mandelsäure- β' -[2-phenyl-3-methyl-morpholino-(4)]-äthylester (V) und mit Benzilsäure zu Benzilsäure- β' -[2-phenyl-3-methyl-morpholino-(4)]-äthylester (VI) verestert. Der letztere (VI) ergab mit Thionylchlorid α -Chlor-benzilsäure- β' -[2-phenyl-3-methyl-morpholino-(4)]-äthylester (VII), welcher mit Wasser zu V hydrolysiert und mit Alkoholen zu α -Alkoxy-benzilsäure- β' -[2-phenyl-3-methyl-morpholino-(4)]-äthylestern

¹⁾ XVIII. Mitt. J. prakt. Chem. (im Druck).

²⁾ O. THOMÄ u. H. WICK, Arch. exper. Pathol. u. Pharmakol. **222**, 540 (1959).

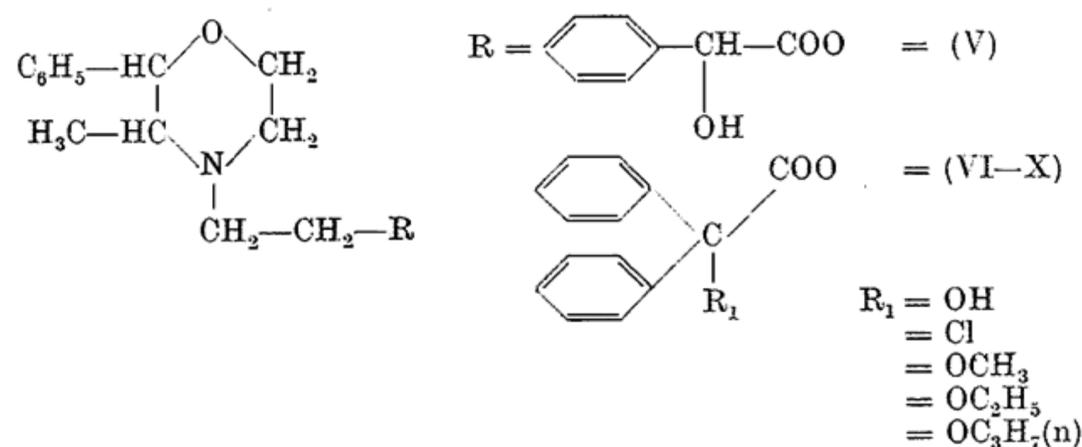
³⁾ DBP. 1 065 840; D. HENGEN, Arzneimittelforschung **7**, 524 (1957); G. BURGER, Therapie der Gegenwart **95**, 81 (1956).

⁴⁾ Canad. Pat. 543 559, Brit. Pat. 773 780.

⁵⁾ W. H. OTTO, Angew. Chem. **68**, 182 (1956).

⁶⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. **71**, 1645 (1938).

(VII—X) veräthert werden konnte. VI konnte auch in weniger guten Ausbeuten aus α -Chlorbenzilsäurechlorid und III erhalten werden. V und VI ließen sich auch in Ausbeuten zu 50 bis 60% aus entsprechenden Mandelsäure- bzw. Benzilsäurealkylestern und III durch Umesterung bei Gegenwart von katalytisch wirkenden Mengen von Natrium erhalten.



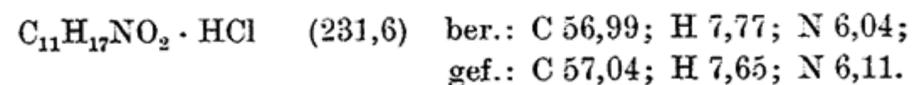
Die pharmakologische Prüfung der neuen Ester hat ergeben, daß diese eine 5—7fach stärkere appetitdämpfende Wirkung entfalten als III, ohne zentralstimulierend wirksam zu sein. Es überwiegt hier eine zentraldämpfende beruhigende Wirkung, allerdings zeigen V und VI eine unliebsame mydriatische Wirkung, welche VIII—X nicht mehr besitzen und sich als appetitzügelnde Körper brauchbar erweisen könnten.

Beschreibung der Versuche

N-Oxyäthylmorpholin (I)

20 g DL-Norephedrin als freie Base werden in etwa 50 ml Äthylenchlorhydrin 8—10 Stunden auf dem Wasserbade bei 85—95°C erhitzt. Nach Erkalten wird mit Äther verdünnt, wobei das Hydrochlorid des N-Oxyäthylmorpholin in 96—98proz. Ausbeuten auskristallisiert. Es wird abgesaugt und mit Äther gewaschen. Schmp.: 166—168°C, freie Base, Schmp.: 110—112°C.

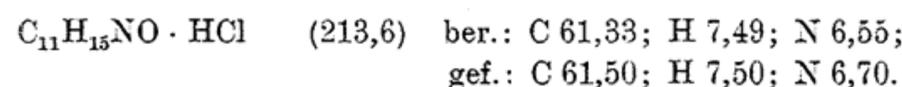
Durch Lösen in Isopropanol und Zusatz von Äther kann I umkristallisiert werden. Für die Weiterverarbeitung ist eine Umkristallisation jedoch nicht nötig. Das Präparat ist schneeweiß.



2-Phenyl-3-methyl-morpholin (II)

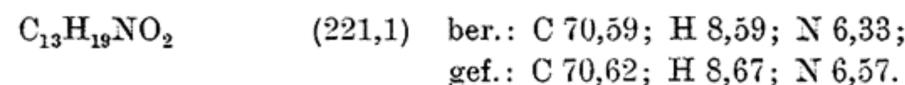
20 g des Hydrochlorids von I werden in 100 ml Tetralin suspendiert, 0,5 bis 1 g p-Toluolsulfonsäure werden zugefügt. Unter Rühren und Durchleiten eines Stickstoffstromes wird auf 200—210°C erhitzt, wobei das abgespaltene Wasser abdestilliert und durch einen Wasserabscheider aufgefangen wird; so bald die berechnete Menge Wasser aufgefangen ist, wird die Erhitzung abgestellt. Dauer 5—7 Stunden. Nach Erkalten kristallisiert das Hydrochlorid von II aus. Schmp.: 180—182°C, wird durch Lösen in wenig Alkohol und Zusatz von Aceton und Äther gereinigt.

Ausbeute 80%. Freie Base Öl, Kp.₁₂ 138—140°C.



2-Phenyl-3-methyl-4-(β -oxyäthyl)-morpholin (III)

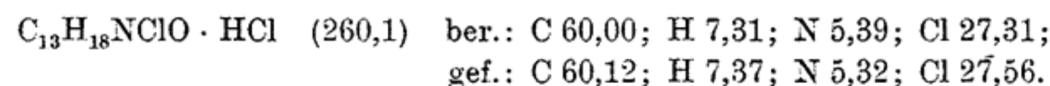
10 g der freien Base von II werden in 100 ml 90proz. Äthanol gelöst. Dazu werden etwa 30 g (Überschuß) Äthylenoxyd bei 0°C zugefügt. Das Reaktionsgefäß wird verschlossen und 5—6 Tage im Eisschrank stehen gelassen, dann destilliert man Alkohol und Wasser im Vakuum vollständig ab. Der Rückstand kristallisiert nach mehreren Tagen durch Stehen im Eisschrank. Schmp.: 46—48°C. Umkristallisation durch Lösen in Benzol und Zusatz von Petroläther. Ausbeute 11 g.



Bemerkung: Für die Chlorierung von III ist es nicht nötig, die langwierige Kristallisation abzuwarten, sondern es genügt, das Öl in Benzol aufzunehmen und nach IV mit Thionylchlorid zu behandeln.

2-Phenyl-3-methyl-4-(β -chloräthyl)-morpholin (IV)

20 g der freien Base von III werden in 100 ml wasserfreiem Benzol gelöst. In diese Lösung werden unter Kühlen, so daß die Temperatur nicht über 40°C steigt, 25 ml Thionylchlorid in 50 ml Benzol zufließen gelassen, sodann wird noch eine Stunde unter Rückfluß erhitzt, anschließend Benzol und überschüssiges Thionylchlorid im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wird mit Äther angerieben. Es werden farblose Kristalle durch Lösen in heißem Benzol und Zusatz von Äther erhalten. Ausbeute 18 g. Schmp.: 221—223°C.

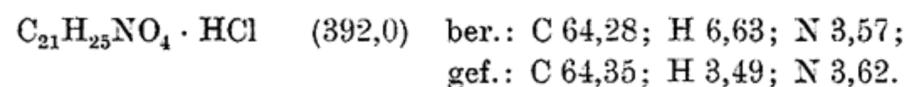


Mandelsäure- β' -[2-phenyl-3-methyl-morpholino-(4)]-äthylester (V)

a) 30 g des Hydrochlorids von IV werden durch Lösen bzw. Suspendieren in Wasser, Alkalisieren und Ausäthern in die freie Base überführt. Diese wird mit 15,3 g Mandelsäure in 120 ml Isopropanol 15—16 Stunden unter Rückfluß gekocht. Daraufhin wird Isopropanol auf ein Viertel des Volumens im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird mit 150 ml Äther versetzt. Nach kurzer Zeit farblose Nadeln.

Ausbeute 83%; Schmp.: 198—200°C.

Umkristallisation durch Lösen in heißem Isopropanol, Filtrieren, Erkalten und Zusatz von Äther.



b) 16,7 g Mandelsäuremethylester werden in 50 ml absolutem Äthanol gelöst, dazu werden 0,3 g Natrium gelöst, schließlich werden 23 g (geringer Überschuß) III zugefügt und das Reaktionsgut unter einem schwachen Vakuum — Kp._{25–30} auf 80—90°C — unter Abdestillieren des Alkohols erhitzt. Dauer zwei Stunden; sodann wird die Temperatur eine Stunde auf 120—130°C gesteigert, abkühlen gelassen, der ölige Rückstand wird mit 2 n-Salzsäure aufgenommen, ausgeäthert, Äther wird verworfen, die salzsaure Lösung wird mit

15proz. Sodalösung alkalisiert, der milchige Ausfall wird mit Äther aufgenommen, Äther mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und verdampft. Die freie Base wird durch erneutes Aufnehmen in Äther und Zusatz von alkoholischer Salzsäure in das Hydrochlorid überführt. Schmp.: 198–200°C. Ausbeute 55%.

Benzilsäure- β' -[2-phenyl-3-methyl-morpholino-(4)]-äthylester (VI)

a) Aus Benzilsäure und IV analog Va, 85proz. Ausbeute, Schmp.: 170–172°C.

$C_{27}H_{29}NO_4 \cdot HCl$ (468,1) ber.: C 69,23; H 6,41; N 2,68;
gef.: C 69,37; H 6,38; N 2,71.

b) Aus Benzilsäuremethylester und III analog Vb, Ausbeute 40%.

α -Chlorbenzilsäure- β' -[2-phenyl-3-methyl-morpholino-(4)]-äthylester (VII)

a) 20 g des Hydrochlorids von VI werden in einer Lösung von 20 ml Thionylchlorid in 100 ml wasserfreiem Benzol portionsweise eingetragen. Es tritt bei jeder Zugabe von VI heftige Reaktion ein. Man regelt die Zuführung von VI dergestalt, daß die Temperatur nicht 40°C übersteigt. Nach Beendigung der Zugabe wird noch 30 Minuten auf dem Wasserbade unter Rückfluß erwärmt, sodann Benzol und überschüssiges Thionylchlorid im Vakuum eingedampft, Rückstand wird mit wasserfreiem Äther verrieben, wobei Kristallisation einsetzt. Schmp.: 180–182°C. Ausbeute 18 g.

Diese Kristalle können durch Lösen in wenig wasserfreiem heißem Benzol unter Zusatz von Äther umkristallisiert werden, was jedoch für die weitere Verwendung nicht nötig ist.

Das Hydrochlorid ist hygroskopisch und nur beschränkt haltbar; es hydrolysiert durch Liegen an der Luft zu VI.

$C_{27}H_{28}NClO_3 \cdot HCl$ (486,2) ber.: C 66,66; H 5,96; Cl 14,61;
gef.: C 66,54; H 6,02; Cl 14,87.

α -Methoxy-benzilsäure- β' -[2-phenyl-3-methyl-morpholino-(4)]-äthylester (VIII)

5 g VII werden in 25 ml wasserfreiem Methanol 8–10 Stunden unter Rückfluß gekocht. Daraufhin wird Methanol im Vakuum abdestilliert, der ölige Rückstand mit Äther verrieben, woraufhin er kristallisiert. Die Kristalle werden durch Lösen in wenig warmem Methanol und Zusatz von Äther umkristallisiert, Nadeln. Schmp.: 166–168°C, freie Base ist ein Öl, Ausbeute 3,5 g.

$C_{28}H_{29}NO_4 \cdot HCl$ (464,0) ber.: C 72,41; H 6,46; N 3,00;
gef.: C 72,30; H 6,41; N 2,93.

α -Äthoxy-benzilsäure- β' -[2-phenyl-3-methylmorpholino-(4)]-äthylester (IX)

Aus VII und Äthanol analog VIII, farblose Kristalle, Schmp.: 176–178°C. Ausbeute 80%.

$C_{29}H_{31}NO_4 \cdot HCl$ (478,0) ber.: N 2,93; Cl 7,42;
gef.: N 3,01; Cl 7,60.

α -n-Propoxy-benzilsäure- β' -[2-phenyl-3-methyl-morpholino-(4)]-äthylester (X)

Aus VII und n-Propanol analog VIII, farblose, jedoch schön kristallisierbare Nadeln. Schmp.: 148–150°C. Ausbeute 80%.

$C_{30}H_{33}NO_4 \cdot HCl$ (492,1) ber.: N 2,85; Cl 7,32;
gef.: N 2,91; Cl 7,38.

Verätherungen von VII mit n-Butanol, iso-Butanol, n-Amylalkohol, iso-Amylalkohol und Benzylalkohol zeigten sich ebenso möglich. Die freien Basen stellen Öle dar, während die mineralischen Salze ölig anfallen und nicht zur Kristallisation zu bringen waren, so daß auf die Analyse dieser Verbindungen und deren Weiteruntersuchung verzichtet wurde.

Berlin-Zehlendorf, Privatlabor.

Bei der Redaktion eingegangen am 29. Dezember 1962.