

40. Synthese und spasmolytische Wirkung einiger Esteräther von disubstituierten Glykolsäuren

von J. Büchi, H. Lauener, R. Meyer und R. Lieberherr.

(21. XII. 50.)

A. Einleitung.

Seit der Entdeckung von Propivan (I), dem spasmolytisch gut wirksamen Diäthylamino-äthylester der α -Phenyl-valeriansäure, durch *Halpern*¹⁾ wurde eine grosse Zahl basischer Ester von substituierten Essigsäuren hergestellt und auf ihre spasmolytische Wirkung untersucht²⁾³⁾. Dabei zeigte es sich, dass die basischen Ester von disubstituierten Essigsäuren — hierher gehört z. B. das in den Arzneischatz eingeführte Trasentin (II) und Trasentin 6 H (III)⁴⁾ — im allgemeinen wirksamer sind als diejenigen von mono- und trisubstituierten Essigsäuren⁵⁾.

Wird in einen basischen, disubstituierten Essigsäureester am α -C-Atom ein Hydroxyl eingeführt, so nimmt die spasmolytische Wirkung meistens stark zu⁶⁾. Schon *Fromherz*⁷⁾ hat zwar die hohe spasmolytische Wirksamkeit von basischen Benzilsäureestern erkannt; doch waren diese Verbindungen für den klinischen Gebrauch wegen ihrer hohen Toxizität ungeeignet.

Während durch Acetylierung dieses α -Hydroxyls die Wirkung stark absinkt⁸⁾, wurde in neuester Zeit festgestellt, dass durch Verätherung dieser Hydroxylgruppe hochwirksame Spasmolytika entstehen können. Es wurden schon früher von *Halpern*⁹⁾ die Diäthylaminoäthylester von Phenoxy- und Diphenoxy-essigsäure und Phenoxy-isobuttersäure hergestellt, aber als spasmolytisch unwirksam befunden. Um so erstaunlicher ist es deshalb, dass basische Ester von α -monosubstituierten Aryloxy-essigsäuren gut wirksam sind¹⁰⁾.

¹⁾ *Halpern*, Arch. int. Pharmacodyn. **59**, 149 (1938).

²⁾ Für Einzelheiten verweisen wir auf die Dissertation „Basisch substituierte Essigsäure- bzw. Glykolsäureester und Synthese einiger Esteräther von disubstituierten Glykolsäuren“ von R. Meyer, ETH. 1951, im Druck.

³⁾ *Blicke*, Ann. Rev. Biochem. **13**, 549–574 (1944).

⁴⁾ *Graham & Lazarus*, J. Pharmacol. **69**, 331 (1940).

⁵⁾ *Meier & Hoffmann*, Helv. med. Acta **7**, Suppl. VI, 106 (1941).

⁶⁾ *Lands, Nash & Hooper*, J. Pharmacol. **86**, 129 (1946).

⁷⁾ *Fromherz*, Arch. exptl. Path. Pharmacol. **173**, 86 (1933).

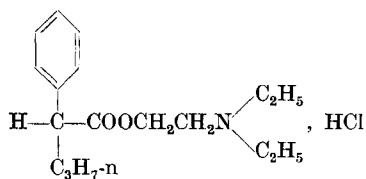
⁸⁾ *Buchel, Levy & Pernot*, C. r. Soc. Biol. **142**, 58 (1948).

⁹⁾ *Halpern*, Arch. int. Pharmacodyn. **59**, 188 (1938).

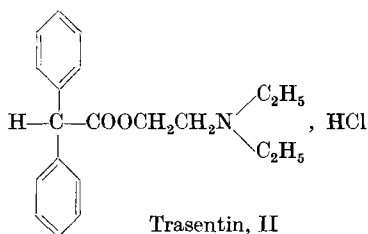
¹⁰⁾ *Martin & Häfliger*, U.S.P. 2428978 (1947).

Dagegen zeigen die von *Truitt*¹⁾ hergestellten Dialkylaminoalkoxyphenyl-essigsäure-alkylester nur geringe Wirkung.

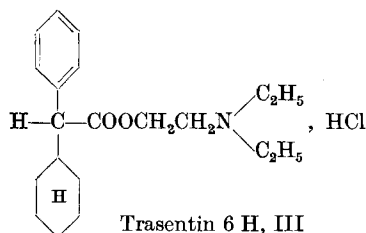
Von den disubstituierten Glykolsäureesteräthern sind in der Literatur nur wenige beschrieben. Drei davon sind Dimethylaminoäthylester von basischen Benzilsäureestern. Der Methyläther des Benzilsäure-diäthylaminoäthylesters wurde schon früher als Lokalanästhetikum untersucht²⁾. Er wirkt nur schwach lokalanästhetisch und ist ziemlich toxisch. Dagegen zeigt der von *Hirt*³⁾ hergestellte Äthyl-, besonders aber der Propyläther des Benzilsäure-diäthylaminoäthylesters (IV) gute spasmolytische Wirkung⁴⁾.



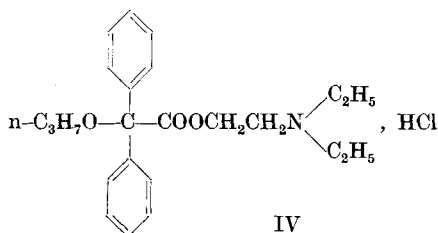
Propivan, I



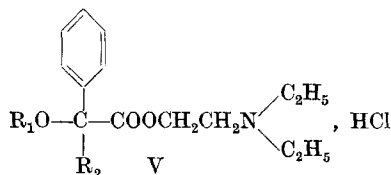
Trasentin, II



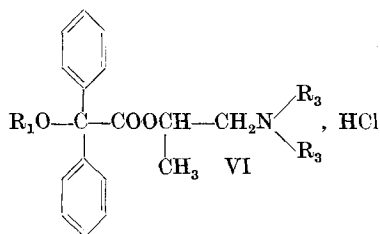
Trasentin 6 H, III



IV



V



VI

Es schien uns daher von Interesse, in der Verbindung IV sowohl den Äther-Rest zu variieren, als auch einen der beiden Phenylkerne durch andere Radikale zu ersetzen (V). Zudem stellten wir Alkoxybenzilsäureester von sekundären basischen Alkoholen her (VI), in der

¹⁾ *Truitt, Long, Mark & Jeanes*, Am. Soc. **70**, 4214 (1948).

²⁾ *Gilman u. a.*, J. Pharmacol. **74**, 290 (1942).

³⁾ *Hirt*, Schw. P. 262431 (1949).

⁴⁾ *Hirt*, Helv. **32**, 87 (1949).

Hoffnung, dadurch zu schwerer verseifbaren und im Organismus länger wirksamen Verbindungen zu gelangen, als es die Ester des primären Diäthylaminoäthanol darstellen.

B. Synthese der Esteräther von disubstituierten Glykolsäuren.

Die α -substituierten Phenylglykolsäuren stellten wir mit Ausnahme der Benzilsäure-Derivate durch Einwirkung der entsprechenden *Grignard*-Verbindung auf Phenylglyoxylsäure her¹). Die Verätherung der Verbindungen, in denen R_2 ein Alkyl ist, bereitete unlösbare Schwierigkeiten infolge der starken Neigung der α -Phenyl- α -oxy-fettsäureester, bzw. ihrer Chlorierungsprodukte, in die entsprechenden α,β -ungesättigten Verbindungen überzugehen. Auch Verätherungsversuche ausgehend von der Bromverbindung, dem α -Phenyl- α -brom-hexancarbonsäureester, den wir durch direkte Bromierung von α -Phenylhexancarbonsäureester erhielten, verliefen erfolglos. Schliesslich versuchten wir vergeblich, α -Äthoxy-phenylessigsäureäthylester am α -C-Atom zu alkylieren.

Die Esteräther der Cyclohexyl-phenylglykolsäure sind erhältlich durch Hydrierung der Esteräther der Benzilsäure in Eisessig mit Platinkatalysator.

Die Herstellung der Alkyläther in Fällen, wo R_2 ein Aryl, z. B. Phenyl oder α -Thienyl ist, bereitete keine besonderen Schwierigkeiten. Zur Vermeidung der Umesterung wurde der entsprechende Alkylester hergestellt, in diesem die α -Hydroxylgruppe mit Thionylchlorid chloriert und das so erhaltene, sehr reaktionsfähige Chlorid durch Kochen am Rückfluss mit dem entsprechenden Alkohol in den Esteräther übergeführt. Verseifung und Veresterung mit Diäthylaminoäthanol führte zum basischen Esteräther.

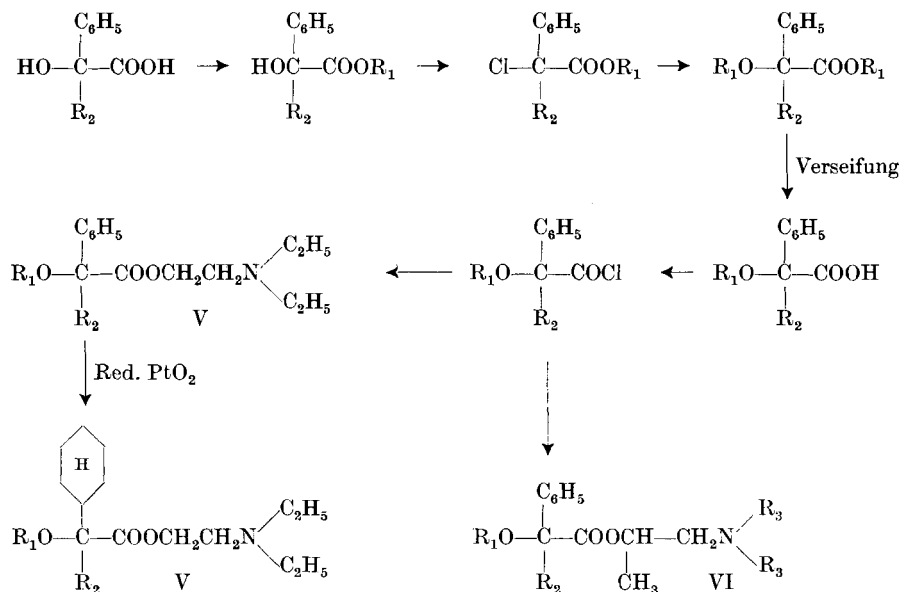
Die Herstellung des Isopropyläthers der Benzilsäure gelang erst bei der Einwirkung von Natriumisopropylat auf Chlordiphenylessigsäure-isopropylester unter Druck im Bombenrohr.

Die Herstellung der Aryläther der Benzilsäure gelang nur mit schlechter Ausbeute, offenbar deshalb, weil die sterischen Verhältnisse für den Zutritt eines Aryloxyrestes an das quaternäre C-Atom sehr ungünstig liegen. Der Phenyläther wurde durch Einwirkung von Natriumphenolat auf Diphenylchloroessigsäure-äthylester im Bombenrohr hergestellt, die Äther von p-Chlorphenol und p-Methoxyphenol durch mehrstündiges Rückflusskochen der Phenole mit dem Chlorid in Benzol unter Anwendung von Pyridin als Kondensationsmittel.

¹) *Blicke & Tsao*, Am. Soc. **66**, 1645 (1944); *Hoffmann & Schellenberg*, Helv. **30**, 292 (1947).

Die Alkoxy-benzilsäureester der sekundären basischen Alkohole (Stoffklasse VI) konnten ohne Schwierigkeiten auf ähnliche Weise wie die Ester des primären Diäthylaminoäthanol hergestellt werden. Die dazu benötigten sekundären Alkohole, nämlich das 1-Diäthylamino-2-propanol und das 1-Piperidino-2-propanol gewannen wir nach *Ladenburg*¹⁾ aus Propylenchlorhydrin.

Reaktionsschema.



Experimenteller Teil²⁾³⁾.

Die Schmelzpunkte sind im Block bestimmt und korrigiert. Die Mikroanalysen wurden von Fräulein *Aebi* im organisch-technischen Mikrolaboratorium und von Herrn *Manser* im organisch-analytischen Mikrolaboratorium der ETH, Zürich, ausgeführt.

I. Herstellung der Zwischenprodukte.

Benzilsäure-butylester: 25 g Benzilsäure wurden in 60 cm³ absolutem Butanol mit 4 cm³ konz. Schwefelsäure 15 Stunden am Rückfluss gekocht. Nach Abdampfen des Butanols im Vakuum wurde auf Eis gegossen und der Ester in Äther aufgenommen, neutral gewaschen und dann destilliert. $K_{p_{0,01}} 135^\circ$. Ausbeute: 27,7 g = 88,9%.

Diphenylchloroessigsäure-butylester: 27,7 g Benzilsäure-butylester wurden mit 30 cm³ Thionylchlorid 3 Stunden am Rückfluss gekocht, dann das Thionylchlorid abgesogen und das zurückbleibende Öl destilliert. $K_{p_{0,01}} 161^\circ$. Ausbeute: 27 g = 91,5%.

¹⁾ *Ladenburg*, B. **14**, 2407 (1881).

²⁾ Genauere Details der Synthese von Verbindungen der Stoffgruppe V siehe *R. Meyer*, Diss. ETH. 1951, im Druck.

³⁾ Die Verbindungen der Stoffgruppe VI wurden von *R. Lieberherr* hergestellt.

Butyloxy-diphenylessigsäure-butylester (Methode I): 27 g Diphenylchlor-essigsäure-butylester wurden mit 50 cm³ absolutem Butanol 10 Stunden am Rückfluss gekocht, wobei sich HCl entwickelte. Nach Abdampfen des überschüssigen Butanols im Vakuum wurde destilliert. Kp_{0,05} 137°. Ausbeute: 25,1 g = 80,5%.

Isopropoxyloxy-diphenylessigsäure-isopropylester (Methode II): 1,35 g Natrium wurden in 50 cm³ absolutem Isopropanol gelöst und mit 16,7 g Diphenylchlor-essigsäure-isopropylester 15 Stunden im Bombenrohr auf 120° erhitzt. Es wurde vom Natriumchlorid abfiltriert und destilliert, wobei der Esteräther bei 105° (0,01 mm) als farbloses Öl destillierte. Ausbeute: 7,3 g = 40,4%, nebst Harzrückstand.

Butyloxy-diphenylessigsäure: 24 g Butyloxy-diphenylessigsäure-butylester wurden in 25 cm³ Methanol gelöst und durch 15stündiges Kochen mit 25 cm³ 40-proz. wässriger Kalilauge verseift. Nach der üblichen Aufarbeitung wurde die Säure aus Petroläther und wenig Methanol umkristallisiert. Ausbeute: 16,4 g = 82%. Smp. 127–128°.

3,749 mg Subst. gaben 10,437 mg CO₂ und 2,377 mg H₂O
C₁₈H₂₀O₃ Ber. C 76,03 H 7,09% Gef. C 75,97 H 7,09%

Auf gleiche Weise sind die übrigen als Zwischenprodukte benutzten α-Alkoxy-diphenylessigsäuren bzw. die α-Propoxyloxy-α-phenyl-α-thienyl-essigsäure hergestellt worden. Ihre Eigenschaften sind in Tabelle 1 zusammengestellt:

Tabelle 1.

Zwischenprodukte mit aliphatischem Ätherrest.

		$\text{HO}-\overset{\text{C}_6\text{H}_5}{\underset{\text{R}_2}{\text{C}}}-\text{COOR}_1$	$\text{Cl}-\overset{\text{C}_6\text{H}_5}{\underset{\text{R}_2}{\text{C}}}-\text{COOR}_1$	$\text{R}_1\text{O}-\overset{\text{C}_6\text{H}_5}{\underset{\text{R}_2}{\text{C}}}-\text{COOR}_1$	$\text{R}_1\text{O}-\overset{\text{C}_6\text{H}_5}{\underset{\text{R}_2}{\text{C}}}-\text{COOH}$
R ₁	R ₂	Kp. (mm)	Kp. (mm)	Kp. (mm)	Smp.
Äthyl	Phenyl	105° (0,02)	108° (0,005)	—	—
n-Propyl	Phenyl	105° (0,1)	131° (0,3)	111° (0,1)	120–121°
Isopropyl	Phenyl	107° (0,005)	112° (0,01) ^{a)}	105° (0,01)	148–149°
n-Butyl	Phenyl	135° (0,01)	161° (0,01)	137° (0,05)	127–128°
Isobutyl	Phenyl	—	—	115° (0,01) ^{b)}	119–120°
Amyl	Phenyl	147° (0,005)	175° (0,05)	155° (0,005)	119–120°
Isoamyl	Phenyl	145° (0,05)	165° (0,05)	143° (0,05)	137–138°
Hexyl	Phenyl	168° (0,01)	190° (0,01)	163° (0,01)	57–58°
Phenäthyl	Phenyl	Smp. 53° ^{c)}	Smp. 48° ^{c)}	Smp. 50° ^{c)}	126–127°
Propyl	α-Thienyl	122° (0,005)	^{d)}	127° (0,03)	93,5–94°

Phenoxy-diphenylessigsäure-äthylester (Methode III): (3 g Na in wenig absolutem Äthanol gelöst, mit 13,5 g Phenol versetzt, Alkohol im Vakuum möglichst quantitativ entfernt). Das aus 3 g Natrium erhaltene Natriumphenolat erhitzten wir mit 35,5 g Diphenylchlor-essigsäure-äthylester im Bombenrohr 24 Stunden auf 150°. Die Reaktionsmasse wurde unter Zugabe von Eis in Äther aufgenommen, mit verdünnter Natronlauge, dann mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Hick-

^{a)} Smp. 44–45° (Ligroin).

^{b)} Isopropylester.

^{c)} Aus Petroläther.

^{d)} Zersetzung bei der Destillation.

man-Kolben fraktioniert. Vorlauf: 21,2 g Benzilsäure-äthylester, $K_{p_{0,005}}$ 102—115°. Nach einem kurzen Zwischenlauf wurde bei $K_{p_{0,01}}$ 158—160° die Hauptfraktion aufgefangen, 5,8 g eines zähflüssigen Öles, das aus Petroläther-Ligroin und wenig Methanol umkristallisiert 2,4 g des reinen Produktes lieferte. Smp. 136°.

p-Chlorphenoxy-diphenylessigsäure-äthylester (Methode IV): 15 g Diphenylchloroessigsäure-äthylester wurden mit 25 g p-Chlorphenol (2½facher Überschuss) und 5 cm³ Pyridin in 30 cm³ absolutem Benzol 15 Stunden am Rückfluss gekocht. Nach dem Absaugen des Lösungsmittels wurde in Äther aufgenommen, mit verdünnter Natronlauge, dann mit verdünnter Salzsäure gewaschen und destilliert. Die Hauptfraktion bei $K_{p_{0,01}}$ 148—150° war ein zähflüssiges Öl, das kristallisierte. Ausbeute 3,2 g = 16,4%; farblose, längliche Prismen aus Petroläther. Smp. 98—99°.

Nach der Methode IV wurde auch der (p-Methoxyphenoxy)-diphenylessigsäure-äthylester hergestellt. Die Eigenschaften und die Resultate der Mikroanalysen von aromatischen Äthern des Benzilsäure-äthylesters sind in der Tabelle 2 zusammengestellt:

Tabelle 2.

Zwischenprodukte mit aromatischem Ätherrest:
 α -Aryloxy- α -diphenyl-essigsäure-äthylester.

Aryl	Kp.	Smp.	Ausbeute %	Mikroanalysen				freie Säure Smp.
				% C Ber.	% C Gef.	% H Ber.	% H Gef.	
Phenyl	158° (0,01)	136°	5,6	79,49	79,22	6,07	6,40	200°
p-Chlorphenyl . .	148° (0,01)	98°	16,4	72,02	71,75	5,22	5,47	Öl
p-Methoxyphenyl	175° (0,03)	63°	13,6	76,22	76,21	6,12	6,10	Öl

II. Herstellung der Endprodukte.

n-Butyloxy-diphenylessigsäure-diäthylaminoäthylester: 0,87 g Natrium wurden in 30 cm³ absolutem Äthanol gelöst, dann wurden 9,7 g Butoxy-diphenylessigsäure zugegeben und die Lösung des Natriumsalzes mit 4,6 g Diäthylaminoäthylchlorid 3 Stunden am Rückfluss gekocht. Nach dem Abdampfen des Alkohols wurde angesäuert, die wässrige Lösung des Hydrochlorids mit Äther gewaschen, dann mit Ammoniak alkalisch gestellt, die Base ausgeäthert und destilliert. $K_{p_{0,01}}$ 145—146°. Ausbeute 10,5 g = 80,5%.

Hydrochlorid: 6 g Base lieferten 5,2 g Hydrochlorid, weisse Nadeln vom Smp. 99,5—100°.

n-Butyloxy-cyclohexyl-phenylessigsäure-diäthylaminoäthylester: 3,9 g Butyloxy-diphenylessigsäure-diäthylaminoäthylester wurden in 50 cm³ Eisessig gelöst und mit 0,4 g vorreduziertem Platinoxid mit Wasserstoff geschüttelt. Erst beim Erwärmen begann die Hydrierung. Wir hielten auf 60—70° und schüttelten bis zur Sättigung (20 Stunden). Der Katalysator wurde abfiltriert und die Base wie oben gereinigt und destilliert. $K_{p_{0,01}}$ 153°. Ausbeute 3,6 g = 91%.

Alle übrigen Endprodukte konnten analog wie der n-Butyloxy-diphenylessigsäure-diäthylaminoäthylester aus den Natriumsalzen der entsprechenden Säuren und den basischen Alkylchloriden gewonnen werden. In der Tabelle 3 sind die Eigenschaften und die Analysenresultate der hergestellten Endprodukte zusammengestellt:

Tabelle 3.

Eigenschaften der basischen Esteräther von disubstituierten Glykolsäuren.

$ \begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{R}_1-\text{C}-\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{N} \begin{array}{l} \diagup \text{R}_3 \\ \diagdown \text{R}_3 \end{array} \\ \\ \text{R}_2 \end{array} $		$ \begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{R}_1-\text{C}-\text{COOCH}-\text{CH}_2\text{N} \begin{array}{l} \diagup \text{R}_3 \\ \diagdown \text{R}_3 \end{array} \\ \quad \\ \text{R}_2 \quad \text{CH}_3 \end{array} $				Mikroanalysen der Basen		
Bas. Alkohol-Typ A		Bas. Alkohol-Typ B			% C Ber.	% C Gef.	% H Ber.	% H Gef.
R ₁	R ₂	Bas. Alkohol- Typ	R ₃	Kp (mm) Base				
n-C ₄ H ₉ O	Phenyl	A	C ₂ H ₅	145° (0,01)	75,16	75,14	8,67	8,48
n-C ₃ H ₇ O	Phenyl	A	C ₂ H ₅	155° (0,01)	75,53	75,58	8,87	8,77
n-C ₃ H ₇ O	Phenyl	A	C ₂ H ₅	158° (0,05)	75,87	75,79	9,06	9,03
iso-C ₃ H ₇ O	Phenyl	A	C ₂ H ₅	141° (0,005)	74,74	74,86	8,46	8,50
iso-C ₄ H ₉ O	Phenyl	A	C ₂ H ₅	145° (0,01)	75,16	74,98	8,67	8,43
iso-C ₅ H ₁₁ O	Phenyl	A	C ₂ H ₅	146° (0,01)	75,53	75,51	8,87	8,78
C ₆ H ₅ -C ₂ H ₄ O	Phenyl	A	C ₂ H ₅	185° (0,005)	77,93	77,72	7,71	7,62
C ₆ H ₅ O	Phenyl	A	C ₂ H ₅	—	60,85	61,10	6,54	6,45 ²⁾
p-Cl-C ₆ H ₄ O	Phenyl	A	C ₂ H ₅	—	71,30	71,60	6,44	6,24
p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ O	Phenyl	A	C ₂ H ₅	—	74,80	75,56	7,21	7,29
n-C ₃ H ₇ O	α-Thienyl	A	C ₂ H ₅	154° (0,03)	67,16	67,39	7,78	7,78
n-C ₄ H ₉ O	Cyclohexyl	A	C ₂ H ₅	153° (0,01)	74,00	74,06	10,09	10,10
	CH ₃ (CH ₂) ₂ CH=1)	A	C ₂ H ₅	122° (0,005)	74,70	74,89	9,40	9,46
n-C ₃ H ₇ O	Phenyl	B	C ₂ H ₅	163° (0,3)	75,16	75,05	8,67	8,66
n-C ₄ H ₉ O	Phenyl	B	C ₂ H ₅	165° (0,2)	75,54	75,57	8,87	8,77
n-C ₃ H ₇ O	Phenyl	B	Piperidyl	177° (0,3)	75,91	75,68	8,41	8,30

¹⁾ Bezieht sich auf Verbindung: 2-Phenyl-1,2,3-hexencarbonsäure-diäthylaminoäthylester.

²⁾ Schmelzpunkt und Analysenwerte beziehen sich auf das Citrat-2H₂O.

Tabelle 4.

Spasmolytische Wirksamkeiten der basischen Esteräther von disubstituierten Glykolsäuren.

$ \begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{R}_1-\text{C}-\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{N} \begin{array}{l} \text{R}_3 \\ \text{R}_3 \end{array} \\ \\ \text{R}_2 \end{array} $		$ \begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{R}_1-\text{C}-\text{COOCH} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{R}_2 \end{array} \text{CH}_2\text{N} \begin{array}{l} \text{R}_3 \\ \text{R}_3 \end{array} \\ \\ \text{R}_2 \end{array} $		Negativer Logarithmus der krampflösenden Minimalkonzentrationen		
				Acetylcholin- Krampf	BaCl ₂ -Krampf	Histamin- Krampf
Bas. Alkohol-Typ A		Bas. Alkohol-Typ B				
R ₁	R ₂	Bas. Alkohol-Typ	R ₃			
Benadryl	—	—	—	6,4	4,6	8,2
Trasentin	—	—	—	7,4	4,6	5,8-5,2
n-C ₄ H ₉ O	Phenyl	A	C ₃ H ₅	6,4	4,6-4,0	6,4
n-C ₅ H ₁₁ O	Phenyl	A	C ₃ H ₅	6,4-5,8	5,2	5,8-5,6
n-C ₆ H ₁₃ O	Phenyl	A	C ₃ H ₅	—	4,0	5,2
iso-C ₃ H ₇ O	Phenyl	A	C ₃ H ₅	6,4	5,8-5,2	5,8
iso-C ₄ H ₉ O	Phenyl	A	C ₃ H ₅	6,4	4,6-4,0	5,2
iso-C ₅ H ₁₁ O	Phenyl	A	C ₃ H ₅	5,8-5,2	4,6-4,0	—
C ₆ H ₅ -C ₆ H ₄ O	Phenyl	A	C ₃ H ₅	5,8	5,2	5,2
C ₆ H ₅ O	Phenyl	A	C ₃ H ₅	6,2	—	6,8-6,2
p-Cl-C ₆ H ₄ O	Phenyl	A	C ₃ H ₅	4,0	4,0	—
p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ O	Phenyl	A	C ₃ H ₅	6,2	—	5,6
n-C ₃ H ₇ O	α-Thienyl	A	C ₃ H ₅	5,8-5,2	4,6	5,8-5,2
n-C ₄ H ₉ O	Cyclohexyl	A	C ₃ H ₅	5,8	4,6-4,0	5,2
—	CH ₃ (CH ₂) ₂ CH=	A	C ₃ H ₅	6,0	—	5,8-5,2
n-C ₃ H ₇ O	Phenyl	B	C ₃ H ₅	5,2	—	4,0
n-C ₄ H ₉ O	Phenyl	B	C ₃ H ₅	5,8	—	4,0
n-C ₃ H ₇ O	Phenyl	B	C ₃ H ₅	4,0	—	3,4
			Piperidyl			

C. Ergebnis der pharmakologischen Prüfungen.

Die pharmakologische Untersuchung der dargestellten Verbindungen wurde im pharmakologischen Laboratorium der *Dr. A. Wander AG.* in Bern durchgeführt, wofür an dieser Stelle der herzlichste Dank ausgesprochen sei. Die Präparate wurden am isolierten Meerschweinchen-Ileum geprüft.

In keinem Falle erwies sich eine der untersuchten Verbindungen wirksamer als Benadryl oder Trasentin. Immerhin ist die Wirkung der dargestellten Präparate gegen Acetylcholin- und Bariumchlorid-Krampf von der selben Grössenordnung wie diejenige von Benadryl. Was die antagonistische Wirkung gegen Histamin anbetrifft, zeigt sich bei allen von uns hergestellten Verbindungen gegenüber Benadryl eine deutliche, 100- bis 1000fache Unterlegenheit.

In der Reihe der Äther des Benzilsäure-diäthylaminoäthylesters verändert sich bei der Variation der Ätherkomponente an der α -Hydroxylgruppe die spasmolytische Wirkung nur in ziemlich geringem Masse. Immerhin scheint zwischen dem Propyläther¹⁾ und dem Amyläther das Gebiet des Wirkungsoptimums zu liegen. Auch der Phenyl- und der p-Methoxyphenyläther zeigen eine ganz gute Wirkung, dagegen fällt die spasmolytische Wirkung beim p-Chlorphenyläther stark ab.

Entgegen den Erwartungen tritt beim Übergang von Alkoxybenzilsäureestern eines primären basischen Alkohols zu den entsprechenden Estern mit sekundären basischen Alkoholen ein starker Abfall der spasmolytischen Wirkung, besonders der Schutzwirkung gegen den Histaminkrampf ein. Überraschenderweise gelingt es also nicht, durch Erschwerung der Verseifbarkeit der Alkoxybenzilsäureester eine Steigerung der Wirkungsstärke und der Wirkungsdauer herbeizuführen.

In der Tabelle 4 sind die Ergebnisse der pharmakologischen Untersuchungen zusammengestellt.

D. Zusammenfassung.

Es wurde eine Reihe von Alkyl- und Aryläthern des Benzilsäureesters von basischen Alkoholen und einige andere Esteräther von disubstituierten Glykolsäuren hergestellt. Die hergestellten Verbindungen sind in ihrer spasmolytischen Wirkung den Handelsprodukten Benadryl und Trasentin unterlegen.

Pharmazeutisches Institut
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich
und
Wissenschaftliche Forschungsabteilung
der *Dr. A. Wander A.G.*, Bern.

¹⁾ *Hirt*, *Helv.* **32**, 87 (1949).