

Beschreibung der Versuche

1. Darstellung der Fermentpräparation

Die Darstellung erfolgte in Anlehnung an die Vorschrift von *Kubowitz*¹⁰⁾ nach der Modifizierung¹⁾ aus Kartoffeln der Sorte „Ackersegen“.

2. Bestimmung der Fermentaktivität

Die Aktivitätsmessungen wurden in einem Warburg-Gerät vorgenommen. Die Reaktionsansätze bestanden aus je 1,0 ml Lösung der beiden Substrate in *McIlwaine*-Puffer, pH 6,0, und 0,5 ml Ferment-Verdünnung. Die Ferment-Verdünnungen befanden sich in den Seitenbirnen der Reaktionsgefäße und wurden nach dem Temperatenausgleich in den Hauptraum zu der Substratlösung gegeben. In dem Einsatzraum der Reaktionsgefäße befand sich 0,1 ml 10proz. Natronlauge und ein damit gesättigtes Stückchen Filtrierpapier, um etwa entstehende Kohlensäure zu binden. Die Versuchstemperatur betrug 25°, Schüttelfrequenz 140 Schwingungen/Min. Unter 1 Ferment-Einheit ist 1 Cresolase-Einheit zu verstehen, die in Anlehnung an *Graubard* und *Nelson*¹¹⁾ bei maximaler Reaktionsgeschwindigkeit bei 25° und pH 6,0 gegenüber optimalen Mengen p-Kresol eine Sauerstoff-Aufnahme von 10 μ l pro Min. bewirkt.

Die Angaben über die prozentuale Hemmung oder Aktivierung der Reaktionen erfolgte auf Grund des Sauerstoff-Verbrauches nach 20 Min. Reaktionszeit. Die Werte sind auf 5% auf- bzw. abgerundet.

¹⁰⁾ *F. Kubowitz*, *Biochem. Z.* 292, 221 (1937); 299, 32 (1938).

¹¹⁾ *M. Graubard* und *J. M. Nelson*, *J. biol. Chemistry* 112, 135 (1935).

Anschrift: Priv.-Doz. K.-H. Frömming, Berlin-Dahlem, Königin-Luise-Str. 2/4.

2019. C. Rohmann und D. Meisel

Über die Darstellung pharmakologisch interessanter Aminoäther*)

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Frankfurt

(Eingegangen am 15. April 1961)

Untersuchungen über Zusammenhänge zwischen chemischer Konstitution und pharmakologischer Wirkung führten zu der Erkenntnis, daß die Einführung von Alkoxygruppen in lokalanästhetisch wirksame Grundmodelle häufig eine Wirkungssteigerung bewirkt¹⁾ ²⁾ ^{2a)}. Vielfach wird in einer homologen Reihe ein Wirkungsoptimum mit der Einführung der Butoxygruppe bzw. der Butylgruppe überhaupt erreicht, wobei dieselbe an verschiedenen funktionellen Gruppen plaziert sein

*) Herrn Prof. Dr. Dr. h. c. *F. v. Bruchhausen* in Verehrung und Dankbarkeit zum 75. Geburtstag gewidmet.

¹⁾ *A. R. McIntyre* und *R. F. Sievers*, *J. Pharmacol. exp. Therapeut.* 61, 107 (1937); 63, 369 (1938).

²⁾ *W. Schoeller* und *H. G. Allardt*, *DRP.* 522064 (1928), cit.: *C. 31 II*, 1453.

^{2a)} *J. Büchi* und *X. Perlia*, *Arzneimittel-Forsch.* 10, 465 (1960).

kann^{2a)} 3-15). Diese Tatsache wurde zum Anlaß genommen, in eine Reihe von *Rohmann* und *Rinneberg*¹⁶⁾ (Tab. 1, R I—R VI) dargestellter basischer Äther die Butoxygruppe einzuführen (Tab. 1, Ia—VIa). Weiterhin wurde in die gleichen Grundmodelle an Stelle der Butoxygruppe die Diäthylaminoäthoxygruppe eingeführt und so eine homologe Reihe diaminischer Verbindungen erhalten (Tab. 1, Ib—Vb). Auch die Diäthylaminoäthoxygruppe spielt in zahlreichen Arzneistoffen eine entscheidende Rolle und bildet den hydrophilen Teil des hier benutzten Grundmodells. Die Einführung einer weiteren aminischen Gruppe bewirkt eine Verstärkung, die der Butoxygruppe eine Abschwächung der hydrophilen Eigenschaften. Zusammen mit den Grundkörpern stehen somit drei homologe Verbindungsreihen zur Verfügung, an denen einige für den Wirkungsmechanismus bedeutungsvolle physikalisch-chemische Eigenschaften untersucht und mit dem pharmakologischen Verhalten verglichen werden können.

Die Konstitution der dargestellten Verbindungen ist aus Tab. 1 ersichtlich.

Die für die Synthese der Aminoäther benötigten Alkohole und deren Vorprodukte, die z. T. noch nicht beschrieben waren, wurden im wesentlichen über folgende drei Stufen gewonnen:

1. Darstellung der 4-Hydroxyphenylfettsäureester und der 4-Hydroxyphenylalkylketone.
2. Verätherung der phenolischen Hydroxylgruppe.
3. Reduktion der Carbonylgruppe.

Die Darstellung des für die Verbindungen II a und II b erforderlichen 2-(4-Hydroxyphenyl)-äthanol-1 (Tyrosol) gelang mit sehr guten Ausbeuten durch Reduktion von 4-Acetoxyphenylessigsäureäthylester mit LiAlH_4 , während andere Verfahren zu unbefriedigenden Ergebnissen führten¹⁷⁻²¹⁾. Der Ester wurde aus 4-Acetoxybenzoylchlorid²²⁾ über eine Arndt-Eistert-Reaktion²³⁾ und nachfolgende Wolffsche Um-

³⁾ C. Rohmann und A. Koch, Arch. Pharmaz. 276, 154, 189 (1938).

⁴⁾ C. Rohmann und B. Scheurle, Arch. Pharmaz. 274, 110, 225 (1936).

⁵⁾ G. Helmsaetter, Dissertation Frankfurt a. M. 1954.

⁶⁾ J. Büchi und Mitarbeiter, Helv. chim. Acta 34, 1002 (1951).

⁷⁾ J. Büchi, Arzneimittel-Forsch. 2, 1, 65, 114 (1952).

⁸⁾ Dr. A. Wander A. G., Dän. Pat. 73422 (1948), cit.: C. 53, 3926.

⁹⁾ W. Kunz, Arch. Pharmaz. 287, 471 (1954).

¹⁰⁾ E. Profft und A. Jumar, Pharmazie 11, 313 (1956).

¹¹⁾ Z. Horáková und Mitarbeiter, Českoslov. Fysiol. 5, 460 (1956), cit.: C. 58, 2505.

¹²⁾ D. Beke und Mitarbeiter, C. 60, 2154.

¹³⁾ Spofa, Prag, DAS. 1053495, cit.: C. 59, 13569.

¹⁴⁾ E. Epstein und Mitarbeiter, Current Res. Anesthesia Analgesia 34, 171 (1955), cit.: C. 59, 2889.

¹⁵⁾ E. R. Bockstahler und D. L. Wright, J. Amer. pharmac. Assoc. sci. Edit. 46, 542 (1957).

¹⁶⁾ G. Rinneberg, Dissertation, Frankfurt a. M. 1955.

¹⁷⁾ J. v. Braun, Ber. dtsh. chem. Ges. 45, 1283 (1912).

¹⁸⁾ E. Ferber, Ber. dtsh. chem. Ges. 62, 183 (1929).

¹⁹⁾ H. Salkowski, Ber. dtsh. chem. Ges. 12, 1438 (1879).

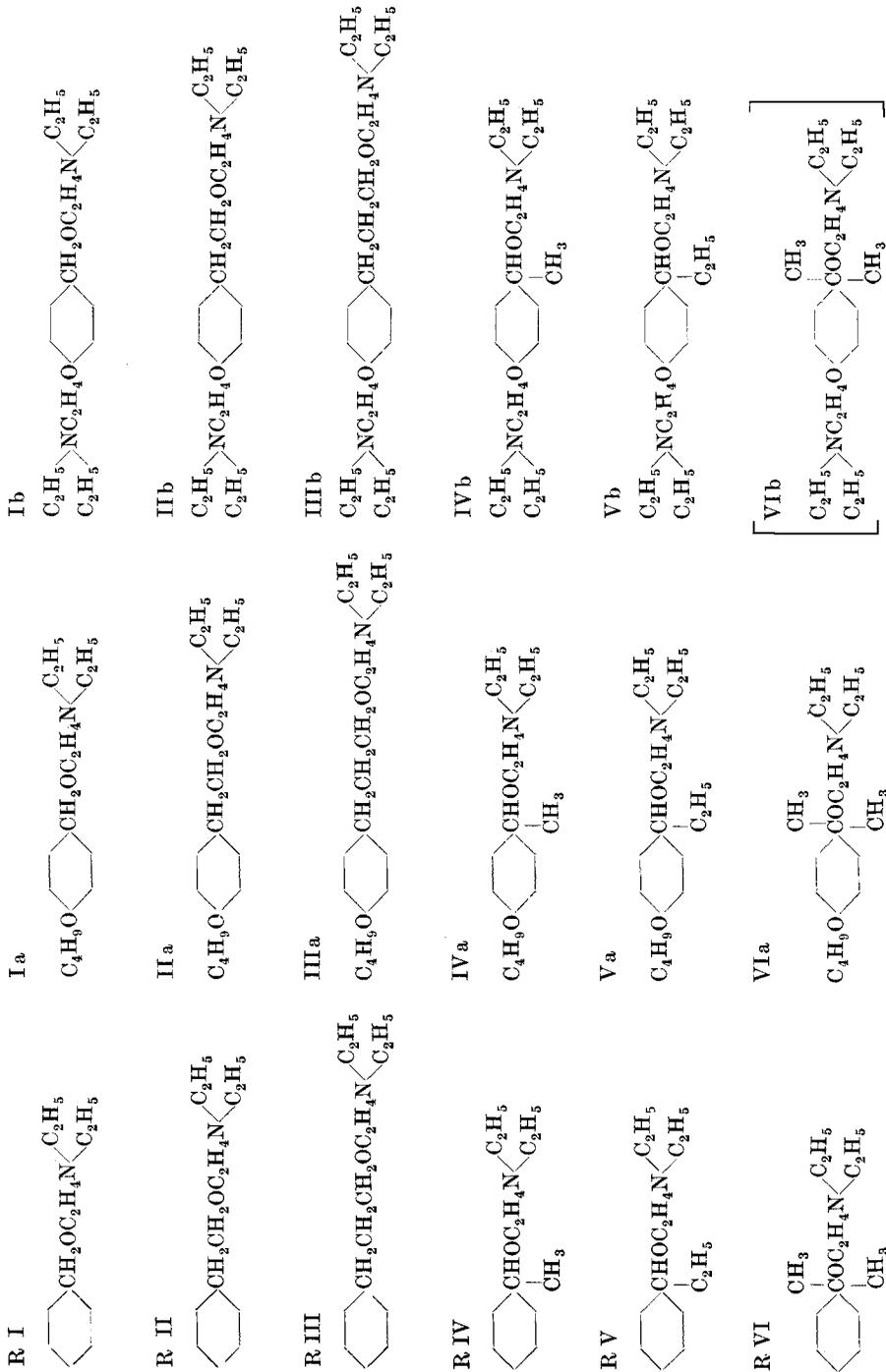
²⁰⁾ E. Schwenk und D. Papa, J. org. Chemistry 11, 798 (1946).

²¹⁾ J. A. King und F. H. McMillan, J. Amer. chem. Soc. 68, 2335 (1946).

²²⁾ K. Freudenberg und G. Gehrke, Ber. dtsh. chem. Ges. 84, 447 (1951).

²³⁾ H. Arndt und B. Eistert, Ber. dtsh. chem. Ges. 68, 200 (1935), 69, 1805 (1936).

Tabelle I



lagerung²⁴) des 4-Acetoxy- ω -diazooacetophenons²⁵) mit befriedigenden Ausbeuten gewonnen. Die Umsetzung des Säurechlorids mit Diazomethan wurde vorteilhaft in Gegenwart von Triäthylamin als Protonenacceptor vorgenommen, wodurch nur ein Mol Diazomethan pro Mol Säurechlorid erforderlich ist²⁶) 27).

Die zur Synthese von IIIa und IIIb erforderlichen Propanole wurden über 4-Hydroxymzimtsäureäthylester dargestellt, der seinerseits durch Kondensation von 4-Hydroxybenzaldehyd mit Malonsäuremonoäthylester in einer 70stdg. Reaktion bei 65° erhalten wurde im Gegensatz zu der von *Freudenberg* und *Gehrke* angegebenen Zeit von 20—25 Stunden²²). Nach der Verätherung der phenolischen Gruppe wurde versucht, den Ester in einer Stufe mit LiAlH_4 zum gesättigten Alkohol zu reduzieren. Dies gelingt z. B. beim Zimtaldehyd nahezu quantitativ²⁸) 29). Die Reduktion des Esters in siedendem Äther führte hier aber nicht zum Erfolg. Hierbei wurden der gesättigte und der ungesättigte Alkohol etwa im Verhältnis 1 : 2 erhalten. Auch die Verwendung von Tetrahydrofuran zur Erhöhung der Reaktionstemperatur ergab nur eine geringe Menge unreinen, gesättigten Alkohols, während eine große Menge sirupösen Destillationsrückstandes anfiel. Der durch die am Phenylkern paraständig substituierte Alkoxygruppe verursachte +M-Effekt wirkt offensichtlich dem + I-Effekt der im ersten Schritt der Reaktion entstandenen Alkoholatgruppierung entgegen, wodurch die Polarisierung der α, β -ständigen Doppelbindung zurückgedrängt wird. Hierdurch wird der Angriff an der Doppelbindung erschwert, der, wie erwähnt, beim Zimtaldehyd sehr leicht erfolgt, da die Effekte hier gleichsinnig wirken.

Die aliphatische Doppelbindung wurde deshalb am Palladium-Tierkohlekontakt hydriert und der anfallende 4-Alkoxyphenylpropionsäureester mit LiAlH_4 reduziert.

Die zur Synthese von IVa, IVb, Va, Vb und VIa erforderlichen 4-Hydroxyphenylketone wurden mittels Friesscher Verschiebung aus den entsprechenden Phenolestern erhalten.

Die Verätherung der phenolischen Hydroxylgruppen wurde nach *Claisen*³⁰) vorgenommen und verlief bei den Butyläthern glatt und mit guten Ausbeuten. Bei der Darstellung der aminischen Phenoläther wurde das Diäthylaminoäthylchlorid-Hydrochlorid aus einem Extraktor vom kondensierten, zurücklaufenden Lösungsmittel kontinuierlich dem Reaktionsgemisch zugeführt³¹) und sehr gute Ausbeuten erzielt. Wird das Amin dem Reaktionsgemisch von vornherein zugesetzt³²⁻³⁴),

²⁴) *W. E. Bachmann* und *W. S. Struve*, „Org. Reactions“ Vol. I, New York 1947, S. 38.

²⁵) *W. Logemann* und *P. Giraldi*, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 289, 19 (1952).

²⁶) *M. Berenbom* und *W. S. Fones*, J. Amer. chem. Soc. 71, 1629 (1949).

²⁷) *M. S. Newman* und *Ph. Beal*, J. Amer. chem. Soc. 71, 1506 (1949).

²⁸) *F. A. Hochstein* und *W. G. Brown*, J. Amer. chem. Soc. 70, 3484 (1948).

²⁹) *R. Nystrom* und *W. G. Brown*, J. Amer. chem. Soc. 70, 3738 (1948).

³⁰) *L. Claisen* und *O. Eisleb*, Liebigs Ann. Chem. 401, 29 (1913).

³¹) *D. Hiller*, Dissertation Frankfurt a. M. 1955.

³²) *H. Najer*, *P. Chabrier* und *R. Giuducelli*, Bull. Soc. chim. France, Mém. (5) 1956, 1672.

³³) *W. A. Sassossov* und Mitarbeiter, J. allg. Chem. 26 (83), 2499 (USSR), cit.: C. 57, 5542.

³⁴) *J. L. Lowe* und Mitarbeiter, J. chem. Soc. (London) 1951, 3286.

so liegen die Ausbeuten z. T. wesentlich tiefer, da dann leicht eine Dimerisierung des Halogenalkylamins eintreten kann.

Die primären und sekundären Alkohole wurden in üblicher Weise durch Reduktion der entsprechenden Ester bzw. Ketone mit LiAlH_4 erhalten. Bei leicht dehydratisierenden Alkoholen und bei den Aminoalkoholen wurde die Anwendung von Säure bei der Aufarbeitung vermieden und die Hydrolyse nur mit der berechneten Menge Wasser durchgeführt³⁵).

Die Darstellung des zur Synthese von VIa erforderlichen 2-(4-Butoxyphenyl)propanol-2 gelang mittels Grignard-Synthese aus 4-Butoxyacetophenon. Der Alkohol dehydratisiert sehr leicht in der Wärme und in Gegenwart von Wasserstoffionen, so daß beim Aufarbeiten Säure vermieden und auf eine Destillation verzichtet werden mußte. Das Rohprodukt ließ sich aber mit gutem Erfolg weiterverarbeiten. Die leichte Dehydratisierbarkeit des vorliegenden tertiären Alkohols beruht sowohl auf dem + I-Effekt der Substituenten am zentralen Kohlenstoffatom als auch auf dem + M-Effekt, der durch die p-ständige Alkoxygruppe am Phenylkern verursacht wird, die beide die Eliminierung begünstigen. Der entsprechende nichtalkoxylierte Alkohol ist wesentlich stabiler^{36) 37)}. Die Darstellung des analogen Diäthylaminoäthoxyphenylpropanols gelang nicht.

Die Verätherung der Alkohole mit Diäthylaminoäthylehlorid gelang ausnahmslos mit guten Ergebnissen unter Verwendung von Natriumamid als Kondensationsmittel¹⁶⁾ ³⁸⁻⁴¹⁾. Das Amidion begünstigt als Protonenacceptor die Ablösung des Protons der Hydroxylgruppe, wodurch die Alkoholatbildung wesentlich leichter eintritt als bei der Verwendung von metallischem Natrium, bei dessen Anwendung die Verätherung in der Regel sehr viel schlechtere Ausbeuten liefert.

Die Ätherbase VIa war äußerst labil und wurde auch durch sehr verdünnte Säuren im wäßrigen Medium sofort gespalten. Dies dürfte auf die gleichen mesomeren und induktiven Einflüsse zurückzuführen sein, die auch die oben erwähnte leichte Dehydratisierbarkeit des zugehörigen Alkohols bedingen.

Die Bildung von Salzen der hergestellten Ätherbasen war insofern schwierig, als vielfach ölige oder sehr hygroskopische Produkte anfielen. Dihydrochloride konnten von Ib, IIb und IIIb gewonnen werden. Von der a-Reihe wurden lediglich primäre Zitratsalze erhalten, während die b-Reihe gut kristallisierende Tetraphenylborate lieferte⁴²⁻⁴⁴⁾.

Über einige physikalisch-chemische Eigenschaften wird später berichtet werden. Die pharmakologische Untersuchung ist vorgesehen.

³⁵⁾ W. G. Brown, „Org. Reactions“ Vol. VI, New York 1951, S. 469.

³⁶⁾ S. Skraup und L. Freundlich, Ber. dtsch. chem. Ges. 55, 1080 (1922).

³⁷⁾ S. Skraup und L. Freundlich, Liebigs Ann. Chem. 431, 267 (1923).

³⁸⁾ J. Matti und P. Reynaud, C. r. hebdom. Séances Acad. Sci. 235, 1316 (1952), cit.: C. 54, 767.

³⁹⁾ N. Sperber und Mitarbeiter, J. Amer. chem. Soc. 71, 887 (1949).

⁴⁰⁾ H. Morren, DBP. 878 655 (1953), cit.: C. 56, 3377.

⁴¹⁾ I. R. Geigy A. G., Schwz. Pat. 269401 bis 269407, cit.: C. 51 II, 2494; Franz. Pat. 898 245 (1945), cit.: C. 46 I, 1590.

⁴²⁾ R. Fischer und M. S. Karawia, Mikrochim. Acta (Wien) 1953, 366.

⁴³⁾ F. E. Crane, Analytic. Chem. 28, 1794 (1956).

⁴⁴⁾ W. E. Scott und Mitarbeiter, J. Amer. pharmac. Assoc. sci. Edit. 45, 568 (1956).

Beschreibung der Versuche

1 Darstellung der Alkohole

1.1 4-Butoxybenzylalkohol

1.1.1 4-Butoxybenzoesäureäthylester

Nach *Claisen*³⁰⁾ wurden 83 g 4-Hydroxybenzoesäureäthylester (0,5 Mol), 71 g Butylbromid (0,525 Mol), 76 g feinstgepulvertes, trockenes Kaliumkarbonat (0,55 Mol) und 8,3 g Kaliumjodid (0,05 Mol)⁴⁵⁾ in 100 ml Methyläthylketon unter Rühren 8 Std. im Ölbad auf 125—130° erhitzt. Nach dem Abkühlen wurden die anorganischen Salze mit Wasser gelöst und nach Zugabe von etwas Äther die Phasen getrennt. Die organische Phase wurde mehrmals mit verdünnter Natronlauge geschüttelt und mit Natriumsulfat getrocknet. Schließlich wurde das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand i. Vak. destilliert. Sdp.₁₂ 159—161°. Ausbeute 86,5%.

1.1.2 4-Butoxybenzylalkohol

22,2 g 4-Butoxybenzoesäureäthylester (0,1 Mol), gelöst in 50 ml absol. Äther, wurden zu einer Mischung von 2,5 g LiAlH₄ (0,07 Mol) und 200 ml absol. Äther unter Rühren zugetropft und anschließend 30 Min. auf dem Wasserbad erhitzt. Unter Kühlung wurden das Reaktionsprodukt und überschüssiges Reagens mit 5,5 ml Wasser vorsichtig zersetzt. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mehrmals mit wenig Äther gewaschen und die vereinigten Filtrate mit Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels wurde der Rückstand i. Vak. destilliert und ein dickflüssiges Öl erhalten, das beim Erkalten kristallin erstarrt. Sdp.₁₃ 154—156°, Schmp. 32—32,5°. Ausbeute 80%.

1.2 4-(2-Diäthylamino)-äthoxybenzylalkohol

1.2.1 4-(2-Diäthylamino)-äthoxybenzoesäureäthylester

Die Reaktion wurde in einem 250 ml-Rundkolben mit seitlich angeschmolzenem Extraktionsrohr und Rührvorrichtung durchgeführt. Der Kolben wurde mit 16,6 g 4-Hydroxybenzoesäureäthylester (0,1 Mol), 35 g feinstgepulvertem Kaliumkarbonat (0,25 Mol), 50 ml Methyläthylketon und 0,5 ml Wasser beschickt, das Extraktionsrohr mit 17,5 g 2-Diäthylamino-1-chloräthan-hydrochlorid (0,1 Mol). Unter Rühren wurde im Ölbad auf 120—125° erhitzt, und nach 2 Std. war das Amin gelöst. Hierauf wurde noch weitere 2 Std. erhitzt und anschließend das Reaktionsgemisch wie unter 1.1.1 beschrieben aufgearbeitet.

Sdp.₁₄ 196—199°. Ausbeute 84,2%.

1.2.2 4-(2-Diäthylamino)-äthoxybenzylalkohol

Der nach 1.2.1 erhaltene Ester wurde mit LiAlH₄, wie unter 1.1.2 beschrieben, reduziert.

Sdp.₁₄ 192—194°. Ausbeute 78,5%.

C₁₃H₂₁NO₂ (223,3) Ber.: N 6,27 Gef.: N 6,29

1.3 2-(4-Butoxyphenyl)-äthanol-1

1.3.1 4-Acetoxy-*o*-diazacetophenon

Zu einer ätherischen Lösung von ca. 0,14 Mol Diazomethan und 13,1 g Triäthylamin (0,13 Mol) wurde unter Rühren und Kühlen mit Eis-Kochsalz-Gemisch eine Lösung von 25,9 g 4-Acetoxybenzoylchlorid (0,13 Mol)²²⁾ in 60 ml absol. Äther innerhalb einer halben Std. zugetropft. Danach wurde das Gemisch 2 Std. gerührt und dann über Nacht stehengelassen. Der Kristallbrei wurde abfiltriert und das

⁴⁵⁾ C. D. Hurd und P. Perletz, J. Amer. chem. Soc. 68, 38 (1946).

Triäthylaminhydrochlorid mit Wasser ausgewaschen. Das Filtrat wurde i. Vak. ohne Erwärmen eingengt und dabei weitere Fraktionen gewonnen. Durch Umkristallisieren aus Alkohol wurden lange, gelbe Säulen erhalten.

Schmp. 106—107°. Ausbeute 87,5%.

1.3.2 4-Acetoxyphenylessigsäureäthylester

23,2 g 4-Acetoxy- ω -diazoacetophenon wurden in 250 ml absol. Alkohol gelöst und auf dem Wasserbad auf 55—60° erwärmt. Hierzu wurde unter Rühren die Hälfte einer mit 90 ml absol. Alkohol hergestellten Suspension von Silberoxyd gegeben, das aus 3 g Silbernitrat mit der berechneten Menge Natronlauge frisch gefällt worden war. Die zweite Hälfte der Silberoxydsuspension wurde in kleinen Anteilen im Abstand von jeweils 5 Min. zugegeben, nachdem die anfänglich einsetzende Stickstoffentwicklung nachgelassen hatte. Nach 2 Std. war die Gasentwicklung beendet. Nun wurde noch 20 Min. zum Sieden erhitzt und anschließend 10 Min. mit Kohle gekocht. Die Kohle wurde noch heiß abfiltriert und einmal mit wenig heißem Alkohol gewaschen. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. abgezogen und der Rückstand destilliert.

Sdp.₁₂ 168—170°. Ausbeute 67%.

$C_{12}H_{14}O_4$ (222,2)	Ber.: C 64,58	H 6,35
	Gef.: C 63,25	H 6,10

1.3.3 2-(4-Hydroxyphenyl)-äthanol-1 (Tyrosol)

23,4 g 4-Acetoxyphenylessigsäureäthylester (0,104 Mol) wurden unter Eiskühlung mit 4,74 g $LiAlH_4$ (0,125 Mol) in absol. Äther reduziert. Das eisgekühlte Reaktionsprodukt wurde mit 60 ml Wasser vorsichtig zersetzt, hernach wurde verd. Schwefelsäure bis zur Lösung des Niederschlages zugetropft. Die wäßrige Phase wurde viermal ausgeäthert und die vereinigten Ätherphasen mit festem Natriumbikarbonat entsäuert. Nach Entfernen des Äthers hinterblieb eine weiße, kristalline Masse.

Schmp. 91,5°. Ausbeute 97%.

1.3.4 2-(4-Butoxyphenyl)-äthanol-1

Tyrosol (1.3.3) wurde wie unter 1.1.1 beschrieben veräthert.

Sdp.₁₀ 163—165°, Schmp. 31,8°. Ausbeute 81%.

$C_{12}H_{18}O_2$ (194,3)	Ber.: C 74,19	H 9,34
	Gef.: C 74,39	H 9,28

1.4 2-[4-(2-Diäthylamino)-äthoxy]-phenyläthanol-1

Tyrosol (1.3.3) wurde wie unter 1.2.1 beschrieben veräthert.

Sdp.₁₀ 193—195°. Ausbeute 60%.

$C_{14}H_{23}NO_2$ (237,3)	Ber.: N 5,90	Gef.: N 5,93
----------------------------	--------------	--------------

1.5 3-(4-Butoxyphenyl)-propanol-1

1.5.1 4-Butoxymtsäureäthylester

4-Hydroxymtsäureäthylester²²) wurde wie unter 1.1.1 beschrieben veräthert.

Sdp._{11,5} 204—206°, Schmp. 40°. Ausbeute 87,8%.

1.5.2 3-(4-Butoxyphenyl)-propionsäureäthylester

4-Butoxymtsäureäthylester (1.5.1) wurde am Palladium-Aktivkohle-Kontakt hydriert.

Sdp._{10,5} 180—182°. Ausbeute 89%.

1.5.3 3-(4-Butoxyphenyl)-propanol-1

Der nach 1.5.2 erhaltene Ester wurde wie unter 1.3.3 beschrieben mit LiAlH_4 reduziert.

Sdp.₁₁ 179,5—181°, Schmp. 39°. Ausbeute 94%.

$\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_2$ (108,3)	Ber.: C 74,96	H 9,68
	Gef.: C 75,01	H 9,26

1.6 3-[4-(2-Diäthylaminoäthoxy)-phenyl]-propanol-1

1.6.1 4-(2-Diäthylamino)-äthoxyzimtsäureäthylester

4-Hydroxymztsäureäthylester²²) wurde wie unter 1.2.1 beschrieben veräthert.

Sdp.₁₀ 225—227°. Ausbeute 95%.

$\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}_3$ (291,4)	Ber.: N 4,81	Gef.: N 4,82
---	--------------	--------------

1.6.2 3-[4-(2-Diäthylaminoäthoxy)-phenyl]-propionsäureäthylester

Der nach 1.6.1 erhaltene Zimtsäureester wurde am Palladium-Aktivkohle-Kontakt hydriert.

Sdp.₁₁ 207,5—209°. Ausbeute 87%.

$\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{NO}_3$ (293,4)	Ber.: N 4,78	Gef.: N 4,77
---	--------------	--------------

1.6.3 3-[4-(2-Diäthylamino)-äthoxyphenyl]-propanol-1

Der nach 1.6.2 erhaltene Ester wurde wie unter 1.1.2 beschrieben mit LiAlH_4 reduziert.

Sdp.₁₀ 205—206,5°. Ausbeute 84,5%.

$\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{NO}_2$ (251,3)	Ber.: N 5,57	Gef.: N 5,58
---	--------------	--------------

1.7 1-(4-Butoxyphenyl)-äthanol-1

1.7.1 4-Butoxyacetophenon

4-Hydroxyacetophenon⁴⁶) wurde wie unter 1.1.1 beschrieben veräthert.

Sdp.₁₁ 160—161°, Schmp. 25°. Ausbeute 69,5%.

1.7.2 1-(4-Butoxyphenyl)-äthanol-1

Das nach 1.7.1 erhaltene Keton wurde wie unter 1.1.2 beschrieben mit LiAlH_4 reduziert.

Sdp.₁₂ 158—160,5°. Ausbeute 80,5%.

$\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_2$ (194,3)	Ber.: C 74,19	H 9,34
	Gef.: C 73,16	H 8,88

1.8 1-[4-(2-Diäthylamino)-äthoxyphenyl]-äthanol-1

1.8.1 4-(2-Diäthylamino)-äthoxyacetophenon

4-Hydroxyacetophenon⁴⁶) wurde wie unter 1.2.1 beschrieben veräthert.

Sdp._{12,5} 192—195°. Ausbeute 85%.

1.8.2 1-[4-(2-Diäthylamino)-äthoxyphenyl]-äthanol-1

Das nach 1.8.1 erhaltene Keton wurde wie unter 1.1.2 beschrieben mit LiAlH_4 reduziert.

Sdp.₁₁ 187—188°. Ausbeute 90,4%.

$\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NO}_2$ (237,3)	Ber.: N 5,90	Gef.: N 5,89
---	--------------	--------------

⁴⁶) K. Rosenmund und W. Schnurr, Liebigs Ann. Chem. 460, 56 (1928).

1.9 1-(4-Butoxyphenyl)-propanol-1

1.9.1 4-Butoxypropiofenon

4-Hydroxypropiofenon⁴⁶⁾ wurde wie unter 1.1.1 beschrieben veräthert.

Sdp.₁₃ 172—173°, Schmp. 29,5°. Ausbeute 81,2%.

1.9.2 1-(4-Butoxyphenyl)-propanol-1

Das nach 1.9.1 erhaltene Keton wurde wie unter 1.1.2 beschrieben mit LiAlH₄ reduziert.

Sdp.₁₂ 167—168°. Ausbeute 89,3%.

C ₁₃ H ₂₀ O ₂ (208,3)	Ber.: C 74,96	H 9,68
	Gef.: C 73,79	H 9,16

1.10 1-[4-(2-Diäthylamino)-äthoxyphenyl]-propanol-1

1.10.1 4-(2-Diäthylamino)-äthoxypropiofenon

4-Hydroxypropiofenon⁴⁶⁾ wurde wie unter 1.1.1 beschrieben veräthert.

Sdp.₁₂ 200—201°. Ausbeute 78,5%.

1.10.2 1-[4-(2-Diäthylamino)-äthoxyphenyl]-propanol-1

Das nach 1.10.1 erhaltene Keton wurde wie unter 1.1.2 beschrieben mit LiAlH₄ reduziert.

Sdp.₁₃ 198—198,5°. Ausbeute 88,2%.

C ₁₅ H ₂₅ NO ₂ (251,4)	Ber.: N 5,57	Gef.: N 5,54
---	--------------	--------------

1.11 2-(4-Butoxyphenyl)-propanol-2'

In Anlehnung an Arbeiten von Klages⁴⁷⁾ wurden zu einer aus 14,2 g Methyljodid (0,1 Mol) bereiteten Lösung von Methylmagnesiumjodid unter Eiskühlung und Rühren 9,6 g 4-Butoxyacetophenon (1.7.1) in 20 ml absol. Äther zugetropft. Sodann wurde 1 Std. im Eisbad und 3 Std. bei Raumtemperatur gerührt, wobei das Addukt kristallin ausfiel. Unter erneuter Kühlung mit Eis-Kochsalz-Gemisch wurde nun vorsichtig mit Eiswasser zersetzt und die Schichten getrennt. Die wäßrige Phase wurde weiter mit Wasser verdünnt und nach Zugabe von Ammoniumchlorid zweimal ausgeäthert. Die vereinigten Ätherphasen wurden über Nacht mit Natriumsulfat im Kühlschrank getrocknet. Dann wurde filtriert und der Äther unter Stickstoff i. Vak. ohne Erwärmen abgezogen. Es hinterblieben 9,5 g eines dickflüssigen, schwach gelblichen Öles, das ohne Destillation weiterverarbeitet werden mußte.

2 Verätherung der Alkohole

Als Beispiel für das benutzte Verfahren wird die Darstellung von Ia beschrieben. Die Verbindungen IIa—Va und Ib—Vb wurden analog dargestellt.

2.1 2-Diäthylaminoäthyl-4-butoxyphenylmethyl-äther (Ia)

In einem mit KPG-Rührer, Rückflußkühler und Tropftrichter versehenen Dreihalskolben wurden 6,5 g 30proz. Natriumamid-Toluol-Suspension (= 1,95 g Natriumamid = 0,05 Mol) und 70 ml absol. Toluol im Ölbad auf 120° erhitzt. Unter Rühren wurden 9 g 4-Butoxybenzylalkohol (0,05 Mol), gelöst in 20 ml absol. Toluol, innerhalb von 30 Min. zugetropft. Nach 2 Std. wurde die Temperatur auf 130° erhöht und innerhalb von 15 Min. 6,8 g 2-Diäthylamino-1-chloräthan zugetropft und weitere 4 Std. bei 130° gerührt. Nachdem das Reaktionsgemisch abgekühlt war, wurde das ausgeschiedene Natriumchlorid mit 50 ml Wasser aufgenommen und die

⁴⁷⁾ A. Klages, Ber. dtsch. chem. Ges. 35, 2637, 3507 (1902).

wäßrige Phase mit 20 ml Äther ausgeschüttelt. Die mit dem Äther vereinigte Toluol-Phase wurde zweimal mit je 25 ml Wasser gewaschen und anschließend mit insgesamt 100 ml 30proz. Essigsäure extrahiert. Die essigsäure Lösung wurde mit verd. Natronlauge vorsichtig alkalisch gemacht und die abgeschiedene Base mit Äther aufgenommen. Nach dem Trocknen mit Natriumsulfat wurde das Lösungsmittel abgezogen, der Rückstand i. Vak. destilliert und ein farbloses, schwach aminartig riechendes Öl erhalten.

Sdp._{0,3} 158—160°. Ausbeute 81%.

$C_{17}H_{29}NO_2$ (279,4) Ber.: N 5,01 Gef.: N 5,04

Prim. Zitat: Schmp. 117—118°.

$C_{23}H_{37}NO_3$ (471,5) Ber.: C 58,58 H 7,91 N 2,97
Gef.: C 58,58 H 7,83 N 3,00

2.2 2-Diäthylaminoäthyl-4-(2-diäthylamino)-äthoxyphenylmethyl-äther (Ib)

Sdp._{0,3} 182—183,5°. Ausbeute 70,5%.

$C_{19}H_{34}N_2O_2$ (322,4) Ber.: N 8,69 Gef.: N 8,69

Dihydrochlorid: Schmp. 163,5—164°.

$C_{19}H_{34}N_2O_2 \cdot 2 HCl$ (395,3) Ber.: N 7,09 Cl 17,93
Gef.: N 7,09 Cl 17,89

Bis-tetraphenylborat: Schmp. 142,5—143° (Braunfärbung, Zers.)

$C_6H_7B_2N_2O_2$ (962,8) Ber.: N 2,91 [(C₆H₅)₄B] 66,30
Gef.: N 2,88 [(C₆H₅)₄B] 65,65

2.3 2-Diäthylaminoäthyl-2'-(4-butoxyphenyl)-äthyl-äther (IIa)

Sdp._{0,3} 163—165,5°. Ausbeute 73,5%.

$C_{18}H_{31}NO_2$ (293,4) Ber.: N 4,77 Gef.: N 4,84

Prim. Zitat: Schmp. 86,5—87°.

$C_{24}H_{39}NO_3$ (485,6) Ber.: C 59,39 H 8,09 N 2,89
Gef.: C 59,19 H 8,21 N 2,91

2.4 2-Diäthylaminoäthyl-2'-[4-(2-diäthylamino)-äthoxyphenyl]-äthyl-äther (IIb)

Sdp._{0,3} 185,5—187°. Ausbeute 67,3%.

$C_{20}H_{36}N_2O_2$ (336,5) Ber.: N 8,33 Gef.: N 8,36

Dihydrochlorid: Schmp. 154—156°.

$C_{20}H_{36}N_2O_2 \cdot 2 HCl$ (406,4) Ber.: N 6,84 Cl 17,32
Gef.: N 6,76 Cl 17,26

Bis-tetraphenylborat: Schmp. 148—149° (Braunfärbung, Zers.).

$C_6H_7B_2N_2O_2$ (976,9) Ber.: N 2,87 [(C₆H₅)₄B] 65,35
Gef.: N 2,77 [(C₆H₅)₄B] 64,80

2.5 2-Diäthylaminoäthyl-3'-(4-butoxyphenyl)-propyl-äther (IIIa)

Sdp._{0,3} 176,5—179°. Ausbeute 70,7%.

$C_{19}H_{33}NO_2$ (307,5) Ber.: N 4,56 Gef.: N 4,52

Prim. Zitat: Schmp. 110—110,5°.

$C_{25}H_{41}NO_3$ (499,6) Ber.: C 60,09 H 8,27 N 2,80
Gef.: C 60,04 H 8,33 N 2,81

2.6 2-Diäthylaminoäthyl-3'-[4-(2-diäthylamino)-äthoxyphenyl]-propyl-äther (IIIb)

Sdp._{0,3} 197,5—199,5°. Ausbeute 87,7%.C₂₁H₃₈N₂O₂ (350,5) Ber.: N 7,99 Gef.: N 7,98

Dihydrochlorid: Schmp. 157,5—158°.

C₂₁H₃₈N₂O₂ · 2 HCl (423,5) Ber.: N 6,62 Cl 16,75

Gef.: N 6,61 Cl 16,82

Bis-tetraphenylborat: Schmp. 146—146,5° (Braunfärbung, Zers.).

C₆₉H₈₀B₂N₂O₂ (991,0) Ber.: N 2,83 [(C₆H₅)₄B] 64,42Gef.: N 2,82 [(C₆H₅)₄B] 63,92

2.7 2-Diäthylaminoäthyl-1'-(4-butoxyphenyl)-äthyl-äther (IVa)

Sdp._{0,3} 150,5—152,5°. Ausbeute 63,3%.C₁₈H₃₁NO₂ (293,4) Ber.: N 4,77 Gef.: N 4,81

Prim. Zitat: Schmp. 89—91°.

C₂₄H₃₉NO₉ (485,6) Ber.: C 59,39 H 8,09 N 2,89

Gef.: C 59,36 H 8,13 N 2,93

2.8 2-Diäthylaminoäthyl-1'-[4-(2-diäthylamino)-äthoxyphenyl]-äthyl-äther (IVb)

Sdp._{0,3} 174—176,5°. Ausbeute 66%.C₂₀H₃₆N₂O₂ (336,5) Ber.: N 8,33 Gef.: N 8,36

Bis-tetraphenylborat: Schmp. 132—132,5°.

C₆₈H₇₈B₂N₂O₂ (976,9) Ber.: N 2,87 [(C₆H₅)₄B] 65,35Gef.: N 2,88 [(C₆H₅)₄B] 65,06

2.9 2-Diäthylaminoäthyl-1'-(4-butoxyphenyl)-propyl-äther (Va)

Sdp._{0,35} 159,5—160,5°. Ausbeute 55%.C₁₉H₃₃NO₂ (307,5) Ber.: N 4,56 Gef.: N 4,66

Prim. Zitat: Schmp. 84—86°.

C₂₅H₄₁NO₉ (499,6) Ber.: C 60,09 H 8,27 N 2,80

Gef.: C 59,68 H 8,25 N 2,81

2.10 2-Diäthylaminoäthyl-1'-[4-(2-diäthylamino)-äthoxyphenyl]-propyl-äther (Vb)

Sdp._{0,3} 180,5—182,5°. Ausbeute 83,5%.C₂₁H₃₈N₂O₂ (350,5) Ber.: N 7,99 Gef.: N 7,97

Bis-tetraphenylborat: Schmp. 133—133,5°.

C₆₉H₈₀B₂N₂O₂ (991,0) Ber.: N 2,83 [(C₆H₅)₄B] 64,42Gef.: N 2,82 [(C₆H₅)₄B] 64,12

2.11 2-Diäthylaminoäthyl-2'-(butoxyphenyl)-propyl-äther (VIa)

Der Äther wird in wäßrigem sauren Milieu außerordentlich leicht gespalten. Daher wurde die Base nicht wie oben beschrieben durch saures Ausschütteln aus dem Reaktionsgemisch isoliert. Vielmehr wurde dem Reaktionsgemisch etwas Äther zu-

gesetzt und dann zweimal mit Wasser ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde filtriert, über Nacht mit wasserfreiem Kaliumkarbonat getrocknet, filtriert, eine Std. mit festem Natriumhydroxyd stehengelassen und schließlich ein blankes Filtrat erhalten. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. abgezogen und der Rückstand unter Stickstoff destilliert.

Sdp._{0,3} 157—158,5°. Ausbeute 37,5% (berechnet auf 4-Butoxyacetophenon).

$C_{19}H_{33}NO_2$ (307,5) Ber.: N 4,56 Gef.: N 4,56

Prim. Zitat: Schmp. 116—117°.

$C_{25}H_{41}NO_9$ (499,6) Ber.: C 60,09 H 8,27 N 2,80
Gef.: C 60,07 H 8,30 N 2,80

3 Darstellung der Salze

3.1 Hydrochloride

Die Salze wurden aus einer gut gekühlten, ca. 3proz. Lösung der Basen in absol. Äther mit ca. 3% HCl enthaltendem absol. Äther tropfenweise unter Umschwenken gefällt. Bei pH 6—7, ermittelt durch Tüpfeln auf angefeuchtetem Universalindikator-Papier „Merck“, wurde die Fällung abgebrochen, der Niederschlag sofort abgenutscht, mit absol. Äther gewaschen und i. Vak. Exsikkator über P_2O_5 getrocknet. Nach ein- bis zweimaligem Umkristallisieren aus Essigester-Alkohol zeigten die Salze konstanten Schmelzpunkt.

3.2 Zitate

Die Salze wurden wie vorstehend beschrieben mit einer gesättigten Lösung von Zitronensäure p. a. „Merck“ in absol. Äther unter Eiskühlung gefällt. Auch Essigester ist in den meisten Fällen als Lösungsmittel gut geeignet. Die Salze wurden aus Essigester oder Essigester-Alkohol umkristallisiert.

3.3 Tetraphenylborate

Die Basen wurden in der berechneten Menge Salzsäure gelöst, so daß ca. 1proz. Hydrochloridlösungen erhalten wurden. Dann wurde mit 0,1 m Natriumtetraphenylborat gefällt, wobei etwa 10% im Überschuß verwandt wurden. Der Niederschlag wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und noch feucht in Aceton aufgenommen. Die Lösung wurde bis zur beginnenden Trübung mit Wasser versetzt und die Salze in der Kälte auskristallisiert. Aus der Mutterlauge konnten durch weiteres Verdünnen mit Wasser weitere Fraktionen gewonnen werden.

Die Stickstoffwerte wurden nach *Kjeldahl*, die Chloridwerte nach *Fajans* erhalten. Ebenso wurden die Tetraphenylborate nach einer modifizierten *Fajans*-Methode⁴⁸⁾ bestimmt. Alle angegebenen Schmelzpunkte wurden im Schmelzpunktapparat nach *Thiele* ermittelt und sind nicht korrigiert.

⁴⁸⁾ O. Schultz und H. Goerner, Dtsch. Apothek.-Ztg. 93, 585 (1953).