

2363. H. Haury

Synthese einiger neuer N-substituierter 1-Amino-1-phenylalkane

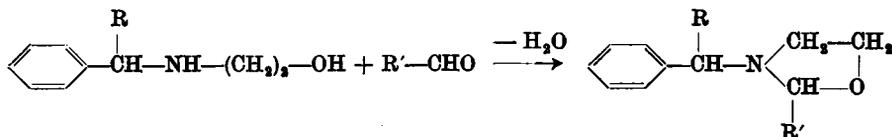
2. Mitteilung: 1-Oxazolidino-1-phenylalkane

Aus den wissenschaftlichen Laboratorien der Firma Dr. Heinz Haury, München

(Eingegangen am 18. Februar 1964)

In der ersten Mitteilung¹⁾ war über die Synthese einer Reihe bisher nicht beschriebener tertiärer Aminophenylalkane berichtet worden. Darunter befanden sich auch Morpholinophenylalkane, also Substanzen, bei denen im heterocyclischen Molekülteil der Stickstoff zum Sauerstoff in 1,4-Stellung stand. Es schien nun von Interesse, auch Verbindungen pharmakologisch zu untersuchen, bei denen der Stickstoff zum Sauerstoff sich in 1,3-Stellung befindet. Aus diesem Grunde wurde eine Reihe 1-Oxazolidino-1-phenylalkane und 1-Tetrahydro-1,3-oxazino-phenylalkane dargestellt. Die Verbindungen sind noch nicht beschrieben; es werden daher die Synthesen im folgenden kurz dargestellt.

Die in der ersten Mitteilung erwähnten vergleichbaren Synthesen gingen z. B. vom Pyrrolidin aus, mit dessen Hilfe das α -Aminophenylacetonitril dargestellt wurde. Wegen der Unbeständigkeit des freien Oxazolidins und des 1,3-Tetrahydro-oxazins war dieser Weg nicht gangbar. Die einzige brauchbare Methode²⁾, die gefunden wurde, besteht darin, Alkanolaminophenylalkane mit Aldehyden umzusetzen. Am zweckmäßigsten werden die Amine unter Zusatz von Benzol mit den Aldehyden zum Sieden erhitzt und das bei der Reaktion entstehende Wasser in azeotroper Destillation entfernt.



¹⁾ H. Haury, Arch. Pharmaz. 295, 728 (1962).

²⁾ Deutsche Patentanmeldung Nr. H 46337 IV d/12 p.

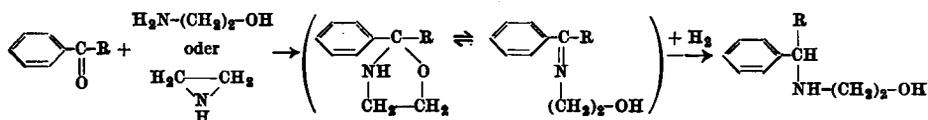
Die als Zwischenprodukte benötigten Alkanolaminophenylalkane sind noch nicht beschrieben. Sie können nach einer großen Anzahl von Methoden dargestellt werden. Die wichtigsten werden nachstehend aufgeführt:

1. Man setzt 1-Halogen-1-phenylalkane mit Alkanolaminen in alkalischer Lösung oder Suspension um.

2. α -Alkanolaminophenylacetonitrile können mit Alkylmagnesiumhalogeniden nach *Grignard* umgesetzt werden.

3. Umgekehrt kann man α -Alkanolaminoacetonitrile mit Arylmagnesiumhalogeniden umsetzen.

4. Geht man von einem Phenylalkylketon aus und setzt dies mit Äthanolamin oder Äthylenimin um, so erhält man je nach Art der verwendeten Ausgangsprodukte wechselnde Mengen eines Oxazolidins oder einer Schiffschen Base, zwischen denen auch ein Tautomerie-Gleichgewicht vorliegen kann. Aus beiden Formen läßt sich das gewünschte sekundäre Amin durch Hydrierung mit Natrium und Alkohol gewinnen.



5. Man kann einen gegebenenfalls substituierten Benzaldehyd mit einem Alkanolamin oder Äthylenimin umsetzen. Auch hier spielt es keine Rolle, ob man ein Phenylloxazolidin oder eine Schiffsche Base erhält. In jedem Fall entsteht aus dem Reaktionsprodukt mit einem Alkylmagnesiumhalogenid nach *Grignard* das gewünschte Zwischenprodukt.

6. In Umkehrung der zuletzt beschriebenen Synthese kann man aliphatische Aldehyde mit einem Alkanolamin oder Äthylenimin umsetzen. Das gewünschte Zwischenprodukt erhält man dann nach *Grignard* mit einem Arylmagnesiumhalogenid.

Die Darstellung von 2-Alkyl- und 2-Aryloxazolidinen durch Umsetzung von Aldehyden mit Äthylenimin ist schon von *Doughty* und Mitarb. beschrieben worden³⁾. Diese Autoren haben ihre Reaktionsansätze 24 Std. und länger erhitzt. Bei der großen Instabilität der Oxazolidine ist es jedoch richtiger, nur bis zu 1 Std. zum Sieden zu erhitzen. Das 2-Äthylloxazolidin z. B. entsteht dann statt in 28proz. in 78proz. Ausbeute.

7. Eine weitere Darstellungsmöglichkeit besteht in der Umsetzung von α -Aminophenylalkanen mit einer äquivalenten Menge Alkylenchlorhydrin. Dabei erhält man neben dem gewünschten Monosubstitutionsprodukt eine kleine Menge eines Disubstitutionsproduktes sowie verhältnismäßig große Mengen Ausgangsprodukt. Die

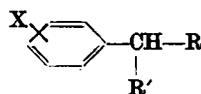
³⁾ J. B. Doughty, C. L. Lazzel und A. R. Collett, J. Amer. chem. Soc. 72, 2866 (1950).

Trennung der 3 Substanzen durch Destillation ist jedoch sehr leicht möglich. Das nach Beendigung der Umsetzung noch vorhandene Ausgangsprodukt kann nochmals der gleichen Reaktion unterworfen werden.

8. Schließlich kann man nach *Leuckart-Wallach* Phenylalkylketone mit einem Hydroxyalkylformylamin in Gegenwart von Ameisensäure und Magnesiumchlorid als Katalysator bei 170–200° umsetzen. Der Zusatz von Ameisensäure und Katalysatoren läßt befriedigende Ausbeuten gerade bei kürzerem Erhitzen erzielen. Während ähnliche Verbindungen nach einer deutschen Patentschrift⁴⁾ nur nach Kochzeiten von 30–85 Std. gewonnen werden können, erlauben die erwähnten Zusätze die Reduktion dieser Zeit auf nur 2–10 Std.

Die noch nicht beschriebenen Oxazolidin- und Tetrahydrooxazin-Verbindungen sind in der Tab. 1 und die erstmalig synthetisierten Alkanolamine in der Tab. 2 aufgeführt.

Tabelle 1
Aminophenylalkane der allgemeinen Formel

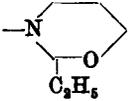
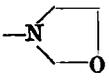
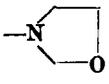
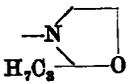
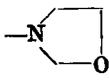
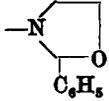
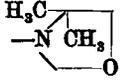
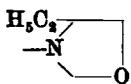
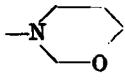
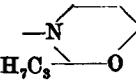
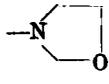


Lfd. Nr.	Substanz Nr.	X	R'	R	Sdp.°/Torr	Schmp.°	
						Hydrochlorid	Pikrat
1	H 163	H		-CH ₂ -CH ₃	85–86/0,1	—	142
2	H 1632	„		„	149/11	—	144
3	H 1635	„		„	133–139/11	—	128
4	H 1636	„		„	108–113/0,4	—	138*)
5	H 263	„		-(CH ₂) ₂ -CH ₃	101–108/0,2	141	—
6	H 2637	„		„	116–123/0,1	—	—

*) Pikrolonat.

4) DRP 724761.

Fortsetzung von Tabelle I

Lfd. Nr.	Substanz Nr.	X	R'	R	Sdp.°Torr/	Schmp.°	
						Hydro- chlorid	Pikrat
7	H 2638	„		$-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_3$	126—128/0,2	—	—
8	H 463	„		$-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_3$	116—124/0,6	—	116
9	H 373	p-Cl		$-\text{CH}_3$	146—150/11	—	119
10	H 3733	p-Cl		$-\text{CH}_3$	107—114/0,01	—	147
11	H 173	„		$-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	119—123/0,1	131	—
12	H 1734	„		„	174—182/0,05	149	—
13	H 1735	„		„	119—131/0,1	—	—
14	H 1736	„		„	121—131/0,2	—	—
15	H 1737	„		„	133—141/0,5	167	—
16	H 1730	„		„	153—161/0,4	197	—
17	H 273	„		$-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_3$	160—165/12	137	—

Fortsetzung von Tabelle 1

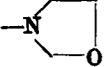
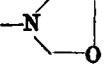
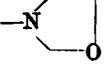
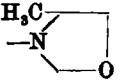
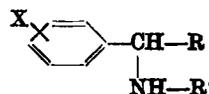
Lfd. Nr.	Substanz Nr.	X	R'	R	Sdp.°/Torr	Schmp.°	
						Hydrochlorid	Pikrat
18	H 473	„		$-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}_3$	160—163/12	—	—
19	H 183m	m-Cl		$-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	151—159/11	104	—
20	H 183o	o-Cl		„	153—156/12	89	—
21	H 1831	„		„	116—118/0,4	116	—

Tabelle 2

Alkanolaminophenylalkane der allgemeinen Formel



Lfd. Nr.	Substanz Nr.	X	R'	R	Sdp.°/Torr	Schmp.°		
						Base	Hydrochlorid	Pikrat
22	H 1673	H	$-(\text{CH}_2)_3-\text{OH}$	$-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	115—119/0,1	44	82	—
23	H 1677	„	$-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{OH}$ C_2H_5	„	138—149/10	—	—	—
24	H 1678	„	CH_3 $-\text{C}-\text{CH}_2-\text{OH}$ CH_3	„	132—141/9	—	173	—
25	H 2673	„	$-(\text{CH}_2)_3-\text{OH}$	$-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}_3$	127—136/0,05	—	111	—
26	H 2674	„	$-(\text{CH}_2)_3-\text{OH}$	„	131—133/0,1	—	148	—
27	H 4673	„	$-(\text{CH}_2)_3-\text{OH}$	$-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}_3$	141—153/0,1	—	—	138
28	H 3773	p-Cl	$-(\text{CH}_2)_3-\text{OH}$	$-\text{CH}_3$	172—173/13	—	192	—
29	H 1773	„	„	$-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	142—145/0,01	—	158	—
30	H 1774	„	$-(\text{CH}_2)_3-\text{OH}$	„	156—167/0,4	—	199	—
31	H 1777	„	$-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{OH}$ C_2H_5	„	141—152/0,2	—	211	—

Fortsetzung von Tabelle 2

Lfd. Nr.	Substanz Nr.	X	R'	R	Sdp.°/Torr	Schmp.°		
						Base	Hydro- chlorid	Pikrat
32	H 1778	„	$\begin{array}{c} -\text{CH}-\text{CH}_2-\text{OH} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	„	136-143/0,4	—	183	—
33	H 2773	„	$-(\text{CH}_2)_2-\text{OH}$	$-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_3$	178-180/11	—	121	—
34	H 4773	„	„	$-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}_3$	186-197/12	—	113	—
35	H1873m	m-Cl	„	$-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	135-141/0,4	—	—	—
36	H1873o	o-Cl	„	„	130-132/0,2	—	84	—
37	H1879o	o-Cl	$\begin{array}{c} -\text{CH}-\text{CH}_2-\text{OH} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	„	129-131/0,3	—	143	—

Bei der pharmakologischen Prüfung zeigt es sich, daß zwischen den in der ersten Mitteilung beschriebenen Verbindungen und den hier erwähnten kein grundsätzlicher Unterschied besteht. Die 1-Oxazolidino-1-phenylalkane fügen sich zwanglos in die Reihe der 1-Amino-1-phenylalkane ein, und zwar steigen Toxizität ebenso wie pressorische Wirksamkeit in der Reihenfolge von den 1-Morpholino-1-phenylalkanen über die 1-Oxazolidino-1-phenylalkane und die 1-Piperidino-1-phenylalkane zu den wirksamsten, aber auch am meisten toxischen 1-Pyrrolidino-1-phenylalkanen. Über vorläufige Ergebnisse der pharmakologischen Untersuchungen wird an anderer Stelle ausführlich berichtet⁵⁾.

Für die Durchführung der Elementaranalysen danke ich Herrn Dr. rer. nat. habil. K. Bürger. Außerdem danke ich Frl. R. Schönberger und Herrn R. Eibl für die sorgfältige und gewissenhafte Durchführung der übertragenen Arbeiten.

Beschreibung der Versuche

1. 1-Oxazolidino-1-phenylbutan (Nr. 5)

In einem mit Rückflußkühler und Wasserabscheider versehenen Kolben werden 9 g 1-Äthanolamino-1-phenylbutan mit 40 ml Benzol und 1,8 g Paraformaldehyd so lange erhitzt, bis sich im Wasserabscheider kein Wasser mehr absetzt (etwa 4 Std.). Anschließend wird das Benzol abdestilliert und der Rückstand der Vak.-destillation unterworfen. Ausbeute 7,8 g. Das Hydrochlorid wird aus absol. Isopropanol unter Zusatz von trockenem Äther umkristallisiert.

$\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO} \cdot \text{HCl}$ (241,8) Ber.: C 64,58 H 8,34 N 5,79 O 6,62 Cl 14,67
Gef.: C 64,33 H 8,38 N 5,62 O 7,08 Cl 14,60

2. 1-Äthanolamino-1-phenylbutan (Nr. 25)

33,2 g 1-Chlor-1-phenylbutan werden 2 Std. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Man fügt dann Wasser hinzu und schüttelt mehrmals mit Äther aus. Die vereinigten Äther-

⁵⁾ E. Schütz, Arzneimittel-Forsch. 14, 178 (1964).

auszüge werden mit Salzsäure extrahiert. Die Salzsäurelösung wird alkalisiert und mit Äther ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen wird der Äther abdestilliert und die verbleibende Base durch Destillation gereinigt.

3. 1-Äthanolamino-1-phenylpropan (Nr. 22)

Man läßt 15 g α -Äthanolaminophenylacetonitril in 25 ml Tetrahydrofuran gelöst zu einem aus 2,7 g Magnesium, 12,4 g Äthylbromid und 40 ml Äther bereiteten Grignardreagens zufließen. Nach 3stdg. Erhitzen wird die Grignardverbindung mit Salzsäure zerstört, die Salzsäureschicht abgetrennt, alkalisiert und mit Äther extrahiert. Nach Abdestillieren des Äthers wird der Rückstand der Destillation unterworfen.

$C_{11}H_{17}NO$ (179,3)	Ber.: C 73,70	H 9,56	N 7,81	O 8,93
	Gef.: C 73,50	H 9,65	N 7,64	O 9,29

4. 1-Äthanolamino-1-phenylpentan (Nr. 27)

Aus 2,9 g Magnesium, 22,8 g Brombenzol und 30 ml wasserfreiem Äther bereitet man ein Grignardreagens und läßt dann 18,8 g 1-Äthanolamino-1-capronitril in 40 ml Äther zufließen. Nach Beendigung der Reaktion erhitzt man noch $\frac{1}{2}$ Std. zum Sieden, fügt 60 ml wasserfreies Toluol hinzu, destilliert den Äther ab und erhitzt 3 Std. unter Rückfluß zum Sieden. Man zersetzt mit Eis und Salzsäure und arbeitet weiter auf wie unter Nr. 3 beschrieben.

5. 1-Propanolamino-1-phenylbutan (Nr. 26)

In einem mit Rückflußkühler und Wasserabscheider versehenen Kolben werden 10 g Butyrophenon, 5,1 g Propanolamin und 40 ml Benzol so lange erhitzt, bis sich im Wasserabscheider kein Wasser mehr absetzt. Die Reaktion kann bis zu 13 Std. erfordern. Nach Abdestillieren des Benzols destilliert man weiter und erhält 2-Phenyl-2-propyl-tetrahydrooxazin, Sdp.₁₁ 159—169°. Dieses gereinigte Zwischenprodukt wird mit 30 ml Äthanol versetzt und in die siedende Lösung 4 g Natrium eingetragen. Nach 1stdg. Erhitzen versetzt man mit 40 ml Wasser. Von den sich bildenden 2 Schichten wird die obere mit Salzsäure versetzt. Man trennt dann die saure Schicht ab und macht sie alkalisch. Das rohe Propanolaminophenylbutan wird mit Äther extrahiert und destilliert.

6. 1-Äthanolamino-1-p-chlorphenylbutan (Nr. 33)

In eine Lösung von 50 g p-Chlorbenzaldehyd in 100 ml Äther trägt man im Verlauf von $1\frac{1}{2}$ —2 Std. 15,4 g Äthylenimin ein. Man erhitzt das Gemisch $\frac{1}{2}$ Std. zum Sieden und läßt dann noch 24 Std. verschlossen stehen. Nach dem Abdestillieren des Äthers siedet das 2-p-Chlorphenyloxazolidin bei 122—125° (0,4 Torr).

Das gleiche Zwischenprodukt erhält man in höherer Ausbeute, wenn man 20 g p-Chlorbenzaldehyd mit 8,7 g Äthanolamin unter Zusatz von 40 ml Benzol in einem mit Rückflußkühler und Wasserabscheider versehenen Kolben so lange erhitzt, bis sich kein Wasser mehr absetzt. Zur Weiterverarbeitung löst man 13,5 g frisch destilliertes p-Chlorphenyloxazolidin in 30 ml wasserfreiem Äther und läßt die Lösung zu einem aus 1,8 g Magnesium, 11 g Propylbromid und 30 ml Äther bereiteten Grignardreagens zufließen. Nach 3stdg. Erhitzen wird wie beschrieben aufgearbeitet.

7. 1-Äthanolamino-1-p-chlorphenylpropan (Nr. 29)

Zu 24 g Propionaldehyd und 100 ml Äther läßt man innerhalb von $1\frac{1}{2}$ —2 Std. unter Eiskühlung 22 g Äthylenimin zutropfen. Man erhitzt das Reaktionsgemisch noch 1 Std. zum Sieden und läßt es dann längere Zeit verschlossen stehen. Anschließend wird der Äther abdestilliert. Man erhält bei der Destillation 32,8 g 2-Äthyloxazolidin, Sdp. 87—89°.

Dann fügt man zu einem aus 3,9 g Magnesium, 34 g p-Brombenzol und 40 ml wasserfreiem Äther bereiteten Grignardreagens 16,5 g 2-Äthylloxazolidin in 35 ml wasserfreiem Äther zu. Anschließend wird, wie vorausgehend beschrieben, aufgearbeitet.

$C_{11}H_{16}ClNO$ (213,7) Ber.: C 61,82 H 7,55 N 6,55 O 7,49 Cl 16,59
Gef.: C 61,84 H 7,31 N 6,71 O 7,63 Cl 16,42

8. 1-Äthanolamino-1-p-chlorphenyläthan (Nr. 28)

10,3 g 1-Amino-1-p-chlorphenyläthan werden mit 30 ml 20proz. Natronlauge versetzt. Man fügt 5,3 g Äthylenchlorhydrin hinzu und kocht 7 Std. unter Rückfluß. Die obere Schicht wird dann abgetrennt und destilliert. Man erhält in 35proz. Ausbeute 1-Äthanolamino-1-p-chlorphenyläthan. Daneben werden 43% unverändertes Ausgangsprodukt zurückgewonnen, das von neuem mit Äthylenchlorhydrin umgesetzt werden kann.

$C_{10}H_{14}ClNO \cdot HCl$ (236,2) Ber.: C 50,86 H 6,40 N 5,93 O 6,78 Cl 30,03
Gef.: C 50,80 H 6,63 N 6,23 O 6,35 Cl 30,53

9. 1-Propanolamino-1-p-chlorphenylpropan (Nr. 30)

83 g Formylpropanolamin, 45,3 g p-Chlorpropiofenon, 12 g 85proz. Ameisensäure und 16,2 g Magnesiumchloridhexahydrat werden 6 Std. auf 180—185° erwärmt. Dann fügt man 100 ml Wasser hinzu, nimmt das Öl in Benzol auf, macht die wäßrige Schicht alkalisch und extrahiert mit Benzol. Die vereinigten Benzolextrakte werden nun mit 15 ml Salzsäure 1 Std. gekocht. Man trennt die Salzsäureschicht ab und schüttelt die Benzolschicht mit Salzsäure aus. Die vereinigten Säureextrakte werden alkalisiert und mit Äther ausgezogen. Die ätherische Lösung wird über Natriumsulfat getrocknet und der Äther abdestilliert.

$C_{18}H_{24}ClNO \cdot HCl$ (264,2) Ber.: C 54,55 H 7,25 N 5,30 O 6,06 Cl 26,84
Gef.: C 54,50 H 7,15 N 5,37 O 6,06 Cl 27,10

Anschrift: Dr. H. Haury, 8 München 13, Schießheimerstr. 343.

2364. C. H. Brieskorn und G. Großkettler

Über die Isoprenoide des Salbeisamens

18. Mitteilung über die Inhaltsstoffe von *Salvia officinalis* L. *)

Aus dem Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität Würzburg

(Eingegangen am 20. Februar 1964)

Der Same von *Salvia* off. L. enthält 25% eines dünnflüssigen fetten Öles von grünlich brauner Farbe und würzigem Geruch. Auf Grund der Anwesenheit von 16,8% Linolensäure-Glyceriden ist es den trocknenden Ölen zuzurechnen. Der Gehalt an Unverseifbarem entspricht mit 1,95% der üblichen Größenordnung.

Das Unverseifbare besteht zu 0,16% aus α -Amyrin, zu 0,1% aus β -Amyrin und zu 33% aus Phytosterinen mit β -Sitosterin als Hauptbestandteil. Ferner wiesen

*) 17. Mitt: Naturwissenschaften 51, 216 (1964).