

Quartäre Ammoniumverbindungen von Monoaryläthern des Triäthanolamins

VON GÜNTHER DREFAHL und WALTER ALBERT

Inhaltsübersicht

Kernsubstituierte β -Bromäthylaryläther werden mit Diäthanolamin in Monoaryläther des Triäthanolamins umgewandelt und diese basischen Äther durch Alkyljodide in ihre quartären Salze überführt.

Bei einer Betrachtung der Struktur synthetischer Verbindungen mit Curarewirksamkeit erscheint es naheliegend, die als wirksam erkannten Prinzipien der Phenylglycerinäther, sowie der quartären basischen Polyphenoläther in einem Molekül zu kombinieren. Zu diesem Zweck wurden Monoaryläther — mit verschiedenen Kernsubstituenten — des Triäthanolamins dargestellt und diese in die entsprechenden quartären Ammoniumverbindungen überführt. Die Synthese derartiger Verbindungen erfolgt zweckmäßig durch Umsetzung molarer Mengen der größtenteils bekannten β -Bromäthylaryläther mit Diäthanolamin in Gegenwart von 1 Mol Wasser bei erhöhter Temperatur in stürmischer Reaktion. Für die Darstellung der p-Chlorverbindungen des Bromphenetols wird eine Vorschrift in Analogie zu WOHL und BERTHOLD¹⁾ gegeben, die entsprechend für alle β -Bromäthylaryläther Anwendung findet. Die mit 80proz. Ausbeute erhaltenen basischen Äther sind in der Mehrzahl schwachgelbe Öle, die sich an der Luft schnell verfärben und begierig Wasser und Kohlendioxyd anziehen. Zur Charakterisierung der Amine wurden die Hydrobromide oder überwiegend die Pikrate herangezogen. Die Veresterung der freien alkoholischen Gruppen des Diäthanolaminrestes mit p-Nitrobenzoylchlorid in Pyridin führte ebenfalls zu gut analysierbaren kristallinen Verbindungen.

Zur Überführung in die quartären Ammoniumverbindungen wurden die freien tertiären Amine mit Methyl- bzw. Äthyljodid in Xylol gekocht. Die Kristallisationstendenz derartiger Verbindungen ist z. T. sehr gering.

¹⁾ A. WOHL u. E. BERTHOLD. Ber. dtsh. chem. Ges. **43**, 2175 (1910).

Über die pharmakologische Auswertung dieser im orientierenden Test als starke Ganglienblocker erkannten Verbindungen wird an anderer Stelle berichtet werden.

Beschreibung der Versuche

β -Bromäthyl-p-chlor-phenyläther

19,3 g p-Chlorphenol, 15 cm³ Äthylbromid und 75 cm³ Wasser werden unter Rühren und langsamem Erwärmen gut vermischt und mit einer Lösung von 4 g Ätznatron in 15 cm³ Wasser tropfenweise versetzt. Nach 24stündigem Kochen wird die untere ölige Schicht abgetrennt, die wäßrige Phase mit Äther extrahiert und dieser mit dem Öl vereinigt. Die ätherische Lösung wird mit Natronlauge und Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum vom Äther und Äthylbromid befreit. Bei der Vakuumdestillation des Rückstandes erhält man den Äther als Öl, das nach kurzem Stehen in der Vorlage kristallisiert. Sdp. 15 mm 154°. Schmp. 40–41°. Ausbeute 45%.

C_9H_9OCl Br (235,52) ber. C 40,80%, H 3,42%,
gef. C 41,06%, H 3,53%.

N-(2-Phenoxyäthyl)-bis-(2-oxyäthyl)-amin

10 g β -Bromäthyl-phenyläther¹⁾ ($1/_{20}$ Mol) werden mit 5,25 g Diäthanolamin und 0,75 cm³ Wasser unter Rückfluß vorsichtig bis zum Eintritt einer stürmischen Reaktion erhitzt, in deren Verlauf sich der Ansatz homogenisiert. Zur Vervollständigung der Reaktion wird weitere 15 Minuten zum Sieden erhitzt und das noch warme Reaktionsprodukt mit Chloroform ausgeschüttelt. Der Rückstand wird mit 20 cm³ Natronlauge (D = 1,35) alkalisch gemacht, das Öl abgetrennt und die wäßrige Phase mit Chloroform extrahiert. Die mit dem Öl vereinigte Chloroformlösung wird gewaschen und getrocknet, eingengt und die ölige Base im Vakuum destilliert. Sdp. 1,7 mm 186–189°. Ausbeute 80%.

$C_{12}H_{19}O_3N$ (225,28).

N-(2-Phenoxyäthyl)-bis-(2-oxyäthyl)-amin-pikrat

Durch Zusammengeben äquimolarer Mengen des in Äther gelösten Amins und einer ätherischen Pikrinsäurelösung erhält man die Verbindung als gelbes Öl, das beim Reiben bald erstarrt. Schmp. 142° (aus Wasser).

$C_{12}H_{19}O_3N \cdot C_6H_3O_7N_3$ (454,39) ber. C 47,58%, H 4,88%, N 12,33%,
gef. C 47,60%, H 4,95%, N 12,36%.

N-(2-Phenoxyäthyl)-bis-(2-p-nitrobenzoyl-oxyäthyl)-amin

1,1 g Amin und 2,8 g p-Nitrobenzoylchlorid werden in 10 cm³ Pyridin gekocht. Das Reaktionsgemisch wird auf Eis gegossen und ausgeäthert. Der nach dem Einengen verbleibende Rückstand wird aus Aceton unter Zusatz von Methanol umkristallisiert. Schmp. 88°.

$C_{26}H_{25}O_9N_3$ (523,48) ber. C 59,66%, H 4,81%, N 8,03%;
gef. C 59,38%, H 4,79%, N 8,06%.

Die folgenden Verbindungen wurden nach obigen Vorschriften dargestellt:

N-(2-o-Methylphenoxyäthyl)-bis-(2-oxyäthyl)-amin²⁾

Sdp. 0,4 mm 185–187°, Ausbeute 80%.

 $C_{13}H_{21}O_3N$ (239,31).

Pikrat: gelbe Blättchen. Schmp. 153°.

 $C_{13}H_{21}O_3N \cdot C_6H_5O_7N_3$ (468,41) ber. C 48,72%, H 5,17%, N 11,96%,
 gef. C 48,93%, H 5,3%, N 12,04%.
p-Nitrobenzoylderivat: Farbl. Prismen. Schmp. 70°.
 $C_{27}H_{27}O_9N_3$ (537,51) ber. C 60,33%, H 5,06%, N 7,82%;
 gef. C 60,23%, H 5,16%, N 7,90%.
N-(2-o-Methoxyphenoxyäthyl)-bis-(2-oxyäthyl)-amin³⁾

Sdp. 0,4 mm 172–177°. Ausbeute 80%.

 $C_{13}H_{21}O_4N$ (256,31)

Pikrat: Gelbe Nadeln. Schmp. 143°.

 $C_{13}H_{21}O_4N \cdot C_6H_5O_7N_3$ (484,41) ber. C 47,11%, H 4,99%, N 11,57%,
 gef. C 47,08%, H 5,14%, N 11,61%.
N-(2-p-Chlorphenoxyäthyl)-bis(2-oxyäthyl)-amin

Sdp. 0,6 mm 186–190°. Ausbeute 82%.

 $C_{12}H_{18}O_3NCl$ (252,73).

Pikrat: Gelbe Nadeln. Schmp. 148–149°.

 $C_{12}H_{18}O_3N \cdot C_6H_5O_7N_3$ (488,84) ber. C 44,22%, H 4,35%, N 11,46%,
 gef. C 44,36%, H 4,38%, N 11,29%.
p-Nitrobenzoylderivat: Gelbliche Prismen. Schmp. 97–98°.
 $C_{26}H_{24}O_9N_3Cl$ (557,93) ber. C 55,97%, H 4,34%, N 7,53%,
 gef. C 56,11%, H 4,48%, N 7,62%.
N-(2-p-Nitrophenoxyäthyl)-bis-(2-oxyäthyl)-amin⁴⁾

Die Verbindung kann durch Umkristallisation des öligen Rückstandes nach dem Verdampfen des Chloroforms aus Äther kristallin erhalten werden. Schmp. 57–58°. Ausbeute 85%.

 $C_{12}H_{18}O_5N_2$ (240,28).

Pikrat: Gelbe Blättchen. Schmp. 162°.

 $C_{12}H_{18}O_5N_2 \cdot C_6H_5O_7N_3$ (499,39) ber. C 43,29%, H 4,24%, N 14,03%,
 gef. C 43,40%, H 4,38%, N 14,04%.
p-Nitrobenzoylderivat: Farbl. Nadeln. Schmp. 128°.
 $C_{26}H_{24}O_{11}N_4$ (568,48) ber. C 54,93%, H 4,26%, N 9,86%,
 gef. C 54,95%, H 4,31%, N 9,90%.
²⁾ L. GATTERMANN, Liebigs Ann. Chem. **357**, 356 (1907).³⁾ Di BOSCOGRANDE, R. A. L. [5] **6** II, 33.⁴⁾ A. WEDDIGE, J. prakt. Chem. [2] **24**, 254 (1881).

N-(2- β -Naphthoxyäthyl)-bis-(2-oxyäthyl)-amin-hydrobromid¹⁾

12,6 g β -Bromäthyl- β -naphthyläther, 5,25 g Diäthanolamin und 0,75 cm³ Wasser werden bis zum Eintritt der Reaktion erhitzt und $\frac{1}{2}$ Stunde im Sieden gehalten. Nach dem Erkalten kristallisiert das Hydrobromid durch Zusatz von 20 cm³ Chloroform aus. Nach dem Umkristallisieren aus Alkohol erhält man derbe Kristalle vom Schmp. 111°. Ausbeute 80%.

$C_{16}H_{21}O_3N \cdot HBr$ (356,26) ber. C 53,94%, H 6,22%, N 3,93%,
gef. C 53,74%, H 6,13%, N 4,17%.

Die freie Base erhält man aus dem Hydrobromid durch Zusatz von Natronlauge, Extraktion mit Chloroform und Aufnehmen des Verdampfungsrückstandes in Äther. Farblose Kristalle vom Schmp. 54°.

Pikrat: Gelbe Kristalle. Schmp. 152°.

$C_{16}H_{21}O_3N \cdot C_6H_5O_7N_3$ (505,45) ber. C 52,27%, H 4,99%, N 11,09%,
gef. C 52,09%, H 4,80%, N 10,89%.

p-Nitrobenzoylderivat: Gelbliche, grobe Kristalle. Schmp. 97°.

$C_{20}H_{27}O_3N_3$ (573,54) ber. C 62,82%, H 4,75%, N 7,33%,
gef. C 62,77%, H 4,80%, N 7,34%.

N-(2- α -Naphthoxyäthyl)-bis-(2-oxyäthyl)-amin-hydrobromid⁵⁾

Die Darstellung der Verbindung erfolgt nach der gegebenen Vorschrift. Schmp. 167,5°. Ausbeute 80%.

$C_{16}H_{21}O_3N \cdot HBr$ (356,26) ber. C 53,94%, H 6,22%, N 3,93%,
gef. C 53,87%, H 6,02%, N 3,91%.

Die freie Base ist bei Zimmertemperatur flüssig.

Pikrat: Orange gelbe Blättchen. Schmp. 154–155°.

$C_{16}H_{21}O_3N \cdot C_6H_5O_7N_3$ (505,45) ber. C 52,27%, H 4,99%, N 11,09%,
gef. C 52,45%, H 4,77%, N 11,03%.

p-Nitrobenzoylderivat: Gelbliche Nadeln. Schmp. 117°.

$C_{30}H_{27}O_3N_3$ (573,54) ber. C 62,82%, H 4,75%, N 7,35%,
gef. C 62,88%, H 4,91%, N 7,50%.

N-(2-p-Aminophenoxyäthyl)-bis-(2-oxyäthyl)-amin-dihydrochlorid

8,1 g N-(2-p-Nitrophenoxyäthyl)-bis-(2-oxyäthyl)-amin werden in 7,5 cm³ 4 n Salzsäure gelöst mit 200 cm³ Wasser und 1,5 g Palladiummohr versetzt und bei 50° unter Normaldruck hydriert. Die Wasserstoffaufnahme ist in etwa 2 Stunden beendet. Nach Zusatz weiterer 7,5 cm³ 4 n Salzsäure und Filtration wird im Vakuum auf dem Wasserbad bis zur Kristallbildung eingengt. Nach dem Umkristallisieren aus Alkohol erhält man farblose Tafeln vom Schmp. 171°, die sich an der Luft jedoch schnell verfärben. Ausbeute 95%.

$C_{12}H_{20}O_3N_2 \cdot 2 HCl$ (313,23) ber. C 46,01%, H 7,08%, N 8,94%,
gef. C 46,19%, H 7,18%, N 8,87%.

⁵⁾ JAKOBS, HEIDELBERGER, J. biol. Chem. **21**, 441 (1915).

N-(2-Phenoxyäthyl)-bis-(2-oxyäthyl)-methyl-ammonium-jodid

6,76 g N-(2-Phenoxyäthyl)-bis-(2-oxyäthyl)-amin werden in 150 cm³ Xylol gelöst und zur restlosen Entfernung des Wassers 50 cm³ Xylol abdestilliert. Nach Zugabe von 8,52 g Methyljodid wird der Ansatz 4 Stunden auf dem Wasserbad erwärmt, das überstehende Xylol vom ausgeschiedenen Öl abdekantiert und dieses unter Zusatz von frischem Xylol im Eisschrank 24 Stunden aufbewahrt. Danach wird das Xylol abgegossen, der kristalline Rückstand mit wenig absolutem Aceton verrieben, abgesaugt und aus absolutem Alkohol oder Aceton umkristallisiert. Farblose Nadeln. Schmp. 69°. Ausbeute 70%.

$C_{13}H_{22}O_3NJ$ (367,23) ber. C 42,51%, H 6,04%, N 3,81%,
gef. C 42,68%, H 6,06%, N 3,72%.

N-(2-Phenoxyäthyl)-bis-(2-oxyäthyl)-äthyl-ammonium-jodid

Von einer Lösung aus 6,7 g N-(2-Phenoxyäthyl)-bis-(2-oxyäthyl)-amin in 150 cm³ Xylol werden 50 cm³ Xylol abdestilliert und nach Zugabe von 9,36 g Äthyljodid der Ansatz 4 Stunden auf 120° erhitzt. Die Aufarbeitung erfolgt wie bei der Methylverbindung. Farblose Nadeln v. Schmp. 108–109°. Ausbeute 40%.

$C_{14}H_{24}O_3NJ$ (381,26) ber. C 44,10%, H 6,34%, N 3,67%,
gef. C 44,25%, H 6,38%, N 3,72%.

Die folgenden Verbindungen wurden entsprechend den gegebenen Vorschriften dargestellt.

N-(2-o-Methylphenoxyäthyl)-bis-(2-oxyäthyl)-methyl-ammonium-jodid

Farblose Blättchen. Schmp. 98°. Ausbeute 70%.

$C_{14}H_{24}O_3NJ$ (381,26) ber. C 44,09%, H 6,34%, N 3,67%,
gef. C 44,25%, H 6,38%, N 3,68%.

N-(2-o-Methylphenoxyäthyl)-bis-(2-oxyäthyl)-äthyl-ammonium-jodid

Farblose, derbe Kristalle. Schmp. 114–115°. Ausbeute 40%.

$C_{15}H_{26}O_3NJ$ (395,29) ber. C 45,91%, H 6,63%, N 3,54%,
gef. C 45,72%, H 6,76%, N 3,62%.

N-(2-o-Methoxyphenoxyäthyl)-bis-(2-oxyäthyl)-methyl-ammonium-jodid

Farblose Kristalle vom Schmp. 72–73°. Ausbeute 60%.

$C_{14}H_{24}O_4NJ$ (397,26) ber. C 42,32%, H 6,09%, N 3,53%,
gef. C 42,40%, H 6,11%, N 3,73%.

N-(2-o-Methoxyphenoxyäthyl)-bis-(2-oxyäthyl)-äthylammonium-jodid

Farblose, derbe Kristalle. Schmp. 100°. Ausbeute 25%.

$C_{15}H_{26}O_4NJ$ (411,29) ber. C 43,80%, H 6,37%, N 3,41%,
gef. C 43,58%, H 6,47%, N 3,60%.

N-(2-p-Chlorphenoxyäthyl)-bis-(2-oxyäthyl)-methyl-ammonium-jodid

Farblose Kristalle. Schmp. 99°. Ausbeute 60%.

$C_{13}H_{21}O_3NClJ$ (401,68) ber. C 38,87%, H 5,27%, N 3,49%,
gef. C 38,87%, H 5,31%, N 3,59%.

N-(2-p-Nitrophoxyäthyl)-bis-(2-oxyäthyl)-methyl-ammonium-jodid

Gelbliche Nadeln vom Schmp. 104°. Ausbeute 75%.

$C_{15}H_{21}O_5N_2J$ (412,23) ber. C 37,87%, H 5,13%, N 6,80%,
gef. C 37,99%, H 5,28%, N 6,85%.

N-(2- β -Naphthoxyäthyl)-bis-(2-oxyäthyl)-methyl-ammonium-jodid

Farblose Kristalle. Schmp. 80,5–81,5°. Ausbeute 55%.

$C_{17}H_{24}O_3NJ$ (417,29) ber. C 48,93%, H 5,80%, N 3,36%,
gef. C 49,10%, H 5,84%, N 3,32%.

N-(2- β -Naphthoxyäthyl)-bis-(2-oxyäthyl)-äthyl-ammonium-jodid

Farblose Nadeln. Schmp. 124°. Ausbeute 25%.

$C_{18}H_{26}O_3NJ$ (431,32) ber. C 50,11%, H 6,08%, N 3,25%,
gef. C 50,28%, H 6,18%, N 3,44%.

N-(2- α -Naphthoxyäthyl)-bis-(2-oxyäthyl)-methyl-ammonium-jodid

Farblose Stäbchen vom Schmp. 78–79°. Ausbeute 60%.

$C_{17}H_{24}O_3NJ$ (417,29) ber. C 48,93%, H 5,80%, N 3,36%,
gef. C 49,18%, H 5,90%, N 3,30%.

N-(2- α -Naphthoxyäthyl)-bis-(2-oxyäthyl)-äthyl-ammonium-jodid

Farblose, verfilzte Nadeln. Schmp. 170°. Ausbeute 20%.

$C_{18}H_{26}O_3NJ$ (431,32) ber. C 50,13%, H 6,08%, N 3,25%,
gef. C 50,04%, H 5,88%, N 3,53%.

Jena, Institut für organische Chemie und Biochemie der Friedrich Schiller-Universität.

Bei der Redaktion eingegangen am 23. Mai 1956.