

Untersuchungen über Stilbene. XXI¹⁾

Monoquartäre Ammoniumverbindungen der Stilben-Reihe

VON GÜNTHER DREFAHL und HANS LÜCKERT

Inhaltsübersicht

Darstellung und Eigenschaften quartärer Ammoniumsalze des [4-Styryl-benzyl]-amins werden beschrieben.

Die quartären Salze höherer aliphatischer Amine besitzen seit der Auffindung ihrer speziellen pharmakologischen Eigenschaften ein besonderes Interesse, das in den letzten 15 Jahren zu umfangreichen präparativen und pharmakologischen Untersuchungen geführt hat, wobei dem Problem des Zusammenhangs zwischen Konstitution und Wirksamkeit auf Grund der relativ guten Zugänglichkeit analog gebauter Verbindungen besondere Beachtung zukam. Auf den grundsätzlichen Unterschied im pharmakologischen Verhalten der quartären Ammoniumverbindungen als motorisch lähmende oder curarewirksame Gifte gegenüber den sekundären und tertiären Aminen hat allerdings schon viel früher (1873) RABUTEAU²⁾ hingewiesen.

Zur Vorbereitung pharmakologischer Untersuchungen wurde eine größere Zahl Derivate des 4-Styryl-benzylamins dargestellt, die anschließend in quartäre Ammoniumverbindungen übergeführt wurden. Derartige Verbindungen sind in guter Ausbeute durch Umsetzen des 4-Brommethylstilbens mit den entsprechenden sekundären Aminen darstellbar, wie es bereits G. A. R. KON³⁾ beim [4-Styryl-benzyl]-dimethylamin gezeigt hat. Hierbei ist es vorteilhaft, das durch Einwirkung von N-Bromsuccinimid auf 4-Methylstilben erhaltene rohe, lufttrockene 4-Brommethylstilben nicht zu reinigen, da dies auf jeden Fall mit einer erheblichen Verringerung des Bromgehalts verbunden ist. Die Abtrennung des nicht umgesetzten 4-Methylstilbens erfolgt zweckmäßig

¹⁾ XX. Mittel.: G. DREFAHL u. G. PLÖTNER, Chem. Ber. **91**, 1285 (1958).

²⁾ R. RABUTEAU, C. R. hebdomadaire Séances Acad. Sci. **76**, 887 (1873).

³⁾ G. A. R. KON, J. chem. Soc. [London] **1948**, 224.

erst nach der Darstellung der Amine, von deren Hydrochloriden es durch Ausäthern entfernt werden kann.

Auf diesem Wege wurden folgende Verbindungen dargestellt:

- [4-Styryl-benzyl]-diäthyl-amin
- [4-Styryl-benzyl]-di-n-propyl-amin
- [4-Styryl-benzyl]-[β . β' -dioxy-diäthyl]-amin
- [4-Styryl-benzyl]-piperidin
- [4-Styryl-benzyl]-morpholin
- [4-Styryl-benzyl]-pyrrolidin
- [4-Styryl-benzyl]-pyrrolin.

Aus diesen tertiären Aminen lassen sich die quartären Ammoniumsalze durch Umsetzung mit entsprechenden Alkylhalogeniden erhalten, unter Anpassung der Bedingungen an die Reaktionsfähigkeit der Ausgangsstoffe. Hierbei müssen die Reaktionsbedingungen bei den Morpholinabkömmlingen auf Grund der abgeschwächten Basizität wesentlich verschärft werden. Fast immer scheiden sich die Salze beim Arbeiten direkt ab. Die erhaltenen quartären Salze sind gut kristallisierende, farblose Verbindungen, die sich als Chloride und Bromide gut in Wasser lösen, während die Jodide aus Wasser umkristallisiert werden können.

Eine Beschreibung der quartären Ammoniumsalze, ihrer Darstellung und physikalischen Konstanten ist den Tabellen zu entnehmen.

Die meisten der dargestellten quartären Verbindungen zeigen keine oder nur untergeordnete Curarewirksamkeit, bei starker ganglienlähmender Wirkung.

Beschreibung der Versuche

1. [4-Styryl-benzyl]-dimethylamin

nach G. A. R. KOX²⁾.

2. [4-Styryl-benzyl]-diäthylamin

16,8 g 4-Methylstilben werden mit N-Bromsuccinimid in der Seitenkette bromiert und das trockene Rohprodukt der Bromierung mit 100 cm³ Diäthylamin übergossen. Unter beträchtlicher Wärmetönung löst sich das 4-Brommethylstilben auf. Nach halbstündigem Erhitzen am Rückfluß wird das überschüssige Amin abdestilliert, der gepulverte Rückstand mit 250 cm³ 10proz. Salzsäure aufgekocht und die erkaltete Lösung zur Abtrennung des unveränderten 4-Methylstilbens mit Äther ausgeschüttelt. Beim Zusatz von Alkali scheidet sich das [4-Styryl-benzyl]-diäthylamin als bald erstarrendes Öl ab. Aus wäbrigem Methanol farblose Blättchen vom Schmp. 53°. Ausbeute 55% d. Th.

$C_{19}H_{23}N$ (265,4) ber.: C 85,98; H 8,74; N 5,28;
gef.: C 85,98; H 8,55; N 5,49.

3. [4-Styryl-benzyl]-di-n-propylamin

Durch einstündiges Erhitzen am Rückfluß wird das Rohprodukt der Bromierung von 8,4 g 4-Methylstilben mit Di-n-propylamin umgesetzt. Die Aufarbeitung erfolgt wie beschrieben.

Farblose Blättchen aus wäßrigem Methanol. Schmp. 57,5°. Ausbeute 45% d. Th.

$C_{21}H_{27}N$ (293,5) ber.: C 85,96; H 9,27; N 4,77;
gef.: C 85,73; H 9,31; N 4,55.

4. [4-Styryl-benzyl]-[β , β' -dioxy-diäthyl]-amin

Das Rohprodukt der Bromierung von 8,4 g 4-Methylstilben wird in 200 cm³ absol. Äthanol gelöst, mit 10 g Diäthanolamin versetzt und 15 Minuten auf dem Wasserbad erwärmt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum wird der verbleibende Rückstand mit 200 cm³ heißer 2 n Salzsäure und 3mal mit je 200 cm³ siedendem Wasser extrahiert. Die aus dem Extrakt mit Ammoniak gefällte Base wird aus Benzol oder Toluol umkristallisiert. Schmp. 103°. Ausbeute 55% d. Th.

Beim Einleiten von getrocknetem HCl in die konzentrierte äthanolische Lösung der Base scheidet sich das Hydrochlorid in Nadeln ab. Schmp. 204° (Zers.).

$C_{19}H_{23}O_2N \cdot HCl$ (333,9) ber.: C 68,36; H 7,24; N 4,19;
gef.: C 68,97; H 7,13; N 4,42.

5. [4-Styryl-benzyl]-piperidin

16,8 g 4-Methylstilben werden mit 16 g N-Bromsuccinimid in 150 cm³ Tetrachlorkohlenstoff bromiert. Danach wird die Lösung filtriert, mit Wasser gewaschen, getrocknet und mit 18 g Piperidin versetzt. Die Reaktion tritt sofort unter Selbsterwärmung ein und wird durch halbstündiges Erhitzen am Rückfluß zu Ende geführt. Überschüssiges Piperidin und Lösungsmittel werden im Vakuum abdestilliert, der trockene pulverisierte Rückstand mit 300 cm³ 2 n Salzsäure aufgekocht und heiß filtriert. Der Filtrerrückstand wird 4mal mit je 300 cm³ siedendem Wasser extrahiert. Die aus den vereinigten Filtraten mit Ammoniak gefällte Base wird durch Umkristallisation aus wäßrigem Methanol in farblosen Blättchen erhalten. Schmp. 85°. Ausbeute 65% d. Th.

$C_{20}H_{23}N$ (277,4) ber.: C 86,59; H 8,36; N 5,05;
gef.: C 86,89; H 8,57; N 5,05.

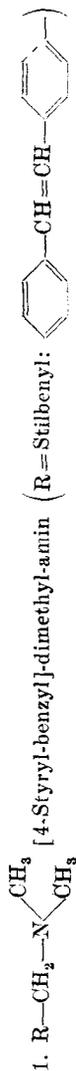
Das durch Einleiten von HCl in die ätherische Lösung der Base dargestellte und aus Isopropanol umkristallisierte Hydrochlorid schmilzt bei 272° (Zers.).

6. [4-Styryl-benzyl]-morpholin

Das Rohprodukt der Bromierung von 8,4 g 4-Methylstilben wird in 50 ml Aceton gelöst und unter Schütteln mit 8–10 cm³ Morpholin versetzt. Nach halbstündigem Erhitzen am Rückfluß wird das Lösungsmittel abdestilliert. Zur Überführung der Amine in ihre Hydrochloride wird der Rückstand mit 50 cm³ 10proz. Salzsäure auf dem Wasserbad erwärmt. Der Kristallbrei wird gut getrocknet und im Soxhlet zur Entfernung des unveränderten 4-Methylstilbens mehrere Stunden mit Äther extrahiert. Das Ungelöste wird in Methanol aufgenommen und in der Hitze mit konz. Ammoniak bis zur Trübung versetzt. Die sich beim Erkalten in Blättchen abscheidende Base wird aus Methanol umkristallisiert. Schmp. 117°. Ausbeute 60% d. Th.

$C_{19}H_{21}ON$ (279,4) ber.: C 81,68; H 7,58; N 5,01;
gef.: C 81,31; H 7,84; N 5,05.

Das Hydrochlorid wird wie angegeben dargestellt. Farblose Nadeln vom Schmp. 292° (Zers.).

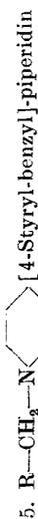


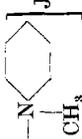
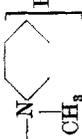
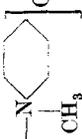
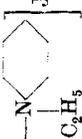
	Darstellung	Umkrist. aus	Schmp. (Zers.)	Ausb. (% d. Th.)	C	H	N
1.1 R-CH ₂ -N(CH ₃) ₃] C ₁₈ H ₂₂ NJ (379,3)	mit CH ₃ J in Aceton 1 Stunde bei 20° stehenlassen	Pyridin/Petroläther	231°	90	ber. 57,00 gef. 56,82	5,85 5,62	3,70 3,48
1.2 R-CH ₂ -N(CH ₃) ₃] C ₁₈ H ₂₂ NBr (332,3)	die acetomische Lösung bei 0° m. CH ₃ Br sättigen und 1 Stunde stehenlassen	Pyridin/Petroläther	226°	75	ber. 65,06 gef. 64,92	6,67 6,60	4,22 4,12
1.3 R-CH ₂ -N(CH ₃) ₃] Cl-H ₂ O C ₁₈ H ₂₂ NCl-H ₂ O (305,9)	die acetomische Lösung bei 0° mit CH ₃ Cl sättigen u. 12 Stunden stehenlassen	Pyridin/Petroläther	220°	65	ber. 70,69 gef. 70,68	7,91 7,93	4,58 4,61
1.4 R-CH ₂ -N(CH ₃) ₂ · (C ₂ H ₅) ₂ J C ₁₉ H ₂₄ NJ (393,3)	mit C ₂ H ₅ J in Aceton 1 Stunde am Rückfluß erhitzen	Pyridin/Petroläther	237°	73	ber. 58,03 gef. 58,29	6,15 6,23	3,56 3,51
1.5 R-CH ₂ -N(CH ₃) ₂ · (C ₃ H ₇) ₂ Br C ₁₉ H ₂₄ NBr (346,3)	mit C ₂ H ₅ Br im Bombenrohr 5 Stunden auf 100° erhitzen	Methanol/Äther	243°	65	ber. 65,90 gef. 65,85	6,98 6,77	4,05 4,09
1.6 R-CH ₂ -N(CH ₃) ₂ · (CH ₃ -C ₆ H ₅) ₂ Br C ₂₄ H ₂₆ NBr (408,4)	mit Benzylbromid in Aceton 1 Stunde am Rückfluß erhitzen	Pyridin/Petroläther	215°	70	ber. 70,58 gef. 70,77	6,42 6,51	3,43 3,24

2. R-CH ₂ -N $\begin{matrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix}$ [4-Styryl-benzyl]-diäthyl-amin		Darstellung	Umkrist. aus	Schmp. (Zers.)	Ausb. (% d. Th.)	C	H	N
2.1. R-CH ₂ -N(C ₂ H ₅) ₂ · (CH ₃)J C ₂₀ H ₂₆ NJ (407,4)	mit CH ₃ J in Aceton 1 Stunde bei 20° stehen lassen	Pyridin/Petroläther	209°	90	ber. 58,96 gef. 58,99	6,43 6,30	3,44 3,47	
2.2. R-CH ₂ -N(C ₂ H ₅) ₂ · (CH ₃)Br C ₂₀ H ₂₆ NBr (360,4)	die acetonische Lösung bei 0° mit CH ₃ Br sättigen und 1 Stunde stehen lassen	Pyridin/Petroläther	213°	70	ber. 66,67 gef. 66,97	7,27 7,27	3,89 3,89	
2.3. R-CH ₂ -N(C ₂ H ₅) ₂ · (CH ₃)Cl C ₂₀ H ₂₆ NCl (315,9)	die acetonische Lösung bei 0° mit CH ₃ Cl sättigen und 3 Tage bei Zimmertemp. belassen	Pyridin/Petroläther	225° (Monohydrat)	45	ber. 76,06 gef. 75,48	8,29 8,54	4,43 4,31	
2.4. R-CH ₂ -N(C ₂ H ₅) ₂]J C ₂₁ H ₂₈ NJ (421,4)	mit C ₂ H ₅ J in Aceton 2 Stunden am Rückfluß erhitzen	Pyridin/Petroläther	190,5°	70	ber. 59,86 gef. 59,82	6,70 6,63	3,33 3,29	
2.5. R-CH ₂ -N(C ₂ H ₅) ₂]Br C ₂₁ H ₂₈ NBr (374,4)	4-Brom-methyl-stilben (Rohprodukt) wird in Aceton mit (C ₂ H ₅) ₂ N ^{1/2} Stunde am Rückfluß erhitzt	Pyridin/Petroläther	191°	30	ber. 67,37 gef. 67,27	7,54 7,43	3,75 3,67	
3. R-CH ₂ -N $\begin{matrix} \text{C}_3\text{H}_7 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix}$ [4-Styryl-benzyl]-di-n-propyl-amin		Darstellung	Umkrist. aus	Schmp. (Zers.)	Ausb. (% d. Th.)	C	H	N
3.1. R-CH ₂ -N(C ₃ H ₇) ₂ · (CH ₃)J C ₂₂ H ₃₀ NJ (435,4)	mit CH ₃ J 1 Stunde am Rückfluß erhitzen	Pyridin/Petroläther	175°	60	ber. 60,69 gef. 60,84	6,95 6,89	3,22 3,49	



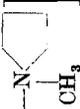
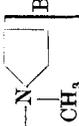
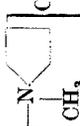
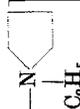
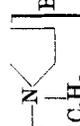
Darstellung	Umkrist. aus	Schmp. (Zers.)	Ausb. (% d. Th.)	C	H	N
4.1. R-CH ₂ -N(C ₂ H ₄ OH) ₂ · (CH ₃) ₂ J C ₂₀ H ₂₆ O ₂ NJ (439,4)	Äthanol/Äther	165°	60	ber. 54,68 gef. 54,28	5,97 6,07	3,19 2,96



5.1. R-CH ₂ -N<  J C ₂₁ H ₂₆ NJ (419,4)	Methanol/Äther	226°	86	ber. 60,15 gef. 60,29	6,25 6,13	3,34 3,40
5.2. R-CH ₂ -N<  Br C ₂₁ H ₂₆ NBr (372,4)	Äthanol/Äther	142°	82	ber. 67,74 gef. 67,58	7,04 7,08	3,77 4,16
5.3. R-CH ₂ -N<  Cl C ₂₁ H ₂₆ NCl (327,9)	Äthanol/Äther	193°	80	ber. 76,92 gef. 76,75	7,99 8,02	4,27 4,58
5.4. R-CH ₂ -N<  J C ₂₂ H ₂₈ NJ (433,4)	Äthanol	213°	77	ber. 60,97 gef. 60,85	6,51 6,69	3,24 3,13

	Darstellung	Unkrist. aus	Schmp. (Zers.)	Ausb. (% d. Th.)	C	H	N
5.5. $\text{R}-\text{CH}_2-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \text{Br} \\ \diagdown \end{array} \begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$ $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{NBr}$ (386,4)	mit $\text{C}_2\text{H}_5\text{Br}$ 6 Stunden am Rückfluß erhitzen	Methanol/Äther	230°	56	ber. 68,39 gef. 68,18	7,30 7,42	3,63 3,51
6. $\text{R}-\text{CH}_2-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \text{O} \\ \diagdown \end{array} \begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$ [4-Styryl-benzyl]-morpholin							
6.1. $\text{R}-\text{CH}_2-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \text{O} \\ \diagdown \end{array} \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{J} \end{array}$ $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{ONJ}$ (421,3)	mit CH_3J 6 Stunden am Rückfluß erhitzen	Pyridin/Äther	193°	58	ber. 57,01 gef. 56,34	5,74 5,65	3,33 3,52
6.2. $\text{R}-\text{CH}_2-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \text{O} \\ \diagdown \end{array} \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{Br} \end{array}$	mit CH_3Br in Aceton im Bombenrohr 2 Stunden auf 100° erhitzen	Methanol/Äther	232°	55	ber. 64,17 gef. 63,69	6,46 6,45	3,75 3,62
6.3. $\text{R}-\text{CH}_2-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \text{O} \\ \diagdown \end{array} \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{Cl} \end{array}$ $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{ONCl}$ (329,9)	mit CH_3Cl in Aceton im Bombenrohr 4 Stunden auf 100° erhitzen	Äthanol/Äther	244°	56	ber. 72,82 gef. 72,64	7,33 7,17	4,24 4,47
6.4. $\text{R}-\text{CH}_2-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \text{O} \\ \diagdown \end{array} \begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{J} \end{array}$ $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{ONJ}$ (435,4)	mit $\text{C}_2\text{H}_5\text{J}$ im Bombenrohr 10 Stunden auf 100° erhitzen	Pyridin/Äther	174°	70	ber. 57,93 gef. 58,20	6,02 5,84	3,22 3,39

7. R—CH₃—N  4-Styryl-benzyl]-pyrrolidin

	Darstellung	Umkrist. aus	Schmp. (Zers.)	Ausb. (% d. Th.)	C	H	N
7.1. R—CH ₂ —N  J C ₂₀ H ₂₄ NJ (405,3)	mit CH ₃ J in Aceton 2 Stunden am Rückfluß erhitzen	Äthanol/Äther	230°	92	ber. 59,26 gef. 59,71	5,97 6,10	3,46 3,64
7.2. R—CH ₂ —N  Br C ₂₀ H ₂₄ NBr (358,3)	die acetoneische Lösung bei 0° mit CH ₃ Br sättigen und 12 Stunden stehen lassen	Äthanol	239°	85	ber. 67,04 gef. 67,35	6,75 7,10	3,91 3,94
7.3. R—CH ₂ —N  Cl C ₂₀ H ₂₄ NCl (313,9)	mit CH ₃ Cl in Aceton im Bombenrohr 4 Stunden auf 100° erhitzen	Äthanol/Äther	220—222°	85	ber. gef.		4,46 4,32
7.4. R—CH ₂ —N  J C ₂₁ H ₂₆ NJ (419,4)	mit C ₂ H ₅ J in Benzol 3 Stunden am Rückfluß erhitzen	Äthanol	222°	75	ber. 60,14 gef. 59,98	6,25 6,30	3,34 3,53
7.5. R—CH ₂ —N  Br C ₂₁ H ₂₆ NBr (372,4)	mit C ₂ H ₅ Br 8 Stunden am Rückfluß erhitzen	Äthanol/Äther	230—232°	62	ber. 67,74 gef. 67,91	7,03 7,33	3,77 3,45

8. R-CH₂-N<math>\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array}>-pyrrolin
4-Styryl-benzyl]-pyrrolin

	Darstellung	Umkrist. aus	Schmp. (Zers.)	Ausb. (% d. Th.)	C	H	N
8.1. $\text{R}-\text{CH}_2-\text{N}<\mathring{\text{C}}>$ C ₂₀ H ₂₂ NJ (403,3)	mit CH ₃ J in Aceton 2 Stunden am Rückfluß erhitzen	Pyridin/Äther	208—209°	90	ber. 59,56 gef. 59,95	5,50 5,35	3,47 3,42
8.2. $\text{R}-\text{CH}_2-\text{N}<\mathring{\text{C}}>$ C ₂₀ H ₂₂ NBr (356,3)	die acetonische Lösung bei 0° mit CH ₃ Br sättigen und 12 Stunden stehen lassen	Äthanol/Äther	137°	80	ber. 67,42 gef. 67,10	6,22 6,25	3,93 4,15
8.3. $\text{R}-\text{CH}_2-\text{N}<\mathring{\text{C}}>$ C ₂₀ H ₂₂ NCl (311,9)	mit CH ₃ Cl in Aceton im Bombenrohr 4 Stunden auf 100° erhitzen	Äthanol/Äther	225°	76	ber. 77,02 gef. 76,25	7,11 7,25	4,49 4,49
8.4. $\text{R}-\text{CH}_2-\text{N}<\mathring{\text{C}}>$ C ₂₁ H ₂₄ NJ (417,3)	mit C ₂ H ₅ J in Benzol 3 Stunden am Rückfluß erhitzen	Pyridin/Äther	202°	78	ber. 60,43 gef. 60,24	5,80 5,95	3,36 3,27
8.5. $\text{R}-\text{CH}_2-\text{N}<\mathring{\text{C}}>$ C ₂₁ H ₂₄ NBr (370,4)	mit C ₂ H ₅ Br 7 Stunden am Rückfluß erhitzen	Methanol/Äther	230°	56	ber. 68,10 gef. 67,82	6,53 6,38	3,79 3,83

7. [4-Styryl-benzyl]-pyrrolidin

Das Rohprodukt der Bromierung von 8,4 g 4-Methylstilben wird in 100 cm³ Benzol gelöst und die noch warme Lösung unter Umschütteln mit 8 cm³ Pyrrolidin versetzt. Nach kurzem Erwärmen auf dem Wasserbad wird im Vakuum zur Trockne eingedampft, der Rückstand mit 200 cm³ heißer 2 n Salzsäure und 3mal mit je 200 cm³ siedendem Wasser extrahiert. Die aus den vereinigten Filtraten mit Ammoniak gefällte Base wird aus wäßrigem Methanol umkristalliert. Schmp. 82—83°. Ausbeute 60% d. Th.

C₁₉H₂₁N (263,4) ber.: C 86,64; H 8,04; N 5,32;
gef.: C 86,94; H 7,94; N 5,19.

8. [4-Styryl-benzyl]-pyrrolin

Dieses tertiäre Amin wird analog der gegebenen Vorschrift dargestellt. Farblose Blättchen aus wäßrigem Methanol. Schmp. 81°. Ausbeute 65% d. Th.

C₁₉H₁₉N (261,4) ber.: C 87,31; H 7,33; N 5,36;
gef.: C 87,23; H 7,25; N 5,20.

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

Bei der Redaktion eingegangen am 6. August 1959.