

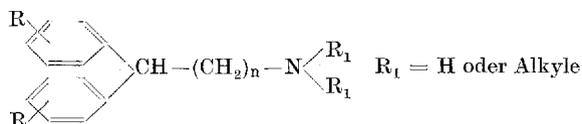
Eine neue Synthesemethode der Darstellung von Diarylalkylaminen

Von JOSEF KLOSA

Inhaltsübersicht

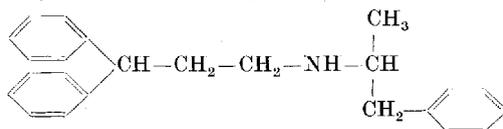
Es wird eine neue Synthesemethode der Darstellung von Diarylalkylaminen durch Umsatz von Arylalkanolaminen bzw. deren Chlorderivate mit Benzol und seinen Derivaten bei Gegenwart von LEWIS-Säure, wie Aluminiumchlorid, beschrieben. Diese neue Methode ist einfach und elegant. Sie bereichert die Synthesemöglichkeiten.

Substituierte und unsubstituierte Diarylalkylamine der allgemeinen Formel



wobei R Wasserstoff oder einen Substituenten, wie Halogen, z. B. Chlor, Brom, Fluor, ein Alkyl, wie Methyl u. ä., R_1 Alkyl oder Wasserstoff bedeuten, sind nur nach sehr umständlichen Synthesemethoden über recht zahlreiche Zwischenstufen zugänglich. Eine ausgezeichnete Übersicht über die verschiedenen Synthesemöglichkeiten dieser Körperklasse hatte vor einiger Zeit G. EHRHARDT¹⁾ gegeben, so daß auf diese Arbeit, um Wiederholungen zu vermeiden, besonders hingewiesen wird, ebenso sei auf eine weitere neue Arbeit verwiesen²⁾.

Diphenylpropylamin- bzw. Diphenyläthylaminderivate haben als Arzneimittel eine große Bedeutung erlangt³⁾. Am bekanntesten ist 1-Phenyl-2-[1', 1'-diphenyl-propyl-(3')]-aminopropan der Konstitution

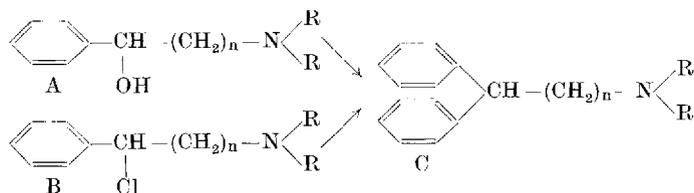


¹⁾ Archiv Pharmazie. Ber. dsch. pharmaz. Ges. **295**, 196 (1962).

²⁾ K. HARSÁNYI, D. KORBONITS u. P. KISS, J. Med. Chemistry **7**, 623 (1964).

³⁾ E. LINDNER, Arzneimittelforschung **10**, 569, 573 (1960); H. H. SCHÖNE u. E. LINDNER, ebenda **10**, 583 (1960); K. KOCHSIEK, H. J. BRETSCHNEIDER u. F. SCHELER, ebenda **10**, 583 (1960).

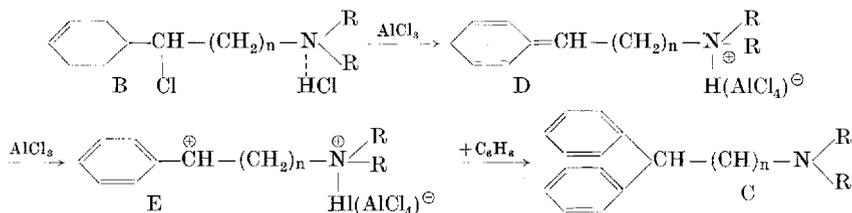
Zur Synthese dieser Verbindung und anderer beschrieben wir einen neuen, unerwarteten Weg. Geeignete Phenylalkanolamine der Konstitution A oder deren Halogenderivate der Konstitution B, die durch Umsatz von A mit Thionylchlorid zugänglich sind, wurden bei Gegenwart von Aluminiumchlorid mit Benzol oder Derivaten zur Einwirkung gebracht. Es ergaben sich in Ausbeuten von 80 bis 95% die Hydrochloride von Diphenylalkylaminen der Formel C:



n kann hier 1 oder 2 bedeuten. Die Ausführung der Reaktion ist einfach, so wird z. B. 1-Phenyl-1-oxy-3-amino-propan in Benzol gelöst, Aluminiumchlorid zu etwa zwei Mol, berechnet auf die Aminoverbindung, bei gewöhnlicher Temperatur zugesetzt, wobei unter Erwärmung die Reaktion zu verlaufen beginnt. Zum Schluß wird noch auf dem Wasserbade 15 bis 30 Minuten erwärmt und sodann das erhaltene Gemisch mit Eis, Wasser und Salzsäure 1:1:1 zersetzt, wobei sich je nach Verwendung der Phenylalkanolamine bzw. Chlorderivate die Diphenylalkylamine entweder schon als Hydrochloride kristallin abscheiden oder aber die Basen werden durch Alkalisieren aus den Lösungen gefällt und mit Äther extrahiert.

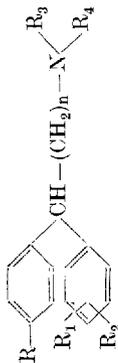
Als geeignete Phenylalkanolamine wurden für die Umsetzung verwendet:

1-Phenyl-1-oxy-äthylamin-(2), 1-Phenyl-1-oxy-2-N-diäthylamin, 1-Phenyl-1-oxy-2-N-piperidinoäthan und eine Reihe anderer, ebenso die entsprechende Propananaloge der Phenylalkanolamine. Es zeigten sich keine Unterschiede in bezug des Verlaufs, der Umsetzung und den Ausbeuten, wenn an Stelle der Phenylalkanolamine die entsprechenden Halogenphenylalkylamine zur Umsetzung gelangten. Über den Verlauf der Umsetzung glauben wir folgende Vorstellungen zu unterbreiten:



Danach würde sich zunächst Aluminiumchlorid an die Base bzw. Hydrochlorid zu einer salzartigen Komplexverbindung D anlagern, hierauf würde erneut ein Mol Aluminiumchlorid zur Bildung des reaktiven Komplexes E

Tabellc 1
Diarylalkylamin



Nr.	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	n	Summenformel	Mol.-Gew.	Analyse		Schmp. °C
									N in %	ber. gef.	
VII	H	H	H	-CH ₃	-CH ₃	2	C ₁₇ H ₂₁ N · HCl	285,5	4,91	5,02	186-188
VIII	H	H	H	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	2	C ₁₉ H ₂₅ N · HCl	313,6	4,44	4,53	172-174
IX	H	H	H	-C ₃ H ₇ (n)	C ₃ H ₇	2	C ₂₁ H ₂₉ N · HCl	341,6	4,17	4,12	146-148
X	H	H	H	-C ₄ H ₉ (n)	-C ₄ H ₉ (n)	2	C ₂₃ H ₃₁ N · HCl	369,6	3,80	3,82	120-122
XI	H	H	H	Morpholin	Morpholin	2	C ₁₉ H ₂₃ NO · HCl	327,6	4,28	4,31	202-204
XII	H	H	H	α-Methylmorpholin	α-Methylmorpholin	2	C ₂₀ H ₂₅ NO · HCl	341,6	4,07	4,13	196-198
XIII	H	H	H	β-Methylmorpholin	β-Methylmorpholin	2	C ₂₀ H ₂₅ NO · HCl	341,6	4,07	4,10	190-192
XIV	H	H	-CH ₃ (p)	-CH ₃	-CH ₃	2	C ₁₈ H ₂₃ N · HCl	299,6	4,66	4,72	182-184
XV	H	-CH ₃ (m)	-CH ₃ (p)	-CH ₃	-CH ₃	2	C ₁₉ H ₂₅ N · HCl	313,5	4,44	4,41	178-180
XVI	H	-CH ₃ (o)	-CH ₃ (p)	-CH ₃	-CH ₃	2	C ₁₉ H ₂₅ N · HCl	313,5	4,44	4,50	184-186
XVII	-CH ₃	-CH ₃ (o)	-CH ₃ (p)	-CH ₃	-CH ₃	2	C ₂₀ H ₂₇ N · HCl	327,5	4,28	4,21	138-140
XVIII	H	H	-CH ₃ (p)	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	2	C ₂₀ H ₂₇ N · HCl	327,5	4,28	4,35	156-158
XIX	H	H	F(p)	-CH ₃	-C ₂ H ₅	2	C ₁₇ H ₂₁ FN · HCl	304,5	4,60	4,65	180-182
XX	H	H	F(p)	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	2	C ₁₉ H ₂₃ FN · HCl	312,6	4,48	4,51	138-140
XXI	H	H	F(p)	Piperidin	-	2	C ₂₀ H ₂₄ FN · HCl	314,6	4,45	4,50	158-160
XXII	-CH ₃	H	F(p)	Piperidin	-	2	C ₂₁ H ₂₆ FN · HCl	328,6	4,25	4,31	140-142
XXIII	H	H	F(p)	Pyrrolidin	-	2	C ₁₈ H ₂₂ FN · HCl	300,6	4,65	4,73	159-161
XXIV	H	H	F(p)	Morpholin	-	2	C ₁₉ H ₂₃ FNO · HCl	346,7	4,04	4,09	198-200
XXV	-CH ₃	H	F(p)	Morpholin	-	2	C ₂₀ H ₂₄ FNO · HCl	361,7	3,86	4,00	180-182

Tabelle I (Fortsetzung)

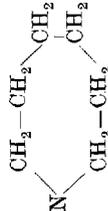
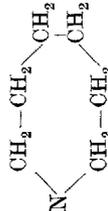
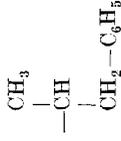
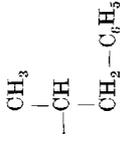
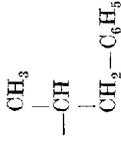
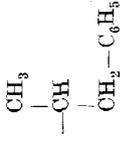
Nr.	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	n	Summenformel	Mol-Gew.	Analyse N in % ber. gef.	Schmp. °C
XXVI	H	H	H			2	C ₂₁ H ₂₇ N · HCl	329,5	4,25 4,22	190—192
XXVII	H	H	-CH ₃ (p)			2	C ₂₃ H ₂₉ N · HCl	333,5	4,20 4,25	184—186
XXVIII	H	H	F(p)	H		2	C ₂₄ H ₂₆ FN · HCl	383,6	3,65 3,67	206—208
XXIX	H	H	-CH ₃ (p)	H		2	C ₂₅ H ₂₈ N · HCl	378,6	3,70 3,73	178—180
XXX	Cl	H	F(p)	H		2	C ₂₄ H ₂₅ ClFN · HCl	418,0	3,35 3,41	200—202
XXXI	-CH ₃	H	F(p)	H		2	C ₂₅ H ₂₈ FN · HCl	397,6	3,50 3,53	176—178

Tabelle I (Fortsetzung)

Nr.	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	n	Summenformel	Mol-Gew.	Analyse N in % ber. gef.	Schmp. °C
XXXII	H	-CH ₃ (m)	-CH ₃ (p)	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH} \\ \\ \text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	2	C ₂₃ H ₃₀ N · HCl	392,6	3,57 3,61	176—178
XXXIII	H	-CH ₃ (o)	-CH ₃ (p)	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH} \\ \\ \text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	2	C ₂₄ H ₃₀ N · HCl	392,6	3,57 3,63	165—167
XXXIV	F	H	-CH ₃ (p)	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH} \\ \\ \text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	2	C ₂₅ H ₂₈ FN · HCl	397,6	3,50 3,55	206—208
XXXV	H	H	H	-CH ₃	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH} \\ \\ \text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	2	C ₂₅ H ₂₈ N · HCl	378,6	3,70 3,68	168—170
XXXVI	-CH ₃	H	H	-CH ₃	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH} \\ \\ \text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	2	C ₂₆ H ₃₀ N · HCl	392,6	3,57 3,54	140—142
XXXVII	-CH ₃	H	-CH ₃ (p)	-CH ₃	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH} \\ \\ \text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	2	C ₂₇ H ₃₂ N · HCl	406,6	3,44 3,52	141—143

Tabelle I (Fortsetzung)

Nr.	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	n	Summenformel	Mol.-Gew.	Analyse N in % ber., gef.	Schmp. °C
XXXVIII	H	H	F(p)	-CH ₃	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{---CH} \\ \\ \text{CH}_2\text{---C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	2	C ₂₈ H ₂₇ FN · HCl	398,6	3,48 5,52	164-166
XXXIX	Cl	F(p)	-CH ₃	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{---CH} \\ \\ \text{CH}_2\text{---C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	2	C ₂₈ H ₂₆ ClFN · HCl	431,0	3,24 3,27	170-172
XL	H	H	H	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{---CH} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	2	C ₂₃ H ₂₆ N · HCl	35,1	390 4,05	204, 205
XLI	H	H	-CH ₃ (p)	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{---CH} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	2	C ₂₈ H ₂₇ N-HCl	365,6	3,88 4,00	196-198
XLII	H	-CH ₃ (m)	-CH ₃ (p)	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{---CH} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	2	C ₂₈ H ₂₆ N · HCl	379,6	3,69 3,71	188-190
XLIII	H	H	F(p)	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{---CH} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	2	C ₂₃ H ₂₄ FN · HCl	369,6	3,81 3,83	206-208

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Nr.	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	n	Summenformel	Mol.-Gew.	Analyse N in % ber. gef.	Schmp. °C
XLIV	H	H	H	H	C ₂ H ₅ -CH	2	C ₂₄ H ₂₇ N · HCl	365,6	3,88 3,94	214—216
XLV	H	F(p)	H	H	C ₆ H ₅ C ₂ H ₅ -CH	2	C ₂₄ H ₂₀ FN · HCl	383,6	3,65 3,70	218—220
XLVI	H	-CH ₃ (p)	H	H	C ₆ H ₅ C ₂ H ₅ -CH	2	C ₂₃ H ₂₃ N · HCl	279,6	3,69 3,71	208—210
XLVII	H	-CH ₃ (m)	-CH ₃ (p)	H	C ₆ H ₅ C ₂ H ₅ -CH	2	C ₂₆ H ₃₁ N · HCl	393,7	3,55 3,61	188—190
XLVIII	H	H	H	-CH ₃	-CH ₃	1	C ₁₆ H ₁₉ N · HCl	261,5	5,36 5,41	203—205
XIX	H	H	F(p)	-CH ₃	-CH ₃	1	C ₁₆ H ₁₈ N · HCl	260,5	5,38 5,40	208—210
L	H	H	H	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	1	C ₁₈ H ₂₃ N · HCl	299,6	4,66 4,71	116—118
LI	H	H	H	Piperidin	--	1	C ₁₉ H ₂₃ N · HCl	311,6	4,50 4,52	180—182 hygro- skopisch Maleinat: 142—144 farblose Sternchen

Tabelle 1. (Fortsetzung)

Nr.	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	n	Summenformel	Mol.-Gew.	Analyse N in % ber. gef.	Schmp. °C
LII	H	H	H	Morpholin	—	1	C ₁₈ H ₂₁ NO ₂ · HCl	319,6	3,37 4,41	211—213
LIII	H	H	F(p)	Piperidin	—	1	C ₁₉ H ₂₂ FN · HCl	329,6	4,24 4,27	178—180 hygro- skopisch Maleinat: 152—154
LIV	H	H	F(p)	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH} \\ \\ \text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	1	C ₂₃ H ₂₄ FN · C ₄ H ₄ O ₄	444,2	3,15 3,08	160—162
LV	H	H	—CH ₃ (p)	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH} \\ \\ \text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	1	C ₂₄ H ₂₇ N · C ₄ H ₄ O ₄	440,2	3,18 3,21	168—170
LVI	H	—CH ₃ (m)	—CH ₃ (p)	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH} \\ \\ \text{CH}_2 \quad \text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	1	C ₂₅ H ₂₉ N · C ₄ H ₄ O ₄	454,3	3,08 3,11	156—158
LVII	H	—CH ₃ (o)	—CH ₃ (p)	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH} \\ \\ \text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	1	C ₂₆ H ₃₀ N · C ₄ H ₄ O ₄	454,3	3,08 3,14	152—154
LVIII	H	H	Cl(p)	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH} \\ \\ \text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	1	C ₂₃ H ₂₃ ClN · C ₄ H ₄ O ₄	460,7	3,04 3,07	163—165

Tabelle 1. (Fortsetzung)

Nr.	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	n	Summenformel	Mol.-Gew.	Analyse N in % ber. gef.	Schmp. °C
LIX	H	H	H	-CH ₃	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH} \\ \\ \text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	1	C ₂₄ H ₂₇ N · C ₄ H ₄ O ₄	440,2	3,18 3,08	134—136
LX	H	H	F(p)	-CH ₃	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH} \\ \\ \text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	1	C ₂₄ H ₂₆ FN · C ₄ H ₄ O ₄	458,3	3,07 3,12	140—142
LXI	H	H	-CH ₃ (p)	-CH ₃	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH} \\ \\ \text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	1	C ₂₃ H ₂₆ N · C ₄ H ₄ O ₄	454,3	3,08 3,05	146—148
LXII	H	H	H	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	1	C ₂₂ H ₂₃ N · C ₄ H ₄ O ₄	412,1	3,31 4,03	138—140
LXIII	H	H	F(p)	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	1	C ₂₂ H ₂₂ FN · C ₄ H ₄ O ₄	435,2	3,21 3,26	130—132
LXIV	H	H	-CH ₃ (p)	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	1	C ₂₃ H ₂₆ N · C ₄ H ₄ O ₄	426,2	3,28 3,25	128—130

Tabelle I (Fortsetzung)

Nr.	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	n	Summenformel	Mol.-Gew.	Analyse N in % ber. gef.	Schmp. °C
LXV	H	-CH ₃ (m)	-CH ₃ (p)	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	1	C ₂₄ H ₂₈ N · C ₄ H ₄ O ₄	440,2	3,18 3,21	128—130
LXVI	H	H	H	H	$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ -\text{CH} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	1	C ₂₃ H ₂₅ N · C ₄ H ₄ O ₄	426,2	3,28 3,31	133—135
LXVII	H	H	F(p)	H	$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ -\text{CH} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	1	C ₂₃ H ₂₁ FN · C ₄ H ₄ O ₄	444,2	3,15 3,17	130—132
LXVIIa	H	H	H	H	-CH ₂ -C ₆ H ₅	1	C ₂₁ H ₂₁ N · HCl	323,5	4,33 4,37	210—212
LXVIIb	H	H	-CH ₃ (p)	H	-CH ₂ -C ₆ H ₅	1	C ₂₂ H ₂₃ N · HCl	337,6	4,15 4,21	203—205

eingreifen, wodurch mit einem aromatischen Kohlenwasserstoff die neue Verbindung C entsteht.

Danach würde dieses nach der herkömmlichen Ansicht gegebene Formelschema für das Gelingen der Umsetzung 2 Mol Aluminiumchlorid verlangen. Präparativ stellt dieses jedoch einen Widerspruch dar, da zur vollständigen Umsetzung sogar weniger als 1 Mol Aluminiumchlorid notwendig ist. Diese Tatsache läßt noch andere theoretische Überlegungen für den Ablauf der Reaktion offen, deren Deutung wir vorerst auch noch offenhalten wollen.

An Stelle von Benzol lassen sich auch andere Benzolkohlenwasserstoffe verwenden (I—LXVII), wie Naphthalin, Tetralin, Thiophen, Furan. Bei Verwendung der beiden letzteren sind tiefe Temperaturen von 10—20 °C notwendig, da sonst starke Verharzungen eintreten.

Bei Verwendung von Naphthalin, am besten mit Nitrobenzol als Verdünnungsmittel, sowie Tetralin, wurden schwer kristallisierende Öle erhalten, deren Hydrochloride ebenso überwiegend ölig anfielen und nur schwer zur Kristallisation zu bringen waren. Diese Tatsache spricht dafür, daß sich Gemische von α - und β -Isomeren der Naphthalinreihe bildeten. Den von uns kristallin erhaltenen Tetralin-Derivaten geben wir die Konstitution von α -Tetralinoderivaten (XCI—XCVII, Tab. 2).

Die für die Synthese von Diphenylpropylaminen notwendigen Phenylalkanolamine, wie 1-Phenyl-1-oxy-3-N-(phenylisopropylamino)-propan stellen wir nach bekannten Wegen aus Acetophenon (bzw. Derivaten) Formaldehyd und Basen nach MANNICH⁴⁻⁶) her.

Es ist jedoch bemerkenswert, daß die Umsetzung zwischen Acetophenon, Formaldehyd und Phenylisopropylamin glatt in gewünschtem Sinne verlaufen ist, da primäre Basen nach G. MANNICH zu vielen Nebenreaktionen bei der Umsetzung führen⁷⁻¹⁰).

Die Phenyläthanolamine stellten wir aus Styroloxyd, primären und sekundären Aminen, wie bereits bekannt, her.

Die Tab. 1 gibt die neuen Verbindungen und die Eigenschaften der neuen Verbindungen an, die durch Verwendung aromatischer Kohlenwasserstoffe erhalten wurden; Tab. 2 gibt solche an, die durch Verwendung von heterocyclischen Verbindungen, wie Thiophen und Furan, sowie Naphthalin und Tetralin erhalten wurden. Bei Verwendung von Furan und Thiophen durfte

⁴) F. F. BLICKE u. J. H. BURCKHALTER, J. Amer. chem. Soc. **64**, 451 (1941).

⁵) S. W. PELLETIER, J. org. Chem. **17**, 313 (1952).

⁶) F. F. BLICKE u. C. E. MAXWELL, J. Amer. chem. Soc. **64**, 428 (1942).

⁷) C. MANNICH u. B. HEILNER, Ber. dtsh. chem. Ges. **55**, 356 (1926).

⁸) F. F. BLICKE u. J. H. BURCKHALTER, J. Amer. chem. Soc. **64**, 451 (1942).

⁹) J. T. PLATI u. W. WERNER, J. org. Chemistry **14**, 543 (1949).

¹⁰) C. MANNICH u. G. BALL, Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. **164**, 65 (1926).

Tabelle 2
Heterocyclische Arylalkylamine



Nr.	R	R ₁	R ₂	n	Summenformel	Mol.-Gew.	Analyse in % N		Schmp. °C
							ber.	gef.	
LXVIII		-CH	-CH ₃	2	C ₁₅ H ₁₉ NS · HCl	281,6	4,98	5,01	132—134 hygroskopisch
LXIX		-C ₂ H ₅	-C ₃ H ₅	2	C ₁₇ H ₂₃ NS · HCl	309,6	4,51	4,72	123—125 hygroskopisch
LXX		-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	1	C ₁₆ H ₂₁ NS · HCl	295,6	4,72	4,69	128—130 hygroskopisch
LXXI		Piperidin	—	2	C ₁₈ H ₂₃ NS · C ₄ H ₇ O ₄	401,2	3,49	3,53	118—120
LXXII		H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH} \\ \\ \text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	2	C ₂₂ H ₂₅ NS · HCl	371,7	3,77	4,84	178—180
LXXIII		H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH} \\ \\ \text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	1	C ₂₁ H ₂₃ NS · HCl	357,7	3,91	4,04	144—146 hygroskopisch

Tabelle 2 (Fortsetzung)

Nr.	R	R ₁	R ₂	n	Summenformel	Mol.-Gew.	Analyse in % N		Schmp. °C
							ber.	gef.	
LXXIV		-CH ₃	-CH ₃	2	C ₁₆ H ₁₈ NO · C ₄ H ₄ O ₄	345,2	4,05	4,13	134—136
LXXV		-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	2	C ₁₇ H ₂₀ NO · C ₄ H ₄ O ₄	373,2	3,75	3,71	130—132
LXXVI		-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	1	C ₁₆ H ₂₁ NO · C ₄ H ₄ O ₄	359,2	3,90	4,01	122—124
LXXVII		Piperidin	—	2	C ₁₈ H ₂₂ NO · C ₄ H ₄ O ₄	384,3	3,62	3,74	128—130
LXXVIII		Morpholin	—	1	C ₁₇ H ₂₁ NO ₂ · C ₄ H ₄ O ₄	399,3	3,50	3,54	136—138
LXXIX		H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH} \\ \\ \text{CH}_2-\text{C H}_5 \end{array}$	2	C ₂₂ H ₂₈ NO · C ₄ H ₄ O ₄	485,3	3,22	3,15	124—126
LXXX		H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH} \\ \\ \text{CH}_2-\text{C H}_5 \end{array}$	2	C ₂₁ H ₂₆ NO · C ₄ H ₄ O ₄	471,3	3,32	3,45	118—120

Tabelle 2 (Fortsetzung)

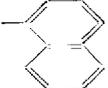
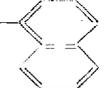
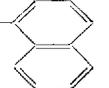
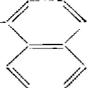
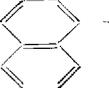
Nr.	R	R ₁	R ₂	n	Summenformel	Mol.-Gew.	Analyse in % N	Schmp. °C
							ber. gef.	
LXXXI		-CH ₃	-CH ₃	2	C ₂₁ H ₂₃ N · HCl	325,5	4,30 4,35	154—156 hygroskopisch Pikrat 166—168
LXXXII		-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	2	C ₂₃ H ₂₇ N · HCl	353,6	3,92 4,00	138—140 hygroskopisch Pikrat 150—152
LXXXIII		-C ₃ H ₇	-C ₂ H ₅	1	C ₂₂ H ₂₅ N · HCl	339,6	4,11 4,08	130—132
LXXXIV		Piperidin	—	2	C ₃₃ H ₃₇ N · C ₄ H ₉ O ₄	445,1	3,14 3,23	128—130
LXXXV		Morpholin	—	1	C ₃₃ H ₂₅ NO · HCl	367,6	3,81 4,02	154—156
LXXXVI		H	$\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH} \\ \\ \text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5 \end{matrix}$	2	C ₂₈ H ₃₀ N · HCl	405,7	3,44 3,51	188—190

Tabelle 2 (Fortsetzung)

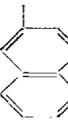
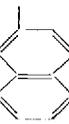
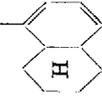
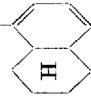
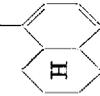
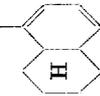
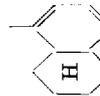
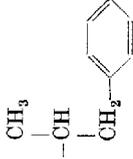
Nr.	R	R ₁	R ₂	n	Summenformel	Mol.-Gew.	Analyse in % N		Schmp. °C
							ber.	gef.	
LXXXVII		-CH ₃	-CH ₃	2	C ₂₁ H ₂₃ N · HCl	325,5	4,30	4,41	140—142 hygroskopisch
LXXXVIII		-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	2	C ₂₃ H ₂₇ N · HCl	353,6	3,92	4,11	136—138 hygroskopisch
LXXXIX		Piperidin	—	2	C ₂₄ H ₂₇ N · C ₄ H ₉ O ₄	445,1	3,14	3,26	128—130
XC		H	-CH	2	C ₂₆ H ₂₉ N · HCl	405,7	3,44	3,56	140—142 kristallisiert sehr schwer nach 8 Tagen stehen
XCI		-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	2	C ₂₃ H ₃₁ N · HCl	357,6	3,92	4,10	98—110 hygroskopisch
XCII		-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	1	C ₂₂ H ₂₉ N · HCl	343,6	4,08	4,03	10 (—108) hygroskopisch
XCIII		Piperidin	—	2	C ₂₄ H ₃₁ N · C ₄ H ₉ O ₄	499,1	3,12	3,20	112—114

Tabelle 2 (Fortsetzung)

Nr.	R	R ₁	R ₂	n	Summenformel	Mol.-Gew.	Analyse in % N		Schmp. °C
							ber.	gef.	
XCIV		Piperidin	—	1	C ₂₃ H ₂₉ N · C ₄ H ₄ O ₄	435,1	3,21	3,14	118—120
XCV		Morpholin	—	1	C ₂₃ H ₂₉ NO · HCl	371,6	3,77	3,83	110—112
XCVI		Morpholin	—	2	C ₂₄ H ₃₁ NO · HCl	385,6	3,63	3,70	104—106
XCVII		H		2	C ₂₈ H ₃₃ N · HCl	409,7	3,41	3,50	bei 160°C honigartige Masse, die bei 182—184 klar wurde

die Temperatur 20 °C nicht übersteigen. Die Ausbeuten sind jedoch wegen der Bildung dunkler, harziger Produkte gering und übersteigen nicht 40%.

Dagegen sind die Ausbeuten bei Verwendung von Naphthalin und Tetralin günstiger. Diese Naphthalinderivate lassen sich allerdings sehr schwer in kristalline Form bringen. Die Hydrochloride kristallisieren langsam und schwer.

Die pharmakologische Prüfung der Körper hat gezeigt, daß eine große Reihe der Verbindungen, vor allem jene mit Phenylisopropylaminogruppierung eine coronarerweiternde Wirkung besitzen. Diese übertrifft aber kaum diejenige des bekannten Segontin. Nach den umfangreichen Testversuchen scheint allerdings die coronarerweiternde Wirkung sehr eng mit den Phenylisopropylaminogruppen verbunden zu sein. Voraussetzung hierfür ist jedoch die Diphenylpropylgruppe. Sobald an ihre Stelle die Diphenyläthylgruppe tritt, wird trotz der Phenylisopropylaminogruppe die coronarerweiternde Wirkung ausgelöscht, und dafür tritt eine Antihistaminwirkung und auch bronchospasmolytische Wirkung ein. Bei den Diphenylpropylaminen ohne Phenylisopropylaminogruppe überwiegt eine spasmolytische Wirkung. Ein Ersatz der Phenylgruppe in der Diphenylgruppierung durch Thiophen, Furan oder Naphthalin bringt qualitativ keine Wirkungsveränderung mit sich.

Beschreibung der Versuche

1-Phenyl-1-oxy-3-N-(phenylisopropylamino)-propan (I)

a) 15,1 g 1-Phenyl-1-oxy-propylamin-(3) werden mit 14,5 g Phenylaceton in 50 ml absolutem Benzol 30 Minuten gekocht, daraufhin wird Benzol auf dem Wasserbade abdestilliert. Der ölige Rückstand wird mit 30 ml Methanol und 5 ml Wasser aufgenommen. In diese Lösung werden portionsweise 1,5 g Natriumborhydrid eingetragen. Dabei erwärmt sich das Reaktionsgut zum Schluß auf 40 bis 50 °C. Man erhitzt nach Beendigung der Natriumborhydridzuführung noch 30 Minuten auf dem Wasserbade und destilliert Methanol und Wasser ab. Der ölige Rückstand wird mit Äther aufgenommen und mit alkoholischer Salzsäure bis zum Auftreten einer Trübung versetzt. Es kristallisiert das Hydrochlorid des 1-Phenyl-1-oxy-3-(N-phenylisopropyl-amino)-propan aus. Smp.: 158 bis 160 °C. Ausbeute etwa 25 g.

$C_{18}H_{23}NO \cdot HCl$ (305,5) ber.: C 70,81; H 7,86; N 4,58;
gef.: C 70,96; H 8,00; N 4,53.

b) 1 Mol Acetophenon wird mit 1 Mol DL-Phenylisopropylamin-hydrochlorid und 1,5 Mol Paraformaldehyd in 250 ml Isopropanol drei Stunden unter Rückfluß gekocht. Daraufhin wird Isopropanol abdestilliert.

Der Rückstand wird mit Äther verrieben, wobei innerhalb kurzer Zeit sich farblose Kristalle des 1-Phenyl-1-oxo-3-(phenylisopropylamino)-propan-hydrochlorid abscheiden, aus Methanol und Äther umkristallisiert. Schmp.: 165–167 °C.

$C_{18}H_{21}NO \cdot HCl$ (303,5) ber.: C 71,28; H 7,26; N 4,62;
gef.: C 71,25; H 7,30; N 4,70.

Dieses wird ohne weitere Reinigung in Wasser suspendiert, das Hydrochlorid löst sich nicht in Wasser, sondern es scheidet sich eine ölige Flüssigkeit ab. Es wird zunächst das Wasser abgegossen zwecks Entfernung eventuell nicht umgesetzten Phenylisopropylamins. Nun wird erneut Wasser zugesetzt, und mit 2n-Natronlauge alkalisiert. Der ölige Ausfall wird mit Äther extrahiert, Äther mit Natriumsulfat getrocknet und abdestilliert. Die so erhaltene freie Base wird mit Methanol aufgenommen und portionsweise durch Zugabe von 1 Mol Natriumborhydrid reduziert. Sodann wird Methanol abdestilliert, Rückstand mit Wasser versetzt, wobei sich ein Öl abscheidet. Dieses wird mit Äther aufgenommen, Äther getrocknet und mit alkoholischer Salzsäure versetzt. Das Hydrochlorid von I kristallisiert in farblosen derben Kristallen aus, die durch Lösen in Methanol und erneutes Fällen mit Äther gereinigt werden. Ausbeute 80%. Schmp.: 158–160°C. Misch-Schmp. mit dem unter a) hergestellten I ergaben keine Deprsssionen.

$C_{18}H_{23}NO \cdot HCl$ (305,5) ber.: C 70,81; H 7,86; N 4,58;
gef.: C 71,00; H 7,89; N 4,62.

1-Phenyl-1-chlor-3-N-(phenylisopropylamino)-propan (II)

25 g I als Hydrochlorid werden portionsweise in eine Lösung von 40 ml Thionylchlorid in 80 ml Benzol bei gewöhnlicher Temperatur eingetragen. Es setzt eine starke Salzsäure- und Schwefeldioxydentwicklung ein, nach kurzer Zeit scheidet sich das Hydrochlorid des Chlorierungsproduktes kristallin aus.

Schmp.: 138–148°C, welches abgesaugt und mit wenig Äther nachgewaschen wird.

Ausbeute 30 g von 1-Phenyl-1-chlor-3-(N-phenylisopropylamino)-propan-hydrochlorid; durch Lösen in Methanol und Fällen in Äther wird es gereinigt.

Schmp.: 152–154°C.

$C_{18}H_{22}ClN \cdot HCl$ (324,1) ber.: C 66,66; H 7,09; N 4,32; Cl 21,91;
gef.: C 66,59; H 7,15; N 4,45; Cl 22,05.

1,1-Diphenyl-3-N-(phenylisopropylamino)-propan (III)

a) 10 g des Hydrochlorids von II werden in etwa 30–40 ml Benzol suspendiert. Daraufhin werden 8 g wasserfreies und gepulvertes Aluminiumchlorid portionsweise eingetragen. Unter Salzsäureentwicklung färbt sich das Reaktionsgut tief dunkel und die Temperatur steigt auf 40–50°C. Man regelt die Zuführung des Aluminiumchlorids dergestalt, daß die Temperatur nicht über 50°C steigt und erwärmt schließlich noch 30 Minuten auf dem Wasserbade unter Rückfluß. Nach Erkalten wird das Reaktionsprodukt in ein Gemisch von 20 ml konz. Salzsäure, 10 ml Wasser und 60–100 g Eis gegossen. Nach einigen Stunden Stehen in der Kälte oder bei gewöhnlicher Temperatur scheidet sich das Hydrochlorid von 1,1-Diphenyl-3-(N-phenylisopropylamino)-propan in fast farblosen Kristallen aus.

Rohausbeute 12 g. Schmp.: 186–188°C, aus Methanol, Schmp.: 190–192°C.

$C_{24}H_{27}N \cdot HCl$ (365,6) ber.: C 78,90; H 7,67; N 3,83;
gef.: C 78,71; H 6,72; N 3,81.

b) 10 g des Hydrochlorids von I werden in 50 ml absolutem Benzol suspendiert. In diese Suspension werden 8 g wasserfreies gepulvertes Aluminiumchlorid eingetragen. Weiterer Verlauf der Umsetzung wie unter a). Ausbeute 11,8 g.

$C_{24}H_{27}N \cdot HCl$ (365,6) ber.: C 78,90; H 7,57; N 3,83;
gef.: C 79,04; H 7,74; N 3,95.

1,1-Diphenyl-3-amino-propan (IV)

In ein Gemisch von 10 ml Thionylchlorid und 30 ml Benzol werden 10 g 1-Phenyl-1-oxy-3-amino-propan portionsweise eingetragen. Es tritt Erwärmung und starke Salzsäure- und Schwefeldioxydentwicklung ein.

Nach Beendigung der Zugabe von Thionylchlorid wird noch 10–20 Minuten auf dem Wasserbade unter Rückfluß erwärmt, sodann läßt man einige Stunden stehen, wobei der Kolbeninhalt kristallin erstarrt. Durch Zugabe von Äther werden die Kristalle vollständig ausgeschieden, abgesaugt und getrocknet.

Schmp.: 110–112°C. Ausbeute 17 g als Hydrochlorid des 1-Phenyl-1-chlorpropylamin-(3); es läßt sich durch Lösen in Isopropanol und Fällen mit Äther reinigen.

Für die weitere Umsetzung ist eine Reinigung nicht notwendig. 10 g hiervon werden in 30–40 ml absolutem Benzol suspendiert und 12 g wasserfreies und gepulvertes Aluminiumchlorid portionsweise wie bei III zugeführt. Nachdem 30 Minuten auf dem Wasserbade erwärmt wurde, wird in einem Salzsäure-Wasser-Eis-Gemisch zersetzt. Es kristallisiert sofort das Hydrochlorid des 1,1-Diphenyl-3-aminopropan aus.

Schmp.: 204–206°C. Ausbeute 13 g, kann aus Alkohol umkristallisiert werden.

$C_{15}H_{17}N \cdot HCl$ (246,5) ber.: C 73,17; H 7,31; N 4,69;
gef.: C 73,23; H 7,26; N 5,73.

1,1-Diphenyl-3-N-piperidino-propan (IVa)

11,5 ml γ -Piperidino-propiofenon, dargestellt nach der sogenannten MANNICH-Reaktion aus Acetophenon, Paraformaldehyd und Piperidinohydrochlorid, werden in 30 ml Methanol und 4 ml Wasser gelöst. Unter Rühren werden portionsweise innerhalb von 15–20 Minuten 1,1 g Natriumborhydrid zugefügt. Gegen Schluß der Zugabe tritt Erwärmung auf 40–50°C ein. Man überläßt das Reaktionsgut noch 2–3 Stunden sich selbst und gießt in die 3–5fache Menge Wasser ein. Es scheidet sich ein dickes Öl ab, welches nach Reiben mit einem Glasstabe kristallin erstarrt. Es wird abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Aus Alkohol und Wasser umkristallisiert. Schmp.: 54–56°C. Ausbeute 9 g an 1-Phenyl-1-hydroxy-3-N-piperidino-propan.

7,0 g dieser freien Base werden portionsweise in eine Lösung von 6 ml Thionylchlorid in 10 ml Benzol eingetragen. Es tritt unter Erwärmung sofort Reaktion ein; alles geht in Lösung. Nach vier Stunden stehen wird mit Äther verdünnt; farblose Kristalle, Schmp.: 156–158°C des 1-Phenyl-1-chlor-3-N-piperidino-propan-hydrochlorids, Ausbeute 8 g.

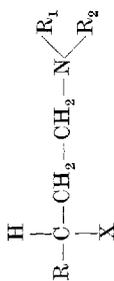
5 g des letzteren oder gleiche Menge des vorletzten werden ohne weitere Reinigung in etwa 20 ml thiophenfreiem Benzol suspendiert. Dazu werden 5 g wasserfreies Aluminiumchlorid eingetragen. Verlauf der Reaktion wie bei III und IV. Man erhält in 85proz. Ausbeute das Hydrochlorid von 1,1-Diphenyl-3-N-piperidinopropan, Schmp.: 208–210°C.

$C_{20}H_{23}N \cdot HCl$ (315,5) ber.: C 76,20; H 7,93; N 4,44;
gef.: C 76,31; H 8,01; N 4,51.

1,1-Diphenyl-2-N-(phenylisopropyl-amino)-äthan (V)

12 g Styroloxid werden mit 13,5 g β -Phenylisopropylamin vermischt und sechs Stunden auf 100–120°C erhitzt. Man erhält 1-Phenyl-1-hydroxy-2-N-(phenylisopropylamino)-äthan als schwer bewegliches, fast farbloses Öl. Dieses wird ohne weitere Reinigung in etwa 60–80 ml Benzol gelöst. In diese Benzollösung werden 20 g wasserfreies Aluminiumchlorid portionsweise dergestalt eingetragen, daß Benzol nicht zum Sieden kommt. Es entsteht ein schwach gelb gefärbtes Reaktionsgut, in welchem Aluminiumchlorid fast vollständig gelöst

Tabelle 3
Carbinole



Nr.	R	R ₁	R ₂	X	Summenformel	Mol.-Gew.	Analyse in % N ber. gef.	Schmp. °C
XCVIII		--CH ₃	--CH ₃	--OH	C ₉ H ₁₅ NOS	201,7	6,96 7,01	69—71 HCl: 158/160
XCIX		--CH ₃	--CH ₃	--Cl	C ₉ H ₁₄ ClNS	219,6	6,36 6,40	42—44
C		--C ₂ H ₅	--C ₂ H ₅	--OH	C ₁₁ H ₁₉ NOS	229,1	6,08 6,15	38—40
CI		Piperidin	--	OH	C ₁₂ H ₁₉ NOS · HCl	277,6	5,05 5,18	160—162 hygroskopisch Base = Öl farblos
CII		H		OH	C ₁₆ H ₂₁ NOS	291,2	4,81 5,01	36—38 Keton: als HCl Schmp.: 164/166

Tabelle 3 (Fortsetzung)

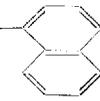
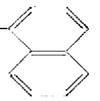
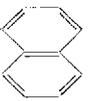
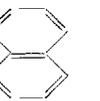
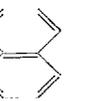
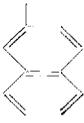
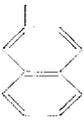
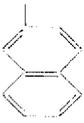
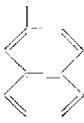
Nr.	R	R ₁	R ₂	X	Summenformel	Mol.-Gew.	Analyse in % N ber.	gef.	Schmp. °C
CIII		-CH ₃	-CH ₃	-OH	C ₁₆ H ₁₉ NO · HCl	263,5	5,32	5,38	144—146 Chlorderivat: hygroskopisch
CIV		-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	OH	C ₁₇ H ₂₃ NO · HCl	291,6	4,81	4,93	132—134 hygroskopisch Chlorderivat: hygroskopisch
CV		Piperidin	—	OH	C ₁₈ H ₂₃ NO	269,2	5,20	5,24	112—114 freie Base derbe farblose Kristalle
CVI		Piperidin	—	Cl	C ₁₈ H ₂₂ ClN · HCl	340,1	4,11	4,23	178—180 als HCl
CVII		H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH} \\ \\ \text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	OH	C ₂₂ H ₂₅ NO	319,2	4,38	4,42	34—36
CVIII		H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{CH}_2 \end{array}$	Cl	C ₂₂ H ₂₄ ClN · HCl	374,2	3,57	3,63	152—154 farblose Nadeln

Tabelle 3 (Fortsetzung)

Nr.	R	R ₁	R ₂	X	Summenformel	Mol.-Gew.	Analyse in % N ber.	gef.	Schmp. °C
CIX		-CH ₃	-CH ₃	-OH	C ₁₅ H ₁₉ NO	227,1	6,17	6,29	90—92 farblose Nadeln
CX		-CH ₃	-CH ₃	-Cl	C ₁₅ H ₁₈ ClN · HCl	284,1	4,93 Cl 28,52	5,01 28,73	>240 bei lang- samer Zers.
CXI		-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	-OH	C ₁₇ H ₂₃ NO	257,2	5,83	5,95	34—36
CXII		Piperidin	—	-OH	C ₁₈ H ₂₃ NO	269,2	5,20	5,31	80—82 in farblosen Kristallen
CXIII		Piperidin	—	Cl	C ₁₈ H ₂₃ ClN · HCl	340,1	4,11 Cl 20,84	4,03 21,08	>250 und langs. Zersetzung
CXIV		H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH} \\ \\ \text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	-OH	C ₂₂ H ₂₇ NO · HCl	355,7	3,93 Cl 9,83	4,05 10,01	170—172 Keton als HCl: 158—160
CXV		H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH} \\ \\ \text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	Cl	C ₂₂ H ₂₄ ClN · HCl	374,2	3,57 Cl 19,41	3,51 19,63	154—156

ist. Dieses Reaktionsgut wird noch 30 Minuten unter Rückfluß auf dem Wasserbade zum Sieden erhitzt, abkühlen gelassen und mit Eiswasser-Salzsäure 1:1 zersetzt. Es scheidet sich ein dickes, fast farbloses Öl an, welches das Hydrochlorid des 1,1-Diphenyl-2-N-(phenylisopropylamino)-äthans ist und nicht kristallisiert. Dieses Öl wird dekantiert, erneut mit Wasser durchgerührt und schließlich unter Kühlung mit 20proz. Natronlauge behandelt, wobei sich die freie Base abscheidet, die mit Äther ausgeschüttelt wird. Äther wird mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und abdestilliert. Das zurückbleibende Öl wird mit einer alkoholischen Lösung von Maleinsäure behandelt, wobei das Maleinat kristallin ausfällt; dieses wird aus Alkohol und Äther auskristallisiert.

Schmp.: 168–170 °C, Ausbeute 88%, berechnet von Styroloxyd aus.

$C_{23}H_{25}N \cdot C_4H_4O_4$ (426,2) ber.: C 75,16; H 6,78; N 3,27;
gef.: C 75,17; H 6,61; N 3,30.

1-Phenyl-1-(p-methylphenyl)-2-N-(phenylisopropylamino)-äthan (VI)

14 g 1-Phenyl-1-hydroxy-2-amino-äthan werden mit 13,7 g Phenylaceton in 40 ml Methanol gelöst. Es werden 4 ml Wasser zugefügt und portionsweise 1,5 g Natriumborhydrid zugefügt.

Nachdem das Reaktionsgut eine Stunde bei gewöhnlicher Temperatur gestanden hatte, werden Methanol und Wasser im Vakuum vollständig abgedampft. Der Rückstand stellt ein Öl dar, welches in 40 ml Toluol aufgenommen wird und mit 20 g wasserfreiem Aluminiumchlorid behandelt wird. Es resultiert 1-Phenyl-1-(p-methylphenyl)-2-N-(phenylisopropylamino)-äthan als farbloses, schwer bewegliches Öl, welches mit Maleinsäure ins Maleinat vom Schmp. 166–168 °C überführt wird.

$C_{24}H_{27}N \cdot C_4H_4O_4$ (440,2) ber.: C 75,50; H 7,04; N 3,18;
gef.: C 76,49; H 7,12; N 3,15.

Analog wurden bei Verwendung von verschiedenen Phenylalkanolaminen unter Variation der eingesetzten Benzolkohlenwasserstoffe die in Tab. 1 beschriebenen neuen Diarylalkylamine (I–LXVII) erhalten; bei Verwendung von alicyclischen Kohlenwasserstoffen, wie Thiophen, Furan, Naphthalin und Tetralin wurden die in Tab. 2 beschriebenen Verbindungen (LXVIII–XCVII) erhalten. In diesem Falle haben wir jedoch auch die entsprechenden Acetylverbindungen, wie 2-Acetylthiophen⁴⁾ nach bekannten Verfahren in die entsprechenden MANNICH-Pasen überführt, diese reduziert (Tab. 3, XCVIII bis CXV) und sodann mit Benzol bei Gegenwart von Aluminiumchlorid zur Umsetzung gebracht. Bei dieser Reaktionsfolge waren gute Ausbeuten erhalten worden; das gleiche gilt bei Verwendung von α - und β -Acetylnaphthalin⁵⁾).

Die Eigenschaften der noch nicht beschriebenen Zwischenstufen sind in Tab. 3 (XCVIII bis XCV) angegeben.

Es wurden auch 2-Acetylthiophen, α - und β -Acetylnaphthalin mit n-Dibutylamin, n-Dipropylamin, α - und β -Methylmorpholin sowie α -Methylpiperidin umgesetzt sowie die entsprechenden Carbinole mit Aluminiumchlorid und Benzol zur Umsetzung gebracht. Es resultieren allerdings in allen Stufen nur Öle oder stark hygroskopische Hydrochloride, die sich nicht in kristalline Salze überführen lassen, so daß auf die Wiedergabe dieser Verbindungen verzichtet wird.

Berlin-Zehlendorf (37), Privatlabor, Jänickestraße 13.

Bei der Redaktion eingegangen am 16. Juni 1966.