

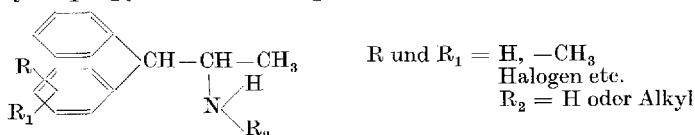
Eine neue Synthese von Diphenylisopropylaminen

VON JOSEF KLOSA

Inhaltsübersicht

Es wird eine neue Synthese von Diphenylisopropylaminderivaten aus Phenylisopropylaminen und Benzolkohlenwasserstoffen bei Gegenwart einer LEWIS-Säure, wie Aluminiumchlorid, beschrieben.

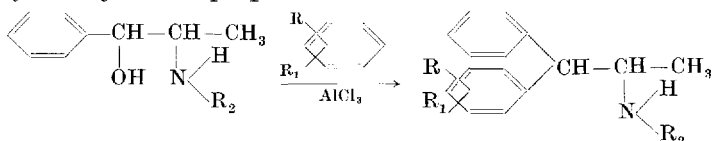
Diphenylisopropylamine der allgemeinen Struktur



sind bisher nur durch einen Vertreter beschrieben, nämlich durch Diphenylisopropylamin (= 1,1-Diphenyl-2-amino-propan)¹⁾ (I). Danach wird 1,1-Diphenyl-propanon mit Formamid nach der LEUCKARTSchen Methode^{1a)} zur Umsetzung gebracht. Die Ausbeuten sind nur mäßig.

Wir fanden nun, daß I in Ausbeuten zu 90% leicht und bequem zugänglich ist, wenn Norephedrin, also 1-Phenyl-1-oxy-2-aminopropan oder deren Chlorderivat 1-Phenyl-1-chlor-2-amino-propan mit Benzol bei Gegenwart von Aluminiumchlorid zur Umsetzung kommt. Diese von uns aufgefundene Methode der Herstellung von Diarylalkylaminen gestattet es, eine große Zahl von noch nicht beschriebenen Derivaten der Diphenylisopropylamine darzustellen. An Stelle von Benzol können andere Benzolkohlenwasserstoffe, wie Chlor-, Brom- und Fluorbenzol, Toluole, Naphthalin und Derivate, Thiophen oder Furan Verwendung finden.

Als Ausgangsprodukte verwendeten wir Norephedrin, Ephedrin, 1-Phenyl-1-oxy-2-äthylamino-propan, sowie deren Chlorderivate:



¹⁾ J. LEVY, J. GALLAIS u. D. ABRAGAM, Bull. Soc. chim. France **1943**, S. 872; sowie Franz. Patent 836778/1961.

^{1a)} s. S. 336.

Der erfolgreiche Verlauf der Umsetzung ist insofern unerwartet, als es einmal bekannt ist, daß die FRIEDEL-CRAFTS-Reaktion nicht einmal bei einfachen primären Chloriden und Alkoholen, wie Benzylalkohol, einheitlich verläuft²⁾. Man erhält bei diesen Alkylierungen zahlreiche Nebenprodukte, bei Verwendung sekundärer Alkohole ist der Verlauf der Reaktion noch unübersichtlicher. Schließlich war nach AUTERHOFF³⁾ bekannt, daß Phenylisopropanolamine bei Gegenwart von starken Säuren, zu denen ja auch Aluminiumchlorid als LEWIS-Säure zählt, einer Zersetzung, einer sogenannten Hydraminspaltung, unterliegen.

Allen diesen Tatsachen gegenüber ist die neue Synthesemethode unerwartet und bereichert die Synthesemöglichkeiten außerordentlich⁴⁾.

Die pharmakologische Prüfung der neuen erhaltenen Körper hat eine langdauernde zentralstimulierende Wirkung ergeben.

Beschreibung der Versuche

1,1-Diphenyl-2-aminopropan (= Diphenyl-isopropylamin) (I)

a) 100 g d,l-Norephedrin werden in 300 ml absolutem Benzol gelöst. Man gibt portionsweise 150 g gepulvertes $AlCl_3$ hinzu, wobei sofort unter starker Erwärmung Reaktion einsetzt. Die Temperatur soll jedoch $50^\circ C$ nicht übersteigen. Nach Beendigung der Zugabe wird 1 Stunde auf dem Wasserbad erwärmt, man erhält eine klare Lösung. Daraufhin wird 1–2 Stunden das Ganze sich selbst überlassen, wobei Kristalle ausfallen. Nun wird mit Wasser–Eis-Salzsäure wie üblich zersetzt. Es scheidet sich sofort das Hydrochlorid aus. Nach 2 Stunden Stehen wird abgesaugt. Fp. $260^\circ C$; Dunkelfärbung, 270 – $272^\circ C$ geschmolzen. Ausbeute 175 g, die aus Alkohol und Äther umkristallisiert werden können. Man erhält 164 g des Hydrochlorids des 1,1-Diphenyl-2-aminopropan vom Schmp. 278 – $280^\circ C$. Freie Base: Lösen bzw. Suspendieren des Hydrochlorids in Wasser und Alkalisieren mit Natronlauge, Öl, das ausgeäthert wird. Es erstarrt nach kurzem Reiben mit einem Glasstab.

Fp. 58 – $60^\circ C$.

$C_{15}H_{17}N$ (211,3) ber.: C 85,30; H 8,05; N 6,63;

gef.: C 85,34; H 8,12; N 6,64.

b) 10 g 1-Phenyl-1-chlor-2-amino-propanhydrochlorid werden in 50 ml Benzol suspendiert, mit 8 g wasserfreiem Aluminiumchlorid portionsweise versetzt, wobei sofortige Reaktion unter Chlorwasserstoffentwicklung eintritt. Man erwärmt nach 30 Minuten auf dem Wasserbade und arbeitet wie unter a) auf. Schmp.: 278 – $280^\circ C$.

$C_{15}H_{17}N \cdot HCl$ (247,7) ber.: C 72,58; H 7,85; N 5,64;

gef.: C 72,60; H 7,19; N 5,72.

1,1-Diphenyl-2-N-methylaminopropan (II)

100 g Hydrochlorid des L-Ephedrins werden in 300 ml absolutem Benzol suspendiert. In diese Suspension werden 130 g wasserfreies, gepulvertes Aluminiumchlorid eingetragen.

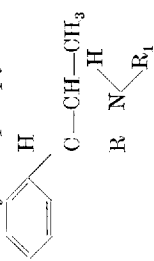
^{1a)} R. LEUCKART u. Mitarb., Ber. dtsh. chem. Ges. **18**, 2341 (1885); **19**, 2128 (1886); **20**, 104 (1887); **22**, 1409 u. 1851 (1889).

²⁾ Vgl. Organikum, Organisch-Gemische Grundpraktikum, Berlin 1964, S. 284.

³⁾ H. AUTERHOFF u. Mitarb., Archiv Pharmazie, Ber. dtsh. pharmaz. Ges. **289**, 470 (1956).

⁴⁾ J. KLOSA, DBP 1212550 Farbwerke Höchst AG.

Tabelle I
Diphenylisopropylamine



Nr.	R	R ₁	Summenformel	Mol.-Gew.	Analyse in %		Schm. °C
					ber.	gef.	
V		H	C ₁₇ H ₂₁ O ₂ N.HCl	306,8	4,53	4,61	210—212
VI		—CH ₃	C ₁₇ H ₂₁ N.HCl	275,6	5,09	5,03	178—180
VII		—C ₂ H ₅	C ₁₇ H ₂₁ N.HCl	275,6	5,09	5,17	226—228
VIII			C ₁₈ H ₂₃ N.HCl	289,7	4,83	5,00	190—201
IX		H	C ₁₆ H ₁₉ ON.HCl	277,6	5,05	5,18	208—210
X		H	C ₁₇ H ₂₁ N.HCl	275,6	5,09	5,14	236—238
XI		—CH ₃	C ₁₈ H ₂₃ N.HCl	289,7	4,83	4,97	162—164
XII		H	C ₁₇ H ₂₁ N.HCl	275,6	5,09	5,07	204—206

Tabelle 1 (Fortsetzung)

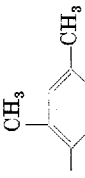

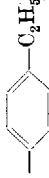


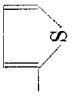
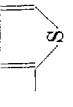
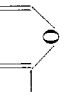
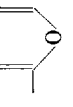
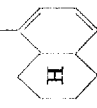
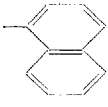
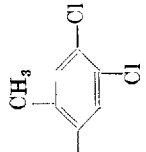
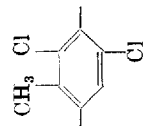
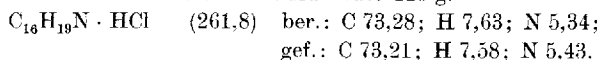
Nr.	R	R ₁	Summenformel	Mol.-Gew.	Analyse in % ber. gef.	Schmp. °C
XIII		-CH ₃	C ₁₈ H ₂₃ N.HCl	289,7	4,03 5,00	193—195
XIV		H	C ₁₇ H ₂₁ N.HCl	275,6	5,05 5,18	196—198 freie Base: 74—76
XV		-CH ₃	C ₁₈ H ₂₃ N.HCl	289,7	4,83 4,85	222—224
XVI		H	C ₁₅ H ₁₆ FN.HCl	265,5	5,28 5,32	203—205
XVII		H	C ₁₅ H ₁₆ ClN.HCl	212,0	4,95 5,08	222—224
XVIII		H	C ₁₃ H ₁₅ NS.HCl	253,5	5,53 5,60	240—242
XIX		-CH ₃	C ₁₄ H ₁₇ NS.HCl	267,6	5,24 5,31	182—184
XX		H	C ₁₃ H ₁₅ NO.HCl	237,5	5,92 6,00	268—270 u. Zersetzung
XXI		-CH ₃	C ₁₄ H ₁₇ NO.HCl	251,6	5,58 5,67	206—208 wird bei 220 wieder fest und schmilzt u. Zersetzung bei 260
XXII		H	C ₁₉ H ₂₃ N.HCl	301,7	4,63 4,67	265—267 u. Zersetzung

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Nr.	R	R ₁	Summenformel	Mol.-Gew.	Analyse in % ber.	gef.	Schmp. °C
XXIII		-CH ₃	C ₂₀ H ₂₁ N.HCl	311,7	4,48	4,44	265--267 u. Zersetzung Malcinat: 212--214
XXIV		H	C ₁₆ H ₁₇ Cl ₂ N.HCl	330,6	4,24 Cl: 32,12	4,35 32,30	298--300 u. Zersetzung
XXV		H	C ₁₆ H ₁₇ Cl ₃ N.HCl	330,6	4,24 Cl: 32,12	4,31 32,25	254--256 u. Zersetzung

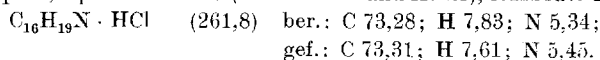
Es setzt unter Chlorwasserstoffentwicklung und Erwärmung sofort Reaktion ein, und das Hydrochlorid des L-Ephedrins geht in Lösung.

Nach Beendigung der Zugabe des Aluminiumchlorids wird eine Stunde auf dem Wasserbade erwärmt. Man erhält eine klare farblose Lösung, die erkalten gelassen wird. Sodann wird diese Lösung in ein Gemisch von etwa 40 ml konzentrierter Salzsäure, 20 ml Wasser und 60–80 g Eis unter Rühren eingetragen. Man läßt das Ganze einige Tage möglichst im Eisschrank stehen, wobei sich Kristalle abscheiden. Fp. 186–188 °C des Hydrochlorids des 1,1-Diphenyl-2-methylaminopropans. Es kann durch Lösen in Methanol und Zusatz von Äther umkristallisiert werden. Ausbeute 125 g.



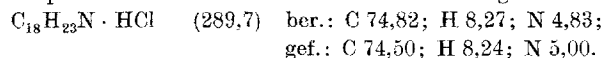
1-Phenyl-1-(p-methylphenyl)-2-aminopropan (III)

8 g 1-Phenyl-1-chlor-2-aminopropanhydrochlorid werden in 30 ml wasserfreiem Toluol suspendiert. Hierauf werden 10 g wasserfreies und gepulvertes Aluminiumchlorid eingetragen. Es setzt unter Salzsäureentwicklung und Erwärmung sofort Reaktion ein. Man regelt die Zugabe des Aluminiumchlorids dergestalt, daß die Temperatur nicht über 50 °C steigt. Nach Beendigung der Zugabe des Toluols hat sich ein schleimiges, dunkles Öl abgeschieden. Nun wird auf dem Wasserbade 30–40 Minuten zum Sieden erhitzt, abkühlen gelassen und das dunkelgefärbte Reaktionsgut mit Eis, konzentrierter Salzsäure und Wasser zersetzt. Man erhält eine fast farblose, Suspension, aus welcher sich nach mehreren Stunden farblose Kristalle abscheiden. Es ist das Hydrochlorid des 1-Phenyl-1-(p-methylphenyl)-2-aminopropans, Fp. 244–246 °C (aus Alkohol und Äther), Ausbeute 11 g.



1-Phenyl-1-(3',4'-dimethylphenyl)-2-N-methylaminopropan (IV)

35 g L-1-Phenyl-1-chlor-2-methylaminopropanhydrochlorid werden in 200 ml o-Xylol suspendiert. Man trägt wie bei III 50 g wasserfreies Aluminiumchlorid ein. Das dunkelgefärbte Reaktionsgut wird eine Stunde unter Rückfluß erwärmt, abkühlen gelassen und mit konzentrierter Salzsäure, Eis und Wasser zersetzt. Nach einigen Stunden Stehen scheiden sich aus der klaren Lösung, die noch mit einer Xylolschicht etwas überschichtet ist, farblose Kristalle des Hydrochlorids des 1-Phenyl-1-(3',4'-dimethylphenyl)-2-methylaminopropans aus, die nach Umkristallisation aus heißem Alkohol und Zusatz von Äther einen Fp. von 258–260 °C aufweisen. Ausbeute: 33 g. Die freie Base ist ein Öl.



Analog wurden bei Variation der Ausgangsprodukte die in Tab. 1 genannten neuen Verbindungen erhalten. Bei Verwendung von Thiophen und Furan wurde die Umsetzung zwischen –5 °C und +10 °C durchgeführt, da eine Steigerung der Temperatur zu Verharzungen führte.

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

Bei der Redaktion eingegangen am 24. Juni 1966.

Verantwortlich

für die Schriftleitung: Prof. Dr.-Ing. Dr. h. c. E. Leibnitz, 705 Leipzig, Permoserstraße 15; für den Anzeigenteil DEWAG-Werbung Leipzig, 701 Leipzig, Brühl 34–40, Ruf 29740. Z. Z. gilt Anzeigenpreisliste 4; Verlag Johann Ambrosius Barth, 701 Leipzig, Salomonstraße 18B; Fernruf 27681 und 27682. Veröffentlicht unter der Lizenz-Nr. 1395 des Presseamtes beim Vorsitzenden des Ministerrates der DDR

Printed in Germany



Druck: Paul Dünnhaupt, Köthen (IV/5/1) I. 236/66