

Zur Synthese des β -Aminoäthyl-benzhydryläthers und des N-Benzhydryl-aminoäthanol

Von

M. Pailer und K. Nowotny

Aus dem II. Chemischen Institut der Universität Wien

(Eingegangen am 5. März 1958)

Es wird gezeigt, daß die bisher in einer Reihe von chemischen und pharmakologischen Arbeiten als β -Aminoäthyl-benzhydryläther (I) beschriebene Verbindung in Wirklichkeit das dazu isomere N-Benzhydryl-aminoäthanol (II) ist.

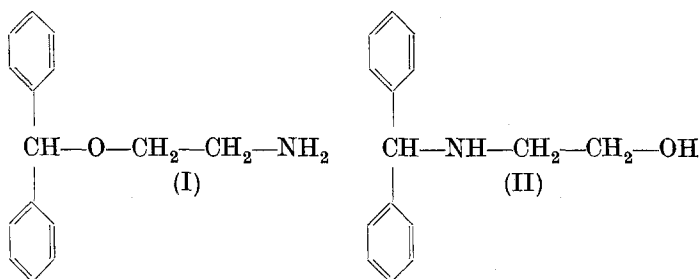
Der β -Aminoäthyläther des Benzhydrols (I) ist der Grundkörper einer Reihe von Verbindungen, die wegen ihrer interessanten pharmakologischen Eigenschaften, besonders ihrer Antihistaminwirkung, heute von der pharmazeutischen Industrie in recht beachtlichen Mengen erzeugt werden. Die Verbindung wurde daher auch schon mehrmals beschrieben, und zwar sowohl ihre Darstellung und pharmakologische Testung als auch ihre Verwendung als Ausgangsmaterial für die Herstellung entsprechender N-substituierter Produkte.

Es erscheint uns deshalb wichtig, darauf hinzuweisen, daß die bisher in der Literatur beschriebene Substanz auf Grund der Darstellungsvorschrift und der jeweils angegebenen charakteristischen Daten nicht der Formel (I) entspricht, also nicht der vermeintliche β -Aminoäthyl-benzhydryläther, sondern das dazu isomere N-Benzhydryl-aminoäthanol (II) ist.

Die vermeintliche Verbindung (I) wurde das erstmal 1945 im Zusammenhang mit einer pharmakologischen Untersuchungsreihe erwähnt¹. In dieser Arbeit wird der Darstellungsweg der Verbindung nicht angegeben, so daß es uns nicht möglich ist, festzustellen, um welche der in Frage kommenden Substanzen es sich handelt.

¹ E. R. Loew, M. E. Kaiser und V. Moore, J. Pharmacol. **83**, 120 (1945).

Eine genaue Angabe über die Synthese findet sich in einer Arbeit von *L. H. Sutherland* und Mitarbeitern². Danach wurde Diphenylbromethan und β -Aminoäthanol mit Na kondensiert und schließlich eine Base vom Schmelzpunkt 73—74° erhalten. Die Verbindung wurde in ähnlicher Weise auch von *J. Illg* und *S. Smoliński*³ dargestellt und schließlich, in Nacharbeitung der amerikanischen Vorschrift, von *M. Protiva* und Mitarbeitern⁴ beschrieben. In dieser Arbeit wird auch der Schmelzpunkt für das Chlorhydrat mit 165—166° angegeben.



Es sei hier gleich vorweggenommen, daß wir diese Verbindung nach *Sutherland* auch durch direkte Kondensation der beiden Komponenten, also ohne Alkalizusatz, erhielten.

Interessant erscheint auch die Angabe in dem österreichischen Patent Nr. 193 860⁵, wonach man aus dieser Verbindung (es wird Schmp. und Schmp. des Chlorhydrates angegeben) durch Alkylierung Antihistamine vom Typ der β -Dialkylaminoäthyl-benzhydriyläther, also z. B. durch Methylierung den β -Dimethylaminoäthyl-benzhydriyläther, erhalten haben will.

Eine weitere Arbeit, die sich vom pharmakologischen Standpunkt aus mit der vermeintlichen Verbindung (I) beschäftigt, sei noch erwähnt⁶.

Wir haben nun die Substanz nach *Sutherland* näher charakterisiert und mit einem von uns auf zwei eindeutigen Wegen hergestelltem β -Aminoäthyl-benzhydriyläther (I) verglichen.

Die „*Sutherland*-Substanz“ hat den Schmp. 73—74°, liefert ein Hydrochlorid vom Schmp. 165—166°, ein Pikrolonat vom Schmp. 209—210°,

² *L. H. Sutherland, S. L. Eberlin, J. D. Forsythe, I. F. Halverstadt, J. R. Vaughan jr. und R. C. Clapp, Journ. Org. Chem.* **14**, 235 (1949).

³ *J. Illg und S. Smoliński, Roczniki Chem.* **23**, 418 (1949); *Chem. Abstr.* **45**, 2888i (1951).

⁴ *M. Protiva, M. Sustr und M. Borovička, Chem. Listy* **45**, 43 (1951); *Chem. Abstr.* **45**, 9010f. (1951).

⁵ Österr. Pat. 193 860 der Fa. Parke, Davis & Co. in Detroit (Michigan, U. S. A.).

⁶ *D. M. Aviado jr., R. G. Pontius und T. H. Li, J. Pharmacol. Exptl. Therap.* **99**, No. 4, Pt. 1, 425 (1950); *Chem. Abstr.* **44**, 10155a (1950).

gibt ein Dibenzoat (Schmp. 142°) und zeigt außerdem ein UR-Spektrum, das die Formel (II) bestätigt. Die Verbindung lieferte eine starke Bande bei 3630 K, daneben eine mittlere bei 3450 K und eine Inflexion bei 3350 K. Diese Daten bestätigen bereits die Alkoholgruppierung der Formel (II), für die sich noch weitere Banden nachweisen ließen. Es waren dagegen keine Banden feststellbar, die für eine Äthergruppierung charakteristisch wären. Eine primäre Aminogruppe war durch entsprechende Bandenlage und Bandenform im Valenzschwingungsgebiet nicht nachzuweisen.

Der β -Aminoäthylbenzhydriäther (I) wurde von uns sowohl durch Umsetzung des β -Bromäthylbenzhydriäthers⁷ als auch des Tosylesters von β -Benzhydrioxyäthanol mit Ammoniak hergestellt. Die Verbindung ist ein Öl, das bisher nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte, liefert ein bei 127° schmelzendes Monobenzoat und ein Hydrochlorid vom Schmp. 178—182°. Sie zeigt im UR weder in Lösung noch in homogenem Zustand eine Bande oberhalb 3500 K, so daß eine OH-Gruppe auszuschließen ist. Starke Banden im Gebiet von 1100 K machen die Äthergruppierung außerordentlich wahrscheinlich. Das Benzoylderivat hatte außerdem bei 3470 K eine NH-Frequenz, so daß damit bewiesen ist, daß es sich bei der ursprünglichen Base um ein primäres Amin handelt.

Das β -Benzhydrioxyäthanol wurde von uns durch Kondensation von Diphenylbrommethan mit Na-Glykolat und der Tosylester durch Umsetzung mit Tosylchlorid und KOH in Äther dargestellt.

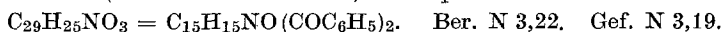
Experimenteller Teil

Darstellung der „Sutherland-Substanz“ (II) ohne Zusatz von Alkali

25 ml absol. Äthanolamin und 8,5 g Diphenylbrommethan werden 1½ Stdn. auf 140°—150° erhitzt, das Reaktionsgemisch im Vak. am kochenden Wasserbad eingengt und der Rückstand mit 100 ml 5%iger HCl aufgenommen. Die saure Lösung wird mehrmals mit Äther ausgeschüttelt, ammoniakalisch gemacht und dann mit Äther extrahiert. Diesen ätherischen Extrakt trocknet man mit NaCl, dampft den Äther ab und destilliert den Rückstand im Kugelrohr. Der Teil, welcher zwischen 145° und 160°/0,5 Torr (Luftbadtemperatur) übergeht, kristallisiert nach Zugabe von Äther und kann aus Äther-Petroläther umgelöst werden. Schmp. 73°—74°. Ausbeute 3,9 g (d. s. 50% d. Th.).

Hydrochlorid: Schmp. 165°—166°; Pikrolonat: Schmp. 209°—210° (Zers.).

Dibenzoat (aus Äther-Petroläther): Schmp. 142°.



Darstellung des β -Aminoäthylbenzhydriäthers

1. Durch Umsetzung von β -Benzhydrioxyäthylbromid: 5 g β -Benzhydrioxyäthylbromid werden in etwa 20 ml trockenem, flüssigem Ammoniak gelöst und in einem Bombenrohr 96 Stdn. bei ca. 20° stehengelassen. Der

⁷ Brit. Pat. 606 317; Parke, Davis & Co.; Chem. Abstr. 43, 3462f. (1949).

überschüssige Ammoniak wird abgedampft, der Rückstand mit 50 ml 5%iger HCl aufgenommen, diese Lösung dreimal mit Äther ausgeschüttelt, die saure Lösung ammoniakalisch gemacht und abermals ausgeäthert. Den ätherischen Extrakt der ammoniakal. Lösung trocknet man mit NaCl und dampft den Äther ab. Bei der Destillation des Abdampfrückstandes im Kugelrohr geht die Hauptmenge zwischen 130° und $150^\circ/0,5$ Torr (Luftbadtemperatur) über. Aus dieser Fraktion kann nach abermaliger Destillation der bei 135° — $140^\circ/0,5$ Torr übergehende β -Aminoäthyl-benzhydriläther (I) in einer Ausbeute von 2,3 g (d. s. 59% d. Th.) erhalten werden.

$C_{15}H_{17}NO$. Ber. N 6,16. Gef. N 5,83.

Das Benzoat des β -Aminoäthyl-benzhydriläthers schmolz, aus Petroläther umgelöst, bei 127° .

$C_{22}H_{21}NO_2 = C_{15}H_{16}NO(COC_6H_5)$. Ber. N 4,23. Gef. N 4,37.

Hydrochlorid. Schmp. 178° — 182° .

$C_{15}H_{17}NO \cdot HCl$. Ber. Cl 13,32. Gef. Cl 13,48.

2. *Durch Umsetzung des Tosylesters des β -Oxyäthyl-benzhydriläthers mit Ammoniak:* a) Darstellung des β -Benzhydriloxoäthanol: 2,3 g Na werden in 50 ml absol. Methanol gelöst und diese Lösung mit 31 g Äthylenglykol versetzt. Dann vertreibt man das Methanol auf dem Wasserbad im Vak. und erhitzt die verbleibende Glykolatlösung mit 24,7 g Diphenylbromethan zum Sieden. Das erkaltete Gemisch wird mit Wasser versetzt, ausgeäthert, der Äther zweimal mit Wasser gewaschen, getrocknet und abgedampft. Den verbleibenden Rückstand destilliert man im Kugelrohr. $Kp_{1:140^\circ}$ — 160° (Luftbadtemperatur). Bei nochmaliger Destillation geht die Hauptmenge zwischen 130° und 140° über. Ausbeute 13 g. Zweimal aus Äther-Petroläther umgelöst: Schmp. 65° .

Das Benzoat des Benzhydriloxoäthanol hatte den Schmp. 79° .

$C_{22}H_{20}O_3 = C_{15}H_{15}O_2(COC_6H_5)$. Ber. C 79,51, H 6,02.
Gef. C 79,30, H 6,07.

b) Darstellung des Tosylesters des β -Benzhydriloxoäthanol: 10 g β -Benzhydriloxoäthanol (Schmp. 65°) werden in 100 ml absol. Äther gelöst und 6 g p-Toluolsulfochlorid zugegeben. Sodann gibt man unter Rühren und Kühlen mit Eiswasser 2,2 g fein gepulverte KOH in kleinen Portionen zu, rührt noch eine $\frac{1}{4}$ Std. weiter und läßt anschließend $\frac{1}{2}$ Std. stehen. Schließlich wird Eiswasser zugegeben, die Ätherlösung noch zweimal mit Eiswasser gewaschen, gut getrocknet und eingedampft. Als Rückstand bleiben 14 g roher Tosylester.

c) Umsetzung des Tosylesters mit Ammoniak zum β -Aminoäthyl-benzhydriläther. 5,6 g des vorher beschriebenen rohen Tosylesters werden in einem Überschuß (ca. 15 ml) trockenem, flüssigem Ammoniak gelöst und in einem Bombenrohr 96 Stdn. bei Zimmertemperatur stengelassen. Die Aufarbeitung erfolgt wie bei der ersten Darstellung. Die Ausbeuten waren auf diesem Weg schlechter.

Die Analysen wurden von Doz. Dr. G. Kainz im Mikrolaboratorium des II. Chemischen Instituts der Universität ausgeführt, die UR-Spektren von Dr. J. Derkosch aufgenommen.