

KAISERLICHES



PATENTAMT.

PATENTSCHRIFT

— № 274350 —

KLASSE 12*q*. GRUPPE 32/10-

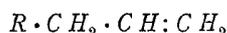
AUSGEBEN DEN 16. MAI 1914.

FIRMA E. MERCK IN DARMSTADT.

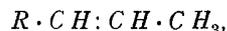
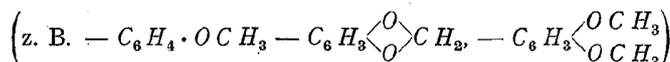
Verfahren zur Darstellung von Alkyloxyaryl-, Dialkyloxyaryl- und Alkylendioxyarylamino-
propanen bzw. deren am Stickstoff monoalkylierten Derivaten.

Patentiert im Deutschen Reiche vom 24. Dezember 1912 ab.

In der Literatur ist die Anlagerung zweier
Atome Brom an Arylpropylene der allge-
meinen Formeln:

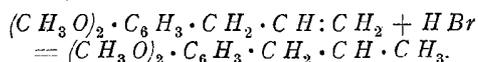


und

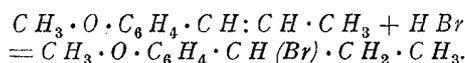
in welchen *R* einen ätherifizierten Arylrest

bedeutet, schon des öfteren beschrieben, da-
gegen ist die Anlagerung von Bromwasser-
stoffsäure an diese Doppelbindungen noch
niemals durchgeführt worden. Es wurde
nunmehr die unerwartete Beobachtung ge-
macht, daß Halogenwasserstoffsäuren unter
geeigneten Bedingungen sich an die erwähnten
ungesättigten Verbindungen unter Bildung
der bisher unbekanntesten Alkyloxy-, Dialkyloxy-
oder Alkylendioxyarylhalogenpropane anlagern,
ohne daß die von vornherein zu befürchtende
Aufspaltung der Alkyloxygruppe (*n*) erfolgt.

Die Anlagerung von Halogenwasserstoff er-
folgt dabei so, daß das Halogen an das dem
Benzolkern näher stehende Kohlenstoffatom
tritt. Die Derivate des Allylbenzols, z. B.
Methyleugenol, Safrol, Apiol, liefern dabei
also in β -Stellung substituierte (arylierte) Iso-
propylhalogenide:

|
Br

Die Abkömmlinge des Propenylbenzols, z. B.
Anethol, Isosafrol, addieren Halogenwasser-
stoff unter Bildung von α -substituierten (ary-
lierten) *n*-Propylhalogeniden:



Die entstandenen Halogenwasserstoffaddi-
tionsprodukte sind schwere, schwach gefärbte
Öle. Sie sind verhältnismäßig unbeständig
und lassen sich, selbst im Vakuum, nicht un-
zersetzt destillieren. Trotzdem lassen sie sich
wider Erwarten glatt mit Ammoniak und pri-
mären aliphatischen Aminen umsetzen, wobei
die entsprechenden Alkyloxy-, Dialkyloxy-
oder Alkylendioxyarylamino propane bzw. de-
ren *N*-Monoalkylderivate entstehen.

Diese Reaktion war um so weniger zu er-
warten, als die Gefahr vorlag, daß durch Ab-
spaltung von Halogenwasserstoffsäure aus-
schließlich die die ungesättigte Seitenkette
enthaltenden Ausgangsstoffe zurückgebildet
werden würden. Tatsächlich verläuft die

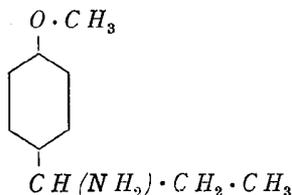
3

Reaktion auch teilweise in der letzten Richtung; das ist aber für das Endergebnis ohne Belang, da die zurückgewonnenen Ausgangsstoffe stets wieder in die Reaktion zurückgeführt werden können. Die durch die Umsetzung mit Ammoniak oder monoalkylierten Ammoniakern erhältlichen Alkyloxy-, Dialkyloxy- und Alkyldioxyarylamino propane sind wichtige Zwischenprodukte zur Herstellung therapeutisch wirksamer Verbindungen.

Beispiele.

1. An geschmolzenes Anethol wird auf die im Beispiel 3 ausführlich dargelegte Weise Bromwasserstoffsäure angelagert und der rohe Bromkörper, wie dort angegeben, mit alkoholischem Ammoniak umgesetzt.

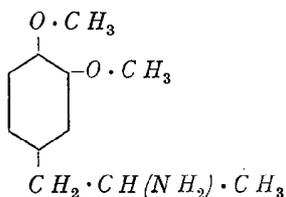
Das α -p-Methoxyphenyl-n-propylamin



stellt ein farbloses, unter einem Druck von 7 mm bei 116 bis 117° siedendes Öl dar.

Das salzsaure Salz schmilzt bei 217°.

2. Das aus Methyleugenol auf dieselbe Weise erhaltene β -3,4-Dimethoxyphenylisopropylamin

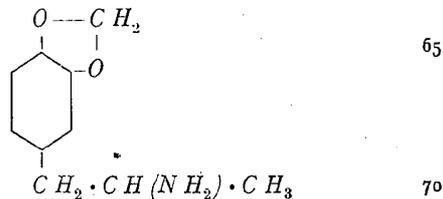


ist ein farbloses Öl vom Sdp. 141 bis 142° unter 5,5 mm Druck. Das salzsaure Salz schmilzt bei 150 bis 151°.

3. 150 g Safrol werden langsam und unter Eiskühlung in 500 ccm einer bei 0° gesättigten Lösung von Bromwasserstoffsäure in Wasser eingetragen und mehrere Stunden bei derselben Temperatur geschüttelt. Das Reaktionsprodukt wird mit Chloroform aufgenommen, diese Lösung nacheinander mit verdünnter Sodalösung und Wasser geschüttelt und mit Chlorcalcium getrocknet. Nach dem Verdampfen des Chloroforms unter vermindertem Druck bleibt das Monobromdihydro safrol zusammen mit etwas Safrol zurück.

Das Reaktionsprodukt wird mit der vier- bis fünffachen Menge starken wässrigen Am-

moniaks mehrere Stunden auf 120° erhitzt und die entstandene Base

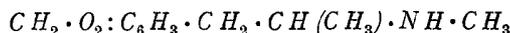


auf bekannte Weise gewonnen.

Die Verbindung stellt eine farblose Flüssigkeit dar, die unter 19 mm Druck bei 153° siedet; sie bildet ein gut und leicht kristallisierendes saures Sulfat.

Das salzsaure Salz bildet weiße Nadeln vom F. 183 bis 185°.

4. 50 g des nach der in Beispiel 3 beschriebenen Methode gewonnenen rohen Bromdihydro safrols werden mit der fünffachen Menge starker alkoholischer Methylaminlösung 2 Stunden auf 130° erhitzt. Nach dem Entfernen der Hauptmenge des Methylamins wird der Rückstand auf bekannte Weise aufgearbeitet. Die neue sekundäre Base von der Formel:



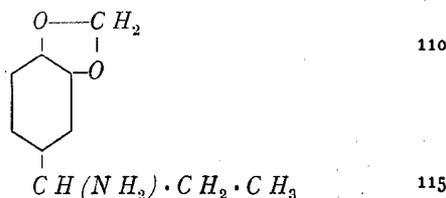
bildet ein farbloses Öl, das unter 20 mm Druck bei 155° siedet.

Das salzsaure Salz bildet derbe weiße Kristalle, die bei 148 bis 150° schmelzen.

5. 50 g Isosafrol werden in 100 ccm einer bei 0° gesättigten Lösung von Bromwasserstoffsäure in Eisessig langsam und unter Kühlung mit Eis eingetragen und mehrere Stunden geschüttelt. Die Aufarbeitung geschieht, wie im Beispiel 3 angegeben.

Der so erhaltene rohe Bromkörper wird mit der vier- bis fünffachen Menge gesättigten alkoholischen Ammoniaks 2 Stunden auf 100° erhitzt. Ammoniak und Alkohol werden im Vakuum entfernt und aus dem Rückstand die Base durch Zugabe von überschüssiger Lauge gewonnen.

Das α -3,4-Methyldioxyphenyl-n-propylamin

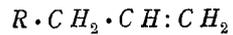


siedet unter einem Druck von 12 mm bei 141°.

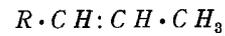
Das salzsaure Salz schmilzt bei 200 bis 201°.

PATENT-ANSPRUCH:

5 Verfahren zur Darstellung von Alkyl-
oxyaryl-, Dialkyloxyaryl- und Alkylen-
dioxyarylamino-*propanen* bzw. deren am
Stickstoff monoalkylierten Derivaten, darin
bestehend, daß man die entsprechenden
ungesättigten Propylenverbindungen der
allgemeinen Formeln:



und



(*R* = Alkoxyaryl, Dialkoxyaryl oder Al-
kylendioxyaryl)

mit Halogenwasserstoffsäuren behandelt
und die so entstandenen halogenhaltigen
Reaktionsprodukte mit Ammoniak oder
primären aliphatischen Aminen umgesetzt.