

DIE DARSTELLUNG VON 1-PHENYL-1-(o-CHLORPHENYL)-3-DIMETHYLAMINO-PROPANOL-1 ¹

Von I. W. VINCZE und K. SIMON

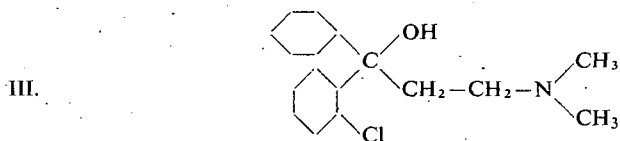
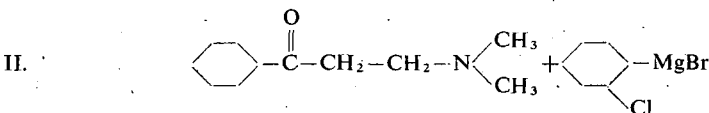
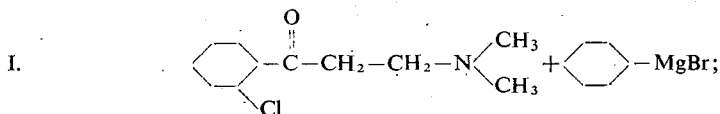
Institut für Organische Chemie der Universität Szeged

(Eingegangen am 15 September, 1961)

Die Synthese des 1-Phenyl-1-(o-chlorphenyl)-3-dimethylamino-propanol-1 wurde auf zwei Wegen verwirklicht: einerseits ließen wir das aus o-Cl-Acetophenon mit Hilfe der Mannich-Reaktion bereitete o-Cl- ω -Dimethylaminopropiophenon mit Phenylmagnesiumbromid reagieren und andererseits haben wir die Grignard-Reaktion des Dimethylaminopropiophenons mit o-Cl-Phenylmagnesiumbromid verwirklicht.

Die im aromatischen Ring substituierten Dialkyl-aminoethyl-Benzhydrole verfügen nach den Untersuchungen von R. GOSSWALD über eine hustenstillende Wirkung. Von ihnen zeigte das 1-Phenyl-1-(o-Chlorphenyl)-3-dimethylamino-propanol-1 (III) die höchste pharmakologische Aktivität und die geringsten Nebenwirkungen [4].

Zur Synthese der Verbindung haben wir die Mannich und die ihr angeschlossene Grignard Reaktion gewählt. In diesem Prinzip sind zwei Möglichkeiten geboten: man kann entweder durch die Phenyl-magnesiumbromidreaktion des o-Cl- ω -Dimethylaminopropiophenons (I) oder über die o-Cl-Phenylmagnesiumbromidreaktion des ω -Dimethylaminopropiophenons (II) zu der Endverbindung gelangen.



¹ Bei der Beendigung der experimentellen Arbeiten erschienen von der Farbenfabrik BAYER A. G. (Leverkusen) drei Patente bzgl. der Synthese der Verbindung [1, 2]. In dem einen wird die auch von uns benutzte Grignard'sche Reaktion verwendet, jedoch unter anderen Versuchsbedingungen [3].

In Bezug auf die Herstellung des *o*-Cl- ω -Dimethylaminopropiophenons (I) aus *o*-Cl-Acetophenon mit Hilfe der Mannich-Reaktion finden sich in der Literatur keine Hinweise. Mit der Mannich-Reaktion der in *p*-Stellung substituierten Acetophenone hat man sich auch in der jüngsten Zeit befaßt [5, 6]. Im Laufe der Untersuchung der *o*-substituierten Acetophenone stellten MANNICH und DANNEHL [7] fest, daß — während die Nitroderivate mit guter Ausbeute in der Mannich-Reaktion teilnehmen —, das *o*-Amino-acetophenon reagiert überhaupt nicht. Die *p*-Cl-Abkömmlinge haben in 1958 NOBLES und BURCKHALTER dargestellt [8].

Die Umwandlung des *o*-Cl-Acetophenons in *o*-Cl- ω -Dimethylaminopropiophenon (I) konnten wir auf Grund mehrerer mit verschiedenen Lösungsmitteln und bei verschiedenen Temperaturen durchgeführten Reaktionen unter energischen Versuchsbedingungen verwirklichen.

Die Reaktion des ω -Dimethylamino-*o*-Cl-acetophenons (I) in ätherischer Lösung mit 1 Mol Phenylmagnesiumbromid lieferte — im Gegensatz zu der Feststellung der Patentschrift der BAYER—A. G. Nr. A 9085/59 — bei großen Ausgangsmengen zwei, bei 163 bzw. 190—192° C schmelzende Stoffe unbekannter Struktur. Zur Umgehung der bei den Ketonen häufigen Komplexbildung [9] haben wir 2 Mol Grignard-Reagens benützt und dabei unter energischen Versuchsbedingungen das 1-Phenyl-1-(*o*-Chlorphenyl)-3-Dimethylamino-propanol-1 (III) in 14%-iger Ausbeute erhalten. Weitere Änderungen der Mol-Verhältnisse und Versuchsbedingungen ließen die Ausbeute unbeeinflusst.

Die Grignard-Reaktion des ω -Dimethylaminopropiophenons konnte mit 4 Mol *o*-Cl-Phenylmagnesiumbromid in ätherischer Lösung bei Siedetemperatur mit 4%-iger Ausbeute erzwungen werden.

Beschreibung der Versuche

o-Chlor- ω -dimethylamino-propioophenon-hydrochlorid (I)

Ein Gemisch aus 22 g (0,14 Mol) *o*-Chlor-acetophenon, 4,22 g (0,14 Mol) Paraformaldehyd, 10,69 g (0,14 Mol) Dimethylaminhydrochlorid und 25 ml Alkohol wird für 16 Stunden am Dampfbad gehalten. Während der ersten 15 Minuten entsteht eine klare Lösung. Das Reaktionsgemisch wird 10 Stunden bei 0° C gehalten, der Kristallbrei filtriert und mit Aceton gewaschen. 13,9 g, Schmp. 170—172° C. Aus der Mutterlauge scheiden nach Eindampfen und Acetonbehandlung noch 3,4 g (I) aus. Schmp. 165—166° C. Ausbeute 44%. Durch Abdestillieren des Rückstandes werden 5,5 g (25%) *o*-Chlor-acetophenon zurückgewonnen.

Analyse: $C_{11}H_{15}ONCl_2$ Ber.: C 53,22; H 6,27; Cl⁽⁻⁾ 14,29; Cl 28,57.
Gef.: C 53,62; H 6,37; Cl⁽⁻⁾ 14,44; Cl 28,62%.

Basis. 10 g (I)-Hydrochlorid werden in 50 ml Wasser gelöst, mit Äther durchgeschüttelt, die Lösung mit konzentrierter NaOH-Lösung — unter Eiskühlung — auf pH 8 alkalisiert und mit Äther extrahiert. Beim Eindampfen der auf Na_2SO_4 getrockneten ätherischen Lösung werden 7,3 g (75%) Basis gewonnen. $n_D^{22} = 1,5295$.

Analyse: $C_{11}H_{14}ONCl$ Ber.: C 62,40; H 6,67.
Gef.: C 62,83; H 6,99%.

1-Phenyl-1-(o-chlorphenyl)-3-dimethylamino-propanol-1 (III.)

a) 10 ml kochende ätherische Lösung aus 1,92 g (0,08 Mol) Mg und 12,5 g (0,08 Mol) Brombenzol wird im Verlaufe von 1,5 Stunden unter Rühren mit 4 g (0,018 Mol) in 10 ml Aether gelöstem o-Chlor- ω -Dimethylaminopropiophenon versetzt. Nach zweistündigem Rückfluß wird das Reaktionsgemisch auf Ammoniumchlorid-Eis geschüttelt und der wässrige Teil nach Alkalisieren mit NaOH mit Aether extrahiert. Die über MgSO₄ getrocknete Lösung resultierte nach Eindampfen 2,31 g ölige Kristalle. Aus Petroläther umkristallisiert: 0,8 g (16 %). Schmp. 119—120 °C.

Analyse: C₁₇H₂₀ONCl. Ber.: C 70,46; H 6,96; Cl 12,24.
Gef.: C 69,98; H 7,06; Cl 12,38%.

Das mit alkoholiger Salzsäure bereitete Hydrochlorid wurde aus Äthanol-Äther umkristallisiert. Schmp. 188—190 °C.

Analyse: C₁₂H₂₁ONCl₂. Ber.: Cl⁽⁻⁾ 10,87.
Gef.: Cl⁽⁻⁾ 11,16%.

b) Zu 40 ml kochender, 1,92 g (0,08 Mol) Mg und 14,96 g (0,08 Mol) o-Cl-Brombenzol enthaltender Ätherlösung werden binnen 3,5 Stunden tropfenweise 3,34 g (0,02 Mol) ω -Dimethylaminopropiophenon — in 10-ml Äther gelöst — unter Rühren zugegeben und nach 60 Minuten Rückfluß wird das Reaktionsgemisch auf Ammoniumchlorid-Eis gegossen und der wässrige Teil — mit NaOH alkalisiert — mit Äther extrahiert. Bei der Verdampfung der auf Na₂SO₄ getrockneten ätherischen Lösung werden 3,64 g kristallisierendes Öl und nach Umkristallisierung aus Petroläther 0,2 g (4%) (III)-Base gewonnen. Schmp. 118—119° C. Mit der in Versuch a) erhaltenen Base gab es keine Schmelzpunktdepression.

Aus der Mutterlauge scheidet auf die Wirkung von alkoholischer Salzsäure das Hydrochlorid der Ausgangssubstanz aus. Aus dem Rückstand kann mittels Destillation Chlorbenzol isoliert werden.

* * *

Vorliegende Arbeit wurde auf Empfehlung und mit Unterstützung der GEDEON RICHTER A. G. durchgeführt. Herrn Ö. KOVÁCS sagen wir für die prinzipielle Unterstützung des Themas und Frau K. L. LÁNG sowie Frau G. B. BOZÓKI für die Durchführung der Analysen unseren aufrichtigen Dank.

Literatur

- [1] Lorenz, R., R. Gosswald, H. Henecka: Brit. Pat. 815, 217; 17. Juni 1959; C. A. 1960, 1453 d.
- [2] Farbenfabrik Bayer A. G.: A 9086/59; 1. April 1959.
- [3] Farbenfabrik Bayer A. G.: A 9085/59; 1. April 1959.
- [4] Gosswald, R.: Arzneimittel-Forsch. 8, 550 (1958).
- [5] Adamson, D. W.: J. Chem. Soc. 1950, 885.
- [6] Adamson, D. W., J. W. Billingham: J. Chem. Soc. 1950, 1039.
- [7] Mannich, C., M. Dannehl: Arch. Pharm. 276, 206 (1938).
- [8] Nobles, L. W., J. H. Burckhalter: J. Am. Pharm. Assoc. Sci. Ed. 67, 77 (1958).
- [9] Swain, C. G., A. B. Boyles: J. Amer. Chem. Soc. 73, 870 (1951).

ИЗГОТОВЛЕНИЕ
1-ФЕНИЛ-1-(О-ХЛОРФЕНИЛ)-3-ДИМЕТИЛАМИНОПРОПАНОЛА-1.

И. В. Винце, К. Шимон

Мы осуществляли синтез 1-фенил-1-(о-хлорфенил)-3-диметиламинопропанола-1 с двумя методами. С одной стороны, мы выполнили реакцию о-хлор- ω -диметиламинопропиофенона, созданного с реакцией Манниха из о-хлор-ацетсфенона — с фенилмагниибромидом, с другой стороны, осуществили реакцию Гриньяра диметиламинопропиофенона с о-хлор-фенилмагниибромидом.