Merck 1914

KAISERLICHES PATENTAMT.

AUSGEGEBEN DEN 16. MAI 1914.

PATENTSCHRIFT

— № 274350 —

KLASSE 12q. GRUPPE 32/10.

FIRMA E. MERCK IN DARMSTADT.

Verfahren zur Darstellung von Alkyloxyaryl-, Dialkyloxyaryl- und Alkylendioxyarylaminopropanen 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 allgemeinen Formeln:

$$R \cdot CH_2 \cdot CH : CH_2$$

und

$$R \cdot CH : CH \cdot CH_3,$$

in welchen R einen ätherifizierten Arylrest

$$\left(\text{z. B. } -C_6H_4 \cdot OCH_3 - C_6H_3\left\langle\begin{matrix}O\\O\end{matrix}\right\rangle CH_2, -C_6H_3\left\langle\begin{matrix}OCH_3\\OCH_3\end{matrix}\right.\right)$$

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

Die Anlagerung von Halogenwasserstoff erfolgt 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) Isopropylhalogenide:

$$(CH_3O)_2 \cdot C_6H_3 \cdot CH_2 \cdot CH : CH_2 + HBr$$
$$= (CH_3O)_2 \cdot C_6H_3 \cdot CH_2 \cdot \underset{\underset{Br}{|}}{CH} \cdot CH_3.$$

Die Abkömmlinge des Propenylbenzols, z. B. Anethol, Isosafrol, addieren Halogenwasserstoff unter Bildung von α-substituierten (arylierten) n-Propylhalogeniden:

$$CH_3 \cdot O \cdot C_6H_4 \cdot CH : CH \cdot CH_3 + HBr$$
$$= CH_3 \cdot O \cdot C_6H_4 \cdot CH(Br) \cdot CH_2 \cdot CH_3.$$

Die entstandenen Halogenwasserstoffadditionsprodukte sind schwere, schwach gefärbte Öle. Sie sind verhältnismäßig unbeständig und lassen sich, selbst im Vakuum, nicht unzersetzt destillieren. Trotzdem lassen sie sich wider Erwarten glatt mit Ammoniak und primären aliphatischen Aminen umsetzen, wobei die entsprechenden Alkyloxy-, Dialkyloxy- oder Alkylendioxyarylaminopropane bzw. deren N-Monoalkylderivate entstehen.

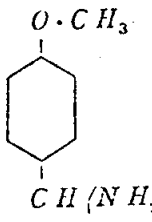
Diese Reaktion war um so weniger zu erwarten, als die Gefahr vorlag, daß durch Abspaltung von Halogenwasserstoffsäure ausschließlich die die ungesättigte Seitenkette enthaltenden Ausgangsstoffe zurückgebildet werden würden. Tatsächlich verläuft die

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 Ammoniaken erhältlichen Alkyloxy-, Dialkyloxy- und Alkylendioxyarylaminopropane 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.

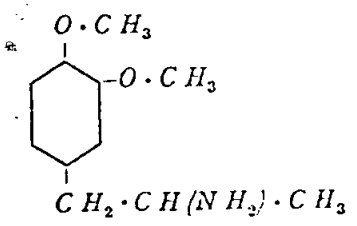
Das α-p-Methoxyphenyl-n-propylamin



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

Das salzsaure Salz schmilzt bei 217°.

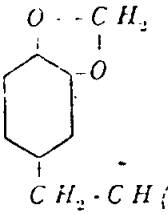
2. Das aus Methyleugenol auf dieselbe Weise erhaltene β-3 . 4-Dimethoxyphenylisopropylamin



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 Monobromdihydrosafrol zusammen mit etwas Safrol zurück.

Das Reaktionsprodukt wird mit der vier- bis fünffachen Menge starken wässerigen Ammoniaks mehrere Stunden auf 120° erhitzt und die entstandene Base



MDA

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 Bromdihydrosafrols 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:

$$C H_2 \cdot O_2 : C_6 H_3 \cdot C H_2 \cdot C H (C H_3) \cdot N H \cdot C H_3$$

MDMA

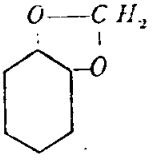
bildet ein farbloses Öl, das unter 20 mm Druck bei 155° siedet.

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-Methylendioxyphenyl-n-propylamin



siedet unter einem Druck von 12 mm bei 147°.

Das salzsaure Salz schmilzt bei 200 bis 201°.

PATENT-ANSPRUCH:

Verfahren zur Darstellung von Alkyloxyaryl-, Dialkyloxyaryl- und Alkylendioxyarylaminopropanen bzw. deren am Stickstoff monoalkylierten Derivaten, darin bestehend, daß man die entsprechenden ungesättigten Propylenverbindungen der allgemeinen Formeln:

$$R \cdot CH_2 \cdot CH : CH_2$$

und

$$R \cdot CH : CH \cdot CH_3$$

(R = Alkoxyaryl, Dialkoxyaryl oder Alkylendioxyaryl)

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

BERLIN. GEDRUCKT IN DER REICHSDRUCKEREI.