

Zur Darstellung reiner sekundärer und tertiärer Amine.

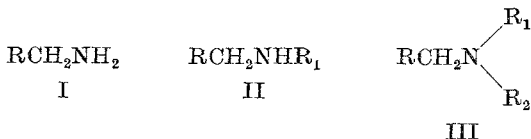
Von

F. Wessely und W. Swoboda.

Aus dem II. Chemischen Laboratorium der Universität Wien.

(Eingelangt am 23. April 1951. Vorgelegt in der Sitzung am 10. Mai 1951.)

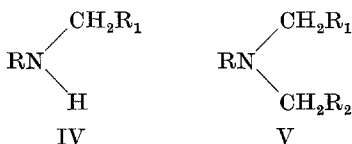
Die Reduktion von substituierten Säureamiden zu Aminen gleicher Kohlenstoffzahl mit Lithiumaluminiumhydrid (LAH) stellt, was allerdings leider noch viel zu wenig bekannt ist, ein ausgezeichnetes Mittel zur Darstellung sekundärer und tertiärer Basen dar, wobei die leicht zugänglichen N-Acylverbindungen der entsprechenden Basen als Ausgangssubstanzen dienen. Voraussetzung ist allerdings, daß sich im Molekül keine sonst noch durch LAH angreifbare funktionellen Gruppen befinden, da eine selektive Reduktion der Amidgruppe gegenüber anderen infolge schwerer Reduzierbarkeit der Amidgruppe nicht möglich ist. Diese Methode ist besonders wertvoll, da es bisher keine allgemein anwendbare Methode zur Reindarstellung sekundärer und tertiärer Amine mit verschiedenen Substituenten gibt. In einer Arbeit beschreiben A. Uffer und E. Schlittler¹ die Reduktion einer Anzahl von unsubstituierten, mono- bzw. disubstituierten Säureamiden mit LAH, wobei sie die Amine der Typen I, II und III in guter Ausbeute erhielten.



Man kann aber die Darstellung der Amine auch stufenweise durchführen, indem man ein primäres oder sekundäres Amin acyliert und die entstandenen Amide reduziert. Je nach der Art der Säuren können verschiedene Alkylreste eingeführt werden. Die Amine besitzen aber alle ein gemeinsames Strukturmerkmal, nämlich $-\text{CH}_2\text{R}$, wobei R entweder

¹ Helv. chim. Acta **31**, 1391 (1948).

H oder einen anderen Rest darstellt. Die Amine haben dementsprechend die allgemeine Struktur III, IV und V.



Bis jetzt sind nur zwei Fälle bekannt, bei welchen eine Abweichung vom normalen Reaktionsverlauf festgestellt werden konnte. So berichten *R. F. Nystrom* und *W. G. Brown*², daß N-Diäthylbenzamid in Benzylalkohol und Diäthylamin gespalten wird. *P. Karrer* und Mitarbeiter³ erhielten bei der Reduktion von Dibenzoylhistidinester unter Abspaltung der am Kernstickstoff befindlichen Benzoylgruppe das Monobenzoylhistidinol.

Wir haben uns in dieser Arbeit mit der Einführung der Methylgruppe befaßt und dazu zunächst die N-Formylverbindungen der Reduktion mit LAH unterworfen. Es ist uns so leicht gelungen, am Stickstoff die Methylgruppe ohne Nebenreaktionen einzuführen. Der Reduktion wurden die Formylverbindungen von Anilin, β -Naphthylamin und DL- β -Phenylalanin unterworfen und die entsprechenden N-Methyl-derivate in guter Ausbeute erhalten. Bei der letztgenannten Verbindung trat auch noch eine Reduktion der Carboxylgruppe ein.

Das erhaltene N-Methyl- β -phenyl-alaninol war bisher unbekannt. Es schmilzt aus Petroläther umkristallisiert bei 70 bis 71°. Seine Konstitution wurde durch Reduktion des β -Phenyl- α -methylamino-propionsäureäthylesters mit LAH bewiesen.

Diese Versuche sind schon seit längerer Zeit beendet. Mittlerweile sind Arbeiten von *J. Ehrlich*⁴ und von *K. E. Hamlin* und *A. W. Weston*⁵ erschienen, in welchen über zwei weitere Fälle berichtet wurde, wo die N-Methylierung eines primären und eines sekundären Amins auf diese Weise gelang.

Die Verwendung der Formylverbindungen hat einige Nachteile: Die Amine müssen oft mehrere Stunden mit konzentrierter Ameisensäure erhitzt werden; es können bei empfindlichen Stoffen dabei leicht Veränderungen im Molekül eintreten. Außerdem ist die Löslichkeit der Formylverbindungen manchmal gering. Wir untersuchten deshalb auch die Umsetzung der N-Carbalkoxyverbindungen mit LAH, die aus den Aminen durch Umsetzung mit Chlorkohlensäureester sehr einfach er-

² J. Amer. chem. Soc. **70**, 3738 (1948).

³ Helv. chim. Acta **32**, 1936 (1949).

⁴ J. Amer. chem. Soc. **70**, 2286 (1948).

⁵ J. Amer. chem. Soc. **71**, 2210 (1949).

hältlich sind und außerdem bessere Löslichkeit als die Formylverbindungen aufweisen. Wegen ihrer strukturellen Verwandtschaft mit den N-Formylverbindungen war nach den bisherigen Erfahrungen zu erwarten, daß daraus die gewünschten N-Methylderivate entstehen werden. Tatsächlich konnten aus N-Carbäthoxyanilin, N-Carbäthoxybenzylamin und N-Carbomethoxysarkosin die entsprechenden N-Methylverbindungen in sehr guter Ausbeute erhalten werden. Sie liegen um 80%.

In diesem Zusammenhang teilen wir auch die Ergebnisse der Reduktion des D,L-Phenylalanin-N-carbonsäureanhydrids IX mit LAH mit. Wir erhielten als wohlcharakterisierte Stoffe:

1. N-Formyl-phenylalanin, 2. N-Methyl-phenylalaninol, 3. Phenylalaninol.

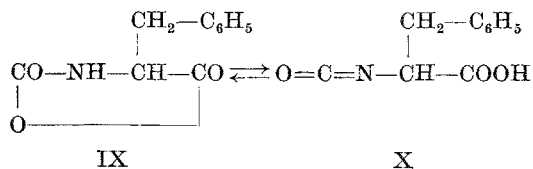
VI

VII

VIII

Die Ausbeute an VI ist sehr gering, und man wird mit der Annahme wohl nicht fehlgehen, daß ein Teil des primär bei der Reduktion des N-Carbonsäureanhydrids entstandenen N-Formylphenylalanins von den Li-Al-Komplexen eingeschlossen wird und sich so der weiteren Reduktion entzieht. Von den als hauptsächliches Reduktionsprodukt entstehenden Verbindungen VII und VIII überwiegt VIII. Bei seiner Bildung muß die Einwirkung des LAH mit einer primären Abspaltung der Carboxylgruppe vom Stickstoff verbunden sein.

Vielleicht weist die Bildung des N-Formyl-phenylalanins und des N-Methyl-phenylalaninols darauf hin, daß unter den Reaktionsbedingungen ein Teil des N-Carbonsäureanhydrids in der isomeren Isocyanatform X reagiert.



Daß Isocyanate mit LAH reduzierbar sind, haben wir am Beispiel des Phenylisocyanats nachgewiesen, aus dem in 89%iger Ausbeute N-Methylanilin entstand.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden auch die Amide der Palmitin- und Stearinsäure reduziert und in sehr guter Ausbeute Cetylamin und Octadecylamin erhalten, die als Hydrochloride isoliert und charakterisiert wurden. Diese Methode eignet sich wegen des geringen LAH-Verbrauches ausgezeichnet für die Darstellung dieser Amine, da nach den üblichen Darstellungsmethoden, denen meist mehr technische Bedeutung zukommt, auch noch di- und trisubstituierte Amine entstehen.

Experimenteller Teil.

Reduktion der N-Formylverbindungen.

Die Darstellung der N-Formylverbindungen erfolgte aus den Aminen und Ameisensäure⁶⁻⁸.

2 g der N-Formylverbindung werden, bei leichter Löslichkeit der Substanz in Äther, zu einer Lösung von 1,5 Mol LAH in 50 ml absol. Äther zugetropft. Wenn geringere Löslichkeit vorliegt, wird nach dem Soxhletprinzip gearbeitet, wobei man zweckmäßig die Substanz über Watte in die Hülse füllt und so den Fortgang der Extraktion gut beobachten kann. Nachdem alles zugegeben ist, wird noch 12 Stdn. erhitzt und nach dem Erkalten mit der erforderlichen Menge Wasser (auf 1 g LAH kommen 2 ml Wasser) zersetzt und die Hydroxyde mehrmals mit Äther ausgekocht. Die Rückstände der vereinigten Ätherauszüge wurden der Kugelrohrdestillation unterworfen und die erhaltenen N-Methylverbindungen, wie in Tabelle 1 angegeben, identifiziert.

Tabelle 1.

Verbindung	Red. Produkt	Ausbeute %	Identifiziert durch
C_6H_5NHCHO	$C_6H_5NHCH_3$	85	Acetylderivat: Schmp. 102°, Lit.: 102° ¹² n_D^{16} der Base 1,5728, Lit.: $n_D^{16,6}$ 1,5729
$C_{10}H_7NHCHO$	$C_{10}H_7NHCH_3$	82	Pikrat: Schmp. 144 bis 147° Lit.: 145° ⁹ Chlorhydrat: Schmp. 182 bis 183°, Lit.: 182 bis 183° ⁹
$C_6H_5CH_2CHCOOH$ NHCHO	$C_6H_5CH_2CHCH_2OH$ NHCH ₃	73	Analyse: $C_{10}H_{15}ON$ Ber. Gef. C H C H 72,68 9,16 72,87 9,21

Synthese des DL-N-Methyl-β-phenyl-alaninols.

α -Chlor-β-phenyl-propionsäure¹⁰: 5,2 g DL-Phenylalanin werden in 150 ml konz. Salzsäure und 140 ml Wasser gelöst und die Lösung von 4,6 g Natriumnitrit in 6 ml Wasser während 2 Stdn. eingerührt. Nach weiterem 3stündigen Rühren wird ausgeäthert, die ätherische Lösung mit Sodälösung geschüttelt,

⁶ E. Fischer und W. Schoeller, Liebigs Ann. Chem. **357**, 2 (1907).

⁷ F. K. Kleine, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **22**, 327 (1896).

⁸ C. Liebermann und P. Jacobson, Liebigs Ann. Chem. **211**, 42 (1881).

⁹ Beilstein **12**, 1273.

¹⁰ S. Kanao, Chem. Zbl. **1938 II**, 1580.

diese mit etwas Zinkstaub entfärbt und nach dem Ansäuern mit verd. Schwefelsäure ausgeäthert. Der sirupöse Rückstand wird der Kugelrohrdestillation unterworfen. Bei 12 mm und 160 bis 180° Badtemp. geht unter teilweiser Zersetzung ein dickflüssiges, schwach gelb gefärbtes Öl über. 3,15 g.

DL-N-Methyl-phenyl-alanin. 3,15 g α -Chlor- β -phenyl-propionsäure werden in der Kälte mit 4,75 ml 33%iger Methyaminlösung versetzt. Nach 2wöchigem Stehen schieden sich 0,4 g Kristalle ab, die aus Wasser umkristallisiert einen Schmp. von 249 bis 252° zeigen (Lit.: 252 bis 254°¹¹). Die Abscheidung weiterer Säure zog sich noch Wochen hinaus. 1,3 g.

DL-N-Methyl- β -phenyl-alaninäthylester. 0,3 g N-Methyl-phenyl-alanin werden mit absol. Äthylalkohol und trock. HCl verestert, der Alkohol im Vak. abgedampft, der Rückstand tropfenweise mit Natronlauge versetzt und die jeweils entstehende trübe Lösung ausgeäthert. Nach Destillation im Kugelrohr (135 bis 150°/12 mm) 0,3 g farbloses Öl.

DL-N-Methyl- β -phenyl-alaninol. Eine Lösung von 0,3 g des Esters in 15 ml absol. Äther wird zu einer Lösung von 0,25 g LAH in 50 ml Äther zutropfen gelassen; nach halbstündigem Erhitzen zersetzt man mit 0,6 ml Wasser und extrahiert die Hydroxyde mit Äther. Der Rückstand, 0,2 g weiße Kristalle. Aus Petroläther umkristallisiert, Schmp. 69,5 bis 70,5°. Zeigt mit dem bei der Reduktion von N-Formyl-phenyl-alanin erhaltenen Produkt keine Depression.

Reduktion der N-Carbalkoxyverbindungen.

Die Reduktion und Aufarbeitung erfolgte wie bei den N-Formylverbindungen angegeben. Über Ausbeuten und Charakterisierung der Reduktionsprodukte siehe Tabelle 2.

Reduktion von Phenylisocyanat.

Reduktion und Aufarbeitung wie vorhin angegeben. Ausbeute an N-Methylanilin 89%.

Gef.: $n_D^{15,7}$ 1,5729, Lit.: $n_D^{16,6}$ 1,57292¹².

Acetylderivat: Schmp. 102°, Lit.: 102°¹².

Reduktion von D,L-Phenylalanin-N-carbonsäureanhydrid.

Die Darstellung des N-Carbonsäureanhydrids erfolgte nach Curtius¹³.

3,34 g Anhydrid (0,0175 Mole) werden in eine Soxhlethülse gefüllt und zu einer Lösung von 1,65 g LAH (0,0432 Mole) in 200 ml absol. Äther extrahiert. In 2 bis 3 Stdn. ist das N-Carbonsäureanhydrid völlig in Lösung gegangen. Von diesem Zeitpunkt an wurde noch weitere 20 Stdn. auf dem Wasserbad bei leichtem Sieden gehalten. Die milchig trübe Reaktionslösung wurde langsam mit 3,5 ml Wasser versetzt, wobei noch überschüssiges LAH zerstört und die Metallkomplexe hydrolysiert werden. Das so erhaltene

¹¹ Z. Biochem. 27, 493 (1910).

¹² Beilstein 12, 136, 245.

¹³ Ber. dtsch. chem. Ges. 55, 1543 (1922).

Tabelle 2.

Verbindung	Red. Produkt	Ausbeute %	Identifiziert durch
$C_6H_5NHCOOC_2H_5$	$C_6H_5NHCH_3$	88,5	Acetylderivat: Schmp. 102° , Lit.: 102^{12} $n_D^{20,4}$ der Base 1,5692, Lit.: $n_D^{21,2}$ 1,5702
$C_6H_5CH_2NHCOOC_2H_5$	$C_6H_5CH_2NHCH_3$	79	Chlorhydrat: Schmp. 174 bis 177° , Lit.: 174 bis 175^{14}
H₃C H₃COOC NCH₂COOH $(CH_3)_2NCH_2CH_2OH$		87	Pikrolonat: Schmp. 196 bis 198° (Zers.), Lit.: um 197° (Zers.) ¹⁵
			Analyse: C ₁₄ H ₁₉ O ₆ N ₅
			Ber. Gef.
			N N
			19,82 20,00

breiige Reaktionsprodukt wurde in eine Soxhlethülse gefüllt und mit dem durchfiltrierten Äther 2 bis 3 Tage extrahiert. Nach dem Abdampfen des Äthers hinterblieben 2,6 g braunes, von Kristallen durchsetztes Öl. Durch Destillation im Kugelrohr (80 bis $105^\circ/0,03$ mm) wurden 2,1 g farbloses Öl gewonnen, das bald erstarrte.

0,5 g des Destillates wurden in 20 ml Alkohol gelöst und mit einer Lösung von 0,9 g Pikrolonsäure in 75 ml Alkohol vereinigt. Nach kurzer Zeit fiel ein feinkristallines Pikrolonat aus, das aus viel Alkohol umgelöst wurde. 0,8 g gelbe Nadeln. Schmp. 207° u. Zers. (unkorr.). Da die Analyse für das Vorliegen des Phenylalaninol-pikrolonates sprach, wurde DL-Phenylalaninäthylester mit LAH reduziert¹⁶. Das Pikrolonat des so gewonnenen Phenylalaninols zeigte mit dem obigen keine Depression.

$C_{19}H_{21}O_6N_5$. Ber. C 54,98, H 5,10. Gef. C 54,74, H 5,17.

Aus der Mutterlauge konnten 0,3 g orangefarbige, derbe Kristalle isoliert werden, die über 160° sinterten und von 175 bis 180° schmolzen. Nach 2maligem Umlösen aus Alkohol wurden 0,2 g orangefarbige Kristalle erhalten, die im Kofler bei langsamem Erhitzen über 160° schmelzen, dann teilweise in Blättchen wieder erstarren und bei 179 bis 180° schmelzen. Das aus dem vorhin beschriebenen synthetischen N-Methyl-phenylalaninol

¹⁴ Beilstein 12, 1019.

¹⁵ Beilstein 24, 52.

¹⁶ P. Karrer, P. Portmann und M. Suter, Helv. chim. Acta 31, 1617 (1948).

gewonnene Pikrolonat zeigte dasselbe Schmelzverhalten und gab mit dem obigen keine Depression.

Zur Isolierung des N-Formyl-phenylalanins wurden die Hydroxyde nach der Ätherextraktion in verd. Schwefelsäure gelöst und die wäßr. Lösung mit Äther extrahiert. Nach dem Abdampfen des Äthers verblieb nur wenig grauer Rückstand, dem ein Geruch nach Ameisensäure anhaftete. Aus Äther umgelöst, wurden 64 mg einer alkalilöslichen Verbindung gewonnen, die bei 165° schmolz. Mit synthetischem N-Formyl-phenylalanin keine Depression.

$C_{10}H_{11}O_3N$. Ber. C 62,15, H 5,74. Gef. C 61,95, H 5,94.

Reduktion von Palmitinsäureamid und Stearinsäureamid.

0,0075 Mole des Amids (2 g) werden zu einer Lösung von 0,6 g LAH (0,0158 Mole) in 50 ml Äther extrahiert und nach Beendigung der Extraktion noch weitere 20 Stdn. bei leichtem Sieden gehalten. Nach der Zersetzung mit Wasser werden die Hydroxyde mit Äther erschöpfend extrahiert. Der nach dem Verdampfen des Äthers verbleibende Rückstand erstarrte in beiden Fällen beim Abkühlen sofort zu einer wachsartigen, schwach basisch riechenden Masse. Zur Reinigung über das Chlorhydrat wurde in Alkohol aufgenommen, mit 1 ml konz. Salzsäure versetzt und im Vak. zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde aus Alkohol und Äther umkristallisiert.

Chlorhydrat von	Ausbeute %	Schmp.	Cl	
			Ber.	Gef.
Cetylamin	83	Ab 120° Sintern, 150 bis 165° Schmelzen ¹⁷	12,74	12,83
Octadecylamin	88	Ab 120° Sintern, 156 bis 160° Schmelzen	11,53	11,79

Die Analysen wurden von Dr. G. Kainz im mikroanalytischen Laboratorium des Instituts durchgeführt.

¹⁷ H. P. Teunissen, Chem. Zbl. 1927 II, 236, findet gleiches Schmelzverhalten.