

1803. H. Böhme, R. Broese und G. Driesen

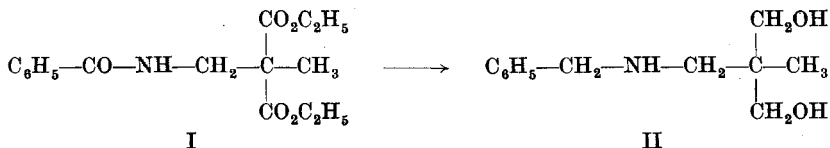
Über neuartige γ -Aminoalkohole*)

Aus dem Pharmazeutisch-chemischen Institut der Universität Marburg/Lahn

(Eingegangen am 30. Juli 1959)

γ -Aminoalkohole dürften in pharmakologischer Hinsicht Interesse verdienen, scheinen bisher allerdings nur wenig untersucht worden zu sein. Als Ausgangsmaterial für sehr verschiedenartig substituierte Vertreter dieser Verbindungsklassen boten sich die kürzlich von uns beschriebenen¹⁾ sowie zum Teil auf anderem Wege von *H. Hellmann* und *G. Haas*²⁾ etwa gleichzeitig gewonnenen, durch Acylamidomethyl- oder Diacylimidomethyl-Gruppen substituierten β -Dicarbonylverbindungen, bei welchen sich Stickstoff und Carbonyl- oder Carboxylgruppe in 1,3-Stellung befinden, so daß bei der Reduktion die Bildung von γ -Aminoalkoholen zu erwarten war.

Der durch Umsetzung von Benzamido-chlormethan und Methylmalonsäurediäthylester gewonnene Methyl-benzamidomethyl-malonester (I) reagierte, wie vermutet³⁾, mit überschüssigem Lithiumaluminiumhydrid in ätherischer Suspension unter Reduktion der beiden Carboxalkylreste zu primären Alkoholgruppen, gleichzeitig wurde der Benzoylrest in die Benzylgruppe übergeführt. Es entstand 2-Methyl-2-benzylaminomethyl-propandiol-(1,3) (II), ein farbloses, viskoses, im Hochvakuum unzersetzt destillierbares Öl, dessen Hydrochlorid in farblosen, bitter schmeckenden Nadeln kristallisierte, während das Pikrat gelbe Nadeln bildete.



Analog wurde aus Äthyl-benzamidomethyl-malonsäure-diäthylester das homologe 2-Äthyl-2-benzylaminomethyl-propandiol-(1,3) erhalten und als Hydrochlorid in kristallisierter Form isoliert. Methyl-benzamidomethyl-acetessigsäure-äthylester (III) lieferte in entsprechender Weise das durch eine sekundäre und eine primäre Alkoholgruppe charakterisierte 2-Methyl-2-benzylaminomethyl-butan-

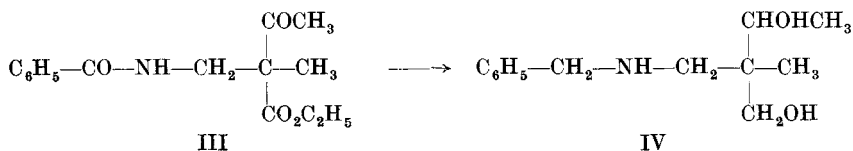
*) Herrn Prof. Dr. K. W. Rosenmund zum 75. Geburtstag gewidmet.

¹⁾ *H. Böhme* und *F. Eiden*, Dtsch. Bundes-Pat. 1 025 883 der *Farbwerke Hoechst AG.* vom 23. 11. 1955; C1958, 14 173; *H. Böhme*, *R. Broese* und *F. Eiden*, Chem. Ber. 92, 1258 (1959); *H. Böhme*, *R. Broese*, *A. Dick*, *F. Eiden* und *D. Schünemann*, Chem. Ber. 92, 1599 (1959).

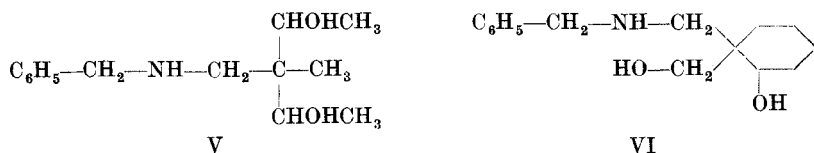
²⁾ Chem. Ber. 90, 1357 (1957); Dtsch. Bundes-Pat. 1 034 644 der *Farbenfabriken Bayer AG.* vom 26. 9. 1956.

³⁾ Vgl. *W. G. Brown*, Org. Reactions 6, 469 (1951).

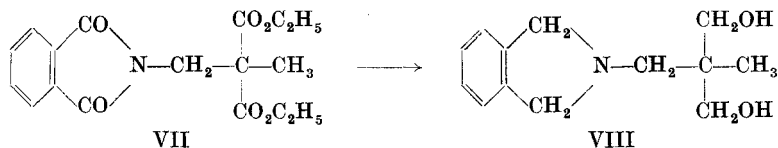
diol-(1,3) (IV), ein farbloses, sehr viskoses Öl, das durch Hochvakuumdestillation gereinigt werden konnte; wieder kristallisierte das Hydrochlorid in farblosen und das Pikrat in gelben Nadeln.

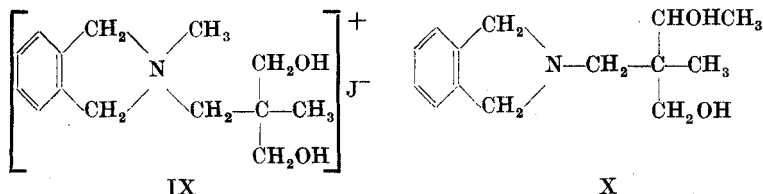


Aus dem durch Umsetzung von Methyl-acetylaceton und Benzamidochlormethan gewonnen 3-Methyl-3-benzamidomethyl-acetylaceton wurde mit Lithiumalanat 3-Methyl-3-benzylaminomethyl-pentandiol-(2,4) (V) gewonnen; diese durch zwei sekundäre Alkoholgruppen charakterisierte Substanz war ein farbloses, viskoses Öl, das bei der Umsetzung mit Chlorwasserstoff das in farblosen Nadeln kristallisierende Hydrochlorid lieferte. 2-Benzamidomethyl-cyclohexanon-(2)-carbonsäure-(1)-äthylester ließ sich schließlich durch Reduktion in 2-Oxymethyl-2-benzylaminomethyl-cyclohexanol (VI) überführen, dessen Hydrochlorid gleichfalls in farblosen Nadeln zu erhalten war.

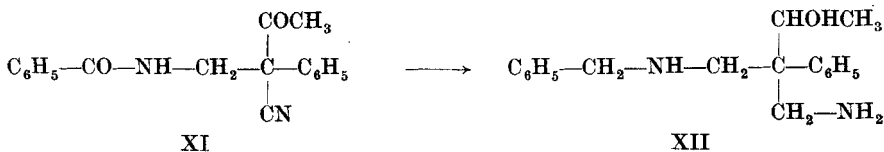


Ausgehend von den Umsetzungsprodukten des Phthalimido-chlormethans mit β -Dicarbonylverbindungen¹⁾ haben wir anschließend in analoger Weise 1,3-Diole dargestellt, die in 2-Stellung durch einen Isoindolin-N-methyl-Rest substituiert sind. Methyl-phthalimidomethyl-malonsäure-diäthylester (VII) lieferte z. B. 2-Methyl-2-(isoindoliny-methyl)-propandiol-(1,3) (VIII), das genau wie sein Hydrochlorid in Form farbloser Nadeln kristallisierte; durch Methylierung mit Methyljodid wurde das quartäre Isoindoliniumsalz (IX) in gleichfalls farblosen Nadeln erhalten. Methyl-phthalimidomethyl-acetessigsäure-äthylester wurde bei der Reduktion mit Lithiumalanat in das durch eine primäre und eine sekundäre Alkoholgruppe charakterisierte 2-Methyl-2-(isoindoliny-methyl)-butandiol-(1,3) (X) übergeführt, ein farbloses, viskoses, im Hochvakuum unzersetzt destillierbares Öl; wieder kristallisierte das Hydrochlorid sowie das durch Umsetzung mit Methyljodid gewonnene, quartäre Isoindolinium-jodid in farblosen Nadeln.





In analoger Weise wie die bisher beschriebenen Monoamino- γ,γ' -dioxy-Verbindungen ließen sich schließlich auch Monooxy- γ,γ' -diamino-Verbindungen gewinnen. Aus Phenyl-benzamidomethyl-acetessigsäure-nitril¹⁾ (XI) gewannen wir durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid in einer Stickstoffatmosphäre beispielsweise 1-Amino-2-phenyl-2-benzylaminomethyl-butanol-3 (XII), ein auch im Hochvakuum nicht unzersetzt destillierbares Öl, dessen Dihydrochlorid und Sulfat als Monohydrate kristallisierten.



Beschreibung der Versuche

2-Methyl-2-benzylaminomethyl-propandiol-(1,3) (II)

Zu einer Suspension von 7,0 g Lithiumalanat unter 100 ml absol. Äther, die sich in einem 500-ml-Dreihalskolben mit KPG-Rührer, Rückflußkühler und Tropftrichter befand, wurden unter Rühren 14,7 g Methyl-benzamidomethyl-malonsäure-diäthylester (I) in 200 ml absol. Äther getropft, wobei der Äther durch die Reaktionswärme in schwaches Sieden kam. Nach vollendeter Zugabe wurde noch 1 Std. lang auf dem Wasserbad unter Rückfluß erhitzt und anschließend unter Kühlen mit Eis-Kochsalz-Mischung sowie Rühren 25 ml Wasser zugetropft. Die ausgeschiedenen Metallhydroxyde wurden mittels Nutsche abgesaugt und dreimal mit je 50 ml Äther ausgewaschen. In die vereinigten äther. Lösungen wurde nach dem Trocknen über Natriumsulfat unter Eiskühlung Chlorwasserstoff eingeleitet. Das sich ölig abscheidende Hydrochlorid wurde abgetrennt und erstarrte nach dem Trocknen i. Vak. über Kaliumhydroxyd. Schmp. 155° (aus Alkohol/Äther), farblose Nadeln, löslich in Wasser und Alkohol, Ausb. 7,0 g (59% d.Th.).

$\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{ClNO}_2$ (245,7) Ber.: C 58,65 H 8,21 N 5,70 Cl 14,43
Gef.: „ 57,94 „ 8,20 „ 6,04 „ 14,73

Die freie Base II wurde durch Zugabe von Natronlauge zur wäßrigen Lösung des Hydrochlorids und Ausäthern, Trocknen über Kaliumcarbonat und Destillation bei 10^{-2} Torr aus einem Luftbad von 104–108° als farbloses, viskoses, in Alkohol und Äther lösliches Öl erhalten.

$\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ (209,3)
Ber.: 3 akt. H., gef.: 2,8 (Tschugaeff-Zerewitinoff).

Pikrat durch Vereinigung ätherischer Lösungen von II und Pikrinsäure. Gelbe Nadeln (aus Isopropanol), löslich in Wasser, siedenden Alkoholen und Essigester, unlöslich in Äther, Schmp. 123°.

$\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_9$ (438,4) Ber.: C 49,31 H 5,06 N 12,78
Gef.: „ 49,60 „ 5,30 „ 12,58

2-Äthyl-2-benzylaminomethyl-propandiol-(1,3)-hydrochlorid wurde analog aus 6,4 g Äthyl-benzamidomethyl-malonester und 3,8 g Lithiumalanat unter Äther dargestellt. Farblose, bitter schmeckende Kristalle, löslich in Alkohol und Wasser, Schmp. 132° (aus Äthanol-Äther), Ausb. 4,0 g (77% d. Th.).

$C_{13}H_{22}ClNO_2$ (259,8)	Ber.: C 60,10	H 8,54	Cl 13,65	N 5,39
	Gef.: „ 60,18	„ 8,55	„ 14,02	„ 5,40

2-Methyl-2-benzylaminomethyl-butandiol-(1,3) (IV)

Aus 13,2 g Methyl-benzamidomethyl-acetessigsäure-äthylester (III) in 150 ml absol. Äther und 7,5 g Lithiumalanat unter 150 ml absol. Äther wurden nach Ausfällen als Hydrochlorid, Zugabe von Natronlauge sowie Destillation unter 10^{-2} Torr aus einem Luftbad von 108–110° 5,0 g (47% d. Th.) der Base IV als farbloses, sehr dickflüssiges Öl erhalten.

Hydrochlorid durch Einleiten von Chlorwasserstoff in die eisgekühlte, äther. Lösung der Base. Nach Trocknen über Kaliumhydroxyd i. Vak. und Umkristallisieren aus Äthanol/Äther farblose, bitter schmeckende Nadeln, löslich in Wasser und heißem Alkohol. Schmp. 108°.

$C_{13}H_{22}ClNO_2$ (259,8)	Ber.: C 60,10	H 8,54	Cl 13,65	N 5,39
	Gef.: „ 60,19	„ 8,50	„ 13,18	„ 5,26

Pikrat durch Vereinigung äther. Lösgn. von V und Pikrinsäure. Gelbe Nadeln, unlöslich in Äther und Benzol, löslich in siedendem Alkohol und Essigester, Schmp. 149° (aus Isopropanol).

$C_{19}H_{24}N_4O_9$ (452,4)	Ber.: C 50,44	H 5,34	N 12,38
	Gef.: „ 50,05	„ 5,40	„ 12,58

3-Methyl-3-benzylaminomethyl-pentandiol-(2,4) (V)

Die aus 2,3 g Natriumdraht unter 100 ml absol. Äther und 11,4 g Methyl-acetylaceton hergestellte Natriumverbindung wurde mit einer Suspension von 16,9 g Benzamidochlormethan in 50 ml Äther versetzt und 2 Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt. Man trennte vom ausgeschiedenen Natriumchlorid, verdampfte das Lösungsmittel und erhitze zur Entfernung flüchtiger Anteile 1 Std. unter 10^{-1} Torr auf 100°. Die hinterbleibenden 21,0 g (88% d. Th.) rohes Methyl-benzamidomethyl-acetylaceton waren ein viskoses, rotbraun gefärbtes Öl, das sich in Äther schwer, leicht hingegen in Alkohol und Dioxan löste. 12,3 g davon wurden in 50 ml Dioxan gelöst und nach dem Verdünnen mit 150 ml Äther zu 5,0 g Lithiumalanat unter 100 ml Äther getropft. Die nach Beendigung der Umsetzung und Ausfällung der Metallhydroxyde durch Wasserzusatz hinterbleibende äther. Lösung wurde mehrmals mit In-Salzsäure extrahiert. Aus der wäßrigen Phase wurde anschließend durch Alkali die Base in Freiheit gesetzt, in Äther aufgenommen und über Kaliumcarbonat getrocknet. Bei der anschließenden Destillation unter 10^{-2} Torr gingen 7,0 g (59% d. Th.) V als farbloses, sehr viskoses Öl aus einem Luftbad von 83–85° über.

Hydrochlorid durch Einleiten von Chlorwasserstoff in die eisgekühlte, äther. Lösung der Base. Nach Trocknen über Kaliumhydroxyd i. Vak. und Umkristallisieren aus Isopropanol farblose, bitter schmeckende Nadeln, Schmp. 164°.

$C_{14}H_{24}ClNO_2$ (273,8)	Ber.: C 61,41	H 8,84	Cl 12,95	N 5,12
	Gef.: „ 61,27	„ 9,02	„ 12,61	„ 5,07

2-Oxymethyl-2-benzylaminomethyl-cyclohexanol (VI)

Aus 15,1 g 2-Benzamidomethyl-cyclohexanon-(2)-carbonsäure-(1)-äthylester und 5,7 g Lithiumalanat unter 250 ml absol. Äther wurden nach Ausfällung der Metallhydroxyde durch Wasserzugabe und Trocknen der äther. Lösung über Natriumsulfat durch Einleiten von Chlorwasserstoff, Trocknen über Kaliumhydroxyd i. Vak. und Umkristallisieren aus

Isopropanol 7,1 g (50% d. Th.) des Hydrochlorids vom Schmp. 156° erhalten. Farblose Nadeln, leicht löslich in Wasser und siedendem Isopropanol.

$C_{15}H_{24}ClNO_2$ (285,8)	Ber.: C 63,04	H 8,46	Cl 12,41	N 4,90
	Gef.: „ 63,54	„ 8,74	„ 12,58	„ 4,68

2-Methyl-2-(isoindoliny-methyl)-propandiol-(1,3) (VIII)

16,1 g Methyl-phthalimidomethyl-malonsäure-diäthylester (VII) wurden in 50 ml Dioxan gelöst, 100 ml Äther zugefügt und das Ganze zu 9,5 g Lithiumalanat unter 150 ml absol. Äther getropft. Nach üblichem Aufarbeiten wurde in die zuvor über Natriumsulfat getrocknete äther. Lösung unter Eiskühlung Chlorwasserstoff eingeleitet, das ausgefallene ölige Hydrochlorid i. Vak. über Kaliumhydroxyd getrocknet sowie anschließend aus Äthanol/Aceton umkristallisiert. Farblose Nadeln, löslich in Wasser und Alkohol, schwer löslich in Aceton, Äther und Chloroform. Schmp. 106°, Ausb. 7,0 g (56% d. Th.).

$C_{13}H_{20}ClNO_2$ (257,8)	Ber.: C 60,57	H 7,82	Cl 13,76	N 5,43
	Gef.: „ 60,26	„ 8,02	„ 13,75	„ 5,38

Zur Darstellung der freien Base VIII wurde die wäßrige Lösung des Hydrochlorids mit Natronlauge versetzt, die ausgeschiedenen Kristalle abgesaugt und aus Äthanol/Petroläther umkristallisiert. Farblose Nadeln, löslich in Alkohol, wenig löslich in Äther und Wasser, sehr wenig in Petroläther, die unter 10^{-2} Torr aus einem Luftbad von 90° sublimieren. Schmp. 113°.

$C_{13}H_{19}NO_2$ (221,3)	Ber.: C 70,55	H 8,65	N 6,32
	Gef.: „ 70,34	„ 8,76	„ 6,09

Jodmethylat (IX): Aus einer Lösung von 1,1 g VIII und 1,4 g Methyljodid in 2 ml Äthanol schieden sich nach mehrtägiger Aufbewahrung im Einschlußrohr 1,5 g (83% d. Th.) farbloser Nadeln aus, leicht löslich in Wasser und siedenden Alkoholen. Schmp. 155° (aus Äthanol).

$C_{14}H_{22}JNO_2$ (363,2)	Ber.: C 46,29	H 6,10	J 34,94	N 3,86
	Gef.: „ 45,86	„ 6,15	„ 35,14	„ 4,00

2-Methyl-2-(isoindoliny-methyl)-butandiol-(1,3) (X)

15,2 g Methyl-phthalimidomethyl-acetessigsäure-äthylester wurden in 50 ml Dioxan gelöst, 100 ml absol. Äther zugefügt und das Ganze zu 8,5 g Lithiumalanat unter 100 ml absol. Äther getropft. Nach üblichem Aufarbeiten wurde in die zuvor über Natriumsulfat getrocknete äther. Lösg. Chlorwasserstoff eingeleitet, das ausgefallene, ölige Hydrochlorid i. Vak. über Natriumhydroxyd getrocknet, sowie anschließend aus Äthanol/Aceton umkristallisiert. Farblose Nadeln, löslich in Alkohol und Wasser, schwerlöslich in Aceton sowie Äther. Schmp. 146°, Ausb. 9,0 g (67% d. Th.).

$C_{14}H_{22}ClNO_2$ (271,8)	Ber.: C 61,87	H 8,16	Cl 13,05	N 5,15
	Gef.: „ 61,91	„ 8,44	„ 13,09	„ 5,28

Die freie Base X wurde durch Zugabe von Natronlauge zur wäßrigen Lösung des Hydrochlorids, Ausäthern, Trocknen über Kaliumcarbonat und Destillation bei 10^{-2} Torr aus einem Luftbad von 118—120° als farbloses, viskoses Öl erhalten.

Jodmethylat: Ein Gemisch von 2,3 g X und 3,0 g Methyljodid blieb mehrere Tage im Einschmelzrohr stehen und kristallisierte vollständig durch. Durchsichtige glänzende Blättchen, Schmp. 145° (aus Äthanol/Äther), Ausbeute 3,0 g (80% d. Th.).

$C_{15}H_{24}JNO_2$ (377,3)	Ber.: C 47,75	H 6,41	J 33,64	N 3,72
	Gef.: „ 47,73	„ 6,57	„ 33,78	„ 3,88

1-Amino-2-phenyl-2-benzylaminomethyl-butanol-(3) (XII)

Zu 3,8 g Lithiumalanat unter 250 ml absol. Äther wurden unter Durchleiten von trockenem Stickstoff und Rühren 12,0 g α -Phenyl- α -benzamidomethyl-acetessigsäurenitril (XI) in Portionen von 0,5 bis 1,0 g gegeben, wobei jeweils leichtes Aufschäumen zu beobachten war, der Kolbeninhalt sich aber nicht wesentlich erwärmte. Nach vollendeter Zugabe blieb das Ganze noch 1 Std. bei Zimmertemp. stehen, dann wurde 15 Min. unter Rückfluß erhitzt, anschließend erkalten gelassen und unter Kühlung mit Eis-Kochsalz und Rühren 16 ml Wasser zugetropft. Nach erfolgter Zerlegung des überschüssigen Lithiumalanats wurden noch 50 ml 20%ige Natronlauge zugetropft, die Ätherschicht abgetrennt, dreimal mit je 50 ml Äther ausgeschüttelt und die vereinigten Ätherauszüge über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Verdampfen des Äthers hinterblieb die Base XII als gelbbraunes, zähes, auch im Hochvakuum nicht destillierbares Öl.

Das Dihydrochlorid wurde durch Einleiten von Chlorwasserstoff in die eisgekühlte äther. Lösg. der Base dargestellt. Schmp. 122° (aus Äthanol/Äther), Ausb. 10,0 g (65% d. Th.).

$C_{18}H_{26}Cl_2N_2O \cdot H_2O$ (375,3)	Ber.: C 57,61	H 7,52	Cl 18,89	N 7,47
	Gef.: „ 58,15	„ 7,83	„ 18,40	„ 7,51

Aus dem Dihydrochlorid wurde durch Umsetzung mit Silbersulfat das Sulfat gewonnen.

$C_{18}H_{26}N_2O_5S \cdot H_2O$ (400,5)	Ber.: C 53,99	H 7,05	SO ₄ 23,99
	Gef.: „ 54,31	„ 7,24	„ 24,30

Anschrift: Prof. Dr. H. Böhme, Pharmaz.-chem. Institut der Univ. Marburg/Lahn, Marbacher Weg 6.

1804. Felix Zymalkowski

Die katalytische Hydrierung von Chinolinaldehyden in Gegenwart von Aminen*)

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Kiel

Direktor: Prof. Dr. O.-E. Schultz

(Eingegangen am 5. August 1959)

Eine beliebte und immer wieder sich bewährende Methode zur Alkylierung von Aminen ist deren katalytische Hydrierung in Gegenwart von Carbonylverbindungen. Man kennt diese präparative Möglichkeit ebenso lange, wie es gut wirkende Hydrierungskatalysatoren gibt. Bereits vor mehr als 30 Jahren wurde sie durch die Schulen v. Brauns, Rosenmunds, Kindlers und Skitas systematisch untersucht; später ergänzten zahlreiche andere Forscher die Anfangsergebnisse, verbesserten die Reaktionsbedingungen und erprobten neue Katalysatoren. Die Methode ist also gut durchgearbeitet. Die Grenzen ihrer Leistungsfähigkeit treten immer dann in Erscheinung, wenn entweder das Ausgangsamin wenig Neigung zeigt, mit der als Alkylierungsmittel gedachten Carbonylverbindung zu reagieren, oder wenn

*) Meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. Rosenmund, zum 75. Geburtstag in Verehrung gewidmet.