

Ludwig Schusteritz und Horst Baganz

Beitrag zur Kenntnis der Ritter-Reaktion

Aus den Forschungslaboratorien der Nordmark-Werke GmbH., Uetersen/Holst.

(Eingegangen am 24. Oktober 1968)

Durch Ritter-Reaktion erhält man aus den Carbinolen **1** und **2** sowie dem Styrol-Derivat **3** je nach den Reaktionsbedingungen die Amine **7** oder **8**, deren Konstitutionen durch Abbaureaktionen und NMR-Spektren bewiesen wurden.

Im Rahmen einer Studie über die anorexigene Wirksamkeit von Amphetaminabkömmlingen mit zunehmender Methylsubstitution in der Seitenkette stellte sich uns auch das Problem der Synthese des 2-Amino-2-methyl-3-phenyl-butans (**7**). *Christol* et al.¹⁾ hatten bereits versucht, diese Verbindung über eine Ritter-Reaktion²⁾ aus 2-Methyl-3-phenyl-butanol-(2) (**1**) darzustellen, wollen dabei jedoch überraschenderweise nicht das dem Carbinol **1** entsprechende Amin **7**, sondern das 2-Amino-3-methyl-2-phenyl-butan (**8**) erhalten haben. Darüber hinaus soll auch aus 3-Methyl-2-phenyl-butanol-(2) (**2**) sowie aus [1.2-Dimethyl-propenyl]-benzol (**3**) über die Ritter-Reaktion gleichfalls Amin **8** als alleiniges Reaktionsprodukt entstanden sein. Diese Autoren deuten das ungewöhnliche Verhalten durch die Annahme, daß von den im ersten Schritt der Ritter-Reaktion entstandenen Carbonium-Ionen **A** instabil sei und sich in **B** umlagere.

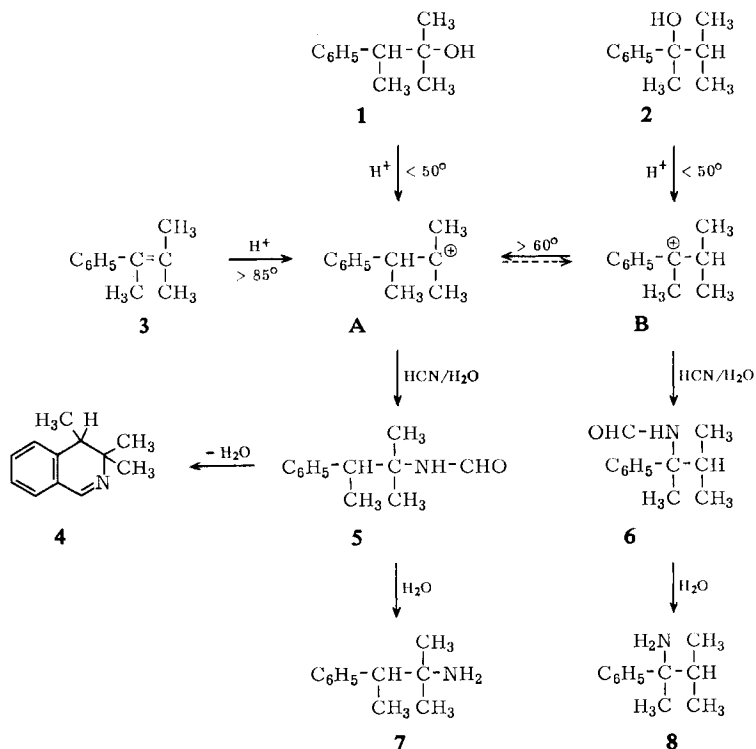
Auch wir haben die Carbinole **1** und **2** der Ritter-Reaktion unterworfen, dabei jedoch im Gegensatz zu *Christol* et al. die den Carbinolen jeweils entsprechenden Amine erhalten, also auch Amin **7**, dessen Existenz bezweifelt wurde.

Es hat sich allerdings gezeigt, daß der Verlauf der Umsetzung stark von den Reaktionsbedingungen, insbesondere von der Temperatur abhängig ist. Unterhalb 50° verläuft die Ritter-Reaktion insoweit „normal“, als sich aus den Carbinolen **1** und **2** auch die entsprechenden Amine **7** und **8** bilden. Im höheren Bereich (etwa 85–100°) wird dagegen sowohl aus **1** und **2** als auch aus dem Styrol-Derivat **3**, das bei niedriger Temperatur nicht reagiert, ausschließlich **7** erhalten.

1) 1a) *H. Christol, A. Laurent und M. Mousseron*, Bull. Soc. chim. France **1961**, 2313;

1b) *H. Christol, A. Laurent und M. Mousseron*, Bull. Soc. chim. France **1961**, 2319.

2) *J. J. Ritter und P. P. Minieri*, J. Amer. chem. Soc. **70**, 4045 (1948); *J. J. Ritter und J. Kalish*, ebenda **70**, 4048 (1948). Eine Zusammenstellung der wichtigsten Literatur über die Ritter-Reaktion findet sich in: *H. Krauch und W. Kunz*, Reaktionen in der Organischen Chemie, 3. Aufl., S. 507, Dr. A. Hüthig Verlag GmbH, Heidelberg 1966; *C. H. Eugster, L. Lechner und E. Jenny*, Helv. chim. Acta **46**, 543 (1963).



Die Amine **7** und **8** sind chemisch und physikalisch einander so ähnlich, daß die Identifizierung über Siedepunkte oder die Schmelzpunkte der Salze und Derivate leicht zu Irrtümern Anlaß geben kann. Erst die Misch-Schmelzpunkte lassen eine deutliche Unterscheidung zwischen den beiden Aminen zu, ein Umstand, dem *Christol* et al. bei ihren Untersuchungen nicht genügend Beachtung geschenkt haben dürften. Chemisch läßt sich die Konstitution der Amine **7** und **8** durch Diazotierung beweisen, die jeweils zu den entsprechenden Ausgangscarbinolen **1** bzw. **2** führt. Auch die UV- und IR-Spektren von **7** und **8** zeigen kaum Unterschiede. Lediglich im IR-Spektrum von **8** weisen die Doppelbanden bei 1152 und 1196/cm sowie bei 1370 und 1383/cm auf das Vorliegen einer Isopropylgruppe hin. Zweifelsfreie Aussagekraft haben die NMR-Spektren³⁾ der durch präparative Gaschromatographie⁴⁾ getrennten Amine **7** ($t_R = 10.3$ Min.) und **8** ($t_R = 10.8$ Min.). So zeigt **7** für die α,α -Dimethylgruppe ein Singulett bei $\tau = 8.94$ (6), die β -ständige Methylgruppe durch Kopplung mit dem Nachbarproton ein Dublett bei $\tau = 8.68$ (3, $J = 3.2$ Hz) und das Methinproton ein Quartett bei $\tau = 7.32$ (1, $J = 3.2$ Hz). Die Bande der primären Aminogruppe fällt mit dem MethylDublett fast zusammen und erscheint bei $\tau = 8.77$ (2). Die Protonen der Phenylgruppe schließlich sind kaum aufgelöst und zeigen fast ein Singulett bei $\tau = 2.77$ (5).

³⁾ In CDCl_3 aufgenommen (TMS innerer Standard). τ -Werte in ppm. s = Singulett, d = Dublett, q = Quartett, sp = Septett und m = Multiplett.

⁴⁾ Säule $20' \times 3/8''$ Al, 30% SE 30 auf Chromosorb W, 220° , 200 ccm He/Min.

Amin **8** zeigt ein hierzu charakteristisch verschiedenes NMR-Spektrum. So spalten die Methylgruppen der Isopropylgruppe nicht wie zu erwarten in ein Dublett, sondern infolge magnetischer Nichtäquivalenz in ein Quartett bei $\tau \approx 9.21$ (6, $J = 3.5$ Hz) auf, eine Erscheinung, die bei Verknüpfung einer Isopropylgruppe mit einem asymmetrischen Kohlenstoffatom häufig beobachtet wird⁵⁾. Die α -Methylgruppe zeigt ein Singulett bei $\tau = 8.39$ (3), das Methinproton ein Septett bei $\tau = 7.99$ (1, $J = 3.5$ Hz) und die Aminogruppe ein Singulett bei $\tau = 8.55$ (2). Schließlich absorbieren die Phenylprotonen in einem reich strukturierten Multipllett zwischen $\tau = 2.55 - 2.95$.

Aus den Ansätzen zur Herstellung von **7** isoliert man stets in geringen Mengen das Isochinolinderivat **4**, das über eine Bischler-Napieralski-Reaktion⁶⁾ nur aus dem als Zwischenprodukt auftretenden Formamidderivat **5** möglich ist. Bei geeigneter Substitution im Phenylring stellt diese Reaktion eine präparative Methode zur Synthese von Isochinolinderivaten dar⁷⁾.

Aus den Ergebnissen müssen wir schließen, daß unterhalb 50° die aus den Carbinolen **1** und **2** entstehenden Carbonium-Ionen **A** und **B** beständig sind und erst mit steigender Temperatur unter Hydridverschiebung bevorzugt das energieärmere, tertiär alkylverzweigte Carbonium-Ion **A** entsteht, das oberhalb 85° ausschließlich zu Amin **7** führt.

Beschreibung der Versuche

Die IR-Spektren wurden mit dem Beckman IR 8 und die NMR-Spektren bei 100 MHz mit dem Varian HA 100 bei Raumtemp. gegen Tetramethylsilan als inneren Standard gemessen. Die UV-Spektren wurden mit dem Spectronic 505 (Bausch & Lomb) aufgenommen. Die Schmelzpunkte wurden mit dem Heiztisch-Mikroskop nach Kofler ermittelt und sind korrigiert.

2-Amino-3-methyl-2-phenyl-butan (**8**): In ein Gemisch von 13 ccm Eisessig und 2 ccm Propionsäure wurden unter Rühren und Eiskühlung in 12 Min. 6.0 g (122 mMol) fein gepulvertes *Natriumcyanid* bei 2–8° eingetragen und anschließend eine Lösung von 13 ccm Eisessig und 14 ccm *Schwefelsäure* (96proz.) in 14 Min. bei einer 25° nicht übersteigenden Innentemp. zugeotropft. Nach Entfernen des Kühlbades wurden 16.4 g (100 mMol) *3-Methyl-2-phenyl-butanol-(2)* (**2**) innerhalb von 5 Min. zugesetzt (Temp.-Anstieg von 11 auf 27°). Nach Zugabe von 60 ccm 2*n* H₂SO₄ wurde das gebildete **6** durch 8stdg. Erhitzen auf 106° verseift und aus der Lösung durch Extraktion mit Methylenechlorid 2.3 g Styrol-Derivat **3** abgetrennt. Anschließend wurde mit 50 ccm konz. Ammoniak **8** als Base freigesetzt und mit Methylenechlorid extrahiert. Destillation i. Vak. ergab 4.5 g (27.6%) farblose Flüssigkeit vom Sdp.₂₅ 115–117°; n_D^{25} 1.5147 (Lit.^{1b)}: Für ein als **8** bezeichnetes Produkt Sdp.₂₀ 107–109°.

IR (Film): $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 1152, 1196; 1370, 1383/cm.

NMR (CDCl₃; $c \approx 380$ $\mu\text{Mol}/\text{ccm}$): $(\text{CH}_3)_2\text{C} \begin{array}{l} \diagup \\ \text{q} \end{array} \tau 9.21$ (6, $J = 3.5$ Hz); $\alpha\text{-CH}_3$ s 8.39 (3); $\beta\text{-tert. H}$ sp 7.99 (1, $J = 3.5$ Hz); NH₂ s 8.55 (2); arom. H m von 2.55 bis 2.95 ppm (5).

C₁₁H₁₇N (163.1) Ber. C 80.90 H 10.50 N 8.58 Gef. C 80.98 H 10.67 N 8.67

⁵⁾ H. Suhr, Anwendungen der Kernmagnetischen Resonanz in der Organischen Chemie, S. 42, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg 1965; A. Schönberg und K. Praefcke, Chem. Ber. **99**, 2371 (1966), und Literaturzusammenstellung Zit.¹⁰⁾ daselbst.

⁶⁾ A. Bischler und B. Napieralski, Ber. dtsh. chem. Ges. **26**, 1903 (1893).

⁷⁾ H. Wollweber und R. Hiltmann, Angew. Chem. **72**, 1001 (1960).

⁸⁾ Erscheint infolge magnetischer Nichtäquivalenz nicht als Dublett sondern als Quartett.

Pikrat: Schmp. 203–205°. Benzoyl-Derivat: Schmp. 109–110° (Lit.^{1b}); Schmp. 110°. Hydrogentartrat: Schmp. 160–161.5°.

8 wurde durch Diazotierung in das Carbinol **2** übergeführt. 2-3,5-Dinitrobenzoat: Schmp. und Misch-Schmp. mit aus authent. **2** hergestelltem Derivat 225–226°.

2-Amino-2-methyl-3-phenyl-butan (**7**)

a) *Unter optimalen Bedingungen:* In eine Lösung von 82.0 g (0.5 Mol) 2-Methyl-3-phenyl-butanol-(2) (**1**) in 130 ccm Eisessig wurden unter Rühren und Wasserkühlung 30.0 g (0.61 Mol) Natriumcyanid bei einer 40° nicht übersteigenden Innentemp. allmählich eingetragen und dann 158 g (\cong 86 ccm; 1.55 Mol) 96proz. Schwefelsäure unter weiterer Wasserkühlung so zuge tropft, daß die Reaktionstemp. 60° nicht überstieg. Anschließend hielt man noch 1 Stde. auf 100–102° Innentemp. Die Verseifung des entstandenen **5** und die Isolierung von **7** wurden in der für **8** beschriebenen Weise durchgeführt. Ausb. 64.3 g (79.0%) farblose Flüssigkeit vom Sdp.₂₀ 110–112°; n_D^{20} 1.5158.

NMR (CDCl₃; $c \approx 200 \mu\text{Mol/ccm}$): α,α -Dimethyl s τ 8.94 (6); β -CH₃ d 8.68 (3, $J = 3.2$ Hz); tert. H q 7.32 (1, $J = 3.2$ Hz); NH₂ s 8.77 (2); arom. H fast s 2.77 ppm (5).

C₁₁H₁₇N (163.1) Ber. C 80.90 H 10.50 N 8.58 Gef. C 80.84 H 10.59 N 8.64

Pikrat: Schmp. 203–205° (Misch-Schmp. mit **8**-Pikrat 194–196°). Benzoyl-Derivat: Schmp. 109–110° (Misch-Schmp. mit **8**-Benzoyl-Derivat 97–101°); Formyl-Derivat (**5**): Schmp. 82–83°. Hydrogentartrat: Schmp. 161–163°.

b) *Nach der Arbeitsweise von Christol et al.¹¹:* Zu 16.2 g (0.25 Mol) Kaliumcyanid und 16.4 g (0.1 Mol) **1** in 75 ccm Di-n-butyläther wurden in 21 Min. unter Wasserkühlung 30 ccm 96proz. Schwefelsäure getropft (Temp.-Anstieg auf 47°) und 1 Stde. auf 50° gehalten. Die Verseifung und Isolierung von **7** wurde in der für **8** beschriebenen Weise durchgeführt. Ausb. 2.54 g (15.6%) farblose Flüssigkeit vom Sdp.₁₀ 102–103°. Das nach Methode b) erhaltene Produkt erwies sich in allen Eigenschaften (NMR, Schmelz- und Misch-Schmelzpunkte der Derivate) mit dem nach a) gewonnenen **7** als identisch. Das nach a) und b) erhaltene **7** wurde mit HNO₂ zum Carbinol **1** verkocht. Beide 3,5-Dinitrobenzoate und das aus authent. **1** gewonnene Derivat waren ebenfalls identisch in Schmp. und Misch-Schmp.: 214.5–215.5°. Misch-Schmp. mit aus **8** erhaltenem 2-3,5-Dinitrobenzoat ergab jedoch eine Depression von 11°.

3.3.4-Trimethyl-3,4-dihydro-isochinolin (**4**)

a) *Als Nebenprodukt der 7-Darstellung:* Wird **7** analog der für die Darstellung von **8** angegebenen Arbeitsweise hergestellt, so erhält man bei Reaktionstemp. von 85–100° stets **4** in Mengen von 1–4% als Nebenprodukt. **4** läßt sich gut über das Hydrogentartrat abtrennen, da dieses im Gegensatz zum 7-Hydrogentartrat in Methylenchlorid gut löslich ist. Durch Destillation der freien Base i. Vak. erhält man **4** vom Sdp.₁₇ 119–120°; n_D^{22} 1.5460.

UV (CH₃OH): 257 nm.

C₁₂H₁₅N (173.1) Ber. C 83.20 H 8.73 N 8.09 Gef. C 83.31 H 8.84 N 8.12

4-Hydrochlorid: Sublimation ab 176° ohne zu schmelzen.

b) *Darstellung aus 5:* 19.1 g (0.1 Mol) **5** wurden mit 60 ccm 8n H₂SO₄ 22 Stdn. zum Sieden erhitzt. Im Reaktionsprodukt wurden mit 50 ccm 30proz. Natronlauge die Basen freigesetzt und mit Methylenchlorid extrahiert. Das erhaltene Gemisch der Basen **7** und **4** wurde über die Hydrogentartrate, wie unter a) beschrieben, getrennt. Ausb. 1.90 g (11.0%).

[488/68]