

Notiz zur Vereinfachung der Aminsynthese nach GABRIEL

Von HORST K. MÜLLER und GERHARD RIECK

Inhaltsübersicht

Die Darstellung von Phthalimido-Verbindungen aus Halogenderivaten von Kohlenwasserstoffen, Fettsäuren und Ketonen mit Phthalimid wird nach einem vereinfachten Verfahren beschrieben.

Die zur Synthese von primären Aminen erforderlichen Phthalimido-Verbindungen werden entweder nach der klassischen Methode von GABRIEL¹⁾ in der Schmelze oder nach SHEEHAN und BOLHOFER²⁾ in Dimethylformamid aus der entsprechenden Halogenverbindung und Phthalimidkalium gewonnen. Die Darstellung der reaktionsfähigen Modifikation des Phthalimidkaliums und die Aufarbeitung des Reaktionsansatzes ist verhältnismäßig aufwendig. Wohl deshalb hat diese Aminsynthese trotz ihrer Zuverlässigkeit bisher keinen Eingang in die industrielle Gewinnung therapeutisch wertvoller primärer Aminoverbindungen gefunden.

Wir untersuchten aus diesem Grunde die Möglichkeit, die Darstellung des Phthalimidkaliums und die der Phthalimidoverbindungen in einem Arbeitsgang zu vereinigen.

Die meisten der in der Tabelle aufgeführten Phthalimidoverbindungen konnten nach dem folgenden Verfahren (A) erhalten werden:

Zu entsprechenden Mengen von Phthalimid und der benötigten Halogenverbindung in Dimethylformamid wurde bei Zimmertemperatur methylalkoholische Kalilauge gegeben. Es bildete sich fein verteiltes Phthalimidkalium, das glatt reagierte.

Ist die Halogenverbindung sehr empfindlich gegen Alkali, bildet man zunächst wie oben Phthalimidkalium, um erst dann die Substanz zuzufügen (Verfahren B).

Nach Beendigung der Umsetzung wurde das Reaktionsgemisch in Wasser gegossen und die ausgefallene Phthalimidoverbindung zur Entfernung des Phthalimids kurz mit Sodalösung aufgeköcht. Die Schmelz-

¹⁾ S. GABRIEL, Ber. dtsch. chem. Ges. **20**, 2224 (1887).

²⁾ J. C. SHEEHAN und W. A. BOLHOFER, J. Amer. chem. Soc. **72**, 2786 (1950).

punkte der rohen Substanzen lagen gewöhnlich 2–4° unter denen der Literatur, doch reichte die Reinheit für eine nachfolgende Spaltung aus.

Tabelle

Nr.	Verbindung	Ausbeute % d. Th.
1	Äthyl-phthalimid ³⁾	63
2	Isopropyl-phthalimid ⁴⁾	41
3	n-Butyl-phthalimid ⁵⁾	60
4	Benzyl-phthalimid ⁶⁾	67
5	α -Phthalimido-propionsäure-isopropylester	45
6	α -Phthalimido-propiofenon ⁷⁾	85*
7	p-Jod- α -phthalimido-propiofenon ⁸⁾	68*

* nach Verfahren B.

Die Darstellung erfolgte aus den entsprechenden Bromiden, im Falle des Benzyl-phthalimids aus Benzylchlorid. α -Phthalimido-propionsäure-isopropylester wurde nach dem Umestern als α -Phthalimido-propionsäureäthylester⁹⁾ identifiziert.

Nach den erzielten Ergebnissen erscheint es möglich, die Methode auch im größeren Maßstabe anzuwenden.

Beschreibung der Versuche

Allgemeine Vorschriften

Verfahren A: Die Halogenverbindung (0,1 Mol) und 0,12 Mol Phthalimid löst man in 80 ml Dimethylformamid und versetzt unter Rühren mit einer 0,12 Mol enthaltenden Menge 4-n methylalkoholischer KOH. Es wird so lange bei 50° gerührt, bis sich das Phthalimidkalium umgesetzt hat. Nach dem Abkühlen auf Zimmertemperatur gießt man in 250 ml Wasser — sofern erforderlich — auf die entsprechende Menge Eis. Nach dem Absaugen wird der Niederschlag zum Entfernen des gleichzeitig ausgefallenen Phthalimids mit halbkonz. Sodalösung aufgeköcht und abfiltriert. Liegt der Schmelzpunkt der Substanz unter der Siedetemperatur des Wassers, läßt man abkühlen und saugt erst nach dem Erstarren ab.

Verfahren B: Ist die Halogenverbindung Alkalien gegenüber unbeständig, und sollte die Gegenwart des Methanols unerwünscht sein, verfährt man wie folgt:

³⁾ F. SACHS, Ber. dtsh. chem. Ges. **31**, 1228 (1898); G. F. WHITE, A. B. MORRISON u. E. G. E. ANDERSON, J. Amer. chem. Soc. **46**, 967 (1924).

⁴⁾ S. GABRIEL, Ber. dtsh. chem. Ges. **24**, 3106 (1891).

⁵⁾ F. SACHS, Ber. dtsh. chem. Ges. **31**, 1228 (1898).

⁶⁾ Org. Synth. **12**, 10 (1932).

⁷⁾ S. GABRIEL, Ber. dtsh. chem. Ges. **41**, 248 (1908).

⁸⁾ H. K. MÜLLER, Liebigs Ann. Chem. **599**, 65 (1956).

⁹⁾ S. GABRIEL, Ber. dtsh. chem. Ges. **38**, 634 (1905).

In einem mit Rührer und abwärts gerichtetem Kühler versehenen Dreihalskolben wird eine Lösung von 0,12 Mol Phthalimid in 80 ml Dimethylformamid auf 80–90° erwärmt und durch einen Tropftrichter die methylalkoholische KOH-Lösung hinzugegeben. Es fällt Phthalimidkalium aus, während das Methanol abdestilliert. Nach Abkühlen auf Zimmertemperatur fügt man die Halogenverbindung zu, evtl. gelöst in Dimethylformamid. Die Umsetzung erfolgt gewöhnlich spontan unter Temperaturerhöhung, anderenfalls erwärmt man auf 50° C, bis sich alles Phthalimidkalium umgesetzt hat. Die Aufarbeitung ist wie oben beschrieben.

Die Verbindungen wurden aus Alkohol umkristallisiert.

Äthyl-phthalimid

Nach A erhält man aus 10,9 g Äthylbromid und 18 g Phthalimid in 80 ml Dimethylformamid mit 30 ml 4-n-methylalkohol. KOH nach 6 Stunden Erwärmen auf 50–60° und Umkristallisieren aus Äthanol 11 g, 63% d. Th., Substanz vom Schmp. 77¹⁰⁾.

i-Propyl-phthalimid

12,3 g i-Propylbromid, 18 g Phthalimid und 30 ml 4-n-methylalkohol. KOH ergeben nach A umgesetzt in 20 Stunden bei 50–70° 7,8 g, 41% d. Th., Substanz vom Schmp. 84°.

n-Butyl-phthalimid

Aus 13,7 g n-Butylbromid, 18 g Phthalimid und 30 ml 4-n-methylalkohol. KOH werden nach A in 5 Stunden bei 50° 12,2 g, 60% d. Th., Substanz vom Schmp. 34° gebildet.

Benzyl-phthalimid

12,7 g Benzylchlorid ergeben mit 18 g Phthalimid und 30 ml 4-n-methylalkohol. KOH in 5 Stunden bei 50° nach A 15,9 g, 67% d. Th., Substanz vom Schmp. 116°.

α -Phthalimido-propionsäure-isopropylester

Aus 19,5 g α -Brom-propionsäure-isopropylester, 18 g Phthalimid und 30 ml 4-n-methylalkohol. KOH in 150 ml Dimethylformamid werden nach A bei 50° während 6 Stunden 11,8 g, 45% d. Th., Substanz vom Schmp. 66°, erhalten.

α -Phthalimido-propiophenon

Nach B wird aus 18 g Phthalimid und 30 ml 4-n-methylalkohol. KOH in 120 ml Dimethylformamid Phthalimidkalium dargestellt. Beim Zutropfen von 21,3 g α -Brom-propiophenon in 30 ml Dimethylformamid steigt die Temperatur auf 50–55°. Anschließend rührt man noch 30 Minuten bei 50°. Ausbeute 23,6 g, 85% d. Th., Substanz vom Schmp. 87°.

p-Jod- α -phthalimido-propiophenon

Aus 33,9 g p-Jod- α -brom-propiophenon, 18 g Phthalimid und 30 ml 4-n-methylalkohol. KOH erhält man nach B wie vorstehend 27,5 g, 68% d. Th., Substanz vom Schmp. 119°.

Herrn RUPRECHT PÖHLMANN danken wir für die sorgfältige Ausführung der Versuche.

¹⁰⁾ Alle Schmelzpunkte unkorrigiert.

Magdeburg, Chemisches Institut der Hochschule für Schwermaschinenbau.

Bei der Redaktion eingegangen am 29. Januar 1959.