

Zur Darstellung N-substituierter Desylamine

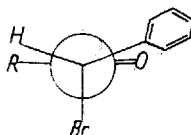
Von GÜNTHER DREFAHL, GÜNTHER HEUBLEIN, KLAUS FRITZSCHE
und RUDOLF SIEMANN

Inhaltsübersicht

Ausgehend vom 4-Nitro- und 4-Chlor-4'-methoxy-desylbromid werden durch Umsetzung mit Methyl- und Dimethylamin die entsprechenden Hydrochloride der N-substituierten Desylamine erhalten.

Ein häufig beschrittener Weg zur stereospezifischen Darstellung diastereomerer 1,2-Aminoalkohole verläuft über die Reduktion entsprechender Desylamine. In der Literatur findet man eine Reihe Methoden zur Synthese von Desylaminen^{1) 2)}, wobei die Urotropin-Methode nach MANNICH und HAHN^{3) 4)} sowie die Reduktion von α -Isonitrosoketonen⁵⁾ häufig am günstigsten verlaufen. Trotz zahlreicher Versuche gelang es bisher nicht nach den genannten Methoden 4-Nitro- bzw. 4-Chlor-4'-methoxy-desylamine sowie deren N-substituierte Derivate herzustellen.

CALAS und Mitarbeiter⁶⁾ zeigen, daß die Reaktionsfähigkeit aromatischer α -Bromketone mit Methylamin an bestimmte sterische Bedingungen geknüpft sein soll, die die Anordnung der Carbonylgruppe in einer Ebene mit dem α -Phenylring voraussetzen. Aus der untenstehenden Formelprojektion erkennt man, daß in dieser Anordnung die aminolytische Ablösung des Broms am günstigsten erfolgt.



¹⁾ A. NEUMANN, Ber. dtsh. chem. Ges. **23**, 996 (1890).

²⁾ P. W. NEBER u. G. HUH, Liebigs Ann. Chem. **515**, 238 (1935).

³⁾ C. MANNICH u. F. HAHN, Ber. dtsh. chem. Ges. **44**, 1548 (1911).

⁴⁾ G. DREFAHL u. H. CRAHMER, Ber. dtsh. chem. Ges. **91**, 750 (1958).

⁵⁾ R. PSCHORR u. F. BRÜGGEMANN, Ber. dtsh. chem. Ges. **35**, 2740 (1902).

⁶⁾ R. CALAS, R. LALANDE, P. MAURET u. J. BOISSIERAS, Compt. rend. **249**, 1902 (1959).

Da diese Voraussetzungen beim 4-Nitro- bzw. 4-Chlor-4'-methoxy-desylbromid ebenfalls erfüllt sein sollten, wurden diese Verbindungen durch Photobromierung der entsprechenden Desoxybenzoinen in Tetrachlorkohlenstoff dargestellt und in Benzol mit Methyl- und Dimethylamin bei 0° umgesetzt. Man erhält die N-substituierten Desylaminhydrochloride in 60–70proz. Ausbeute. Die aus den in Wasser gelösten Hydrochloriden mit Sodalösung freigesetzten Basen sind nur in Lösung längere Zeit haltbar und so IR-spektroskopisch zu charakterisieren.

Auch die zum Aminoketonhydrochlorid führende Reaktion der stark basischen Desylamine mit Tetrachlorkohlenstoff⁷⁾ beweist ihr Vorliegen in Lösung.

Beim Abdestillieren des Lösungsmittels — auch unter schonendsten Bedingungen — hinterbleibt stets ein zäher, brauner Rückstand, der nicht kristallin erhalten werden kann.

Besonders die 4-Nitro-4'-methoxydesylamine sind derartig instabil, daß sie nach kurzer Zeit bereits nicht mehr in die Hydrochloride überführt werden können.

Während die Reaktion der Desylbromide mit Methyl- und Dimethylamin erfolgreich verlief, waren alle Versuche einer Umsetzung mit Ammoniak negativ. Bei Raumtemperatur und Normaldruck tritt überhaupt keine Reaktion ein. Verwendet man — in homogener Phase — mit Ammoniak gesättigten Alkohol als Lösungsmittel, so erhält man bei 80–100°C im Bombenrohr stets nur harzige Produkte⁸⁾, die nicht in analysenreine Hydrochloride überführt werden konnten.

Das 4-Chlor-4'-methoxy-desylamin konnte auf anderem Wege durch Reduktion des 4-Chlor-4'-methoxy- α -oximino-desoxybenzoinen, allerdings mit sehr geringer Ausbeute dargestellt werden.

Beschreibung der Versuche

4-Nitro-4'-methoxydesylbromid (I)

0,2 Mol 4-Nitro-4'-methoxy-desoxybenzoin⁹⁾ werden in 1 l CCl₄ gelöst und unter UV-Bestrahlung¹⁰⁾ bei Raumtemperatur eine Lösung von 0,2 Mol Brom in 400 ml CCl₄ langsam zuge tropft. Nach etwa zwei Stunden ist die Reaktion beendet. Man wäscht mit Wasser, trocknet über CaCl₂ und kristallisiert das nach dem im Vakuum abgedampfte Lösungsmittel verbleibende Rohprodukt aus Petroläther um. Gelbliche Kristalle; Schmp.: 101°C; Ausbeute: 92% der Theorie.

C₁₅H₁₂NO₄Br (350,18) ber.: C 51,44; H 3,45; N 4,00;
gef.: C 51,58; H 3,41; N 4,08.

⁷⁾ G. DREFAHL u. G. HEUBLEIN, J. prakt. Chem. [4] **20**, 323 (1963).

⁸⁾ HOUBEN-WEYL, 58, Bd. 11/1, G. Thieme Verlag, Stuttgart 1958.

⁹⁾ S. KANNO u. S. SUZUKI, J. Pharm. Soc. Japan. **71**, 1247 (1951).

¹⁰⁾ G. DREFAHL u. M. HARTMANN, Liebigs Ann. Chem. **589**, 86 (1954).

4-Nitro-4'-methoxy-desyl-methylamin-Hydrochlorid (II)

3,5 g 4-Nitro-4'-methoxydesylbromid werden mit 6 g 10proz. benzolischer Methylaminlösung unter guter Kühlung umgesetzt. Nach Beendigung der Reaktion (etwa 15 Min.) wird mit wenig Petroläther verdünnt, vom ausgefallenen Methylammoniumbromid abgesaugt und das überschüssige Methylamin bei 20 °C im Vakuum abdestilliert. Die Lösung wird abermals mit Petroläther verdünnt und daraus mit HCl-gesättigtem Äther das Hydrochlorid gefällt. Zur Reinigung löst man das Hydrochlorid in Wasser, versetzt mit Sodalösung und nimmt die freie Base sofort in Äther auf. Nach dem Trocknen der Ätherlösung mit Na_2SO_4 wird das Hydrochlorid mit HCl-Äther unter Eiskühlung gefällt und zweimal aus Dimethylformamid umkristallisiert. Hellgelbe Kristalle; Schmp.: 225 °C; Ausbeute: 62% der Theorie.

$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot \text{HCl}$ (336,8) ber.: C 57,0; H 5,05; N 8,55;
gef.: C 57,07; H 5,03; N 8,77.

4-Nitro-4'-methoxy-desyl-dimethylamin-Hydrochlorid (III)

3,5 g 4-Nitro-4'-methoxydesylbromid werden mit 9 g einer 10proz. benzolischen Dimethylaminlösung analog der vorstehenden Versuchsbeschreibung umgesetzt und aufgearbeitet. Nach dem Umfällen wird das Hydrochlorid aus Isopropanol umkristallisiert. Gelbe Kristalle; Schmp.: 209 °C; Ausbeute: 58% der Theorie.

$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot \text{HCl}$ (350,8) ber.: C 58,25; H 5,42; N 7,98;
gef.: C 58,24; H 5,53; N 8,18.

4-Chlor-4'-methoxy-desylbromid (IV)

Das 4-Chlor-4'-methoxy-desoxybenzoin wird aus p-Chlorphenylessigsäurechlorid und Anisol durch FRIEDEL-CRAFTS-Reaktion in CS_2 mit 45% Ausbeute erhalten. Diese Verbindung wurde von S. S. JENKINS¹¹⁾ erstmalig auf anderem Wege dargestellt. 0,2 Mol 4-Chlor-4'-methoxy-desoxybenzoin werden in CCl_4 mit Br_2 analog der Darstellung von I umgesetzt und aufgearbeitet. Aus Petroläther oder Alkohol umkristallisiert erhält man weiße Kristalle. Schmp.: 108 °C; Ausbeute: 93% der Theorie.

$\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{ClBr}$ (339,7) ber.: C 53,2; H 3,56; Br 23,6;
gef.: C 53,01; H 3,65; Br 22,7.

4-Chlor-4'-methoxy-desyl-methylamin-Hydrochlorid

0,01 Mol IV werden analog der Herstellung von II mit 0,02 Mol benzolischer Methylaminlösung zur Reaktion gebracht. Aus Isopropanol weiße Kristalle; Schmp.: 247 °C; Ausbeute: 68% der Theorie.

$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{NO}_2\text{Cl} \cdot \text{HCl}$ (326,3) ber.: C 58,8; H 5,21; N 4,3; Cl 21,78;
gef.: C 59,06; H 5,34; N 4,1; Cl 21,22.

4-Chlor-4'-methoxy-desyl-dimethylamin-Hydrochlorid

Aus IV analog der Herstellung von III. Farblose Kristalle aus Isopropanol; Schmp.: 217 °C; Ausbeute: 63% der Theorie.

$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{NO}_2\text{Cl} \cdot \text{HCl}$ (340,3) ber.: C 60,0; H 5,58; N 4,12; Cl 20,88;
gef.: C 59,5; H 5,82; N 4,05; Cl 19,71.

¹¹⁾ S. S. JENKINS, J. Amer. chem. Soc. **55**, 703 (1933).

4-Chlor-4'-methoxy- α -oximino-desoxybenzoin (V)

Zu 13 g (0,05 Mol) 4'-Chlor-4-methoxy-desoxybenzoin in 300 ml absolutem Alkohol werden nach gelindem Erwärmen der Lösung 1,2 g Natrium und später 6–7 g iso-Amylnitrit gegeben und 15 Min. erwärmt. Der Alkohol wird im Vakuum abdestilliert und der Rückstand mit 200 ml Wasser versetzt. Die Lösung wird filtriert mit Essigsäure angesäuert und die ausfallende Isonitrosoverbindung aus Benzol umkristallisiert. Weiße Kristalle; Schmp.: 152 °C; Ausbeute: 45% der Theorie.

$$\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{NO}_3\text{Cl} \quad (289,8)$$

ber.: C 62,2; H 4,18; N 4,83;

gef.: C 62,45; H 4,27; N 5,05.

Reduktion von V

a) 1,4 g V in 15 ml Alkohol wird bei 50 °C mit 5,6 g SnCl_2 in 13 ml HCl etwa 1 Stunde stehengelassen. Man kühlt auf 0 °C ab, macht mit eiskalter NaOH schwach alkalisch und äthert sofort aus. Nach Abdampfen des Äthers bleibt ein braunes, zähes Öl, aus dem sich durch Umkristallisieren das Aminoketon isolieren läßt. Schmp.: 148 °C; Ausbeute: 10% der Theorie.

b) 2,4 g V in 40 ml absolutem Alkohol, der 1,8 g trockenes HCl-Gas enthält, werden mit 1,5 g 10proz. Pd-Kohle versetzt. Die Reduktion ist bei Normaldruck nach 12 Stunden beendet. Nach Abdestillieren des Alkohols gewinnt man aus dem harzigen Hydrochlorid die freie Base, die aus Benzol umkristallisiert bei 147 °C schmilzt. Ausbeute: 13% der Theorie.

Jena, Institut für Organische Chemie und Biochemie der Friedrich-Schiller-Universität.

Bei der Redaktion eingegangen am 10. Juni 1965.