

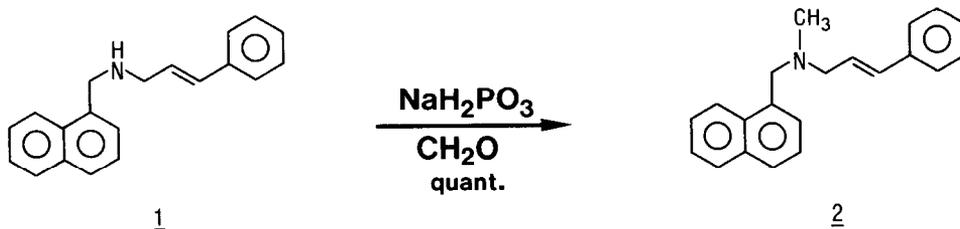
REDUKTIVE METHYLIERUNG PRIMÄRER UND SEKUNDÄRER AMINE MIT HILFE VON FORMALDEHYD UND SALZEN DER PHOSPHORIGEN SÄURE

H. Loibner*, A. Pruckner, und A. Stütz

SANDOZ Forschungsinstitut, Brunnerstraße 59, A-1235 Wien, Österreich

Summary: Salts of phosphorous acid were found to be useful alternative reducing agents for the reductive methylation of amines.

Im Zuge unserer synthetischen Arbeiten zur Herstellung von antifungal wirksamen Verbindungen vom Typ Naftifin 2^{1,2)} fanden wir, daß Salze der phosphorigen Säure geeignete Reduktionsmittel bei der Methylierung von Aminen mit Formaldehyd sind. Während im sauren Milieu Amine mit $\text{CH}_2\text{O}/\text{H}_3\text{PO}_3$ in einer Mannich-Reaktion zu Aminophosphonsäuren reagieren³⁾, entstehen im schwach sauren bis alkalischen Bereich (pH ca. 5 bis 9) tertiäre Methylamine in ausgezeichneter Ausbeute.



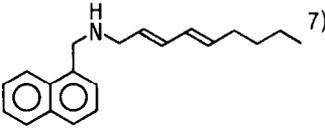
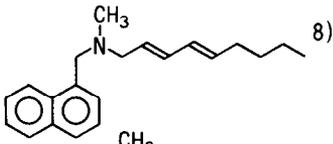
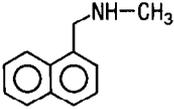
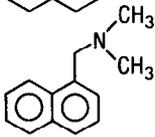
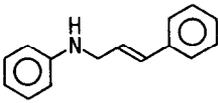
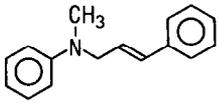
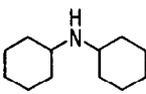
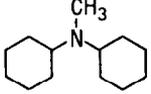
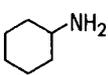
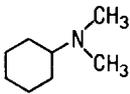
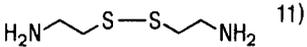
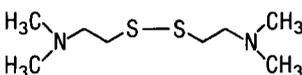
Die folgende Arbeitsvorschrift zur Herstellung von 2 demonstriert die Einfachheit der Reaktionsführung und Aufarbeitung:

2 mmol 1⁴⁾ werden in 10 ml einer 1N NaH_2PO_3 -Lösung aufgenommen und 10 ml Dioxan als Lösungsmittel hinzugefügt. Nach Zugabe von 10 mmol einer wäßrigen Formaldehydlösung wird 10 min auf 60° C erwärmt. Zur Aufarbeitung wird mit wäßriger Natronlauge alkalisiert, mehrmals mit Äther extrahiert, die organische Phase getrocknet und im Vakuum eingedunstet. 2 wird als Öl in quantitativer Ausbeute (GC-Reinheit: 94.5 %) erhalten.

Die breite Anwendbarkeit wird durch Beispiele in der Tabelle belegt. Hervorzuheben ist die problemlose und selektive N-Methylierung von Cystamin ohne Beeinträchtigung der Disulfidbindung (GC-Reinheit des Rohproduktes 99.5 %). Bei Verwendung der Standardmethode $\text{NaCNBH}_3/\text{CH}_2\text{O}$ ⁵⁾ verläuft diese Reaktion weniger einheitlich (Rohausbeute 55 %, GC-Reinheit 60 %, mehrere Nebenprodukte).

Über die Selektivität dieser Methode gegenüber mehreren, unterschiedlich reaktiven Aminogruppen in einem Molekül (z.B. bei Aminoglykosiden) wird gesondert berichtet werden⁶⁾.

TABELLE

Substrat	Reaktionszeit und -temp.	Produkt	isolierte Ausbeute
 7)	10 min/60° C	 8)	92 %
	10 min/60° C		96 %
	10 min/20° C		86 %
 9)	5h/100° C		90 %
	10 min/60° C		80 %
	30 min/60° C		92 % ¹⁰⁾
 11)	20 min/70° C		88 %

LITERATUR UND KOMMENTARE

- 1) A. Georgopoulos et al., *Antimicrob. Agents Chemother.* **1981**, 386-389
- 2) D. Berney und K. Schuh, *Helv. Chim. Acta* **61**, 1262-1273 (1978).
- 3) E. Griffith, M. Grayson, *Topics in Phosphorous Chemistry*, J. Wiley & Sons., Vol. 8, S. 527 (1976) und Folgezitate.
- 4) Hergestellt aus 1-Naphthylmethylamin und Zimtaldehyd über die Schiffbase und anschließende Reduktion mit NaBH₄; Fp: 155-157° (Hydrochlorid); zur reduktiven Alkylierung kann mit gleichem Erfolg auch das Hydrochlorid eingesetzt werden.
- 5) Analog. R.F. Borch, A.I. Hassid, *J.Org. Chem.* **37**, 1673 (1972); Cystamin/NaCNBH₃/CH₂O wurde im Verhältnis 1/4/13 eingesetzt.
- 6) H. Loibner, W. Streicher, in Vorbereitung.
- 7) Hergestellt aus 1-Naphthylmethylamin und trans,trans-2,4-Nonadienal analog zu 1; Fp: 147-154° (Hydrochlorid).
- 8) ÖI NMR (CDCl₃): δ = 8.2 - 8.4 (m, 1H), 7.7 - 7.9 (m, 2H), 7.3 - 7.6 (m, 4H), 5.5 - 6.4 (m, 2 olef. H), 3.87 (s, 2H, Ar-CH₂-N), 3.12 (d, J = 7 Hz, N-CH₂-CH=), 2.20 (s, N-CH₃), 1.9 - 2.2 (m, 2H), 1.1 - 1.5 (m, 4H), 0.9 (m, 3H); C₂₁H₂₇N, Ber.: C: 85.95, H: 9.28 N: 4.77. Gef.: C: 85.60, H: 9.46, N: 4.75.
- 9) Die Reaktionslösung wurde vor dem Erwärmen mit NaOH auf pH 13 gebracht.
- 10) Ausbeutebestimmung mittels GC und Vergleich mit externem Standard.
- 11) Als Substrat wurde das Dihydrochlorid eingesetzt; nach der Zugabe der CH₂O-Lösung wurden noch 2 Äquivalente wäbr. NaOH zugetropft und dann erwärmt.