

REDUKTIVE AMINIERUNG VON PHENYLACETYL-CARBINOLEN MITTELS NATRIUMBORHYDRID

J. WEICHET, J. HODROVÁ und L. BLÁHA

Forschungsinstitut für Pharmazie und Biochemie, Prag

Eingegangen am 4. November 1960

Phenylacetylcarbinol* (*Ila*), *p*-Fluorphenylacetylcarbinol (*Ilb*) und *m*-Hydroxyphenylacetylcarbinol (*Ilc*) wurden in Gegenwart von Methylamin, Äthanolamin und *n*-Butylamin mit Natriumborhydrid durch reduktive Aminierung in die entsprechenden Aminoalkohole übergeführt. Unter anderem wurden auch beide Formen des 1-*p*-Fluorphenyl-2-methylamino-propan-1-ol (*IIlb*) dargestellt.

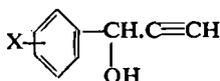
Eines der möglichen Darstellungsverfahren für Ephedrin beruht bekanntlich auf der reduktiven Aminierung von Phenylacetylcarbinol in Gegenwart von Methylamin, wobei als Katalysator kolloides Platin^{1,2}, Raney-Nickel³ oder aktiviertes Aluminium⁴ dienen kann. Kolloides Platin ist besonders zur Reduktion von (-)-Phenylacetylcarbinol vorteilhaft, da bei seiner Verwendung keine Racemisierung größeren Ausmaßes eintritt und vor allem nicht Pseudoephedrin, d. i. das *threo*-Isomer, entsteht. Vom technologischen und ökonomischen Gesichtspunkt ist es allerdings weniger günstig.

Um die Verwendungsmöglichkeiten anderer Reduktionsmittel bei der Darstellung von Aminoalkoholen vom Typ des Ephedrins durch reduktive Aminierung zu sondieren, stellten wir Versuche mit Natriumborhydrid an. Wir fanden, daß dieses Agens sowohl zur reduktiven Aminierung von (\pm)-Phenylacetylcarbinol (*Ila*) als auch der analogen kernsubstituierten Phenylacetylcarbinole *Ilb* und *Ilc* sowie des auf mikrobiologischem Wege^{2,5} gewonnenen optisch-aktiven (-)-Phenylacetylcarbinols gleich gut geeignet ist.

Bei der Verwendung von Natriumborhydrid kam es zu keiner Racemisierung größeren Ausmaßes, der Verlauf der reduktiven Aminierung war jedoch weniger stereospezifisch als beim katalytischen Verfahren mit kolloidem Platin und es entstand ein Gemisch der *erythro*- und *threo*-Formen der entsprechenden Aminoalkohole im Mengenverhältnis von ungefähr 3–4 : 1. Die Benützung des Natriumborhydrids war insbesondere vom präparativen Gesichtspunkt wegen des einfachen Arbeitsverfahrens und der guten Ausbeuten von Vorteil, denn das Gemisch der beiden Formen des Aminoalkohols wird je nach der Qualität des verwendeten Phenylacetylcarbinols in Ausbeuten von 80% und mehr erhalten.

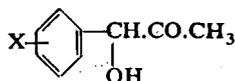
* Sofern keine genaue Bezeichnung angegeben ist, handelt es sich immer um die racemischen Formen.

Reduktive Aminierung von Phenylacetylcarbinolen

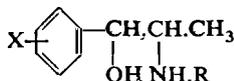


Ia, b, c

- a, X = H
b, X = *p*-F
c, X = *m*-OH



IIa, b, c



- IIIa, X = H, R = CH₃
b, X = *p*-F, R = CH₃
c, X = *m*-OH, R = CH₃

- d, X = H, R = CH₂CH₂OH
e, X = H, R = CH₂CH₂CH₂CH₃

Als Amine benützten wir bei der reduktiven Aminierung des Phenylacetylcarbinols (IIa) Methylamin, Äthanolamin und *n*-Butylamin und gewannen auf diese Weise außer Ephedrin und Pseudoephedrin *N*-(β -Hydroxyäthyl)norephedrin (III*d*) und *N*-Butylnorephedrin (III*e*), die bereits früher nach anderen Verfahren dargestellt worden waren⁶⁻¹⁰.

Im ersten Fall, d. h. bei der Darstellung von Ephedrin, verwendeten wir zur Reaktion sowohl racemisches Phenylacetylcarbinol, als auch optisch-aktives (-)-Phenylacetylcarbinol. Bei der Umsetzung mit der racemischen Form isolierten wir beide isomeren Aminoalkohole, d. h. Ephedrin und Pseudoephedrin, in dem schon erwähnten Mengenverhältnis. Bei den Versuchen mit (-)-Phenylacetylcarbinol erprobten wir auch die Brauchbarkeit des nach dem Gärverfahren gewonnenen technischen Produktes, des sog. „Ketols“, das etwa 30% (-)-Phenylacetylcarbinol enthält.

Weiter wandten wir die reduktive Aminierung mit Methylamin auf *p*-Fluorphenylacetylcarbinol (II*b*) und *m*-Hydroxyphenylacetylcarbinol (II*c*) an. Im Falle des *m*-Hydroxyephedrins (III*c*), das ebenfalls bereits früher beschrieben wurde¹¹, stimmten die Eigenschaften der erhaltenen Verbindung mit den Literaturangaben überein. Vom *p*-Fluorephedrin (III*b*) konnten wir beide Formen isolieren.

Für das durch katalytische Reduktion von 1-*p*-Fluorphenyl-2-methylaminopropan-1-on gewonnene *p*-Fluorephedrin-hydrochlorid wird von Kraft und Dengel ein Smp. von 222° angegeben¹². Wir erhielten bei der reduktiven Aminierung von *p*-Fluorphenylacetylcarbinol aus der Rohbase ein Hydrochlorid, das nach wiederholtem Umkristallisieren aus Alkohol einen Smp. von 220–225° aufwies. Als wir es jedoch neuerlich in die Base überführten, kristallisierten zum Teil Nadeln vom Smp. 114° (A) aus, die ein Hydrochlorid vom Smp. 170° lieferten. Aus dem öligen Anteil der Base erhielten wir ein Hydrochlorid vom Smp. 234° und aus diesem wieder eine Base vom Smp. 76° (B). Auf Grund analoger Eigenschaften schlossen wir, daß in Verbindung A die *threo*-Form, d. i., *p*-Fluor-pseudoephedrin, und in Verbindung B die *erythro*-Form, d. i. *p*-Fluorephedrin, vorliegt. Um diese Annahme zu erhärten, führten wir die reduktive Aminierung der Verbindung II*b* mit kolloidem Platin durch,

bei der bekannterweise ausschließlich die *erythro*-Form entsteht^{1,2}. Wir erhielten tatsächlich ein Hydrochlorid, das bereits im Rohzustand bei 231–234° schmolz und mit dem Hydrochlorid B identisch war.

Die für die reduktiven Aminierungen benötigten Phenylacetylcarbinole *Ia–c* stellten wir durch Hydratisierung der Phenyläthynylcarbinole *Ia–c* nach der schon früher für einen ähnlichen Fall angewandten Methode¹³ dar. Die Phenyläthynylcarbinole *Ia–c* gewannen wir aus den entsprechenden Aldehyden durch Anlagerung von Acetylen im Medium von flüssigem Ammoniak in Gegenwart von Natriumacetylid¹⁴.

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte, die im elektrischen Mikroblook bestimmt wurden, und die Siedepunkte sind nicht korrigiert.

Phenyläthynylcarbinole I

m-Hydroxyphenyläthynylcarbinol (Ic) wurde analog Phenyläthynylcarbinol¹³ und *p*-Fluorphenyläthynylcarbinol¹⁵ dargestellt, nur bei der Isolierung und Reinigung wurde anders vorgegangen.

Das bei der Addition von Acetylen an *m*-Hydroxybenzaldehyd im Medium von flüssigem Ammoniak erhaltene Reaktionsgemisch, aus dem sich beim Stehen über Nacht praktisch das gesamte Ammoniak verflüchtigt hatte, wurde mit Eis zersetzt und mit 2*N*-HCl angesäuert. Das Reaktionsprodukt wurde mit Äther ausgeschüttelt, die vereinigten Ätherauszüge mit der kleinstmöglichen Menge gesättigter Natriumchloridlösung bis zur neutralen Reaktion gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Äthers wurde der Rückstand aus Benzol umkristallisiert; Ausbeute 74%, Smp. 101–104°; die Analysenprobe schmolz bei 104° (Benzol). Für C₉H₈O₂ (148,2) berechnet: 72,97% C, 5,44% H; gefunden: 72,94% C, 5,56% H.

Phenylacetylcarbinole II

Die Hydratisierung der Äthynylcarbinole erfolgte analog der Darstellung des Phenylmethylacetylcarbinols¹³.

Phenylacetylcarbinol (IIa), Sdp. 124–126°/14 mm, *n*²⁰ 1,5330, wurde in einer Ausbeute von 66,5% erhalten, seine Eigenschaften stimmten mit den Literaturangaben^{16,17} überein.

p-Fluorphenylacetylcarbinol (IIb), Sdp. 115–116°/8 mm, *n*²⁰ 1,5095, wurde auf analoge Weise in 77,5%iger Ausbeute gewonnen. Für C₉H₉FO₂ (168,2) berechnet: 64,27% C, 5,39% H, 11,30% F; gefunden: 64,51% C, 5,33% H, 11,71% F.

m-Hydroxyphenylacetylcarbinol (IIc) wurde nach dem gleichen Verfahren dargestellt. Der nach dem Verdampfen des Äthers erhaltene Rückstand (90%) vom Smp. 80–98° wurde zur Analyse mehrmals aus Benzol umkristallisiert; Smp. 98°. Für C₉H₁₀O₃ (166,2) berechnet: 72,97% C, 5,44% H; gefunden: 72,94% C, 5,56% H.

Aminoalkohole III

Die reduktive Aminierung der Phenylacetylcarbinole *Ia–c* mit Natriumborhydrid erfolgte in allen Fällen auf gleiche Weise, die Isolierung der Reaktionsprodukte war jedoch mit Rücksicht auf deren unterschiedliche Eigenschaften von Fall zu Fall verschieden. Als Beispiel sei die reduktive Aminierung des *p*-Fluorphenylacetylcarbinols beschrieben.

7,5 g *p*-Fluorphenylacetylcarbinol wurden in 50 ml Methanol gelöst, bei 0–5° mit 15 ml wässriger 36%iger Methylaminlösung versetzt und die Lösung bei 0–10° durch allmählichen Zusatz von im ganzen 1,5 g Natriumborhydrid im Laufe von 25 Minuten reduziert. Das Reaktionsgemisch wurde hierauf noch 1 Std. bei Laboratoriumstemperatur gerührt, mit 5 g Kalium-

carbonat versetzt und das überschüssige Methylamin und der Hauptanteil des Methanols wurden im Vakuum der Wasserstrahlpumpe abdestilliert. Nach Zusatz von 20 ml Wasser wurde das Reaktionsprodukt mit Äther (3 mal 40 ml) ausgeschüttelt, die vereinigten Ätherauszüge mit wasserfreiem Kaliumcarbonat getrocknet und unter Eiskühlung mit trockenem Chlorwasserstoffgas bis zur sauren Reaktion gesättigt. Das sich abscheidende rohe Hydrochlorid (7,1 g, 81%) schmolz bei 195–205°.

Das Hydrochlorid wurde in einem kleinen Volumen Wasser gelöst und aus der Lösung wurden durch Zusatz von überschüssiger Kalilauge die zugehörigen Basen ausgeschieden und mit Äther (3 mal 20 ml) aufgenommen. Nach dem Trocknen und Abdestillieren des Äthers kristallisierte der Rückstand bis zum nächsten Tag teilweise aus. Beim Absaugen wurden 1,5 g Base vom Smp. 112–114° (A) erhalten. Nach dem Umkristallisieren aus Wasser oder Cyclohexan schmolz das so gewonnene *p*-Fluorpseudoephedrin bei 114°. Für $C_{10}H_{14}FNO$ (183,2) berechnet: 65,54% C, 7,70% H, 10,37% F, 7,64% N; gefunden: 65,86% C, 8,05% H, 10,83% F, 7,52% N.

Das aus der Base bereitete Hydrochlorid besaß nach dem Umkristallisieren aus Aceton einen Smp. von 170° (farblose Nadeln). Es ist in Wasser und Alkohol sehr leicht löslich. Für $C_{10}H_{15}ClFNO$ (219,7) berechnet: 16,14% Cl; gefunden: 16,09% Cl.

Die nach dem Absaugen der Base vom Smp. 114° zurückbleibenden öligen Anteile wurden mit verdünnter Salzsäure angesäuert und die Lösung im Vakuum der Wasserstrahlpumpe zur Trockene eingedampft. Das so erhaltene rohe Hydrochlorid wurde aus 90%igem Äthanol umkristallisiert. Das *p*-Fluorephedrinhydrochlorid (4,5 g) wurde hierbei in derben Kristallen vom Smp. 234° (B) erhalten. Für $C_{10}H_{15}ClFNO$ (219,7) berechnet: 54,68% C, 6,88% H, 16,14% Cl, 6,37% N; gefunden: 54,82% C, 7,12% H, 16,09% Cl, 6,17% N.

Die auf übliche Weise aus dem Hydrochlorid freigesetzte Base des *p*-Fluorephedrins schmolz nach dem Umkristallisieren aus Äther bei 76°. Für $C_{10}H_{14}FNO$ (183,2) berechnet: 65,54% C, 7,70% H, 7,66% N; gefunden: 65,40% C, 7,92% H, 7,76% N.

Aus den bei den Kristallisationen anfallenden Mutterlaugen konnten weitere Anteile der entsprechenden Stoffe isoliert werden.

Ephedrin und Pseudoephedrin. Aus 10 g Phenylacetylcarbinol und 0,6 g Natriumborhydrid wurden 9,6 g rohes Hydrochlorid gewonnen, das beim weiteren Aufarbeiten (ohne Berücksichtigung der Mutterlaugen) 5,5 g Ephedrinhydrochlorid vom Smp. 186–188° (Base schmilzt bei 76–78°) und 1,8 g Pseudoephedrin vom Smp. 117° (Hydrochlorid Smp. 164°) lieferte.

(–)-*Ephedrin.* Aus 15 g optisch-aktivem (–)-Phenylacetylcarbinol, $[\alpha]_D^{20} = -118^\circ$ (5%ige Lösung in Äthanol), hergestellt nach dem Gärverfahren^{2,5}, wurden 15,6 g rohes Hydrochlorid (77,5%) gewonnen, das nach dem Umkristallisieren aus Alkohol bei 216–217° schmolz, $[\alpha]_D^{20} = -34^\circ$ (4%ige wäßrige Lösung). Analog wurde (–)-Ephedrin auch aus technischem „Ketol“ erhalten.

m-*Hydroxyephedrin* (IIIc). Bei der Reduktion von 8,3 g *m*-Hydroxyphenylacetylcarbinol mit 1,5 g Natriumborhydrid in Gegenwart von 15 ml 36%iger Methylaminlösung wurde eine Lösung erhalten, die nach Zusatz von 5 g Kaliumcarbonat im Vakuum zur Trockene eingedampft wurde. Der Rückstand wurde mit einem Gemisch von Chloroform–Äthanol 4 : 1 (5 mal 50 ml) unter Sieden extrahiert. Der Abdampfrückstand der vereinigten Extrakte (10,5 g) wurde in 50 ml absolutem Äthanol gelöst und die trübe Lösung mit Aktivkohle filtriert. Das Filtrat wurde durch Einleiten von trockenem Chlorwasserstoff angesäuert und neuerlich zur Trockene eingedampft. Der Rückstand (6,8 g) wurde wiederholt aus Äthanol umkristallisiert, bis das *m*-Hydroxyephedrinhydrochlorid schließlich einen Smp. von 183–185°¹¹ aufwies. Für $C_{10}H_{16}ClNO_2$ (217,7) berechnet: 55,18% C, 7,40% H, 16,29% Cl, 6,43% N; gefunden: 55,29% C, 7,48% H, 16,22% Cl, 6,47% N.

N-β-*Hydroxyäthylnorephedrin* IIIId. Die reduktive Aminierung des Phenylacetylcarbinols in Gegenwart von Äthanolamin erfolgte in analoger Weise. Nach beendeter Reaktion und Abdestillieren des Methanols wurde der Rückstand mit Wasser verdünnt und die Base mit Benzol

extrahiert. Die getrockneten Benzolauszüge wurden mit alkoholischer Chlorwasserstofflösung angesäuert und die Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Aus dem öligen Rückstand kristallisierte nach dem Vermischen mit Aceton bis zum nächsten Tag N- β -Hydroxyäthylnorephedrinhydrochlorid vom Smp. 164–166° aus; die daraus auf übliche Weise freigesetzte Base schmolz bei 110°⁶⁻⁸.

N-Butylnorephedrin IIIe wurde aus Phenylacetylcarbinol und n-Butylamin dargestellt. Die hierbei isolierte Base des N-Butylnorephedrins besaß einen Smp. von 70° und das Hydrochlorid von 219–220°^{9,10}.

Bei der Darstellung von p-Fluorephedrin durch reduktive Aminierung von p-Fluorphenylacetylcarbinol in Gegenwart von Methylamin bei Verwendung von kolloidem Platin als Katalysator^{1,2} wurde folgendermaßen vorgegangen: Die Lösung von 5,1 g *Ib* in 35 ml Dibutyläther wurde mit 10 ml 36%iger wäßriger Methylaminlösung und 10 ml einer 1%igen Lösung von kolloidem Platin^{1,2} versetzt. Dieses Gemisch wurde bei Laboratoriumstemperatur unter einem Überdruck von 160 mm hydriert. Nach dem Aufhören der Wasserstoffabsorption wurde das Reaktionsgemisch auf übliche Weise aufgearbeitet, die Base in das Hydrochlorid übergeführt, dieses isoliert und frei an der Luft getrocknet; Smp. 231–234°, nach dem Umkristallisieren aus Alkohol Smp. 234° (2,7 g). Die aus dem Hydrochlorid freigesetzte Base schmolz bei 76°.

Die Analysen wurden in unserem Institut von Frl. M. Aixnerová, Frau J. Schmidtová, Frau E. Vaníčková, Frau E. Dvořáková und Frau V. Šmídová ausgeführt.

Literatur

1. Hildebrandt G., Klavehn W.: D. R. Pat. 548.459 (1932); Chem. Zentr. 1932, I, 3499.
2. BIOS 1404, Seite 5.
3. Sscriabine I.: US-Pat. 2,509 309 (1950); Chem. Abstr. 44, 9640 (1950).
4. Hildebrandt G., Klavehn W.: Brit. Pat. 360.334 (1932); Chem. Zentr. 1932, I, 739.
5. Neuberg C., Ohle H.: Biochem. Z. 128, 610 (1922).
6. Skita A., Keil F.: Ber. 63, 35 (1930).
7. Manske R. H. F., Johnson T. B.: J. Am. Chem. Soc. 51, 1907 (1929).
8. Žváček J.: Tschechoslow. Pat. 88.199 (1959).
9. Hyde J. F., Browning E., Adams R.: J. Am. Chem. Soc. 50, 2287 (1928).
10. Kanao S.: J. Pharm. Soc. Japan 50, 43 (1930).
11. I. G. Farbenindustrie: Brit. Pat. 367.951 (1932); Chem. Zentr. 1932, II, 90.
12. Kraft K., Dengel F.: Chem. Ber. 85, 577 (1952).
13. Hennion G. F., Fleck B. R.: J. Am. Chem. Soc. 77, 3253 (1955).
14. Jones R. E. H., McCombie Y. T.: J. Chem. Soc. 1942, 733.
15. Hudlický M.: diese Zeitschrift 25, 1199 (1960).
16. Auvers K. v., Ludewig H., Müller A.: Ann. 526, 143 (1936).
17. Auwers K. v.: Ber. 50, 1177 (1917).

Übersetzt von E. Hachová.

Резюме

Я. Вейхет, Я. Годрова и Л. Блага: Восстановительное аминирование фенилацетилкарбинолов с применением боргидрида натрия. Проведено восстановительное аминирование фенилацетилкарбинола (*IIa*), п-фторфенилацетилкарбинола (*IIb*) и м-оксифенилацетилкарбинола (*IIc*) в присутствии метиламина, этаноламина и н-бутиламина при применении боргидрида натрия в качестве восстановителя. Кроме других аммиоспиртов при помощи настоящего метода синтезированы обе формы 1-п-фторфенил-2-метиламинопропан-1-ола (*IIIb*).