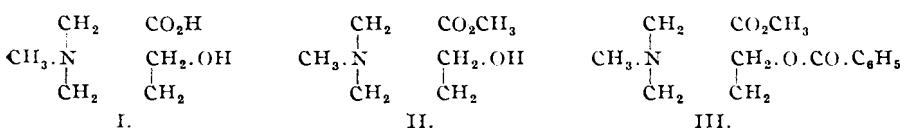


53. Otto Hromatka: Über die Synthese von Aminopropanolen, II. Mitteilung.

(Aus Wien eingegangen am 2. März 1942.)

In der I. Mitteilung¹⁾ wurde die Anlagerung von sekundären Aminen an Allylalkohol unter dem Einfluß von Alkalien beschrieben. Als Reaktionsprodukte waren 3-Amino-propanole-(1) mit tertiärer Aminogruppe entstanden. Bei der weiteren Untersuchung dieser Reaktion wurde gefunden, daß man sie auch auf Aminosäuren anwenden kann. So reagierte zum Beispiel das Natriumsalz des Sarkosins mit einer Lösung von Natriumallylat in Allylalkohol unter Bildung von *N*-[γ -Oxy-propyl]-sarkosin (I), das als Methylester (II) isoliert und als Benzoësäureester von II (III) charakterisiert wurde.



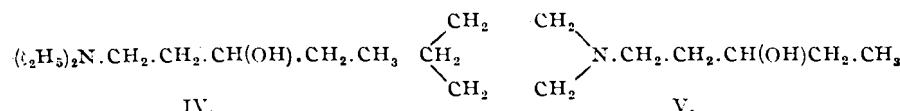
Die Verbindung III ähnelt in ihrem Aufbau insofern dem Cocain, als auch in diesem Stickstoff und alkoholisches Hydroxyl durch 3 CH_2 -Gruppen voneinander getrennt sind.

Weiterhin wurde auch das Verhalten primärer Amine bei der Reaktion mit Allylalkohol untersucht. Aus β -Phenyl-äthylamin wurde erwartungsgemäß ein Gemisch von γ -Oxy-propyl- β -phenyl-äthyl-amin und Bis-[γ -oxy-propyl]- β -phenyl-äthyl-amin erhalten.

Als Reaktionsprodukt des Anilins mit Natriumallylat wurde nur *N*- γ -Oxy-propyl-anilin²⁾ isoliert. Wahrscheinlich war aber auch das Bis-[γ -oxy-propyl]-anilin in den höhersiedenden Nebenprodukten enthalten.

Es war nun von Interesse, die beschriebene Reaktion auch mit substituierten Allylalkoholen auszuführen. Als erstes Beispiel wurde Äthyl-vinyl-carbinol herangezogen. Die Umsetzung dieses ungesättigten Alkohols mit Diäthylamin führte zum 1-Diäthylamino-pentanol-(3) (IV), einer Verbindung, die schon früher von Fourneau und Ramart-Lucas³⁾ aus 1-Chlor-pentanol-(3) und Diäthylamin erhalten worden war. Die auf beiden Wegen erhaltenen Aminoalkohole wurden in die Styphnate verwandelt, die sich durch Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt als identisch erwiesen.

Mit Piperidin liefert das Äthyl-vinyl-carbinol das 1-Piperidino-pentanol-(3) (V), das, bisher noch nicht beschrieben, aus 1-Chlor-pentanol-(3) und Piperidin erhalten wurde. Die Styphnate und die Hydrochloride des Dinitrobenzoësäureesters der auf den zwei Wegen hergestellten Produkte waren identisch.



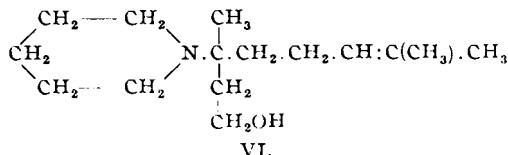
¹⁾ O. Hromatka, B. **75**, 131 [1942].

²⁾ Rindfusz u. Harnack, Journ. Amer. chem. Soc. **42**, 1721 [1920]; v. Braun u. Braunsdorf, B. **54**, 691 [1921].

³⁾ Bull. Soc. chim. France [4] **25**, 368 [1919].

Aus der Konstitution der Reaktionsprodukte des Äthyl-vinyl-carbinols ergibt sich mit Sicherheit, daß im Laufe der Umsetzung der Allylalkohole mit Aminen und Natrium keine Verschiebung der Doppelbindung in der Allylgruppe eintritt.

Als weiteres Beispiel für die Reaktion substituierter Allylalkohole wurde die Umsetzung von Geraniol mit Piperidin und Natrium untersucht. Es entstand dabei, allerdings nur in kleiner Menge, 2,6-Dimethyl-6-piperidino-octen-(2)-ol-(8) (VI), das in Form seines Pikrats isoliert wurde.



Zusammenfassend kann also gesagt werden, daß Allylalkohole ganz allgemein mit Aminen unter dem Einfluß von Alkalien reagieren und 3-Amino-propanole geben.

Beschreibung der Versuche.

N-[γ -Oxy-propyl]-sarkosin-methylester (II).

23 g Natrium wurden in 174 g Allylalkohol unter Rückflußkühlung auf dem Dampfbad gelöst und dann 44.5 g feinst gepulvertes Sarkosin zugesetzt. Die Suspension wurde am Rückflußkühler 70 Stdn. auf 108° erhitzt, wobei das Sarkosin nach und nach in Lösung ging. Das Reaktionsgemisch wurde mit 25-proz. Salzsäure kongosauer gemacht und 4-mal ausgeäthert. Die wäßr. Lösung wurde im Vak. eingedampft. Durch wiederholte Zugabe von Methanol und Abdampfen desselben im Vak. wurde der Rückstand völlig entwässert. Nach Zugabe von 500 ccm Methanol und Einleiten von 30 g Chlorwasserstoff wurde die Mischung 12 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Die erkaltete Lösung wurde mit wasserfreiem Natriumcarbonat neutralisiert, sofort abgesaugt und im Vak. eingedampft. Der Rückstand wurde in wenig Wasser gelöst, mit Kaliumcarbonat alkalisch gemacht und ausgeäthert. Der über Kaliumcarbonat getrocknete und eingedampfte Ätherauszug gab bei der Destillation im Vak. 39.1 g (48.6 % d. Th.) *N*- γ -Oxy-propyl-sarkosin-methylester. Sdp.₁₈ 133—138°.

Benzoesäureester (III): 3.2 g *N*-[γ -Oxy-propyl]-sarkosin-methylester wurden in 10 ccm Chloroform gelöst, mit 2.8 g Benzoylchlorid versetzt und 30 Min. unter Rückfluß gekocht. Die Lösung wurde mit Salzsäure angesäuert und ausgeäthert. Hierauf wurde die wäßr. Lösung mit Sodalösung alkalisch gemacht, das ausgefällte Öl ausgeäthert und nach dem Trocknen über Natriumsulfat die Ätherlösung eingedampft. Die ölige Flüssigkeit gab mit alkohol. Salzsäure ein krystallisiertes Hydrochlorid. Aus 20 ccm heißem, absol. Alkohol mit Äther gefällt: Farblose Krystalle Schmelz. 151—153°.

5.880 mg Sbst.: 11.990 mg CO₂, 3.570 mg H₂O. — 5.105 mg Sbst.: 4.055 mg Ag (Zeisel-Pregl). — 0.6000 g Sbst.: 19.7 ccm $n/10$ -AgNO₃-Lösung (Volhard).

C₁₄H₁₉O₄N, HCl (301.6). Ber. C 55.70, H 6.68, Cl 11.76, OCH₃ 10.29.
Gef. ., 55.61, ., 6.79, ., 11.64, ., 10.49.

γ -Oxy-propyl- β -phenyl-äthyl-amin.

Eine Lösung von 23 g Natrium in 174 g Allylalkohol wurde mit 121 g β -Phenyl-äthylamin versetzt und 80 Stdn. auf 108° erhitzt. Das Reaktionsprodukt wurde mit Salzsäure angesäuert und ausgeäthert, die wässr. Lösung mit Kalilauge stark alkalisch gemacht und öfters ausgeäthert. Der basische Ätherextrakt wurde über Kaliumcarbonat getrocknet, eingedampft und im Vak. fraktioniert. 1) Vorlauf Sdp.₁₃ 90—145°. 2) Sdp.₁₃ 180—210°, Ausb. 77.6 g. Der Kolbenrückstand enthielt Bis-[γ -oxy-propyl]- β -phenyl-äthyl-amin (s. u.).

Die 2. Fraktion wurde nochmals destilliert: Sdp._{0.7} 127—135°. Farbloses, zähflüssiges Öl.

0.8788 g, 0.5452 g Sbst.: 47.7 ccm, 29.65 ccm $n_{10}^{\prime \prime}$ -Salzsäure (Indicator Methylorange).

$C_{11}H_{17}ON$ (179.1). Ber. N 7.82. Gef. N 7.60, 7.62.

Pikrat: 3 g Base und 4 g Pikrinsäure wurden in wenig siedendem absolut. Alkohol gelöst. Krystallabscheidung durch Zusatz von Äther vervollständigt. Nochmals aus Alkohol-Äther umkristallisiert: Schmp. 138°.

5.234 mg Sbst.: 9.590 mg CO_2 , 2.290 mg H_2O . -- 4.410 mg Sbst.: 0.541 ccm N (25°, 753 mm).

$C_{17}H_{20}O_8N_4$ (408.2). Ber. C 49.98, H 4.94, N 13.73. Gef. C 49.97, H 4.90, N 13.85.

Bis-[γ -oxy-propyl]- β -phenyl-äthyl-amin.

Der Rückstand der fraktionierten Destillation von γ -Oxy-propyl- β -phenyl-äthyl-amin, ein braunes Öl, wurde in Äther gelöst und von einem unlöslichen braunen Harz abgetrennt. Die Lösung wurde eingedampft und der ölige Rückstand bei 1—2 Torr und 180—200° destilliert. Ausb. 72.7 g. Das Produkt enthielt aber noch Reste von γ -Oxy-propyl- β -phenyl-äthyl-amin, von denen es durch Umlösung der Pikrate befreit wurde. Die Rohbasen wurden in konz. alkohol. Lösung mit 73 g Pikrinsäure versetzt. Dann wurde Äther zugesetzt, bis ein Öl ausfiel, das, mit dem Pikrat des γ -Oxy-propyl- β -phenyl-äthyl-amins angeimpft, nach mehrtägigem Stehenlassen krystallisierte. Das Filtrat wurde im Vak. eingedampft, durch Zusatz von 25-proz. Salzsäure das Pikrat zerlegt, die Pikrinsäure abgesaugt. Die salzsäure, wässr. Lösung wurde mit Kalilauge alkalisch gemacht und öfters ausgeäthert, die Ätherlösung nach dem Trocknen mit Kaliumcarbonat eingedampft und der Rückstand im Vak. destilliert. Farbloses, zähes Öl. Sdp._{0.8} 187—190°.

0.3698 g Sbst.: 15.6 ccm $n_{10}^{\prime \prime}$ -Salzsäure (Indicator Methylrot).

$C_{14}H_{23}O_4N$ (237.2). Ber. N 5.91. Gef. N 5.91.

N-[γ -Oxy-propyl]-anilin.

Zu einer Lösung von 46 g Natrium in 348 g Allylalkohol wurden 186 g Anilin gegeben und die Mischung 100 Stdn. unter Rückfluß auf 108° erhitzt. Die Isolierung der Base erfolgte in üblicher Weise. Sie wurde durch fraktionierte Destillation gereinigt. Sdp.₁₃ 170—200°, bei nochmaliger Destillation Sdp._{0.4} 140°. Ausb. 83.6 g (29% d. Th.).

Pikrat: 3.0 g N-[γ -Oxy-propyl]-anilin und 5.0 g Pikrinsäure wurden in wenig heißem, absolut. Alkohol gelöst und die Krystalle mit Äther

gefällt. Nach wiederholtem Umkristallisieren aus absol. Alkohol-Äther Schmp. 113—114°.

6.199, 5.691 mg Sbst.: 10.740, 9.860 mg CO₂, 2.195, 2.080 mg H₂O. -- 4.318 mg Sbst.: 0.570 ccm N (24°, 745 mm).

C₁₅H₁₆O₈N₄ (380.2). Ber. C 47.34, H 4.24, N 14.74. Gef. C 47.25, 47.25, H 3.96, 4.09, N 15.05.

1-Diäthylamino-pentanol-(3) (IV).

a) 6.7 g Natrium wurden unter Xylol gepulvert. Das Xylol wurde abgegossen und durch Toluol verdrängt. Dann wurden 25 g Äthyl-vinyl-carbinol⁴⁾ anteilweise zugegeben. Die Reaktion wurde durch gelinde Kühlung gemäßigt. Zum ausgeschiedenen Natriumsalz des Äthyl-vinyl-carbinols gab man nach dem Erkalten 31.8 g Diäthylamin, erhitzte die Mischung 150 Stdn. auf dem Wasserbad unter Rückfluß. Dann wurde sie in Wasser gegossen, mit 25-proz. Salzsäure angesäuert und ausgeäthert. Die wässr. Lösung wurde dann mit Kalilauge stark alkalisch gemacht, mit Kaliumcarbonat gesättigt und ausgeäthert. Der Ätherauszug wurde über Kaliumcarbonat getrocknet und eingedampft. Den ölichen Rückstand destillierte man bei 12 Torr und einer Luftbadtemperatur von 80—120°. Die Ausbeute an 1-Diäthylamino-pentanol-(3) war nur gering. Sie wäre bei Durchführung der Reaktion bei höherer Temperatur und im geschlossenen Gefäß sicher höher.

Styphnat: 1-Diäthylamino-pentanol-(3) wurde in alkohol. Lösung mit Styphninsäure neutralisiert und das Styphnat durch Zugabe von Äther zur Krystallisation gebracht. Aus Alkohol-Äther und Aceton-Äther umkristallisiert, schmolz die Verbindung im Vak.-Röhrchen bei 103°.

b) 5.0 g 1-Chlor-pentanol-(3) und 11.9 g Diäthylamin (4 Mol.) wurden 6 Stdn. unter Rückfluß gekocht, wobei sich farblose Krystalle aussieden. Die Mischung wurde in Wasser gelöst, mit 25-proz. Salzsäure angesäuert und ausgeäthert. Die saure Lösung wurde mit Kalilauge alkalisch gemacht, mit Kaliumcarbonat gesättigt und ausgeäthert. Die Ätherlösung gab nach dem Trocknen über Kaliumcarbonat, Eindampfen und Destillieren bei 20 Torr und 80—110° Luftbadtemperatur die Base. Aus dieser wurde das Styphnat vom Schmp. 103° erhalten. Der Mischschmelzpunkt der nach a und b gewonnenen Styphnate zeigte keine Schmelzpunktserniedrigung.

1-Piperidino-pentanol-(3) (V).

a) 23 g Natrium wurden unter Xylol gepulvert. Das Xylol wurde entfernt und 150 g Piperidin und anteilweise 86 g Äthyl-vinyl-carbinol zugegeben. Es schied sich das Natriumsalz des Äthyl-vinyl-carbinols aus. Die Mischung wurde unter Rückfluß 100 Stdn. auf 108° erhitzt. Die Aufarbeitung erfolgte wie bei der Herstellung des Diäthylamino-pentanols. Ausb. 9.0 g. Sdp.₁₂ 115°.

Styphnat: 1.72 g Base V und 2.5 g Styphninsäure wurden in wenig heißem, absol. Alkohol gelöst. Das Styphnat wurde mit Äther gefällt und mehrmals aus Alkohol-Äther umkristallisiert. Schmp. 98—99°.

⁴⁾ Kohler, Amer. chem. Journ. 38, 525 [1907].

6.129 mg Sbst.: 10.365 mg CO_2 , 3.185 mg H_2O . — 4.772 mg Sbst.: 0.551 ccm N (20°, 759 mm).

$\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_8\text{N}_4$ (416.2). Ber. C 46.13, H 5.81, N 13.46. Gef. C 46.12, H 5.81, N 13.43.

Hydrochlorid des *p*-Nitro-benzoësäureesters: 1.72 g Base V wurden in Chloroformlösung mit 2.0 g *p*-Nitro-benzoylchlorid unter Rückfluß gekocht. Durch Ätherzusatz fiel ein langsam krystallisierendes Öl aus, das mehrmals aus absol. Alkohol umkrystallisiert wurde. Die Krystalle enthalten Krystall-Lösungsmittel, sintern unscharf bei 142—145°, erstarren bei höherer Temperatur wieder und schmelzen dann bei 174°. Die aus Aceton umkrystallisierten und im Vak. getrockneten Krystalle schmelzen im Vak.-Röhrchen ohne Sintern bei 174°.

4.255 mg Sbst.: 0.283 ccm N (23°, 760 mm).

$\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{N}_2\text{HCl}$ (356.7). Ber. N 7.86. Gef. N 7.67.

b) 5.0 g 1-Chlor-pentanol-(3) und 14 g Piperidin wurden 10 Stdn. auf dem Wasserbad unter Rückflußkühlung erhitzt. Es schieden sich farblose Krystalle ab. Das Reaktionsprodukt wurde in verd. Salzsäure gelöst und ausgeäthert. Dann wurde die wässr. Lösung mit Kalilauge stark alkalisch gemacht und ausgeäthert. Die Ätherlösung wurde über Kaliumcarbonat getrocknet, eingedampft und im Vak. destilliert. Nachdem unverändertes Piperidin als Vorlauf abdestilliert war, ging das 1-Piperidino-pentanol-(3) bei 11 Torr und 109—111° über. Ausb. 6.35 g (91 % d. Th.).

Der nach b) hergestellte Aminoalkohol wurde in das Styphnat vom Schmp. 98—99° und in das Hydrochlorid des *p*-Nitro-benzoësäure-esters vom Schmp. 174° verwandelt. Die nach a) und b) erhaltenen Präparate zeigten beim Mischschmelzpunkt keine Erniedrigung.

2.6-Dimethyl-6-piperidino-octen-(2)-ol-(8) (VI).

Eine Mischung von 154.2 g Geraniol und 85.0 g Piperidin wurde mit 23.0 g Natrium versetzt und 70 Stdn. auf 108° erhitzt. Durch wiederholtes Umschütteln wurde für eine Verteilung des Natriums gesorgt, das aber nur äußerst langsam und auch nach der angegebenen Reaktionszeit nicht vollständig in Lösung ging. Zur Zersetzung des restlichen Natriums wurde daher Methanol zugegeben und hierauf die Mischung mit Salzsäure angesäuert und ausgeäthert. Die saure wässr. Lösung wurde mit Kalilauge alkalisch gemacht, ausgeäthert und die erhaltene Ätherlösung mit Kaliumcarbonat getrocknet und eingedampft. Nach dem Abdestillieren des Piperidins wurde das zurückgebliebene braune Öl bei 0.4 Torr und etwa 150° Luftbadtemperatur destilliert. Das Destillat gab in Ätherlösung mit Pikrinsäure ein krystallisiertes Pikrat vom Schmp. 116° nach wiederholtem Umkrystallisieren aus Alkohol.

6.284, 5.081 mg Sbst.: 12.340, 9.975 mg CO_2 , 3.830, 3.085 mg H_2O . — 4.359 mg Sbst.: 0.468 ccm N (23°, 751 mm).

$\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_8\text{N}_4$ (468.3). Ber. C 53.81, H 6.89, N 11.97. Gef. C 53.56, 53.54, H 6.82, 6.79, N 12.23.