

186. Eine neue Methode zur Reduktion eines Amids zum Amin mit der gleichen Anzahl von Kohlenstoffatomen

von A. Uffer und E. Schlittler.

(12. V. 48.)

Durch den *Hofmann*'schen Abbau mit Hypobromit können primäre Säureamide meist bequem in Amine übergeführt werden, die ein Kohlenstoffatom weniger enthalten als die Ausgangsamide. Im Gegensatz dazu bereitet die Reduktion von Säureamiden zu Aminen mit der gleichen Anzahl Kohlenstoffatomen meist grössere Schwierigkeiten.

Vor kurzem hat der eine von uns¹⁾ vergeblich versucht, ein synthetisch dargestelltes, kompliziertes Amid $R_1-CO-NR_2R_3$ nach den üblichen Methoden in das Amin $R_1-CH_2-NR_2R_3$ überzuführen.

Diese Reaktion erfordert bekanntlich energische Bedingungen; sie gelingt z. B. auf katalytischem Weg bei Verwendung von Kupferchromoxyd-katalysatoren bei 2–300 atü und ca. 250°²⁾. Über die katalytische Reduktion vom Amid zu Aminen unter Atmosphärendruck orientiert eine Arbeit von *Galinski*³⁾. Amide sind häufig auch elektrolytisch zu Aminen reduziert worden⁴⁾. Bisweilen wird auch der Sauerstoff des Amids zuerst durch Schwefel ersetzt und dieser dann elektrolytisch wegreduziert⁵⁾; wahrscheinlich liesse sich der Schwefel auch mit *Raney*-Nickel entfernen. Gelegentlich werden Säureamide auch mit Natrium in kochenden Alkoholen zu Aminen reduziert, doch kommt diesem Verfahren keine so grosse Bedeutung zu⁶⁾.

Einige dieser Reduktionsmethoden verlaufen nur unter sehr energischen Bedingungen und es treten deswegen weitere Veränderungen des Moleküls ein (z. B. Hydrierungen evtl. vorhandener Doppelbindungen), wieder andere liefern schlechte Ausbeuten und ausserdem erfordern die meisten Methoden ziemlich viel Material.

Kürzlich wurde von *H. J. Schlesinger*⁷⁾ und Mitarbeitern auf die stark reduzierenden Eigenschaften des Lithium-Aluminium-Hydrids aufmerksam gemacht. Gestützt auf diese Beobachtung haben dann *R. F. Nystrom* und *W. G. Brown* ihre elegante Methode zur Reduktion von Aldehyden, Ketonen, Estern, Säurechloriden und Säureanhydriden zu den entsprechenden Alkoholen ausgearbeitet⁸⁾. In einer zweiten Arbeit⁹⁾ haben die gleichen Autoren gezeigt, dass es sogar gelingt, die freie Carboxylgruppe zur Alkoholgruppe zu reduzieren.

¹⁾ *E. Schlittler* und *T. Allemann*, *Helv.* **31**, 128 (1948).

²⁾ Vgl. Zusammenstellung in „Neuere Methoden der präparativen organischen Chemie“, p. 132, Verlag Chemie, Berlin, 1943.

³⁾ *Ber.* **77**, 132, 138 (1944).

⁴⁾ Vgl. Zusammenstellung in *Fr. Fichter* „Organische Elektrochemie“, 1942, p. 265ff.

⁵⁾ Vgl. die Arbeiten von *Kindler* bei ⁴⁾.

⁶⁾ *Guerbet*, *Bull.* [3] **21**, 778 (1899).

⁷⁾ *A. E. Finholt*, *A. C. Bond* und *H. J. Schlesinger*, *Am. Soc.* **69**, 1199 (1947).

⁸⁾ *Ibid.* **69**, 1197 (1947). ⁹⁾ *Ibid.* **69**, 2549 (1947).

Aus dem oben Gesägten geht hervor, dass das Lithium-Aluminium-Hydrid eines der stärksten Reduktionsmittel ist. Es wurde jedoch bis heute noch nie zur Reduktion eines Säureamids benützt. Da wir für die oben angeführten Zwecke¹⁾ ein starkes Reduktionsmittel benötigten, stellten wir entsprechende Versuche mit Lithium-Aluminium-Hydrid an. Wir bedienten uns der Methodik von *R. F. Nystrom* und *W. G. Brown* und fanden dabei, dass Amide nach dieser Methode zu Aminen reduziert werden können. Dies hat uns veranlasst, einige Modellversuche anzustellen, deren Resultate wir kurz bekanntgeben, da sie von allgemeinem Interesse sein dürften. Bei unseren Versuchen griffen wir ziemlich wahllos einige Vertreter der uns zur Verfügung stehenden Amide heraus.

Bei der Reduktion des α -Äthyl-crotonsäureamids zum α -Äthyl-butylamin konnten wir entgegen anderweitigen Beobachtungen von *Nystrom* und *Brown* feststellen, dass bei den langen Reaktionszeiten Doppelbindungen, die in α - β -Stellung zur Amidgruppe stehen, auch hydriert werden. Wir haben dies bis jetzt aber nur an diesem einzigen Beispiel beobachtet, und wir können noch nicht sagen, ob eine derartige Reduktion in der Regel eintritt.

Experimenteller Teil.

(Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert.)

Alle Reaktionen wurden in einem Dreihalskolben, ausgerüstet mit Rührer, Tropftrichter und Rückflusskühler, ausgeführt. Bei leichtlöslichen Säureamiden liess man deren ätherische Lösung in einem solchen Tempo in die vorgelegte ätherische Lösung des Lithium-Aluminium-Hydrids eintropfen, dass das Reaktionsgemisch in leichtem Sieden gehalten wurde. Bei schwerlöslichen Amidon musste zwischen den Reaktionskolben und den Rückflusskühler ein Soxhlet eingeschaltet werden, in dessen Hülse man das Amid gab.

Nach beendeter Reaktion wird das überschüssige LiAlH_4 mit Wasser zersetzt, und man extrahiert hierauf die mit Schwefelsäure angesäuerte Lösung im Extraktionsapparat. Nach Entfernung der sauren und neutralen Reaktionsprodukte wird mit 10-n. NaOH stark alkalisch gemacht und abermals mit Äther extrahiert. In einzelnen Fällen muss das ausgefallene Aluminiumhydroxyd mit Alkohol ausgekocht werden, um die daran adsorbierte Base abzulösen. Die getrocknete Ätherlösung dampft man ein und destilliert den Rückstand im Vakuum.

N,N-Diäthyl-acetamid: 9,5 g (0,25 Mol) LiAlH_4 wurden in 360 cm^3 absolutem Äther vorgelegt. Durch den Tropftrichter lässt man 23 g (0,2 Mol) Diäthyl-acetamid in 300 cm^3 absolutem Äther zutropfen. Reaktionsdauer 20 Stunden. Es wurden 10 g Triäthylamin, entsprechend 50% der Theorie, erhalten; Kp. 89°.

Propionsäure-äthylamid: Ansatz wie beim Diäthyl-acetamid; Reaktionsdauer 20 Stunden. Es wurden 8 g Äthyl-propylamin, entsprechend 53% der Theorie, erhalten; Kp. 78°. Hydrochlorid Smp. 222—223°.

4,172 mg Subst. gaben 7,43 mg CO_2 und 4,24 mg H_2O

6,740 mg Subst. verbrauchten 7,73 cm^3 AgNO_3 (1 cm^3 = 0,250 mg Cl')

$\text{C}_5\text{H}_{13}\text{N}$, HCl Ber. C 48,57 H 11,41 Cl 28,68%

Gef. „ 48,60 „ 11,40 „ 28,67%

¹⁾ *E. Schlittler* und *T. Allemann*, *Helv.* **31**, 128 (1948).

α -Äthylcrotonsäureamid: 1,03 g (27 Millimol) LiAlH_4 wurden in 80 cm³ absolutem Äther im Dreihalskolben vorgelegt. Dazu liess man während 1½ Stunden 2,45 g (21 Millimol) des Amids in 400 cm³ absolutem Äther zutropfen, anschliessend hielt man das Reaktionsgemisch 20 Stunden in gelindem Sieden. Man erhielt α -Äthyl-butylamin, Kp. 71—75°. Pikrat, Smp. 168—169°.

4,752 mg Subst. gaben 7,59 mg CO₂ und 3,410 mg H₂O
 2,49 mg Subst. gaben 374 mm³ N₂ (18°, 734 mm)
 $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_7\text{N}_4$ Ber. C 43,63 H 5,49 N 16,96%
 Gef. „ 43,58 „ 5,70 „ 17,02%

Phenoxyacetamid: 4,6 g (0,1 Mol) LiAlH_4 legte man in 600 cm³ absolutem Äther vor. In der Soxhlethülse befanden sich 6,9 g (0,05 Mol) des Amids. Reaktionsdauer 20 Stunden. Es wurden 5 g β -Phenoxyäthylamin, entsprechend 80% der Theorie, erhalten, Kp.₁₂ 104°. Pikrat, Smp. 167—168°.

4,485 mg Subst. gaben 7,56 mg CO₂ und 1,57 mg H₂O
 2,02 mg Subst. gaben 272 mm³ N₂ (20°, 746 mm)
 $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_8\text{N}_4$ Ber. C 45,90 H 3,85 N 15,30%
 Gef. „ 46,02 „ 3,92 „ 15,39%

3, 4, 5-Trimethoxy-benzoesäure-dimethylamid: Die Reduktion wurde wie diejenige des Phenoxyacetamids durchgeführt. Es wurden 6,1 g 3, 4, 5-Trimethoxy-benzyl-dimethylamin, entsprechend 54% der Theorie, erhalten; Kp.₁₀ 154—155°. Pikrat, Smp. 146—147°.

4,948 mg Subst. gaben 8,61 mg CO₂ und 2,12 mg H₂O
 4,740 mg Subst. gaben 515 mm³ N₂ (19°, 740 mm)
 $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_{10}\text{N}_4$ Ber. C 47,58 H 4,88 N 12,33%
 Gef. „ 47,44 „ 4,79 „ 12,37%

Phenylessigsäureamid: 4,5 g (0,120 Mol) LiAlH_4 wurden in 500 cm³ absolutem Äther gelöst und im 2-l-Kolben vorgelegt. In der Soxhlethülse befanden sich 13,5 g (0,1 Mol) Phenylacetamid. Dabei erhielt man β -Phenyläthylamin, Kp.₁₂ 78—80°. Pikrat, Smp. 167 bis 168°.

4,911 mg Subst. gaben 8,69 mg CO₂ und 1,82 mg H₂O
 2,190 mg Subst. gaben 309 mm³ N₂ (22°, 752 mm)
 $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_7\text{N}_4$ Ber. C 48,00 H 4,03 N 16,00%
 Gef. „ 48,28 „ 4,15 „ 16,15%

Phtalimid: 9,0 g (0,24 Mol) LiAlH_4 legte man in 600 cm³ absolutem Äther vor, in die Soxhlethülse gab man 14,7 g Phtalimid. Die Extraktion dauerte 28 Stunden, schon nach kurzer Zeit war der Kolbeninhalt braunschwarz gefärbt. Man isolierte Iso-indolin vom Kp.₁₀ 92°. Pikrat, feine Nadeln, Smp. 192—193°.

4,627 mg Subst. gaben 8,20 mg CO₂ und 1,45 mg H₂O
 2,723 mg Subst. gaben 392 mm³ N₂ (19°, 738 mm)
 $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_7\text{N}_4$ Ber. C 48,28 H 3,47 N 16,09%
 Gef. „ 48,37 „ 3,51 „ 16,34%

Nikotinsäure-diäthylamid (Coramin): 4,75 (0,125 Mol) LiAlH_4 wurden in 180 cm³ absolutem Äther gelöst. Dazu liess man innerhalb von 2 Stunden 17,7 g (0,1 Mol) Nikotinsäure-diäthylamid in 150 cm³ absolutem Äther zutropfen, anschliessend liess man über Nacht am Rückflusskühler gelinde sieden. Es wurden 9 g (β -Pyridylmethyl)-diäthylamin, entsprechend 55% der Theorie, erhalten, Kp.₁₂ 99—100°. Pikrat, Smp. 169—170°.

4,541 mg Subst. gaben 7,09 mg CO₂ und 1,448 mg H₂O
 2,870 mg Subst. gaben 464 mm³ N₂ (21°, 736 mm)
 C₂₂H₂₂O₁₄N₈ Ber. C 42,45 H 3,56 N 18,00%
 Gef. „ 42,60 „ 3,65 „ 18,18%

N-Acetyl-decahydro-isochinolin: 4,54 g (0,12 Mol) LiAlH₄ wurden in 300 cm³ absolutem Äther gelöst. Dazu liess man 8,95 g (0,05 Mol) N-Acetyl-decahydro-isochinolin in 300 cm³ absolutem Äther eintropfen. Es wurden 6,95 g N-Äthyl-decahydro-isochinolin, entsprechend 84% der Theorie, erhalten. Kp.₁₂ 92–94°. Hydrochlorid, Smp. 203–204°.

4,644 mg Subst. gaben 11,07 mg CO₂ und 4,57 mg H₂O
 6,305 mg Subst. verbrauchten 4,40 cm³ AgNO₃ (1 cm³ = 0,250 mg Cl')
 C₁₁H₂₁N,HCl Ber. C 64,84 H 10,88 Cl 17,40%
 Gef. „ 65,04 „ 11,01 „ 17,45%

Die Analysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium unter der Leitung von Herrn Dr. Gysel ausgeführt.

Zusammenfassung.

An Hand von 9 Beispielen wird gezeigt, dass sich Säureamide im allgemeinen leicht mit Lithium-Aluminium-Hydrid zu den entsprechenden Aminen reduzieren lassen.

CIBA Aktiengesellschaft,
 Pharmazeutische Abteilung, Basel.

187. Constitution de l'acide chondroïtine-sulfurique

par Kurt H. Meyer, M. E. Odier et A. E. Siegrist.

(21 VI 48)

En 1923, *Heidelberger* et *Avery*¹⁾ découvrirent, dans certaines bactéries pathogènes, des polysaccharides possédant une spécificité immunologique. Depuis lors, des polysaccharides spécifiques furent trouvés dans le sang, dans beaucoup d'autres organes et dans de nombreux microorganismes. Ces polysaccharides contiennent des restes d'hexoses et d'acides uroniques; ils contiennent en outre très souvent des restes de sucres aminés ou de l'acide sulfurique lié comme ester acide. L'acide chondroïtine-sulfurique, les acides hyaluroniques et l'héparine sont des polysaccharides chimiquement apparentés à ce groupe.

Comme la constitution d'aucune de ces substances n'est complètement connue, nous avons entrepris l'étude de l'acide chondroïtine-sulfurique, qui est la substance de ce groupe la plus facilement accessible; notre but était de mettre au point des méthodes de détermina-

¹⁾ *M. Heidelberger* et *O. T. Avery*, J. Exptl. Med. **38**, 73 (1923); **40**, 301 (1924).