

## P Ő V O D N Ě O Z N Ā M E N I A

## Syntéza substituovaných benzhydrylamínov Leuckartovou reakciou

J. KALAMÁR, B. RYBAN

*Katedra organickej technológie Slovenskej vysokej školy technickej,  
Bratislava**Venované prof. dr. Juražovi Gašperíkovi k 69. narodeninám*

Vypracoval sa modifikovaný postup Leuckartovej reakcie pre prípravu substituovaných benzhydrylamínov z východiskových benzofenónov, kyseliny mravčej, močoviny a za prítomnosti malého množstva aktívneho niklového katalyzátora. Uvedeným postupom sa pripravilo 17 zlúčenín, z toho 8 nových, dosiaľ neopísaných. Podľa povahy príslušného substituenta benzofenónu sa výťažky amínov pohybovali od 50 až do 95 %.

Pri syntéze substituovaných benzhydrylizotiokyanátov sme potrebovali viaceré benzhydrylamíny ako medziprodukty. Keďže šlo o prípravu väčšieho počtu amínov, vypracovali sme modifikovaný postup Leuckartovej reakcie, ktorý sa môže aplikovať aj pre všeobecnú prípravu amínov z aldehydov a ketónov.

Prípravu základného benzhydrylamínu ako prví opísali R. Leuckart a E. Bach [1]. Pôvodný postup upresnili ďalej von J. Braun a H. Deutsch [2]. Vychádzali zo zmesi benzofenónu a tuhého mravčanu amónneho. Dosiahli 80 % výťažok benzhydrylamínu. Neskôr boli uverejnené rozličné modifikované postupy na prípravu amínov z ketónov a aldehydov, pri ktorých sa mravčan amónny nahradil kyselinou mravčou a amoniakom [3], kyselinou mravčou a uhličitanom amónnym [4], formamidom [5], kyselinou mravčou a močovinou [6]. Urýchlenie priebehu Leuckartovej reakcie, ako aj jej uskutočnenie pri teplote 130—140 °C sa umožnilo použitím katalyzátora [7]. Prípravou benzhydrylamínu a *N*-formylbenzhydrylamínu využitím Leuckartovej reakcie sa zaoberajú ďalšie práce [5, 6, 8]. Hoci základný benzhydrylamín pripravili autori [1] už r. 1886, v podstate nimi vypracovaná metodika sa pre prípravu ďalších substituovaných benzhydrylamínov využila až r. 1939, keď G. R. Clemo, C. Gardner a R. Raper [9] pripravili z východiskových príslušných benzofenónov a formamidu 4-chlórbenzhydrylamín, 4-brómbenzhydrylamín a 4-jódbenzhydrylamín. G. R. Clemo a G. A. Swan tou istou metodikou pripravili 4,4'-dibrómbenzhydrylamín [10]. Zaujímavou ostáva skutočnosť, že autori [9] dali bez uvedenia dôvodu prednosť príprave 4-metylbenzhydrylamínu redukciou príslušného oximu sodíkovým amalgámom podľa H. Goldschmidta a H. Stöckera [12], hoci Leuckartovu reakciu aplikovali pri syntéze uvedených 4-halogénsubstituovaných benzhydrylamínov.

Zo substituovaných benzhydrylamínov boli inými metódami pripravené: 2-metylbenzhydrylamín, 3-metylbenzhydrylamín, 4-metylbenzhydrylamín a 4,4'-dimetylbenzhydrylamín redukeiou príslušných oximov 2,5 % sodíkovým amalgámom a kyselinou octovou [12], tetrametyldiaminobenzhydrylamín z auramínu redukeiou sodíkovým amalgámom v alkoholickom prostredí [13] a 2-metoxybenzhydrylamín, 4-metoxybenzhydrylamín a 4-hydroxybenzhydrylamín redukeiou oximov sodíkom v absolútnom alkohole [14]. Príprava ďalších benzhydrylamínov nebola v literatúre opísaná.

### Experimentálna časť

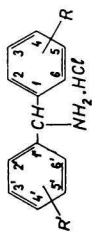
Príslušné substituované benzofenóny použité na prípravu benzhydrylamínov sa okrem malých výnimiek syntetizovali bežnými v literatúre opísanými postupmi z dostupných surovín. Čistota použitých benzofenónov sa kontrolovala porovnaním fyzikálnochemických konštánt s údajmi v literatúre a v niektorých prípadoch aj chromatografickou analýzou plyn-kvapalina.

Všetky body topenia (tab. 1) sa stanovili na Koflerovom bloku.

#### *A. Príprava substituovaných benzhydrylamínov*

Do štvorhrdlovej dvojlitrovej banky s okrúhlym dnom, opatrenej miešadlom, teplomerom, oddeľovacím lievikom a spätným chladičom, pridá sa 0,5 mólu príslušného benzofenónu, 1 mól močoviny, 2,01 mólu (t. j. 96,2 g prepočítané na 100 % látku) 85 % kyseliny mravčej a asi 1 g čerstvo pripraveného aktívneho niklového katalyzátora [7]. Reakčná zmes sa vyhrieva za miešania dve hodiny pri teplote 125–130 °C, pričom sa intenzívne uvoľňuje kyslíčnik uhlíčitý. Voda zo spätného chladiča sa vypustí a na jeho vrchnú časť sa napojí zostupný chladič. Intenzita vyhrievania sa zvýši tak, aby teplota reakčnej zmesi za súčasného oddestilovania zriedenej kyseliny mravčej stúpila v priebehu jednej hodiny na 180 °C. Pri tejto teplote sa reakcia nechá prebiehať tri hodiny. Aby sa zabránilo stratám benzofenónu z reakčnej zmesi destiláciou, vpustí sa do pláštá spätného chladiča malé množstvo vody. V priebehu reakcie sa v spätnom chladiči usadzuje tuhý uhlíčitán amónny. Po ochladení na 120 °C sa prívod vody do spätného chladiča natrvalo zapojí a z oddeľovacieho lievika sa opatrne pridá za opätovného vyhrievania alkoholicko-vodný roztok chlorovodíka, pripravený zmiešaním 262 ml (čo zodpovedá 111 g 100 % chlorovodíka) 36 % kyseliny chlorovodíkovej alebo ekvivalentného množstva zriedenejšej kyseliny (minimálne 20 %-nej) a rovnakého objemu 96 %-ného etylalkoholu. Reakčná zmes sa za miešania refluxuje ešte 30 minút. V priebehu pridávania alkoholického roztoku kyseliny chlorovodíkovej sa obvykle vylúči kryštalický produkt. Potom sa spätný chladič nahradí zostupným chladičom a z reakčnej zmesi sa nechajú sčasti oddestilovať prchavejšie podiely dotiaľ, kým teplota reakčnej zmesi nevystúpi na 90 °C. Primárne vylúčený kryštalický produkt sa pritom v niektorých prípadoch rozpustí. Ešte horúca reakčná zmes sa preleje do dvojlitrovej kadičky a po ochladení na laboratórnu teplotu sa vloží do chladničky, kde sa nechá dokryštalizovať. Amínhydrochlorid sa odfiltruje na Büchnerovom lieviku, za horúca sa dekantuje 200 ml benzénu na odstránenie ketónu a iných v benzéne rozpustných sprievodných látok a znova sa odfiltruje. Surový amínhydrochlorid sa prekryštalizuje z horúcej vody. Výťažky, ako aj body topenia produktov sú uvedené v tab. 1.

Tabuľka 1  
 Syntéza substituovaných benzhydrylamínhydrochloridov Leuckartovou reakciou



Číslo	R	R	Sumárny vzorec	M	% N získané	% Cl, Br vypočítané	B. t. °C stanov. (Kofler) b)	Literatúra	Výťažok %	N-Acetyl- derivát	M	% N získané	% Cl, Br vypočítané	B. t. °C stanov. (Kofler)	Literatúra
1			C <sub>13</sub> H <sub>14</sub> ClN	219,707			290 92,6 <sup>a)</sup>	[6]	95	C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> NO	225,278	6,22 5,95		149 146-147	[11]
2	2-Cl		C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> Cl <sub>2</sub> N	254,156	5,61 5,73	27,90 27,71	235		95						
3	3-Cl		C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> Cl <sub>2</sub> N	254,156	5,61 5,61	27,90 27,73	230		90,3	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> ClNO	259,721	5,39 5,53	13,65 13,73	124	
4	4-Cl		C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> Cl <sub>2</sub> N	254,156	5,61 5,45	27,90 27,89	279		96	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> ClNO	259,721	5,39 5,51	13,65 13,82	130-131 130-131	[9]
5	4-Cl	4-Cl	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> Cl <sub>3</sub> N	288,605	4,85 4,63	36,86 37,00	278-279		90						
6	2-Br		C <sub>13</sub> H <sub>13</sub> BrClN	298,615	4,69 4,75	4,67	257-258		67,2	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> BrNO	304,186	4,61 4,85	26,27 27,13	191	
7	3-Br		C <sub>13</sub> H <sub>13</sub> BrClN	298,615	4,69 4,75		244		85	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> BrNO	304,186	4,48 4,48	26,52	114	
8	4-Br		C <sub>13</sub> H <sub>13</sub> BrClN	298,615	4,69	4,69	246		85	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> BrNO	304,186	4,61 4,53	26,27 26,62	152 153	[9]
9	4-Br	4-Br	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> Br <sub>2</sub> ClN	377,623	3,71		243		84						
10	2-OCH <sub>3</sub>		C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> ClNO	249,733	5,61 5,43	14,20 14,37	216-217 250 (r.)	[14]	75						
11	4-OCH <sub>3</sub>		C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> ClNO	249,733	5,61 5,52	14,20 14,15	229 190	[14]	75	C <sub>16</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>2</sub>	255,304	5,49 5,63		165	
12	4-OCH <sub>3</sub>	4-OCH <sub>3</sub>	C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> ClNO <sub>2</sub>	279,759	5,01 5,21	12,67 12,83	199-200		52,6						
13	3-CH <sub>3</sub>		C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> ClN	233,733	5,99 6,15	15,17 15,10	230 243 (r.)	[12]	74,8	C <sub>16</sub> H <sub>17</sub> NO	239,304	5,85 6,03		108 97	[12]
14	4-CH <sub>3</sub>		C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> ClN	233,733	5,99 5,75	15,17 15,29	260 273	[9]	90	C <sub>16</sub> H <sub>17</sub> NO	239,304	5,85 5,61		130 131	[12]
15	4-CH <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub>	C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> ClN	247,759	5,65 5,42	14,31 14,69	243 235	[9]	92	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> NO	253,330	5,53 5,59		164 159	[12]
16	4-NH <sub>2</sub> · HCl		C <sub>13</sub> H <sub>14</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub>	271,188	10,33 10,05	26,16 26,14	290 (r.)		60						
17	α-naftylfenyl- metylamín · HCl		C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> ClN	269,763	5,19 4,47	13,14 13,20	292		81,5	C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> NO	275,334	5,09 5,47		228	

a) Údaj v literatúre [6] citovaný z Chem. Abstr. je chybný. Originálna literatúra nie je dostupná. Pre body topenia benzhydrylamínhydrochloridu sa uvádzajú rozdielne hodnoty 270, 280 a 298 °C [1, 15-18].  
 b), c) Číselný údaj v druhom riadku je podľa literatúry.

Pri príprave voľnej bázy sa aminhydrochlorid pripravený z 0,5 mólu ketónu suspenduje v 250 ml vody, za miešania sa pridá 70 ml 40 % vodného roztoku hydroxidu sodného a uvoľnená báza sa extrahuje 200 ml benzénom. V prípade, že vznikne suspenzia, benzénová vrstva sa oddelí až po prefiltrovaní obidvoch vrstiev cez sklenenú fritu za použitia vákua. Ak je potrebné, alkalická vodná vrstva sa extrahuje ešte raz 100 ml benzénom. Spojené benzénové extrakty sa vysušia tuhým hydroxidom sodným a benzénom

sa vydestiluje. Zvyšok sa predestiluje pri vákuu 0,5–12 torr podľa povahy substituovaného benzhydrylamínu.

### *B. Príprava N-acetylsubstituovaných benzhydrylamínov*

Príslušný benzhydrylamín v množstve 0,025 mólu sa 30 minút zahrieva s 10 ml (0,106 mólu) acetaňhydridu na vriacom vodnom kúpeli. Vliatím reakčnej zmesi do vody (100 ml) sa vylúči kryštalický *N*-acetylderivát. Niekoľkonásobným prekryštalizovaním zo zriedeného etylalkoholu sa získa čistý preparát. Body topenia a analýzy na obsah dusíka sú uvedené v tab. 1.

Identita *N*-acetylderivátov 3-metylbenzhydrylamínov, 4-metylbenzhydrylamínov a 4,4'-dimetylbenzhydrylamínov, pripravených z amínov získaných Leuckartovou reakciou a z amínov, pripravených redukciou oximov, potvrdila sa bodmi topenia, ako aj zmesnými bodmi topenia, ktoré boli pre dané izoméry rovnaké. Na identitu uvedených derivátov sa použila aj spektrálna analýza v ultrafialovej oblasti.

### **Diskusia**

Leuckartova reakcia vo všeobecnosti zahŕňa prípravu *N*-formylaminozlučenín z aldehydov a ketónov. Túto reakciu na modelovom systéme benzofenónu študovali V J. Webers a W F. Bruce [5], upresnili jej mechanizmus a zlepšili aj podmienky pre prípravu *N*-formylbenzhydrylamínu. V našej práci sme sledovali prípravu série substituovaných benzhydrylamínov bez izolovania primárne vzniknutých *N*-formylderivátov. Za tým účelom sme vypracovali postup, ktorý zovšeobecňuje skúsenosti prác v tejto oblasti [6, 7]. Ďalej treba pripomenúť, že aplikácia Leuckartovej reakcie na prípravu amínov závisí nielen od primárnej reakcie, t. j. od vzniku *N*-formylderivátu, ale aj od priebehu jeho hydrolyzy, ktorá je veľmi citlivá a podľa povahy substituentov môže viesť až k východiskovému benzofenónu. Je to v súhlase s údajom, že benzhydrylamínhydrochlorid varením v zriedenej kyseline chlorovodíkovej prechádza na benzofenón [19]. Opísaným modifikovaným postupom sme pripravili 17 rozličných amínhydrochloridov. Výťažky sú vo všeobecnosti veľmi dobré, pohybujú sa od 50 až do 95 %. Pre prípravu uvedených amínov je tento postup najvýhodnejší.

Syntetizované benzhydrylamínhydrochloridy sa vyznačujú pomerne vysokými bodmi topenia. Hoci sa na základe analýzy môžu považovať za čisté látky, literatúrou uvádzané body topenia sú značne rozdielne. Pre body topenia benzhydrylamínhydrochloridu sa uvádzajú tieto hodnoty: 270 °C [1, 16], 280 °C [15], 298 °C (rozklad) [17] a dokonca hodnota nad 298 °C [18]. Údaje o bode topenia 4-metylbenzhydrylamínhydrochloridu sa ešte viac rozchádzajú: 252 °C [12], 260 °C [20] a 273 °C [9]. Takmer všetky syntetizované substituované benzhydrylamínhydrochloridy sa previedli na amíny a destilovali sa. Potom sa z nich syntetizovali dobre definovateľné *N*-acetylderiváty.

Z hľadiska hľadania optimálnych podmienok pre vlastný priebeh Leuckartovej reakcie je nevyhnutné, aby sa východiskové suroviny použili v tomto pomere: mravčan amónny alebo formamid ku ketónu minimálne 4 : 1, močovina a ekvivalentné množstvo kyseliny mravej ku ketónu 2 : 1. Na základe vykonaných pokusov možno uvedený postup výhodne použiť aj na prípravu metylsubstituovaných benzhydrlamínov. Za podmienok uskutočnenia tejto reakcie nedochádza k zmene polohy metylovej skupiny.

Zmydelnenie príslušných *N*-formylbenzhydrlamínov prebiehalo v mnohých prípadoch okamžite po pridaní kyseliny chlorovodíkovej. Dodržanie optimálnej doby zmydelnenia je tu potrebné, pretože inak môže dôjsť k podstatnému zníženiu výťažkov. Obzvlášť hladko prebiehalo zmydelnenie *N*-formylmetoxybenzhydrlamínov. Uvedeným postupom sme pripravili aj dimetylaminobenzhydrlamín, avšak v nízkom výťažku.

*Ďakujeme M. Zemaníkovej z Katedry analytickej chémie SVŠT za vykonanie analýz.*

#### СИНТЕЗ ЗАМЕЩЕННЫХ БЕНЗГИДРИЛАМИНОВ РЕАКЦИЕЙ ЛЕВКАРТА

Ю. Каламар, Б. Рыбан

Кафедра органической технологии Словацкого политехнического института,  
Братислава

Разработан модифицированный метод реакции Левкарта для получения замещенных бензгидриламинов из исходных бензофенонов, муравьиной кислоты, мочевины в присутствии малого количества активного никелевого катализатора. Приведенным способом мы получили 17 соединений из которых 8, до сих пор, неописанных. В зависимости от характера соответствующего заместителя бензофенона выходы аминов колеблются от 50 до 95 %.

*Preložil M. Fedoroňko*

#### THE SYNTHESIS OF SUBSTITUTED BENZHYDRYLAMINES BY LEUCKART REACTION

J. Kalamár, B. Ryban

Department of Organic Technology, Slovak Technical University,  
Bratislava

A modified procedure for the preparation of substituted benzhydrlamines by Leuckart reaction was worked out, benzophenones, formic acid and urea being used as starting materials in the presence of a small amount of nickel catalyst. By this method 17 substances were prepared, 8 of which have not been described. The yield of the respective amines ranged from 50 to 95 %, depending upon the appropriate benzophenone substitution.

*Preložil Z. Votický*

## LITERATÚRA

1. Leuckart R., Bach E., *Ber.* **19**, 2129 (1886).
2. Braun J. v., Deutsch H., *Ber.* **45**, 2188 (1912).
3. Crossley F. S., Moore M. L., *J. Org. Chem.* **9**, 529 (1944).
4. Ingersoll A. W., Brown J. H., Kim C. K., Beauchamp W. D., Jennings G., *J. Am. Chem. Soc.* **58**, 1808 (1936).
5. Webers V. J., Bruce W. F., *J. Am. Chem. Soc.* **70**, 1422 (1948).
6. Horii Z., Tamura Y., Muracami Y., *J. Pharm. Soc. Japan* **72**, 1206 (1952); *Chem. Abstr.* **47**, 6364d (1953).
7. Kost A. N., Terentiev A. P., Švechgejmer G. A., *Izv. Akad. nauk SSSR, Otd. chim. nauk* **1951**, 150.
8. De Leeuw M. C., *Rec. trav. chim.* **30**, 243 (1911).
9. Clemo G. R., Gardner C., Raper R., *J. Chem. Soc.* **1939**, 1958.
10. Clemo G. R., Swan G. A., *J. Chem. Soc.* **1942**, 372.
11. Wheeler H. L., *J. Am. Chem. Soc.* **26**, 354 (1904).
12. Goldschmidt H., Stöcker H., *Ber.* **24**, 2797 (1891).
13. Graebe C., *Ber.* **20**, 3265 (1887).
14. Billon P., *Ann. chim.* (10) **7**, 314 (1927).
15. Biltz H., Seydel K., *Ber.* **44**, 412 (1911).
16. Goldschmidt S., Reichel L., *Ann.* **456**, 168 (1927).
17. Schlenk W., Bergmann E., *Ann.* **463**, 312 (1928).
18. Hellerman L., Sanders A. G., *J. Am. Chem. Soc.* **49**, 1745 (1927).
19. Mohr E., *J. prakt. Chem.* (2) **71**, 320 (1905).
20. Cohen B. C., Marshall J., Woodman H. E., *J. Chem. Soc.* **107**, 887 (1915).

Do redakcie došlo 23. 7. 1964

V revidovanej podobe 29. 4. 1965

*Adresa autorov:*

*Ľnž. Július Kalamár, CSc., inž. Bernard Ryban, Katedra organickej technológie ŠVŠT, Bratislava, Jánska 1.*