

Mitteilung aus dem Organ. und Pharmazeut.-Chem. Institut der
Kgl. Ungar. Franz Josef-Universität Szeged (Ungarn)

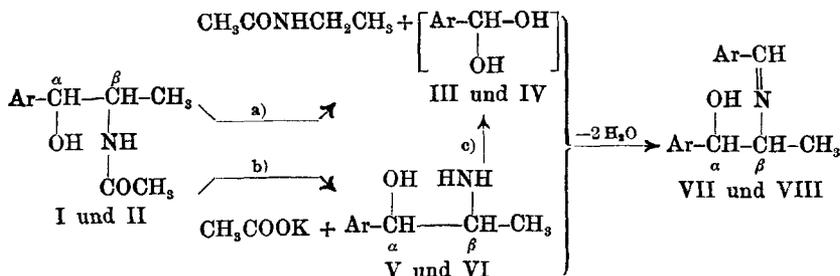
Über die Alkaliempfindlichkeit von α -(Alkoxy-phenyl)- β -amino- und -hydroxyl- amino-propanolen

Von Viktor Bruckner

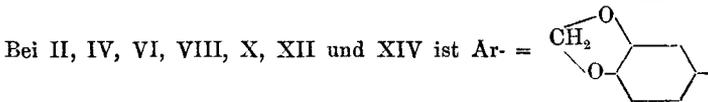
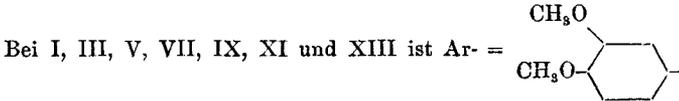
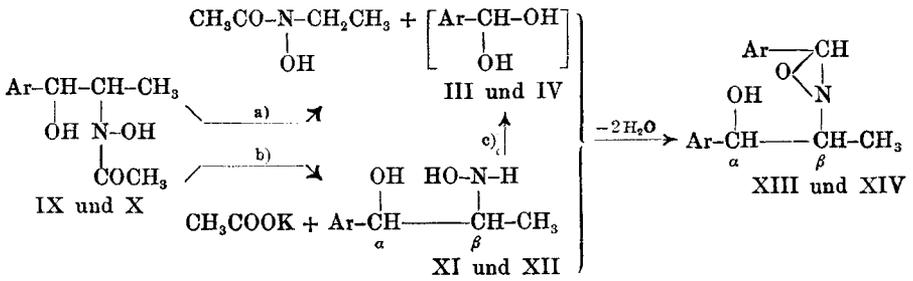
(Eingegangen am 3. Mai 1935)

Vor kurzem¹⁾ gab ich eine einfache Synthese folgender Verbindungen bekannt: α -(3,4-Dimethoxy-phenyl)- β -(acetyl-amino)-propanol (I), α -(3,4-Methylenedioxy-phenyl)- β -(acetyl-amino)-propanol (II), α -(3,4-Dimethoxy-phenyl)- β -(N-acetyl-hydroxyl-amino)-propanol (IX) und α -(3,4-Methylenedioxy-phenyl)- β -(N-acetyl-hydroxyl-amino)-propanol (X). — Gelegentlich anderer Untersuchungen, zu denen ich diese Substanzen heranzog, konnte ich bemerken, daß sie — und noch eher die aus ihnen durch Entacetylierung gewonnenen Amino- (V und VI) bzw. Hydroxylamino- (XI und XII) -propanole durch wäßrig-alkoholische Kalilauge eine eigenartige Umsetzung erleiden, die — meines Wissens nach — bei Verbindungen analogen Typs bisher nicht beobachtet wurde.

Der Mechanismus dieser Umwandlung kann durch folgende Schemata ausgedrückt werden:



¹⁾ Ann. Chem. 518 (1935), im Druck befindlich.



Das Amino- (I und II) und Hydroxylamino- (IX und X)-derivat wird durch wäßrig-alkoholische Kalilauge in zwei Richtungen — die unabhängig nebeneinander (a und b), oder abhängig nacheinander (b und c) verlaufen — hydrolytisch gespalten. Bei der Aminoverbindung kondensieren sich die Spaltstücke: Aldehyd-hydrat oder Aldehyd (III und IV) und Aryl-alkanol-amin (V und VI) zur entsprechenden Schiffschen Base (VII und VIII). Die Spaltstücke der Hydroxylaminoverbindung: Aldehydhydrat bzw. Aldehyd (III und IV) und Aryl-alkanol-hydroxylamin (XI und XII) vereinigen sich im Sinne der durch Bamberger²⁾ klargelegten Reaktion zum entsprechenden Nitronderivat (XIII und XIV).

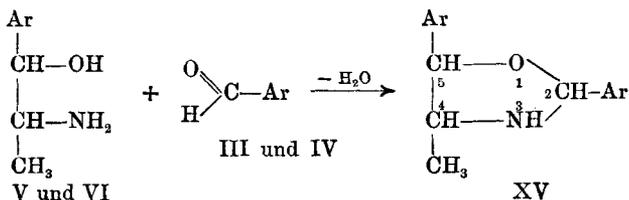
Der oben erörterte Reaktionsverlauf konnte bei den Amino-derivaten folgendermaßen sichergestellt werden: 1. Läßt man 10-prozent. Schwefelsäure auf α -(3,4-Dimethoxy-phenyl)- β -(acetyl-amino)-propanol (I) in der Siedehitze einwirken, entsteht die schwefelsaure Lösung des α -(3,4-Dimethoxy-phenyl)- β -amino-propanols (V). Macht man nun die so gewonnene Lösung stark alkalisch, dann beginnt nach geraumer Zeit die allmähliche Ausscheidung desselben krystallinen Produktes, das auch bei der unmittelbaren Einwirkung von Alkali aus dem acetylierten Produkt I entstand, also des α -(3,4-Dimethoxy-phenyl)- β -(vera-

²⁾ Ber. 27, 1556 (1894); Ber. 33, 941 (1900).

tryliden-amino)-propanols (VII). Die alkalische Lösung riecht schwach pyridin-ähnlich; das flüchtige Amin, das bei der alkalischen Einwirkung nach Spaltrichtung c) neben Veratrumaldehyd vermutlich entsteht, konnte man qualitative durch die Waczek-Löfflersche Reaktion³⁾ nachweisen. — 2. Macht man die schwefelsaure Lösung des α -(3,4-Dimethoxy-phenyl)- β -amino-propanols (V) in Gegenwart von eingeführtem Veratrumaldehyd alkalisch, so scheidet sich sofort in reichlicher Menge α -(3,4-Dimethoxy-phenyl)- β -(veratryliden-amino)-propanol (VII) aus.

Es ist zu betonen, daß bei der alkalischen Einwirkung die Umwandlung der Verbindungen I und V nur sehr langsam verläuft (vgl. Versuche). Da nach Verfahren 2 das Umwandlungsprodukt sehr rasch entsteht, kann behauptet werden, daß nur die hydrolytische Spaltung ein äußerst langsam verlaufender Vorgang ist, während die Kondensation der Spaltstücke fast augenblicklich erfolgt. — Die Alkaliempfindlichkeit der analogen Isosafrolderivate (II und VI) ist noch viel geringer und konnte beim acetylierten Produkt (II) überhaupt nicht nachgewiesen werden. Die entacetylierte Base (VI) lieferte bei der andauernden Einwirkung von wäßrig-alkoholischer Kalilauge auch nur Spuren des Umsetzungsproduktes, obwohl nach Verfahren 2 letzteres (VIII) in reichlicher Menge gewonnen werden konnte.

Was nun die Konstitution der Endprodukte (VII und VIII) betrifft, wären 2 Möglichkeiten in Betracht zu ziehen: 1. Die Spaltstücke kondensieren sich im oben angegebenen Sinne zu einer Schiffischen Base (VII und VIII). 2. Die Kondensation der Spaltstücke (III, IV und V, VI) erfolgt im Sinne der untenstehenden Gleichung und führt somit zu Tetrahydro-oxazol-derivaten (XV):



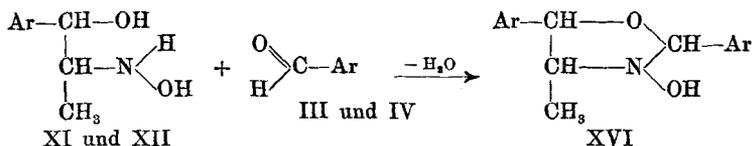
³⁾ Monatsh. Chem. 64, 161 (1934).

Da die Endprodukte der alkalischen Umsetzung eine gut ausgeprägte Bromadditionsfähigkeit besitzen, ferner sich in verdünnter Salzsäure nur langsam (VII), oder sehr schwer (VIII) lösen — näheres vgl. im Versuchsteil —, käme eher Formelbild VII und VIII in Betracht. Zur endgültigen Entscheidung der Konstitutionsfrage wurden weitere Versuche in Gang gesetzt.

In ähnlicher Weise konnte nun auch die im alkalischen Medium stattfindende Umwandlung des α -(3,4-Methylenedioxyphenyl)- β -(N-acetyl-hydroxylamino)-propanols (X) und des α -(3,4-Dimethoxyphenyl)- β -(N-acetyl-hydroxylamino)-propanols (IX) aufgeklärt werden. Wie bei den analogen Aminoderivaten (I und II) verläuft auch hier die „alkalische Zersetzung“ sehr langsam, hingegen ist die Alkaliempfindlichkeit der entacetylierten Produkte (XI und XII) erheblich größer als die der analogen Aminoderivate (V und VI). Die Einwirkung von Alkali führt bei Verbindung XI und IX zu einem uneinheitlichen Endprodukt, aus dem das Nitron (XIII) nur schwierig rein isoliert werden konnte. Die Umwandlung der Verbindungen XII und X liefert augenscheinlich als einheitliches Produkt das entsprechende Nitron (XIV).

Mechanismus des Umwandlungsprozesses und Konstitution der Endprodukte wurden folgendermaßen sichergestellt: 1. Entacetyliert man die Verbindungen durch verdünnte Schwefelsäure und macht die so gewonnene schwefelsaure Lösung von Verbindung XI und XII stark alkalisch, so beginnt schon nach einigen Minuten die krystalline Ausscheidung des Nitrons (XIII bzw. XIV), das mit dem durch unmittelbare Alkaliwirkung auf das entsprechende N-Acetyl-derivat (X bzw. IX) entstandenen Reaktionsprodukt identisch ist. — 2. Wird die nach der Entacetylierung gewonnene Lösung erst nach vorangehender Einführung von Veratrumaldehyd, bzw. Piperonal schwach sodaalkalisch gemacht, scheidet sich fast sofort in reichlicher Menge das entsprechende Nitron aus, das mit dem nach Verfahren 1 gewonnenen Produkt identisch ist. — Wie ersichtlich, ist also auch bei den Hydroxylamino-derivaten die hydrolytische Spaltung ein langsam verlaufender Prozeß, während die Kondensation der Spaltstücke fast augenblicklich erfolgt.

Theoretisch wären auch bei dieser Kondensation zwei verschiedene Reaktionsrichtungen möglich. 1. Die Spaltstücke (III und XI bzw. IV und XII) kondensieren sich nach der weiter oben angegebenen Gleichung zu dem entsprechenden Nitron (XIII bzw. XIV). 2. Die Kondensation führt nach untenstehender Gleichung zum entsprechenden Tetrahydro-oxazol-derivat (XVI).



Die allmähliche Säurelöslichkeit des Produktes XIII spricht gewissermaßen für Formel XVI. — Die endgültige Entscheidung der Konstitutionsfrage, die übrigens auch schon a. a. O.⁴⁾ gestellt wurde, wird durch weitere Arbeiten angestrebt.

Versuche

Mitbearbeitet von A. Krámlí und E. Vinkler

α -(3,4-Dimethoxy-phenyl)- β -(veratryliden-amino)-propanol (VII). a) Durch alkalische Hydrolyse von α -(3,4-Dimethoxy-phenyl)- β -(acetyl-amino)-propanol⁵⁾ (I): 2 g der letzteren Verbindung wurden in 20 ccm 10-prozent. methanolischer Kalilauge gelöst, die Lösung mit dem 2—3-fachen Volum von lauwarmen Wasser verdünnt und 6 Wochen bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Inzwischen schieden reichlich farblose, flache Krystallnadeln aus, die aus wäßrigem Methanol (1:3) wiederholt umgelöst wurden. Die bei Zimmertemperatur über Chlorcalcium getrocknete Substanz enthält 1 Mol. Krystallwasser. Sie schmilzt — nach vorherigem Sintern bei 90—100° (Wasserabgabe) — bei 151°.

4,473 mg Subst.: 10,411 mg CO₂, 2,933 mg H₂O. — 6,231 mg Subst.: 0,195 ccm N (19,5°, 745 mm). 4,609 mg Subst.: 8,81 ccm n/30-Na₂S₂O₃.



Ber.	C 63,62	H 7,21	N 3,71	CH ₃ O 32,90
Gef.	„ 63,48	„ 7,34	„ 3,60	„ 32,97

⁴⁾ V. Bruckner u. A. Krámlí, Arch. Pharm. 273, (1935), im Druck befindlich. Dasselbst vgl. auch die Reduktion der Nitron XIII und XIV zu den entsprechenden Ephedrinabkömmlingen.

⁵⁾ Darstellung: vgl. Fußnote 1.

Die bei 105° getrocknete Substanz, die ihren Krystallglanz verlor, schmolz scharf bei 151°.

4,648 mg Subst.: 11,415 mg CO₂, 2,910 mg H₂O.

C ₁₆ H ₁₃ ON(OCH ₃) ₄	Ber. C 66,81	H 7,01
	Gef. „ 66,98	„ 6,98

Die krystallwasserhaltige Substanz löst sich in verdünnter Salzsäure langsam auf. Übergießt man die entwässerte Substanz mit verdünnter Salzsäure, wird sie augenblicklich ölig und löst sich sehr schnell mit gelber Farbe auf; aus dieser Lösung scheiden nach einigem Stehen wiederum Krystalle aus, die sich nach längerem Stehen vollständig lösen. — Beide Substanzen addieren in Schwefelkohlenstofflösung sehr energisch Brom. Kaliumpermanganat wird durch sie in acetonischer Lösung auch in der Wärme nur langsam entfärbt.

b) Durch alkalische Hydrolyse von α -(3,4-Dimethoxyphenyl)- β -amino-propanol (V): 2,5 g α -(3,4-Dimethoxyphenyl)- β -(acetyl-amino)-propanol (I) wurden in 50 ccm 10-prozent. Schwefelsäure gelöst und die Lösung 1 Stunde im lebhaft siedenden Wasserbad erwärmt. Nach dem Erkalten wurde stark alkalisch gemacht. Aus der pyridinähnlich riechenden Lösung konnte das flüchtige Amin mit α -Dinitro-naphthol auf mikrochemischem Wege³⁾ nachgewiesen werden. Schmelzpunkt des Umlagerungsproduktes 152°. — Aus der alkalischen Lösung schieden nach 1—2-tägigem Stehen weiße Nadeln aus, die aus wäbrigem Methanol (1:3) umgelöst wurden. Schmp. 151°. Eine Mischprobe mit nach Verfahren a) gewonnenem Produkt schmolz unverändert bei 151°. — Die bei Zimmertemperatur über Chlorcalcium getrocknete Substanz zeigte folgende Analysenwerte:

4,265 mg Subst.: 9,965 mg CO₂, 2,770 mg H₂O.

C ₂₀ H ₂₅ NO ₅ + H ₂ O	Ber. C 63,62	H 7,21
	Gef. „ 63,72	„ 7,27

c) Durch Einwirkung von Veratrumaldehyd auf α -(3,4-Dimethoxyphenyl)- β -amino-propanol (V): 2,5 g der Verbindung I wurden mit 10-prozent. Schwefelsäure verseift. Man versetzte die alkalisch gemachte Lösung mit einer wäbrig-alkoholischen Emulsion von 1,5 g Veratrumaldehyd und schüttelte das Gemisch kräftig durch. In kurzer Zeit schied in reichlicher Menge ein weißer, krystalliner Niederschlag aus,

der aus wäßrigem Methanol (1:3) wiederholt umgelöst 1,2 g analysenreine Substanz lieferte. Sie schmolz bei 151° und zeigte mit den nach Verfahren a) und b) gewonnenen Substanzen vermischt keine Erniedrigung des Schmelzpunktes.

α -(3,4-Methylenedioxy-phenyl)- β -(piperyliden-amino)-propanol (VIII). a) Durch alkalische Hydrolyse von α -(3,4-Methylenedioxy-phenyl)- β -amino-propanol⁵⁾ (VI): 2,5 g der Verbindung II wurden mit 10-prozent. Schwefelsäure — wie oben beschrieben — entacetyliert. Die abgekühlte Lösung wurde mit 15-prozent. wäßrig-alkoholischer Kalilauge stark alkalisch gemacht und 8 Tage sich selbst überlassen. — (Wäßrige Kalilauge scheidet sofort die wasserunlösliche freie Base (VI) aus, die dadurch der Reaktion entzogen wird. Deshalb enthielt das Gemisch soviel Alkohol, wie zur Verhinderung der Ausscheidung der freien Base genügte.) — Da eine Probe der Lösung auch nach andauerndem Stehen beim Zusatz von verdünnter, überschüssiger Salzsäure keine bedeutende Trübung zeigte, wurde sie 12 Stunden rückfließend gekocht, hierauf mit Wasser versetzt und einige Tage im Eisschrank stehen gelassen. Die in sehr geringer Menge ausgeschiedene Substanz wurde durch Waschen mit verdünnter Salzsäure von unveränderter Base (VI) befreit und das Ungelöste aus wäßrigem Alkohol (1:1) einmal umgelöst. Die fast farblosen Krystalle reichten eben nur noch zur Bestimmung des Schmelzpunktes. Sie schmolzen bei 112—114°. Eine Mischprobe mit dem nach b) — (vgl. unten) — gewonnenen Produkt zeigte keine Erniedrigung des Schmelzpunktes.

b) Durch Einwirkung von Piperonal auf α -(3,4-Methylenedioxy-phenyl)- β -amino-propanol (VI): 2,5 g der Verbindung II wurden entacetyliert und die so gewonnene schwefelsaure Lösung von Verbindung VI in Gegenwart von fein verteiltem Piperonal (1,3 g) mit wäßrig-alkoholischer Kalilauge alkalisch gemacht. Die Menge des Alkohols wurde so gewählt, daß eine klare Lösung entstand. Nach einigem Stehen begann die Ausscheidung von fast farblosen Krystallen. Sie wogen 1,5 g; aus der Mutterlauge konnten durch Wasserzusatz weitere Mengen gewonnen werden. Das Rohprodukt wurde aus wäßrigem Alkohol (1:2) umgelöst. Farblose, flache Nadeln vom Schmp. 119°.

4,950, 4,600 mg Subst.: 12,01, 11,135 mg CO₂, 2,35, 2,205 mg H₂O.

C ₁₃ H ₁₇ O ₅ N	Ber. C 66,03	H 5,24
	Gef. „ 66,17, 66,02	„ 5,31, 5,36

Die Substanz wird von verdünnter Salzsäure oberflächlich schwach gelb gefärbt, löst sich jedoch auch nach längerem Stehen nicht vollständig auf. — Sie addiert in Schwefelkohlenstofflösung Brom.

Veratryliden-nitron des α -(3,4-Dimethoxy-phenyl)- β -hydroxyl-amino-propanols⁶⁾ (XIII). a) Durch alkalische Hydrolyse von α -(3,4-Dimethoxy-phenyl)- β -(N-acetyl-hydroxyl-amino)-propanol⁵⁾ (IX): 5 g der letzteren Substanz wurden in 100 ccm 5-prozent. wäßrig-methanolischer (1 : 1) Kalilauge gelöst. Schon nach 2—3 Tagen begann die Ausscheidung von feinen, farblosen Nadeln, die erst nach 2—3 Wochen vollendet war. Es wurden so 3,5 g Substanz gewonnen, die ihrem Schmelzpunkt nach uneinheitlich ist. Durch langwieriges, wiederholtes Umlösen — abwechselnd aus wäßrigem Alkohol und Benzol — konnte das scharf bei 150—151° schmelzende Nitron (XIII) herausgewonnen werden, das Fehlingsche Lösung nicht reduziert, in verdünnten Alkalien praktisch unlöslich ist und sich in verdünnter Salzsäure langsam auflöst. Eine Mischprobe mit einem Produkt gewonnen nach Verfahren b) schmolz unverändert.

b) Durch alkalische Hydrolyse von α -(3,4-Dimethoxy-phenyl)- β -hydroxylamino-propanol (XI): 5 g der Verbindung IX wurden mit verdünnter Schwefelsäure entacetyliert und die so gewonnene schwefelsaure Lösung von Verbindung XI stark alkalisch gemacht. Aus der Lösung begann schon nach einigen Minuten die Ausscheidung von feinen, weißen Nadeln. Nach 2-tägigem Stehen wurden 1,7 g schneeweiße Substanz isoliert, die nach ihrem recht unscharfen Schmelzpunkt beurteilt uneinheitlich ist. Der in Benzol leichter lösliche, größere Anteil des Rohproduktes wurde aus wäßrigem Methanol (5 : 1) und Benzol-Ligroin (1 : 1) abwechselnd wiederholt umgelöst und lieferte feine, farblose Nadeln des bei 149—150° schmelzendes Nitrons (XIII). Das Produkt erwies sich mit dem unter a) gewonnenen identisch.

4,003 mg Subst.: 9,429 mg CO₂, 2,512 mg H₂O. — 4,592 mg Subst.: 8,78 ccm $n/30$ -Na₂S₂O₃.

⁶⁾ Zur Nomenklatur vgl. die unter Fußnote 4 zitierte Arbeit.

$C_{16}H_{18}O_2N(OCH_3)_4$	Ber. C 63,96	H 6,71	CH_3O 33,04
	Gef. „ 63,76	„ 6,97	„ 33,09

c) Durch Einwirkung von Veratrumaldehyd auf α -(3,4-Dimethoxy-phenyl)- β -hydroxylamino-propanol (XI): 1 g der Verbindung IX wurde entacetyliert, in der sauren Lösung eine alkoholische Lösung von 0,5 g Veratrumaldehyd emulgiert und das Gemisch mit Soda schwach alkalisch gemacht. Nach kurzem Schütteln wird die Ausscheidung des Nitrons (XIII) vollständig. Aus Benzol weiße Nadeln, vom Schmp. 149—150°. Ihre Mischproben mit nach Verfahren a) und b) gewonnenen Produkten zeigten keine Erniedrigung des Schmelzpunktes.

Piperyliden-nitron des α -(3,4-Methylenedioxy-phenyl)- β -hydroxylamino-propanols⁶⁾ (XIV). a) Durch alkalische Hydrolyse von α -(3,4-Methylenedioxy-phenyl)- β -(N-acetyl-hydroxylamino)-propanol⁵⁾ (X): 3,2 g der letzteren Substanz wurden in 35 ccm 10-prozent. methanolischer Kalilauge gelöst, die Lösung mit 35 ccm Wasser verdünnt und bei Zimmertemperatur sich selbst überlassen. Im Laufe von etwa zwei Wochen schied sich das Nitron (XIV) in glänzenden Blättchen ab. So wurden 2 g fast analysenreine Substanz gewonnen. Farblose Blättchen aus Benzol; Schmp. 179°.

3,975 mg Subst.: 9,160 mg CO_2 , 1,77 mg H_2O .

$C_{18}H_{17}O_6N$	Ber. C 62,96	H 4,99	Gef. C 62,83	H 4,98
--------------------	--------------	--------	--------------	--------

Die Substanz reduziert Fehlingsche Lösung nicht, ist in verdünnten Alkalien praktisch unlöslich und besitzt in verdünnter Salzsäure ein bedeutend geringeres Lösungsvermögen als die analoge Verbindung XIII.

b) Durch Einwirkung von Piperonal auf α -(3,4-Methylenedioxy-phenyl)- β -hydroxylamino-propanol (XII): 1 g der Verbindung X wurde entacetyliert, in der schwefelsauren Lösung von Verbindung XII eine alkoholische Lösung von 0,5 g Piperonal emulgiert und das Gemisch mit Soda schwach alkalisch gemacht. Nach 2-stündigem Stehen sammelte sich am Boden des Gefäßes das ölige Reaktionsprodukt an. Nach Abgießen der oberhalb befindlichen Flüssigkeit wurde das Rohprodukt mit 3—4 Tropfen eiskaltem Methanols zur Erstarrung gebracht und aus Benzol einmal umgelöst. Farblose Blättchen vom Schmp. 178°. Identisch mit dem nach Verfahren a) gewonnenen Nitron (XIV).