

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

Über die acetylierende Zersetzung des Asaron-pseudonitrosits

Von V. Bruckner und A. Krámli

(Eingegangen am 19. Dezember 1936)

Einer von uns¹⁾ berichtete vor Jahren über die Darstellung und Eigenschaften des Asaron- ψ -nitrosits (I)²⁾ und konnte u. a. zeigen, daß die Verbindung durch Einwirkung von überschüssigem Essigsäureanhydrid und Spuren von konz. Schwefelsäure α -(2,4,5-Trimethoxy-phenyl)- β -nitro-propanol-acetat(II) liefert. Diese Verbindung konnte nur in sehr schlechter Ausbeute gewonnen werden, da die Reaktion nicht einsinnig verlief. Man gelangte zum selben Resultat, wenn man Asaron- ψ -nitrosit der Einwirkung siedendem Eisessigs unterwarf. Da wir in letzterer Zeit die acetylierende Zersetzung der ψ -Nitrosite verschiedener propenylhaltiger Phenol-äther (z. B. Isosafrol, Methyl-isoegenol) als Grundlage einer rationellen Synthese von α -Aryl- β -hydroxylamino- und β -amino-propanolen gut verwenden konnten³⁾ und dabei auf diesem Gebiet viel Erfahrungen sammelten, setzten wir uns das Ziel, die Umwandlungsprodukte des Asaron- ψ -nitrosits von neuem zu studieren. Dieses Studium schien uns um so wichtiger, da der Reaktionsverlauf der acetylierenden Zersetzung der ψ -Nitrosite, die eigentlich von Wieland⁴⁾ entdeckt wurde, bisher unaufgeklärt blieb. Unsere Aufgabe war vor allem die Isolierung sämtlicher Reaktionsprodukte. Sodann sollte eine

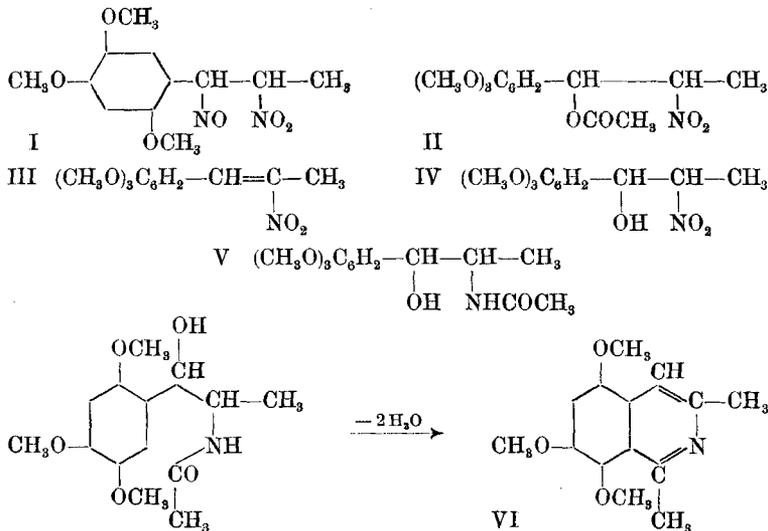
¹⁾ V. Bruckner, dies. Journ. 138, 268 (1933).

²⁾ Der Einfachheit wegen wurde die monomere Formel angegeben.

³⁾ V. Bruckner, Ann. Chem. 518, 244 (1935); V. Bruckner u. A. Krámli, dies. Journ. 143, 287 (1935).

⁴⁾ H. Wieland, Ann. Chem. 329, 225 (1903).

acetylierende Umwandlung des Asaron- ψ -nitrosits aufgesucht werden, die einheitlich zum Nitro-propanolderivat (II) führt.



Die nähere Untersuchung des rohen Zersetzungsproduktes ergab, daß es drei verschiedene Verbindungen enthält. Sie konnten durch eine mühsame fraktionierte Krystallisation (vgl. Versuchsteil) getrennt werden, wobei eine gelbe und zwei farblose Krystallsubstanzen resultierten. Die zwei farblosen Substanzen wurden als isomere Nitro-propanol-derivate (II) erkannt. Da diese Verbindung zwei asymmetrische Kohlenstoffatome enthält, so handelt es sich hier naturgemäß um die zwei möglichen Antipodenpaare. In der früheren Arbeit wurde das höher schmelzende Antipodenpaar erfaßt; wird diese als gelbe Krystallsubstanz beschriebene Verbindung aus viel Benzin noch vielmal umgelöst, so steigt ihr Schmelzpunkt von 141° auf 144° und erscheint dann in farblosen Schuppen. Das zweite Antipodenpaar ist ebenfalls farblos und bildet bei 102° schmelzende derbe Prismen. Die Konstitution der letzteren Substanz konnte ebenso klargelegt werden, wie dies auf die höher schmelzende Substanz schon früher¹⁾ angegeben wurde. Durch Einwirkung von kalter alkoholischer Kalilauge wird sie nämlich sehr leicht verseift und liefert nach dem Ansäuern der Lösung β -Nitro-

¹⁾ Vgl. Anm. 1 S. 5.

asaron (III), dessen Bildung auf den intramolekularen Wasser-
verlust des intermediär entstandenen Aci-oxy-nitropropanols
(Nitronsäureform von IV) zurückzuführen ist. Letztere Auf-
fassung gewinnt eine sichere Stütze in der Tatsache, daß durch
eine saure Verseifung aus der Verbindung α -(2,4,5-Trimethoxy-
phenyl)- β -nitro-propanol (IV) gewonnen werden konnte, das
durch Einwirkung von alkoholischer Kalilauge und darauf
folgendes Ansäuern gleichfalls β -Nitro-asaron (III) liefert. —
Der farbige Bestandteil des Umwandlungsgemisches ist β -Nitro-
asaron (III), eine Verbindung, die je nach den Konzentrations-
verhältnissen in zwei Krystallmodifikationen (bichromatrot oder
citronengelb) aufzutreten vermag.

Daß die beiden farblosen Substanzen isomer sind, erhellt
übrigens auch aus ihrer reduktiven Umwandlung, die zu ein
und derselben Aminoverbindung führte. Die Reduktion wurde
in salzsaurer und essigsaurer Lösung auf elektrolytischem Wege
durchgeführt. Nach dem Alkalischemachen des Katholyts erfolgt
sofort eine spontane Acetylwanderung vom O zu N, wobei das
 α -(2,4,5-Trimethoxy-phenyl)- β -acetylamino-propanol (V) entsteht,
also eine Verbindung, die wiederum zwei asymmetrische Kohlen-
stoffatome enthält und somit zwei Antipodenpaare liefern sollte.
Ob nun der Konfigurationswechsel des einen Antipodenpaares
eine Folge des Reduktionsvorganges bzw. der Acetylwanderung
ist, oder aber durch die andauernde Einwirkung der Säure
hervorgerufen wird, soll einstweilen unbeantwortet bleiben. —
Daß eine Acetylverschiebung von O zu N stattgefunden hat,
darauf kann man schon aus den Eigenschaften der Substanz
schließen. So ist sie z. B. in verdünnter Salzsäure momentan
nicht besser löslich als in Wasser, zeigt also keine ausgeprägt
basische Eigenschaft. Auch Analogiefälle¹⁾ lassen auf die
Acetylwanderung schließen. Einen streng exakten Beweis konnten
wir wegen Materialmangels leider nicht bringen, wir möchten
jedoch hierzu bemerken, daß beim Handversuch die Verbindung
durch Wasserentzug (Phosphoroxychlorid) eine in verdünnter
Salzsäure lösliche, durch Alkalien wiederum fällbare Substanz
lieferte. Wie a. a. O.¹⁾ gezeigt wurde, ist diese Eigenschaft den
 α -Aryl- β -N-acetylamino-propanolen eigen, die unter diesen

¹⁾ Vgl. Anm. 3 S. 5.

Bedingungen durch intramolekularen Wasseraustritt Isochinolinbasen liefern (z. B. V \rightarrow VI).

Zur Beantwortung der Frage, ob die acetylierende Umwandlung des ψ -Nitrosits in eine einheitliche Richtung verschoben werden könnte, haben wir die Reaktionsbedingungen vielfach variiert. Es hat sich gezeigt, daß die zwei Nitropropanol-acetate und die β -Nitroverbindung zwar immer nebeneinander entstehen, jedoch ist das Mengenverhältnis der zwei Antipodenpaare nach der Art des Eingriffes etwas verschieden. Von den zahlreichen Versuchen sollen hier kurz nur folgende Eingriffe erwähnt werden, die zur acetylierenden Zersetzung führten: 1. Essigsäureanhydrid und konz. Schwefelsäure unter Eiskühlung und unter gelindem Erwärmen; 2. Essigsäureanhydrid und Phosphorsäure; 3. Eisessig ohne und mit Katalysator (Schwefelsäure oder Phosphorsäure). Durch die Eingriffe 1. und 3. konnte das Mengenverhältnis zugunsten des höher schmelzenden Antipodenpaares etwas verschoben werden, Eingriff 2. scheint eher die Bildung des tiefer schmelzenden Antipodenpaares zu begünstigen.

Vollständigkeitshalber sei noch erwähnt, daß bei der acetylierenden Zersetzung der ψ -Nitrosite anderer propenylhaltiger Phenoläther (z. B. Isosafrol, Methyl-iso Eugenol, Isoeugenol-acetat) in sehr guter Ausbeute immer nur das eine Antipodenpaar des Nitro-propanolderivates entstand.

Beschreibung der Versuche

Zersetzung des Asaron- ψ -nitrosits

a) Mit Essigsäureanhydrid in Gegenwart von Phosphorsäure. 10 g Nitrosit¹⁾ wurden in 80 ccm Essigsäureanhydrid aufgeschlämmt und allmählich mit einem Gemisch von 2 ccm Essigsäureanhydrid und 2 ccm Phosphorsäure (spez. Gew. 1,75) versetzt. Nachdem das Nitrosit unter lebhafter Gasentwicklung fast vollständig in Lösung ging, wurde die dunkelgrüne Lösung in 500 ccm stark turbiniertes Wasser gegossen und solange kräftig weiter gerührt, bis sich das Essigsäureanhydrid vollständig zersetzte. Das erstarrte Reaktionsprodukt wurde aus Methanol einmal umgelöst. Es wurden auf

¹⁾ Darstellung: V. Bruckner, dies. Journ. 138, 270 (1933).

diese Weise 8,5 g eines citronengelben Krystallgemenges (α) gewonnen. Mit der Lupe konnten im Gemisch farblose Prismen, farblose Tafeln und gelbe (fallweise bichromatrote) Nadeln beobachtet werden. — 30 g des aus Methanol einmal umgelösten Rohproduktes (α) wurden 4-mal mit je 500 ccm Benzin ausgekocht. Aus den vereinigten Filtraten setzt sofort eine Krystallausscheidung ein. Zuerst scheiden sich farblose Prismen (β) aus; sobald auch die Ausscheidung von gelblichen Nadeln einsetzt, wird die Mutterlauge (γ) sofort dekantiert. Da die Prismen der Regel nach an die Gefäßwand anwachsen, gelingt das Dekantieren ohne Schwierigkeit. Die ausgeschiedenen farblosen Prismen (β) wurden aus Benzin wiederholt umgelöst. Sie zeigen den scharfen Schmelzpunkt von 102° . Ausbeute an Reinsubstanz 10 g. Ihre Elementaranalyse entspricht der Formel des α -(2,4,5-Trimethoxy-phenyl)- β -nitro-propanol-acetats (II).

5,467, 5,423 mg Subst.: 10,70, 10,72 mg CO_2 , 3,03, 3,06 mg H_2O .

$\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{O}_7\text{N}$	Ber. C 53,65	H 6,11
	Gef. „ 53,39, 53,91	„ 6,21, 6,31

Die Substanz kann auch aus Äthanol oder Methanol umgelöst werden: längeres Erhitzen ist dabei zu vermeiden, da die Lösung dann vergilbt und die Substanz nicht farblos zu erhalten ist. Versetzt man die alkoholische Lösung der Substanz (β) mit verdünnter Kalilauge und säuert nachher an, so scheidet sich allmählich β -Nitro-asaron (III) aus. Aus Methanol bichromatrote (fallweise citronengelbe) Prismen. Schmp. 101° . Eine Mischprobe mit einem aus Asaron- ψ -nitrosit unmittelbar gewonnenen Produkt¹⁾ ergab keine Schmelzpunktsdepression.

Der mit 2 Liter Benzin ausgekochte Rückstand und die aus der Mutterlauge (γ) nach den Prismen (β) ausgeschiedene Substanz wurde aus viel Benzin wiederholt umgelöst. Es resultierten farblose Täfelchen (1,5 g), die bei 144° schmolzen. Ihre Elementaranalyse entspricht ebenfalls der Formel des α -(2,4,5-Trimethoxy-phenyl)- β -nitro-propanol-acetats (II):

3,890, 3,940 mg Subst.: 7,65, 7,77 mg CO_2 , 2,10, 2,19 mg H_2O .

$\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{O}_7\text{N}$	Ber. C 53,65	H 6,11
	Gef. „ 53,68, 53,78	„ 6,04, 6,24

¹⁾ V. Bruckner, dies. Journ. 138, 272 (1933).

Die alkoholische Lösung der Substanz liefert auf Zusatz von verdünnter Kalilauge und hierauf erfolgreiches Ansäuern β -Nitro-asaron (III), das mit der aus der Acetoxy-nitro-Verbindung vom Schmp. 102° gleicherweise gewonnenen Substanz identisch ist.

Aus den Mutterlaugen konnten nach dem Einengen weitere Mengen der beiden isomeren Acetoxy-nitro-Verbindungen herausgewonnen werden.

Die methanolische Mutterlauge der Krystallisation der Rohsubstanz wurde mit dem gleichen Volum Wasser versetzt. Es schied (anfangs ölig) hauptsächlich β -Nitro-asaron (III) aus (4 g). Weitere Mengen dieser Verbindung konnten aus den stark eingengten benzolischen Mutterlaugen herausgewonnen werden. Identifizierung: Mischschmelzpunkt.

b) Mit Essigsäureanhydrid in Gegenwart von konz. Schwefelsäure. Die Umsetzung des Nitrosits wurde nach dem bereits veröffentlichten Verfahren durchgeführt, nur wurde ein größerer Überschuß vom Essigsäureanhydrid (auf 3 g Nitrosit 25 ccm Essigsäureanhydrid) angewandt und das Reaktionsgemisch in turbinirtes Wasser eingegossen. Das erhaltene Rohprodukt ist ebenfalls uneinheitlich und konnte auf dieselben Komponenten zerlegt werden wie unter a) beschrieben wurde. Die Ausbeuten sind jedoch etwas geringer, da die Schwefelsäure ziemlich stark verharzend wirkt.

c) Mit Essigsäure in Gegenwart von konz. Schwefelsäure oder Phosphorsäure. Das Resultat war vom Katalysator unabhängig. 4 g Nitrosit wurden in 60 ccm Eisessig aufgeschlämmt und im lauwarmen Wasserbad in einem Falle mit einem Gemisch von 3 Tropfen konz. Schwefelsäure, im anderen Falle mit einem Gemisch bestehend aus gleichen Volumteilen Eisessig und Phosphorsäure (spez. Gew. 1,75) tropfenweise versetzt. Während der Reaktion ließ man einen lebhaften Kohlensäurestrom durch das Gemisch streichen. Sobald das Nitrosit fast vollständig verschwand, wurde die Lösung mit 120 ccm Wasser versetzt und im Eisschrank stehen gelassen. Die Fraktionierung des ausgeschiedenen Krystallgemisches erfolgte auf der unter a) angegebenen Weise und lieferte die dort beschriebenen Verbindungen. Wird das Rohprodukt aus Methanol einigemal umgelöst, gelangt man zur einheitlichen Nitroverbindung vom Schmp. 144°.

α -(2,4,5-Trimethoxy-phenyl)- β -nitro-propanol (IV)

1 g der Acetoxy-nitroverbindung (II) vom Schmp. 102° wurde in 25 ccm Aceton gelöst, die Lösung mit 25 ccm 10%iger Schwefelsäure versetzt und 2 Stunden am Wasserbad erwärmt. Das Aceton wurde bei Unterdruck verjagt (Temperatur höchstens 40°) und das ausgeschiedene gelbe Öl in Äther aufgenommen. Nach dem Eindampfen der getrockneten ätherischen Lösung blieben klebrige Krystalle zurück, die aus Benzin wiederholt umgelöst wurden. Farblose Prismen vom Schmp. 91°. Eine Mischprobe mit der Ausgangssubstanz ergab eine erhebliche Schmelzpunktsdepression.

4,318 mg Subst.: 8,88 mg CO₂, 2,49 mg H₂O.

C₁₂H₁₇O₆N Ber. C 53,11 H 6,32 Gef. C 52,93 H 6,47

Die alkoholische Lösung der Substanz liefert auf Zusatz von verdünnter Kalilauge und darauf folgendes Ansäuern β -Nitroasaron (III), das durch seinen Schmelzpunkt identifiziert wurde.

 α -(2,4,5-Trimethoxy-phenyl)- β -acetylamino-propanol (V)

a) Aus der Nitroverbindung II vom Schmp. 102°. 1,5 g der Nitroverbindung wurden in einem lauwarmen Gemisch von 6 ccm Eisessig und 44 ccm Alkohol gelöst und nach Zusatz von 1 ccm konz. Salzsäure der elektrolytischen Reduktion unterworfen. Während des Vorganges wurde der Katholyt noch 2-mal mit je 0,5 ccm konz. Salzsäure versetzt. — Anolyt: 20%ige Schwefelsäure. — Kathode: rotierender, unten geschlossener Bleizylinder. Anode: Bleizylinder. Stromdichte 0,07 Amp. pro 1 qcm Kathodenfläche. Verwendete Strommenge: 2,5-fache der theoretischen. Temperatur 40—50°. — Der Katholyt wurde nach Zusatz einer gesättigten wäßrigen Lösung von 2 g Natriumacetat i. V. bis auf 15 ccm eingeengt (Badtemperatur nicht über 50°!), der Rückstand mit 50 ccm Wasser versetzt und mit fester Soda alkalisch gemacht. Nun wurde 2-mal mit je 25 ccm Chloroform die lauwarm gemachte Lösung ausgeschüttelt und der Auszug nach dem Trocknen mit wasserfreiem Natriumcarbonat i. V. bis auf 2—3 ccm eingeengt. Man versetzte diesen Rückstand mit 25 ccm warmem Benzol und ließ das Gemisch zwischen Eis stehen. Es schieden sich farblose Nadeln aus; sie wurden mit Chloroform-Benzol (1:5) ge-

waschen und wogen nach dem Trocknen 0,5 g. Bei Aufarbeitung größerer Substanzmengen scheidet sich ein Teil des Rohproduktes auch ohne Zugabe von Benzol aus dem chloroformigen Rückstand aus; die so erhaltene Substanz enthält 1 Mol Krystallwasser, das sie auch durch wiederholtes Umlösen aus reinem Chloroform nicht abgibt. Schmp. 163—164°. Der Analyse wurde ein aus Chloroform wiederholt umgelöstes, krystallwasserhaltiges und ein aus Chloroform—Benzol umgelöstes, bei 125° i. V. über Chlorcalcium getrocknetes, krystallwasserfreies Produkt unterworfen.

Aus Chloroform: 4,258, 4,905 mg Subst.: 8,75, 10,03 mg CO₂, 2,94, 3,46 mg H₂O. — 6,058 mg Subst.: 0,252 ccm N (28,5°, 754 mm).

C ₁₄ H ₂₁ O ₅ N.H ₂ O	Ber. C	55,78	H	7,70	N	4,65
	Gef. „	56,01, 55,80	„	7,74, 7,89	„	4,70

Bei 125° i. V. getr.: 4,075 mg Subst.: 8,87 mg CO₂, 2,78 mg H₂O.

C ₁₄ H ₂₁ O ₅ N	Ber. C	59,33	H	7,47	Gef. C	59,35	H	7,63
--	--------	-------	---	------	--------	-------	---	------

Die Substanz ist in Wasser wenig, in verdünnter Salzsäure nur langsam löslich.

b) Aus der Nitroverbindung II vom Schmp. 144°. 1,5 g der Nitroverbindung wurden in einem Gemisch von 10 ccm Eisessig, 25 ccm Alkohol und 1,5 ccm konz. Salzsäure gelöst und wie unter a) der elektrolytischen Reduktion unterworfen; der Katholyt wurde auch gleicherweise verarbeitet. — Das Reduktionsprodukt lieferte aus Chloroform—Benzol feine farblose Nadeln, die bei 163—164° schmolzen. Eine Mischprobe mit dem nach a) gewonnenen Präparat ergab keine Schmelzpunktsdepression. — Zur Analyse wurde die Substanz i. V. über Chlorcalcium bei 120° getrocknet.

4,460 mg Subst.: 9,70 mg CO₂, 2,91 mg H₂O.

C ₁₄ H ₂₁ O ₅ N	Ber. C	59,33	H	7,47	Gef. C	59,31	H	7,29
--	--------	-------	---	------	--------	-------	---	------

Frl. Dr. M. Kovács Oskolás danken wir verbindlichst für die Ausführung der Mikroanalysen.