

Über die Beziehungen zwischen Seitenkettenhydroxyl und Kern bzw. Methylaminogruppe in Phenylalkanol- methylaminen.

Nachtrag zur 9. Mitteilung über Studien auf dem Gebiete der
Phenylalkanolamine¹.

Von

H. Bretschneider, K. Biemann und W. Sachsenmaier.

Aus dem Chemischen Institut der Universität Innsbruck.

(Eingelangt am 2. März 1950. Vorgelegt in der Sitzung am 9. März 1950.)

Eine jüngst erschienene Arbeit von *L. Welsh*² beschäftigt sich mit der Acylwanderung $N \rightarrow O$ an acyliertem Ephedrin bzw. Pseudoephedrin und Erklärungsversuchen für die von den Pseudoephedrinderivaten dabei — im Gegensatz zu Ephedrinderivaten — gezeigte, auffällige konfigurative Beständigkeit. *Welsh* nimmt für die unter Erhaltung der Konfiguration (am Pseudoephedrin und teilweise am Ephedrin) bzw. Umkehr (nur am Ephedrin) verlaufende Acylwanderung zwei verschiedene Reaktionsmechanismen an. Diese stehen in Abhängigkeit von den bei beiden Diastereomeren verschiedenen räumlichen Beziehungen der Substituenten an den beiden Zentren. *Welsh* nimmt eine Bevorzugung (zumindest in den untersuchten Fällen) bestimmter Raumanordnungen an; als Folge einer bevorzugten trans-Stellung der Raumgruppen (CH_3 und Phenyl) an den Zentren sind Hydroxyl- und Carbonamidgruppe einander näher (PE) bzw. voneinander entfernter (E). Diese Annahmen stimmen mit unseren, in der 9. Mitteilung diskutierten Deutungsversuchen überein und sind nach *Welsh* die Vorbedingungen für zwei verschiedene Reaktionsmechanismen der Acylwanderung, für die von ihm detaillierte Bilder entworfen werden. Dadurch soll der konfiguratив verschiedene Verlauf eine Erklärung finden. Es scheint uns denkbar, daß diese verschiedene Entfernung der funktionellen Gruppen (Hydroxyl- und N-Acetylmethylaminogruppe) in den N-Acylderivaten des Ephedrins und

¹ 9. Mitt., Mh. Chem. 81, 31 (1950).

² J. Amer. chem. Soc. 71, 3500 (1949).

Pseudoephedrins der Anlaß zu dem in der Ephedrinreihe beobachteten Lösungsmittel- und Konzentrationseffekt¹ des Drehvermögens ist. Die im N-Acetylophedrin anzunehmende größere Entfernung der funktionellen Gruppen erlaubt das Auftreten von *variablen* inter- oder intramolekularen Wechselwirkungen in Abhängigkeit von Lösungsmittel und Konzentration. Im N-Acetylpseudoephedrin hingegen ist eine festere und festigende Beziehung infolge der geringeren Entfernung der funktionellen Gruppen zwischen diesen anzunehmen, was die Konstanz des Drehvermögens (*Unabhängigkeit* von Lösungsmittel und Konzentration) bei dieser Verbindung zur Folge hat.

Die von *Welsh* gegebene Formulierung für die unter verschiedenen hoher Inversion ablaufende Acylwanderung $N \rightarrow O$ an N-Acyl-Ephedrin-derivaten berührt eine Arbeitshypothese, die von uns bezüglich der Inversion des Adrianols³ (durch Kochen mit Essigsäureanhydrid-Schwefelsäure und anschließende Verseifung) aufgestellt wurde. Wir formulierten die unter dem Bild einer raschen Hydrolyse und anschließenden Acylwanderung vor sich gehende *Walden*-Inversion des als konfiguratив gleich angenommenen Zwischenproduktes (Ester des O,N-Diacetyladianols A III mit Sulfonsäuregruppe der Sulfoessigsäure) als über ein Oxoniumsalz der N-Acetylverbindung verlaufend, bei dessen *Bildung* die einmalige Umkehr erfolgt. Die folgende Acylwanderung $N \rightarrow O$ soll ohne konfigurative Änderung verlaufen. Von einem analog formulierten Oxoniumsalz aus erfolgt nach *Welsh* die Acylwanderung ähnlicher N-Acylephedrine, die aber bevorzugt hier unter *Umkehr* verläuft. Sollte die Formulierung von *Welsh* für die säurekatalysierte und unter Inversion verlaufende Acylwanderung $N \rightarrow O$ an N-Acylephedrinen auch für das Adrianol Gültigkeit besitzen, so blieben für dessen von uns untersuchte Umkehrreaktion *zwei* Annahmen:

a) Die Hydrolyse des als konfigurationsgleich angenommenen Zwischenproduktes (mit Sulfonestergruppierung am Asymmetriezentrum) zum N-acetylierten Oxoniumsalz erfolgt *ohne* Umkehr, die einmalige Umkehr findet bei der Acylwanderung des Oxoniumsalzes statt.

b) Unsere Annahme bezüglich der Konfigurationsgleichheit des Zwischenproduktes mit der Ausgangsbasis ist irrig und es findet ein dreimaliger Konfigurationswechsel statt.

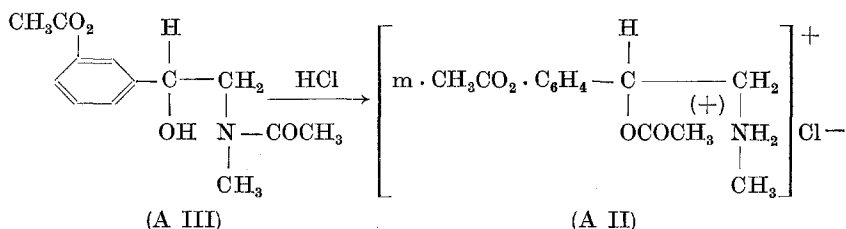
Gegen beide Annahmen (a und b) sprechen einige, in der 8. Mitteilung gebrachten Wahrscheinlichkeitsgründe, so daß wir unsere Arbeitshypothese aufrechterhalten möchten.

Experimentell konnte die behauptete Langsamkeit⁴ der Acylwanderung $N \rightarrow O$ bei Raumtemperatur am racem. O,N-Diacetyladianol

³ 8. Mitt., Mh. Chem. 80, 530 (1949), dortselbst Formelreihe auf S. 543.

⁴ 8. Mitt., Mh. Chem. 80, 534 (1949), Formel III; 9. Mitt., Mh. Chem. 81, 31 (1950), und zwar Teil 2 a.

(A III), die uns zu der Annahme führte, daß die Inversion des Adrianols über ein Oxoniumsalz verläuft, erneut bewiesen werden. Wohl konnten der Umkehrreaktion genau vergleichbare Reaktionsbedingungen bei der Modellreaktion mit dem aktiven O,N-Diacetyladrianol (A III) nicht eingehalten werden. So wurde aus technischen Gründen statt Sulfoessigsäure eine äquimolare Menge Salzsäure verwendet, doch konnte auch nach 44 Stdn. bei 20° kein Säureverbrauch festgestellt werden, wie ihn eine Acylwanderung erfordern würde:



Die Abwesenheit von (A II) in der Lösung ergab sich auch noch durch den Befund, daß mit Natriumpikratlösung kein (A II)-Pikrat gefällt werden konnte, im Gegensatz zu einem Kontrollversuch mit (A II). — Demgegenüber muß die analoge Acetylwanderung N → O des aus aktiv. Adrianol (hypoth.) gebildeten Oxoniumsalzes, welche an der Umkehr des Drehungsvermögens verfolgt wurde, schon nach 2 Stdn. bei 20° beendet sein.

Als weiterer Nachtrag seien noch einige ergänzende Beobachtungen über die im Abschnitt 2a der 9. Mitteilung gebrachte Verbindung, das N-Acetyl-methylaminomethyl-4-acetoxy-phenylchlormethan (Zersp. 83°, dortselbst und im Formelschema dieser Arbeit Formel III), gebracht.

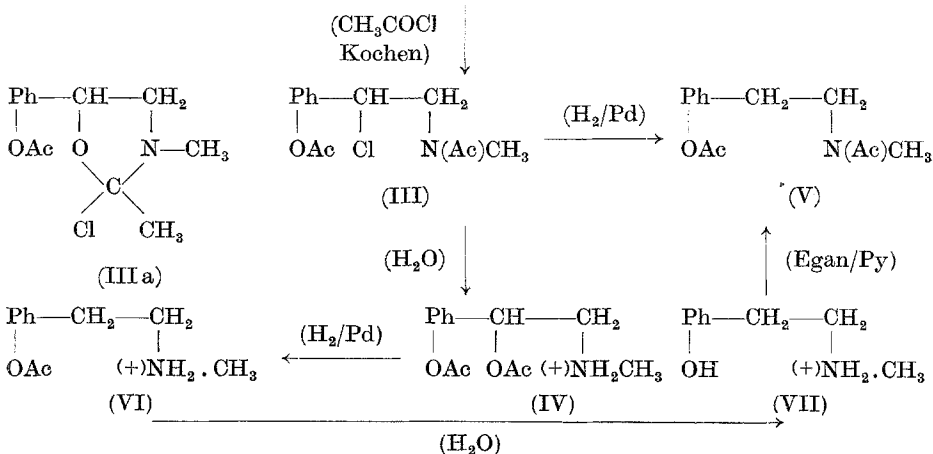
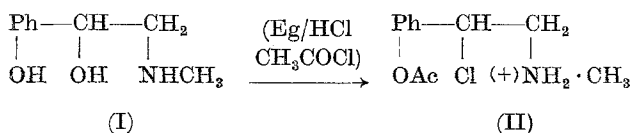
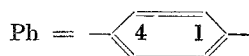
War auch die von dieser gegen Feuchtigkeit äußerst empfindlichen Substanz gezeigte Reaktion (Hydrolyse und Acylwanderung) zum salzsauren Methylaminomethyl-4-acetoxy-phenylcarbinolacetat (Zersp. 153°, Formel IV) sowie ihre sonstigen Eigenschaften (Löslichkeit in Äther und Benzol, neutrale Reaktion) am besten mit der angenommenen Formel (III) erklärbar, so schien doch eine weitere Sicherung der Konstitution auf chemischem Wege wünschenswert. Die Anwesenheit eines Chloratoms in α-Stellung zum Phenylkern sowie das Vorhandensein einer N-Acetylgruppe wurde gleichzeitig in einer Reaktion zu beweisen versucht. Die in absol. Aceton gelöste Substanz (neutrale Reaktion der Lösung auf feuchtes Kongopapier) läßt sich unter sehr gelinden Hydrierbedingungen (Palladiummohr 20°) unter Freiwerden von HCl (stark kongosaure Reaktion der acetonischen Lösung nach Hydrierung) zum O,N-Diacetoxy-N-methyltyramin (V) hydrieren.

Dieses Reaktionsbild ist mit Formel (III) gut vereinbar und spricht für das Vorliegen von einer N-Acetylgruppe sowie für die Anwesenheit

eines Substituenten in α -Stellung, der sehr leicht hydrogenolysierbar ist. Von den überhaupt in Betracht kommenden α -Substituenten Hydroxyl, Chlor und Acetoxy erfüllen erfahrungsgemäß nur Chlor und Acetoxy diese Bedingungen. Da die Anwesenheit von drei Acetoxygruppen mit der Analyse nicht übereinstimmt, bleibt nur die Annahme von *Chlor* in α -Stellung. Die zu (III) strukturisomere Formel eines Chloroxazolidins (III a) ist, obgleich sie eine Formulierung der Umwandlungsreaktionen zu (IV) und (V) auch gestatten würde, als solche so wenig wahrscheinlich und mit der Darstellung aus (II) schwer vereinbar, daß sie nicht näher diskutiert werden soll.

Für den schon von uns bearbeiteten Ersatz von α -Acetoxy gegen Wasserstoff⁵ wurde in der Reduktion des O-Diacetylhydrochlorids (IV) ein neues Beispiel gebracht. Leider mußte infolge der zu geringen Löslichkeit von (IV) in reinem Aceton unter Wasserzugabe gearbeitet werden, so daß die sonst ähnlichen Bedingungen nicht streng mit der Reduktion von (III) vergleichbar sind. Das Hydrierungsprodukt (VI) wurde zu N-Methyltyraminhydrochlorid (VII) verseift und mit einem Präparat anderer Herstellung identifiziert.

Formelschema.



⁵ 5. Mitt. dieser Arbeitsreihe, Mh. Chem. 78, 82 (1948).

Experimenteller Teil.

Versuch von K. Biemann.

Versuch zur Umlagerung $N \rightarrow O$ am Diacetyladrianol (A III \rightarrow A II) mit verd. Salzsäure.

1,0 g O,N-Diacetyladrianol (A III) wurden in 50 ccm Wasser heiß gelöst, in einem Meßkolben etwas verdünnt und nach dem Erkalten 10,0 ccm HCl (entspr. 40,97 ccm 0,1 n NaOH, das sind 1,1 Äquivalent bezog. auf A III) zugesetzt und mit Wasser auf 100,0 ccm aufgefüllt.

Je 10,0 ccm verbrauchten bei Titration mit 0,1 n NaOH

nach	15 Min.	4,06 ccm	(Thymolblau auf gelb),
„	15 „	4,14 „	(„ auf blau),
„	15 „	4,10 „	(Methylrot),
„	45 „	4,12 „	(„),
„	100 „	4,14 „	(„),
„	4 Stdn.	4,18 „	(„),
„	5 „	4,20 „	(„),
„	22 „	4,30 „	(„),
„	44 „	4,81 „	(„),
„	44 „	4,07 „	(Thymolblau auf gelb),
„	44 „	4,96 „	(„ auf blau).

Von der zugesetzten Mineralsäuremenge wurde also nichts verbraucht, der sogar auftretende Mehrverbrauch an 0,1 n Lauge entspricht einer zirka 20%igen Verseifung der 3-Acetoxygruppe, wie aus der Differenz der beiden Umschlagspunkte des Thymolblaus hervorgeht.

Bei Versetzen von 5 ccm der (A III)/HCl-Lösung (nach dem 44stünd. Stehen) mit 2,5 ccm Natriumpikratlösung (= 28 mg Pikrinsäure) blieb das Gemisch völlig klar. Eine Lösung einer äquival. Menge O-Diacetyl-adrianolhydrochlorid (A II) in 5 ccm Wasser bildete mit gleichviel Pikratlösung sofort (A II)-Pikrat, das sich in Form von Öltröpfen abschied.

Hydrogenolyse des 4-Acetoxyphenyl-N-acetyl-methylaminomethyl-chlor-methan (III).

Versuche von W. Sachsenmaier.

Eine Lösung von 500 mg (III) in 25 ccm absol. Aceton, die gegen feuchtes Kongopapier neutral reagiert, wird an 0,2 g in 5 ccm Aceton aushydriertem Pd-Mohr bei Normaldruck und Zimmertemp. hydriert. In 45 Min. ist ein Mol aufgenommen, die Hydrierung jedoch noch nicht zum Stillstand gekommen (langsame Hydrierung des Acetons). Nach 70 Min. wird abgebrochen und der Katalysator abfiltriert. Die nunmehr gegen feuchtes Kongopapier deutlich sauer reagierende Acetonlösung wird mit 25 ccm Wasser verdünnt, im Vakuum bei 30° C der größte Teil des Acetons abgedampft und die resultierende trübe, wäBr. Lösung nach Zusatz einiger g NaNO_3 4mal mit Äther ausgeschüttelt. Die Ätherschicht wird 2mal mit Na-bikarbonatlösung gewaschen und zur Trockene eingedampft. Es werden 319 mg farbloses Öl (73% d. Th.) erhalten, welches aus Äther 235 mg Kristalle vom Schmp. 51 bis 53°⁶ liefert. Der Mischschmp. mit N-Methyltyramin-diacetat (V) (siehe unten) zeigt keine Depression.

⁶ Die Schmelzpunkte sind nach der Mikromethode von Kofler bestimmt und daher korrigiert.

N-Methyltyramin-diacetat (V).

111 mg N-Methyltyraminbase (VII) werden mit 2 ccm Pyridin und 2 ccm Essigäthydrat 1 Std. auf dem Wasserbad erwärmt, wobei leichte Dunkelfärbung eintritt. Der Vakuumdestillat wird mit verd. HCl aufgenommen und mit Benzol ausgeschüttelt, wodurch 0,164 g gelbliches Öl (95% d. Th.) erhalten werden. Die nach Destillation im Kugelrohr (0,2 Torr und 120 bis 130° Luftbadtemp.) zunächst ölige Verbindung kristallisiert aus Äther bei scharfer Kühlung. Schmp. 50 bis 52°. Die in organischen Lösungsmitteln außer Benzin leicht lösliche Verbindung reagiert gegen Lackmus neutral (N-Acetylgruppe) und zeigt keine Eisenchloridreaktion (O-Acetylgruppe).

$C_{13}H_{17}NO_3$ ($M = 235,27$). Ber. C 66,36, H 7,38, N 5,95.

Gef. C 66,20, H 7,20, N 6,07.

Hydrogenolyse von Methylaminomethyl-4-acetoxyphenyl-carbinolacetat-hydrochlorid (IV).

300 mg (Schmp. 162 bis 164°) werden in 15 ccm Aceton und 2,5 ccm Wasser gelöst (neutrale Reaktion) und an 0,2 g in 5 ccm feuchtem Aceton aushydriertem Pd-Mohr hydriert. Nach Aufnahme von 1 Mol H_2 in 32 Min. stoppt die Reaktion ab. Das Katalysatorfiltrat (saure Reaktion gegen Lackmus, Kongopapier wird nicht gebläut) gibt eingedampft und mit Aceton-Äther verrieben 196 mg O-Acetyl-N-methyltyramin-HCl (VI) (95% d. Th.) vom Schmp. 191 bis 193°.

Die Verseifung von 82 mg (VI) in 6 ccm 5%iger HCl durch 2stündiges Kochen unter Rückfluß liefert 33 mg (50% d. Th.) N-Methyltyramin-HCl (VII), Schmp. 145°. Identifizierung durch Mischschmp.