

J. Prakt. Chem. **148**, 117-125 (1937)

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

**Über die Verwendung der Pseudo-nitrosite
propenylhaltiger Phenol-äther zur Synthese
von α -arylierten β -Hydroxylamino- und
 β -Amino-propanolen**

Neue Beiträge zur Kenntnis der Acylwanderungen

III. Mitteilung¹⁾:

Anetholderivate

Von **A. Krámlí** und **V. Bruckner**

(Eingegangen am 10. Februar 1937)

Gelegentlich früherer Mitteilungen²⁾ wurde gezeigt, wie die ψ -Nitrosite des Methyl-isoeugenols, Isoeugenol-acetats, Iso-safrols und Asarons zur Synthese von α -arylierten β -Hydroxylamino- und β -Amino-propanolen herangezogen werden konnten. Da die Hydroxylaminoderivate bei der Synthese von Ephedrinabkömmlingen³⁾ gut verwertet, die Aminoderivate aber in Dienst einer rationellen Synthese von spasmolytisch wirkenden Isochinolinbasen⁴⁾ gestellt werden konnten, schien es uns wichtig, unsere Versuche auch auf das leicht zugängliche Anethol auszudehnen. Dazu bewegten uns jedoch nicht bloß praktische Gründe, denn wie schon früher gezeigt wurde, ließ sich bei den acetylierten Hydroxylamino- und Amino-propanolen

¹⁾ II. Mitteilung: V. Bruckner u. A. Krámlí, dies. Journ. (2) **143**, 287 (1935).

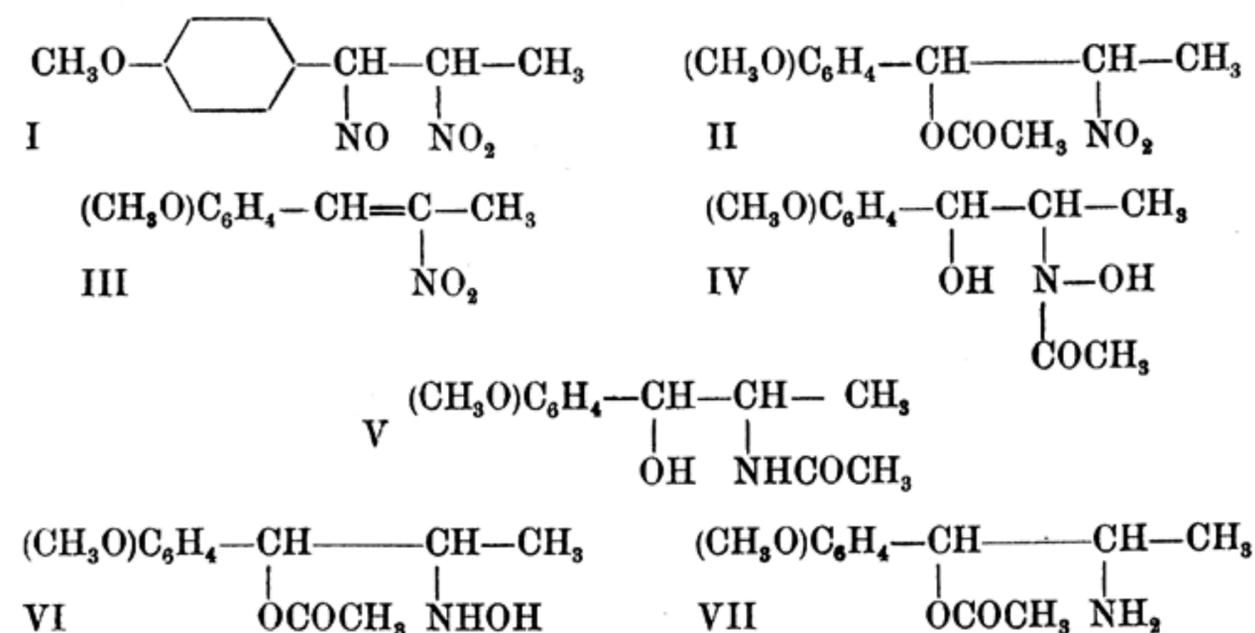
²⁾ V. Bruckner, Ann. Chem. **518**, 226 (1935); V. Bruckner u. A. Krámlí, dies. Journ. (2) **143**, 287 (1935); **148**, 5 (1937).

³⁾ V. Bruckner u. A. Krámlí, Arch. Pharm. **273**, 372 (1935).

⁴⁾ V. Bruckner u. A. Krámlí, dies. Journ. (2) **145**, 291 (1936).

(vgl. unten) eine reversible Acylwanderung beobachten, die vom theoretischen Standpunkte nicht ohne Interesse ist. Zur völligen Abklärung des Acylwanderungsmechanismus sollte unser Studium weiteres Versuchsmaterial liefern.

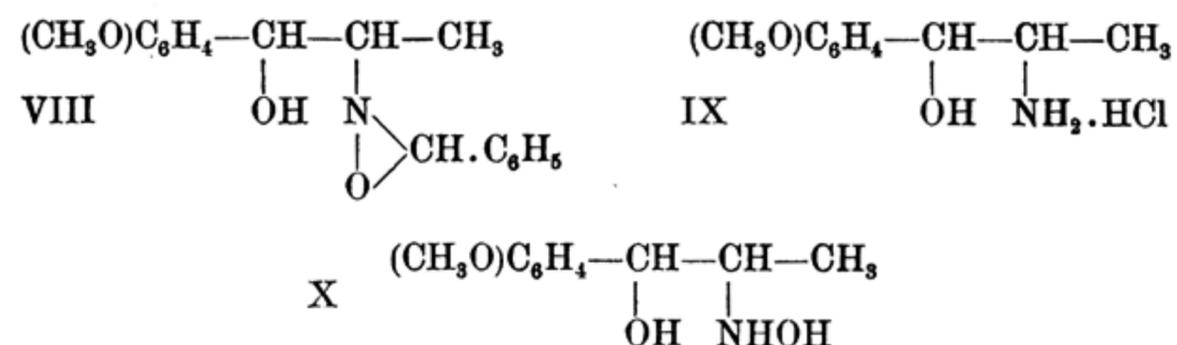
Wir haben unsere a. a. O.²⁾ beschriebene Darstellungsart der Nitrosite auch auf das Anethol übertragen und konnten dadurch bedeutend bessere Ausbeuten erreichen als die im Schrifttum allgemein verzeichneten. Daß übrigens die Ausbeute beim Anethol- ψ -nitrosit (I)⁵⁾ auffallend schwächer ist als bei den analogen Phenol-äther-derivaten, ist dem Umstand zuzuschreiben, daß ein uneinheitliches Reaktionsprodukt entsteht, dessen Zusammensetzung zugunsten ätherlöslicher Bestandteile verschoben ist⁶⁾. Wir möchten gleich hier bemerken, daß wir das Anethol- ψ -nitrosit aus Aceton ohne Zersetzung umlösen konnten und dadurch in langen farblosen Nadeln erhielten. — Ganz glatt verlief die acetylierende Umsetzung des Nitrosits durch Einwirkung von Essigsäureanhydrid und wenig Phosphorsäure zu dem α -(4-Methoxy-phenyl)- β -nitro-propanol-acetat (II). Diese Verbindung stellt ein Öl dar, das auch bei starkem Unterdruck nicht ganz unzersetzt destilliert werden konnte. Konstitutionsbeweisend ist übrigens ihre durch Einwirkung von Alkalien stattfindende Umwandlung⁷⁾ zu β -Nitroanethol (III).



⁵⁾ Der Einfachheit wegen wurde das monomere Produkt formuliert.

⁶⁾ Über diese „Nebenprodukte“ der Nitrositbildung soll in einer späteren Mitteilung berichtet werden.

⁷⁾ Über den Mechanismus dieser Umwandlung vgl. V. Bruckner, dies. Journ. (2) 138, 270 (1933).



Die Reduktion des Nitro-propanol-acetats (II) konnte auf elektrochemischem Wege in salzsaurem Medium durchgeführt werden, wobei von der Strommenge, Temperatur und Beschaffenheit der Kathodenfläche abhängig entweder nur die Hydroxylaminstufe, oder aber die Aminstufe erreicht wurde. Aus dem mit Natriumacetat abgestumpften oder sodaalkalisch gemachten Katholyt wurden beide Reduktionsprodukte als N-Acetyl-derivate (IV, V) gefaßt, da die bei der Reduktion entstandenen O-Acetate (VI, VII) sofort nach ihrer Freisetzung aus ihren Chlorhydraten einer spontanen Acetylverschiebung von O zu N unterliegen. Die O-Acetate lassen sich nur in Form ihrer Salze fassen. Ihre Chlorhydrate können leicht aus den N-Acetylverbindungen (IV, V) durch Einwirkung von verdünnter Salzsäure gewonnen werden, da dann eine Acylverschiebung von N zu O eintritt. Die wäßrige Lösung der Chlorhydrate liefert durch Sodazusatz wiederum die N-Acetyl-derivate zurück. Da wir über die Konstitutionsaufklärung einiger Analoga von Verbindungen IV—VII schon a. a. O.²⁾ berichteten, brauchen wir wohl auf diese Frage nicht nochmals einzugehen. Es sei dazu nur soviel bemerkt, daß die Lage des Acetyls schon aus einigen, der Beobachtung leicht zugänglichen Eigenschaften der Verbindungen (z. B. Säure- bzw. Alkalilöslichkeit, Reduktionsvermögen) festgestellt werden kann. Wir werden diese im Versuchsteil kurz verzeichnen.

Daß die Acetylwanderung von O zu N beim Hydroxylaminoderivat (VI) nicht augenblicklich verläuft, konnten wir — dem früher mitgeteilten Analogiefällen gleich — auch hier zeigen. Wird nämlich in einer wäßrigen Lösung des Chlorhydrats der Verbindung VI Benzaldehyd emulgiert und das Gemisch nachher schwach sodaalkalisch gemacht, so resultiert nicht die N-Acetylverbindung (IV), sondern das Benzylidennitron der entacetylierten Hydroxylaminobase (VIII). Es ist also er-

sichtlich, daß die Kondensationsreaktion im heterogenen System mit größerer Geschwindigkeit vor sich geht, als die Acetylverschiebung von O zu N im homogenen System (Lösung). Die Abspaltung der Acetylgruppe, die schon durch die Einwirkung des schwachen Sodaüberschusses erfolgt ist, kann als Folge ihres aufgelockerten Zustandes betrachtet werden. Diese leichte Entacetylierbarkeit wurde bei zahlreichen Nitronbildungen beobachtet⁸⁾ und die auflockernde Wirkung gewisser Substituenten des Aryls, weiterhin des an den Nitronring gekuppelten Radikals festgestellt. Daß die Verbindung VIII ein entacetyliertes Produkt darstellt, konnte folgend bewiesen werden: kocht man Verbindung IV mit verdünnter Schwefelsäure, so wird die Acetylgruppe zuerst von N zu O verschoben (VI) und dann abgespalten; wird nun die so erhaltene Lösung von Verbindung X mit Benzaldehyd zur Reaktion gebracht, so resultiert dasselbe Nitron, das auch mit Einbeziehung der Acylwanderung aus Verbindung IV gewonnen wurde.

Das entsprechende Propanol-amin (IX) konnte durch saure Verseifung aus dem N-Acetylderivat (V) ohne Schwierigkeit gewonnen werden. Diese Verseifung wird schon durch einen ziemlich mäßigen Eingriff bewirkt, da durch eine primär erfolgende Acetylverschiebung das O-Acetat (VII) entsteht, das dann sehr leicht verseift werden kann. Das Chlorhydrat der Aminobase konnten wir so in sehr guter Ausbeute gewinnen.

Beschreibung der Versuche

Anethol- ψ -nitrosit (I). 500 g frisch destilliertes Anethol wurden in 2,5 Liter Äther gelöst, die Lösung auf einen Brei von 1200 g Natriumnitrit und 600 ccm Wasser geschichtet und in der a. a. O.⁹⁾ angegebenen Weise unter Kohlensäurestrom allmählich mit 4,5 Liter 20%iger Schwefelsäure versetzt. Man unterbrach die Reaktion sofort, sobald die ätherische Lösung einen bräunlichen Stich aufwies. Der Regel nach war die Höchstausbeute an Nitrosit binnen 15 Stunden erreicht. Das ausgeschiedene Produkt wurde abgesaugt, mit Wasser, Alkohol und Äther gewaschen und im Vakuumexsiccator über konz.

⁸⁾ V. Bruckner u. A. Krámlí, Arch. Pharm. 273, 374 (1935); dies. Journ. 143, 290 (1935).

⁹⁾ V. Bruckner u. A. Krámlí, dies. Journ. 145, 293 (1936).

Schwefelsäure getrocknet. Es wurden auf diese Weise 240 g eines fast analysenreinen Produktes gewonnen. Aus Aceton schnee-weiße, seidengänzende Nadeln. In den üblichen organischen Lösungsmitteln in der Wärme mit bläulichgrüner Farbe (Monomerisierung!) löslich. Schmp. 126° u. Zers.¹⁰⁾

5,338 mg Subst.: 10,49 mg CO₂, 2,64 mg H₂O.

(C₁₀H₁₂O₄N₂)₂ Ber. C 53,55 H 5,40 Gef. C 53,61 H 5,53

α -(4-Methoxy-phenyl)- β -nitro-propanol-acetat (II). 100 g Nitrosit wurden in 500 ccm Essigsäureanhydrid aufgeschlämmt und portionsweise mit einem Gemisch von 10 ccm Essigsäureanhydrid und 10 ccm Phosphorsäure (spez. Gew. 1,75) versetzt. Das Gemisch erwärmte sich von selbst auf 40—50°. Nachdem das Nitrosit unter lebhafter Gasentwicklung fast vollständig verschwand, wurde die Lösung in 4 Liter stark turbiniertes Wasser gegossen und das Gemisch kräftig solange weitergerührt, bis sich das überschüssige Essigsäureanhydrid vollkommen zersetzte. Das Reaktionsprodukt fiel als hellgelbes Öl aus, das nicht krystallisiert werden konnte. Es wog 105 g. Zur weiteren Verarbeitung erwies sich diese Rohsubstanz genügend rein. Sie destillierte bei 3 mm bei 195°, jedoch unter geringer Zersetzung zu Essigsäure und β -Nitro-anethol (III); dies erhellt auch aus dem Ergebnis ihrer Analyse.

4,210 mg Subst.: 8,95 mg CO₂, 2,18 mg H₂O.

C₁₂H₁₅O₅N Ber. C 56,61 H 5,89 Gef. C 57,95 H 5,80

Will man die Nitroverbindung der Reduktion unterwerfen, so ist ihre Isolierung überflüssig. Ihre Lösung in Essigsäureanhydrid, die bei der Darstellung gewonnen wird, kann folgendermaßen unmittelbar zur Katholytbereitung (vgl. unten) herangezogen werden: die Lösung wird mit der zur Zersetzung des Essigsäureanhydrids theoretisch nötigen Menge Wasser und mit der 3-fachen Menge Alkohol versetzt und einige Stunden sich selbst überlassen.

β -Nitro-anethol (III). 15,2 g der Acetoxy-nitro-verbindung (II) wurden in 20 ccm 20%iger äthanolischer Kalilauge gelöst, wobei eine starke Farbvertiefung und Erwärmung auftritt. Nach dem Abkühlen der Lösung schied sich das β -Nitro-

¹⁰⁾ Vgl. H. Wieland, Ann. Chem. 329, 262 (1903).

anethol in langen, citronengelben Nadeln aus. Ausbeute an Rohprodukt 11 g (88% d. Th.). Zur Analyse wurde das Produkt aus Methanol wiederholt umgelöst. Schmp. 47°. Identisch mit einem, auf anderem Wege gewonnenen¹¹⁾ Produkt (Mischprobe).

4,963 mg Subst.: 11,36 mg CO₂, 2,47 mg H₂O.

C₁₀H₁₁O₃N Ber. C 62,14 H 5,47 Gef. C 62,19 H 5,58

α -(4-Methoxy-phenyl)- β -(N-acetyl-hydroxylamino)-propanol (IV). Eine aus 48 g Nitrosit gewonnene essigsäurealkoholische Lösung (1 Liter) der Acetoxy-nitro-Verbindung (II) wurde mit 50 ccm konz. Salzsäure versetzt und der elektrochemischen Reduktion unterworfen. Die Arbeitsweise und Einrichtung war mit der a. a. O.¹²⁾ angegebenen vollkommen gleich. Als Kathodenmaterial diente technisches Blei. Stromdichte 0,07 Amp./1 cm² Kathodenfläche. Temperatur 35—40°. Strommenge 40 Amp.-Stunden. Nach dem Abschluß des Stromdurchleitens wurde der Katholyt mit einer gesättigten Lösung von 25 g Natriumacetat versetzt und i. V. bei einer Badtemperatur von 40—50° bis auf 200 ccm eingeengt. Versetzt man den Rückstand mit 400 ccm Wasser, so scheidet sich die Hydroxylaminoverbindung (IV) teilweise ölig, teilweise krystallin aus. Sie wurde mit Chloroform ausgezogen, der mit Natriumsulfat getrocknete Auszug bis zur Sirupkonsistenz eingeengt und mit der 3—4-fachen Menge Benzol versetzt. Die Hydroxylaminoverbindung (IV) schied sich in Form feiner, farbloser Nadeln aus (17 g). Die Substanz reduziert stark heiße Fehlingsche Lösung. Sie ist in verdünnten Alkalien augenblicklich, in verdünnten Mineralsäuren nur nach längerer Einwirkung (Acetylwanderung!) löslich. Mit Ferrichlorid zeigt sie auch noch in Spuren eine intensive Violettfärbung. Zur Analyse wurde sie aus wäßrigem Methanol umgelöst. Schmp. 144°.

5,239 mg Subst.: 11,62 mg CO₂, 3,48 mg H₂O.

C₁₂H₁₇O₄N Ber. C 60,22 H 7,16 Gef. C 60,48 H 7,43

α -(4-Methoxy-phenyl)- α -acetoxy- β -hydroxylamino-propan-chlorhydrat (Chlorhydrat von VI). N \rightarrow O-Acetyl-

¹¹⁾ H. Wieland, Ann. Chem. 329, 263 (1903).

¹²⁾ V. Bruckner, Ann. Chem. 518, 236 (1935); V. Bruckner u. A. Krámlí, dies. Journ. (2) 143, 293 (1935).

verschiebung: 0,5 g der N-Acetylverbindung (IV) wurden in 3 ccm kalter methanolischer n-Salzsäure gelöst. Das Chlorhydrat des O-Acetats schied sich schon nach einigen Minuten in Form farbloser Prismen aus, die aus Methanol-Äther umgelöst werden konnten. Schmp. 145° u. Zers. Die Substanz ist in Wasser sehr leicht löslich. Ihre wäßrige Lösung reduziert Fehlingsche Lösung schon in der Kälte sehr energisch.

4,778 mg Subst.: 9,92 mg CO₂, 3,00 mg H₂O.

C₁₂H₁₈O₄NCl Ber. C 52,40 H 7,02 Gef. C 52,33 H 7,01

O \rightarrow N-Acetylverschiebung: Eine gesättigte wäßrige Lösung des Chlorhydrats wurde mit 10% iger Sodalösung schwach alkalisch gemacht. Die N-Acetylverbindung (IV) schied sich nach einigem Stehen aus und wurde nach dem Umlösen aus wäßrigem Methanol durch ihren Schmelzpunkt identifiziert.

Benzylidennitron des α -(4-Methoxy-phenyl)- β -hydroxylamino-propanols (VIII). a) Aus der O-Acetylverbindung (VI): 0,3 g des Chlorhydrates der Verbindung (VI) wurden in 2 ccm Wasser gelöst, die Lösung mit 0,2 ccm Benzaldehyd versetzt und das Gemisch mit 2 n-Sodalösung alkalisch gemacht. Nach andauerndem Turbinieren wurde das Gemisch längere Zeit zwischen Eis stehen gelassen, wobei das ölige Reaktionsprodukt erstarrte. Es wurde zuerst aus wäßrigem Methanol, danach aus Benzol-Ligroin wiederholt umgelöst. Farblose, glänzende Prismen vom Schmp. 148°. Identisch mit dem nach b) gewonnenen Produkt (Mischprobe).

b) Aus der entacetylierten Hydroxylaminoverbindung (X): 2 g der N-Acetylverbindung (IV) wurden mit 20 ccm 10% iger Schwefelsäure am Wasserbad 1 Stunde erwärmt, nach dem Abkühlen in der Lösung 1,5 ccm Benzaldehyd emulgiert und das stark turbinierte Gemisch mit gesättigter Sodalösung alkalisch gemacht. Es fiel ein mit Krystallen durchsetztes Öl aus, das aus Methanol krystallisiert werden konnte. Stark glänzende Prismen vom Schmp. 148°. Eine Mischprobe mit der nach a) gewonnenen Substanz ergab keine Schmelzpunktdepression.

4,382 mg Subst.: 11,46 mg CO₂, 2,68 mg H₂O.

C₁₇H₂₀O₃N Ber. C 71,32 H 7,04 Gef. C 71,29 H 6,85

α -(4-Methoxy-phenyl)- β -acetylamino-propanol (V). Eine aus 25 g Nitrosit gewonnene essigsäure-alkoholische Lösung (400 ccm) der Acetoxy-nitroverbindung (II) wurde mit 25 ccm konz. Salzsäure versetzt und der elektrochemischen Reduktion unterworfen. Die Arbeitsweise war mit der a. a. O.¹²⁾ angegebenen vollkommen gleich. Auf die chemische Reinheit des Bleiüberzuges der Kathode ist strengstens zu achten! Stromdichte 0,07 Amp./1 qcm Kathodenfläche. Temperatur 55—60°. Strommenge 35 Amp.-Stunden. Nach dem Durchstreichen der angegebenen Strommenge wurde der Katholyt mit 15 g Natriumacetat versetzt und bei Unterdruck (Badtemperatur 50°) bis auf 50 ccm eingengt. Der Rückstand wurde mit 100 ccm Wasser verdünnt, um die Ausscheidung der als Nebenprodukt etwa entstandener Hydroxylaminoverbindung zu bewirken; war die Kathode richtig vorbereitet, so konnte die Hydroxylaminoverbindung niemals nachgewiesen werden. Das Filtrat der mit Tierkohle bei Raumtemperatur behandelten Lösung wurde im starken Überschuß mit Soda versetzt und das Gemisch einige Stunden zwischen Eis stehen gelassen. Es schieden sich 10 g der Acetylamino-Verbindung (V) in Form farbloser Prismen aus. Durch Einengen des chloroformigen Auszuges von der Mutterlauge konnten weitere 2 g gewonnen werden. Das Produkt wurde aus Chloroform umgelöst. Unlöslich in verdünnten Alkalien; in verdünnten Mineralsäuren nur nach längerer Einwirkung (Acylwanderung!) löslich. Stark glänzende Prismen vom Schmp. 141°.

5,463 mg Subst.: 12,92 mg CO₂, 3,85 mg H₂O.

C₁₂H₁₇O₃N Ber. C 64,53 H 7,68 Gef. C 64,47 H 7,89

α -(4-Methoxy-phenyl)- α -acetoxy- β -amino-propanchlorhydrat (Chlorhydrat von VII). N \rightarrow O-Acetylverschiebung: 2,23 g der Acetylamino-Verbindung (V) wurden in 10 ccm Aceton gelöst, die Lösung mit 10 ccm n-Salzsäure versetzt und in einer Schale bei Raumtemperatur eingetrocknet. Der farblose, krystalline Rückstand wurde aus Methanol-Äther (1:1) umgelöst. Farblose, seidenglänzende Nadeln (2,3 g) vom Schmp. 188°. Leicht löslich in Wasser.

5,324 mg Subst.: 10,88 mg CO₂, 3,38 mg H₂O.

C₁₂H₁₈O₃NCl Ber. C 55,47 H 6,99 Gef. C 55,73 H 7,11

O \rightarrow N-Acetylverschiebung: Eine gesättigte wäßrige Lösung von 0,23 g des obigen Chlorhydrats wurde mit 1 ccm n-Sodalösung versetzt. Nach einigem Stehen erstarrt die anfangs ölig ausgeschiedene Substanz zu farblosen Prismen. Sie schmolz nach dem Umlösen aus Chloroform bei 141° und war identisch mit der bei der Reduktion gewonnenen Acetylamino-Verbindung (V).

α -(4-Methoxy-phenyl)- β -amino-propanol-chlorhydrat (IX). 3 g der Acetylamino-Verbindung (V) wurden in 30 ccm 2 n-Salzsäure gelöst, die Lösung am Wasserbad 1 Stunde erwärmt und nach dem Behandeln mit Tierkohle zwischen Eis stehen gelassen. Nach einigem Stehen schied sich das Chlorhydrat in Form farbloser Prismen aus, die aus Äthanol umgelöst werden konnten. Schmp. 235°.

4,820 mg Subst.: 9,79 mg CO₂, 3,27 mg H₂O.

C₂₀H₁₈O₂NCl Ber. C 55,15 H 7,41 Gef. C 55,38 H 7,59

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