

Arch. Pharm. **273**, 372-384 (1935)

648. V. Bruckner und A. Krámli:

Über eine neue Synthese von Ephedrinabkömmlingen.

(Aus dem Organisch- und Pharmazeutisch-Chemischen Institut
der Kgl. Ungar. F. J.-Universität, Szeged.)

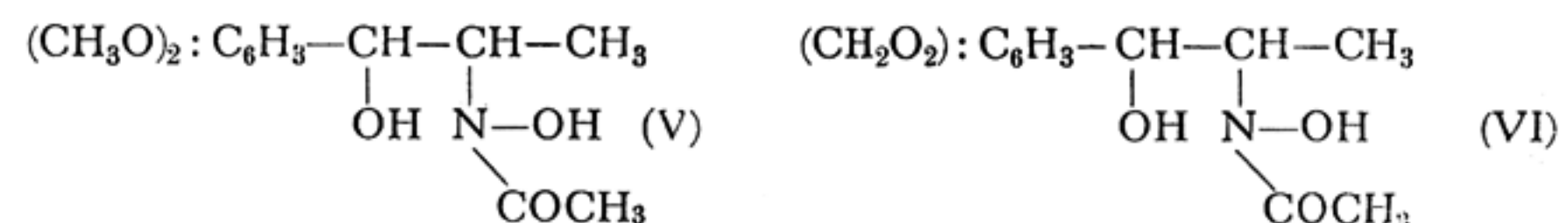
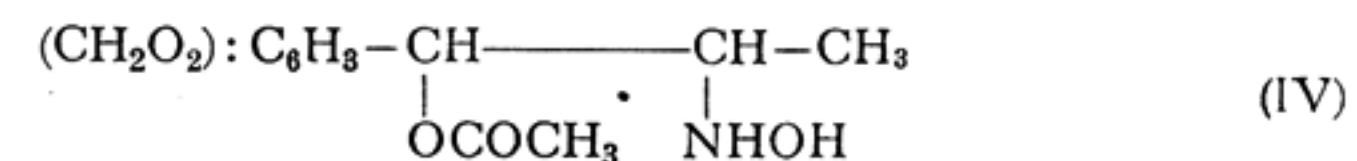
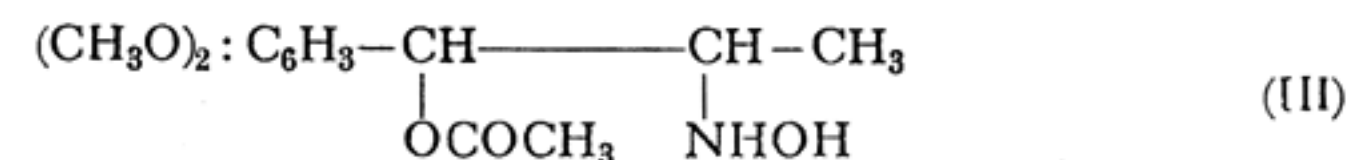
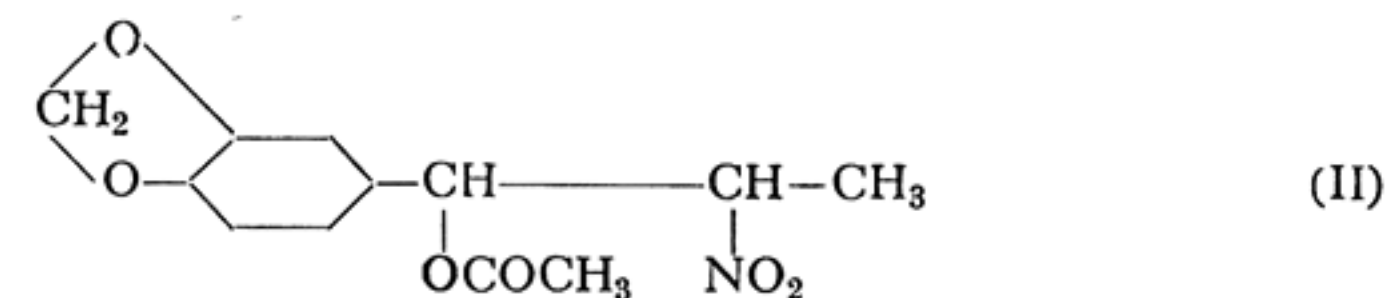
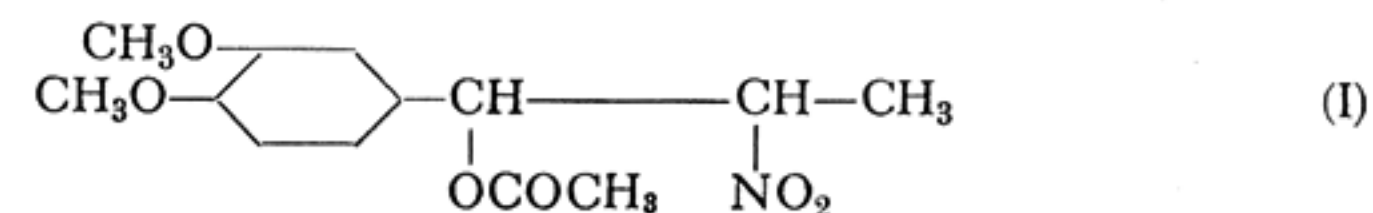
Eingegangen am 16. April 1935.

In einer anderen Mitteilung¹⁾ konnte gezeigt werden, daß aus den ψ -Nitrositen des Methyl-isoeugenols, bzw. Isosafrols in sehr guter Ausbeute das Azetat des α -(3,4-Dimethoxy-phenyl)- β -nitro-propanols (I), bzw. des α -(3,4-Methylenedioxy-phenyl)- β -nitro-propanols (II) dargestellt werden kann. Beide Nitroverbindungen ließen sich auf elektrolytischem Wege zu den entsprechenden Hydroxylaminoderivaten (III und IV) reduzieren. Diese Basen sind nur in Form ihrer Salze (z. B. als Chlorhydrate) existenzfähig; werden sie aus ihren Salzen in Freiheit gesetzt, so findet fast augenblicklich eine Akylwanderung von O zu N statt, die zu den alkalilöslichen, sehr gut kristallisierenden N-Azetyl-Derivaten (V und VI) führt. Bei Einwirkung von ver-

¹⁾ V. Bruckner, Liebigs Ann. Chem. **518** (1935). — i. Druck befindl.

dünnter Salzsäure spielt sich die Akylwanderung in entgegengesetzter Richtung ab, d. h. es können aus den N-Azetyl-Derivaten die Chlorhydrate der O-azetylierten Basen (III und IV) wieder zurückgewonnen werden.

Da die Darstellung der Hydroxylaminobasen (V und VI) in sehr guter Ausbeute gelang, haben wir uns die Aufgabe gestellt, durch Einbeziehung der von Bamberger²⁾ entdeckten Reaktion — die sich zwischen Hydroxylaminobasen und Aldehyden abspielt —, d. h. über die sogenannten Nitrone³⁾, durch weitere Reduktion der letzteren verschiedene Ephedrinabkömmlinge darzustellen. Bei den letzten zwei Phasen der Synthese wurde also der Weg eingeschlagen,



²⁾ Ber. Dtsch. Chem. Ges. **27**, 1556 (1894); **33**, 941 (1900).

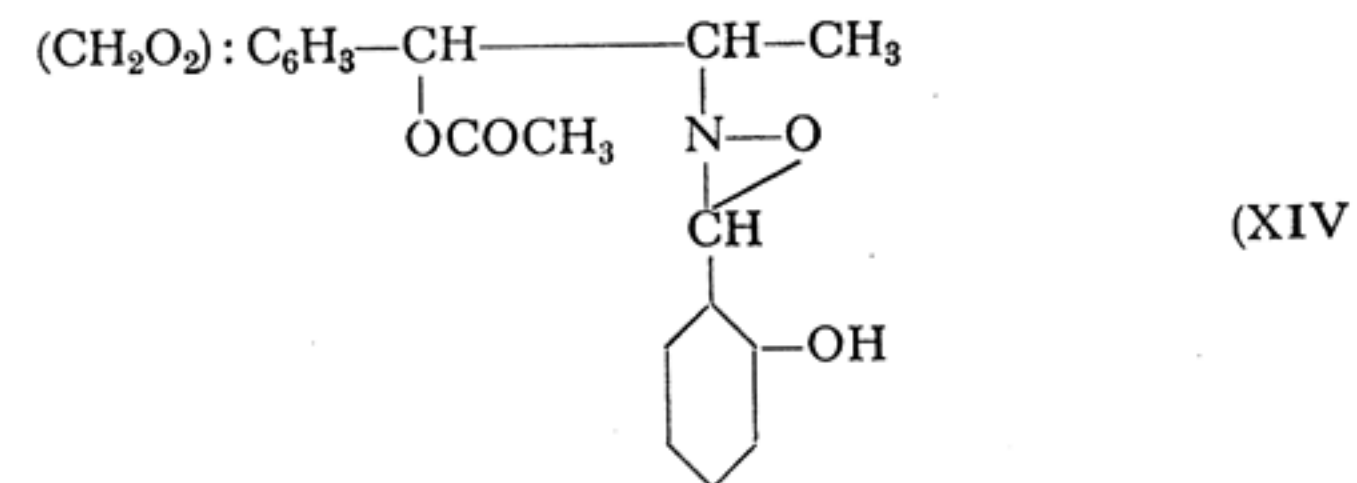
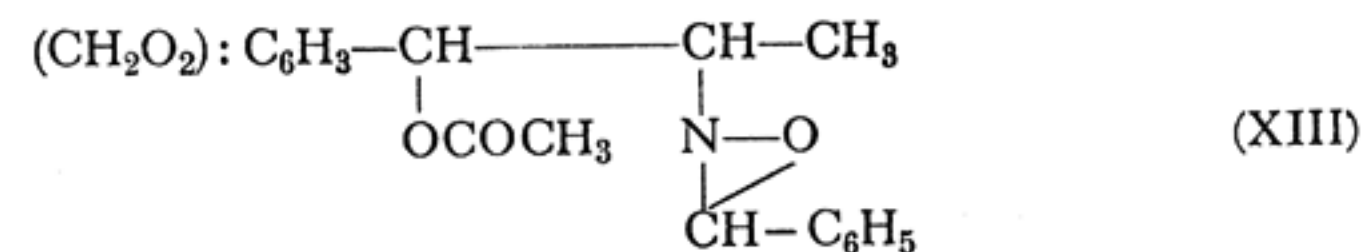
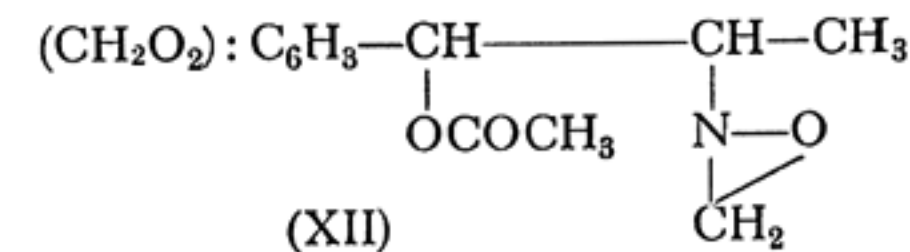
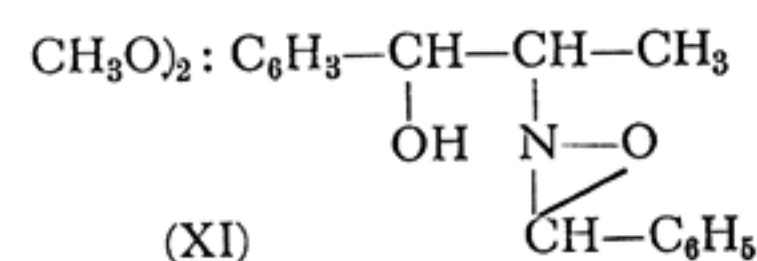
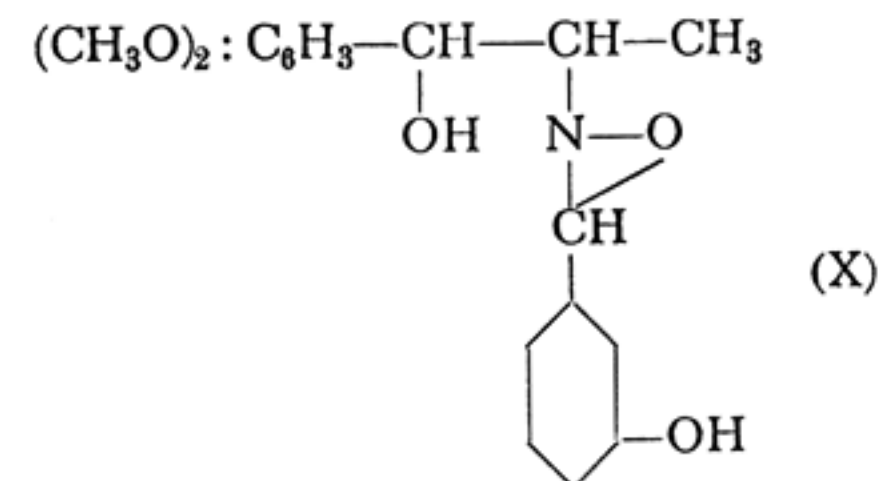
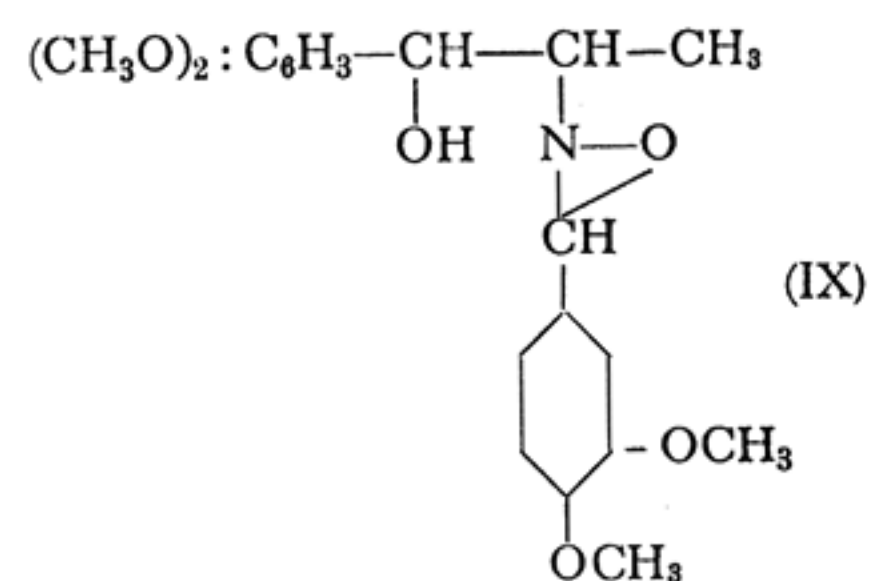
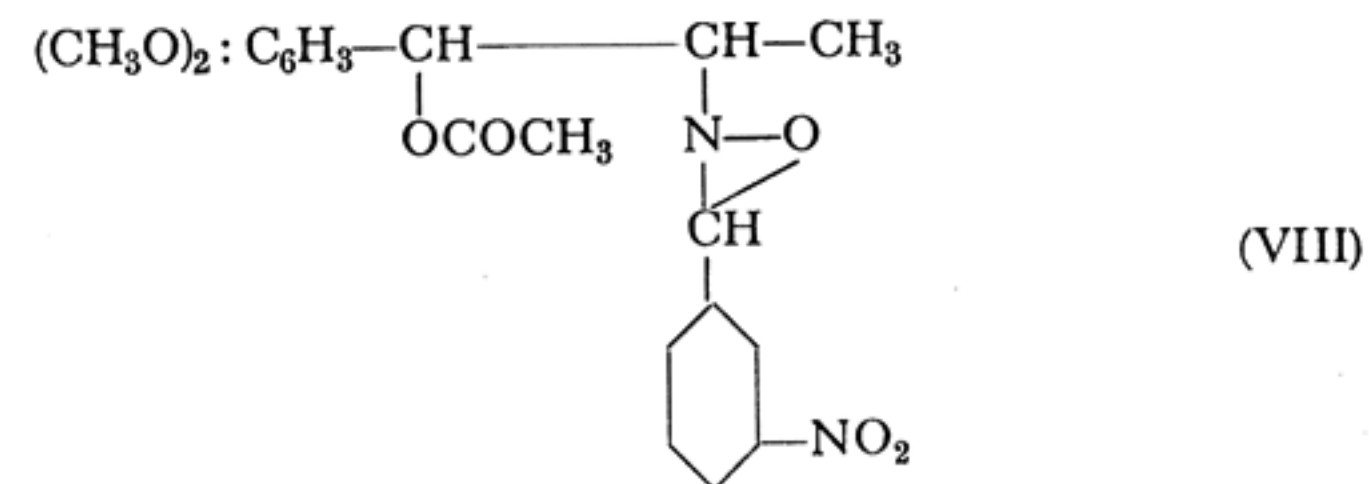
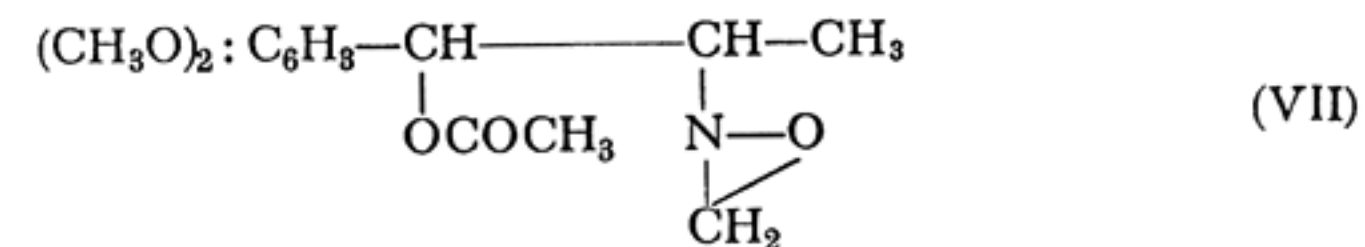
³⁾ Über Konstitution und Benennung der Nitrone vgl. u. a. Semper u. L. Lichtenstadt, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **51**, 933 (1918); Pfeiffer, Liebigs Ann. Chem. **411**, 72 (1916); H. Staudinger u. K. Miescher, Helv. chim. Acta **2**, 554 (1919). — Um eine einfache Benennung zu erreichen, haben wir die von uns dargestellten Nitrone als Derivate derjenigen Hydroxylaminobasen betrachtet, aus welchen sie hervorgingen. Das durch Nagai u. Kanao (siehe folgende Fußnote) dargestellte und einfach als „Nitron“ benannte Produkt würde so den Namen „Methylen-nitron des α -Phenyl- β -hydroxylamino-propanols“ erhalten.

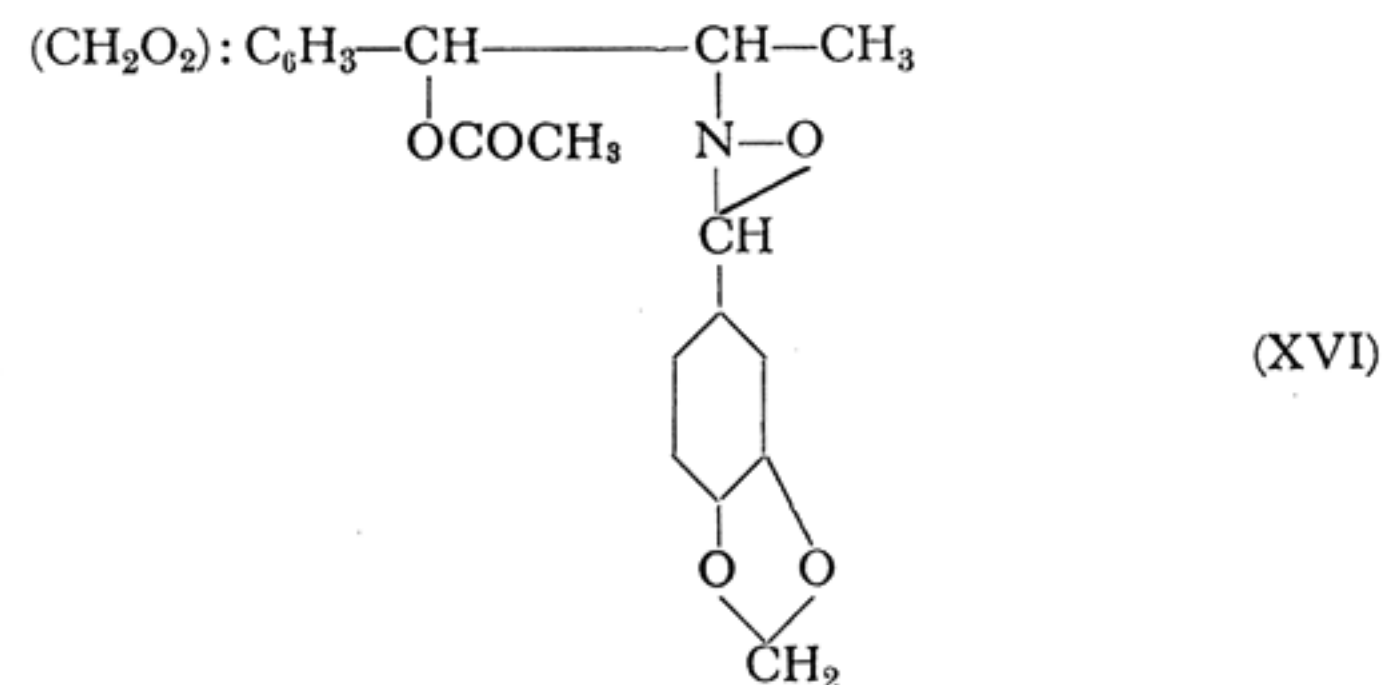
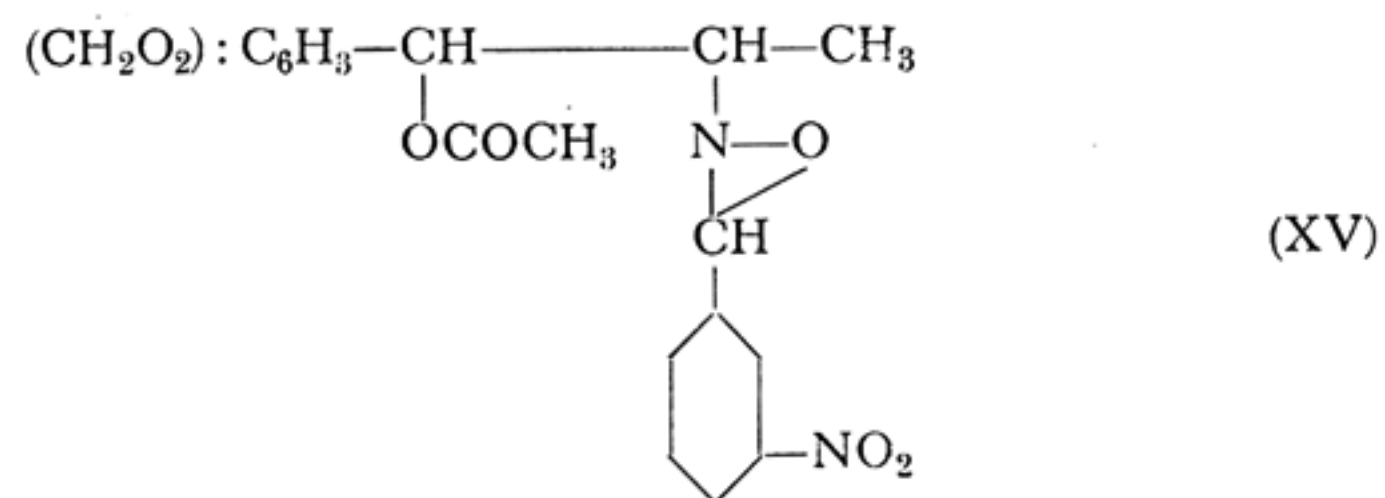
den auch N a g a i und K a n a o ⁴⁾ bei der Darstellung des Ephedrins verfolgt.

Um den oben geschilderten Weg verfolgen zu können, muß vor allem beachtet werden, daß bei der Reduktion der Nitroverbindungen (I und II) die Hydroxylaminoderivate als N-Azetyl-Verbindungen (V und VI) isoliert wurden. Will man daher durch Einwirkung von Aldehyden eine Bildung von Nitronen hervorrufen, so muß zunächst die Azetylgruppe von N zu O verschoben werden. Weiterhin ist noch zu beachten, daß nur die freien Hydroxylaminobasen, nicht aber ihre Salze, mit Aldehyden zu reagieren vermögen. Die Aufgabe, aus den isolierten Reduktionsprodukten (V und VI) Nitronen darzustellen, ließ sich trotzdem in praktisch einer Phase leicht lösen, da die Akylverschiebung von O zu N scheinbar nicht augenblicklich verläuft. Versetzt man nämlich die konzentrierten wässrigen Lösungen der Chlorhydrate der Azetoxy-hydroxylamino-Verbindungen (III und IV) mit einem Aldehyd und setzt nachher durch Natriumkarbonat die Hydroxylaminobasen in Freiheit, so findet sofort die Nitronbildung statt. — Naturgemäß kann bei manchen Aldehyden die Geschwindigkeit der Nitronbildung die Geschwindigkeit der Akylverschiebung von O zu N nicht erreichen, so daß in diesen — erfahrungsgemäß recht seltenen — Fällen das Reaktionsprodukt überwiegend aus der zurückgebildeten N-Azetyl-hydroxylamino-Verbindung (V bzw. VI) besteht.

Wir haben nach oben geschildertem Prinzip aus den zwei Hydroxylaminoverbindungen (V und VI) die entsprechenden Methylen-, Benzyliden-, m-Nitro-benzyliden-, Salizyliden-, Veratryliden- und Piperilyden-nitron dargestellt. Gelegentlich dieser Versuche stellte sich heraus, daß die Haftfestigkeit der α -ständigen Azetylgruppe einerseits durch die Substituenten der α -ständigen Arylgruppe, andererseits durch den Charakter des zum Nitronring gekuppelten Radikals stark beeinflußt wird. Wir konnten beobachten, daß im allgemeinen die Haftfestigkeit der Azetylgruppe in den Methylisoeugenol-Derivaten viel geringer ist als in den entsprechenden Isoisafrolderivaten; gewisse Substituenten des Nitronringes schwächen hier die Esterbindung derart ab, daß sie schon auf Einwirkung des bei der Nitronbildung angewandten schwachen Überschusses an Natriumkarbonat aufgespalten wird. In der Reihe der Methylisoeugenol-Derivate blieb die α -Azetoxy-Gruppe nur beim Methylen-nitron (VII) und beim m-Nitro-benzyliden-nitron (VIII) unverändert, während sie beim Veratryliden-nitron (IX), Salizyliden-nitron (X) und Benzyliden-nitron (XI) durch Einwirkung des Natriumkarbonats zu einer Oxygruppe verseift wurde. Hingegen konnten wir feststellen, daß in sämtlichen Isoisafrolderivaten, d. h. im Methylen-nitron (XII), Benzyliden- (XIII), Salizyliden- (XIV), m-Nitro-benzyliden- (XV), und Piperilyden- (XVI) -nitron, die Azetoxygruppe unverändert erhalten blieb.

⁴⁾ Liebigs Ann. Chem. 470, 157 (1929).

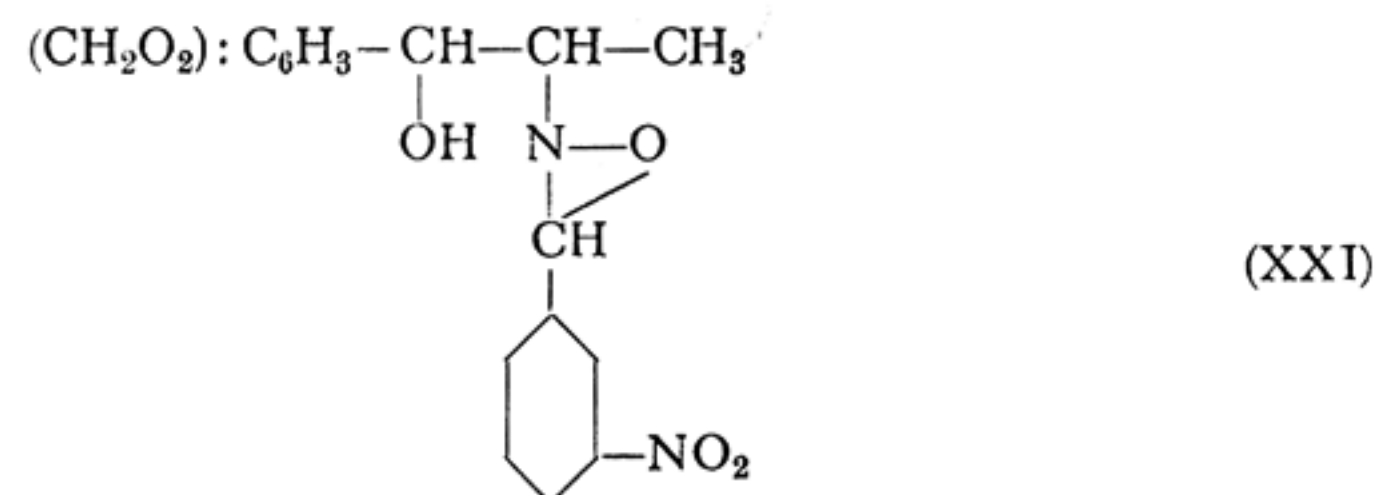
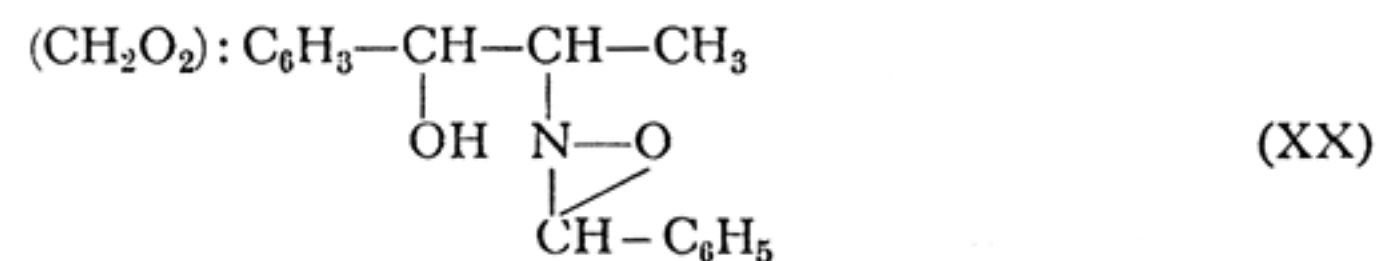
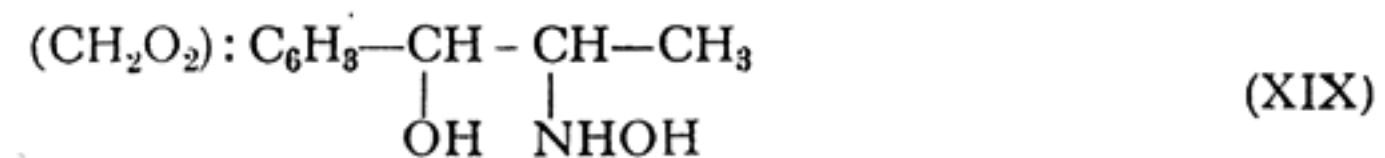
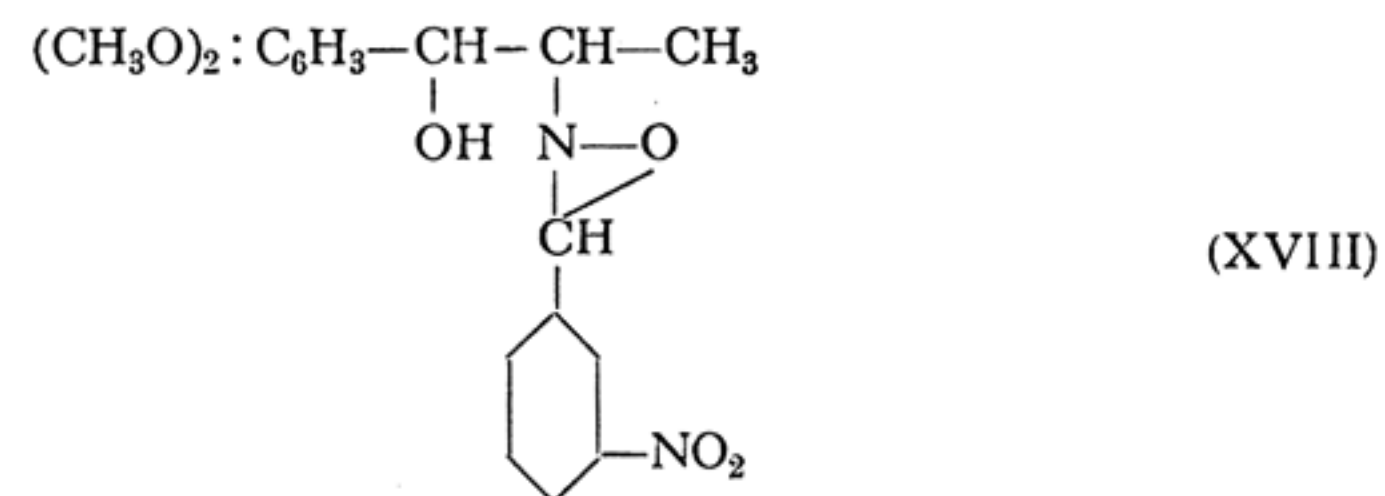
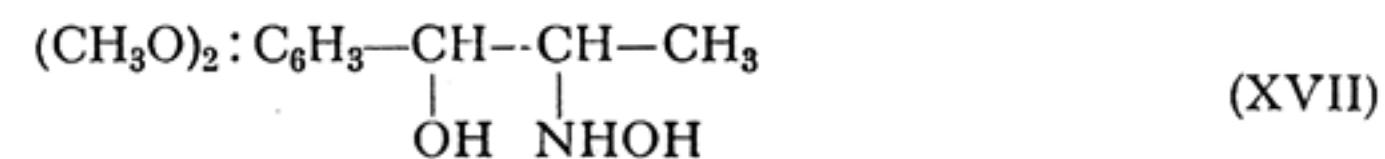


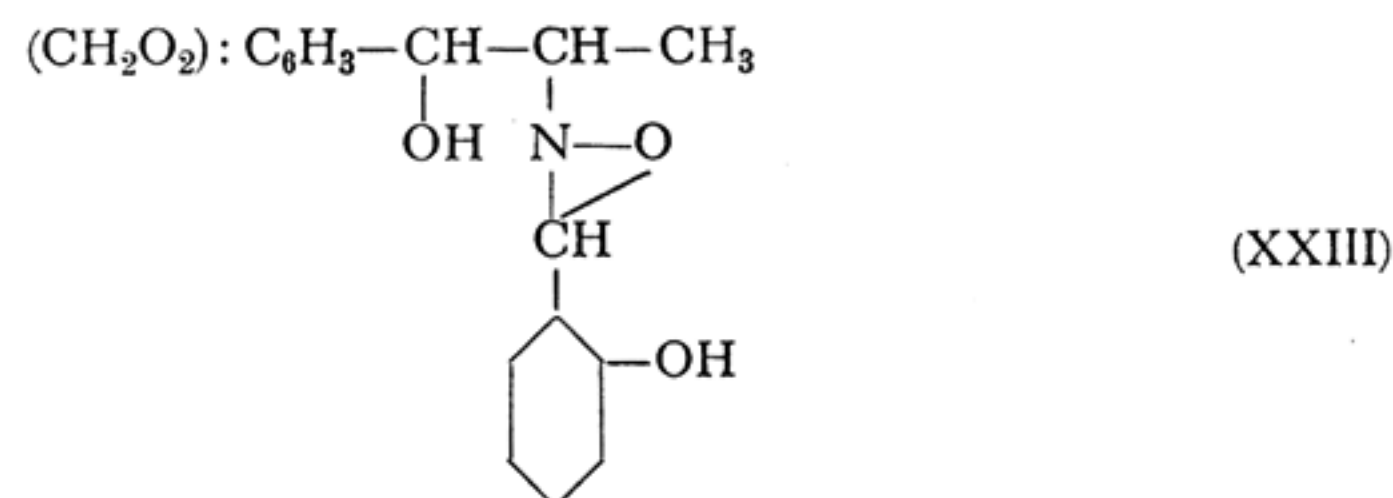
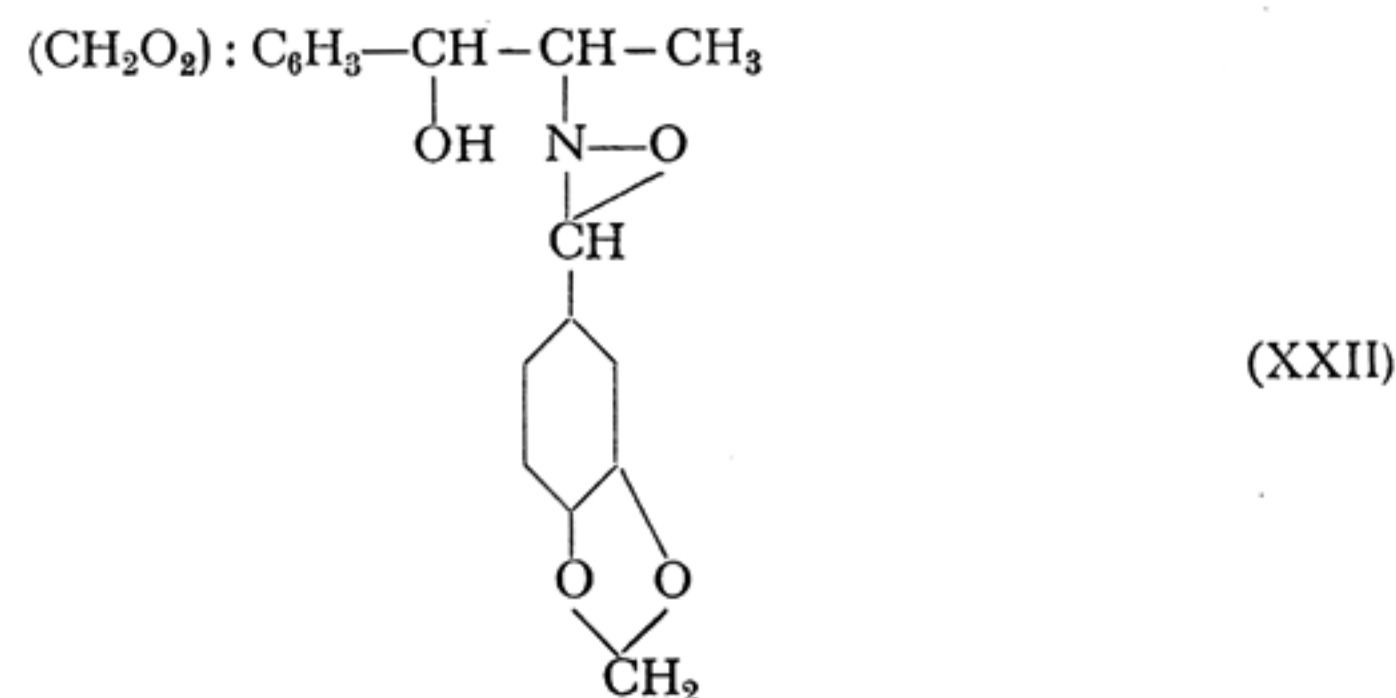


Daß bei der Bildung einiger Nitronen des Methyl-isoeugenol-Derivats die Azetoxygruppe tatsächlich verseift wird, konnte durch eine etwas modifizierte Synthese der desazetylierten Nitronen bewiesen werden. Kocht man nämlich mit wässriger Schwefelsäure die N-azetylierten Hydroxylaminoderivate (V und VI), so wird die Azetylgruppe — nach einer in mineralischem Medium naturgemäß erfolgten Verschiebung von N zu O — glatt abgespalten. Suspensiert man nun in einer so gewonnenen schwefelsauren Lösung des α -(3,4-Dimethoxy-phenyl)- β -hydroxylamino-propanols (XVII) jeweils Benzaldehyd, Salizylaldehyd, Veratrumaldehyd oder m-Nitro-benzaldehyd und macht das Reaktionsgemisch nachher schwach sodaalkalisch, so entstehen in den ersten drei Fällen dieselben Nitronen, die auch durch Einbeziehung der Akylwanderung aus der — vorher nicht entazetylierten — Hydroxylaminoverbindung (V) gewonnen wurden (XI, X und IX). Verschieden war nur das m-Nitro-benzyliden-nitron, dessen Elementaranalyse der erwarteten Formel XVIII entsprechende Werte lieferte.

Auf prinzipiell demselben Wege konnten wir beweisen, daß in den Isosafrolderivaten die Azetoxygruppe bei der durch Einbeziehung der Akylwanderung geführten Nitronbildung unverändert erhalten blieb. Wird die verdünnte schwefelsaure Lösung des

α -(3,4-Methylenedioxy-phenyl)- β -hydroxylamino-propanols (XIX) — welche durch saure Verseifung aus der Verbindung VI gewonnen wurde — mit den entsprechenden Aldehyden versetzt und nachher schwach alkalisch gemacht, so gelangt man zu solchen Benzyliden- (XX), m-Nitro-benzyliden- (XXI), Piperyliden- (XXII) bzw. Salizyliden- (XXIII) -nitronen, die mit den Verbindungen XIII, XIV, XV und XVI nicht identisch sind:



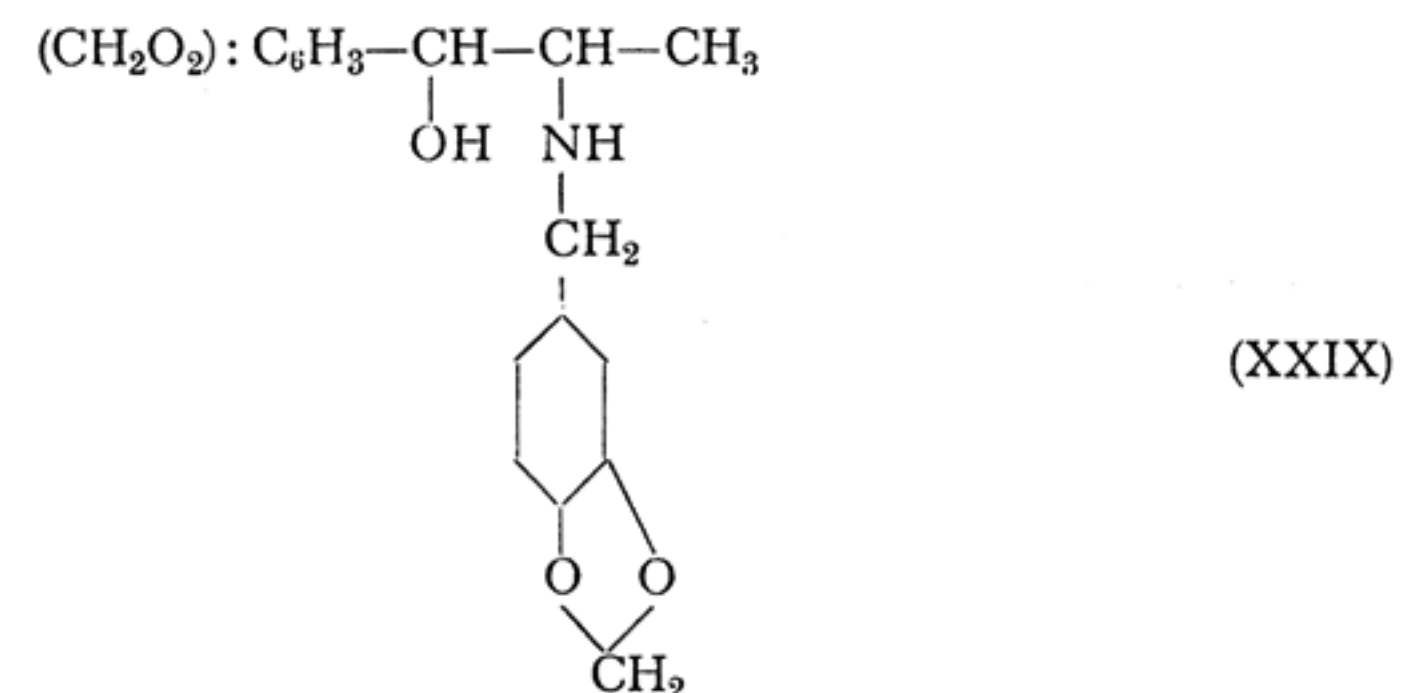
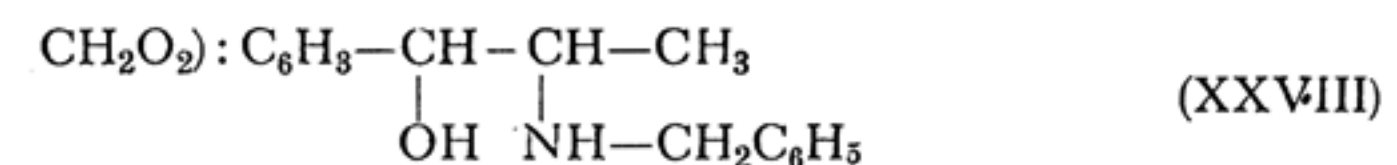
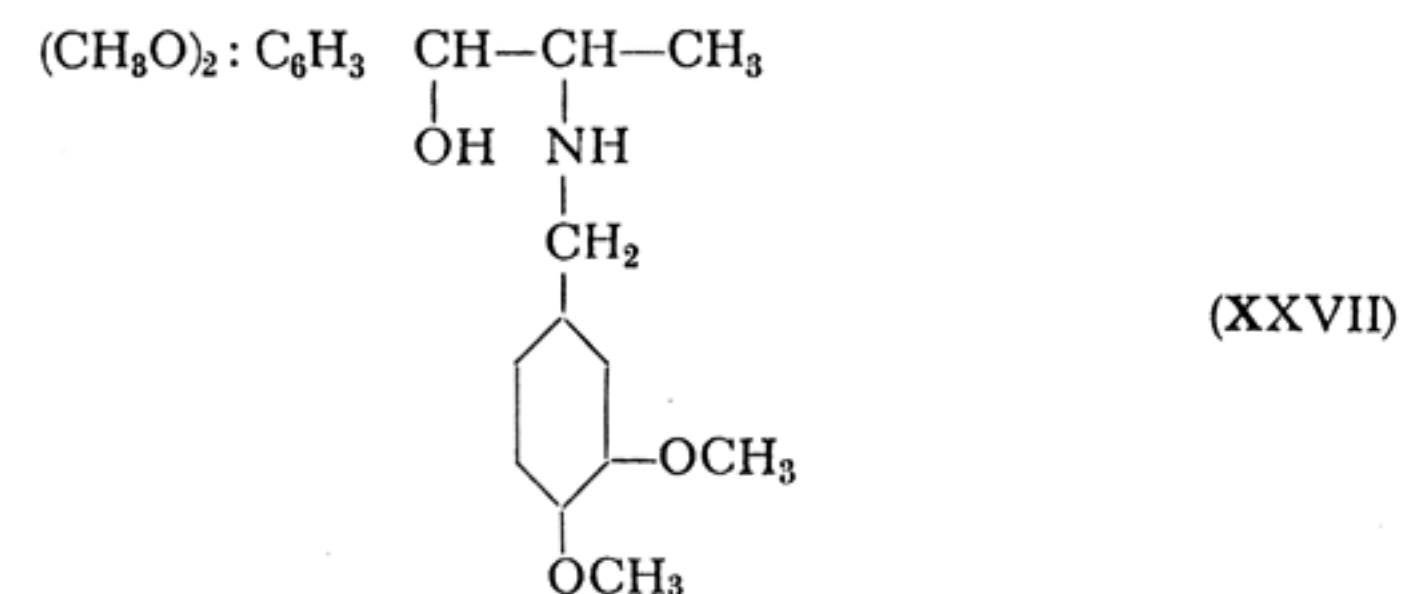
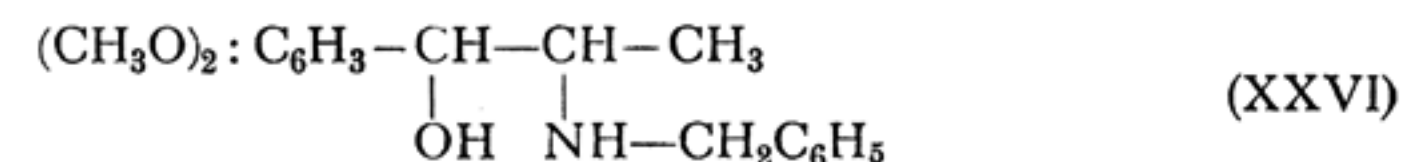
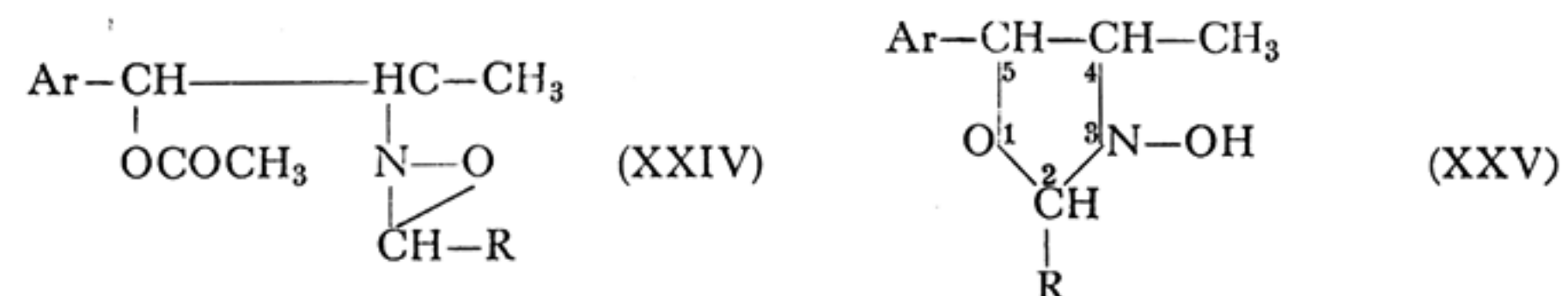


Vollständigkeitshalber möchten wir darauf hinweisen, daß eine besondere Bildungsweise der Nitrone IX. und XXII., welche durch alkalische Einwirkung auf die N-azetylierten Hydroxylamino-Derivate (V. u. VI.) vor sich geht, a. a. O.⁵⁾ eingehend beschrieben wurde.

Merkliche Unterschiede zeigten sich in der Säurelöslichkeit der verschiedenen Nitrone. Es ist sehr auffallend, daß sich manche desazetylierten Nitrone in verdünnter Salzsäure langsam lösen, während die azetylierten Nitrone in verdünnter Salzsäure keine merkbare Löslichkeit besitzen. Es sei dazu noch bemerkt, daß die Nitrone beider Typen in Wasser fast gänzlich unlöslich sind. Demzufolge drängt sich die Vermutung auf, daß die desazetylierten Nitrone — im Gegensatz zu ihren Azetylderivaten — schwach basischen Charakter besitzen, was vielleicht in einer prinzipiell verschiedenen Konstitution der zwei Typen eine Erklärung finden könnte. Formuliert man die azetylierten Nitrone gemäß der allgemeinen Formel XXIV im engsten Sinne des Wortes als Nitrone, die desazetylierten Verbindungen aber — nach der Formel XXV — als Dihydro-oxazolin-Derivate, so wäre der neutrale Charakter der azetylierten Derivate und der basische Charakter der entazetylierten Produkte leicht verständlich. Die endgültige Entscheidung dieser Frage konnte einstweilen noch nicht herbeigeführt werden; weiteren Untersuchungen muß es vorbehalten bleiben, hier einen sicheren Einblick zu ge-

⁵⁾ V. Bruckner, J. prakt. Chem. 142 (1935) i. Druck befindl.

winnen. Deshalb wurde bei der Nomenklatur der desazetylierten Nitrone zunächst noch diese Benennung beibehalten.



Die letzte Phase der Synthese, d. h. die Reduktion der Nitrone, wurde vorderhand nur bei einigen entazetylierten Produkten durchgeführt. Es wurden in recht zufriedenstellender Ausbeute und zu-

gleich in großer Reinheit gewonnen: 3.4-Dimethoxy-N-benzyl- (XXVI), 3.4-Dimethoxy-N-homoveratryl- (XXVII), 3.4-Methylendioxy-N-benzyl- (XXVIII) und 3.4-Methylendioxy-N-homopiperyl- (XXIX) -nor-ephedrin. Ob diese Basen konfiguratativ dem Typ des eigentlichen Ephedrins oder aber dem des ψ -Ephedrins angehören, wurde bisher nicht untersucht. Die Entscheidung dieser Frage wird späteren Untersuchungen vorbehalten.

Versuche⁶⁾.

Benzyliden-nitron des α -(3.4-Dimethoxy-phenyl)- β -hydroxylamino-propanols (XI).

a) In einer konzentrierten wässrigen Lösung von 5 g α -(3.4-Dimethoxy-phenyl)- α -azetoxy- β -hydroxylamino-propan-chlorhydrat (Chlorhydrat der Verbindung III)⁷⁾ wurden 2.5 g Benzaldehyd emulgiert und das auf 30 bis 40° erwärmte Reaktionsgemisch — unter stetem Rühren — portionsweise mit gesättigter Sodalösung schwach alkalisch gemacht. Das ölige Reaktionsprodukt erstarrte nach ein- bis zweistündigem Stehen und ließ sich aus verdünntem Alkohol, ferner aus Benzolligroin umlösen. Farblose Blättchen vom Schmp. 160°. Löslich in Methanol, Äthanol, Äther, Chloroform, Benzol, Essigester. Allmählich löslich in verdünnter Salzsäure. — Ausbeute fast theoretisch.

5.225 mg Sbst.: 13.00 mg CO₂, 3.230 mg H₂O.

C₁₈H₂₁O₄N. Ber.: C 68.54, H 6.71. Gef.: C 68.35, H 6.63.

b) 1 g α -(3.4-Dimethoxy-phenyl)- β -N-azetyl-hydroxylamino-propanol (V)⁷⁾ wurde üblicherweise⁵⁾ mit verdünnter Schwefelsäure verseift und die saure Lösung in Gegenwart von 0.5 g fein verteiltem Benzaldehyd mit Sodalösung schwach alkalisch gemacht. Das ausgeschiedene Produkt wurde aus verdünntem Alkohol umgelöst. Farblose Blättchen vom Schmp. 160°, die, mit der nach a) gewonnenen Substanz vermischt, unverändert bei 160° schmolzen.

Salizyliden-nitron des α -(3.4-Dimethoxy-phenyl)- β -hydroxylamino-propanols (X).

a) Eine konzentrierte wässrige Lösung von 2.5 g des Chlorhydrats der Verbindung III wurden in Gegenwart von 1.4 g Salizylaldehyd mit gesättigter Sodalösung schwach alkalisch gemacht und hierauf $\frac{1}{4}$ Stunde stark geschüttelt. Nach ein- bis zweistündigem Stehen wurde das erstarrte Reaktionsprodukt aus wässrigem Methanol umgelöst. Es kristallisierte auch aus Benzolligroin. Gelblichweiße, seidenglänzende, feine Nadeln vom Schmp. 148 bis 150°. Leicht löslich in Methanol, Äthanol und Benzol. Sehr leicht löslich in wässrigen Ätzalkalien; aus dieser Lösung fällten Säuren die Substanz wieder aus, der Niederschlag löste sich jedoch in Anwesenheit eines

⁶⁾ Die Darstellung der Verbindungen VII und XII siehe in Liebigs Ann. Chem. (Fußnote 1), der Verbindungen IX und XXII in J. prakt. Chem. (Fußnote 5).

⁷⁾ Darstellung: s. Fußnote 1.

Säureüberschusses allmählich wieder auf. — Ausbeute 80 bis 90% d. Th.

3.590 mg Sbst.: 8.580 mg CO₂, 2.105 mg H₂O.

C₁₈H₂₁O₅N. Ber.: C 65.23, H 6.39. Gef.: C 65.18, H 6.56.

b) 1 g des N-azetylierten Hydroxylaminoderivates (V) wurde üblicherweise verseift und die schwefelsaure Lösung in Gegenwart von 0.5 g fein verteiltem Salizylaldehyd mit Sodalösung neutralisiert. Aus wässrigem Methanol gelblichweiße, seidenglänzende Nadeln vom Schmp. 147 bis 150°. Identisch mit der unter a) gewonnenen Verbindung.

m-Nitro-benzyliden-nitron des α -(3.4-Dimethoxy-phenyl)- α -azetoxy- β -hydroxylamino-propanols (VIII).

In einer konzentrierten wässrigen Lösung von 1.6 g des Chlorhydrats der Verbindung III wurden 0.9 g m-Nitro-benzaldehyd aufgeschlänmt und das Gemisch mit konzentrierter Sodalösung schwach alkalisch gemacht. Das Reaktionsprodukt fiel als ölicher Niederschlag aus, der in der Kälte erstarrte. Aus wässrigem Alkohol kleine, gelbe Nadeln, die bei 196° schmolzen. Unlöslich in verdünnten Mineralsäuren und Alkalien. — Ausbeute 1.8 g an Reaktionsprodukt.

4.270 mg Sbst.: 9.290 mg CO₂, 2.20 mg H₂O.

C₂₀H₂₂O₇N₂. Ber.: C 59.68, H 5.51. Gef.: C 59.34, H 5.76.

m-Nitro-benzyliden-nitron des α -(3.4-Dimethoxy-phenyl)- β -hydroxylamino-propanols (XVIII).

1 g des N-azetylierten Hydroxylaminoderivates (V) wurde üblicherweise verseift und die schwefelsaure Lösung in Gegenwart von 0.5 g m-Nitro-benzaldehyd mit pulv. Soda neutralisiert. Man schüttelte so lange, bis die ölige Abscheidung erstarrte. Aus Alkohol gelbe Mikroprismen vom Schmp. 174°. — Ausbeute fast theoretisch.

3.796 mg Sbst.: 8.366 mg CO₂, 1.984 mg H₂O.

C₁₈H₂₀O₆N₂. Ber.: C 59.97, H 5.60. Gef.: C 60.11, H 5.85.

Benzyliden-nitron des α -(3.4-Methylendioxy-phenyl)- α -azetoxy- β -hydroxylamino-propanols (XIII).

In einer konzentrierten wässrigen Lösung von 3.2 g des Chlorhydrats der Verbindung IV⁸⁾ wurden 2.5 g Benzaldehyd emulgiert und das Gemisch unter stetem Rühren mit gesättigter Sodalösung schwach alkalisch gemacht. Das ausgeschiedene gelbliche Öl erstarrte nach ein- bis zweistündigem Stehen. Aus Benzolligroin farblose Prismen vom Schmp. 158 bis 159°. Löslich in Methanol, Äthanol und Benzol. Praktisch unlöslich in Wasser, Petroläther, Benzin, Ligroin. — Ausbeute fast theoretisch.

4.353 mg Sbst.: 10.69 mg CO₂, 2.275 mg H₂O.

C₁₉H₁₉O₅N. Ber.: C 66.86, H 5.61. Gef.: C 66.98, H 5.85.

⁸⁾ Darstellung: s. Fußnote 1.

leicht löslich in Alkohol, Benzol Äther, Ligroin. — Ausbeute 70 bis 75% d. Th.

3.415 mg Sbst.: 9.015 mg CO₂, 2.335 mg H₂O. — 3.906 mg Sbst.: 4.67 ccm
ⁿ/₃₀ Na₂S₂O₃.
 C₁₈H₁₇ON(CH₃O)₂. Ber.: C 71.72, H 7.69, CH₃O 20.60.
 Gef.: C 72.00, H 7.65, CH₃O 20.59.

3.4-Dimethoxy-N-homoveratryl-nor-ephedrin (XXVII).

0.8 g des Veratryliden-nitrons IX wurden mit 1 g frisch verkupferten Zinkstaub innig vermischt, mit 12 ccm 40%iger Essigsäure versetzt und unter öfterem Umschütteln 1 Stunde auf 40 bis 50° erwärmt. Nach vierstündigem Stehen bei Zimmertemperatur wurde filtriert, das Zink als Oxalat abgeschieden und schließlich alkalisch gemacht. Innerhalb ¼ Stunde fiel die Base vollständig aus. Sie konnte aus wässrigem Alkohol, ferner aus Benzolligroin umgelöst werden. Farblose, scharfkantige Blättchen vom Schmp. 125 bis 127°. Leicht löslich in verdünnter Salzsäure; macht man die Lösung alkalisch, so scheidet sich die Base wieder ab. — Ausbeute fast theoretisch.

4.685 mg Sbst.: 11.460 mg CO₂, 3.115 mg H₂O.
 C₂₀H₂₇O₅N. Ber.: C 66.45, H 7.53. Gef.: C 66.71, H 7.43.

3.4-Methylenedioxy-N-benzyl-nor-ephedrin (XXVIII).

10 g des Benzyliden-nitrons XX wurden mit 15 g frisch verkupferten Zinkstaub vermischt und portionsweise mit 200 ccm 50%iger Essigsäure versetzt. Das Gemisch erwärmte sich von selbst auf etwa 70°. Nach vierstündigem Stehen wurde aus dem Filtrat das Zink als Oxalat abgeschieden und zentrifugiert. Aus der so gewonnenen klaren Lösung wurde die Base mit Natronlauge ausgefällt. Man nahm das Rohprodukt in verdünnter Salzsäure auf, filtrierte die unlöslichen Beimengungen ab und setzte aus dem Filtrat die Base wiederum in Freiheit. Sie wurde einmal aus wässrigem Methanol (1:1), nachher des öfteren aus Benzol umgelöst. — Farblose, verfilzte Nadeln vom Schmp. 117.5 bis 119.5°. Äußerst leicht löslich in verdünnter Salzsäure, kaum löslich in kaltem Wasser.

5.240 mg Sbst.: 13.795 mg CO₂, 3.145 mg H₂O.
 C₁₇H₁₉O₃N. Ber.: C 71.54, H 6.72. Gef.: C 71.77, H 6.72.

3.4-Methylenedioxy-N-homopiperylnor-ephedrin (XXIX).

10 g des Piperyliden-nitrons XXII wurden mit 10 g frisch verkupferten Zinkstaub und mit 250 ccm 40%iger Essigsäure — wie oben beschrieben — behandelt. Das einmal umgefällte (Säure-Lauge-) Rohprodukt wurde aus wässrigem Methanol (1:1), hierauf wiederholt aus Benzol umgelöst. Farblose Blättchen vom Schmp. 123.5 bis 125°. Sehr leicht löslich in verdünnter Salzsäure.

5.310 mg Sbst.: 12.835 mg CO₂, 2.805 mg H₂O.
 C₁₈H₁₉O₅N. Ber.: C 65.63, H 5.82. Gef.: C 65.92, H 5.91.