

1642. K. Bodendorf und Karl Dettke

Über die Umsetzung von Epoxyden mit Aminen

Aus dem Pharmazeutisch-chemischen Institut der Technischen Hochschule Karlsruhe

(Eingegangen am 7. September 1957)

Für die Gewinnung pharmazeutisch wichtiger Arylalkanolamine bieten sich besonders die beiden folgenden Möglichkeiten dar:

Umsetzung von Aminen mit

1. substituierten Styrolepoxyden und
2. mit Halogenhydrinen, z. B. α -Hydroxy- β -halogenalkylbenzolen.

Von beiden Möglichkeiten ist vielfach Gebrauch gemacht worden, wobei allerdings nicht immer erkannt worden ist, daß auch die zweite der aufgeführten Reaktionsfolgen mit großer Wahrscheinlichkeit über Epoxyde verläuft. Allerdings hat bereits C. Mannich¹⁾ am Beispiel der Umsetzung von 3,4-Methylen-dioxy- α -hydroxy- β -bromäthan mit Methylamin die Vermutung geäußert, daß diese Reaktion über das intermediär entstehende Epoxyd verläuft, da er nachweisen konnte, daß als Hauptprodukt nicht diejenige Verbindung entsteht, welche den basischen Rest, wie zu erwarten gewesen wäre, in β -Stellung, sondern in α -Stellung trägt.

Cherbuliez, Neumeier und Lozeron²⁾ haben die Umsetzung von 1-Phenyl-2-jodpropandiol-(1,3) mit Methylamin untersucht und glauben dabei ausschließlich die Verbindung erhalten zu haben, bei welcher der basische Rest das Jodatome direkt ersetzt hat, also in 2-Stellung steht. Dieser Befund ist von Controulis und Mitarbeiter³⁾ bereits in Zweifel gezogen worden. Auch sie rechneten mit der Möglichkeit eines intermediär entstehenden Epoxyds, das mit Methylamin unter Bildung von zwei isomeren Verbindungen geöffnet werden könnte. Allerdings haben sie ihre eigenen Untersuchungen nicht mit Methylamin, sondern mit Ammoniak durchgeführt und dabei nur eine Verbindung, nämlich 1-Phenyl-1-amino-propandiol-(2,3) erhalten.

In neuerer Zeit haben Supniewsky und Bany⁴⁾ die Ringöffnungsreaktion am Beispiel des 1-Phenyl-1,2-epoxy-propans mit Methylamin näher studiert und dabei gefunden, daß zu etwa zwei Drittel 1-Phenyl-1-hydroxy-2-methylamino-propan (also Ephedrin) und zu etwa ein Drittel Isoephedrin (1-Phenyl-1-methylamino-2-hydroxy-propan) entsteht. Dieser Befund schien uns in gewissem Gegensatz zu stehen zu Ergebnissen, die Castro und Mitarbeiter⁵⁾ bei der Umsetzung von Styrol-oxyd mit Ammoniak erhalten haben. Sie finden nämlich, daß dabei α -Phenyl- β -amino-äthanol und β -Phenyl- β -amino-äthanol im Verhältnis 3,6 : 1 entstehen. Möglicherweise übt die Methylgruppe bei dem Befund von Supniewsky und Mitarbeiter einen dirigierenden Einfluß aus. Schon Mannich¹⁾ hat auf die Möglich-

¹⁾ C. Mannich, Arch. Pharm. Ber. dtsch. pharmaz. Ges. 248, 131 (1910).

²⁾ E. Cherbuliez u. Mitarbeiter, Helv. chim. Acta 14, 186 (1931).

³⁾ J. Controulis u. Mitarbeiter, J. Am. chem. Soc. 71, 2463 (1949).

⁴⁾ J. Supniewsky und T. Bany, Przemysl. chem. 7 (30), 287—291 (1951), s. C. 1954, 3460.

⁵⁾ J. A. Castro u. Mitarbeiter, J. org. Chemistry 19, 1444—1448 (1954).

keit eines solchen Einflusses der Konstitution der Seitenkette auf die Richtung der Ringöffnung hingewiesen. Diese sich etwas widersprechenden Befunde waren für uns der Anlaß, die Untersuchungen zunächst in kleinerem Rahmen erneut aufzunehmen.

Wir haben die Untersuchungen von *Supniewsky* sorgfältig nachgearbeitet, da uns gerade dieses Beispiel aus später zu erörternden Gründen besonders interessiert. Wir haben also 1-Phenyl-1,2-epoxy-propan mit Methylamin unter den von *Supniewsky* angegebenen Bedingungen umgesetzt und dabei als Hauptprodukt eine Base vom Schmp. 58—59° in 65%iger Ausbeute und als Nebenprodukt eine Base vom Schmp. 118° in 17%iger Ausbeute erhalten. Von der zuerst genannten Base, die ein Hydrochlorid vom Schmp. 190° ergibt, konnte mit Hilfe von Mischschmelzpunkten eindeutig nachgewiesen werden, daß es sich weder um Ephedrin noch um Pseudoephedrin*) handeln kann. Dagegen stimmt sowohl der Schmelzpunkt der freien Base und der des Hydrochlorids mit Literaturangaben über Isoephedrin sehr genau überein. Es kann also wohl kein Zweifel bestehen, daß als Hauptprodukt dieser Umsetzung entgegen den Angaben von *Supniewsky* Isoephedrin entsteht. Von untergeordneter Bedeutung ist dabei die Frage, um welches der beiden möglichen Isoephedrine (threo- oder erythro-Form) es sich handelt. Auf das Isoephedrin wird anschließend noch näher einzugehen sein.

Die als Nebenprodukt der Reaktion entstehende Base ist, wie durch Vergleich mit authentischem Material festgestellt wurde, Pseudoephedrin.

Vermutlich ist *Supniewsky* bei der Beurteilung seiner Reaktionsprodukte dadurch ein Irrtum unterlaufen, daß er die freien Basen nicht untersuchte und sich durch den Schmelzpunkt des Hydrochlorids täuschen ließ. Wie die anschließende Tabelle zeigt, unterscheiden sich aber die Schmelzpunkte der Hydrochloride von Ephedrin und Isoephedrin nicht voneinander.

Zur Orientierung seien die Schmelzpunkte von Ephedrin, Pseudoephedrin noch in einer Tabelle zusammengefaßt.

Verbindung	freie Base	Hydrochlorid	Oxalat	Methojodid
rac. Ephedrin ⁶⁾	76—77°	189—190°	246,5°	232°
rac. Pseudoephedrin ⁷⁾	119°	164°	218°	183°
rac. Isoephedrin ⁸⁾	60°	190°		
	58—59°	189°		

Zusammenfassend läßt sich also sagen, daß bei der Umsetzung von 1-Phenyl-1,2-epoxy-propan mit Methylamin etwa 65% Isoephedrin, 17% Pseudoephedrin, aber kein Ephedrin entstehen.

In besonderem Maße interessierte uns die Umsetzung von Zimtalkoholepoxyd mit Methylamin und Ammoniak, weil diese Reaktion zu einem Produkt führen

*) Der Firma *E. Merck*, Darmstadt, sind wir für die Überlassung von Vergleichsmaterial zu Dank verpflichtet.

⁶⁾ *Hyde, Browning, Adams*, J. Am. chem. Soc. 50, 2292 (1928).

⁷⁾ *Manske und Johnson*, J. Am. chem. Soc. 51, 582 (1929).

⁸⁾ *Ph. G. Stewens, O. C. W. Allenby und A. S. Du Bois*, J. Am. chem. Soc. 62, 1424 bis 1428 (1940).

könnte, das als Vorstufe für die Chloramphenicolsynthese⁹⁾ Bedeutung hat. Zimtalkoholepoxyd wurde daher in üblicher Weise mit Methylamin und mit Ammoniak umgesetzt. Bei der Aufarbeitung ergab sich, daß in beiden Fällen ausschließlich die Verbindung mit α -ständiger Aminogruppe entsteht, und zwar in beiden Fällen nahezu in quantitativer Ausbeute. Damit unterschied sich dieses Ergebnis von der Umsetzung des 1-Phenyl-1,2-epoxy-propans deutlich, bei der zwar auch als Hauptprodukt die α -Amino-Verbindung, jedoch daneben etwa ein Drittel der Gesamtausbeute die β -Amino-Verbindung entstand. Es scheint daher so, als ob sich der Einfluß der Methylgruppe von dem der Hydroxymethylgruppe in der Seitenkette merklich unterscheidet.

Wir haben neben der Umsetzung des Zimtalkoholepoxydes auch die von Zimtalkohol-brom- bzw. jodhydrin mit Ammoniak und Methylamin untersucht, um festzustellen, ob im Reaktionsverlauf Unterschiede gegenüber der Reaktion mit Zimtalkoholepoxyd feststellbar sind. Die genannten Halogenhydrine sind bereits in der Literatur beschrieben worden. Wir können ergänzend dazu mitteilen, daß Zimtalkoholjodhydrinacetat von uns in kristallisierter Form erhalten wurde (Näheres dazu im Versuchsteil). Die Umsetzung der Halogenhydrine mit den Basen ergab wie die des Zimtalkoholepoxyds ausschließlich die α -Amino- bzw. α -Methylamino-Verbindung, wenn die Ausbeuten hier auch gegenüber den mit Zimtalkoholepoxyd erreichten wesentlich zurückstanden.

Dieses Ergebnis ist eine erneute Bestätigung für die Annahme, daß die Umsetzung dieser Halogenhydrine mit Basen über Epoxyde abläuft.

Beschreibung der Versuche

1. Umsetzung von 1-Phenyl-1,2-epoxy-propan mit Methylamin

12 g 1-Phenyl-1,2-epoxy-propan¹⁰⁾ wurden mit alkoholischer Methylaminlösung (3 Mol Überschuß) im Bombenrohr 10 Stdn. auf 100° erhitzt. Danach wurden Alkohol und Methylaminüberschuß abdestilliert und der Rückstand mit verd. Salzsäure neutralisiert. Die wäßrige Lösung wurde mehrere Male ausgeäthert und der Äther anschließend im Vakuum abdestilliert. Die Trennung des im Rückstand vorliegenden Basengemisches erfolgte durch Auswaschen mit Aceton unter Rühren über 5 Stunden.

a) Aufarbeitung des in Aceton unlöslichen Anteils

Der in Aceton unlösliche Anteil (8 g) wurde zunächst bei 105° im Trockenschrank getrocknet. Schmp. 180—187°. Die Verbindung ist leicht löslich in Methanol, Äthanol, Chloroform. Nach fünfmaligem Umkristallisieren aus Isopropanol Schmp. 189—190°. Ausbeute 7,8 g (66% d. Th.).

Aus der konzentrierten wäßrigen Lösung dieses Salzes wurde durch Zugabe von Natronlauge die Base freigemacht und durch mehrmaliges Ausschütteln in Essigester aufgenommen. Der über Natriumsulfat getrocknete Essigester hinterließ nach dem Abdestillieren ein wasserhelles Öl, das nach der Destillation (Sdp.₁₇ 135—138°) vollkommen durchkristallisierte. Schmp. 58—59° (aus Petroläther). Die Base ist leicht löslich in Methanol, Äthanol, Essigester, Aceton; schwer löslich in Äther.

⁹⁾ Grundlegende Untersuchungen zur Konstitution und Synthese von Chloramphenicol siehe: *M. Rebstock* u. Mitarbeiter, J. Am. chem. Soc. 71, 2458 (1949) und 71, 2463 (1949); *M. Long* u. Mitarbeiter, J. Am. chem. Soc. 71, 2469 (1949).

¹⁰⁾ Aus Propenylbenzol mit Phtalmonopersäure (dargestellt nach *H. Böhme*, Ber. dtach. chem. Ges. 70, 379 (1937).

Methojodid: 2 g der Base wurden mit 8 g Methyljodid umgesetzt; dabei erstarrte die Masse unter heftiger Reaktion. Nach Umkristallisieren aus verd. Alkohol lange, weiße Nadeln vom Schmp. 229—231°. Mischschmp. mit rac. Ephedrin-methojodid (Schmp. 228—229°) 199—201°.

Oxalat: 2 g Base wurden in wenig abs. Alkohol gelöst und mit einer gesättigten alkoholischen Oxalsäurelösung im Überschuß versetzt. Dabei kristallisierte das Salz in Form derber Nadeln sofort aus. Schmp. 241—242° nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Alkohol. Mischschmp. mit dem Oxalat des rac. Ephedrin (Schmp. 246,5°) 222—223°.

b) Aufarbeitung der Acetonlösung

Das Lösungsmittel wurde abdestilliert. Der ölige Rückstand konnte auf keine Art zur Kristallisation gebracht werden. Aus der konzentrierten wäßrigen Lösung des Rückstandes wurde durch Zugabe von Natronlauge die Base freigemacht und durch mehrmaliges Ausschütteln in Essigester aufgenommen. Die über Natriumsulfat getrocknete Lösung hinterließ nach Abdestillieren des Essigesters einen öligen Rückstand der beim Stehen über mehrere Tage vollkommen durchkristallisierte. Ausbeute 2 g (16,4% d. Th.). Schmp. 117—118° (aus 60%igem Alkohol). Leicht löslich in Alkohol und Benzol. Wenig löslich in Wasser und Äther. Mischschmp. mit rac. Pseudoephedrin 117—118°.

Hydrochlorid: Das Salz fiel beim Umsatz der gereinigten Base mit ätherischer Salzsäure in Isopropanol kristallin aus. Schmp. 164°. Flache Nadeln aus abs. Alkohol. Mischschmp. mit rac. Pseudoephedrin-Hydrochlorid ohne Depression.

2. Umsetzung von Zimtalkoholepoxyd mit

a) Methylamin;

b) Ammoniak.

a) 4 g Zimtalkoholepoxyd¹¹⁾ wurden mit alkoholischer Methylaminlösung (5 Mol Überschuß) 10 Stdn. im Bombenrohr auf 100—110° erhitzt. Danach wurde der Alkohol und Methylaminüberschuß abdestilliert. Als Rückstand blieben 4,4 g (96% d. Th.) basisches Produkt, das nach mehrtägigem Stehen vollkommen durchkristallisierte. Schmp. 111° bis 112°. Die Base ist leicht löslich in Methanol, Äthanol, Aceton; schwer löslich in Essigester und Chloroform. Sie kristallisiert in derben Nadeln.

Hydrochlorid: Das Salz kristallisiert bei Umsetzung der Base in abs. Alkohol mit ätherischer Salzsäure. Schmp. 159—160°.

b) Die Umsetzung von Zimtalkoholepoxyd mit alkoholischer Ammoniaklösung (3 $\frac{1}{2}$ Mol Überschuß) und die Aufarbeitung des Reaktionsproduktes wurden in der gleichen Weise wie unter 2a) durchgeführt. Die Base wurde dabei als farbloses Öl erhalten, das nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte. Ausbeute 98% d. Th.

Hydrochlorid: Das Salz fiel durch Umsatz der Lösung der Base in Essigester mit ätherischer Salzsäure in Isopropanol kristallin aus. Aus abs. Alkohol umkristallisiert Schmp. 219—220°.

3. Darstellung von 1-Phenyl-1-hydroxy-2-jod-3-acetoxy-propan (Jodhydrin des Zimtalkoholacetats)²⁾

20 g Zimtalkoholacetat wurden in 200 ccm feuchtem Äther gelöst und unter Eiskühlung und mechanischem Rühren in kleinen Portionen mit 30 g gelbem Quecksilberoxyd und 34 g Jod versetzt. Die Umsetzung wurde so durchgeführt, daß vor jeder neuen Zugabe von Quecksilberoxyd und Jod die fast vollständige Entfärbung der Lösung abgewartet wurde. Durch Belichtung konnte die Reaktion wesentlich beschleunigt werden. Das ungelöste Quecksilberoxyd wurde anschließend abfiltriert, und die durch das Jod stark braun gefärbte Lösung mit Natriumbisulfatlösung geschüttelt. Die so gereinigte schwach

¹¹⁾ Dargestellt aus Zimtalkohol analog dem Phenylepoxypropan.

gelblich gefärbte Lösung wurde über frisch geglühtem Natriumsulfat getrocknet. Nach Abdestillieren eines Drittels der Äthermenge wurde die Lösung 4 Tage im Eisschrank stehen gelassen. Dabei bildeten sich Kristalle, die auf einer eisgekühlten Fritte abgesaugt wurden. Durch weitere Konzentration der Mutterlauge wurden noch kleine Mengen Kristalle erhalten. Die Kristalle sind beim Aufbewahren in einem geschlossenen Gefäß im Eisschrank 2—3 Tage haltbar. Bei längerem Aufbewahren zersetzen sie sich vollkommen. Schmp. 80—81°. Die Ausbeute betrug 15%.

Die Verbindung ist leicht löslich in Methanol, Äthanol, Chloroform, Benzol. Aus Essigester kristallisiert sie in schwach gelblich gefärbten Säulen.

$C_{11}H_{13}O_3J$ (270,13)

Ber.: J 46,98

Gef.: „ 46,56

Nachdem sich in der Lösung keine Kristalle mehr bildeten, wurde der Äther abdestilliert. Als Rückstand blieb eine fahl gelb gefärbte Flüssigkeit, die nach den Analysendaten neben Jodhydrin des Zimtalkoholacetats noch kleine Mengen von nicht umgesetztem Zimtalkoholacetat enthält. Eine weitere Reinigung gelang nicht.

4. Umsetzung von 1-Phenyl-1-hydroxy-2-jod-3-acetoxy-propan mit

a) Methylamin;

b) Ammoniak.

a) 6 g kristallines Jodhydrin wurden in alkoholischer Methylaminlösung (3 Mol Überschuß) gelöst und im Bombenrohr 10 Stdn. auf 110—120° erwärmt. Danach wurde der Alkohol und Methylaminüberschuß abdestilliert. Der Rückstand wurde in wenig verd. Salzsäure aufgenommen und mit Äther mehrere Male ausgeschüttelt. Anschließend wurde aus der wäßrigen Phase mit Natronlauge die Base freigemacht und durch Ausschütteln in Chloroform aufgenommen. Nach Trocknen der Chloroformlösung mit Natriumsulfat wurde das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand kristallisierte nach Behandlung mit wenig Essigester vollkommen durch. Die Ausbeute betrug etwa 2,2 g (65% d. Th.). Schmp. 112°. Mischschmp. dieses Produktes mit der nach 2a) hergestellten Base ergab keine Depression.

Auch in ihren Eigenschaften stimmen beide Produkte vollkommen miteinander überein.

Aus dem öligen Jodhydrin des Zimtalkoholacetats konnte auf dem gleichen Wege die Base und das Hydrochlorid mit einer Ausbeute von nur 37% gewonnen werden:

b) Umsetzung und Aufarbeitung erfolgte wie unter 4a) beschrieben. Die freie Base hinterließ dabei als schwach gelblich gefärbtes Öl, das auf keine Weise zur Kristallisation gebracht werden konnte. Ausbeute 30% d. Th.

Hydrochlorid: Das Salz wurde durch Lösen der Base in Isopropanol und Zugabe von isopropanolischer Salzsäure kristallin erhalten. Schmp. 219° (aus abs. Alkohol). Dieses Produkt ergab mit dem unter 2b) hergestellten keine Schmelzpunktsdepression.

5. Darstellung von 1-Phenyl-2-brom-propandiol-(1,3) (Zimtalkoholbromhydrin)

80 g Zimtalkoholdibromid und 35 g Quecksilberchlorid wurden in 220 ccm 64%igem wäßrigen Aceton gelöst und 1½ Stdn. am Rückflußkühler im Wasserbad erhitzt. Danach wurde das Aceton im Vakuum bei niedriger Temperatur abdestilliert und der ölige Rückstand in Äther aufgenommen, in dem er sich mit rotbrauner Farbe löste. Die ätherische Lösung wurde anschließend zur Entfernung des Quecksilberchlorids solange mit Natriumchloridlösung geschüttelt, bis eine Probe mit Ammoniumsulfid keine Ausfällung von Quecksilbersulfid mehr ergab. Anschließend wurde über Natriumsulfat getrocknet und der Äther abdestilliert. Als Rückstand blieb ein hellbraunes Öl, das nach Animpfen mit authentischem Material kristallisierte. Die Ausbeute an kristallinem Bromhydrin betrug 31,5 g (50% d. Th.). Schmp. nach Umkristallisieren 65—65,5°. Zum Umkristallisieren wurden 33 g Rohbromhydrin in 45 ccm Benzol gelöst und dazu Ligroin bis zur beginnenden

den Trübung (ungefähr 21 cem) hinzugesetzt. Beim Stehen im Eisschrank kristallisierte das Bromhydrin in derben Kristallen aus. Mischschmp. mit authentischem Material 65°. Der ölige Anteil des Bromhydrins konnte auf keine Weise zur Kristallisation gebracht werden. Brombestimmungen dieses Anteils sprachen eindeutig für die gewünschte Verbindung.

$C_9H_{11}O_2Br$ (231,08)

Ber.: Br 34,57

Gef.: Br 34,62

6. Umsetzung von Zimtalkoholbromhydrin mit

a) Methylamin;

b) Ammoniak.

a) Die Umsetzung und Aufarbeitung erfolgte wie unter 4a) beschrieben. Ausbeute 30%. Schmp. 112°. Das Produkt ergab keine Schmelzpunktsdepression mit der nach 2a) hergestellten Base.

b) Die Umsetzung von Zimtalkoholbromhydrin mit alkoholischer Ammoniaklösung und die Aufarbeitung des Reaktionsproduktes wurden ebenfalls wie unter 4a) durchgeführt. Die freie Base konnte nicht zur Kristallisation gebracht werden. Ausbeute 40%.

Hydrochlorid: Das Salz wurde, wie unter 4b) beschrieben, hergestellt. Schmp. 219°. Keine Schmelzpunktsdepression mit dem unter 2b) hergestellten Produkt.

Anschrift: Prof. Dr. K. Bodendorf, Pharmazeutisch-chemisches Institut der Technischen Hochschule Karlsruhe.

1643. H.-W. Bersch, R. Meyer, A. v. Mletzko und K.-H. Fischer

Bildungstendenz sauerstoffhaltiger Heterocyclen beim Hofmann-Abbau

2. Mitteilung*)

Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie und Lebensmittelchemie
der Technischen Hochschule Braunschweig

(Eingegangen am 12. September 1957)

Die bekannte Bildungsmöglichkeit sauerstoffhaltiger Heterocyclen beim Hofmann-Abbau quartärer Oxyammoniumbasen stellt eine Konkurrenzreaktion zum normalen Hofmann-Abbau dar, der zu einem Olefin führt. Es war daher anzunehmen, daß die Entstehung von Heterocyclen dann besonders glatt erfolgen sollte, wenn die quartäre Oxyammoniumbase wegen Fehlens von Wasserstoff an dem zum Stickstoff β -ständigen C-Atom den normalen Hofmann-Abbau nicht eingehen kann. Einige Beispiele dieser Art, die zu sauerstoffhaltigen Fünf- und Siebenringen führten, seien nachfolgend zusammengestellt.

o-Dimethylaminomethyl-benzhydrol I, dessen Darstellung schon beschrieben wurde¹⁾, ergab mit Methyljodid das Jodmethylat. Die daraus mit Silberoxyd gewonnene quartäre Basenlösung ergab beim Verkochen mit 50% Natronlauge ein Öl, aus dem nach Reinigung durch Destillation 65% des erwarteten sauerstoff-

*) 1. Mitteilung H.-W. Bersch und G. Hübner, Arch. Pharmaz. Ber. dtsch. pharmaz. Ges. 289, 673 (1956).

¹⁾ H.-W. Bersch und R. Meyer, Arch. Pharmaz. Ber. dtsch. pharmaz. Ges. 287, 613 (1954).