

E. Graf, M. Graser und F. Sitzius

COPE-Abbau in Lösung. 1. Mitteilung

Aus dem Pharmazeutisch-chemischen Institut der Universität Tübingen

(Eingegangen am 8. Oktober 1968)

Das Verhalten *N,N*-dimethylierter Aminosäureester beim Erhitzen mit H_2O_2 in Isopropanol wurde untersucht. Die Äthylester der (3 *RS*)-3-Phenyl-3-*N,N*-dimethylaminopropionsäure, der (2 *RS*)-3-Phenyl-2-*N,N*-dimethylaminopropionsäure und der (3 *RS*)-3-Methoxyphenyl-3-*N,N*-dimethylamino-propionsäure ergeben dabei übereinstimmend *N,N*-Dimethylhydroxylamin und die entsprechenden *trans*-Zimtsäureester. Die Reaktion wurde auch an Modellsubstanzen vergleichend studiert und als ein besonders leicht — ohne Pyrolyse — verlaufender *Cope*-Abbau erkannt. Als Zwischenstufen des Abbaus treten Aminoxide auf, die nur in Einzelfällen isolierbar sind. Kinetische Messungen ergaben, daß die Bildung der Aminoxide der geschwindigkeitsbestimmende Schritt ist und mit steigender Basizität des tertiären Stickstoffatoms beschleunigt wird.

COPE-Degradation in Solution. Part 1

The behaviour of *N,N*-dimethylated amino acid esters when heated with H_2O_2 in *i*-propanol, was studied. Ethyl (3 *RS*)-3-phenyl-3-*N,N*-dimethylamino-propionate, ethyl (2 *RS*)-3-phenyl-2-*N,N*-dimethylamino-propionate and ethyl (3 *RS*)-3-methoxyphenyl-3-*N,N*-dimethylamino-propionate were all degraded to *N,N*-dimethylhydroxylamine and the corresponding *trans*-cinnamic esters. The reaction is a *Cope*-degradation without pyrolysis and with amine oxides as intermediates, which could not be isolated. Kinetic measurements indicate that the amine oxide formation, which determines the velocity of the total degradation, depends on the basicity of the tertiary nitrogen. Greater basicity causes quicker degradation due to fast amine oxide formation.

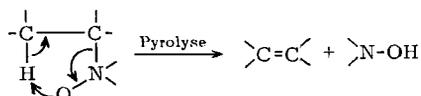
Im Rahmen der Untersuchungen über die Inhaltsstoffe der Eibe (*Taxus baccata* L.) fanden Graf und Rosha¹⁾, daß beim Behandeln von Diacetyltaxin B mit H_2O_2 in *i*-Propanol in der Hitze eine Desaminierung erfolgt. Diacetyltaxin B ist ein mit 3-Phenyl-3-dimethylamino-propionsäure — nach ihrem Entdecker im folgenden

¹⁾ R. Rosha, Diss. Würzburg 1959; E. Graf, H. Bertholdt, H. Boeddeker, B. Johannesen und R. Rosha, Abhdl. Dtsch. Akad. Wiss. Berlin, Kl. f. Chemie, Geol. und Biol. 1963, 389.

Wintersteinsäure genannt²⁾ — verestertes „Acetyltaxicin“, das seinerseits nach bisherigen Untersuchungen ein tricyclischer Diterpenalkohol ist^{3) 4)}. Diese Abbaureaktion wurde an Hand von Modellsubstanzen untersucht:

Wintersteinsäure-äthylester (I)⁵⁾ wird mit H₂O₂ in siedendem i-Propanol überraschend leicht zu trans-Zimtsäure-äthylester (III) und N,N-Dimethylhydroxylamin (IV) abgebaut (a). Das Auftreten von Olefin und disubstituiertem Hydroxylamin ließ als Reaktionsmechanismus eine Art *Cope*-Abbau vermuten.

Der klassische *Cope*-Abbau⁶⁾ von Aminoxiden mit einem zum Stickstoff β -ständigen H-Atom erfolgt durch Pyrolyse und stellt eine innermolekulare cis-Eliminierung von hoher Stereospezifität dar. Der Sauerstoff des Aminoxids, durch die Polarisierung der semipolaren N-O-Bindung negativ aufgeladen, schließt über das β -ständige H-Atom einen ebenen fünfgliedrigen Ring. Die durch die Ladungsverschiebung entstandene Acidität des β -H-Atoms bewirkt unter Spaltung der C-N-Bindung den Abbau zu Olefin und N,N-disubstituiertem Hydroxylamin⁶⁻⁸⁾.



Als Zwischenprodukt der Reaktion a ist also das infolge seiner Instabilität nicht isolierbare Wintersteinsäure-äthylester-N-oxid (II) anzunehmen. Zum Vergleich untersuchten wir das Verhalten verwandter Amine. Die Aminoxide von ω -Dimethylaminopropiophenon (V) und N-Methylephedrin (VI) ergeben ebenfalls IV und die erwarteten Olefine, wenn auch wesentlich härtere Bedingungen angewandt werden müssen, nämlich trockenes Erhitzen i. Vak. auf 120° bzw. 160°. Die Pyrolyse von V führt über Phenylvinylketon (VII) zu dessen harzigem, nach Erkalten glasartigem Polymerisationsprodukt VIII (b). VI ergibt Phenyl-äthylketon (IX), (c), das als Semicarbazon identifiziert werden kann. Dieser Abbau könnte allerdings bei gleichen Endprodukten auch über eine Hydraminspaltung verlaufen (d).

Der auffallend rasch verlaufende Abbau von I über das Aminoxid erfolgt in 2 Schritten (Formelfolge a).

Durch Variation der Konzentrationen von I und H₂O₂ sollten kinetische Messungen in siedendem i-Propanol den reaktionsbestimmenden Schritt finden lassen. Der Grad des Abbaus wurde an Hand des entstehenden III UV-photometrisch bestimmt; die Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten (RGK) wurden nach der Formel für Reaktionen 1. Ordnung berechnet (Methode I; s. S. 568) (Abb. 1 und 2).

²⁾ E. Winterstein und A. Guyer, Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem., 128, 175 (1923).

³⁾ B. Lythgoe, K. Nakanishi und S. Uyer, Proc. chem. Soc. 1964, 301.

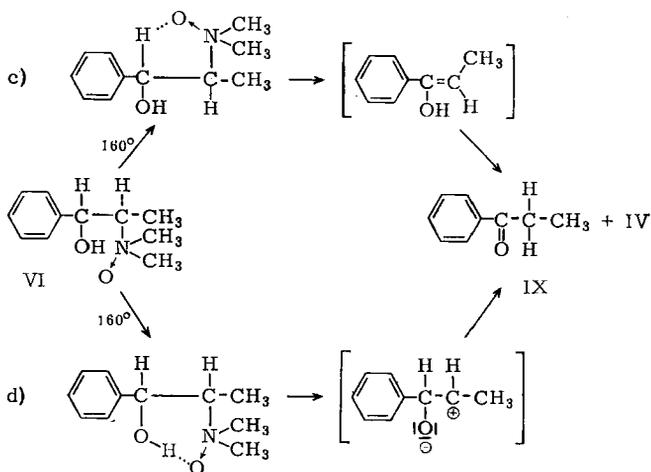
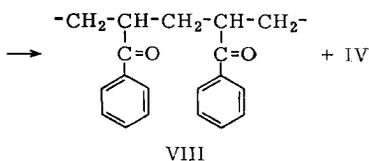
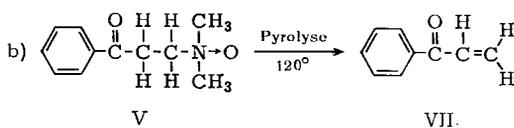
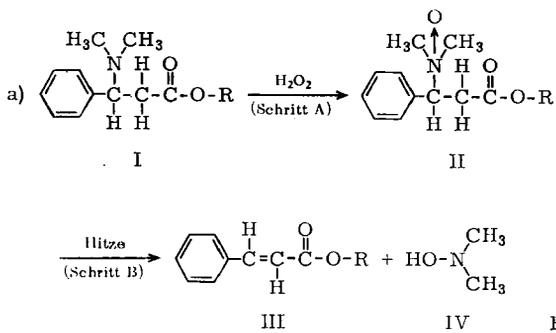
⁴⁾ J. W. Harrison und B. Lythgoe, J. chem. Soc. 1966, 1932.

⁵⁾ Synthese siehe E. Graf und H. Boeddeker, Arch. Pharmaz. 289, 364 (1956).

⁶⁾ A. C. Cope, T. T. Foster und P. H. Towle, J. Amer. chem. Soc. 71, 3929 (1949).

⁷⁾ A. C. Cope, R. A. Pike und C. F. Spencer, J. Amer. chem. Soc. 75, 3212 (1953).

⁸⁾ D. J. Cram und J. E. McCarty, J. Amer. chem. Soc. 76, 5740 (1954).



$$RGK = \frac{2,303}{t} \log \left(\frac{100}{100 - x} \right)$$

t = Zeit (Sek.) x = % d. Th. abgebaute Substanz

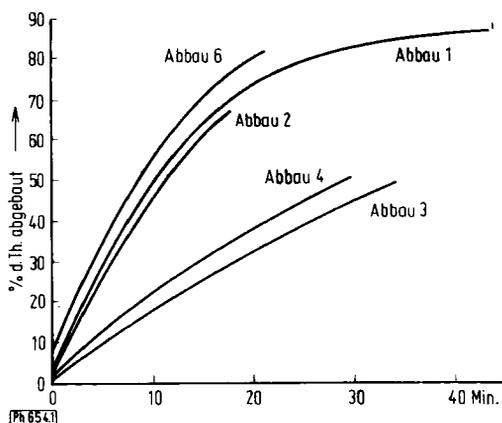


Abb. 1. Abbaugeschwindigkeit von I in Abhängigkeit von den Konzentrationen von I und H_2O_2 sowie vom Lösungsmittel

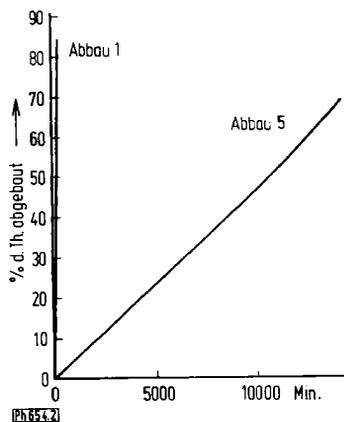


Abb. 2. Abbaugeschwindigkeit von I in siedendem i-Propanol mit und ohne H_2O_2 -Zusatz

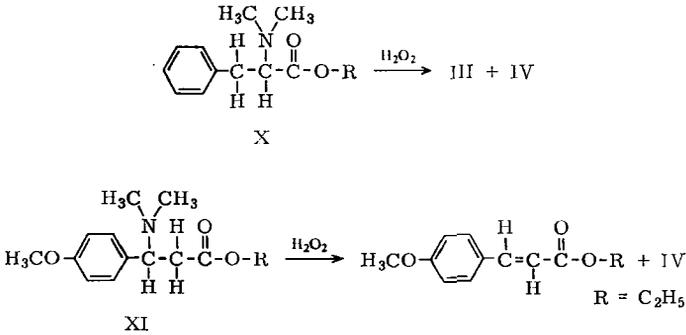
Schritt A ist — bei gleichem Lösungsmittel — von der Temperatur und der Konzentration an H_2O_2 abhängig, Schritt B von der Temperatur. Wäre $k_A > k_B$, müßten — bei deutlichem molarem Überschuß an H_2O_2 — die RGK unabhängig von der Konzentration an H_2O_2 sein.

Verringert man gegenüber Abbau 1 bei Abbau 2 die Konzentration von I auf die Hälfte, so tritt nur eine unwesentliche Änderung der RGK ein (RGK = $4,03 \text{ sec}^{-1}$ bei Abbau 1 gegenüber $3,85 \text{ sec}^{-1}$ bei Abbau 2). Verringert man jedoch die Konzentrationen von I und H_2O_2 auf die Hälfte, so sinkt die RGK auf etwa ein Drittel ab (RGK = $1,22 \text{ sec}^{-1}$ bei Abbau 3). Ein Einfluß der mit der geringeren H_2O_2 -Konzentration einhergehenden geringeren Wasser-Konzentration läßt sich durch Abbau 4 — Erhöhung des Wasseranteils bei Abbau 3 durch Zugabe einer der H_2O_2 -Menge entsprechenden Menge Wasser — ausschließen. Abbau 4 (RGK = $1,38 \text{ sec}^{-1}$) geht nahezu gleich schnell wie Abbau 3. Ebenfalls spielt die beim Lagern und erst recht bei höheren Temperaturen eintretende Zersetzung von I in III und Dimethylamin bei der Kinetik keine Rolle, denn Abbau 5 (I nur in siedendem i-Propanol) verläuft etwa 400- bis 1000mal langsamer als Abbau 1-3 (RGK = $2,52 \cdot 10^{-3} \text{ sec}^{-1}$ bei 2,4% Abbau bis $4,38 \cdot 10^{-3} \text{ sec}^{-1}$ bei 63,1% Abbau. Der geringe Anstieg kann auf die zunehmende Alkalität durch freigewordenes Dimethylamin zurückgeführt werden). Ersetzt man bei Abbau 6 bei den Konzentrationen von Abbau 2 i-Propanol durch abs. Äthanol, so erhöht sich die Abbaugeschwindigkeit (RGK = $4,73 \text{ sec}^{-1}$) um etwa 20%. Dieser Lösungsmittelleffekt beruht möglicherweise auf der Mole-

külgröße des Lösungsmittels oder auf der Hydratbildung des Äthanol. Der Cope-Abbau in Lösung ist aber nicht an ein bestimmtes Lösungsmittel gebunden.

Der deutliche Unterschied von Abbau 1 und 2 gegenüber 3, der nur auf die Abhängigkeit von der Konzentration an H_2O_2 zurückgeführt werden kann, zeigt, daß $k_A < k_B$, Schritt A demnach die geschwindigkeitsbestimmende Stufe ist.

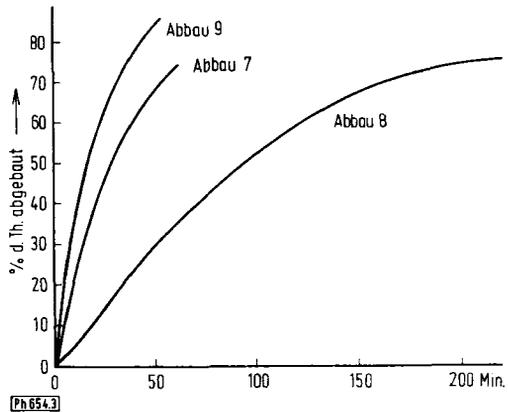
Der Geltungsbereich dieses formulierten Mechanismus wurde an zwei dem Wintersteinsäure-äthylester verwandten Verbindungen untersucht. Der (2 RS)-3-Phenyl-2-N,N-dimethylamino-propionsäure-äthylester (Dimethylphenylalanin-äthylester) (X) und der (3 RS)-3-p-Methoxyphenyl-3-N,N-dimethylamino-propionsäureäthylester („Methoxywintersteinsäure-äthylester“) (XI) ergeben beim Be-



handeln mit H_2O_2 in i-Propanol in der Hitze ebenfalls IV und den entsprechenden trans-Zimtsäure-ester. Der Abbau wurde in 0,1 m Konzentration in m Lösung von H_2O_2 in i-Propanol bei 70° verfolgt (Methode II) (Abb. 3).

Abb. 3

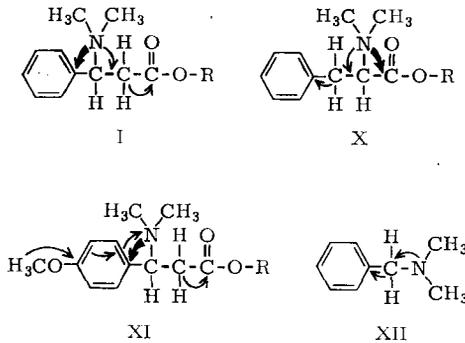
Abbaugeschwindigkeit von I, X und XI mit m H_2O_2



Die RGK wurden mit den relativen pK_B -Werten (gemessen in 50proz. Äthanol) der drei Ester verglichen:

	RGK (sec ⁻¹)	pK _B (rel.)
Abbau 9: Methoxy-wintersteinsäureäthylester (XI)	2,49	6,90
Abbau 7: Wintersteinsäure-äthylester (I)	1,62	7,05
Abbau 8: Dimethylphenylalanin-äthylester (X)	0,443	8,40

Die Basizität des tert. Stickstoffatoms wird vermindert durch elektrophile Substituenten (—I-Effekt) in der Reihenfolge COOR > C₆H₅ > H. Die Wirkung sinkt mit steigender Entfernung vom Stickstoffatom.



So ist die geringere Basizität von X auf die direkte Nachbarschaft der Estergruppierung mit großem —I-Effekt zurückzuführen, die gegenüber I erhöhte Basizität von XI auf den den Phenylrest negativierenden Einfluß der Methoxygruppe, der dem —I-Effekt entgegenwirkt. Der relative pK_B-Wert von Benzyl-dimethylamin (XII), das zum Vergleich herangezogen wurde, beträgt 5,20. Sein Aminoxid gibt allerdings keinen *Cope*-Abbau, sondern unterliegt beim Erhitzen der *Meisenheimer-Umlagerung*⁹⁾.

Größere Basizität bedingt größere Abbaugeschwindigkeit, denn die Ausbildung der semipolaren N—O-Bindung wird durch die stärkere negative Ladung am Stickstoff begünstigt. Die Abbaugeschwindigkeit wird demnach durch die Geschwindigkeit der Aminoxid-Bildung im Reaktionsgemisch bestimmt.

Versuche zur Darstellung reiner Aminoxide dieser dimethylierten Aminosäureester mißlingen, doch konnte nach Oxydation von X mit H₂O₂ in wäßrigem Äthanol in der Kälte eine wasserlösliche Substanz nachgewiesen werden, die sich beim Isolierungsversuch durch Gefriertrocknung zu III zersetzte. Eine hinsichtlich des Wasseranteils dem Abbau 7–9 entsprechende Menge Aminoxidlösung wurde mit i-Propanol ergänzt und bei 70° abgebaut. Der Gehalt an Aminoxid wurde aus dem Abbauergebnis zurückgerechnet.

Der Vergleich von Abbau 10 mit Abbau 8 zeigt, daß — bei gleichen Bedingungen — der Abbau des Aminoxids etwa 20mal schneller als seine Bildung verläuft (RGK = etwa 9 sec⁻¹) (Abb. 4).

⁹⁾ J. Meisenheimer, Ber. dtsh. chem. Ges. 52, 1667 (1919).

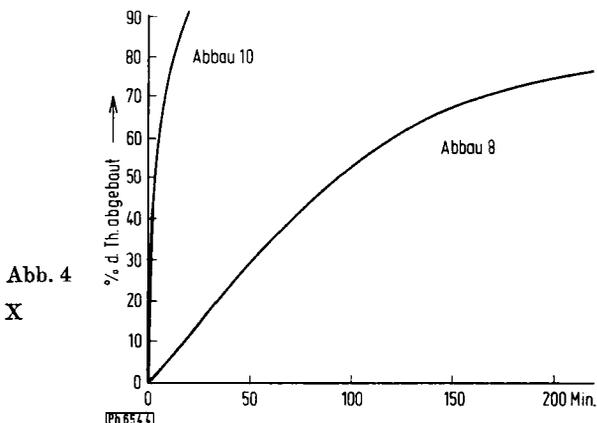


Abb. 4

Abbaugeschwindigkeit von X
und seinem Aminoxid.

Wir danken dem Fonds Chemie, Düsseldorf, für die Unterstützung dieser Arbeit.

Beschreibung der Versuche

Die Schmp. wurden im Linström-Block ermittelt und unkorrigiert angegeben. Die UV-Absorptionen wurden im Spektrophotometer Zeiss PM Q II gemessen.

Desaminierungsreaktionen

α) mit Wintersteinsäure-äthylester:

5 g I wurden mit 20 ml i-Propanol und 5 ml H_2O_2 (30%) 15 Min. unter Rückfluß gekocht. Das überschüssige H_2O_2 wurde durch Rühren mit einer platinieren Platinfolie zersetzt. Die Reaktionslösung wurde i. Vak. eingengt, bis kein i-Propanol und Wasser mehr übergangen, und der Rückstand bei 1–2 Torr fraktioniert. Zwischen 90° und 95° gingen 2,91 g (73% d. Th.) *trans*-Zimtsäure-äthylester über (Identifizierung durch Spektrenvergleich mit authentischer Substanz).

Zur Isolierung von N,N-Dimethylhydroxylamin wurden 5 g I mit 5 g H_2O_2 (30%) 3 Std. bei 20° gerührt. Nach dem Zerstören des H_2O_2 wurden die unlöslichen Anteile mit Äther ausgeschüttelt und die wäßrige Lösung nach Zusatz von HCl i. Vak. zur Trockne eingedampft. Der Rückstand betrug 1,40 g (= 64% d. Th.) und lieferte aus Äthanol/Äther weiße Nadeln vom Schmp. 105°, keine Depression im Mischschmp. mit authentischem N,N-Dimethylhydroxylamin-hydrochlorid.

β) mit ω -Dimethylaminopropiophenon:

5 g ω -Dimethylaminopropiophenon und 5 g H_2O_2 (30%) wurden 3 Std. bei 20° gerührt und nach Zerstören des H_2O_2 zu einer sirupösen Masse i. Vak. eingengt. Die Zersetzung wurde bei 120° Badtemperatur und 13 Torr vorgenommen. Das entstehende IV wurde durch Einleiten in eisgekühlte HCl gewonnen. Ausbeute: 2,6 g (= 88% d. Th.).

δ) mit N-Methylephedrin:

5 g N-Methylephedrin wurden unter Umschwenken in 5 ml H_2O_2 (30%) gelöst, wobei starke Erwärmung auftrat. Nach Zerstören von überschüssigem H_2O_2 wurde eingengt. Nach mehrmaligem Aufnehmen in abs. Äthanol und Einengen hinterblieb ein sirupöser Rückstand (Aminoxidhydrat) aus dem durch Erhitzen auf 105–110° bei 13 Torr das

kristalline Aminoxyd entstand. Ausbeute nach Umkristallisieren aus abs. Äthanol und Petroläther 4,57 g (= 84% d. Th.).

Die Zersetzung wurde durch Erhitzen im Paraffinbad auf 160° bei 13 Torr vorgenommen. Die abdestillierenden Reaktionsprodukte wurden in einem Auffangsystem aus einer mit verd. Salzsäure beschickten Waschflasche, vor und hinter die je eine Kühlfalle (−20°) geschaltet war, aufgefangen. Die Waschflaschen wurden mit Äther ausgespült und die verdünnte HCl mit wenig Äther ausgeschüttelt. Die vereinigten Ätherlösungen wurden mit Wasser säurefrei gewaschen und dieses Wasser der salzsauren Lösung zugefügt. Aus der über Natriumsulfat getrockneten Ätherphase gewann man durch Abdestillieren 2,02 g (65% d. Th.) Propiophenon als farbloses Öl, das aus Petroläther bei −15° in großen Kristallen erstarrte, und dessen Semicarbazon bei 180 bis 182° — auch im Gemisch mit authentischem Propiophenonsemicarbazon — schmolz. Die salzsaure wäßrige Lösung hinterließ nach dem Einengen i. Vak. 2,04 g (91% d. Th.) N,N-Dimethylhydroxylamin. Im Reaktionsgefäß verblieben 0,99 g nicht destillierbarer brauner Rückstand.

Kinetische Messungen: Methode I

Wintersteinsäure-äthylester und H₂O₂ wurden bei 20° mit i-Propanol in einem Meßkölbchen auf 100 ml aufgefüllt und sofort in den bereits im siedenden Wasserbad befindlichen, mit Anschützaufsatz und Rückflußkühler versehenen Kolben gebracht. Bei Siedebeginn (t = 0) wurde mit einer Pipette (5 ml) die erste Probe entnommen, die folgenden dann jeweils im Abstand von 2–5 Min. Als Zeitpunkt der Entnahme wurde der Auslauf aus der Pipette festgelegt. Die Proben wurden in Kölbchen gegeben, die 70 ml Eiswasser und 10 ml 6 n HCl enthielten. Der den Inhalt der Kölbchen trübende *trans*-Zimtsäure-äthylester wurde durch 6maliges Ausschütteln mit Chloroform aufgenommen, die vereinigten Ausschüttelungen wurden in einem Meßkölbchen mit Chloroform zu 100 ml aufgefüllt und mit 2 g geglühtem Natriumsulfat getrocknet. Diese Lösung wurde nun je nach Konzentration 1 : 100 bis 1 : 2000 verdünnt und die Extinktion bei 277 nm gegen Chloroform gemessen (2 cm Küvette). Die Temperatur wurde im Reaktionsgefäß gemessen.

Volumenkorrektur: 5 ml Reaktionsgemisch bei 82° entsprechen 4,9 ml bei 20°. — Die Relative Standardabweichung der Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten, berechnet aus allen Einzel-Meßwerten, betrug $S_{rel} = 4,7\%$.

Eichgerade: 0,1–0,3 g *trans*-Zimtsäure-äthylester und 5 ml i-Propanol wurden aus 70 ml Eiswasser und 10 ml 6 n HCl 6mal mit Chloroform ausgeschüttelt. Die vereinigten Ausschüttelungen wurden in einem Meßkölbchen auf 100 ml mit Chloroform aufgefüllt und mit 2 g geglühtem Natriumsulfat getrocknet. Nach Verdünnen auf eine Konzentration von 0,5–3,5 µg/ml wurde bei 277 nm gegen Chloroform gemessen (2 cm Küvette). $\epsilon = 19\,300$ für den Konzentrationsbereich von 0,5 bis 3,5 µg/ml.

Kinetische Messungen: Methode II

Wegen der geringen mol. Extinktionen der dimethylierten Aminosäureester im Meßbereich gegenüber denen der Zimtsäureester konnte auf das Ausschütteln unumgesetzter Ausgangssubstanz verzichtet werden.

Die Substanzen wurden in i-Propanol gelöst und bei Kühlschrantemperatur mit der ber. Menge H₂O₂ versetzt. In einem Meßkölbchen wurde mit i-Propanol auf 100 ml aufgefüllt. Jeweils 1–5 ml wurden in eine langhalsige Ampulle für Injektionszwecke pipettiert. Die Ampullen wurden in einer Metallhalterung in ein siedendes Wasserbad und nach Erreichen der gewünschten Temperatur in den Thermostaten gebracht (t = 0). Die Entnahme erfolgte durch Ausgießen der Ampulleninhalte in etwa 50 ml eisgekühltes Chloroform und einmaliges Nachspülen mit Chloroform. Das Gemisch wurde nach Trocknen über geglühtem Natriumsulfat in einem Meßkölbchen zu 100 ml mit Chloroform aufgefüllt; nach

Verdünnen bis zur Meßkonzentration wurde die Extinktion gegen Chloroform gemessen (2 cm Küvette). Temperatur: $70 \pm 0,5^\circ$ (in der Ampulle gemessen). Relative Standardabweichung S_{rel} : 1,2%. — Das zu verwendende Chloroform wurde nach Trocknen über Calciumchlorid über eine Kolonne destilliert.

Eichgerade für *trans*-Zimtsäure-äthylester:

0,1—0,3 g III und 5 ml *i*-Propanol wurden in Chloroform gelöst und nach Verdünnen auf eine Konzentration von 0,5—3,5 $\mu\text{g/ml}$ bei 277 nm gegen Chloroform gemessen (2 cm Küvette). $\epsilon = 19300$ für den Konzentrationsbereich von 0,5 bis 3,5 $\mu\text{g/ml}$.

Eichgerade für *trans*-*p*-Methoxyzimtsäure-äthylester:

Die Darstellung der Substanz erfolgte nach Vorländer¹⁰) durch Kondensation von Anisaldehyd mit Essigsäure-äthylester über Natrium. Sdp.₁₂ 189°, Schmp. 48,5—49°.

0,1—0,3 g Substanz und 5 ml *i*-Propanol wurden in Chloroform gelöst und nach Verdünnen auf 0,5—4 $\mu\text{g/ml}$ bei 310 nm gegen Chloroform gemessen (2 cm Küvette). $\epsilon = 19850$ für den Konzentrationsbereich von 0,5 bis 4 $\mu\text{g/ml}$.

Reaktionsbedingungen und Daten bei Abbau Nr. 1 bis 10

Abbau Nr.	g Substanz/ 100 ml	ml H ₂ O ₂ (30%)/100 ml	Lösungsmittel	T (°C)	Mittlere R.G.K. (sec ⁻¹)	Halbwertszeit (Min.)
1	10 g I	10	<i>i</i> -Propanol	82	4,03	10,3
2	5 g I	10	<i>i</i> -Propanol	82	3,85	10,8
3	5 g I	5	<i>i</i> -Propanol	82	1,22	34,0
4	5 g I	5	<i>i</i> -Propanol + 5 ml H ₂ O	82	1,38	30,2
5	5 g I	—	<i>i</i> -Propanol	82	2,52 · 10 ⁻³ — 4,38 · 10 ⁻³ *)	—
6	5 g I	10	abs. Äthanol	80	4,73	8,8
		g H ₂ O ₂ (30%)/100 ml		Messung (nm)		
7	2,21 g I	11,2	<i>i</i> -Propanol	277	1,62	26,7
8	2,21 g X	11,2	<i>i</i> -Propanol	277	0,443	94,0
9	2,51 g XI	11,2	<i>i</i> -Propanol	310	2,49	16,7
10	1,36 g Amin- oxid von X	—	<i>i</i> -Propanol + 12,2 g H ₂ O	277	ca. 9	ca. 4,6

*) von 2,4 bis 63,1% Abbau ansteigend.

(2 RS)-3-Phenyl-2-N,N-dimethylamino-propionsäure-äthylester (X)

Die freie Säure (= N,N-Dimethyl-phenylalanin) wurde durch katalytische Dimethylierung von käuflichem (2 RS)-Phenylalanin nach ¹¹) gewonnen.

20 g Dimethylphenylalanin wurden in 100 ml abs. Äthanol suspendiert und unter Einleiten von HCl-Gas 5 Std. unter Rückfluß erhitzt. Anschließend destillierte man den größten Teil des Alkohols ab und versetzte mit 100 ml Wasser. Nach Ausschütteln mit Äther wurde mit Kaliumcarbonat alkalisiert und der sich abscheidende Ester mit Äther

¹⁰) D. Vorländer, Liebigs Ann. Chem. 294, 295 (1897).

¹¹) R. E. Bowman und H. H. Stroud, J. chem. Soc. (London) 1950, 1342.

aufgenommen. Nach Trocknen über geglühtem Natriumsulfat wurde das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand i. Vak. fraktioniert.

Ausbeute: 89% d. Th. Sdp._s 121—122°. n_D^{20} 1,4974.

p-Methoxyphenyl-dimethylamino-propionsäure-äthylester (XI)
Anisaldehyd-methylimid

33 g frisch destillierter Anisaldehyd wurden mit 20 g wäßriger Methylaminlösung (33%) bis zur Beendigung der Selbsterwärmung geschüttelt. Durch Zusatz von Natriumchlorid trennte man in zwei Phasen. Die obere wurde über geglühtem Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. destilliert. Ausbeute: 92% d. Th. Sdp._s 103—104°.

(3 RS)-3-p-Methoxyphenyl-3-N-methylamino-propionsäure

21,5 g Anisaldehyd-methylimid und 21 g Malonsäure wurden in 100 ml trockenem Benzol 10 Std. unter Rühren zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wurde eine zähe-Substanz erhalten, die nach Trocknen über Blaugel im Vakuumexsiccator sich verfestigte und bei 135° unter Zers. schmolz.

DC: Schicht: Kieselgel HF₂₅₄ „Merck“, Fließmittel: Äthanol/6 n NH₃ (100 + 25).
Detektion: Fluoreszenzlöschung, Ninhydrin, 15 Min. bei 110°.

Substanz	Rf-Wert	Reaktion mit Ninhydrin	Fluoreszenzlöschung
A	0,05	rot	—
B	0,15	blau	—
C	0,55	rot	schwach
D	0,80	—	stark

Durch Vergleich wurde B als Malonsäure und D als trans-p-Methoxyzimtsäure identifiziert. Das Umkristallisieren des Rohprodukts aus abs. Äthanol ergab nur in schlechter Ausbeute die Methylaminosäure, die mit C identisch war. Zur Reinigung wurde zuerst im Soxhlet-Apparat die Methoxyzimtsäure mit Äther extrahiert und danach der Rückstand durch Verteilung nach Craig getrennt. Verteilung: Butanol/Wasser je 50 ml, Elemente 20, Verteilungsschritte 30, Eingesetzte Menge 10 g.

Analytik: a) DC (s. o.); b) je 10 ml Unterphase wurden nach Zusatz von 10 ml Dimethylformamid/abs. Äthanol 1 + 1 mit 0,1 n NaOH titriert (Thymolblau); c) die restliche Unterphase und Oberphase wurden einzeln eingedampft und gewogen (Abb. 5).

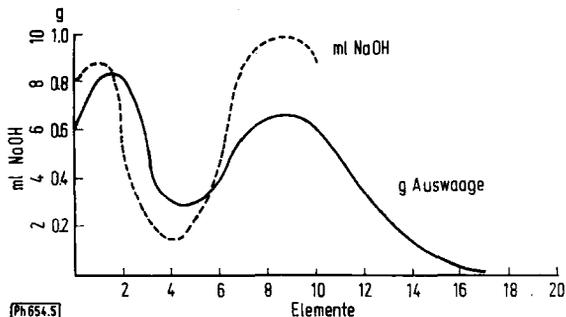


Abb. 5

Laugeverbrauch und Auswaage der Fraktionen nach der Craig-Verteilung zur Gewinnung von 3-p-Methoxyphenyl-3-N-methylamino-propionsäure.

Aus den „reinen“ Fraktionen (7—20) wurden nach Umkristallisieren aus abs. Äthanol 4,8 g p-Methoxyphenyl-methylamino-propionsäure erhalten. Ausbeute: 48% d. Th., Schmp. 176°.

$C_{11}H_{15}NO_3$ (209,2) Ber.: N 6,70 Gef.: N 6,84

(3 RS)-3-p-Methoxyphenyl-3-N,N-dimethylamino-propionsäure

10 g p-Methoxyphenyl-methylamino-propionsäure wurden mit 10 g Formaldehydlösung (35%) und 10 g Pd-Tierkohle (10%) in 300 ml H_2O hydriert. Die ber. Menge Wasserstoff (etwa 1,5 l) war nach 1 Std. aufgenommen. Nach kurzem Aufkochen wurde die Kohle abgenutscht und einige Male mit Wasser gewaschen. Die gesammelten Filtrate wurden i. Vak. zur Trockne eingedampft und der Rückstand mehrmals aus abs. Äthanol umkristallisiert. Ausbeute: 86% d. Th., Schmp. 151°.

$C_{12}H_{17}NO_3$ (223,2) Ber.: N 6,28 Gef.: N 6,42

(3 RS)-3-p-Methoxyphenyl-3-N,N-dimethylamino-propionsäureäthylester

10 g p-Methoxyphenyl-dimethylamino-propionsäure wurden in 50 ml abs. Äthanol gelöst und unter Einleiten von HCl-Gas 5 Std. unter Rückfluß erhitzt. Das Gemisch wurde i. Vak. eingengt, mit 50 ml Wasser versetzt und 3mal mit Äther ausgeschüttelt. Nach Alkalisieren mit Kaliumcarbonat wurde der abgeschiedene Ester mit Äther aufgenommen. Nach Trocknen über geglühtem Natriumsulfat wurde das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand i. Vak. fraktioniert. Ausbeute: 82% d. Th., Sdp.₅ 158—162°. $n_D^{20} = 1,5078$.

$C_{14}H_{21}NO_3$ (251,33) Ber.: N 5,57 Gef.: N 5,66

Versuch zur Darstellung von Dimethylphenylalanin-äthylester-N-oxid

2 g Dimethylphenylalanin-äthylester wurden in 10 ml Äthanol gelöst und mit 10 ml H_2O_2 (30%) versetzt. Nach viertägigem Stehen im Kühlschrank gab man platierte Platinfolie zu. Als mit Bleisulfidpapier kein H_2O_2 mehr nachzuweisen war (unter 0,1%), wurde im Vakuumexsiccator über Calciumchlorid auf etwa 8 ml eingedunstet. Die wäßrige Lösung wurde durch Ausschütteln mit Äther von Zimtsäure-äthylester befreit (etwa 0,2 g) und gefriergetrocknet. Rückstand: 1,29 g Zimtsäure-äthylester = etwa 94% d. Th.

DC Schicht: Kieselgel GF₂₅₄ „Merck“ luftgetrocknet. Fließmittel: Unterphase des Gemischs aus Chloroform/Methanol/Wasser: 100 + 40 + 20.

Detektion: Fluoreszenzlöschung, Ninhydrin, 30 Min. bei 105°.

Substanz	Rf-Wert	Fluoreszenzl.	Ninhydrin
Dimethylphenylalaninester	0,97	schwach	schwach
Zimtsäureester	0,97	stark	—
Aminoxid	0,55	schwach	stark

Die Bestimmung der pK_B -Werte wurde mit dem Metrohm-pH-Meter E 300 B mit der Glaselektrode bei 20° durchgeführt; 0,200 g Substanz wurden in 40 ml Wasser und 40 ml abs. Äthanol gelöst und mit 0,02 n HCl titriert. Die Ermittlung der pK_B -Werte erfolgte graphisch aus der Titrationskurve (pH-Wert bei Halbneutralisation).