

D. Matthies

Über den Verlauf der Amidoalkylierung mit (N-Acetyl- α -chlor-glycyl)-pentadeuterobenzol

Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Hamburg
(Eingegangen am 30. Januar 1975)

Die ^1H -NMR-Analyse der Umsetzung zwischen Tetradeuteromethanol und der Titel-Verbindung stützt die Formulierung eines Eliminierungs-Additions-Mechanismus.

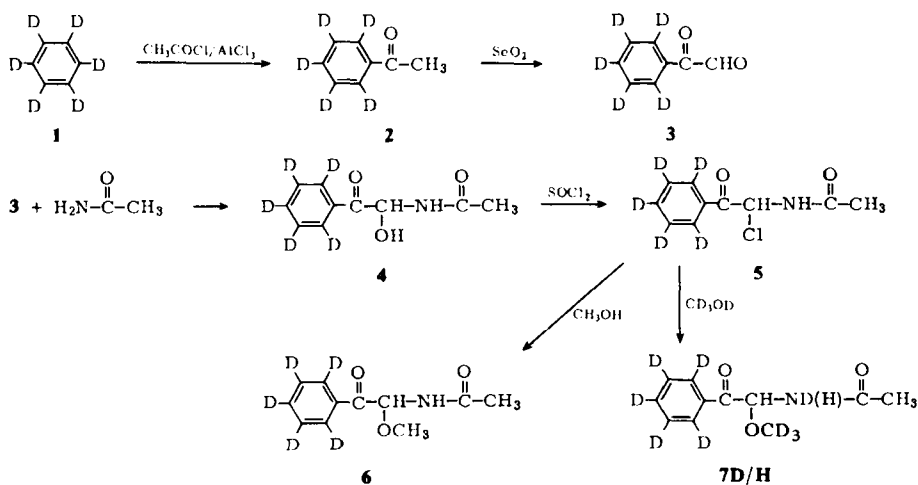
The Course of Amidoalkylation of (N-Acetyl- α -chloro-glycine)-pentadeuterobenzene

The ^1H NMR-analysis of the reaction between tetradeuteromethanol and the title compound supports the formulation of an elimination-addition mechanism.

In einer vorangegangenen Mitteilung¹⁾ haben wir aufgrund chemischer Befunde für Amidoalkylierungsreaktionen unter basischen Bedingungen mit N-Acyl- α -chlor-glycyl-Derivaten einen Eliminierungs-Additions-Mechanismus vorgeschlagen. Weitere Einblicke in den Reaktionsablauf konnten in einer neuen Versuchsreihe mittels ^1H -NMR-Untersuchungen gewonnen werden.

Zu diesem Zweck wurde, basierend auf Vorversuchen mit undeutertem Material, die protonenarme Titelverbindung **5** wie folgt dargestellt und umgesetzt:

Formelbild 1



1 D. Matthies, Arch. Pharmaz. 307, 801 (1974).

Das durch *Friedel-Crafts*-Acylierung aus Hexadeuterobenzol (**1**) erhaltene Acetyl-pentadeuterobenzol (**2**) ließ sich mit Selenoxid zum Pentadeuterophenylglyoxal (**3**) oxidieren, welches mit Acetamid leicht zum Addukt **4** reagierte. Durch Einwirkung von Thionylchlorid wurde **4** in das stark elektrophile (N-Acetyl- α -chlor-glycyl)-pentadeuterobenzol (**5**) überführt. Zur Gewinnung der Untersuchungsobjekte **6** und insbesondere **7** für die NMR-Spektroskopie erfolgte die Umsetzung von **5** mit Methanol bzw. Tetradeuteromethanol in Gegenwart von Triäthylamin als Säurefänger.

Diskussion

a) Spektren

Tabelle 1: 60-MHz- ^1H -NMR-Spektren der Verbindungen 2–7

(δ -Werte in ppm, TMS innerer Standard, CDCl_3 ; S = Singulett, D = Dublett, M = Multipllett, br. S. = breites Signal)

Verb.	CH	NH	NCOCH ₃	andere Gruppen
2				COCH ₃ S 2,48
3				CHO S 9,55
4	D unscharf 6,53 $J_{\text{CH-NH}} = 9\text{Hz}$	br. S. 6,95–7,42	S 2,06	OH br. S. 4,68–5,25
5	D scharf 7,21 $J_{\text{CH-NH}} = 9\text{Hz}$	br. S. 7,40–7,80	S 2,20	
6	D scharf 6,35 $J_{\text{CH-NH}} = 9\text{Hz}$	br. S. 7,00–7,40	S 2,13	OCH ₃ S 3,47
7	M 6,25–6,40 drei Peaks	br. S. 6,85–7,25	S 2,13	

In den Spektren der Verbindungen **2** und **3** werden jeweils die gleichen charakteristischen Signale für die Methylgruppe bzw. Aldehydgruppe gefunden wie in den Spektren der entsprechenden nichtdeutierten Substanzen. Die Spektren der Verbindungen **4**–**7** zeigen gemeinsam das Singulett der Acetylgruppe sowie die typisch verbreiterte Resonanz des Amidprotons. Für **6** erscheint als weiteres Singulett die Methoxylgruppe. Bei **4**–**6** wird das Signal des α -C-Protons durch Kopplung mit dem Amid-Proton zum Dublett aufgespalten, das bei **4** jedoch nicht scharf aufgelöst ist. Aus Analogiegründen wird hier eine Kopplung mit dem Hydroxylproton, das selbst ebenfalls eine breite Resonanz hervorruft, ausgeschlossen. Die Zuordnung der Kopplungspartner konnte durch Deuteriumaustausch bestätigt werden.

Wie Abb. 1 wiedergibt, erscheint im Spektrum von 7 ein abgeschwächtes NH-Signal und im Bereich der CH-Resonanz ein Multipllett aus drei Peaks, die wegen ungleicher Abstände kein Triplet darstellen.

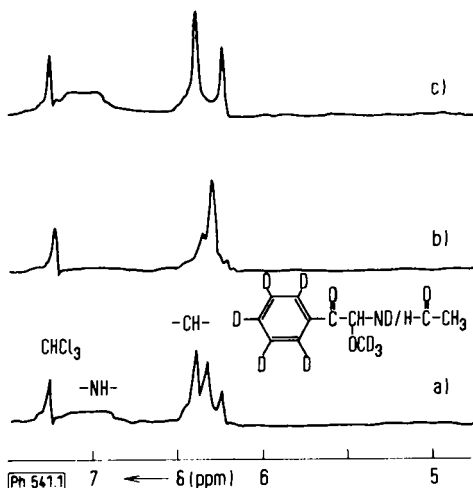


Abb. 1:

¹H-NMR-Spektren-Ausschnitte von 7

a) ND/NH-Komponenten-Gemisch

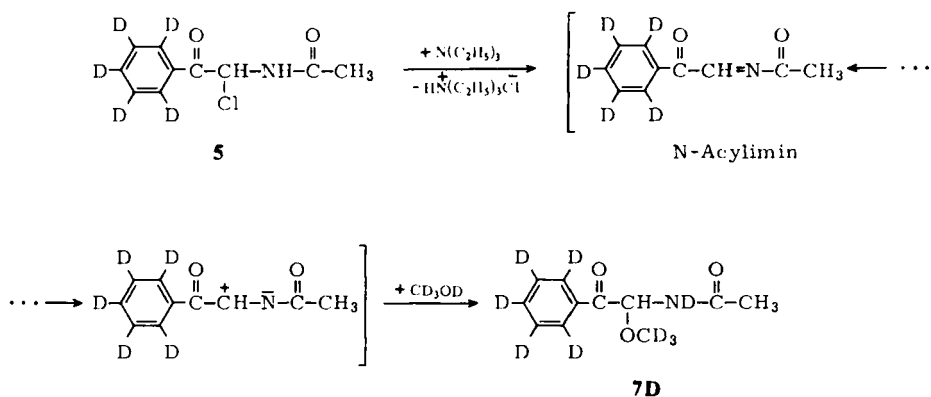
b) ND-Komponente nach Austausch mit D₂O

c) NH-Komponente nach Austausch mit H₂O

Die Resonanzgruppe ist als Überlagerung eines Singuletts durch ein Dublett zu deuten. Hierfür liefern Spektren derselben Verbindung nach Behandeln je einer Meßprobe mit Deuteriumoxid bzw. Wasser den Beweis. Im ersten Fall (Abb. 1b) führt der Austausch noch vorhandener Amid-Protonen durch Deuteronen zur Umwandlung des gekoppelten CH-Signals in ein Singulett bei weitgehendem Verschwinden des NH-Signals. Der entgegengesetzte Effekt ist im zweiten Fall (Abb. 1c) an der Ausprägung eines Dubletts ($J_{CH-NH} = 9\text{Hz}$) und der Verstärkung des NH-Signals zu beobachten, womit sich Analogie zum Spektrum von 6 ergibt. Substanz 7 stellt demnach ein Gemisch von Komponenten mit ND- und NH-Gruppierung (7D + 7H) dar.

b) Mechanismus

Unter Standardbedingungen¹⁾ wurde als Produkt der Reaktion zwischen 5 und Tetradeuteromethanol ein ca. 50 proz. Gemisch der Komponenten 7D und 7H erhalten. Bei dem wahrscheinlichen Verlauf der Reaktion nach einem Eliminierungs-Additions-Mechanismus¹⁾ entsprechend nachstehendem Schema wäre das Produkt mit reiner ND-Gruppierung (7D) zu erwarten gewesen.



Die leichte Beweglichkeit des Amid-Wasserstoffs legt jedoch die Vermutung nahe, daß im Reaktionsgeschehen ein D-H-Austausch bis zu einer Gleichgewichtslage erfolgen kann, wobei das entstehende Triäthylammoniumchlorid als Tauschpartner fungiert. Noch nicht umgesetztes Tetradeuteromethanol könnte sich ebenfalls an Austauschvorgängen mit dem gleichen Endeffekt beteiligen. Diese Erklärung für die Bildung von **7D/H** läßt sich durch folgenden Versuch belegen: Weitgehend reines **7D** (Abb. 2a) konnte isoliert werden, als nach vorangegangener Chlorwasserstoffabspaltung mit Triäthylamin und Entfernen des Ammoniumsalzes auf das Filtrat Tetradeuteromethanol zur Einwirkung kam. Die im Spektrum sichtbare schwache Verunreinigung durch NH-Komponente ist auf nicht völlig ausschaltende Luftfeuchtigkeit bei Aufarbeitung und Kristallisationen zurückzuführen. Bei Zugabe der äquimolaren Menge Triäthylammoniumchlorid zur Meßprobe von **7D** war augenblicklich das Komponentengemisch im NMR-Spektrum nachweisbar (Abb. 2b).

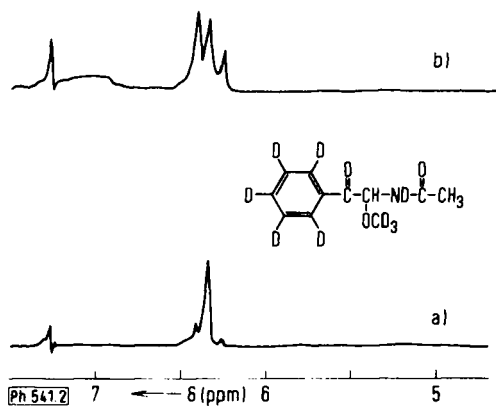


Abb. 2:

¹H-NMR-Spektren-Ausschnitte von **7D**
a) vor
b) nach Zugabe der äquimolaren Menge
 $(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{NH}^+\text{Cl}^-$

Damit stützen auch die NMR-spektroskopischen Befunde den kürzlich¹⁾ von uns formulierten Eliminierungs-Additions-Mechanismus für Amidoalkylierungen mit N-Acyl- α -chlor-glycyl-Derivaten unter basischen Bedingungen.

Beschreibung der Versuche

Geräte. Linstrom-Apparat zur Best. der Schmp.; Coleman-autoanalyzer zur Best. des Stickstoffs, Schöniger-Best. von Chlor; IR-Spektren wurden mit dem Spektrometer 257 (Perkin-Elmer), NMR-Spektren mit dem Spektrometer R12A/B (Perkin-Elmer) aufgenommen.

Acetylpentadeuterobenzol (2)

16,8 g (0,2 mol) Hexadeuterobenzol (mind. 99,5 proz.) wurden mit 15,7 g (0,2 mol) Acetylchlorid und 30,0 g (0,25 mol) Aluminiumchlorid in insgesamt 30 ml Schwefelkohlenstoff innerhalb 5 h umgesetzt. Nach üblicher Aufarbeitung ergab die Destillation 16,0 g (64 % d. Th.) Acetylpentadeuterobenzol ($C_8H_5D_5O/125,2$) vom Sdp.₁₄ 86°; n_D^{20} 1,5321; IR (Film). 1683 cm^{-1} (CO). NMR: Tabelle 1.

Pentadeuterophenylglyoxal (3)

Zu der bei 60° bereiteten Lösung von 12,2 g (0,11 mol) Selendioxid im Gemisch von 55 ml Dioxan und 3 ml Wasser wurden 13,8 g (0,11 mol) 2 gegeben. Dann wurde 3,5 h unter Rückfluß und Rühren erhitzt, nach Erkalten vom Selen abfiltriert, das Filtrat i. Vak. vom Lösungsmittel befreit und das Wasser zweimal mit wenig Toluol i. Vak. azeotrop weitgehend abdestilliert. Die fraktionierte Destillation des Rückstandes erbrachte 11,5 g (75 % d. Th.) tiefgelbes 3 ($C_8HD_5O_2/139,2$) vom Sdp.₁₅ 88–94°. NMR: Tabelle 1.

(N-Acetyl- α -hydroxy-glycyl)-pentadeuterobenzol (4)

11,2 g (80 mmol) 3 und 4,7 g (80 mmol) Acetamid wurden bei 90° 5 min bis zur homogenen Schmelze erwärmt. Dabei trat deutliche Farbänderung von Gelb nach Bräunlich auf. Die honigartige Masse kristallisierte beim Erkalten auf Anreiben. Das mit Äther gewaschene Rohprodukt (11,3 g = 71 % d. Th.) ergab nach Rekristallisation aus Essigester mit Kohlezusatz 8,7 g (59 % d. Th.) 4 vom Schmp. 124–125°.

$C_{10}H_6D_5NO_3$ (198,2) Ber.: N 7,07 Gef.: N 7,10.

IR (KBr): 3320 (OH), 3180 (NH), 1705 (CO), 1660 (CONH) cm^{-1} . NMR: Tabelle 1.

(N-Acetyl- α -chlor-glycyl)pentadeuterobenzol (5)

Das Gemisch von 3,2 g (16 mmol) 4, 5,0 g (40 mmol) Thionylchlorid und 20 ml Tetrachlormethan wurde 15 min zum Sieden erhitzt, darauf mit 5 ml Petroläther/Äther (3 : 1) versetzt und im Eisbad der Kristallisation überlassen. Das Rohprodukt von 3,0 g (88 % d. Th.) 5 zeigte nach Waschen mit 10 ml Petroläther/Äther (3 : 1) den Schmp. 123–124°; es konnte wegen Zersetzlichkeit nicht umkristallisiert werden. Analyse des Rohproduktes $C_{10}H_5D_5ClNO_2$ (216,7) Ber.: Cl 1636, N 6,46; Gef.: Cl 16,84 N 6,21.

IR (KBr) 3355 (NH), 1710 (CO), 1675 (CONH) cm^{-1} . NMR: Tabelle 1.

(*N*-Acetyl- α -trideuteromethoxy-glycyl)-pentadeuterobenzol (7D/H) und (*N*-Acetyl α -methoxy-glycyl)-pentadeuterobenzol (6)

Zur Lösung von 0,8 g (11 mmol) Tetradeuteromethanol und 1,1 g (11 mmol) Triäthylamin in 5 ml trockenem Tetrahydrofuran wurde in Stickstoffatmosphäre unter Rühren bei Eiskühlung die Lösung von 2,4 g (11 mmol) 5 in 5 ml trockenem Tetrahydrofuran rasch zugetropft; nach 5 min Weiterrühren wurde unter Stickstoff abfiltriert, der Filtrückstand mit 5 ml THF nachgewaschen und darauf das Filtrat i. Vak. eingengt. Der Rückstand ließ sich aus trockenem Benzol/Petroläther umkristallisieren. Ausb. 1,7 g (79 % d. Th.), Schmp. 116–117°.

$C_{11}H_4(5)D_9(8)NO_3$ (216,3/215,3) Ber.: N 6,48/6,51 Gef.: N 6,49

IR (KBr): 3305 (NH), 2445 (ND), 1695 (CO), 1655 (CONH) cm^{-1} . NMR: Tabelle 1.

Die Darstellung von 6 erfolgte entsprechend. Ausb. 1,4 g (60 % d. Th.), Schmp. 114–115°.

$C_{11}H_8D_5NO_3$ (212,3) Ber.: N 6,60 Gef.: N 6,52

IR (KBr): 3305 (NH), 1698 (CO), 1665 (CONH) cm^{-1} . NMR: Tabelle 1.

Darstellung von 7D

Zur Ausschaltung von Luftfeuchtigkeit erfolgten Umsetzung und Aufarbeitung soweit wie möglich in Stickstoffatmosphäre unter Verwendung wasserfreier Lösungsmittel.

1,1 g (5 mmol) 5 wurden in 5 ml Tetrahydrofuran gelöst und unter Rühren und Eiskühlung mit der gesamten Lösung von 0,5 g (5 mmol) Triäthylamin in 3 ml THF versetzt. Nach 5 min wurde die gelbe Lösung von der Fällung in eine Vorlage mit 1 ml (ca. 20 mmol) Tetradeuteromethanol abgesaugt und 30 min bei Raumtemp. belassen. Eine Reaktion war an der Farbaufhellung und schwacher Wärmetönung bemerkbar. Zur Aufarbeitung erfolgte Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. und Kristallisieren des gelblichen Rückstandes aus 5 ml Äther/Petroläther (1 : 1), zweimaliges Umkristallisieren aus Benzol/Petroläther ergab 0,55 g (51 % d. Th.) weitgehend reines 7D vom Schmp. 117–118°.

IR (KBr): 3305 sehr schwach (NH), 2445 stark (ND), 1695 (CO), 1655 (COND) cm^{-1} . NMR: Abb. 2.

Anschrift: Prof. Dr. D. Matthies, D-2000 Hamburg 13, Laufgraben 28

[Ph 541]

H. Schmitz*), H.-J. Sattler und W. Schunack

Struktur-Wirkungs-Beziehungen bei Analeptica vom Typ des Nicethamids¹⁾, 8. Mitt.

Synthese von Analogen des 2-Methyl-nicethamids

Aus dem Fachbereich Pharmazie der Johannes Gutenberg-Universität, Mainz.
(Eingegangen am 3. Februar 1975).

Als potentiell analeptisch wirksame Substanzen mit partiell fixierter funktioneller Gruppe werden strukturanaloge Amide, Imide und Lactame des 2-Methyl-nicethamids synthetisiert.

* Zum Teil Ergebnisse der zukünftigen Dissertation H. Schmitz, Mainz.

1 7. Mitt.: H.-J. Sattler und W. Schunack, Chem. Ber., 108, 1003 (1975).