

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] Siehe z. B. J. H. BAXENDALE, *Advances in Catalysis* 4, 31 (1952); N. URI, *Chem. Rev.* 50, 375 (1952).
- [2] O. WARBURG, K. GAWEHN & A. W. GEISSLER, *Z. Naturforschung* 12b, 393 (1957); O. WARBURG, W. SCHRÖDER, H. S. GEWITZ & W. VÖLKER, *Naturwiss.* 45, 192 (1958); *Z. Naturforschung* 13b, 591 (1958); K. BERNEIS, M. KOFLER, W. BOLLAG, A. KAISER & A. LANGEMANN, *Experientia* 19, 132 (1963); R. ZELL, H. BRINTZINGER, B. PRIJS & H. ERLIENMEYER, *ibid.* 20, 117 (1964).
- [3] C. BERECKI-BIEDERMANN, *Arkiv Kemi* 9, 175 (1956).
- [4] C. K. JÖRGENSEN, *Inorg. Chemistry* 3, 1201 (1964).
- [5] G. M. SCHWAB & G. GREGER, *Z. Physikal. Chem.* 13, 248 (1957).
- [6] L. A. NIKOLAEV, in «The Origin of Life on Earth», F. Clark & R. L. SYNGE ed., New York 1959, p. 263; N. P. KEIER, L. F. RUBTSOVA & E. G. RUKHADZE, *Dokl. Akad. Nauk. UdSSR* 144, 1069 (1962).

90. Recherches sur la formation et la transformation des esters LIX [1]

Sur la préparation de monoesters sulfuriques d'amino-alcools et sur leur scission

par Emile Cherbuliez, St. Čolak-Antić, G. Wyss et J. Rabinowitz

(31. III. 65)

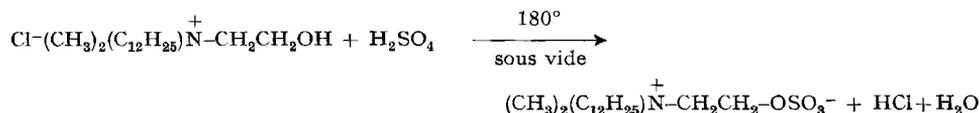
A. — Nous avons préparé quelques nouveaux monoesters sulfuriques d'amino-alcools en utilisant le procédé que nous avons déjà décrit [2] et qui consiste à chauffer l'hydrogénosulfate d'amino-alcool correspondant à 180–200°, sous vide.

Les amino-alcools mis en œuvre ont été obtenus dans le commerce, sauf le chlorure de (diméthyl-dodécyl-ammonium)-2-éthanol-1, que nous avons préparé par quaternisation du diméthylamino-2-éthanol à l'aide du chlorure de dodécyle [3].

Lorsque la fonction basique et le groupement –OH ne sont pas fixés directement sur des cycles aromatiques, l'estérification se fait normalement avec de bons rendements.

Dans le cas du (*p*-aminophényl)-2-éthanol (–NH₂ sur le noyau) nous avons observé une estérification de ce produit (le dérivé obtenu est hydrolysé par HCl 1N à reflux, avec libération d'acide sulfurique), alors que la (*p*-hydroxyphényl)-2-éthylamine ou tyramine (–OH sur le noyau) conduit à un composé qui ne libère pas de sulfate minéral dans les mêmes conditions; ce produit résulte probablement d'une sulfonation du noyau, activé par le groupement phénolique.

Quant au chlorure de (diméthyl-dodécyl-ammonium)-2-éthanol, il fournit le mono-ester sulfurique correspondant avec un bon rendement:



Contrairement aux monoesters alcoylsulfuriques, l'acide colaminesulfurique est scindable en milieu alcalin en donnant l'éthylène-imine (ou aziridine) [4]:



B. – Nous nous sommes proposé d'étudier l'influence des deux facteurs constitutionnels suivants sur la vitesse et la nature de la scission de la fonction monoester sulfurique: d'une part le degré d'alcoylation de la fonction amino et d'autre part le nombre n de C séparant la fonction amino de la fonction monoester sulfurique; ceci particulièrement en milieu alcalin où les monoesters alcoylsulfuriques sont généralement stables.

1) *Influence du degré d'alcoylation de la fonction basique.* Dans le cas des dérivés N-alcoylés de l'acide colamine-sulfurique, on constate que la vitesse de scission de la fonction monoester sulfurique augmente avec le degré d'alcoylation de la fonction amino; toutefois, lorsque la fonction amino est primaire, secondaire, ou tertiaire, cette vitesse est, en milieu alcalin, pratiquement indépendante de la concentration des ions OH^- (cette scission comporte donc très probablement une alcoylation intramoléculaire); par contre, lorsque la fonction basique est quaternaire, la vitesse de scission est fonction de la concentration des ions OH^- , car à ce moment l'atome d'azote ne possède plus le doublet électronique libre nécessaire pour l'attaque nucléophile du C porteur de la liaison monoester sulfurique.

La fig. 1 donne les courbes des logarithmes des constantes de vitesse de scission des acides amino-2-, méthylamino-2-, diméthylamino-2-, et triméthylammonium-2-

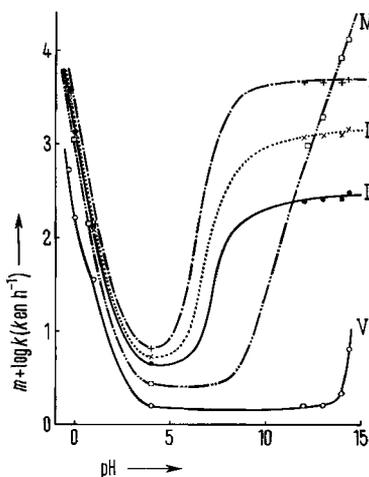


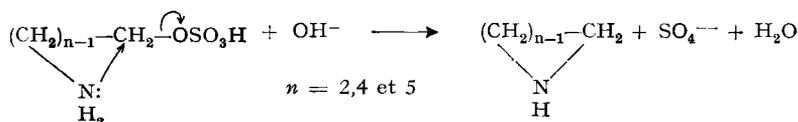
Fig. 1. Scission en fonction du pH , à 100° , des acides:

- I = colaminesulfurique (\bullet $m = 3$)
- II = méthylcolaminesulfurique (\times $m = 3$)
- +--- III = diméthylcolaminesulfurique ($+$ $m = 3$)
- IV = cholinesulfurique (\square $m = 3$)
- V = éthylsulfurique (\circ $m = 2,5$)

éthyl-1-sulfuriques, en fonction du pH; à titre de comparaison, nous avons dessiné aussi la courbe correspondante (décalée d'une demi-unité logarithmique) pour l'acide éthylsulfurique. On constate que la courbe de l'acide choline-(ou triméthylammonium-2-éthyl-1)-sulfurique présente l'allure de celle de l'acide éthylsulfurique, avec un minimum à pH faiblement acide (ou neutre resp.), la vitesse de la scission alcaline du premier de ces deux monoesters sulfuriques augmentant plus rapidement avec l'accroissement du pH que celle du second, ceci en raison de l'influence de la fonction basique de l'acide cholinesulfurique, non existante chez le dérivé de l'éthanol. Cette activation de la scission alcaline du monoester sulfurique par la présence d'une fonction basique dans le reste alcoyle rappelle celle, quoique relativement beaucoup plus faible, constatée chez certains acides mono-(aminoalcoyl)-phosphoriques [5]. La scission alcaline de ces monoesters aminoalcoyl-phosphoriques reste cependant extrêmement lente.

Les acides $R_2N-CH_2CH_2-OSO_3H$ avec $R_2N =$ diéthylamino-, di-(β -hydroxyéthyl)-amino- et morpholino- se comportent comme l'acide diméthylamino-2-éthyl-1-sulfurique, comme le montre le tableau III. Des données numériques plus complètes sont indiqués dans [6].

2) *Influence de la longueur de la chaîne dans la scission alcaline des monoesters sulfuriques $H_2N-(CH_2)_n-OSO_3H$.* Nous avons étudié également les vitesses de scission de la fonction monoester sulfurique des acides amino-2-, amino-3-, amino-4-, amino-5- et amino-6-alcoyl-1-sulfuriques ($n = 2, 3, 4, 5$ et 6). En milieu alcalin, ces esters sont scindables lorsque $n = 2, 4$ et 5, et la scission conduit à des dérivés cycliques résultant d'une alcoylation intramoléculaire:



Les acides aminoalcoylsulfuriques avec $n = 3$ et $n = 6$ par contre sont aussi stables en milieu alcalin que l'acide éthylsulfurique (v. tableau IV).

Effectivement, nous avons isolé l'éthylène-imine ($n = 2$), la pyrrolidine ($n = 4$) et la pipéridine ($n = 5$) lors de la scission alcaline des acides resp. amino-2-éthyl-1-sulfurique, amino-4-butyl-1-sulfurique et amino-5-pentyl-1-sulfurique.

L'acide amino-3-propyl-1-sulfurique, soumis à une scission alcaline prolongée (quelques centaines d'heures à 100°), fournit 50% d'acide amino-3-propanol-1, ce qui n'exclut pas la possibilité de la formation intermédiaire de triméthylène-imine (azétidine). Le mécanisme de scission doit encore être élucidé.

La courbe des logarithmes des constantes de vitesse de scission à 100° , en milieu NaOH 1N, en fonction du nombre n d'atomes de C séparant la fonction amino de la fonction monoester sulfurique, des acides amino-alcoylsulfuriques (fig. 2) a la même allure que la courbe classique (décalée d'une unité en abscisse) des logarithmes des constantes de vitesse de cyclisation (en composés hétérocycliques correspondants) de dérivés bifonctionnels (par ex. : H_2N et X (halogène); OH et COOH; COOH et COOH; NH_2 et COOH; etc.) par rapport au nombre d'atomes composant le cycle formé. Cette

courbe présente un maximum pour $n = 4$ dans le cas des acides aminoalcoylsulfuriques mentionnés, les composés hétérocycliques pentagonaux se formant le plus facilement.

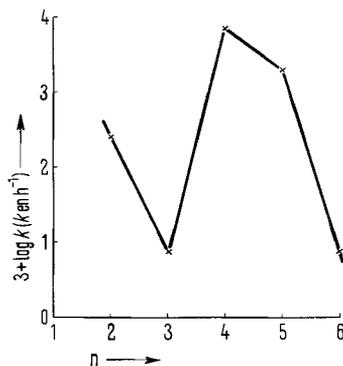
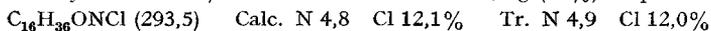


Fig. 2. Vitesses de scission en milieu NaOH 1N (pH \sim 14), à 100°, des acides $H_2N-(CH_2)_n-OSO_3H$ en fonction de n

Partie expérimentale

A. Monoesters sulfuriques. – 1) Chlorure de (diméthyl-dodécyl-ammonium)-2-éthanol-1. Nous avons préparé ce produit, déjà connu [3], comme suit: 8,9 g (0,1 mole) de diméthylcolamine et 20,5 g (0,1 mole) de chlorure de dodécyle sont chauffés 24 h à 100°. Après refroidissement, on dissout la masse dans de l'acétone bouillante et laisse cristalliser par refroidissement le chlorure de (diméthyl-dodécyl-ammonium)-2-éthanol-1. On obtient 21,0 g (72%) de produit, F. 184°.



2) Monoesters amino-alcoylsulfuriques. Dans un ballon contenant 1 mole d' amino-alcool ou de chlorure de (diméthyl-dodécyl-ammonium)-2-éthanol-1, on introduit petit à petit, tout en refroidissant soigneusement le contenu du ballon, 1 mole d'acide sulfurique à 96%. La formation de l'hydrogénosulfate terminée, on chauffe le ballon graduellement dans un bain à 185°. On fait simultanément et graduellement le vide et maintient à cette température et sous un vide de 10 à 15 Torr (trompe à eau) jusqu'à élimination de 1 mole d'eau (0,5 à 5 h). On reprend la masse par H_2O ou du méthanol chaud, filtre à chaud si nécessaire, et laisse cristalliser. Lorsque le monoester est soluble à froid dans H_2O ou le méthanol, on le précipite par addition d'acétone. Au besoin on recristallise le produit obtenu. On obtient les monoesters amino-alcoylsulfuriques avec des rendements de 20 à 90%.

Les amino-alcools et la base ammonium quaternaire hydroxylée traités, les produits obtenus et les rendements figurent dans le tableau I. Les résultats analytiques sont consignés dans le tableau II.

L'alcool *p*-aminophényléthylrique, traité par H_2SO_4 dans les conditions décrites, conduit au monoester sulfurique (une prise de ce produit chauffée 16 h à reflux dans HCl 1N libère 97% du S sous forme de H_2SO_4), tandis que la tyramine (*p*-hydroxyphényléthylamine), traitée par H_2SO_4 dans les mêmes conditions, fournit un acide sulfonique (une prise du dérivé obtenu, chauffée 16 h à reflux dans HCl 1N, ne libère pas de sulfate inorganique).

B. Scission des monoesters amino-alcoylsulfuriques. – Tous les monoesters amino-alcoylsulfuriques que nous avons utilisés ont été décrits dans un précédent mémoire [2].

Nous avons étudié la vitesse de scission de ces monoesters amino-alcoylsulfuriques, en solution 0,1M en ester, généralement à 100° et à des pH de $-0,3$ à 14,3. Nous avons préparé ces solutions par dissolution du monoester dans des quantités appropriées de HCl ou NaOH titrés et d'eau.

Dans le cas de solutions 0,2 à 2 (ou plus) M en HCl ou NaOH, la variation du pH au cours de la scission qui libère une acidité par molécule scindée, est suffisamment faible pour pouvoir être négligée; tandis qu'aux pH plus rapprochés de la neutralité, cette variation est considérable et l'opération doit être réalisée au pH-stat (combitrateur 3D METROHM).

Tableau I. Préparation de monoesters sulfuriques d'amino-alcools par chauffage à 185°, sous vide (10 à 20 Torr), des hydrogénosulfates d'amino-alcool correspondants (1 mole H₂SO₄ par mole d'amino-alcool)

Amino-alcool	g	(mole)	Durée de la réaction h	Monoester obtenu	g	Rdt %	F. °C	Solvant de cristallisation
C ₆ H ₅ CH ₂ -NH-CH ₂ CH ₂ OH	37,7	(0,25)	3	C ₆ H ₅ CH ₂ -NH-CH ₂ CH ₂ OSO ₃ H	36	63	230-231	Méthanol
(CH ₃) ₃ C-NH-CH ₂ CH ₂ OH	23,4	(0,20)	1,5	(CH ₃) ₃ C-NH-CH ₂ CH ₂ OSO ₃ H	19	48	274-276	H ₂ O + acétone
(C ₆ H ₅ CH ₂) ₂ N-CH ₂ CH ₂ OH	60,2	(0,25)	5	(C ₆ H ₅ CH ₂) ₂ N-CH ₂ CH ₂ OSO ₃ H	12,5	16	196-197	Méthanol + éther
(C ₆ H ₅ CH ₂)(CH ₃)N-CH ₂ CH ₂ OH	33,0	(0,20)	2,5	(C ₆ H ₅ CH ₂)(CH ₃)N-CH ₂ CH ₂ OSO ₃ H	10,3	20	168-169	Isopropanol + méthanol
 N-CH ₂ CH ₂ OH	3,4	(0,03)	4	 N-CH ₂ CH ₂ OSO ₃ H	3,3	56	171-172	Méthanol + acétone
 N-CH ₂ CH ₂ OH	12,9	(0,10)	4	 N-CH ₂ CH ₂ OSO ₃ H	7,3	34	191-192	Méthanol + acétone
HOCH ₂ -C(NH ₂)(CH ₃)-CH ₂ OH	8,9	(0,10)	1	HOCH ₂ -C(NH ₂)(CH ₃)-CH ₂ OSO ₃ H	16,7	90	230-232	Méthanol + acétone
Cl-(CH ₃) ₂ (C ₁₂ H ₂₃)N ⁺ -CH ₂ CH ₂ OH	7,4	(0,025)	4	(CH ₃) ₂ (C ₁₂ H ₂₃)N ⁺ -CH ₂ CH ₂ OSO ₃ ⁻	6,3	75	255-260	Méthanol + acétone
H ₂ NCH ₂ CH ₂ -  OH	1,4	(0,01)	0,5 (à 130°)	H ₂ NCH ₂ CH ₂ -  OH SO ₃ H	0,7	31	294-295	H ₂ O + acétone
H ₂ N-  CH ₂ CH ₂ OH	13,7	(0,10)	1	H ₂ N-  CH ₂ CH ₂ OSO ₃ H	8,6	39	> 320	H ₂ O + acétone

Tableau II. Analyses des monoesters sulfuriques du tableau I

Monoester	Formule brute	PM	Analyses			
			N _{calc.} %	N _{tr.} %	S _{calc.} %	S _{tr.} %
$C_8H_5CH_2NH-CH_2CH_2OSO_3H$	$C_8H_{18}O_4NS$	231	6,1	6,2	13,9	14,0
$(CH_3)_3C-NH-CH_2CH_2OSO_3H$	$C_8H_{19}O_4NS$	197	7,1	7,2	16,3	16,3
$(C_6H_5CH_2)_2N-CH_2CH_2OSO_3H$	$C_{16}H_{19}O_4NS$	321	4,4	4,3	10,0	10,0
$(C_6H_5CH_2)(CH_2)_9N-CH_2CH_2OSO_3H$	$C_{20}H_{25}O_4NS$	245	5,7	6,0	18,1	18,1
$\text{H} \begin{array}{ c } \hline \text{N}-CH_2CH_2OSO_3H \\ \hline \end{array}$	$C_6H_{18}O_4NS$	195	7,2	7,1	16,4	16,4
$\text{H} \begin{array}{ c } \hline \text{N}-CH_2CH_2OSO_3H \\ \hline \end{array}$	$C_7H_{19}O_4NS$	209	6,7	6,7	15,3	15,2
$HOCH_2-C(NH_2)(CH_3)-CH_2OSO_3H$	$C_4H_{11}O_2NS$	185	7,6	7,4	17,3	16,8
$(CH_3)_2(C_{12}H_{25})N^+-CH_2CH_2OSO_3^-$	$C_{16}H_{35}O_4NS$	337	4,1	4,1	9,6	10,1
$H_2NCH_2CH_2 \begin{array}{ c } \hline \text{OH} \\ \hline \end{array} \begin{array}{ c } \hline \text{SO}_3H \\ \hline \end{array}$	$C_8H_{11}O_4NS$	217	6,5	6,3	14,8	14,6
$H_2N \begin{array}{ c } \hline \text{C}_6\text{H}_4 \\ \hline \end{array} -CH_2CH_2OSO_3H$	$C_8H_{11}O_4NS$	217	6,5	6,4	14,8	14,7

Tableau III. Constantes de vitesse de scission k (h^{-1}) de quelques acides tertioamino-éthylsulfuriques $R_3N-CH_2CH_2-OSO_3H$, à 100°, à divers pH

	pH (milieu)					
	0 (HCl 2N)	1 (HCl 0,1N)	4 (H ₂ O)	12 (NaOH 0,01N)	13 (NaOH 0,1N)	14 (NaOH 1N)
R_2N	-0,3 (HCl 2N)	0 (HCl 1N)	4 (H ₂ O)	12 (NaOH 0,01N)	13 (NaOH 0,1N)	14 (NaOH 1N)
$(CH_3)_2N$	3,5	1,3	~0,008	4,0	4,0	4,1
$(CH_3CH_2)_2N$	3,1	1,4	~0,007	17	17	17
$(HOCH_2CH_2)_2N$	2,7	0,9	~0,005	4,9	5,8	6,9
$O \begin{array}{ c } \hline \text{H} \end{array} \text{N}$	3,1	1,2	~0,005	1,3	1,4	1,5

Comme précédemment [2], nous avons dosé H_2SO_4 libéré en prélevant périodiquement des prises de 2 ml, qu'on acidule par HCl lorsqu'elles proviennent d'une scission à $pH > 2$. Chaque prise est alors additionnée de 2,0 ml de $BaCl_2$ 0,1M (soit la quantité nécessaire pour précipiter la totalité de l'acide sulfurique libérable), et l'excès d'ions baryum, dosé par titrage au complexe III (pourpre de phtaléine comme indicateur).

Tableau IV

Constantes de vitesse de scission k (h^{-1}) d'esters ω -aminoalcoylsulfuriques $H_2N-(CH_2)_n-OSO_3H$

Nombre d'atomes de C n	Température °C	0 (HCl 1N)			pH (milieu) ~4 (H_2O)		14 (NaOH 1N)
		9	10	11	12	14	14,3
2	100		1,3		<0,003		0,26
3	100		0,58		<0,003		0,007
4	100		0,46		<0,003		>7,0
5	100		0,39		<0,003		2,1
6	100		0,46		<0,003		0,008
4	40	0,17	0,41	0,46	0,53	0,73	0,75
5	80		0,63			0,58	
	100		1,9			2,1	

Les scissions en milieu fortement alcalin (NaOH 1N, NaOH 2N) ont été faites dans des récipients en téflon; en milieu fortement acide, la solution à scinder a été répartie dans des ampoules de 2 ml, que l'on a prélevées périodiquement du thermostat.

Dans les conditions décrites, ces scissions se font selon une cinétique du 1er ordre approximativement.

La fig. 1 et le tableau III résument les données concernant les acides amino-2-éthyl-1-sulfuriques à fonction resp. amino et ammonium primaire, secondaire, tertiaire et quaternaire.

Dans le tableau IV, nous indiquons les constantes de vitesse de scission des acides $H_2N(CH_2)_nOSO_3H$ avec $n = 2$ à 6, à diverses températures et plusieurs pH.

La formation d'éthylène-imine par scission alcaline à 100° de l'acide colaminesulfurique est déjà connue [4] (c'est d'ailleurs la méthode industrielle de préparation de l'éthylène-imine); quant à l'isolement de la pyrrolidine et de la pipéridine résultant de la scission alcaline des acides amino-4-butyl-1-sulfurique et amino-5-pentyl-1-sulfurique, elle est décrite dans un autre mémoire [6].

Dans le cas de l'ester amino-3-propyl-1-sulfurique, nous avons isolé, après scission alcaline (500 h à 100° , en solution 2N en NaOH et 0,1M en ester), l'amino-3-propanol-1 avec un rendement de 50 à 60% (en procédant comme pour la pyrrolidine et la pipéridine [6]).

Les auteurs remercient sincèrement le FONDS NATIONAL SUISSE DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE de l'aide accordée pour ce travail.

SUMMARY

Hydrogenosulphates of amino-alcohols heated at $180-200^\circ$ under reduced pressure yield the corresponding sulphuric monoesters.

Under these conditions, the hydrogenosulphate of tyramine (*p*-hydroxy-phenylethylamine) yields tyraminesulphonic acid and not the sulphuric monoester.

In contrast to ethylsulphuric monoester, 2-amino-ethylsulphuric monoester is split in alkaline medium, yielding ethylene-imine. When the amino group is alkylated, the rate of scission of the monoester in alkaline medium increases. This rate is independent of the concentration of the OH^- ions in the case of primary, secondary and tertiary

amino groups, but depends on this concentration in the case of a quaternary ammonium group.

4-Amino-1-butyl-sulphuric monoester and 5-amino-1-pentyl-sulphuric monoester are split very quickly in alkaline medium, yielding pyrrolidine and piperidine, respectively, probably by nucleophilic attack of the unshared pair of electrons of the nitrogen on the C bearing the monoester group.

In alkaline medium, 3-amino-1-propyl-sulphuric monoester and 6-amino-1-hexyl-sulphuric monoester are as stable as ethylsulphuric monoester.

Laboratoires de chimie organique et pharmaceutique
de l'Université de Genève

BIBLIOGRAPHIE

- [1] LVIII^e communication: *Helv.* 48, 643 (1965).
- [2] E. CHERBULIEZ, C. CHAPALAY, SL. ČOLAK-ANTIĆ, J. MARZALEK, L. VALLET & J. RABINOWITZ, *Helv.* 47, 2106 (1964).
- [3] H. LE BIHAN, R. RAYET & M. URBAIN, *Arch. int. Pharmacodynam. Thérap.* 79, 481 (1949); T. YAMAMOTO, H. YAMADA, S. SUMIDA & Y. NANBA, *Yukagaku* 12, 415 (1963).
- [4] H. WENKER, *J. Amer. chem. Soc.* 57, 2328 (1935); W. A. REEVES, G. L. DRAKE & C. L. HOFFPAUIR, *ibid.* 73, 3522 (1951).
- [5] E. CHERBULIEZ & J. RABINOWITZ, *Helv.* 40, 526 (1957).
- [6] E. CHERBULIEZ, SL. ČOLAK-ANTIĆ & J. RABINOWITZ, *Arch. Sci.* 18 (1965), sous presse.

91. Herstellung von Anthrachinonderivaten aus dem DIELS-ALDER-Addukt von 1,4-Naphtochinon und 5,5-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrachlorcyclopentadien

2. Mitteilung

von P. Kniel

(2. IV. 65)

Das in einer früheren Mitteilung [1] beschriebene DIELS-ALDER-Addukt 1 von 5,5-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrachlorcyclopentadien und 1,4-Naphtochinon wurde weiter untersucht.

Die Acetylierung mit Acetanhydrid bei Gegenwart von Pyridin führte zum Diacetyldienol 2 (weisse Nadeln vom Smp. 248°), das eine starke Enolacetatbande im IR.-Spektrum bei 5,64 μ zeigt.

Addukt 1 und Diacetyldienol 2 blieben beim Kochen mit wässriger, schwefelsaurer Natriumdichromatlösung unverändert. Wurde jedoch mit Chromtrioxid in Eisessig oxydiert, so erfolgte beim Addukt 1 ein vollständiger Abbau zu unbekanntem, in Eisessig leicht löslichen Produkten, während das Di-O-acetyldienol 2 mit einer Ausbeute von 72% in 2,3,4-Trichloranthrachinon-1-carbonsäure-methylester (3) überging, dessen Identifikation durch Vergleich mit authentischem Material erfolgte (Misch-Smp. und IR.-Spektrum).

Thermische Zersetzung des Diacetyldienols 2 bei 260° und anschliessende Chromtrioxidoxydation in Eisessig ergab mit 29% Ausbeute 1,2,3,4-Tetrachloranthrachinon