

schieden, so daß die beiden Formen krystallographisch sicher nicht miteinander identisch¹⁰⁾ sind.

d) Wurde ein wenig 2.4-Dinitro-anisol unter einem Deckglas geschmolzen und an einer Seite mit der Form von Schmp. 94.55° angeimpft, so sah man unter dem Mikroskop langsam dicke Nadeln dieser Modifikation anwachsen. Bei weiterer Abkühlung schossen aber Nadeln der Form vom Schmp. 85.9°, wohl viele zehnmal schneller, durch das Gesichtsfeld.

f) Die Krystalle vom Schmp. 94.5°, die durch Verdampfen einer Lösung erhalten wurden, waren durchsichtig, die Krystalle aus der Sammlung, also das ursprüngliche Präparat, dagegen trübe und undurchsichtig. Wahrscheinlich war also im Laufe der Zeit die labile in die stabile Form übergegangen.

Zusammenfassend können wir sagen: Der Vorwurf der Unreinheit, den Desvergues (l. c.) den früher zur Schmp.-Bestimmung des 2.4-Dinitro-anisols verwendeten Präparaten gemacht hat, ist unbegründet. Wie sovieler andere Äther, z. B. Diäthyläther¹¹⁾, 2.3.5.6-Tetranitro-anisol¹²⁾ und Triphenylmethyl-*p*-tolyl-äther¹³⁾, ist auch 2.4-Dinitro-anisol dimorph¹⁴⁾. Die labile Form vom Schmp. 86.9° hat aber die größere Krystallisations-Geschwindigkeit und ist deshalb bisher fast ausschließlich beschrieben worden. Nur aus im technischen Maßstabe hergestellten (Desvergues) oder aus sehr alten Präparaten kann man die stabile Form vom Schmp. 94.55° erhalten. Einmal dargestellt, vergiftet diese letztere Form dann den ganzen Arbeitsraum, so daß nunmehr nur noch unter ganz bestimmten Vorsichtsmaßregeln die labile Form wieder erhalten werden kann.

10. Seizo Kanao: *l*-Nor-ephedrin (Über die Bestandteile der chinesischen Droge „Ma Huang“, VII. Mittel. ¹⁾).

(Eingegangen am 21. November 1929.)

In der vorausgegangenen Abhandlung ist festgestellt worden²⁾, daß die vier Alkaloide *d*-Iso-ephedrin, *l*-Methyl-ephedrin, *d*-Methyl-iso-ephedrin und *d*-Nor-iso-ephedrin neben *l*-Ephedrin in dem in Petschili einheimischen „Ma Huang“ vorhanden sind, während Nagai bei seiner ersten Untersuchung dieser Droge nur das *l*-Ephedrin darin entdeckte³⁾. Dies liegt wahrscheinlich an der verschiedenen Herkunft der Pflanze. Durch weitere Untersuchung habe ich jetzt noch eine Base, nämlich

¹⁰⁾ Eine diesbezügliche Mitteilung wird an anderer Stelle erscheinen.

¹¹⁾ Timmermans, Bull. Soc. chim. Belg. 25, 312 [1911].

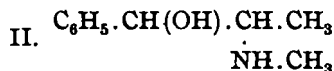
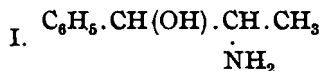
¹²⁾ Rec. Trav. chim. Pays-Bas 23, 115 [1904].

¹³⁾ vergl. hierzu meine Kontroverse mit Schorigin: B. 60, 2370 [1927], 61, 276, 2519 [1928]. Zu dieser möchte ich anfügen, daß ich inzwischen, dank der Güte des Hrn. Hardy, Southampton, Impfmateriale bekommen habe und nun ebenfalls bei 114° schmelzende Präparate dieses Äthers erhielt.

¹⁴⁾ Systematische Untersuchungen zum Polymorphismus hat C. Weygand, A. 472, 143 [1929], angestellt.

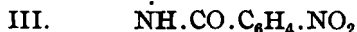
¹⁾ VI. Mitteilung: Nagai u. Kanao, Journ. Pharmac. Soc. Japan 559, 845 [1928]; C. 1928, II 2553. ²⁾ l. c. ³⁾ Journ. Pharmac. Soc. Japan 120, 109 [1892].

das *l*-Nor-ephedrin (I), welches stereochemisch in sehr nahem Zusammenhange mit dem *l*-Ephedrin (II) steht, aufgefunden.



Es gelang, zuerst das *l*-Ephedrin als leicht krystallisierbares Chlorhydrat aus basischen Auszügen, dann das *d*-Iso-ephedrin als freie Base, das *l*-Methylephedrin als Oxalat, das *d*-Methyl-iso-ephedrin als *d*-Bitartrat, zuletzt das *d*-Nor-iso-ephedrin als Sulfat (aus alkohol. Lösung) zu isolieren. Diese Sulfat-Fraktion besteht aber noch immer aus zwei Basen, dem *d*-Nor-iso-ephedrin und dem *l*-Nor-ephedrin. Die Trennung dieser beiden Basen ist schwierig, denn ihre Salze besitzen beinahe die gleiche Löslichkeit in den meisten Solvenzien. Führt man das Basengemisch in Acylderivate über, so wird die *l*-Norbase in die isomere *d*-Nor-iso-Base umgewandelt.

Schließlich hat sich erwiesen, daß das *l*-weinsaure Salz zu diesem Zweck sehr geeignet ist. Beim Behandeln des Restes, der vom aus Wasser gut krystallisierbaren *d*-Nor-iso-ephedrin-Salz abgetrennt ist, mit Alkohol scheidet sich das *l*-Nor-ephedrin als tafelförmiges *l*-Bitartrat aus, das 1 Mol. Krystall-Alkohol enthält und gegen 160° schmilzt; es verhält sich demnach sehr ähnlich wie das synthetische *l*-Bitartrat. In der Tat schmilzt sein Chlorhydrat bei 171–172° und zeigt keine Schmelzpunkts-Erniedrigung bei der Mischprobe mit dem synthetischen Chlorhydrat (l. c.). Auf die gleiche Weise wie beim *d*-Nor-ephedrin (l. c.) experimentell erwiesen ist, wandelt sich das *N*-*p*-Nitro-benzoyl-Derivat des *l*-Nor-ephedrins (III) beim Kochen mit konz. Salzsäure in den *p*-Nitro-benzoesäure-ester des *d*-Nor-iso-ephedrins (IV) und dann weiter in *d*-Nor-iso-ephedrin-Chlorhydrat um; das so erhaltene *d*-Nor-iso-ephedrin erwies sich sowohl mit dem aus „Ma Huang“ direkt erhaltenen *d*-Nor-iso-ephedrin⁶⁾ als auch mit dem synthetisch hergestellten Produkt⁶⁾ als völlig identisch.



Diese Umwandlungen sind identisch mit den bei den Ephedrin⁷⁾ beobachteten.

	<i>l</i> -Nor-ephedrin		<i>l</i> -Ephedrin	
	Schmp.	$[\alpha]_D$	Schmp.	$[\alpha]_D$
Base	ca. 50°	—14.5°	40.0—40.5°	—
Chlorhydrat	171—172°	—33.3°	216—217°	—34.7°
Sulfat	285—286°	—32.0°	257°	—29.5°
<i>l</i> -Bitartrat	ca. 160°	—34.5°	<i>d</i> -Bitartrat 69°	—
Oxalat	245°	—	245—246°	—
Chloroaurat	188°	—	—	—
Chloroplatinat	221°	—	202°	—
<i>N</i> - <i>p</i> -Nitro-benzoyl-Derivat .	175—176°	—49.6°	187—188°	—51.7°
Trimethylammonium-			Dimethylammonium-	
jodid	211—212°	—	jodid	211—212°

⁴⁾ A. 470, 171 [1929].

⁵⁾ C. 1928, II 2553.

⁶⁾ A. 470, 172.

⁷⁾ A. 470, 165.

Beschreibung der Versuche.*l*-Nor-ephedrin.

Der konzentrierte wäßrige Ma-Huang-Extrakt wurde mit Natron alkalisch gemacht; dann wurden die basischen Teile durch Ausschütteln mit Benzol extrahiert und mit Salzsäure neutralisiert. Zu der von den Krystallen des *l*-Ephedrin-Chlorhydrats, Schmp. 216—217°, gründlich befreiten Mutterlauge wurde Kalilauge zugegeben und das hierdurch ausgefällte Öl durch Eiskühlung zur Krystallisation gebracht; dabei schieden sich die Krystalle des *d*-Iso-ephedrins vom Schmp. 118° aus, die abfiltriert wurden. Das Filtrat wurde mit alkohol. Oxalsäure neutralisiert. Das ausgeschiedene Oxalat, welches hauptsächlich *l*-Methyl-ephedrin-Oxalat vom Schmp. 187° (und etwas Nor-base-Oxalat) darstellte, wurde abfiltriert, das Filtrat abgedampft und die mittels Ätzkalis in Freiheit gesetzte Base der Vakuum-Destillation unterworfen, wobei die Hauptmenge unter 14 mm zwischen 138—141° übergang. Bei der starken Abkühlung dieses Destillates schied sich noch etwas *l*-Methyl-ephedrin in Säulen vom Schmp. 87° aus. Nun wurde der von *l*-Methyl-Base möglichst befreite Teil mit absolut-alkohol. Schwefelsäure genau neutralisiert und das ausgeschiedene Sulfat abfiltriert. Aus der Mutterlauge des Sulfats wurde das *d*-Methyl-iso-ephedrin dadurch erhalten, daß die wieder frei gemachte und destillierte Base, deren Hauptmenge unter 16 mm zwischen 137—142° sott, mit *d*-Weinsäure in das Bitartrat vom Schmp. 83.5—84° mit 2 Mol. Krystall-Wasser übergeführt wurde.

Die Sulfat-Fraktion, besteht, wie schon erwähnt, aus zwei Basen. Beim Umkrystallisieren aus Wasser wurden zuerst glänzende, sechseckige Tafeln des *d*-Nor-iso-ephedrin-Sulfats vom Schmp. 290—291° ausgeschieden, worauf dann matte, tafelförmige Krystalle, welche nichts anders als ein Gemisch der Sulfate der *l*-Nor-ephedrins und des erstgenannten Nor-base sein können, allmählich auskrystallisierten.

Nun wurde ein solches Sulfat-Gemisch, das $[\alpha]_D = \pm 0^{\circ}$ zeigte, zur Isolierung der neuen Base aufgearbeitet. 15.1 g Gemisch der freien Basen und 15.0 g *l*-Weinsäure wurden in 40 ccm warmem Wasser gelöst. Nach kurzer Zeit krystallisierte das *d*-Nor-iso-ephedrin-*l*-Bitartrat vom Schmp. 202°. Durch Einengen der Mutterlauge erhielt man noch kleine Mengen Krystalle. Die Gesamtausbeute betrug etwa 14 g: Die abfiltrierte wäßrige Lösung wurde eingedampft und der Rückstand aus Alkohol umkrystallisiert; hierbei fiel von neuem tafelförmiges *l*-Bitartrat aus, welches bei 130° etwas sinterte und gegen 160° schmolz. Nach mehrfacher Wiederholung dieser Operation erhielt man ungefähr 15 g *l*-Nor-ephedrin-*l*-Bitartrat, das schon bei Zimmer-Temperatur allmählich 1 Mol. Krystall-Alkohol verlor. Zur Analyse löste man das Salz aus Alkohol um. Die Ausbeute an reinem Produkt war schließlich 8 g.

0.2350 g Sbst.: 0.0306 g Verlust (95°, 15 mm).

$C_9H_{13}ON, C_4H_6O_6 + C_2H_4O$ (347.11). Ber. $C_9H_{13}O$ 13.26. Gef. $C_9H_{13}O$ 13.02.

0.1094 g alkohol-freie Sbst.: 0.2055 g CO_2 , 0.0654 g H_2O .

$C_9H_{13}ON, C_4H_6O_6$ (301.16). Ber. C 51.80, H 6.36. Gef. C 51.23, H 6.69.

Alkohol-freie Sbst.: $[\alpha]_D^{25} = -1.18^{\circ} \times 100/1 \times 3.407 = -34.64^{\circ}$ (in Wasser).

Das durch Umsetzen mit Kaliumchlorid gewonnene Chlorhydrat krystallisiert aus absol. Alkohol in Tafeln und schmilzt bei 171—172°. Die Mischprobe mit einem synthetischen Produkt gab keine Depression.

0.0578 g Sbst.: 0.0443 g AgCl.

$C_9H_{13}ON, HCl$ (187.58). Ber. Cl 18.90. Gef. Cl 18.96.

$[\alpha]_D^{25} = -0.71^{\circ} \times 100/1 \times 2.104 = -33.74^{\circ}$ (in Wasser).

Chloroplatinat: Schwach gelbliche, flache Nadeln vom Schmp. 221° unt. Zers.
0.0777 g Sbst.: 0.0215 g Pt.

(C₉H₁₃ON)₂, H₂PtCl₄. Ber. Pt 27.40. Gef. Pt 27.67.

Chloroaurat: Gelbe Tafeln vom Schmp. 188°.

0.0614 g Sbst.: 0.0246 g Au.

C₉H₁₃ON, HAuCl₄. Ber. Au 40.15. Gef. Au 40.07.

N-p-Nitro-benzoyl-Derivat (III): Zur ätherischen Lösung des *l*-Nor-ephedrins wurden gleiche Moleküle *p*-Nitro-benzoylchlorid und etwas Kalilauge unter Umschütteln allmählich zugegeben, die danach ausgeschiedenen Krystalle abfiltriert und nach dem Auswaschen mit Wasser und Äther aus Alkohol umgelöst. Schwach gelbliche Prismen, die in Chloroform und Benzol wenig, in Methylalkohol ziemlich löslich sind. Schmp. 175—176°, wie der von synthetischem Produkt (Mischprobe).

0.1030 g Sbst.: 8.6 ccm N (24°, 761 mm, 33-proz. Kali).

C₁₆H₁₆O₄N₂ (300.14). Ber. N 9.33. Gef. N 9.39.

d-Nor-iso-ephedrin-*p*-Nitrobenzoesäure-ester (IV): Wurde die warme alkohol. Lösung des obigen Derivates mit der gleichen Menge konz. Salzsäure gekocht, so krystallisierte das Esterbasen-Chlorhydrat nach kurzer Zeit in Nadelchen aus. Man filtrierte die Krystalle ab, wusch mit Äther nach und löste sie aus Alkohol um. Fast farblose Krystalle vom Schmp. 246° unt. Zers. (gef. Cl 10.1, ber. Cl 10.3%). Wenn man die wäßrige Lösung mit Ammoniakwasser versetzt, so scheiden sich nach Trübung schwach gelbliche Prismen aus. Nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol schmelzen sie bei 99.5°. Der Körper stimmt mit dem *N-p*-Nitrobenzoyl-*d*-nor-iso-ephedrin⁸⁾ überein. Kochte man das Esterbasen-Chlorhydrat mit überschüssiger konz. Salzsäure einige Stunden, verdampfte im Vakuum, zog den in Wasser löslichen Teil des Rückstandes nach Zugabe von Lauge mit Äther aus, destillierte den Äther ab, neutralisierte den Rückstand mit Schwefelsäure und verdunstete, so fielen secheckige Tafeln vom Schmp. 290—291° des *d*-Nor-iso-ephedrin-Sulfats aus. Der spezif. Drehwert war: $[\alpha]_D^{20} = +40^\circ$. Die Ausbeute betrug 90% d. Th.

Tokio, Nagai-Laboratorium.

11. Géza Zemplén und Zoltán Csürös:

Nachtrag zu der Mitteilung über die Einwirkung von Nitrosylbromid auf Amino-säuren.

[Aus d. Organ.-chem. Institut d. Techn. Hochschule Budapest.]

(Eingegangen am 30. November 1929.)

Bei der Niederschrift unserer Arbeit¹⁾ ist es uns leider entgangen, daß P. Karrer²⁾ vor drei Jahren nachgewiesen hatte, daß α -Benzoyl-lysin und α -Benzoyl-ornithin von Nitrosylbromid in der Kälte nicht angegriffen werden. Die dort angeführten Beobachtungen stimmen mit unseren an anderen Beispielen erhaltenen Ergebnissen vollkommen überein.

⁸⁾ A. 470, 175.

¹⁾ B. 62, 2118 [1929].

²⁾ Helv. chim. Acta 9, 1063 [1926].