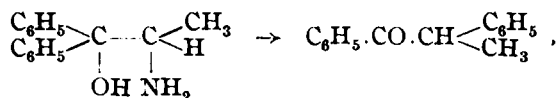


**155. Alex. McKenzie und Ethel Margaret Luis:
Von gemischten Benzoinen abgeleitete Amino-alkohole.**

[Aus d. Chem. Laborat. d. University College, Dundee, St. Andrews University.]

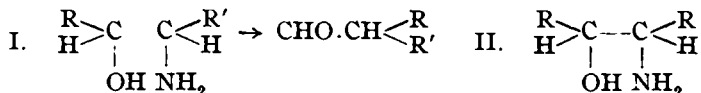
(Eingegangen am 14. März 1932.)

Auf Grund mehrerer, in diesem Laboratorium ausgeführter Arbeiten über die Einwirkung von salpetriger Säure auf Amino-alkohole¹⁾ berichten wir jetzt über das Verhalten einiger Verbindungen des Typus I. Es wurde bereits festgestellt, daß zum Beispiel (+)-Methyl-desoxybenzoin glatt durch Semi-pinakolin-Desaminierung aus (–)-2-Amino-1,1-diphenyl-propanol-(1) erhalten werden kann:

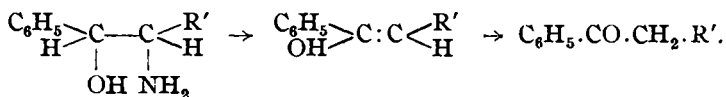


wobei eine Phenylgruppe wandert und die optische Aktivität erhalten bleibt. Diese Methode ist allgemein anwendbar zur Herstellung einiger optisch aktiver Ketone, die auf anderem Wege nicht zugänglich sind.

Wir wollten uns dementsprechend einen optisch aktiven Amino-alkohol vom Typus I herstellen, in der Hoffnung, daß bei der Einwirkung von salpetriger Säure die Gruppe R an das benachbarte Kohlenstoffatom wandern würde unter Bildung eines optisch aktiven Aldehyds:



Tiffeneau und Lévy haben bereits die Einwirkung von salpetriger Säure auf solche Amino-alkohole des Typus I untersucht, bei welchen R = C₆H₅ und R' = ein aliphatisches Alkyl ist²⁾, doch bildeten sich die von ihnen erhaltenen Ketone ohne Wanderung der Phenylgruppe, wobei nach ihrer Interpretation ein unbeständiger Vinylkomplex als Zwischenprodukt entsteht:



Die Tatsache, daß die entsprechenden Glykole bei der Dehydratation die mit den obigen isomeren Ketone C₆H₅·CH₂·CO·R' ergeben, macht es unwahrscheinlich, daß diese Glykole sich als Zwischenprodukte der Desaminierung bilden.

Die Einwirkung von salpetriger Säure auf Verbindungen des Typus II wurde von Erlenmeyer bei den Diphenyl- und Iso-diphenyl-oxäthylaminen³⁾ untersucht, wobei sich ergab, daß die Aminogruppe durch die Oxygruppe ersetzt wurde. Die Ausdehnung dieser Arbeit auf die optisch aktiven Isomeren

¹⁾ Journ. chem. Soc. London **123**, 79 [1923], **125**, 844, 2105 [1924], **127**, 283, 2522 [1925], **1926**, 779, **1927**, 571; B. **62**, 284, 288, 1784 [1929], **63**, 904 [1930], **65**, 209 [1932].

²⁾ Compt. rend. Acad. Sciences **183**, 969 [1926].

³⁾ A. **307**, 113 [1899].

führte zur Isolierung der optisch reinen krystallinen Iso-hydrobenzoin⁴⁾. Das Hauptprodukt der Desaminierung bestand indessen in jedem Falle in einem zähen Öl. In Analogie mit der Semipinakolin-Desaminierung war entweder Diphenyl-acetaldehyd oder Desoxy-benzoin (oder beide) als Reaktionsprodukt zu erwarten, doch konnte kein Beweis für die Gegenwart dieser Verbindungen in dem Öl erbracht werden. So kamen Read und Campbell bei der Untersuchung des bei der Desaminierung von (–)-Iso-diphenyl-oxäthylamin entstandenen Öles zu dem Resultat, daß der Hauptbestandteil ein chemisch träges, optisch inaktives, nur Kohlenstoff, Wasserstoff und Sauerstoff enthaltendes Polymerisationsprodukt sei.

In der vorliegenden Arbeit wird über die Einwirkung von salpetriger Säure auf drei Amino-alkohole des Typus I, in welchen R und R' beide aromatische Radikale sind, berichtet. Hier nahm die Reaktion scheinbar einen anderen als den von Tiffeneau und Lévy beschriebenen Verlauf und zeigte eine gewisse Ähnlichkeit mit dem Verhalten der Verbindungen vom Typus II. So war das Reaktionsprodukt beim *racem.* 2-[*p*-Dimethylamino-phenyl]-2-amino-1-phenyl-äthanol-(1) ein dickes Öl, aus dem keine definierte Verbindung isoliert werden konnte. Andererseits war das Hauptprodukt beim *racem.* 2-Anisyl-2-amino-1-phenyl-äthanol-(1) das entsprechende substituierte Äthylenglykol, indem die Aminogruppe durch die Hydroxylgruppe ersetzt worden war. Das ebenfalls entstandene Öl enthielt anscheinend weder einen Aldehyd noch ein Keton. Beim *racem.* 2-Phenyl-2-amino-1-anisyl-äthanol-(1) ließ sich nur eine Spur des entsprechenden substituierten Äthylenglykols isolieren. Das in diesem Falle als Hauptprodukt entstandene Öl enthielt scheinbar ebenfalls weder einen Aldehyd noch ein Keton.

Nach diesen Resultaten ist es klar, daß die entsprechenden optisch aktiven Amino-alkohole wenig geeignet als Ausgangsprodukte zur Herstellung optisch aktiver Aldehyde sind.

Beschreibung der Versuche.

Einwirkung von Phenyl-magnesiumbromid auf *p*-Dimethylamino-benzaldehyd-cyanhydrin.

Das Grignardsche Reagens aus 52 g Brom-benzol wurde im Verlaufe von 15 Min. zu einer ätherischen Lösung von 10 g *p*-Dimethylamino-benzaldehyd-cyanhydrin⁵⁾ gefügt. Nach $\frac{1}{4}$ -stdg. Erhitzen auf dem Wasserbade wurde das Gemisch auf Eis gegossen und mit Salzsäure angesäuert. Die ätherische Schicht wurde sofort abgetrennt, die wäßrige Schicht 2 Tage bei gewöhnlicher Temperatur sich selbst überlassen und dann mit Ammoniak alkalisch gemacht. Der Niederschlag krystallisierte aus Alkohol in hellgelben Nadeln, Schmp. 157–158°. Ausbeute 8 g. Die Substanz, das *racem.* 4'-Dimethylamino-benzoin, $(\text{CH}_3)_2\text{N} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{CO} \cdot \text{C}_6\text{H}_5$, ist identisch mit dem von Jenkins, Bigelow und Buck⁶⁾ durch Einwirkung von Phenyl-magnesiumbromid auf *p*-Dimethylamino-mandelsäure-amid erhaltenen Produkt. Wir stellten fest, daß der Schmp. beim Vermischen mit dem nach

⁴⁾ Read u. Steele, Journ. chem. Soc. London 1927, 910; Read, Campbell u. Barker, Journ. chem. Soc. London 1929, 2305; Read u. Campbell, Journ. chem. Soc. London 1930, 2377; vergl. a. Read u. Campbell, Journ. chem. Soc. London 1930, 2674.

⁵⁾ Sachs u. Levin, B. 85, 3569 [1902].

⁶⁾ Journ. Amer. chem. Soc. 52, 5198 [1930].

Staudinger durch Kondensation von Benzaldehyd mit *p*-Dimethylamino-benzaldehyd⁷⁾ hergestellten Ketol, Schmp. 162—163°, erniedrigt wurde. Die Annahme der amerikanischen Autoren, daß Staudingers Verbindung *racem.* 4-Dimethylamino-benzoin, $C_6H_5 \cdot CH(OH) \cdot CO \cdot C_6H_4 \cdot N(CH_3)_2$, sei, war damit bestätigt.

Einwirkung von salpetriger Säure auf *racem.* 2-[*p*-Dimethylamino-phenyl]-2-amino-1-phenyl-äthanol-(1).

racem. 4-Dimethylamino-benzoin, Schmp. 162—163°, wurde in sein Oxim überführt, das aus Methanol in Nadeln krystallisiert, Schmp. 187—188°. Dies ist scheinbar das Isomere des von Buck und Ide⁸⁾ als β -Form beschriebenen Oxims vom Schmp. 140°.

$C_{16}H_{18}O_2N_2$. Ber. C 71.1, H 6.7. Gef. C 71.1, H 6.7.

Zu einer mit Essigsäure angesäuerten, eisgekühlten und sauer gehaltenen Lösung des Oxims (5 g) in wäßrigem Methanol wurden 30 g 5-proz. Na-Amalgam unter starkem Schütteln allmählich zugesetzt. Über Nacht ließ man den Alkohol verdunsten und entfernte dann das unveränderte Oxim durch Extraktion mit Äther. Nachdem die saure Lösung mit Ätzkali alkalisch gemacht worden war, wurde der ausgefallene Niederschlag aus einem Gemisch von Benzol und Petroläther umgelöst. Ausbeute 2.5 g. Das *racem.* 2-[*p*-Dimethylamino-phenyl]-2-amino-1-phenyl-äthanol-(1), $C_6H_5 \cdot CH(OH) \cdot CH(NH_2) \cdot C_6H_4 \cdot N(CH_3)_2$, bildet farblose Nadeln; Schmp. 149—150°.

$C_{16}H_{20}ON_2$. Ber. C 74.9, H 7.9. Gef. C 74.8, H 7.9.

Bei der Desaminierung dieses Amino-alkohols (2 g) in essigsaurer Lösung schied sich ein orangegelber Niederschlag ab, der sich allmählich löste, und schließlich wurde ein dunkelorangefarbenes Pech erhalten, das nicht zur Krystallisation zu bringen war. Bei Einwirkung von Na-Nitrit auf eine verd. salzsaure Lösung des Amino-alkohols (3.5 g) entstand, nachdem die Lösung über Nacht sich selbst überlassen worden war, ein orangegelber Niederschlag, der unscharf bei 50—70° schmolz. Er enthielt Stickstoff, gab die Liebermannsche Nitroso-Reaktion und war in den meisten organischen Lösungsmitteln, ausgenommen Petroläther, leicht löslich. Beim Verdampfen dieser Lösungsmittel oder bei Zusatz von Petroläther wurden nur Öle erhalten.

Einwirkung von salpetriger Säure auf *racem.* 2-Anisyl-2-amino-1-phenyl-äthanol-(1).

Dieser Amino-alkohol wurde durch Reduktion einer alkohol. Lösung des *racem.* 4-Methoxy-benzoin-oxims⁹⁾ mit Na-Amalgam hergestellt. Die Reduktion kann auch mit Wasserstoff in Gegenwart eines Nickel-Katalysators ausgeführt werden, doch war diese Methode wegen der Leichtigkeit, mit der das Oxim unter den Versuchs-Bedingungen hydrolysiert wird, nicht geeignet.

Das *racem.* 2-Anisyl-2-amino-1-phenyl-äthanol-(1), $C_6H_5 \cdot CH(OH) \cdot CH(NH_2) \cdot C_6H_4(OCH_3)$, krystallisiert aus Petroläther in Nadeln, Schmp. 121—122°.

$C_{15}H_{17}O_2N$. Ber. C 74.0, H 7.0. Gef. C 74.6, H 7.0.

⁷⁾ B. 46, 3535 [1913].

⁸⁾ Journ. Amer. chem. Soc. 53, 1912 [1931].

⁹⁾ McKenzie, Luis, Tiffeneau u. Weill, Bull. Soc. chim. France [4] 45, 414 [1929].

Das Hydrochlorid krystallisiert aus Alkohol in Nadeln, die unt. Zers. bei $230-231^{\circ}$ schmelzen.

Eine Lösung von 2.5 g Na-Nitrit in 20 ccm Wasser wurden innerhalb von $3\frac{1}{2}$ Stdn. zu einer eisgekühlten Lösung von 3 g des Amino-alkohols in 84 ccm 25-proz. Essigsäure hinzugefügt, wobei sich ein gelbes Öl abschied. Nach 2 Tagen wurde mit Na-Carbonat neutralisiert und das Gemisch von Niederschlag und Öl mit Äther extrahiert. Nach Vertreibung des Äthers wurde das Produkt aus Benzol umgelöst. Ausbeute 1.2 g.

$C_{15}H_{16}O_3$. Ber. C 73.7, H 6.6. Gef. C 73.7, H 6.4.

Die Verbindung krystallisiert aus Wasser in farblosen Nadeln, Schmp. $111-112^{\circ}$. Sie scheint mit einem der von Tiffeneau und Orechhoff¹⁰⁾ aus *p*-Methoxy-stilben erhaltenen Glykole identisch zu sein, deren öliges Diacetat nach diesen Autoren das Glykol vom Schmp. $135-136^{\circ}$ ergab, während das feste Diacetat das Glykol vom Schmp. $111-112^{\circ}$ lieferte. Wir wiederholten diesen Versuch und erhielten das Glykol vom Schmp. $111-112^{\circ}$ durch Hydrolyse des öligen Diacetats und das Glykol vom Schmp. $135-136^{\circ}$ durch Hydrolyse des festen Diacetats.

Es ergab sich keine Schmp.-Depression beim Vermischen des Glykols vom Schmp. $111-112^{\circ}$ mit der wie oben beschrieben erhaltenen Verbindung $C_{15}H_{16}O_3$, die demnach α -Phenyl- β -anisyl-äthylenglykol ist.

Der Rückstand der Benzol-Lösung, aus der sich das Glykol abgeschieden hatte, war ein braunes zähes Öl, das weder ein Semicarbazon, noch ein Oxim lieferte.

Einwirkung von salpetriger Säure auf *racem.* 2-Phenyl-2-amino-1-anisyl-äthanol-(1).

racem. 4'-Methoxy-benzoin wurde nach einer Modifikation der Methode von Asahina und Terasaka¹¹⁾ hergestellt. Eine ätherische Lösung von 10 g Anisaldehyd-cyanhydrin¹²⁾ wurde im Verlauf von $\frac{1}{4}$ Stde. zu dem Grignardschen Reagens aus 41 g Brom-benzol hinzugefügt. Das Gemisch wurde 15 Min. erhitzt, dann abgekühlt und auf Eis gegossen; hiernach wurde konz. Salzsäure zugesetzt und die ätherische Schicht sofort abgetrennt. Der über Nacht ausgefallene Niederschlag wurde abfiltriert und aus Alkohol umgelöst. So wurden 5 g des in Nadeln, Schmp. $100-101^{\circ}$, krystallisierenden Ketols erhalten.

Diese Verbindung war schon früher von McKenzie, Luis, Tiffeneau und Weill (l. c.) durch Einwirkung von Phenyl-magnesiumbromid auf das Amid der *p*-Methoxy-mandelsäure hergestellt und mit dem Schmp. $100-101^{\circ}$ beschrieben worden. Der von Asahina und Terasaka angegebene Schmp. von 89° ist zu niedrig.

5 g des Oxims (l. c.) des *racem.* 4'-Methoxy-benzoins wurden in etwas Alkohol enthaltender Essigsäure gelöst und die Reduktion mit Na-Amalgam bei 0° ausgeführt. Das Produkt wurde aus einem Gemisch von Benzol und Petroläther umgelöst. Ausbeute 2.5 g. Das *racem.* 2-Phenyl-2-amino-1-anisyl-äthanol-(1), $CH_3O.C_6H_4.CH(OH).CH(NH_2).C_6H_5$, krystallisiert in Nadeln, Schmp. $103-104^{\circ}$.

$C_{15}H_{17}O_2N$. Ber. C 74.0, H 7.0. Gef. C 74.0, H 7.0.

¹⁰⁾ Bull. Soc. chim. France [4] 37, 1418 [1925].

¹¹⁾ Journ. pharmac. Soc. Japan 494, 219 [1923]; vergl. Weißberger, Strasser, Mainz u. Schwarze, A. 478, 112 [1930].

¹²⁾ Knorr, B. 37, 3174 [1904].

Bei der Desaminierung von 2.5 g (unter ähnlichen Versuchs-Bedingungen, wie beim isomeren Amino-alkohol angegeben) wurde ein Öl erhalten, aus dem nur 0.1 g reine, farblose Krystalle isoliert werden konnten. Diese schmolzen bei 111–112° und gaben beim Vermischen mit α -Phenyl- β -anisyl-äthylenglykol keine Schmp.-Depression.

Das gelbe Öl, das das Hauptprodukt der Desaminierung bildete, lieferte sowohl vor wie nach 1-stdg. Behandlung mit konz. Schwefelsäure kein Oxim.

156. Alex. McKenzie, Ethel Margaret Luis und Agnes Gellatly Mitchell: Über die Einwirkung von salpetriger Säure auf Salze des *nor*-(+)-*ps*-Ephedrins.

[Aus d. Chem. Laborat. d. University College, Dundee, St. Andrews University.]

(Eingegangen am 14. März 1932.)

Die Desaminierung von *racem.* 2-Amino-1-phenyl-propanol-(1) in salzsaurer Lösung ist von Hartung und Munch¹⁾ untersucht worden, die in Übereinstimmung mit den Resultaten von Tiffeneau und Lévy²⁾ feststellten, daß das Reaktionsprodukt ein mit dem Semicarbazon des Propiophenons identisches Semicarbazon lieferte. Die amerikanischen Autoren betonten indessen, daß das Desaminierungs-Produkt destilliert werden muß, bevor es ein Semicarbazon bildet. Obwohl sie es nicht angeben, ist der von ihnen untersuchte optisch inaktive Amino-alkohol anscheinend *racem.* *nor-ps*-Ephedrin gewesen, dessen Hydrochlorid bei 191° schmilzt, wie ja auch Nagai und Kanao³⁾ als Schmp. des *racem.* *nor-ps*-Ephedrin-Hydrochlorids 194° und als Schmp. des *racem.* *nor*-Ephedrin-Hydrochlorids 169° angeben.

Die Droge Ma Huang aus einer Ephedra-Art, die im nördlichen China wächst, ist von Wichtigkeit als Quelle für das (–)-Ephedrin und (+)-*ps*-Ephedrin, und kürzlich ist auch die Isolierung von (–)-Methyl-ephedrin und von *nor*-(+)-*ps*-Ephedrin aus derselben Quelle beschrieben worden⁴⁾. Da die zuletzt erwähnte Base als Handelsprodukt zugänglich wurde, während die voranstehende Untersuchung⁵⁾ im Gange war, wurde sie im Rahmen dieser Arbeit behandelt.

nor-(+)-*ps*-Ephedrin-Sulfat wurde in verd. Schwefel- oder Essigsäure der Einwirkung von salpetriger Säure unterworfen. Das Reaktionsprodukt war ein stickstoff-haltiges Öl; seine alkohol. Lösung zeigte zuerst Rechtsdrehung, die sich aber beim Aufbewahren der Lösung bei gewöhnlicher Temperatur in Linksdrehung umwandelte. Bei einigen Versuchen war dieser Drehungswechsel indessen schon in den Anfangsstadien so schnell verlaufen, daß die beobachtete Anfangs-Drehung Linksdrehung war, die dann später ausgesprochener wurde. Beim Destillieren des linksdrehenden Öls unter vermindertem Druck wurde ein stickstoff-freies Öl erhalten, dessen Rechtsdrehung im Verlauf der Zeit allmählich geringer wurde. Aus dem im Destillationskolben verbliebenen Rückstand wurde ein schöner stick-

¹⁾ Journ. Amer. chem. Soc. **51**, 2262 [1929].

²⁾ Compt. rend. Acad. Sciences **183**, 969 [1926]. ³⁾ A. **470**, 157 [1929].

⁴⁾ Sydney Smith, Journ. chem. Soc. London **1927**, 2056, **1928**, 51.

⁵⁾ McKenzie u. Luis, B. **65**, 794 [1932].