

*m*-Nitro-*p*-acetamidid (II): 10 g I wurden unter Zusatz von 100 mg Natriumnitrit in 30 ccm Eisessig und 10 ccm Acetanhydrid gelöst und unter mechanischem Rühren bei 10° im Verlauf von 1 Stde. mit 5 ccm Salpetersäure (*d* 1.51) versetzt. Anschließend wurde noch 2 Stdn. gerührt. Das Reaktionsprodukt wurde durch Eingießen in Wasser ausgefällt, abgesaugt, getrocknet und aus Benzin (Sdp. 30–50°) umkristallisiert. Gelbe Kristalle, Schmp. 80°. Ausb. 8.9 g (71.0% d. Th.).

$C_{11}H_{14}O_3N_2$  (222.2) Ber. C 59.44 H 6.35

Gef. C 59.43 H 6.49 Mol.-Gew. 223.5 (Benzol)

3.4-Dinitro-phenol: In eine siedende Lösung von 0.5 g II in 25 ccm Eisessig gab man tropfenweise 1.4 g Chromsäure in 25 ccm Eisessig und 5 ccm Wasser. Nach weiterem 2stdg. Kochen wurde der Eisessig abgesaugt, der Rückstand in Äther und Wasser aufgenommen, die äther. Schicht mit 2 *n* NaOH ausgezogen und der Alkaliauszug angesäuert. Fast farblose Kristalle (Methanol), Schmp. und Misch-Schmp. 131°. Ausb. 255 mg (61.4% d. Th.).

*m*-Nitro-*p*-cumidin (III): Eine Lösung von 6.0 g II und 1.2 g Natriumhydroxyd in 150 ccm Methanol und 30 ccm Wasser wurde 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht, anschließend das Methanol abgedampft, der Rückstand mit Wasserdampf destilliert und das Destillat ausgeäthert. Nach Trocknen und Abdampfen des Äthers hinterblieb ein hellrotes Öl. Ausb. 4.8 g (99.7% d. Th.).

$C_9H_{12}O_2N_2$  (180.2) Ber. C 59.98 H 6.71

Gef. C 59.92 H 6.65 Mol.-Gew. 184.5 (Benzol)

*m*-Nitro-cumol (IV): Zu 2.5 g Natriumnitrit in 15 ccm konz. Schwefelsäure wurde unter mechanischem Rühren bei 10–15° eine Lösung von 4.75 g III in 40 ccm Eisessig gegeben. Anschließend wurde 30 Min. stehengelassen und sodann die Mischung in eine Suspension von 7.0 g Kupfer(I)-oxyd in 60 ccm absol. Äthanol eingetropf. Nach weiterem 3stdg. Rühren wurde das Gemisch in Wasser gegossen, ausgeäthert, die äther. Lösung getrocknet und der Äther abgedampft. Der Rückstand wurde bei 110°/5 Torr destilliert;  $n_D^{20}$  1.5301. Ausb. 3.5 g (76.1% d. Th.).

$C_9H_{11}O_2N$  (165.2) Ber. C 65.45 H 6.71

Gef. C 65.45 H 6.69 Mol.-Gew. 166.5 (Benzol)

### 348. Friedrich Fischer: Konfigurative Zuordnung über sterisch definierte Epoxydringe, I. Mitteil.: Konfigurationsbestimmung des 1.2-Dihydroxy-1-phenyl-propans

[Aus dem Institut für organische Chemie und Biochemie der Friedrich-Schiller-Universität Jena]

(Eingegangen am 17. Juli 1956)

Es wird eine Reaktionsfolge beschrieben, die eine konfigurative Zuordnung des  $\alpha$ - bzw.  $\beta$ -1.2-Dihydroxy-1-phenyl-propans zu dem  $\psi$ -Ephedrin bzw. Ephedrin über das *cis*- bzw. *trans*-1-Phenyl-2-methyl-äthylenoxyd-(1.2) erlaubt.

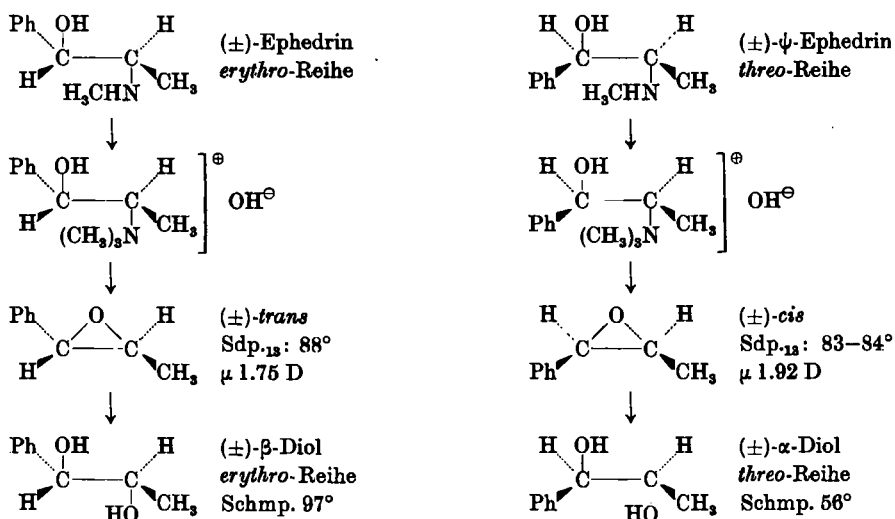
Die beiden möglichen diastereomeren Formen des 1.2-Dihydroxy-1-phenyl-propans wurden bereits von Zincke und Zahn<sup>1)</sup> dargestellt. Die Autoren bezeichneten ohne stereochemische Zuordnung das bei 56–57° schmelzende Diol als  $\alpha$ - und das bei 92–93° schmelzende als  $\beta$ -Form. In der Literatur sind bis heute nur sehr wenige Untersuchungen über die Stereochemie dieser Verbindung, meist Beobachtungen am Rande eines ganz anderen Themas, be-

<sup>1)</sup> Th. Zincke, Ber. dtsh. chem. Ges. 17, 709 [1884]; Th. Zincke u. K. Zahn, ebenda 43, 851 [1910]. Beide Formen werden als nicht frei von Isomeren beschrieben.

geschrieben. So ist es wohl zu erklären, weshalb die bisher angeführten Daten nicht gut übereinstimmen<sup>2)</sup>.

Naheliegend erscheint eine konfigurative Beziehung zu den stereochemisch wohldefinierten Ephedrinen<sup>3)</sup>. Allerdings müßte beim Übergang von einem Aminoalkohol zu einem Diol an einem der Asymmetriezentren operiert werden. Das ist aber nur möglich, wenn die Substitutionsvorgänge in ihrem sterischen Verlauf kontrolliert werden können. Zahlreiche Untersuchungen über Ringschluß- und Ringspaltungsreaktionen von Epoxyden<sup>4)</sup> weisen darauf hin, daß es recht aussichtsreich ist, über Epoxyde als Zwischenprodukt sterische Reihen aufzubauen. Gerade als bimolekulare nucleophile Substitution am Kohlenstoff verläuft die Epoxyd-Ringbildung mit dem sterischen Ergebnis einer Waldenschen Umkehr, so daß ganz allgemein ein *trans*-Ringschluß beobachtet wird.

In Anlehnung an die Versuche von P. Rabe<sup>5)</sup> und A. McKenzie<sup>2b)</sup> gelang es auch wirklich, durch erschöpfende Methylierung der Ephedrine unter sehr milden Bedingungen zu den entsprechenden Epoxyden zu gelangen:



<sup>2)</sup> a) C. Neuberg u. W. Komarewsky, *Biochem. Z.* **182**, 285 [1927].

b) A. McKenzie, E. M. Luis u. A. G. Mitchell, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **65**, 798 [1932].

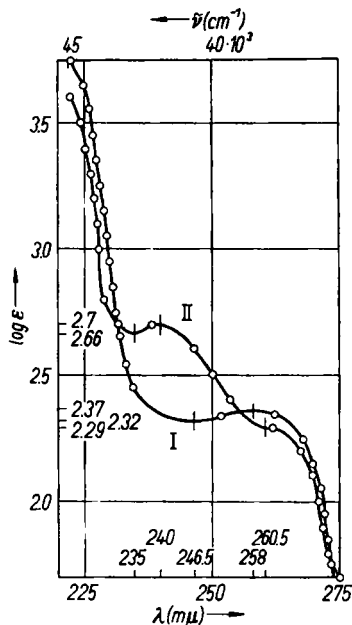
c) E. Fournneau u. G. Benoit, *Bull. Soc. chim. France* [5] **12**, 985 [1945].

<sup>3)</sup> W. Leithe, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **65**, 660 [1932]; K. Freudenberg, E. Schoeffel u. E. Braun, *J. Amer. chem. Soc.* **54**, 234 [1932]; K. Freudenberg u. F. Nikolai, *Liebigs Ann. Chem.* **510**, 223 [1934].

<sup>4)</sup> R. Kuhn u. F. Ebel, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **58**, 919 [1925]; J. Read u. I. G. M. Campbell, *J. chem. Soc. [London]* **1930**, 2377; P. D. Bartlett u. R. H. Rosenwald, *J. Amer. chem. Soc.* **56**, 1990 [1934]; S. Winstein u. H. J. Lucas, *ebenda* **61**, 1576, 2845 [1939]; H. J. Lucas u. C. W. Gould, jr., *ebenda* **63**, 2541 [1941]; D. Reulos, *C. R. hebdom. Séances Acad. Sci.* **216**, 774 [1943]; D. Reulos u. C. Collin, *ebenda* **218**, 795 [1944].

<sup>5)</sup> *Ber. dtsh. chem. Ges.* **44**, 824 [1911].

Die Dipolmomente sowie auch die UV-Spektren der beiden Epoxyde lassen den Unterschied in der räumlichen Anordnung erkennen. Das relativ höhere Moment und das zusätzliche Maximum des einen deuten auf die *cis*-Form hin. Somit ist die theoretische Forderung, wie sie in dem Formelschema zum Ausdruck kommt, erfüllt.



UV-Spektren der Epoxyde aus ( $\pm$ )-Ephedrin (I) und ( $\pm$ )- $\psi$ -Ephedrin (II)

alkoholen aus zu Verbindungen mit zwei oder mehreren benachbarten Hydroxygruppen zu gelangen und damit auch zugleich deren Konfiguration festzulegen.

Es ist vorgesehen, die bisher nicht hergestellten und auf andere Weise schwer zugänglichen optischen Isomeren der beiden Dirole<sup>1)</sup> auf diesem Wege zu gewinnen.

#### Beschreibung der Versuche

1. ( $\pm$ )-*trans*-1-Phenyl-2-methyl-äthylenoxyd-(1.2): Man erwärmt 16.5 g ( $\pm$ )-Ephedrin (0.1 Mol) in 20 cm absol. Methanol mit 13.5 cm Methyljodid 3 Stdn. auf dem siedenden Wasserbad. Während der letzten 2 Stdn. gibt man portionsweise 2.3 g Natrium in 30 cm Methanol hinzu. Dann kühlt man auf 0° und saugt den Niederschlag ab. Nach Umkristallisieren aus siedendem Alkohol erhält man ( $\pm$ )-Ephedrinjodmethylat vom Schmp. 211.5°; Ausb. 80% d. Theorie.

<sup>6)</sup> J. N. Brönsted, M. Kilpatrick u. M. Kilpatrick, J. Amer. chem. Soc. **51**, 428 [1929].

<sup>7)</sup> J. Böeseken, Rec. Trav. chim. Pays-Bas **47**, 683 [1928]; Ch. E. Wilson u. H. J. Lucas, J. Amer. chem. Soc. **58**, 2396 [1936]; D. Atherton u. T. P. Hilditch, J. chem. Soc. [London] **1948**, 204.

<sup>8)</sup> G. Fodor, J. Kiss u. D. Bánfi, Mh. Chem. **88**, 1146 [1952], dort weitere Literaturhinweise.

Da die säurekatalysierte Ringöffnung ebenfalls als nucleophile Substitution am Kohlenstoff beschrieben wird<sup>6)</sup>, ist anzunehmen, daß auch hierbei sterisch ganz allgemein eine Umkehr resultiert<sup>7)</sup> und damit die Ausgangskonfiguration wieder erreicht wird.

Man gelangt auf diese Weise von einem *erythro*-Aminoalkohol über ein *trans*-Epoxyd auf einem sterisch festgelegten Weg zu einem *erythro*-Diol, bzw. von einem *threo*-Aminoalkohol über ein *cis*-Epoxyd zu einem *threo*-Diol. Somit ist die  $\alpha$ -Form des 1.2-Dihydroxy-1-phenyl-propans der *threo*-Reihe und die  $\beta$ -Form der *erythro*-Reihe zuzuordnen, wie aus dem Formelbild ersichtlich ist.

Es zeichnet sich hier eine allgemein brauchbare Methode ab, die es erlaubt, von den in ihrer Konfiguration bereits bestimmten oder nach den Arbeiten von Fodor<sup>8)</sup> leicht bestimmbar 1.2-Amino-

24 g davon werden mit 100 ccm Wasser und frisch gefälltem AgOH (aus 25 g AgNO<sub>3</sub>) 1½ Stdn. geschüttelt. Nach Filtrieren dampft man die wäßr. Lösung der quartären Base i. Vak. weitgehend ein, erwärmt bei Normaldruck 5 Min. auf dem siedenden Wasserbad und destilliert i. Vak. das Wasser ab, wobei das Epoxyd mit übergeht. Man wiederholt dies mehrmals, bis kein Epoxyd mit dem Wasserdampf mehr übergeht. Das Destillat wird mit verd. HCl neutralisiert, das Epoxyd in Äther aufgenommen und mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Äthers destilliert man i. Vak.: Sdp.<sub>13</sub> 88°, Ausb. 64% d. Theorie.

UV-Spektrum*) (42.01 mg/250 ccm Äther)		Dipolmoment**)	
λ (mμ)	log ε		
Max. 258	2.37	$d_4^{20}$ 1.0103	$n_D^{20}$ 1.5187
Min. 246.5	2.32	ε 6.05	μ 1.75 ± 0.02 D

2. (±)-*cis*-1-Phenyl-2-methyl-äthylenoxyd-(1.2): Man verfährt mit 16.5 g (±)-ψ-Ephedrin wie vorher. Nach längerem Stehenlassen im Eisschrank kristallisiert aus der Methanol-Lösung (±)-ψ-Ephedrin-jodmethylat aus; Schmp. 180°, Ausb. 65% d. Theorie.

20 g davon werden nach 1. behandelt (AgOH aus 20 g AgNO<sub>3</sub>). Sdp.<sub>13</sub> 83–84°.

UV-Spektrum*)		Dipolmoment**)	
λ (mμ)	log ε		
Max. 240	2.7	$d_4^{20}$ 1.0103	$n_D^{20}$ 1.5192
Min. 235	2.66	ε 6.9	μ 1.92 ± 0.02 D
Wendepkt. 260.5	2.29		

\*) Absorptionseinrichtung zum „Q 24“ der Fa. Zeiss, Jena.

\*\*) Untet Benutzung der Gleichung von Onsager für reine polare Flüssigkeiten.

3. (±)-*erythro*-1.2-Dihydroxy-1-phenyl-propan (β-Form): 1 g (±)-*trans*-Epoxyd wird in 60 ccm 2*n* H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 40 Stdn. gerührt. Dann neutralisiert man mit NaHCO<sub>3</sub> und schüttelt mit Äther aus, dampft den Äther ab und destilliert das zurückbleibende Öl mit Wasserdampf i. Vak., wobei nicht verseiftes Epoxyd entfernt wird. Der Rückstand, in Äther aufgenommen, mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, kristallisiert nach Abdampfen des Äthers und mehrtägigem Aufbewahren in der Kälte. Nach Umkristallisieren aus Äther-Petroläther Schmp. 97°, Sdp.<sub>1</sub> 102°; Ausb. 60% d. Theorie.

4. (±)-*threo*-1.2-Dihydroxy-1-phenyl-propan (α-Form): 1 g (±)-*cis*-Epoxyd wird wie oben behandelt. Schmp. 56°, Sdp.<sub>1</sub> 98°; Ausb. 60% d. Theorie.