

# Über die partielle Acylierung der Hydroxylgruppe(n) von nicht tertiären Oxyphenyl-aethylamin-Derivaten.

(2. Mitteilung über Studien auf dem Gebiete der Phenylalkanolamine.)

Von

**H. Bretschneider.**

Pharmazeutisch-chemisches Institut der Universität Innsbruck.\*

(Eingelangt am 11. Mai 1946. Vorgelegt in der Sitzung am 27. Juni 1946.)

In der ersten Mitteilung<sup>1</sup> dieser Untersuchungsreihe wurden Versuche beschrieben, welche eine partielle Acetylierung des Adrenalons und Adrenalins an den Hydroxylgruppen zum eigentlichen Ziele hatten. Dieses Ziel wurde bei dem Umsatz von Adrenalonhydrochlorid mit Acetylchlorid nicht erreicht; unter den angegebenen Bedingungen trat vielmehr eine Verdrängung der salzartig gebundenen HCl durch den Acetylrest ein und als einziges definiertes Reaktionsprodukt konnte nur das nicht mehr basische 3,4,N-Triacetoxy-adrenalon erhalten werden. Bei der Einwirkung von Acetylchlorid auf Adrenalinbase hingegen, welche infolge der günstigeren Löslichkeit des Ausgangsmaterials einen viel rascheren Umsatz und eine kürzere Reaktionsdauer gestattete, glückte es, ein noch nicht an der Aminogruppe, jedoch an den Phenolhydroxylen acetyliertes Adrenalinderivat zu fassen, dessen Seitenkettenhydroxyl aber durch Chlor ersetzt war: Das 3,4-Diacetoxy-phenyl-N-methyl-amino-methyl-chlormethan-hydrochlorid.

Man gewann aus diesen Versuchen den Eindruck, daß die gewünschte partielle Acylierung der Hydroxylgruppen mit Säurechloriden sich in präparativ brauchbarem Ausmaß erzielen lassen müsse, wenn für die

\* Diese Arbeit wurde in einem Laboratorium der wissenschaftlichen Abteilung der Firma C. H. Boehringer-Sohn, Ingelheim a. Rh. in den Jahren 1941 bis 1944 ausgeführt. Es sei auch an dieser Stelle der Direktion der Firma für die Genehmigung zur Veröffentlichung gedankt.

<sup>1</sup> Diese Zeitschrift, S. 355.

ständige Gegenwart von Salzsäure im Reaktionsgemisch gesorgt wird. Als schädlich für die partielle Acylierung hatten sich erhöhte Temperatur und zu lange Reaktionsdauer erwiesen, weil beide Faktoren die Acylierung am Stickstoff begünstigen.

Es gelang nun auf zwei verschiedene Weisen, die eben als nötig erachteten Bedingungen zu verwirklichen und so ein recht allgemein brauchbares, einfaches Verfahren zur Acylierung der Hydroxylgruppen von Oxyamino-Verbindungen zu entwickeln („Salzacylierung“).

Die eine Möglichkeit (A) bedient sich des für salzartige Stoffe bekannt guten Lösungsvermögens des flüssigen Schwefeldioxyds und besteht in der Einwirkung von Acetylchlorid auf die in flüssigem Schwefeldioxyd gelöste oder suspendierte Base oder deren Chlorhydrat, wobei zweckmäßig bei einer Temperatur von etwa  $-15^{\circ}$  gearbeitet wird und der während der Reaktion noch gebildete Chlorwasserstoff im Ansatz bleibt. Aus dem leicht herzustellenden Eindampfrest des Ansatzes lassen sich die gesuchten Hydrochloride durch direkte Kristallisation aus organischen Lösungsmitteln gewinnen und reinigen, während eventuell gebildete, am Stickstoff acetylierte Stoffe in diesen Lösungsmitteln in Lösung bleiben.

Die zweite Möglichkeit (B) besteht in der Verwendung der dem Acylchlorid entsprechenden wasserfreien Säure, welche vorher mit trockenem Chlorwasserstoffgas gesättigt wurde, als Lösungsmittel. Ist es infolge ungünstiger Löslichkeitsverhältnisse nötig, bei wesentlich erhöhter Temperatur (über  $100^{\circ}$ ) zu arbeiten, so empfiehlt es sich, dies im verschlossenen Gefäß zu tun, um die Chlorwasserstoffkonzentration aufrechtzuerhalten. Dies wurde als zweckmäßig gefunden, als mit höheren Fettsäuren, wie Propionsäure und n-Buttersäure, acyliert werden sollte. Auch bei dieser Ausführungsform (B) erfolgt die Gewinnung der Reaktionsprodukte, falls sie sich nicht zum Großteil direkt aus dem Ansatz ausscheiden, aus dem im Vakuum schonend hergestelltem Eindampfrest durch Kristallisation aus organischen Lösungsmitteln.

Im folgenden seien die Acylierungsversuche nach beiden Ausführungsformen dargestellt, und zwar in der Reihenfolge, daß zuerst die Acylierung von Phenyl-aethylamin-Derivaten

1. mit nur einer *alkoholischen* Hydroxylgruppe in der Seitenkette,
2. mit nur einer oder zwei *phenolischen* Hydroxylgruppen,
3. mit *alkoholischem* Seitenkettenhydroxyl und *phenolischen* Hydroxylgruppen besprochen werden soll.

*Acylprodukte vom Typ 1.* Die partielle Acetylierung der Hydroxylgruppe des l-Ephedrins und d-Pseudoephedrins wurde bereits von *Mitchel*<sup>2</sup> studiert; es gelang ihm, durch kurze Einwirkung von Essig-

<sup>2</sup> J. chem. Soc. London 1940, 1153.

säureanhydrid auf die Basen die reine O-Acetyl-1-ephedrinbase zu erhalten, nicht jedoch das für medizinische Untersuchung wünschenswerte Hydrochlorid derselben, weil beim Versuch der Salzbildung mehr oder weniger weitgehend Umlagerung in das O-Acetyl-d-pseudoephedrinchlorhydrat erfolgte. Aus dem O-Acetyl-d-pseudoephedrin konnte hingegen ein reines Chlorhydrat dargestellt werden. — Dem hier beschriebenen Verfahren der Salzacylierung folgend, erhält man jedoch nach der Ausführungsform (A) desselben anscheinend optisch reines O-Acetyl-1-ephedrin-hydrochlorid (Schmp. 168 bis 170°,  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -45^\circ$ ), denn die daraus hergestellte Acetylbase stimmte nach Schmelzpunkt und Drehung mit der von *Mitchel* erhaltenen Verbindung überein. — d-Pseudoephedrinhydrochlorid gab nach gleicher Behandlung das O-Acetyl-pseudoephedrinhydrochlorid (Formel II) mit gleichen Eigenschaften wie das von *Mitchel* aus der Acetylbase hergestellte Hydrochlorid. In gleich glatter Weise konnten nach der Ausführungsform (B) der Salzacylierung rac. Ephedrin und rac. Pseudoephedrin-hydrochlorid in die entsprechenden O-Acetylderivate übergeführt werden (Formel III und IV).

Amine mit tertiärer Aminogruppe können natürlich in gleicher Weise am Seitenkettenhydroxyl acyliert werden; als Beispiel sei das N-Dimethyl-amino-methyl-phenyl-carbinol-acetat-hydrochlorid (Formel V) genannt. (Die Sättigung der Fettsäure mit HCl-Gas kann hier natürlich unterbleiben. Vgl. Beispiel XI der Tabelle.)

*Acylprodukte vom Typ 2.* Die Acylierung phenolischer Hydroxylgruppen kann meist am Verschwinden der Eisenchloridreaktion gut verfolgt werden. In Anbetracht der großen Verseifungsgeschwindigkeit, selbst durch schwächstes Alkali, erscheint die Resistenz der gebildeten Phenolester unter den „sauren“ Verfahrensbedingungen bemerkenswert. Die Hydrochloride der acylierten Basen werden meist aus Alkoholen oder Gemischen desselben mit Aceton, Essigester oder Äther umgelöst. Dabei ist zu beachten, daß, wie aus den Versuchen von *Baltzly* und *Buck*<sup>3</sup> hervorgeht, katalytische Mengen von Mineralsäuren in Alkoholen eine Verseifung der Phenol-Acetylreste schon bei Zimmertemperatur hervorrufen können. Es ist daher vor dem Umlösen der Reaktionsprodukte auf die völlige Entfernung der letzten anhaftenden Chlorwasserstoffspuren an denselben zu achten.

Nach der Ausführungsform (B) der Salzacylierung wurden folgende Ester in Form der Hydrochloride hergestellt, von welchen zuerst Verbindungen *mit nicht durch Sauerstoff substituierter Seitenkette* genannt seien:

Diessigester des 3,4-Dioxy-phenyl-methyl-amino-aethans (= Epinin) (VIa),  
Dipropionsäureester des 3,4-Dioxy-phenyl-methyl-amino-aethans (= Epinin) (VIb).

<sup>3</sup> J. Amer. chem. Soc. **63**, 2022 (1941).

Ferner wurden die Ester von folgenden Verbindungen mit einer *Carbonylgruppe* in der Seitenkette in Form der Hydrochloride gewonnen:

Essigester des Methyl-amino-3-oxy-acetophenons (VII).

Essigester des Methyl-amino-4-oxy-acetophenons (VIII).

Diessigester des Methyl-amino-3,4-dioxy-acetophenons (= Adrenalon (IX a)).

Dipropionsäureester des Methyl-amino-3,4-dioxy-acetophenons (= Adrenalon) (IX b).

Di-n-Buttersäureester des Methyl-amino-3,4-dioxy-acetophenons (= Adrenalon) (IX c).

Diessigester des Isopropyl-amino-3,4-dioxy-acetophenons (X a).

Dipropionsäureester des Isopropyl-amino-3,4-dioxy-acetophenons (X b)

Dipropionsäureester des Dimethyl-amino-3,4-dioxy-acetophenons (XI).

*Acylprodukte vom Typ 3.* Ist in dem zu acylierenden Phenyl-aethyl-amin-Derivat außer kernständigen Oxygruppen ein Seitenkettenhydroxyl vorhanden, so wird dieses bei unserem Verfahren der Salzacylierung (und zwar bei beiden Ausführungsformen desselben) entweder a) *normal* acyliert oder b) durch *Chlor* ersetzt.


a) Normale Acylierung wurde beobachtet bei zur Seitenkette 3-ständiger phenolischer Hydroxylgruppe (Beispiel Methyl-amino-methyl-3-oxy-phenyl-carbinol) und ferner bei 4- oder 3,4-ständigen phenolischen Hydroxylgruppen, *falls diese bereits acyliert sind*. Die Gewinnung solcher normaler Acylderivate von 4- oder 3,4-kern-hydroxylierten Phenyl-alkanol-aminen erfolgt durch katalytische Reduktion der unter 2 beschriebenen Ester-amino-ke-ton-hydrochloride zu den Carbinolen und deren weitere Acylierung nach dem in dieser Mitteilung beschriebenen Verfahren. Über diese katalytischen Reduktionen und die weitere Acylierung der gebildeten Carbinole soll in einer nächsten Mitteilung berichtet werden.

b) Sind jedoch die 4- oder 3,4-ständigen Kernhydroxyle des Phenyl-alkanol-amins *nicht verestert oder methyliert*, so wird unter den Bedingungen der Salzacylierung Ersatz des Seitenkettenhydroxyls durch Chlor beobachtet. Die präparative Darstellung und Reaktionen der dabei anfallenden  *$\beta$ -Chlor- $\beta$ -phenyl-aethyl-amin-Derivate*, von welchen wir einen Vertreter in dem in der ersten Mitteilung beschriebenen 3,4-Diacetoxy-phenyl-methyl-amino-methyl-chlormethan-hydrochlorid kennen lernten, soll ebenfalls Gegenstand einer besonderen Mitteilung sein. Diese Verbindungen erlangten als Ausgangsmaterial für weitere Synthesen Bedeutung.

Als Beispiel einer normal verlaufenden Salzacylierung eines Oxy-phenyl-alkanol-amins bringen wir die Darstellung des


Essigesters des rac. Methyl-amino-methyl-3-oxy-phenyl-carbinol-hydrochlorides (= Adrianol) (XII a),

Tabelle

Esterhydrochloride der Formel:						Konstanten
						
I	H	H	H CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub>	H CH <sub>3</sub>	H CH <sub>3</sub>	Schmp. 170° [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> = -45° M.-Egest.
(II)	H	H	H CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub>	H CH <sub>3</sub>	H CH <sub>3</sub>	Schmp. 185° [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> = +97° A.
(III)	H	H	H CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub>	H CH <sub>3</sub>	H CH <sub>3</sub>	Schmp. 214° M.
(IV)	H	H	H CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub>	H CH <sub>3</sub>	H CH <sub>3</sub>	Schmp. 172° M.-Egest.
(V)	H	H	H CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub>	H H	CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	Schmp. 205°
(VIa)	CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub>	H H	H H	H CH <sub>3</sub>	Schmp. 142° Ac.-Ae.
(VIb)	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub>	H H	H H	H CH <sub>3</sub>	Schmp. 137°
(VII)	H	CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub>	= O	H H	H CH <sub>3</sub>	Schmp. 213° 80% A.
(VIII)	CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub>	H	= O	H H	H CH <sub>3</sub>	Schmp. 202° M.-Egest.
(IXa)	CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub>	= O	H H	H CH <sub>3</sub>	Schmp. 175° M.-Egest.

1.

Analysen	Ausgangsmaterial Verfahren	Temperatur Zeit Mengenverhältnis Rohkristallisat aus	Aus- beute
$C_{12}H_{18}O_2NCl$ Ber. Cl 14,54 Gef. Cl 14,21	l-Ephedrin-HCl (A)	—15° 21 h 1,1 Mol. Acetylchd. M.	86%
$C_{12}H_{18}O_2NCl$	d-Pseudoephedrin-HCl (A)	wie oben (I) A.	91%
$C_{12}H_{18}O_2NCl$ Ber. Cl 14,54 Gef. Cl 14,44	rac. Ephedrin-HCl (B)	20° 12 h 4 : 3 Egest.-Ae.	89%
$C_{12}H_{18}O_2NCl$ Ber. Cl 14,54 Gef. Cl 14,68	rac. Pseudoephedrin-HCl (B)	20° 12 h 3 : 3 Ae.	87%
$C_{12}H_{18}O_2NCl$	Dimethylamino-methyl- phenyl-carbinol-HCl (B)	20° 12 h 2 : 1 Ae.	96%
$C_{13}H_{18}O_4NCl$ Ber. N 4,87 Gef. N 4,90	3,4-Dioxy-phenyl-methyl- amino-aethan (Base) (B)	50° 10 Min. 4 : 4 Ae.	84%
$C_{15}H_{22}O_4NCl$ Ber. N 4,43 Cl 11,23 Gef. N 4,27 Cl 11,95	3,4-Dioxy-phenyl-methyl- amino-aethan-HCl (B)	70° 15 Min. 2 : 2 Ac.-Ae.	87%
$C_{11}H_{14}O_3NCl$ Ber. Cl 14,55 Gef. Cl 15,63	Methylamino-3-oxy-aceto- phenon-HCl (B)	70° 3 h 3 : 3 Egest.-Ae.	76%
$C_{11}H_{14}O_3NCl$ Ber. N 5,77 Cl 14,55 Gef. N 5,75 Cl 14,37	Methylamino-4-oxy-aceto- phenon (Base) (B)	70° 30 Min. 3 : 2 Ae.	68%
$C_{13}H_{16}O_5NCl$ Ber. N 4,51 Cl 12,00 Gef. N 4,64 Cl 11,75	Methylamino-3,4-dioxy- aceto-phenon-HCl (B)	70° 1 h 4 : 2 Ac.	78%

Esterhydrochloride der Formel:					Konstanten	
						
(IX b)	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CO}_2$	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CO}_2$	= O	H H	H CH <sub>3</sub>	Schmp. 180° Chfm.-Ac.
(IX c)	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2$	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2$	= O	H H	H CH <sub>3</sub>	Schmp. 174° M.-Egest.
(X a)	$\text{CH}_3\text{CO}_2$	$\text{CH}_3\text{CO}_2$	= O	H H	H CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Schmp. 208° A.-M. 95% A.
(X b)	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CO}_2$	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CO}_2$	= O	H H	H CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Schmp. 196°
(XI)	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CO}_2$	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CO}_2$	= O	H H	CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	Schmp. 167° 95% A.-Ac.
(XII a)	H	$\text{CH}_3\text{CO}_2$	H CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub>	H H	H CH <sub>3</sub>	Schmp. 122° Ac.
(XII b)	H	$\text{CH}_3\text{CO}_2$	H CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub>	H H	H CH <sub>3</sub>	Schmp. 144° [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> = -71° i. W.
(XII c)	H	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CO}_2$	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CO}_2$ H	H H	H CH <sub>3</sub>	Schmp. 164° Ac.

Essigester des (+) Methyl-amino-methyl-3-oxy-phenyl-carbinol-hydrochlorides (= Adrianol) (XII b),

Essigester des (-) Methyl-amino-methyl-3-oxy-phenyl-carbinol-hydrochlorides (= Adrianol) (XII c),

Propionsäureester des rac. Methyl-amino-methyl-3-oxy-phenyl-carbinol-hydrochlorides (= Adrianol) (XII d).

Analysen	Ausgangsmaterial Verfahren	Temperatur Zeit Mengenverhältnis Rohkristallisat aus	Aus- beute
$C_{15}H_{20}O_5NCl$ Ber. N 4,24 Gef. N 4,38	Methylamino-3,4-dioxy- aceto-phenon-HCl (B)	100° 2 h (Druck) 3 : 3 Ac.	52%
$C_{17}H_{24}O_5NCl$ Ber. N 3,92 Cl 9,91 Gef. N 4,00 Cl 10,17	Methylamino-3,4-dioxy- aceto-phenon-HCl (B)	135° 7 h (Druck) 3,3 : 1,7 Ae.	25%
$C_{15}H_{20}O_5NCl$ Ber. N 4,25 Cl 10,75 Gef. N 4,03 Cl 11,26	Isopropylamino-3,4-dioxy- acetophenon (Base) (B)	70° 4 h 1,4 : 1 + 0,6 Eg. Ae.	80%
$C_{17}H_{24}O_5NCl$ Ber. N 3,92 Gef. N 4,14	Isopropylamino-3,4-dioxy- acetophenon (Base) (B)	100° 2 $\frac{1}{4}$ h 2,5 : 1,7 A.-Ae.	60%
$C_{16}H_{22}O_5NCl$ Ber. N 4,07 Cl 10,31 Gef. N 3,96 Cl 10,15	Dimethylamino-3,4-dioxy- acetophenon-HCl (B)	110° 3 $\frac{1}{2}$ h 1,2 Propsre. ohne HCl : 1,2 Propsre. Chlorid Ae.	80%
$C_{13}H_{18}O_4NCl$ Ber. Cl 12,32 Gef. Cl 12,61	rac. Methylamino-methyl-3- oxy-phenyl-carbinol (Base) (B)	20° 12 h 4 : 4 Ae.	90%
$C_{13}H_{18}O_4NCl$	(-)-Methylamino-methyl-3- oxy-phenyl-carbinol (Base) (B)	20° 12 h 2,2 : 2,2 Ae.	97%
$C_{15}H_{22}O_4NCl$ Ber. N 4,44 Gef. N 4,48	rac. Methylamino-methyl-3- oxy-phenyl-carbinol (Base) (B)	20° 1 h 100° 10 Min. 3 : 2 Ac.-Ae.	83%

Die Haltbarkeit der von uns dargestellten Esterhydrochloride ist in absolut trockener Atmosphäre unbegrenzt. Bei weniger sorgfältiger Aufbewahrung hingegen werden an manchen Verbindungen Zersetzungserscheinungen beobachtet.

Die Darstellung der reinen Phenol-Acylbasen aus den Hydrochloriden, welche für unsere Untersuchungen ohne Interesse war, wurde nicht



näher bearbeitet und dürfte auch nicht leicht sein. Die Komplikationen liegen einerseits in der sehr leichten Verseifbarkeit der Phenacylgruppen in auch schwach alkalischem Medium und andererseits in den unter denselben Umständen oft leicht eintretenden Acylwanderungen O—N.

Im experimentellen Teil sei die Ausführung unserer Acylierungsmethode an einigen typischen Beispielen beschrieben. Um Wiederholungen aber zu vermeiden, sind sämtliche Versuche in beiliegender Tabelle der oben gebrachten Reihenfolge der Verbindungen entsprechend, kurz zusammengefaßt.

In der Tabelle bedeuten in der ersten Sparte römische Zahl Substanznummer und zugehöriges Formelbild der Esterhydrochloride.

Die zweite Sparte enthält die Konstanten des Esterhydrochlorides und die Angabe, aus welchem Lösungsmittel zur Analyse umkristallisiert wurde.

Sparte drei bringt die Analysenbelegzahlen.

Sparte vier nennt das zur Acylierung gebrachte Ausgangsmaterial, wo nötig mit Literaturangaben.

Sparte fünf gibt an, bei welcher Temperatur die Acylierung vorgenommen wurde und ferner die Mengenverhältnisse von HCl-gesättigter Fettsäure und Säurechlorid in Kubikzentimeter pro Gramm Ausgangsmaterial. Z. B. bedeutet 20°, 12<sup>h</sup>, 4:3, daß auf 1 g Substanz 4 ccm HCl-gesättigter Eisessig und 3 ccm Acetylchlorid verwendet wurde und der bei 20° gemachte Ansatz 12<sup>h</sup> stehen blieb. Ferner ist noch angegeben, mit welchem Lösungsmittel der meist nicht gänzlich vom Acetylierungsgemisch durch Vakuumdestillation befreite Ansatz aufgenommen wurde.

Sparte sechs enthält die Ausbeute an reinem Esterhydrochlorid in Prozent der Theorie.

### Experimenteller Teil.

#### Allgemeine Bemerkungen.

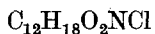
Zur Methode der Salzacylierung in flüssigem Schwefeldioxyd siehe die untenstehenden Beispiele I und II.

Bei der Ausführung der Salzacylierung nach dem Verfahren (B) wird die Base oder deren Chlorhydrat, im ersten Fall unter Kühlung, in die HCl-gas-gesättigte Fettsäure eingetragen und darauf das Säurechlorid zugefügt. Säure und Säurechlorid wurden meist in großem Überschuß verwendet, was aber nicht nötig ist, wie der Versuch Xa zeigt. Bei langsamem Umsatz wird geschüttelt oder gerührt, worauf meist, aber nicht immer, völlige Lösung des Chlorhydrates erfolgt (s. Beispiel VII). Manchmal fallen die Reaktionsprodukte aus der nur wenig im Vakuum eingengten Lösung kristallisiert aus, meist muß aber mit Lösungsmitteln, wie Äther, Aceton oder Essigester, gefällt werden. Die

so anfallenden Esterhydrochloride kristallisieren hervorragend und sind ohne Umkristallisation für die meisten Zwecke genügend rein. Vor der Umkristallisation, insbesondere der Phenol-Acylderivate, die meist aus Alkoholen oder aus die Chlorhydrate schlechter lösenden Mitteln, wie Äther, Essigester, Aceton, gemacht wurde, sind anhaftende Säurespuren gründlichst durch Stehen im Kaliexsiccator zu entfernen und längeres Kochen in alkoholischer Lösung zu vermeiden.

#### O-Acetyl-l-ephedrin-hydrochlorid (I).

10,1 g l-Ephedrinhydrochlorid wurden in 30 ccm flüssigem Schwefeldioxyd gelöst und mit 4 ccm reinstem Acetylchlorid versetzt. Der Ansatz blieb 21 Stunden im Kältegemisch stehen. Dann wurde bei 30° Badtemperatur im Vakuum von 10 mm der Eindampfrest hergestellt und der erhaltene Rückstand zwei Tage über Kalilauge und Kieselgel im Vakuumexsiccator getrocknet. Man verrieb das Reaktionsprodukt mit 20 ccm Essigester und sog den kühl gehaltenen Ansatz ab. Zum Nachwaschen wurde eiskalter Essigester und Äther verwendet. 12,03 g Schmp. nach vorhergehendem Sintern 167 bis 170°. Zur Umkristallisation wurde in 19 ccm Methanol bis auf eine seidige Trübung gelöst. Die klar filtrierte Lösung wurde im Vakuum bei Zimmertemperatur bis zur beginnenden Kristallisation eingeengt, mit 75 ccm Essigester versetzt und stehen gelassen. Das abgesogene Kristallisat wurde mit eiskaltem Essigester und abs. Äther gewaschen. 8,06 g Kristalle, deren Schmp. sich nur etwas verschärft hatte, sonst unverändert war (168 bis 170°). Aus der Mutterlauge konnte noch eine zweite Kristallisation von 2,48 g des Schmp. 167 bis 169° erhalten werden. Gesamtausbeute 10,54 g = 86% d. Th. Die vorhin erwähnte, in Methanol unlösliche Trübung wog 680 mg und besteht in der Hauptsache, nach ihrem bei 172 bis 190° liegenden Schmp. zu schließen, wahrscheinlich aus O-Acetyl-d-pseudoephedrin-hydrochlorid. Ein Gemisch gleicher Teile von O-Acetyl-l-ephedrin-hydrochlorid und O-Acetyl-d-pseudoephedrin-hydrochlorid gab bei 139 bis 144° eine trübe Schmelze, welche sich bei 160 bis 170° klärte.



Ber. Cl 14,54.

Gef. Cl 14,21.

$[\alpha]_D^{23} = -45^\circ$  (0,4999 g Hydrochlorid ad 10 ccm Wasser).

Der Drehwert änderte sich nicht nach 5stündigem Stehen.

*Darstellung der Acetylbase aus dem Hydrochlorid:* 500 mg Hydrochlorid wurden in wäßriger Lösung mit Kaliumcarbonat unter Kühlung in die Base übergeführt und diese mit Äther isoliert. Durch Kristallisation aus Äther-Petroläther gewann man 330 mg Kristalle vom Schmp. 83°, während von *Mitchel*<sup>2</sup> der Schmp. von 87° angegeben wird.

## O-Acetyl-d-pseudoephedrin-hydrochlorid (II).

1,01 g d-Pseudoephedrinhydrochlorid wurden in genau derselben Weise wie das entsprechende l-Ephedrin-Derivat (s. oben) acetyliert. Der Eindampfstrest wurde hier mit 2 ccm abs. Alkohol kalt verrieben und nach Zusatz von Äther zur Kristallisation gestellt. Man erhielt 1,1 g Esterhydrochlorid vom Schmp. 185° (91% Ausbeute), während *Mitchel* für den Schmp. dieser Verbindung 187° angibt. Auch die Bestimmung der optischen Aktivität lieferte einen sehr ähnlichen Wert im Vergleich mit den Angaben dieses Forschers:

0,500 g Substanz ad 10 ccm Wasser:  $[\alpha]_D^{25} = +97^\circ$ .

Von *Mitchel* wird der Wert +99,5° angegeben.

Zur Darstellung der Acetylbase wurden 500 mg Esterhydrochlorid in Wasser mit Kaliumcarbonat versetzt und die Base mit Chloroform isoliert. Das aus Äther erhaltene Kristallisat zeigte einen Schmp. von 97° während von *Mitchel* dafür 103 bis 104° angegeben wird.

Beispiele für die Ausführungsform (B) der Salzacylierung.

*Rac. O-Acetyl-ephedrin-hydrochlorid (III)*: 5 g rac. Ephedrinhydrochlorid wurden in 2 ccm Eisessig, welcher vorher mit trockenem Chlorwasserstoffgas gesättigt worden war (1 ccm enthält zirka 0,1 g HCl) suspendiert und 15 ccm Acetylchlorid zugegeben. Es erfolgte rasch aufeinander Lösung und wieder einsetzende Kristallisation. Nach Stehen über Nacht vertrieb man im Vakuum das Acetylchlorid, sog ab und wusch mit eiskaltem Essigester und Äther. 5,68 g vom Schmp. 212° (89% d. Th.). Zur Analyse wurde aus Methanol umkristallisiert, wodurch sich der Schmp. auf 214° erhöhte.

*Diessigester des 3,4-Dioxy-phenyl-methylamino-aethan-hydrochlorides (VIa)*: 0,1 g 3,4-Dioxy-phenyl-methylamino-aethan (Base) (Epinin) wurden in 4 ccm HCl-gesättigten Eisessig eingetragen (keine Lösung). Man gab 4 ccm Acetylchlorid zu und setzte, nachdem auf 20-Minutenlanges Schütteln keine Lösung erfolgte, 10 Minuten unter Rückfluß bei 70° Badtemperatur. Die resultierende klare Lösung gab keine Eisenchloridreaktion mehr und blieb über Nacht stehen. Der im Vakuum hergestellte Eindampfstrest kristallisierte nach Acetonzugabe und Versetzen mit reichlich Äther. 1,44 g Kristalle (84% d. Th.). Zur Analyse löste man aus heißem Aceton um, worauf das analysenreine Produkt einen Schmp. von 142° zeigte.

*Essigester des Methylamino-3-oxy-acetophenon-hydrochlorides (VII)*: 50 g Methylamino-3-oxy-acetophenon-hydrochlorid wurden in 150 ccm HCl-gesättigtem Eisessig eingetragen, die Suspension mit 150 ccm Acetylchlorid versetzt und bei einer Badtemperatur von 70° unter

Rückfluß 3 Stunden gerührt. Es trat keine Lösung des Ausgangsmaterials ein, welches sich aber allmählich in der Kristallform veränderte. Nach Stehen über Nacht verjagte man im Vakuum bei einer Badtemperatur von 50° die leicht flüchtigen Lösungsmittel bis zum Erhalten eines dicken Kristallbreies, welcher abgesogen und mit eiskaltem Essigester, dann Äther, gewaschen wurde. Man erhielt 43,2 g vom Schmp. 214°, welcher sich nach dem Umkristallisieren aus 80%igem Alkohol nicht weiter veränderte.

*Diessigester des Methylamino-3,4-dioxy-acetophenon-hydrochlorides (IXa)*: 10 g Methylamino-3,4-dioxy-acetophenon-hydrochlorid wurden in 40 ccm HCl-gesättigtem Eisessig eingetragen, die Suspension mit 20 ccm Acetylchlorid versetzt und durch  $\frac{3}{4}$ stündiges Rückflußerhitzen auf dem Wasserbad zur Lösung gebracht. Nach dem Stehen über Nacht bei Zimmertemperatur stellte man wie üblich den Trockenrest her (18 g), welcher mit 25 ccm warmem Aceton aufgenommen wurde, wobei Kristallisation eintrat. Unter Mitverarbeitung der Mutterlaugen erhielt man 11,77 g Rohkristallisat; dieses wurde aus 15 ccm Methanol und 60 ccm Essigester umgelöst, wobei zur Erzielung einer starken Abscheidung im Vakuum eingengt wurde. Unter Mitverarbeitung der Mutterlaugen erhielt man 9,33 g (= 67% d. Th.) an analysenreinem Produkt vom Schmp. 175°.

*Dipropionsäureester des Methylamino-3,4-dioxy-acetophenon-hydrochlorides (IXb)*: 20 g Methylamino-3,4-dioxy-acetophenon-hydrochlorid, 60 ccm HCl-gesättigte Propionsäure und 60 ccm Propionsäurechlorid wurden in einem Glasautoklaven im siedenden Wasserbad erhitzt, wobei öfters umgeschüttelt wurde. Nach  $1\frac{3}{4}$  Stunden war völlige Lösung erzielt. Man kühlte vor dem Öffnen das Gefäß und verdampfte die Lösung bei 70° und 15 mm bis zur Salzmasse. Diese wurde mit 50 ccm Aceton aufgeköcht und zur Kristallisation gestellt. Man erhielt unter Einbezug des mit Äther aus der Mutterlauge gefällten Hydrochlorides 15,18 g an Esterhydrochlorid (52% d. Th.), dessen Schmp. unter geringen Verlusten durch Auskochen mit Aceton auf den Wert von 177° gebracht werden konnte. Das zur Analyse aus Chloroform-Aceton umgelöste Präparat schmolz bei 180°.

*Diessigester des Isopropyl-amino-3,4-dioxy-acetophenon-hydrochlorides (Xa)*: Darstellung der Isopropyl-3,4-dioxy-acetophenon-Base aus dem neutralen Sulfat: 50 g neutrales Sulfat wurden in 450 ccm Wasser heiß gelöst und in die 60° warme, mit Benzol überschichtete und turbinierte Lösung 12,1 g Natriumbicarbonat eingetragen, davon 4,7 g in fester Form, den Rest von 7,4 g aber in der 10fachen Menge Wasser gelöst, weil sich die Base bereits auszuschcheiden begann. Nach beendetem Eintragen schüttelte man gut durch und ließ über Nacht bei 0° stehen. Sodann wurde unter zweimaligem Aufschlännen in Eiswasser abge-

sogen und mit Eiswasser gewaschen, bis im Filtrat keine Sulfatreaktion mehr gegeben wurde (400 ccm Waschwasser). Dann wurde mit 100 ccm Aceton und 25 ccm Äther trocken gewaschen und im Vakuum bei 80° getrocknet. Ausbeute zirka 34 g vom Schmp. 173° (80% d. Th.). Die so hergestellte Base ist in verschlossenem Gefäß gut haltbar.

Zur Acetylierung wurden 20 g der Ketobase in 28 ccm HCl-gasgesättigtem Eisessig und 12 ccm reinem Eisessig eingerührt, im Laufe von zirka 10 Minuten mit 20 ccm Acetylchlorid versetzt und bei 70° Badtemperatur zirka 4 Stunden am Rückflußkühler turbiniert. Die nach etwa 3 Stunden klar gewordene Lösung zeigt am Ende der angegebenen Zeit keine Eisenchloridreaktion mehr. Zur Aufarbeitung gießt man die noch warme Lösung aus dem Rührkolben in einen Destillationskolben und zieht bei 60° Badtemperatur und 15 mm Vakuum das überschüssige Acetylchlorid bis zum Eintreten starker Kristallisation ab. Man erhält 26,3 g Esterhydrochlorid (83% d. Th.) nach dem Absaugen und Trockenwaschen mit Äther. Aus diesem Produkt erhält man mit einem Verlust von etwa 20% durch Umlösen aus 95%igem Alkohol ein analysenreines Esterhydrochlorid vom Schmp. 208°.

*Essigester des rac. Methylamino-methyl-3-oxy-phenyl-carbinol-hydrochlorides (XIIa)*: 10 g rac. Methylamino-methyl-3-oxy-phenyl-carbinol (Base) wurden in 40 ccm HCl-gesättigtem Eisessig allmählich eingetragen, der dicke Brei mit 40 ccm Acetylchlorid versetzt und 25 Minuten auf der Maschine geschüttelt, worauf alles in Lösung gegangen war. Nach Stehen über Nacht wurde im Vakuum auf ein Volumen von etwa 30 ccm eingengt und die Kristallisation durch Zugabe von Äther eingeleitet. Die abgesogenen Kristalle wurden mit einem Gemisch von Essigester und Äther, schließlich mit reinem Äther gewaschen. Das exsiccator-trockene Produkt erhöht nach langem Trocknen bei 70° seinen Schmelzpunkt von 80° auf 116°, es scheint Kristalleisessig zu enthalten. Durch zweimaliges Umkristallisieren aus etwa der doppelten Menge Aceton erhielt man 13,5 g Kristalle (80% d. Th.), welche noch unscharf bei 122° schmolzen, obgleich sie sich analysenrein erwiesen.