

Untersuchung der Waldenschen Umkehr des opt.-akt. Methylaminomethyl-3-oxyphenylcarbinols nach H. Legerlotz.

(8. Mitteilung über Studien auf dem Gebiete der Phenylalkanolamine.)¹

Von

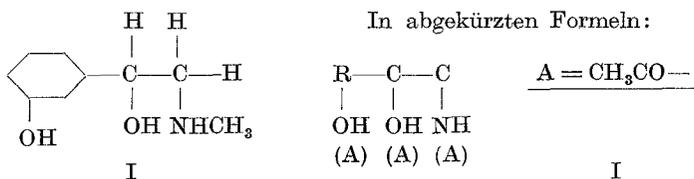
H. Bretschneider.

Aus dem Chemischen Institut der Universität Innsbruck.*

Mit 1 Abbildung.

(Eingelangt am 29. Jan. 1949. Vorgelegt in der Sitzung am 10. Febr. 1949.)

N-Methylaminomethyl-3-oxyphenylcarbinol stellt in seiner opt.-akt. (—)-Form ein viel gebrauchtes Therapeutikum (Formel I) vor. Sein deutscher Handelsname ist Adrianol, in den angelsächsischen Ländern wird es m-Synephrin genannt. Die (—)-Form ist zirka 43mal aktiver im physiologischen Sinne als die (+)-Form.² Weil bei der Spaltung



der Racembase mit Weinsäure die weniger wirksame, wertlosere (+)-Form zuerst als Tartrat anfällt und sich nicht wie das stellungsisomere N-Methylaminomethyl-4-oxyphenylcarbinol³ (p-Sympatol, p-Synephrin) oder das

¹ 7. Mittlg., Mh. Chem. 80, 517 (1949).

* Der Hauptteil des experimentellen Materiales dieser Arbeit, über welche auszugsweise auf der Tagung des Vereines österr. Chemiker am 28. Mai 1948 in Wien referiert wurde, war in einem Laboratorium der Firma C. H. Boehringer Sohn, Ingelheim a. Rhein, in den Jahren 1941 bis 1944 erarbeitet worden. Es sei der Direktion der Firma für die Genehmigung zur Veröffentlichung gedankt. In einem sei auch an dieser Stelle Herrn Karl Beran und Fräulein Friedl Metzler für geschickte Mithilfe bei vielen Versuchen der Dank ausgesprochen.

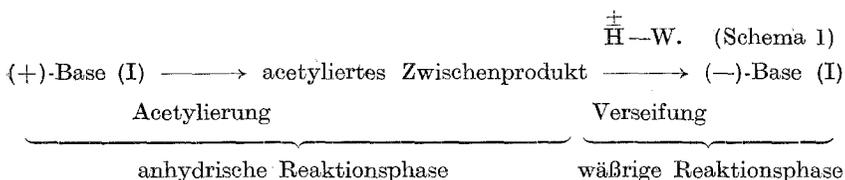
² Vgl. Guggenheim, Die biogenen Amine, S. 496. S. Karger-Verlag.

um ein Hydroxyl reichere Adrenalin⁴ durch Erhitzen mit verd. Mineralsäure auf 100° glatt razemisieren und dann erneut durch optische Spaltung veredeln läßt, war es wichtig, daß von *H. Legerlotz*⁵ ein Verfahren aufgefunden wurde, welches eine einfache Konfigurationsumkehr der (+)- zur (—)-Form gestattet.

Weil das Verfahren nach *H. Legerlotz* nur in der Patentliteratur bekannt wurde, sei ein Beispiel nach der deutschen Anmeldung zitiert: „100 g (0,6 Mol) *d*-Base des *m*-Oxyphenyl-äthanolmethylamin vom $[\alpha]_D = +54^\circ$ werden in 50 g (4,85 Mol) Essigsäureanhydrid gelöst, eine Mischung von 60 g (0,6 Mol) konz. H_2SO_4 und 200 g Essigsäureanhydrid zugegeben und die Mischung einige Stunden gekocht. Das überschüssige Essigsäureanhydrid wird zu einem beträchtlichen Teil im Vak. abdestilliert und der Rückstand mit 15% H_2SO_4 aufgenommen und 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Kühlen wird die freie Base isoliert, wobei zirka 85 g vom Schmp. 171° und der Drehung $[\alpha]_D = -53,5^\circ$ erhalten werden.“

Ziel der vorliegenden Untersuchung war es festzustellen,

1. an welche experimentelle Bedingungen des Reaktionsmediums und der Art des Substrats die Durchführung der Reaktion



geknüpft ist;

2. welche Konstitution *das Zwischenprodukt* besitzt, bei dessen Bildung oder weiterem Umsatz die *Waldensche Umkehr* erfolgt;

3. an welchem Zeitpunkt der Konfigurationswechsel erfolgt, ob bei der Bildung oder bei dem Zerfall des Zwischenproduktes.

Zur Problematik der Untersuchung:

Nach allen vorliegenden Erfahrungen über die konfigurative Beständigkeit opt.-akt. Carbinole bei *Veresterung* mit Carbonsäuren bzw. *Verseifung* von Carbonsäureestern⁶ war nicht anzunehmen, daß die nach der Patentschrift scheinbar nur nötige bloße Acetylierung durch Essigsäureanhydrid und anschließende saure Verseifung *an sich auch*

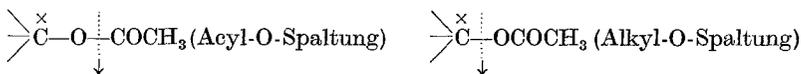
³ *H. Legerlotz*, Frdl. 18, 3029; Chem. Zbl. 1932 I, 2867.

⁴ *Flächer*, Frdl. 9, 1029; 10, 1227; Chem. Zbl. 1910 I, 1306; 1910 II, 517.

⁵ *H. Legerlotz*, Frdl. 20, 962; Chem. Zbl. 1933 II, 3759.

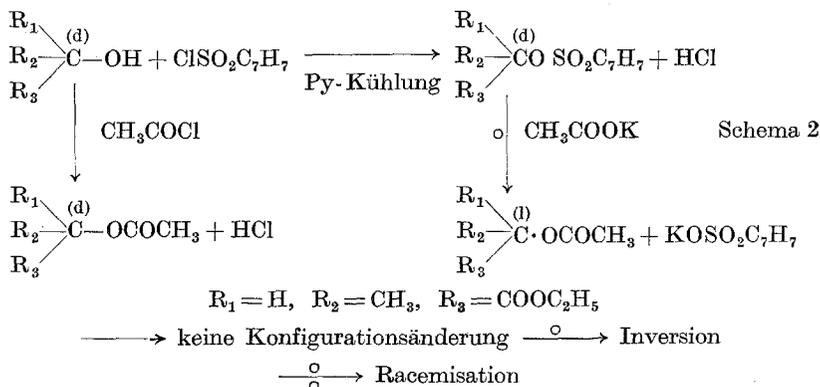
⁶ *W. Hüchel*, Theoretische Grundlagen der organischen Chemie, 3. Aufl., Teil I, S. 387. 1940.

schon hinreicht, um einen Konfigurationswechsel der Carbinolbase (I) herbeizuführen. Diese Annahme trifft zu: Carbonsäureester der Carbinolbase I erleiden bei Verseifungsreaktionen keine Inversion, reagieren somit unter *Acylsauerstoffspaltung*, bei welcher das Asymmetriezentrum nicht berührt wird.



Kürzlich durch *Kenyon* und Mitarbeiter⁷ bekanntgewordene *Alkylsauerstoffspaltungen* von Carbonsäureestern — unter Berührung des Asymmetriezentrums — sind an *konstitutionelle* Voraussetzungen der Carbinolkomponenten gebunden, welche Tendenz zur Carbeniumionbildung zeigen und daher Anlaß zur *Racemisierung* als konfigurative Veränderung geben.

Alkylsauerstoffspaltungen sind hingegen die Regel bei Umesterungsreaktionen von Arylsulfonsäureestern, opt.-akt. Carbinole mit carbon-sauren Salzen, wie ebenfalls *Kenyon*⁸ fand. Die infolge der Berührung des Asymmetriezentrums erfolgende konfigurative Änderung besteht in einer meist unter guter optischer Ausbeute verlaufenden *Waldenschen* Umkehr. Als klassisches Versuchsbeispiel, auf das noch zurückzukommen ist, seien die Reaktionsfolgen am opt.-akt. Milchsäureäthylester gebracht:



Präparative Voraussetzungen der Untersuchung.

Voraussetzung für diese Untersuchung war die Kenntnis der Acetylprodukte (II bis VI, siehe Tabelle 1) der opt.-akt. Carbinolbase (I), an welchen sieben verschiedene möglich sind. Fünf davon wurden dargestellt.

⁷ *Kenyon*, Nature (London) 148, 196 (1941); Chem. Zbl. 1942 II, 2687.

⁸ *J. Kenyon* und *Phillips*, J. chem. Soc. London 123, 44 (1923); 127, 399 (1925). — Vgl. auch *Freudenberg*, Stereochemie, S. 896. Deuticke. 1930.

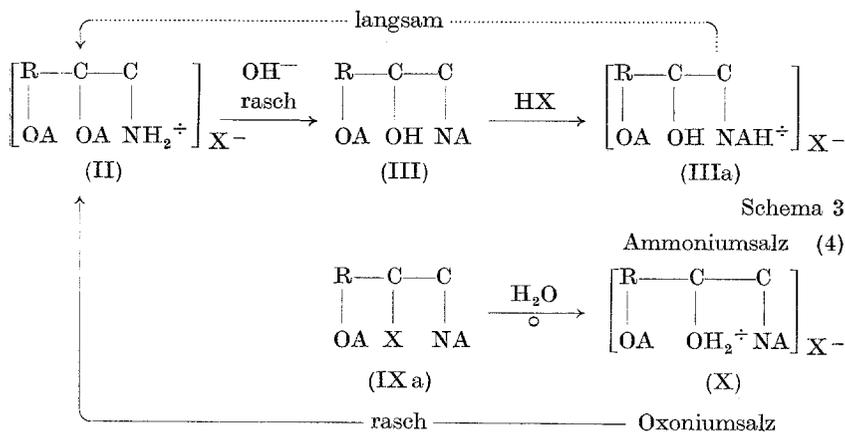
Tabelle 1. Konstanten der Base (I) und ihrer Acetylderivate Formeln II bis VI.

Abgekürzte Formeln	R—C—C O O N	Schmp. Base	Schmp. HCl	$[\alpha]_D$
(I)	H H H	177°	143°	Hydrochlorid in W — 47° (W) (— 56° auf Base ber.)
(II)	A A A	—	145°	— 69° (W)
(III)	A H A	76°	—	— 15° (M)
(IV)	H A H	—	175°	— 69° (W)
(V)	H H A	175°	—	— 48° (M), — 48° (Py)
(VI)	A A A	Öl	—	— 46° (M), — 57° (Py)

Über die Darstellung dieser Acetylprodukte und deren gegenseitige Verknüpfung wurde in der vorhergehenden Mittlg.¹ berichtet. Die davon hier interessierenden Ergebnisse sind:

1. Bei keiner der beobachteten Reaktionen am Carbinolhydroxyl der Base I [Acetylierung, Partial- oder Totalverseifung zum Ausgangsmaterial Carbinolbase (I), Acetylwanderung $O \rightarrow N$] wurde ein *Konfigurationswechsel* beobachtet.

2. Über die Beziehungen zwischen den beiden Diacetylderivaten, dem Methylaminomethyl-3-acetoxyphenylcarbinol-acetat (II) und dem N-Acetylmethylaminomethyl-3-acetoxyphenylcarbinol (III) hinsichtlich des Eintrittes von Acetylwanderungen $O \rightarrow N$ und $N \rightarrow O$, unterrichtete folgendes Schema (3):



R = C₆H₄ (m)

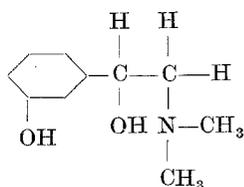
A = CH₃CO

Ad IX a $\left\{ \begin{array}{l} \text{X} = \text{Halogene (Cl)} \\ \text{(in isomerer p-Reihe dargestellt,} \\ \text{siehe unten Formel XII),} \\ \text{X} = \text{O} \cdot \text{SO}_2 \cdot \text{CH}_2\text{COOR} \\ \text{bei hier beschriebener I-Umkehr-} \\ \text{Reaktion angenommen.} \end{array} \right.$

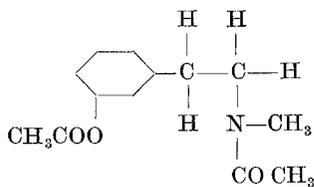
Das Diacetylderivat II ist nur in Form von Salzen beständig, und in Salzform aus wäßriger Lösung über das in Essigester lösliche Pikrat isolierbar, welches wieder mit ätherischer Salzsäure in das II-Chlorhydrat verwandelt werden kann. (Bei unvorsichtiger Behandlung tritt Verseifung des phenolischen Acetylrestes ein und es resultiert IV, das Monocarinolacetatchlorhydrat.)

Das Diacetylderivat II (und ähnlich das Monoacetylderivat IV) erleiden mit Alkalien eine rasche, in Pufferlösungen ($p_H = 7$) eine langsame Acetylumlagerung O \rightarrow N zu den nicht mehr basischen isomeren Diacetaten (III) bzw. (V). Eine Reversion der Acetylwanderung (N \rightarrow O) am Diacetat (III \rightarrow II) zu erzielen, wie sie an weniger gegen Verseifung empfindlichen Substraten beschrieben wurde, gelang uns durch schonende Mineralsäureeinwirkung (20°, kurze Zeit) nicht. Es wurde ein kristallines Chlorhydrat gewonnen, in welchem wir auf Grund der starken Hydrolyse in Wasser ein Addukt vom *Ammoniumtyp* der Formel (IIIa) annehmen. Auch Sulfoessigsäure, die wie gezeigt wird, das invertierende Agens der hier untersuchten Reaktion vorstellt, vermag in wäßriger Lösung bei Zimmertemperatur am Diacetat III keine Acetylwanderung N \rightarrow O zu bewirken (vgl. Vers. 11 im exper. Teil). Nach *Welsh*⁹ vollzieht sich die Umlagerung (IIIa)-ähnlicher Addukte in saurer Lösung bei 20° im Laufe von Tagen, in Substanzschmelze bei 100° aber rasch.

Weiterhin wurde für die vorliegende Untersuchung die in voriger Arbeit erwähnte Verbindung, das (+)-Dimethylaminomethyl-3-oxyphenylcarbinol VII¹ und die dem Diacetat III entsprechende Desoxyverbindung, das O,N-Diacetat des 3-Oxyphenyl-methyl-äthylamin (VIII), benötigt. Letzteres wurde aus dem in einer früheren Mitteilung¹⁰ beschriebenen 3-Acetoxyphenyl-methyl-äthylamin dargestellt (Vers. 14).



VII



VIII

Untersuchung der Umkehrreaktion.

Die Untersuchung der Umkehrreaktion ergab das im folgenden darzustellende Reaktionsbild, welches sich zum Großteil auf *präparative* Beweise gründet, unseres Erachtens das Geschehen richtig wiedergibt, in einzelnen Punkten aber noch hypothetischen Charakter besitzt.

⁹ *Welsh*, J. Amer. chem. Soc. **69**, 128 (1947).

¹⁰ 5. Mittlg., Mh. Chem. **78**, 82 (1947).

Zur Aufarbeitung der Inversionsversuche: Zur Gewinnung noch *acetylierter Zwischenprodukte* wurde der Eindampfrest der anhydrischen Phase nicht sauer verseift, sondern in Wasser aufgenommen. Aus solchen kongosauer reagierenden Lösungen lassen sich durch Alkalisieren mit Soda bereits *invertierte*, noch acetylierte Derivate der Base zur Abscheidung bringen, falls mit mindestens 1 Mol Schwefelsäure (Sulfoessigsäure) in Essigsäureanhydrid bei mindestens 100° gearbeitet worden war. Als Hauptprodukt wurde kristallines III erhalten, daneben das Triacetat VI oft beobachtet. Es ist anzunehmen, daß beide Verbindungen aus in saurer Lösung vorliegendem II-Salz durch Alkalisieren hervorgehen, VI infolge zusätzlicher Acetylierung durch nicht restlos entferntes Essigsäureanhydrid (vgl. Modellversuche vorige Mittlg.).

Bei Versuchen hingegen, die zu *keiner Inversion* führten [katalytische Mengen Schwefelsäure in der *Hitze* (Vers. 1), molare Mengen Sulfoessigsäure-Essigsäureanhydrid in der *Kälte* (Vers. 6)], wurde bei ähnlicher Aufarbeitung *nur* das peracetylierte Basenderivat VI nachgewiesen. Das heißt: die normale Acetylierung ohne Inversion zeigt auch hinsichtlich der Reaktionsprodukte Unterschiede gegenüber der Acetylierung unter Inversion. Die im Beispiel der Patentanmeldung erwähnte *Kochung* des Eindampfrückstandes mit *verd. Schwefelsäure* ist somit nicht für den Eintritt der Inversion nötig. Zur Erzielung acetylfreier Produkte genügt sogar das Kochen der sauer reagierenden wäßrigen Lösung des Eindampfrestes allein.

Die experimentellen Ergebnisse, auf Grund welcher eine Beantwortung der drei obenerwähnten Punkte des Untersuchungszieles versucht wird, seien folgend gegliedert:

1. Ermittlung des invertierenden Agens;
2. konstitutionelle Vorbedingungen der Reaktion;
3. Konstitution des ersten, in *wäßriger* Phase stabilen Zwischenproduktes (XI) und ungefährer Zeitpunkt der Inversion;
4. Reaktion des in der *anhydrischen* Phase gebildeten Zwischenproduktes (IX) mit Wasser und seine Konstitution;
5. Wahrscheinlichkeitsbeweis für den Ort des Konfigurationswechsels in der Reaktionsfolge (+)-Base I \rightarrow IX \rightarrow X \rightarrow XI \rightarrow (—)-Base I (vgl. Formelübersicht zur Umkehrreaktion).

1. Invertierendes Agens ist Schwefelsäure in Essigsäureanhydrid bzw. die aus diesen Komponenten sich bildende *Sulfoessigsäure*, welche, in mindestens *molaren* Mengen angewendet, den Eintritt der Reaktion, beginnend bei Temperaturen von über 100°, hervorruft. (Vielleicht ist jedoch als eigentliche Reaktionsform ein aus Sulfoessigsäure und Essigsäureanhydrid sich bildendes Anhydrid anzunehmen.)

Beweisende Versuche. Ein durch Kochen von I-Base mit Essigsäureanhydrid und *katalytischen* Mengen Schwefelsäure gemachter Versuch ergab

bei alkalischer Aufarbeitung das ölige, nicht invertierte Peracetylprodukt VI, das mit verd. Schwefelsäure zu unverändertem I verseifbar ist (Vers. 1, gleichzeitig erneuter Beweis für die konfigurative Beständigkeit von I bei normaler Veresterung und Verseifung). — Eine analoge Versuchsanordnung mit 1 Mol Schwefelsäure ergibt jedoch bei alkalischer Aufarbeitung kristallisiertes III in invertierter Form, neben wenig invertiertem VI (Vers. 2). — Weitere Steigerung der Schwefelsäuremenge bis zu 2 Mol ändert nicht wesentlich Reaktionsbild und Ausbeute. Mit 1 Mol Schwefelsäure wird somit ein gegen weitere Säurezugabe stabiles Zwischenprodukt gebildet (Vers. 3). — Konz. Schwefelsäure allein bei 20° vernichtet die opt. Aktivität der Base, unentschieden blieb, ob durch Racemisation oder Vernichtung des Asymmetrie-zentrums (Vers. 4, vgl. auch Racemisation von Octanol-2-acetat in Eg. durch konz. H₂SO₄).¹¹

Als nächstes wurde bewiesen, daß als eigentliches Agens der Walden-Umkehr *Sulfoessigsäure* HO₂S·CH₂·COOH, die sich nach *Stillich*¹² aus Essigsäureanhydrid und konz. Schwefelsäure sehr leicht bildet, an Stelle dieser wirkt; denn in dem mit Wasser aufgenommenen Eindampfrest des Reaktionsproduktes konnte einerseits Sulfoessigsäure als *Barium- oder Strontiumsalz* in Ausbeuten über 70% gefunden werden (Vers. 2 und 13), andererseits bewirken sowohl Essigsäureanhydrid-Schwefelsäuregemische, die bis zum Verschwinden der SO₄''-Reaktion (nach W-Aufnahme), also bis zur Bildung einer Schwefelsäure-Essigsäureanhydridverbindung^{12a} erhitzt waren (Vers. 5), als auch nach *Stillich* hergestellte kristalline Sulfoessigsäure in Essigsäureanhydridlösung die Inversion, allerdings nicht ohne Wärmezufuhr (Vers. 6 und 7). *Sulfoessigsäure* oder ein uns nicht bekanntes Reaktionsprodukt derselben mit Essigsäureanhydrid ist somit das *essentielle Agens* und die Inversion nicht an die Bildung der Sulfoessigsäure gebunden.

2. *Konstitutionelle Vorbedingungen der Inversion.* Es zeigte sich, daß die Reaktion auf Phenylalkanolamine mit *sekundärer* (und vermutlich *primärer* Aminogruppe) beschränkt ist. Phenylalkanolamine mit *tertiärer* Aminogruppe lassen sich nicht invertieren. — Acetylderivate der Base I wie das Diacetat III und das Triacetat VI, sind wie die Base selbst invertierbar. Die zur Inversion führende Reaktion ist also nicht an einen Acetylierungsvorgang der Methylaminogruppe oder des Seitenkettenhydroxyls gebunden.

Beweisende Versuche. Der unter gleichen Bedingungen wie an der Methylaminobase (I) vorgenommene Versuch der Inversion des (+)-Dimethylaminomethyl-3-oxyphenylcarbinols (VIII) mit *tertiärer* Aminogruppe liefert das nicht invertierte Ausgangsmaterial mit einem gewissen Verlust an opt. Reinheit zurück (Vers. 10). Als naheliegende Erklärung sei angenommen, daß bei dem Carbinol mit *tertiärer* Aminogruppe (VII) die Sulfoessigsäure salzartig gebunden und so der Reaktion entzogen wird. Dies ist bei dem Methylaminocarbinol (I) wahrscheinlich deshalb nicht möglich, weil es — wie Modellversuche der vorigen Mittlg.¹ zeigen — mit Essigsäureanhydrid äußerst rasch zuerst zum nicht mehr basischen N-Acetylderivat (V) reagiert. —

¹¹ J. Kenyon, Nature (London) 148, 196 (1941).

¹² *Stillich*, J. prakt. Chem. (2) 73, 538 (1906); Ber. dtsch. chem. Ges. 38, 1245 (1905).

^{12a} W. Schneider, Ber. dtsch. chem. Ges. 54, 2289 (1921).

Versuche, die Inversion der Dimethylaminobase durch Umsatz mit 2 Mol Schwefelsäure in Essigsäureanhydrid zu erzielen, konnten leider nicht mehr durchgeführt werden.

Die Inversion der völlig oder teilweise acetylierten Carbinolderivate (III) und (VI) ist in den Vers. 8 und 9 beschrieben. Die alkalisch gemachte Aufarbeitung des Vers. mit dem Diacetat III lieferte *invertiertes* Ausgangsmaterial III, was ein besonders paradoxes Reaktionsbild ergibt. Da bei der durch Soda in der Kälte erfolgten Abscheidung von III keine Verseifung einer *normalen* Estergruppe anzunehmen ist, hat es den Anschein, als ob eine Inversionsreaktion ohne Substitutionsreaktion erfolgt sei!

3. *Konstitution des ersten in wäßriger Phase stabilen Zwischenproduktes XI und (ungefährer) Zeitpunkt der Inversion. Die Stabilität des in anhydrischer Phase gebildeten Zwischenproduktes (IX).* a) Das erste in wäßriger Phase stabile Reaktionsprodukt ist das *sulfoessigsaurer Salz des invertierten O-Diacetylderivats (XI)* (Methylaminomethyl-3-acetoxyphenylcarbinolacetat).

b) Die Inversion muß in der anhydrischen Phase der Reaktionsfolge oder beim Lösen des Trockenrestes derselben (IX) in Wasser von 20° stattfinden.

c) Das Zwischenprodukt IX ist enorm feuchtigkeitsempfindlich und nur in absol. Lösungsmitteln, wie Aceton und Chloroform, einigermaßen stabil.

Beweisende Versuche. a) Aus der wäßrigen Lösung des Eindampfestes sind nach opt. verfolgter, beendeter Drehungsänderung (siehe unten) durch Essigester keine erfahrungsgemäß mit diesem Lösungsmittel leicht extrahierbaren N-Acetylverbindungen, wie III, V, VI, zu gewinnen. Sodalösung fällt hingegen in zirka 60% Ausbeute opt. reines invertiertes O,N-Diacetat III. Diese Verbindung muß sich daher aus einer *primär* in der wäßrigen Lösung vorhandenen O-Diacetylverbindung (II) der Base im Zuge der Acetylwanderung O → N gebildet haben. Das Anion der II-Base ist Sulfoessigsäure (Vers. 13).

Das Vorliegen von II-Sulfoacetat in der wäßrigen Lösung ist bewiesen durch Ätherextraktion einer mit Na-Pikrat versetzten Lösung bei p_H 2 und Umwandlung des Rohpikrates in das opt. reine invertierte O-Diacetylhydrochlorid II, in einer Ausbeute von 45%. Die gewählten Versuchsbedingungen schließen Acetylierungen oder Acetylverschiebungen aus (Modellvers. 11, 11a und Vers. 12).

Diese Kenntnis der Natur des in *wäßriger* Lösung stabil vorliegenden Reaktionsproduktes XI läßt aber keinen Rückschluß auf die Konstitution des im Eindampfest (anhydrische Phase) vor der Wasserbehandlung vorliegenden *Zwischenproduktes IX* zu.

b) Es gelang nun nicht, dieses Zwischenprodukt (IX) in definierter Form zu isolieren, was seinen Grund in seiner gleich näher zu besprechenden enormen *Feuchtigkeitsempfindlichkeit* haben dürfte. Der harzartige, in hydroxylhaltigen Lösungsmitteln, Chloroform und Aceton leicht lösliche Eindampfest konnte aus wasserfreien organischen Lösungsmitteln nur amorph umgefällt werden. Die Feuchtigkeitsempfindlichkeit des Zwischenproduktes wurde durch die wichtige Beobachtung erkannt, daß die *Auflösung* des Trockenrestes der

anhydrischen Reaktionsphase in *Wasser* von einem *markanten und raschen Wechsel des Drehwinkels* von (+) auf (—) begleitet ist. Der Drehsinn ist anfangs gleichsinnig mit dem eingesetzten Ausgangsmaterial (die zeitliche Änderung des Drehwinkels entspricht einer Reaktion erster Ordnung, siehe Abb. 1). Das bedeutet somit: Die Auflösung des Trockenrestes in Wasser stellt eine chemische Reaktion (Hydrolyse), und zwar wahrscheinlich einen Angriff direkt auf das Asymmetriezentrum vor. — Weil die erste in wäßriger Lösung stabile Verbindung (XI) bereits invertiert ist, muß die während des Auflösens erfolgte Reaktion ident mit der zweiten der beiden zu einer *Waldenschen Umkehr* gehörenden Reaktionen sein. Wahrscheinlich ist sie mit der Konfigurationsänderung selbst ident (siehe unten).

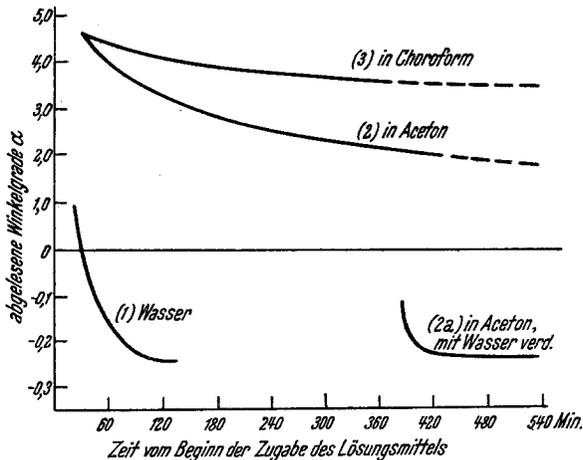


Abb. 1. Stabilität des Zwischenproduktes IX in Chloroform, Aceton und Wasser.

Der Versuch zeigt folgendes: Die kohlegeklärte wäßrige Lösung des Eindampfrestes einer (+)-I-Baseninversion zeigt 20 Min. nach Beginn der Wasserzugabe einen von $+1^\circ$ binnen 5 Min. auf 0° fallenden Drehwinkel, der unter Vorzeichenänderung nach etwa 150 Min. den Endwert von $-2,37^\circ$ erreicht. Nach dieser Zeit sind aus der wäßrigen Lösung nur mehr Derivate der (—)-Base zu isolieren (Vers. 12).

c) *Stabilität des anhydrischen Zwischenproduktes (IX) in möglichst wasserfreien organischen Lösungsmitteln (Aceton, Chloroform)*. Diese dürfte durch deren Feuchtigkeitsgehalt bedingt sein und der im Vergleich zur wäßrigen Lösung sich stark verlangsamende Abfall des Drehvermögens dürfte dem Verbrauch der in das ursprünglich trockene Lösungsmittel im Zuge der Klärungsmaßnahmen gelangten Feuchtigkeit entsprechen.

Der Versuch zeigt folgendes: Wird der Eindampfrest statt in Wasser in absolutem Aceton aufgenommen, so zeigt sich ein höherer Drehwinkel $\alpha = +4,5^\circ$ desselben Sinnes und ebenfalls ein Absinken desselben, das aber beträchtlich *langsamer* ist als in wäßriger Lösung. Verdünnt man aber eine Probe der nach 3 Stunden noch $+2^\circ$ zeigenden Lösung mit Wasser, so beobachtet man sofort eine (—)-Drehung, die sich rasch vergrößert und innerhalb weniger Min. den konstanten Endwert von -2° zeigt (eine Überschlagrechnung zeigt, daß der Wassergehalt in mehr als 99%igem Aceton

genügen würde, um die völlige Inversion des angesetzten Materials durchzuführen, Vers. 14). Optisch, das heißt also auch chemisch stabiler scheint der Sulfonester in reinstem (auch alkoholfreiem) Chloroform zu sein; man beobachtet einen (+)-Anfangswert von ungefähr gleicher Höhe wie in Aceton, der nur eben merklich sich ändert (Vers. 15 und Abb. 1).

4. a) *Die Konstitution des anhydrischen Zwischenproduktes (IX) und*

b) *Mechanismus seiner Hydrolyse und Umlagerungsreaktion zu (XI), dem in wäßriger Lösung stabilen invertierten Acetylderivat.* a) Das Zwischenprodukt IX muß an seinem Asymmetriezentrum einen Substituenten tragen, dessen Reaktivität die einer Carbinolhydroxyl- oder einer Carbinol-Carbonestergruppe weit übersteigt. Die wahrscheinlichste und mit den exper. Tatsachen am besten zu vereinbarende Annahme ist, daß das Zwischenprodukt IX einen *Sulfonsäureester* der Carbinolgruppe mit der Sulfonsäurefunktion der Sulfoessigsäure vorstellt. Die Methylamino-Gruppe liegt sicher in acetylierter Form vor, der Zustand der Carbonsäurefunktion der Sulfoessigsäure (frei oder acetyliert) ist unsicher.

Die exper. Beweise sind neben der obenerwähnten, schon bei 20° vor sich gehenden Hydrolyse vor allem der Befund, daß es durch Anwendung denkbar milder *Hydrogenolysebedingungen* (wasserfreie Acetonlösung, Pd-Mohr, 20°) gelingt, das Zwischenprodukt IX in das kein Asymmetriezentrum mehr besitzende *Desoxyderivat*, das O,N-Diacetat des 3-Oxyphenyläthyl-N-methylamins (VIII), und Sulfoessigsäure zu spalten (Vers. 14a). Das Vergleichspräparat VIII wurde seinerzeit aus *rac.* Diacetathydrochlorid (II) durch Hydrierung unter *schärferen* Bedingungen und anschließende Acetylierung gewonnen.¹⁰ Fremde und eigene Erfahrungen zeigen,¹⁰ daß die katalytische Ablösung der Carbinolhydroxylgruppe zu einem Desoxykörper nur an einer Carbinol-Estergruppe leicht durchführbar ist, unter welchen Mineralsäureester besonders hohe Reaktivität zeigen. Durch die geschilderte Bildungsweise der Verbindung (VIII) ist einerseits also der Nachweis der *Acetylmethylaminogruppe* in (IX) mit Sicherheit erbracht, der vornehmlich sich auf die Leichtigkeit der Hydrolysereaktion sich gründenden Annahme des *Vorliegens einer Sulfonestergruppe* am Carbinol jedoch eine neue Stütze zugesellt.

Über die Verseifbarkeit von Estern der Sulfonsäurefunktion der Sulfoessigsäure selbst liegen leider keine verwendbaren Angaben vor. Ester aliphatischer Alkohole der Methansulfonsäure werden durch heißes Wasser leicht verseift.¹³ Toluolsulfonsäureester des Benzylalkohols und Phenylmethylcarbinols sind so reaktiv, daß sie kaum rein zu erhalten sind.¹⁴ Diese Angaben stehen also in gutem Einklang mit der hier geäuß-

¹³ *Billeter*, Ber. dtsh. chem. Ges. **38**, 2018 (1905).

¹⁴ *Medwedew*, Ber. dtsh. chem. Ges. **65**, 131 (1932). — *Kenyon*, J. chem. Soc. London **1933**, 174. — *Földi*, Ber. dtsh. chem. Ges. **60**, 662 (1927).

ten Annahme. Daß an einem weiterhin vergleichbaren sauren *Carbinol-Schwefelsäureester* des Ephedrins¹⁵ eine bedeutend erhöhte Beständigkeit gegen Hydrolyse beobachtet wurde, dürfte mit dessen Zwitterioncharakter (basische Methylaminogruppe) zusammenhängen.

b) *Mechanismus der Hydrolyse und Umlagerungsreaktion.* Verbindung der Körper (+)-IX und (—)-XI.

Dieser Übergang hat die Hydrolyse der Sulfonestergruppe und eine Acetylverschiebung $N \rightarrow O$ zum Inhalt. Es sei hier als wahrscheinlichst angenommen, daß als Primärprodukt der Hydrolyse ein instabiles Oxoniumsalz (X) auftrete, welches sich *rasch* in das sicher nachgewiesene Ammoniumsalz (XI) unter Acetylverschiebung umwandelt. Der hypothetisch angenommene Übergang (IX) \rightarrow (X) entspricht in der Terminologie *Ingolds* einer Unterart des SN_2 -Mechanismus (Substitutionsreaktion, nucleophil, bimolekular), welcher nach den bedeutenden Untersuchungen dieses Forschers und seiner Mitarbeiter *immer* mit einer *Walden*-Inversion verbunden ist.¹⁶

Als Analogiereaktion sei einer der für die Hydrolyse eines opt.-akt. Alkylchlorids in Betracht gezogenen Reaktionsmechanismen genannt:



Reaktionen dieses Typs werden durch ionisierende Medien stark beschleunigt.¹⁶ Mit diesen Tatsachen steht die von uns gefundene Abhängigkeit der Stabilität des Zwischenproduktes vom Lösungsmittel (Chloroform, Aceton, Wasser) in bestem Einklang. Wir glauben deshalb, daß die oben (Schema 3) erwähnten erfolgten Versuche, bei kurzer Reaktionsdauer und 20° unter dem Einfluß von Säuren eine Acetylwanderung $N \rightarrow O$ an dem O,N-Diacetylderivat (III) durchzuführen, keinen Einwand gegen eine in Analogie zum Schema 4 vorgenommene Formulierung vorstellen; ebensowenig unsere bisher erfolglosen Versuche, eine der Verbindung (X) analoge Chlorverbindung (IXa, Schema 3, $X = Cl$) darzustellen, die eine große Labilität aufweisen sollte. In noch nicht abgeschlossenen Versuchen in der isomeren 4-Oxyphenylalkanolaminreihe (Sympatol)¹⁷ gelang es uns, eine kristallisierte Verbindung zu erhalten, der wir mit Vorbehalt die Konstitution eines analogen Chlorderivats (XII), *rac.* Acetylmethylamino-4-acetoxyphenylehormethan, zuteilen möchten. Diese benzollösliche, sehr instabile Verbindung geht nun tatsächlich durch Feuchtigkeitseinfluß (Hydrolyse und Acetylwanderung $N \rightarrow O$) in das durch eine frühere Arbeit¹⁸ bekannte, benzol-

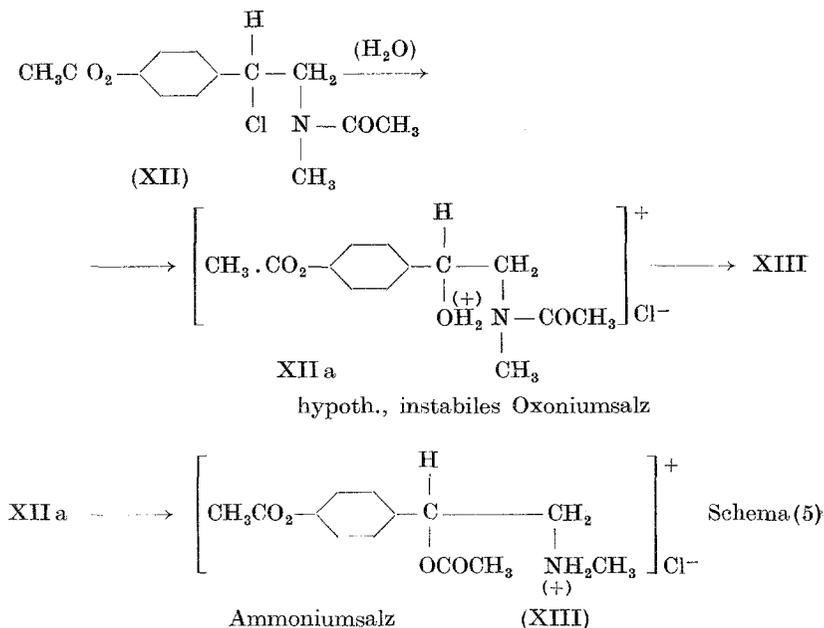
¹⁵ *Emde*, *Helv. chim. Acta* **12**, 402 (1929).

¹⁶ *Hughes*, *Trans. Faraday Soc.* **248**, 604 (1941).

¹⁷ Unveröffentlichte Versuche mit *W. Koller*.

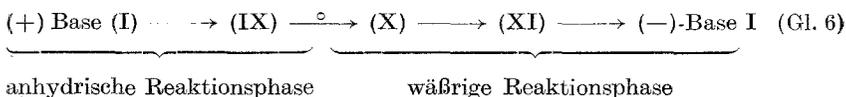
¹⁸ *3. Mittlg.*, *Mh. Chem.* **77**, 386 (1947).

unlösliche O-Diacetylchlorhydrat, das Methylaminomethyl-4-acetoxyphenylcarbinol-acetat-hydrochlorid (XIII), über. Dafür sei folgende hypothetische Formulierung gebracht:



Sollte unsere Annahme bezüglich von XII und seiner Umwandlung in XIII richtig sein, so wäre die für die Umkehrreaktion gemachte Hypothese, nach welcher sich aus einer Verbindung vom Typ IX und Wasser sich ein rasch umlagerndes *Oxoniumsalz* bildet, aus dem O,N-Diacetylderivat (III) und Mineralsäure ein sich langsam umlagerndes, isomeres *Ammoniumsalz*, weitgehend gesichert (Schema 3 und Formelübersicht 6 zur Umkehrreaktion).

5. *Wahrscheinlichkeitsbeweis für den Ort des Konfigurationswechsels in der Reaktionsfolge:*



Das Auftreten einer Umkehr des Drehvermögens in einer zur Ausgangsverbindung wieder zurückführenden Reaktionsfolge ist möglich bei einmaligem, allgemein ungeradzahligem Konfigurationswechsel. Der Einfachheit halber sei ein *einmaliger* Wechsel angenommen (= ein einziges Zwischenprodukt der *Walden*-Inversion). Ein strenger Beweis für den *Ort* des Wechsels ist nun bekanntlich nur dann erbracht, wenn

es gelingt, das Zwischenprodukt der Inversionsreaktion aus dem einen Antipoden auf eine Weise zu bilden oder in den anderen Antipoden überzuführen, bei welcher ein Konfigurationswechsel infolge sicher erscheinender Nichtberührung des Asymmetriezentrums ausgeschlossen ist. Diese Beweisführung erscheint im hier betrachteten Beispiel wegen der *Labilität* des Zwischenproduktes und der unbekanntenen Natur des eigentlich in Reaktion tretenden Sulfoessigsäurederivats kaum durchführbar.

Statt dessen sei ein Wahrscheinlichkeitsbeweis für den Ort des Konfigurationswechsels gebracht, der als erste Prämisse die eingangs (Schema 2) erwähnte Inversion des Milchsäureäthylesters benützt. Das dem Milchsäureäthylester sicher konfigurationsgleiche Toluolsulfonesterderivat zeigt gleiches Vorzeichen der Drehung wie das Ausgangsmaterial. Gleiches Vorzeichen wie die eingesetzte Carbinolbase (I) zeigt nun auch das Sulfoessigsäureesterderivat (IX) der anhydrischen Reaktionsphase. — Als zweite Prämisse diene: Die Umwandlung des Sulfoessigsäureesterderivats (IX) durch Wasser in das darin stabile, salzartige O-Diacetylderivat (XI) der Carbinolbase kann unseres Erachtens am besten über das Oxoniumsalz (X) als Zwischenprodukt formuliert werden. Zu IX \rightarrow X analoge Hydrolysereaktionen verlaufen aber erfahrungsgemäß unter Inversion.

Daraus läßt sich folgender Schluß ziehen: die Carbinolbase (I) und das in anhydrischer Phase angenommene Sulfoessigsäureesterderivat (IX) sind konfigurationsgleich und der die Inversion anzeigende Kreis Pfeil ist — die Sicherheit obiger Prämissen vorausgesetzt — zwischen (IX) und (X) zu setzen [Gl. (6) und Formelübersicht zur Umkehrreaktion]. Der in anhydrischer Phase gebildete Sulfonester IX ist darnach als *eigentliches Zwischenprodukt* der Waldenschen Umkehr anzusehen, deren unter den mildesten Bedingungen durch Wasser bei 20° hervorgerufener Ablauf vor dem Beobachter am Polarisationsapparat in wenigen Min. vorüberzieht.

Reaktionsbedingungen (s. Formelübersicht S. 543).

I \rightarrow IX: In Egan. mit 1 Mol H_2SO_4 oder 1 Mol $HO_3S \cdot CH_2COOH$ über 100°.

IX \rightarrow VIII: Hydrogenolyse von roh. IX in Aceton am Pd-Mohr bei 20°.

IX \rightarrow X \rightarrow XI: Aufnahme des Eindamprestes in Wasser von 20° (Umkehr des Drehungssinnes).

XI \rightarrow I: Verseifung der Acetylgruppen bei saurem Eigen-pH und 100°.

XI \rightarrow III: Sodafällung des in Wasser aufgenommenen Eindamprestes, 20°.

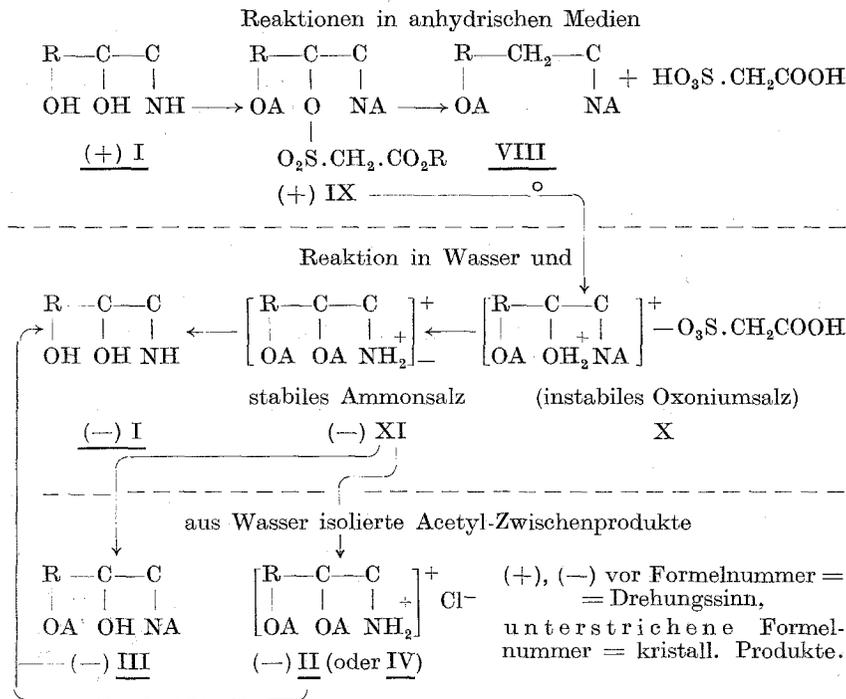
XI \rightarrow II: Über das mit Äther extrahierte (in schwach saurem Medium gefällte Pikrat) und dessen Zerlegung mit Äther — HCl, 20°.

XI \rightarrow IV: Entsteht bei weniger schonender Zerlegung des Pikrats.

II \rightarrow I: Mineralsaure Verseifung der Acetylgruppen bei 100°.

III \rightarrow I: Dasselbe.

Formelübersicht zur Umkehrreaktion.



Experimenteller Teil.

Versuche zu Abschnitt 1. Ermittlung des invertierenden Agens.

Die Bedeutung der konz. Schwefelsäure in der Reaktion nach *H. Legerlotz*. Bezüglich der Drehwerte von I-Base und Chlorhydrat vgl. vorangehende Mittlg.¹

Versuch 1. 2,5 g (+)-Base (I) wurden in 12,5 ccm Essigsäureanhydrid gelöst und 0,1 bis 0,15 ccm konz. Schwefelsäure zugegeben. Nach 1stündigem Rückflußkochen wurde bei 12 mm und anschließend 1 mm Hg und 100° der Eindampfrest hergestellt. Nach Zugabe von etwas Wasser und 10 ccm Sodalösung schied sich ein Öl ab, welches mit heißem Essigester aufgenommen wurde. 3,93 g Extrakt, welcher im Hochvak. bei einer Luftbadtemp. von 160 bis 180° destilliert wurde, weil Kristallisationsversuche keinen Erfolg brachten. Das Destillat (3,42 g) muß nach Sinn und Größe der Drehung nicht invertiertes Triacetylderivat der Base (VI) vorstellen. $[\alpha]_D^{20} = +40,6^\circ$ (0,1621 g ad 10 ccm Methanol, 1-dm-Rohr, $\alpha_D = +0,66^\circ$). — Überführung in (+)-I-Base: 3,26 g Öl wurden mit 10 ccm 2 n H₂SO₄ 3 1/2 Stdn. erhitzt, 4 ccm Ammoniak zugegeben und die Lösung im Vak. eingeeengt. Auf Zugabe von weiteren 10 ccm NH₃ schied sich die Base aus. Das isolierte Rohprodukt wurde aus Alkohol umgelöst. Nach Schmp. und Drehung liegt nicht invertiertes Ausgangsmaterial vor. Schmp. 168 bis 171°. $[\alpha]_D^{23} = +48,8^\circ$ (0,198 g Sbst. mit 1,2 ccm 1 n HCl ad 10 ccm Wasser).

Versuch 2. 2,5 g (+)-Base wurden in 12,5 ccm Essigsäureanhydrid gelöst, mit der kalt bereiteten Auflösung von 1,5 g konz. H_2SO_4 in 5 ccm Essigsäureanhydrid versetzt und 1 Stunde rückflußerhitzt. Der wie im vorigen Beispiel hergestellte Eindampfrest wog 5,57 g und erwies sich im Wasser als leicht löslich mit kongosaurer Reaktion. 5,29 g des Harzes wurden mit 16 ccm 10%iger Sodalösung übergossen, wobei schwach alkalische Reaktion erreicht wurde. Nach Zugabe von weiteren 6 ccm Sodalösung trat Trübung und kristalline Abscheidung ein. Man isolierte 2,26 g Kristalle (gewaschen mit Eiswasser und im Vak. getrocknet), welche nach Schmp. und Mischprobe (75 bis 78°) sich als ident mit (—)-Acetyl-methylaminomethyl-3-acetoxyphenyl-carbinol (III) erwiesen. Auch die Drehung stimmte damit überein. $[\alpha]_D^{22} = -14,97^\circ$ (0,4348 g ad 10 ccm Methanol, 1-dm-Rohr, $\alpha_D = -0,65^\circ$).

Unter Anrechnung der Totalmenge an Reaktionsharz wurden somit 64% d. Th. an invertierter O,N-Diacetylverbindung erhalten. — In den Mutterlaugen der Fällung ließen sich bei kongosaurer Reaktion Spuren von Sulfat fällen, hingegen bei schwach alkalischer Reaktion und Zugabe von Bariumchlorid und 95%igem Alkohol 2,98 g Bariumsulfacetat entsprechend zirka 65% d. Th.

Versuch 3. Mit 1,5 Mol H_2SO_4 . 2,5 g (+)-Base wurden mit 12,5 ccm Essigsäureanhydrid, 2,25 g konz. Schwefelsäure, gelöst in 7,5 ccm Essigsäureanhydrid, ohne starke Kühlung beim Beginn, jedoch sonst wie im vorigen Versuch beschrieben, zur Reaktion gebracht. Der Trockenrückstand wurde diesmal mit 43 ccm $\frac{1}{2}$ n HCl 1 Stde. am Rückflußkühler erhitzt. Die mit Kohle geklärte Lösung wurde mit 5 ccm konz. Ammoniak bis auf schwach lackmussaure Reaktion gebracht und im Vak. zum Sirup eingeeengt, welcher mit 10 ccm einer Auflösung von Chlorammon in konz. Ammoniak (160 g auf 500 ccm) die kristalline Base abschied. Die Rohfällung wurde isoliert und aus 15 ccm Wasser umgelöst. 1,66 g (67% d. Th.) (—)-Base vom $[\alpha]_D^{25} = -47,2^\circ$ (0,2061 g Sbst. mit 1,5 ccm 1 n HCl ad 10 ccm Wasser, 1-dm-Rohr, $\alpha_D = -1,184^\circ$, auf Chlorhydrat umgerechnet).

Ein ähnlicher Versuch mit 2 Mol Schwefelsäure ergab in einer Ausbeute von 79% eine Base vom Drehwert $[\alpha]_D^{25} = -45,7^\circ$ (auf Hydrochlorid umgerechnet).

Versuch 4. Einwirkung von konz. H_2SO_4 ohne Essigsäureanhydrid. 0,166 g (—)-Base wurden in 1 ccm konz. Schwefelsäure eingetragen und verrührt, bis nach kurzer Zeit Lösung erzielt war. Nach $\frac{1}{2}$ stündigem Stehen bei Zimmertemp. wurde der Ansatz in Eiswasser eingetragen und auf 10 ccm aufgefüllt. Es ließ sich darauf keine optische Aktivität mehr feststellen. — Zum Vergleich wurde dieselbe Menge Base in einem Gemisch von 1 ccm konz. Schwefelsäure ad 10 ccm Wasser gelöst, wobei ein Drehwert von $[\alpha]_D^{23} = -41,8^\circ$ (1-dm-Rohr, $\alpha_D = -0,85^\circ$, umgerechnet auf Hydrochlorid) festgestellt werden konnte.

Versuch 5. Inversionsversuch mit *nicht isolierter* Sulfoessigsäure. 3 g konz. Schwefelsäure und 10 ccm Essigsäureanhydrid wurden für sich auf -10° abgekühlt und dann unter ständiger Kühlung die Schwefelsäure zum Anhydrid gegeben, wobei die Temp. 0° nicht überstieg. Darnach wurde im Ölbad 3 Stdn. auf 75° erhitzt, wobei starke Braunfärbung eintrat. Eine Probe von 2 ccm wurde mit 10 ccm Wasser 1 Stde. Rückfluß-erhitzt. Es ließ sich nach dem Erkalten in der stark kongosauren Lösung kein Sulfation

mehr nachweisen, das heißt in 3stündigem Erhitzen von Essigsäureanhydrid und konz. Schwefelsäure wird letztere völlig umgesetzt.

5 g (+)-Base wurden mit 25 ccm Essigsäureanhydrid übergossen und eine wie im vorigen Versuch beschriebene und erhitzte Mischung von 3 g konz. Schwefelsäure und 10 ccm Essigsäureanhydrid zugegeben. Nach 1stündigem Erhitzen des Ansatzes am Rückflußkühler wurde der wie üblich hergestellte Trockenrest mit 10%iger Sodalösung alkalisiert und die essigesterlöslichen Anteile (7,07 g) im Hochvak. bei einer Luftbadtemp. von zirka 170 bis 200° isoliert. 4,34 g Öl vom $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -18,53^{\circ}$ (0,2428 g Sbst. ad 10 ccm Methanol, 1-dm-Rohr, $\alpha_{\text{D}} = -0,45^{\circ}$). In dem vermutlich ein Gemisch aus invertiertem Diacetylderivat (III) und Triacetylderivat (VI) vorstellenden Produkt konnten nach nochmaliger Hochvakuumdestillation und Kristallisation kleine Mengen des Diacetylderivates (III) nachgewiesen werden.

Versuch 6. Versuch mit kristallisierter Sulfoessigsäure, ohne Erhitzen. 2,5 g (+)-Base wurden in 12,5 ccm Essigsäureanhydrid gelöst und mit 2 g Sulfoessigsäure versetzt, wobei die Temp. stark anstieg. Man ließ über Nacht bei Raumtemp. stehen. Der schonend hergestellte Eindampfrestd wurde mit 50 ccm 10%iger Sodalösung und Essigester aufgenommen, wobei man noch die wäßrige Lösung mit Ammonsulfat sättigte. 2,33 g Öl, welches bei 160 bis 180° Luftbadtemp. im Hochvak. überging. 2,05 g Destillat, in welchem qualitativ kein Schwefel nachweisbar war, und welches nach seiner Drehung *nicht invertiertes* (+)-Triacetylderivat (VI) vorstellen muß. $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +46,8^{\circ}$ (0,1735 g Sbst. ad 10 ccm Methanol, 1-dm-Rohr, $\alpha_{\text{D}} = +0,81^{\circ}$).

Versuch 7. Versuch mit kristallisierter Sulfoessigsäure unter Erhitzen. Ein genau wie im vorigen Vers. gemachter, aber 1 Stde. im Bade von 140° rückflußerhitzter Ansatz ergab hingegen bei gleicher Aufarbeitung ein Hochvakuumdestillat, welches, nach der Drehung zu schließen, ein Gemisch von *invertiertem* Diacetylderivat (III) und Triacetylderivat (VI) vorstellt, wobei wie im Vers. 5 das Diacetylderivat aber überwiegt. $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -21,6^{\circ}$ (0,206 g Öl ad 10 ccm Methanol, 1-dm-Rohr, $\alpha_{\text{D}} = -0,45^{\circ}$).

Versuche zu Abschnitt 2. Konstitutionelle Vorbedingungen der Inversion.

Versuch 8. Inversion des (—)-O,N-Diacetylderivates (III). 2,51 g (—)-Diacetylderivat wurden mit 8,4 ccm Essigsäureanhydrid zu der Mischung von 1,05 g konz. Schwefelsäure und 4,34 ccm Essigsäureanhydrid gegeben und der Ansatz 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Die wie vorhin gemachte alkalische Aufarbeitung lieferte 1,07 g Kristalle, welche, aus Aceton-Äther umgelöst, 0,92 g vom Schmp. 79° und der Drehung von $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = +13,5^{\circ}$ (0,1849 g ad 10 ccm Methanol, 1-dm-Rohr, $\alpha_{\text{D}} = +0,25^{\circ}$) ergaben. Es liegt somit das invertierte O,N-Diacetylderivat (III) vor. Aus den Mutterlaugen des Kristallisats konnte nach Hochvakuumdestillation ein Öl erhalten werden, welches nach seiner Drehung ein Gemisch von der eben erwähnten Verbindung mit dem gleichfalls invertierten Triacetylderivat (VI) vorstellen dürfte. $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = +29^{\circ}$ (0,1754 g Öl ad 10 ccm Methanol, 1-dm-Rohr, $\alpha_{\text{D}} = +0,51^{\circ}$).

Versuch 9. Inversion des (—)-O,N-Triacetylderivats (VI). 2,85 g des amorphen (—)-Triacetylderivats, mit 8,5 ccm Essigsäureanhydrid übergossen, wurden nach der Zugabe von 0,98 g konz. Schwefelsäure und 3,3 ccm Essigsäureanhydrid 1 Stde. im Bad von 150° Rückfluß-erhitzt. Der Eindampfrestd (3,87 g Harz) wurde in Wasser leicht gelöst. Die deutlich kongosauer

reagierende Lösung gab an Essigester nur 0,16 g Substanz ab. Nach dem Alkalisieren der wäßrigen Lösung mit 10 ccm 50%iger Pottasche wurden hingegen durch Essigesterextraktion 2,10 g Rohprodukt erhalten, welche nach der Kristallisation aus Aceton-Äther 1,52 g Kristalle vom Schmp. 74° ergaben. Die Mischprobe und die Drehung bewiesen, daß noch nicht ganz reines invertiertes (+)-O-Diacetylderivat (III) vorliege. $[\alpha]_D^{24} = +10,44^\circ$ in Methanol.

Versuch 10. Inversionsversuch am (+)-Dimethylaminomethyl-3-oxyphenylcarbinol (VIII). 2,5 g (+)-Base ($[\alpha]_D^{20} = +64,65^\circ$) wurden in 11 ccm Essigsäureanhydrid fast gelöst und ein eiskaltes Gemisch von 1,76 g konz. Schwefelsäure und 4 ccm Essigsäureanhydrid zugesetzt. Nach Istündigem Erhitzen auf 160° Badtemp. wurde der Trockenrest im Vak. hergestellt und dieser zur Verseifung mit 15 ccm 2,3 n Schwefelsäure 2 Stdn. im Bade von 130° Rückfluß-erhitzt. Die klare braune Lösung wurde mit Ammonsulfat gesättigt, mit konz. Ammoniak alkalisiert und mit Äther umgeschüttelt. Aus der Ätherlösung wurde die Base in verd. Schwefelsäure getrieben und aus dieser wäßrigen Lösung durch Alkalisieren wieder mit Äther aufgenommen. 2,48 g amorphe Base, welche aus Äther-Petroläther 1,27 g Kristalle ergab. Nach Schmp. und Drehung enthält diese Fraktion eine Verunreinigung an *rac.* Base, denn eine Mischung von (+)-Base und *rac.* Base 1 : 1 vergleichsweise hergestellt, zeigt einen ähnlichen Schmp., dessen völlige Klärung erst bei 112° zu beobachten ist. Die erhaltenen Kristalle schmolzen bei 87 bis 111° und zeigten ein $[\alpha]_D^{20} = +45,9^\circ$ (0,135 g ad 10 ccm Methanol, 1-dm-Rohr, $\alpha_D = +0,62^\circ$). Aus der Mutterlauge der ersten Kristallfraktion konnte nach Hochvakuumdestillation 0,64 g ölige Base isoliert werden, welche, in gleicher Weise umkristallisiert, 0,51 g kristallisiertes reines Ausgangsmaterial vorstellt. Schmp. 83 bis 86°, $[\alpha]_D^{20} = +65,7^\circ$ (0,175 g ad 10 ccm Methanol, 1-dm-Rohr, $\alpha_D = +1,15^\circ$). Total wurden somit 77% an kristallisiertem Ausgangsmaterial rückerhalten, von welchem 34% optisch rein, 66,8% hingegen teilweise racemisiert waren.

Versuche zu Abschnitt 3 und 4. Das in wäßriger Lösung stabile Zwischenprodukt der Walden-Inversion (XI).

Versuch 11. Modellversuch zur Pikratbildung am O,N-Diacetylderivat (III) in sulfoessigsaurer Lösung. 0,50 g (—)-O,N-Diacetylderivat wurden in heißem Wasser gelöst, zu 0,32 g kristallisierter Sulfoessigsäurelösung gegeben und auf 50 ccm gefüllt. $[\alpha]_D^{20} = +9^\circ$ (2-dm-Rohr, $\alpha_D = +0,18^\circ$, nach Stehen über Nacht $+0,15^\circ$). 48,5 ccm der Lösung wurden mit Äther ausgezogen. Die zwei Auszüge lieferten 35 mg an unverändertem Ausgangsmaterial (keine Acetylwanderung). 48,5 ccm der Lösung wurden nun weiterhin mit einer Lösung von 0,46 g Pikrinsäure in 8 ccm Wasser und 2 ccm 1 n NaOH versetzt, wobei keine Trübung entstand. Der Ätherauszug ergab 0,16 g Kristalle, welche reine Pikrinsäure vorstellten.

Versuch 11a. Modellversuch zur Pikratbildung am O-Diacetylhydrochlorid (II) in sulfoessigsaurer Lösung. 0,57 g (—)-O-Diacetylhydrochlorid wurden mit 310 mg Sulfoessigsäure auf 50 ccm aufgefüllt und, in Parallele mit dem vorigen Vers., die Lösung mit Äther ausgezogen. Sodann gab man 460 mg Pikrinsäure, gelöst in 8 ccm Wasser und 2 ccm 1 n NaOH, zu. Es trat sofort eine starke Fällung ein, im Gegensatz zum vorigen Vers. Durch drei Ätherauszüge wurden insgesamt 575 mg an amorphem Pikrat gesammelt.

Man digerierte das Harz mit warmem Äther zur Entfernung von darin vorhandener Pikrinsäure und goß vom Ungelösten ab. Dieses wurde mit möglichst wenig Aceton warm gelöst und die Lösung in die etwa doppelte Menge ätherische HCl eingetragen, wodurch eine alsbald kristallisierende Fällung erhalten wurde. Nach zweimaligem Umlösen aus Aceton-Äther wurden 180 mg Kristalle vom Schmp. 144° erhalten, die nach der Mischprobe ident mit dem Ausgangsmaterial waren. $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -55,2^{\circ}$ (77,8 mg ad 10 ccm Wasser, 1-dm-Rohr, $\alpha_{\text{D}} = -0,43^{\circ}$).

Versuch 12. Polarimetrische Beobachtung der Reaktion des anhydrischen Zwischenproduktes IX mit Wasser. 10 g (+)-Adrianolbase (I) wurden mit 6,16 g konz. Schwefelsäure und 80 ccm Essigsäureanhydrid, wie mehrfach beschrieben, 1½ Stdn. rückflußerhitzt. Der Ansatz wurde mit Essigsäureanhydrid auf 100 ccm justiert und darauf in vier gleiche Teile geteilt. Die Eindampfreste, welche durch scharfes Trocknen bei 100° und 1 mm-Vak. hergestellt worden waren, betragen 5,82 g bis 6,20 g. Für das Vorliegen eines diacetylierten Sulfoessigesters der Base (Mol. 373) würden sich 5,58 g, hingegen für einen triacetylierten Sulfoessigester (Mol. 415) 6,21 g berechnen. Da mit einem schwer aus dem Harz zu entfernenden Essigsäureanhydridgehalt sicher gerechnet werden muß, dürfte eher das Di- als das Triacetyl-derivat vorliegen.

6,05 g wie oben beschrieben erhaltener Eindampfrester wurden mit 20 ccm Wasser von 10° unter Umschütteln binnen 8 Min. gelöst, 0,6 g Kohle zugegeben und über ein Kohlefilter abgesogen. Im auf 100 ccm justierten wasserklaren Filtrat wurde zunächst die Drehung bestimmt (1-dm-Rohr). 19 Min. nach dem Beginn der Auflösung des Eindampfrestes wurde die erste Ablesung vorgenommen und ein Winkel von $\alpha_{\text{D}} = +0,98^{\circ}$ abgelesen, die weiteren Ablesungen wurden alle 3 Min. vorgenommen. Zwischen der 27. und 30. Min. vom Versuchsbeginn tritt der Vorzeichenwechsel ein und in der 123. Min. ist der Endwert von $-2,38^{\circ}$ erreicht. Die weiteren Wertepaare können aus dem beiliegenden Kurvenbild entnommen werden.

Saure Aufarbeitung der Lösung nach beendeter Drehungsänderung auf das (—)-O-Diacetylhydrochlorid (II) über das Pikrat. Nach 3 Stdn. vom Versuchsbeginn an gerechnet wurden 92 ccm der Lösung (Eigen-pH ~ 2,4) entsprechend einem Gehalt von 2,3 g Base, mit der ber. Menge Pikrinsäure (3,16 g), welche durch Zugabe von 10,5 ccm 1 n NaOH, das ist 20% weniger als das Äquivalent erfordert, und heißem Wasser ad 50 ccm gelöst worden war, versetzt, nachdem die Lösung der Base im Scheidetrichter vorher mit Äther überschichtet worden war. Man erhielt durch erschöpfende Extraktion der kochsalzgesättigten Lösung mit Äther 5,70 g amorphes Pikrat. Das pH der wäßrigen Lösung betrug am Ende des Ausschüttelns 2,11 (das heißt es ist keine Acylwanderung anzunehmen). — Die Lösung von 5,70 g Harz in 10 ccm warmem Aceton wurde tropfenweise in 30 ccm HCl-Gas gesättigtem Äther eingetragen und durch Zugabe von 150 ccm absol. Äther die Fällung vervollständigt. Die von der Mutterlauge getrennte, durch Anreiben mit Äther und Aceton kristallisiert erhaltene Fällung wurde zunächst mit HCl-haltigem und schließlich mit reinem Äther gewaschen. 2,3 g noch gelb gefärbte Kristalle (78% d. Th.). Nach 2maliger Kristallisation aus Aceton-Äther 1,50 g vom Schmp. 145 bis 146° und gleiche Mischprobe mit II-Hydrochlorid desselben Schmp. Weitere Identifizierung durch negative Eisenchloridreaktion sowie Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -71^{\circ}$ (0,1877 g ad 10 ccm Wasser, 1-dm-Rohr, $\alpha_{\text{D}} = -1,33^{\circ}$).

Umwandlung des Rohpikrates in das Methylaminomethyl-3-oxyphe-nyl-carbinol-acetathydrochlorid (IV) unter Verseifung der m-Acetoxygruppe. 2,95 g eines wie im vorigen Vers. beschriebenen Rohpikrates wurden mit einem Gemisch von 10 ccm HCl-Gas gesättigtem Äther und 90 ccm absol. Äther über Nacht belassen. Man digerierte bis zum sichtlichen Umsatz des Harzes in Kristalle und wiederholte nach dem Abgießen der Lösung die Behandlung mit dem HCl-Gas-haltigen Äther 4- bis 5mal in *gelinder Wärme*, bis der Niederschlag pulvrig wurde. (Der Äther enthielt 1,60 g Pikrinsäure statt ber. 1,4 g. Das Rohpikrat enthält also freie Pikrinsäure.) Das rohe Hydrochlorid (1,14 g) wurde aus Aceton-Äther und schließlich aus absol. Alkohol umgelöst. 600 mg vom konst. Schmp. 175 bis 176°. Die Verbindung ist nach ihrem Schmp., Mischprobe, stark positiver Eisenchloridreaktion und Drehung ident mit dem Carbinolacetathydrochlorid IV (vgl. 7. Mittlg.). — Umwandlung des Carbinolacetathydrochlorids (IV), Schmp. 176°, in das O-Diacetylhydrochlorid (II): 150 mg der Verbindung wurden in 2 ccm HCl-Gas-gesättigtem Eisessig gelöst, mit 1 ccm Acetylchlorid verestert und über Nacht stehen gelassen. Der bei 1 mm hergestellte Trockenrest wurde mit Essigester und Äther zur Kristallisation gebracht. Man erhielt 150 mg vom Schmp. 146°, der auch nach dem Beimischen einer auf anderem Wege gewonnenen Probe unverändert blieb. Die nunmehr negative Eisenchloridreaktion und Drehung bestätigen die Annahme über die Natur der Verbindung. $[\alpha]_D^{20} = -63^\circ$ (0,1335 g ad 10 ccm Wasser, 1-dm-Rohr, $n_D = -0,84^\circ$).

Versuch 13. Alkalische Aufarbeitung des in Wasser aufgenommenen Eindampfestes nach beendeter Drehungsänderung und Essigesterextraktion. 5,82 g nach Vers. 12 erhaltener Eindampfest wurden in 20 ccm Wasser gelöst und mit Kohle geklärt. 2 Stdn. bei 20° belassen, konnten aus der Lösung ($p_H = 2,2$) durch 4malige Essigester- und 2malige Ätherextraktion nur 100 mg amorphes Material isoliert werden. Die wie in Vers. 2 durchgeführte alkalische Aufarbeitung ergab 59% Ausbeute an invertiertem III und 78% Bariumsulfoacetatmonohydrat.

Versuch 14. Zur Beständigkeit des Zwischenproduktes (IX) in Aceton und Aceton-Wasser-Mischung. 6,20 g des wie in Vers. 12 beschriebenen erhaltenen Eindampfestes, entsprechend 2,5 g angesetzter (+)-Base wurden in 50 ccm absol. Aceton p. a., Merck, möglichst rasch (fast) völlig gelöst. Das nach Zugabe von 0,6 g Kohle erhaltene Filtrat wurde mit Aceton auf 100 ccm justiert. 30 Min. nach Beginn der Acetonzugabe wurde im 1-dm-Rohr ein Winkel von $+4,56^\circ$ bestimmt, welcher nach 1 Stde. sich auf $+3,56^\circ$ erniedrigt hatte. Nach 129 Min. war die weiter fortlaufend (vgl. Abb. 1, Kurve 2) abgelesene Drehung $+3,20^\circ$. Zu dieser Zeit zeigte die auf feuchtes Kongopapier gebrachte Lösung *keine* Reaktion. Ein inzwischen am Pd-Kontakt aushydrierter anderer Teil der Stammlösung (siehe unten) zeigte zur gleichen Zeit keine optische Aktivität mehr und reagierte auf feuchtes Kongopapier stark sauer. — Nach 374 Min. wurde ein anderer Teil (10 ccm) der Stammlösung, die nunmehr $\alpha = +2,13^\circ$ zeigte, mit Wasser auf 25 ccm verdünnt und im 2-dm-Rohr sofort die Drehung bestimmt. Parallel waren 10 ccm mit Aceton auf 25 ccm verdünnt worden. Während die letzte Probe, umgerechnet auf die Konzentration der Stammlösung, einen mit dieser gut übereinstimmenden Winkel von $\alpha = +2,09^\circ$ zeigte (der nur langsam abfiel, nach 95 Min. $\alpha = +1,85^\circ$), zeigte die wasserverdünnte Probe sofortigen Vorzeichenwechsel, und zwar betrug die dem Wert von $+2,09^\circ$ entsprechende Ablesung $-1,25^\circ$ und vergrößerte sich binnen 20 Min. auf den dann konstant

bleibenden Endwert von $-2,22^\circ$ (siehe Abb. 1, Kurve 2g). Dieser Endwert entspricht fast dem Endwert eines mit Wasser allein hergestellten Ansatzes ($-2,38^\circ$ Kurve 1).

Versuch 14a. Hydrogenolyse des in Aceton gelösten anhydrischen Zwischenproduktes IX zu O,N-Diacetyl-3-oxyphenyläthyl-N-methylamin (VIII) und Sulfoessigsäure. 50 Min. nach Beginn der Lösung wurden 50 ccm der Aceton-Stammlösung zu 0,4 g Pd-Mohr, welches in 10 ccm Aceton aushydriert worden war, fließen gelassen. Binnen 15 Min. wurden bei 18° 80% der zu erwartenden Wasserstoffmenge aufgenommen, dann stoppte die Aufnahme. Das Filtrat vom Katalysator, welches deutlich saure Reaktion auf feuchtes Kongopapier und keine optische Aktivität mehr zeigte, wurde im Vak. in den Trockenrest verwandelt und dieser zwischen wäßriger Salzlösung und Äther verteilt. Die wäßrige Lösung trübte sich auf Zusatz von Bariumchlorid (Sulfoessigsäure). Die mit Bicarbonat gewaschene und getrocknete Ätherlösung hinterließ 1,5 g eines viskosen Öles, welches aus Petroläther kristallisiert, 1,29 g Kristalle von noch unscharfem Schmp. 75 bis 78° lieferte. Die Kristalle enthielten noch ein (+)-drehendes Basenderivat in sehr geringer Menge, vermutlich das Triacetylderivat (VI) (0,4089 g Sbst. ad 10 ccm Chloroform, 1-dm-Rohr, $\alpha_D = +0,09^\circ$, $[\alpha]_D = +2,2^\circ$). Zur Reinigung wurden 0,75 g mit Essigsäureanhydrid 1 Stde. rückflußgekocht und nach Entfernung des Acetylierungsmittels das Reaktionsprodukt bei 0,5 mm und 110 bis 120° Luftbadtemp. destilliert. Die aus dem Destillat durch absol. Äther erhaltenen Kristalle (0,550 g) zeigten keine optische Aktivität mehr. Der Schmp. 90 bis 92° blieb auch nach dem Beimischen einer gleich hoch schmelzenden Probe des wie nachstehend dargestellten O,N-Diacetylderivates unverändert.

Darstellung von O,N-Diacetyl-3-oxyphenyläthyl-N-methylamin (VIII) aus 3-Acetoxyphenyl-N-methyläthylaminhydrochlorid (vgl. 5. Mittlg.).¹⁰ Aus 150 mg des Hydrochlorids wurde durch Pottaschelösung und Äther die Base gewonnen, welche durch Kochen mit Essigsäureanhydrid acetyliert wurde. Das im Vak. von 0,1 mm bei einer Badtemp. von 110 bis 120° erhaltene Destillat gab aus Äther-Petroläther das kristalline Diacetat (VIII) vom Schmp. 90 bis 92° . Die Verbindung kann bei 0,5 mm im Molekularkolben aus dem Bad von 95° sublimiert werden.

$C_{13}H_{17}O_3N$ (235,28). Ber. N 5,95. Gef. N 6,33.

Versuch 15. Zur Beständigkeit des Zwischenproduktes (IX) in Chloroform. Ein 2,5 g (+)-Base entsprechender, nach Vers. 12 erhaltener Eindampfrest wurde mit 40 ccm reinstem alkoholfreien Chloroform in zirka 15 Min. bei 20° in Lösung gebracht. Die mit 1,2 g (bei 120° getrockneter) Knochenkohle geklärte Lösung wurde mit Chloroform auf 100 ccm justiert. 28 Min. nach Beginn der Chloroformzugabe konnte im 1-dm-Rohr die erste Drehungsablesung gemacht werden, die einen Wert von $\alpha_D = +4,56^\circ$ ergab, welcher sich sehr langsam erniedrigte (vgl. Abb. 1, Kurve 3). Nach 24stündigem Stehen noch immer stark Rechtsdrehung $\alpha_D = +3,58^\circ$. Mit in Chloroform gelöstem Diäthylamin scheint sofortige Reaktion des Zwischenproduktes einzutreten. 90 ccm der restlichen Stammlösung, in 9 ccm in Diäthylamin gelöstes Chloroform einfließen gelassen, zeigten im 1-dm-Rohr 75 Min. nach der Vermischung einen Drehwert von $\alpha_D = -2,78^\circ$, der sich nicht weiter im Laufe einer Stunde veränderte.