

# Über die Beziehungen zwischen Seitenkettenhydroxyl und Kern bzw. Methylaminogruppe in Phenylalkanolmethylaminen<sup>1</sup>.

(9. Mitteilung über Studien auf dem Gebiet der Phenylalkanolamine<sup>2</sup>.)

Von

**H. Bretschneider und K. Biemann**

(unter Mitarbeit von **W. Koller** und **W. Sachsenmaier**.)

Aus dem Chemischen Institut der Universität Innsbruck.

Mit 5 Abbildungen.

(Eingelangt am 25. Juli 1949. Vorgelegt in der Sitzung am 13. Okt. 1949.)

Das Studium einer Anzahl verschieden gebauter Phenylalkanolamine bezüglich der aus ihnen im Reaktionsmedium salzsäure gesättigter Eisessig und Acetylchlorid gebildeten Reaktionsprodukte<sup>3-5</sup> gestattet eine Gruppeneinteilung, deren Zweckmäßigkeit sich auch bei anderen Reaktionen, wie der Verätherbarkeit des Seitenkettenhydroxyls, der Racemisierbarkeit der opt. akt. Vertreter und der Zersetzlichkeit der von den Alkanolderivaten ableitbaren Thiole bzw. Disulfide, über die an anderer Stelle berichtet werden soll<sup>6</sup>, erwies.

1. Beziehungen zwischen Kernsubstitution und Reaktivität (bzw. Racemisierbarkeit) der Carbinolgruppe in Phenylalkanolmethylaminen. Konfigurative Beständigkeit von acetylierten Phenylalkanolmethylaminen gegen Mineralsäure (I a bis I e).

I. a) Im oben genannten Acetylierungsgemisch tritt keine N-Acetylierung, aber normale O-Acetylierung ein bei Vertretern mit unsubstituier-

<sup>1</sup> Über diese Arbeit wurde auf der Tagung des Vereines Österr. Chemiker, 28. Mai 1949 in Linz/D., auszugsweise von Herrn Mr. K. Biemann referiert.

<sup>2</sup> 8. Mitteilung, Mh. Chem. **80**, 530 (1949).

<sup>3</sup> 2. Mitteilung, Mh. Chem. **76**, 368 (1947).

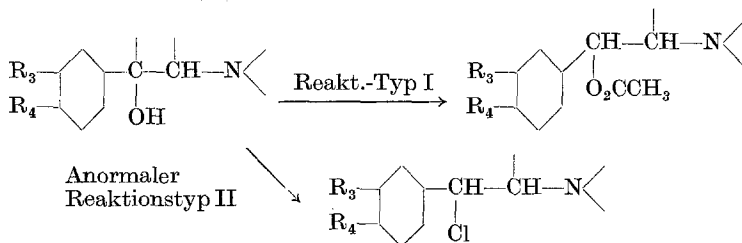
<sup>4</sup> 3. Mitteilung, Mh. Chem. **77**, 386 (1947).

<sup>5</sup> 5. Mitteilung, Mh. Chem. **78**, 82 (1948).

<sup>6</sup> Vgl. die nächstfolgenden zwei Mitteilungen, Mh. Chem., im Druck.

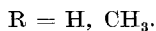
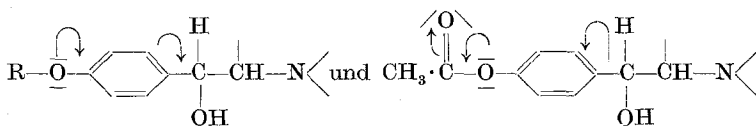
tem Kern, 3-ständiger Hydroxylgruppe, 4-ständiger Acetoxy- bzw. 3,4-ständigen Acetoxygruppen im Phenylkern (normaler Reaktionstyp I).

Chlormethanderivate unter Ersatz des Seitenkettenhydroxyls durch Chlor bilden sich hingegen unter genau gleichen Reaktionsbedingungen bei den Vertretern der Phenylalkanolamine, deren Kern in 4- bzw. 3,4-Stellung durch Gruppen, wie 4-ständiges Hydroxyl, 4-ständiges Methoxyl, bzw. 3,4-ständige Hydroxylgruppen, substituiert sind. Dabei werden die Kernhydroxyle durchacetyliert (anormaler Reaktionstyp II).



1. b) *Rasche Verätherung des Seitenkettenhydroxyls* im Reaktionsmedium HCl-gesättigter Alkohol/20° tritt nur bei den dem Reaktionsweg II folgenden Verbindungen mit reaktivem Carbinol ein, wie am Adrenalin<sup>7</sup> und Sympatol<sup>8</sup> festgestellt wurde. In Verbindungen vom Reaktionstyp II ist also das Seitenkettenhydroxyl (bzw. seine Substitutionsderivate), dem Sprachgebrauch des Organikers folgend, als „ge-lockert“ oder reaktiv zu bezeichnen, mit welchem relativen Begriff gewöhnlich gemeint wird, daß in zwei verschiedenen, aber ähnlich gebauten Molekülen unter gleichen Reaktionsbedingungen ein und derselbe Substituent im reaktiveren Molekül rascher oder anders (abnormal) reagiert als im weniger reaktiven, in welchem keine, langsame oder normale Reaktion erfolgt.

Eine elektronentheoretische Deutung<sup>9</sup> der auf den ersten Blick überraschenden verschiedenen Reaktionsweisen von 4-Oxy- bzw. 4-Methoxy-substituierten Vertretern einerseits und 4-Acetoxy-substituierten zum andern ist durch folgende Bilder zu geben:



<sup>7</sup> Öppinger und Vetter, *Medizin und Chemie*, Bd. IV, S. 343.

<sup>8</sup> A. Kraus, Ingelheim, Privatmitteilung.

<sup>9</sup> Diese Deutung entsprang einer Diskussion der experimentellen Befunde mit Herrn Dr. R. Oppenauer, dem auch an dieser Stelle gedankt sei.

Darnach ist die Lockerung des Carbinolhydroxyls auf die Elektronenabgabe vom 4-ständigen Hydroxyl bzw. Methoxyl zurückführbar. Wird durch Veresterung der Phenolhydroxylgruppe Gelegenheit zu einem Elektronenabzug in entgegengesetzter Richtung gegeben, so wird die  $C_1$ -OH-Bindung gefestigt und es erfolgt normale Veresterung.

I. c) *Aralkylaminodisulfide* der allgemeinen Formel  $[R_1R_2N \cdot CH(R_3) \cdot CH(Ar)S-]_2$  sind, wenn vom Typ II der Phenylalkanolamine abgeleitet, bedeutend reaktiver als die zum Typ I zuzuordnenden (Entsprechendes dürfte für die bisher nicht näher untersuchten intermediären Aralkylaminothiole gelten). Die Reaktivität zeigt sich präparativ an der größeren Instabilität der zum Typ II gehörenden Disulfidbasen und ist qualitativ vergleichbar an den zur Auslösung einer positiven Natriumnitroprussidreaktion nötigen Reaktionsbedingungen der Alkalität und Temperatur sowie an den verschiedenen zur Entschwefelung mit Silbersalz nötigen Temperaturen<sup>2</sup>.

I. d) *Racemisierbarkeit nicht acetylierter Phenylalkanolamine durch Mineralsäure in Abhängigkeit von der Kernsubstitution*. In völliger Parallele mit diesen Befunden der Lockerung des Seitenkettenhydroxyls am  $C_1$  in Abhängigkeit von der Kernsubstitution stehen nun Beobachtungen über die Racemisierbarkeit von opt.-akt. Vertretern mit Asymmetriezentren am  $C_1$ . So bleibt freies aktives Methylaminomethyl-3-oxyphenylcarbinol (Adrianol, Formel unter I e, nach Obigem dem Typ I einzuordnen) beim Erhitzen mit  $\frac{1}{2}$  bis 2 n Mineralsäuren auf  $100^\circ$  praktisch unverändert. Unter gleichen Bedingungen werden die zum Typ II mit reaktiverem Hydroxyl gehörigen Verbindungen, wie das isomere Methylaminomethyl-4-oxyphenylcarbinol (Sympatol) sowie Adrenalin, rasch racemisiert<sup>10, 11</sup>. Verbindungen des Typs I dürfen daher als *relativ schwer racemisierbar* bezeichnet werden. An Phenylalkanolaminen mit 2 Asymmetriezentren, wovon das am  $C_2$  konfiguratativ gleich ist, ist das Diastereomerenpaar Ephedrin-Pseudoephedrin gut untersucht. Die nach den präparativen Ergebnissen zum Typ I zu zählenden Vertreter werden durch *verdünnte* Mineralsäure ( $\frac{1}{2}$  bis 2 n) bei  $100^\circ$  konfiguratativ am  $C_1$  nicht verändert. Beim Erhitzen mit *konz.* Halogenwasserstoffsäuren im Bombenrohr stellt sich ein Gleichgewicht ein, welches auf Seite des Pseudoephedrins liegt<sup>12</sup>, wie überhaupt die Umwandlung Ephedrin  $\rightarrow$  Pseudoephedrin und nicht die umgekehrte, die bevorzugte Reaktion am  $C_1$  vorstellt. Weitere Beispiele für die relative Stabilität des Pseudoephedrins und seiner Derivate bezüglich Ephedrin stellen Reaktionen vor, die am Pseudoephedrin *ohne* konfigurative Veränderung, am Ephedrin jedoch unter teilweiser oder völliger Inversion verlaufen:

<sup>10</sup> Frdl. 9, 1029 u. 10, 1227; Chem. Zbl. 1910 I, 1306 u. II, 517.

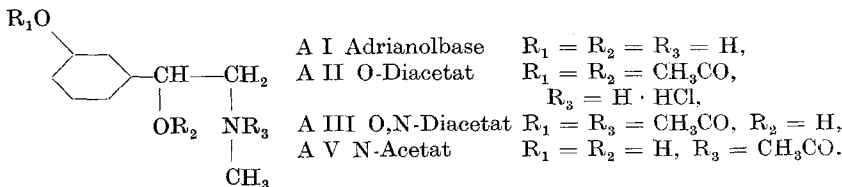
<sup>11</sup> Frdl. 18, 3029; Chem. Zbl. 1932 I, 2867.

<sup>12</sup> *Emdc*, Helv. chim. Acta 12, 377 (1929).

Acetylierungsreaktionen mit Essigsäureanhydrid an Hydrochloriden<sup>13</sup>, HCl-saure Verseifung von N-Acetylverbindungen<sup>14</sup> und durch HCl hervorgerufene Acetylwanderungen  $N \rightarrow O$ <sup>15</sup>.

Während das vorliegende Beobachtungsmaterial nicht ausreicht, von dem Mechanismus der dargestellten Reaktionen bzw. Racemisierungen detaillierte Bilder zu entwerfen, weisen breit angelegte Untersuchungen *J. Kenyons* und seiner Schule<sup>16</sup> an einfacher gebauten, stickstofffreien Phenylcarbinolen, die sehr ähnliche Reaktionen zeigen, wahrscheinlich den Weg, auf dem die Erklärung zu suchen ist. Als Beispiel aus den Arbeiten *Kenyons* sei das Anisylphenyl-methylcarbinol genannt. Das diesem Alkohol entsprechende Chlormethanderivat wurde mit Acetylchlorid allein nicht nur aus dem Carbinol, sondern auch aus dem Acetat (dargestellt durch Py-Essiganhydrid) sowie dem Carbinoläther gebildet. Das aktive Carbinol ist konfigurativ so instabil, daß es durch heißes Wasser racemisiert wird. Diese Reaktionen, sowie die überraschenderweise durch schwache Alkalien (Soda) in verstärktem Ausmaße (gegenüber starken Alkalien, wie 10 n NaOH) auftretende Gewinnung von racemisiertem Carbinol aus opt. akt. Phthalestersäure, ferner die Tatsache, daß es unmöglich war, das opt. akt. Chlormethanderivat darzustellen, zeigen nach *Kenyon*, daß das Anisyl-phenyl-methylcarbinol besonders ausgeprägt Reaktionen vom Typ der Alkyl-Sauerstoffspaltung oder Tendenz zur Carbeniumionbildung zeigt. Dies ist die Ursache der leichten Racemisierbarkeit bzw. der abnormalen Reaktionen, die am Triphenylcarbinol schon lange bekannt sind. In dieser Arbeit genannte Beispiele zeigen (Sympatol und Adrenalinreaktionen), daß 4- bzw. 3,4-ständige Methoxy- oder Oxygruppen die Wirkung zweier Phenylreste zu vertreten imstande sind, so daß dem Triphenylcarbinol ähnliche Reaktionsweisen sogar von substituierten Phenylcarbinolen gezeigt werden.

1. e) *Konfigurative Beständigkeit von acetylierten Phenylalkanolaminen gegen Mineralsäuren*. Die konfigurative Stabilität des Adrianols (vgl. 1 d) beim Erhitzen mit Mineralsäure mindert sich aber deutlich, wenn Acetyl-derivate der Base, von welchen anzunehmen ist, daß ihre Bildung aus



<sup>13</sup> *Schmidt*, Arch. Pharmaz. **250**, 154 (1912).

<sup>14</sup> *Mitchel*, J. chem. Soc. London **1940**, 1153.

<sup>15</sup> *Welsh*, J. Amer. chem. Soc. **69**, 128 (1947).

<sup>16</sup> *Kenyon*, J. chem. Soc. London **1942**, 605.

dieser ohne Verlust an opt. Reinheitsgrad verläuft, mit Mineralsäure gleicher Konzentration, die freies Adrianol unverändert läßt, erhitzt werden.

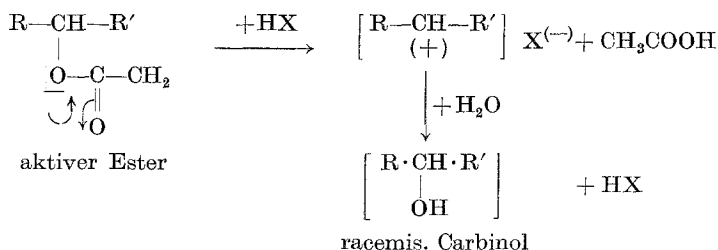
Bei diesem Vorgang werden O- oder N-Acetylgruppen verseift und es resultiert das Chlorhydrat (bzw. Sulfat) der Adrianolbase, jedoch in einem verschieden hohen Reinheitsgrad, der abhängt von der Säurekonzentration, vermutlich sogar der Säureart und von der Konstitution des Acetylderivats (O oder N). (Zu den in untenstehender Tabelle 3 im experimentellen Teil angegebenen Versuchen ist zu bemerken, daß bei der durch Vakuumkonzentration der HCl-sauren Lösungen bis zur Trockne durchgeführten Gewinnung der rohen Basenhydrochloride keine Verluste an opt. Reinheitsgrad zu bemerken sind.)

*Einfluß der Säurekonzentration.* Mit Abnahme derselben (2 n bis n/4) verringern sich die opt. Verluste stark. Z. B. verseift n/2 HCl das O-Diacetyl-hydrochlorid (A II) fast ohne konfigurativen Verlust.

*Die Art der Säure.* Die Versuche am O,N-Diacetat (A III) zeigten, daß 2 n H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> zu einer geringeren Drehungsabnahme führt als 2 n HCl, ja selbst n/4 HCl.

*Konstitutionelle Einflüsse.* Bei den N-Acetylderivaten (hier ist bei saurer Verseifung eine intermediäre Acetylwanderung N → O anzunehmen) sind die Verluste an opt. Reinheitsgrad erheblich größer als bei nur O-acetylierten Verbindungen. Damit steht im Einklang, daß nur bei der salzsauren Verseifung des N-, nicht aber des O-Acetyl-ephedrins<sup>14</sup> eine konfigurative Änderung — dort als *Waldensche Umkehr* zu Pseudoephedrin auftretend — beobachtet wird. Drehungsumkehr oder totale Racemisation wurde bei keinem der Versuche gefunden.

Die Versuche sprechen also mit aller Deutlichkeit für die Annahme, daß die Veresterung der am Asymmetriezentrum befindlichen Hydroxylgruppe (die auch als Zwischenreaktion bei Einsatz von N-acetylierten Verbindungen infolge der Acetylwanderung N → O intermediär anzunehmen ist) eine Verminderung der konfigurativen Beständigkeit beim Erhitzen mit Mineralsäure zur Folge hat. Gleichzeitig ist damit erwiesen, daß bei der HCl-sauren Verseifung je nach der Säurekonzentration verschiedene Reaktionsmechanismen anzunehmen sind, von welchen einer das Asymmetriezentrum in Mitleidenschaft zieht.



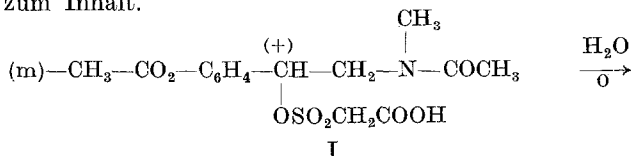
In der Schreibweise der Elektronentheorie könnte hypothetisch die Schwächung der Alkyl-Sauerstoff-Bindung auf die Mesomerie der Acetoxy-gruppierung zurückgeführt werden; diese könnte die Voraussetzung zu einer Carbeniumionbildung bei sonst nicht dazu neigenden Verbindungen vom Typ I sein. Die Carbeniumionbildung wird durch starke Säuren manifest und führt zur teilweisen Racemisation. (Siehe Formeln S. 35.)

Für diese Hypothese spricht, daß bei *alkalischer* Ablösung der Acetylgruppe bzw. Acetylwanderungen  $O \rightarrow N$  anscheinend keine konfigurativen Veränderungen bemerkbar sind<sup>14</sup>. Natürlich muß vor endgültigen Annahmen außer dem eben diskutierten teilweisen Racemisations- auch ein ev. teilweiser Inversionsmechanismus diskutiert werden. Erklärungsversuche für die Abhängigkeit der Verluste an opt. Reinheitsgrad von Art der Säure und Konstitution (O- oder N-Acetat) des Acetylproduktes können derzeit noch nicht gemacht werden. In diesem Zusammenhang sei daran erinnert, daß auch der glatte Ersatz der Carbinolgruppe durch Wasserstoff nur an veresterten Carbinolen<sup>5</sup> oder unter Veresterungsbedingungen<sup>17</sup> (Eisessig- $H_2SO_4$ , Eisessig- $HClO_4$  als Medium) auf *katalytischem Wege* möglich ist.

## 2. Acetylwanderungen $N \rightarrow O$ und $O \rightarrow N$ an Phenylalkanol-methylaminen (2 a bis 2 b).

2. a) *Acetylwanderungen  $N \rightarrow O$* . N-Acetylderivate von 2-Aminoalkanolen lagern sich, in Form ihrer stark hydrolysierenden HCl-Addukte in Substanz auf  $100^\circ$  erhitzt, rasch in die isomeren Chlorhydrate der O-Acetyl-2-aminoalkohole um<sup>15</sup>, ein Vorgang, der in der Lösung bei Zimmertemperatur einen Säureüberschuß und längere Reaktionsdauer erfordert<sup>15, 18</sup>.

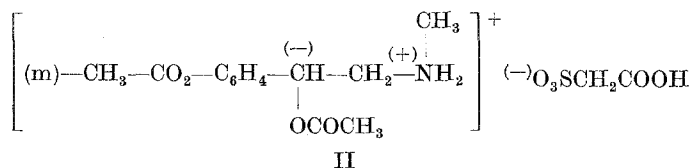
In früheren Mitteilungen<sup>2, 19</sup> wurde die Untersuchung einer am opt. akt. Adrianol durch Kochen mit Sulfoessigsäure in Essiganhydrid und anschließende Hydrolyse durchführbaren *Waldenschen* Umkehrreaktion beschrieben. Als Zwischenprodukt wurde ein nicht definiert isolierbarer Sulfonester (I) angenommen, der infolge seiner enormen Feuchtigkeitsempfindlichkeit nicht kristallisiert erhalten werden konnte; dessen an der Drehungsumkehr von (+) auf (–) verfolgbare Umwandlung in Wasser von  $20^\circ$  in das isolierbare O-Diacetylammoniumsalz (II) ist in etwa 120 Min. beendet. Die Umwandlung hat eine Hydrolyse und Acetylwanderung  $N \rightarrow O$  zum Inhalt.



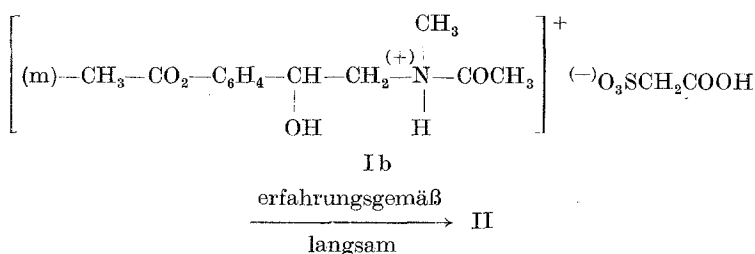
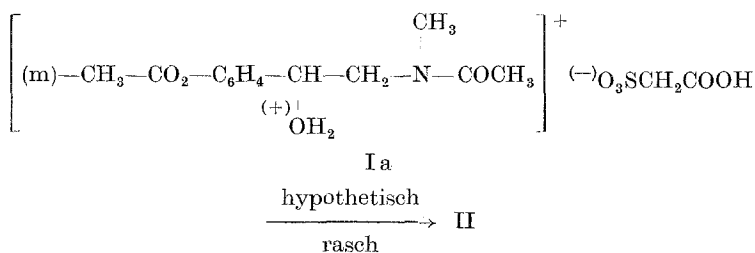
<sup>17</sup> Rosenmund, Ber. dtsch. chem. Ges. **75**, 1850 (1942).

<sup>18</sup> Baltzly und Phillips, J. Amer. chem. Soc. **69**, 200 (1947).

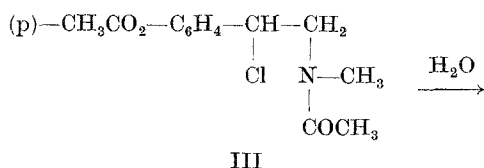
<sup>19</sup> 7. Mitteilung, Mh. Chem. **80**, 517 (1949).



Als hypothetisches Zwischenprodukt dieser Umwandlung wurde ein durch Wasser aus (I) entstehendes Oxoniumsalz (I a) formuliert, von dem eine raschere Acylverschiebung  $\text{N} \rightarrow \text{O}$  denkbar war; Ammoniumsalze der Formel (I b) lagern auch mit Säureüberschuß sich erfahrungsgemäß sehr langsam bei  $20^\circ$  um; (II) ist jedoch nach 2stündigem Stehen der wäßrigen Lösung bereits isolierbar.

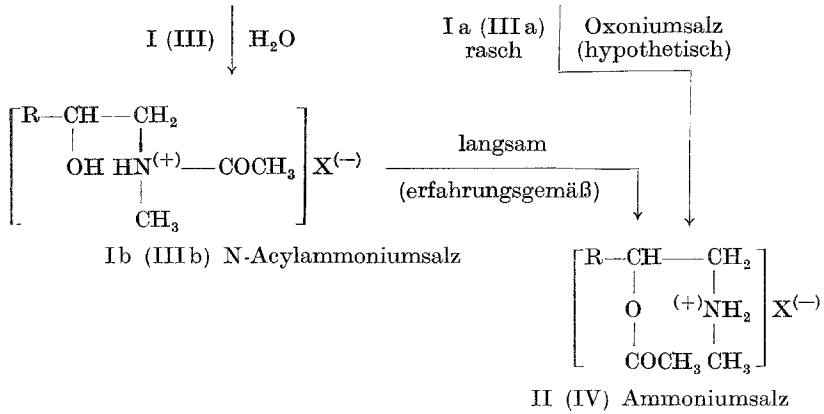


Im nahen Zusammenhang mit dieser Reaktion steht die ebenfalls unter dem Bild einer Hydrolyse und Acetylwanderung  $\text{N} \rightarrow \text{O}$  erfolgende Umwandlung des gegen Feuchtigkeit sehr empfindlichen N-Acetylmethylaminomethyl-4-acetoxy-phenylchlormethans (III) (Zp.  $83^\circ$ ) in das durch eine frühere Arbeit bekannte Methylaminomethyl-4-acetoxy-phenylcarbinol-acetat-hydrochlorid<sup>4</sup> (IV) (Zp.  $153^\circ$ ).









Für (I → II) R = 3-Acetoxyphenyl, X = OSO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH.

Für (III → IV) R = 4-Acetoxyphenyl, X = Cl.

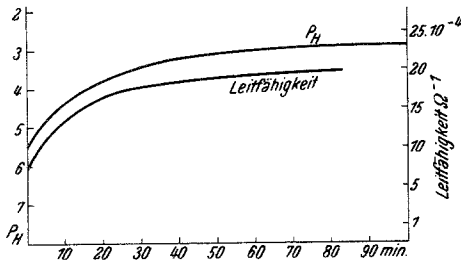


Abb. 1. Leitfähigkeits- und pH-Änderung beim Übergang von III → IV in Aceton-Wasser 1: 1.

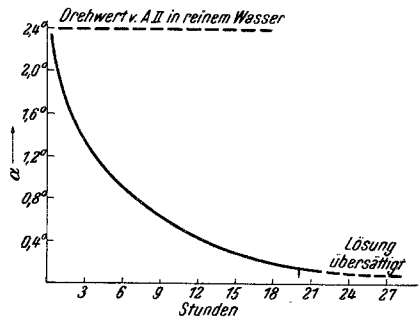


Abb. 2. Änderung des Drehwinkels beim Übergang A II → A III im Phosphatpuffer von pH 7.

Durch diese Befunde scheint uns für die seinerzeitige Formulierung der Waldenschen Umkehrreaktion des Adrianols (I → I a → II) eine weitere Stütze gebracht.

2. b) *Acetylwanderungen O → N.* O-Acetylderivate von 1,2-Aminoalkanolen sind nur in Form der Salze stabil (auch in Lösung), während beim Versuch, die Base mit Alkali in Freiheit zu setzen, nicht diese, sondern infolge sehr rascher Umlagerung das äußerst schwach basische N-Acetylderivat anfällt.

Am opt. akt. O-Diacetyladrianolchlorhydrat A II<sup>19</sup> gelingt es, diese Acetylwanderung an Hand des starken Drehungsabfalles sichtbar zu machen und ihren Verlauf dadurch zu bremsen, daß das Ausgangsmaterial nicht in Alkalien, sondern in ausreichender Menge Phosphatpuffer von pH 7 gelöst wird. Die Umlagerung im Phosphatpuffer ist dann in 24 Stdn. beendet (siehe Abb. 2). Das isomere A III scheidet sich aus der Lösung aus.

Am Diastereomerenpaar Ephedrin-Pseudoephedrin konnte *Welsh*<sup>15</sup> zeigen, daß die Umlagerung des O-Acetylpseudoephedrins rascher erfolgte als die des diastereomeren Ephedrinderivats. *Welsh* verfolgte die Umlagerungsgeschwindigkeit O-Acetyl-Base  $\rightarrow$  N-Acetylderivat an der Geschwindigkeit des Verblässens der durch die Base hervorgerufenen Indikatorfärbung.

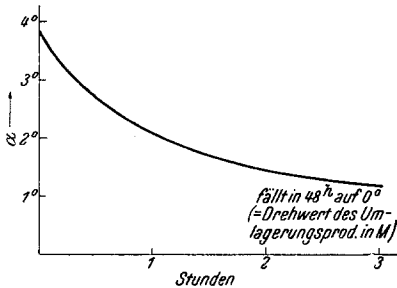
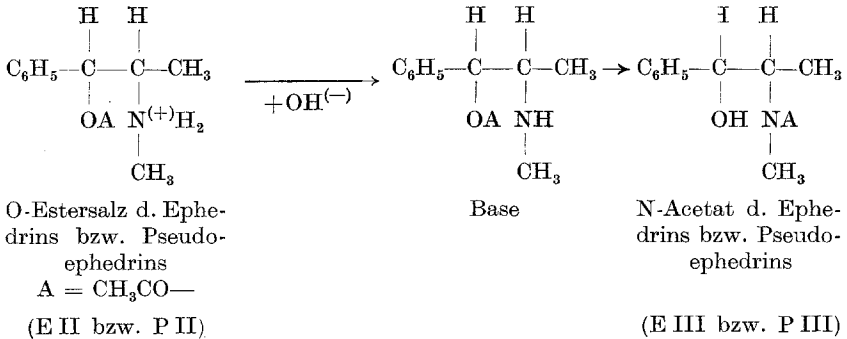


Abb. 3. Acetylwanderung O  $\rightarrow$  N [(—)Ephedrinderivat E II  $\rightarrow$  E III in Methanol].

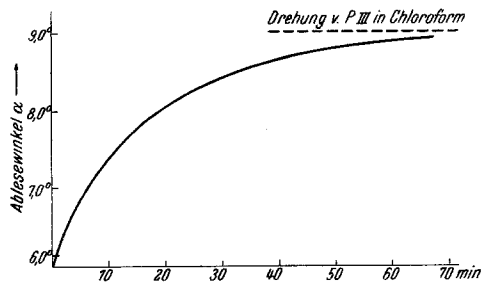


Abb. 4. Acetylwanderung O  $\rightarrow$  N [(+)Pseudoephedrinderivat P II  $\rightarrow$  P III in Chloroform].

Im Besitz des aktiven O-Acetylephedrinhydrochlorids<sup>3</sup>, um dessen Darstellung sich *Welsh* vergeblich bemühte<sup>15</sup>, untersuchten wir die Umlagerung in nicht wäßrigen Lösungsmitteln, wie Methanol und Chloroform, versetzt mit organischen Basen (Diäthylamin und Diisobutylamin) an der Änderung des Drehwinkels. Wieder erwies sich die Wanderungsgeschwindigkeit als konstitutionsabhängig und war am Pseudoephedrin rascher als am Ephedrin, obendrein war ein Einfluß des Lösungsmittels festzustellen; die Geschwindigkeit in Methanol ist um so viel größer als in Chloroform, daß einerseits die Umlagerung des Pseudoephedrinderivats in Methanol infolge zu großer, die des Ephedrinderivats in Chloroform infolge zu kleiner Geschwindigkeit nicht verfolgt werden konnte (siehe Abb. 3 und 4). Darnach wird bei den Versuchen mit

Pseudoephedrin in Methanol eine fast quantitative, bei dem Ephedrin in Chloroform eine nur zirka 10%ige Ausbeute an Umlagerungsprodukt erzielt (siehe Tabelle 4, S. 49).

Auf Grund dieses Verhaltens hofften wir, im Ansatz O-Acetylephedrin-chlorhydrat-Diäthylamin-Chloroform die sonst nicht faßbare O-Acetylbase isolieren zu können. Dies gelang nicht. Aus den vom Diäthylamin-chlorhydrat befreiten Lösungen (Konzentration und Ätherfällung), aus welchen durch Verdampfen des Chloroforms auch das gleichflüchtige, in geringem Überschuß angewandte Diäthylamin abgetrennt wurde, konnte nur ein Öl erhalten werden, welches spontan zu kristallisiertem *N-Acetat* erstarrte.

### 3. Drehungsanomalien opt. akt. N-Acetyl-methylamino-phenylalkanole.

Untersucht wurden als Verbindung mit einem Asymmetriezentrum das O, N-Diacetyladianolderivat (Acetyl-methylaminomethyl-3-acetoxyphenyl-carbinol (A III, Formel siehe Abschnitt 1 e), als Verbindungen mit 2 Asymmetriezentren die beiden Diastereomeren N-Acetylephedrin und N-Acetylpseudoephedrin (E III und P III, Formeln siehe Abschnitt 2 b). Vergleich erfolgte mit den nicht acetylierten Stammverbindungen und den peracetylierten Derivaten.

*Der Lösungsmittelleffekt.* Im Gegensatz zu nichtacetylierten Stammverbindungen (E I, P I) und peracetylierten Verbindungen (A VI, E VI, P VI) zeigen das O,N-Diacetyladianol (A III) und N-Acetylephedrin (E III) eine starke Abhängigkeit der Drehung vom Lösungsmittel — Methanol oder Chloroform —, nicht jedoch das Pseudoephedrin-N-Acetat (P III), welches in Methanol und Chloroform fast gleich hoch dreht. Bei Verbindungen mit positivem Lösungsmittelleffekt wird in Methanol niedere, in Chloroform hohe Drehung gefunden (siehe Tabellen 1 und 2).

Tabelle 1. Adrianolderivate<sup>19</sup>.

	$\begin{array}{c} \text{R}-\text{C}-\text{C} \\   \quad   \quad   \\ \text{O} \quad \text{O} \quad \text{N} \end{array}$	Molekulargewicht	Lösungsmittel	$[\alpha]_D$	$[M]_D$
A I	H H H	167,3	M	— 34	— 56,8
A Ia	H H H HCl	203,7	W	— 47,3	— 95,8
A II	A A H HCl	287,7	W	— 70	— 201
A III	A H A	251,3	M	— 14,3	— 35
			Chfm	— 107	— 270
A IV	H A H HCl	245	W	— 70	— 183
A V	H H A	209	M	— 20	— 45
A VI	A A A	293	M	— 47	— 137
			Chfm	— 47	— 137

Tabelle 2. a) Ephedrinderivate.

	$\begin{array}{c} \text{R}-\text{C}-\text{C}-\text{CH}_3 \\   \quad   \\ \text{O} \quad \text{N} \end{array}$	Molekulargewicht	Lösungsmittel	$[\alpha]_D$	$[M]_D$
E I	H H	165	W	- 11,2 <sup>21</sup>	- 18,5
		wasserfrei	M	- 6,8 <sup>21</sup>	- 11,2
		”	Chfm	- 16,8	- 27,8
E Ia	H H HCl	201,7	W	- 34,1 <sup>21</sup>	- 69
E II	A H HCl	243,7	W	- 45 <sup>3</sup>	- 110
			M	- 33,1	- 80,4
			Chfm	- 27	- 65,6
E III	H A	207,2	M	+ 1,5	+ 3,0
			A	+ 7,1 <sup>15</sup>	+ 14,7
			Chfm	- 69 <sup>15</sup>	- 142,8
E IIIa	H A HCl	243,7	A-W	+ 5,6 <sup>15</sup>	+ 13,6
E VI	A A	249	M	- 62	- 154,3
			Chfm	- 73,5	- 183

b) Pseudoephedrinderivate.

	$\begin{array}{c} \text{R}-\text{C}-\text{C}-\text{CH}_3 \\   \quad   \\ \text{O} \quad \text{N} \end{array}$	Molekulargewicht	Lösungsmittel	$[\alpha]_D$	$[M]_D$
P I	H H	165	M	+ 52,7 <sup>21</sup>	+ 86,9
			Chfm	+ 88,6	+ 146,2
P Ia	H H HCl	201,7	W	+ 61,1 <sup>21</sup>	+ 123
P II	A H HCl	243,7	W	+ 98,6 <sup>15</sup>	+ 240
			M	+ 84,6	+ 205
			Chfm	+ 86	+ 209,8
P III	H A	207,2	A	+ 113,8 <sup>15</sup>	+ 236
			Chfm	+ 122 <sup>15</sup>	+ 253
P IIIa	H A HCl	243,7	A-W	+ 93,3 <sup>15</sup>	+ 227
P VI	A A	249	M	+ 112	+ 280
			Chfm	+ 118	+ 293,5

*Der Konzentrationseffekt.* Die Verbindungen mit positivem Lösungsmittelleffekt (Adrianol und Ephedrinderivat) zeigen in Chloroform einen deutlichen Konzentrationseffekt; die Drehung fällt mit zunehmender Konzentration (über 10%) stark und nähert sich dem Methanolwert (Abb. 5). Die Drehung des Pseudoephedrinderivats in Chloroform ist hingegen nur schwach konzentrationsabhängig.

Als wesentliche Erkenntnis aus diesen Befunden scheint festzuhalten: das sich sonst in seinen chemischen, aber auch physiologischen Reaktionen vom Ephedrin nur quantitativ verschieden verhaltende diastereomere Pseudoephedrin verhält sich in opt. Hinsicht auch qualitativ verschieden!

<sup>21</sup> *Emde*, *Helv. chim. Acta* **12**, 365 (1929).

Die wahrscheinlich berechtigte Annahme, daß eine Konstanz der opt. Eigenschaften (Lösungsmittel- und Konzentrationsunabhängigkeit) das Verhalten des Moleküls und seine Stabilität irgendwie widerspiegeln würde zum Schluß führen, daß von den beiden Diastereomeren das Pseudoephedrin das stabilere sei. (Zum selben Schluß führt auch die Betrachtung präparativer Ergebnisse bezüglich der konfigurativen Beständigkeit, siehe oben 1 d.)

Die Berechtigung, die erwähnten Drehungsanomalien unter dem Titel „intramolekulare Beziehungen zwischen Hydroxyl- und Methylaminogruppe“ einzuordnen, ist noch nicht erwiesen. Eine zuerst aufgestellte Arbeitshypothese nahm eine vom Lösungsmittel mehr oder weniger begünstigte Ausbildung eines Oxy-oxazolidinringes zwischen Hydroxyl- und N-Acetylmethylaminogruppe an, wodurch ein neues Asymmetriezentrum gebildet wird. (Oxy-oxazolidinringe wurden schon von anderer Seite<sup>18</sup> als Zwischenprodukt der Acetylwanderungen angenommen, konnten jedoch nie mit Sicherheit nachgewiesen werden.) Die Ringhypothese erfordert wegen der Konstanz des Drehwertes des Pseudoephedrins (Methanol und Chloroform) eine Zusatzannahme, vermag aber auch mit ihrer Hilfe das Erscheinungsbild nicht befriedigend zu deuten. Die Zusatzannahme sei wegen ihres Zusammenhanges mit der Zuteilung der Raumformel für Ephedrin und Pseudoephedrin kurz erwähnt: Auf Grund der präparativen Ergebnisse (vgl. 1 d) ist zu folgern, daß Pseudoephedrin das stabilere der beiden Diastereomeren sei. Zwei Bedingungen könnte man für das Stabilitätsmaximum dieser Base als nötig erachten, nämlich:

1. Möglichste Nähe der beiden polaren Gruppen OH und  $\text{NH} \cdot \text{CH}_3$ .
2. Möglichste Entfernung der beiden Raumgruppen  $\text{CH}_3$  und  $\text{C}_6\text{H}_5$ .

Diese Bedingungen führen zu einer Behinderung (Einschränkung) der völlig freien Drehbarkeit. So gelangt man — da die Anordnung am  $\text{C}_2$  bewiesenermaßen ident<sup>21</sup> und nur die am  $\text{C}_1$  verschieden ist — nur für eines der beiden Diastereomeren zu einer Formel, in welcher beide Bedingungen des Stabilitätsmaximums gleichzeitig erfüllbar sind. Die so abgeleitete Raumformel des Pseudoephedrins, welches auf Grund präparativer Erfahrungen als das stabilere Isomere anzusehen ist, ist

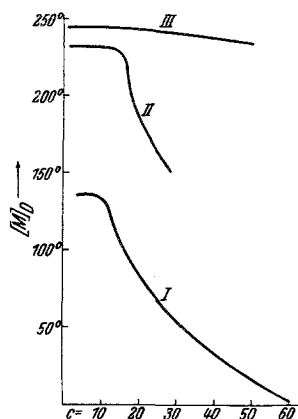


Abb. 5. Konzentrationsabhängigkeit von  $[\text{M}]_D$  in Chloroform. I: N-Acetylephedrin. II: O, N-Diacetyladrianol. III: N-Acetylpseudoephedrin.

ident mit der von *Freudenberg*<sup>22</sup> und *Leithe*<sup>23</sup> vorgeschlagenen und bewiesenen.

Eine weitere Bearbeitung des Problems der Drehungsanomalien muß unbedingt außer den intramolekularen Wechselwirkungen zwischen Hydroxyl- und N-Acetylmethylaminogruppen auch die intermolekularen sowie Solvatationseffekte diskutieren.

Jedenfalls aber weisen die beschriebenen Drehungseffekte erneut auf den höchst spezifisch konstitutiven Charakter der opt. Aktivität hin, welche in empfindlichster, aber leider heute noch schwer deutbarer Weise Änderungen im Feinbau der Moleküle registriert.

Wir möchten auch an dieser Stelle Herrn Prof. *W. Kuhn*, Basel, für die freundliche briefliche Diskussion der im letzten Abschnitt erwähnten Befunde danken.

#### Anmerkung bei der Korrektur.

Erst nach Abgang des Manuskriptes am 25. 7. 1949 kam uns zur Kenntnis, daß *Bruckner* und Mitarbeiter<sup>24</sup> jüngst auf Grund der Beobachtung über die relativ verschiedene Leichtigkeit der Acylwanderung  $N \rightarrow O$  an diastereomeren, jedoch *racemischen* N-Acyl-phenylalkanolaminen zu ganz ähnlichen Schlüssen bezüglich der räumlichen Beziehungen zwischen Aminogruppe und Hydroxylgruppe gekommen sind. Dortselbst entnehmen wir auch, daß von *Huggins*<sup>25</sup> H-Brücken als intramolekulare Wechselwirkung zwischen Hydroxyl- und Amidgruppe diskutiert worden sind.

Die Allgemeinheit des Auftretens der Drehungsanomalien von N-acetylierten 1,2-Aminoalkoholen wird ferner durch die Befunde an dem jüngst aufgefundenen Antibioticum Chloromycetin dargetan, welches ein d-threo-N-1,1'-Dihydroxy-1-(p-)nitrophenylisopropyl-dichloracetamid ist<sup>26</sup>. Die Drehung schwankt von  $+19^\circ$  in Alkohol auf  $-25,5^\circ$  in Essigester. Nach diesem Verhalten wäre es dem N-Acetyl-1-ephedrin vergleichbar, doch sind die Verhältnisse durch die Anwesenheit zweier zur Acylamidogruppe räumlich gleichwertiger alkoholischer Hydroxylgruppen verwickelter. Tatsächlich entschlossen sich die Bearbeiter auf Grund des optischen Vergleichs zwischen Norephedrin und dem entacetylierten Chloromycetin in Form der Basen und der p-Nitrobenzoate dieses der pseudo-Reihe zuzuordnen. Vom synthetisch gewonnenen zweiten Racemat scheint leider noch keine Spaltung durchgeführt worden

<sup>22</sup> *Freudenberg*, Liebigs Ann. Chem. **510**, 223 (1934).

<sup>23</sup> *Leithe*, Ber. dtsch. chem. Ges. **65**, 660 (1932).

<sup>24</sup> *V. Bruckner*, J. org. Chem. **14**, 337 (1949).

<sup>25</sup> J. org. Chem. **1**, 409 (1936).

<sup>26</sup> *M. C. Rebstock*, J. Amer. chem. Soc. **71**, 2458 (1949).

zu sein und der wesentliche Vergleich des Drehungsverhaltens der Erythro-Acylamide steht damit noch aus.

### Experimenteller Teil<sup>27</sup>.

Versuche zu Abschnitt 1 d und 1 e (*K. Biemann und W. Sachsenmaier*):

*Beobachtungen über die Beständigkeit des opt. Reinheitsgrades der Adrianolbase (bzw. ihrer Acetylderivate) beim Erhitzen mit verdünnten Mineralsäuren (bzw. bei Rückverseifung von Acetylderivaten zur Base mit Säuren derselben Normalität).* Drehungsbestimmung des aktiven Methylaminomethyl-3-oxyphenylcarbinol (Adrianol, Formel A I): die (+)-Base, Schmp. 175°, zeigte in wäbr., mit Salzsäure neutralisierter Lösung ein  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = + 56^{\circ}$  (0,4858 g Base mit 2,91 ccm HCl ad 10 ccm W., 1-dm-Rohr,  $\alpha_{\text{D}} = + 2,72^{\circ}$ ). Für das aus der Base hergestellte Chlorhydrat vom Schmp. 143° wurde ein  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = + 47,3^{\circ}$  gefunden (0,486 g Chlorhydrat ad 10 ccm W., 1-dm-Rohr,  $\alpha_{\text{D}} = + 2,30^{\circ}$ ).

Die folgende Tabelle 3 zeigt den jeweiligen Verlust an optischer Reinheit der Adrianolbase A I beim Erhitzen mit Mineralsäuren verschiedener Konzentration, bzw. beim Verseifen verschiedener Acetylderivate unter den gleichen Bedingungen.

Die betreffenden Einwaagen wurden in der angegebenen Säure gelöst und die angegebene Zeit unter Rückfluß gekocht. Bei den Versuchen mit 2 n HCl wurde vorher in 2 ccm der Lösung der Drehwert bestimmt (Spalte 1) und auch nach dem Kochen. Hierauf wurde im Wasserstrahlvak. der Trockenrest hergestellt und mit 250 mg die Drehung bestimmt (Spalte 2). Dieses Rohprodukt wurde nun in allen Fällen der HCl-Behandlung aus Methanol-Äther umgelöst und der Drehwert der Reinsubstanz bestimmt (Spalte 3). Bei Verseifung mit H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> wurde mit Ammoniak die Base in Freiheit gesetzt. Es wurde festgestellt, daß sich der optische Reinheitsgrad beim Eindampfen im Vak. nicht verringert, wohl aber wenn über freier Flamme und Normaldruck gearbeitet wird (siehe 1. Versuch dieser Reihe). Die spezifischen Drehwerte dieser Gruppe sind infolge apparativer Mängel auf  $\pm 1,5^{\circ}$  genau anzusehen. Sollwert sämtlicher in Spalte 3 angeführter, säurebehandelter Basenproben bzw. verseifter Acetylderivate:  $[\alpha]_{\text{D}} = 56^{\circ}$ .

Versuche zum Abschnitt 2 a (*W. Koller*):

*Die Reaktion des N-Acetylmethylamino-methyl-4-acetoxyphenyl-chlormethan III mit Wasser.*

*Darstellung von (III) aus Methylaminomethyl-4-acetoxyphenylchlormethanhydrochlorid (I)<sup>5</sup> durch Kochen mit Acetylchlorid.* 7 g I wurden mit 70 ccm Acetylchlorid unter Rückfluß und Phosphorperoxydabschluß gekocht (Lösung nach 3 Stdn.). Nach weiterem 77stündigem Kochen entwickelten sich nur mehr Spuren von HCl. Nach Vertreiben des überschüssigen Acetylchlorids bei 65° Badtemp. zuletzt bei 30 Torr wurde zur völligen Entfernung des restlichen Acetylchlorids der ölige Rückstand 3mal in 30 ccm abs. Benzol aufgenommen und bei 65° Badtemp. und 30 Torr verdampft. Der ölige Eindampfrestand wurde mit 200 ccm abs. Äther aufgeköcht (15 Min.), von einer

<sup>27</sup> Auf Ersuchen der Schriftleitung erfolgte die Wiedergabe der Versuche zum Teil in abgekürzter Tabellenform.

Tabelle 3.

	Substanz	Spalte 1		[ $\alpha$ ] <sub>D</sub>	Erhitzungs- dauer (Stdn.)	Spalte 2	Spalte 3
		Ein- waage g	Volum ad ccm			[ $\alpha$ ] <sub>D</sub> A I Hydrochlorid (Ausbeute)	
						Rohprodukt	Reinsubstanz
2,0n HCl	(+)-Adrianol A I . . . . .	1,54	20,0	+ 55,2°	3 <sup>28</sup>	—	+ 46,6° 81%
	(+) A I . . . . .	1,98	20,0	+ 54,5°	2	+ 53° 91%	+ 52,5° 83%
	(—)-O-Diace- tat · HCl A II	2,05	20,0	— 59,9° <sup>29</sup>	2	— 45° 93,5%	— 47,5° 84,5%
	(—)-O,N-Diace- tat A III . . .	2,08	20,0	— <sup>30</sup>	2	— 29,7° 98%	— 29,8° 82,5%
0,5n HCl	(—) A II . . . . .	0,50	5,0	—	1	—	— 55,4° 79%
	(—) A III . . . . .	0,515	8,0	—	8	—	— 41,4° 83%
	(+)-N-Mono- acetat A V . .	0,35	7,0	—	2	—	+ 39,9° 68%
0,25n HCl	(—) A III . . . . .	0,25	13,0	—	4	—	— 41,9° 81%
2,0n H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	(—) A I . . . . .	1,67	50,0	—	6	—	— 53,2°
	(—) A III . . . . .	1,00	3,0	—	2	—	— 47,5° 67%

Optische Beständigkeit des Ephedrins beim einstündigen Erhitzen auf 100° in salzsaurer Lösung:

		[ $\alpha$ ] <sub>D</sub>	
		vorher	nachher
(—)-Ephedrinhydrochlorid	1,20 g in 20,0 ccm 0,5 n HCl	— 33,4°	— 33,4°
„	1,20 g in 20,0 ccm 2,0 n HCl	— 33,4°	— 33,4°

sehr geringen Menge Kristallen (Ausgangsmaterial) die Lösung abgegossen und auf zirka 30 ccm eingengt. Beim Erkalten kristallisierte (III) in farblosen Prismen aus. Zur Vervollständigung der Kristallisation wurde 2 Std. n.

<sup>28</sup> Trockenrest bei Normaldruck über freier Flamme!

<sup>29</sup> Dieser vor dem Erhitzen nach 40 Min. Stehen bestimmte Wert steht mit der unter der Annahme einer völligen Verseifung der 3-Acetoxygruppe zum Carbinolacetat berechneten Drehung im Einklang.

<sup>30</sup> A III geht erst beim Kochen in Lösung.



in Eis-Kochsalz-Gemisch gestellt, der Äther abgegossen und 2mal mit wenig abs. Äther dekantiert.

Ausbeute: 7 g (98% d. Th.). Aus abs. Äther umkristallisiert. Schmp. 79 bis 83°.

$C_{13}H_{16}O_3NCl$  (269,72). Ber. C 57,89, H 5,98, Cl 13,15.

Gef. C 58,07, H 6,11, Cl 12,72.

Die Verbindung löst sich gut in Chloroform, Benzol, Aceton, Alkohol, schwerer in Äther, sehr schwer in Wasser. Im verschlossenen Gefäß aufbewahrt, zersetzt sich die Verbindung unter Bildung einer rotbraunen, klebrigen Masse, dabei tritt Geruch nach Salz- und Essigsäure auf. Über Silicagel und festem KOH dagegen ist sie haltbar.

*Reaktion von (III) zu (IV) Methylaminomethyl-4-acetoxyphenylcarbinol-acetathydrochlorid<sup>4</sup>.* Die Umlagerung von (III) in (IV) wurde erstmalig beobachtet, als versucht wurde, die Substanz aus Aceton und Äther umzukristallisieren und ein Produkt erhalten wurde, welches von 153 bis 155°, also um 73° höher als das Ausgangsmaterial schmolz.

$C_{13}H_{18}O_4NCl$  (287,74). Ber. Cl 12,33. Gef. Cl 12,37.

Die Löslichkeiten von (IV) sind gänzlich verschieden von (III) und sprechen für das Vorliegen einer salzartigen Verbindung (leicht löslich Wasser, schwer Aceton, unlöslich Äther, Benzol). Die Vermutung, daß es sich um (IV) handeln könne, wurde durch die Mischprobe bestätigt.

Die Umlagerung läßt sich sehr gut bei Verwendung von Lösungsmitteln beobachten, in denen (III) gut, (IV) jedoch schlecht löslich ist, also Benzol, Äther, besonders schön bei Aceton. Löst man (III) in einem dieser Lösungsmittel und läßt über Nacht offen stehen, so ist (IV) zum größten Teil auskristallisiert. Auch Wasser allein bewirkt die Umlagerung, nur geht sie im heterogenen System, das durch Schwerlöslichkeit von (III) bedingt ist, langsam vor sich. Erwärmt man die Substanz am Wasserbad bis zur vollständigen Lösung und verdampft das Wasser im Vakuumexsikkator über Phosphorperoxyd, so erhält man quantitativ (IV).

*Verfolgung der Reaktion (III) → (IV) und Messung der pH-Wertänderung* (Abb. 1). Für beide Messungen erwies sich Aceton-Wasser (1:1), in dem sich sowohl (III) als (IV) gut lösen, als sehr geeignet.

Änderung der spezifischen Leitfähigkeit einer 0,0617 molaren Aceton-Wasser-(1:1)-Lösung von (III) bei 18° mit der Zeit. 1,5 ccm Aceton; 1,5 ccm Leitfähigkeitswasser; 0,05 g Substanz. Stromquelle 4 V (Akku); Vorschaltwiderstand 500 W.

t Min.	Spezifische Leitfähigkeit $\Omega^{-1}$	t Min.	Spezifische Leitfähigkeit $\Omega^{-1}$	t Min.	Spezifische Leitfähigkeit $\Omega^{-1}$
0	0,000402	8	0,00123	24	0,00168
2	0,000643	10	0,001365	29	0,001765
4	0,000905	13	0,00152	40	0,001820
6	0,001043	19	0,00168	54	0,001845
				79	0,001845

*Messung der Leitfähigkeit einer 0,0617 molaren Aceton-Wasserlösung des (IV) Chlorhydrates: 0,001845  $\Omega^{-1}$ .*

Änderung des pH-Wertes einer 0,0555molaren Lösung von (III) in Aceton-Wasser 1:1 bei 18°, gemessen mit der Chinhydronelektrode.

pH	t Min.	pH	t Min.	pH	t Min.
5,62	0,22	4,09	14,47	3,48	30,35
5,50	0,40	4,03	16,03	3,46	30,35
5,41	1,03	3,98	16,45	3,42	34,00
5,34	1,30	3,92	17,50	3,40	35,00
5,25	2,13	3,87	19,11	3,36	37,08
5,17	2,46	3,83	20,38	3,34	39,38
5,11	3,12	3,78	21,39	3,34	41,30
4,91	4,50	3,75	23,01	3,32	43,38
4,73	7,00	3,75	23,58	3,28	45,00
4,65	7,48	3,67	21,26	3,25	46,30
4,53	9,23	3,64	25,07	3,25	50,45
4,46	10,26	3,61	25,50	3,22	52,30
4,39	11,07	3,56	26,58	3,21	54,00
4,29	11,49	3,54	28,12	3,18	56,30
				3,10	100,00

pH-Wert einer 0,0555 molaren Aceton-Wasser-Lösung des Chlorhydrats (IV), gemessen mit der Chinhydronelektrode: 3,10.

#### Versuche zu 2 b (K. Biemann).

Umlagerung von *O*-Diacetyl-(—)-Adrianolhydrochlorid A II in *O,N*-Diacetyl-(—)-Adrianol A III in Phosphatpuffer pH 7. 1,60 g A II wurden ad 100 ccm eines Phosphatpuffers (Sørensen) 5facher Konzentration gelöst und sofort in einem 2-dm-Rohr die Drehung bestimmt.

Anfangswert (3 Min.)  $\alpha = -2,1^\circ$ . Nach 24 Stdn. war die Drehung auf  $-0,1^\circ$  gesunken und veränderte sich nicht mehr (Abb. 2). 80 ccm der Lösung (beim Umschütteln war spontan Kristallisation eingetreten) wurden mit NaCl gesättigt und mit Essigester erschöpft. Trockenrest 1,0 g A III (= 89,5% Ausbeute). Aus Aceton-Äther umkristallisiert Schmp. = 76 bis 78,5°.  $[\alpha]_D = -92^\circ$  in Chloroform,  $[M]_D = -231^\circ$  ( $\alpha_D = -4,6^\circ$ ; 0,2 g ad 4 ccm, 1-dm-Rohr).

Überführung des *O*-Acetyl-(—)-ephedrin-hydrochlorids (E II) in *N*-Acetyl-(—)-ephedrin (E III). Diese Reaktion wurde in einer vorigen Mittlg.<sup>3</sup> bereits beschrieben, das Reaktionsprodukt aber nach Mitchell<sup>14</sup> als *O*-Acetylbase erwähnt, was nach neueren Untersuchungen von L. Welsh<sup>15</sup> zu korrigieren ist.<sup>16</sup> Die Identität der Verbindung mit der nach Welsh dargestellten wurde durch Mischprobe und Drehung erwiesen und damit gleichzeitig ein weiterer Beweis für die konfigurative Reinheit des *O*-Acetyl-(—)-ephedrin-hydrochlorids erbracht.

1,5 g Hydrochlorid wurden in 6 ccm Wasser gelöst und unter Kühlung mit 4 ccm gesättigter Pottaschelösung versetzt. Beim Eintropfen bildet sich eine Trübung, die sich beim Umschütteln klar löst (End-pH 11). Nach Chloroformextraktion resultierte ein Öl, welches mit Äther-Petroläther zur Kristallisation gebracht wurde. 1,05 g (82% d. Th.) vom Schmp. 84 bis 87°. Mischprobe mit einem nach Welsh dargestellten Vergleichspräparat ergab

keine Depression. Der Endwert steht in befriedigender Übereinstimmung<sup>31</sup>:  $[\alpha]_D^{20} = -73,4^\circ$  (0,309 g ad 6 ccm Methanol,  $\alpha_D = -3,65^\circ$ ).

O  $\rightarrow$  N-Acylwanderungen in nichtwäßrigen Lösungsmitteln. Zur raschen, wenn auch approximativen polarimetrischen Verfolgung der Reaktion wurde das entsprechende O-Acetyl-hydrochlorid in Chloroform bzw. Methanol gelöst und mit 1,75 Mol Diisobutylamin versetzt, die Mischung 10 Sek. ungeschüttelt und darauf so rasch als möglich die Drehung bestimmt (Zusammenstellung Tabelle 4).

Kontrolle und Aufarbeitung der Versuche geschah auf folgende Weise: Zur Bestimmung des theoret. Enddrehwertes wurden (N-Acetylderivat + Diisobutylamin-hydrochlorid + Diisobutylamin im Molverhältnis 1:1:0,75) in der entsprechenden Menge Methanol bzw. Chloroform gelöst und polarisiert.

Zur präparativen Aufarbeitung der Versuche nach Erreichung der Konstanz des Drehwinkels wurde aus einem aliquoten Teil der Reaktionslösung der Vakuumtrockenrest bei 50° Badtemp. hergestellt und daraus der ätherunlösliche, wasserlösliche Anteil isoliert. Dieser bestand, beurteilt nach Schmelzbereich und Drehung sowie dem pH der wäßrigen Lösung, aus Diisobutylaminhydrochlorid und war nur bei Versuch 1 und 1a mit zirka 25% O-Acetylhydrochlorid verunreinigt. Aus den ätherlöslichen Anteilen wurde das Umlagerungsprodukt durch Kristallisation abgeschieden und durch Mischprobe identifiziert.

Tabelle 4. Zeitliche Änderungen der molaren Drehwerte im System: O-Acetylophedrin bzw. O-Acetylpseudoephedrin HCl + Diisobutylamin.

Versuch Nr. 1 (—)-Ephedrinderivat in Methanol, Nr. 1a in Chloroform, Nr. 2 (+)-Pseudoephedrinderivat in Methanol, Nr. 2a in Chloroform.

Versuch Nr.	Reines O-Acetylchlorhydrochlorid [M] <sub>D</sub>	Gemische mit Diisobutylamin				Reine N-Acetyl-derivate [M] <sub>D</sub>	Präparative Ausbeute (N-Acetat)
		Anfangswert $\alpha$	Zeit	Endwert $\alpha$	Kontrollgemisch		
1	— 80,4°	— 83,7°	nach 48 Stdn.	— 0,1°	0,0°	+ 3,0°	65%
1a <sup>32</sup>	— 65,6°	— 118°	nach 24 Stdn.	unverändert	— 93° <sup>33</sup>	— 142°	10%
2	+ 205°	+ 241°	nach 24 Stdn.	unverändert	+ 243°	+ 236°	96%
2a	+ 209,8°	+ 170°	nach 4 Stdn.	+ 262,5°	+ 261°	+ 253°	97%

<sup>31</sup> Das zur Verfügung stehende Polarimeter gestattete nur auf  $\pm 0,1^\circ$  genaue Ablesungen.

<sup>32</sup> Die ätherlöslichen Anteile enthielten kein O-Acetyl-ephedrin-hydrochlorid (eine Ausschüttelung mit verd. HNO<sub>3</sub> enthielt kein ionogenes Chlor). Nach Neutralisation der Hauptlösung mit Äther-HCl resultieren 0,55 Kristalle, die zu 75% aus O-Acetylhydrochlorid und 25% Diisobutylaminhydrochlorid bestehen. Schmelzbereich 160 bis 170°,  $[\alpha]_D^{20} = -20^\circ$  in Chloroform. Das Vorliegen von N-Acetylophedrin-hydrochlorid (*Welsh*) ist nach der neutralen Reaktion der wäßr. Lösung dieses Niederschlages ausgeschlossen. Die Mutterlauge des Salzniederschlages ergab 0,05 g krist. N-Acetyl(—)-

*Versuche zur Darstellung der freien O-Acetyl-(—)-ephedrinbase mit Diäthylamin* (vgl. Fußnote 32, oben). 1,5 g O-Acetyl-(—)-ephedrin-hydrochlorid (E II), in 7,5 ccm Chloroform gelöst, mit 1,8 ccm Diäthylamin (= 3 Mol) versetzt, wurde 15 Min. lang geschüttelt, bei 40° Badtemp. das Lösungsmittel und überschüssiges Diäthylamin im Vak. entfernt und der Rückstand in 25 ccm Äther aufgeschlämmt. Es wurde vom gebildeten Diäthylamin-hydrochlorid (0,65 g = 98% d. Th., Schmp. 227°) abfiltriert, 2mal mit Äther nachgewaschen und der ölige Trockenrest des Filtrats im Vakuumexsikkator über Schwefelsäure zur völligen Entfernung des überschüssigen Amins 2 Stdn. aufbewahrt. Nach dieser Zeit war jedoch alles umgelagert und durchkristallisiert. 1,21 g (= 95% d. Th.), Schmp. 85 bis 87°. Keine Depression mit N-Acetyl-(—)-ephedrin. Die wäßrig-alkohol. Lösung reagierte bereits neutral.

#### Versuche zu Abschnitt 3 (K. Biemann).

1. *O,N-Diacetat des (—)-Ephedrins und (+)-Pseudoephedrins*. Die Darstellung dieser Verbindungen erfolgte in gleicher Weise, es konnte jedoch nur das Derivat des Pseudoephedrins kristallisiert erhalten werden (Schmp. 67 bis 70°). Je 1,0 g der Basen wurde in 5 ccm Pyridin (6,3 Mol) gelöst, mit 1,72 ccm (3 Mol) Essigäthydrid versetzt und 48 Stdn. bei 20° belassen. Die aus dem mit angesäuerter Kochsalzlösung aufgenommenen Eindampferest durch Äther isolierten Acetate wurden bei 1,5 Torr und Luftbadtemp. von 150° als farblose Öle destilliert (90% d. Th.). Beide Öle zeigten denselben Brechungsindex  $n_D^{21} = 1,5118$ . Zur Bestätigung der Konstitution wurde eine Acetylbestimmung vorgenommen.

(—)-Ephedrin-diacetat:  $C_{14}H_{19}O_3N$ .  $CH_3CO$ : Ber. 34,6; gef. 35,4.  
 $[\alpha]_D^{20}$  (in Chloroform) =  $-73,5^\circ$  (0,32 g ad 6,0 ccm Chfm,  $\alpha_D = -3,9^\circ$ );  
 $[\alpha]_D^{20}$  (in Methanol) =  $-62^\circ$  (0,29 g ad 6,0 ccm M,  $\alpha_D = -2,95^\circ$ ).

(+)-Pseudoephedrin-diacetat:  $C_{14}H_{19}O_3N$ .  $CH_3CO$ : Ber. 34,6; gef. 36,4.  
 $[\alpha]_D^{20}$  (in Chloroform) =  $+118^\circ$  (0,35 g ad 6,0 ccm Chfm,  $\alpha_D = +6,85^\circ$ );  
 $[\alpha]_D^{20}$  (in Methanol) =  $+112^\circ$  (0,313 g ad 6,0 ccm M,  $\alpha_D = +5,95^\circ$ ).

2. *Vergleich des molaren Drehvermögens von N-Acetylmethylaminomethyl-3-acetoxyphenylcarbinol A III und N-Acetylmethylaminomethyl-3-acetoxyphenylcarbinolacetat A VI in verschiedenen Lösungsmitteln*. Drehungsbestimmungen an Substanz (Formel A III), wo nicht anders angegeben Einwage ad 10 ccm des betreffenden Lösungsmittels gelöst, 1-dm-Rohr, D-Linie. Mol.-Gewicht des O,N-Diacetylderivats: 251.

ephedrin (Mischprobe), 10% d. Th. Darnach müßte vor der Äthersalzsäurefällung freie O-Acetylbase vorgelegen haben.

<sup>33</sup> Der Drehwert scheint hier beim N-Acetyl-(—)-ephedrin durch das zugesetzte Diisobutylamin in Chloroform erniedrigt zu sein; Methanolzusatz zeigt den gleichen Effekt.

<sup>34</sup> Das O,N-Diacetylderivat der Formel (III) kann aus wäßrig-methanol. Lösung unverändert wiedergewonnen werden: 506 mg Subst. wurden in 5 ccm 50%igem Methanol gelöst und bei Zimmertemp. stehen gelassen. Nach einiger Zeit wurde der Trockenrest im Vak. hergestellt. Die in einer Ausbeute von 500 mg erhaltenen Kristalle erwiesen sich nach Schmp. und Mischprobe als identisch mit der eingesetzten Verbindung.

Lösungsmittel	Einwaage	$\alpha_D$	$[\alpha]_D^{20}$	[M]
Chloroform . . . . .	0,4888	— 4,47°	— 91,5°	— 230°
Chloroform, alkoholfrei .	0,3151	— 3,39°	— 107,5°	— 270°
Pyridin . . . . .	0,5040	— 2,41°	— 47,9°	— 120°
Aceton . . . . .	0,8831	— 3,53°	— 40°	— 100°
Aceton-Wasser, Verd. . .	9 ccm obiger Lösung ad 25 ccm W, c = 3,18	— 0,15° (2-dm-Rohr)	— 2,36°	— 5,9°
Wasser . . . . .	0,124 g	0°	—	—
Methanol . . . . .	0,9976	— 1,41°	— 14,1°	— 35°
Methanol-Wasser <sup>34</sup> , Verdünnung . . . . .	9 ccm obiger Lösung ad 25 ccm W, c = 3,59	+ 0,28° (2-dm-Rohr)	+ 3,91°	+ 9,8°
Methanol . . . . .	1,0016	— 1,50°	— 15,0°	— 37,6°
Methanolverdünnung . . .	9 ccm obiger Lösung ad 25 ccm M, c = 3,6	— 1,00° (2-dm-Rohr)	— 13,9°	— 35°
Acetonitril . . . . .	0,4942	— 2,19°	— 44,4°	— 111°

Drehungsbestimmungen an Substanz A VI. Mol.-Gewicht des O,N-Triacetylderivats: 293.

Lösungsmittel	Einwaage	$\alpha_D$	$[\alpha]_D^{20}$	[M]
Chloroform . . . . .	0,2996	— 1,40°	— 46,8°	— 137°
Pyridin . . . . .	0,3129	— 1,80°	— 57,3°	— 168°
Aceton . . . . .	0,4207	— 2,03°	— 48,2°	— 142°
Aceton-Wasser, Verd. . .	9 ccm obiger Lösung ad 25 ccm W, c = 1,515	— 1,81° (2-dm-Rohr)	— 59,8°	— 175°
Methanol . . . . .	0,3245	— 1,50°	— 46,2°	— 135°
Methanol-Wasser, Verd..	0,3286 ad 10 ccm M, davon 9 ccm ad 25 ccm W, c = 1,183	— 1,30° (2-dm-Rohr)	— 55°	— 161°

3. Drehungsbestimmungen zu in Tabelle 2 angeführten Ephedrin- und Pseudoephedrinderivaten<sup>31</sup>.

Substanz	Einwaage	ad ccm	Lösungsm.	$\alpha_D$	$[\alpha]_D$	$[M]_D$
(—)-Ephedrin E I . . . . .	0,6078	6,0	Chfm	— 1,7°	— 16,8°	— 27,8°
(—)-O-Acetyloephedrin . . HCl E II . . . . .	0,200	6,0	Chfm	— 0,9°	— 27°	— 65,6°
	0,206	6,0	M	— 1,1°	— 33,1°	— 80,4°
(—)-N-Acetyloephedrin E III . . . . .	0,211	2,1	M	+ 0,15°	+ 1,5°	+ 3,0°
Analoge Pseudoephedrin- derivate:						
(+) P I . . . . .	0,388	6,0	Chfm	+ 5,7°	+ 88,6°	+ 146,2°
(+) P II . . . . .	0,199	6,0	Chfm	+ 2,85°	+ 86°	+ 209,8°
	0,290	10,0	M	+ 2,45°	+ 84,6°	+ 205°

4. Konzentrationsabhängigkeit der Drehwerte in Chloroform (Abb. 5)<sup>31</sup>.

N-Acetyl(—)-ephedrin E III				O,N-Diacetyl(—)-adrianol A III			
c	$\alpha$	$[\alpha]_D$	$[M]_D$	c	$\alpha$	$[\alpha]_D$	$[M]_D$
32	— 8,2°	— 25,6°	— 53°	30,9	— 18,0°	— 55,6°	— 148,5°
25,6	— 8,3°	— 32,4°	— 67,2°	23,7	— 15,4°	— 64,7°	— 166°
21,9	— 8,35°	— 38°	— 78,7°	20,3	— 13,7°	— 67,5°	— 180°
16	— 7,85°	— 49°	— 103°	17,4	— 13,0°	— 75,0°	— 202°
12,3	— 6,95°	— 57,2°	— 118,3°	14,9	— 12,1°	— 81°	— 217°
10,5	— 6,5°	— 61,8°	— 127,8°	9,7	— 7,9°	— 81,6°	— 218°
9,4	— 6,2°	— 66,2°	— 136,8°	N-Acetyl(+)-pseudoephedrin (P III)			
7,7	— 5,2°	— 67°	— 138,5°	42	+ 49,6°	+ 118°	+ 244°
4,7	— 3,25°	— 69°	— 142,8°	21	+ 24,5°	+ 116°	+ 240°