

Konfigurativer Zusammenhang zwischen pharmakologisch wirksamen 2-Amino-alkoholen.

IV. Mitteilung*. Konfigurationsbestimmung des dl-Corbasils.

Von

G. Fodor, J. Kiss und D. Bánfi.

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Szeged.

(Eingelangt am 23. Mai 1952. Vorgelegt in der Sitzung am 5. Juni 1952.)

Frühere Untersuchungen^{1,2} zeigten, daß die N-Acylderivate verschiedener sympathomimetisch wirksamer 2-Amino-alkohole — z. B. von dl-Ephedrin — einer N → O Acylwanderung nur langsam oder nur unter gleichzeitiger *Waldenscher* Umkehrung, ihre physiologisch unwirksamen Diastereoisomeren, z. B. N-acyliertes *ψ*-Ephedrin und seine Abkömmlinge, dagegen leicht und stets unter Beibehaltung der Konfiguration unterliegen.

N → O Acylverschiebung wurde demnach als eine stereospezifische Reaktion erkannt². Diese Feststellung schien durch das Verhalten der epimeren 2-Amino-cyclopentanole weitgehend unterstützt zu sein, da bei der *cis*-Form eine leicht und umkehrbar verlaufende Acylwanderung, beim *trans*-Derivat dagegen eine irreversible und von *Waldenscher* Umkehrung begleitete N → O Acylverschiebung stattfindet³.

Infolgedessen konnte diese Reaktion zur vergleichenden Konfigurationsbestimmung in der Reihe der alicyclischen 2-Amino-alkohole^{4,5}, neu-

* Frühere Mitteilungen siehe unter Zitat 14 a, b, c.

¹ L. H. Welsh, J. Amer. chem. Soc. **69**, 128 (1947).

² G. Fodor, V. Bruckner, J. Kiss und G. Óhegyi, J. org. Chem. **14**, 337 (1949).

³ G. Fodor und J. Kiss, Research **4**, 382 (1951); J. chem. Soc. London, **1952**, Aprilheft, vgl. auch E. van Tamelen, J. Amer. chem. Soc. **73**, 5773 (1951).

⁴ G. Fodor und J. Kiss, Nature **164**, 917 (1949); Acta Chim. Acad. Sci. Hungar. **1**, 130 (1951).

⁵ Mc. Casland, J. Amer. chem. Soc. **73**, 2295 (1951).

estens aber auch für den Raumstrukturbeweis von *Tropin*⁶ und Cocain-Epimeren⁷ mit Erfolg verwendet werden.

Im Falle der arylaliphatischen 2-Amino-1-phenyl-propanole wurde aus diesem Grunde für Ephedrin und seine Abkömmlinge eine *trans*-, für ψ -Ephedrinabkömmlinge eine *cis*-Konformation der Amino- und der alkoholischen Hydroxylgruppe angenommen^{2,8}.

Diese Feststellung erfordert gleichzeitig — in Anbetracht der von *Freudenberg* bereits bewiesenen^{9,10} Konfigurationen dieser Diastereoisomeren — auch die *trans*-Konformation^{10a} für die Phenyl- und C-Methylgruppen in *beiden* Epimeren. Letztere Annahme haben *Welsh*¹¹ und *Close*¹² als eine durch die Raumerfüllung dieser Gruppen bedingte Stabilitätsforderung der Ephedrinepimeren angesehen.

Dieselben Konformationen der Amino- und der Hydroxylgruppe, wurden übrigens auch von *Bretschneider* und *Biemann*¹³ auf Grund polarimetrisch-kinetischer Verfolgung der O \rightarrow N Acylwanderung im Falle optisch aktiven Ephedrins bzw. ψ -Ephedrins angenommen.

Die Konfigurationen der im Ring substituierten Ephedrin- und ψ -Ephedrinabkömmlinge wurden früher nicht auf die des Ephedrins (hiedurch auf die der Mandelsäure und des Alanins) zurückgeführt.

Obwohl kein Zweifel daran mehr besteht, daß der Verlauf der Acylverschiebungsreaktion in jenen Aminoalkoholen gleich ist, in denen die gleiche Konformation der zwei funktionellen Gruppen vorliegt und daß man aus dieser Konformation auch auf die Konfiguration arylaliphatischer 1,2-Aminoalkohole schließen darf, war es dennoch erwünscht, einen endgültigen Beweis durch die Verwirklichung der konfigurativen Korrelation zwischen den betreffenden Verbindungen zu erbringen.

In früheren, durch vorliegende Überlegungen bedingten Arbeiten, konnte unlängst dl-nor-Ephedrin durch eine Reihe von Umwandlungen, die keines der Asymmetriezentren berührten, in das N-Benzoylderivat des analeptisch wirksamen Racemates des 1-(4-Oxyphenyl)-2-amino-pro-

⁶ G. Fodor und K. Nádor, Nature **169**, 462 (1952); J. chem. Soc. London, im Druck.

⁷ G. Fodor, Nature **170**, 278 (1952); J. chem. Soc. London, im Druck befindlich; Sitzungsber. der Ungar. Akad. d. Wissenschaften, Klasse der Chem. Wiss., **1952**, S. 43.

⁸ G. Fodor und K. Koczka, J. chem. Soc. London **1952**, 850.

⁹ K. Freudenberg, E. Schoffel und E. Braun, J. Amer. Chem. Soc. **54**, 234 (1932).

¹⁰ K. Freudenberg und F. Nikolai, Liebigs Ann. Chem. **510**, 223 (1934).

^{10a} Der Begriff „Konformation“ ist mit dem im deutschen Schrifttum gebräuchlichen „Konstellation“ identisch.

¹¹ J. Amer. chem. Soc. **71**, 3500 (1949).

¹² J. org. Chem. **15**, 1131 (1950).

¹³ Mh. Chem. **81**, 44 (1950).

panols (III) überführt werden^{14a}. Hiedurch wurde die Ephedrin-Konfiguration des letzteren eindeutig bewiesen. Auf ähnliche Weise konnte dl-N-Methyl-ephedrin zu dl-Ephedrin abgebaut^{14c}, andererseits dl-Chloromycetin in einen früher schon bekannten nor-*ψ*-Ephedrinabkömmling umgewandelt werden^{14b}.

Zum Abschluß dieser Arbeitsrichtung schien es nun zweckmäßig, noch die Konfiguration des pharmakologisch wirksamsten Vertreters der Körperklasse: des Corbasils (I) auf die des Ephedrins zurückzuführen. Dies war umsomehr von Interesse, als *Bruckner* und der eine von uns auf dem Wege der entsprechenden Nitroso-nitroverbindung das schwächer wirksame Racemat des α -3,4-Dioxyphenyl- β -amino-propanols bereits darstellte^{15a}, dessen Konfiguration bis jetzt ebenfalls unaufgeklärt war.

Corbasil^{15b} lieferte bei der Methylierung mit Diazomethan dasselbe 3,4-Dimethoxy-2-amino-propanol-Racemat (Dimethyl-I), das auch vom entsprechenden α -Isonitrosoketon ausgehend von *Iwamoto* und *Hartung*¹⁶ bereits dargestellt wurde. N-Acylderivate (z. B. IIIf) dieses Diastereoisomeren waren unter milden Versuchsbedingungen einer Acylverschiebung $N \rightarrow O$ nicht zugänglich. Bei der gleichen Einwirkung absoluter alkoholischer Salzsäure auf das zweite, auf dem Wege des 1-Nitroso-2-nitropropan-derivates dargestellte¹⁷ N-acylierte Racemat erfolgt eine glatte Umlagerung in das Aminoestersalz.

Dieser scharfe Unterschied qualitativer Art wies auf die *trans*-Konformation der Amino- und Hydroxylgruppen in dl-Corbasil-dimethyläther, folglich auch in Corbasil, hin. Zur Kontrolle wurde nun versucht, das früher aus dl-nor-Ephedrin bereits dargestellte dl-4-Oxy — oder — Methoxy-nor-ephedrin in Corbasil oder seinen Methyläther überzuführen.

dl-4-Methoxy-nor-ephedrin (IIIb; H anstatt Bz) wurde in das Diacetylderivat überführt, welches beim Nitrieren das 3-Nitroderivat lieferte. Katalytische Hydrierung leitete zum 4-Methoxy-3-amino-Abkömmling, der in das Diazoniumsalz umgewandelt wurde. Letzteres erwies sich äußerst beständig und konnte durch übliche Methoden nicht zum 3-Oxyderivat umgesetzt werden. Hinzufügen von Dioxan hatte zwar heftige Stickstoffentwicklung im Falle des Diazoniumchlorids zur Folge,

^{14a} III. Mittlg., *G. Fodor, J. Kiss, É. Fehér* und *D. Bánfi*, Acta Chim. Acad. Sci. Hungar. **1**, 385 (1951).

^{14b} II. Mittlg., *G. Fodor, J. Kiss* und *I. Sallay*, J. chem. Soc. London **1951**, 1858.

^{14c} I. Mittlg., *G. Fodor, K. Koczka, L. Szekeres*, Acta Chim. Acad. Sci. Hungar. **1**, 377 (1951).

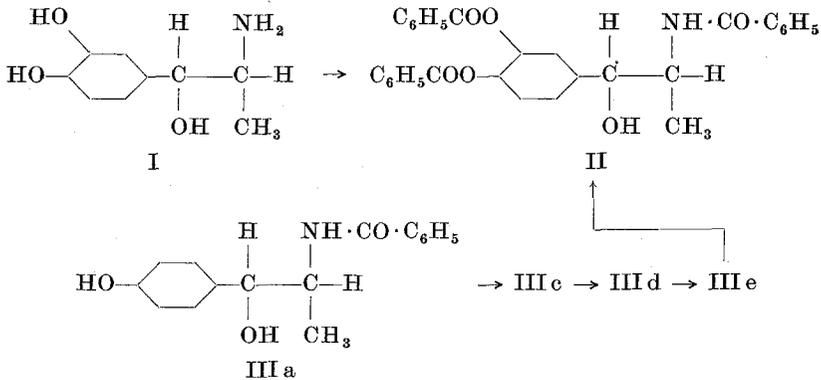
^{15a} *V. Bruckner* und *G. Fodor*, Ber. dtsh. chem. Ges. **76**, 466 (1943).

^{15b} Zur Darstellung siehe *W. Hartung* und Mitarb., J. Amer. chem. Soc. **53**, 4149 (1931).

¹⁶ J. org. Chem. **9**, 513 (1944).

¹⁷ *V. Bruckner*, Liebigs Ann. Chem. **518**, 226 (1935).

aus dem Reaktionsgemisch konnte jedoch bloß das m-Chlorderivat isoliert werden. Im Falle anderer Diazoniumsalze (Acetat, Borofluorid, Sulfat) konnte nach dem Verkochen ein kristallisiertes Produkt erst durch vorangehende vollständige Hydrolyse gewonnen werden, das sich identisch mit dl-4-Methoxy-*ψ*-nor-ephedrin¹⁸ erwies, dessen Bildung der reduktiven Spaltung des Diazoniumsalzes zu verdanken ist; die *Walden*-sche Umkehrung kam vermutlich im Laufe der Hydrolyse des N-Acylderivates infolge eines S_N2-Mechanismus zustande¹¹. Als weitere Umwandlungsversuche mit dem p-Methoxyderivat aussichtslos waren, wendeten wir uns dem 4-Oxyderivat (III H anstatt Bz) zu. Anfangs wurde zum vorübergehenden Schutz der empfindlichen Gruppen der Triacetyl-abkömmling als Ausgangsstoff verwendet. Nach zahlreichen ergebnislosen Versuchen führte schließlich das Arbeiten mit Acetylnitrat zum Mononitrodiaacetylderivat, die Ausbeuten waren jedoch nicht befriedigend. Aus diesem Grunde führten wir schließlich die Nitrierung mit dem N-Benzoyl-4-oxy-nor-ephedrin (III a) durch, welches sich glatt in den entsprechenden Nitro- (III c) und weiter in den Amino-Körper (III d) überführen ließ. Diazotieren und Verkochen auf die übliche Weise führte zum N-Monobenzoyl-corbasil (III e). Die Identifizierung erfolgte am Tribenzoyl-corbasil (II), das sowohl aus der vorliegenden Verbindung, als auch dl-Corbasil (I) mit guter Ausbeute erhältlich ist.



III Ar=

- a) 4-Oxyphenyl
- b) 4-Methoxyphenyl
- c) 3-Nitro-4-oxyphenyl
- d) 3-Amino-4-oxyphenyl
- e) 3,4-Dioxyphenyl
- f) 3,4-Dimethoxyphenyl

Auf Grund der vorliegenden Überführungsversuche konnte also eindeutig bewiesen werden, daß dl-Corbasil und dl-nor-Ephedrin und folglich

¹⁸ A. Krámlí und V. Bruckner, J. prakt. Chem. (2) 148, 125 (1937).

auch dl-Ephedrin dieselbe Konfiguration besitzen. Derselbe Schluß konnte auch aus dem Verlauf der $N \rightarrow O$ Acylverschiebung am Corbasil-dimethyläther gezogen werden.

Die nunmehr abgeschlossenen Untersuchungen über die Konfigurationen der Arylpropanolamine weisen also darauf hin, daß die erwähnte stereospezifische Reaktion nicht nur für die Entscheidung der Konfiguration cyclischer Aminoalkohole maßgebend ist, sondern gleichzeitig als ein wichtiges Mittel zur Bestimmung der Konformation und Konfiguration arylaliphatischer 1,2-Aminoalkohole allgemeine Verwendung finden kann.

Experimenteller Teil.

A. Überführung von „Corbasil“ in den Dimethyläther und in das Tribenzoyl-Derivat.

dl-Corbasil-dimethyläther. a) Aus Corbasil. 1,2 g Base wurden in 20 ccm Methanol suspendiert und 40 ccm einer 1,45%igen Diazomethanlösung hinzugegeben. Im Laufe von 3 Stdn. ging der größte Teil unter N_2 -Entwicklung in Lösung. Die Lösung wurde alsdann vorsichtig dekantiert und der Rückstand mit 20 ccm Methanol und 40 ccm einer 1,45%igen Diazomethanlösung versetzt. Beim Stehen über Nacht erfolgte vollständige Lösung. Die vereinigten Lösungen wurden im Vak. eingedampft und der bräunlich gefärbte kristalline Rückstand, 1,44 g, in 70 ccm heißen Benzols gelöst. Beim Abkühlen schied sich das Methylierungsprodukt, 0,55 g, farblos aus; Schmp. 126 bis 128°. Mischschmp. mit dem unter b) erhaltenen Dimethoxyphenylpropanolamin: 127 bis 128°.

b) Durch Druckhydrieren von 3,4-Dimethoxy- α -isonitrosopropiophenon. 10 g Isonitrosoketon wurden, in 100 ccm absol. Alkohol gelöst, mit 25 g Raney-Nickel-Katalysator unter 50 atü in einem Schüttelautoklaven von 500 ccm Inhalt 3 Stdn. lang hydriert. Verdampfen des Lösungsmittels lieferte ein farbloses Öl, 8,2 g, das mittels 10 ccm 20%iger alkoholischer Salzsäure in das Hydrochlorid überführt wurde. Ausbeute an Reinprodukt 3,2 g, Schmp. 215 bis 216°. Hartung erhielt dasselbe Hydrochlorid in zwei Schritten aus dem Isonitrosoketon und gibt Schmp. 214° an.

$C_{11}H_{18}O_3N$ Cl. Ber. C 53,00, H 7,3, N 5,7.

Gef. C 53,3, H 6,9, N 5,95.

trans-1-3,4-Dimethoxy-phenyl-2-benzamido-propanol-(1). 1 g des obigen Hydrochlorids wurde in 40 ccm Wasser gelöst und mit 1 ccm Benzoylchlorid in 1 ccm Benzol versetzt. Das kristalline Rohprodukt, 1,1 g, lieferte nach Umlösen aus 15 ccm absol. Alkohol 0,7 g Reinprodukt vom Schmp. 163 bis 164°.

$C_{18}H_{21}O_4N$. Ber. N 4,45.

Gef. N 4,55.

dl-Corbasil-N, O^3 , O^4 -tribenzoat. 1,4 g Corbasil-hydrochlorid wurden in 15 ccm Wasser gelöst und 3 ccm Benzoylchlorid in 3 ccm Benzol und 20 ccm 5 n NaOH unter Rühren mit einem Vibro-Mischer hinzugefügt. Das aus-
geschiedene amorphe Benzoylprodukt wurde in 30 ccm Chloroform auf-

Zusammenhang zwischen pharmakologisch wirksam, 2-Amino-alkoholen. 1151

genommen. Der amorphe Verdampfungsrückstand liefert nach Umlösen aus 8 ccm wasserfreiem Alkohol 0,6 g Prismen, Schmp. 162°.

$C_{30}H_{25}O_6N$. Ber. C 72,7, H 5,05, N 2,85.

Gef. C 72,95, H 5,05, N 3,0.

Acylwanderungsversuche N → O. a) Tribenzoyl-corbasil, 0,247 g, wurde in 3 ccm absol. Dioxan gelöst und darauffolgend 0,86 ccm 5,85 n dioxanischer Salzsäure (10 Mol) hinzugesetzt. Nach 24stündigem Stehen konnte das Ausgangsmaterial völlig unverändert zurückgewonnen werden, eine Acylverschiebung fand also nicht statt.

b) N-Benzoyl-corbasil-dimethyläther, 0,157 g, lieferte nach 24stündigem Stehenlassen mit 0,66 ccm 7,5 n HCl in Dioxan nach dem Verdampfen des Lösungsmittels im Vak. neben unverändertem Ausgangsstoff 24 mg eines chlorhaltigen Produktes, das sich teils als entbenzoyliertes, teils als invertiertes Aminderivat erwies.

c) *cis*-dl-3,4-Dimethoxyphenyl-2-benzamido-propanol, wurde unter den für das *trans*-Derivat angegebenen Bedingungen vollständig in das Aminoesterhydrochlorid umlagert, Schmp. 215°. *Vinkler* und *Bruckner*¹⁹ führten dieselbe Acylverschiebung mit wäbr. Salzsäure durch, ohne aber das Hydrochlorid in kristalliner Form zu isolieren.

B. Versuche von 4-Methoxy-nor-ephedrin ausgehend.

N-Benzoyl-4-methoxy-nor-ephedrin. 40 g des Amin-hydrochlorids wurden unter *Schotten-Baumann*schen Bedingungen (in 400 ccm Wasser, mit 26 g Benzoylchlorid in 26 ccm Benzol) benzoyliert, Aufarbeiten auf die übliche Weise und darauffolgendes Umkristallisieren aus verd. Alkohol lieferte 35 g Benzoylderivat vom Schmp. 130°.

$C_{17}H_{19}O_3N$. Ber. N 4,9.

Gef. N 5,1.

N, O-Dibenzoyl-4-methoxy-nor-ephedrin. $3\frac{1}{2}$ g der Base wurden in 100 ccm wasserfreiem Pyridin mit 6,75 g Benzoylchlorid acyliert. Aufarbeiten nach 24stündigem Stehenlassen lieferte ein aus Alkohol umkristallisierbares Produkt, 1,2 g, vom Schmp. 172°.

$C_{24}H_{23}O_4N$. Ber. C 73,9, H 5,9, N 3,6.

Gef. C 73,9, H 5,65, N 3,8.

N-Benzoyl-O-acetyl-4-methoxy-nor-ephedrin. 35 g des Monobenzoylkörpers wurden in 500 ccm absol. Pyridin mit 30 g Essigsäureanhydrid versetzt und 24 Stdn. bei Raumtemp. stehengelassen. Umkristallisieren des Verdampfungsrückstandes aus Benzol-Petroläther lieferte 33 g des Acetylderivates, Schmp. 105°.

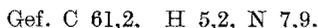
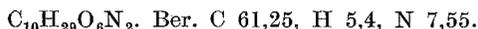
$C_{19}H_{21}O_4N$. Ber. C 69,4, H 6,7, N 4,3.

Gef. C 69,75, H 6,35, N 4,5.

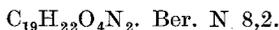
N-Benzoyl-O-acetyl-4-methoxy-3-nitro-nor-ephedrin. 20 g Acetylderivat wurden unter ständigem Rühren mit einem Vibro-Mischer zu einer Mischung von 60 ccm Salpetersäure (D = 1,52) und 12 ccm Wasser im Laufe einer

¹⁹ J. prakt. Chem. (2) 151, 17 (1938).

Std. hinzugegeben und nach $\frac{1}{4}$ stündigem Weiterrühren auf 300 g Eis geschüttet. Das klebrige Reaktionsprodukt lieferte aus verd. Alkohol umgelöst 17 g eines Reinproduktes. Schmp. 133°.



trans-1,3-Amino-4-methoxyphenyl-2-benzamido-propanol-1-acetat. 24 g des Nitrokörpers in 300 ccm absol. Alkohol wurden nach Hinzugabe von 25 ccm 3 n HCl in Alkohol über 3 g Pd-Tierkohle hydriert. Nach 4,3 l Wasserstoffaufnahme (theor. 4,9 l) wurde die Lösung vom Katalysator filtriert, eingedampft und das amorphe Hydrochlorid in dem 10fachen Volumen Wasser gelöst und mit 20%igem Ammoniak alkalisch gemacht. Auf diese Weise wurden 14 g des zersetzlichen Aminoderivates erhalten, welches aus wäbr. Methanol umgelöst werden kann.

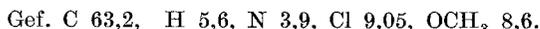
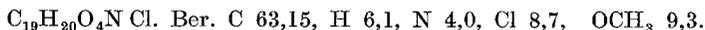


p-Nitrobenzoylderivat. 1 g des amorphen Hydrochlorids, in 15 ccm Wasser gelöst, wurden mit 1 g p-Nitrobenzoylchlorid und einer konz. Natriumhydrocarbonatlösung versetzt. Gelblichgefärbte Prismen aus Benzol. Die Analysendaten weisen auf gleichzeitiges Entacetylieren hin.



Versuche zur Überführung des Amins in das entsprechende Phenol.

1. 5 g des Hydrochlorids, in 50 ccm Wasser gelöst, wurden nacheinander tropfenweise mit 29 ccm 1 n HCl und 9 ccm einer 10%igen Natriumnitritlösung versetzt. Alsdann wurde zur Lösung des Diazoniumchlorids portionsweise 80 ccm Dioxan gegeben. Nach Istündigem Stehen bei Raumtemp. erfolgte Erwärmen am Wasserbad, währenddessen die N_2 -Entwicklung aufhörte. Beim Verdampfen des Dioxans im Vak. schied sich ein amorphes Produkt aus, das, in Chloroform aufgenommen, beim Hinzufügen von Essigester kristallinisch zerfiel. Aus Alkohol-Essigester umgelöst konnte bloß nur in geringer Menge ein chlorhaltiges laugeunlösliches Produkt erhalten werden, Schmp. 212°, dessen Daten denen des 4-Methoxy-3-chlorderivats entsprechen.



Unter anderen abgeänderten Bedingungen konnte aus dem Diazoniumchlorid überhaupt kein wohldefiniertes Produkt vom Phenolcharakter erhalten werden.

2. Das Hydrochlorid wurde auf folgende Weise in das *Diazoniumborofluorid* übergeführt: 2 g Aminsalt, in 15 ccm Wasser und 10,2 ccm Salzsäure gelöst, wurden mit 3,6 ccm einer 10%igen Natriumnitritlösung diazotiert. Nach Filtrieren wurde die Lösung des Diazoniumchlorids in eine nach Balz und Shieman²⁰ aus 11 ccm konz. HF und 2,6 g Borsäure bereitete HBF_4 -Lösung eingetropft. Die erhaltene Lösung lieferte nach Einengen zuerst anorganische Salze, schließlich kristallisierte das Diazoniumsalt aus. Nach

²⁰ E. Wilke-Dörfurt und G. Balz, Ber. dtsch. chem. Ges. 60, 117 (1927).

Zusammenhang zwischen pharmakologisch wirksam. 2-Amino-alkoholen. 1153

Umkristallisieren aus Aceton-Benzol wurden 0,3 g gelbliche Nadelchen vom Schmp. 150° (Zers.) erhalten.

$C_{19}H_{20}O_4N_3BF_4$. Ber. C 51,2, H 4,5, N 10,05.

Gef. C 51,6, H 5,0, N 10,8.

Dieses Salz konnte weder in das entsprechende Phenol noch in das Methoxyderivat umgewandelt werden, es erwies sich dem Verkoochen gegenüber als außerordentlich stabil.

3. 2 g der Aminbase wurden in 25 ccm Eisessig aufgelöst und mit 0,62 g n-Butylnitrit diazotiert. Der Ablauf des Diazotierens wurde mit β -Naphthol geprüft. Die Lösung zeigt sogar nach mehrstündigem Erwärmen am Wasserbad noch eine positive Kopulationsreaktion mit β -Naphthol. Hinzufügen von 50 ccm Dioxan bewirkte aber eine nicht allzu heftige Stickstoffentwicklung. Nach $\frac{1}{2}$ stündigem Erwärmen erwies sich die Zersetzung als beendet (Naphtholprobe). Der Verdampfungsrückstand, 1,24 g, konnte nicht umkristallisiert werden. Zwecks Identifizierung wurde er mit 10 ccm 1 n HCl bis zur vollständigen Lösung am Wasserbade erhitzt. Nach Eindampfen im Vak. konnte als einziges Produkt cis-1,4-Methoxyphenyl-2-amino-propanol-hydrochlorid infolge reduktiver Spaltung des Diazoniumacetates und darauffolgender Waldenscher Umkehrung während der Hydrolyse des Acylamids erhalten werden. Schmp. und Mischschmp. mit einem authentischen¹⁸ Vergleichsstoff: 228 bis 230°.

$C_{10}H_{16}O_2NCl$. Ber. C 55,15, H 7,4, N 6,5.

Gef. C 54,7, H 7,25, N 6,6.

4. 2 g der Aminbase wurden in 50 ccm 4%iger Schwefelsäure gelöst und mit 4,1 ccm einer 10%igen Natriumnitritlösung diazotiert. Zersetzung des Diazoniumsalzes erfolgte in diesem Falle auch bloß nur unter der Einwirkung von 50 ccm Dioxan, das eine sofortige und heftige N_2 -Entwicklung bewirkte. Zum Entfernen der überschüssigen Sulfationen wurde das Gemisch 1 Std. lang mit überschüssigem Bariumcarbonat auf der Maschine geschüttelt, filtriert und die dioxanische Lösung im Vak. verdampft. Der Rückstand konnte weder durch Umkristallisieren, noch durch wiederholte Hochvakuumdestillation befriedigenderweise gereinigt werden. Schließlich wendeten wir uns der Hydrolyse zu, die dasselbe 4-Methoxy-phenyl-propanolamin lieferte wie die Zersetzung des Diazonium-acetates. Die Versuche in dieser Richtung wurden demgemäß abgebrochen.

C. Versuche vom 4-Oxy-nor-ephedrin ausgehend.

N,O-Diacetyl-4-acetoxy-nor-ephedrin. Zu einer Lösung von 6,8 g 4-Oxy-nor-ephedrin in 100 ccm wasserfreiem Pyridin wurde unter Rühren 23,4 g Essigsäureanhydrid gegeben. Nach 12 Stdn. Stehenlassen wurde im Vak. eingedampft, der Rückstand in Chloroform aufgenommen, mit Wasser gewaschen, das Lösungsmittel verdampft und der Rückstand aus Dioxan-Petroläther umgelöst. Ausbeute 8,4 g, Schmp. 127°.

$C_{15}H_{19}O_5N$. Ber. C 61,3, H 6,24, N 5,18.

Gef. C 61,3, H 6,5, N 4,8.

N-Benzoyl-4-benzoyloxy-nor-ephedrin. Aus 10 g des Hydrochlorids sind auf dem üblichen Wege unter Einwirkung von 21 ccm Benzoylchlorid in

dem gleichen Volum Benzol unter Zugabe von Natronlauge 15,2 g des Dibenzoylabkömmlings zugänglich. Umlösen aus Benzol lieferte 12 g Reinprodukt vom Schmp. 172°.

$C_{23}H_{21}O_4N$. Ber. C 73,6, H 5,6, N 3,7.

Gef. C 73,8, H 5,5, N 3,7.

Nitrieren der Triacetylverbindung. 1. 1,5 g Triacetat wurden unter Eiskühlung und Rühren im Laufe von 15 Min. zu einer Nitriersäure aus 5 ccm Salpetersäure und 5 ccm Schwefelsäure gegeben. Die Temp. wird unterhalb + 10°, dann 15 Min. bei Zimmertemp. gehalten und schließlich auf 80 g Eis geschüttet. Das ausgeschiedene Reaktionsprodukt wurde 2mal mit je 50 ccm Chloroform ausgezogen, die chloroformhaltige Lösung getrocknet, im Vak. bis auf 40 ccm eingengt und nach Hinzugabe von 10 ccm Petroläther zur Kristallisation gebracht. Es wurden 1,4 g gelbe Nadeln erhalten, die bei 164 bis 165° schmelzen und der Analyse nach die teilweise entacetylierte *Dinitroverbindung* darstellten.

$C_{13}H_{15}O_8N_3$. Ber. C 45,8, H 4,4, N 12,3.

Gef. C 46,15, H 4,55, N 12,0.

Unter milderen Versuchsbedingungen konnte jeweils unverändertes Triacetat, neben etwas Dinitroderivat, aber kein Mononitrokörper erhalten werden. Zum Ziele führte schließlich das Nitrieren in Essigsäureanhydrid.

2. 1,5 g Triacetat wurden portionsweise unter Eiskühlung zu einer Lösung von 10 ccm HNO_3 ($D = 1,5$) in 10 ccm Essigsäureanhydrid gegeben und 2 Tage lang im Eisschrank stengelassen. Zersetzen der Mischung mit Eis, Extrahieren mit Chloroform und Waschen mit Bicarbonatlösung lieferte nach dem Verdampfen ein Öl, das beim Umlösen aus einer Mischung von 10 ccm Essigester und 10 ccm Petroläther gelbe Nadeln der *N-Acetyl-3-nitro-4-acetoxy-nor-ephedrin* liefert. Schmp. 127 bis 128°.

$C_{13}H_{16}O_6N_2$. Ber. C 52,7, H 5,4, N 9,5.

Gef. C 52,7, H 5,5, N 9,3.

3-Nitro-4-oxy-N-benzoyl-nor-ephedrin (IIIc). 3 g N-Benzoyl-4-oxy-nor-ephedrin wurden unter Eiskühlung und mechanischem Rühren zu 12 ccm HNO_3 ($D = 1,52$) gegeben. Nach Entfernen der Eis-Kochsalzmischung wurde die Reaktionsmischung eine Zeitlang bei Zimmertemp. stengelassen und schließlich auf 100 g Eis geschüttet. Die Kristalle wurden aus 100 ccm 50%igem Alkohol umgelöst; Ausbeute 2,5 g Reinprodukt, Schmp. 171°, das sich in Alkalilauge mit roter Farbe (wie Nitrophenole allgemein) auflöst.

$C_{16}H_{16}O_5N_2$. Ber. C 60,30, H 5,05, N 8,85.

Gef. C 60,35, H 5,50, N 8,75.

3-Amino-4-oxy-nor-ephedrin-monobenzoat (III d) wurde durch Hydrieren von 2,4 g der Nitroverbindung in 120 ccm Alkohol und 3,5 ccm 3,7 n HCl in Alkohol mit 2 g Pd-Tierkohle (10% Pd) erhalten. Das in Wasser gut lösliche, schaumartige Hydrochlorid wurde ohne weitere Reinigung in das Diazoniumsalz überführt und verkocht.

3,4-Dioxy-N-benzoyl-nor-ephedrin (III e). Das im obigen Versuche erhaltene Aminsalz wurde in 80 ccm Wasser und 15 ccm 1 n HCl gelöst und bei 0° mit einer Lösung von 0,5 g $NaNO_2$ in 5 ccm Wasser versetzt. Die Lösung

des gebildeten Diazoniumsalzes wurde einige Min. stehengelassen, schließlich am Wasserbad bis zum Aufhören der Gasentwicklung erwärmt. Die hierbei ausgeschiedene rötliche Masse, 1,42 g, schmilzt u. Zers. bei 180 bis 190°. Zwecks Identifizierung haben wir das Rohprodukt in das *Tribenzoylderivat (II)* überführt. Nach Lösen in 15 ccm Pyridin wurden 2 ccm Benzoylchlorid hinzugefügt und die Mischung 15 Min. am Wasserbad, weitere 24 Stdn. bei Raumtemp. aufbewahrt. Der Verdampfungsrückstand wurde am Filter mit Wasser, 1 n HCl, 1 n NaOH und schließlich mit Wasser von fremden Stoffen befreit. Umlösen aus einer Mischung von 60 ccm Äthanol und 10 ccm Wasser lieferte Kristalle vom Schmp. 161°. Eine Mischprobe mit Tribenzoylcorbasil ergab keine Schmelzpunktdepression.

Diese Arbeit wurde von der Ungarischen Akademie der Wissenschaften weitgehend unterstützt.

Dr. *Kovács Oskolás Margit*, Dr. *Eva Fodor-Várga* und Frl. *Kornelia Láng* sei für die Mikroanalysen, Frau *A. Szücs* für die geleistete technische Hilfe auch an dieser Stelle innigst gedankt.

Zusammenfassung.

dl-4-Oxy-nor-ephedrin, das früher aus dl-nor-Ephedrin bereits dargestellt und hiedurch mit Ephedrin in konfigurative Beziehung gebracht wurde, konnte nun in das Tribenzoylderivat des Corbasils übergeführt werden. dl-Corbasil besitzt folglich dieselbe Konfiguration wie dl-Ephedrin. Zu demselben Schluß gelangt man auch durch den Vergleich der zwei N-acylierten 3,4-Dimethoxy-phenylpropanolamin-Racemate im Laufe der N → O Acylwanderungsreaktion.