

Optisches Drehungsvermögen und Konformation, 3. Mitt.:

Über die Verhältnisse bei *cis*-Ringschlußreaktionen
epimerer Aminoalkohole der Ephedrinreihe

Von

Gábor Fodor*, Juri Stefanovsky und Bogdan Kurtev

Aus dem Département de Chimie, Université Laval, Québec, Canada, und dem
Institut für Organische Chemie der Bulgarischen Akademie der Wissenschaften
Sofia

Mit 2 Abbildungen

(Eingegangen am 5. April 1967)

(—)-Norephedrin, (—)-Ephedrin d. h. D_g-*erythro*-1-Phenyl-2-amino- bzw. -methylamino-propanole und deren rechtsdrehende *threo*-Diastereomeren wurden durch Phosgen bzw. Chloracetylchlorid in die entsprechenden Oxazolidon-(2)- und Morpholon-(5)-Derivate umgewandelt. Die 3,4-Dimethyl-2-phenyl-morpholone wurden danach mit LiAlH₄ zu Morpholinderivaten reduziert. Der Unterschied zwischen dem Drehwert eines *erythro*-β-Aminoalkohols und irgendeines seiner cyclischen Derivate ist jeweils größer als in der *threo*-Reihe. Das kann auf die größere Gesamtänderung in der Konformationsasymmetrie bei den Umwandlungen der *erythro*-Isomeren zurückgeführt werden. An Hand der *Brewster*-Methode waren Aussagen nur über die bevorzugten Konformationen der genannten sechsgliedrigen cyclischen Verbindungen möglich.

In der 1. Mitt.¹ dieser Reihe zeigten wir, daß die epimeren optisch aktiven 1-Amino-1,2-diphenyl-3-propanole sich sowohl mit *p*-Nitrobenzaldehyd als auch mit Phosgen unter Retention der Konfiguration umsetzen lassen, wobei die Drehwertänderung in der *erythro*-Reihe wesentlich größer ist. Die bevorzugten Konformationen all dieser Verbindungen wurden mit Hilfe von NMR-Messungen bewiesen². Auf die so erhaltenen zwei Reihen genetisch zusammenhängender Verbindungen von

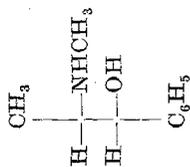
* Herrn Prof. Dr. F. Wessely freundlichst zum 70. Geburtstag gewidmet.

¹ G. Fodor, J. Stefanovsky und B. Kurtev, Chem. Ber. **98**, 705 (1965).

² G. Fodor, R. E. Reavill, J. Stefanovsky, B. Kurtev und H. J. Bernstein, Tetrahedron **22**, 235 (1966).

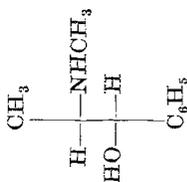
Tabelle 1

$ \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H} - \text{NH}_2 \\ \\ \text{H} - \text{OH} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array} $ <p>1</p> <p>D(-)-<i>erythro</i>-Norephedrin, $[\text{M}]_D = -48^\circ$</p>	$ \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H} - \text{NH} \\ \quad \diagup \\ \text{H} - \text{C} - \text{O} \\ \quad \diagdown \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array} $ <p>5</p> <p>(-)(4<i>S</i>:5<i>R</i>)-4-Methyl-5-phenyl-2-oxazolidon, $[\text{M}]_D = -280^\circ$</p>	$ \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H} - \text{NHCOCH}_2\text{Cl} \\ \\ \text{H} - \text{OH} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array} $ <p>9</p> <p>D(-)-N-Chloracetylnorephedrin, $[\text{M}]_D = -103^\circ$</p>	$ \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H} - \text{NH} \\ \quad \diagup \\ \text{H} - \text{C} - \text{O} \\ \quad \diagdown \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array} $ <p>11</p> <p>(-)(2<i>R</i>:3<i>S</i>)-3-Methyl-2-phenyl-5-morpholon, $[\text{M}]_D = -189^\circ$</p>
$ \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H} - \text{NH}_2 \\ \\ \text{HO} - \text{H} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array} $ <p>2</p> <p>L(+)-<i>threo</i>-(pseudo)-Norephedrin, $[\text{M}]_D = +86^\circ$</p>	$ \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H} - \text{NH} \\ \quad \diagup \\ \text{H} - \text{C} - \text{O} \\ \quad \diagdown \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array} $ <p>6</p> <p>(+)(4<i>S</i>:5<i>S</i>)-4-Methyl-5-phenyl-2-oxazolidon, $[\text{M}]_D = +46^\circ$</p>	$ \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H} - \text{NHCOCH}_2\text{Cl} \\ \\ \text{HO} - \text{H} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array} $ <p>10</p> <p>L(+)-N-Chloracetyl-ψ-norephedrin, $[\text{M}]_D = +142^\circ$</p>	$ \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H} - \text{NH} \\ \quad \diagup \\ \text{H} - \text{C} - \text{O} \\ \quad \diagdown \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array} $ <p>12</p> <p>(+)(2<i>S</i>:3<i>S</i>)-Methyl-2-phenyl-5-morpholon, $[\text{M}]_D = +125^\circ$</p>



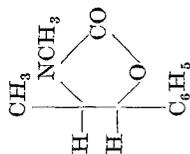
3

D(-)-*erythro*-Ephedrin,
 $[\text{M}]_D = -24^\circ$



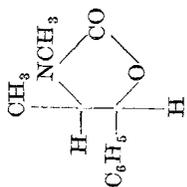
4

L(+)-*threo*-(pseudo)-
 Ephedrin,
 $[\text{M}]_D = +149^\circ$



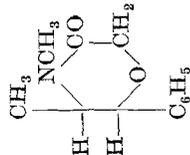
7

(-)(4*S*:5*R*)-3,4-Dimethyl-5-
 phenyl-2-oxazolidon,
 $[\text{M}]_D = -226^\circ$



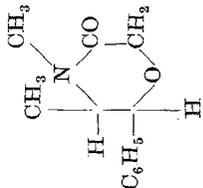
8

(+)(4*S*:5*S*)-3,4-Dimethyl-
 5-phenyl-2-oxazolidon,
 $[\text{M}]_D = +61^\circ$



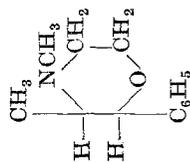
13

(-)(2*R*:3*S*)-3,4-Dimethyl-
 2-phenyl-5-morpholon,
 $[\text{M}]_D = -325^\circ$



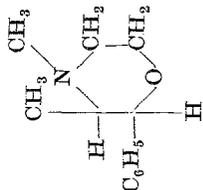
14

(+)(2*S*:3*S*)-3,4-Dimethyl-2-
 phenyl-5-morpholon
 $[\text{M}]_D = +188^\circ$



15

(-)(2*R*:3*S*)-3,4-Dimethyl-
 2-phenylmorpholin,
 $[\text{M}]_D = -75^\circ$



16

(+)(2*S*:3*S*)-3,4-Dimethyl-
 2-phenylmorpholin,
 $[\text{M}]_D = +127^\circ$

bekannter Konformation wandten wir die *Brewstersche Methode*³ zur Berechnung des molekulären Drehvermögens $[M]_D$ an. Auf dieser Grundlage ließen sich die absoluten Konfigurationen dieser Verbindungen zuordnen. Zugleich konnte gezeigt werden, daß die größere Änderung von $[M]_D$ -Werten bei dem Ringschluß des *erythro*-Aminopropanols vorwiegend auf den Übergang: bevorzugte Konformation \rightarrow Reaktionskonformation zurückgeht, während beim *threo*-Isomeren die bevorzugte Konformation praktisch als Reaktionskonformation auftritt⁴.

Nun erweiterten wir die vorstehend erwähnten Untersuchungen auf die beiden epimeren 1,2-Aminoalkoholpaare $D(-)$ -*erythro*-Norephedrin (1) und $L(+)$ -*threo*-(Pseudo)-Norephedrin (2); $D(-)$ -*erythro*-Ephedrin (3) und $L(+)$ -*threo*-(Pseudo)-Ephedrin (4) (s. Tab. I). Die absoluten Konfigurationen dieser Verbindungen stehen durch Untersuchungen von *Freudenberg*^{5, 6} fest. Es liegen auch Veröffentlichungen mit experimentellen Angaben und Überlegungen über die bevorzugten Konformationen (s. Literaturübersicht^{7a} vor. Eine Untersuchung von Ringschlußreaktionen dieser optisch-aktiven Verbindungen unter Retention der Konfiguration des Propanol-Kohlenstoffatoms konnten wir jedoch in der Literatur nicht finden, sie wurden bisher offenbar nur mit den entsprechenden Racematen vorgenommen. Die Verfolgung der optischen Drehwertänderung wurde deshalb an Hand der Umwandlungen der vier erwähnten aktiven Aminopropanole in die entsprechenden Oxazolidon- und Morpholon-Derivate vorgenommen.

Die Umwandlung von (\pm) -*threo*-(Pseudo)ephedrin in (\pm) -*trans*-3,4-Dimethyl-5-phenyl-2-oxazolidon durch Schmelzen mit Harnstoff unter Konfigurationserhalt wurde bereits beschrieben⁸. Das (\pm) -Ephedrin lieferte aber unter denselben Bedingungen unter Konfigurationsänderung das (\pm) -*cis*-3,4-Dimethyl-5-phenyl-2-imidazolidin⁸. Umlagerung des (\pm) -Pseudoephedrin-cyanates in das N-Carbamyl-derivat und anschließende Cyclisierung desselben im sauren Medium ist ebenfalls bekannt⁹. Um einerseits diese Inversion zu vermeiden, andererseits um analog zu der bereits erwähnten Umwandlung der γ -Amino-alkohole^{1, 2} in

³ J. H. Brewster, J. Amer. Chem. Soc. **81**, 5475 (1959).

⁴ G. Fodor, J. Stefanovsky und B. Kurtev, Chem. Ber., im Druck.

⁵ K. Freudenberg, K. und F. Nikolai, Ann. Chem. **510**, 223 (1954).

⁶ K. Freudenberg, E. Schoeffel und E. Braun, J. Amer. Chem. Soc. **54**, 234 (1932).

⁷ G. Fodor, "New Methods and Recent Developments of the Stereochemistry of Ephedrine, Pyrrolizidine, Granatane and Tropane Alkaloids"—"Recent Developments in the Chemistry of Natural Carbon Compounds", Publishing House of the Hungarian Academy of Sciences, Budapest, 1965, (a) S. 36—51. (b) S. 116.

⁸ W. J. Close, J. Org. Chem. **15**, 1131 (1950).

⁹ G. Fodor und K. Koczka, J. Chem. Soc. [London] **1952**, 850.

2-Oxo-1,3-oxazine vorzugehen, haben wir zur Darstellung der Oxazolidonderivate die optisch aktiven 1-Aryl-2-amino-1-propanole mit Phosgen in alkalischer Lösung umgesetzt. Die Reaktion verlief bei den beiden Diastereomerenpaaren glatt. Die Namen und die Projektionsformeln (nach *Fischer*) der erhaltenen Oxazolidonderivate 5—8 sind in Tab. 1 wiedergegeben. Der geschwindigkeitsbestimmende Schritt dieser Reaktion ist allem Anschein nach der Angriff des Phosgens auf die Aminogruppe und nicht etwa der darauffolgende Ringschluß des vermuteten Zwischenprodukts, d. h. des substituierten Carbamylchlorides zum cyclischen Carbaminsäureester. Daher haben wir in diesem Fall, wie zuvor, die relative Reaktionsfähigkeit der Diastereomeren weniger beachtet.

Drefahl, Hartmann und *Skurk*¹⁰ beschrieben unlängst die Cyclisierung von *rac.*-Ephedrin und Pseudoephedrin mit Oxalsäurederivaten zu den diastereoisomeren (\pm)-3,4-Dimethyl-2-phenyl-morpholindionen-(5,6). Die Reduktion mit Lithiumalanat lieferte jeweils eines der 1-Phenyl-2-N- β -hydroxyäthyl-amino-1-propanole. Diese ergaben, wie erwartet, das gleiche *trans*-2-Phenyl-3,4-dimethyl-morpholin, da bei der Cyclisierung mit Schwefelsäure im Fall der *threo*-Form Retention, bei dem *erythro*-Derivat Inversion am C-1 erfolgte.

Um die *cis*-Form darzustellen, stellten sie (\pm)-N-Chloracetyl-ephedrin dar, behandelten es mit Alkali, wobei zuerst das *cis*-Morpholon entstand. Mit Lithiumalanat reduzierten sie anschließend die Amidgruppe. Die letztgenannte Ringschlußreaktion stellt gewissermaßen eine Umkehrung der von einem von uns^{7b} angewandten Lactonsalzbildung aus 2- und 3-Aminoalkoholen dar, wobei allerdings zuerst eine Verknüpfung der Methylengruppe mit dem Stickstoff erfolgte (11—14, Tab. 1). Die Darstellung der optisch aktiven 2-Phenyl-3,4-dimethyl-morpholone und -morpholine erfolgte bei uns ebenfalls durch N-Chloracetylierung der Aminopropanole.

Die Versuche, D(—)-*erythro*-Ephedrin und L(+)-*threo*(Pseudo)-ephedrin in N-Chloracetylderivate umzuwandeln, führten zu teilweise kristallinen Produkten; in Fällen der *threo*-Isomeren muß, wie gezeigt wurde, z. T. ein spontaner Ringschluß stattgefunden haben. Aus dem L(+)-*threo*(Pseudo)-norphedrin sowie aus seinem rechtsdrehenden *erythro*-Diastereoisomeren gelang uns hingegen die Darstellung gut kristallisierender N-Chloracetylderivate. Dies ermöglichte die Erforschung der Kinetik der Cyclisierung unter Einwirkung einer äquivalenten Menge von NaOH bei 36,2° durch Alkalimetrie der unverbrauchten Base. Anhand der integrierten Form der kinetischen Gleichung für eine bimolekulare Reaktion wurden folgende Geschwindigkeitskonstanten ermittelt:

$$\begin{aligned}K_{erythro} &= (2,00 \pm 0,05) \times 10^{-3} \text{ sec}^{-1} \text{ Mol}^{-1} \\K_{threo} &= (4,68 \pm 0,11) \times 10^{-3} \text{ sec}^{-1} \text{ Mol}^{-1}.\end{aligned}$$

¹⁰ G. Drefahl, M. Hartmann und A. Skurk, Chem. Ber. 96, 1011 (1963).

Diese Reaktion dürfte höchstwahrscheinlich nach einem Mechanismus ablaufen, welcher der Bildung¹¹ von Äthylenoxid aus Äthylenchlorhydrin ähnlich ist (Abb. 1):

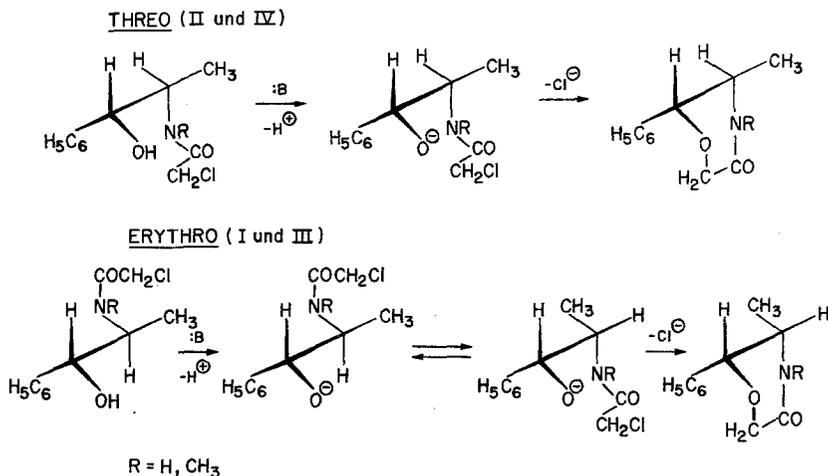


Abb. 1

Die Reaktionsgeschwindigkeiten der *threo*- bzw. *erythro*-Form verhalten sich zueinander wie 2,4:1, analog der Acylwanderung N → O der epimeren 2-Acetylaminocyclohexanole, bei der *McCasland*¹² durch kinetische Messungen eine 4–6fache Reaktionsgeschwindigkeit für die *cis*-(*a*, *e*) gegenüber der *trans*-(*e*, *e*) Form fand. Da nun die Acidität des Propanol-Protons in der *threo*- und in der *erythro*-Form der N-Chloroacetyl-ephedrine kaum verschieden sein kann, muß der Geschwindigkeitsunterschied von den günstigeren Konformationsbedingungen bei dem zweiten Schritt der Reaktion für das *threo*-Derivat bedingt sein, d. h. es ist allein die nucleophile Substitution des Chlors durch das Alkoholat-Anion, die sterisch kontrolliert sein kann.

Die Reduktion der Morpholonderivate **13** und **14** wurde mit LiAlH₄ durchgeführt. In beiden Fällen erhielten wir die erwarteten optisch-aktiven Morpholinderivate **15** und **16** (Tab. 1) in hoher Ausbeute. Das Hydrochlorid des *threo*-Isomeren (**16**) war bereits bekannt¹³.

Die für [α]_D (in CHCl₃) ermittelten Größen sind im experimentellen Teil, die auf [M]_D umgerechneten in Tab. 1 angegeben.

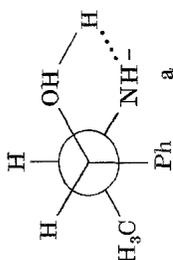
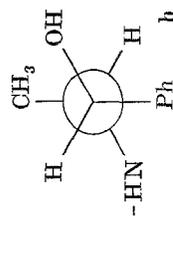
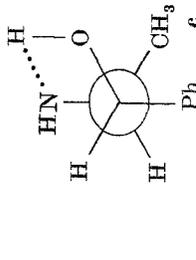
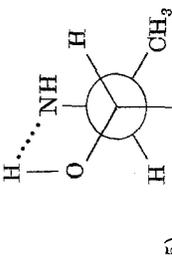
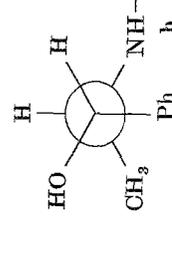
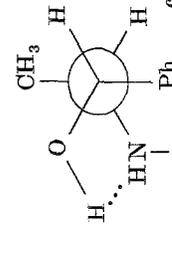
Laut Tab. 1 wird — ähnlich den γ-Aminopropanolen¹ — der unter Retention der Konfiguration verlaufende Ringschluß bei den *erythro*-

¹¹ E. S. Gould, Mechanismus und Struktur in der organischen Chemie, Verlag Chemie, 1962, S. 681.

¹² G. E. McCasland, J. Amer. Chem. Soc. **73**, 2295 (1951).

¹³ W. G. Otto, Angew. Chem. **68**, 181 (1956).

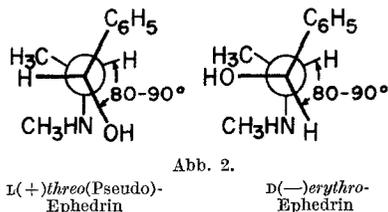
Tabelle 2

Verbindungen	$[M]_D$, gef.	Konformationen ($[M]_D$, ber.)
D(—)- <i>erythro</i> -Norephedrin	-48° (c = 2,5)	 <p style="text-align: center;">a</p>
D(—)- <i>erythro</i> -Ephedrin	-24° (c = 4,0)	 <p style="text-align: center;">b</p>
		 <p style="text-align: center;">e</p>
		<p style="text-align: center;">(+ 70°) (+ 128°)</p> <p style="text-align: center;">(+ 63°) (+ 174°)</p> <p style="text-align: center;">(- 153°) (- 95°)</p>
L(+)- <i>threo</i> -(pseudo)Nor-ephedrin	+ 86° (c = 2,5)	 <p style="text-align: center;">a</p>
L(+)- <i>threo</i> -(pseudo)Ephedrin	+ 149° (c = 4,1)	 <p style="text-align: center;">b</p>
		 <p style="text-align: center;">e</p>
		<p style="text-align: center;">(- 135°) (- 75°)</p> <p style="text-align: center;">(+ 49°) (+ 23°)</p> <p style="text-align: center;">(+ 106°) (+ 165°)</p>

Derivaten von einer viel größeren Änderung der Absolutwerte von $[M]_D$ begleitet als bei den *threo*-Abkömmlingen. Die Differenzen in $[M]_D$ betragen bei den *erythro*-Verbindungen $1 \rightarrow 5$; $1 \rightarrow 11$; $3 \rightarrow 7$; $3 \rightarrow 15$ folgende Werte: 232, 141, 202 und 51, während in der *threo*-Reihe die analogen Umwandlungen $2 \rightarrow 6$; $2 \rightarrow 12$; $4 \rightarrow 8$ und $4 \rightarrow 16$ die $[M]_D$ -Differenzen 40, 39, 88 und 22 betragen. Die $[M]_D$ -Verschiebungen sind, wie erwartet, bei der Ausbildung der starren Fünfringen **5** — **8** größer als bei der Cyclisierung zu den konformationsmäßig elastischeren Sechseringen **11**—**16**.

Es sei darauf hingewiesen, daß *Drefahl* und *Heublein*¹⁴ zwar die IR-Spektren, Dipolmomente und elektrische Leitfähigkeit von (\pm)-*erythro*-Norephedrin und (\pm)-*threo*(Pseudo)-Norephedrin bestimmten und daraus auf die bevorzugte Konformation **c** (oder **a**) für das *erythro*-Isomere schlossen, wogegen den *threo*-Isomeren die Konformation **c** in Tab. 2 zugeordnet wurde. Allerdings behandeln sie ihre eigenen Aussagen mit Vorbehalt.

Anhand von NMR-Messungen an den Konformationen des D(—)-*erythro*-Ephedrins und L(+)-*threo*(Pseudo)-ephedrins nimmt *Hyne*¹⁵ an, daß jenes ein Konformerengemisch **a**:**b**:**c** = 40:20:40, dieses aber **a**:**b**:**c** = 62:8:30 darstellt. Der Autor findet aber eine andere, von ihm sogar bevorzugte Erklärung, wonach die beiden Alkaloide je eine ausgesprochen bevorzugte Konformation mit von 60° abweichenden Diederwinkeln besitzen:



Diese Schlußfolgerungen sind nicht eindeutig. Außerdem erfolgte die Bestimmung der Konformationen durch Spektren in konzentrierten Chloroformlösungen (1,5 *m*). Unsere Messungen (Tab. 3) ergaben, daß der absolute Wert des optischen Drehvermögens beider Stereoisomere mit der Verdünnung der Lösungen erheblich ansteigt.

Daraus darf wohl mit Recht vermutet werden, daß die bevorzugten Konformationen der vorgenannten Verbindungen infolge der Assoziation in konzentrierten Lösungen grundlegend verändert werden. Feststellung der Temperaturabhängigkeit des $[\alpha]_D$ beim Ephedrin mag als Hinweis dafür dienen, daß dieses ein Konformerengemisch darstellt, während das

¹⁴ G. *Drefahl* und G. *Heublein*, Chem. Ber. **94**, 922 (1961).

¹⁵ J. *Hyne*, Canad. J. Chem. **39**, 2536 (1961).

Gleichgewicht bei seinem *threo*-Isomeren stark zugunsten eines bestimmten Konformeren verschoben ist.

Wir versuchten fernerhin, die $[M]_D$ -Werte unter Zuhilfenahme der *Brewster*-Methode, wie bereits beschrieben⁴, zu berechnen. Für die reine atomare Asymmetrie des dissymmetrischen C-Atoms in α -Stellung benutzten wir den Wert 53, der dem $[M]_D$ -Wert des α -Phenyläthylalkohols sehr nahe steht. Die Ergebnisse für die Konformationen **a**, **b** und **c** sind in Tab. 2 in Klammern wiedergegeben. Diese Ergebnisse enthalten zunächst den Fehler, daß man dabei sämtliche Tetraederwinkel, einschließlich derjenigen der durch Wasserstoffbrückenbindung geschlossenen Fünfringe (s. Konformationen **a** und **c**) mit 60° ansetzt. Die Übereinstimmung ist zwischen

Tabelle 3. Konzentrationsabhängigkeit des $[\alpha]_D$

Verbindung	Konzentration (in CHCl_3) in %	$[\alpha]_D^{25^\circ}$ in $^\circ$	$[\alpha]_D^{60^\circ}$ in $^\circ$
D(—)- <i>erythro</i> -Ephedrin	24,39	— 13,4	—
	1,52	— 15,1	— 13,5
	0,21	— 19,7	—
L(+)- <i>threo</i> -(pseudo)-Ephedrin	24,05	+ 64,6	—
	4,08	+ 90,0	—
	0,76	+ 94,4	+ 94,4
	0,16	+ 94,2	—

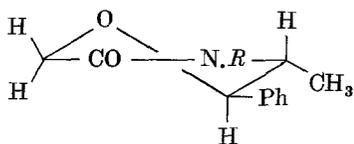
berechneten und gefundenen $[M]_D$ -Werten für *threo*-Verbindungen, z. B. Konformation **c** für das L(+)-*threo*(Pseudo)-ephedrin, recht gut ($\Delta = 16^\circ$); für die *nor*-Verbindung $\Delta = 20^\circ$. Bei den *erythro*-Derivaten unterscheiden sich aber die berechneten Drehwerte für durchaus verschiedene Konformationen unwesentlich (z. B. + 70 und + 63°).

Die Differenzen zwischen $[M]_D$ gef. und $[M]_D$ ber. betragen 116, 109 und 107 für den primären *erythro*-Aminoalkohol, während $\Delta [M]_D = 152, 198$ und 71 für die Konformationen **a**, **b**, und **c** des sekundären Amins erhalten wurde. Daraus dürfte man nur mit Vorbehalt auf den Vorrang des Konformeren **c** schließen.

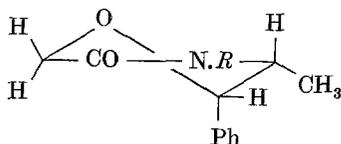
Der Umstand, daß der berechnete $[M]_D$ -Wert für die nach *Hyne*¹⁵ bevorzugte Konformation **a** für das L(+)-*threo*(Pseudo)-ephedrin ein negatives Vorzeichen hat, ist ebenfalls beachtenswert. Wesentlicher ist, daß man unter Annahme verschiedener, z. B. flacher Konformationen für den durch Wasserstoffbindung entstandenen Fünfring zu ganz stark abweichenden $[M]_D$ -Werten gelangt. Wir haben auch versucht, $[M]_D$ für Ephedrin und Pseudoephedrin auf Grund der von *Hyne*¹⁵ vorgeschlagenen Konformationen mit von 60° abweichenden Diederwinkeln unter Heranziehung der Funktion³ $[M] = \frac{2}{\sqrt{3}} \sin \phi \cdot k' \cdot X \cdot Y$ zu ermitteln, indem wir

Tabelle 4

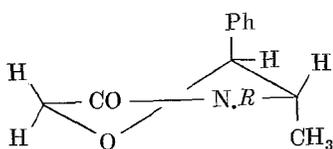
12 (R = H) [M] _D , gef. = + 125°	11 (R = H) [M] _D , gef. = + 189°
14 (R = CH ₃) [M] _D , gef. = + 188°	13 (R = CH ₃) [M] _D , gef. = + 325°
16 (R = CH ₃) [M] _D , gef. = + 127°	15 (R = CH ₃) [M] _D , gef. = - 75°



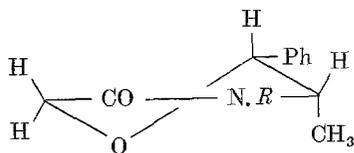
[M]_D, ber. + 67°(12)
+ 125°(14)



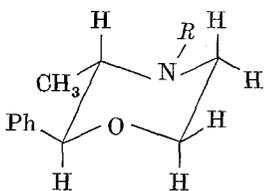
[M]_D, ber. + 134°(11)
+ 192°(13)



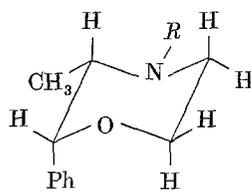
[M]_D, ber. - 577°(12)
- 360°(14)



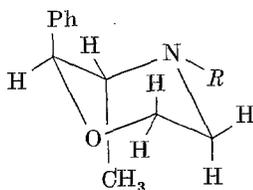
[M]_D, ber. - 352°(11)
- 295°(13)



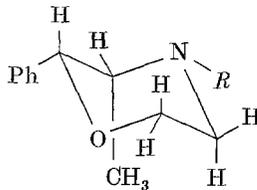
[M]_D, ber. + 8°(16)



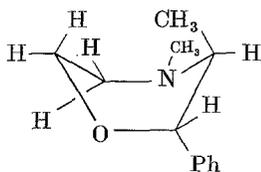
[M]_D, ber. + 369°(15)



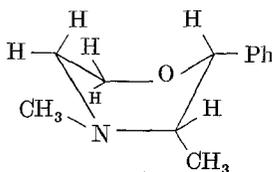
[M]_D, ber. - 82°(16)



[M]_D, ber. - 187°(15)

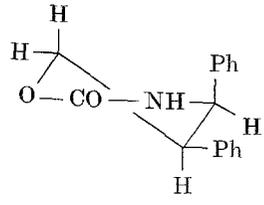
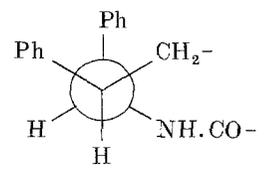
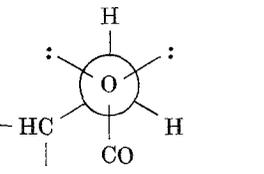
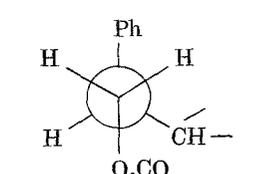
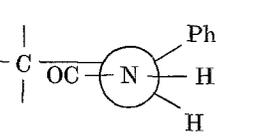
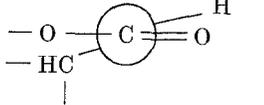
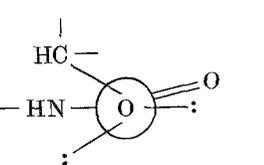


[M]_D, ber. + 93°(16)



[M]_D, ber. - 114°(15)

Tabelle 4 (Fortsetzung)

	$[M]_{D, \text{gef.}} = + 629^\circ$																
	<table border="0"> <tr> <td style="padding-right: 10px;">Ph-Ph</td> <td style="padding-right: 10px;">6.757</td> <td style="padding-right: 10px;">4.186</td> <td>Ph-CH₃</td> </tr> <tr> <td>H-H</td> <td>1.028</td> <td>2.639</td> <td>Ph-H</td> </tr> <tr> <td>CH₃-NCO</td> <td>2.452</td> <td>1.546</td> <td>H-NCO</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="border-top: 1px solid black; text-align: center;">10.237</td> <td colspan="2" style="border-top: 1px solid black; text-align: center;">8.371</td> </tr> </table>	Ph-Ph	6.757	4.186	Ph-CH ₃	H-H	1.028	2.639	Ph-H	CH ₃ -NCO	2.452	1.546	H-NCO	10.237		8.371	
Ph-Ph	6.757	4.186	Ph-CH ₃														
H-H	1.028	2.639	Ph-H														
CH ₃ -NCO	2.452	1.546	H-NCO														
10.237		8.371															
	<table border="0"> <tr> <td style="padding-right: 10px;">H-CH₃</td> <td style="padding-right: 10px;">1.634</td> <td style="padding-right: 10px;">1.028</td> <td>H-H</td> </tr> <tr> <td>H-OCO</td> <td>1.284</td> <td>2.037</td> <td>CH₃-OCO</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="border-top: 1px solid black; text-align: center;">2.918</td> <td colspan="2" style="border-top: 1px solid black; text-align: center;">3.065</td> </tr> </table>	H-CH ₃	1.634	1.028	H-H	H-OCO	1.284	2.037	CH ₃ -OCO	2.918		3.065					
H-CH ₃	1.634	1.028	H-H														
H-OCO	1.284	2.037	CH ₃ -OCO														
2.918		3.065															
	<table border="0"> <tr> <td style="padding-right: 10px;">H-(:)</td> <td style="padding-right: 10px;">0.492</td> <td style="padding-right: 10px;">1.866</td> <td>H-CO</td> </tr> <tr> <td>CH₃-CO</td> <td>2.959</td> <td>0.780</td> <td>CH₃-(:)</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="border-top: 1px solid black; text-align: center;">3.451</td> <td colspan="2" style="border-top: 1px solid black; text-align: center;">2.646</td> </tr> </table>	H-(:)	0.492	1.866	H-CO	CH ₃ -CO	2.959	0.780	CH ₃ -(:)	3.451		2.646					
H-(:)	0.492	1.866	H-CO														
CH ₃ -CO	2.959	0.780	CH ₃ -(:)														
3.451		2.646															
	<table border="0"> <tr> <td style="padding-right: 10px;">Ph-CO</td> <td style="padding-right: 10px;">4.779</td> <td style="padding-right: 10px;">2.639</td> <td>Ph-H</td> </tr> <tr> <td>H-H</td> <td>1.028</td> <td>1.866</td> <td>H-CO</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="border-top: 1px solid black; text-align: center;">5.807</td> <td colspan="2" style="border-top: 1px solid black; text-align: center;">4.505</td> </tr> </table>	Ph-CO	4.779	2.639	Ph-H	H-H	1.028	1.866	H-CO	5.807		4.505					
Ph-CO	4.779	2.639	Ph-H														
H-H	1.028	1.866	H-CO														
5.807		4.505															
	<p style="text-align: center;">-----</p>																
	<table border="0"> <tr> <td style="padding-right: 10px;">CH₃-O=</td> <td style="padding-right: 10px;">2.390</td> <td style="padding-right: 10px;">2.452</td> <td>CH₃-NCO</td> </tr> <tr> <td>N-(:)</td> <td>0.748</td> <td>0.721</td> <td>(:)-O=</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="border-top: 1px solid black; text-align: center;">3.138</td> <td colspan="2" style="border-top: 1px solid black; text-align: center;">3.173</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="border-top: 3px double black; text-align: center;">25.551</td> <td colspan="2" style="border-top: 3px double black; text-align: center;">21.760</td> </tr> </table>	CH ₃ -O=	2.390	2.452	CH ₃ -NCO	N-(:)	0.748	0.721	(:)-O=	3.138		3.173		25.551		21.760	
CH ₃ -O=	2.390	2.452	CH ₃ -NCO														
N-(:)	0.748	0.721	(:)-O=														
3.138		3.173															
25.551		21.760															

$[K]_D = + 3.791 \times 165 = + 626$
 $[A]_D = - 43^\circ$
 $[M]_{D, \text{ber.}} = + 583^\circ$

die Berechnungen für jeden der angegebenen, nur um 10° voneinander abweichenden Grenzwerte der Diederwinkel ausführten. Die für $[M]_D$ berechneten Werte zeigten eine starke Streuung, so daß wir auf den weiteren Gebrauch der Sinusfunktion verzichten mußten. Aus ähnlichen Gründen gaben wir es auf, die $[M]_D$ -Werte der Oxazolidonabkömmlinge 5—8 nach *Brewster* zu berechnen. Wegen der großen Anzahl der für jede Verbindung möglichen Konformationen könnte die Wahl der bevorzugten Konformation nur unter Zuhilfenahme eines zuverlässigen und ganz präzisen Berechnungsverfahrens getroffen werden.

Wir führten Berechnungen für die Morpholonderivate 11—14 aus, die auf eine Struktur-, daher vermutlich auf eine Konformationsanalogie, mit den von uns⁴ bereits erforschten geometrischen Isomeren 2-Oxo-4,5-diphenyltetrahydro-1,3-oxazinen hinweisen. Dabei ordneten wir auch dem Morpholonring (wie früher dem Oxazinonring) eine cyclohexenähnliche Konformation zu, d. h. eine Konformation mit koplanaren C=O- und NH- bzw. N—CH₃-Bindungen. Bei allen vier Verbindungen stimmten die berechneten mit den experimentellen $[M]_D$ -Werten im Vorzeichen lediglich für diejenige der beiden denkbaren Konformationen überein, in denen die raumbeanspruchende Phenylgruppe äquatorial angeordnet ist (s. Tab. 4).

Wie aus den vorstehenden Angaben hervorgeht, ist die Übereinstimmung der absoluten berechneten $[M]_D$ -Werte mit den experimentellen bei den einzelnen Verbindungen recht verschieden, für die N-Methylabkömmlinge immerhin besser. Das dürfte z. T. an den vermutlichen Unterschieden zwischen den wirklichen und den als Grundlage für die Berechnungen benutzten Konformationen liegen. In der Tat weisen die IR-Spektren der besagten Verbindungen ganz wesentliche Unterschiede und namentlich niedrigere Frequenzen für die CO-Gruppen in den N-Methylderivaten auf.

Unsere Erwartungen, daß die berechneten $[M]_D$ -Werte der Morpholinderivate 15 und 16 besser mit den experimentellen übereinstimmen würden, wenn man die Sesselkonformation annimmt, haben sich nicht erfüllt. Für die Wannenkonformation war jedoch die Übereinstimmung befriedigend. Vermutlich handelt es sich in diesem Fall um eine „*skewboat*“-Konformation.

Die Untersuchungen über die Konformationen der vorstehenden Verbindungen sowie über die Wechselbeziehungen zwischen Drehvermögen und Konformation werden fortgesetzt.

Experimenteller Teil

1. D(—)-*cis*-4-Methyl-5-phenyl-2-oxazolidin (5)

Zu einer Lösung von 4 ml 10proz. NaOH und 0,30 g (0,002 Mol) D(—)*erythro*-Norephedrin ($[\alpha]_D^{25} = -32,1^\circ$; $c = 2,5$ in CHCl₃) in 10 ml Äther tropft man

unter ständigem Rühren und Kühlen mit Eis eine Lösung von 0,59 g (0,006 Mol) Phosgen in 3 ml Toluol. Das Gemisch wird bei Raumtemp. 1 Stde. gerührt, die äther. Lösung abgeschieden, mit verd. HCl (1 : 3), 10proz. NaOH und Wasser gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel abgezogen. Das abgeschiedene Öl (0,29 g) wird aus Hexan umkristallisiert. Es werden Kristallnadeln von Oxazolidon erhalten (Ausb. 0,20 g, 56% d. Th.), Schmp. 116—117°, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -158,4 \pm 0,9^\circ$ ($c = 0,44$, CHCl_3), IR-Spektrum ($c = 1$, CHCl_3): $\nu_{\text{CO}} = 1758/\text{cm}$, $\nu_{\text{NH(frei)}} = 3458/\text{cm}$ und $\nu_{\text{NH(assoc.)}} = 3260/\text{cm}$; keine Banden für HO- und NH_2 -Gruppen.

$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{O}_2\text{N}$. Ber. N 7,91. Gef. N 7,80.

2. L(+)-trans-4-Methyl-5-phenyl-2-oxazolidon (6)

In Analogie zum vorstehenden Versuch wurden aus 0,30 g (0,002 Mol) L(+)-threo(pseudo)-Norephedrin ($[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +56,8^\circ$, $c = 2,5$, CHCl_3) durch Umkristallisation aus Hexan 0,25 g (70% d. Th.) Oxazolidon vom Schmp. 117,5 bis 119° gewonnen. Der Mischschmp. mit *cis*-Oxazolidon zeigt starke Depression. $[\alpha]_{\text{D}}^{26} = +25,9 \pm 0,6^\circ$ ($c = 0,34$, CHCl_3). IR-Spektrum ($c = 1$, CHCl_3): $\nu_{\text{CO}} = 1760/\text{cm}$, $\nu_{\text{NH(frei)}} = 3460/\text{cm}$ und $\nu_{\text{NH(assoc.)}} = 3260/\text{cm}$; keine Banden für HO- und NH_2 -Gruppen.

$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{O}_2\text{N}$. Ber. N 7,91. Gef. N 7,69.

3. D(—)-cis-3,4-Dimethyl-5-phenyl-2-oxazolidon (8)

Von 0,33 g (0,002 Mol) D(—)-erythro-Ephedrin ($[\alpha]_{\text{D}}^{21} = -14,7^\circ$, $c = 4,0$, CHCl_3) wurden in der beschriebenen Weise nach dem Umkristallisieren aus Heptan 0,21 g (52% d. Th.) Oxazolidon in Form von langen Kristallnadeln gewonnen. Schmp. 91—92°, $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -118,3 \pm 0,8^\circ$ ($c = 0,23$, CHCl_3). IR-Spektrum ($c = 1$, CHCl_3): $\nu_{\text{CO}} = 1750/\text{cm}$; keine Banden für HO- und NH_2 -Gruppen.

$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{N}$. Ber. N 7,33. Gef. N 7,21.

4. L(+)-trans-3,4-Dimethyl-5-phenyl-2-oxazolidon (8)

Analog scheidet sich aus 0,66 g (0,004 Mol) L(+)-threo(pseudo)-Ephedrin ($[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +90^\circ$, $c = 4,1$, CHCl_3) nach Abziehen des Äthers ein Öl ab, das zweimal destilliert wird. Bei 147—149°/2 mm wird das reine *trans*-Oxazolidon aufgefangen, das in der Vorlage erstarrt; Ausb. 0,39 g (51% d. Th.), Schmp. 45—46°, $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = +31,8 \pm 0,5^\circ$ ($c = 0,47$, CHCl_3). IR-Spektrum ($c = 1$, CHCl_3): $\nu_{\text{CO}} = 1752/\text{cm}$; keine Banden für HO- und NH_2 -Gruppen.

$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{N}$. Ber. N 7,33. Gef. N 7,40.

5. D(—)-cis-3,4-Dimethyl-2-phenyl-5-morpholon (13)

Einem Gemisch von 2,00 g (0,01 Mol) D(—)-erythro-Ephedrin · HCl, 20 cm³ 1*n*-NaOH und 10 ml Dichloräthan wird unter Rühren bei 0° eine Lösung von 1,13 g (0,012 Mol) Chloracetylchlorid in 5 ml Dichloräthan zugesetzt. Nach dem Erwärmen auf 20° und weiterem 1stdg. Rühren wird die Dichloräthanlösung mit HCl (1 : 2) gewaschen und über wasserfr. Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vak. wird das rohe D(—)-pseudo-Chloracetylophedrin (etwa 1,5 g) in wäbrigem Äthanol mit 1,5 ml 20proz. KOH versetzt und anschließend bis zur völligen Neutralisation erhitzt. Die Hauptmenge des Äthanol wird abdestilliert, die Lösung alkalisiert und das abge-

schiedene Öl mit Äther extrahiert. Der ölige Rückstand der äther. Lösung wird im Vak. destilliert. Bei 149—151°/5 mm gehen 1,18 g (48% d. Th.) eines blaßgelben Produkts mit $[\alpha]_D^{24} = -158,5 \pm 0,9^\circ$ ($c = 0,48$, CHCl_3) über. IR-Spektrum ($c = 1$, CHCl_3): $\nu_{\text{CO}} = 1662/\text{cm}$, $\nu_{\text{C-O}} = 1109/\text{cm}$; keine Banden für HO- und NH_2 -Gruppen.

$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{N}$. Ber. N 6,82. Gef. N 6,54.

6. $\text{L}(+)$ -*trans*-3,4-Dimethyl-2-phenyl-5-morpholon (14)

1,16 g (0,007 Mol) $\text{L}(+)$ -*threo*-Ephedrin werden in 25 ml Äther gelöst und dann mit einer Lösung von 0,44 g (0,011 Mol) NaOH in 10 ml Wasser versetzt. Nach Abkühlung auf 0° werden ihr 1,24 g (0,011 Mol) Chloracetylchlorid (gelöst in 10 ml Äther) unter Rühren im Laufe von 30 Min. zugetropft. Anschließend wird 2 Stdn. bei Raumtemp. gerührt. Die äther. Schicht wird mit HCl (1:3), NaOH und Wasser gewaschen und getrocknet, der Äther anschließend abgezogen. Der ölige Rückstand erstarrt zum Teil. Der flüssige Anteil enthält Cl (Beilstein), der feste schmilzt nach Umkristallisieren aus Hexan bei 78—80° und stellt ein $\text{L}(+)$ -*trans*-3,4-Dimethyl-2-phenyl-5-morpholon dar. Ohne den Rückstand abzutrennen, löst man diesen in 5—6 ml Alkohol, der 1,5 ml 20proz. KOH enthält. Nach Erhitzen bis zur neutralen Reaktion und weiterer Behandlung wie oben fielen 0,77 g (53% d. Th.) prismatische Kristalle an mit dem Schmp. 78—80°, $[\alpha]_D^{24} = +91,6 \pm 0,6^\circ$. IR-Spektrum: $\nu_{\text{CO}} = 1650/\text{cm}$, $\nu_{\text{C-O}} = 1115/\text{cm}$; keine Bande für OH- und NH_2 -Gruppen.

$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{N}$. Ber. N 6,82. Gef. N 6,77.

7. $\text{D}(-)$ -*cis*-3,4-Dimethyl-2-phenylmorpholin (15)

Die Lösung von 0,82 g (0,004 Mol) **13** in 20 ml absol. Äther wird unter Rühren in eine Suspension von 0,4 g (0,01 Mol) LiAlH_4 in 80 ml Äther eingetropft. Nach 4stdg. Rühren wird das Gemisch vorsichtig mit Wasser versetzt, die abgetrennten Hydroxide filtriert, der Äther getrocknet und abgezogen. Das abgeschiedene Öl destilliert bei 115—117°/5 mm. Ausb. 0,64 g **15** (84% d. Th.), $[\alpha]_D^{24} = -39,0 \pm 0,3^\circ$ ($c = 0,66$, CHCl_3).

$\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{ON}$. Ber. N 7,32. Gef. N 7,18.

8. $\text{L}(+)$ -*trans*-3,4-Dimethyl-2-phenylmorpholin (16)

In Analogie zu **15** liefern 0,62 g (0,003 Mol) **14** nach der Destillation 0,44 g (77% d. Th.) **16** mit dem Sdp. 113—115°/9 mm und $[\alpha]_D^{24} = +66,3 \pm 0,4^\circ$ ($c = 0,51$, CHCl_3). IR-Spektrum (Kapillarschicht, KBr): $\nu_{\text{C-O}} = 1090/\text{cm}$.

$\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{ON}$. Ber. N 7,32. Gef. N 7,15.

9. $\text{D}(-)$ -*N*-Chloracetyl-norephedrin (9)

Dem auf 0° abgekühlten Gemisch von 0,75 g (0,003 Mol) $\text{D}(-)$ -*erythro*-Norephedrinsulfat, 0,43 g (0,01 Mol) in 10 ml Wasser gelöste NaOH und 15 ml Dichloräthan wird eine Lösung von 0,51 g (0,0045 Mol) Chloracetylchlorid in 10 ml Dichloräthan zugetropft. Nach 2stdg. kräftigen Rühren, wobei man die Lösung allmählich auf Zimmertemp. bringt, scheidet sich die organische Phase ab; diese wird mit HCl (1:1) und Wasser gewaschen, getrocknet und im Vak. zur Trockne eingengt. Das rohe **9** wird aus Heptan umkristallisiert.

Ausb. 0,51 g (75% d. Th.), Schmp. 115—116°, $[\alpha]_D^{24} = -45,3 \pm 0,2$ ($c = 0,44$, CHCl_3).

$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{NCl}$. Ber. N 6,15, Cl 15,57. Gef. N 6,00, Cl 15,21.

10. $\text{L}(+)$ -*N*-Chloracetyl-threo(*pseudo*)-norephedrin (**10**)

Wie oben erhielt man aus 0,94 g (0,005 Mol) $\text{L}(+)$ -threo-Norephedrinhydrochlorid, 0,50 g (0,0125 Mol) NaOH und 0,85 g (0,0075 Mol) Chloracetylchlorid nach Umkristallisieren aus Heptan 0,96 g **10** (84% d. Th.), Schmp. 118—119° (Mischschmp. mit **9** 87—98°), $[\alpha]_D^{24} = +62,2 \pm 0,7^\circ$ ($c = 0,3$, CHCl_3).

$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{NCl}$. Ber. N 6,15, Cl 15,57. Gef. N 5,98, Cl 15,19.

11. $\text{L}(+)$ -*trans*-3-Methyl-2-phenyl-5-morpholon (**12**)

Der Lösung von 0,23 g (0,001 Mol) **10** in 5 ml Alkohol werden 0,04 g (0,001 Mol) NaOH zugesetzt. Nach 4—5stdg. Stehenlassen bei 40° wird die nicht mehr alkalische Lösung auf die Hälfte des ursprünglichen Volumens eingeeengt, mit 20 ml Wasser verdünnt und **12** mit Äther extrahiert. Nach Abziehen des Äthers wird der Rückstand aus Äther umkristallisiert. Ausb. 0,15 g (79% d. Th.), Schmp. 86—88°, $[\alpha]_D^{24} = +65,5 \pm 0,9^\circ$ ($c = 0,23$, CHCl_3). IR-Spektrum ($c = 1$, CHCl_3): $\nu_{\text{CO}} = 1673/\text{cm}$, $\nu_{\text{NH}} = 3393/\text{cm}$ und $\nu_{\text{C-O}} = 1112/\text{cm}$.

$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{N}$. Ber. N 7,34. Gef. N 7,23.

12. $\text{D}(-)$ -*cis*-3-Methyl-2-phenyl-5-morpholon (**11**)

In analoger Weise wurden aus 0,23 g (0,001 Mol) **9** 0,16 g (58% d. Th.) **11** mit dem Schmp. 128—130° und $[\alpha]_D^{24} = -98,8 \pm 1,3$ ($c = 0,17$, CHCl_3). IR-Spektrum ($c = 1$, CHCl_3): $\nu_{\text{CO}} = 1678/\text{cm}$, $\nu_{\text{NH}} = 3398/\text{cm}$ und $\nu_{\text{C-O}} = 1112/\text{cm}$; keine Bande für OH-Gruppe.

$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{N}$. Ber. N 7,34. Gef. N 7,11.

Kinetik des Ringschlusses von **9** und **10**

Methodik. Die Einwaage des analytisch reinen N-Chloracetylderivats wird in 4 ml aldehydfreiem Äthanol bei der Temperatur der Messung gelöst. Nach Zugabe der äquival. Menge einer alkohol. 0,478*n*-NaOH wird die Lösung

Tabelle 5

Zeit, min.	ml 0,0644 <i>n</i> -NaOH	<i>k</i>
0	1,067	—
20	1,127	0,115
40	1,182	0,123
80	1,254	0,125
140	1,319	0,122
230	1,379	0,124
350	1,409	0,110

$$k = (2,00 \pm 0,05) \cdot 10^{-3} \text{ sec} \cdot \text{Mol.}$$

auf 5,00 ml aufgefüllt. Dann entnimmt man in bestimmten Intervallen Proben zu je 0,50 ml, versetzt sie mit 0,1*n*-HCl und titriert mit 0,0644*n*-NaOH. Die Geschwindigkeitskonstante wird aus dem Ausdruck $k = \frac{1/c_t - 1/c_0}{t}$ ermittelt.

Ringschluß von 9. Gelöste Menge der Substanz 0,0712 g, äquival. Menge NaOH 0,01251 g (0,478*n*-Lösung), Temp. 36,2°. Die Angaben sind in Tab. 5 zusammengestellt.

Ringschluß von 10. Gelöste Menge 0,0662 g, äquival. Menge NaOH 0,01163 g (0,608 ml 0,478*n*), Temp. 36,2°.

Tabelle 6

Zeit min.	ml 0,0644 <i>n</i> -NaOH	<i>k</i>
0	1,102	—
10	1,163	0,270
20	1,221	0,310
35	1,267	0,286
70	1,341	0,280
140	1,415	0,279
290	1,469	0,262

$$k = (4,68 \pm 0,11) \cdot 10^{-3}/\text{sec} \cdot \text{Mol.}$$

Wir nehmen die Gelegenheit wahr, der Firma Koch-Light für die prompte und unentgeltliche Lieferung von Proben der Verbindungen D(—)-Norephedrin und L(+)-pseudo-Norephedrin sowie den Mitarbeitern im Labor für anorganische Analysen des Instituts für organische Chemie der Bulgarischen Akademie der Wissenschaften, Sofia, und im Labor für Stereochemie der Ungarischen Akademie der Wissenschaften, Budapest, für die erwiesene technische Hilfe unseren verbindlichen Dank auszusprechen.