

# Über Acetylderivate des opt.-akt. Methylaminomethyl-3-oxyphenylcarbinols (Adrianol, m-Synephrin) und die Synthese des (+)-Dimethylaminomethyl-3-oxyphenylcarbinols.

(7. Mitteilung über Studien auf dem Gebiete der Phenylalkanolamine.)<sup>1</sup>

Von

**H. Bretschneider.**

Aus dem Chemischen Institut der Universität Innsbruck.<sup>2</sup>

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

Die Untersuchung<sup>3</sup> einer von *H. Legerlotz*<sup>4</sup> aufgefundenen, durch Kochen mit Essigsäureanhydrid-Schwefelsäure und anschließende Verseifung durchführbaren *Waldenschen* Umkehr des opt.-akt. Methylaminomethyl-3-oxyphenylcarbinols (I) (Handelsname Adrianol, in angelsächsischen Ländern m-Synephrin) erforderte die Kenntnis einiger verschiedener Acetylderivate dieser Base. Im Abschnitt 1 dieser Arbeit wird über die Darstellung, Eigenschaften und Umwandlung von fünf der sieben möglichen Acetylderivate berichtet (Formel II bis VI). Abschnitt 2 enthält die Beschreibung der Synthese des (+)-Dimethylaminomethyl-3-oxyphenylcarbinols (VIIIa), welches als Vergleichssubstanz für die in der nächsten Mitteilung<sup>3</sup> zu beschreibende Untersuchung der *Waldenschen* Umkehrreaktion nötig war.

<sup>1</sup> 6. Mittlg., Mh. Chem. 78, 118 (1948).

<sup>2</sup> Der Hauptteil des experimentellen Materiales dieser Arbeit, über welche auszugsweise auf der Tagung des Vereins österr. Chemiker am 28. Mai 1948 in Wien referiert wurde, war in einem Laboratorium der Firma *C. H. Boehringer Sohn*, Ingelheim a. Rhein, in den Jahren 1941 bis 1944 erarbeitet worden. Es sei der Direktion der Firma für die Genehmigung zur Veröffentlichung gedankt. In einem sei auch an dieser Stelle Herrn *Karl Beran* und Fräulein *Friedl Metzler* in Ingelheim für geschickte Mithilfe bei vielen Versuchen der Dank ausgesprochen.

<sup>3</sup> Siehe die folg. 8. Mittlg. dieser Untersuchungsreihe, Mh. Chem. 80, 530 (1949).

<sup>4</sup> *Legerlotz*, *Erfdl.* 20, 962 (1935).

## 1. Acetylderivate des opt.-akt. Adrianols.

Als wesentliche Ergebnisse, die besonders für das Verständnis der folgenden Arbeit nötig sind, seien am Beginn dieses Abschnittes zusammengefaßt:

1. Bei keiner der vorgenommenen Reaktionen, bei welcher an der Carbinolgruppe Eingriffe erfolgen (Acetylierungen I  $\rightarrow$  II, I  $\rightarrow$  VI, III  $\rightarrow$  VI bzw. Verseifungen II  $\rightarrow$  I, III  $\rightarrow$  I und Acetylwanderung II  $\rightarrow$  III), wurde eine Konfigurationsumkehr beobachtet. Bei der Verseifung der Acetylderivate durch Mineralsäuren (und zwar einer gleichen Konzentration, welche die Base konfiguratv nicht verändert) werden jedoch in verschiedenen Versuchen mehr oder weniger große *Verluste* an *opt.* Reinheitsgrad beobachtet, welche von der Säurekonzentration, wahrscheinlich der Säureart und schließlich von der Konstitution des Acetylderivats (O oder N) abhängen. (Die Verluste betragen z. B. am O,N-Diacetat 23 bis 48%; es ist geplant, auf diese Beobachtungen in anderem Zusammenhange zurückzukommen.) Das heißt, die Carbinolbase I folgt der als ganz allgemein gültig angenommenen Erfahrungsregel, daß weder bei der Veresterung von opt.-akt. Carbinolen, noch bei der Verseifung dieser Ester — solange reine Carbonsäuren dabei im Spiele sind — konfigurative Umkehrungen eintreten.

2. Die Acetylderivate (II), Methylaminomethyl-3-acetoxyphenylcarbinolacetat-hydrochlorid, bzw. (IV), Methylaminomethyl-3-oxyphenylcarbinolacetat, sind, wie zahlreiche analoge Verbindungen,<sup>5</sup> nur in Form der *Salze* beständig; mit Alkali tritt rasch, mit Pufferlösung ( $p_H = 7$ ) langsam Acylumlagerung zu den isomeren Acetaten III bzw. V ein (N-Acetylmethylaminomethyl-3-acetoxyphenylcarbinol bzw. N-Acetylmethylaminomethyl-3-oxyphenylcarbinol). Eine Reversion der Acetylwanderung III  $\rightarrow$  II ließ sich mit Mineralsäure bei 20° und kurzer Reaktionsdauer nicht erzielen. Es konnten nur kristalline Säureaddukte an III isoliert werden, die aber in Wasser zum Unterschied von II-Hydrochlorid stark hydrolysieren.

Über gleichsinnige Beobachtungen der relativen Leichtigkeit der Acylwanderung O  $\rightarrow$  N bzw. N  $\rightarrow$  O berichten Arbeiten von *Welsh*<sup>6</sup> und *Baltzly*.<sup>7</sup>

Als Ausgangsmaterial für die im folgenden beschriebenen Verbindungen diente opt.-akt. *d*- oder *l*-Adrianol (I), welches nach Verfahrensangaben<sup>8</sup> hergestellt war. Die reinsten opt.-akt. Präparate der Base

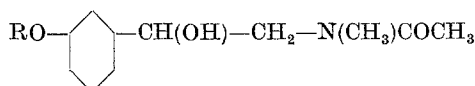
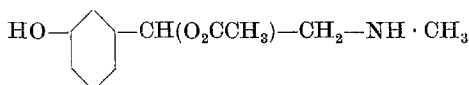
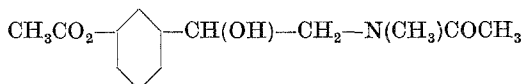
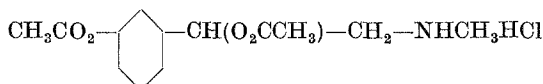
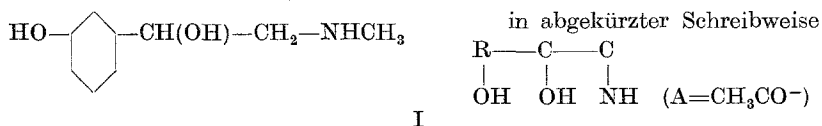
<sup>5</sup> Vgl. unter anderem Arbeiten *Bruckners*, J. prakt. Chem. **149**, 118 (1937), sowie die unter 6 und 7 zitierten.

<sup>6</sup> *Welsh*, J. Amer. chem. Soc. **69**, 128 (1947).

<sup>7</sup> *Baltzly* und *Phillips*, J. Amer. chem. Soc. **69**, 200 (1947).

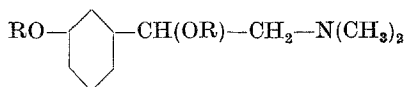
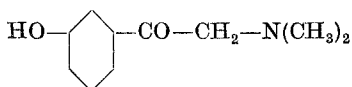
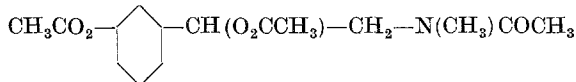
<sup>8</sup> Aust. P. 17 036; Chem. Zbl. **1930 I**, 586. — D. R. P. 518 636; Chem.

Formelübersicht.



Va) R = H

Vb) R = CH<sub>3</sub>

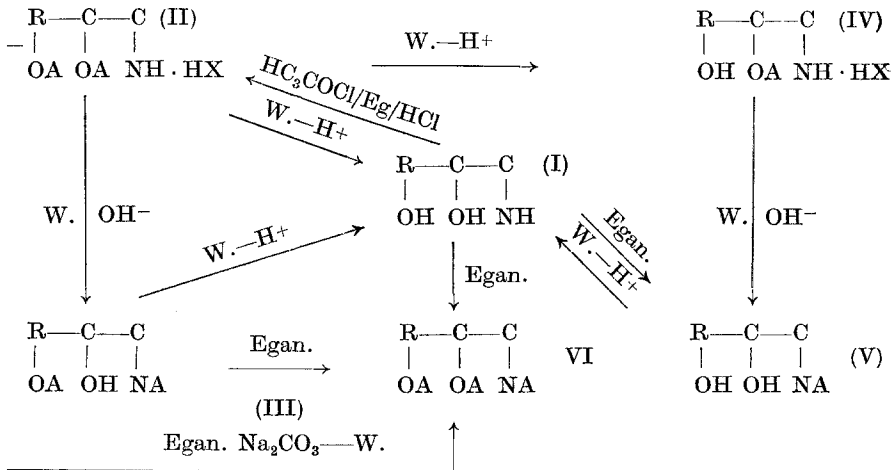


a) R = H

b) R = CH<sub>3</sub>CO-

zeigten in mit HCl neutralisierter wäßriger Lösung eine spez. Drehung von  $[\alpha]_D^{20} = +56^\circ$ . Zu den zahlreichen Versuchen mußte aber manchmal eine Base geringeren opt. Reinheitsgrades eingesetzt werden, so daß auch der Reinheitsgrad der aus ihnen gewonnenen Reaktionsprodukte nicht immer als ein absoluter zu nennen ist. Die einzelnen Derivate wurden fast alle von beiden Antipoden ausgehend gewonnen, die Umwandlungsreaktionen aber meist nur mit einem derselben vorgenommen.

## Reaktionsschema.



*Methylaminomethyl-3-acetoxyphenylcarbinol-acetat-hydrochlorid* (II) wurde aus Adrianol nach der Methode der Salzacylierung (vgl. 2. Mittlg.<sup>9</sup>) in sehr guter Ausbeute erhalten. Die Konstitution des bei 145° unter Zersetzung schmelzenden Chlorhydrats ( $[\alpha]_D = +69,2^\circ$  in Wasser) ist außer durch die Analyse, Acetylbestimmung, fehlende Eisenchloridreaktion auf freies Phenolhydroxyl, durch seine Salznatur, die sich durch Fällbarkeit als Reineckat und Pikrat kundgibt, sowie durch die weiter unten besprochene, unter dem Einfluß von Alkali vor sich gehende Umlagerung in das nicht mehr basische und nicht mehr neutrale Salze bildende isomere *N*-Acetylmethylaminomethyl-3-acetoxy-phenyl-carbinol (III) gestützt.

Das Pikrat und Reineckat von (II) sind schlecht zu kristallisieren, haben aber infolge ihrer Löslichkeit in Äther (noch besser Essigester) den Vorteil, daß sie die Isolierung einer salzartigen O-Diacetylverbindung vom Formeltyp II aus wäßriger Lösung gestatten. Aus dem Pikrat kann man durch Behandeln mit HCl-haltigen organischen Lösungsmitteln wieder das Chlorhydrat der O-Diacetylbase zurückerhalten, jedoch nur bei vorsichtigem Arbeiten; es bildet sich nämlich sonst leicht infolge Ablösung der 3-Acetoxygruppe das Methylaminomethyl-3-oxo-phenyl-carbinolacetat-hydrochlorid (IV). Die Rückverwandlung des O-Diacetylhydrochlorids in das opt. reine Chlorhydrat der Ausgangsbase gelingt nur durch Verseifung mit sehr verdünnter Salzsäure, sonst treten beträchtliche Verluste an opt. Reinheit auf (siehe oben, Punkt 1).

*N*-Acetylmethylamino-methyl-3-acetoxyphenyl-carbinol (III) entsteht

<sup>9</sup> Mh. Chem. 76, 368 (1947).

an Stelle der isomeren O-Diacetylbase, wenn schwache Alkalien, ja selbst neutrale Puffergemische bei Zimmertemperatur auf das O-Diacetylhydrochlorid (oder andere Salze), Formel (II), einwirken als das Produkt einer Acetylwanderung  $O \rightarrow N$ . Die Konstitution der bei  $76^\circ$  schmelzenden Verbindung ist außer durch ihre Analyse (Acetylbestimmung) durch ihre neutrale Natur (Unlöslichkeit in verdünnten Säuren und Alkalien), Unfähigkeit zur Pikratbildung und durch fehlende Eisenchloridreaktion bewiesen. — Auf die auffallend starke *Abhängigkeit des Drehvermögens* von III von Art bzw. Zusammensetzung des Lösungsmittels sowie auf die bei der *Rückverseifung* der Verbindung zur Ausgangsbase mit Säuren auftretenden Verluste an opt. Reinheitsgrad soll in anderem Zusammenhang zurückgekommen werden.

Die Reversion der Acetylwanderung vom  $N \rightarrow O$  (unter schonenden Bedingungen bei  $20^\circ$ , *kurze* Säurewirkung) zu erzielen, gelang uns trotz einiger Versuche nicht. Ein unter dem Einfluß von HCl in verschiedenen Medien aus dem O,N-Diacetylderivat (III) erhaltenes kristallines chlorhaltiges Produkt erwies sich als wasserlöslich, aber zum Unterschied von dem erstrebten O-Diacetylhydrochlorid (II) mit deutlich *kongosaurer* Reaktion und ohne die Fähigkeit, wie letztere Verbindung mit Na-Pikrat eine Fällung zu geben. Die nähere Untersuchung dieser Verbindung, in welcher vermutlich ein lockeres HCl-Addukt an das O,N-Diacetylderivat (III) vorliegt, nach ihren angegebenen Reaktionen sowie ihrem sehr geringen Drehvermögen, sicher aber kein normal zu erwartendes Produkt einer Acetylwanderung, steht noch aus. Von *Welsh*<sup>6</sup> wurde kürzlich mitgeteilt, daß sich vergleichbare HCl-Addukte von N-Acetylphedrinen bei  $20^\circ$  in saurer Lösung im Laufe von *Tagen*, bei  $100^\circ$  im Schmelzfluß aber *momentan* in die isomeren O-Acetylhydrochloride umlagern. *Baltzly*<sup>7</sup> beobachtet, daß die Umlagerung von primären Äthanolamiden von Carbonsäuren in Aminoäthylesterhydrochloride (Acylwanderung  $N \rightarrow O$ ) langsam, der umgekehrte durch Alkalien ausgelöste Prozeß (Acylwanderung  $O \rightarrow N$ ) aber sehr rasch verlaufe.

*Methylamino-methyl-3-oxyphenyl-carbinolacetat-hydrochlorid* (IV) wird erhalten, wenn das O-Diacetylhydrochlorid (II) bzw. das entsprechende Pikrat (vgl. folgende Mittlg.) *längere* Zeit mit ätherischer HCl warm digeriert wird. Daß dabei, vielleicht infolge von Alkohol oder Feuchtigkeitsspuren in Äther der Phenol-Acetylrest bevorzugt hydrolysiert wird, ist nicht überraschend. Der Konstitutionsbeweis für die bei  $175^\circ$  schmelzende, eine spez. Drehung von  $-69,5^\circ$  zeigende Verbindung wurde durch die Analyse (Acetylbestimmung), Nachweis ihrer Salz- und Phenoleigenschaften und die Umlagerung zum isomeren, nicht mehr basischen *N-Acetyl*derivat (V) gebracht.

Diese Acylwanderung wurde unter gleichen Bedingungen vorgenommen, wie sie zur Überführung des O-Diacetylderivats (II) in das

isomere O,N-Diacetat (III) genügen, wobei eine Phenolacetatgruppe sicher erhalten bleibt. Die hohe spez. Drehung sowie die Unlöslichkeit der Verbindung in Chloroform sprechen gleichfalls für den Sitz der Acetylgruppe am Seitenkettenhydroxyl. Das in der 5. Mittlg.<sup>10</sup> beschriebene, allerdings nicht kristallisiert erhaltene *isomere, rac.* Methylaminomethyl-3-acetoxy-phenyl-carbinol-hydrochlorid ist nämlich in Chloroform löslich.

*N-Acetyl-methylaminomethyl-3-oxyphenyl-carbinol (Va)* wurde erstmals erhalten, als Alkali bei höherer Temperatur auf das O-Diacetylhydrochlorid (II) einwirken gelassen wurde. Während die Verbindung hier ihre Entstehung einer alkalischen Verseifung der Phenacetoxygruppe und einer Acetylwanderung O → N verdankt, wurde sie später viel einfacher aus der Adrianolbase direkt durch kurze Einwirkung von Essigsäureanhydrid auf die in Eisessig gelöste Base erhalten. Die Analyse der bei 175° schmelzenden Verbindung, die keine Basizität aufweist, sich als Phenol hingegen leicht in Alkali löst, ferner die Analyse ihres durch milde Einwirkung von Dimethylsulfat und Alkali erhaltenen kristallisierten Methyläthers (Vb) sichern die angenommene Konstitution dieses Acetylderivats. Das Drehungsvermögen ist wie bei der O,N-Diacetylverbindung (III) sehr stark vom Lösungsmittel abhängig. Die Rückverseifung zum Hydrochlorid der Ausgangsbasis mit verd. HCl war von einem starken opt. Reinheitsverlust begleitet.

*N-Acetylmethylamino-methyl-3-acetoxy-phenyl-carbinol-acetat (VI)*, das peracetylierte Adrianol, konnte nicht kristallisiert, sondern nur als hochviskoses Öl erhalten werden. Es ist im Hochvakuum unzersetzt destillierbar und wurde mit derselben spez. Drehung von  $-57,3^\circ$  in Pyridin ( $-46,2^\circ$  in Methanol) aus der Adrianolbase, sowohl durch Acetylierung mit Essigsäureanhydrid und Pyridin, als auch durch Kochen mit Essigsäureanhydrid erhalten. Ferner wurden die beiden diacetylierten Derivate der Base, das O,N-Diacetat (III) und das O-Diacetylhydrochlorid (II), in das amorphe Triacetylderivat von gleicher Drehung überführt, ersteres durch Kochen mit Essigsäureanhydrid, letzteres durch Reaktion mit Essigsäureanhydrid und Soda bei Zimmertemperatur.

## 2. Synthese des opt.-akt.

### (+)-Dimethylaminomethyl-3-oxyphenylcarbinols (VIII).

Die Synthese des N-Methylhomologen des Adrianols erfolgte ganz analog der zu dieser Base führenden, durch Umsatz von 3-Benzoy- $\omega$ -bromacetophenon mit Dimethylamin zur Ketobase [Dimethylamino-3-oxy-acetophenon (VII)] und katalytische Reduktion dieser zum *rac.* Carbinol (VIII). Die Carbinolbase wurde durch ihr nach der Methode

<sup>10</sup> Mh. Chem. 78, 81 (1948).

der Salzacylierung (vgl. 2. Mittlg.<sup>9</sup>) dargestelltes O-Diacetyl-hydrochlorid (VIIIa), welches die verlangten Analysenwerte gab, näher charakterisiert.

Bei der Spaltung der Carbinolbase mit Weinsäure fiel das schwerer lösliche *d*-Weinsäuresalz der (+)-Form zuerst an und wurde gereinigt, ohne daß aber ein absoluter opt.-akt. Reinheitsgrad angestrebt wurde. Die aus dem Tartrat in Freiheit gesetzte Base zeigte einen Schmp. von 86° und eine spez. Drehung von + 64,5° in Methanol. Sie ist in organischen Lösungsmitteln im Vergleich zu Adrianol überraschend leicht löslich.

### Experimenteller Teil.

(—)-*Methylaminomethyl-3-acetoxyphenyl-carbinol-acetat-hydrochlorid* (II). Bezüglich der Darstellung sei auf die 2. Mittlg.<sup>9</sup> verwiesen. Nachzutragen ist folgendes: Die Verbindung gibt keine für ein freies Phenolhydroxyl sprechende Eisenchloridreaktion. Die Acetylbestimmung gibt den für zwei Acetylreste verlangten Wert:



Die Drehung einer in Wasser gelösten Probe des Hydrochlorids vom Schmp. 145° (u. Zers.) wurde erneut zu  $[\alpha]_D^{18} = -69,2^\circ$  (0,976 g ad 10 ccm Wasser,  $n_D = -6,75^\circ$ ) bestimmt und ändert sich nicht im Laufe von 3 Tagen.

*Isolierung des Diacetylderivats aus wäßriger Lösung über das Reineckat.* 720 mg des Hydrochlorids wurden in 10 ccm Wasser gelöst und mit 25 ccm Essigester überschichtet. Unter Schütteln setzte man die Lösung von 840 mg Ammonreineckat in 25 ccm Wasser teilweise zu. Die jedesmal entstehende Fällung wird leicht von Essigester aufgenommen. Man erhält nach nochmaliger Extraktion 1,33 g statt der ber. Menge von 1,43 als Harz. Durch Umlösen aus 50%igem Methanol in gelinder Wärme erhält man 790 mg nicht sicher kristalline Schüppchen, die einen Schmp. von 112 bis 114° zeigen (*Kofler*). Die Verbindung ist in Methanol viel leichter löslich als in Wasser, ihre optische Aktivität konnte aber entweder infolge der zu großen Farbtiefe oder ihres geringen Drehvermögens wegen nicht festgestellt werden.

*Umwandlung des Reineckates in das N-Acetylmethylamino-methyl-3-acetoxyphenyl-carbinol* (III). In gleicher Weise wurde bei einem nächsten Versuch 720 mg des Diacetylhydrochlorids aus seiner Lösung in 2,5 ccm 1 n H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> durch Fällung mit Ammonreineckat, gelöst in Wasser, und Aufnahme mit Essigester isoliert. 570 mg ungelöstes Reineckat wurden in 2 ccm Aceton gelöst und mit der gleichen Menge Wasser versetzt. Zur klaren, mit einem Tropfen Eisessig versetzten Lösung wird die Lösung von 187 mg (1,1 Mol) Silbernitrat gegeben und gut durchgeschüttelt. Der feine Niederschlag wird abgesogen, mit 12 ccm 50%igem Aceton gewaschen und anschließend bei 100° und 1 mm getrocknet: 429 mg Silberreineckat, ber. 426 mg. Im farblosen Filtrat wurde das Aceton vertrieben und die auf Lackmus schwachsaure reagierende Lösung, welche das Nitrat der Diacetylverbindung (II) enthalten muß, mit 4 ccm 50%iger Pottasche alkalisiert und anschließend mit Essigester erschöpft: 229 mg Trockenrückstand, ber. 251 mg. Die Kristallisation aus Aceton-Äther ergab 156 mg Kristalle vom Schmp. 73 bis 76°, die nach der Mischprobe sich als ident mit dem gleich hoch schmelzenden, nicht mehr basischen O,N-Diacetylderivat der Formel III erwiesen. Ausbeute 60% d. Th., bezogen auf eingesetztes Reineckat.

*Isolierung des Diacetylderivats aus wäßriger Lösung über das Pikrat.* 1,438 g des (—)-O-Diacetylhydrochlorids wurden in 3 ccm Wasser gelöst und mit 25 ccm einer Natriumpikratlösung (2,3 g Pikrinsäure in 10 ccm 1 n Natronlauge warm gelöst und auf 50 ccm mit Wasser verdünnt) versetzt. Es bildet sich ein öliges Niederschlag, welcher in Aceton und warmem Wasser sehr leicht löslich ist, aber auch von in Wasser nicht löslichen Lösungsmitteln, wie Äther, Benzol und Essigester, aufgenommen wird. Man erschöpfte die wäßrige Lösung mit Essigester, wonach sie fast farblos war und am Ende einen p<sub>H</sub>-Wert von 4,5 gegen Lyphanpapier zeigte: 2,43 g harzartiger Trockenrest, ber. 2,40. Daß eine additionelle Verbindung der Pikrinsäure vorliegt, wird schon durch die viel dunklere Farbe einer Ätherlösung des Extrakts im Vergleich zu einer Ätherlösung reiner Pikrinsäure wahrscheinlich gemacht. Weil die Verbindung aus Essigester-Äther nur unter großen Verlusten kristallisiert werden konnte (Schmp. 183 bis 185°), wurde fernerhin nur das amorphe Produkt verwendet.

Bezüglich der Rückwandlung des Pikrats in das (—)-O-Diacetylhydrochlorid II siehe die folg. Mittlg.,<sup>3</sup> desgleichen seine Umwandlung und gleichzeitige Verseifung des Acetylrestes an der phenolischen Hydroxylgruppe zu Methylaminomethyl-3-oxyphenyl-carbinolacetat-hydrochlorid (IV).

(—)-N-Acetylmethylamino-methyl-3-acetoxyphenyl-carbinol (III). 11,79 g (—)-O-Diacetylhydrochlorid (II), in 100 ccm kaltgesättigter Kochsalzlösung gelöst, wurden mit 25 ccm 50%iger Pottaschelösung versetzt und die entstandene Emulsion sofort mit reichlich heißem Essigester erschöpft. Der amorphe Rohextrakt (10,8 g) wurde aus Aceton-Äther zur Kristallisation gebracht. Nach Stehen im Kältegemisch wurden die abgesogenen Kristalle mit Äther gewaschen. 9,6 g O,N-Diacetylderivat (III) (93% d. Th.) vom Schmp. 72 bis 76° nach vorhergehendem Sintern bei 71°. Die Verbindung ist sehr leicht löslich in Methylalkohol, Äthylalkohol, Aceton, schwieriger in Äther und Essigester. Auch in Wasser können 1%ige Lösungen bei 20° hergestellt werden.

Die Verbindung kann im Hochvak. bei einer Luftbadtemp. von 140° unzersetzt destilliert werden.

Die optische Aktivität der Verbindung in absolutem Methylalkohol wurde zu  $[\alpha]_D^{22} = -14,25^\circ$  bestimmt (0,2435 g Sbst. in 10 ccm Methanol, 1-dm-Rohr,  $\alpha_D = -0,347^\circ$ ). Das Drehvermögen schwankt stark in verschiedenen Lösungsmitteln.

C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>O<sub>4</sub>N (251,27). Ber. N 5,58, CH<sub>3</sub>CO 34,26. Gef. N 5,63, CH<sub>3</sub>CO 34,29.

Die Verbindung gibt der angenommenen Konstitution entsprechend keine Reaktion mit Eisenchlorid und wird aus ihrer wäßrigen Lösung durch Pikrinsäure nicht gefällt. In verd. Säure oder Alkali ist sie nicht besser als in Wasser löslich.

Die Rückverseifung der Verbindung mit verd. wäßrigen Mineralsäuren zur Ausgangsbasis I ist von Verlusten an opt. Reinheitsgrad begleitet.

*Versuche, eine Acylwanderung N → O am O,N-Diacetylderivat (III) zu erzielen.* 0,50 g der Verbindung wurden mit 5 ccm ätherischer HCl verrieben, wobei die Kristalle nach vorübergehendem Verschmieren wieder pulvrig wurden. Der abgesogene und mit Äther gewaschene Niederschlag (0,50 g) zeigte nach dem Trocknen einen Schmp. 106 bis 110° und war in Wasser mit stark kongosaurer Reaktion löslich. Die wäßrige Lösung gibt mit Natriumpikratlösung keine Fällung. In etwa 50%igem Methanol gelöst, zeigten 495 mg ad 10 ccm, 1-dm-Rohr, fast keine optische Aktivität ( $\alpha_D = -0,05^\circ$ ).



— Zu einem ähnlichen Stoff führte der Umsatz mit HCl-Gas-gesättigtem Essigester oder der in Aceton gelösten und mit ätherischer HCl versetzten Verbindung.

(—)-*Methylaminomethyl-3-oxyphenyl-carbinolacetat-hydrochlorid* (IV).

10,0 g (—)-O-Diacetylhydrochlorid (II) wurden mit 30 ccm HCl-Gas-gesättigtem Äther übergossen und blieben bei Zimmertemp. über Nacht stehen. Man vertrieb den Äther im Vak., vertrieb neuerlich den Rückstand mit Äther und goß ab. Zur Kristallisation wurde in Aceton gelöst und Äther zugegeben. Nach Stehen im Kältegemisch wurde abgesogen und mit Aceton und Äther gewaschen.

Zur Analyse wurde nochmals aus Methanol-Äther umgelöst. 4,0 g vom Schmp. 176 bis 177°.

$C_{11}H_{16}O_3NCl$ . Ber.  $CH_3CO$  17,5. Gef.  $CH_3CO$  20,64.

Die Verbindung zeigte in wäßriger Lösung ein  $[\alpha]_D^{20} = -69,5^\circ$  (100,8 mg Sbst. ad 10 ccm Wasser,  $\alpha_D = -0,70^\circ$ ).

Die Verbindung gibt eine deutliche Reaktion mit Eisenchlorid, die für ihre Phenolnatur und eine Fällung mit Natriumpikratlösung, die für ihre Salznatur spricht.

*Umwandlung (Acylwanderung O → N) zum Acetyl-methylaminomethyl-3-oxyphenyl-carbinol* (Va). 500 mg Chlorhydrat vom Schmp. 177° wurden mit 2,5 ccm 5%iger Sodalösung übergossen. Binnen 5 Min. tritt auf Animpfen die kristalline Abscheidung des N-Acetylderivats ein. Nach Stehen über Nacht wird das abgesogene Produkt mit Eiswasser, eiskaltem Aceton und schließlich Äther gewaschen und bei 100° im Vak. getrocknet. 370 mg vom Schmp. 174 bis 175°, auch im Gemisch mit dem gleich hoch schmelzenden N-Acetylderivat der Base.

(—)-*N-Acetyl-methylaminomethyl-3-oxyphenyl-carbinol* (Va). *Darstellung aus* (—)-*O-Diacetylhydrochlorid* (II) *mit Ammoniak*. 8,39 g Hydrochlorid wurden mit 20 ccm konz. Ammoniak im Autoklaven 2 Stdn. auf 100° erhitzt. Zu dem erkalteten Ansatz wurden 1,7 g Ammonsulfat gegeben, wodurch die Abscheidung des Reaktionsproduktes begann. Die Mutterlauge der abgeschiedenen Kristalle wurde mit 15 g Ammonsulfat gesättigt und mit heißem Essigester erschöpft. Alle Anteile des Reaktionsproduktes wurden in 30 ccm absol. Äthylalkohol heiß gelöst und filtriert. Das im Vak. stark eingeeengte Filtrat wurde mit 10 ccm heißem Essigester zur Kristallisation gebracht. 5,65 g vom Schmp. 173 bis 175°. Der Mischschmp. mit der ähnlich hoch schmelzenden akt. Base zeigte eine starke Depression auf 149 bis 154°.

Zur Analyse wurde nochmals aus Alkohol-Essigester umkristallisiert, wodurch sich der Schmp. aber nicht veränderte.

$C_{11}H_{15}O_3N$  (209,2). Ber. N 6,69,  $CH_3CO$  20,6. Gef. N 6,70,  $CH_3CO$  23,7.

Die Verbindung zeigt in methylalkohol. Lösung ein  $[\alpha]_D^{22} = -20^\circ$  (0,078 g Sbst. ad 10 ccm Methanol, 1-dm-Rohr,  $\alpha_D = -0,16^\circ$ ), während für den entsprechenden (+)-Antipoden im selben Lösungsmittel der Wert von (+) 17° gefunden wurde. Ebenfalls für den (+)-Antipoden wurde in Pyridin ein  $[\alpha]_D^{20} = +48^\circ$  (0,456 g Sbst. ad 10 ccm Pyridin, 1-dm-Rohr,  $\alpha_D = +2,20^\circ$ ) gefunden. — Löst man hingegen die Verbindung in der ber. Menge NaOH, so tritt ein *Wechsel des Vorzeichens* ein,  $[\alpha]_D^{20} = -4,6^\circ$  (0,217 g Sbst. und 1,01 ccm 1 n NaOH ad 10 ccm Wasser, 1-dm-Rohr,  $\alpha_D = -0,10^\circ$ ).

Das N-Acetylderivat der Base ist leicht löslich in Methanol und auch in kochendem Wasser, woraus es unzersetzt umgelöst werden kann. In heißem Essigester ist die Verbindung mäßig löslich, schwer löslich hingegen in Äther und Chloroform. Die Verbindung löst sich gleich wie die Base selbst leicht in verd. NaOH, doch ist auch in 0,5 n Schwefelsäure ein langsames in-Lösung-Gehen zu bemerken. Versuche jedoch, ein Chlorhydrat darzustellen, waren erfolglos, es wurde das unveränderte Ausgangsmaterial rückerhalten.

*Darstellung aus (—)-Base (I) mit Essigsäureanhydrid.* 1,53 g Base wurden in das Gemisch von 1,1 ccm Eisessig und 1,90 ccm Essigsäureanhydrid rasch eingetragen, wobei unter Erwärmung Lösung, jedoch alsbald Kristallisation zu beobachten ist. Darauf wurde 15 Min. im Bad von 70° erwärmt und nach dem Erkalten die Kristallisation durch Zugabe von Äther vervollständigt. Das abgesogene Produkt wurde mit Äther gewaschen, 1,77 g vom Schmp. 174 bis 176°, ident nach der Mischprobe mit dem wie oben beschrieben erhaltenen N-Acetylderivat der Base.

*O-Methyläther der N-Acetylverbindung (Va).* 836 mg des N-Acetylderivats wurden in 4 ccm 1 n NaOH gelöst und mit 0,39 ccm Dimethylsulfat versetzt. Nach dem Durchmischen der öligen Emulsion erfolgt plötzlich Selbsterwärmung und klare Lösung, aus welcher sich nach kurzer Zeit ein kristalliner Niederschlag abscheidet. Nach 20 Min. Stehen wurde auf 5° gekühlt, abgesogen und mit Eiswasser bis zum neutralen Ablauf gewaschen. Nach dem Trocknen im Vak. über Phosphorpentoxyd 641 mg vom Schmp. 116 bis 118°, die nach einmaliger Kristallisation aus Aceton 542 mg analysenreines Produkt vom Schmp. 118 bis 120° ergaben.

$C_{12}H_{17}O_3N$  (223,3). Ber. C 64,55, H 7,68, N 6,27,  $OCH_3$  13,90.  
Gef. C 64,60, H 7,80, N 6,10,  $OCH_3$  12,56.

Der Methyläther des N-Acetylderivats ist sehr leicht löslich in Methylalkohol, Alkohol und Aceton, viel schwerer hingegen in Äther.

Die Rückverseifung des N-Acetylderivats der Base zu dieser mit verd. Mineralsäuren ist von Verlusten an opt. Reinheitsgrad begleitet.

*(—)-N-Acetylmethylamino-methyl-3-acetoxyphenyl-carbinolacetat (VI). Darstellung aus (—)-Base (I), mit Essigsäureanhydrid in Pyridin.* 3,34 g (—)-Base wurden mit 15 ccm trockenem Pyridin übergossen und 6,1 ccm Essigsäureanhydrid zugesetzt, worauf Lösung eintrat. Nach Stehen über Nacht wurde das Pyridin und andere leichtflüchtige Bestandteile bei 15 mm und 80° Badtemp. abdestilliert und aus dem mit Wasser und Äther aufgenommenen Reaktionsgemisch die neutralen Anteile in üblicher Weise isoliert. Nach dem Trocknen des hochviskosen Öles bei 100° und 1 mm betrug die Ausbeute 5,02 g. Die optische Aktivität der Verbindung wurde zu  $[\alpha]_D^{20} = -50,0^\circ$  in Methanollösung bestimmt.

Zur Analyse wurde die Verbindung im Kugelrohr im Vak. der Quecksilberpumpe bei einer Luftbadtemp. von 150° destilliert.

$C_{15}H_{19}O_5N$  (293,3). Ber. N 4,78. Gef. N 4,82.

*Darstellung aus der (—)-Base durch Kochen mit Essigsäureanhydrid.* 3 g (—)-Base wurden mit 15 ccm Essigsäureanhydrid 3 Stdn. im Bad von 130° erhitzt und darauf die leichtflüchtigen Bestandteile zuerst bei 20, dann bei 1 mm abgezogen und anschließend der Rückstand im Hochvak. bei einer Luftbadtemp. von 150° destilliert. 5,05 g Destillat vom  $[\alpha]_D^{24} = -47,5^\circ$  in Methanol (0,335 g Sbst. ad 10 ccm Methanol, 1-dm-Rohr,  $\alpha_D = -1,59^\circ$ ).

*Darstellung aus dem O,N-Diacetylderivat (III).* 1,50 g (—)-Diacetyl-derivat vom Schmp. 78° wurden mit 6 ccm Essigsäureanhydrid 3 Stdn. auf 130° Badtemp. erhitzt und das gebildete Triacetylderivat, wie im vorigen Beispiel beschrieben, isoliert. 2,28 g im Hochvak. destilliertes Produkt vom  $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -50,5^{\circ}$  (0,338 g Sbst. ad 10 ccm Methanol, 1-dm-Rohr,  $\alpha_{\text{D}} = -1,70^{\circ}$ ).

*Darstellung aus dem O-Diacetylhydrochlorid (II).* 534 mg des (—)-Hydrochlorids vom Schmp. 145° wurden mit 1,7 ccm Essigsäureanhydrid zum feinen Brei verrieben und das Anhydrid bei 1 mm und 50° Badtemp. abdestilliert. Der Rückstand erwies sich als unverändertes Ausgangsmaterial und wurde daher neuerlich mit 1 ccm Essigsäureanhydrid digeriert und zur Mischung in Anteilen insgesamt 15 ccm 10%ige Sodälösung gegeben, bis alkalische Reaktion erreicht und der Geruch des Säureanhydrids verschwunden war. Durch Ausziehen mit Essigester erhielt man 500 mg eines Öles, welches nicht zur Kristallisation zu bringen war. Zur Reinigung wurde im Hochvak. bei einer Badtemp. von 140 bis 150° destilliert. Löslichkeitseigenschaften und die Bestimmung der Drehung weisen auf das Vorliegen des Triacetyl-derivats der Base VI hin.  $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -52,6^{\circ}$  in Methanol (0,195 g Sbst. ad 10 ccm Methanol, 1-dm-Rohr,  $\alpha_{\text{D}} = -1,02^{\circ}$ ).

*Synthese des (+)-Dimethylaminomethyl-3-oxyphenyl-carbinols (VIII).* *Dimethylamino-3-oxyacetophenon (VII).* 273,6 g  $\omega$ -Brom-3-benzyoxyacetophenon (Schmp. 101°) werden in 500 ccm Methanol suspendiert und dazu 480 ccm zirka 40%iger wäßriger Dimethylaminlösung unter Turbinieren und Halten der Temp. auf 30° während einer  $\frac{1}{2}$  Stde. zugetropft. Man rührt noch 1 Stde. nach und läßt darauf 3 Stdn. bei Zimmertemp. stehen. Der Ansatz wird im Vak. zur Trockne verdampft, wobei auf eine möglichst weitgehende Entfernung des Wassers zu achten ist. Der in etwa der gleichen Volumenmenge Aceton aufgenommene Sirup wird mit zirka 7,5 n alkohol. HCl bis zur schwach kongosauren Reaktion unter Kühlung versetzt. Das kristalline Hydrochlorid wird abgesogen und mit wenig eiskaltem Aceton und dann reichlich Äther gewaschen. 149 g Rohprodukt (80% d. Th.). Zur Reinigung wird aus der  $2\frac{1}{2}$ fachen Menge 95%igen Alkohols umgelöst. Mit Aufarbeitung der Mutterlauge lassen sich 132 g (70% d. Th.) an reinem Hydrochlorid vom Schmp. 180° erhalten.

$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{NCl}$  (215,68). Ber. N 6,50, Cl 16,44. Gef. N 6,26, Cl 16,40.

Aus dem eingeengten Reaktionsgemisch der Umsetzung mit Dimethylamin kann vor der Überführung ins Chlorhydrat durch Verreiben mit wenig Alkohol die Ketobase kristallisiert werden, was im großen ihrer Zersetzlichkeit wegen nicht empfehlenswert ist. Zur Analyse wurden 2 g der rohen Ketobase vom Schmp. 143° aus 6 ccm heißem Alkohol unter Zugabe von Kohle, Filtration und starkem Einengen umkristallisiert. Das Umlösen ist von Zersetzungerscheinungen begleitet (Gelbfärbung). Schmp. 148 bis 150°.

$\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{N}$  (179,21). Ber. N 7,82. Gef. N 7,58.

*Rac. Dimethylaminomethyl-3-oxyphenyl-carbinol (VIII).* 50 g des eben beschriebenen Keton-Hydrochlorids wurden in 200 ccm heißem Wasser gelöst, mit 3 Tropfen konz. HCl versetzt und die heiße Lösung zu der vorher aushydrirten Katalysatorsuspension von 8 g Pd-Kohle entsprechend 0,6 g Metall in das Schüttelgefäß gegeben und unter ständigem Warmhalten derselben auf etwa 80° die Hydrierung durchgeführt. Nach zirka 11 Stdn.

war die ber. Menge Wasserstoff aufgenommen. Die Filtrate zweier solcher Ansätze wurden im Vak. bis auf ein Gewicht von 107 g verdampft, in 50 ccm heißem Wasser aufgenommen, mit etwas Äther überschichtet und durch Zusatz von 50 ccm konz. Ammoniak die Carbinolbase abgeschieden. Die nach eintägigem Stehen in Eis entstandene Kristallisation wird abgesogen und mit Eiswasser gewaschen. Nach dem Trocknen im Vak. bei 60° wurden 77,6 g rohes Carbinol erhalten. Zur Reinigung wurde diese Menge mit 77 ccm Wasser bei 110° im Druckgefäß umgelöst. Man erhält nach Vollendung der Kristallisation bei 0° 58,4 g vom Schmp. 114 bis 116°. Durch nochmalige Kristallisation wurde ein analysenreines Präparat vom Schmp. 119 bis 121° erhalten.

$C_{10}H_{15}O_2N$  (181,23). Ber. C 66,27, H 8,34, N 7,73.  
Gef. C 66,00, H 8,37, N 7,36.

Sulfat oder Hydrochlorid der Base scheinen schlecht zu kristallisieren. Leicht kristallisiert zu erhalten ist dagegen das Hydrochlorid des O-Diacetyl-derivats (siehe später).

Als kristallisiertes Salz wurde das neutrale Tartrat hergestellt: 0,9 g Base wurden in 2,5 ccm Alkohol heiß gelöst und mit der alkohol. Lösung von 0,75 g Weinsäure versetzt. Der schmierige Niederschlag wurde vom Alkohol befreit und aus Methanol-Aceton umkristallisiert. Umlösen aus demselben Gemisch (1 : 2) gab Kristalle, die bei 137 bis 138° schmelzen.

$C_{24}H_{36}O_{10}N_2$  (512,55). Ber. N 5,47. Gef. N 5,24.

*Dimethylaminomethyl-3-acetoxyphenyl-carbinolacetat-hydrochlorid (VIII a).* 15 g der Carbinolbase (Schmp. 121°) wurden in 11 ccm Eisessig aufgeschlämmt und 22 ccm mit HCl-Gas gesättigter Eisessig, sowie 30 ccm Acetylchlorid zugegeben. Nach 10 Min. Erwärmen auf dem Wasserbad war Lösung eingetreten. Man dampft die leicht flüchtigen Bestandteile im Vak. ab und erzielt durch Verreiben mit Äther die Kristallisation. Das aus Methanol-Äther umgelöste Rohkristalliat wog 23,3 g und zeigte einen Schmp. 198 bis 200°. Die Löslichkeit steigt in der Reihe von Aceton, Chloroform, Alkohol bis Methanol an.

$C_{14}H_{20}O_4NCl$  (301,77). Ber. N 4,64, Cl 11,75. Gef. N 4,44, Cl 11,85.

(+)-*Dimethylaminomethyl-3-oxyphenylcarbinol-(d)-bitartrat.* 20 g *rac.* Carbinolbase und 16,57 g *d*-Weinsäure wurden unter Erwärmen in 170 ccm 95%igem Alkohol gelöst und 3 ccm Wasser zugegeben. Nach dem Abkühlen auf 30 bis 40° und Animpfen trat derbe Kristallisation ein, welche nach 5tägigem Stehen bei Raumtemp. abgesogen, mit 10 ccm absol. Alkohol, dann Aceton, schließlich reichlich Äther gewaschen wurde und nach dem Trocknen bei 50° 11,44 g wog. Der Schmp. lag bei 121 bis 125°, die Drehungsbestimmung zeigte  $[\alpha]_D^{20} = +50,1^\circ$  (0,491 g ad 10 ccm Wasser, 1-dm-Rohr,  $\alpha_D = +2,46^\circ$ ). Eine weitere Reinigung des Produktes in optischer Hinsicht wurde nicht angestrebt.

(+)-*Dimethylaminomethyl-3-oxyphenylcarbinolbase.* 11,69 g (+)-Bitartrat der Carbinolbase vom Schmp. 125° wurden in 26 ccm Wasser gelöst, mit 31,3 g Ammoniumsulfat versetzt und die Base nach Zugabe von 12 ccm konz. Ammoniak und Extraktion mit Äther isoliert. 6,73 g amorpher Äther-extrakt, welcher auf Zugabe von 20 ccm absol. Äther und der gleichen Menge Petroläther (70 bis 80°) in gelinder Wärme kristallisierte. Die nach scharfem Abkühlen isolierte Kristallisation wurde mit demselben Lösungsmittelgemisch gewaschen und im Vak. getrocknet. 5,72 g (89% d. Th.) vom Schmp. 84

bis 86° und einem  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = + 63,45^{\circ}$  (0,145 g ad 10 ccm Methanol, 1-dm-Rohr,  $\alpha = + 0,92^{\circ}$ ). — Zur Analyse wurde die Base bei einer Luftbadtemp. von 80° Hochvak. destilliert und das ölige Destillat aus absol. Äther kristallisiert. Die gut ausgebildeten Kristalle hatten ihren Schmp. und Drehung fast nicht verändert. Schmp. 85 bis 86°,  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = + 64,65^{\circ}$  (0,116 g ad 10 ccm Methanol, 1-dm-Rohr,  $\alpha = + 0,75^{\circ}$ ).

$\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{N}$  (181,23). Ber. C 66,27, H 8,34, N 7,73.  
Gef. C 66,90, H 8,08, N 7,74.

(+)-*Dimethylaminomethyl-3-acetoxyphenylcarbinolacetat und dessen Rückverseifung zur Carbinolbase (VIII)*. Diese Reaktionsfolge wurde für die Zwecke der Untersuchung der Waldenschen Umkehr (siehe folg. Mittlg.) vorgenommen. 0,3 g (+)-Carbinolbase wurden mit 1,5 ccm Essigsäureanhydrid 3 Stdn. auf 130° erhitzt. Nach dem Vertreiben der leichtflüchtigen Bestandteile bei 1 mm und 100° wurde der Rückstand bei einer Luftbadtemp. von 90° im Hochvak. destilliert und 0,4 g eines leicht beweglichen farblosen Öles erhalten, dessen spez. Drehung (in ähnlicher Weise wie in der um ein Methyl ärmeren Reihe des Adrianols beobachtet worden war) durch die Acetylierung des Carbinolhydroxyls sich erhöht hatte:  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = + 84,0^{\circ}$  (0,250 g ad 10 ccm Methanol, 1-dm-Rohr,  $\alpha_{\text{D}} = + 2,10^{\circ}$ ).

Zur Verseifung wurde das ölige Acetylderivat mit 2 ccm 2,3 n  $\text{H}_2\text{SO}_4$  2 Stdn. bei 130° rückflußgekocht, wonach eine klare Lösung resultierte. Nach Sättigung mit Ammonsulfat und Zusatz von konz. Ammoniak wurde die Base mit Äther isoliert und aus Äther-Petroläther kristallisiert erhalten (0,18 g), sie war nach Schmp. und Mischprobe (82 bis 85°) und Drehung ident mit dem Ausgangsmaterial.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = + 58,2^{\circ}$  (0,098 g ad 10 ccm Methanol, 1-dm-Rohr,  $\alpha_{\text{D}} = + 0,57^{\circ}$ ).