

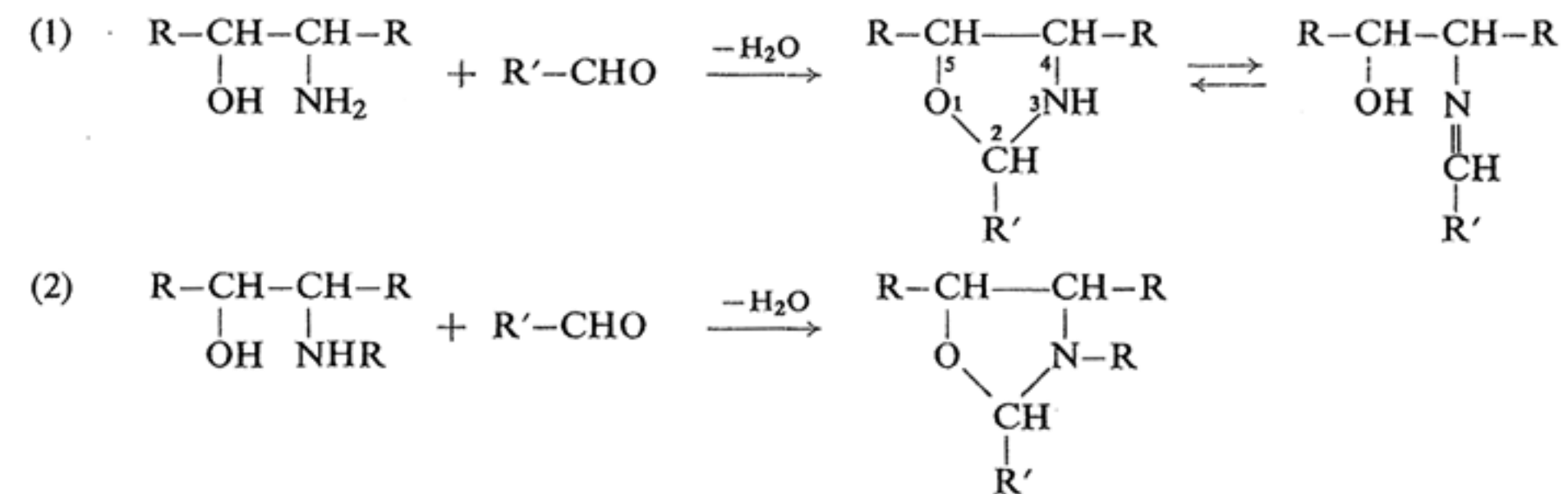
UNTERSUCHUNGEN ZUM KONSTELLATIONSPROBLEM IN DER EPHEDRINREIHE

von HERMANN PFANZ und GERHARD KIRCHNER *

Aus der Pharmazeutischen Abteilung des VEB FAHLBERG-LIST, Magdeburg

Es wurden aus den diastereomeren Ephedrinen und Norephedrinen eine Anzahl neuer Oxazolidine und substituierte Ephedrine dargestellt. An Hand von IR-Spektren sowie der hydrolytischen und hydrogenolytischen Ringspaltung einiger Kondensationsprodukte werden die Konstellationsverhältnisse der Ephedrine und Norephedrine diskutiert.

α -Aminoalkohole reagieren in bekannter Weise mit Carbonylverbindungen nach folgendem Schema¹⁻⁴⁾:



Umsetzungen dieser Art wurden in der Ephedrinreihe schon in großer Zahl durchgeführt⁵⁻¹¹⁾, wobei vielfach die Kondensationsprodukte gar nicht erst isoliert, sondern gleich im Reaktionsgemisch weiterverarbeitet wurden. Wir haben weitere Umsetzungen dieser Art durchgeführt. Die isolierten Umsetzungsprodukte, die in den Tabellen 1

*) Auszug aus der Dissertation G. KIRCHNER, Univ. Halle 1958.

1) L. KNORR und H. MATTHES, Ber. dtsh. chem. Ges. 34, 3484 (1901); L. KNORR und P. RÖSSLER, ebenda 36, 1278 (1903).

2) M. BERGMANN, R. ULPTS und F. CAMACHO, Ber. dtsh. chem. Ges. 55, 2796 (1922).

3) G. E. MCCASLAND und E. C. HORSWILL, J. Amer. chem. Soc. 73, 3923 (1951).

4) E. D. BERGMANN, E. GIL-AV und S. PINCHAS, J. Amer. chem. Soc. 75, 358 (1953).

5) E. SCHMIDT, Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. 252, 89 (1914).

6) W. DAVIES, J. chem. Soc. [London] 1932, 1580.

7) M. SENKUS, J. Amer. chem. Soc. 67, 1515 (1945).

8) E. ENGELHARDT, F. S. CROSSLEY und J. M. SPRAGUE, J. Amer. chem. Soc. 72, 2718 (1950).

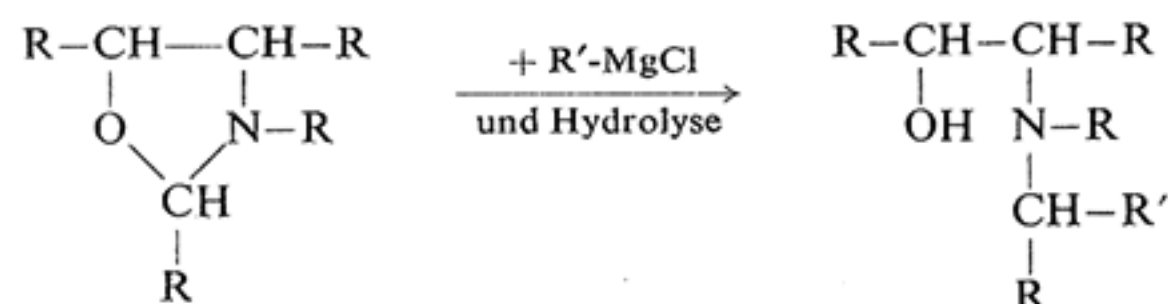
9) L. H. WELSH, J. Assoc. off. agric. Chemists 31, 528 (1948) [C. A. 43, 7640 (1949)].

10) N. K. USCHENKO, Ss. N. BARANOW und T. JE. GORISDRA, [Ukrain. chem. J.] 19, 639 (1953) [C. 1955, 5778].

11) Z. FÖLDI, Acta chim. Acad. Sci. hung. 10, 1 (1957).

und 2 (S. 154) verzeichnet sind, wurden z. T. für die Konstellations-Studien verwendet, z. T. mit GRIGNARD-Reagenz zu anderen, pharmakologisch interessant erscheinenden Verbindungen weiter umgesetzt.

Die Reaktion von Oxazolidinen mit GRIGNARD-Verbindungen führt zu substituierten Aminoalkoholen^{7,12,13}:



Die in Tabelle 3 (S. 155) angeführten Verbindungen wurden auf diesem Wege dargestellt.

Nach neueren Literaturangaben¹⁴⁻¹⁷) besteht über die Konstellationen in der Ephedrinreihe noch keine völlige Klarheit. Wir haben versucht, zur Klärung dieser Frage einen Beitrag zu leisten.

Im Falle des Ephedrins und Pseudoephedrins haben wir bei den Kondensationsprodukten mit Carbonylverbindungen nur Oxazolidin-Formen vorliegen und damit bezüglich der Orientierung der Substituenten an den Ringatomen 4 und 5 sterische Verhältnisse^{*)}, die den Konfigurationen der Ausgangsstoffe entsprechen. Es seien hier die einfachsten Beispiele, die Formaldehyd-Derivate, formuliert:



Nehmen wir am Ephedrin bzw. Pseudoephedrin innere Wasserstoffbrücken an, wie es beispielsweise H. K. MÜLLER¹⁴⁾ für die erythro-Reihe und T. KANZAWA¹⁸⁾ für die erythro- wie für die threo-Reihe fordern, so bestehen bei diesen etwa die gleichen sterischen Verhältnisse wie bei den dargestellten Oxazolidinen. Wenn man die Oxazolidine

*) Die Verhältnisse in diesen Ringsystemen unterscheiden sich nicht wesentlich von denen der carbocyclischen Systeme; vgl. W. HÜCKEL, *Theoretische Grundlagen der organischen Chemie*, 6. Aufl., Bd. 1, S. 85, Akadem. Verlagsges., Leipzig 1949.

12) G. M. ROBINSON und R. ROBINSON, *J. chem. Soc. [London]* **123**, 532 (1923).

13) L. H. GOODSON und H. CHRISTOPHER, *J. Amer. chem. Soc.* **72**, 358 (1950).

14) H. K. MÜLLER, *Liebigs Ann. Chem.* **598**, 70 (1956).

15) G. FODOR, V. BRUCKNER, J. KISS und G. ÓHEGYI, *J. org. Chemistry* **14**, 337 (1949).

16) L. H. WELSH, *J. Amer. chem. Soc.* **71**, 3500 (1949).

17) W. J. CLOSE, *J. org. Chemistry* **15**, 1131 (1950).

18) T. KANZAWA, *Bull. chem. Soc. Japan* **29**, 398, 479, 604 (1956) [*C.A.* **51**, 15276, 16104 (1957)].

an STUART-Kalottenmodellen betrachtet (Abb. 1 und 2), könnte man — aus Gründen einer deutlich sichtbaren sterischen Hinderung der Phenyl- und Methylgruppe in der cis-Stellung — geneigt sein, der threo-Verbindung der Oxazolidine eine größere Stabilität zuzuschreiben als der erythro-Verbindung. Dies müßte sich evtl. in verschiedenen Ringöffnungs- (k')^{*)} und Ringschlußgeschwindigkeiten (k'') ausdrücken. Es wäre zu erwarten:

$$k'_{\text{erythro}} > k'_{\text{threo}} \quad \text{bzw.} \quad k''_{\text{erythro}} < k''_{\text{threo}}$$

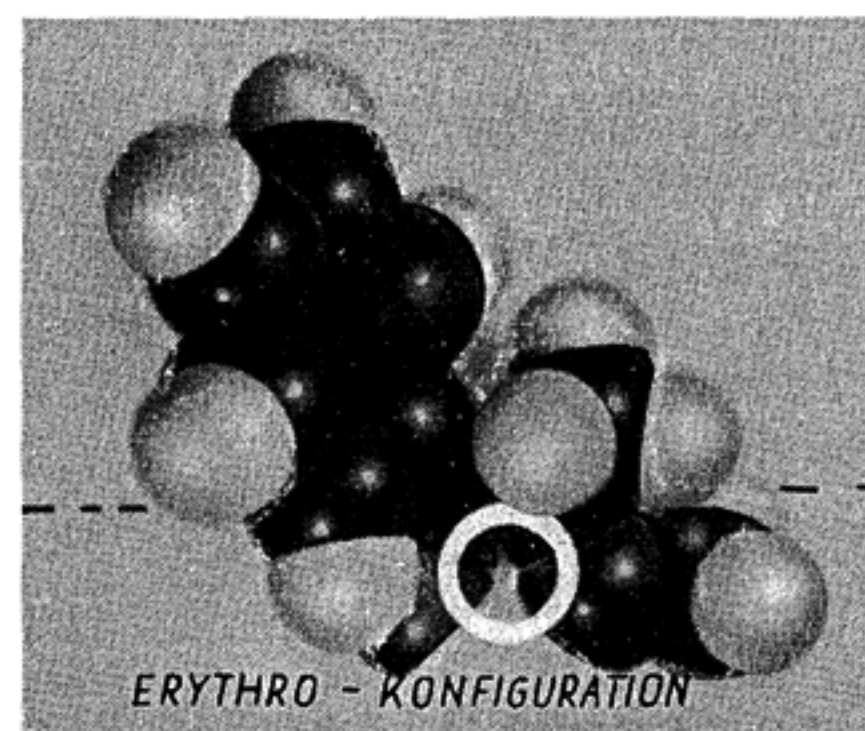


Abbildung 1

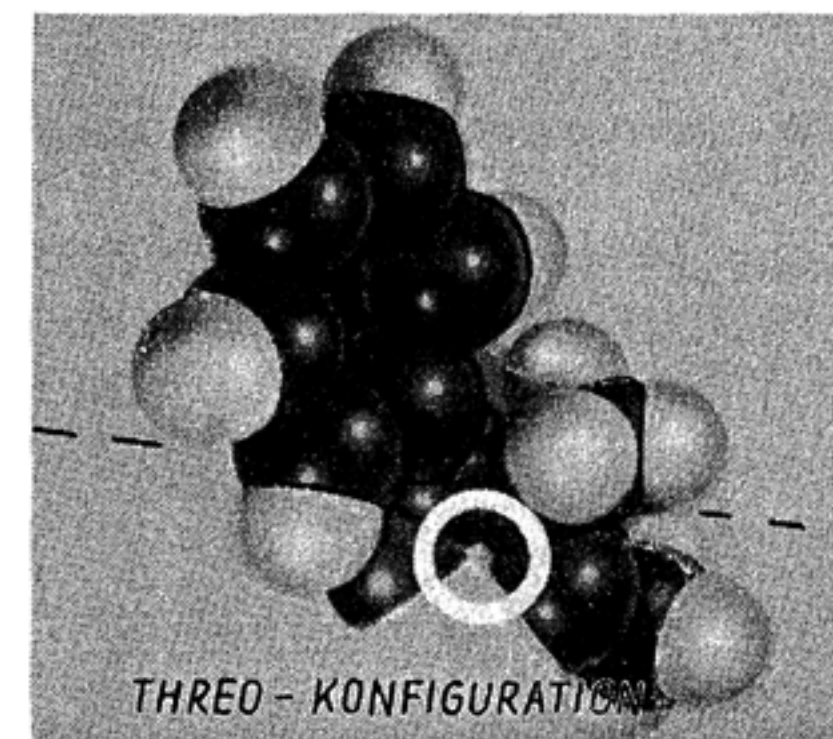


Abbildung 2

Durch Hydrierung wie auch durch Hydrolyse wird der Oxazolidinring leicht geöffnet¹⁹⁾. Wir haben an den Formaldehyd-Derivaten, den einfachsten Derivaten der diastereomeren Ephedrine, die Hydrier- und Hydrolysegeschwindigkeiten gemessen.

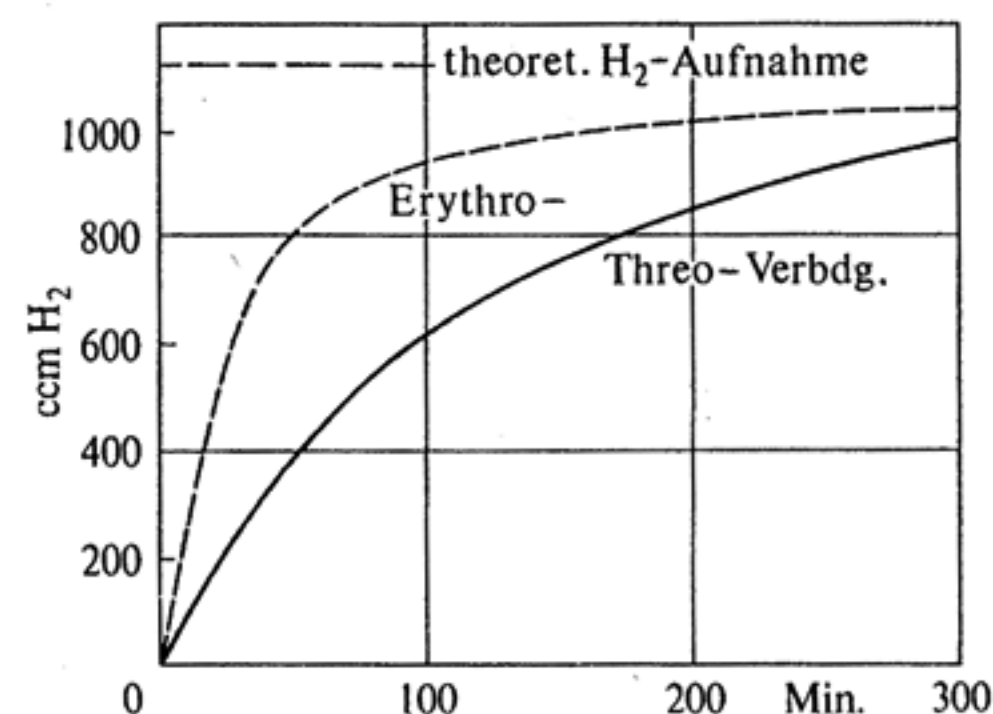


Abbildung 3. Hydrierung

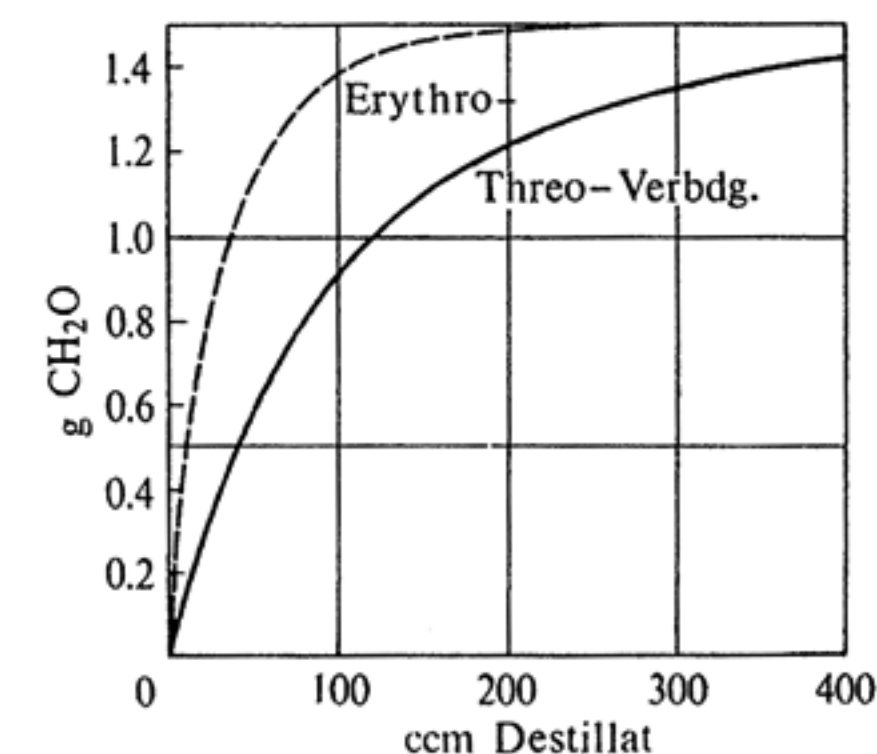


Abbildung 4. Hydrolyse

*) k = Geschwindigkeitskonstante

19) E. D. BERGMANN, *Chem. Reviews* **53**, 315 (1953).

Tendenz zur Ausbildung von inneren Wasserstoffbrücken muß also, im Gegensatz zu Folgerungen von H. K. MÜLLER¹⁴⁾, in der *threo*-Reihe größer sein als in der *erythro*-Reihe.

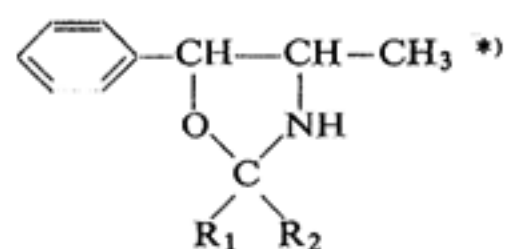


Tabelle 1
Kondensationsprodukte
der Nor-Verbindungen
mit Formaldehyd und Cyclohexanon

Nr.	R ₁	R ₂	Konfiguration	Siedepunkt	Brechungsindex	Ausbeute (% d. Th.)	Verfahren
I	H—	H—	dl-erythro	Sdp. 1.5 103°	—	ca. 90	1 a) I
II	H—	H—	dl-threo	Sdp. 1.4 102°	—	ca. 90	1 a) II
III	—(CH ₂) ₅ —	—	dl-erythro	Sdp. 0.32 114°	$n_D^{23.5} = 1.5353$	87	1 b) II
IV	—(CH ₂) ₅ —	—	dl-threo	Sdp. 0.45 120°	$n_D^{23.5} = 1.5319$	91	1 b) II

*) Es ist hier nur die Oxazolidinformel verwendet worden.

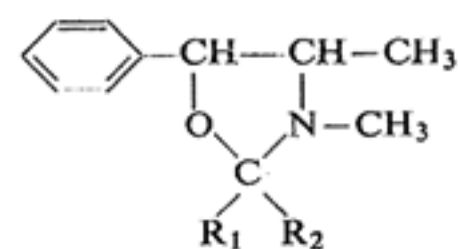


Tabelle 2
Kondensationsprodukte von
Ephedrin und Pseudo-ephedrin
mit Aldehyden und Ketonen

Nr.	R ₁	R ₂	Konfiguration*)	Schmp. bzw. Sdp.	Brechungsindex	Ausbeute (% d. Th.)	Verfahren
V	H—	H—	l-erythro	Sdp. 1.0 97°	$n_D^{24.5} = 1.5225$	90	1 a) II
VI	H—	H—	dl-erythro	Sdp. 0.5 80°	$n_D^{24} = 1.5225$	89	1 a) II
VII	H—	H—	dl-threo	Sdp. 1.1 90°	$n_D^{23} = 1.5198$	90	1 a) II
VIII	CH ₃ —	H—	dl-erythro	Sdp. 1.0 87°	$n_D^{21.5} = 1.5136$	77	1 b) I
IX	CH ₃ —	H—	dl-threo	Sdp. 2.0 102.5°	$n_D^{23} = 1.5088$	80	1 b) I
X	C ₂ H ₅ —	H—	dl-erythro	Sdp. 2.2 109°	$n_D^{23} = 1.5119$	73	1 b) I
XI	C ₂ H ₅ —	H—	dl-threo	Sdp. 0.5 94°	$n_D^{22.5} = 1.5050$	80	1 b) I
XII	i-C ₃ H ₇ —	H—	dl-erythro	Sdp. 0.8 107°	$n_D^{19} = 1.5078$	75—80	1 b) I
XIII	i-C ₃ H ₇ —	H—	dl-threo	Sdp. 0.6 102°	$n_D^{23} = 1.5005$	85	1 b) I
XIV	i-C ₄ H ₉ —	H—	dl-erythro	Sdp. 1.7 111°	$n_D^{22} = 1.5050$	70	1 b) I
XV	i-C ₄ H ₉ —	H—	dl-threo	Sdp. 0.5 102°	$n_D^{23} = 1.4995$	83	1 b) I
XVI	i-C ₅ H ₁₁ —	H—	dl-erythro	Sdp. 1.0 112°	$n_D^{20} = 1.5045$	75	1 b) I
XVII	i-C ₅ H ₁₁ —	H—	dl-threo	Sdp. 0.5 104°	$n_D^{23} = 1.5005$	85	1 b) I
XVIII	n-C ₇ H ₁₅ —	H—	dl-erythro	Sdp. 0.6 137°	$n_D^{24} = 1.4985$	75	1 b) I
XIX	n-C ₇ H ₁₅ —	H—	dl-threo	Sdp. 0.9 148°	$n_D^{22.5} = 1.4978$	83	1 b) I
XX	n-C ₈ H ₁₇ —	H—	dl-erythro	Sdp. 0.4 144°	$n_D^{21} = 1.4998$	78	1 b) I
XXI	n-C ₈ H ₁₇ —	H—	dl-threo	Sdp. 0.6 147°	$n_D^{24.5} = 1.4980$	82	1 b) I
XXII		H—	dl-threo**)	Schmp. 83°	—	95	1 b) II
XXIII		H—	dl-erythro	Schmp. 75°	—	80	1 b) II
XXIV		H—	dl-threo	Sdp. 1.0 166°	—	75	1 b) II
XXV	CH ₃ —	CH ₃ —	dl-erythro	Sdp. 0.6 87—88°	$n_D^{20} = 1.5123$	77	1 b) III
XXVI	CH ₃ —	CH ₃ —	dl-threo	Sdp. 1.0 94°	$n_D^{20} = 1.5075$	85	1 b) III
XXVII	—(CH ₂) ₄ —	—	dl-erythro	Schmp. 35° ^{†)}	—	89	1 b) I
XXVIII	—(CH ₂) ₄ —	—	dl-threo	Sdp. 2.0 135°	$n_D^{20} = 1.5279$	92	1 b) I
XXIX	—(CH ₂) ₅ —	—	dl-threo***)	Sdp. 1.4 135°	$n_D^{20.5} = 1.5283$	91	1 b) II
XXX	—(CH ₂) ₆ —	—	dl-threo	Sdp. 1.6 140°	$n_D^{20.5} = 1.5300$	79	1 b) II

*) Die Bezeichnungen berücksichtigen nur die Konfigurationen der Ringatome 4 und 5, die von den Aminoalkoholen stammen.

***) Entsprechende dl-erythro-Verbindung siehe¹¹⁾.

†) Sdp. 0.4 111—112°.

*) Die Bezeichnungen berücksichtigen nur die Konfigurationen der Ringatome 4 und 5, die von den Aminoalkoholen stammen.

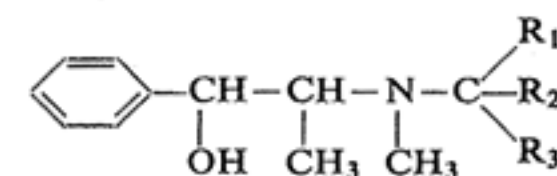


Tabelle 3
Umsetzungsprodukte der
Oxazolidine mit GRIGNARD-Verbindungen

Nr.	R ₁	R ₂	R ₃	Konfiguration	Schmp. des Hydrochlorids	Ausbeute (% d. Th.)
XXXI	C ₆ H ₅ —CH ₂ —	H—	H—	dl-erythro	178—179°	49
XXXII	C ₆ H ₅ —CH ₂ —	H—	H—	dl-threo	179—180°	59
XXXIII	C ₆ H ₅ —CH ₂ —	CH ₃ —	CH ₃ —	dl-threo	210°	75
XXXIV	C ₆ H ₅ —CH ₂ —	—(CH ₂) ₅ —	—	dl-erythro	181—183°	—
XXXV	C ₆ H ₅ —CH ₂ —	—(CH ₂) ₅ —	—	dl-threo	186—187°	—
XXXVI	C ₆ H ₅ —CH ₂ —	—(CH ₂) ₅ —	—	dl-threo	173—174°	—
XXXVII	C ₆ H ₅ —CH ₂ —	—(CH ₂) ₄ —	—	dl-threo	194—195°	—
XXXVIII	C ₆ H ₅ —CH ₂ —	C ₆ H ₅ —	H—	l-threo*)	215—216°	—

*) Die Konfiguration des neuen Asymmetriezentrums ist nicht mit berücksichtigt.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE*

1.) Darstellung der Kondensationsprodukte

a) Kondensationen mit Paraformaldehyd

Beispiel I: *dl-erythro-4-Methyl-5-phenyloxazolidin* (I). — 15.12 g dl-Norephedrin (Base) wurden in Gegenwart von 10 g gegläutem Natriumsulfat gemeinsam mit 3 g Paraformaldehyd 1/2 Stde. in einem Druckglas auf etwa 90—100° erhitzt. Danach wurde Benzol zugesetzt, die Lösung vom Trockenmittel abgetrennt und einer Destillation unterworfen.

Beispiel II: *dl-threo-3.4-Dimethyl-5-phenyloxazolidin* (VII). — 16.5 g dl-Pseudoephedrin (Base) wurden in 50 ccm Benzol suspendiert bzw. gelöst und mit 3 g Paraformaldehyd versetzt, mehrere Tage über gegläutem Natriumsulfat unter Verschluss stehengelassen. Dabei hatte sich die Suspension in eine klare Lösung verwandelt, die vom Trockenmittel abgesaugt und unter Feuchtigkeitsausschluss destilliert wurde. Das Oxazolidin VII wurde mehrmals i. Vak. fraktioniert destilliert.

In analoger Weise wurden II, V und VI dargestellt.

b) Kondensationen mit anderen Carbonylverbindungen

Die Konfigurationsbezeichnungen beschränken sich auf die Konfigurationen der Ringatome C-4 und C-5, die von den Aminoalkoholen stammen.

Beispiel I: *dl-erythro-2.3.4-Trimethyl-5-phenyloxazolidin* (VIII). — In eine benzolische Suspension von 16.5 g dl-Ephedrin (Base) wurde in Gegenwart eines Trockenmittels (z. B. gegläutem Na₂SO₄) unter Rühren eine Lösung von 4.9 g *Acetaldehyd* in Benzol tropfenweise eingetragen. Das Reaktionsgemisch wurde mehrere Tage unter Verschluss stehengelassen und dann nach dem Abtrennen vom Trockenmittel destilliert. Das erhaltene Oxazolidin VIII wurde mehrmals i. Vak. fraktioniert destilliert.

In analoger Weise wurden IX—XXI sowie XXVII und XXVIII dargestellt.

*) Die physikalischen Daten (Schmelz- und Siedepunkte unkor.) der Verbindungen I bis XXXVIII sind in den Tab. 1—3, die Elementaranalysen in Tab. 4 enthalten.

Beispiel II: *dl-erythro-3.4-Dimethyl-2.2-pentamethylen-5-phenyloxazolidin*. — 16.5 g *dl*-Ephedrin (Base) wurden in 70ccm trockenem Xylol gelöst und in einer Apparatur, bestehend aus Zweihalskolben mit aufgesetztem Wasserabscheider und Tropftrichter, unter Rückfluß gekocht, während aus dem Tropftrichter etwas mehr als die ber. Menge *Cyclohexanon* (etwa 11 g) hinzutropfte. Nach quantitativer Wasserabscheidung wurde das Lösungsmittel abdestilliert und das Kondensat i. Vak. destilliert oder aus Äther umkristallisiert.

In analoger Weise wurden III, IV, XXII, XXIV sowie XXIX und XXX dargestellt. Als Lösungsmittel wurde auch Toluol oder Benzol verwendet, je nach dem Siedepunkt des Ketons.

Beispiel III: *dl-erythro-5-Phenyl-2.2.3.4-tetramethyloxazolidin* (XXV). — 16.5 g *dl*-Ephedrin (Base) wurden in 50ccm *Aceton* suspendiert bzw. gelöst und mehrere Tage über geglühtem Na_2SO_4 unter Rückfluß auf etwa 50° erwärmt. Danach wurde das Reaktionsgemisch vom Trockenmittel abgetrennt und destilliert.

In analoger Weise wurde XXVI dargestellt.

2.) Darstellung der substituierten Ephedrine

Beispiel: *dl-N-Benzyl-ephedrin-hydrochlorid*. — 17.7 g ($1/10$ Mol) *dl-erythro-3.4-Dimethyl-5-phenyloxazolidin* wurden in ätherischer Lösung unter Rühren tropfenweise einer eisgekühlten ätherischen Phenylmagnesiumbromid-Lösung ($1/8$ Mol) zugefügt. Es fiel ein weißer Niederschlag aus. Das Ganze wurde in ca. 200 g Eis und 25 ccm konz. Salzsäure eingerührt. Danach wurde mit Natronlauge bis zur alkalischen Reaktion versetzt und durch Ausschütteln mit Äther oder Benzol die freie Base extrahiert. Aus der mit Na_2SO_4 getrockneten ätherischen oder benzolischen Lösung wurde unter Eiskühlung mittels eines trockenen HCl-Stromes die Base als Hydrochlorid gefällt. Das anfangs schmierige Produkt wurde beim Stehenlassen über Nacht kristallin. Es wurde dann aus Propanol umkristallisiert.

In analoger Weise wurden XXXI—XXXVIII dargestellt.

Tabelle 4. Elementaranalysen der in den Tabellen 1—3 verzeichneten Verbindungen

Nr.	Formel	Mol.-Gew.	Berechnet			Gefunden		
			C	H	N	C	H	N
I	$\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}$	163.2	73.59	8.04	8.59	73.66	8.21	8.50
II	$\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}$	163.2	73.59	8.04	8.59	73.70	8.15	8.63
III	$\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}$	231.4	77.88	9.16	6.06	77.60	9.01	6.12
IV	$\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}$	231.4	77.88	9.16	6.06	77.43	9.12	6.11
V	$\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}$	177.2	74.65	8.54	7.91	74.07	8.53	7.97
VI	$\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}$	177.2	74.65	8.54	7.91	74.02	8.49	7.88
VII	$\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}$	177.2	74.65	8.54	7.91	74.20	8.56	8.02
VIII	$\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}$	191.3	75.36	8.97	7.33	75.23	8.88	7.54
IX	$\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}$	191.3	75.36	8.97	7.33	75.52	8.72	7.34
X	$\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}$	205.3	76.05	9.33	6.82	75.88	9.08	7.06
XI	$\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}$	205.3	76.05	9.33	6.82	75.83	9.12	6.93
XII	$\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}$	219.3	76.78	9.67	6.40	76.50	9.42	6.38
XIII	$\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}$	219.3	76.78	9.67	6.40	76.65	9.82	6.38

Tabelle 4. Fortsetzung

Nr.	Formel	Mol.-Gew.	Berechnet			Gefunden		
			C	H	N	C	H	N
XIV	$\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}$	233.3	77.22	9.94	6.00	76.35	9.83	5.83
XV	$\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}$	233.3	77.22	9.94	6.00	77.05	9.76	6.20
XVI	$\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO}$	247.4	77.68	10.20	5.67	77.09	9.95	5.63
XVII	$\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO}$	247.4	77.68	10.20	5.67	77.30	10.03	5.73
XVIII	$\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{NO}$	275.4	78.49	10.01	5.09	78.26	10.39	5.23
XIX	$\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{NO}$	275.4	78.49	10.01	5.09	78.59	10.31	5.30
XX	$\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{NO}$	289.4	78.83	10.79	4.84	78.51	10.31	5.03
XXI	$\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{NO}$	289.4	78.83	10.79	4.84	78.86	10.15	4.92
XXII	$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_2$	269.3	75.80	7.11	5.20	75.76	7.12	5.29
XXIII	$\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}$	254.3	75.65	7.14	11.03	75.53	7.26	11.02
XXIV	$\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}$	254.3	75.65	7.14	11.03	75.27	7.13	10.98
XXV	$\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}$	205.3	75.95	9.35	6.82	76.10	9.35	6.72
XXVI	$\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}$	205.3	75.95	9.35	6.82	75.83	9.27	7.03
XXVII	$\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}$	231.3	77.88	9.16	6.06	77.98	9.30	6.08
XXVIII	$\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}$	231.3	77.88	9.16	6.06	77.93	9.21	6.09
XXIX	$\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}$	245.4	78.33	9.46	5.71	78.43	9.64	6.19
XXX	$\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}$	259.4	78.71	9.65	5.39	78.25	10.03	5.41
XXXI	$\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{ClNO}$	305.8	70.68	7.91	4.58	71.18	7.71	4.49
XXXII	$\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{ClNO}$	305.8	70.68	7.91	4.58	69.79	7.74	4.48
XXXIII	$\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{ClNO}$	333.9	71.94	8.45	4.20	72.08	8.48	4.24
XXXIV	$\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{ClNO}$	373.9	73.87	8.63	3.75	73.87	8.66	3.78
XXXV	$\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{ClNO}$	373.9	73.87	8.63	3.75	73.85	8.73	3.86
XXXVI	$\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{ClNO}$	388.0	74.29	8.83	3.01	74.21	8.71	3.72
XXXVII	$\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{ClNO}$	359.9	73.41	8.40	3.89	72.99	8.26	4.06
XXXVIII	$\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{ClNO}$	381.9	75.46	7.39	3.67	74.99	7.35	3.73

3.) Hydrierung der Oxazolidine

In einem Hydrierkölbchen wurde jeweils $1/20$ Mol der diastereomeren Oxazolidine VI bzw. VII mit einer stets gleichen Menge (2.7 ccm) RANEY-Nickelschlamm derselben Aktivität (unter 10ccm Methanol in geeichten Zentrifugengläschen abgesetzt) mitsamt dem darüberstehenden Methanol versetzt. Danach gaben wir noch jeweils weitere 25 ccm reines Methanol hinzu. Es wurde in einer Apparatur mit konstanter Schüttelgeschwindigkeit bei normalem Druck und Raumtemperatur hydriert. Dabei wurden für die einzelnen Oxazolidine die in den Kurven (Abb. 3) dargestellten Hydrierzeiten gemessen (ccm $\text{H}_2/\text{Min.}$). Es handelt sich hier um Durchschnittswerte aus mehreren Messungen. Die Aminoalkohole wurden zur Identifizierung isoliert.

4.) Hydrolyse der Oxazolidine

In einer speziellen Apparatur für Wasserdampfdestillation wurde jeweils $1/20$ Mol des zu untersuchenden Oxazolidins mit genau 20ccm verd. Schwefelsäure (1:4) versetzt und im Wasserdampfstrom hydrolysiert. Die Dampfentwicklung und das Flüssigkeitsvolumen im Hydrolysekolben wurden durch Heizungsregulierung konstant gehalten. Der entstandene Formaldehyd wurde in der Vorlage, die stark gekühlt wurde, in Form einer wäßrigen Lösung aufgefangen. Es wurden, je nach der Hydrolysegeschwindigkeit, verschieden große Fraktionen

für die Formaldehydbestimmung entnommen, am Anfang kleinere, am Ende größere. Die Destillate wurden nacheinander mit 1 *n* KOH gegen Thymolphthalein neutralisiert (wegen saurer Reaktion durch evtl. mitgerissene Schwefelsäure) und nach beschriebener Methode^{20,21)} titriert. 1 ccm der 1 *n* H₂SO₄, die verbraucht wird, um die bei der Reaktion (CH₂O + Na₂SO₃ + H₂O → H₂C(OH)SO₃Na + NaOH) freiwerdende Lauge zu neutralisieren, entspricht 0.030 g CH₂O (1/1000 Mol).

Beispiel: *Hydrolyse des dl-erythro-3.4-Dimethyl-5-phenyloxazolidins*. Angewandt 8.86 g Substanz (1/20 Mol).

Fraktion	ccm Destillat	ccm 1 <i>n</i> H ₂ SO ₄ vorgelegt	ccm 1 <i>n</i> KOH zurücktitriert	ccm 1 <i>n</i> H ₂ SO ₄ verbraucht	CH ₂ O-Menge in g	Gesamt-Vol. in ccm	Gesamtmenge CH ₂ O in g
1	15	25	3.5	21.5	0.645	15	0.645
2	15.5	15	4.9	10.1	0.303	30.5	0.948
3	14.5	10	4.4	5.6	0.168	45	1.116
4	15	5	1.2	3.8	0.114	60	1.230
5	55	10	3.6	6.4	0.192	115	1.422
6	47.5	5	3.3	1.7	0.051	162.5	1.473

Die jeweils freigewordenen Gesamt-Aldehydmengen (in g) wurden in einem Diagramm gegen die jeweiligen Gesamt-Volumina an Destillat (in ccm) aufgetragen (Abb. 4). Die Hydrolyseprodukte wurden zur Identifizierung isoliert.

20) G. LEMME, Chemiker-Ztg. 1903, 896.

21) B. WURZSCHMITT, Z. analyt. Chem. 128, 549 (1948).