

H. Möhrle

Perjodatreaktion einiger Phenyläthanolamine

2. Mitt. über glykolspaltende Reagenzien*)

Aus dem Pharmazeutisch-chemischen Institut der Universität Tübingen

(Eingegangen am 12. September 1966)

Bei der Umsetzung von N-tertiären Basen des 1-Phenyl-2-amino-äthanol(1)-Typs mit Natriummetaperjodat sind mehrere Reaktionswege möglich:

1. Die Bildung des entsprechenden Aminoxids.
2. Die glykolanaloge Spaltung zu Benzaldehyd, Carbonylverbindung und sekundärem Amin.
3. Die Dehydrierung über die Imoniumstufe zur α -Ketolverbindung, welche anschließend einer eigentlichen Glykolspaltung unterliegt.

Die Versuche ergaben, daß Reaktion 1 in jedem Fall eintritt; sie kann ausschließlich oder neben den Umsetzungen 2 und 3 ablaufen.

Die Umsetzung von N-tertiären β -Hydroxyaminen mit glykolspaltenden Reagenzien ist wiederholt studiert worden, da die Analogie zu 1,2-Diolen einen ähnlichen Reaktionsverlauf erwarten läßt. Tatsächlich ist auch mit Bleitetraacetat unter verschärften Bedingungen, bei erhöhter Temperatur und in inertem Lösungsmittel von Roth und Brandau¹⁾ eine glykolanaloge Reaktion mit charakteristischer C—C-Spaltung gefunden worden, wobei in Analogie zu Criegee²⁾ ein ionischer Mechanismus angenommen wird, der hier intermediär zu einer Carbonium-Imonium-Zwischenstufe führt, welche indirekt nachgewiesen worden war.

Bereits früher hatten Leonard und Rebenstorff³⁾ Untersuchungen durchgeführt, wobei mit Bleitetraacetat unter etwa gleichen Bedingungen, aber mit Eisessig als Lösungsmittel, eine Reaktion eintrat, die keine Glykolspaltung im eigentlichen Sinne darstellt. Es handelt sich vielmehr um eine Dehydrierung zu sekundärem Amin und Ketolderivat, wofür ein radikalischer Mechanismus vorgeschlagen wurde.

In diesem Zusammenhang hatten die amerikanischen Autoren von vergeblichen Versuchen berichtet, N-tertiäre β -Hydroxyamine mit Perjodsäure — selbst bei Kochen unter Rückfluß — zu spalten; sie bestätigten damit ähnliche Befunde von

*) 1. Mitt.: H. Möhrle, Arch. Pharmaz. 299, 225 (1966).

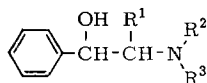
1) H. J. Roth und A. Brandau, Arch. Pharmaz. 293, 27 (1960).

2) R. Criegee, Angew. Chem. 70, 173 (1958).

3) N. J. Leonard und M. A. Rebenstorff, J. Amer. chem. Soc. 67, 49 (1945).

Nicolet und Shinn⁴⁾. In eigenen Versuchen mit anderer Problemstellung war aber bei der Spaltung stickstoffhaltiger 1,2-Diole mit Perjodat häufig ein Mehrverbrauch beobachtet worden, was zu vorliegender Untersuchung veranlaßte.

Als Modellsubstanzen fanden verschieden substituierte Phenyläthanolamine der allgemeinen Formel Verwendung:



Die maßanalytische Verfolgung der Reaktion ergab folgendes:

In saurer Lösung findet mit Natriummetaperjodat keinerlei Oxydation der Aminoalkohole statt. In diesem Fall liegt freie Perjodsäure vor, so daß die Versuchsanordnung weitgehend der aus der zitierten Literatur^{3) 4)} entspricht.

Bei Einsatz von Salzen der Alkanolamine in neutraler Lösung wird ein Angriff des Perjodats ebenfalls vollständig verhindert, d. h. in protoniertem Zustand reagieren die Amine nicht. Die freien Basen dagegen verbrauchen in jedem Fall schon bei Raumtemperatur Natriummetaperjodat, wenn auch mit unterschiedlicher Geschwindigkeit (Abb. 1).

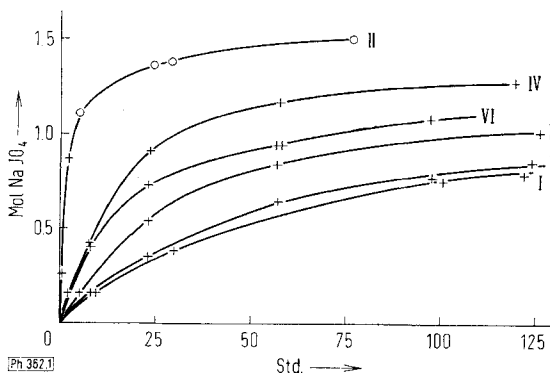
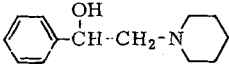
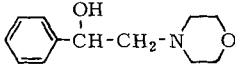
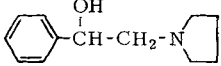
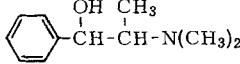
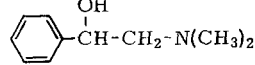
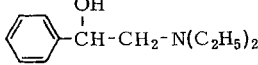


Abb. 1. NaJO₄-Verbrauch der Aminoalkohole (als Basen)

Dem Diagramm kann weiterhin entnommen werden, daß die Anzahl verbrauchter Oxydationsäquivalente nicht bei allen Aminoalkoholen gleich ist, was vermuten läßt, daß verschiedene Mechanismen vorliegen. Um allgemein eine Produktanalyse durchzuführen und evtl. Intermediärstufen der Alkamine mit größerem Verbrauch an Oxydationsmittel zu erfassen, wurden präparative Ansätze nach Umsatz von einem Oxydationsäquivalent Natriummetaperjodat aufgearbeitet (Tab. 1).

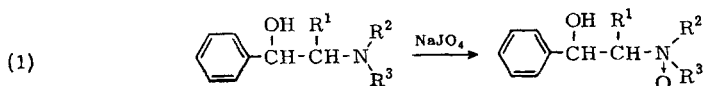
⁴⁾ B. H. Nicolet und L. A. Shinn, J. Amer. chem. Soc. 61, 1615 (1939).

Tabelle 1
Präparative Ansätze (0,005 Mol Aminoalkohol + 0,005 Mol NaJO₄)

Aminoalkohol	Zeit bis zum Verbrauch des Perjodats	Reaktionsprodukte		Ausbeute N-Oxid (Proz.)
		N-frei	N-haltig	
I 	18 Tage	—	N-Oxid Ausgangssubstanz	88
II 	3 Std.	Benzaldehyd Formaldehyd Ameisensäure*)	N-Oxid Morpholin Ausgangssubstanz	39
III 	6 Tage	Benzaldehyd Formaldehyd Ameisensäure*)	N-Oxid Pyrrolidin Ausgangssubstanz	68
IV 	2 Tage	Benzaldehyd Acetaldehyd Essigsäure?	N-Oxid Dimethylamin Ausgangssubstanz	17
V 	17 Tage	Benzaldehyd*) Formaldehyd*) Ameisensäure*)	N-Oxid Dimethylamin*) Ausgangssubstanz	85
VI 	18 Tage	Benzaldehyd*) Formaldehyd*)	N-Oxid Diäthylamin(*) Ausgangssubstanz	89

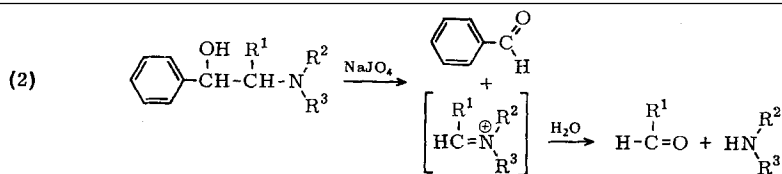
*) Nur in Spuren nachweisbar.

Einheitlich verläuft die Reaktion bei 1-Phenyl-2-piperidino-äthanol-1 (I), wo neben der Ausgangssubstanz als einziges Produkt lediglich das entsprechende Aminoxid isoliert werden kann. Dieser Weg (1) wird offensichtlich auch bei allen anderen Aminoalkoholen zumindest teilweise beschritten, denn in jedem Fall ist das N-Oxid nachzuweisen:



Allerdings erhebt sich die Frage, ob das Aminoxid ein Endprodukt oder in manchen Fällen nur eine Zwischenstufe darstellt, nämlich bei den Alkanolaminen, die zur Oxydation mehr als ein Mol Perjodat benötigen. Die letztere Möglichkeit läßt sich auf Grund von Titrationsversuchen an den reinen N-Oxiden ausschließen, denn in keinem Beispiel konnte ein Perjodat-Verbrauch festgestellt werden.

Daraus folgt aber, daß in manchen Fällen mehrere Reaktionen nebeneinander ablaufen und die Aminoxid-Bildung nicht für den Mehrverbrauch an Oxydationsmittel verantwortlich sein kann. Als weiterer Weg (2) ist häufig eine „Glykospaltung“ zu beobachten, die durch den Nachweis der entsprechenden Bruchstücke gesichert ist.



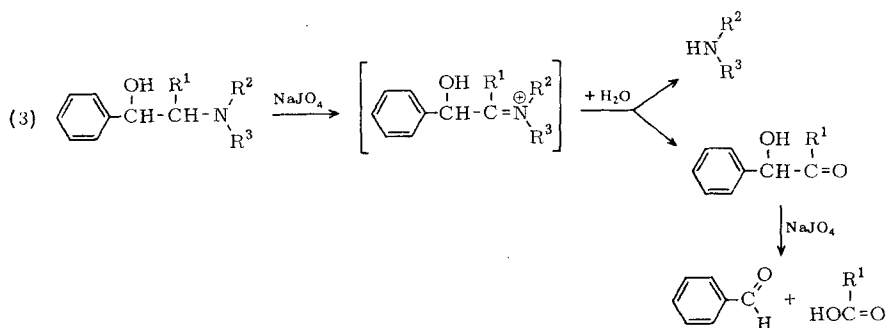
Dieser Reaktionsverlauf muß zunächst bei denjenigen Aminoalkoholen angenommen werden, die weniger Aminoxid bei der Umsetzung mit Perjodat ergeben. Eine entsprechende Überprüfung der entstehenden Komponenten zeigt z. B. bei Benzaldehyd und Formaldehyd auch bei längerer Einwirkung praktisch keine Veränderung des Perjodattiters. Bei den sekundären Aminen werden folgende Ergebnisse erhalten:

Tabelle 2. Einwirkung von Natriummetaperjodat auf sekundäre Amine

Amin	Verbrauch (Mol NaJO ₄ /Mol Amin)			
	nach 3 Std.	6 Std.	19 Std.	14 Tage
Dimethylamin				0,10
Diäthylamin				0,12
Pyrrolidin				0,11
Piperidin				0,04
Morpholin	0,05	0,16	0,48	1,13

Daraus folgt, daß bei Morpholinderivaten, die eine Glykolspaltung erleiden, das entstehende Morpholin weiteroxydiert werden kann. Bei längerer Reaktionszeit kommt es daher zur Überschreitung der stöchiometrischen Menge von einem Oxydationsäquivalent Perjodat für die glykolanaloge Spaltung. Dies ist sicher für einen großen Teil des Überwertes bei der Oxydation von II verantwortlich, liefert aber keine vollständige Erklärung, denn ein Teil des Aminoalkohols wird der Glykolspaltung durch Aminoxid-Bildung entzogen; zum andern wird das Morpholin bei Weg (2) nur sukzessive frei. Gestützt wird diese Ansicht durch den Überwert bei N-Methylephedrin, wo die Oxydationsrate von Dimethylamin sehr gering ist.

Deshalb muß ein Weg (3) in Betracht gezogen werden:



Es handelt sich um eine einfache Dehydrierung zu einer Imoniumverbindung, die in wäßrigem Milieu sofort zu einem sekundären Amin und einer α -Ketolverbin-

dung hydrolysiert. Von α -Ketolen ist aber schon lange bekannt, daß rasch eine Glykolspaltung unter Verbrauch von einem Mol Perjodat in Aldehyd und Carbonsäure eintritt⁵⁾. Analytisch unterscheidet sich Weg (3) im Hinblick auf die Reaktionsprodukte von Weg (2) nur durch die Bildung der Carbonsäure bei (3) gegenüber dem entsprechenden Aldehyd bei (2). Der eindeutige Nachweis der Säure ist bei der Vielzahl der Komponenten im Reaktionsgemisch schwierig, zumal es sich um geringe Mengen handelt, da Weg (3) quantitativ meist unbedeutend ist. Hinzu kommt noch, daß bei einer langen Reaktionsdauer evtl. mit einer Autoxydation des nach Weg (2) entstandenen Aldehyds zu rechnen ist.

Beim Morpholinoderivat II ist der Nachweis von geringen Mengen Ameisensäure nach ihrer Abtrennung über Ionenaustauscher gelungen. Da hier die Reaktionszeit relativ kurz ist, scheint Weg (3) in diesem Fall gesichert. Auch bei verschiedenen anderen Aminoalkoholen kann im Ansatz Ameisensäure gefunden werden.

Beim N-Methylephedrin, bei dem Weg (3) auf Grund des Perjodatverbrauchs ebenfalls wahrscheinlich erscheint, gelang es mit der Lanthanhydroxidacetat-Reaktion wegen ihrer hohen Grenzkonzentration weder aus dem Ansatz, noch bei einem Blindversuch entsprechender Verdünnung, Essigsäure nachzuweisen. Eine direkte Prüfung in der Reaktionslösung ohne Verdünnung verbietet sich, da sowohl Glykole wie auch Jodat die Reaktion verhindern.

Ein plausibler Grund weshalb beim N-Methylephedrin — im Gegensatz zu den übrigen nichtcyclischen Aminoalkoholen — Weg (3) etwas bevorzugt sein könnte, ist die größere Stabilität eines tertiären Carbonium-Ions gegenüber einem sekundären. Die Ausbildung tertiärer Carbonium-Ionen ist auch bei anderen Dehydrierungen bevorzugt⁶⁾.

Für den Ablauf aller drei Reaktionswege ist das freie Elektronenpaar am Stickstoff eine Voraussetzung. Dies geht aus Versuchen mit den entsprechenden quartären Basen ebenso wie mit den zugehörigen Lactamen bzw. Amiden hervor, die alle unter gleichen Bedingungen keine Reaktion mit Perjodat geben.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß die Reaktion von Alkanolaminen mit Natriummetaperjodat nicht immer einheitlich verläuft. Die Oxydation kann in manchen Fällen zur präparativen Darstellung von Aminoxiden Verwendung finden.

Dem Fonds Chemie danke ich für die Unterstützung der Arbeit.

Beschreibung der Versuche

Schmp. wurden mit dem Kofler-Schmp.-mikroskop ermittelt und nicht korrigiert. DC: Desaga-Grundausrüstung; Sorptionsmittel: Kieselgel HF₂₅₄. Detektion: Fluoreszenzlösung; Dragendorffs Reagens modifiziert nach Thies und Reuter⁷⁾ und Nachsprühen von 2 n H₂SO₄.

⁵⁾ P. W. Clutterbuck und F. Reuter, J. chem. Soc. (London) 1935, 1467.

⁶⁾ H. Möhrle, Arch. Pharmaz. 298, 379 (1965).

⁷⁾ H. Thies und F. W. Reuther, Naturwissenschaften 41, 230 (1954).

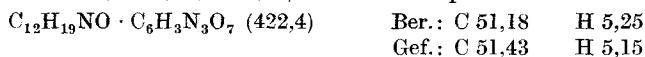
Darstellung der Aminoalkohole

Außer N-Methylephedrin und 1-Phenyl-2-diäthylamino-äthanol-1 wurden die Aminoalkohole durch Aminolyse von Styroloxid mit den entsprechenden sekundären Aminen dargestellt⁸⁾. Die Konstanten entsprachen den Literaturangaben.

N-Methylephedrin wurde durch Eschweiler-Methylierung von L-Ephedrin dargestellt⁹⁾.

1-Phenyl-2-diäthylamino-äthanol-1 (VI)

9,61 g (0,05 Mol) ω -Diäthylamino-acetophenon wurden aus einer entsprechenden Menge Hydrogenoxalat¹⁰⁾ freigemacht, sofort in 20 ml Methanol gelöst und portionsweise mit 2 g Natriumborant versetzt. Nach üblicher Aufarbeitung erhielt man ein Öl, das bei 138°/11 Torr farblos übergang und dc einheitlich war (DC: Äthanol abs., Chloroform, konz. Ammoniak: 80 + 20 + 2; Rf 0,65). Pikrat: Schmp. 118—120°.



Darstellung der Aminoxide

0,03 Mol Aminoalkohol wurden mit 0,045 Mol Hydrogenperoxid (30proz. Lösung) vereinigt und anschließend mit 96proz. Äthanol bis zur Lösung versetzt. Nach zweitägigem Stehen bei Raumtemperatur zersetzt man den Überschuß an Wasserstoffperoxid durch Einlegen eines Platinbleches, entfernt das Äthanol i. Vak., nimmt den Rückstand in Wasser auf und alkalisiert mit Natronlauge. Die alkalische Lösung wurde einer Perforation mit Äther unterworfen, der meist geringe Mengen des Ausgangsaminokohols enthielt. Eine anschließende Chloroform-Perforation ergab das Aminoxid. Umkristallisation. Ausbeuten: zwischen 75 und 99% d. Th.

Tabelle 3

Aminoxid	Summenformel Mol.-Gew.	Schmp. °	Umkrist. aus	Elementaranalyse C H N		
VII (= N-Oxid von I)	C ₁₃ H ₁₉ NO ₂ (221,3)	Vgl. Arch. Pharmaz. 299, 129 (1966)				
VIII (= N-Oxid von II)	C ₁₂ H ₁₇ NO ₃ (223,3)	189—190	CH ₂ Cl ₂ / Äther	Ber.: 64,55 Gef.: 64,67	7,68 7,57	6,27 6,33
IX (= N-Oxid von III)	C ₁₂ H ₁₃ NO ₂ (207,3)	185—188	CH ₂ Cl ₂ / Äther	Ber.: 69,54 Gef.: 69,57	8,27 8,14	6,76 6,85
X (= N-Oxid von IV)	C ₁₁ H ₁₇ NO ₂ (195,3)	144,5—145,5	CH ₂ /Cl ₂ Äther	Ber.: 67,66 Gef.: 67,46	8,78 8,89	7,17 7,21
XI (= N-Oxid von V)	C ₁₁ H ₁₅ NO ₂ (181,2)	170—172	CH ₂ Cl ₂ / Aceton	Ber.: 66,27 Gef.: 66,12	8,34 8,13	7,73 7,63
XII (= N-Oxid von VI)	C ₁₂ H ₁₉ NO ₂ (209,3)	87—89,5	CH ₂ Cl ₂ / Aceton	Ber.: 68,86 Gef.: 68,81	9,15 9,30	6,69 6,78
			hygroskopisch nach Trocknung i. Hochvak.			
XII (als Perchlorat)	C ₁₂ H ₂₀ NO ₂ ClO ₄ (309,8)	101—102,5	Äthanol/ Äther	Ber.: 46,53 Gef.: 46,67	6,51 6,41	4,52 4,50

⁸⁾ H. J. Roth und A. Brandau, Arch. Pharmaz. 292, 761 (1959).

⁹⁾ H. Möhrle, Arch. Pharmaz. 299, 120 (1966).

¹⁰⁾ H. Möhrle und H. J. Roth, Arch. Pharmaz. 296, 818 (1963).

Darstellung der Methojodide

0,03 Mol Aminoalkohol wurden mit Aceton in Lösung gebracht und mit 0,045 Mol Methyljodid versetzt. Bei den nichtcyclischen Aminoalkoholen erfolgte sofort eine exotherme Reaktion unter Ausscheidung eines Kristallisates. Bei den cyclischen Aminoalkoholen wurde 2 Std. auf dem Wasserbad erwärmt, wobei meist eine Trennung der Schichten eintrat. Nach Abziehen des Lösungsmittels und des überschüssigen Methyljodids i. Vak. wurde der Rückstand aus Äthanol oder Methanol evtl. unter Zusatz von etwas Äther wiederholt umkristallisiert. Ausbeuten: nahezu quantitativ.

Tabelle 4

Methojodid	Summenformel Mol.-Gew.	Schmp. (Zers.) °	Elementaranalysen		
			C	H	J
I-Methojodid	C ₁₄ H ₂₂ NOJ (347,2)	140—144	Ber.: 48,43 Gef.: 48,19	6,39 6,72	36,55 35,95
II-Methojodid	C ₁₃ H ₂₀ NO ₂ J (349,2)	147—149,5	Ber.: 44,73 Gef.: 44,75	5,77 6,05	36,44 35,92
III-Methojodid	C ₁₃ H ₂₀ NOJ (333,2)	133—140 (Kofler); 138 (Linström)	Ber.: 46,86 Gef.: 47,10	6,05 5,94	38,09 37,05
IV-Methojodid	C ₁₂ H ₂₀ NOJ (321,2)	209—211	Ber.: 44,87 Gef.: 45,13	6,28 6,35	39,52 39,74
V-Methojodid	C ₁₁ H ₁₈ NOJ (307,2)	234—236,5	Ber.: 43,01 Gef.: 42,99	5,91 5,82	41,31 41,40
VI-Methojodid	C ₁₃ H ₂₂ NOJ (335,2)	154,5—156	Ber.: 46,58 Gef.: 46,67	6,62 6,71	37,86 37,60

Darstellung der Lactame bzw. des Amids

Lactam von I¹¹⁾, Lactam von II¹²⁾, Lactam von III¹³⁾ und N-Acetyl-1-phenyl-2-äthylamino-äthanol-(1)¹⁴⁾.

Titrationen

a) Aminoalkohole

Von II—VI wurden 0,0015 Mol Aminoalkohol zu 100 ml mit Wasser gelöst (= Stammlösung).

20 ml (= 0,0003 Mol) der Stammlösung wurden in einen 100 ml Meßkolben gegeben, mit 25 ml einer etwa 1proz. Natriummetaperjodat-Lösung versetzt, auf 100 ml mit Wasser ergänzt und im Dunkeln bei Raumtemperatur stehengelassen.

Bei I, von dem wegen ungenügender Wasserlöslichkeit keine Stammlösung bereitet werden konnte, wurden 0,0003 Mol Substanz sofort in den Meßkolben eingewogen und mit der Natriummetaperjodat-Lösung umgeschwenkt bis Lösung erfolgt war. Im weiteren war die Behandlung dann gleich.

Zu den entsprechenden Zeiten wurden den Ansätzen 10 ml entnommen und jodometrisch titriert (Doppelversuche). Gleichzeitig damit wurden die in gleicher Weise angesetzten Blindversuche bestimmt.

¹¹⁾ H. Möhrle, Arch. Pharmaz. 297, 474 (1964).

¹²⁾ H. Möhrle, Arch. Pharmaz. 298, 664 (1965).

¹³⁾ W. Ziegenbein und W. Franke, Chem. Ber. 90, 2291 (1957).

¹⁴⁾ H. Möhrle, Arch. Pharmaz. 299, 23 (1966).

b) Salze

Die Salze wurden als solche eingesetzt. Wenn das Salz hygroskopisch war bzw. schlecht kristallin erhalten werden konnte, setzte man zur Base die äquiv. Menge Säure zu. Im übrigen wurde bei der Titration wie bei den Basen verfahren (s. o.).

c) Aminoxide

Die Titration erfolgte entsprechend den Basen. Nach 10 Tagen noch kein Perjodatverbrauch.

d) Lactame bzw. Amid

Die Substanzen wurden direkt in den Meßkolben eingewogen und mit der Perjodatlösung bis zur Lösung geschüttelt (weitere Behandlung s. o.).

e) Quartäre Basen

Jeweils 0,0003 Mol Methojodid wurden in Wasser gelöst und über eine Säule von stark basischem Anionenaustauscher (Merck Nr. III) gegeben, mit Wasser nachgewaschen, im Meßkolben mit 25 ml 1proz. Natriummetaperjodatlösung versetzt und mit Wasser auf 100 ml aufgefüllt. Titration s. o. Nach 5 Tagen kein Perjodatverbrauch.

Präparative Ansätze

0,005 Mol Natriummetaperjodat wurden in 200 ml Wasser gelöst und hierzu 0,005 Mol Aminoalkohol gegeben. Unter Lichtausschluß wurde bis zur vollständigen Lösung magnetisch gerührt und dann im Dunkeln stehengelassen. Die Prüfung auf überschüssiges Perjodat führte man mit p-Anisidin in essigsaurer Lösung durch. Zur Aufarbeitung wurde mit verd. Salzsäure angesäuert und wiederholt mit Äther extrahiert. Die vereinigten Auszüge prüfte man auf Benzaldehyd (s. u.). Die wäßrige Phase wurde mit Natronlauge alkalisiert und mit Äther perforiert. Hieraus erhielt man fast reine Ausgangssubstanz (und evtl. geringe Mengen von Aminoxid).

Anschließend wurde nochmals mit Chloroform perforiert. Der Extrakt lieferte in jedem Fall reines Aminoxid. Beim Ansatz von V mußte hier mit Pottasche gesättigt werden, damit das N-Oxid quantitativ extrahiert werden konnte.

Nachweis von Benzaldehyd

Der Nachweis erfolgte da mit Chloroform als Fließmittel und Detektion mit Dinitrophenylhydrazinlösung¹⁵⁾ oder durch Darstellung des Dinitrophenylhydrazons und Vergleich mit authentischem Präparat. Schmp. 233—234°.

Nachweis des Formaldehyds

Nach Filtration über eine Säule von stark saurem Kationenaustauscher wurde im Filtrat die Probe nach *Friese und Richtsteiger* durchgeführt¹⁶⁾ (die Aminoalkohole selbst geben z. T. eine positive Reaktion und müssen deshalb abgetrennt werden).

¹⁵⁾ E. Stahl, *Dünnschichtchromatographie*, Springer-Verlag Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1962, S. 200.

¹⁶⁾ W. Friese und F. Richtsteiger, *Pharmaz. Zentralhalle Deutschland* 81, 85 (1940).

Nachweis des Acetaldehyds

Über das ursprünglich geschlossene Reaktionsgefäß wurde ein mit Dinatriumnitrosylpentacyanoferratlösung und Piperazin getränktes Filtrierpapier gehalten. Schnelle Blaufärbung zeigte positive Reaktion an¹⁷⁾.

Nachweis der Ameisensäure

0,001 Mol Aminoalkohol wurden zu einer Lösung von 0,001 Mol Natriummetaperjodat in 40 ml Wasser gegeben und unter Lichtausschluß bis zur Lösung gerührt. Nach Verbrauch des Oxydationsmittels wurde über eine Säule von stark basischem Anionenaustauscher (13 cm Höhe, 1 cm Ø) gegeben und mit 250 ml Wasser nachgewaschen. (Vorversuche ergaben, daß Formaldehyd sehr stark an der Säule haftet). Anschließend wurde mit 20 ml etwa 4proz. Natronlauge eluiert und mit 10 ml Wasser nachgewaschen. Die alkalische Lösung wurde mit 10 ml 2 n HCl versetzt, dann 1 g Magnesiumspäne zugegeben. Nach langsamem Zulaufenlassen von nochmals 15 ml 2 n HCl ließ man 3 Std. stehen. Darnach wurde die Probe nach *Friese* und *Richtsteiger*¹²⁾ durchgeführt, wobei im positiven Falle die gesamte Magnesiumhydroxid-Gallerte und die überstehende Flüssigkeit rot gefärbt war.

Bei der analogen Aufarbeitung eines Ansatzes von IV gelang es mit der Lanthanhydroxid-acetat-Reaktion¹⁸⁾ nicht, Essigsäure nachzuweisen.

Nachweis der N-Oxide bzw. der nicht umgesetzten Ausgangssubstanzen

Die alkalischen Äther- und Chloroformperforate aus den präparativen Ansätzen wurden geprüft und mit authentischen Substanzen verglichen.

Zur Trennung der Aminoxide von den Aminoalkoholen bewährte sich das System Chloroform-Äthanol (99proz.)-conc. Ammoniak 40 + 60 + 2.

Rf-Werte:	I = 0,96	V = 0,70	IX = 0,56
	II = 0,96	VI = 0,90	X = 0,31
	III = 0,73	VII = 0,71	XI = 0,34
	IV = 0,51	VIII = 0,66	XII = 0,63

Für die Trennung der einzelnen Aminoalkohole kann das System Chloroform-Aceton-conc. Ammoniak 80 + 20 + 2 benutzt werden. Die N-Oxide bleiben fast am Start zurück (Rf = 0,02 bis 0,08), während die Aminoalkohole folgende Rf-Werte zeigen:

I = 0,86	III = 0,44	V = 0,50
II = 0,68	IV = 0,14	VI = 0,78

Nachweis der sekundären Amine

Die entstandenen sekundären Amine wurden pc entsprechend¹⁾ nachgewiesen.

¹⁷⁾ L. Simon, J. pharmac. chim. 7, 136 (1898); W. Awe und F. Demelius, Pharmaz. Zentralhalle Deutschland 90, 73 (1951).

¹⁸⁾ E. Tschirch, Pharmaz. Zentralhalle Deutschland 89, 387 (1950).