

**204. A. Skita, F. Keil und H. Meiner: Kernhydrierte optisch aktive Ephedrine.**

[Aus d. Institut für organ. Chemie d. Techn. Hochschule Hannover.]

(Eingegangen am 7. Juni 1933.)

Vor einiger Zeit haben A. Skita und F. Keil in einem kurzen Referat<sup>1)</sup> mitgeteilt, daß sie sowohl einige Racemverbindungen der Ephedrin-Reihe als auch das natürlich vorkommende (–)-Ephedrin durch katalytische Hydrierung in die entsprechenden kernhydrierten Stoffe überführt hätten. Im letzteren Falle war dabei, ähnlich wie bei der Überführung von *d*(–)-Mandelsäure in ihre Hexahydroverbindung<sup>2)</sup>, eine Rechtsverschiebung der optischen Drehung beobachtet worden.

Wir haben nun, aus weiter unten zu besprechenden Gründen, die 4 optisch aktiven Hexahydro-ephedrine bzw. -pseudo-ephedrine sowohl durch Spaltung der kernhydrierten Racemate mittels optisch aktiver Mandelsäure, als auch durch direkte Hydrierung der optisch aktiven Ephedrine und Pseudo-ephedrine hergestellt und ihre spezifischen Drehungen gemessen.

Um in beliebigen Mengen die erforderlichen aktiven Mandelsäuren und Ephedrine darstellen zu können, wurden mehrere Kreisprozesse ausgearbeitet, nach denen man mit einer einmaligen Menge (–)-Ephedrin sämtliche optisch aktiven Stereoisomeren der Mandelsäure und des Ephedrins herstellen kann<sup>3)</sup>. Das erforderliche *racem.* Pseudo-ephedrin und das (–)-Pseudo-ephedrin wurden auf analogem Wege, wie ihn Emde<sup>4)</sup> für die Gewinnung des (+)-Pseudo-ephedrins aus (–)-Ephedrin angegeben hat, aus *racem.* Ephedrin und (+)-Ephedrin durch Umlagerung mittels Phosphorpentachlorids erhalten.

In den letzten 10 Jahren haben die Beziehungen zwischen Konfiguration und optischem Drehungsvermögen eine sehr intensive Bearbeitung in physikalischer und chemischer Hinsicht erfahren. So wurde vor allem durch die Arbeiten von W. Kuhn<sup>5)</sup> begründet, daß das Drehungsvermögen sich zusammensetzt aus den einzelnen Drehungs-Beiträgen der Substituenten an dem *asymm.* C-Atom, die möglichst im nahen Ultraviolett liegende Absorptionsbanden besitzen und die ihrerseits wieder von den übrigen Substituenten des *asymm.* C-Atoms beeinflußt werden (Vicinalwirkung). Eine chemische oder sterische Änderung eines Substituenten wirkt um so stärker auf die Drehung ein, je näher am Asymmetrie-Zentrum sie vorgenommen wird (Entfernungssatz).

Da es bis jetzt unmöglich ist, einer bestimmten sterischen Anordnung eine absolute Konfiguration zu erteilen, ist man auf den Vergleich mit einem optisch aktiven Stoff willkürlich angenommener Konfiguration angewiesen. Nach dem Vorschlag von A. Wohl und K. Freudenberg<sup>6)</sup> wurde daher dem (+)-Glycerinaldehyd die *d*-Konfiguration erteilt. E. Fischer hatte bereits die sterischen Zusammenhänge der Zuckerarten untereinander weitgehend aufgeklärt, und auch für die Reihe der sekundären Carbinole und  $\alpha$ -Oxy-säuren und verwandter Verbindungen sind jetzt sichere, relative Kon-

<sup>1)</sup> Ztschr. angew. Chem. **45**, 286 [1932].

<sup>2)</sup> K. Freudenberg, F. Brauns, H. Siegel, B. **56**, 193 [1923].

<sup>3)</sup> Näheres s. im experimentellen Teil; vergl. auch Dissertat. H. Meiner, Hannover 1933.

<sup>4)</sup> Helv. chim. Act. **12**, 387 [1929].

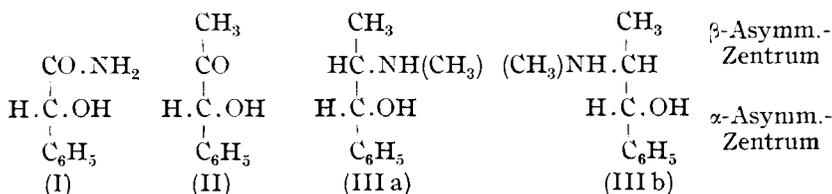
<sup>5)</sup> B. **66**, 166 [1933].

<sup>6)</sup> B. **56**, 309 [1923].

figurationen bekannt?)<sup>8)</sup>. Die sterischen Reihen wurden meist aufgestellt auf Grund chemischer Umwandlungen, die nicht unmittelbar an dem *asymm.* C-Atom vorgenommen werden, da sonst stets mit der Möglichkeit einer Waldenschen Umkehrung gerechnet werden muß.

Außerdem kann man, wenn man die Entfernungs- und die Vicinalregel berücksichtigt, bei ähnlich konstituierten optisch aktiven Verbindungen den Vergleich des optischen Drehungsvermögens ihrer gleichmäßig abgewandelten Derivate für die Entscheidung mit heranziehen, ob die verglichenen optisch aktiven Verbindungen der gleichen sterischen Reihe angehören oder nicht. Eine Nachprüfung für die Anwendungsmöglichkeit dieser Verschiebungsregel wurde von K. Freudenberg<sup>9)</sup> am Beispiel der Mandelsäure, ihres Hexahydro-Derivates und beider Amide gegeben. Die Übereinstimmung der Konfiguration ist durch chemische Überführung gesichert.

Vom natürlichen (–)-Ephedrin ist vorläufig nur die Konfiguration des die Carbinolgruppe tragenden  $\alpha$ -Asymmetrie-Zentrums sichergestellt. R. Roger<sup>10)</sup> hatte das *d*(–)-Mandelsäureamid (I) in *d*(–)-Phenyl-acetyl-carbinol (II) überführt. Dieses *d*(–)-Ketol dient einem von der Knoll A.-G.<sup>11)</sup> in Analogie zu der Amino-alkohol-Synthese von A. Skita und F. Keil<sup>12)</sup> ausgearbeiteten Verfahren zur Darstellung von (–)-Ephedrin (III) als Ausgangsmaterial. Unabhängig davon haben K. Freudenberg, E. Schoeffel und E. Braun<sup>13)</sup> in einer Arbeit über die Konfiguration des (–)-Ephedrins die gleiche Synthese ausgeführt.



Die beiden Formeln (IIIa und IIIb), die sich nur in der verschiedenen Konfiguration des  $\beta$ -Asymmetrie-Zentrums unterscheiden, sind daher dem (–)-Ephedrin und dem (–)-Pseudo-ephedrin zuzuschreiben, wobei noch offen bleibt, welche der Formen dem (–)-Ephedrin und welche dem (–)-Pseudo-ephedrin entspricht.

W. Leithe<sup>14)</sup> bestätigte in einer späteren Arbeit die obige Konfiguration des  $\alpha$ -Asymmetrie-Zentrums im (–)-Ephedrin, indem er — allerdings auf experimentell ganz ähnlichem Wege — das (+)-Nor-ephedrin mit der sterisch bekannten *l*(+)-Mandelsäure in Zusammenhang brachte. Ferner versuchte er, auch die Konfiguration des die NH(CH<sub>3</sub>)-Gruppe tragenden  $\beta$ -Asymmetrie-Zentrums aufzuklären. Das (–)-Ephedrin (III), (–)-Nor-ephedrin (IV), (+)-Desoxy-ephedrin (V) und die Norbase des (+)-Desoxy-ephedrins, das

<sup>7)</sup> K. Freudenberg, *Naturwiss.* **16**, 581 [1928].

<sup>8)</sup> P. A. Levene u. Mitarb., *Journ. biol. Chem.* **97**, 379 [1932] (*C.* **1932**, II 3227) und frühere Arbeiten. <sup>9)</sup> K. Freudenberg, F. Brauns u. H. Siegel, *loc. cit.*

<sup>10)</sup> *Biochem. Ztschr.* **230**, 320 [1931].

<sup>11)</sup> *Dtsch. Reichs-Pat.* 548459 vom 9. 4. 1930; *C.* **1932**, I 739, 3499.

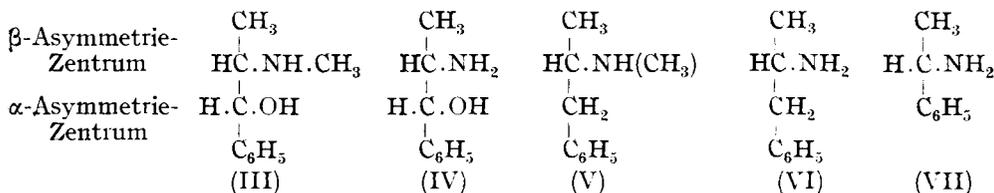
<sup>12)</sup> *B.* **61**, 1684 [1928], **62**, 1142 [1929].

<sup>13)</sup> *Journ. Amer. chem. Soc.* **54**, 234 [1932]; vergl. auch *Biochem. Ztschr.* **245**, 238 [1932].

<sup>14)</sup> *B.* **65**, 660, 930 [1932].

(+)- $\alpha$ -Benzyl-äthylamin (VI), bilden eine sterische Reihe, denn (+)-Desoxy-ephedrin wird durch Methylierung des (+)- $\alpha$ -Benzyl-äthylamins erhalten, und der chemische Übergang vom (-)-Ephedrin in (+)-Desoxy-ephedrin wurde von E. Schmidt<sup>15)</sup> durchgeführt. Könnte man nun die sterische Übereinstimmung des (+)- $\alpha$ -Benzyl-äthylamins (VI) mit dem konfiguratив bekannten<sup>16)</sup> (-)-Phenyl-äthylamin (VII) nachweisen, so wäre damit auch dem  $\beta$ -Asymmetrie-Zentrum des (-)-Ephedrins die gleiche Konfiguration zuzuschreiben.

Da ein Vergleich der spezif. Drehung von (+)-Benzyläthylamin = (+)-Desoxy-norephedrin (VI) und (-)-Phenyl-äthylamin (VII) und ihrer Derivate in verschiedenen Lösungsmitteln keine sichere Aussage gestattete, wurden von W. Leithe, um den starken Einfluß des Phenylkerns auszuschalten, die Hexahydro-Derivate des (-)-Phenyl- und des (+)-Benzyl-äthylamins hergestellt. Ihre Drehwerte, sowie die einiger Derivate wurden miteinander verglichen und daraus auf die Zugehörigkeit zur gleichen sterischen Reihe geschlossen.



Die im Verlauf der vorliegenden Arbeit gefundenen Werte für die spez. Drehungen der Hexahydro-ephedrine und der Hexahydro-pseudoephedrine bieten nun eine Möglichkeit, die Konfiguration des  $\beta$ -Asymmetrie-Zentrums der Ephedrine noch auf anderem Wege zu stützen.

Aus den Messungen der molekularen Drehungen der Hydrochloride von:

(-)-Ephedrin . . . . .	—	69 <sup>0</sup>	(+)-Ephedrin . . . . .	+	69 <sup>0</sup>
(-)-Hexahydro-ephedrin . . . . .	—	23 <sup>0</sup>	(+)-Hexahydro-ephedrin . . . . .	+	23 <sup>0</sup>
Gesamtverschiebung . . . . .	+	46 <sup>0</sup>	Gesamtverschiebung . . . . .	—	46 <sup>0</sup>
(-)-Pseudo-ephedrin . . . . .	—	123 <sup>0</sup>	(+)-Pseudo-ephedrin . . . . .	+	123 <sup>0</sup>
(-)-Hexahydro-pseudoephedrin . . . . .	—	19 <sup>0</sup>	(+)-Hexahydro-pseudoephedrin . . . . .	+	19 <sup>0</sup>
Gesamtverschiebung . . . . .	+	104 <sup>0</sup>	Gesamtverschiebung . . . . .	—	104 <sup>0</sup>

ersieht man, daß sowohl (-)-Ephedrin wie auch (-)-Pseudo-ephedrin bei der Kern-Hydrierung eine Rechtsverschiebung erleidet, und daß die Rechtsverschiebung beim Pseudo-ephedrin wesentlich größer ist.

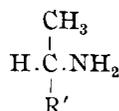
Nun gilt bei den sekundären Carbinolen der nebenstehenden allgemeinen Formel die Regelmäßigkeit<sup>17)</sup>, daß beim Ersatz von R' durch verschiedene Radikale in der Reihenfolge vom Phenyl bis zum Benzyl (Tab. I) steigende Rechtsdrehung auftritt, sowohl wenn R = CH<sub>3</sub> als auch R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> gesetzt wird. Besonders beachtlich ist, daß bei der Kern-Hydrierung der Benzyl-carbinole Linksverschiebung, bei der Kernhydrierung der Phenyl-carbinole Rechtsverschiebung festzustellen ist.

<sup>15)</sup> Arch. Pharmaz. **252**, 120 [1914], **253**, 52 [1915].  
<sup>16)</sup> W. Leithe, B. **64**, 2827 [1931].  
<sup>17)</sup> P. A. Levene u. R. E. Marker, Journ. biol. Chem. **97**, 379 [1932] u. frühere Arbeiten; vergl. auch K. Freudenberg, J. Todd u. R. Seidler, A. **501**, 209 [1933].

Tabelle I.

R'	R = CH <sub>3</sub>	R = C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
	[M] <sub>D</sub>	[M] <sub>D</sub>
Phenyl.....	-52°	-38°
Cyclohexyl.....	+7.3°	-12°
Hexahydro-benzyl.....	+28.4°	+42.1°
Benzyl.....	+38.5°	+51.7°

Nun kann man bei sekundären Aminen der nebenstehenden Formel auf Grund der Messung der optischen Drehungen bei der Kern-Hydrierung der (-)-Phenyl-äthylamine ebenfalls eine Rechts- und bei der der (+)-Benzyl-äthylamine eine Linksverschiebung feststellen.

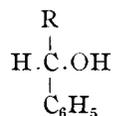


Aus den von W. Leithe<sup>14)</sup> gemessenen spez. Drehungen errechnen sich die in Tabelle II aufgeführten molekularen Drehungen.

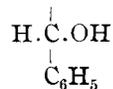
Tabelle II.

R'	Base	Hydrochlorid
	[M] <sub>D</sub>	[M] <sub>D</sub>
Phenyl.....	-49.2°	-8.5°
Cyclohexyl.....	+4.1°	-8.2°
Hexahydro-benzyl.....	+11.8°	-3.2°
Benzyl.....	+49.4°	+42.7°

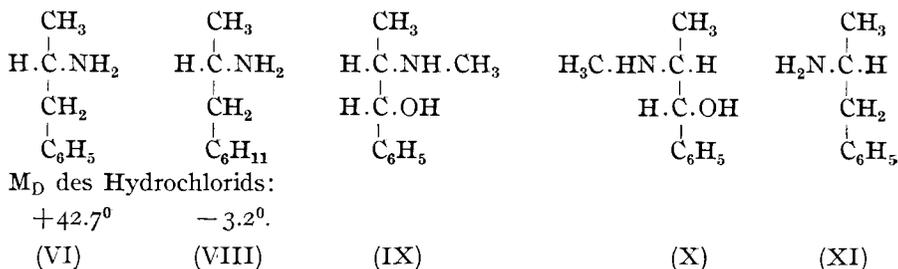
Im Ephedrin-Molekül hat man nun gleichsam die Kombination der *asymm.*  $\alpha$ -Phenyl-carbinol- und Benzyläthylamin-Gruppierung vor sich, und man darf vermuten, daß die oben geschilderten Verschiebungs-Regelmäßigkeiten für jeden der beiden *asymm.* Molekülteile gelten. Auf Grund der folgenden Überlegungen erscheint es nun möglich, diese beiden Regelmäßigkeiten zu einer gemeinsamen Bewertung zusammenzufassen. (-)-Ephedrin und (-)-Pseudo-ephedrin, sowie ihre entsprechenden Hexahydro-Derivate unterscheiden sich nur durch die antilige Konfiguration des  $\beta$ -Asymmetrie-Zentrums. Die Rechtsverschiebung bei der Kernhydrierung von (-)-Ephedrin und (-)-Pseudo-ephedrin kann man durch die Schwächung des Links-Einflusses der Phenylgruppe erklären, denn Carbinole der nebenstehenden Konfiguration erleiden bei der Kern-Hydrierung starke Rechtsverschiebung (Tabelle I). Dies kann man auch als einen weiteren Beweis für die Konfiguration des  $\alpha$ -Asymmetrie-Zentrums im (-)-Ephedrin auffassen. Noch nicht geklärt ist jedoch die sehr starke Rechtsverschiebung des (-)-Pseudo-ephedrins im Gegensatz zu der bedeutend geringeren Rechtsverschiebung des (-)-Ephedrins.



Da beiden die nebenstehende Gruppierung gemeinsam ist, wird diese also bei der Kern-Hydrierung fast gleich große Beiträge zur Rechtsverschiebung liefern. Der große Unterschied in der Gesamtverschiebung (+104° gegenüber +46°) kann nun so erklärt werden, daß beim (-)-Ephedrin die bei der Kern-Hydrierung auf Grund der Konfiguration des  $\alpha$ -Asymmetrie-Zentrums erfolgende Rechtsverschiebung durch eine Linksverschiebung des Drehungsbeitrages des  $\beta$ -C-Atoms vermindert wird.



Wie aus den oben besprochenen Messungen von W. Leithe hervorgeht, ist es nun die Konfiguration des (+)-Benzyl-äthylamins (VI), die bei der Kern-Hydrierung zum Hexahydro-benzyläthylamin (VIII) eine Linksverschiebung bewirkt.



Schreibt man nun dem (-)-Ephedrin die Konfigurationsformel (IX) zu, so ist hierin sowohl den oben erwähnten Regelmäßigkeiten der  $\alpha$ -Phenyl-carbinole als auch der Benzyl-äthylamine Rechnung getragen.

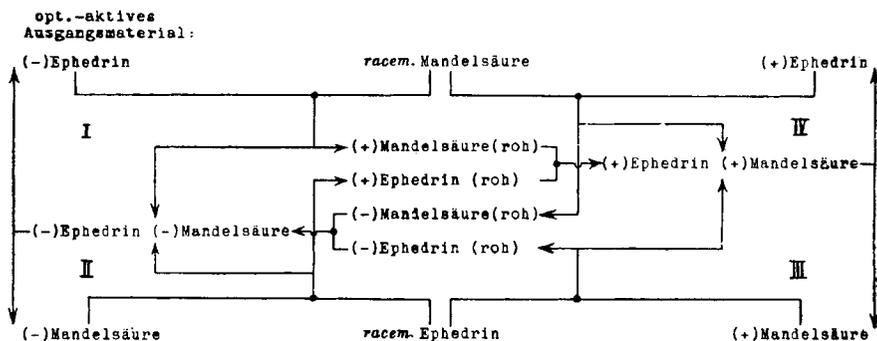
Analog wäre bei der Hydrierung des (-)-Pseudo-ephedrins (X) die Verstärkung der durch die Gruppierung des  $\alpha$ -Zentrums bewirkten Rechtsverschiebung durch eine Gruppierung des  $\beta$ -Zentrums erklärt, wie sie im (-)-Benzyl-äthylamin (XI) vorliegt, bei dem durch Kernhydrierung gleichfalls eine Rechtsverschiebung erfolgt.

Die Gesamtverschiebung bei der Kern-Hydrierung epimerer Ephedrine setzt sich also aus den Verschiebungs-Beiträgen der beiden asymmetrischen Molekülteile zusammen.

Es wäre lohnend zu untersuchen, ob auch bei anderen Verbindungen mit zwei verschiedenen *asymm.* C-Atomen nach chemischer Abänderung des Moleküls die Messungen der Drehungsverschiebungen im obigen Sinne zu deuten sind.

### Beschreibung der Versuche.

Der Beschreibung der zunächst durchgeführten Spaltung von *racem.* Mandelsäure, sowie *racem.* Ephedrin liegen folgende vier Kreisprozesse (I–IV) zugrunde, die in einem Schema zusammengestellt sind.



I. 1) Spaltung von *racem.* Mandelsäure mit (–)-Ephedrin.  
(Kreisprozeß I).

Zunächst wurden nach den Angaben von C. F. Manske und T. B. Johnson<sup>18)</sup> 24 g *racem.* Mandelsäure, in 30 ccm Äthylalkohol warm gelöst, langsam zu 24 g (–)-Ephedrinbase (Schmp. 40° aus Ligroin), in 45 ccm Äthylalkohol, hinzugegeben und die Lösung ca. 2 Std. auf dem Wasserbade schwach erwärmt. Wir konnten nach dem Abkühlen am anderen Tage 25 g Rohprodukt erhalten, die nach Umkrystallisieren aus 250 ccm absol. Isopropylalkohol 22.5 g (–)-mandelsaures (–)-Ephedrin vom Schmp. 165–167° lieferten. Nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Isopropylalkohol blieb der Schmp. bei 168–169° konstant. Ausbeute: 20.5 g = 85% der Theorie. Die Messung der optischen Drehung einer 4-proz. wäßrigen Lösung zweier aufeinander folgender Krystallisationen erwies die optische Reinheit des Salzes. Erhalten wurde  $\alpha_D^{18.5} = -3.12^\circ$  und  $\alpha_D^{18.5} = -3.17^\circ$ . 19.7 g des optisch reinen Produktes wurden in 28 ccm 10-proz. Salzsäure gelöst und über Nacht bei Zimmer-Temperatur stehen gelassen. Durch Extraktion mit Äther wurden 9.4 g (–)-Mandelsäure vom Schmp. 131–133° erhalten. Nach Umkrystallisieren aus warmem Benzol blieb der Schmp. bei 132.5–133.5° konstant.  $[\alpha]_D^{19} = -155.3^\circ$ . Nach Alkalischemachen der mandelsäure-freien, salzsauren Lösung wurden durch Ausziehen mit Äther 11.2 g einer Base vom Schmp. 39–40° gewonnen, die nach einmaligem Umkrystallisieren aus Ligroin in weißen Nadeln vom Schmp. 40° krystallisiert. Auch der Schmp. des Hydrochlorids 216–217° und  $[\alpha]_D^{19} = -33.9^\circ$  (Hydrochlorid in 10-proz. wäßriger Lösung) stimmt mit den Literatur-Werten<sup>19)</sup> gut überein.

Aus der alkohol. Mutterlauge des ausgeschiedenen Salzes (–)-Ephedrin(–) Mandelsäure wurden 10.9 g rohe (+)-Mandelsäure isoliert, deren Schmp. durch Umkrystallisieren aus Benzol nur bis 129–131° gesteigert werden konnte. Weiteres Umkrystallisieren verstärkte die Racemisierung.

Man benutzt daher die noch nicht optisch reine (+)-Mandelsäure entweder zur Spaltung von *racem.* Ephedrin (Kreisprozeß III) oder vereinigt sie mit dem aus Kreisprozeß II anfallenden rohen (+)-Ephedrin. In beiden Fällen krystallisiert das Salz (+)-Mandelsäure (+)-Ephedrin aus, das, durch Umkrystallisieren aus Isopropylalkohol oder Essigester gereinigt, den konstanten Schmp. 168–169° zeigt. Daraus wird durch Zerlegen mit verd. Salzsäure optisch reine (+)-Mandelsäure und (+)-Ephedrinbase erhalten.

Aus der von (+)-Mandelsäure befreiten Endlösung aus Kreisprozeß I wird durch Alkalischemachen noch 10 g (–)-Ephedrin gewonnen.

2) Spaltung von *racem.* Mandelsäure mit (+)-Ephedrin.  
(Kreisprozeß IV).

Aus 4 g (+)-Ephedrin und 4 g *racem.* Mandelsäure, zusammen in 10 ccm Äthylalkohol gelöst, wurden 4 g Rohprodukt vom Schmp. 162–165° erhalten. Nach Umkrystallisieren aus Isopropylalkohol oder Essigester wurde bei konstantem Schmp. 167–168° 3.5 g = 84% d. Th. optisch reines (+)-mandelsaures (+)-Ephedrin erhalten. Die aus mehreren Ansätzen gewonnenen 9 g dieses optisch reinen Salzes lieferten nach der Zerlegung mit verd. Salzsäure 4.2 g (+)-Mandelsäure vom Schmp. 131–132°. Nach Umkrystallisieren

<sup>18)</sup> Journ. Amer. chem. Soc. 51, 1909 [1929].

<sup>19)</sup> Nagai u. Kanao, A. 470, 158 [1929].

aus Chloroform betrug die Menge an optisch reiner (+)-Mandelsäure 3.9 g vom Schmp. 133–133.5°;  $[\alpha]_D^{20} = +156.2^0$ . Aus der mandelsäure-freien Lösung wurde mit Alkali 4.7 g einer Base erhalten, die nach Umkrystallisieren aus Ligroin bei 40–41° schmolz. Das Hydrochlorid zeigt den Schmp. 217–218°;  $[\alpha]_D^{20} = +33.99^0$  (wäßrige Lösung des salzsauren Salzes,  $c = 10.2$ ).

Die aus der Mutterlauge erhaltene rohe (–)-Mandelsäure kann in einem Kreisprozeß (II) über das Salz (–)-Ephedrin (–)-Mandelsäure optisch rein erhalten werden.

## II. 1) Spaltung von *racem.* Ephedrin mit (–)-Mandelsäure. (Kreisprozeß II).

Aus der alkohol. Lösung von 12 g *racem.* Ephedrin und 6.7 g aus Kreisprozeß I gewonnener (–)-Mandelsäure wurden 8.4 g (–)-mandelsaures (–)-Ephedrin vom konstanten Schmp. 168–169° isoliert. Daraus wurden optisch reine (–)-Mandelsäure und (–)-Ephedrinbase erhalten. Weiter wurden rohes (+)-Ephedrin und noch kleine Mengen (–)-Mandelsäure gewonnen.

## 2) Spaltung von *racem.* Ephedrin mit (+)-Mandelsäure. (Kreisprozeß III).

Aus 9 g *racem.* Ephedrin und 5 g roher (+)-Mandelsäure, beide in je 10 ccm Alkohol gelöst, wurden 6.8 g (+)-mandelsaures (+)-Ephedrin vom Schmp. 165–167° und daraus nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Isopropylalkohol 6.0 g reines (+)-mandelsaures (+)-Ephedrin vom Schmp. 168–169° erhalten. Aus dem Salz wurden wie üblich die beiden Komponenten optisch rein erhalten. Die Mutterlaugen können in bekannter Art auf rohes (–)-Ephedrin aufgearbeitet werden.

## 3) Spaltungsversuche von *racem.* Pseudo-ephedrin mit (–)-Mandelsäure.

In einer Reihe von Versuchen wurde festgestellt, daß sich das *racem.* Pseudo-ephedrin mittels optisch aktiver Mandelsäure nicht trennen läßt. Eine Erklärung hierfür könnte die von Carnelley und Thomsen<sup>20)</sup> aufgestellte Regel bieten, nach der eine Abhängigkeit der Löslichkeit isomerer Stoffe von den Schmp. besteht. Die synthetisch hergestellten Salze (–)-Pseudo-ephedrin (–)-Mandelsäure und (+)-Pseudo-ephedrin (–)-Mandelsäure zeigen jedoch die nahe beieinander liegenden Schmp. 112–114° und 107–109°, so daß man auf Grund der obigen Regel auf gleiche Löslichkeit schließen muß. Auch nach Animpfen mit den genannten synthetisch hergestellten Salzen wurde stets (–)-mandelsaures *racem.* Pseudo-ephedrin vom Schmp. 115–117° erhalten.

## III. 1) Spaltung von *racem.* Hexahydro-ephedrin mit (–)-Mandelsäure.

Aus 7.1 g ( $\frac{1}{24}$  Mol.) *racem.* Hexahydro-ephedrin, gelöst in 6 ccm Alkohol, und 3.8 g ( $\frac{1}{40}$  Mol.) (–)-Mandelsäure, gelöst in 12 ccm Alkohol, wurden nach Einengen auf 15 ccm und 14tägigem Stehen in der Kälte 1.7 g

<sup>20)</sup> s. dazu van't Hoff, Vorlesung üb. theor. u. physikal. Chem. II, 130 [1899].

Rohprodukt vom Schmp. 145–150° erhalten. Nach wiederholtem Umkrystallisieren aus Isopropylalkohol zeigte es den konstanten Schmp. 152–153°. Da das zum Animpfen synthetisch hergestellte (–)-mandelsaure (–)-Hexahydro-ephedrin den Schmp. 117–118° aufwies, mußte ein anderes Salz vorliegen. Die Zerlegung mit verd. Salzsäure zeigte, daß es sich bei dem Salz vom Schmp. 152–153° um das (–)-mandelsaure (+)-Hexahydro-ephedrin handelt. Die Zerlegung lieferte salzsaures (+)-Hexahydro-ephedrin vom konstanten Schmp. 201–202° und  $[\alpha]_D^{19} = +11.54^0$  ( $c = 4.23$ ). Die freie Base zeigt, aus Ligroin krystallisiert, den Schmp. 61–62°; ein Mischschmelzpunkt mit der aus der Kernhydrierung von (+)-Ephedrin erhaltenen Base zeigte keine Depression. Die Ausbeute an (–)-Mandelsäure (+)-Hexahydro-ephedrin konnte später dadurch wesentlich verbessert werden, daß statt einer äthylalkohol. Lösung Isopropylalkohol zur Lösung von *racem.* Hexahydro-ephedrin und (–)-Mandelsäure benutzt wurde. Ferner war es vorteilhaft, nicht mit einem Überschuß von Hexahydro-ephedrin zu arbeiten, sondern (–)-Mandelsäure in schwachem Überschuß zu verwenden. Aus je 3 g der Komponenten wurden so 2.1 g (–)-mandelsaures (+)-Hexahydro-ephedrin vom Schmp. 152–153° erhalten.

2) Spaltung von *racem.* Hexahydro-ephedrin mit (+)-Mandelsäure.

Aus 7.1 g Hexahydro-ephedrin und 3.8 g (+)-Mandelsäure, beide in 18 ccm warmem Isopropylalkohol gelöst, wurden 4.4 g reines (+)-mandelsaures (–)-Hexahydro-ephedrin vom Schmp. 151–152° erhalten. Die Zerlegung dieses Salzes mit 6 ccm 10-proz. Salzsäure, der noch 10 ccm Wasser zugesetzt wurden, lieferte 2.2 g (–)-Hexahydro-ephedrin vom Schmp. 61–62° (aus Ligroin). Das Hydrochlorid krystallisiert aus Isopropylalkohol in Nadeln vom Schmp. 201–202°. Der Mischschmelzpunkt mit dem Hydrochlorid der durch Kernhydrierung aus (–)-Ephedrin erhaltenen Base zeigte keine Depression.  $[\alpha]_D^{24.5} = -10.58^0$  ( $c = 10.11$ ).

IV. 1) Spaltung von *racem.* Hexahydro-pseudoephedrin mit (–)-Mandelsäure.

Aus 5.1 g *racem.* Hexahydro-pseudoephedrin und 2.7 g (–)-Mandelsäure, zusammen in 18 ccm absol. Isopropylalkohol gelöst, wurden nach Animpfen mit den aus einer Verdunstungsprobe erhaltenen Krystallen nach mehrtägigem Stehen 2.9 g Rohprodukt vom Schmp. 110–112° gewonnen. Nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Isopropylalkohol wurden 2.3 g reines (–)-mandelsaures (+)-Hexahydro-pseudoephedrin vom Schmp. 110.5–111.5° erhalten. Das Salz zeigte mit dem aus den Komponenten hergestellten (–)-mandelsauren (+)-Hexahydro-pseudoephedrin vom Schmp. 111–112° keine Depression. Durch Zerlegung mit 2.5 ccm 10-proz. Salzsäure wurde nach dem Alkalisigmachen das (+)-Hexahydro-pseudoephedrin vom Schmp. 87–88° erhalten (aus Ligroin). Das Hydrochlorid schmilzt nach Umkrystallisieren aus Isopropylalkohol von 152–153°.  $[\alpha]_D^{20} = +8.46^0$  (6.2-proz. wäßrige Lösung des Hydrochlorids.)

2) Spaltung von *racem.* Hexahydro-pseudoephedrin mit (+)-Mandelsäure.

Aus 5.1 g *racem.* Hexahydro-pseudoephedrin und 2.7 g (+)-Mandelsäure, beide in 10 ccm Isobutylalkohol gelöst, wurden nach Animpfen

mit dem aus den Komponenten hergestellten Salz (-)-Hexahydro-pseudoephedrin(+)-Mandelsäure nach mehrtägigem Stehen in der Kälte 3.7 g Rohprodukt vom Schmp. 107–111° isoliert. Nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Benzol wurden 3.6 g reines (+)-mandelsaures (-)-Hexahydro-pseudoephedrin vom Schmp. 111–112° erhalten. Daraus wurde durch Zerlegen mit verd. Salzsäure und Alkalischemachen das (-)-Hexahydro-pseudoephedrin vom Schmp. 87–88° (aus Ligroin) erhalten. Das Hydrochlorid schmilzt bei 152–153° (aus Isopropylalkohol).  $[\alpha]_D^{19.5} = -8.51^{\circ}$  (7.6-proz. Lösung des Hydrochlorids in Wasser). Mit dem durch Kernhydrierung von (-)-Pseudo-ephedrin erhaltenen Produkt wurde keine Schmelzpunktsdepression gefunden.

#### V. 1) Darstellung von *racem.* Ephedrin aus Acetyl-benzoyl und Methylamin.

Aus 20 g Acetyl-benzoyl und 5 g Methylamin, in 250 ccm absoluten Äther gelöst, wurden nach den Angaben von A. Skita u. F. Keil<sup>21)</sup>, allerdings unter Verwendung von 10 g 10-proz. Platinkieselsäure-Katalysator an Stelle von kolloidem Platin, durch katalytische Hydrierung bei Zimmer-Temperatur und 3 Atm. Überdruck nach Aufnahme von 6.4 l Wasserstoff 18.6 g eines basischen Öles erhalten, das bei 18 mm in einer Menge von 14.1 g von 143–145° destillierte und zu einer gelblich weißen Krystallmasse erstarrte. Die aus Ligroin umkrystallisierte Base zeigt den Schmp. 75–76°. Das Hydrochlorid zeigte den Schmp. des salzsauren Ephedrins von 187° bis 188°.

#### 2) Darstellung von (+)-Pseudo-ephedrin aus (-)-Ephedrin.

10 g (-)-Ephedrin-Hydrochlorid wurden nach den Angaben von H. Emde<sup>22)</sup> in eine Mischung von 15 ccm Chloroform und 15 g Phosphor-pentachlorid unter Kühlung eingetragen. Die nach mehrstündigem Stehen nach Zusatz von absol. Äther erhaltene Menge von 10 g (+)-Chlor-pseudoephedrin-Hydrochlorid vom Schmp. 197–199° wurde mit Wasser im Einschmelzrohr bei 100–110° erhitzt. Es wurden so 3.6 g (+)-Pseudoephedrin vom konstanten Schmp. 117.5–118.5° erhalten. Das Hydrochlorid schmilzt in Übereinstimmung mit der Literatur<sup>23)</sup> von 182–183°.  $[\alpha]_D^{17.5} = +61.11^{\circ}$  (10.1-proz. wäßrige Lösung des Hydrochlorids).

#### 3) Darstellung von *racem.* Pseudo-ephedrin aus *racem.* Ephedrin.

In analoger Weise wie aus (-)-Ephedrin-Hydrochlorid wurde aus 40 g *racem.* Ephedrin-Hydrochlorid 20.1 g reines *racem.* Pseudoephedrin vom Schmp. 118–119° erhalten. Daneben wurden noch aus den Mutterlaugen des zur Umkrystallisation des rohen Pseudo-ephedrins benutzten Benzin-Ligroin-Gemisches 10.6 g Rohbase vom Schmp. 76–78° gewonnen, die hauptsächlich aus *racem.* Ephedrin besteht. Das Hydrochlorid des *racem.* Pseudoephedrins zeigte den Schmp. 164–165°.

#### 4) Darstellung von (-)-Pseudo-ephedrin aus (+)-Ephedrin.

Aus 10 g (+)-Ephedrin-Hydrochlorid wurden durch Umlagerung mit Phosphor-pentachlorid (15 g) 5.1 g (-)-Pseudo-ephedrin vom Schmp. 116–117°

<sup>21)</sup> B. 62, 1150 [1929].

<sup>22)</sup> Helv. chim. Acta 12, 387 [1929].

<sup>23)</sup> Späth u. Göhring, Monatsh. Chem. 41, 319 [1920].

erhalten. Das Hydrochlorid krystallisiert aus Isobutylalkohol in Nadeln vom Schmp. 182–183°.  $[\alpha]_D^{18.0} = -61.3^0$  (10-proz. wäßrige Lösung des Hydrochlorids).

#### VI. Kern-Hydrierung der diastereomeren Ephedrine.

Sämtliche katalytische Hydrierungen wurden bei 50–60° in wäßriger Lösung unter Zusatz von Eisessig und konz. Salzsäure mit einem wäßrigen Platinkolloid ausgeführt, das in 100 ccm 1 g Gelatine und 1 g Platin enthielt. Zur Erhöhung der Platin-Konzentration wurden bei den einzelnen Hydrierungen jedesmal noch ca. 10 ccm einer 10-proz. Platinchlorwasserstoffsäure unter Zusatz von 10–20 ccm 10-proz. Gummi-arabicum-Lösung hinzugefügt. Der Überdruck betrug 3 Atm.

##### 1) Hydrierung von *racem.* Ephedrin zu *racem.* Hexahydro-ephedrin. (Nach Versuchen von K. P. Lawrowsky.)

13 g *racem.* Ephedrin-Hydrochlorid, in 30 ccm Wasser gelöst, wurden nach Zusatz von 30 ccm Eisessig und 5 ccm konz. Salzsäure unter den eingangs erwähnten Bedingungen hydriert. Nach 3 Stdn. war die für 3 Mol. berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen. Nach Ausflocken des Platins durch Aufkochen und Abfiltrieren wurde aus dem im Vakuum eingeeengten Filtrat unter Kühlung mit starker Natronlauge eine Base in Freiheit gesetzt, die von 63–65° schmolz. Die Ausbeute betrug 10.7 g. Nach Umkrystallisieren aus Ligroin zeigte sie den konstanten Schmp. 64–65°. Das Hydrochlorid zeigt nach Umkrystallisieren aus Isopropylalkohol den Schmp. 168–169°.

$C_{10}H_{21}ON$ . Ber. C 70.2, H 12.3, N 8.2. Gef. C 70.2, H 12.5, N 8.3.

$C_{10}H_{22}ONCl$ . Ber. C 58.0, H 10.6, N 6.8. Gef. C 58.0, H 10.9, N 6.9.

##### 2) Hydrierung von *racem.* Pseudo-ephedrin zu *racem.* Hexahydro-pseudoephedrin.

16.8 g *racem.* Pseudoephedrin-Hydrochlorid, gelöst in 25 ccm Wasser, wurden nach Zusatz von 30 ccm Eisessig, 5 ccm konz. Salzsäure, 100 ccm Platinkolloid und 10 ccm 10-proz. Platinchlorwasserstoffsäure, sowie 40 ccm 10-proz. Gummi-arabicum-Lösung hydriert. Nach 4 Stdn. waren 6.5 l Wasserstoff aufgenommen (ber. für 3 Mol. 6 l). In der üblichen Weise wurde die hydrierte Base isoliert. Sie schmolz nach Umkrystallisieren aus Ligroin von 63–64°, die Menge betrug 13.9 g. Das Hydrochlorid krystallisiert aus Isopropylalkohol in Nadeln vom Schmp. 142–143°. Das Pikrat schmilzt, aus 50-proz. Alkohol krystallisiert, von 138–139°.

$C_{10}H_{21}ON$ . Ber. C 70.2, H 12.3, N 8.2. Gef. C 70.3, H 12.1, N 8.1.

$C_{10}H_{22}ONCl$ . Ber. C 58.0, H 10.6, N 6.8. Gef. C 57.7, H 11.0, N 6.8.

$C_{16}H_{24}O_6N_4$ . Ber. C 48.0, H 6.0, N 14.0. Gef. C 47.9, H 6.0, N 14.4.

##### 3) Hydrierung von (–)-Ephedrin zu (–)-Hexahydro-ephedrin.

5.1 g (–)-Ephedrin-Hydrochlorid, gelöst in 45 ccm Wasser, wurden nach Zusatz von 23 ccm Eisessig, 4 ccm konz. Salzsäure und einer kolloiden Platin-Lösung, enthaltend 1.4 g Platin, hydriert. Nach 2 Stdn. waren 2.2 l Wasserstoff aufgenommen. Nach Abscheiden der hydrierten Base und Aufnehmen in Äther wurde die Hälfte der getrockneten Äther-Lösung mit gas-

förmiger Salzsäure versetzt und so 2.4 g Hydrochlorid vom (–)-Hexahydro-ephedrin vom Schmp. 202° (aus Isopropylalkohol) erhalten. Die andere Hälfte der ätherischen Lösung wurde nach Abdampfen des Äthers aus Ligroin umkrystallisiert und lieferte 2.1 g bei 61–62° schmelzendes (–)-Hexahydro-ephedrin.  $[\alpha]_D^{19.5} = -11.26$  (10-proz. wäßrige Lösung des Hydrochlorids).

$C_{10}H_{22}ONCl$ . Ber. C 58.0, H 10.6, N 6.8. Gef. C 58.1, H 10.4, N 6.6.

4) Hydrierung von (+)-Ephedrin zu (+)-Hexahydro-ephedrin.

Der gleiche Ansatz wie bei (–)-Ephedrin lieferte 1.7 g Base vom Schmp. 61–62° (aus Ligroin) und 3 g Hydrochlorid vom Schmp. 202–203° aus Isopropylalkohol.  $[\alpha]_D^{18} = +11.94$  (9.2-proz. wäßrige Lösung des Hydrochlorids).

$C_{10}H_{22}ONCl$ . Ber. C 58.0, H 10.6, N 6.8. Gef. C 58.0, H 10.6, N 6.7.

5) Hydrierung von (–)-Pseudo-ephedrin zu (–)-Hexahydro-pseudoephedrin.

3.1 g (–)-Pseudo-ephedrin, gelöst in 10 ccm Wasser, wurden nach Zusatz von 15 ccm Eisessig und 3 ccm konz. Salzsäure, sowie einer kolloiden Platin-Lösung, enthaltend 1.1 g Platin, hydriert. Nach 2 Stdn. waren 1.2 l Wasserstoff aufgenommen (ber. 1.1 l). Es wurden 1.1 g (–)-Hexahydro-pseudoephedrin vom Schmp. 87–88° (aus Ligroin) und 1.6 g Hydrochlorid vom Schmp. 152–153° (aus Isopropylalkohol) erhalten.  $[\alpha]_D^{20} = -9.05$  (10-proz. wäßrige Lösung des Hydrochlorids).

$C_{10}H_{22}ONCl$ . Ber. C 58.0, H 10.6, N 6.8. Gef. C 57.7, H 10.4, N 6.8.

6) Hydrierung von (+)-Pseudo-ephedrin zu (+)-Hexahydro-pseudoephedrin.

Der gleiche Ansatz wie beim (–)-Pseudo-ephedrin, wobei statt 1.1 g Platin nur 1.0 g Platin angewandt wurden, lieferte 2.9 g Hydrochlorid vom Schmp. 152–153° (aus Isopropylalkohol). Die aus einem Teil des Hydrochlorids in Freiheit gesetzte Base, das (+)-Hexahydro-pseudoephedrin, zeigt nach Umkrystallisieren aus Ligroin den Schmp. 86–87°.  $[\alpha]_D^{23} = +8.84$  (8.4-proz. wäßrige Lösung des Hydrochlorids).

$C_{10}H_{22}ONCl$ . Ber. C 58.0, H 10.6, N 6.8. Gef. C 57.9, H 10.5, N 6.8.