

## Über Diastereomerie I. Konfiguration des Ephedrins

von Hermann Emde.

(12. III. 29.)

Vor vielen Jahren<sup>1)</sup> habe ich abgeleitet, dass Ephedrin und Pseudo-ephedrin, zwei Basen  $C_{10}H_{15}ON$  aus Ephedra-Arten, nicht strukturisomer sind, sondern stereoisomer, und zwar diastereomer. Dadurch wurden die neun Strukturformeln, die damals<sup>2)</sup> für Ephedrin zur Diskussion standen, auf die folgenden beiden beschränkt:



Sie unterscheiden sich nur dadurch, dass Hydroxyl- und Methylimid-Gruppe miteinander vertauscht sind. Da sie beide je zwei ungleichwertige asymmetrische Kohlenstoffatome (\*C) enthalten, lassen sie dieselbe Zahl Stereoisomere voraussehen, nämlich vier optisch aktive, zu zwei Paaren geordnet, und zwei inaktive.

Der erste vollständige Beweis dafür, dass I die Strukturformel des Ephedrins ist, und nicht II, kam auf folgende Weise zustande:

*Ernst Schmidt*<sup>3)</sup> zeigte, dass die trockenen Chlorhydrate des naturellen Ephedrins und Pseudo-ephedrins beim Destillieren gespalten werden in Methylamin-chlorhydrat und Phenyl-äthyl-keton (III). Für sich allein ist das angesichts der zahlreichen Beispiele für Atomwanderungen bei arylsubstituierten Alkoholen (*Tiffeneau*) noch kein ausreichender Beweis für den Sitz der OH-Gruppe am  $\alpha$ -C-Atom zur Phenylgruppe nach Formel I. Aber ich synthetisierte zusammen mit *E. Runne*<sup>4)</sup> den Aminoalkohol II und ermittelte, dass dessen Chlorhydrat bei der trockenen Destillation sich in Methylamin-chlorhydrat und Benzyl-methyl-keton (IV) spaltet:



Daraus zog ich den Schluss<sup>5)</sup>, dass Ephedrin und Pseudo-ephedrin als 1-Phenyl-2-methylaminopropanol (1), Formel I, aufzufassen sind.

Seitdem habe ich mich lange Zeit nicht mehr experimentell mit den Ephedra-Basen befassen können, weil mein verehrter Lehrer *E. Schmidt* dieses Gebiet allein zu bearbeiten wünschte. Erst nach seinem Tode, und nachdem äussere Umstände es erlaubten, habe ich vor einigen Jahren die Arbeiten über Ephedrin wieder aufgenommen.

Inzwischen hat *Ernst Schmidt*<sup>6)</sup> in mühevollen und sorgfältigen Arbeiten die Grundlagen geschaffen für die Synthese des Ephedrins;

<sup>1)</sup> „Ephedrin und Pseudo-ephedrin. ein Fall ungleichhältiger Asymmetrie“; Arch. Pharm. **245**, 662–679 (1907).

<sup>2)</sup> *E. Fourneau*, J. pharm. chim. **20**, 481 (1904).

<sup>3)</sup> Arch. Pharm. **246**, 243 (1908); mit *G. Bümming* **247**, 148 (1909).

<sup>4)</sup> Arch. Pharm. **249**, 369 (1911).

<sup>5)</sup> Festschrift zur 39. Hauptversammlung des Deutschen Apothekervereins, Vieweg, Braunschweig 1910, S. 98; Apoth.-Ztg. **26**, 805 (1911); C. **1910**, II, 1477.

<sup>6)</sup> Arch. Pharm. **252**, 89–138 (1914).

Späth und Göhring<sup>1)</sup> haben als erste die sechs Stereoisomeren des Ephedrins synthetisch dargestellt und damit die Strukturformel I endgültig bewiesen.

Das chemische Interesse am Ephedrin kann sich also jetzt auf Feinheiten richten, die weder mit Konstitution noch mit Synthese in unmittelbarem Zusammenhange stehen. Vor allem die stereochemischen Beziehungen der Ephedringruppe sind erst oberflächlich bekannt. Die Bestimmung der Konfiguration steht noch aus, der Mechanismus der sterischen Umlagerungen, die E. Schmidt bei den vergeblichen Bemühungen zur Inaktivierung<sup>2)</sup> des natürlichen Ephedrins und Pseudo-ephedrins entdeckt hat, ist noch ungeklärt, und bei einfachen Derivaten ist häufig nur ein Teil der optisch-aktiven Stereoisomeren bekannt, welche die Theorie vorhersehen lässt. Da Ephedrin inzwischen ein vielbenütztes Arzneimittel geworden ist und die Stereoisomeren sehr verschieden wirksam sind, hat die Vertiefung der stereochemischen Kenntnisse in der Ephedringruppe auch praktisches Interesse.—

Was bis heute über das asymmetrische Kohlenstoffatom bekannt ist, stammt zum überwiegenden Teile von der Weinsäure und ihren Derivaten, also von enantiostereomeren Verbindungen mit zwei gleichwertigen asymmetrischen Kohlenstoffatomen nach Schema V. Dagegen bietet bisher, soweit ich sehe, nur das Ephedrin ein leicht zugängliches einfaches Beispiel für Diastereomerie nach Schema VI, also mit zwei ungleichwertigen



asymmetrischen Kohlenstoffatomen. Das aber ist der allgemeinere Fall. Die Molekel des Ephedrins enthält nur Gruppen, die mit asymmetrischen Kohlenstoffatomen verknüpft sind, und man kann infolgedessen fast keinen chemischen Eingriff machen, ohne das optische Drehungsvermögen zu beeinflussen.

Das bedingt Möglichkeiten stereochemischen Studiums, wie sonst meines Wissens bei keiner anderen biogenen Substanz. —

In der vorliegenden ersten Mitteilung bespreche ich zuerst die Konfiguration des Ephedrins, in den folgenden sterische Umlagerungen, beschränke mich jedoch in der theoretischen Auswertung auf das Notwendigste. Diese bleibt einer abschliessenden Abhandlung überlassen, in welcher der Dipolcharakter der Ephedrinmolekel zugrunde gelegt werden soll. —

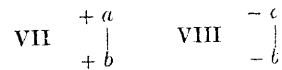
<sup>1)</sup> M. 41, 319 (1920).

<sup>2)</sup> Anm.: Bis heute ist noch keine Methode bekannt, optisch aktive Ephedrine total zu racemisieren.

Konfigur

Das molekulare Drehungsvermögen des aktiven Kohlenstoffderivates Drehungsvermögen der einzelnen Molekel (innere Superposition) streng gilt oder nur angenähert.

Nennt man nun für die Drehung des  $\alpha$ -C-Atoms (mit der OH-Gruppe)  $a$  und des  $\beta$ -C-Atoms (mit der NH-Gruppe)  $b$ , so sind die optisch aktiven Stereoisomere VII und VIII durch die Symbole VII—X:



und die beiden inaktiven Rassen IX und X, die ebenso stark wie VIII, IX und X, nur entgegengesetzt. Das Drehungsvermögen von VII und VIII ist das gleiche, das von IX und X das gleiche, in IX und X jedoch entgegengesetzt.

Also gehört von den beiden Stereoisomeren, nämlich (—)-Ephedrin jene mit dem höheren absoluten Drehungsvermögen zu dem Spiegelbildpartneren zu IX, X.

Nun ist für das Chlorhydrat die wässrige Lösung

dagegen für das Chlorhydrat die wässrige Lösung

und für die jeweils zugehörigen absoluten Werte, abgesehen von dem Vorzeichen,

Das Pseudo-ephedrinpaar VII und VIII, und zwar das natürliche, da es rechts dreht.

Die übrigen beiden Stereoisomere VIII und IX, welches davon derjenige entspricht, hängt davon ab, ob es links oder rechts dreht.

*Konfiguration des Ephedrins.*

Das molekulare Drehungsvermögen  $[M]$  eines gelösten optisch aktiven Kohlenstoffderivates setzt sich additiv zusammen aus dem Drehungsvermögen der einzelnen asymmetrischen Kohlenstoffatome der Molekel (innere Superposition). Ob dieses Summenprinzip streng gilt oder nur angenähert, bleibe vorläufig unerörtert.

Nennt man nun für die Ephedrinmolekel das Drehungsvermögen des  $\alpha$ -C-Atoms (mit der OH-Gruppe)  $a$ , und das Drehungsvermögen des  $\beta$ -C-Atoms (mit der NH·CH<sub>3</sub>-Gruppe)  $b$ , so lassen sich die vier optisch aktiven Stereoisomeren des Ephedrins darstellen durch die Symbole VII—X:



und die beiden inaktiven Racemformen durch VII + VIII und IX + X. VII und VIII, sowie IX und X bilden je ein Spiegelbildpaar; VII dreht ebenso stark wie VIII, nur entgegengesetzt, und IX ebenso stark wie X, nur entgegengesetzt. Aber der absolute Wert des Drehungsvermögens von VII und VIII ist höher als der von IX und X, denn in VII und VIII drehen die beiden asymmetrischen C-Atome jeweils gleichsinnig, in IX und X jeweils entgegengesetzt.

Also gehört von den beiden in der Natur vorkommenden Ephedrin-Stereoisomeren, nämlich (–)-Ephedrin und (+)-Pseudo-ephedrin, dasjenige mit dem höheren absoluten Wert für das molekulare Drehungsvermögen zu dem Spiegelbildpaare VII, VIII, dasjenige mit dem niedrigeren zu IX, X.

Nun ist für das Chlorhydrat des naturellen (–)-Ephedrins in wässriger Lösung

$$[M]_{\text{D}}^{20^{\circ}} = -72^{\circ},$$

dagegen für das Chlorhydrat des naturellen (+)-Pseudo-ephedrins in wässriger Lösung

$$[M]_{\text{D}}^{20^{\circ}} = +125^{\circ},$$

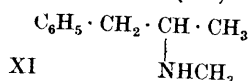
und für die jeweils zugehörigen synthetischen Spiegelbilder gelten dieselben absoluten Werte, aber mit entgegengesetztem Vorzeichen.

Das Pseudo-ephedrinpaar, mit dem höheren absoluten Wert für das molekulare Drehungsvermögen, wird also dargestellt durch VII und VIII, und zwar das naturelle (+)-Pseudo-ephedrin durch VII, da es rechts dreht.

Die übrigen beiden Symbole IX und X kommen dem Ephedrinpaar zu; welches davon dem linksdrehenden natürlichen Ephedrin entspricht, hängt davon ab, ob gilt:

$$\begin{array}{l} a < b, \text{ oder} \\ a > b. \end{array}$$

Nun ist im Desoxy-ephedrin (XI)



das  $\alpha$ -C-Atom des Ephedrins symmetrisch geworden, und nur die Asymmetrie des  $\beta$ -C-Atoms erhalten geblieben. Ich habe Desoxy-ephedrin nach neuen, zur Konfigurationsbestimmung geeigneten Methoden hergestellt und ermittelte für das Chlorhydrat in wässriger Lösung:

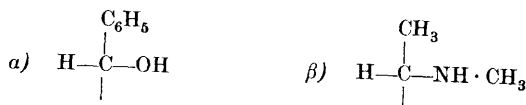
$$[M]_D^{20} = +33^\circ$$

Der absolute Wert 33 liegt so erheblich unter dem halben absoluten Wert 63 für natürliches (+)-Pseudo-ephedrin, dass man für das natürliche (–)-Ephedrin folgern muss:

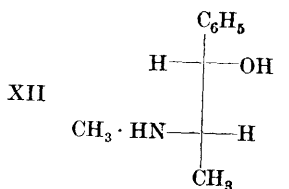
$$a > b.$$

Also entspricht Symbol X dem natürlichen (–)-Ephedrin, und (–)-Ephedrin und (+)-Pseudo-ephedrin sind epimer zu einander in bezug auf das  $\alpha$ -C-Atom<sup>1)</sup>.

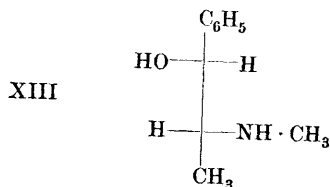
Nimmt man ferner willkürlich wie üblich an, dass die Konfigurationen  $a$  und  $\beta$ :



beide nach rechts drehen<sup>2)</sup>, so verteilen sich in der von *E. Fischer* eingeführten Schreibweise die vier möglichen Stereoformeln XII–XV wie folgt auf die bekannten vier optisch aktiven Ephedrine, wobei sich die Zahlenangaben jeweils auf die Chlorhydrate beziehen:



nat. (+)-Pseudo-ephedrin  
Smp. 179°  
[M]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +125°

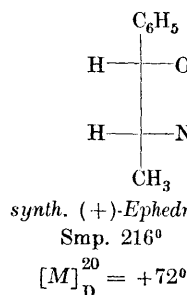


synth. (–)-Pseudo-ephedrin  
Smp. 179°  
[M]<sub>D</sub><sup>20</sup> = –125°

<sup>1)</sup> Eine analoge Beweisführung bei Diastereomeren der Camphergruppe vgl. *H. Rupe*, A. 440, 224 (1924).

<sup>2)</sup> Ob diese Doppelannahme nicht ein Widerspruch in sich ist, lässt sich vorläufig nicht entscheiden. Ich leugne nicht die Möglichkeit, dass, wenn die elektronegative Konfiguration  $a$  die Ebene des polarisierten Lichtes nach rechts dreht, die raumanaloge, aber elektropositive Konfiguration  $\beta$  nach links drehen könnte.

XIV



Daraus darf man aber nicht folgern, dass die beiden OH- und NH·CH<sub>3</sub>-Ephedrinpaar voneinander verschieden sind.

Schon *Späth* und *Gilman* (1907) haben allerdings ohne Begründung (vgl. *Treat B. Johnson*<sup>2)</sup>) zu der Überlegung anlässlich ihrer Reduktion von 1,2-propandion, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>·CO·CO<sub>2</sub>H, eine optische Reduktion.

Ich führe folgendes Beispiel an: Das natürliche Ephedrinpaar OH- und NH·CH<sub>3</sub>-Ephedrinpaar gegen im Pseudo-ephedrinpaar.

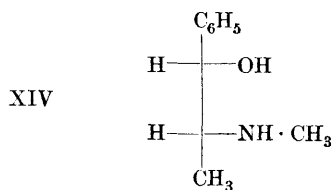
Ich stellte fest, dass das natürliche (+)-Pseudo-ephedrin Smp. 39–40°, ein Hydrat bildet, das wasserfrei ist und der Bruttoformel C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> entspricht. Die optisch aktive Ephedrinbase, die in der Einlagerungsstelle des Wasserstoffatoms dürfte die Methylamino-Gruppe enthalten, der krystallisierten optisch aktiven Ephedrinbase. Die optischen Zeichen für eine intramolekulare Anlagerung der OH- und NH·CH<sub>3</sub>-Gruppe hier die NH·CH<sub>3</sub>-Gruppe. Die optisch aktive Pseudo-ephedrinbase unfähig, eine betainartige Absättigung zu bilden. Ephedrin deutet auf räumliche Anlagerung der NH·CH<sub>3</sub>-Gruppe, so dass im Ephedrin ein Mol. Wasser binden kann.

In der oben benutzten Schreibweise deutet diese Beziehung bei der Darstellung der Modelle dagegen wohl am Modell.

<sup>1)</sup> M. 41, 319 (1920).

<sup>2)</sup> Am. Soc. 51, 581 (1922).

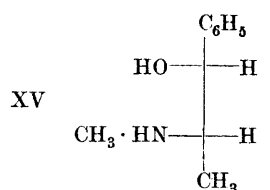
<sup>3)</sup> Ein weiteres Argument



*synth.* (+)-Ephedrin

Smp. 216°

$[\text{M}]_{\text{D}}^{20} = +72^\circ$



*nat.* (-)-Ephedrin

Smp. 216°

$[\text{M}]_{\text{D}}^{20} = -72^\circ$

Daraus darf man aber nicht den Schluss ziehen, im Ephedrinpaar seien OH- und NH·CH<sub>3</sub>-Gruppe einander nahe, dagegen im Pseudoephedrinpaar voneinander entfernt.

Schon *Späth* und *Göhring*<sup>1)</sup> haben das Umgekehrte vermutet, allerdings ohne Begründung. Soeben kommen *H. F. Manske* und *Treat B. Johnson*<sup>2)</sup> zu demselben Schlusse auf Grund elektrostatischer Überlegungen anlässlich ihrer neuen Ephedrin-Synthese aus 1-Phenyl-1,2-propandion, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>·CO·CO·CH<sub>3</sub>, und Methylamin durch katalytische Reduktion.

Ich führe folgendes an zugunsten der Annahme, dass im Ephedrinpaar OH- und NH·CH<sub>3</sub>-Gruppe voneinander entfernt stehen, dagegen im Pseudoephedrinpaar einander nahe:

Ich stellte fest, dass die krystallisierte natürliche (-)-Ephedrinbase, Smp. 39—40°, ein Hydrat C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>ON·H<sub>2</sub>O ist, während die krystallisierte natürliche (+)-Pseudoephedrinbase, Smp. 118°, bekanntlich wasserfrei ist und der Bruttoformel C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>ON entspricht. Wasserfreie optisch aktive Ephedrinbase ist bis jetzt nur als Öl erhalten worden. Einlagerungsstelle des Wassers im krystallisierten (-)-Ephedrin-Hydrat dürfte die Methylamino-Gruppe sein. Den viel höheren Schmelzpunkt der krystallisierten optisch aktiven Pseudoephedrinbase fasse ich als Zeichen für eine intramolekulare betainartige Absättigung der Restvalenzen der OH- und NH·CH<sub>3</sub>-Gruppe im Pseudoephedrin auf, so dass hier die NH·CH<sub>3</sub>-Gruppe kein Wasser mehr anlagern kann, also die Pseudoephedrinbase unfähig ist, mit Wasser zu krystallisieren. Diese betainartige Absättigung von OH- und NH·CH<sub>3</sub>-Gruppe im Pseudoephedrin deutet auf räumliche Nähe, dagegen die Hydratbildung des Ephedrins auf räumliche Entfernung zwischen OH- und NH·CH<sub>3</sub>-Gruppe, so dass im Ephedrin die Restvalenzen der Methylimidgruppe ein Mol. Wasser binden können<sup>3)</sup>.

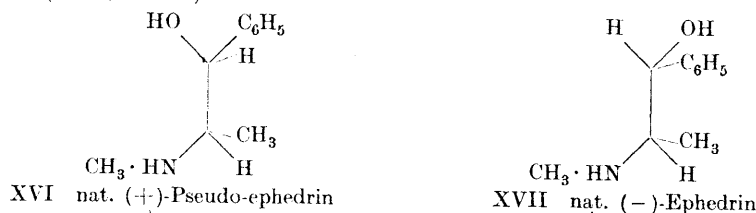
In der oben benützten Schreibweise der Stereoformeln lässt sich diese Beziehung bei der gemachten Doppelannahme nicht ausdrücken, dagegen wohl am Modell. Man ordnet im Modell beim Pseudoephedrin-

<sup>1)</sup> M. 41, 319 (1920).

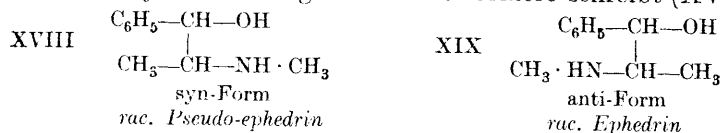
<sup>2)</sup> Am. Soc. 51, 581 (1929).

<sup>3)</sup> Ein weiteres Argument vgl. Mittlg. IV. Helv 12. 401 (1929).

paar OH- und NHCH<sub>3</sub>-Gruppe übereinander an, dagegen beim Ephedrinpaar versetzt gegeneinander. Also in perspektivischer Schreibweise (XVI, XVII):



Schliesslich kommt man für die Racemformen zu einem einfachen Ausdruck dieser Beziehung, indem man sie monomolekular in anti- und syn-Form als geometrische Isomere schreibt (XVIII, XIX):



Dabei wird man eingedenk bleiben, dass in den Racemformen keine monomolekularen Verbindungen, sondern Racemate oder Konglomerate vorliegen.

### Experimentelles.

(-)-Ephedrin-hydrat, C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>ON · H<sub>2</sub>O.

(-)-Ephedrinbase wurde aus natürlichem Ephedrin-chlorhydrat (Merck) durch Ausäthern der mit überschüssigem Kaliumcarbonat versetzten wässrigen Lösung hergestellt. Der über Stangenkali getrocknete Äther hinterliess beim Abdestillieren die wasserfreie Base als viskoses, klares, hellgelbes Öl, das nicht zum Krystallisieren zu bringen war. Bei jahrelangem Aufbewahren in einer Glasstöpselflasche verwandelte es sich in durchsichtige eisähnliche Krystalle von (-)-Ephedrin-hydrat, die mit undurchsichtigen weissen amorphen Teilchen durchsetzt waren. Äther nahm die Krystalle auf und liess eine weisse Kohlensäureverbindung (Smp. 128°) des (-)-Ephedrins ungelöst. Bei freiwilligem Verdunsten des Äthers bildeten sich nur die durchsichtigen Krystalle von neuem, Smp. 39—40°.

4,1140 g Subst. verbrauchten gegen Methylrot 22,8 cm<sup>3</sup> n. HCl  
 6,3320 g Subst. verbrauchten gegen Methylrot 34,6 cm<sup>3</sup> n. HCl  
 C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>ON · H<sub>2</sub>O Ber. C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>ON 90,16%  
 Gef. „ „ 91,5; 90,22%

Die spezifische Drehung dieses krystallisierten Ephedrin-hydrates hat Gadamer<sup>1)</sup> für die Lösung in absolutem Alkohol (c = 3,5928) bestimmt zu

$$[\alpha]_D^{20} = -6,3^\circ$$

in der damals allgemeinen Meinung, es sei die wasserfreie Base C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>ON.

<sup>1)</sup> Arch. Pharm. 246, 574 (1908).

In wässriger Lösung rechts:

0,5040 g reines (-)-Ephedrin-Lösungen, und bis zur Konstante krystallisiert, wurden bei 20° in 25 cm<sup>3</sup> Licht war α<sub>D</sub><sup>20</sup> = +0,37; darauf (c = 1,6547):

$$[\alpha]_D^{20} =$$

Aus der wässrigen Lösung verändert regeneriert, gleich geschmolzenen Rohr auf gelagert sich (-)-Ephedrinbase um. Wie die verschiedenen in Wasser, und die chemisch zu deuten ist, ist anlasste mich, für die Ableitung des hydrate zugrunde zu legen

(-)-Ephedrin

Die Firma E. Merck<sup>1)</sup> liefert rein; ein von ihr bezogenes Drehungsvermögen

$$\begin{aligned}
 [\alpha]_{5563}^{20} &= \\
 [\alpha]_{5893}^{20} &= \\
 [\alpha]_{5460,7}^{20} &= \\
 [\alpha]_{4861}^{20} &=
 \end{aligned}$$

Durch dreimaliges Umkrystallisieren sich diese Werte nur ganz z. B. [α]<sub>5780</sub><sup>20</sup> = -35,96°; sieren blieb dieser Wert in

Ich habe im Laufe meines Vermögen von (-)-Ephedrin und halte für Konzentration den Wert

$$[\alpha]_D^{20}$$

für denjenigen, welcher den erlaubten mir die Hilfsmittel erreichbaren Grad der Genauigkeit Mangel durch Häufigkeit

<sup>1)</sup> Herrn Fabrikbesitzer D. von Ephedrin, Pseudo-ephedrin verpflichtet. <sup>2)</sup> Gelbe Hg-L

In wässriger Lösung dreht Ephedrinbase jedoch schwach nach rechts:

0,5040 g reines (–)-Ephedrin-chlorhydrat, hergestellt aus den obigen titrierten Lösungen, und bis zur Konstanz des Drehungswertes aus absolutem Alkohol umkrystallisiert, wurden bei 20° in 25 cm<sup>3</sup> 0,1-n. Kalilauge gelöst. Im 200 mm-Rohr bei D-Licht war  $\alpha_D^{20} = +0,37$ ; daraus berechnet sich für die wasserfreie Base C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>ON ( $c = 1,6547$ ):

$$[\alpha]_D^{20} = +11,2^\circ; [M]_D^{20} = +18,5^\circ$$

Aus der wässrigen Lösung wurde nur (–)-Ephedrin-chlorhydrat unverändert regeneriert, gleichgültig, ob sie zuvor 24 Stunden im zugeschmolzenen Rohr auf 100° erhitzt worden war oder nicht. Also lagert sich (–)-Ephedrinbase beim Erhitzen mit Wasser auf 100° nicht um. Wie die verschiedene Drehung von (–)-Ephedrinbase in Alkohol und in Wasser, und die wieder verschiedene Drehung in den Salzen chemisch zu deuten ist, ist noch unbekannt. Diese Ungewissheit veranlasste mich, für die Ableitung der Konfiguration einheitlich die Chlorhydrate zugrunde zu legen. —

(–)-Ephedrin-chlorhydrat, C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>ON, HCl.

Die Firma E. Merck<sup>1)</sup> liefert (–)-Ephedrin-chlorhydrat fast völlig rein; ein von ihr bezogenes Präparat hatte z. B. Smp. 216°, und folgendes Drehungsvermögen für  $c = 10,043$  in wässriger Lösung:

$$\begin{aligned} [\alpha]_{6563}^{20} &= -26,9^\circ; [M]_{6563}^{20} &= -54,2^\circ \\ [\alpha]_{5893}^{20} &= -34,1^\circ; [M]_{5893}^{20} &= -68,8^\circ \\ [\alpha]_{5460,7}^{20} &= -40,4^\circ; [M]_{5460,7}^{20} &= -81,4^\circ \\ [\alpha]_{4861}^{20} &= -52,4^\circ; [M]_{4861}^{20} &= -105,7^\circ \end{aligned}$$

Durch dreimaliges Umkrystallisieren aus absolutem Alkohol erhöhen sich diese Werte nur ganz wenig; für  $c = 10,0797$  in wässriger Lösung z. B.  $[\alpha]_{5780}^{20 \text{ 2)}} = -35,96^\circ$ ; durch weiteres dreimaliges Umkrystallisieren blieb dieser Wert innerhalb der Fehlergrenzen unverändert.

Ich habe im Laufe meiner Untersuchungen das spezifische Drehungsvermögen von (–)-Ephedrin-chlorhydrat viele Dutzend Male bestimmt, und halte für Konzentrationen zwischen 2 und 10 in wässriger Lösung den Wert

$$[\alpha]_D^{20} = -36^\circ; [M]_D^{20} = -72^\circ$$

für denjenigen, welcher der Wahrheit am nächsten kommt. Allerdings erlaubten mir die Hilfsmittel, über die ich verfügte, nicht den besten erreichbaren Grad der Genauigkeit; ich habe mich bemüht, diesen Mangel durch Häufigkeit der Beobachtungen auszugleichen.

<sup>1)</sup> Herrn Fabrikbesitzer Dr. Karl Merck bin ich für meist kostenlose Überlassung von Ephedrin, Pseudo-ephedrin, Ephetonin und Iso-ephedrin zu bestem Danke verpflichtet. <sup>2)</sup> Gelbe Hg-Linie.

Wässrige Lösungen von (–)-Ephedrin-chlorhydrat reagieren schwach sauer gegen Lackmus; nach *Fourneau*<sup>1)</sup> ist das kennzeichnend für vic. Amino-alkohole. Lösungen in organischen Lösungsmitteln reagieren dagegen neutral gegen Lackmus.

Löslichkeitstabelle für (–)-Ephedrin-chlorhydrat:

Lösungsmittel	Siede- temperatur	Zimmer- temperatur
Wasser . . . . .	1 : 1	1 : 5
Absol. Alkohol } Pharm. . .	1 : 9	1 : 28
Chloroform } Helv. V . .	1 : 2000	1 : 3000
Äther . . . . .	fast unl. .	unl.

(+)-Pseudo-ephedrin (freie Base), C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>ON.

Aus (+)-Pseudo-ephedrin-chlorhydrat (*Merck*) stellt man die freie Base her, indem man 6 g in 30 cm<sup>3</sup> Wasser löst und 30 cm<sup>3</sup> n. Natronlauge zusetzt. Die Base scheidet sich in schönen milchigen Nadeln ab. Bei scharfem Absaugen und Nachwaschen mit Wasser erhält man 4,9 g (statt 4,95 g), Smp. 117,5°. Den geringen Rest kann man dem Filtrat mit Äther entziehen.

Die Base titriert sich mit Salzsäure gut gegen Methylrot:

0,1908 g Subst. verbrauchten 11,40 cm<sup>3</sup> 0,1-n. HCl, Theorie: 11,55 cm<sup>3</sup> } für  
 0,2395 g Subst. verbrauchten 14,35 cm<sup>3</sup> 0,1-n. HCl, Theorie: 14,50 cm<sup>3</sup> } C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>ON

Auch ältere Elementaranalysen von anderer Seite beweisen, dass (+)-Pseudo-ephedrinbase wasserfrei ist.

Für die Lösung in absolutem Alkohol Ph. Helv. V wurden für  $c = 4,998$  gefunden:

$$[\alpha]_D^{17} = +53^\circ; [M]_D^{17} = +87,5^\circ$$

Umkrystallisieren aus Äther oder Aceton änderte das Drehungsvermögen nicht; Aceton ist besser zum Umkrystallisieren geeignet als Äther. In Wasser ist (+)-Pseudo-ephedrinbase so wenig löslich, dass sich das Drehungsvermögen in wässriger Lösung nicht genau bestimmen lässt.

(+)-Pseudo-ephedrin-chlorhydrat, C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>ON, HCl,

erhielt ich von *E. Merck* in hervorragender Reinheit; Smp. 179°. Drehung in Wasser für  $c = 10,062$ :

$$\begin{aligned} [\alpha]_{6563}^{20} &= +48,8^\circ; [M]_{6563}^{20} &= +97,4^\circ \\ [\alpha]_{5893}^{20} &= +61,1^\circ; [M]_{5893}^{20} &= +123,2^\circ \\ [\alpha]_{5460,7}^{20} &= +72,6^\circ; [M]_{5460,7}^{20} &= +146,3^\circ \\ [\alpha]_{4861}^{20} &= +94,6^\circ; [M]_{4861}^{20} &= +190,7^\circ \end{aligned}$$

<sup>1)</sup> *Fourneau-Tennenbaum*, Heilmittel der organischen Chemie und ihre Herstellung, Braunschweig 1927, S. 50.

In Wasser, A  
 drin-chlorhydrat v  
 Trotz dem bei C  
 habe ich das Umk  
 geeignete Trenni

((+)-1-Phenyl-

Desoxy-ephed  
 durch Erhitzen v  
 wasserstoffsäure v  
 duktion von (–)  
 wässriger Salzsä  
 worden. Beide zo  
 NH · CH<sub>3</sub>-Gruppe)  
 rechtsdrehend sei.

Aber das Erb  
 ist eine zu grobe  
 bestimmungen bei  
 Brom-ephedrin-br  
 ephedrin-bromhyd

Weiter schwar  
 des (+)-Desoxy-ep  
 + 19,14° (*Schmidt*  
 dringruppe ist es

Die Reduktion  
 Kupfer-Paar liefer  
 Dagegen erhält m  
 Lösung mit Palla  
 dabei mit Natrium

Auf diese W  
 stellt aus (+)-B  
 pseudo-ephedrin-c

Eine Lösung von  
 einigen Tropfen verd  
 und 9,8 g (+)-Brom-p  
 chlorhydrat) hinzu un  
 Stunden kommt die I

1) Arch. Pharm.  
 2) J. Pharm. Sc  
 3) Arch. Pharm.  
 4) Vgl. Mittlg. I  
 5) Vgl. Mittlg. I  
 6) Vgl. Mittlg. I



In Wasser, Alkohol, Chloroform und Aceton ist (+)-Pseudo-ephedrin-chlorhydrat vielfach leichter löslich als (—)-Ephedrin-chlorhydrat. Trotz dem bei Chloroform besonders grossen Löslichkeitsunterschied habe ich das Umkrystallisieren aus Alkohol, wie schon früher<sup>1)</sup>, als die geeignetste Trennungsmethode für die Chlorhydrate bewährt gefunden.

(+)-Desoxy-ephedrin,  $C_{10}H_{15}N$ .

((+)-1-Phenyl-2-methylamino-propan; (+)- $\beta$ -Phenyl-isopropylmethylamin.)

Desoxy-ephedrin  $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CH(CH_3) \cdot NHCH_3$  ist von *Ogata*<sup>2)</sup> durch Erhitzen von (—)-Ephedrin und (+)-Pseudo-ephedrin mit Jodwasserstoffsäure und gelbem Phosphor, von *E. Schmidt*<sup>3)</sup> durch Reduktion von (—)-Brom-ephedrin-bromhydrat mit Zink-Kupfer und wässriger Salzsäure hergestellt und stets rechtsdrehend befunden worden. Beide zogen daraus den Schluss, dass das  $\beta$ -C-Atom (mit der  $NH \cdot CH_3$ -Gruppe) sowohl im (—)-Ephedrin wie im (+)-Pseudo-ephedrin rechtsdrehend sei.

Aber das Erhitzen mit Jodwasserstoffsäure und gelbem Phosphor ist eine zu grobe Methode, als dass sie bedenkenfrei zu Konfigurationsbestimmungen benutzt werden könnte, und die Reduktion von (—)-Brom-ephedrin-bromhydrat muss durch die des (+)-Brom-pseudo-ephedrin-bromhydrates ergänzt werden, das bis jetzt unbekannt ist<sup>4)</sup>.

Weiter schwanken die Werte für das spezifische Drehungsvermögen des (+)-Desoxy-ephedrin-chlorhydrates zwischen  $+14,8^\circ$  (*Ogata*) und  $+19,14^\circ$  (*Schmidt*); für Fragen der inneren Superposition in der Ephedringruppe ist es aber nötig, den Wert genauer zu kennen.

Die Reduktion von (—)-Brom-ephedrin-bromhydrat mit dem Zink-Kupfer-Paar liefert nur geringe Ausbeuten von etwa 10% der Theorie. Dagegen erhält man 80—90%, wenn man katalytisch in wässriger Lösung mit Palladium-Bariumsulfat und Wasserstoff reduziert und dabei mit Natriumacetat puffert.

Auf diese Weise habe ich (+)-Desoxy-ephedrin zunächst hergestellt aus (+)-Brom-pseudo-ephedrin-bromhydrat<sup>5)</sup> und (+)-Chlor-pseudo-ephedrin-chlorhydrat<sup>6)</sup> wie folgt:

Eine Lösung von 3 g Natriumacetat (wasserfrei) in 40 cm<sup>3</sup> Wasser stellt man mit einigen Tropfen verdünnter Essigsäure neutral gegen Lackmus, fügt 2 g Katalysator und 9,8 g (+)-Brom-pseudo-ephedrin-bromhydrat (oder 7,2 g (+)-Chlor-pseudo-ephedrin-chlorhydrat) hinzu und schüttelt unter Wasserstoff bei Zimmertemperatur. Nach 2—3 Stunden kommt die Reaktion plötzlich zum Stillstand, obwohl noch etwa ein Zehntel

<sup>1)</sup> Arch. Pharm. **244**, 242 (1906).

<sup>2)</sup> J. Pharm. Soc. Japan **1919**, S. 151.

<sup>3)</sup> Arch. Pharm. **252**, 120 (1914) und **253**, 52 (1915).

<sup>4)</sup> Vgl. Mittlg. III, Helv. **12**, 393 (1929).

<sup>5)</sup> Vgl. Mittlg. III, Helv. **12**, 393 (1929).

<sup>6)</sup> Vgl. Mittlg. III, Helv. **12**, 387 (1929).

am berechneten Wasserstoffverbrauch fehlt; bis dahin verläuft die Wasserstoffaufnahme ungefähr in linearer Funktion zur Zeit. Zusatz neuen Katalysators bringt die Reaktion nicht wieder in Gang; sie ist beendet. Der Minderverbrauch ist bedingt durch Nebenreaktionen, hauptsächlich Bildung des unten beschriebenen (+)-Di-desoxy-ephedrins.

Das Reaktionsgemisch riecht nach Phenylpropylen, ist aber nach dem Abfiltrieren des Katalysators völlig blank. Man macht mit Lauge alkalisch und treibt das Desoxy-ephedrin mit Wasserdämpfen über; schon mit den ersten 200 cm<sup>3</sup> Destillat ist es so gut wie vollständig übergegangen, dann folgt mit den nächsten 1000 cm<sup>3</sup> ein wenig Pseudo-ephedrin, das man für sich auffängt. Im Destillationskolben verbleibt das mit Wasserdämpfen sehr schwer flüchtige (+)-Di-desoxy-ephedrin.

Die ersten Anteile des Wasserdampfdestillates neutralisiert man mit Salzsäure gegen Methylrot und krystallisiert den Abdampfrückstand aus absolutem Alkohol um, in dem sich das Chlorhydrat des (+)-Desoxy-ephedrins etwa 1:4 bei Zimmertemperatur löst.

Die Ausbeute an (+)-Desoxy-ephedrin beträgt beim (+)-Brompseudo-ephedrin-bromhydrat etwas über 80%, beim (+)-Chlorpseudo-ephedrin-chlorhydrat etwas unter 90% der Theorie.

Das (+)-Di-desoxy-ephedrin entzieht man der alkalischen Lauge, die im Destillationskolben verbleibt, mit Äther, trocknet mit Stangenkali und destilliert (nach Abtreiben des Äthers) im Hochvakuum.

(+)-Desoxy-ephedrin-chlorhydrat,  $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CH(CH_3) \cdot NH \cdot CH_3, HCl$ .

Glashelle derbe Säulen aus Alkohol, leicht löslich in Wasser; Smp. 172°. Für wässrige Lösung ( $c = 2,3212$ ) ist

$$[\alpha]_D^{25} = +17,24; \quad [M]_D^{25} = +32^{\circ}$$

Das weiter unten beschriebene Di-desoxy-ephedrin,  $[\alpha]_D^{28} = +26,6^{\circ}$ , erlaubt Zweifel an der Richtigkeit dieses Wertes. Ich habe daher (+)-Desoxy-ephedrin auch noch durch katalytische Reduktion des (+)-Pseudo-ephedrin-O-schwefelsäure-esters<sup>1)</sup> bereitet. In diesem Falle ist Pufferung des Reduktionsgemisches unnötig, es wird innerhalb der Fehlergrenzen die berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen, und bei der Wasserdampfdestillation bleibt kein Di-desoxy-ephedrin zurück. Aber der Geruch nach Phenylpropylen tritt auch hier auf, also gibt es auch hier Nebenreaktionen, wenn auch nur in ganz untergeordnetem Masse, denn die Ausbeute an (+)-Desoxy-ephedrin beträgt etwa 95% der Theorie.

In diesem Falle zeigt das nicht umkrystallisierte (+)-Desoxy-ephedrin-chlorhydrat schon  $[\alpha]_D^{20} = +17,1^{\circ}$  für  $c = 5,036$  in Wasser. Durch einmaliges Umkrystallisieren aus Alkohol steigt das spezifische Drehungsvermögen im Wasser auf  $+17,9^{\circ}$  und ändert sich durch weiteres Umkrystallisieren nicht mehr.

<sup>1)</sup> S. Mittlg. IV, Helv. 12, 400 (1929):  $[\alpha]_D^{20} = +109^{\circ}$ .

Für ein fünftmal aus (+)-Desoxy-ephedrin-chlorhydrat ester wurde gefunden ( $c =$

$$\begin{aligned} [\alpha]_{6563}^{20} &= \\ [\alpha]_{5893}^{20} &= \\ [\alpha]_{5460,7}^{20} &= \\ [\alpha]_{4861}^{20} &= \end{aligned}$$

Ich habe daher im t

$$[\alpha]_D^{20}$$

für (+)-Desoxy-ephedrin-

$$\begin{aligned} 0,1788 \text{ g Subst. verb} \\ 0,1824 \text{ g Subst. verb} \\ C_{10}H_{16}N \end{aligned}$$

(+

Die bei der Destillation oder Chlorpseudo-ephedrin bleibenden, schwer flüchtig über geglühtem Natrium zurückbleibende Rückstand im Hochvakuum erhält das (+)-Di-desoxy-weißen Nadeln von fettig nach Mäusen riecht. Smp

$$\begin{aligned} 4,155 \text{ mg Subst.} \\ 5,123 \text{ mg Subst.} \\ 4,810 \text{ mg Subst.} \\ 3,158 \text{ mg Subst.} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} C_{20}H_{28}N_2 &\text{ Ber. } C \\ C_{20}H_{30}N_2 &\text{ Ber. } \text{.,} \\ &\text{Gef. } \text{.,} \end{aligned}$$

Molekulargewichtsbestimm

$$0,0433 \text{ g Subst., } C$$

$$0,0122 \text{ g Subst., } C$$

$C_{20}H$

Das zugehörige Chlorhydrat lässt sich unzersetzt da Drusen, Smp. 224—225°

$$\begin{aligned} 0,8477 \text{ g Subst. in alkoholis} \\ 0,2334 \text{ g Pt} \end{aligned}$$

$C_{20}H$

Für ein fünfmal aus absolutem Alkohol umkrystallisiertes (+)-Desoxy-ephedrin-chlorhydrat aus (+)-Pseudo-ephedrin-O-schwefelsäure-ester wurde gefunden ( $c = 2,7643$ , Wasser):

$$\begin{aligned} [a]_{6563}^{20} &= + 13,98^\circ; & [M]_{6563}^{20} &= + 26,0^\circ \\ [a]_{5893}^{20} &= + 17,91^\circ; & [M]_{5893}^{20} &= + 33,2^\circ \\ [a]_{5460,7}^{20} &= + 21,67^\circ; & [M]_{5460,7}^{20} &= + 40,2^\circ \\ [a]_{4861}^{20} &= + 28,94^\circ; & [M]_{4861}^{20} &= + 53,7^\circ \end{aligned}$$

Ich habe daher im theoretischen Teil

$$[a]_D^{20} = + 18^\circ; [M]_D^{20} = + 33^\circ$$

für (+)-Desoxy-ephedrin-chlorhydrat zugrunde gelegt.

0,1788 g Subst. verbrauchten 9,63 cm<sup>3</sup> 0,1-n. AgNO<sub>3</sub> (Volhard)  
 0,1824 g Subst. verbrauchten 9,85 cm<sup>3</sup> 0,1-n. AgNO<sub>3</sub> (Volhard)  
 $C_{10}H_{16}NCl$  Ber. Cl 19,11%  
 Gef. „ 19,09; 19,15%

(+)-Di-desoxy-ephedrin.

Die bei der Destillation des (+)-Desoxy-ephedrins (aus (+)-Brom- oder Chlor-pseudo-ephedrin) mit Wasserdampf im Destillationskolben verbleibenden, schwer flüchtigen Anteile nimmt man mit Äther auf, trocknet über geglühtem Natriumsulfat, und destilliert den vom Äther befreiten Rückstand im Hochvakuum unter weniger als 1 mm Druck. Man erhält das (+)-Di-desoxy-ephedrin so als viskoses gelbliches Öl, das zu weissen Nadeln von fettiger Beschaffenheit erstarrt, und basisch, etwas nach Mäusen riecht. Smp. 70°, Sdp. 0,6 mm 165°.

4,155 mg Subst. gaben 12,175 mg CO<sub>2</sub> und 3,690 mg H<sub>2</sub>O  
 5,123 mg Subst. gaben 15,040 mg CO<sub>2</sub> und 4,510 mg H<sub>2</sub>O  
 4,810 mg Subst. gaben 0,4485 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (22°, 720 mm)  
 3,158 mg Subst. gaben 0,252 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (20°, 760 mm)  
 $C_{20}H_{28}N_2$  Ber. C 81,02      H 9,53      N 9,46%  
 $C_{20}H_{30}N_2$  Ber. „ 80,45      „ 10,13      „ 9,39%  
 Gef. „ 79,93; 80,07      „ 9,94; 9,85      „ 9,76; 9,30%

Molekulargewichtsbestimmung nach Rust:

0,0433 g Subst., 0,4401 g Campher, Smp. 163°,  $\lambda = 12^\circ$   
 0,0122 g Subst., 0,1066 g Campher, Smp. 162°,  $\lambda = 13^\circ$   
 $C_{20}H_{28}N_2$  Ber. Mol.-Gew. 296  
 Gef. „ „ 304; 316.

Das zugehörige Chloroplatinat ist schwer in Wasser löslich und lässt sich unzersetzt daraus umkrystallisieren; es bildet orangefarbene Drusen, Smp. 224—225° (Zersetzung).

0,8477 g Subst. in alkoholischer Lösung mit Schwefelwasserstoff gefällt, lieferten 0,2334 g Pt  
 $C_{20}H_{30}N_2Cl_6Pt$  Ber. Pt 27,64%  
 Gef. „ 27,53%

(+)-Di-desoxy-ephedrin wirkt peptisierend. Wässrige Lösungen der Salzeschäumen stark, Schwermetalle bleiben beim Einleiten von Schwefelwasserstoff als kolloidale Sulfide in Lösung. Von den bisher bekannten Ephedrinderivaten zeigt nur das Apo-ephedrin von *E. Schmidt*<sup>1)</sup> ähnliche Eigenschaften. (+)-Di-desoxy-ephedrin und Apo-ephedrin haben weiter gemeinschaftlich, dass sie mit Quecksilber(II)chlorid sehr schwer lösliche Verbindungen bilden, was sonstige Ephedrinderivate nicht tun. Ich habe daher parallel mit dem (+)-Di-desoxy-ephedrin das Apo-ephedrin untersucht, von dem bis jetzt wenig Exaktes bekannt ist, und berichte darüber in der IV. Mitteilung<sup>2)</sup>.

Für den vorliegenden Zusammenhang ist wichtig, dass das spezifische Drehungsvermögen des (+)-Di-desoxy-ephedrins erheblich stärker ist als das des (+)-Desoxy-ephedrins:

1,3708 g Di-desoxy-ephedrin, zu 25 cm<sup>3</sup> in n. Salzsäure gelöst ( $c = 5,5071$ ), drehten im 200 mm-Rohr bei Natriumlicht die Polarisationssebene um + 2,85°, also:

$$[\alpha]_D^{18} = + 26,6^\circ; \quad [M]_D^{18} = + 78,8^\circ \text{ } ^3)$$

Die Lösung zeigte keine Mutarotation.

Auf einem Gehalt an (+)-Di-desoxy-ephedrin dürften demnach die stark voneinander abweichenden Werte beruhen, die von verschiedenen Forschern für (+)-Desoxy-ephedrin-chlorhydrat gefunden worden sind (vgl. S. 373); ob der von *Ogata* gefundene, um fast 18% niedrigere Wert für (+)-Desoxy-ephedrin-chlorhydrat dem oben mitgeteilten von  $[\alpha]_D^{20} = + 18^\circ$  vorzuziehen ist, muss ich noch offen lassen. Für die Konfigurationsbestimmung macht diese Differenz nichts aus, wohl aber für Fragen der inneren Superposition.

Herrn Prof. Dr. *Rupe* danke ich herzlich für die Erlaubnis, seine vortreffliche Apparatur zur Bestimmung des Drehungsvermögens bei verschiedenen Wellenlängen benutzen zu dürfen.

Basel, Pharmazeutische Anstalt der Universität, März 1929.

<sup>1)</sup> Arch. Pharm. **252**, 131 (1914).

<sup>2)</sup> Helv. **12**, 399 (1929).

<sup>3)</sup> Dieser hohe Wert für  $[M]$  kommt durch Verdoppelung des Molekulargewichts beim Di-desoxy-ephedrin gegenüber dem Desoxy-ephedrin zustande. Es ist ungeschickt, dass man sich in der Stereochemie noch nicht entschlossen hat,  $[M]$  durch die Anzahl der in der Molekel vorhandenen asymmetrischen C-Atome zu dividieren und so zu einer Stoffkonstanten für das Drehungsvermögen zu kommen, die analog abgeleitet ist wie z. B. das Äquivalentgewicht bei Elementen oder das Normalgewicht bei Basen, Säuren usw. Dieses „äquivalente Drehungsvermögen“ würde die Behandlung von Fragen der Superposition erleichtern.

Ster

Die Un  
ephedrin du  
sterische Un  
Allerdin  
Wanderung  
angesehen.

*Nagai*,  
beim Erhit  
für strukt  
dass das Iso  
ephedrin,  
vetica isoli  
als strukt  
zahlen vergr

Freie  
Chlor

In m  
*Ernst Sch*  
rung des  
mit der z  
rohr mit,  
lagerung f  
(-)-Eph  
Jahre<sup>6)</sup> f

<sup>1)</sup> I. N  
<sup>2)</sup> Ein

und C. H.  
verfasst, un  
ohne japan  
Ich bedaur

ausgezeich

<sup>3)</sup> Ch

<sup>4)</sup> An

**Über Diastereomerie II<sup>1)</sup>.  
Sterische Umlagerung des Ephedrins mit Salzsäure**

von **Hermann Emde.**

(12. III. 29.)

Die Umwandlung des natürlichen (–)-Ephedrins zu (+)-Pseudoephedrin durch Erhitzen mit Salzsäure ist die am längsten bekannte sterische Umlagerung in der Ephedringruppe.

Allerdings wurde sie lange Zeit als Strukturänderung, z. B. durch Wanderung einer Hydroxylgruppe, und nicht als sterische Umlagerung angesehen.

*Nagai*, der Entdecker<sup>2)</sup> des Ephedrins, fand<sup>3)</sup>, dass Ephedrin beim Erhitzen mit Salzsäure in Iso-ephedrin übergeht, das er für strukturisomer mit Ephedrin hielt. *E. Schmidt* und *Miller*<sup>4)</sup> fanden, dass das Iso-ephedrin *Nagai*'s identisch ist mit natürlichem (+)-Pseudoephedrin, das *E. Merck* inzwischen aus *Ephedra vulgaris* var. *helvetica* isoliert hatte; sie betrachteten Ephedrin und Pseudoephedrin als strukturisomer. Das ist verständlich, wenn man folgende Kennzahlen vergleicht:

	Schmelzpunkt		Spezifische Drehung	
	Ephedrin	Pseudoephedrin	(–)-Ephedrin	(+)-Pseudoephedrin
Freie Base . . .	40°	118°	– 6°	+ 51°
Chlorhydrat . . .	216°	178°	– 35°	+ 62°

In meiner Erstlingsarbeit<sup>5)</sup> über Ephedrin, die unter Leitung von *Ernst Schmidt* stand, teilte ich eine genaue Vorschrift für die Umlagerung des Ephedrins zu Pseudoephedrin durch 24-stündiges Erhitzen mit der zehnfachen Menge 25-proz. Salzsäure auf 100° im Einschlußrohr mit, sowie für die Aufarbeitung des Reaktionsgemisches; die Umlagerung führt zu einem nicht näher definierten Gleichgewicht zwischen (–)-Ephedrin- und (+)-Pseudoephedrin-chlorhydrat. Im folgenden Jahre<sup>6)</sup> folgerte ich unter Zusammenfassung des damals über (–)-Ephedrin

<sup>1)</sup> I. Mittlg., *Helv. chim. acta* **12**, 365 (1929).

<sup>2)</sup> Eine Aufzählung von *Nagai*'s Arbeiten über Ephedrin findet sich bei *K. K. Chen* und *C. H. Kao*, *J. Am. Pharm. Assoc.* **15**, 637 (1926); sie sind fast alle in Japanisch verfasst, und nur zum Teil in die chemische Sammeliteratur übergegangen. Es ist daher ohne japanische Sprachkenntnisse nicht möglich, den Arbeiten *Nagai*'s gerecht zu werden. Ich bedaure das um so mehr, als ich den Vorzug der persönlichen Bekanntschaft dieses ausgezeichneten Mannes hatte.

<sup>3)</sup> *Ch. Z.* **24**, 441 (1900).

<sup>5)</sup> *Arch. Pharm.* **244**, 243 (1906).

<sup>4)</sup> *Arch. Pharm.* **240**, 487 (1902).

<sup>6)</sup> *Arch. Pharm.* **245**, 662 (1907).