

4-Propoxyvalerophenon: Fp. 20—21°, Kp. (15) 193—198°, Ausbeute 44,5% d. Th.

$C_{14}H_{20}O_3$ (220,30)	Ber.: C 76,32%	H 9,15%
	Gef.: > 76,28%	> 9,10%

Oxim Fp. 58°, Ber.: N 5,95%	Gef.: 5,98%
-----------------------------	-------------

4-Propoxyoanthophenon: Fp. 31—32°, Kp. (15) 217—221°, Ausbeute 30,6% d. Th.

$C_{16}H_{24}O_2$ (248,35)	Ber.: C 77,37%	H 9,74%
	Gef.: > 78,10%	> 9,69%

Oxim Fp. 53,5°, Ber.: N 5,31%	Gef.: N 5,41%
-------------------------------	---------------

#### 4-Propoxy- $\alpha$ -methyl- $\beta$ -piperidinopropiophenonhydrochlorid

24,3 g salzsaures Piperidin und 40 ccm absoluter Alkohol werden unter Rückfluß gekocht und im Verlauf einer halben Stunde mit 10 g Paraform und 38,5 g 4-Propoxypropiophenon versetzt. Eine Stunde nach Kochbeginn werden nochmals 6 g Paraform hinzugefügt und im Anschluß daran wird das Reaktionsgemisch noch weitere 2 Std. erhitzt. Nach dieser Zeit wird der Alkohol im Vakuum abdestilliert und das sich abscheidende Salz aus Alkohol/Äther umkristallisiert. Die nach zweimaliger Umkristallisation gereinigte Substanz besitzt einen Fp.: 161—162°. Ausbeute 10,8% d. Th.

$C_{18}H_{28}O_2NCl$ (325,87)	Ber.: N 4,29%	CL 10,87%
	Gef.: > 4,34%	> 10,91%

#### 4-Propoxy- $\alpha$ -äthyl- $\beta$ -piperidinopropiophenonhydrochlorid

24,3 g salzsaures Piperidin wurden mit 40 ccm absolutem Alkohol unter Rückfluß gekocht und im Verlauf einer halben Stunde mit 10 g Paraform und 41,2 g 4-Propoxybutyrophenon versetzt. Nach einer weiteren Erhitzungszeit von 1 Std. wurden nochmals 6 g Paraform dem Reaktionsgemisch zugefügt. Insgesamt bedarf diese Kondensation einer etwa 3—4stündigen Erhitzung. Beim anschließenden Abdestillieren des Alkohols im Vakuum scheidet sich die Verbindung ab, die nach zweimaliger Umkristallisation aus Äther bei 137—138° schmilzt. Ausbeute 13% d. Th.

$C_{19}H_{30}O_2NCl$ (339,90)	Ber.: N 4,12%	CL 10,42%
	Gef.: > 4,10%	> 10,53%

Alle angegebenen Schmelzpunkte sind nicht korrigiert.

1442. H. Pfanz und H. Wieduwilt

## Über Umlagerungsreaktionen in der Reihe der Arylpropanolamine

Aus der Pharmazeutischen Abteilung des VEB Fahlberg-List, Magdeburg

(Eingegangen am 8. April 1955)

### I.

Die bisher in der Literatur veröffentlichten Untersuchungen über Umlagerungsreaktionen in der Reihe der Phenylpropanolamine, besonders der Acylderivate der Phenylpropanolamine, haben eine weitgehende Aufklärung des Reaktionsablaufs und der sterischen Zusammenhänge gebracht. Es hat sich dabei z. B. ergeben, daß das Ephedrin unter milden Acylierungsbedingungen oder in Gegenwart von Wasser ein N-Acylderivat bildet, das nach saurer oder alkalischer Verseifung Ephedrin (erythro-Form) ergibt, während bei Acylierung bei höheren Temperaturen und in

Abwesenheit von Wasser sich unter *Waldenscher Umkehr* das O-Acylderivat der threo-Verbindung bildet, das nach Verseifung Pseudoephedrin (threo-Form) ergibt<sup>1), 2), 3)</sup>.

Die Untersuchung des Reaktionsablaufs bei der Acylierung des Pseudoephedrins und seiner Derivate, wie z. B. auch des N-Benzylpseudoephedrins hat ergeben<sup>2), 4), 3)</sup>, daß auch in der threo-Reihe sehr leicht N → O- bzw. O → N-Acylwanderungen eintreten können, bei der anschließenden Verseifung der Acylverbindungen aber stets Derivate der threo-Reihe ausschließlich erhalten werden, hier also Pseudoephedrin.

Es gilt nach den vorliegenden Untersuchungen der vergangenen Jahre als erwiesen, daß das Ephedrin zur erythro-Reihe gehört, wobei sich die Oxy- und die substituierte Aminogruppe in trans-Stellung befinden, während das Pseudoephedrin der threo-Reihe angehört, Oxy- und Aminogruppe also benachbart sind<sup>5), 6)</sup>.

Es ist dadurch auch bedingt, daß sich in beiden Formen die Phenyl- und die C-Methylgruppe in trans-Stellung befinden<sup>7), 8)</sup>.

Es geht aus den bisherigen Untersuchungen hervor, daß sich zwar Ephedrin relativ leicht über die unter energischen Acetylierungsbedingungen gebildeten O-Acylderivate in Pseudoephedrin überführen läßt<sup>9)</sup>, hingegen ist die Frage der umgekehrten Umwandlung bisher noch nicht in befriedigender Weise gelöst. Diese Möglichkeit hätte auch eine gewisse technische Bedeutung, da bei den üblichen technischen Synthesen des Ephedrins in gewissem Umfange stets Pseudoephedrin mit anfällt, das bisher pharmazeutisch kaum Verwendung fand. Es sind zwar in der Literatur einige Hinweise vorhanden, wonach eine Umwandlung von Pseudoephedrin in Ephedrin gelungen sein soll. Diese halten jedoch einer kritischen Nachprüfung nicht stand. So berichten *Schmidt*<sup>1)</sup> und *Späth* und *Göring*<sup>10)</sup>, daß durch Erhitzen von d-Pseudoephedrin mit 25%iger Salzsäure links-Ephedrin erhalten worden sein soll (nach ihren Angaben in etwa 20%iger Ausbeute).

Wir können dies nach hier durchgeführten Versuchen unter variierten Bedingungen für das d,l-Pseudoephedrin nicht bestätigen. Es wird stets unverändertes

<sup>1)</sup> *Schmidt*, Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. 246, 210 (1908).

<sup>2)</sup> *J. Welsh*, J. Amer. chem. Soc. 69, 128 (1947).

<sup>3)</sup> *Pfanz* und *Müller*, Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. 288, 65 (1955).

<sup>4)</sup> *J. Fodor*, J. org. Chem. 14, 332 (1949).

<sup>5)</sup> *Fodor*, *Bruckner*, *Kiss* und *Ohegyi*, J. org. Chem. 14, 337 (1949).

<sup>6)</sup> *Fodor* und *Koczka*, J. chem. Soc. (London) 1952, 850.

<sup>7)</sup> *Welsh*, J. Amer. chem. Soc. 71, 3500 (1949).

<sup>8)</sup> *Close*, J. org. Chem. 15, 1131 (1950).

<sup>9)</sup> Anmerkung: Nach *Pfanz* und *Müller*, Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. 288, 65 (1955) entsteht bei energischer Acetylierung des d,l-Ephedrins in der Wärme O-Azetylpseudoephedrin-chlorhydrat, F. 172—175°, das bei Verseifung Pseudoephedrin liefert. Unter milden Acetylierungsbedingungen entsteht eine Verbindung vom F. 213—215°, die bei Verseifung in Ephedrin übergeht. Irrtümlich ist in obiger Arbeit, z. B. in dem Formelbild auf Seite 69, diese Verbindung als HCl-Addukt der N-Acetylverbindung bezeichnet. Es handelt sich hierbei jedoch tatsächlich um das d,l-O-Acetylephedrin-chlorhydrat. Dies geht schon aus dem vergleichsweise hohen Schmelzpunkt von 213—215° gegenüber dem HCl-Addukt der N-Acetylbase des Pseudoephedrins in der gleichen Arbeit vom F. 116—118° hervor. Inzwischen konnte auch bei Nachprüfung dieser Frage ein entsprechendes HCl-Addukt der N-Acetylbase des Ephedrins isoliert werden, das einen Schmelzbereich von etwa 112—114° aufweist.

<sup>10)</sup> *Späth* und *Göring*, Mh. Chem. 41, 319 (1920).

d,l-Pseudoephedrin erhalten. Auch *Mitchell*<sup>11)</sup> weist auf das Unbefriedigende dieser Methode hin, die mehr für die umgekehrte Reaktion brauchbar sei. Er erwähnt auch, daß acetyliertes Pseudoephedrin bei saurer oder alkalischer Verseifung wieder Pseudoephedrin gäbe, während Ephedrin unter diesen Bedingungen je zum Teil in Ephedrin und Pseudoephedrin übergehe (s. o.). Auch nach den von uns nicht nachgeprüften Angaben des DRP. 673486 wird bei der Razemisierung von d-Pseudoephedrin nur der kleinere Anteil als d,l-Ephedrin erhalten.

Schließlich hat man versucht, durch Rückoxydation des Pseudoephedrins zum entsprechenden Keton und anschließende erneute Hydrierung desselben zum Ephedrin (neben Pseudoephedrin) das Problem zu lösen. Jedoch ist auch dieses Verfahren wegen der ungünstigen Ausbeuten und Umständlichkeit ohne Bedeutung.

## II.

Wenn man Pseudoephedrin (threo-1-Phenyl-1-oxy-2-methyl-aminopropan) (I) z. B. mit Thionylchlorid behandelt, erhält man bekanntlich die entsprechende 1-Chlor-Verbindung vom Schmelzpunkt 185° (IIa), die ebenfalls in threo-Konfiguration vorliegt. Behandelt man Ephedrin (III) in gleicher Weise mit Thionylchlorid, so erhält man eine 1-Chlor-Verbindung vom F. 185° C (IIb), die mit der aus Pseudoephedrin gewonnenen keine Schmelzpunktdepression zeigt. Beide Verbindungen sind also identisch und bedeutet dies, daß bei der Veresterung des Ephedrins (erythro-Form) mit Thionylchlorid *Waldensche Umkehr* in die threo-Form eintritt.

Daß die Umlagerung nur bei der 1-Chlor-Verbindung des Ephedrins eintritt, geht auch schon daraus hervor, daß Pseudoephedrin-chlorhydrat mit Thionylchlorid schon in der Kälte bzw. bei Zimmertemperatur reagiert, während beim Ephedrin-chlorhydrat mit Thionylchlorid in der Kälte keine Reaktion eintritt, sondern diese erst in der Wärme mit im übrigen positiver Wärmetönung abläuft.

Verseift man sowohl die aus Ephedrin als auch die aus Pseudoephedrin gewonnene 1-Chlor-Verbindung mit 2n-Salzsäure durch dreistündiges Kochen unter Rückfluß, so erhält man z. B. aus 5 g Chlor-Verbindung 4,2 g eines Rohproduktes vom Schmelzpunkt etwa 146—154 °C, das nach der Auftrennung durch fraktionierte Kristallisation der Oxalate etwa 1 Teil Ephedrin neben 4—5 Teilen Pseudoephedrin ergibt. Es tritt also bei der Verseifung beider Produkte nur in geringem Ausmaß eine erneute *Waldensche Umkehr* in die erythro-Form auf, während der überwiegende Hauptteil als threo-Form vorliegt.

Wenn man die aus Ephedrin gewonnene 1-Chlor-Verbindung, die ja die threo-Form darstellt, acetyliert, z. B. mit Essigsäureanhydrid in wäßriger Lösung in Gegenwart von Natriumbikarbonat bei Zimmertemperatur, so erhält man ein als Base vorliegendes 1-Phenyl-1-chlor-2-N-acetyl-methyl-aminopropan (IV) vom Schmelzpunkt 101—103° C. Da das aus Pseudoephedrin gewonnene 1-Chlor-Produkt mit dem hier verwendeten identisch ist, so gibt auch dieses die entsprechende N-Acetyl-Verbindung gleichen Schmelzpunkts. Verseift man nunmehr

<sup>11)</sup> *Mitchell*, J. chem. Soc. (London) 1940, 1153.

dieses Chlor-acetyl-Produkt mit 2n-Salzsäure durch Kochen während 1 Stunde unter Rückfluß, so erhält man z. B. aus 5 g eingesetzten Materials 4,4 g einer Substanz vom Schmelzpunkt 185—187° C. Diese Verbindung zeigt im Mischschmelzpunkt mit Ephedrin-chlorhydrat keine Depression. Es ist also aus der threo-1-Chlor-N-acetyl-Verbindung der erythro-Aminoalkohol, das Ephedrin, entstanden. Bei zur Sicherheit durchgeführter versuchter Auftrennung des Produktes über das oxalsaure Salz konnte kein Pseudoephedrin nachgewiesen werden. Da Pseudoephedrin mit Thionylchlorid, wie oben dargestellt, die gleiche 1-Chlor-Verbindung bildet wie Ephedrin, ist damit zugleich ein mit fast quantitativer Ausbeute verlaufendes Verfahren gefunden, um Pseudoephedrin in Ephedrin zu überführen.

Es wurden Versuche ausgeführt, um Zwischenprodukte dieser Umlagerungsreaktion zu fassen. Wenn man das 1-Chlor-N-acetyl-pseudoephedrin in alkoholischer Lösung unter Zusatz von etwas Wasser 2 Stunden unter Rückfluß kocht, so erhält man aus 5 g eingesetztem Produkt 5 g einer Verbindung vom Schmelzpt. 205—207° C, nach Umkristallisation F. 213—215° (Z.). Die Elementaranalyse zeigt, daß es sich hierbei um ein 1-Phenyl-1-O-acetyl-2-methyl-aminopropan-chlorhydrat (V) handelt, das sich bei Verseifung mit Salzsäure quantitativ in Ephedrin überführen läßt, so daß die Verbindung vom Schmelzpt. 213—215° C das O-Acetyl-ephedrin-chlorhydrat darstellen muß (siehe dazu Anmerkung<sup>9</sup>). Die Verseifung des 1-Chlor-N-acetyl-pseudoephedrins verläuft nicht nur in saurer Lösung zum Ephedrin, sondern auch bei alkalischer Verseifung, wie z. B. mit 10%iger Kalilauge durch dreistündiges Kochen unter Rückfluß. Schließt man hingegen Wasserzutritt bei der Erhitzung des 1-Chlor-N-acetyl-pseudoephedrins in Lösungsmitteln aus, so erhält man z. B. durch Kochen in abs. Alkohol unverändertes Ausgangsprodukt, das nur durch Spuren des O-Acetyl-ephedrin-chlorhydrats verunreinigt ist. Löst man 1-Chlor-N-acetyl-pseudoephedrin in Benzol und leitet Chlorwasserstoffgas ein, so bildet sich unter Erwärmen ein voluminöses HCl-Addukt (VI). Beim Erhitzen dieser Reaktionsmischung löst sich nach etwa 15 Minuten der Niederschlag unter Chlorwasserstoffabgabe. Setzt man das Kochen bis zu einer Stunde fort, so kann man aus der Lösung das unveränderte 1-Chlor-N-acetyl-pseudoephedrin zurückgewinnen, das nur durch eine geringe Menge O-Acetyl-ephedrin-chlorhydrat (vermutlich durch nicht völligen Ausschluß von Feuchtigkeit) verunreinigt ist.

Man kann die Umwandlung des Pseudoephedrins in Ephedrin auf diesem Wege auch durchführen, ohne daß man die Zwischenverbindungen isoliert. Wenn man z. B. das Pseudoephedrin-chlorhydrat mit Thionylchlorid umgesetzt hat und anschließend die Reaktionsmischung mit Wasser zersetzt, in dieser Lösung unter Natriumbikarbonatzusatz mit Essigsäureanhydrid acetyliert, danach mit Salzsäure versetzt und unter Rückflußkochung verseift, so kann man aus der Reaktionsmischung nach Zusatz von Alkali das Ephedrin mit Lösungsmitteln direkt extrahieren<sup>12</sup>).

Man kann sich nun die Frage vorlegen, was geschieht, wenn die Chlorierungs- und Acetylierungsreaktionen in umgekehrter Reihenfolge ausgeführt werden. Wenn

<sup>12</sup>) DWP. und DBP. angemeldet.

man Pseudoephedrin-chlorhydrat in wäßriger Lösung mit Essigsäureanhydrid in Gegenwart von Natriumbikarbonat acetyliert, so erhält man bekanntlich das N-Acetyl-pseudoephedrin (threo-Form) (VII) vom Schmelzpt. 92—94° C, das bei Neutralisation mit wäßriger Salzsäure unter N→O-Acylwanderung das O-Azetyl-pseudoephedrin-chlorhydrat (VIII) vom Schmelzpt. 173—175° C bildet und bei Verseifung durch Erhitzen mit Salzsäure ausschließlich wieder Pseudoephedrin (threo-Form) ergibt<sup>3</sup>).

Behandelt man die Verbindung vom Schmelzpt. 92—94° C mit Thionylchlorid in Chloroformlösung und zersetzt nach dem Ausreagieren mit soviel Wasser, daß etwa eine 2n-Salzsäure-Lösung gebildet wird, so erhält man nach einstündigem Kochen und Aufarbeitung z. B. aus 12 g des N-Acetyl-pseudoephedrins 10,4 g einer Substanzmischung vom Schmelzpunktsbereich 160—170° C, die, wie sich durch fraktionierte Kristallisation über die Oxalate ergibt, aus einem Gemisch von 3 Teilen Ephedrin (erythro-Form) und 2 Teilen Pseudoephedrin (threo-Form) besteht.

Wenn man in gleicher Weise das N-Azetylierungsprodukt des Ephedrins herstellt, so erhält man dieses als kristalline Substanz vom F. 78—81° C, N-Acetyl-ephedrin-Base (IX). Es bildet mit der berechneten Menge 2n-HCl im Vakuum eingedampft und mehrmals mit Azeton zur Trockne gebracht das O-Acetyl-ephedrin. HCl vom Schmelzpt. 213—215° (V) und geht nach Verseifung mit 2n-Salzsäure in der Hitze ausschließlich in Ephedrin (erythro-Form) über<sup>3,9</sup>).

Behandelt man das N-Acetyl-ephedrin mit Thionylchlorid in gleicher Weise wie dies oben für das entsprechende N-Acetyl-pseudoephedrin beschrieben wurde und verseift anschließend mit 2n-Salzsäure, so erhält man z. B. aus 5 g N-Acetyl-ephedrin (IX) 4,8 g eines Produktes vom Schmelzpt. 162—164° C, das, wie sich durch Mischschmelzpunktvergleich und auch durch versuchte Auftrennung über die Oxalate zeigt, ausschließlich Pseudoephedrin (threo-Form) darstellt. Der Reaktionsablauf der Umsetzung des Ephedrins bzw. Pseudoephedrins in der Reihenfolge: erst Acetylierung und dann Reaktion mit Thionylchlorid und anschließende Verseifung, verläuft also in den beiden sterischen Reihen unterschiedlich. Zugleich ist hiermit eine einfache Methode gegeben, um Ephedrin mit hoher Ausbeute ausschließlich in Pseudoephedrin zu überführen.

Es wurde weiterhin versucht, das aus Ephedrin bzw. Pseudoephedrin erhaltene identische 1-Chlorprodukt über die Benzoylverbindung umzulagern. Wenn man das 1-Phenyl-1-chlor-2-methylaminopropan (threo-Form) in ätherischer Lösung in Gegenwart von Natriumbikarbonat mit Benzoylchlorid behandelt, so erhält man aus 16,6 g 19,5 g eines Reaktionsproduktes, das nach Umkristallisation bei 98 bis 99° C schmilzt und analog zur entsprechenden Acetylverbindung das threo-1-Phenyl-1-chlor-2-N-benzoyl-methylaminopropan (XI) darstellt. Erhitzt man diese Verbindung mit 2n-Salzsäure 1 Stunde unter Rückfluß, so erhält man z. B. aus 5 g Ausgangsmaterial 4,3 g eines Produktes vom Schmelzpt. 187—189° C. Die gleiche Reaktion, die unter diesen Bedingungen bei der 1-Chlor-acetylverbindung unmittelbar zum Ephedrin geführt hatte, gibt hier zwar auch eine Substanz vom Schmelzpt. des Ephedrins, die aber im Mischschmelzpt. mit diesem eine starke De-

pression zeigt (165—175° C). Es handelt sich hierbei um das 1-Phenyl-1-O-benzoyl-2-methylaminopropan-chlorhydrat (XII), das als erythro-Form (trans-Stellung) vorliegen muß, da es bei energischer Verseifung mit Salzsäure 1 : 1 ausschließlich in Ephedrin (erythro-Form) übergeht. Der Reaktionsablauf ist hier also, abgesehen von der schwierigeren Verseifung der Benzoylverbindung, der gleiche wie bei der Acetylverbindung. Die eintretende Umlagerung ist deutlich zu beobachten, da sowohl beim Erhitzen mit wäßrigem Alkohol als hier auch mit 2n-Salzsäure zunächst eine Emulsion auftritt, die nach 10 Minuten plötzlich klar wird (Umlagerung).

Es wurde weiterhin versucht festzustellen, welcher Reaktionsablauf sich ergibt, wenn man nicht von einer Chlor-acetyl-Verbindung ausgeht, sondern ein O,N-Diacetylprodukt herstellt und verseift. Im Falle der Diacetylierung des Pseudoephedrins, das mit Essigsäureanhydrid z. B. in benzolischer Lösung in Gegenwart von Pyridin in der Hitze in das O,N-Diacetylderivat (XIII) übergeht (Kp.<sub>3</sub> 168° C,  $n_D^{22}$  1,5164 [etwas unscharf]), wird dieses anschließend mit 2n-Salzsäure verseift. Man erhält so ausschließlich Pseudoephedrin, wie dies in gleicher Weise von der Verseifung des N-Acetyl-pseudoephedrins bekannt ist (Pfanzen und Müller<sup>3</sup>). Wenn man unter gleichen Reaktionsbedingungen das O,N-Diacetylderivat des Ephedrins herstellt, so erhält man z. B. aus 18,5 g Ephedrinbase 10,9 g eines Sirups von Kp.<sub>3</sub> 166° C,  $n_D^{22} = 1,5160$  (unscharf!) (XIV), der nach Verseifung mit 2n-Salzsäure ein Rohprodukt vom Schmelzbereich 150—157° C ergibt, welches sich nach Auftrennung über die Oxalate als Gemisch aus etwa einem Teil Ephedrin (erythro-Form) und etwa 8 Teilen Pseudoephedrin (threo-Form) erweist. Diese Tatsache läßt die Vermutung zu, daß bei der O,N-Diacetylierung des Ephedrins unter den gleichen Versuchsbedingungen wie beim Pseudoephedrin ein Teil des Ephedrins keine Waldensche Umkehr erleidet, da bei der Verseifung ein Teil unverändertes Ephedrin zurückerhalten wird, während die Verseifung der O,N-Diacetylverbindung (XIII) aus Pseudoephedrin keine Spur Ephedrin ergibt. Da ein weiterer Versuch, bei welchem die Kochzeit nach dem Versetzen mit Acetanhydrid von 15 auf 45 Minuten erhöht wurde, ebenfalls eine mit dem O,N-Diacetyl-pseudoephedrin im Hinblick auf Siedepunkt und Brechungsindex identische Substanz ergab und deren Verseifungsprodukt auch aus Ephedrin/Pseudoephedrin = ~ 1 : 8 bestand, muß angenommen werden, daß eine vollständige Umlagerung vom Ephedrin her unter den beschriebenen Reaktionsbedingungen nicht zu erreichen ist. Die Existenz eines O,N-Diacetyl-ephedrins ist daher nicht ausgeschlossen. Entsprechende Untersuchungen sind im Gange\*).

Die geschilderten Reaktionszusammenhänge sind im Formelbild 1 nochmals zur besseren Übersicht zusammengefaßt.

\*) Es konnte inzwischen festgestellt werden, daß bei der Diacetylierung des Ephedrins unter den beschriebenen Bedingungen keine bzw. nur geringfügige Walden'sche Umkehr stattfindet, da die alkalische Verseifung von XIV fast ausschließlich Ephedrin (erythro) ergibt, während bei der sauren Verseifung die threo-Form stark überwiegt. Entsprechend diacetyliertes Pseudoephedrin gibt sowohl bei saurer als auch bei alkalischer Verseifung ausschließlich die threo-Form (Pseudoephedrin).

Es wurde nun weiterhin untersucht, wie sich bei derartigen Umlagerungsreaktionen die Verhältnisse am 2. optisch-aktiven Kohlenstoffatom des Moleküls gestalten. Zu diesem Zweck wurde das links-Pseudoephedrinchlorhydrat ( $\alpha_D^{20} = -58,6^\circ$ ,  $c = 8$ ) vom Schmelzpt.  $181-183^\circ\text{C}$  (XV), das nach aus der Literatur bekannten Verfahren durch optische Spaltung des racemischen Pseudoephedrins gewonnen wurde (Nagai und Kanao<sup>13</sup>), mit Thionylechlorid behandelt. Es wurden dabei aus 16 g links-Pseudoephedrin-chlorhydrat 14,8 g eines Rohproduktes vom Schmelzpt.  $182-192^\circ\text{C}$  erhalten, das nach Umkristallisation bei  $189-193^\circ\text{C}$  schmolz. Es ist dies das links-threo-1-Phenyl-1-chlor-2-methylaminopropan-chlorhydrat (XVI). Dies wurde in der oben beschriebenen Weise ohne Isolierung von Zwischenstufen in Ephedrin-chlorhydrat überführt. Es wurden dabei aus 10 g der links-1-Chlor-Verbindung 8 g Rohprodukt vom Schmp.-Bereich  $193-203^\circ\text{C}$  erhalten, die nach Umkristallisation aus n-Propanol bei  $214-215^\circ\text{C}$  schmolzen, dem Schmelzpt. der optisch-aktiven Isomeren des Ephedrins. Diese Substanz zeigte eine Drehung von  $\alpha_D^{15} = +34,4^\circ$  ( $c = 5$ ). Es handelt sich also um d-Ephedrin-chlorhydrat (XVII). Die bei der Umkristallisation aus n-Propanol angefallene Mutterlauge wurde eingedampft und der kristalline Rückstand aus n-Propanol umkristallisiert, wobei 1 g Substanz vom Schmelzpt.  $160-165^\circ\text{C}$  erhalten wurde. Diese zeigte im Mischschmelzpt. mit d,l-Pseudoephedrin-chlorhydrat einen Wert von  $145-158^\circ\text{C}$  und eine Drehung von  $\alpha_D^{15} = -21,7^\circ$  ( $c = \sim 5$ ). Es wurde eine Trennung über die Oxalate ausgeführt, wobei  $\sim 0,1$  g vom Schmelzpt.  $213-215^\circ\text{C}$  und Rechtsdrehung erhalten wurde, d. h. d-Ephedrin und  $\sim 0,4$  g einer freien Base vom Schmelzpt.  $117-120^\circ\text{C}$  mit Linksdrehung. Letztere Substanz ist links-Pseudoephedrinbase (XVIII) (Schmelzpt. nach Nagai und Kanao  $118-118,5^\circ\text{C}$ ).

Es wurde also bei der Umlagerung von links-threo-1-Phenyl-1-chlor-2-methylaminopropan über das Acetylierungsprodukt d-Ephedrin neben einer sehr geringen Menge l-Pseudoephedrin gebildet. Schließlich wurde untersucht, ob sich auch kernsubstituierte Pseudoephedrinderivate in gleicher Weise bei der Umlagerung verhalten. Zu diesem Zweck wurde 1-Chlor-N-acetyl-pseudoephedrin nitriert. Es bildete sich das threo-1-(p-Nitro-phenyl)-1-chlor-2-N-acetyl-methylaminopropan (XIX) vom Schmelzpt.  $150-152^\circ\text{C}$  (Z). Erhitzt man diese Verbindung mit 2n-Salzsäure 1 Stunde unter Rückfluß, so scheiden sich, ausgehend von 5 g, 4,3 g Substanz aus der klaren Lösung aus, die bei  $265-270^\circ\text{C}$  (Z) schmelzen und nach der Elementaranalyse p-Nitro-ephedrin-chlorhydrat (XX) sind. Die Umwandlung der kernsubstituierten Pseudoephedrinderivate führt also in gleicher Weise wie beim nichtsubstituierten Pseudoephedrin zum entsprechenden Ephedrinderivat (erythro-Reihe). Man kann auch hier ein Zwischenprodukt isolieren, indem man das threo-1-(p-Nitrophenyl)-1-chlor-2-N-acetyl-methylaminopropan (XIX) zunächst mit wäßrigem Alkohol erhitzt, wobei die Aufschlammung in kurzer Zeit klar wird (Umlagerung threo  $\rightarrow$  erythro) und sich, ausgehend von 5 g, aus der Lösung 4,9 g nadelförmige Kristalle vom Schmelzpt.  $220-225^\circ\text{C}$  (Z.) abscheiden, die nach der Elementaranalyse erythro-1-(p-Nitro-phenyl)-1-O-acetyl-2-methylaminopropan-chlorhydrat (XXI) darstellen.

<sup>13</sup>) Nagai und Kanao, Liebigs Ann. Chem. 470, 167 (1929).

Zur weiteren Identifizierung dieses Zwischenproduktes wurde O-Acetyl-ephedrin-HCl vom Schmelzp. 213—215° C (V), das durch Umlagerung aus 1-Chlor-N-acetyl-pseudoephedrin (IV) mit wäßrigem Alkohol gewonnen war, nitriert. Die so erhaltene Verbindung (XXII) zeigte mit dem aus der Umlagerung gewonnenen erythro-1-(p-Nitro-phenyl)-1-O-acetyl-2-methylaminopropan-chlorhydrat keine Schmelzpunktsdepression und ließ sich durch Verseifung mit 2n-Salzsäure ebenfalls in p-Nitro-ephedrin-chlorhydrat (XX) zurückverwandeln.

Aus 2,3 g p-Nitro-ephedrin-chlorhydrat wurde durch oxydativen Abbau mit verdünnter Chromschwefelsäure 1,3 g p-Nitrobenzoesäure (XXIII) erhalten, was die p-Stellung der Nitrogruppe auch in den entsprechenden Ephedrin- bzw. Pseudoephedrin-Derivaten beweist.

Es ist übrigens interessant, daß sich im Gegensatz zu dem nicht kernsubstituierten Pseudoephedrin bzw. Ephedrin sowohl das p-Nitro-pseudoephedrin (XXIV) wie auch das p-Nitro-ephedrin weder mit Thionylchlorid noch mit Phosphortrichlorid umsetzen ließ. Trotz energischer Reaktionsbedingungen wurde in allen Fällen das unveränderte Ausgangsmaterial zurückgewonnen. Auch das aus dem p-Nitropseudoephedrin durch katalytische Hydrierung gewonnene p-Amino-pseudoephedrin-dichlorhydrat (XXV) vom Schmelzp. 152—154° C ließ sich unter diesen Bedingungen nicht in Reaktion bringen.

### III.

Nachdem in den vorstehend geschilderten Untersuchungen die wechselweise Überführung des Ephedrins in Pseudoephedrin und umgekehrt nach einfachen Verfahren ermöglicht wurde, erschien es von Interesse, auch die entsprechenden Verhältnisse in der Nor-Reihe zu untersuchen, so beim Nor-Ephedrin (XXVI) bzw. Pseudonorephedrin (XXVII). Zunächst wurde die Umsetzung von Norephedrin und Pseudonorephedrin mit Thionylchlorid ausgeführt, die zu identischen 1-Chlor-Verbindungen (XXVIIIa und b) führte mit einem Schmelzp. von 196—199° C (Z.) (Mischschmelzp. keine Depression). Die Verseifung dieses sowohl aus Norephedrin wie auch aus Pseudonorephedrin erhaltenen 1-Phenyl-1-chlor-2-aminopropans mit 2n-Salzsäure in der Siedehitze ergab zu über 80% ein Reaktionsprodukt, das sich nach fraktionierter Kristallisation als aus 7—9 Teilen Pseudonorephedrin neben einem Teil Norephedrin bestehend erwies. Da sich die kleine Menge Norephedrin durch fraktionierte Kristallisation abtrennen läßt, wurde hier ein einfaches Verfahren gefunden, um Norephedrin in Pseudonorephedrin zu überführen, während es bisher notwendig war, das Acylierungsprodukt des Norephedrins mit Hilfe von Thionylchlorid zunächst in das Oxazolinderivat zu überführen und dieses durch Verseifung in Pseudonorephedrin umzuwandeln (*Pflanz und Müller*<sup>3</sup>). Vergleicht man dieses Ergebnis mit der Verseifung der entsprechenden 1-Chlor-Derivate der Ephedrin/Pseudoephedrinreihe, so kann man feststellen, daß hier die Umwandlung in die Pseudo-Verbindungen (threo-Form) wesentlich ausschließlicher erfolgt als bei den Ephedrin-Derivaten.

Es wurde nun die aus Norephedrin bzw. Pseudonorephedrin erhaltene identische threo-1-Chlor-Verbindung mit Essigsäureanhydrid in wäßriger Lösung in Gegen-

wart von Natriumbikarbonat acetyliert. Hierbei wurden identische 1-Chlor-N-acetyl-Verbindungen vom Schmelzp. 140—142° C erhalten, die aus Analogiegründen das threo-1-Phenyl-1-chlor-2-N-acetyl-aminopropan (XXIX) darstellen dürften. Wenn man diese Verbindung mit 2n-Salzsäure in der Siedehitze verseift, so erhält man in über 85%iger Ausbeute ein Produkt vom Schmelzbereich 140—160° C, das sich durch fraktionierte Kristallisation in Norephedrin und Pseudonorephedrin im Verhältnis 2 : 1 auftrennen läßt. Es liegen hier also andere Verhältnisse vor als in der Ephedrin/Pseudoephedrinreihe, da dort die 1-Chlor-N-acetylverbindung bei saurer Verseifung praktisch ausschließlich die erythro-Form bildet, während hier erythro- zu threo-Form sich wie 2 : 1 verhalten. Es war nun interessant, zu untersuchen, ob sich auch hier Zwischenprodukte fassen lassen, da das unterschiedliche Ergebnis in beiden Verbindungsreihen auch darauf beruhen konnte, daß der Verseifungsvorgang in der Nor-Reihe schneller abläuft als die Umlagerung. Es wurde deshalb das threo-1-Phenyl-1-chlor-2-N-acetyl-aminopropan in wäßrigem Alkohol drei Stunden unter Rückfluß gekocht und dabei aus 2,5 g 2 g eines Produktes vom Schmelzp. 180—194° C erhalten, das nach Umkristallisation bei 184—186° C (Z.) schmolz. Der Mischschmelzp. mit Norephedrin-chlorhydrat lag bei 160—175° C. Die Verbindung erwies sich analog wie in der Ephedrin/Pseudoephedrinreihe nach der Elementaranalyse als das Chlorhydrat des O-Acetyl-Derivats (XXX). Es ergab bei anschließender saurer Verseifung mit 2n-Salzsäure in der Siedehitze ausschließlich eine Verbindung vom Schmelzp. 189—192° C, deren Mischschmelzp. mit Norephedrin-chlorhydrat bei 188—191° C lag (erythro-Form). Demnach ist auch das O-Acetyl-Derivat vom Schmelzp. 184—186° C (Z.) als erythro-1-Phenyl-1-O-acetyl-2-amino-propan-chlorhydrat festgelegt. Es hat sich also in der Tat bestätigt, daß in der Nor-Reihe im Gegensatz zur regulären Reihe der Verseifungsvorgang schneller abläuft als die Umlagerung, da, wenn man, wie hier geschehen, zunächst nur umlagert (Wasser + Alkohol) und anschließend erst verseift, ausschließlich die erythro-Form erhalten wird entsprechend den Verhältnissen in der Ephedrin/Pseudoephedrinreihe, während bei unmittelbarer saurer Verseifung ein Gemisch von erythro- und threo-Form auftritt. Es gelingt also auch in der Nor-Reihe, allerdings durch getrennte Umlagerung und anschließende Verseifung, Pseudonorephedrin ausschließlich in Norephedrin zu überführen (threo→erythro).

Es war nun schließlich von Interesse festzustellen, wie der Reaktionsablauf aussieht, wenn man, wie oben beim Ephedrin/Pseudoephedrin geschildert, die Nor-Verbindung zunächst acetyliert und anschließend mit Thionylchlorid behandelt. Für die erythro-Reihe ist dieser Reaktionsablauf bereits bekannt, da, wie oben bereits erwähnt<sup>3)</sup>, Norephedrin-chlorhydrat bei der Acetylierung mit Essigsäureanhydrid in wäßriger Lösung in Gegenwart von Natriumbikarbonat N-Acetyl-norephedrin (XXXI) vom Schmelzp. 135° C bildet, das beim Umsatz mit Thionylchlorid unter Wasserabspaltung über das Oxazolin-Derivat (XXXII) bei anschließender Verseifung mit 2n-Salzsäure ausschließlich in Pseudonorephedrin (threo-Form) übergeht.

Acetyliert man unter gleichen Bedingungen Pseudonorephedrin, so erhält man

eine kristalline Substanz vom Schmelzp. 98—100° C, N-Acetyl-pseudonorephedrin (XXXIII), die sich ebenfalls mit Thionylchlorid umsetzen und bei anschließender Verseifung der Reaktionsmischung mit 2n-Salzsäure in ein Reaktionsgemisch vom Schmelzp. 140—155° C überführen läßt. Durch fraktionierte Kristallisation läßt sich dieses auftrennen und feststellen, daß hier Norephedrin zu Pseudonorephedrin im Verhältnis 1 : 2 gebildet wird. Während also die Umlagerung der erythro-Formen durch Acetylierung und anschließende Behandlung mit Thionylchlorid bei der Verseifung sowohl in der Ephedrin- wie auch in der Norephedrin-Reihe ausschließlich zur threo-Form führt (Pseudoephedrin bzw. Pseudonorephedrin), verläuft die Reaktion in der threo-Reihe unterschiedlich, da bei der Umlagerung des Pseudoephedrins auf diesem Wege ein Gemisch erythro : threo-Form wie 3 : 2, beim Pseudonorephedrin hingegen im Verhältnis 1 : 2 erhalten wird.

Die Reaktionszusammenhänge sind im Formelbild 2 nochmals zur besseren Übersicht zusammengefaßt.

#### IV.

Über den Reaktionsmechanismus bei der Umlagerung von acylierten Derivaten der Phenylaminopropanole sind von verschiedenen Autoren Betrachtungen angestellt worden. Aus den vorstehend geschilderten Untersuchungen der Halogenacyl-Derivate der Phenylpropanolamine dürfte zumindest hervorgehen, daß das Postulat von *Fodor*<sup>14)</sup> für acylierte Aminoalkohole, wonach die Pseudoverbindungen ihre Konfiguration erhalten, erythro-Verbindungen dagegen Umlagerungen erleiden, bei Betrachtung der Halogenderivate nicht zu halten ist, da hier reversible Umwandlungen in jeder Richtung von uns verwirklicht wurden. Es ist nach den vorstehenden Untersuchungen doch erstmalig ermöglicht worden, sowohl Ephedrin in Pseudoephedrin und umgekehrt als auch Norephedrin in Pseudonorephedrin und umgekehrt praktisch ausschließlich zu überführen.

Daß bei bestimmten Reaktionsabläufen, besonders in der Nor-Reihe, auch Gemische der erythro- und threo-Formen auftreten, dürfte zum Teil seine Begründung darin finden, daß nach *Close*<sup>8)</sup> die Energiedifferenzen in der Norephedrin-Reihe geringer sind als in der Ephedrin-Reihe infolge des hindernden Einflusses der Methylgruppe am Stickstoff und dadurch in der Nor-Reihe ein leichter Übergang der verschiedenen Formen ineinander ermöglicht ist. Es werden aber auch hier die relativen Reaktionsgeschwindigkeiten der Umlagerungs- und Verseifungsreaktionen eine erhebliche Rolle spielen, wie dies von uns beim threo-1-Phenyl-1-chlor-2-N-acetylaminopropan in der oben geschilderten Weise bewiesen werden konnte. Die größte Wahrscheinlichkeit hinsichtlich des Reaktionsmechanismus dürften auch für die von uns untersuchten Umlagerungsreaktionen ähnliche Formulierungen haben, wie sie von *Welsh*<sup>7)</sup> für die Umlagerung bzw. Nichtumlagerung der Acylderivate formuliert wurden (N → O- und O → N-Wanderungen).

Man könnte sich vorstellen, daß der gegenüber den 1-Oxy-Verbindungen teilweise unterschiedliche Umlagerungsverlauf der 1-Chlor-Verbindungen auch durch Faktoren der Raumerfüllung des Substituenten im Molekül mit bedingt ist. Es

<sup>14)</sup> *Fodor*, Mh. Chem. 33, 1146 (1952).

wäre z. B. daran zu denken, daß durch Ersatz der Oxygruppe durch Chlor in den cis-Verbindungen eine Verdrehung der C-N-Gruppierung gegen die C-Cl-Gruppierung um die C-C-Achse erfolgt, so daß die Acylwanderung vom Stickstoff am C2 an den Sauerstoff (in Anwesenheit von Wasser) am C1 unter gleichzeitiger Wanderung des Cl als HCl an den Stickstoff dadurch erleichtert wird, daß die CH-Bindung am C1 durch die durch das Halogen bedingte Drehung der C-C-Achse der Azetylgruppe am Stickstoff genähert wird, so daß sozusagen von der Rückseite her eine Anlagerung am C1 erfolgen könnte ("back side approach" nach *Welsh*<sup>15</sup>). Bei der Kompliziertheit und dem unterschiedlichen Reaktionsablauf der geschilderten Umlagerungsreaktionen dürfte es jedoch vorläufig unmöglich sein, genauere Aussagen über den wirklichen Reaktionsmechanismus zu machen.

### Beschreibung der Versuche

(Soweit nicht das Vorliegen optisch aktiver Substanzen besonders erwähnt ist, handelt es sich durchweg um Racemate.)

#### 1-Chlor-pseudoephedrin · HCl (II)

38,9 g Pseudoephedrin · HCl werden portionsweise in 116,7 ccm eisgekühltes Thionylchlorid eingetragen. Nach beendetem Eintragen 15 Min. bei 45° ausreagieren lassen. Danach im guten Vakuum das Thionylchlorid weitgehendst abdestillieren. Der Salzurückstand wird mit 196 ccm tiefgekühltem Aceton aufgenommen, gut durchgerührt, nach mehrstündigem Stehen im Eisschrank abgesaugt, mit Aceton ausgewaschen und bei 105° getrocknet. Aus der Mutterlage lassen sich weitere Fraktionen gewinnen.

1. Fraktion	15,5 g	Fp. 179/184°
2. Fraktion	15,3 g	Fp. 170/178°
3. Fraktion	7,1 g	Fp. 160/174°
	37,9 g	Roh-Substanz

Diese wird aus n-Propanol umkristallisiert. Man erhält Kristalle vom Fp. 181/183°.

$C_{10}H_{15}ClN$ (220,15)	Ber.: C 54,55	H 6,87 <sup>15</sup>
	Gef.: » 54,04	» 6,89
	» 54,39	» 7,04

Verseifung: 5 g (II) + 25 ccm 2n-HCl werden unter Rückfluß 3 Std. gekocht. Es wird anschließend im Vakuum eingeengt und 2 mal mit Aceton zur Trockne gebracht. Der kristalline Rückstand wird in Aceton aufgenommen, nach mehrstündigem Stehen im Eisschrank abgesaugt und mit Aceton gewaschen. Trocknen im Trockenschrank bei 105°

= 4,2 g Substanz Fp. ~ 146/154°

3 g dieser Substanz werden in 20 ccm Wasser gelöst und zum Sieden erhitzt. Nun fügt man eine heiße Lösung von 3 g Kaliumoxalat in 10 ccm H<sub>2</sub>O hinzu. Durch Reiben mit einem Glasstab scheidet sich aus der abgekühlten Lösung das Ephedrinoxalat krist. aus. Nach 3stündigem Stehen im Eisbad wird abgesaugt, mit wenig Eiswasser nachgewaschen und scharf abgepreßt.

Das Filtrat wird mit KOH alkalisch gemacht. Die Pseudoephedrinbase scheidet sich ab und wird abgesaugt, gewaschen und im Vakuum getrocknet.

= 1,6 g Substanz Fp. 118/119°

Misch-Fp. (+ Pseudoephedrinbase) = 118/119°

<sup>15</sup>) Die Analysen wurden im Analyt. Labor des VEB Fahlberg-List (Leiter: Dr. G. Reipprich) ausgeführt.

Das Ephedrinooxalat wird in wenig  $H_2O$  aufgeschlämmt, mit verdünnter  $HCl$  im geringen Überschuß gelöst und mit  $KOH$  die Base freigesetzt. Nach dem Ausschütteln mit Äther und Trocknen des Extrakts Gewinnung des Ephedrin ·  $HCl$ , entweder durch Fällung mit gasförmiger  $HCl$  oder Vakuum eindampfung mit geringem Überschuß an alkoholischer  $HCl$ .

$$= 0,5 \text{ g Substanz Fp. } 183/186^\circ$$

$$\text{Misch-Fp. (+ Ephedrin · HCl)} = 185/187^\circ$$

#### 1-Chlor-N-acetyl-pseudoephedrin (IV)<sup>16)</sup>

25 g 1-Chlor-pseudoephedrin ·  $HCl$  (II) werden unter schnellem Rühren in 125 ccm Wasser gelöst und nach Herunterkühlen im Eiswasserbad mit 25 ccm Acetanhydrid versetzt. Portionsweise werden nun 60 g Natriumbicarbonat hinzugefügt. Nach beendetem Eintragen wird das Kühlbad entfernt, der Gefäßinhalt mit etwas dest. Wasser verdünnt und 1 Std. bei Zimmertemperatur nachgerührt. Die dünnflüssige Masse wird mit Essigester erschöpfend ausgeschüttelt, derselbe getrocknet und im guten Vakuum bei möglichst tiefer Temperatur eingeengt. Bei beginnender Kristallausscheidung Destillation unterbrochen und in den Eisschrank zur Kristallisation abgestellt. Kristalle abgesaugt, mit wenig Äther nachgewaschen, im Vakuum getrocknet.

$$\begin{array}{l} 1. \text{ Fraktion } 14,0 \text{ g Fp. } 101/103^\circ \\ 2. \text{ Fraktion } 11,0 \text{ g Fp. } 101/103^\circ \\ \hline 25,0 \text{ g Roh-Substanz} \end{array}$$

Der Fp. ändert sich beim Umkristallisieren aus Essigester nicht mehr.

$$\begin{array}{l} C_{12}H_{16}NOCl \text{ (225,72)} \quad \text{Ber.: C } 63,85 \quad H \text{ } 7,18 \quad N \text{ } 6,21 \quad Cl \text{ } 15,7 \\ \text{Gef.: } \gg 64,23 \quad \gg 7,17 \quad \gg 5,94 \quad \gg 15,6 \\ \quad \quad \quad \gg 64,23 \quad \gg 7,31 \quad \gg 6,11 \quad \gg 15,6 \end{array}$$

Umlagerung und Verseifung: 5 g (IV) werden mit 25 ccm 2n- $HCl$  1 Std. unter Rückfluß gekocht und anschließend im Vakuum eingeengt. Nach 2maligem Eindampfen mit Aceton wird der Rückstand in Aceton aufgenommen und nach 2—3stündigem Stehen im Eisschrank abgesaugt, mit Aceton gewaschen und getrocknet.

$$= 4,4 \text{ g Substanz Fp. } 185/187^\circ$$

$$\text{Misch-Fp. (+ Ephedrin · HCl)} 186/188^\circ$$

#### O-Acetyl-ephedrin · $HCl$ (V)

5 g 1-Chlor-N-acetyl-pseudoephedrin (IV) werden in 20 ccm 96%igem Alkohol + 4 ccm Wasser aufgeschlämmt und 1 Std. unter Rückfluß gekocht. Anschließend mehrstündiges Stehen im Eisschrank. Die ausgeschiedenen Kristalle werden abgesaugt, mit wenig Aceton gewaschen und bei  $105^\circ$  getrocknet.

$$= 4,5 \text{ g Fp. } 207/208^\circ \text{ (Z).}$$

Aus wäßrigem Alkohol umkristallisiert Fp. = 213/215 Z.

$$\begin{array}{l} C_{12}H_{18}O_2NCl \text{ (243,73)} \quad \text{Ber.: C } 59,13 \quad H \text{ } 7,44 \quad N \text{ } 5,75 \\ \text{Gef.: } \gg 58,98 \quad \gg 7,30 \quad \gg 5,65 \\ \quad \quad \quad \gg 58,71 \quad \gg 7,17 \quad \gg 5,61 \end{array}$$

Verseifung: 3 g (V) werden mit 20 ccm 2n- $HCl$   $\frac{1}{2}$  Std. unter Rückfluß gekocht. Aufarbeitung wie unter (II) beschrieben.

$$= 2,5 \text{ g Substanz Fp. } 186/188^\circ$$

$$\text{Misch-Fp. (+ Ephedrin · HCl)} 186/188^\circ$$

#### N-Acetyl-pseudoephedrin (VII) Fp. 92/94<sup>3)</sup> Darstellung:<sup>3)</sup>

Chlorierung und Verseifung: 12 g (VII) werden in ein eisgekühltes Gemisch von 24 ccm Thionylchlorid + 24 ccm Chloroform unter Rühren eingetragen. Nach beendetem Ein-

<sup>16)</sup> Unter Mitarbeit von H. O. K. Müller.

tragen wird  $\frac{1}{2}$  Std. bei Zimmertemperatur nachgerührt und anschließend 150 ccm  $H_2O$  eingetropt. Nach 1stündigem Kochen werden in der üblichen Weise die Chlorhydrate gewonnen.

= 10,4 g Substanz Fp. 160/170°

Durch Oxalattrennung ließen sich daraus erhalten:

6,4 g Ephedrin · HCl Fp. 186/188°

Misch-Fp. (+ Ephedrin · HCl) 186/188°

3,4 g Pseudoephedrinbase Fp. 118/119°

### N-Acetyl-ephedrin (IX)

25 g Ephedrinbase werden in 150 ccm Wasser suspendiert und im Eiswasserbad heruntergekühlt. Unter schnellem Rühren werden 28,5 ccm Acetanhydrid langsam eingetropt. Anschließend werden in kleinen Anteilen 60 g Natriumbicarbonat hinzugefügt. Das Kühlbad wird aufgehoben und 1 Std. bei Zimmertemperatur nachgerührt. Danach wird mit Essigester extrahiert, der Essigesterextrakt getrocknet und im Vakuum eingengt. Man erhält so einen leicht braunen Sirup. Durch Anreiben mit Wasser lassen sich daraus 16 g kristalline Substanz vom Fp. 76/79° gewinnen, die aus Wasser umkristallisiert einen Fp. von 78/81° zeigen.

$C_{12}H_{17}NO_2$ (207,27)	Ber.: C 69,53	H 8,27	N 6,76
	Gef.: > 69,66	> 8,17	> 6,44
		> 69,58	> 8,24
			> 6,51

HCl-Addukt: 1 g (IX) werden in 20 ccm abs. Äther gelöst. Unter Eiskühlung Einleitung eines mäßigen HCl-Stromes (trocken!) bis zur Sättigung. Das HCl-Addukt scheidet sich schmierig aus, wird aber nach 12stündigem Stehen bei Zimmertemperatur fest. Die Kristalle werden abgesaugt, mit wenig abs. Äther gewaschen und im guten Vakuum getrocknet.

= 1,2 g Substanz Fp. 112/114°

(Bei 114° schmilzt alles klar zusammen; die Schmelze wird dann wieder trübe und schmilzt gegen 180° unter Gasbildung klar.)

Umlagerung in (V): 0,5 g Addukt (Fp. 112/114°) werden in 2,5 ccm Alkohol gelöst und 30 Min. unter Rückfluß gekocht. Im Eisschrank scheiden sich nach kurzem Stehen Kristalle ab, die abgesaugt, mit Aceton gewaschen und bei 105° getrocknet werden.

= 0,4 g Substanz Fp. 207/210° (Z.)

Misch-Fp. (+ „V“) 212/214° (Z.)

Chlorierung und Verseifung: 5 g (IX) werden in 20 ccm eisgekühltes Thionylchlorid unter Rühren eingetragen. Anschließend wird auf + 40° erwärmt und diese Temperatur 15 Min. gehalten. Die helle, klare Lösung wird im Vakuum eingengt. Der sirupöse Rückstand wird in 25 ccm 2n-HCl gelöst und 1 Std. unter Rückfluß gekocht. Nach Einengung im Vakuum wird 2 mal mit Aceton zur Trockne gebracht, in Aceton aufgenommen und in den Eisschrank gestellt. Die ausgeschiedenen Kristalle werden abgesaugt, mit Aceton gewaschen und bei 105° getrocknet.

= 4,8 g Substanz Fp. 162/164°

Misch-Fp. (+ Pseudoephedrin · HCl) 162/164°

### 1-Chlor-N-benzoyl-pseudoephedrin (XI)

16,6 g 1-Chlor-pseudoephedrinbase werden in 200 ccm Äther gelöst und unter Rühren mit 17 g Natriumbicarbonat versetzt. Unter Eiswasserkühlung werden nun 10,5 ccm Benzoylchlorid eingetropt. Das Eisbad wird aufgehoben und noch einige Stunden nachgerührt. Nach 48stündigem Stehen, wobei der Kolben des öfteren umgeschüttelt wird, Absaugen des Salzurückstandes und Einengen des Äthers im Vakuum. Nach dem Stehen im Eisschrank scheiden sich Kristalle aus, die nach dem Absaugen mit Petroläther gewaschen und im Vakuum getrocknet werden.

= 19,5 g Rohsubstanz Fp. 95/98°.

Nach dem Umkristallisieren aus Benzol/Petroläther Fp. 98/99°.

$C_{17}H_{19}ONCl$ (287,8)	Ber.: C 70,94	H 6,30	N 4,87
	Gef.: > 70,67	> 6,18	> 4,78
	> 70,46	> 6,23	> 4,87

#### O-Benzoyl-ephedrin · HCl (XII)

5 g N-Benzoyl-1-chlor-pseudoephedrin (XI) werden in 25 ccm 2n-HCl aufgeschlämmt und 1 Std. unter Rückfluß gekocht. Die schwerlösliche Substanz schmilzt, emulgiert mit der Salzsäure und die Lösung wird nach 5—10 Min. Kochdauer plötzlich klar. Die klare Lösung wird im Vakuum eingeeengt und der Rückstand mit Aceton aufgenommen. Im Eisschrank findet bald Kristallabscheidung statt. Diese werden abgesaugt, mit Aceton gewaschen und bei 105° getrocknet.

= 4,3 g Substanz Fp. 187/189°  
Misch-Fp. (+ Ephedrin · HCl) = 165/175°.

Das Filtrat enthielt nur eine Spur Benzoesäure. Es fand also keine Verseifung statt.

Verseifung: 3 g (XII) werden mit 10 ccm  $H_2O$  + 10 ccm HCl (1,19) 2 Std. unter Rückfluß gekocht. Anschließend wird im Vakuum eingeeengt und 2mal mit Aceton zur Trockne gebracht. Rückstand in Aceton aufnehmen und in den Eisschrank zur Kristallisation stellen. Nach mehrstündigem Stehen werden die Kristalle abgesaugt, gut mit Aceton gewaschen und getrocknet.

= 1,1 g Substanz Fp. 186/188°  
Misch-Fp. (+ Ephedrin · HCl) 186/188°.

(Aus dem Filtrat läßt sich ~ 1 g Benzoesäure abscheiden.)

#### O,N-Diacetyl-pseudoephedrin (XIII)<sup>16</sup>

20 g Pseudoephedrinbase werden in 80 ccm Benzol und 29,2 ccm Pyridin aufgeschlämmt. Unter Umschwenken werden langsam 28,8 ccm Acetanhydrid zugetropft. Unter Erwärmung auf etwa 60° geht die Base in Lösung. Nach Stehen über Nacht wird 15 Min. unter Rückfluß gekocht und nach dem Erkalten 2mal mit je 80 ccm Wasser ausgeschüttelt. Die benzolische Schicht wird getrocknet und im guten Vakuum eingeeengt. Der erhaltene Sirup wird im Vakuum destilliert. Der Hauptlauf (15 g) geht bei 3 Torr bei 168° über.  $n_D^{22} = 1,5164$  (Trennungslinie leicht unscharf!). Die Substanz kristallisiert auch bei längerem Stehen im Eisschrank nicht.

$C_{14}H_{19}O_3N$ (249,30)	Ber.: C 67,45	H 7,68	$CH_3CO$ — 34,5
	Gef.: > 67,21	> 7,53	> 32,0
	> 66,76	> 7,47	> 31,4

Verseifung: 5 g (XIII) werden mit 25 ccm 2n-HCl 1 Std. unter Rückfluß gekocht und aufgearbeitet, wie in den vorhergehenden Beispielen beschrieben.

= 4,0 g Substanz Fp. 160/163°  
Misch-Fp. (+ Pseudoephedrin · HCl) 161/164°.

Oxalattrennung. 3 g Substanz geben keine Ephedrinoxalat-Ausscheidung!  
Substanz aus n-Propanol umkristallisiert: Fp. 162/165°.

#### O,N-Diacetyl-pseudoephedrin bzw. -ephedrin (XIV)

Ausführung wie bei (XIII) unter Verwendung von Ephedrinbase. Hauptlauf Kp.<sub>3</sub> 166°,  $n_D^{22} = 1,5160$  (unscharf!).

$C_{14}H_{19}O_3N$ (249,30)	Ber.: C 67,45	H 7,68	N 5,62
	Gef.: > 67,17	> 7,66	> 5,69
	> 67,26	> 7,60	> 5,85

Verseifung: Durchführung wie unter „XIII“ beschrieben.

= 3,8 g Substanz Fp. 150/157°

Oxalattrennung. 3 g ergaben 0,3 g Substanz Fp. 182/185°.

Misch-Fp. (+ Ephedrin · HCl) 183/186°  
 2,0 g Substanz Fp. 118/119°.

links-1-Chlor-pseudoephedrin · HCl (XVI)

16 g links-Pseudoephedrin · HCl werden in der üblichen Weise wie unter „II“ beschrieben chloriert.

Rohausbeute 14,8 g, Fp. = 182/192°. Nach dem Umkristallisieren aus n-Propanol Fp. 192/194°.

$C_{10}H_{15}NCl$  (220,15) Ber.: C 54,55 H 6,87 N 6,36  
 Gef.: > 54,84 > 6,88 > 6,26  
 > 54,54 > 6,93 > 6,44

$\alpha_D^{20} = -86,5^\circ$  (c = 5).

Umlagerung: 10 g (XIV) werden in 50 ccm  $H_2O$  gelöst, im Eiswasserbad gekühlt und mit 10 ccm Acetanhydrid versetzt. In Anteilen werden 24 g Natriumbicarbonat zugefügt und nach beendetem Eintragen 1 Std. bei Zimmertemperatur nachgerührt. Anschließend werden etwa 45 ccm HCl (1,19) eingetropft und 45 Min. gekocht. Die erkaltete Lösung wird alkalisch gemacht und die Base mit Äther extrahiert. Die Gewinnung der Chlorhydrate erfolgt in der üblichen Weise.

= 8,0 g Substanz Fp. 193/203°.

Aus n-Propanol umkristallisiert = 5 g Substanz Fp. 214/215°.  $\alpha_D^{15} = +34,4$  (c = 5).

p-Nitro-pseudoephedrin · HCl (XXIV)<sup>16)</sup>

5 g O,N-Diacetyl-pseudoephedrin (XIII) werden langsam in 40 ccm rauchender Salpetersäure (D = 1,52), welche eine Spatelspitze Amidosulfonsäure enthält und durch eine Eis-kochsalzmischung auf 0° gehalten wird, unter Rühren einlaufen gelassen. Nach beendeter Zugabe wird 1 Std. in der Eiskälte ausreagieren gelassen und anschließend auf etwa 100 g Eisstücke gegossen. Bei der Neutralisation mit Natriumbicarbonat scheidet sich das Nitrierprodukt schmierig aus. Es wird mit Essigester extrahiert, der Extrakt getrocknet und im Vakuum der Essigester abdestilliert. Es bleiben etwa 6 g sirupöser Rückstand. Dieser wird mit 50 ccm 2n-HCl 15 Min. unter Rückfluß gekocht und danach im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird 2mal mit Aceton zur Trockne gebracht und nach dem Aufnehmen in wenig Aceton in den Eisschrank zur Kristallisation gestellt. Die Kristalle werden abgesaugt, mit Aceton nachgewaschen und bei 105° getrocknet.

= 2,6 g Rohsubstanz Fp. 163/183°.

Nach dem Umkristallisieren aus Alkohol ~ 1,5 g Fp. 190/195° (Z.).

$C_{10}H_{15}N_2O_3Cl$  (246,70) Ber.: C 48,68 H 6,07 N 11,36  
 Gef.: > 48,24 > 5,86 > 11,56  
 > 48,26 > 5,98 > 11,46

threo-1-(p-Nitrophenyl)-1-chlor-2-N-acetyl-methylaminopropan (XIX)<sup>16)</sup>

11 g 1-Chlor-N-acetyl-pseudoephedrin (IV) werden durch Eintragen in rauchende Salpetersäure wie unter (XXIV) beschrieben nitriert. Nach dem Ausziehen der Nitrobase mit Essigester wird diese Lösung gut getrocknet und bei tiefen Temperaturen im Vakuum auf ein kleines Volumen eingengt. Im Eisschrank scheiden sich bald Kristalle ab, welche abgesaugt und mit wenig eiskaltem Methanol gewaschen werden.

5,2 g Rohsubstanz Fp. 145/150°.

Nach dem Umkristallisieren aus Methanol Fp. 150/152° (es muß bei niedriger Temperatur gearbeitet werden, da sonst bei Gegenwart von Wasser Umlagerung erfolgt).

$C_{12}H_{15}O_2N_2Cl$  (270,72) Ber.: C 53,24 H 5,59 N 10,35  
 Gef.: > 52,32 > 5,34 > 10,45  
 > 52,32 > 5,36 > 10,48

## p-Nitro-ephedrin · HCl (XX)

5 g p-Nitro-1-chlor-N-acetyl-pseudoephedrin (XIX) werden mit 25 ccm 2n-HCl versetzt und 1 Std. unter Rückfluß gekocht. Nach beendeter Kochung scheiden sich beim Abkühlen Kristalle aus. Nach kurzem Stehen im Kùhlschrank wird abgesaugt, mit wenig Aceton gewaschen und bei 105° getrocknet.

4,3 g Rohsubstanz Fp. 265/270° (Z.).

Durch Umkristallisieren aus 90%igem Alkohol verändert sich der Fp. nicht.

$C_{10}H_{15}O_3N_2Cl$ (246,70)	Ber.: C 48,57	H 6,13	N 11,36
	Gef.: » 48,85	» 5,93	» 11,01
	» 48,83	» 5,94	» 11,20

Oxydativer Abbau: 2,3 g (XX) + 6,8 g Kaliumbichromat + 15 ccm H<sub>2</sub>O werden unter Rùhren mit 17 ccm konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> versetzt. Anschließend wird 15 Min. unter Rückfluß gekocht. Nach beendeter Kochung wird mit 20 ccm H<sub>2</sub>O verdùnnt, gekùhlt und nach kurzem Stehen die abgeschiedenen Kristalle abgesaugt. Es wird mit H<sub>2</sub>O gewaschen und bei 105° getrocknet.

= 1,3 g Substanz Fp. 233/236° (XXIII).

Umkristallisiert Fp. 235/237° (p-Nitrobenzoesäure; Lit. Fp. 240°).

## p-Nitro-O-acetyl-ephedrin · HCl (XXI)

5 g p-Nitro-1-chlor-N-acetyl-pseudoephedrin (XIX) werden mit 20 ccm 96%igem Alkohol + 4 ccm Wasser versetzt und 1 Std. unter Rückfluß gekocht. Beim Abkühlen scheiden sich Kristalle ab. Nach dem Stehen über Nacht abgesaugt, mit Alkohol, später Aceton gewaschen und bei 105° getrocknet.

4,9 g Rohsubstanz Fp. 220/225° (Z.).

Nach dem Umkristallisieren aus wäÙrigem Alkohol schmilzt die Substanz bei 225° unter Zersetzung.

$C_{12}H_{17}N_2O_4Cl$ (288,74)	Ber.: C 49,91	H 5,94	N 9,70
	Gef.: » 50,06	» 6,01	» 9,72
	» 50,07	» 6,02	» 9,78

## p-Nitro-O-acetyl-ephedrin · HCl (XXII)

(durch direkte Nitrierung von O-Acetylephedrin · HCl gewonnen).

5 g O-Acetyl-ephedrin · HCl (V) werden portionsweise in 25 ccm eisgekùhlte, rauchende Salpetersäure, die etwas Amidosulfonsäure enthält, unter Rùhren eingetragen. Nach kurzem Nachreagieren wird auf 70 g Eis gegossen und mit Natriumbicarbonat neutralisiert. Nun wird mit KOH schwach alkalisch gemacht und mit Essigester ausgezogen. Die getrocknete Essigesterlösung wird mit alkoholischer HCl im geringen Überschuß versetzt. Nach einigem Stehen im Kùhlschrank scheiden sich Kristalle aus, die abgesaugt, mit wenig Aceton gewaschen und getrocknet werden.

2,5 g Substanz Fp. 215/220° (Z.).

Aus wäÙrigem Alkohol umkristallisiert = 1,5g. Fp. 220° (Z.).

Misch-Fp. (+ „Umlagerungssubstanz XXI“) 220° (Z.).

## p-Amino-pseudoephedrin · 2 HCl (XXV)

2,7 g p-Nitro-pseudoephedrin · HCl (XXIV) werden in 50 ccm Methanol gelöst, mit etwa 0,05 g PtO<sub>2</sub> versetzt und unter guter Kùhlung mit Wasserstoff geschüttelt. Nach beendeter H<sub>2</sub>-Aufnahme unter Stickstoff vom Pt abfiltriert, mit alkoholischer Salzsäure schwach angesäuert und im guten Vakuum eingeeengt. Zweimal mit Aceton zur Trockne gebracht. Es hinterbleibt ein Sirup, der durch Anreiben mit wenig n-Propanol kristallin wird. Nach

dem Stehen im Eisschrank abgesaugt und mit Aceton/n-Propanol gewaschen, im Vakuum getrocknet.

2,3 g Substanz Fp. 152/154°.			
C <sub>10</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> O (253,19)	Ber.: C 47,44	H 7,17	N 11,07
	Gef.: > 48,23	> 7,39	> 10,80
	> 48,12	> 7,28	> 10,89

(Beim Versuch, die Substanz durch Umkristallisieren aus Alkohol zu reinigen, wurden stets Substanzen schlechterer Qualität als die eingesetzte erhalten.)

### 1-Chlor-pseudonorephedrin · HCl (XXVIII)

40 g Norephedrin · HCl werden durch Eintragen in 120 ccm Thionylchlorid, wie unter II. beschrieben, chloriert.

= 41,0 g Rohsubstanz Fp. 195/197° (Z.).  
 Misch-Fp. (+ Chlorierungsprodukt aus  
 Pseudonorephedrin) = 195/196° (Z.).

Aus 96%igem Alkohol umkristallisiert zeigte die Substanz einen Fp. von 196/199° (Z.).

C <sub>9</sub> H <sub>13</sub> Cl <sub>2</sub> N (206,12)	Ber.: C 52,44	H 6,36	N 6,80
	Gef.: > 52,71	> 6,38	> 6,78
	> 52,78	> 6,43	> 6,90

Verseifung: Durchführung wie unter (II) beschrieben.

1. Fraktion 3,3 g Fp. 162/168°

nach Einengung im Vakuum.

2. Fraktion 0,8 g Fp. 140/160°  
4,1 g

„1. Fraktion“ aus n-Propanol umkristallisiert = 2,2 g Substanz Fp. 168/171°. Misch-Fp. (+ Pseudonorephedrin · HCl) 168/171°.

Die Mutterlauge wird zur Trockne gebracht; Rückstand gemeinsam mit „2. Fraktion“ in Alkohol gelöst und mit dem gleichen Volumen Äther versetzt. Nach 1/2 Std. werden die ausgeschiedenen Kristalle abgesaugt, mit Aceton gewaschen und getrocknet.

= 0,9 g Substanz Fp. 166/170°  
 Misch-Fp. (+ Pseudonorephedrin · HCl) 167/170°.

Aus der anfallenden Mutterlauge wurden durch fraktionierte Kristallisation noch 0,5 g Pseudonorephedrin · HCl und 0,5 g Norephedrin · HCl erhalten.

### N-Acetyl-1-chlor-pseudonorephedrin (XXIX)

15 g 1-Chlor-pseudonorephedrin · HCl (XXVIII) werden in 100 ccm Wasser gelöst, im Eiswasserbad heruntergekühlt und mit 15 ccm Acetanhydrid versetzt. Unter schnellem Rühren werden nun portionsweise 36 g Natriumbicarbonat eingetragen. Anschließend Eisbad aufheben und 1 Std. bei Zimmertemperatur nachrühren. Mit etwa 30° warmem Essigester wird extrahiert, die Essigesterschicht getrocknet und im Vakuum bei etwa 30° bis zur Kristallbildung eingengt. Die Destillation wird unterbrochen und die Lösung in den Eisschrank zur Kristallisation gestellt. Kristalle werden abgesaugt, mit wenig Äther gewaschen und im Vakuum getrocknet.

1. Fraktion 11,7 g Fp. 140/142°  
 2. Fraktion 2,0 g Fp. 140/142°  
13,7 g

Der Fp. ändert sich beim Umkristallisieren nicht mehr.

C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> NOCl (211,69)	Ber.: C 62,41	H 6,68	N 6,63	Cl 16,75
	Gef.: > 62,59	> 6,86	> 6,45	> 16,6
	> 62,34	> 6,78	> 6,54	> 16,7

Verseifung: 5 g (XXIX) werden mit 25 ccm 2n-HCl 1 Std. unter Rückfluß gekocht und in der unter (IV) beschriebenen Art aufgearbeitet.

= 4,2 g Substanz Fp.  $\sim$  140/160°.

Durch fraktionierte Kristallisation lassen sich daraus gewinnen:

2,5 g Substanz Fp. 186/189°

Misch-Fp. (+ Norephedrin · HCl) 186/189°

1,2 g Substanz Fp. 160/167°

aus Alkohol/Äther umkristallisiert) Fp. 166/168°

Misch-Fp. (+ Pseudonorephedrin · HCl) 167/169°.

O-Acetyl-norephedrin · HCl (XXX)

2,5 g N-Acetyl-1-chlor-pseudonorephedrin (XXIX) + 10 ccm 96%iger Alkohol + 2 ccm Wasser werden 3 Std. unter Rückfluß gekocht. Anschließend wird im Vakuum eingengt, 2mal mit Aceton zur Trockne gebracht, mit Aceton aufgenommen und in den Eisschrank zur Kristallisation gestellt. Die Kristalle werden abgesaugt, mit Aceton gewaschen und bei 105° getrocknet.

= 2,0 g Fp. 180/184° (Z.)

Misch-Fp. (+ Norephedrin · HCl)  $\sim$  106/175°.

Nach dem Umkristallisieren aus Alkohol/Äther Fp. 184/186°.

$C_{11}H_{16}NO_2Cl$ (229,71)	Ber.: C 57,51	H 7,02	N 6,10
	Gef.: $\gg$ 57,82	$\gg$ 7,10	$\gg$ 5,70
	$\gg$ 57,60	$\gg$ 6,93	$\gg$ 5,87

Verseifung: 1,5 g (XXX) werden mit 15 ccm 2n-HCl 1 Std. unter Rückfluß gekocht und wie unter (V) beschrieben aufgearbeitet.

= 1,0 g Substanz Fp. 189/192°

Misch-Fp. (+ Norephedrin · HCl) 188/191°.

N-Acetyl-pseudonorephedrin (XXXIII)

20 g Pseudonorephedrin · HCl werden in 115 ccm Wasser gelöst, durch Eiswasser gekühlt, mit 21,5 ccm Acetanhydrid versetzt und unter schnellem Rühren portionsweise 50 g Natriumbicarbonat eingetragen. Nach beendetem Eintragen Kühlung aufheben und 1 Std. bei Zimmertemperatur nachreagieren lassen. Anschließend mit Essigester ausschütteln, die Essigesterlösung trocknen und im Vakuum einengen. Man erhält so einen Sirup. Dieser wird in 75 ccm Benzol heiß gelöst und bei Zimmertemperatur zur Kristallisation abgestellt. Die Kristalle werden abgesaugt, mit wenig Benzol gewaschen und im Vakuum getrocknet.

1. Fraktion 18,7 g Fp. 98/100°

2. Fraktion 1,5 g Fp. 97/99°

20,2 g

Nach dem Umkristallisieren aus Benzol Fp. = 98/100°.

$C_{11}H_{15}NO_2$ (193,24)	Ber.: C 68,36	H 7,82	N 7,25
	Gef.: $\gg$ 68,70	$\gg$ 7,78	$\gg$ 7,16
	$\gg$ 68,64	$\gg$ 7,85	$\gg$ 7,20

Chlorierung und Verseifung: 10 g (XXXIII) werden in 40 ccm eisgekühltes Thionylchlorid unter Rühren eingetragen. Nachdem 15 Min. auf + 40° erwärmt wurde, wird das Thionylchlorid im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wird mit 50 ccm 2n-HCl 1 Std. unter Rückfluß gekocht. Nach Einengen im Vakuum werden die Chlorhydrate in der üblichen Weise gewonnen.

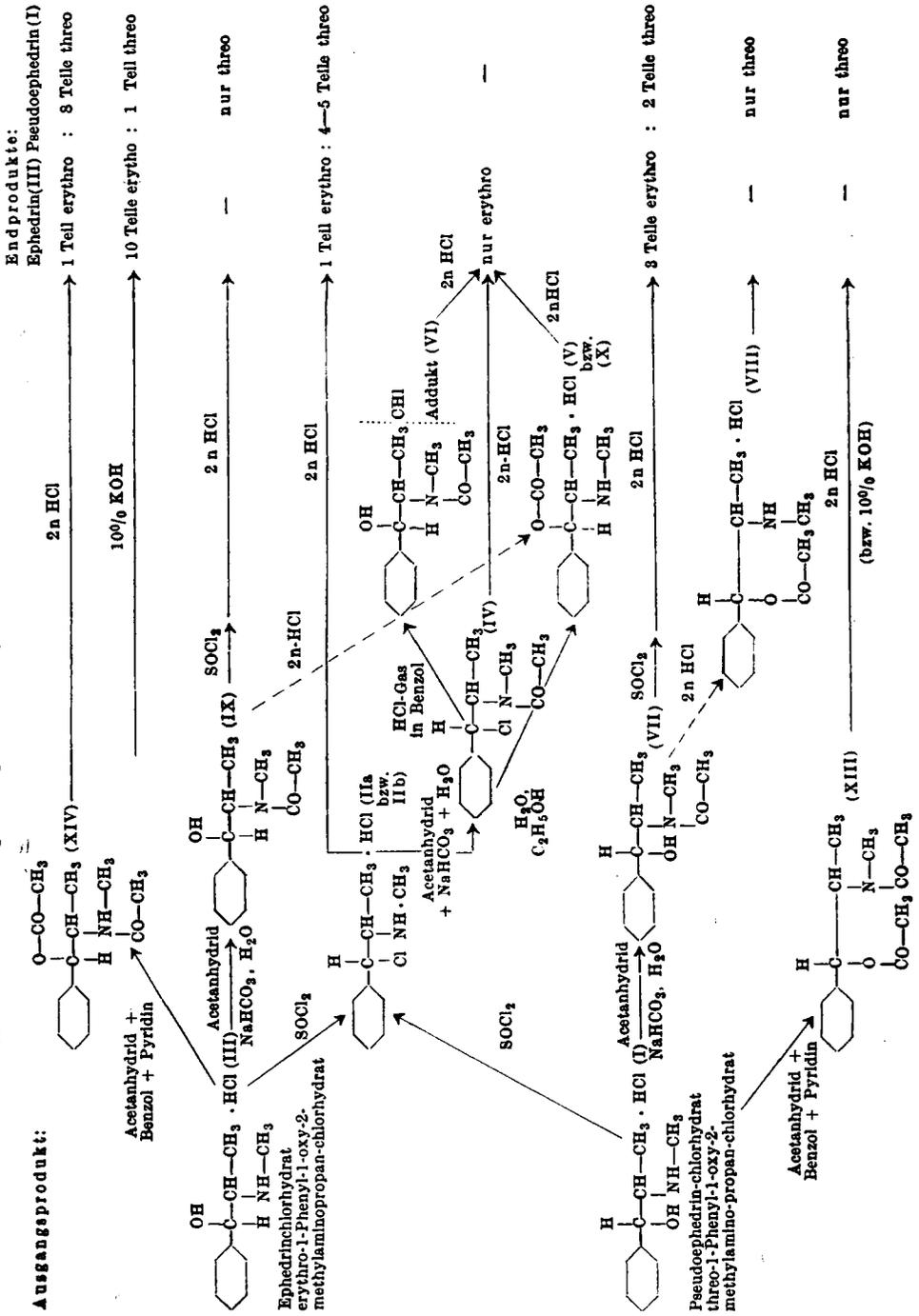
= 8,1 g Substanz Fp.  $\sim$  136/145°.

Durch fraktionierte Kristallisation werden daraus erhalten:

2,1 g Norephedrin · HCl und

4,6 g Pseudonorephedrin · HCl.

Formelbild 1: Umlagerungen der Ephedrin-Pseudoephedrinreihe



Formelbild 2: Umlagerungen der Norephedrin-Pseudonorephedrinreihe

