Chem. Ber. 44, 824-827 (1911)

108. Paul Rabe: Über das Ephedrin und das Pseudoephedrin.

[Mitteilung aus dem Chemischen Institute der Universität Jena.]
(Eingegangen am 13. März 1911.)

Das Ephedrin und das Pseudoephedrin, zwei in der Natur vorkommende und mydriatisch wirkende Basen, sind wiederholt der Gegenstand analytischer Untersuchungen 1) gewesen. Ernst Schmidt 2) faßte im Jahre 1909 das gesamte Material dahin zusammen, daß den isomeren Pflanzenstoffen höchst wahrscheinlich eine der beiden Strukturformeln

zukommen dürfte.

Dieser Schluß baut sich auf folgenden Beobachtungen auf:

Ephedrin und Pseudoephedrin sind optisch aktiv und lassen sich wechselseitig in einander verwandeln 1). Sie sind daher strukturidentisch.

In den Ephedrinen sind nach ihrem Verhalten gegen salpetrige Säure²), gegen Benzoylchlorid³) und gegen Jodmethyl⁴) ein sekundär gebundener Stickstoff und ein alkoholisches Hydroxyl enthalten. Der Abbau der Basen⁵) zu Benzaldehyd oder Benzoesäure und Methylamin zeigt, daß am Stickstoff ein Methyl haftet. Endlich geben beide Basen bei der trockenen Destillation⁶) ihrer salzsauren Salze:

C₁₀ H₁₅ ON, H Cl = NH₂ CH₃, H Cl + C₆ H₅. CO.CH₂. CH₃ Methylamin und Phenyläthylketon.

Aus den angeführten Tatsachen hätte man die Formel I ableiten können, stünde nicht eine bisher noch nicht erwähnte Reaktion im Wege. Es zerfallen⁷) nämlich die Ammoniumbasen jener Alkaloide nach der Gleichung

$$C_{12} H_{21} O_2 N = H_2 O + N (CH_3)_3 + C_9 H_{10} O$$

in Wasser, Trimethylamin und eine Verbindung Co Hio O von unbekannter Konstitution.

Dieses Hindernis beseitigt die von mir in Gemeinschaft mit Hrn. Hallensleben⁸) aufgefundene Bildung von Äthylenoxyden aus der quartären Base des Diphenyl-oxäthylamins der Formel III und des Phenyl-methyl-oxäthylamins der Formel IV. Aus IV entsteht z. B. das Äthylenoxyd C₉ H₁₀ O der Formel V.

Denn jene Abbauprodukte von der gleichen Bruttoformel C9H10O stellen optisch-aktive Formen des Äthylenoxydes der

¹) Die älteste Literatur findet man im Ar. 240, 481 [1902], die spätere ist in den unten folgenden Fußnoten stofflich geordnet.

²) Ar. 247, 141 und 149 [1909]. Man vergleiche auch A. Ladenburg und Ölschlägel, B. 22, 1823 [1889].

¹⁾ Nagai, Ch. Z. 1900, I, 441. E. Schmidt und Schüler, Ar. 242, 380 [1904]; 244, 239 u. 241 [1906]; 246, 210 [1908]. J. Gadamer, Ar. 246, 566 [1908]. H. Emde, Ar. 247, 54 [1909].

²) A. Ladenburg und Ölschlägel, B. 22, 1823 [1889]. E. Mercks Jahresbericht 1893, 14.

³⁾ Ladenburg und Ölschlägel, B. 22, 1823 [1889]. E. Schmidt und Miller, Ar. 240, 481 [1902].

⁴⁾ E. Mercks Jahresbericht 1893, 15. E. Schmidt und Schüler, Ar. 240, 481 [1902]; 244, 239 n. 241 [1906]; 246, 210 [1908]; 247, 141 [1909].

⁵⁾ Ladenburg und Ölschlägel, B. 22, 1823 [1889]. E. Mercks Jahresbericht 1893, 16.

⁶⁾ E. Schmidt, Ar. 246, 213 [1908]; 247, 147 [1909].

⁷⁾ E. Schmidt und Schüler, Ar. 240, 497 [1902]; 244, 250 [1906].

s) B. 43, 884, 2622 [1910].

Formel V dar. Das lehrt der Vergleich der aus den Ephedrinen und aus dem synthetischen Phenyl-methyl-oxäthylamin gewonnenen Präparate:

	Äthylenoxyd aus		
	Ephedrin	Pseudoephedrin	Phenyl-methyl- oxäthylamin
Siedepunkt der Öle	204^{o}	197—1990	200°
Geruch	an Dill und Estra- gon erinnernd	nicht wesentlich verschieden	charakteristisch
mit Wasserdämpfen	flüchtig	flüchtig	flüchtig

und das bestätigt die bisher übersehene optische Aktivität des Spaltungsprodukts aus Ephedrin und die unten beschriebene Anlagerung von Methylamin an dieses Spaltungsprodukt.

Damit gewinnt aber die von E. Schmidt beschriebene Verwandlung der Ephedrine in Phenyl-äthyl-keton eine besondere Bedeutung. Sie tritt in Analogie zur Umlagerung des Chinins in Chinicin¹) wie des Narkotins in Nornarcein²) und beweist, daß das alkoholische Hydroxyl der Ephedrine in Nachbarstellung zum Phenyl steht.

Demnach sind Ephedrin und Pseudoephedrin als optisch isomere 1-Phenyl-2-methyl-amino-propan-1-ole der Formel I zu registrieren. Sie zeigen zwei für die 1.2-Hydramine typische Reaktionen, die »Hydramin-Spaltung«³) (unter Bildung eines Ketons und Abstoßung des Stickstoffs) und — in Form ihrer quartären Ammoniumbasen — die Äthylenoxyd-Bildung.

Experimentelles.

1-Phenyl-2-methyl-äthylenoxyd aus Ephedrin.

Das aus Ephedrin über die Ammoniumbase hinweg bereitete Oxyd siedete unscharf von $201-207^{\circ}$ (F. g. i. D.) bei gewöhnlichem Druck. Die Hauptmenge der 1.6 g Substanz ging bei 204° über und besaß das optische Drehungsvermögen $[\alpha]_{\rm D}^{16} = +65.84$ (c = 2.954).

Anlagerung von

Methylamin an 1-Phenyl-2-methyl-äthylenoxyd1).

1.6 g des Oxydes aus Ephedrin wurden mit überschüssigem wäßrigem Methylamin in alkoholischer Lösung 12 Stunden in der Wasserbad-Kanone erhitzt. Die Reaktionsslüssigkeit wurde zur Entfernung des Lösungsmittels und des unverbrauchten Methylamins im Vakuum über Schweselsäure eingedunstet. Der Rückstand gab nach dem Neutralisieren mit Salzsäure und nach dem Ausschütteln mit Äther (zur Beseitigung einer Spur eines neutralen Produktes) etwa 2 g eines krystallinischen Hydrochlorids. Daraus resultierten beim Umlösen aus einem Gemisch von Essigester und Äthylalkohol 1.1 g derber Krystalle von der verlangten Zusammensetzung [C₉ H₁₀ O + NH₂ . CH₃ + HCl].

0.2320 g Sbst.: 0.1659 g AgCl.

C₁₀ H₁₅ ON, H Cl. Ber. Cl 17.62. Gef. Cl 17.69.

Diesem Hydrochloride liegt ein Gemisch von einfach methylierten 1.2-Hydraminen zugrunde. Denn die Anlagerung von Methylamin kann, wie erst später bei anderer Gelegenheit erörtert werden soll, zu strukturisomeren Basen der Formel I und II führen; dazu tritt noch die Möglichkeit stereochemischer Umlagerungen. Hier ist allein von Wichtigkeit, daß das Hydrochlorid keinen scharfen Schmelzpunkt (148-149°, Rest bei 165°) besaß und noch optische Aktivität, $[\alpha]_D^{19} = +24.2°$ (c = 3.1395), aufwies.

¹⁾ Rabe, A. 365, 366 [1909]; hier findet sich eine Literaturzusammenstellung.

²⁾ Rabe, B. 40, 3280 [1907]; Rabe und Mc Millan, A. 377, 223 [1910].

³⁾ Rabe und Schneider, A. 365, 378 [1909].