

Die Konfiguration des Ephedrins¹⁾;

von Karl Freudenberg und Fritz Nikolai.

Das Ephedrin enthält zwei asymmetrische Kohlenstoffatome. Die Konfiguration der Carbinolgruppe wurde bereits früher durch die Synthese des natürlichen (—)-Ephedrins aus d-(—)-Mandelsäure bestimmt.²⁾ Im folgenden wird die Konfiguration der Aminogruppe gleichfalls auf chemischem Wege bestimmt. Hierdurch wird das Ergebnis einer Untersuchung von W. Leithe bestätigt, der die Konfiguration der Aminogruppe durch optischen Vergleich im Sinne der hier angegebenen Konfigurationsformel des (—)-Ephedrins (I) ermittelt hat³⁾; zugleich wird bewiesen, daß der optische Vergleich, dessen Anwendungsgebiet nicht allzuweit ist, in der von W. Leithe angewendeten Form zulässig ist.

Die ausgeführten Reaktionen werden durch das S. 224 folgende Schema angegeben.

Die Bestimmungen wurden zum Teil an den Antipoden der unten angegebenen Substanzen ausgeführt. Da Ephedrin (VIII) leicht in Pseudoephedrin (IX) umgelagert werden kann, ist die Konfiguration dieses natürlichen Alkaloids gleichfalls festgelegt.

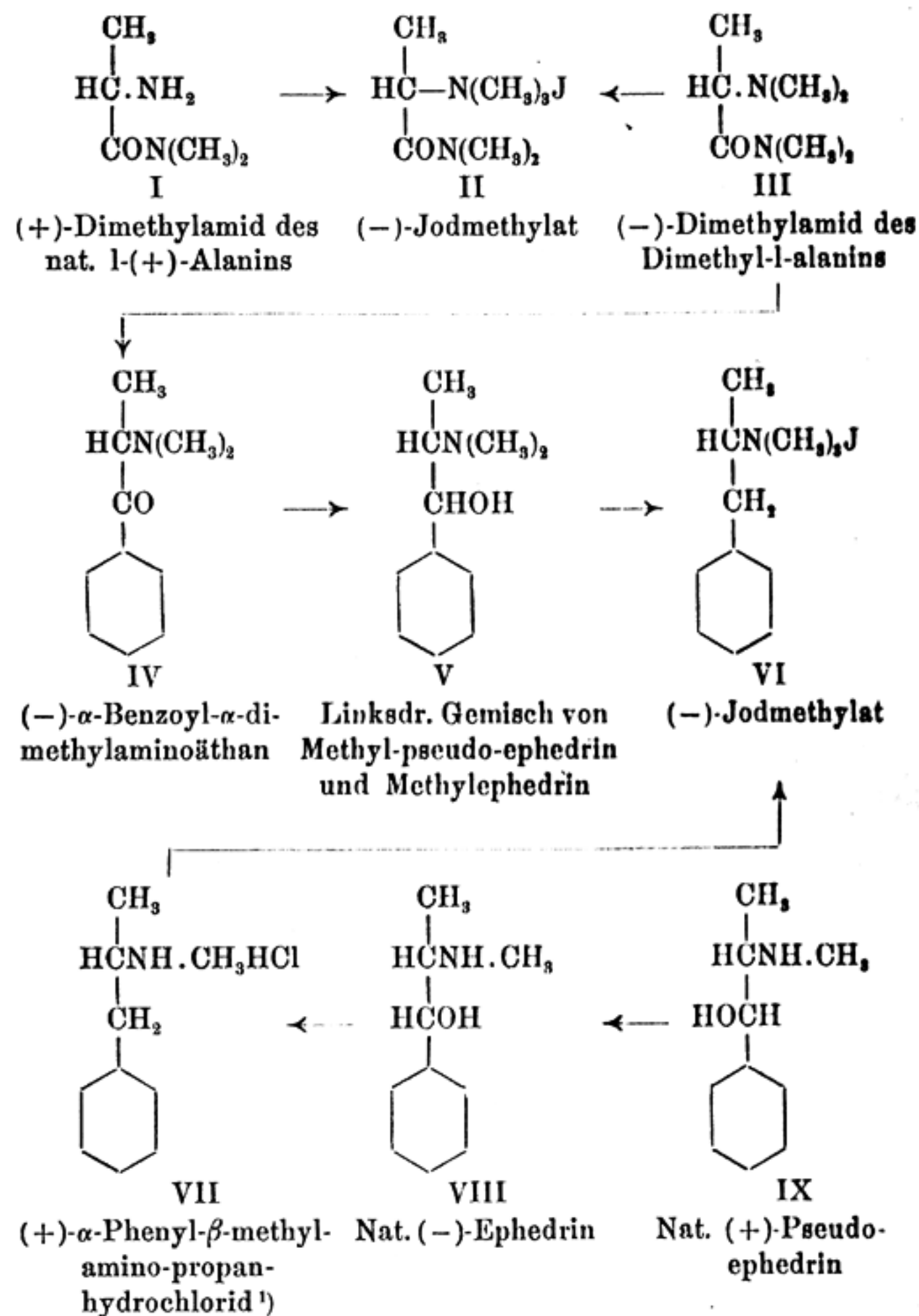
Die Beweisführung stützt sich auf die früher⁴⁾ ermittelte Konfiguration des nat. l-(+)-Alanins. Der Umstand, daß die Anordnung des nat. Alanins im nat. Ephedrin und

¹⁾ 20. Mitt. über sterische Reihen. 19. Mitt. voranstehend.

²⁾ K. Freudenberg, E. Schoeffel u. E. Braun, Am. Soc. 54, 234 (1932). Vgl. R. Roger, Bio. Z. 230, 327 (1931); 245, 238 (1932); W. Leithe, B. 65, 660 (1932); Knoll A. G., G. Hildebrandt u. W. Klawehn, C. 1932, I, 739, 3499.

³⁾ W. Leithe, a. a. O. Vgl. A. 501, 209 (1933); vgl. A. Skita, F. Keil u. M. Meiner, B. 66, 974 (1933); A. Skita, Angew. Chem. 45, 286 (1932). Vor den unter 2. und 3. angeführten Arbeiten unternommene Versuche zur Konfigurationsbestimmung, insbesondere der Aminogruppe, sind nicht beweisend, auch wenn zufällig das Richtige getroffen wurde.

⁴⁾ K. Freudenberg u. Fr. Rhino, B. 57, 1547 (1924); vgl. die folgende Mitteilung.



Pseudoephedrin wiederkehrt, läßt gewisse pflanzenphysiologische Zusammenhänge erkennen. Es ist wohl nicht zu bezweifeln, daß das Ephedrin aus dem $(-)$ -Phenyl-acetyl-

carbinol $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CHOH} \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_3$ entsteht, demselben, das sich aus Benzaldehyd und Acetaldehyd bildet, wenn Benzaldehyd zu Gärungsansätzen gebracht wird¹⁾. Die Verwandlung dieses Acetols in $(-)$ -Ephedrin kann der Umwandlung der Brenztraubensäure in Alanin an die Seite gestellt werden. Aus der Konfiguration des Ephedrins und Alanins geht hervor, daß beide Reaktionen in der Natur sterisch gleichsinnig verlaufen. Wenn man bedenkt, daß in der Natur das $(-)$ -Ephedrin (VIII) über das $(+)$ -Pseudoephedrin (IX) überwiegt, so kann man bezüglich der Carbinolgruppe hinzufügen, daß auch die Addition von Acetaldehyd an Benzaldehyd in sterischer Hinsicht eine Analogie hat, da sie der Addition von Blausäure an Benzaldehyd im wesentlichen analog verläuft; denn das $(+)$ -Benzaldehyd-cyanhydrin des Amygdalins $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CHOH} \cdot \text{CN}$ hat die entsprechende Konfiguration.

Für das Problem der Waldenschen Umkehrung sei bemerkt, daß bei dem Übergang von α -Chlor- und Jodpropionsäure-dimethylamid zu Dimethylalanin-dimethylamid Umkehrung eintritt.

In präparativer Hinsicht hat sich wiederum²⁾ die Verwendung von Thallium bewährt.

Versuche.

d-(+)\text{-Dimethylalanin-dimethylamid} (Antipode von III).

Die Spaltung des d,l-Dimethylalanin-dimethylamids in die Komponenten mißlang. Von den α -Halogen-propionsäure-dimethylamiden ließ sich das Chlorderivat mit geringerer Racemisierung mit Dimethylamin umsetzen als das Brom- und Jodderivat. $(-)\alpha$ -Chlorpropionsäure $[\alpha_{578} = -19,3^\circ]$ wurde in das Chlorid [höchste beobachtete Drehung $\alpha_{578} = +5,5^\circ$]³⁾ und dieses in das Dimethylamid verwandelt [höchste Drehung $\alpha = +72,6^\circ$, also ein wenig höher als früher⁴⁾ angegeben].

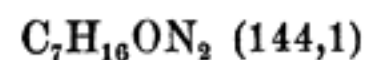
¹⁾ Die Beziehung VII zu VIII ist von E. Schmidt, Ar. 252, 120 (1914), 253, 52 (1915) festgestellt worden. Die Beziehung VIII zu IX ergibt sich aus denselben Arbeiten sowie der Konfigurationsermittlung der Carbinolgruppe im Ephedrin.

¹⁾ C. Neuberg, Bio. Z. 128, 613 (1922); R. Roger, a. a. O.

²⁾ Vgl. B. 52, 1509 (1919); 55, 933 (1922); A. 501, 213 (1933).

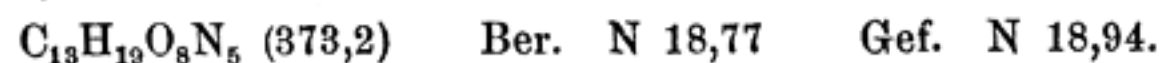
³⁾ K. Freudenberg, Werner Kuhn u. I. Bumann: $+5,2^\circ$; B. 63, 2387 (1930).
⁴⁾ Ebenda, S. 2388.

10 g l-(+)-Chlorpropionsäure-dimethylamid werden in 25 ccm Äther gelöst und in einer Druckflasche, die in Kältemischung steht, mit der gekühlten Lösung von 7,5 g Dimethylamin in 25 ccm Äther versetzt. Die Mischung bleibt 60 Stunden bei 20° stehen. Die von Krystallen (Dimethylamin-hydrochlorid) durchsetzte Masse wird mit 50 ccm 2 n-Natronlauge versetzt. Aus dem Äther werden 6,5 g (+)-Dimethyl-alanin-dimethylamid als wasserklare Flüssigkeit gewonnen. Siedep._{12 mm} 83—84°.



Ber. N 19,44 Gef. N 19,63; $[\alpha]_{578} = +17,10^\circ / 0,957 \times 1,00 = +17,9^\circ$.

Das inaktive Dimethylamid hat denselben Siedepunkt. Sein Pikrat krystallisiert aus Methanol und schmilzt bei 127—128°.

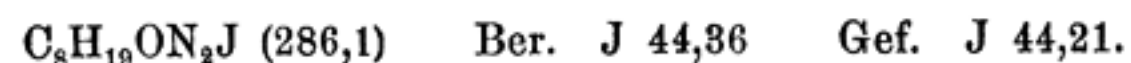


(+)-Jodmethylat des d-(+)-Dimethyl-alanin-dimethylamids
(Antipode von II).

Zur Lösung von 3 g des rechtsdrehenden Dimethylamids in 15 ccm Essigester wurden 4 g Methyljodid gegeben. Zunächst wurde gekühlt, dann 24 Stunden bei 20° aufbewahrt. Erhalten wurden gegen 5 g Rohprodukt, das aus wenig Alkohol umkrystallisiert wurde. Schmelzp. 190—191°.

$[\alpha]_{578}$ in Wasser = $+3,82^\circ \times 5,181 / 0,540 \times 1,036 \times 1,00 = +35,4^\circ$.

Die inaktive Substanz schmilzt bei 172—173°.



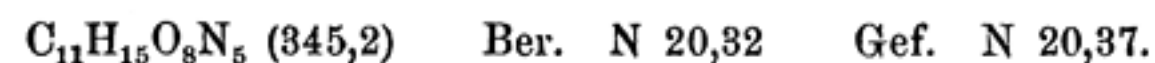
(+)-Dimethylamid des l-(+)-Alanins¹⁾ (I).

Die Lösung von 6 g (+)-Dimethylamid der l-(+)-Azidopropionsäure in 20 ccm Wasser wird in Gegenwart von 2 g Platinrohr hydriert. Da gleichviel Stickstoff frei wird, wie Wasserstoff eintritt, muß die Schüttelbirne einen Auslaß für die Gase haben. Die Reaktion ist beendet (nach einigen Stunden), wenn kein Gas mehr aus der Flüssigkeit aufperlt. Dann wird filtriert, mit Salzsäure angesäuert, ausgeäthert, alkalisch gemacht und 24 Stunden lang ausgeäthert. Ausbeute 5,5 g Rohprodukt. Siedep._{0,5 mm} bei 64—66°. Die hier beschriebene Umwandlung der Azido-

¹⁾ Freudenberg, Kuhn, Bumann, a. a. O. S. 2385 ff.

gruppe in die Aminogruppe ist vorteilhafter als die früher beschriebene Reduktion mit Aluminiumamalgam. $[\alpha]_{578} = +14,6^\circ$.

Das Pikrat des d,l-Alanin-dimethylamids krystallisiert aus Methylalkohol und schmilzt bei 203—204°.



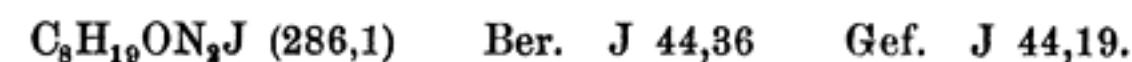
(-)-Jodmethylat des l-(-)-Dimethylalanin-dimethylamids (II).

5 g l-(+)-Alanin-dimethylamid (I) wurden in 100 ccm absolutem Alkohol gelöst, mit 8 g Methyljodid versetzt und 24 Stunden sich selbst überlassen. Hierauf wurde zur Entfernung des überschüssigen Methyljodids ein Teil der Flüssigkeit i. V. abgedampft und das Jodion durch Thalliumalkoholat als Thalliumjodid genau ausgefällt, die Lösung, die auch kein Thallium enthielt, wurde erneut mit 8 g Methyljodid versetzt und ebenso behandelt. Dieser Vorgang wurde noch 2-mal wiederholt. Zuletzt wurde i. V. eingedampft, der Rückstand mit Essigester gewaschen und aus Alkohol umkrystallisiert.

Die Drehung zeigt, daß das Produkt etwa zur Hälfte aus Racemat bestand. Der Schmelzpunkt stimmte etwa mit dem des Racemats überein.

$[\alpha]_{578} = -15,4^\circ$ in Wasser (2,5 Proc.).

100 mg dieses linksdrehenden Produktes wurden mit 43,5 mg des $+35,4^\circ$ drehenden Antipoden zusammen aus Alkohol umkrystallisiert. Der Schmelzpunkt (171—173°) war der des Racemats.



(+)- α -Benzoyl- α -dimethylamino-äthan (Antipode von IV).

Zur ätherischen Reaktionslösung von 3,3 g Magnesium in 21,2 g Brombenzol läßt man unter Rühren und Kühlen 13 g (+)-Dimethylalanin-dimethylamid, in Äther gelöst, zutropfen. Die Mischung wird 2 Stunden gekocht und über Nacht bei 20° aufbewahrt. Die zusammengebackene Reaktionsmasse wird zerkleinert und unter Äther mit Salzsäure versetzt. Der Äther wird abgetrennt, die saure Lösung im

$[\alpha]_{578}$ in Wasser = $+ 1,62^{\circ} \times 10,0 / 0,2043 \times 2,0 = + 39,65^{\circ}$.

Ein anderes Präparat zeigte $+ 38,30^{\circ}$.

Als das Racemat auf die gleiche Weise aus den d,l-Dimethylbasen hergestellt wurde, entstand kein krystallines Nebenprodukt wie das oben erwähnte vermutliche Perbromid. Das racemische Jodmethylat schmolz bei 228° , denselben Schmelzpunkt geben J. v. Braun, K. Heider und L. Neumann¹⁾ für dasselbe, auf anderem Wege bereitete Präparat an. Entsprechend ihrem Drehungsvermögen wurden Proben des linksdrehenden ($- 32,89^{\circ}$; Schmelzp. $204-205^{\circ}$; 60 mg) und rechtsdrehenden ($+ 38,30^{\circ}$; Schmelzp. $198-199^{\circ}$; 52 mg) Jodmethylen zusammen aus Alkohol umkrystallisiert. Es schied sich das Racemat ab (Mischprobe).

Apparat ausgeäthert, alkalisch gemacht und wieder im Apparat ausgeäthert. Aus dem letzteren Ätherauszug wurden 11 g eines unter 11 mm bei 115—117° destillierenden Öles gewonnen. $[\alpha]_{578} = + 25,23/1,011 \times 1,00 = + 24,9^\circ$.

Das Aminoketon racemisiert sich und bräunt sich beim Stehen.

Die inaktive Verbindung hat denselben Siedepunkt.

Das *Pikrat* der d,l-Verbindung krystallisiert aus Alkohol in hellgelben Nadeln und schmilzt bei 134—135°.

$C_{17}H_{18}O_8N_4$ (406,2) Ber. N 13,79 Gef. N 14,19.

Rechtsdrehendes Gemisch von d-Methylephedrin und l-Methyl-pseudoephedrin (Antipode von V).

10 g rechtsdrehendes Keton wurden in 35 ccm 2 n-Salzsäure gelöst und in Gegenwart von 1 g Platinmohr hydriert.¹⁾ Die Reaktion kam nach Aufnahme von 1 Mol H_2 zum Stillstand. Die saure Lösung wurde ausgeäthert, die Base in Freiheit gesetzt und mit Äther aufgenommen. Siedep._{10 mm} 122 bis 124°. Ausbeute 9 g.

$[\alpha]_{578} = + 14,35^\circ/1,010 \times 1,0 = + 14,21^\circ$.

Es steht nicht fest, ob die Substanz optisch einheitlich war.

Die inaktive Base lieferte eine flüssige Benzoylverbindung, Siedep._{0,1 mm} = 138—140°.

$C_{18}H_{21}O_2N$ (283,2) Ber. N 4,94 Gef. N 4,75.

Das *Pikrat* der d,l-Verbindung krystallisiert aus Alkohol in Säulen. Schmelzp. 148—149°.

$C_{17}H_{20}O_8N_4$ (408,2) Ber. O 13,73 Gef. N 13,56.

W. N. Nagai und S. Kanao²⁾ geben für das auf anderem Wege hergestellte *Pikrat* des d,l-Methyl-pseudoephedrins den Schmelzp. 148 bis 148,5° an. Offenbar ist unser *Pikrat* hiermit identisch und das tiefer schmelzende *Pikrat* des d,l-Methylephedrins bei der Krystallisation entfernt worden.

(—)-(α-Phenyl-isopropyl)-trimethylammonium-jodid (VII).

Aus natürlichem (—)-Ephedrin IX wurde nach E. Schmidt³⁾ das rechtsdrehende Hydrochlorid des α-Phenyl-β-methylamino-propans (VIII)

¹⁾ Vgl. C. Mannich u. G. Heilner, B. 55, 360 (1922).

²⁾ A. 470, 180 (1929). ³⁾ Ar. 252, 111 (1914).

bereitet, nachdem die freie Base zwischendurch destilliert war (Siedepunkt_{12 mm} 88—89°). Schmelzp. (172°) und Drehung des Salzes (in Wasser $[\alpha]_{578} = + 21,60^\circ$) waren, wie von E. Schmidt angegeben. (Dieser findet für Na-Licht + 19,1°).

Das Salz wurde mit Methyljodid und Thalliumalkoholat (wie das Alanin-dimethylamid) in das linksdrehende Jodmethylat VII übergeführt. Dieses wurde aus Alkohol umkrystallisiert und schmolz bei 204—205°.

$[\alpha]_{578}$ in Wasser = $- 0,91^\circ \times 5,00/0,1384 \times 1,0 = - 32,89^\circ$.

$C_{12}H_{20}NJ$ (305,08) Ber. J 41,60 N 4,59 Gef. J 41,33 N 4,15.

Rechtsdrehendes Jodmethylat (Antipode von VII).

Das oben beschriebene synthetische rechtsdrehende Gemisch der Di-methyl-aminocarinole (Antipoden von V) wurde über die nicht isolierte bromhaltige Zwischenstufe folgendermaßen in das rechtsdrehende Jodmethylat (Antipoden von VI) übergeführt.

5 g des Gemisches wurden in das Hydrochlorid verwandelt. Dieses wurde getrocknet und mit 23 g Phosphor-pentabromid in das Salz des zugehörigen Bromhydrins verwandelt.¹⁾ Der sirupösen braunen Reaktionsmasse wurde die Hauptmenge des entstandenen Phosphoroxobromids durch Petroläther entzogen und der Rückstand mit Eis zerlegt. Dabei blieb ein teigartiger roter Rückstand ungelöst, der sich aus Methylalkohol in ziegelroten Krystallen abschied (offenbar ein Perbromid). Der wasserlösliche Anteil wurde filtriert und mit verkupferten Zink und Salzsäure reduziert. Aus der sauren Reaktionsmasse wurde mit Äther Propylbenzol entfernt. Nun wurde alkalisch gemacht und anhaltend mit Äther extrahiert. Der Extrakt wurde eingengt und destilliert. Unter 14 mm gingen bei 86° 0,6 g eines hellen Öles über, das in Äther gelöst und mit Methyljodid versetzt wurde. Das entstandene quartäre Salz wurde erst aus wenig Alkohol, dann aus Alkohol unter Zugabe von Essigester umkrystallisiert. Es schmolz bei 198—199°, also 6° niedriger als der oben beschriebene etwas mit Racemat (das höher schmilzt) vermengte Antipode.

¹⁾ Vgl. E. Schmidt, a. a. O.