

**231. Ernst Späth und Georg Koller:
Über eine neue Synthese des ψ -Ephedrins.**

[Aus dem II. Chem. Laborat. d. Universität in Wien.]
(Eingegangen am 25. April 1925.)

In einer kürzlich erschienenen Arbeit¹⁾ hat der eine von uns gezeigt, daß das *rac.* ψ -Ephedrin-Chlorhydrat und das Goldsalz dieser Verbindung andere Eigenschaften besitzen als die entsprechenden, von Fourneau und Eberhard beschriebenen Verbindungen, welche von diesen Autoren als Derivate des *rac.* ψ -Ephedrins, $\text{CH}_3 \cdot \text{CH}(\text{NH} \cdot \text{CH}_3) \cdot \text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5) \cdot \text{OH}$, aufgefaßt werden. Zur weiteren Bestätigung dieses Ergebnisses haben wir im Folgenden eine neue Synthese²⁾ des natürlichen ψ -Ephedrins und damit auch des Ephedrins durchgeführt.

Aus Benzaldehyd und Äthyl-magnesiumbromid wurde das bekannte Äthyl-phenyl-carbinol und daraus durch Wasser-Abspaltung das bereits von anderen Autoren gewonnene α -Phenyl-propylen dargestellt. Die Wasser-Abspaltung aus dem Carbinol gelang in zufriedenstellender Weise durch Erhitzen mit Essigsäure-anhydrid bei Anwesenheit von Phosphoroxylchlorid. Durch Anlagerung von Brom wurde dann das 1-Phenyl-1,2-dibrom-propan erhalten. Nun war schon durch die Arbeiten von Th. Zincke³⁾ bekannt, daß Bromatome, die in der Seitenkette von Benzolderivaten in α -Stellung zur Phenylgruppe stehen, beweglicher sind als weiter entfernt gelagerte Atome der gleichen Art. Dieser Unterschied in der Beweglichkeit ist bereits von einigen Autoren zur Vornahme spezieller Reaktionen verwendet worden. Auf Grund dieser Reaktion versuchten wir, das α -ständige Bromatom des 1-Phenyl-1,2-dibrom-propans durch eine Methoxygruppe zu ersetzen. Bei der Einwirkung von Natriummethylat wird in der Hauptsache Bromwasserstoff unter Bildung eines Brom-propylens abgespalten. Wird jedoch das Phenyl-dibrom-propan mit absol. Methylalkohol im Einschlußrohr 40 Stdn. auf 100° erhitzt, so tritt ziemlich glatter Austausch des α -ständigen Bromatoms gegen die Methoxygruppe ein unter Bildung des 1-Phenyl-1-methoxy-2-brom-propans. Beim Erhitzen dieser Verbindung mit methylalkoholischem Methylamin auf 130° wird zum Teil das β -ständige Bromatom durch den Methylaminorest ersetzt. Durch Verseifen der erhaltenen Base mit rauchender Bromwasserstoffsäure entsteht schließlich *rac.* ψ -Ephedrin. Das Chlorhydrat dieser Verbindung schmolz übereinstimmend mit den früheren Ergebnissen bei 164—165° und gab ein bei 185—186° unt. Zers. schmelzendes Goldsalz von der Formel $(\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{ON})_2 \cdot 2\text{HCl} \cdot \text{AuCl}_3$. Daß in der synthetischen Base tatsächlich *rac.* ψ -Ephedrin vorlag, wurde durch die Spaltung mit *l*-Weinsäure bewiesen, wobei eine mit dem natürlichen ψ -Ephedrin vollkommen identische Verbindung erhalten wurde.

¹⁾ B. 58, 197 [1925].

²⁾ Erste Synthese: Späth und Göhring, M. 41, 319 [1920]. Bei dieser Gelegenheit möchten wir nachtragen, daß die Aufklärung der Konstitution der Ephedrine nicht allein durch Ernst Schmidt vorgenommen wurde, sondern daß auch P. Rabe, B. 44, 824 [1911], einen wertvollen Beitrag zur Konstitution der Ephedrine erbrachte.

³⁾ A. 329, 1 [1903].

Dieses Ergebnis zeigt uns erneut, daß Fourneau und Eberhard unter der Annahme, daß die Schmelzpunkte der von ihnen erhaltenen Verbindungen stimmen, kein *rac.* ψ -Ephedrin in den Händen hatten. Auf die synthetischen Versuche dieser Autoren werden wir demnächst zurückkommen.

Beschreibung der Versuche.

1-Phenyl-propen-(1).

Zur Darstellung dieser Verbindung sind eine Reihe zum Teil komplizierter Methoden bekannt. Am zweckmäßigsten erschien uns das Verfahren von Klages⁴⁾, der aus Benzaldehyd und Äthyl-magnesiumbromid zunächst das Äthyl-phenyl-carbinol gewann, diese Verbindung durch Chlorwasserstoff in Äthyl-phenyl-chlor-methan überführte und daraus schließlich durch Kochen mit Pyridin unter Abspaltung von Chlorwasserstoff das 1-Phenyl-propen-(1) gewann.

Wir kamen besser zum Ziele, als wir die Wasser-Abspaltung aus dem Carbinol durch Erhitzen mit Essigsäure-anhydrid bei Anwesenheit von Phosphoroxchlorid durchführten. 60 g des reinen Äthyl-phenyl-carbinols, 96 g Essigsäure-anhydrid und 3 ccm Phosphoroxchlorid wurden vermischt. Die Flüssigkeit erwärmte sich rasch auf etwa 70–80°. Nach dem Abflauen der ersten Einwirkung wurde 1 Stde. am Drahtnetz mit Rückflußkühler gekocht. Das erkaltete Reaktionsgemisch wurde in 600 ccm Wasser eingetragen und nun langsam unter Rühren Soda hinzugefügt. Als die Lösung dauernd alkalisch reagierte, wurde mit Äther wiederholt ausgeschüttelt. Die mittels Natriumsulfats getrockneten ätherischen Lösungen gaben nach dem Abdestillieren des Äthers ein Öl, welches im Vakuum fraktioniert wurde. Der bei 10 mm und 70–90° übergehende Anteil enthält in der Hauptsache die gewünschte Verbindung und ist für die weitere Verarbeitung rein genug. Durch Titration mit Brom wurde festgestellt, daß 1 g der genannten Fraktion 0.78 g Phenyl-propylen enthält. Die Ausbeute an der bei 70–90° siedenden Substanz war 20 g.

Einige sonstige Versuche, die wir zur Wasser-Abspaltung aus dem Carbinol vornahmen, verliefen weniger befriedigend. Durchgeführt wurden: Erhitzen des Carbinols mit Essigsäure-anhydrid allein, Kochen des Carbinols, was Hell und Bauer⁵⁾ verwenden, Einwirken von 2 Mol. Äthyl-magnesiumbromid auf 1 Mol. Benzaldehyd.

An die erhaltene Fraktion Sdp.₁₀ 70–90° wurde sogleich Brom angelagert. 18.08 g dieser Verbindung wurden in 100 ccm trockenem Äther gelöst und zu diesem Gemisch 24.4 g Brom unter Kühlung zutropfen gelassen. Hierauf wurde der Äther bei mäßiger Temperatur abdestilliert und der krystallinische Rückstand aus absol. Äthylalkohol umgelöst. Auf diese Weise erhielten wir 26 g des bei 66° schmelzenden 1-Phenyl-1.2-dibrom-propans.

1-Phenyl-1-methoxy-2-brom-propan.

Diese Verbindung wurde bereits von Späth und Göhring⁶⁾ und ferner von Erich Schmidt⁷⁾ erhalten. Sie ist aber leichter in der folgenden Weise darstellbar: 50 g des 1-Phenyl-1.2-dibrom-propans wurden mit 70 ccm absol. Methylalkohol 40 Stdn. im Einschlußrohr auf 100° erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde in Wasser eingetragen, wobei sich ein gelbliches Öl ausschied. Die mit Natriumsulfat getrockneten ätherischen Lösungen

⁴⁾ B. 35, 2245 [1902].

⁵⁾ B. 36, 207 [1903].

⁶⁾ l. c.

⁷⁾ B. 55, 2099 [1922].

gaben nach dem Abdestillieren des Äthers ein Öl, welches unter 10 mm Druck bei 118—122° überging. Die höher siedende Fraktion krystallisierte und erwies sich als unverändertes Dibromprodukt vom Schmp. 66°. Dieses wurde für eine neue Umsetzung mit Methylalkohol aufbewahrt. Die Ausbeute an der Fraktion Sdp.₁₀ 118—122° war 35 g. Wie die Analyse dieses Produktes zeigte, bestand es in der Hauptsache aus 1-Phenyl-1-methoxy-2-brom-propan, enthielt aber noch merkliche Mengen der Dibromverbindung. Daher wurde die Umsetzung mit Methylalkohol wiederholt. 33 g der genannten Fraktion wurden mit 75 ccm absol. Methylalkohol 9 Stdn. im Rohr auf 100° erhitzt und dann in der eben beschriebenen Weise aufgearbeitet. Bei der Destillation ging nahezu alles unter 10 mm Druck bei 119—121° über.

0.1263 g Sbst.: 0.1254 g AgJ (nach Zeisel). — 0.1748 g Sbst.: 0.1428 g AgBr (nach Carius).

$C_{10}H_{13}OBr$. Ber. CH_2O 13.54, Br 34.89. Gef. CH_2O 13.11, Br 34.72.

Der Siedepunkt dieser Verbindung steht also im Einklang mit dem Ergebnis, das seinerzeit Späth und Göhring bei der Darstellung dieser Verbindung auf anderem Wege gelegentlich der Synthese der Ephedrine erhalten hatten. Er stimmt aber nicht überein mit einer Angabe von Erich Schmidt⁸⁾, der diese Verbindung kürzlich aus α -Phenyl-propylen und Trinitro-brommethan dargestellt und als eine unter 12 mm Druck bei 110—111° siedende Flüssigkeit beschrieben hat. Allerdings ist beim Vergleich dieses Stoffes zu berücksichtigen, daß er zwei asymmetrische Kohlenstoffatome besitzt und daher in Form zweier inaktiver Verbindungen mit verschiedenen Siedepunkten auftreten kann.

Ein Versuch, die Umsetzung des Dibromproduktes durch Kochen desselben mit Methylalkohol unter Atmosphärendruck durchzuführen, mißlang.

1-Phenyl-2-methylamino-1-methoxy-propan.

Während seinerzeit Späth und Göhring die Darstellung dieser Verbindung durch Umsetzen von 1-Phenyl-1-methoxy-2-brom-propan mit wasserfreiem Methylamin vorgenommen hatten, was gewisse experimentelle Schwierigkeiten bedingte, konnten wir in der vorliegenden Untersuchung zeigen, daß das leichter zur Verfügung stehende methylalkoholische Methylamin bei Temperaturen etwas über 100° in der gleichen Weise reagiert. Hierzu wurden 15 g 1-Phenyl-1-methoxy-2-brom-propan mit 100 ccm methylalkoholischem Methylamin (1 ccm enthielt 0.05 g Methylamin) rasch auf 135° erhitzt und durch 48 Stdn. bei dieser Temperatur belassen. Das Reaktionsgemisch wurde in Wasser eingetragen und mit verd. Salzsäure deutlich angesäuert. Die nicht basischen Bestandteile, die zum Teil ölig abgeschieden waren, wurden durch Ausschütteln mit Äther völlig entfernt. Die wäßrige Lösung wurde mit reichlich Ätzkali versetzt und dann mit Äther erschöpfend ausgezogen. Beim Abdestillieren der durch wasserfreies Kaliumcarbonat getrockneten ätherischen Lösung hinterblieben 5.21 g eines Öles, welches unter 11 mm Druck bei 105—110° als farblose, eigenartig riechende Flüssigkeit überging. Es ist identisch mit der von Späth und Göhring dargestellten Verbindung. Das daraus hergestellte Goldsalz schmolz bei 116—117° und gab nach dem Vermischen mit dem von Göhring gewonnenen Goldsalz keine Änderung des Schmelzpunktes.

⁸⁾ l. c.

ψ -Ephedrin, (α -Phenyl- β -methylamino- α -oxy-propan).

Die Verseifung des 1-Phenyl-2-methylamino-1-methoxypropans wurde nach unseren früheren Angaben durch rauchende Bromwasserstoffsäure durchgeführt und hierbei das bei 118° schmelzende *rac.* ψ -Ephedrin durch Umlösen aus Äther vollkommen rein erhalten. Der Misch-Schmelzpunkt mit dem von Späth und Göhring dargestellten *rac.* ψ -Ephedrin lag gleichfalls bei 118°.

Im Gegensatz zu den Angaben von Fournneau und Mitarbeitern und den Ergebnissen von Eberhard schmolz das Chlorhydrat des in der vorliegenden Arbeit dargestellten *rac.* ψ -Ephedrins bei 164—165°, auch konnte das abnorme Goldsalz von der Formel $(C_{10}H_{15}ON)_2, HCl, HAuCl_4$ vom Zers.-Pkt. 185—186° von neuem erhalten werden.

Das Chlorhydrat wurde durch Einleiten von Chlorwasserstoff in die Lösung des *rac.* ψ -Ephedrins als eine bei 164—165° schmelzende Krystallmasse erhalten. Das Gemisch dieser Verbindung mit dem Chlorhydrat des früher dargestellten *rac.* ψ -Ephedrins schmolz bei der gleichen Temperatur.

0.0598 g Sbst.: 0.0430 g AgCl. — $C_{10}H_{15}ON, HCl$. Ber. Cl 17.59. Gef. Cl 17.72.

Die Darstellung des abnormen Goldsalzes erfolgte entsprechend den Angaben von Späth. In einem Fall schied sich ein Öl aus, das beim Berühren mit einer Spur des früher erhaltenen Goldsalzes sofort krystallisierte, nach dem Waschen und nach dem Trocknen im Vakuum bei 185—186° unt. Zers. schmolz.

0.0568 g Sbst.: 0.0161 g Au.

$(C_{10}H_{15}ON)_2, HCl, HAuCl_4$. Ber. Au 27.90. Gef. Au 28.34.

Schließlich wurde die Spaltung des *rac.* ψ -Ephedrins durch *l*-Weinsäure in der von uns früher beschriebenen Weise vorgenommen und hierbei das bei 118° schmelzende *d*- ψ -Ephedrin erhalten. Es war mit dem natürlichen ψ -Ephedrin durchaus identisch. Der Misch-Schmelzpunkt beider Basen lag bei 118°, die Goldsalze beider Stoffe waren die gleichen und auch die Drehungen bewiesen die Identität.

Das Goldsalz schmolz bei 126—126.5° und gab nach dem Vermischen mit dem Goldsalz des natürl. ψ -Ephedrins keine Änderung des Schmelzpunktes.

0.0380 g Sbst.: 0.0148 g Au.

$C_{10}H_{15}ON, HAuCl_4$. Ber. Au 39.03. Gef. Au 38.94.

0.2000 g Sbst. gaben in 10 ccm absol. Äthylalkohol bei 15° $\alpha_D = +1.05$. Daraus $[\alpha]_D^{15} = +52.5^\circ$. Emde ermittelte für das natürliche ψ -Ephedrin $[\alpha]_D = +51.24^\circ$.