

Über die Synthese des *p*-Methoxyephedrins und des *m*-Methoxy-*p*-oxyephedrins

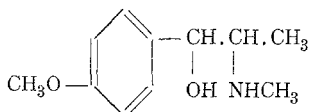
Von

Georg Koller

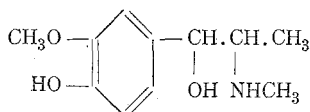
Aus dem II. chemischen Laboratorium der Universität in Wien

(Vorgelegt in der Sitzung am 8. Juli 1926)

Das Ephedrin und das Pseudoephedrin, die beiden Alkaloide des Meerträubchens (*Ephedra vulgaris*), sind physiologisch wirksame Stoffe, deren Synthese von Spaeth und Göhring und Spaeth und Koller durchgeführt worden ist.¹ Es war aus mehrfachem Grunde von Interesse, Basen von ephedrinähnlicher Konstitution aufzubauen. Erstens war zu erwarten, daß der Eintritt von phenolischen Hydroxylgruppen oder Alkoxyresten in den Benzolring des Ephedrins eine Änderung des physiologischen Verhaltens bewirken würde. Andererseits war es nicht unwahrscheinlich, daß in *Ephedra vulgaris* derartige Stoffe vorhanden sein werden. Zur näheren Kenntnis dieser Stoffe habe ich die Synthese des α (*p*-Anisyl)- α -oxy- β -methylaminopropans:



und des α (*m*-Methoxy-*p*-oxyphenyl)- α -oxy- β -methylaminopropans durchgeführt:



Ein Körper entsprechend der Formel I konnte leicht auf folgende Weise erhalten werden: Anethol wurde durch Bromierung in Anetholdibromid umgewandelt. In dieser Verbindung wurde das dem Phenylreste benachbarte Bromatom durch Kochen mit Methylalkohol gegen die Methoxygruppe ausgetauscht und so das

¹ E. Spaeth und Göhring, M. 41, 319 (1920).

E. Spaeth und G. Koller, B. 53, 1268 (1925).

α (*p*-Anisyl)- α -methoxy- β -brompropan in guter Ausbeute erhalten. Nach einigen Schwierigkeiten wurde in der letzteren Verbindung das in β -Stellung befindliche Bromatom durch den Methylaminrest ersetzt. Das so erhaltene α (*p*-Anisyl)- α -methoxy- β -methylaminopropan ging bereits beim Stehen mit starker Salzsäure unter Verseifung der in der Seitenkette stehenden Methoxylgruppe in das erwartete *p*-Methoxyephedrin über. Die Versuche, die am Benzolring sitzende Methoxylgruppe zu verseifen, führten zu einer amorphen Base, die phenolischen Charakter trug, jedoch noch immer geringe Mengen des methoxylhaltigen Produktes enthielt.

Zur Synthese des Stoffes vom Formelbilde II wählte ich das leicht erhältliche Isoeugenol als Ausgangsmaterial. Dieses wurde in das entsprechende Dibromid übergeführt. Durch längeres Stehen mit absolutem Methylalkohol wurde in diesem das α -Bromatom durch die Methoxylgruppe ersetzt. Das so erhaltene α (*m*-Methoxy-*p*-oxyphenyl)- α -methoxy- β -brompropan lag im Gegensatz zu K. Auwers und O. Müller,¹ welche obige Verbindung nicht krystallisiert erhalten konnten, als wohlkrystallisierter Körper vor. Das in β -Stellung befindliche Bromatom erwies sich gegen Methylamin äußerst reaktionsfähig. Bereits in der Kälte tritt unter teilweiser Verseifung der in α -Stellung befindlichen Methoxylgruppe Reaktion ein. Kurzes Stehenlassen mit konzentrierter Salzsäure verseift die in der Seitenkette befindliche Methoxylgruppe zur Gänze. Das so erhaltene *m*-Methoxy-*p*-oxyephedrin stellt eine amorphe Base vor, die trotz langwieriger Versuche weder farblos noch ganz analysenrein erhalten werden konnte.

Experimenteller Teil.

α (*p*-Anisyl)- α -methoxy- β -methylaminopropan.

30 g des leichterhältlichen α (*p*-Anisyl)- α -methoxy- β -brompropan² wurde in drei Einschlußröhren mit insgesamt 36 cm³ 33prozentiger absolut methylalkoholischer Methylaminlösung (ungefähr 2 Mole) 8 Stunden auf 110° erhitzt. Beim Erkalten schied der gelbliche Bombeninhalte blättrige Krystalle von Methylaminbromhydrat ab. Der Bombeninhalte wurde in verdünnte Salzsäure eingegossen und diese Lösung zur Entfernung indifferenten Stoffe mit Äther gut ausgeschüttelt. Die mit entwässertem Natriumsulfat getrockneten Ätherauszüge hinterließen 15 g eines Öles, welches wahrscheinlich die verätherte Enolform des *p*-Methoxyphenyläthylketons vorstellte. Die zurückbleibende wässrige Lösung wurde mit Lauge stark alkalisch gemacht und wiederholt mit Äther

¹ Berichte 35, 122 (1902).

² F. J. Bond, E. S. Erb und A. G. Ford, Journ. Am. Chem. Soc. XXIV, 327 (1902).

ausgeschüttelt. Die mit Pottasche getrockneten Ätherauszüge hinterließen beim Abdestillieren ein viskoses, aminartig riechendes Öl. Der Körper wurde neuerlich in verdünnter Salzsäure gelöst, letzte Spuren nichtbasischer Stoffe durch Ausschütteln mit Äther entfernt. Nach dem Alkalisieren mit Lauge wurde die Base der wässrigen Flüssigkeit mit Äther entzogen. Die rohe Base lag in einer Menge von 12 g vor und wurde der Vakuumdestillation unterworfen. Die Base ging bei 13 mm Druck fast zur Gänze bei 142 bis 143° (unkorr.) über. Sie stellt ein wasserhelles viskoses Öl vor, welches aus der Luft begierig Kohlendioxyd aufnimmt. Es gelang mir nicht, ein krystallisiertes Goldsalz oder Pikrat zu erhalten. Beim Versuche, durch Einleiten von trockenem Chlorwasserstoffgas in die Essigesterlösung der Base ein Chlorhydrat zu erhalten, trat bereits Verseifung der in der Seitenkette stehenden Methoxylgruppe ein. Die Analyse stimmt auf den erwarteten Körper.

0·1148 g Substanz gaben 0·2913 g CO₂, 0·0892 g H₂O.

0·1429 g » nach Dumas: 9 cm³ N (15°, 752 mm).

0·1128 g » » Zeisel: 0·2548 g AgJ.

Ber. für C₁₂H₁₉NO₂: C 68·84, H 9·15, N 6·69, OCH₃ 29·66;

gef.: C 69·19, H 8·69, N 7·26, OCH₃ 29·81.

p-Methoxyephedrin.

Die in α -Stellung befindliche Methoxylgruppe des α (*p*-Anisyl)- α -methoxy- β -methylaminopropans wird bereits beim Stehen mit verdünnter Salzsäure in der Kälte verseift.

1 g des α (*p*-Anisyl)- α -methoxy- β -methylaminopropans wurde mit 4 cm³ einer bei 0° gesättigten Salzsäure in einer Kohlendioxydatmosphäre stehengelassen. Nach etlichen Stunden ist die Flüssigkeit zu einem Krystallbrei erstarrt. Es wurden nun 30 cm³ Wasser hinzugefügt und eine halbe Stunde im Kohlendioxydstrom auf 50° erwärmt. Die saure Lösung wird etliche Male mit Äther ausgeschüttelt, dann mit Pottasche alkalisch gemacht. Die sich bereits in weißen Massen abscheidende Base wird mit Äther aufgenommen. Die mit Pottasche getrockneten Ätherauszüge hinterließen beim Abdestillieren 0·97 g der Base.

Der Körper läßt sich durch Umlösen aus Äther von geringen öligen Beimengungen befreien. Der Schmelzpunkt des in weißen Nadeln krystallisierenden Stoffes lag bei 119 bis 120°. Er löst sich leicht in Äther und Alkohol, schwer in Benzol, und läßt sich im Vakuum unzersetzt sublimieren. Die Substanz gab die erwarteten Analysenwerte.

0·0956 g Substanz gaben 0·2357 g CO₂, 0·0725 g H₂O.

0·0704 g » nach Dumas: 4·4 cm³ N (16°, 746 mm).

0·0602 g » » Zeisel: 0·0745 g AgJ.

Ber. für C₁₁H₁₇NO₂: C 67·64, H 8·78, N 7·17, OCH₃ 15·89;

gef.: C 67·23, H 8·49, N 7·25, OCH₃ 16·33.

Das Chlorhydrat der Base konnte leicht durch Einleiten von Chlorwasserstoffgas in eine Lösung der Base in Essigester erhalten werden.

0.5 g der reinen, bei 119 bis 120° schmelzenden Base wurde in trockenem Essigester gelöst und hierauf ein trockener Strom von Salzsäuregas eingeleitet. Es fallen sofort glänzende Plättchen des Chlorhydrats aus, die die Flüssigkeit breiartig erfüllen. Der Körper wurde abgesaugt und mit etwas Essigester gewaschen. Er schmolz im evakuierten Röhrchen bei 169 bis 170°. Der Körper zeigt den erwarteten Chlorgehalt.

0.0627 g Substanz gaben: 0.0390 g AgCl.

Ber. für $C_{11}H_{17}NO_2 \cdot HCl$: Cl. 15.31;

gef.: Cl 15.31.

m-Methoxy-*p*-oxyephedrin.

α (*m*-Methoxy-*p*-oxyphenyl)- α -methoxy- β -brompropan.

Dieser Körper entsteht sowohl beim Kochen von Acetyl-iso-eugenoldibromid mit absolutem Methylalkohol, als auch beim Lösen von Iso-eugenoldibromid in absolutem Methylalkohol.

10 g rohes Iso-eugenoldibromid, wie es nach den Angaben von K. Auwers¹ durch Bromieren von Iso-eugenol leicht erhältlich ist, wurde in 100 cm³ absolutem Methylalkohol gelöst. Die violett gefärbte Lösung blieb an einem dunklen Orte vier Tage sich selbst überlassen. Das Reaktionsgemisch wird in einem Liter Wasser ausgegossen. Auf Reiben mit einem Glasstabe krystallisiert der anfänglich ölig ausgeschiedene Körper träge aus. Wenn die Flüssigkeit klar geworden ist, saugt man die violette, körnige Krystallmasse ab. Der im Vakuum getrocknete Körper wird aus tiefsiedendem Petroläther umgelöst und so in rein weißen undeutlichen Krystallen erhalten. Der Schmelzpunkt des Körpers liegt bei 82 bis 83°. K. Auwers beschreibt diesen Körper als einen nicht krystallisierenden Syrup. Die Mutterlauge gibt beim Verdampfen merkwürdigerweise ein Öl, welches auch nach Monaten noch nicht krystallisierte. Ob hier ein diastereomeres Produkt vorliegt, konnte ich nicht entscheiden. Der Körper vom Schmelzpunkt 83° zeigte die erwarteten Analysenwerte.

0.0648 g Substanz gaben 0.1144 g CO₂, 0.0330 g H₂O.

0.0778 g » nach Carius: 0.0526 g AgBr.

0.0641 g » » Zeisel: 0.1083 g AgJ.

Ber. für $C_{11}H_{15}BrO_3$: C 47.99, H 5.49, Br 29.05, OCH₃ 22.55;

gef.: C 48.15, H 5.70, Br 28.77, OCH₃ 22.30.

Die Zusammensetzung des aus den Mutterlaugen gewonnenen öligen Körpers war eine analoge.

¹ K. Auwers, Berichte 35, 121 (1902).

***m*-Methoxy-*p*-oxyephedin.**

3 g des α -Methoxy- β -bromdihydro-iso-eugenols wurde im Laufe von $1\frac{1}{2}$ Stunden in kleinen Portionen in $4\cdot5\text{ cm}^3$ einer 33prozentigen alkoholischen Methylaminlösung eingetragen. Die Substanz geht sofort in Lösung und die Flüssigkeit färbt sich stark bräunlich. Nach einstündigem Stehen wird das Reaktionsgemisch in 20 cm^3 Wasser ausgegossen und mit 4 cm^3 konzentrierter Salzsäure angesäuert. Zur Entfernung nichtbasischer Stoffe wird nun mit 300 cm^3 Äther ausgeschüttelt. Die Lösung des Chlorhydrats wird mit Pottasche alkalisiert und wiederholt ausgeäthert. Der mit Pottasche getrocknete Äther hinterließ $0\cdot54\text{ g}$ eines braunen viskosen Öles, welches, im Exsikkator getrocknet, zu einer braunen glasigen Masse erhärtet. Der Körper zeigt die Eigentümlichkeit, einmal abgeschieden, schwer in Äther löslich zu sein. Der Körper gibt weder krystallisierte Salze, noch konnten krystallisierte Benzoyl- oder *m*-Nitrobenzoylderivate der Base erhalten werden. Die Methoxylbestimmung zeigte, daß bereits eine partielle Verseifung der in der Seitenkette befindlichen Methoxylgruppe eingetreten war. Es wurde deshalb sofort die totale Verseifung letzterer Gruppe in Angriff genommen.

$2\cdot14\text{ g}$ der rohen Base wurde in einem mit CO_2 erfüllten Kolben mit 15 cm^3 konzentrierter Salzsäure übergossen. Die Base löst sich mit braunroter Farbe. Nach 24 Stunden wird der Kolbeninhalt mit 40 cm^3 Wasser verdünnt und im Kohlensäurestrom eine Stunde auf 50° erwärmt. Nach dem Erkalten wird die saure Lösung gut ausgeäthert, die wässrige Lösung mit Pottasche stark alkalisch gemacht. Die sich flockig abscheidende Base wird mit Äther aufgenommen. Letzterer wird mit Pottasche getrocknet. Beim Verdunsten des Lösungsmittels hinterblieben $0\cdot9\text{ g}$ einer amorphen braunen Base, die im Exsikkator zu einer braunen glasigen Masse erstarrte. Die Base ist schwer in Äther, leicht in Essigester löslich; sie wurde durch Lösen in Essigester gereinigt. Die Substanz wurde direkt zur Analyse gebracht und gab infolge ihres geringen Reinheitsgrades nur Näherungswerte.

$0\cdot0735\text{ g}$ Substanz gaben $0\cdot1706\text{ g CO}_2$, $0\cdot0506\text{ g H}_2\text{O}$.

$0\cdot0963\text{ g}$ » nach Dumas: $5\cdot1\text{ cm}^3\text{ N}$ (21° , 742 mm).

$0\cdot0681\text{ g}$ » » Zeisel: $0\cdot0776\text{ g AgJ}$.

Ber. für $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}_3$: C $62\cdot51$, H $8\cdot11$, N $6\cdot63$, OCH_3 $15\cdot8$;

gef.: C $63\cdot26$, H $7\cdot61$, N $5\cdot85$, OCH_3 $15\cdot04$.

Das Chlorhydrat der Base wurde durch Einleiten von trockenem Salzsäuregas in die Essigesterlösung als Syrup erhalten. Nach dem Abgießen des Essigesters wird das Chlorhydrat mit wenig Wasser aufgenommen und im Exsikkator über Schwefelsäure möglichst rasch eingedunstet. Es hinterblieb ein brauner Syrup, der nach längerem Stehen im Vakuum spröde wurde.

0·0297 *g* Substanz nach Zeisel: 0·0316 *g* AgJ.

0·0374 *g* » gaben 0·0201 *g* AgCl.

Ber. für $C_{11}H_{17}NO_3 \cdot CHI: OCH_3$ 12·52, Cl 14·32;

gef.: OCH_3 13·20, Cl 13·30.

Pharmakologisches Verhalten.

Auf Veranlassung des Herrn Prof. E. Spaeth zeigte die Baseler Firma F. Hoffmann-La Roche das dankenswerte Entgegenkommen, das *p*-Methoxyephedrin in ihrem pharmakologischen Institut untersuchen zu lassen. Der Befund obigen Laboratoriums besagt, daß das Präparat die dem Tyramin und Ephedrin typischen Wirkungen nur in abgeschwächtem Maße besitzt. Der Meerschweinchendarm wird durch den Stoff mäßig kontrahiert, der Uterus zu wellenförmigen Kontraktionen angeregt. Dem Kaninchen intravenös eingespritzt, ergibt sich eine ganz undeutliche Verlangsamung der Atmung. Der Einfluß auf den Blutdruck am Kaninchen ist undeutlich. Der Körper wirkt also in dieser Hinsicht viel schwächer als das Ephedrin.

Ähnlich verhält sich das 3-Methoxy-4-oxyephedrin. Die geringe Wirksamkeit könnte eventuell ihre Erklärung in der Racemform der beiden Stoffe finden; denn es wäre denkbar, daß ähnlich wie beim Adrenalin eine der beiden optischen Antipoden physiologisch wirksamer ist. Eine optische Spaltung wurde von mir nicht vorgenommen.
