Ephedrin und Pseudoephedrin, ein Fall ungleichhäftiger Asymmetrie.

Von Hermann Emde.

(Eingegangen den 2. XII. 1907.)

Eine sehr bemerkenswerte Arbeit von E. FournEAU¹⁾ über synthetische Ephedrine veranlaßt mich, nochmals auf zwei Abhandlungen zurückzukommen, die ich vor etwa Jahresfrist in diesem Archiv²⁾ veröffentlicht habe.

E. Schmidt³⁾ hat im Verein mit F. Flaecher aus Styryltrimethylammoniumchlorid über das Dibromadditionsprodukt ein Chlorid erhalten, das mit den Chloriden der quartären Ammoniumbasen aus Ephedrin und Pseudoephedrin isomer war, und für welches, nach Analogie des Verhaltens des Zimmtsäuredibromids, die Formel

angenommen wurde. Der Schmelzpunkt des entsprechenden Goldsalzes, der einzigen Form, in der das Chlorid isoliert werden konnte, wurde zu 170° angegeben. Da die Ausbeuten sehr gering waren, versuchte ich unter Leitung von Herrn Geheimrat E. Schmidt auf anderem Wege zu derselben Verbindung zu gelangen. Zu diesem Zwecke wurde untersucht, wie sich die olefinische Doppelbindung des Styrylrestes $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH} : \text{CH} \cdot \text{CH}_2$ — in einigen Styrylaminbasen gegenüber Anlagerungsversuchen verhält, und zwar besonders im Styryltrimethylammoniumchlorid. In befriedigender Ausbeute wurde dann über das Additionsprodukt des letzteren mit HOCl ein Reduktionsprodukt erhalten, für das ich im Hinblick auf die Bildung von α -Phenylchlormilchsäure aus Zimmtsäure durch Addition von HOCl die Formel I annahm. Das Golddoppelsalz des Reduktionsproduktes schmolz bei 103°, das Platindoppelsalz bei 216—218° unter Zersetzung. Aus dem Additionsprodukt des Styryltrimethylammoniumchlorids mit HJ erhielt ich ferner nach dem Austausch des J gegen OH zwei verschiedene Goldsalze, beide in schlechter Ausbeute; das eine schmolz bei 104°, das andere bei 151°. Der Goldgehalt des letzteren (36,85%), führte vorläufig gleichfalls zu Formel I. Da ich von Marburg wegging, konnte ich

¹⁾ Journal de Pharmacie et de Chimie XXV, 593 (1907).

²⁾ 244, 241 und 269 (1906).

³⁾ Ebenda 243, 73 (1905).

die Versuche über die Einwirkung von Jodwasserstoff auf Styryltrimethylammoniumchlorid nicht zu Ende führen; ich betonte jedoch bei der Veröffentlichung der bis dahin erzielten Resultate, daß dies von anderer Seite geschehen werde.

Herr Geheimrat E. Schmidt hat sich nun dieser Fortsetzung jener Versuche persönlich unterzogen. Nach einer gütigen brieflichen Mitteilung erhielt er über das HJ-Anlagerungsprodukt des Styryltrimethylammoniumchlorids ebenfalls zwei Goldsalze, von denen das eine bei 103—104°, das andere bei 150—151° schmolz. Beide Salze enthielten 36,8—36,9% Au. Das Doppelsalz vom Schmp. 150—151° resultierte in größerer Menge als das andere; es erinnerte in seinem Äußeren und seinem Verhalten durchaus an das, welches früher über das Dibromadditionsprodukt des Styryltrimethylammoniumchlorids im Verein mit Flaecher (s. o.) erhalten, und für das der Schmelzpunkt 170° angegeben worden war. Bei der Durchsicht der früheren Notizen ergab sich, daß s. Z. als Schmelzpunkt nicht 170°, sondern 150° für dieses Goldsalz gefunden worden war; ob die falsche Angabe auf einen Schreib- oder einen Druckfehler zurückzuführen ist, läßt sich nicht mehr feststellen. Die Wiederholung der Schmelzpunktbestimmung an einem winzigen Reste des Flaecher'schen Präparates ergab jedoch 150—151°¹⁾. Hieraus folgt die Identität des letzteren mit dem einen der beiden Goldsalze, das über das HJ-Anlagerungsprodukt des Styryltrimethylammoniumchlorids erhalten worden war.

Das dem Goldsalz vom Schmp. 150—151° zugehörige Reduktionsprodukt müßte, unter der Voraussetzung, daß den beiden Goldsalzen vom Schmp. 103—104° (aus dem HJ- und dem HOCl-Anlagerungsprodukt) die Formel I zugrunde liegt, durch die Formel II zum Ausdruck gelangen:

Formel I wurde, wie bereits oben erwähnt, damals von mir für letztere Verbindung (Goldsalz vom Schmp. 103—104°) in der Annahme gewählt, daß die Anlagerung von HOCl an die Doppelbindung des Styryltrimethylammoniumchlorids in demselben Sinne erfolge wie an die Doppelbindung der Zimmtsäure, d. h. so, daß OH an das dem Benzolkern benachbarte C-Atom trete, Cl an das andere. Ob dieser Analogieschluß der Wahrheit entspräche, dafür war der experimentelle Beweis durch die in Aussicht gestellten weiteren Untersuchungen noch zu liefern.

¹⁾ Privatmitteilung von E. Schmidt.

Indem E. Fournéau (l. c.), entgegen dem allgemeinen wissenschaftlichen Gebrauche, die Veröffentlichung der von mir angekündigten weiteren Versuche nicht abwartete, sondern seine Untersuchungen über synthetische Ephedrine nach der angedeuteten Richtung hin ausdehnte, bewies er in überzeugender und eleganter Weise, daß die Addition von HOCl an die Doppelbindung des Styryltrimethylammoniumchlorids genau im entgegengesetzten Sinne erfolgt, wie die an die Doppelbindung der Zimmtsäure. Ich pflichte ihm durchaus bei, wenn er sagt: „Ich habe die Synthese der beiden Choline I und II (d. h. der Ammoniumbasen, deren Chloride im vorstehenden mit I und II bezeichnet sind) verwirklichen können, indem ich Methoden anwandte, die keinen Zweifel über die Konstitution dieser Körper zulassen, und ich glaube behaupten zu können, daß das Goldsalz vom Schmp. 151°¹⁾ zu dem Cholin I gehört, während das Goldsalz mit dem Schmp. 104° und das Platinsalz vom Schmp. 216—218° dem Cholin II entspricht.“

Es sei mir gestattet, zunächst etwas genauer auf die Arbeiten von E. Fournéau über synthetische Ephedrine einzugehen.

Bei Arbeiten über Aminoalkohole, die u. a. zur Entdeckung des bekannten Anästhetikums Stovain führten, erhielt E. Fournéau²⁾ ein Isomeres des Ephedrins und Pseudoephedrins, indem er auf das Chlorhydrin des unsymmetrischen Phenylmethyläthylens $(C_6H_5)(CH_3)C:CH_2$ Monomethylamin einwirken ließ. Er veranschaulichte darauf hin die unter gewissen Voraussetzungen denkbaren neun Isomeren der beiden Alkaloide durch folgende Formeln:

¹⁾ Anm. Ob dieses Goldsalz, wie E. Fournéau angibt, nach zweimaligem Umkrystallisieren bei 155° schmilzt, soll gelegentlich nachgeprüft werden, ist aber für den Entscheid der Frage nicht von erheblichem Belang.

²⁾ Journ. Pharm. Chim, XX, 481 (1904).

5. $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH}_2 \cdot \underset{\substack{| \\ \text{N} < \begin{smallmatrix} \text{CH}_3 \\ \text{H} \end{smallmatrix}}} \text{CH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{OH}$
6. $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \underset{\substack{| \\ \text{N} < \begin{smallmatrix} \text{CH}_3 \\ \text{H} \end{smallmatrix}}} \text{CH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{OH}$
7. $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \underset{\substack{| \\ \text{N} < \begin{smallmatrix} \text{CH}_3 \\ \text{H} \end{smallmatrix}}} \text{CH} \text{---} \underset{\substack{| \\ \text{OH}}} \text{CH} \cdot \text{CH}_3$
8. $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \underset{\substack{| \\ \text{OH}}} \text{CH} \cdot \underset{\substack{| \\ \text{N} < \begin{smallmatrix} \text{CH}_3 \\ \text{H} \end{smallmatrix}}} \text{CH} \cdot \text{CH}_3$
9. $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH} < \begin{smallmatrix} \text{CH}_2 \cdot \text{OH} \\ \text{CH}_2 \cdot \text{N} < \begin{smallmatrix} \text{CH}_3 \\ \text{H} \end{smallmatrix} \end{smallmatrix}$

Vier dieser neun Isomeren, nämlich 2, 3, 8 und 9, beschrieb E. F o u r n e a u in seiner ersten Veröffentlichung (l. c.); von ihnen waren 2, 3 und 9 durchaus vom Ephedrin und Pseudoephedrin verschieden, dagegen besaß der Aminoalkohol 8 den Geruch des Pseudoephedrins und sonstige ihm nahestehende Eigenschaften¹⁾. Es schien deshalb nicht unmöglich, daß in ihm „das inaktive Isomere des Pseudoephedrins vorläge“. Spaltungsversuche waren erfolglos. In einer Fußnote zu seiner zweiten Abhandlung²⁾ über synthetische Ephedrine erwähnt E. F o u r n e a u, daß derjenige Aminoalkohol, dem er die Formel 9 beigelegt habe, vielleicht eine völlig andere Konstitution besitze, und stellt die Identifizierung dieses Körpers in Aussicht. Hauptgegenstand der zweiten Abhandlung ist die Darstellung eines fünften synthetischen Ephedrins, von der Formel 1.

Wie man sieht, entspricht dieser Aminoalkohol 1 dem oben mit I bezeichneten Chlorid: $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N}(\text{CH}_3)_3\text{Cl}$. E. F o u r n e a u synthetisierte ihn, indem er auf Chlorpropylaldehyd (Acroleinchlorhydrat) Phenylmagnesiumbromid einwirken ließ. Es entstand dabei das Chlorhydrin $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$. Mit Methylamin erhält man aus diesem Chlorhydrin das Chlorhydrat des Aminoalkohols 1, mit Trimethylamin das Chlorid I. Das Golddoppelsalz dieses Chlorides I schmilzt bei 151°, nach mehrmaligem Umkrystallisieren bei 155°.

Ich zweifle nicht daran, daß dieses Golddoppelsalz mit den beiden oben beschriebenen vom Schmp. 150—151° identisch ist;

¹⁾ Ein dem Aminoalkohol 8 vermutlich entsprechendes Cholin ist im vorigen Jahre von E. S c h m i d t unter Anwendung des Jodhydrins des nach meinen Angaben aus Styryltrimethylammoniumchlorid dargestellten Phenylpropylens gewonnen worden (Privatmitteilung).

²⁾ Journ. Pharm. Chim. XXV, 593 (1907).

es liegt daher diesen Golddoppelsalzen das Chlorid I und nicht das Chlorid II zugrunde.

Dieses Chlorid II entspricht dem Aminoalkohol 2. E. Fournéau erhielt diesen Aminoalkohol 2 nach den Angaben seiner ersten Abhandlung (l. c.), indem er Phenylallylen (Allylbenzol) mit unterjodiger Säure in statu nascendi behandelte und das so gewonnene Jodhydrin mit Methylamin in Reaktion brachte. Durch Methylierung läßt sich, was E. Fournéau in seiner zweiten Abhandlung (l. c.) beschreibt, daraus ein Chlorid gewinnen, dessen Golddoppelsalz bei 103—104°, dessen Platindoppelsalz bei 219—220° schmilzt. Das sind bis auf eine unerhebliche Differenz beim Platindoppelsalz dieselben Schmelzpunkte, die ich für die entsprechenden Doppelsalze des Reduktionsproduktes aus dem HOCl-Anlagerungsprodukte des Styryltrimethylammoniumchlorids festgestellt hatte; die beiden Chloride sind also zweifellos identisch. Eine einfache Ueberlegung ergibt, daß dem zugehörigen Chlorid nach den beiden Darstellungsweisen nur die Formel II zukommen kann.

Für das Verhalten der Doppelbindung im Styryltrimethylammoniumchlorid ergibt sich in Zusammenfassung des Vorstehenden, daß bei der Anlagerung von HOCl, entgegen der von mir zunächst nur in Erwägung gezogenen Analogie mit dem bezüglichlichen Verhalten der Zimmtsäure, das Cl-Atom an das dem Benzolkern benachbarte C-Atom, die Hydroxylgruppe an das andere tritt; HJ wird dagegen in einem doppelten Sinne angelagert, indem das eine Additionsprodukt das J-Atom an demjenigen Kohlenstoffatom angelagert enthält, das dem Benzolkern benachbart ist, dagegen das zweite Additionsprodukt an dem darauffolgenden. Das Mengenverhältnis, in dem diese Additionsprodukte des Jodwasserstoffes gebildet werden, scheint von den Versuchsbedingungen abhängig zu sein.

Dem von E. Schmidt und F. Flaecher, unter Anwendung des Dibromids, dargestellten Styrylcholin, dessen Golddoppelsalz bei 150—151° schmilzt, kommt somit die angenommene Formel: $C_6H_5 \cdot CH(OH) \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot N(CH_3)_3Cl$, tatsächlich zu. Der Reaktionsverlauf entspricht also hier, abweichend von der unterchlorigen Säure, dem bezüglichlichen Verhalten der Zimmtsäure. Bei dem wenig glatten Verlauf dieser Reaktion ist es jedoch nicht ausgeschlossen, daß sich auch hier noch ein zweiter Prozeß vollzieht, der zur Bildung des Cholins führt, das zu dem Golddoppelsalze vom Schmp. 104° gehört.

Nach dem Vergleiche der Doppelsalze, die zu dem Reduktionsprodukt aus dem HOCl-Anlagerungsprodukte des Styryltrimethylammoniumchlorids gehören, mit den entsprechenden isomeren der quartären Ammoniumbasen aus dem Ephedrin und dem Pseudoephedrin erschien es wahrscheinlich, daß weder im Ephedrin noch im Pseudoephedrin die Methylimidgruppe endständig sein könne. (l. c. S. 255 und 299.)

Nach den oben angegebenen Untersuchungen F o u r n e a u's dürfte diese Annahme als erwiesen zu betrachten sein.

Im folgenden möchte ich nun den Versuch machen, die wahrscheinliche Konstitution der beiden Alkaloide und ihre Beziehung zueinander abzuleiten auf Grund 1. dieses Nachweises, 2. dessen, was außerdem, insbesondere durch die Arbeiten von E. S c h m i d t und seinen Schülern, über die beiden Alkaloide bekannt ist. Ich stütze mich dabei auf Theorien und Erfahrungen, die Gemeingut der Chemiker sind, bis vielleicht auf eine, die erst in den letzten Jahren Gegenstand breiterer Erörterungen geworden ist. Es ist das die Beeinflussung der Haftfestigkeit einer N.C-Bindung durch eine in der Nähe befindliche olefinische oder cyklische Doppelbindung, und ich bitte, zunächst einiges hierüber sagen zu dürfen.

J. v. B r a u n und A. S t e i n d o r f f¹⁾ schlossen in einer Veröffentlichung über das γ -Conicein aus dem Verhalten von Tetrahydropicolin, Methyltetrahydropicolin, dem W a l l a c h'schen Imin²⁾ und Conicein, daß die in diesen Basen vorkommende Gruppierung N.C:C einen labilen Charakter besitzt: „Die Bindung zwischen dem Stickstoff und dem die Aethylenbindung tragenden Kohlenstoffatom ist eine viel lockerere, als man es gewöhnlich findet, und kann, wenn der Stickstoff entsprechend beladen worden ist (mit dem Benzoylrest, der Nitroso-, der Methylgruppe), durch Anlagerung von Wasser aufgehoben werden.“ Daraus ergab sich dann die Frage, ob die Gruppierung N.C:C oder allgemein N.C:X oder N.C X in allen Fällen eine leichte Auflösbarkeit der N.C-Bindung bedinge. Die Amide $\text{>N.C} \begin{smallmatrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R} \end{smallmatrix}$, Thioamide $\text{>N.C} \begin{smallmatrix} \text{S} \\ \parallel \\ \text{R} \end{smallmatrix}$, Amidine $\text{>N.C} \begin{smallmatrix} \text{N.R} \\ \parallel \\ \text{R} \end{smallmatrix}$ und Cyanamide >N.C:N wurden als

Beispiele herangezogen; bei ihnen allen kann die Bindung zwischen Stickstoff und Kohlenstoff durch hydrolytisch, zum Teil schon schwach wirkende Mittel aufgehoben werden, während eine Entfernung dieser mehrfachen Bindung aus der nächsten Nähe des

¹⁾ Berl. Ber. **38**, 3106 (1905).

²⁾ Liebigs Annal. **309**, 28 (1899); **319**, 104 (1901).

Stickstoffs (z. B. in $\text{>N.CH}_2\text{.COCH}_3$, $\text{>N.CH}_2\text{.CN}$ usw.) sie wieder völlig stabil macht.

Inbezug auf die weitere Frage, wie weit auch alle Basen mit dem Komplex N.C : C eine leichte Auflösbarkeit der N.C -Bindung (bei entsprechender Beladung des Stickstoffes) aufweisen, wurde es als zurzeit kaum möglich bezeichnet, sich ein klares Bild von der Sachlage zu schaffen.

Den Beispielen, die in der v. Braun-Steindorff'schen Arbeit aufgezählt wurden, hat nun neuerdings E. Mohr¹⁾ in einem Aufsatz: „Welche Substanzen enthalten eine leicht lösbare, einfache Kohlenstoff-Stickstoffbindung?“ weitere hinzugefügt von solchen Verbindungen, die in ihrem molekularen Bau dem noch unbekannten Vinylamin $\text{CH}_2\text{:CH}_2\text{.NH}_2$ sehr ähnlich sind; die Aminogruppe kann bei diesen Substanzen leicht in Form von Ammoniak abgespalten werden. Z. B. erfahren Körper vom Typus des Aminocrotonsäureesters $\text{CH}_3\text{.C(NH}_2\text{):CH.CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ in Berührung mit verdünnten Mineralsäuren oder Alkaliläugen bei gewöhnlicher oder erhöhter Temperatur leicht eine Spaltung im Sinne folgenden Schemas:

An Beispielen, betreffs derer auf die Originalarbeit verwiesen sei, machte weiter E. Mohr in hohem Maße wahrscheinlich, daß die geringe Haftfestigkeit des Stickstoffes hauptsächlich, wenn nicht ausschließlich, durch die benachbarte olefinische Doppelbindung bedingt sei, aber nicht, oder kaum, durch die Carbäthoxyl- bezw. Carboxylgruppe.

In einer kleinen Notiz²⁾ wies ich dann auf das Beispiel der Styrylaminbasen hin, aus dem sich ergibt, daß selbst eine nicht unmittelbar benachbarte Äthylenbindung, und zwar sie ausschließlich, die leichte Abspaltbarkeit des Stickstoffs verursachen kann. Wie nämlich in diesem Archiv³⁾ gezeigt wurde, spaltet sich Styryltrimethylammoniumchlorid unter dem Einflusse von Natriumamalgam glatt im Sinne der Gleichung:

Löst man aber im Styryltrimethylammoniumchlorid die Doppelbindung, z. B. durch Anlagerung von HOCl , so wird in dem so

¹⁾ Journ. pr. Chem. (2), **75**, 549 (1907).

²⁾ Journ. pr. Chem. (2), **76**, 509 (1907).

³⁾ **244**, 289 (1906).

entstandenen Chlorhydrin durch Natriumamalgam der Stickstoffkomplex nicht mehr abgespalten, es entsteht vielmehr ein Reduktionsprodukt, das sich vom Styryltrimethylammoniumchlorid durch Anlagerung von H.OH an die Doppelbindung ableiten läßt, und gleichfalls in Bezug auf die N.C-Bindung gegen Natriumamalgam beständig ist.

Der olefinischen Doppelbindung, der in der Mehrzahl der bisher erwähnten Beispiele die Lockerung der Kohlenstoff-Stickstoffbindung zuzuschreiben ist, steht am nächsten die Doppelbindung nach Art der chinoiden, wie sie z. B. in teilweise hydrierten Pyridinderivaten angenommen wird. Daß diese in ganz ähnlicher Weise wie jene die Festigkeit der Kohlenstoff-Stickstoffbindung mindert, dafür finden sich in den obigen Arbeiten von J. v. Braun-Steindorff und E. Mohr eine Anzahl von Beispielen. Diese können hier übergangen werden, da sie für die Ableitung der Ephedrinformel nicht in erster Linie in Frage kommen.

Wie nun endlich die centrische Doppelbindung (vgl. die Armstrong-Baeyer'sche Benzolformel) die N.C-Bindung beeinflußt, diese Frage ist bisher, soweit meine Kenntnis reicht, nur gestreift worden. E. Mohr erinnert am Schlusse seiner Abhandlung (l. c.) daran, daß z. B. im Anilin die Kohlenstoff-Stickstoff-Bindung sehr fest sei, und warnt davor, die zur Diskussion stehende Gesetzmäßigkeit allzuweit zu verallgemeinern. Wie beschränkt der Geltungsbereich solcher Erfahrungssätze oft sei, ersehe man recht deutlich z. B. an der überraschend leicht und glatt verlaufenden Reaktion¹⁾:

Es scheint mir nun zwischen dem Anilin und diesem letztern Beispiele ein prinzipieller Unterschied zu bestehen, der vielleicht die so verschiedene Festigkeit der N.C-Bindung bedingt. Während nämlich im Anilin das C-Atom der N.C-Gruppe gleichzeitig der Träger der centrischen Doppelbindung ist, trifft das bei dem Hydrazin Darapsky's nicht zu; hier ist vielmehr das C-Atom der N.C-Bindung durch einfache Bindung an Kohlenstoffatome geknüpft, die erst ihrerseits centrische Doppelbindung tragen. Etwas verallgemeinert:

¹⁾ Darapsky, Journ. f. pr. Chem. (2), **67**, 120 (1903).

In Fällen vom Schema I scheint die centriscbe Doppelbindung keinen lockernden Einfluß auf die N.C-Bindung auszuüben, dagegen wohl in Fällen vom Schema II.

Diese Annahme erscheint vorläufig gewagt, da, soweit ich sehe, die Kenntnis der hierher gehörigen Fälle vom Schema II noch recht lückenhaft ist; ich hoffe jedoch in einiger Zeit aus der Literatur und aus eigenen Arbeiten Belege erbringen zu können, die für die Zulässigkeit jener Annahme sprechen.

Das gesamte Problem der Beeinflussung der N.C-Bindung durch eine oder mehrere in der Nähe befindliche olefinische oder cyklische Doppelbindungen ist für die Konstitutionserforschung von Stickstoffbasen durch den H o f m a n n'schen Abbau (nach erschöpfender Methylierung) von erheblicher Bedeutung. Dieser Abbau beruht bekanntlich auf der Lösung einer einfachen Kohlenstoff-Stickstoffbindung durch Abspaltung von Wasser und Trimethylamin aus quartären Ammoniumbasen. Es ist auffallend, wie verschieden leicht er sich bei den verschiedenen Substanzen durchführen läßt. Die einen werden schon beim Erwärmen in verdünnter, die anderen erst in konzentrierter wässriger Lösung gespalten; wieder andere erfahren die Spaltung erst bei der trockenen Destillation unter gewöhnlichem oder vermindertem Druck, und zwar variiert die dazu erforderliche Temperatur.

Nach den vorstehenden Ausführungen dürfte diese Verschiedenheit im Verhalten bei dem H o f m a n n'schen Abbau mit der Gruppierung in der Nähe desjenigen N-Atoms, das abgespalten wird, in ursächlichem Zusammenhange stehen; wäre man über die Gesetzmäßigkeiten, die zwischen der Festigkeit einer einfachen Kohlenstoff-Stickstoffbindung und in der Nähe befindlichen Doppelbindungen bestehen, völlig im klaren, so würden vielleicht auch aus der größeren oder geringeren Leichtigkeit, mit der sich die H o f m a n n'sche Spaltung durchführen läßt, Rückschlüsse auf die Konstitution der betreffenden Substanzen zu ziehen sein und nicht nur, wie bisher, aus den dabei entstehenden Spaltungsprodukten.

Sowohl am Ephedrin wie am Pseudoephedrin läßt sich nun der H o f m a n n'sche Abbau mit auffallender Leichtigkeit vollziehen: Dimethylephedriniumhydroxyd und Dimethylpseudoephedriniumhydroxyd spalten sich schon beim Kochen in verdünnter wässriger Lösung. Neben Trimethylamin entstehen dabei zwei Isomere des Zimmtalkohols, die sich in Aussehen und Geruch

sehr ähnlich sind; der Alkohol aus dem Ephedrin siedet bei 212 bis 216°, der aus dem Pseudoephedrin bei 197 bis 199°. Da die Konstitution dieser Alkohole noch nicht aufgeklärt ist, so läßt sich von ihnen allein aus die Konstitution der Muttersubstanzen nicht eindeutig bestimmen.

Diese Muttersubstanzen, Ephedrin nämlich und Pseudoephedrin, sind nach den bisherigen Erfahrungen Benzolderivate mit einer Seitenkette von drei Kohlenstoffatomen, an der eine Hydroxyl- und eine Methylimidgruppe sitzen (vgl. oben die neun nach F o u r n e a u denkbaren Isomeren). Wie in der großen Mehrzahl der natürlich vorkommenden Stoffe dürfte in den beiden Alkaloiden diese Seitenkette nicht verzweigt, sondern normal sein; aus den weiteren Ausführungen werden sich noch mehr Gründe für die Wahrscheinlichkeit dieser Annahme ergeben.

Das Kohlenstoffskelett der beiden Alkaloide wäre dann folgendes:

Gründe allgemeiner Natur sprechen dafür, daß Hydroxyl- und Methylimidgruppe nicht an ein und demselben, sondern an verschiedenen Kohlenstoffatomen eingefügt sind. Positives ist über die Haftstellen der beiden Gruppen bis jetzt nicht bekannt. Dagegen ist durch die synthetischen Versuche von E. S c h m i d t und seinen Schülern, sowie durch diejenigen von E. F o u r n e a u erwiesen (s. o.), daß die Methylimidgruppe weder beim Ephedrin noch beim Pseudoephedrin an dem endständigen Kohlenstoffatom (³C) eingefügt ist; nach den obigen Erörterungen über die Lockerung der N.C-Bindung spricht vielleicht die glatte H o f m a n n'sche Spaltung schon in verdünnter wässriger Lösung dafür, daß die Methylimidgruppe an ¹C steht, also an demjenigen Kohlenstoffatom, das durch einfache Bindung mit einem solchen verknüpft ist, das Träger centrischer Doppelbindung ist. Je nach der Stellung der Hydroxylgruppe sind dann noch folgende beiden Formeln möglich:

1. $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{OH}$ und

2. $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{*CH} \cdot \text{*CH} \cdot \text{CH}_3$

Gegen Formel 1 spricht zunächst das Prinzip der möglichen Anhäufung von Methylgruppen. Weiter aber müßte der Aminoalkohol 1 bei der Spaltung nach H o f m a n n Zimmtalkohol liefern. Das entgegengesetzte Ergebnis der Spaltung (s. o.) schließt die Formel 1 aus.

Dann dürften aber, wenn sich obige Annahmen als richtig erweisen, gemäß Formel 2, Ephedrin und Pseudoephedrin zunächst als 1-Phenyl-1-methyl-aminopropanol (2) aufzufassen sein¹⁾ (vgl. S. 678). Wenn jedoch dem Ephedrin und Pseudoephedrin dieselbe Formel beigelegt wird, so entstehen die Fragen: Wie ist es mit der Formel zu vereinbaren, daß

1. sich Ephedrin in Pseudoephedrin umlagern läßt, und
- 2., daß die beiden Alkaloide bei der Spaltung nach H o f m a n n zwei Alkohole von verschiedenem Siedepunkte liefern?

I.

Die oben entwickelte Formel 2 enthält zwei asymmetrische Kohlenstoffatome (*C). Das klassische Beispiel für derartige Substanzen mit zwei asymmetrischen Kohlenstoffatomen ist die Weinsäure; bei ihr handelt es sich um gleichhälftige, bei der obigen Ephedrinformel dagegen um ungleichhälftige Asymmetrie. Die Zahl der in diesem letzteren Falle möglichen Stereoisomeren ist nach dem v a n 't H o f f s c h e n Ausdrucke²⁾:

$$N_a = 2^n, N_i = 0, N_r = \frac{1}{2} N.$$

sechs, und zwar sind vier drehende und zwei inaktive denkbar. Zur leichteren Orientierung setze ich die Raumbilder der Weinsäure und des 1-Phenyl-1-Methylaminopropanols (2) hierher:

¹⁾ Anm. Ein nächst höheres Homologes dieses Aminoalkohols von höchst wahrscheinlich ganz analoger Konstitution hat M. K o h n, Wien. akadem. Monatsh. 1907, 424 und 432 ff., beschrieben, nämlich das 1-Phenyl-1-methylaminobutanol (3):

Es wäre von Interesse zu wissen, ob auch bei diesem Aminoalkohol die H o f m a n n'sche Spaltung glatt schon in verdünnter wässriger Lösung erfolgt; einer gütigen brieflichen Mitteilung entnehme ich, daß Herr Dr. M. K o h n-Wien Versuche darüber beabsichtigt.

²⁾ L a n d o l t, Das optische Drehungsvermögen, Braunschweig 1898, S. 49.

1-Phenyl-1-Methylaminopropanol (2).

Nimmt man willkürlich an, daß in der Weinsäure die Konfiguration

nach rechts dreht, so wird die rechtsdrehende Weinsäure veranschaulicht durch Formelbild I, die linksdrehende durch II, die inaktive, nicht spaltbare durch III oder IV nach Belieben, die Traubensäure endlich, d. h. die inaktive spaltbare Weinsäure, durch I + II.

Nimmt man analog für die Ephedrinformel willkürlich an, daß die Konfigurationen

und

nach rechts drehen, so ist I das Formelbild für das am stärksten rechtsdrehende Stereoisomere, II für das ebensostark linksdrehende; die beiden schwächer, aber dem absoluten Werte nach unter sich ebenfalls gleich stark drehenden Isomeren werden durch Formelbild III und IV dargestellt. Inaktive, nicht spaltbare Formen sind nicht möglich, dagegen treten zwei verschiedene spaltbare inaktive Formen auf; sie werden versinnbildlicht durch I + II bzw. durch III + IV.

Für Pseudoephedrin ist nun $[\alpha]_D^{20} = +51,24^0$ (freie Base) bzw. $= +61,73^0$ (Chlorhydrat); für Ephedrin ist $[\alpha]_D^{20} = -34,96^0$ (Chlorhydrat). Demnach ist I das Formelbild für das naturale rechtsdrehende Pseudoephedrin, II dasjenige für seine noch unbekannte, ebensostark linksdrehende Antipode. Welches Formelbild das naturale linksdrehende Ephedrin wiedergibt, hängt davon ab, welche von den beiden Konfigurationen

die Ebene des polarisierten Lichtstrahles am stärksten dreht. Aus der Theorie der Molekularrotation ist vielleicht für die höhermolekulare Konfiguration β das stärkere Drehungsvermögen anzunehmen; ein weiterer Grund für diese Annahme wird später zu erörtern sein. Es würde dann Formelbild III das naturale linksdrehende Ephedrin darstellen, dagegen IV seine noch unbekannte ebensostark rechtsdrehende Antipode.

Die Umwandlung des Ephedrins in Pseudoephedrin unter dem Einflusse 25% iger Salzsäure¹⁾ dürfte demnach durch Umklappen (wenn man so sagen darf) der Methylimidgruppe zu erklären sein und läßt sich dann durch folgende Formeln veranschaulichen:

Eine ähnliche Umwandlung aktiver Isomeren ist verschiedentlich beobachtet worden, so besonders von E. Fischer bei Säuren der Zuckergruppe. So hat sich z. B. l-Arabonsäure durch Erhitzen

¹⁾ E. Schmidt, Arch. d. Pharm. **244**, 239 (1907) und Emde, ebenda 241.

mit Chinolin oder Pyridin auf 130—150° in l-Ribonsäure überführen lassen:

In diesem und ähnlichen Fällen hat sich die Reaktion stets als umkehrbar erwiesen, sodaß das Reaktionsprodukt ein Gemenge der ursprünglichen Säure mit der neu entstandenen ist. Wenn also im Ephedrin und Pseudoephedrin ein Fall ungleichhäftiger Asymmetrie vorliegt, so ist zu erwarten, daß sich Pseudoephedrin in Ephedrin durch dieselbe Behandlungsweise umlagern läßt, durch die Ephedrin in Pseudoephedrin übergeführt wird. Ich bat daher Herrn Geheimrat E. Schmidt brieflich, einen Versuch nach dieser Richtung hin vornehmen zu lassen, worauf er folgendes darüber mitzuteilen die große Liebenswürdigkeit hatte: „Den Versuch, Pseudoephedrin in Ephedrin durch Salzsäure zu verwandeln, habe ich vor einem Jahre ausgeführt, da, wie ich bereits früher hervorhob, bei der Ephedrinumlagerung ein Gleichgewichtszustand eintritt. Das Gleiche ist anscheinend beim Pseudoephedrin der Fall. Es gelang, einen Teil des bei 176° schmelzenden Pseudoephedrinchlorids in das gleich zusammengesetzte Hydrochlorid vom Schmp. 215° und den Eigenschaften des Ephedrinhydrochlorids durch zwölfstündiges Erhitzen mit Salzsäure von 25% umzulagern. Das Drehungsvermögen ist als $\alpha_D = -31,8^\circ$ bestimmt. Etwa die gleiche Menge Pseudoephedrin bleibt hierbei unverändert; es tritt also auch hier ein Gleichgewichtszustand ein.“

Damit ist erwiesen, daß es sich beim Ephedrin und beim Pseudoephedrin nicht um Stellungen-, sondern um Raumisomerie handelt.

Bei der oben angeführten gegenseitigen Umwandlung optisch aktiver Säuren der Zuckergruppe durch Erhitzen mit Basen, ist eine Umlagerung von H und OH stets an dem mit der Carboxylgruppe verknüpften asymmetrischen C-Atom beobachtet worden. Der Zusatz von Basen beim Erhitzen dürfte nicht nur die Laktonbildung verhindern, sondern auch eine Lockerung der Bindung zwischen der sauren Carboxylgruppe und dem zugehörigen asymmetrischen Kohlenstoffatom bewirken. Im Ephedrin und Pseudoephedrin

besteht nun vielleicht, wie oben entwickelt, infolge der Nachbarschaft des Benzolkernes eine ähnliche Lockerung zwischen der Methylimidgruppe und dem zugehörigen asymmetrischen Kohlenstoffatom; durch Beschwerung des Stickstoffkomplexes wird diese Lockerung verstärkt. Bei der Hofmann'schen Spaltung wirken die Methylgruppen beschwerend; bei der Umlagerung dürfte die Säure beschwerend und damit lockernd wirken, sodaß die früher mit β bezeichnete Konfiguration beim Erhitzen mit Salzsäure weniger stabil wird. Deshalb möchte ich es für nicht ausgeschlossen halten, daß sich die Umlagerung unter dem Einflusse von Salzsäure an demjenigen asymmetrischen Kohlenstoffatom vollzieht, an dem die basische Methylimidgruppe sich befindet. Dies ist denn nun auch der zweite Grund für die Annahme, daß die Konfiguration β stärker dreht als α .

Ich darf jedoch nicht versäumen zu betonen, daß sich die Umwandlung des Ephedrins in Pseudoephedrin und umgekehrt ebensogut durch ein „Umkappen“ der Hydroxylgruppe erklären ließe; man müßte dann der Konfiguration α das stärkere Drehungsvermögen zuschreiben. Die Formelbilder für d- und l-Ephedrin (s. o.) wären dann zu vertauschen, und die Umwandlung ließe sich veranschaulichen durch das Bild:

Für eine derartige Umwandlung von Raumisomeren in- einander durch Umlagerung von OH und H sind zahlreiche Analogien bekannt; ich erinnere an das bereits vorher herangezogene Beispiel der l-Arabonsäure und l-Ribonsäure, ferner der d-Glukonsäure und d-Mannonsäure, der l-Glukonsäure und l-Mannonsäure, der d-Galaktonsäure und d-Talonsäure, der l-Gulonsäure und l-Idonsäure, des Hyoscyamins und Atropins (Tropasäure), der Mandelsäure usw. Dagegen weiß ich für die gegenseitige Umwandlung optischer Isomeren durch Umlagerung eines stickstoffhaltigen Komplexes in dem oben ausgeführten Sinne keine direkte Analogie anzugeben.

II.

Die zweite Frage war die, wie es sich mit der Auffassung des Ephedrins und Pseudoephedrins als 1-Phenyl-1-methylamino-

propanol (2) vereinbaren ließe, daß aus ihnen bei der H o f m a n n - sehen Spaltung zwei isomere Alkohole von verschiedenen Siedepunkten entstehen.

Diese Alkohole sind, falls jene Auffassung richtig ist, aufzufassen als 1-Phenylpropanol (2):

Ihre Entstehung aus dem Dimethylephedriniumhydroxyd und dem Dimethylpseudoephedriniumhydroxyd ist, wie ich nebenher bemerken möchte, durchaus analog der Bildung von Styrolen nach der Methode von K l a g e s. K l a g e s erhielt in den letzten Jahren eine große Anzahl von ungesättigten Benzolkohlenwasserstoffen, welche die olefinische Doppelbindung an derselben Stelle (inbezug auf den Benzolkern) enthalten, wie das oben formulierte 1-Phenylpropanol (2). K l a g e s erhitzte nämlich in der Seitenkette halogenisierte Benzole vom Typus $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CHCl} \cdot \text{CH}_2\text{R}$ mit Pyridin; dabei trat unter HCl-Abspaltung Doppelbindung ein. Als Zwischenprodukte wurden Cycloammoniumchloride isoliert, z. B.

Mit diesen Zwischenprodukten lassen sich allgemein die quartären Ammoniumbasen, die beim H o f m a n n'schen Abbau benutzt werden, in Parallele stellen. Inwiefern übrigens im speziellen Falle, nämlich beim Ephedrin und beim Pseudoephedrin, die glatte Spaltung bei dem H o f m a n n'schen Abbau unter Bildung eines Phenylpropanols mit der bekannten Thiele'schen Theorie der Systeme mit konjugierten Doppelbindungen zusammenhängt, möchte ich einer späteren Erörterung vorbehalten.

Um nun zu den Alkoholen aus dem Ephedrin und dem Pseudoephedrin zurückzukehren, so dürfte sich die Verschiedenheit in den Siedepunkten durch cis-trans-Isomerie erklären lassen, wie aus folgenden beiden Formeln ersichtlich ist:

Daß zwischen den beiden Alkoholen eine derartige Beziehung nicht ausgeschlossen erscheint, dafür spricht folgende Beobachtung,

aus der sich vielleicht auf die Umwandlung der einen Modifikation in die andere durch Erhitzen schließen läßt: Wiederholt man die Siedepunktsbestimmung nach Siw o l o b o w¹⁾ an ein und derselben Probe des Alkohols aus dem Pseudoephedrin häufig hintereinander, so erhält man nur die ersten beiden oder drei Male den Wert 197—199°, dann steigt der Siedepunkt allmählich unter Dunkelfärbung der Probe, bis er die für den Alkohol aus dem Ephedrin gefundenen Werte (212—216°) erreicht.

Es wäre jedoch verfrüht, sich schon jetzt auf Spekulationen darüber einzulassen, welches Formelbild dem einen Alkohol, und welches dem anderen zukommt, ehe nicht das Gebäude der vorliegenden Auseinandersetzungen, die meist auf theoretisierendem Wege entstanden sind, durch experimentelle Belege hinreichend gestützt ist. Nur die Synthese kann den endgültigen Beweis für die Haftstelle der OH und der $N \begin{smallmatrix} H \\ < \\ CH_3 \end{smallmatrix}$ -Gruppe im Ephedrin und Pseudoephedrin erbringen, denn die Formel, die früher sowohl von E. F o u r n e a u (s. o.) als von mir (l. c.) als vielleicht einem der beiden Alkaloiden zukommend bezeichnet wurde:

darf vorläufig noch fast denselben Grad von Wahrscheinlichkeit beanspruchen als diejenige, die den obigen Ausführungen zugrunde gelegt wurde; sie läßt analoge Stereoisomere voraussehen wie diese, und analoge Alkohole würden sich von ihr ableiten lassen. Immerhin glaube ich die Beziehung zwischen Ephedrin und Pseudoephedrin erkannt und dadurch, wie ein Blick auf die neun Isomeren F o u r n e a u's lehrt, die noch für die beiden Alkaloide in Frage kommenden Formeln auf diejenigen beschränkt zu haben, die F o u r n e a u (s. o.) mit 7 und 8 bezeichnete. Mit Versuchen, welche in dieser Beziehung eine Entscheidung bringen sollen, ist Herr Geheimrat E. S c h m i d t in Marburg bereits seit geraumer Zeit beschäftigt.

Zum Schlusse sei es gestattet, noch eine Verallgemeinerung des Ephedrinproblems nach einer gewissen Seite hin kurz anzudeuten, ein Gebiet, auf dem sich voraussichtlich wertvolle Einblicke in die Veränderungen ergeben dürften, die das Rotationsvermögen der Substanzen durch Einführung gewisser Gruppen erfährt, und

¹⁾ Arch. d. Pharm. 244, 251 (1907).

auf dem sich auch vielleicht experimentell entscheiden läßt, welches von den beiden asymmetrischen Systemen, aus denen sich das Molekül des Ephedrins und des Pseudoephedrins zusammensetzt, die Ebene des polarisierten Lichtes stärker dreht. Ich stelle im nachstehenden zunächst nur die Formeln derjenigen, zum Teile noch unbekannten Stoffe mit asymmetrischen Systemen zusammen, die hier meines Erachtens zunächst in Betracht kommen:

Im hiesigen Institute habe ich im Einverständnis mit Herrn Geheimrat Prof. Dr. H. Beckurts begonnen, zusammen mit einigen Mitarbeitern die Lösung einiger Fragen zu versuchen, die sich aus dem vorstehenden ergeben. Herr M. Franke ist damit beschäftigt, die Einwirkung von Styrylchlorid auf eine Anzahl aliphatischer, iso- und heterocyklischer Amine zu studieren, sowie die Haftfestigkeit der N.C-Bindung und die Reaktionsfähigkeit der olefinischen Doppelbindung in den so erhaltenen Substanzen zu untersuchen; Herr E. Runne bearbeitet die Reaktion von Phenyläthylen, Phenylpropylen und ähnlichen Styrolen einerseits mit Hydroxylamin, Halogenwasserstoffen und Halogenen anderseits, im besonderen auch mit Monochlor- und Monobromjod, und wird weiter die Umsetzung der dabei erhaltenen halogenhaltigen Stoffe mit Ammoniak und Aminen untersuchen.

Braunschweig, Herzogl. technische Hochschule, Laboratorium für pharmazeutische Chemie und Nahrungsmittelchemie von H. Beckurts.