

Chem. Ber. 22, 1823-1827 (1889)

347. A. Ladenburg und C. Oelschlägel: Ueber das »Pseudo-Ephedrin«.

(Eingegangen am 6. Juli; mitgetheilt in der Sitzung von Hrn. A. Pinner.)

Vor einigen Jahren hat Nagai aus der Pflanze: »Ephedra vulgaris« ein Alkaloïd das »Ephedrin« dargestellt, über welches jedoch bisher wegen Mangels an Material ausser seiner physiologischen Wirkung¹⁾ und dem Schmelzpunkte seines Chlorhydrats — der bei 210° liegt — leider nichts weiter bekannt ist. Der Firma E. Merck, Darmstadt, ist es nun gelungen, aus derselben Gattung: »Ephedra« einen zweiten Körper zu isoliren, den sie vorläufig »Pseudo-Ephedrin« genannt hat. Zum Zweck einer Untersuchung wurden uns etwa 80 g von Pseudo-Ephedrinchlorhydrat zur Verfügung gestellt, wofür wir hier an dieser Stelle nicht verfehlen wollen, unsern besten Dank auszusprechen. Im Folgenden theilen wir die Resultate unsrer Untersuchung mit, aus der nicht nur die Zusammensetzung, sondern auch mit ziemlicher Sicherheit die Constitution dieses Körpers hervorgeht.

Was die Darstellung des Pseudo-Ephedrins anlangt, so wird — wie H. Merck freundlichst mittheilt — das Kraut der Pflanze zunächst mit Alkohol ausgezogen, derselbe dann abdestillirt und der Extract zur weiteren Reinigung mit Ammoniak versetzt und mit Chloroform ausgeschüttelt. Das nach dem Abdestilliren des letzteren zurückbleibende Pseudo-Ephedrin wird in das salzsaure Salz verwandelt und dieses durch mehrmaliges Umkrystallisiren aus Aetheralkohol gereinigt.

Das so erhaltene salzsaure Salz krystallisirt in farblosen feinen Nadeln, die in Wasser und Alkohol sehr leicht löslich sind und bei 176° (uncorr.) schmelzen.

Aus den Analysen ergab sich als Formel: $C_{10}H_{15}NOHCl$.

Ber. für $C_{10}H_{15}NOHCl$		Gefunden	
C	59.57	59.70	59.82 pCt.
H	7.94	7.84	7.88 »
N	6.95	—	7.07 »
Cl	17.57	—	17.76 »

Um die Base selbst zu erhalten, wurde das Chlorhydrat durch kohlen-saures Kali gefällt und die Base mit Aether ausgeschüttelt, nach dessen Verdunsten sie in sehr schönen, messbaren Krystallen zurückbleibt. Dieselben schmelzen bei 114—115° (uncorr.) und haben einen schwachen, aber sehr angenehmen Geruch. In Aether und Alkohol ist die Base

¹⁾ Berliner klinische Wochenschrift 1887, No. 38.

leicht, in kaltem Wasser schwer-löslich, etwas leichter löslich in heissem Wasser.

Die Analyse ergab folgende Resultate:

	Ber. für $C_{10}H_{15}NO$	Gefunden
C	72.72	72.89 pCt.
H	9.09	9.35 »

Zur Bestimmung des Moleculargewichts der Base wurde die Raoult'sche Methode in Anwendung gebracht, und zwar bedienten wir uns des von Eykmann beschriebenen Apparates und wählten wie dieser Phenol als Lösungsmittel.

I. 0.1936 g Substanz gelöst in 9.9266 g Phenol ergaben eine Erniedrigung von 0.83° .

II. 0.1921 g Substanz gelöst in 9.9520 g Phenol eine Erniedrigung von 0.85° .

Hieraus resultiren als Moleculargewicht:

- I. 178 }
 II. 172 } statt 165.

Von den Salzen des Pseudo-Ephedrins fallen das Pikrat, Perjodid, Jodkadmium- und Jodwismuthsalz sämmtlich ölig; das Platinsalz hinterbleibt beim Eindampfen als Oel, das sich mit Wasser zersetzt. Das Goldsalz fällt sofort körnig aus, löst sich leicht in heissem Wasser, bei langsamem Auskrystallisiren bildet es lange, verzweigte Nadeln.

Eine Goldbestimmung ergab:

	Ber. für $C_{10}H_{15}NOHClAuCl_3$	Gefunden
Au	38.94	38.93 pCt.

Das brom- und jodwasserstoffsäure Salz, besonderes letzteres krystallisiren schön aus nicht zu verdünnter Lösung; sie lassen sich am besten aus absolutem Alkohol umkrystallisiren.

Das jodwasserstoffsäure Salz schmilzt bei 165° (uncorr.) das bromwasserstoffsäure Salz bei $174-75^{\circ}$ (uncorr.).

Analyse des bromwasserstoffsäuren Salzes:

	Ber. für $C_{10}H_{15}NOHBr$	Gefunden
C	48.82	49.05 pCt.
H	6.51	6.84 »

Analyse des jodwasserstoffsäuren Salzes:

	Ber. für $C_{10}H_{15}NOHJ$	Gefunden
C	41.02	41.05 pCt.
H	5.47	5.60 »

Um festzustellen, ob der Körper ein primäres, secundäres oder tertiäres Amin sei, wurde das salzsaure Salz mit salpetrigsaurem Kali behandelt. Es schied sich bald nach gelindem Erwärmen auf dem Wasserbade ein gelbliches Oel ab, das, mit Aether geschüttelt und nach Verdunsten desselben unter den Exsiccator gestellt, nach kurzer Zeit zu einer festen Masse erstarrte. Dieselbe schmilzt bei $80-82^{\circ}$.

Eine Stickstoffbestimmung ergab:

	Ber. für $C_{10}H_{14}N_2O_2$	Gefunden
N	14.43	14.73 pCt.

Es war demnach ein Nitrosamin entstanden und das Pseudo-Ephedrin muss als eine secundäre Base angesehen werden.

Zur weiteren Ermittlung der Constitution der Base wurden 5 g derselben mit übermangansaurem Kali oxydirt. Nachdem der Braunstein abgesaugt, das Filtrat mit Schwefelsäure vorsichtig neutralisirt und bis auf ein geringes Volumen eingedampft war, wurde zu demselben ungefähr die gleiche Menge Alkohol hinzugefügt, das ausgefallene schwefelsaure Kali abfiltrirt und das Filtrat mit essigsäurem Kupfer versetzt. Dasselbe erzeugte schon in der Kälte einen Niederschlag. Das gut ausgewaschene Kupfersalz wurde mit Schwefelwasserstoff zerlegt und das Filtrat von dem gebildeten Schwefelkupfer eingedampft. Es schied sich bald glänzende Blättchen aus, deren Geruch allein schon mit ziemlicher Sicherheit auf Benzoësäure hinwies.

Sie waren leicht sublimirbar, stickstofffrei und zeigten einen Schmelzpunkt von $119\frac{1}{2}-120\frac{1}{2}^{\circ}$, so dass jetzt ausser Zweifel war, dass Benzoësäure vorlag. Eine stickstoffhaltige Säure konnte weder in dem schwefelsauren Kali haltigen Niederschlage, erzeugt durch Zusatz von Alkohol, noch in dem Filtrat vom Kupfersalz gefunden werden.

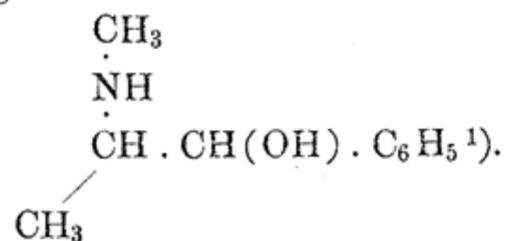
Die Oxydation hatte also nur Benzoësäure ergeben.

Um nun zu prüfen, ob der Körper die Benzoylgruppe enthalte, wurde das salzsaure Salz mit concentrirter Salzsäure eingeschmolzen und 3—4 Stunden auf 180° erhitzt. Es hatte sich keine Benzoësäure abgespalten, wohl aber war eine Spaltung in anderem Sinne erfolgt. Es hatte sich ein grünlich dickflüssiges Oel abgeschieden, das von dem übrigen Röhreninhalte durch Schütteln mit Aether getrennt und nach Verdunsten desselben im Vacuum destillirt wurde. Nur ein sehr geringer Theil ging zwischen $130-150^{\circ}$ über, die grösste Menge verharzte im Kölbchen und destillirte selbst bei einer Temperatur von 280° nicht über. Leider hatten wir von ersterem Theil so wenig erhalten, dass es unmöglich war, ihn selbst näher zu untersuchen, wir mussten uns begnügen, denselben der Oxydation mit übermangansaurem Kali zu unterwerfen. Das vom Braunstein abgesaugte, durch Eindampfen eingeeengte Filtrat wurde mit Schwefelsäure angesäuert, es entstand sofort ein Niederschlag in Form weisser, glänzender Blättchen, die beim Trocknen auf dem Wasserbade den charakteristischen, unverkennbaren Geruch der Benzoësäure verbreiteten. Da dieselben ausserdem sublimirbar waren und nach dem Umkrystallisiren aus heissem Wasser den Schmelzpunkt der Benzoësäure besaßen ($120-121^{\circ}$), so war auch hier sicher gestellt, dass die betreffende Säure Benzoësäure war.

Der übrige salzsaure Röhreninhalt wurde alkalisch gemacht und destillirt. Es ging eine leicht flüchtige Base über, welche sich durch eine Analyse ihres Platinsalzes als Methylamin erwies.

Ber. für $(\text{CH}_3\text{NH}_2\text{HCl})_2\text{PtCl}_4$		Gefunden
Pt	41.25	41.12 pCt.
C	5.09	4.94 »
H	2.54	2.74 »

Mit einiger Wahrscheinlichkeit dürfte nach dem Gesagten das Pseudo-Ephedrin folgende Constitutionsformel besitzen:

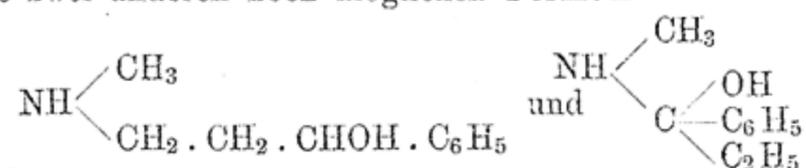


Für dieselbe spricht der Umstand, dass wir beim Erhitzen des salzsauren Salzes mit concentrirter Salzsäure auf nur 120° nach oben angegebener Methode ein Platinsalz erhielten, dessen Analyse darauf hinwies, dass dem Methylamin eine kohlenstoffreichere Base — nach der aufgestellten Formel könnte dies Methyläthylamin sein — beige-mengt war.

Ferner lässt sich auch mit jener Formel sehr leicht das Resultat der zuletzt erwähnten Oxydation mit Permanganat in Einklang bringen, indem wir annehmen, dass bei der Destillation im Vacuum der bei $130-150^\circ$ übergehende Theil aus einem Gemenge von Benzylalkohol und Phenyläthylcarbinol bestand, die dann beide bei der Oxydation Benzoësäure ergaben.

Es wären somit in dem Pseudo-Ephedrin zwei vertretbare Wasserstoffatome enthalten. Um dies nachzuweisen, wurde die Benzoylverbindung dargestellt, indem zu der Base bei Gegenwart von concentrirter Natronlauge vorsichtig, am besten unter Abkühlen, ein Ueberschuss von Benzoylchlorid hinzugesetzt wurde. Nach vollendeter Reaction, die sofort sehr heftig und stürmisch auftritt, wurde das Ganze kurze Zeit auf dem Wasserbade erwärmt, darauf mit Aether ausgeschüttelt und die ätherische Lösung mehrere Male abwechselnd mit Natronlauge und Schwefelsäure, zuletzt mit Wasser geschüttelt. Nach Verdunsten des Aethers bleibt die Benzoylverbindung als weisse, feste Masse zurück, die, in möglichst wenig absolutem Alkohol ge-

¹⁾ Die zwei anderen noch möglichen Formeln



erscheinen uns vorläufig weniger wahrscheinlich.

löst, aus diesem langsam in schönen Büscheln krystallisirt. Sie schmilzt bei $119-120^\circ$. Die Analyse zeigte, dass zwei Wasserstoffatome der Base durch die Benzoylgruppe ersetzt worden sind.

Ber. für $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}(\text{C}_6\text{H}_5\text{CO})_2$		Gefunden
C	77.21	77.28 pCt.
H	6.17	6.47 »

Auch die entsprechende Acetylverbindung wurde dargestellt, doch konnte, da dieselbe bisher nicht krystallisirt erhalten wurde, aus der Analyse nicht mit Bestimmtheit ersehen werden, ob die Mono- oder Diacetylverbindung vorlag.

Was die physiologische Wirkung des Pseudo-Ephedrins anlangt, so kann vorläufig nur gesagt werden, dass dasselbe giftig ist und eingenommen mydriatisch wirkt, während eine einprocentige Lösung direct auf das Auge gebracht keine Mydriasis hervorruft.

Zum Schluss wollen wir uns hiermit noch zur Hauptstütze der aufgestellten Constitutionsformel die Synthese dieses Körpers vorbehalten.