

107. *Über eine neue Bildungsweise des Ephedrins und der verwandten Verbindungen. Zur Biogenese von Ephedrin und Adrenalin.*

Von Shiro AKABORI und Kakitu MOMOTANI.

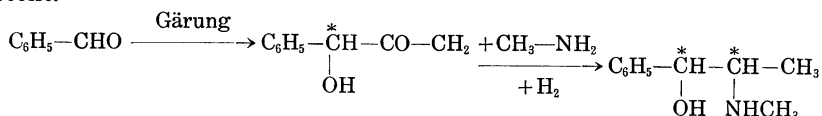
Chemisches Institut. Kaiserl. Universität zu Osaka.

(Comm. by R. MAJIMA, M.I.A., Dec. 12, 1941.)

Ephedrin wurde zuerst von Prof. Nagai¹⁾ im Jahre 1884 aus der chinesischen Droge Ma Huang (*Ephedra vulgaris* var.) in reinem Zustand isoliert. Die chemische Konstitution des Ephedrins ist durch die Untersuchungen von Nagai²⁾, Kanao³⁾, Ladenburg⁴⁾, Schmidt⁵⁾, Späth⁶⁾ und Emde⁷⁾ auf analytischem sowie auf synthetischen Wege als 1-Phenyl-1-oxy-2-methylamino-propan festgestellt worden.

Es gibt vier Diastereomere des Ephedrins, weil es in seinem Molekul zwei asymmetrische Kohlenstoffatome enthält; sie sind (–)-Ephedrin, (+)-Ephedrin, (+)-*ψ*-Ephedrin und (–)-*ψ*-Ephedrin. Von den vier Diastereomeren kommen in der Natur (–)-Ephedrin und (+)-*ψ*-Ephedrin vor.

Alkamine der Ephedrinreihe finden immer wachsende therapeutische Anwendung und deswegen sind zahlreiche Darstellungsweisen in verschiedenen Ländern Patentiert worden. Die interessanteste und vom biogenetischen Standpunkt aus bedeutungsvollste Synthese des Ephedrins ist die Methode von Knorr A-G. Chem. Fabrik⁸⁾, die in fermentativer asymmetrischer Synthese des Phenylacetylcarbinols und darauffolgender katalytischer Reduktion des Carbinols in Anwesenheit von Methylamin besteht.



Bei dieser Synthese entsteht hauptsächlich (–)-Ephedrin; andere Diastereomere bilden sich entweder garnicht oder nur in geringen Mengen. Daher könnte man vermuten, dass das Ephedrin sich in Pflanzen nach der obigen Weise bildet.

Nun aber haben wir eine neue, von biogenetischem Standpunkt hochinteressante, Bildungsweise des Ephedrins aufgefunden, die unten beschrieben wird. Wir haben N-Methylalanin und Benzaldehyd einfach in Pryidin einige Stunden gekocht, wobei sich Kohlendioxyd entwickelt. Die aus der Reaktionsflüssigkeit isolierte Base stimmt in allen Eigen-

1) J. Pharm. Soc. Japan. Nr. 44 (1884). In der ausländischen Literatur steht es aber, dass das Ephedrin im Jahre 1887 von Nagai entdeckt wurde, weil der Name „Ephedrin“ in diesem Jahre zuerst in der Berliner klinischen Wochenschrift erschien.

2) J. Pharm. Soc. Japan. Nr. 120—(1891–1892), J. Chem. Soc. Japan 32.35 (1911–1914).

3) J. Pharm. Soc. Japan. Nr. 540 (1927), 102; Nr. 559 (1928), 845.

4) Ladenburg u. Ohlschläger; Ber. 22 (1889), 1823.

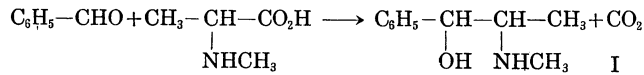
5) Eschmidt u. Goehring; Arch. d. Pharm. 247 (1909), 141.

6) Späth u. Goehring; Monatsh. Chem. 41 (1920), 319.

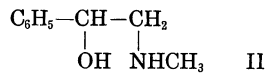
7) H. Emde; Arch. d. Pharm. 245 (1907), 662; Helv. 12 (1927), 377.

8) D. R. P. 548459 (1930).

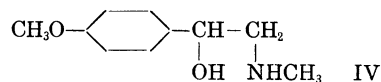
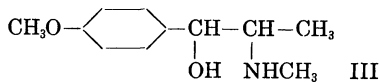
schaften mit *dl*- ψ -Ephedrin (I) überein. Die Reaktion muss also folgendermassen verlaufen.



Aus Benzaldehyd und Sarkosin entstand in gleicher Weise 1-Phenyl-1-oxy-2-methylamino-aethan (II), allerdings mit geringerer Ausbeute.

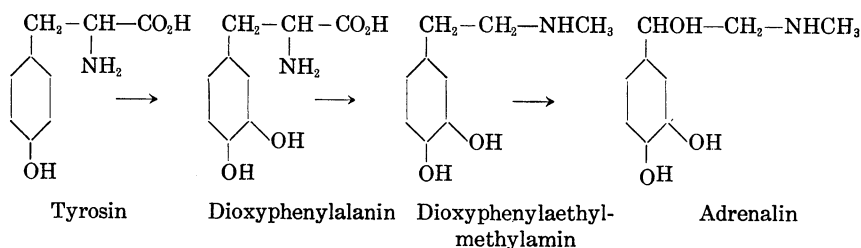


Bei der Anwendung des Anisaldehyds statt Benzaldehyds entstehen die entsprechenden *p*-Methoxy-derivate nämlich *p*-Methoxy-ephedrin (III) und *p*-Methoxy-2-methylamino-aethan (IV).

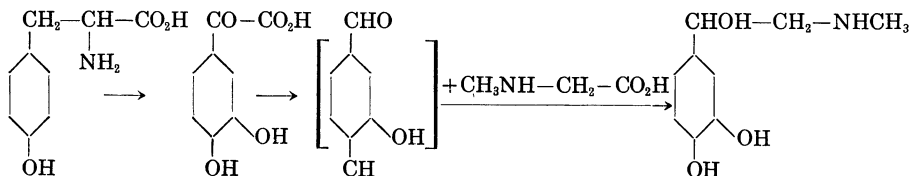


Die Versuche mit anderen aromatischen und heterocyclischen Aldehyden und anderen Aminosäuren sind jetzt im Gang.

Neben dem Bildungsmechanismus von Ephedrin im Pflanzengewebe gemäss der Reaktion von Knorr¹⁾ können wir also in dieser einfachen Bildungsweise des Ephedrins aus Benzaldehyd und N-Methylalauin eine anderen Möglichkeit der Entstehung des Ephedrins in der Pflanze vermuten. Auch die Biogenese des Adrenalins könnte auf analogen Wege verlaufen. Für diese hat man bisher nur Tyrosin als die Muttersubstanz angenommen und seine Bildungsweise wie folgt angegeben.



Diese Bildungsweise ist aber noch nicht experimentelle mit Sicherheit bestätigt worden. Wir wollen als die zweite, ebenso wahrscheinliche biogenetische Bildungsweise des Adrenalins folgendes Schema vorschlagen.



1) D. R. P. 548459 (1930).

Beschreibung der Versuche.

(1) *dl-ψ-Ephedrin (I)*

2 g N-Methylalanin und 6 g Benzaldehyd wurden mit 35 ccm frisch destilliertem Pyridin unter Rückfluss $1\frac{1}{2}$ Stunden gekocht, wobei sich N-Methylalanin unter Entwicklung von Kohlendioxyd allmählich auflöste. Aus der Reaktionsflüssigkeit wurde Pyridin unter vermindertem Druck abdestilliert. Der zurückgebliebene Sirup wurde in verdünnter Salzsäure aufgelöst, die saure Lösung wurde mit Aether geschüttelt, um sich von nichtbasischen Substanzen zu befreien. Dann wurde nach Zusatz von überschüssiger, konzentrierter Natronlauge die Base mit Aether ausgezogen. Die in den Aether übergegangene Base wurde wieder in verdünnter Salzsäure gelöst, mit wenig Kohle entfärbt, mit konzentrierter Natronlauge in Freiheit gesetzt und wieder mit Aether ausgeschüttelt. Die aetherische Lösung wurde mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Der Aether wurde abdestilliert und der Rückstand aus Petroleumaether umkrystallisiert, wobei sich *dl-ψ-Ephedrin* in feinen Nadeln ausschied. Der Schmp. von 118° stimmt mit dem von Kanao¹⁾ gegebenen Schmelzpunkt für *dl-ψ-Ephedrin* überein. Ausbeute 0.5 g. 16% der Theorie (Ber. f. angewandtes N-Methylalanin).

Subst. 3.267, 3.778 mg; CO₂ 8.631, 10.063 mg; H₂O 2.626, 3.156 mg.

Subst. 4.343 mg; N₂ 0.331 ccm (22.5°, 763.7 mm).

Gef. C 72.04, 72.63%; H 8.99, 9.34%; N 8.85%.

Ber. für C₁₀H₁₅ON C 72.73%; H 9.09%; N 8.48%.

dl-ψ-Ephedrin-chlorhydrat. Die freie Base wurde in verdünnter Salzsäure gelöst, unter vermindertem Druck getrocknet und der Rückstand aus Aceton umkrystallisiert. Schmp. 164° . Bei Zusatz von alkalischer Kupferlösung zu der wässrigen Lösung des Hydrochlorids bilden sich purpurrote, in Aether schwer lösliche, krystalle, wie Kanao bei *dl-ψ-Ephedrin* beobachtete.

Subst. 3.607, 3.856 mg; CO₂ 7.823, 8.410 mg; H₂O 2.469, 2.693 mg.

Gef. C 59.14, 59.47%; H 7.65, 7.81%.

Ber. für C₁₀H₁₅ON·HCL C 59.55%, H 7.99%.

(2) *1-Phenyl-1-oxy-2-Methylamino-aethan (II)*

4 g Sarkosin und 6 g Benzaldehyd wurden mit Pyridin so lange gekocht, bis die Entwicklung des Kohlendioxyds aufhörte. Die Reaktionsflüssigkeit wurde wie oben behandelt. Die aus Petroleumaether krystallisierte Base schmilzt bei $77^{\circ 2)}$. Ausbeute 0.6 g, 9% der Theorie.

Subst. 5.075 mg, N₂ 0.380 ccm (13.6°, 767.3 mm). Subst. 3.174 mg; CO₂ 8.319 mg; H₂O 2.433 mg.

Gef. C 71.47%; H 8.57%; N 8.81%.

Ber. für C₉H₁₃ON C 71.49%; H 8.66%; N 9.27%.

Das aus Aceton umkrystallisierte Hydrochlorid der Base schmilzt bei $106-107^{\circ 3)}$. Es ist äusserst hygroskopisch.

1) J. Pharm. Soc. Japan. Nr. **540** (1927), 102.

2) D. R. P. 469782.

3) Hyde, Browning und Adams: J. Am. Chem. Soc. **50** (1928), 2287.

(3) *p*-Methoxy-ephedrin (III)

Aus 5 g Anisaldehyd und 3 g Methylalanin wurde eine kleine Menge einer krystallinischen Base gewonnen, die bei 109–117° schmilzt. Nach G. Koller¹⁾ schmilzt das nach seiner Methode dargestellte *p*-Methoxy-ephedrin bei 119–120°. Unser Präparat ist vielleicht ein Gemisch von *dl*-Methoxy-ephedrin und *dl*-Methoxy- ψ -ephedrin. Analysenwerte stimmen gut mit C₁₁H₁₇O₂N.

Subst. 3.235, 3.430 mg; CO₂ 8.064, 8.519 mg; H₂O 2.567, 2.649 mg.

Gef. C 67.97, 67.73%; H 8.87, 8.64%.

Ber. für C₁₁H₁₇O₂N C 67.66%, H 8.78%.

(4) 1-Anisyl-1-oxy 2-Methylaminoathan (IV)

Aus 3 g Sarkosin und 5 g Anisaldehyd wurden in der gleichen Weise wie oben 0.5 g einer krystallinischen Base gewonnen, die bei 106.5–107.5° schmilzt.

Subst. 3.382, 3.721 mg; CO₂ 8.203, 8.982 mg; H₂O 2.531, 2.717 mg.

Subst. 5.015 mg, N₂ 0.321 ccm (13.2°, 768.7 mm).

Gef. C 66.14, 65.82; H 8.04, 8.17%; N 7.57%.

Ber. für C₁₀H₁₅O₂N C 66.27, H 8.34, N 7.73%.

1) G. Koller: Monatsh. **47** (1926), 397.