

GÜNTHER DREFAHL, MANFRED HARTMANN und AXEL SKURK<sup>1)</sup>

Aminoalkohole, XVIII<sup>2)</sup>

## Darstellung und konfigurative Zuordnung der diastereomeren DL-3.4-Dimethyl-2-phenyl-morpholin-dione-(5.6)

Aus dem Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität Jena

(Eingegangen am 23. Oktober 1962)

DL-Ephedrin und DL-*pseudo*-Ephedrin werden mit Oxalsäurederivaten unter Konfigurationserhalt zu den diastereomeren DL-3.4-Dimethyl-2-phenyl-morpholin-dionen-(5.6) umgesetzt. Durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid entstehen daraus die epimeren DL-*N*-[ $\beta$ -Hydroxy-äthyl]-ephedrine. Die Darstellung von DL-*cis*-3.4-Dimethyl-2-phenyl-morpholin aus DL-Ephedrin wird beschrieben.

Die Umsetzung von 1.2-Aminoalkoholen mit Oxalsäurederivaten kann allgemein sowohl unter Bildung *N,N'*-substituierter Oxamide<sup>3)</sup> als auch unter Ringschluß zu den 2.3-Dioxo-tetrahydro-1.4-oxazinen<sup>4)</sup> verlaufen. Um die Stereoselektivität dieser Reaktion im Bereich offenkettiger Aminoalkohole zu ermitteln, bezogen wir die diastereomeren DL-Ephedrine in den Kreis der Untersuchungen ein. Cyclisierungsreaktionen in der Ephedrinreihe, die zu substituierten Morpholinen führen, besitzen außerdem im Hinblick auf die pharmakologische Anwendung dieser Verbindungen Interesse.

Bei der Einwirkung von Oxalylchlorid oder von Oxalsäure-diäthylester auf DL-Ephedrin in Toluol erfolgt Ringschluß zu einem DL-3.4-Dimethyl-2-phenyl-morpholindion-(5.6) (IV) vom Schmp. 150°. Die diastereomere, bei 141° schmelzende Verbindung (V) entsteht analog beim Umsetzen von DL-*pseudo*-Ephedrin mit Oxalylchlorid, während bei der Einwirkung von Oxalester durch Reaktion mit zwei Molekülen *pseudo*-Ephedrin vorwiegend das *N,N'*-Dimethyl-*N,N'*-bis-[*threo*- $\alpha$ -methyl- $\beta$ -hydroxy- $\beta$ -phenyl-äthyl]-oxamid (VI) gebildet wird.

In Umkehrung dieser Cyclisierungen werden aus den epimeren Morpholindionen IV und V durch Hydrolyse DL-Ephedrin bzw. DL-*pseudo*-Ephedrin in fast quantitativer Ausbeute zurückgewonnen.

Da bei dem betrachteten Ringsystem keine größere sterische Hinderung vorliegt, ist es entsprechend den bekannten Vorstellungen über die Retention der Konfiguration

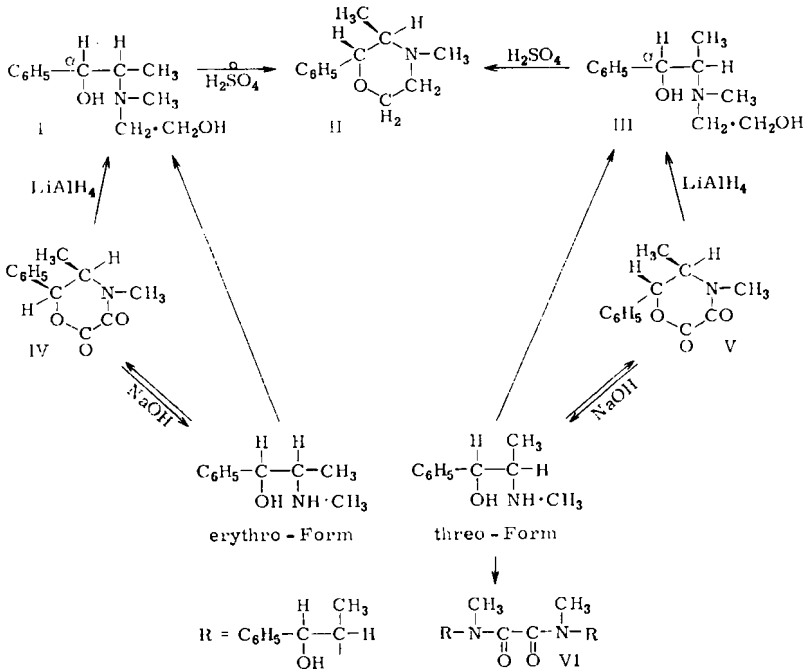
<sup>1)</sup> Unter experimenteller Mitarbeit von MARGARETA FEUERSTEIN.

<sup>2)</sup> XVII. Mittel.: G. DREFAHL und H. ZIMMERMANN, Chem. Ber. **94**, 2011 [1961].

<sup>3)</sup> R. MEYER und A. SEELIGER, Ber. dtsh. chem. Ges. **29**, 2641 [1896]; E. PUXEDDU und G. SANNA, Gazz. chim. ital. **62**, 558 [1932]; W. RIED und A. DRAISBACH, Liebigs Ann. Chem. **616**, 82 [1958].

<sup>4)</sup> H. HILLEMANN, Ber. dtsh. chem. Ges. **71**, 46 [1938]; R. C. HARRINGTON JR., Amer. Pat. 2723247 [1955]; C. A. **50**, 3011 [1956].

bei der Ester- sowie der Amidhydrolyse<sup>5)</sup> möglich, das Morpholindion IV der *cis*-Reihe und sein Diastereomeres V der *trans*-Reihe zuzuordnen. Dafür spricht auch deren stereospezifisches Verhalten bei der Reduktion mit  $\text{LiAlH}_4$ , die in 80–88-proz. Ausbeute zu den epimeren DL-N-[ $\beta$ -Hydroxyäthyl]-ephedrinen (I und III) führt. Auch hier verläuft die Acyl-Sauerstoff-Trennung unter Erhalt der Konfiguration am C-Atom 3 des Morpholinringes, denn die erhaltenen Aminodiole I und III erweisen sich als identisch mit den Verbindungen, die direkt aus DL-Ephedrin bzw. DL-*pseudo*-Ephedrin durch Umsetzung mit Äthylenoxyd erhalten werden<sup>6)</sup>.



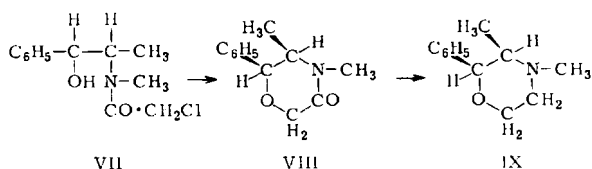
Der Verlauf der Hydrolyse und der Hydrogenolyse beweist somit übereinstimmend, daß die Cyclisierung der epimeren DL-Ephedrine mit Oxalsäurederivaten stereoselektiv unter Retention der Konfiguration an beiden asymmetrischen C-Atomen verläuft. Die bevorzugte Konstellation des *pseudo*-Ephedrins erleichtert durch die Nahstellung der Methylamino- und Hydroxygruppe (+*syn-clinal*) den Ringschluß mit Oxalylchlorid und erklärt die schnellere Reaktion im Vergleich zu seinem Epimeren. Andererseits führt die bei der *threo*-Form begünstigte Wasserstoffbrückenbindung<sup>7)</sup> zu einer Abschwächung der Basizität und scheint damit einen langsameren Ablauf der Umesterungsreaktion mit Oxalester zu bedingen, wodurch der Diamidbildung Vor-schub geleistet wird.

<sup>5)</sup> J. HINE, Reaktivität und Mechanismus, S. 258, 289, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1960.

<sup>6)</sup> W. G. OTTO, Angew. Chem. **68**, 181 [1956].

<sup>7)</sup> T. KANZAWA, Bull. chem. Soc. Japan **29**, 398, 479 [1956].

Bei der Cyclisierung des *erythro*-Aminodiols I durch konz. Schwefelsäure wird unter Inversion der Konfiguration am  $\alpha$ -C-Atom das *DL-trans*-3.4-Dimethyl-2-phenylmorpholin (II) erhalten<sup>6,8)</sup>. Die gleiche Verbindung erhält man auch beim analogen Dehydratisieren des *threo*-Aminodiols III, ohne daß dabei Konfigurationswechsel erfolgt. Um das auf diesem Wege nicht zugängliche *DL-cis*-3.4-Dimethyl-2-phenylmorpholin (IX) darzustellen, wird zunächst *DL*-Ephedrin durch Einwirkung von Chloracetylchlorid in sein *N*-Chloracetylderivat übergeführt. Durch Erwärmen mit Kalilauge erhält man daraus unter Ringschluß *DL-cis*-3.4-Dimethyl-2-phenylmorpholin-(5) (VIII), das durch Reduktion mit  $\text{LiAlH}_4$  in Tetrahydrofuran in 80-proz. Ausbeute in das gesuchte Morpholinderivat IX übergeführt wird.



### BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

#### *DL-cis*-3.4-Dimethyl-2-phenylmorpholin-dion-(5.6) (IV)

a) Eine Lösung von 16,5 g *DL*-Ephedrin in 500 ccm absol. Toluol wird mit 26 g *Oxalylchlorid* in 200 ccm absol. Chloroform unter Kühlen versetzt und 1 Stde. auf dem Wasserbad erhitzt, wobei das zunächst ausfallende Produkt sich wieder löst. Nach dem Eindampfen i. Vak. kristallisiert man den Rückstand zuerst aus Äthanol unter Zusatz von Aktivkohle, sodann aus wenig Chloroform um. Farbl. Kristalle vom Schmp. 150°; Ausb. 10,5 g.

$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_3$  (219.2) Ber. C 65.75 H 5.98 N 6.38 Gef. C 65.79 H 5.88 N 6.52

b) 2 g *DL*-Ephedrin werden in 40 ccm absol. Toluol mit 2 ccm *Oxalsäure-diäthylester* 2 Stdn. zum Sieden erhitzt, i. Vak. zur Trockne eingedampft und aus Äthanol umkristallisiert. Schmp. 150°; Ausbeute 0,9 g.

Durch 10stdg. Erhitzen mit 20-proz. Natronlauge lassen sich 92% und durch 8stdg. Einwirkung von 10-proz. Salzsäure 70% *DL*-Ephedrin zurückgewinnen.

#### *DL-trans*-3.4-Dimethyl-2-phenylmorpholin-dion-(5.6) (V)

Eine Suspension von 16,5 g *DL-pseudo*-Ephedrin in 500 ccm absol. Toluol wird mit 13 g *Oxalylchlorid* in 100 ccm Chloroform versetzt und nach 1stdg. Erhitzen wie vorstehend aufgearbeitet. Farbl. Blättchen vom Schmp. 141° (aus Äthanol); Ausb. 55% d. Th.

$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_3$  (219.2) Ber. C 65.75 H 5.98 N 6.38 Gef. C 65.85 H 5.89 N 6.37

Durch Erhitzen mit verd. Natronlauge oder verd. Salzsäure wird *DL-pseudo*-Ephedrin zurückerhalten.

*N,N'*-Dimethyl-*N,N'*-bis-[*threo*- $\alpha$ -methyl- $\beta$ -hydroxy- $\beta$ -phenyl-äthyl]-oxamid (VI): 2 g *DL-pseudo*-Ephedrin werden in 50 ccm absol. Toluol mit 2 ccm *Oxalsäure-diäthylester* 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt\*). Die abgeschiedenen Nadeln saugt man nach dem Erkalten ab und kristallisiert aus Äthanol um. Schmp. 204°; Ausb. 33% d. Th.

$\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4$  (384.5) Ber. C 68.72 H 7.34 N 7.29 Gef. C 68.50 H 7.47 N 7.45

\*) *Ann. b. d. Korr.* (31. 1. 63): In Gegenwart von Natriumäthylat entsteht in 70-proz. Ausbeute das Morpholindion V.

8) H. SIEMER, F. KURZEN und A. DOPPSTADT, *Engl. Pat.* 816 576 [1959], C. A. 54, 1564 [1960]; C. M. FOLTZ und B. WITKOP, *J. Amer. chem. Soc.* 79, 204 [1957].

Aus dem Toluolfiltrat werden nach dem Eindampfen zur Trockne und Umkristallisieren aus Äthanol 0.2 g *Morpholindion V* vom Schmp. 141° erhalten.

*DL-N-[β-Hydroxy-äthyl]-ephedrin (I)*: 4.5 g *cis-Morpholindion IV* werden in einem Soxhlet-Extraktor durch Erhitzen einer Suspension von 4 g *LiAlH<sub>4</sub>* in 500 ccm absol. Äther 16 Stdn. extrahiert. Nach dem Abkühlen im Eis/Kochsalzbad versetzt man unter Rühren nacheinander mit 4 ccm Wasser, 4 ccm 15-proz. Natronlauge und 12 ccm Wasser, saugt ab und kocht den Rückstand mehrmals mit Äther aus. Die vereinigten Ätherlösungen werden eingedampft, der ölige Rückstand in 80 ccm 10-proz. Salzsäure gelöst und mit Äther gewaschen. Durch Versetzen mit überschüss. 20-proz. Natronlauge wird die freie Base abgeschieden, die nach Aufnehmen in Äther, Trocknen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  und Abdampfen des Lösungsmittels als farbl. Öl erhalten wird. Ausb. 3.75 g.

*Pikrat*: Schmp. 102° (aus Äthanol).

$\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_3\text{N}_3\text{O}_7$  (438.4) Ber. C 49.30 H 5.06 N 12.78 Gef. C 49.14 H 5.14 N 12.98

*p-Nitro-benzoylderivat*: Schmp. 107° (aus Äthanol).

$\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_8$  (507.5) Ber. C 61.53 H 4.97 N 8.28 Gef. C 61.74 H 4.93 N 8.12

*DL-N-[β-Hydroxy-äthyl]-pseudo-ephedrin (III)*

a) Einer Suspension von 4 g *LiAlH<sub>4</sub>* in 50 ccm absol. Tetrahydrofuran wird unter Rühren eine Lösung von 4.5 g *trans-Morpholindion V* in 100 ccm Tetrahydrofuran zugefügt. Nach 4stdg. Erhitzen auf dem Wasserbad wird wie vorstehend aufgearbeitet. Farbl. Öl vom Sdp.<sub>12</sub> 196–197°; Ausb. 80% d. Th.

*Pikrat*: Schmp. 139° (aus Äthanol).

$\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_3\text{N}_3\text{O}_7$  (438.4) Ber. C 49.30 H 5.06 N 12.78 Gef. C 49.46 H 5.17 N 12.57

*p-Nitrobenzoylderivat*: Schmp. 112–113° (aus Äthanol).

$\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_8$  (507.5) Ber. C 61.53 H 4.97 N 8.28 Gef. C 61.50 H 5.23 N 8.42

b) 10 g *DL-pseudo-Ephedrin* werden in 50 g *Äthylendioxyd* durch längeres Schütteln gelöst, 48 Stdn. bei Raumtemp. aufbewahrt und eingedampft. Farbl. Öl vom Sdp.<sub>12</sub> 196–197°; Ausb. 90% d. Th.

*DL-trans-3.4-Dimethyl-2-phenyl-morpholin (II)*: 10 g *erythro-Aminodiol I* löst man in 20 ccm konz. Schwefelsäure, bewahrt 24 Stdn. bei Raumtemp. auf und gießt in Wasser ein. Durch Zugabe überschüss. Natronlauge wird ein Öl abgeschieden, das in Äther aufgenommen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und nach Abdampfen des Äthers i. Vak. destilliert wird. Sdp.<sub>12</sub> 133–134°; Ausb. 85% d. Th.

*Pikrat*: Schmp. 190° (aus Äthanol).

$\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO} \cdot \text{C}_6\text{H}_3\text{N}_3\text{O}_7$  (420.4) Ber. C 51.42 H 4.80 N 13.33 Gef. C 51.68 H 4.93 N 13.53

*DL-N-Chloracetyl-ephedrin (VII)*: Einer Mischung von 20 g *DL-Ephedrin-hydrochlorid*, 200 ccm 1 *n* NaOH und 100 ccm Äthylenchlorid wird bei 0° eine Lösung von 11.3 g *Chloracetylchlorid* in 50 ccm Äthylenchlorid unter Rühren zugefügt. Nach dem Erwärmen auf 20° wäscht man die Äthylenchloridphase mit 2 *n* HCl, trocknet über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  und dampft i. Vak. ein. Der ölige Rückstand kristallisiert nach mehrstdg. Aufbewahren und wird aus Benzol umkristallisiert. Farbl. Prismen vom Schmp. 82–83°; Ausb. 15 g.

$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{ClNO}_2$  (241.7) Ber. C 59.62 H 6.67 Cl 14.67 N 5.80

Gef. C 59.52 H 6.92 Cl 15.01 N 6.02

*DL-cis-3.4-Dimethyl-2-phenyl-morpholon-(5) (VIII)*: Eine Lösung von 15 g *Chloracetylverbindung VII* in wäbr. Äthanol wird mit 18 ccm 20-proz. *Kalilauge* versetzt und bis zur

neutralen Reaktion schwach erwärmt. Den Hauptanteil des Äthanol destilliert man i. Vak. ab, versetzt mit wenig Natronlauge und nimmt das abgeschiedene Öl in Chloroform auf. Nach dem Waschen mit Wasser wird die getrocknete Lösung eingedampft und i. Vak. destilliert. Farbl. Öl vom Sdp.<sub>0.05</sub> 118–120°; Ausb. 71 % d. Th.

$C_{12}H_{15}NO_2$  (205.2) Ber. C 70.22 H 7.37 N 6.82 Gef. C 69.90 H 7.56 N 6.75

*DL-cis-3.4-Dimethyl-2-phenyl-morpholin (IX)*: 8 g *cis-Morpholon VIII* in 100 ccm Tetrahydrofuran werden einer Suspension von 4 g  $LiAlH_4$  in 50 ccm absol. Tetrahydrofuran unter Rühren zugefügt und 4 Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt. Nach dem Abkühlen versetzt man unter Rühren nacheinander mit 4 ccm Wasser, 4 ccm 15-proz. Natronlauge und 12 ccm Wasser und kocht den abfiltrierten Niederschlag mehrmals mit 50-ccm-Portionen Tetrahydrofuran aus. Nach dem Einengen der vereinigten Filtrate wird der ölige Rückstand in 50 ccm 10-proz. Salzsäure gelöst, zweimal mit Äther ausgeschüttelt und mit überschüss. Natronlauge versetzt. Das abgeschiedene Öl wird in Äther aufgenommen, über  $Na_2SO_4$  getrocknet und nach dem Abdampfen des Äthers i. Vak. destilliert. Sdp.<sub>1.6</sub> 99–100°; Ausb. 88 % d. Th.

*Pikrat*: Schmp. 196° (aus Äthanol).

$C_{12}H_{17}NO \cdot C_6H_3N_3O_7$  (420.4) Ber. C 51.42 H 4.80 N 13.33 Gef. C 51.44 H 5.02 N 13.42

---