

165. Synthese von *N*-Methyl- und *N,N*-Dimethylmerucathin sowie von *N*-Methyl- und *N,N*-Dimethylpseudomerucathin aus *L*-Alanin

von Hanspeter Stoll¹⁾, Jean-Pierre Wolf und Hanspeter Pfander*

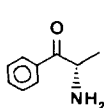
Institut für organische Chemie, Universität Bern, Freiestrasse 3, CH-3012 Bern

(14. VIII. 87)

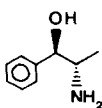
Synthesis of *N*-Methyl- and *N,N*-Dimethylmerucathine and of *N*-Methyl- and *N,N*-Dimethylpseudomerucathine Starting from *L*-Alanine

Starting from *L*-alanine, *N*-methylmerucathine (= (3*R*,4*S*)-4-(methylamino)-1-phenyl-1-penten-3-ol; (3*R*,4*S*)-6), *N,N*-dimethylmerucathine (= (3*R*,4*S*)-4-(dimethylamino)-1-phenyl-1-penten-3-ol; (3*R*,4*S*)-9), *N*-methylpseudomerucathine (= (3*S*,4*S*)-4-(methylamino)-1-phenyl-1-penten-3-ol; (3*S*,4*S*)-6), and *N,N*-dimethylpseudomerucathine (= (3*S*,4*S*)-4-(dimethylamino)-1-phenyl-1-penten-3-ol; (3*S*,4*S*)-9) were synthesized. The four compounds were analyzed by HPLC and compared with a natural khat extract.

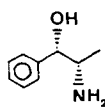
Einleitung. – Khat (Blätter und Zweigspitzen von *Catha edulis* FORSK.) enthält als hauptsächliche Wirkstoffe das Cathinon (= (–)-(*S*)- α -Aminopropiophenon; (*S*)-1), Norephedrin ((1*R*,2*S*)-2), Norpseudoephedrin ((1*S*,2*S*)-2) [1–6] und in kleineren Mengen auch Merucathin (= (3*R*,4*S*)-4-Amino-1-phenyl-1-penten-3-ol; (3*R*,4*S*)-3), Pseudomerucathin (= (3*S*,4*S*)-4-Amino-1-phenyl-1-penten-3-ol; (3*S*,4*S*)-3) [7] und Merucathinon (= (*S*)-4-Amino-1-phenyl-1-penten-3-on; (*S*)-4) [8], über deren Synthesen und Strukturauflärung wir kürzlich berichtet haben [9][10]. Dieses Alkaloid-Muster deckt sich teilweise mit den aus Pflanzen der Gattung *Ephedra* isolierten Wirkstoffe Norephedrin ((1*R*,2*S*)-2), Norpseudoephedrin ((1*S*,2*S*)-2) und den entsprechend *N*-methylierten Verbindungen Ephedrin ((1*R*,2*S*)-5) und Pseudoephedrin ((1*S*,2*S*)-5) [11]. Diese Übereinstimmung lässt vermuten, dass die Biosynthese der Khatamine [7] auf ähnlichem Weg erfolgt, wie die von



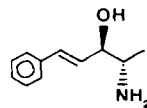
(*S*)-1



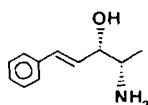
(1*R*,2*S*)-2



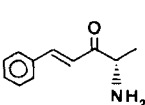
(1*S*,2*S*)-2



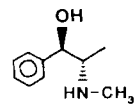
(3*R*,4*S*)-3



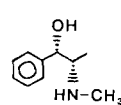
(3*S*,4*S*)-3



(*S*)-4



(1*R*,2*S*)-5

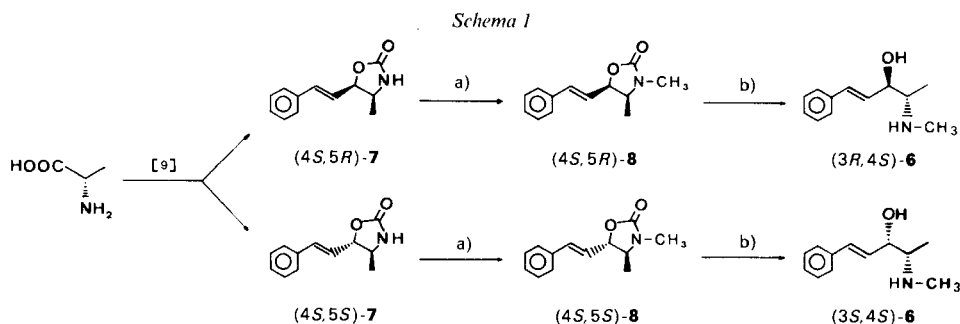


(1*S*,2*S*)-5

¹⁾ Lizentiatsarbeit von H. P. Stoll.

Shibata [12][13] postulierte Biosynthese der Ephedra-Alkaloide, welche eine hypothetische Zwischenstufe beinhaltet, die dem aus Khat isolierten Cathinon ((*S*)-**1**) entspricht. Entgegen früheren Angaben [14][15] konnten jedoch die Ephedra-Alkaloide Ephedrin ((1*R*,2*S*)-**5**) und Pseudoephedrin ((1*S*,2*S*)-**5**) im Khat nicht nachgewiesen werden [16]. Im Hinblick auf die Abklärung der pharmakologischen Wirkung und des natürlichen Vorkommens *N*-methylierter Khatamine, berichten wir in der vorliegenden Arbeit über die Synthese und HPLC-Analyse von *N*-Methyl- und *N,N*-Dimethylmerucathin sowie von *N*-Methyl- und *N,N*-Dimethylpseudomerucathin.

Resultate und Diskussion. – Für die Synthese von *N*-Methylmerucathin ((3*R*,4*S*)-**6**) und *N*-Methylpseudomerucathin ((3*S*,4*S*)-**6**)² wurden die Oxazolidinone (4*S*,5*R*)- bzw. (4*S*,5*S*)-**7** (erhältlich aus L-Alanin in 4 Stufen [9]) bei 0° mit NaOMe in abs. MeOH deprotoniert (*Schema 1*), und anschliessend mit (CH₃)₂SO₄ in Toluol unter Rückfluss zu den *N*-Methyloxazolidinonen (4*S*,5*R*)- bzw. (4*S*,5*S*)-**8** umgesetzt (Ausbeute: 93% nach 'flash'-Chromatographie und Kristallisation aus Et₂O/CH₂Cl₂). Die Ringöffnung von (4*S*,5*R*)- und (4*S*,5*S*)-**8** gelang in MeOH/H₂O 3:1 mit 2,5 Äquiv. KOH unter Rückfluss (Ausbeute: 84 bzw. 85% nach Kristallisation aus Et₂O). Die beiden Verbindungen (3*R*,4*S*)- und (3*S*,4*S*)-**6** wurden anschliessend durch Versetzen mit Oxalsäure in Et₂O in die entsprechenden Oxalate umgewandelt. Der Versuch, (3*R*,4*S*)-**6** durch Reduktion von (4*S*,5*R*)-**7** mit LiAlH₄ in abs. THF zu erhalten, hatte Hydrierung der benzyliischen Doppelbindung zur Folge.



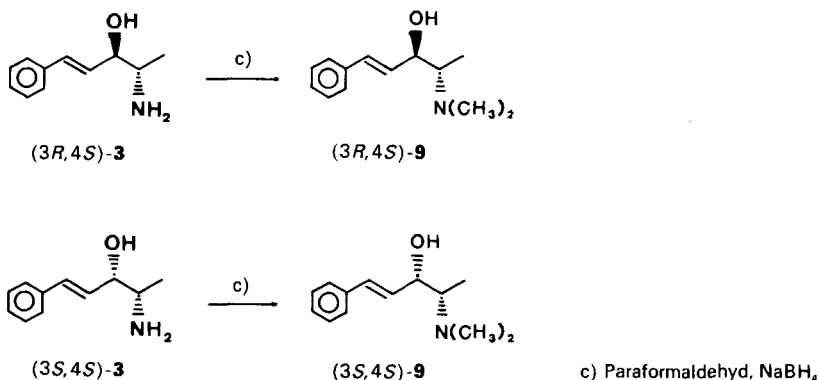
a) NaOMe, (CH₃)₂SO₄; b) MeOH/H₂O/KOH

Für die Synthese von *N,N*-Dimethylmerucathin ((3*R*,4*S*)-**9**) und *N,N*-Dimethylpseudomerucathin ((3*S*,4*S*)-**9**)³ wurden Merucathin ((3*R*,4*S*)-**3**) bzw. Pseudomerucathin ((3*S*,4*S*)-**3**) [9] nach *Charles et al.* [17] mit Paraformaldehyd in MeOH unter Rückfluss gekocht. Die anschliessende Reduktion mit NaBH₄ lieferte (3*R*,4*S*)- bzw. (3*S*,4*S*)-**9** in 69% Ausbeute (nach 'flash'-Chromatographie). Letztere wurden anschliessend durch Versetzen mit Oxalsäure in Et₂O in die entsprechenden Oxalate umgewandelt.

²) In analoger Weise wurden ausgehend von (4*R*,5*S*)- und (4*R*,5*R*)-**7** (erhältlich aus D-Alanin nach [9]) auch (3*S*,4*R*)- bzw. (3*R*,4*R*)-**6** hergestellt.

³) In analoger Weise wurden ausgehend von (3*S*,4*R*)- und (3*R*,4*R*)-**3** auch (3*S*,4*R*)- bzw. (3*R*,4*R*)-**9** hergestellt.

Schema 2



In der *Fig.* ist die HPLC-Trennung eines Khatamin-Extraktes im Vergleich zu den HPLC der vier synthetisierten Verbindungen (3*R*,4*S*)-6, (3*S*,4*S*)-6, (3*R*,4*S*)-9 und (3*S*,4*S*)-9 gezeigt. Daraus geht hervor, dass unter den von uns gewählten Bedingungen aufgrund der t_R kein Nachweis für das Vorkommen einer der vier synthetisierten Verbindungen im Khatamin-Extrakt erbracht werden kann. Methylierte (Phenylpentenyl)amine sind daher im Khat nicht oder nur in sehr geringen Spuren enthalten. Dieses Resultat deckt sich mit den Arbeiten von *Schorno* [16], wonach die *N*-methylierten Derivate von Norephedrin ((1*R*,2*S*)-2) und Norpseudoephedrin ((1*S*,2*S*)-2), d. h. Ephedrin bzw. Pseudoephedrin, im Khat nicht gefunden wurden.

Die Abklärung der pharmakologischen Wirkung (Dopamin-Freisetzung in Striatum-Gewebe von Ratten) [18] hat gezeigt, das *N*-Methylmerucathin gegenüber dem natürlichen Merucathin eine geringere pharmakologische Wirkung aufweist [19].

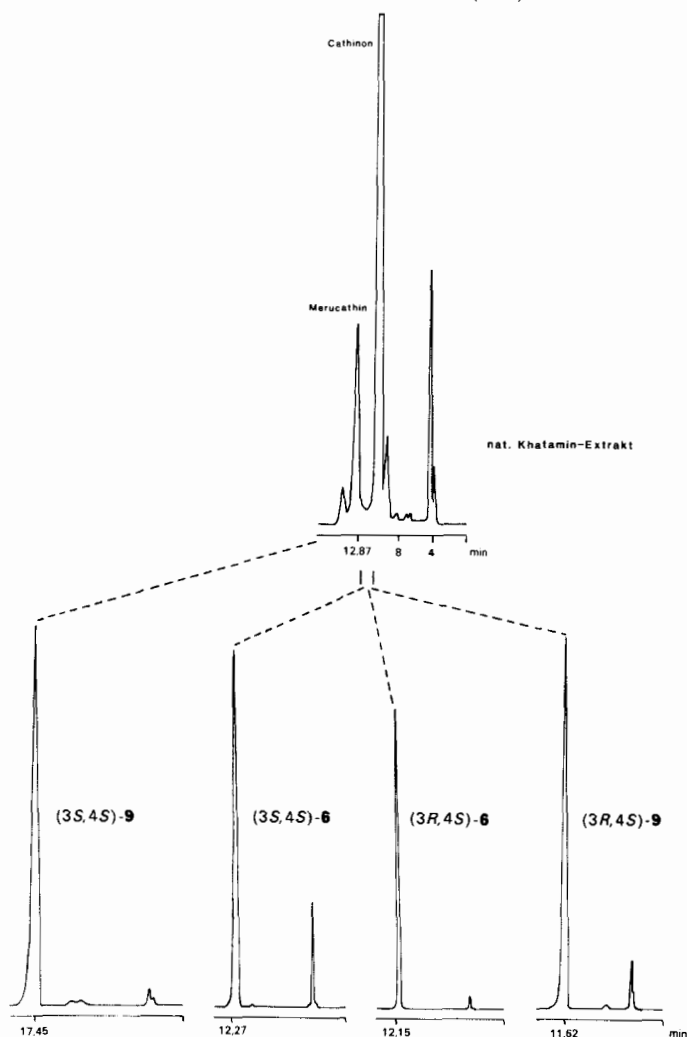
Wir danken der Firma *F. Hoffmann-La Roche & Co. AG*, Basel, für die Unterstützung dieser Arbeit. Herrn Dr. *R. Brenneisen* und Herrn *S. Geisshüsler* (Pharmazeutisches Institut der Universität Bern) danken wir für die Überlassung eines Khatamin-Extraktes und die Hilfe bei HPLC-Trennungen, Herrn Prof. *U. P. Schlunegger* und seinen Mitarbeitern für die Aufnahme von Massenspektren.

Experimenteller Teil

Allgemeines. S. [9] [20].

(4*S*,5*R*)- und (4*S*,5*S*)-4-Methyl-5-styryl-2-oxazolidinon ((4*S*,5*R*) bzw. (4*S*,5*S*)-7). Ausgehend von L-Alanin nach [9]. Die spektroskopischen Daten stimmen mit [9] überein.

(4*S*,5*R*)-3,4-Dimethyl-5-styryl-2-oxazolidinon ((4*S*,5*R*)-8). Zu einer Lsg. von 256 mg (1,26 mmol) (4*S*,5*R*)-7 in 10 ml abs. MeOH wurden bei 0° 68 mg (1,26 mmol) NaOMe in 10 ml abs. MeOH innert 5 min zugetropft. Nach Erwärmen auf RT. wurde noch 1 h gerührt. Dann wurde das MeOH abgedampft, der leicht gelbliche, feste Rückstand 1 h i. HV. getrocknet, das braun-weiße Salz in 25 ml Toluol aufgenommen und nach Zugabe von 86,4 mg (0,68 mmol) (CH₃)₂SO₄ 2 h bei 110° gekocht. Die Lsg. wurde mit 25 ml 5% NaOH-Lsg. hydrolysiert, die H₂O-Phase nach Abtrennen der leicht gelben Toluolphase 3mal mit je 30 ml CH₂Cl₂ extrahiert und die vereinigte org. Phase getrocknet (MgSO₄) und eingedampft. Nach 'flash'-Chromatographie an Kieselgel (Hexan/EtOAc 3:7) und anschließender Kristallisation des leicht gelben Rückstandes aus heissem Et₂O/CH₂Cl₂ verblieben 167 mg (93% bzgl. umgesetzten Edukts) (4*S*,5*R*)-8 (neben 93 mg (4*S*,5*R*)-7) als weiße Kristalle. Schmp. 127,5–128,5°. $[\alpha]_D^{20} = +5,5^\circ$ ($c = 0,52$, CHCl₃). UV/VIS (CHCl₃): 291, 281, 251. IR (CHCl₃): 3680w, 3120–2800s, 1750s, 1600w,



Figur. HPLC-Trennung eines Khatamin-Extraktes im Vergleich zu den HPLC der vier synthetisierten Verbindungen (3R,4S)-6, (3S,4S)-6, (3R,4S)-9 und (3S,4S)-9. Lichrosorb Si 60 (5 μ m), CH₂ClCH₂Cl/MeOH/AcOH/H₂O/Et₂NH 800:200:10:5:5 (v/v), 0,8 ml/min, Detektion bei 254 nm.

1580w, 1500s, 1450s, 1400s, 1305m, 1155s, 1060s, 970s, 690s. ¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃): 1,15 (d, J = 6,5, CH₃-C(4)); 2,83 (s, CH₃N); 3,87 (m, H-C(4)); 5,08 (m, J = 7,5, H-C(5)); 6,1 (dd, J(H-C(α), H-C(β)) = 16, J(H-C(5), H-C(α)) = 7,5, H-C(α)); 6,75 (d, J = 16, H-C(β)); 7,25–7,45 (m, Ph). MS: u.a. 217 (28, M⁺), 174 (10), 160 (11), 131 (20), 126 (18), 115 (32), 113 (100), 104 (18), 77 (10), 58 (28), 57 (87), 56 (37), 42 (50).

(4S,5S)-3,4-Dimethyl-5-styryl-2-oxazolidinon ((4S,5S)-8). Analog zu (4S,5R)-8 wurde (4S,5S)-8 ausgehend von (4S,5S)-7 in 93% (bzgl. umgesetzten Edukts) als weisse, nadelförmige Kristalle vom Schmp. 82–83° erhalten. [α]_D²⁰ = -30,3° (c = 0,49, CHCl₃). ¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃): 1,25 (d, J = 6,5, CH₃-C(4)); 2,79 (s, CH₃N); 3,45 (m, H-C(4)); 4,46 (m, J = 7,5, H-C(5)); 6,14 (dd, J(H-C(α), H-C(β)) = 16, J(H-C(5), H-C(α)) = 7,5, H-C(α)); 6,74 (d, J = 16, H-C(β)); 7,25–7,45 (m, Ph).

(3R,4S)-4-(Methylamino)-1-phenyl-1-penten-3-ol ((3R,4S)-6). Eine Lsg. von 62,3 mg (0,28 mmol) (4S,5R)-8, 4,8 ml MeOH/H₂O 3:1 und 40,2 mg (0,72 mmol) KOH wurde 20 h bei 90° unter Rückfluss gekocht. Dann wurde

das Lsgm. abgedampft, der ölige, leicht gelbe Rückstand in 10 ml H₂O aufgenommen, die H₂O-Phase mit 2M H₃PO₄ auf pH 2 angesäuert und 3mal mit je 30 ml Et₂O extrahiert, danach mit 2N NaOH-Lsg. auf pH 10 eingestellt und 3mal mit je 30 ml CH₂Cl₂ ausgeschüttelt. Trocknen der CH₂Cl₂-Phase (MgSO₄) und Eindampfen ergaben einen weissen Rückstand, der aus heissem Et₂O kristallisiert wurde: 46 mg (84%) weisse, nadelförmige Kristalle. Schmp. 105–106°. [α]_D²⁰ = +22,4° (c = 0,49, CHCl₃). UV/VIS (CHCl₃): 293, 283, 253. IR (CHCl₃): 3600w, 3500–3300m, 3100–2780m, 1600m, 1495w, 1480w, 1450m, 1380w, 1100m, 1070m, 970s. ¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃): 1,0 (d, J = 6,5, CH₃–C(5)); 2,4 (s, CH₃N); 2,45 (br. s, NH, OH); 2,5–2,9 (m, H–C(4)); 4,28 (m, H–C(3)); 6,12 (dd, J(H–C(2), H–C(1)) = 16, J(H–C(3), H–C(2)) = 6,5, H–C(2)); 6,65 (d, J = 16, H–C(1)); 7,2–7,45 (m, Ph). MS: u. a. 77 (81), 58 (100), 56 (83), 44 (1), 18 (4).

(3*S*,4*S*)-4-(Methylamino)-1-phenyl-1-penten-3-ol ((3*S*,4*S*)-6). Analog zu (3*R*,4*S*)-6 wurde (3*S*,4*S*)-6 ausgehend von (4*S*,5*S*)-8 in 85% Ausbeute als weisse Kristalle erhalten. Schmp. 97,5–98°. [α]_D²⁰ = +30,3° (c = 0,49, CHCl₃). ¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃): 1,06 (d, J = 6,5, CH₃–C(5)); 2,4 (s, CH₃N); 2,5–2,8 (m, H–C(4)); 2,88 (br. s, NH, OH); 3,85 (m, H–C(3)); 6,13 (dd, J(H–C(2), H–C(1)) = 16, J(H–C(3), H–C(2)) = 6,5, H–C(2)); 6,65 (d, J = 16, H–C(1)); 7,2–7,5 (m, Ph).

(3*R*,4*S*)- und (3*S*,4*S*)-4-Amino-1-phenyl-1-penten-3-ol ((3*R*,4*S*)- bzw. (3*S*,4*S*)-3). Ausgehend von L-Alanin nach [9]. Die spektroskopischen Daten stimmen mit [9] überein.

(3*R*,4*S*)-4-(Dimethylamino)-1-phenyl-1-penten-3-ol ((3*R*,4*S*)-9). Eine Lsg. von 190 mg (1,07 mmol) (3*R*,4*S*)-3, 302,4 mg (10,07 mmol) Paraformaldehyd und 20 ml abs. MeOH wurde 1 h bei 90° unter Rückfluss gekocht. Nach Abkühlen auf RT. wurden portionenweise 150 mg (3,96 mmol) NaBH₄ zugegeben und noch 20 h bei RT. gerührt. Dann wurde mit 25 ml H₂O versetzt, das MeOH abgedampft, die H₂O-Phase 3mal mit je 30 ml CH₂Cl₂ extrahiert und die vereinigte org. Phase getrocknet (MgSO₄) und eingedampft. Nach 'flash'-Chromatographie an Kieselgel (EtOAc/Et₃N 10:1) verblieben 152 mg (69%) (3*R*,4*S*)-8 als farbloses Öl. Dieses kristallisierte bei –20° als weisser Feststoff vom Schmp. 52–53°. [α]_D²⁰ = +16,7° (c = 0,54, MeOH). UV/VIS (CHCl₃): 290, 281, 252. IR (CHCl₃): 3630m, 3580–3140m, 3080–2700s, 1600w, 1495w, 1460m, 1450m, 1380m, 1020s, 970s. ¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃): 1,0 (d, J = 6,5, CH₃–C(5)); 2,3 (s, (CH₃)₂N); 2,4–2,8 (m, H–C(4)); 3,35 (br. s, OH); 4,35 (m, H–C(3)); 6,18 (dd, J(H–C(2), H–C(1)) = 16, J(H–C(3), H–C(2)) = 6,5, H–C(2)); 6,68 (dd, J(H–C(2), H–C(1)) = 16, J(H–C(3), H–C(1)) = 1, H–C(1)); 7,25–7,45 (m, Ph). MS: u. a. 91 (1), 77 (1), 72 (100), 54 (82), 44 (7), 18 (21).

(3*S*,4*S*)-4-(Dimethylamino)-1-phenyl-1-penten-3-ol ((3*S*,4*S*)-9). Analog zu (3*R*,4*S*)-9 wurde (3*S*,4*S*)-9 ausgehend von (3*S*,4*S*)-3 in 69% Ausbeute als farbloses Öl erhalten. [α]_D²⁰ = –32,9° (c = 1,37, MeOH). ¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃): 0,68 (d, J = 6,5, CH₃–C(5)); 2,23 (s, (CH₃)₂N); 2,3–2,65 (m, H–C(4)); 3,65–3,95 (m, H–C(3)); 4,55 (br. s, OH); 6,05 (dd, J(H–C(2), H–C(1)) = 16, J(H–C(3), H–C(2)) = 6,5, H–C(2)); 6,7 (d, J = 16, H–C(1)); 7,2–7,45 (m, Ph).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] P. Kalix, *Gen. Pharmacol.* **1984**, *15*, 179.
- [2] J. L. Zelger, X. Schorno, E. A. Carlini, *Bull. Narcotics* **1980**, *32*, 67.
- [3] X. Schorno, E. Steinegger, *Experientia* **1979**, *35*, 572.
- [4] WHO Advisory Group, *Bull. Narcotics* **1980**, *32*, 83.
- [5] *United Nations Document* **1975**, MNAR/11/75.
- [6] X. Schorno, E. Steinegger, *United Nations Documents* **1978**, MNAR/7/78.
- [7] R. Brenneisen, S. Geissshüsler, *Pharm. Acta Helv.* **1985**, *60*, 290.
- [8] K. Scendrei, *Bull. Narcotics* **1980**, *32*, 5.
- [9] J. P. Wolf, H. Pfander, *Helv. Chim. Acta* **1986**, *69*, 918.
- [10] J. P. Wolf, H. Pfander, *Helv. Chim. Acta* **1986**, *69*, 1498.
- [11] S. W. Pelletier, in 'Chemistry of the Alkaloids', Van Nostrand Reinhold, New York, 1970, S. 24–25.
- [12] K. Yamasaki, H. Sankawa, S. Shibata, *Tetrahedron Lett.* **1969**, 4099.
- [13] H. Sankawa, S. Shibata, *Phytochemistry* **1973**, *12*, 2877.
- [14] M. S. Karawya, M. A. Elkhey, M. G. Ghourab, *J. Pharm. Sci. VAR* **1968**, *9*, 147.
- [15] S. Ristic, A. Thomas, *Arch. Pharm.* **1962**, *295*, 524.
- [16] X. Schorno, 'Zur Pharmakognosie von *Catha edulis* FORSK unter besonderer Berücksichtigung der ZNS-aktiven Phenylalkylamine', Dissertation, Universität Bern, 1979.
- [17] H. Kapnang, G. Charles, B. L. Sondengam, J. H. Hemo, *Tetrahedron Lett.* **1977**, *39*, 3469.
- [18] P. Kalix, S. Geissshüsler, R. Brenneisen, *J. Pharm. Pharmacol.* **1987**, *39*, 135.
- [19] P. Kalix, persönliche Mitteilung (Department of Pharmacology, University of Geneva, CH–1211 Geneva 4).
- [20] D. Berset, H. Pfander, *Helv. Chim. Acta* **1985**, *68*, 1149.