

## Reaktionen von (–)-Ephedrin bzw. (+)-Norpseudoephedrin und Derivaten mit N,N-Dimethylacetamid-dimethylacetal und N,N,-Dimethylformamid-dimethylacetal

M. Köhl, H. Spreitzer und W. Fleischhacker\*

Institut für Pharmazeutische Chemie, Universität Wien, A-1090 Wien, Österreich

**Reactions of (–)-Ephedrine, (+)-Norpseudoephedrine and Derivatives with N,N-Dimethylacetamid-dimethylacetal and N,N-Dimethylformamid-dimethylacetal**

**Summary.** The reactivity of (–)-ephedrine (**2**) and (+)-norpseudoephedrine (**3**) towards the amid-acetals **1 a/b** has been studied. Both **2** and **3** were acetylated resp. formylated at first at the amino group. Nevertheless, derivatives of **2** and **3** possessing a trisubstituted amino group react with **1 a** in a [3.3] sigmatropic rearrangement to *ortho* substituted dimethylcarbamoylmethyl derivatives. By subsequent reduction with lithiumaluminiumhydride the aromatic compounds **8**, **13**, and **18** with two aminoethyl groups are easily available. In contrast to these results **1 b** did not furnish any rearrangement products.

**Keywords.** (–)-Ephedrine; (+)-Norpseudoephedrine; N,N-Dimethylacetamid-dimethylacetal; N,N-Dimethylformamid-dimethylacetal; Sympathomimetic effects; Sigmatropic rearrangements.

### Einleitung

Sigmatrope Umlagerungen an Allyl-Vinyl-Ethern, die zur Bildung homoallylischer Carbonyl-Verbindungen führen, gehören zu den bekanntesten Umlagerungen vom Claisen-Typ [1]. So lassen sich Allylalkohole durch Umsetzung mit N,N-Dimethylacetamid-dimethylacetal (**1 a**) in ähnlicher Weise einer [3.3]-sigmatropen Umlagerung unterwerfen und als Folge dessen in  $\gamma,\delta$ -ungesättigte Amide überführen [2]. In gleichem Sinne reagieren auch Benzylalkohole zu Umlagerungsprodukten [2]. Dieser Reaktionstyp wurde auf die Umsetzung mit N,N-Dimethylformamid-dimethylacetal (**1 b**) erweitert, wobei im Zuge einer analogen [2.3] Verschiebung aus den Allylalkoholen  $\beta,\gamma$ -ungesättigte Amide gebildet werden [3].

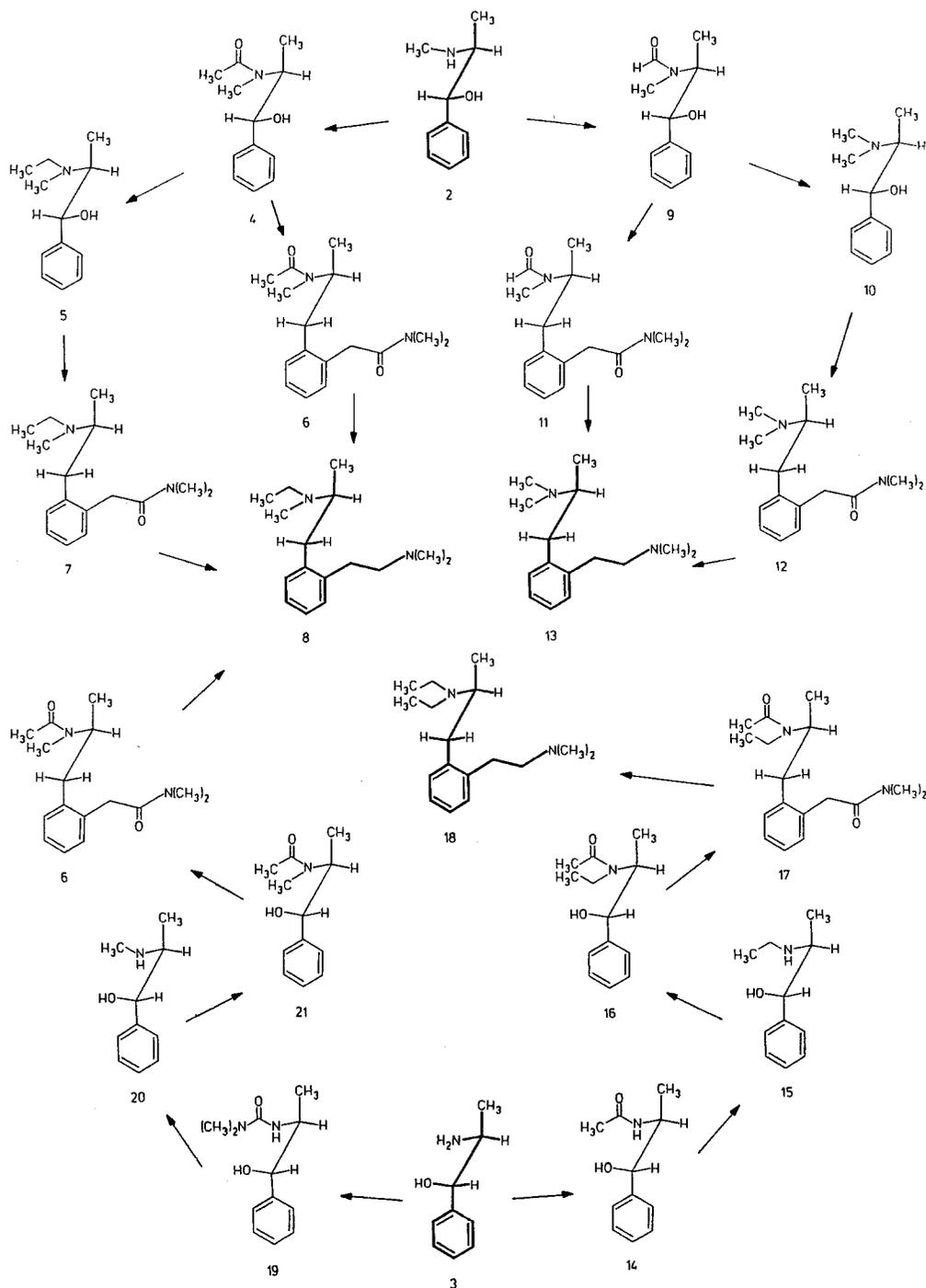
In der vorliegenden Arbeit sollte der Versuch unternommen werden, das Verhalten von **1 a, b** gegenüber den sympatomimetisch wirksamen Arzneistoffen (–)-Ephedrin (**2**) bzw. (+)-Norpseudoephedrin (**3**), die eine Benzylalkoholstruktur aufweisen, zu untersuchen und den beschriebenen Umlagerungsreaktionen zu unterwerfen.

(–)-Ephedrin (**2**) ist die am längsten bekannte Substanz mit  $\beta$ -sympatomimetischer Wirkung. Es wirkt auf Grund seiner Noradrenalin-freisetzenden Wirkung bronchospasmolytisch und findet





Verschiebung energetisch zu benachteiligt, da sich im Übergangszustand kein pseudoaromatisches System wie bei der Reaktion mit **1 a** ausbilden kann.



**Schema 4**

*Reaktionen mit (+)-Norpseudoephedrin*

In der Folge wurde das Verhalten von (+)-Norpseudoephedrin (**3**) gegenüber **1 a** untersucht. Da das aus dieser Reaktion resultierende Acetamid **14** [10] sich in einer weiteren Umsetzung gegenüber **1 a** als inert zeigte, wurde mit  $\text{LiAlH}_4$  zu N-Ethyl-Norpseudoephedrin (**15**) [11] reduziert, das bei der Umsetzung mit **1 a** im geringen Überschuß zu **16** [12] N-acetyliert wurde, im großen Überschuß (8fach) aber zum gewünschten Umlagerungsprodukt **17** weiterreagierte. Reduktion mit  $\text{LiAlH}_4$  ergab das gewünschte Diamin **18** (Schema 4).

Bei der Reaktion von **3** mit **1 b** kam es überraschenderweise zur Bildung des Harnstoff-Derivates **19**, das nach Umsetzung mit  $\text{LiAlH}_4$  nicht zur Freisetzung von **3** führte, sondern das N-Methyl-Analogon (= (+)-Pseudoephedrin) **20** lieferte, wie auch der Vergleich mit einer authentischen Probe belegte [13]. **20** ließ sich mit **1 a** in N-Acetyl-pseudoephedrin (**21**) und anschließend weiter in das umgelagerte Diamid **6** überführen und wurde schließlich zum Diamin **8** reduziert. Diese beiden letztgenannten Verbindungen sind mit den aus der Ephedrin-Reihe stammenden Verbindungen identisch, da die am C-1 vorhandene unterschiedliche Chiralität durch den Wegfall der benzyllischen Hydroxyl-Gruppe nicht mehr gegeben ist.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß sowohl (–)-Ephedrin (**2**) als auch (+)-Norpseudoephedrin (**3**) nach Blockade der Aminogruppe durch Alkylierung bzw. Acylierung geeignet sind, mit N,N-Dimethylacetamid-dimethylacetal (**1 a**) eine Claisen-Eschenmoser-Umlagerung einzugehen. Auf diesem Weg sind nach anschließender Reduktion der Umlagerungsprodukte mit  $\text{LiAlH}_4$  auf einfache Weise modifizierte  $\beta$ -sympatomimetische Verbindungen mit zwei Aminoethyl-Resten zugänglich.

**Experimenteller Teil**

Die Schmelzpunkte wurden mit einem Kofler Heitzischmikroskop bestimmt und sind unkorrigiert. Die Massenspektren wurden auf einem Varian-MAT-111 und Varian-MAT-CH-7-Gerät (70 eV), die IR-Spektren auf einem Spektrophotometer Jasco IRA-1 aufgenommen. Die Aufnahme der  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren erfolgte mit den Spektrometern Varian T-60 und EM/390 (*TMS* als innerer Standard, die  $\delta$ -Werte sind in ppm angegeben). Für die präparative Schichtchromatographie wurden Platten der Größe  $20 \times 20$  cm, mit  $\text{Al}_2\text{O}_3$  60 PF<sub>254</sub> (Typ E) als Sorbens in einer Schichtdicke von 2 mm verwendet.

*Allgemeine Vorschrift A (Reaktion mit 1 a bzw. 1 b)*

Die umzusetzende Verbindung wird im Vakuum getrocknet, in absolutem Xylol gelöst und unter Feuchtigkeitsausschluß in Stickstoffatmosphäre mit 2 Äquivalenten N,N-Dimethylacetamid-dimethylacetal (**1 a**) oder N,N-Dimethylformamid-dimethylacetal (**1 b**) versetzt. Man erhitzt 12 h lang auf 170°C, anschließend werden weitere 2 Äquivalente **1 a** bzw. **1 b** zugegeben und weitere 12 h erhitzt. Durch mehrmaliges verstärktes Durchleiten von Stickstoff wird das bei der Umsetzung freiwerdende Methanol teilweise entfernt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abgedampft, anschließend werden die Xylolreste durch mehrmaliges Eindampfen mit Benzol beseitigt. Man extrahiert dann mit 2 N HCl, alkalisiert mit 2 N NaOH und schüttelt wiederum mit Benzol aus. Nach dem Trocknen mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  wird unter vermindertem Druck eingedampft.

*Allgemeine Vorschrift B (Reduktion mit  $\text{LiAlH}_4$ )*

Die zu reduzierende Verbindung wird im Vakuum getrocknet, in absolutem Ether gelöst und mit überschüssigem  $\text{LiAlH}_4$  versetzt. Man erhitzt 2 h unter Feuchtigkeitsausschluß auf 55°C. Anschließend

wird unter Eisbadkühlung durch tropfenweise Zugabe von Wasser das überschüssige  $\text{LiAlH}_4$  zersetzt. Der gebildete Niederschlag wird abfiltriert, mit Ether gewaschen und das Filtrat mit 2 *N* HCl extrahiert, die wäßrigen Phasen dann alkalisiert und wiederum mit Ether ausgeschüttelt, getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft.

*(1R,2S)-N-[(2-Hydroxy-2-phenyl)-1-methyl-ethyl]-N-methylacetamid (4)*

2.0 g (12 mmol) (–)-Ephedrin (**2**) werden nach Vorschrift A mit **1a** umgesetzt. Man erhält 2.1 g Rohprodukt (86%). 330 mg davon werden mit Benzol/Triethylamin (90/10) chromatographiert; Ausbeute: 240 mg (62%) **4a/b** (2/1); F.p. 85–86°C;  $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_2$  (207.27). IR (KBr): 1620.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.12/1.3 (d,  $J=7$  Hz, 3 H), 1.66/1.97 (s, 3 H), 2.7/2.73 (s, 3 H), 7.25 (s, 5 H). MS ( $m/e$ ): 207 ( $M^+$ ). Ber. C 69.54, H 8.27, N 6.76; gef. C 69.59, H 8.26, N 6.90%

*(1R,2S)-2-(N-Ethyl-N-methylamino)-1-phenyl-1-propanol (5)*

1.0 g (4.8 mmol) **4** werden nach Vorschrift B mit  $\text{LiAlH}_4$  reduziert. Ausbeute: 700 mg (75%) **5**;  $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}$  (191.27). **5-HCl**: F.p. 189°C;  $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{NOCl}$  (227.73).  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.88 (s, 3 H), 1.07 (t,  $J=7$  Hz, 3 H), 2.25 (s, 3 H), 4.88 (d,  $J=4.5$  Hz, 1 H), 7.25 (m, 5 H).

*(2S)-2-[2-(Acetyl-methyl-amino)propyl]-N,N-dimethylphenylacetamid (6)*

300 mg (1.45 mmol) **4** bzw. 500 mg (2.4 mmol) **21** werden nach Vorschrift A mit **1a** umgesetzt. 300 mg des Rohproduktes werden mit Benzol/Methanol (98/2) chromatographiert. Ausbeute: 160 mg (53%);  $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$  (276.38).  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.33/1.18 (d,  $J=7$  Hz, 3 H), 2.1 (s, 3 H), 2.9 (s, 3 H), 3.05/3.1 (s, 6 H), 7.35 (m, 4 H).

*(2S)-2[2(Ethyl-methyl-amino)propyl]-N,N-dimethylphenylacetamid (7)*

100 mg (0.52 mmol) **5** werden nach Vorschrift A mit **1a** umgesetzt. Ausbeute: 70 mg (48%);  $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}$  (262.39).  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 2.33 (s, 3 H), 3.05 (s, 6 H), 3.8 (s, 2 H), 7.25 (m, 4 H).

*(2S)-1[2-(2-Dimethylaminoethyl)phenyl]-N-ethyl-N-methyl-2-propanamin (8)*

70 mg (0.27 mmol) **7** werden nach Vorschrift B mit  $\text{LiAlH}_4$  reduziert. Ausbeute: 60 mg (91%);  $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{N}_2$  (248.41).  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.2 (d,  $J=7$  Hz, 3 H), 1.3 (t,  $J=7$  Hz, 3 H), 2.55 (s, 9 H), 7.4 (m, 4 H).

*(1R,2S)-N-[(2-Hydroxy-2-phenyl)-1-methyl-ethyl]-N-methylformamid (9)*

2.0 g (12 mmol) **2** werden nach Vorschrift A mit **1b** umgesetzt. Ausbeute: 1.1 g (48%);  $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_2$  (193.25). IR (KBr): 1650.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.2/1.33 (d,  $J=7$  Hz, 3 H), 2.73/2.82 (s, 3 H), 4.86 (d,  $J=4$  Hz, 2 H), 7.25 (m, 5 H).

*(1R,2S)-2-(N,N-Dimethylamino)-1-phenyl-1-propanol (10)*

600 mg (3.1 mmol) **9** werden nach Vorschrift B mit  $\text{LiAlH}_4$  reduziert. Ausbeute: 530 mg (95%);  $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}$  (179.26).  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.81 (d,  $J=7$  Hz, 3 H), 2.3 (s, 6 H), 4.88 (d,  $J=4$  Hz, 1 H), 7.22 (s, 5 H).

*(2S)-2-[2-(Acetyl-methyl-amino)propyl]-N,N-dimethylphenylformamid (11)*

500 mg (2.6 mmol) **9** werden nach Vorschrift A mit **1a** umgesetzt. Ausbeute: 327 mg (48%);  $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$  (262.35).  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.16/1.3 (d,  $J=7$  Hz, 3 H), 3.7 (s, 2 H), 7.25 (m, 4 H), 7.8/7.95 (s, 1 H).

*(2S)-2-[2-(Dimethylamino)propyl]-N,N-dimethylphenylacetamid (12)*

400 mg (2.23 mmol) **10** werden nach Methode A mit **1 a** umgesetzt. Ausbeute: 420 mg (77%); C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>NO (248.36). IR (NaCl): 1 650. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.95 (d, *J* = 7 Hz, 3 H), 2.36 (s, 6 H), 3.05 (s, 6 H), 3.8 (s, 2 H), 7.25 (m, 4 H).

*(2S)-1[2-(2-Dimethylaminoethyl)phenyl]-N,N-dimethyl-2-propanamin (13)*

500 mg (1.9 mmol) **11** bzw. 200 mg (0.8 mmol) **12** werden nach Vorschrift B mit LiAlH<sub>4</sub> reduziert. Ausbeute: 380 mg (71%) bzw. 145 mg (77%). 145 mg werden anschließend mit Benzol/Methanol (99/1) chromatographiert. Ausbeute: 60 mg (32 bzw. 29%); C<sub>15</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub> (234.38). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.2 (d, *J* = 7 Hz, 3 H), 2.53 (s, 6 H), 2.56 (s, 6 H), 7.4 (s, 4 H).

*(1S,2S)-N-[2-(2-Hydroxy-2-phenyl)-1-methyl-ethyl]-acetamid (14)*

1.2 g (7.9 mmol) **3** werden nach Vorschrift A mit **1 a** umgesetzt. Ausbeute: 1.4 g (93%) **14**; C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub> (193.25). IR (NaCl): 1 675. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.3 (d, *J* = 7 Hz, 3 H), 2.0 (s, 3 H), 3.95 (m, 1 H), 4.84 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.25 (s, 5 H). **14**·HCl: C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>2</sub>Cl (229.71); F.p. 190°C. IR (KBr): 1 740.

*(1S,2S)-2-(N-Ethylamino)-1-phenyl-propanol (15)*

2.4 g (12.4 mmol) werden nach Vorschrift B mit LiAlH<sub>4</sub> reduziert. Ausbeute: 1.97 (89%), F.p. 63°C. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.9 (d, *J* = 7 Hz, 3 H), 1.06 (t, *J* = 7 Hz, 3 H), 4.07 (d, *J* = 9 Hz, 1 H), 7.25 (s, 5 H).

*(1S,2S)-N-[2-(2-Hydroxy-2-phenyl)-1-methyl-ethyl]-N-ethylacetamid (16)*

1.5 g (8.4 mmol) **15** werden nach Vorschrift A mit **1 a** umgesetzt. Ausbeute: 1.86 g (100%), davon werden 300 mg mit Benzol/Methanol (98/2) chromatographiert. Man erhält 120 mg (40%) **16**. C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub> (221.30). IR (KBr): 1 640. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.05 (s, 3 H), 7.25 (s, 5 H).

*(2S)-2-[2-(Acetyl-ethyl-amino)propyl]-N,N-dimethylphenylacetamid (17)*

500 mg (2.26 mmol) **15** werden nach Vorschrift A mit **1 a** umgesetzt. Ausbeute: 550 mg (71%); C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>2</sub> (276.40). IR (NaCl): 1 640. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.25 (m, 3 H), 3.17 (m, 6 H), 7.20 (m, 4 H).

*(2S)-1[2-(2-Dimethylaminoethyl)phenyl]-N,N-diethyl-2-propanamin (18)*

80 mg (0.29 mmol) **17** werden nach Vorschrift B mit LiAlH<sub>4</sub> reduziert. Ausbeute: 55 mg (76%); C<sub>17</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub> (262.44). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.5 (s, 6 H), 7.42 (m, 4 H).

*(1S,2S)-N,N-Dimethyl-N'-[2-(2-hydroxy-2-phenyl)-1-methylethyl]-harnstoff (19)*

1.2 g (7.9 mmol) **3** werden nach Vorschrift A mit **1 b** umgesetzt. Ausbeute: 895 mg (51%); C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (222.29). MS (*m/e*): 222 (*M*<sup>+</sup>). IR (NaCl): 1 630. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.0/1.37 (d, *J* = 7 Hz, 3 H), 2.85/2.9 (s, 6 H), 7.25 (s, 5 H).

*(1S,2S)-2-(N-Methylamino)-1-phenyl-propanol (20)*

520 mg (2.34 mmol) **19** werden nach Vorschrift B mit LiAlH<sub>4</sub> reduziert. Ausbeute: 350 mg (90%), F.p. 115–116°C; C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>NO (165.23). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.88 (d, *J* = 6.5 Hz, 3 H), 2.36 (s, 3 H), 4.13 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.25 (s, 5 H).

*(1S,2S)-N-[(2-Hydroxy-2-phenyl)-1-methyl-ethyl]-N-methylacetamid (21)*

500 mg (3 mmol) **20** werden nach Vorschrift A mit **1a** umgesetzt. Ausbeute: 404 mg (65%); F.p. 102°C; C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub> (207.27). IR (KBr): 1620. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.88/0.95 (d, *J*=7 Hz, 3 H), 1.9/2.0 (s, 3 H), 2.70/2.78 (s, 3 H), 4.43 (m, 1 H), 7.25 (s, 5 H).

**Dank**

Für die Aufnahme des <sup>1</sup>H-NMR-Temperaturspektrums danken wir Herrn Univ. Prof. Dr. E. Haslinger (ehem. Institut für Organische Chemie der Universität Wien) für die Messung der Massenspektren den Herren F. Slechta und Doz. A. Nikiforov (Institut für Organische Chemie der Universität Wien).

**Literatur**

- [1] Claisen L. (1912) Chem. Ber. **45**: 3157
- [2] Wick A. E., Felix D., Eschenmoser A. (1964) Helv. Chim. Acta **47**: 2425
- [3] Büchi G., Cushman C., Wüest H. (1974) J. Am. Chem. Soc. **96**: 5563
- [4] Forth W., Henschler W., Rummel W. (1987) In: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 5. Aufl., B. I. Wissenschaftsverlag, S. 140
- [5] Kalix P. (1988) Dtsch. Apo. Ztg. **41**: 2150
- [6] Welsh L. H. (1947) J. Am. Chem. Soc. **69**: 128
- [7] Bhat K. V., McCarthy W. C. (1965) J. Pharm. Sci. **54**: 225
- [8] Skita A., Keil F. (1930) Chem. Ber. **63B**: 34
- [9] Smith S. (1927) J. Chem. Soc. **1927**: 2056
- [10] Rebstock M. C., Moersch G. W., Moore A. C., Vandenbelt J. M. (1951) J. Am. Chem. Soc. **73**: 3666
- [11] I. G. Farbenind. A. -G. Ger. 639 126, Nov. 28, 1936; CA **31**: 1555<sup>5</sup>
- [12] Müller H. K., Schnort J., Baborowski H., Hamm G. (1975) J. Prakt. Chem. **317**: 153
- [13] Siehe auch: Schlögl K., Woidich H. (1956) Monatsh. Chem. **87**: 679

*Eingegangen 9. Dezember 1991. Angenommen 18. Januar 1992*