

98. Synthese und Strukturaufklärung von Merucathin und Pseudomerucathin. Zwei Inhaltstoffe von *Catha edulis* FORSK.

von Jean-Pierre Wolf¹⁾ und Hanspeter Pfander*

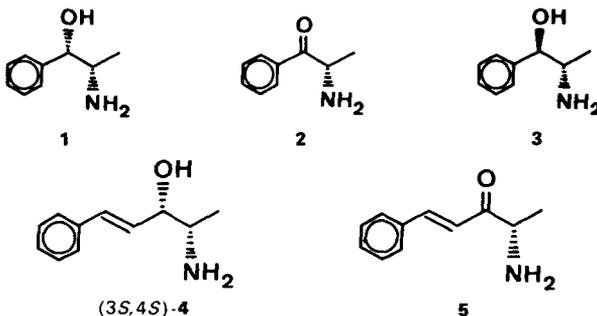
Institut für organische Chemie, Universität Bern, Freiestr. 3, CH-3012 Bern

(10. IV. 86)

Synthesis and Structure Elucidation of Merucathine and Pseudomerucathine. Two Constituents of *Catha edulis* FORSK.

Starting from L-alanine, two constituents of *Catha edulis* FORSK. ((3*R*,4*S*)-4-amino-1-phenyl-1-penten-3-ol ((3*R*,4*S*)-4, merucathine) and (3*S*,4*S*)-4-amino-1-phenyl-1-penten-3-ol ((3*S*,4*S*)-4, pseudomerucathine) were synthesized.

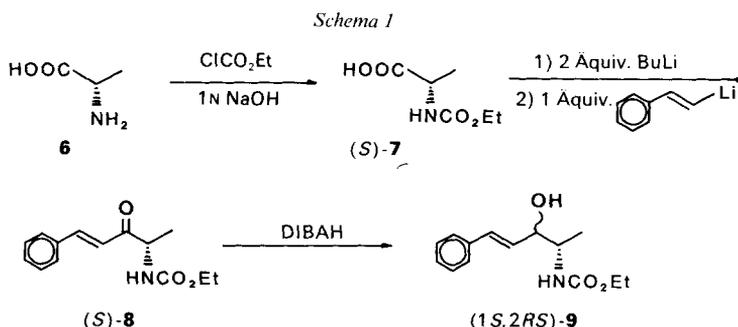
Einleitung. – Khat als stimulierende Genussdroge ist schon seit dem Mittelalter bekannt [1], doch war dessen Verwendung auf Jemen und Äthiopien begrenzt. In letzter Zeit hat sich der Khatkonsum im gesamten ostafrikanischen Raum zu einem eigentlichen Suchtproblem entwickelt [2] [3]. Als Khat werden die Zweigspitzen, Blätter und jungen Astausschläge von *Catha edulis* FORSK., einem immergrünen Strauch oder Baum aus der Familie der Celastraceen (Baumwürgergewächse), bezeichnet. Das Kauen der Pflanze bewirkt eine euphorische Erregung, steigert vorübergehend die psychische und physische Leistungsfähigkeit und dämpft auch das Hungergefühl. Die Untersuchungen der Inhaltsstoffe von Khat reichen weit zurück: bereits vor etwa 100 Jahren gelang die Isolierung einer Base, welche als Katin bezeichnet wurde [4]. Später konnte das Katin als (+)-Norpseudoephedrin (**1**) identifiziert werden. Inzwischen ist bekannt, dass die ZNS-stimulierende Wirkung vor allem dem Hauptwirkstoff Cathinon ((-)-(*S*)-2-Aminopropiophenon (**2**)), welches erstmals 1975 aus frischem Pflanzenmaterial kenianischen Ursprungs isoliert wurde, zuzuschreiben ist [2] [3] [5-9]. Die Verbindung ist relativ instabil und wird beim Welken der Blätter oder beim Trocknen teilweise in **1** oder (-)-Norephedrin (**3**)



¹⁾ Teil der Dissertation von J.-P. Wolf.

umgewandelt [6–10]. Auch bei der Aufarbeitung können leicht Artefakte, insbesondere Dimere entstehen [6]. Im Rahmen weiterer Untersuchungen wiesen *Brenneisen* und Mitarbeiter [3] [11] aus frischem Pflanzenmaterial aus dem Meru-Gebiet (Nordkenia) das Phenylpentenylamin Merucathin (**4**) nach. Aufgrund der UV-, CD-, IR-, 100-MHz-¹H-NMR- und Massenspektren wurde als Struktur (*E*,3*S*,4*S*)-4-Amino-1-phenyl-1-penten-3-ol ((3*S*,4*S*)-**4**) postuliert. Die Zuordnung der Konfiguration an den beiden Chiralitätszentren erfolgte dabei durch den Vergleich des CD-Spektrums eines an **4** angereicherten Khatextraktes mit demjenigen von **1**. Daneben wurde aufgrund von GC/MS-Analysen auch das bereits früher [12] postulierte Merucathinon (**5**) identifiziert. Da die erwähnten Verbindungen jedoch nie in völlig reiner Form vorlagen, sind diese Strukturvorschläge, insbesondere die Konfiguration nicht vollständig gesichert. Im Hinblick auf die Strukturklärung von **4** und die Abklärung der pharmakologischen Wirkung, berichten wir hier über die Synthese der Stereoisomeren von **4**.

Resultate und Diskussion. – Für die Synthese von (3*S*,4*S*)-**4**, welches als Struktur für das natürlich vorkommende Merucathin vorgeschlagen wurde, resp. dessen Diastereoisomeres (3*R*,4*S*)-**4** wurde ein von der Gruppe von *Rapoport* und Mitarbeitern [13] beschriebener Weg eingeschlagen²⁾. Dabei wird eine mit einer stark elektrophilen Amino-Schutzgruppe versehene α -Aminosäure mit einem organometallischen Reagenz (*Grignard*-Reagenz, Lithiumorganische Verbindung) unter Erhaltung der abs. Konfiguration zu einem α -Aminoalkyl- resp., α -Aminoarylketon umgesetzt. Wie in *Schema 1* gezeigt,

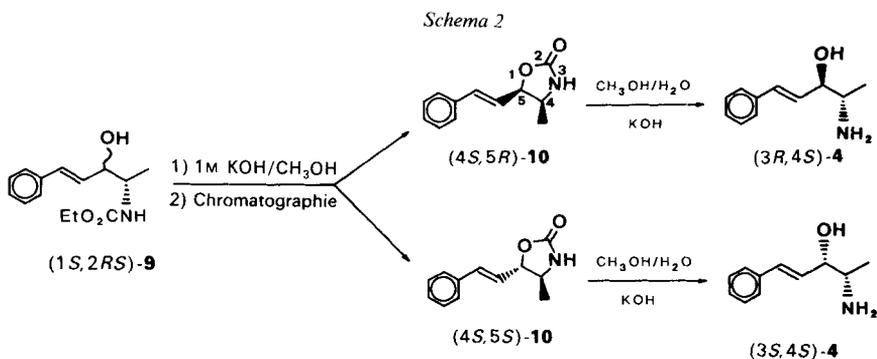


wurde L-Alanin (**6**) mit ClCO₂Et in 1N NaOH zum entsprechenden Ethylcarbamat (*S*)-**7** umgesetzt (Ausbeute 89%). Dieses wurde bei –78° mit 2 Äquiv. BuLi deprotoniert und mit Styryllithium³⁾ bei –120° zum Ester (*S*)-**8** umgesetzt (Ausbeute 45% nach Chromatographie). Die anschliessende Reduktion von (*S*)-**8** mit DIBALH bei –78° ergab das Diastereoisomerengemisch (1*S*,2*S*)-**9**/(1*S*,2*R*)-**9** (Ausbeute 80% nach Chromatographie, Verhältnis der Isomeren 1:1 (HPLC)⁴⁾). Da die Trennung der beiden Stereoisomeren in präparativem Maßstab nicht befriedigend gelang, wurde das Epimerengemisch zur Ab-

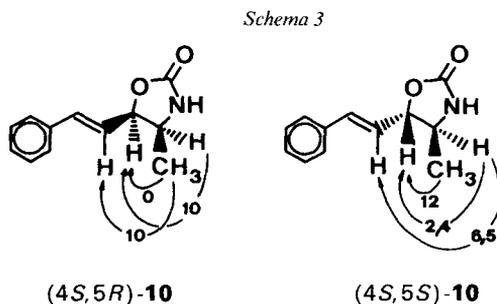
²⁾ In analoger Weise wurde, ausgehend von D-Alanin, auch (3*S*,4*R*)-**4** und (3*R*,4*R*)-**4** hergestellt.

³⁾ Hergestellt durch (Br/Li)-Austausch von ω -Bromstyrol gemäss [14].

⁴⁾ Die Reduktion mit NaBH₄/MeOH (Ausbeute 92% nach Chromatographie) ergab ein ((1*S*,2*R*)-**9**)/(1*S*,2*S*)-**9**-Verhältnis von 2:1, diejenige mit PhMe₂SiH/Bu₄NF [15] (Ausbeute 85% nach Chromatographie) ein solches von 87:13. Da wird an beiden Diastereoisomeren interessiert waren, wurde die diastereoselektive Reduktion vorderhand nicht weiter untersucht.



spaltung der Amino-Schutzgruppe mit 1*N* KOH/MeOH bei RT. während 4 h zur Reaktion gebracht. Dabei bildeten sich die in *Schema 2* gezeigten epimeren Oxazolidinone (4*S*,5*R*)- resp. (4*S*,5*S*)-**10** (Gesamtausbeute 92%). Die Bildung dieser Heterocyklen erwies sich insofern als günstig, indem einerseits die beiden Epimeren leicht durch 'flash'-Chromatographie quantitativ getrennt werden konnten und andererseits die Konfiguration der beiden Epimeren durch NOE-Differenzspektroskopie bestimmt werden konnte (*Schema 3*) [16]. Die (*S*)-Konfiguration von C(4) ist bei beiden Verbindungen durch die Wahl von L-Alanin als Ausgangsmaterial gegeben. Am benachbarten C-Atom ist jedoch die Konfiguration verschieden. Bei der Einstrahlung beim CH₃-Signal von (4*S*,5*S*)-**10**



wird das Signal von H–C(5) um 12% erhöht, wogegen bei (4*S*,5*R*)-**10** keine Veränderung festgestellt werden kann. Eine Erhöhung der Signalintensität von H–C(5) um 2,4% ((4*S*,5*S*)-**10**) resp. 10% ((4*S*,5*R*)-**10**) ist bei der Einstrahlung beim Signal von H–C(4) zu beobachten. Diese Resultate erlauben eine eindeutige Zuordnung der Konfiguration für die beiden Epimeren (4*S*,5*S*)-**10** und (4*S*,5*R*)-**10**. Die Ringöffnung von (4*S*,5*R*)-**10** und (4*S*,5*S*)-**10** gelang anschliessend in MeOH/H₂O (3:1) mit 2,4 Äquiv. KOH unter Rückfluss (Ausbeute 85% resp. 79% nach Kristallisation). Um bei der alkalischen Hydrolyse von (4*S*,5*R*)-**10** und (4*S*,5*S*)-**10** eine Öffnung *via* S_N2-Reaktion am C(5) auszuschliessen, wurde die Verbindung (3*R*,4*S*)-**4** mit Phosgen nach [17] wieder in das Oxazolidinon übergeführt. Die physikalischen Daten zeigten Übereinstimmung mit (4*S*,5*R*)-**10**. Die beiden Verbindungen (3*R*,4*S*)-**4** und (3*S*,4*S*)-**4** wurden anschliessend durch Versetzen mit etherischer HCl in CH₂Cl₂ in die entsprechenden Hydrochloride umgewandelt.

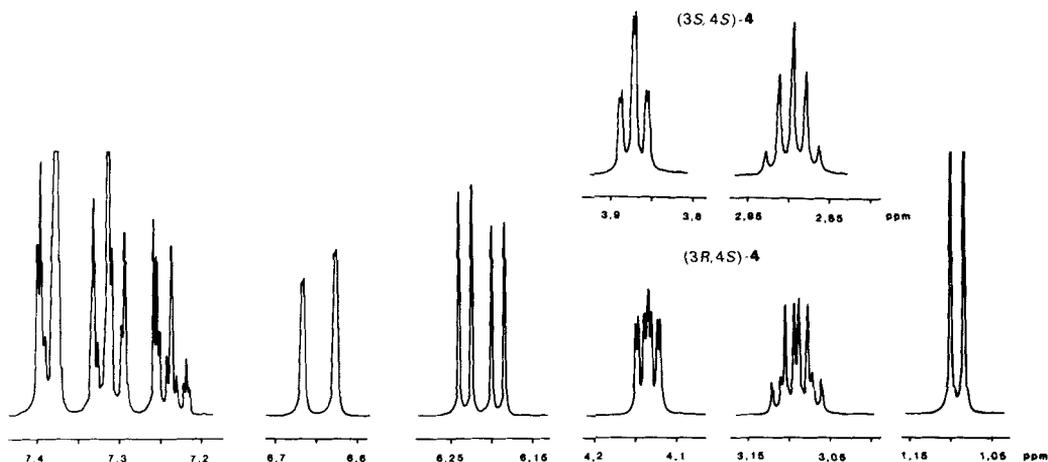


Fig. 1. 400-MHz-¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃) von (3*R*,4*S*)-**4** und die wichtigsten davon abweichenden Signale von (3*S*,4*S*)-**4**

Die 400-MHz-¹H-NMR-Spektren von (3*R*,4*S*)-**4** und (3*S*,4*S*)-**4** (Fig. 1) zeigen, dass H-C(3) und H-C(4) von (3*R*,4*S*)-**4** gegenüber den entsprechenden Protonen von (3*S*,4*S*)-**4** stark tieffeldverschoben (0,262 resp. 0,193 ppm), die Protonen der CH₃-Gruppe jedoch leicht hochfeldverschoben (0,044 ppm) sind. Die Kopplungskonstante $J(\text{H-C}(3), \text{H-C}(4)) = 4,4$ Hz von (3*R*,4*S*)-**4** ist erwartungsgemäss kleiner als der entsprechende Wert bei (3*S*,4*S*)-**4** ($J = 6,5$ Hz).

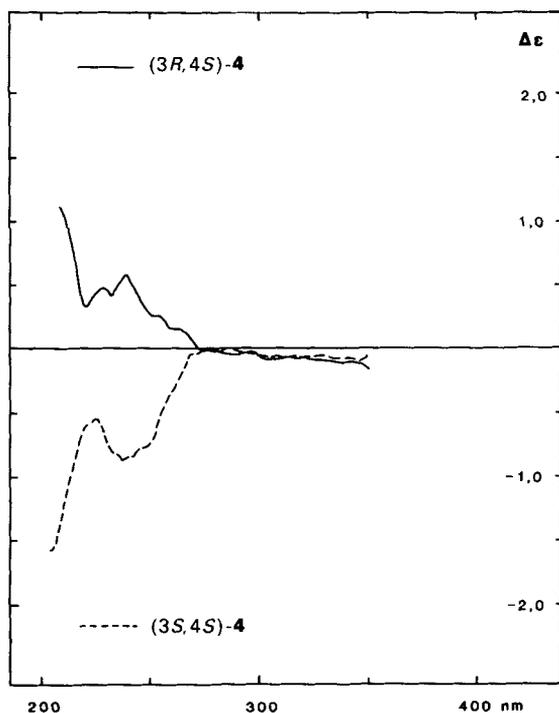


Fig. 2. CD-Spektren (0,01*N* HCl) von (3*R*,4*S*)-**4** und (3*S*,4*S*)-**4**

Die beiden CD-Spektren (Fig. 2) sind spiegelbildlich, wobei (3*R*,4*S*)-**4** ein positives Maximum bei 238,5 nm und (3*S*,4*S*)-**4** ein negatives Maximum bei 238,9 nm aufweist.

In Fig. 3 ist die HPLC-Trennung eines Khatamin-Extraktes im Vergleich mit den beiden synthetisierten Verbindungen (3*S*,4*S*)-**4** und (3*R*,4*S*)-**4** gezeigt. Daraus geht hervor, dass t_R des natürlichen Merucathins (**4**) mit derjenigen von (3*R*,4*S*)-**4** übereinstimmt. Zur Bestätigung dieses Resultates wurde synthetisches (3*R*,4*S*)-**4** und synthetisches (3*S*,4*R*)-**4**⁵ mit (+)-(*R*)-1-Phenylethyl-isocyanat ((*R*)-**11**) nach [18] zu den entsprechenden Harnstoff-Derivaten **12** umgesetzt. Der HPLC-Vergleich (HPLC und *Diodenarray*-Spektrophotometrie) der synthetischen Urethane ((1'*S*,2'*R*,1''*R*)-**12** und (1'*R*,2'*S*,1''*R*)-**12**) mit dem in gleicher Weise mit (*R*)-**11** umgesetzten Khatamin-Extrakt ist in Fig. 4 gezeigt. Er zeigt Übereinstimmung von t_R des aus dem Khatamin-Extrakt erhaltenen Harnstoff-Derivats mit demjenigen, welches aus synth. (3*R*,4*S*)-**4** erhalten wurde.

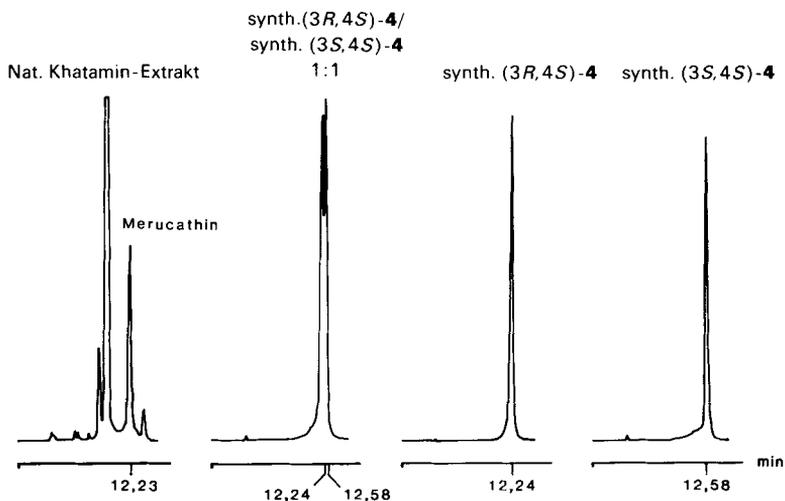


Fig. 3. HPLC-Trennung eines natürlichen Khatamin-Extraktes im Vergleich mit den beiden synthetisierten Verbindungen (3*R*,4*S*)-**4** und (3*S*,4*S*)-**4**. Lichrosorb Si 60 5 μ m. CH₂ClCH₂Cl/MeOH/AcOH/H₂O/Et₂NH 800:200:10:5:5 v/v, 0,8 ml/min. Detektion bei 254 nm [3].

Gleichzeitig konnte mit dieser Methode die optische Reinheit von synthetischem (3*R*,4*S*)-**4** bestimmt werden. Wie Fig. 4 zeigt, ist sie grösser als 99%.

Aufgrund dieser Befunde kommt dem natürlichen Merucathin die Struktur von (3*R*,4*S*)-**4** zu, nicht wie ursprünglich vorgeschlagen [11] diejenige von (3*S*,4*S*)-**4**. Im Verlaufe unserer Arbeit wurde unter Verwendung unserer synthetisierten Verbindungen im Khat auch (3*S*,4*S*)-**4** nachgewiesen [3], für welches der Name Pseudomerucathin vorgeschlagen wurde.

⁵) In analoger Weise erhielten wir (3*S*,4*R*)-**4** ausgehend von D-Alanin.

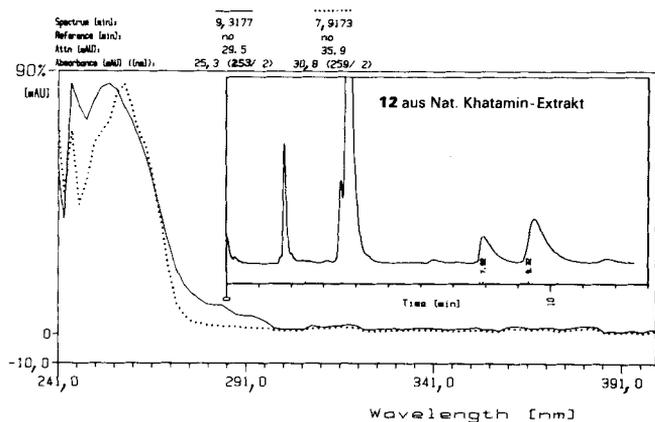
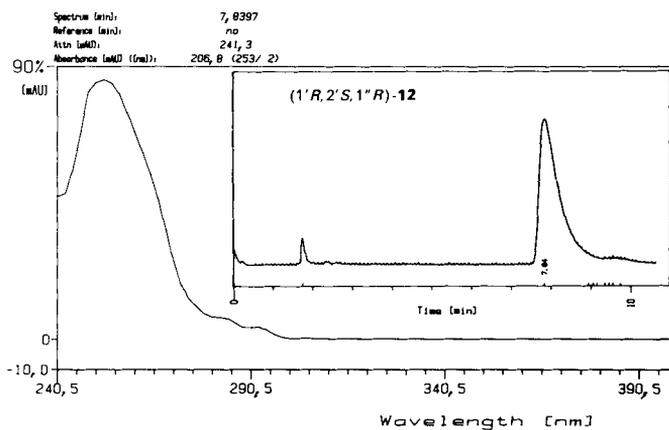
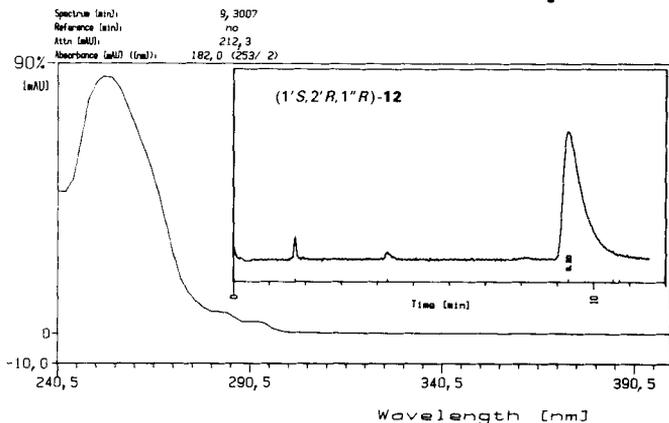
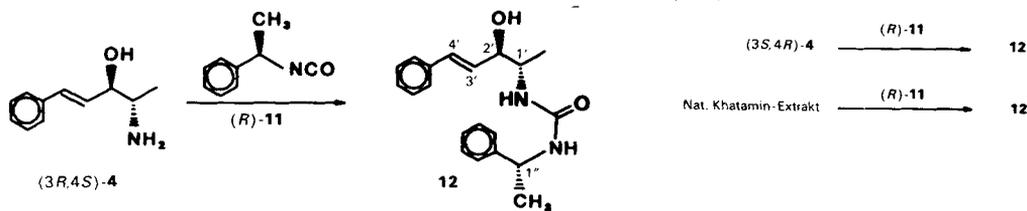


Fig. 4. HPLC-Trennung und Diodenarray-Spektrophotometrie von nach [18] hergestellten (*1'S,2'R,1''R*)-12 und (*1'R,2'S,1''R*)-12 und Vergleich mit den aus einem natürlichen Khatamin-Extrakt erhaltenen Harnstoff-Derivaten 12 zur Zuordnung der abs. Konfiguration des natürlichen Merucathins. Gleichzeitige Bestimmung der optischen Reinheit von synthetischem (*3R,4S*)-4. Lichrosorb Si 60 5 μm , Hexan/ AcOEt 1:2, 1 ml/min. Detektion bei 254 nm.

Wir danken der Firma *F. Hoffmann-La Roche & Co. AG*, Basel, für die Unterstützung dieser Arbeit, Herrn Dr. *R. Brenneisen* (Pharmazeutisches Institut, Universität Bern) und seiner Arbeitsgruppe für die wertvollen Diskussionen und Anregungen und für die Überlassung eines Khatamin-Extraktes sowie Herrn *S. Geisshüster* für die Unterstützung bei den analytischen Arbeiten (HPLC, Photodiodenarray). Herrn Prof. *U. P. Schlunegger* und Herrn Dr. *P. Bigler* (beide Institut für organische Chemie, Universität Bern) und ihren Mitarbeitern danken wir für die Aufnahmen von Massen- resp. NMR-Spektren, Herrn Dr. *K. Noack* (Fa. *F. Hoffmann-La Roche & Co AG*, Basel) für die Aufnahme der CD-Spektren. Fr. *R. Gutknecht* danken wir für die Mithilfe bei den experimentellen Arbeiten.

Experimenteller Teil

Allgemeines. S. [19]. Ausserdem oder abweichend davon: Die Reagenzien wurden käuflich erworben (*Merck, Fluka*) oder nach einer allgemeinen Arbeitsvorschrift [20] hergestellt. HPLC: Stahlsäulen $4,6 \times 250$ mm für die anal. Trennung mit *Lichrosorb 5 Si* und *Spherisorb 5 Si*. DC: *Merck*-DC-Fertigplatten, Kieselgel *60 F₂₅₄*. Säulenchromatographie: *Merck*-Kieselgel *60* (0,063–0,200 mm und 0,040–0,063 mm (für 'flash'-Chromatographie)). Spezifische Drehwerte $[\alpha]_D$: Polarimeter *Perkin-Elmer 241*. Schmp.: Bestimmungsapparat nach *Totoli Mod. 510* (*Büchi*); die Werte sind nicht korrigiert. CD: modifizierter *Dichrograph II* (*Jobin-Yvon*) [21]. IR: *Perkin-Elmer 399 B*, Angaben in cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$: *EM 360 L* (*Varian*) bei 60 MHz; *AM 400* (*Bruker-Spektrospin*) bei 400 MHz. *Diodenarray* Spektrophotometrie: Pumpe: *Waters*-Doppelkolbenpumpe, Mod. *M 6000 A*; Injektor: *Waters* Spritzeneinlassventil, Mod. *U6K*; Detektor: *Hewlett-Packard*, 'high-speed spectrophotometric detector system', bestehend aus *HP 1040 A Diodenarray*-Detektor, *HP 85* 'personal computer', *HP 9121* 'disk drive', *HP 7470 A* 'X-Y-Plotter'.

L-N-(*Ethoxycarbonyl*)alanin ((*S*)-**7**) wurde ausgehend von L-Alanin (**6**) wie beschrieben [22], in 89% Ausbeute als leicht gelbes hochvisköses Öl erhalten. $[\alpha]_D^{20} = -14,13^\circ$ ($c = 3$, CH_2Cl_2). IR (CHCl_3): 3430m, 3500–2500s, 1760–1650s. $^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, CDCl_3): 1,25 (t, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 1,45 (d, $J = 7$, 3 H-C(3)); 3,9–4,7 (m, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, H-C(2)); 5,55–5,9 (br. d, $J = 7$, NH); 11,78 (s, COOH). MS: u.a. 116 (20, $M^+ - 45$), 88 (5), 70 (4), 44 (100), 29 (52), 18 (88).

(*S*)-N-(*1-Methyl-2-oxo-4-phenyl-3-butenyl*)carbamidsäure-ethylester ((*S*)-**8**). Zu 3,22 g (20 mmol) (*S*)-**7** in 100 ml abs. THF/Et₂O/Pentan (66:17:17) wurden unter Ar bei -78° 25 ml (40 mmol) BuLi (1,6M in Hexan) so zugetropft, dass die Temp. nicht über -65° stieg. Nach 15 min wurde der entstandene Brei mit Hilfe eines Teflon-Schlauches unter leichtem Ar Überdruck zu einer bei -120° gehaltenen Lsg. von 20 mmol Styryllithium (hergestellt gemäss [14]) gepumpt. Die Lsg. wurde während 15 min bei -90° gehalten und anschliessend auf RT erwärmt. Nach Erwärmen auf 20° wurde noch 1 h bei RT. gerührt und danach mit 100 ml 1M H₃PO₄-Lsg. hydrolysiert. Die org. Phase wurde abgetrennt, die H₂O-Phase 2mal mit 50 ml Et₂O extrahiert und die vereinigte org. Phase mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Nach Trocknen (MgSO₄), Einengen i.RV. und 'flash'-Chromatographie an Kieselgel (Hexan/EtOAc 9:4) wurde (*S*)-**8** in 45% Ausbeute als gelbes zähflüssiges Öl erhalten. $[\alpha]_D^{20} = +40,6$ ($c = 0,56$, CHCl_3). UV/VIS (CH_2Cl_2): 293. IR (CHCl_3): 3420m, 3080–2860m, 1720s, 1690s, 1610s, 1500m, 1450m, 1245m, 1045s, 980w. $^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, CDCl_3): 1,25 (t, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 1,45 (d, $J = 7$, $\text{CH}_3\text{-C}(1)$); 4,16 (q, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 4,72 (m, H-C(1)); 5,75 (br. d, $J = 7$, NH); 6,84 (d, $J = 16$, H-C(3)); 7,2–7,75 (m, Aromat); 7,8 (d, $J = 16$, H-C(4)). MS: u.a. 131 (10, $M^+ - 116$), 116 (59), 103 (7), 77 (5), 72 (5), 45 (3), 44 (100), 43 (21), 29 (13).

(*1S,2RS*)-N-(*2-Hydroxy-1-methyl-4-phenyl-3-butenyl*)carbamidsäure-ethylester ((*1S,2RS*)-**9**). Zu 2,98 g (12,1 mmol) (*S*)-**8** in 240 ml abs. THF wurden bei -76° unter Ar 25 ml (25 mmol) DIBALH (1M in Hexan) so zugetropft, dass die Temp. nicht über -60° stieg. Die Lsg. wurde 3 h bei -65° gerührt und anschliessend auf -15° erwärmt. Zur Aufarbeitung wurde vorsichtig mit 30 ml ges. NH₄Cl-Lsg. und 20 ml 1,25M H₂SO₄-Lsg. hydrolysiert. Nach Abtrennen der org. Phase wurde die H₂O-Phase 3mal mit 30 ml Et₂O extrahiert, die vereinigte org. Phase getrocknet (MgSO₄) und i.RV. eingedampft. Nach 'flash'-Chromatographie an Kieselgel (Hexan/EtOAc 3:2) verblieben 2,38 g (80%) (*1S,2RS*)-**9**. (*1S,2R*)-**9**/*(1S,2S)*-**9** = 1:1 (HPLC: *Spherisorb 5 Si*, $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 99,5:0,5; 1,2 ml/min). UV/VIS (CHCl_3): 290, 281, 249. IR (CHCl_3): 3600w, 3430m, 3080–2860m, 1700s, 1600w, 1505s, 1450m, 1230s, 1060m, 970m. $^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, CDCl_3): 1,0–1,4 (m, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, $\text{CH}_3\text{-C}(1)$); 3,45 (br. s, OH); 3,6–4,5 (m, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, H-C(1), H-C(2)); 5,25 (br. d, $J = 7$, NH); 6,15 (dd, $J = 16$, H-C(3)); 6,68 (d, $J = 16$, H-C(4)); 7,1–7,5 (m, Aromat). MS: u.a. 133 (2, $M^+ - 116$), 116 (44), 103 (1), 91 (6), 88 (13), 77 (2), 72 (6), 44 (100), 29 (20).

(*1S,2RS*)-N-(*2-Hydroxy-1-methyl-4-phenyl-3-butenyl*)carbamidsäure-ethylester ((*1S,2RS*)-**9**). Zu 314 mg (1,3 mmol) (*S*)-**8** in 15 ml abs. MeOH wurden bei 0° 76 mg (1,95 mmol) NaBH₄ in 2 Portionen (2. Portion nach 30

min) zugegeben. Nach Erwärmen auf RT. wurde noch 30 min weitergerührt. Zur Aufarbeitung wurde mit 2 ml Eisessig hydrolysiert und i.RV. eingedampft. Der feste Rückstand wurde zwischen 20 ml ges. NaHCO₃-Lsg. und 20 ml CH₂Cl₂ verteilt und die H₂O-Phase noch 2mal mit 10 ml CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigte org. Phase wurde getrocknet (MgSO₄) und i.RV. eingedampft. Nach 'flash'-Chromatographie an Kieselgel (Hexan/EtOAc 3:2) verblieben 290 mg (92%) (1*S*,2*RS*)-**9**. (1*S*,2*R*)-**9**/(1*S*,2*S*)-**9** = 2:1 (HPLC: *Spherisorb 5 Si*, CHCl₃/MeOH 99,5:0,5; 1,2 ml/min). Die spektroskopischen Daten stimmen mit denjenigen von (1*S*,2*RS*)-**9**, welches durch Reduktion von (*S*)-**8** mit DIBAH erhalten wurde, überein.

(4*S*,5*R*)-4-Methyl-5-styryl-2-oxazolidinon ((4*S*,5*R*)-**10**) und (4*S*,5*S*)-4-Methyl-5-styryl-2-oxazolidinon ((4*S*,5*S*)-**10**). Eine Lsg. von 850 mg (3,4 mmol) (1*S*,2*RS*)-**9** (aus Reduktion von (*S*)-**8** mit NaBH₄) und 30 ml 1*M* KOH/MeOH wurde während 4 h bei RT. gerührt. Zur Aufarbeitung wurde das MeOH i.RV. abdestilliert, der feste Rückstand in 20 ml H₂O aufgenommen und mit 1*M* H₃PO₄-Lsg. neutralisiert. Die H₂O-Phase wurde 3mal mit 30 ml CH₂Cl₂ extrahiert, die vereinigte org. Phase getrocknet (MgSO₄) und i.RV. eingedampft. Nach Trennen der Diastereoisomeren (4*S*,5*R*)-**10** und (4*S*,5*S*)-**10** mit 'flash'-Chromatographie an Kieselgel (Hexan/EtOAc 3:7) verblieben 410 mg (4*S*,5*R*)-**10** und 220 mg (4*S*,5*S*)-**10** als weisse Feststoffe (Gesamtausbeute 92%).

(4*S*,5*R*)-**10**: Schmp. 133–134,5°. $[\alpha]_D^{20} = -25,7^\circ$ ($c = 0,63$, CHCl₃). IR (CHCl₃): 3460*m*, 3080–2940*m*, 1755*s*, 1500*w*, 1450*w*, 1400*m*, 1220*m*, 970*m*. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 1,202 (*d*, $J = 6,53$, CH₃-C(4)); 4,08 (*m*, $J(\text{CH}_3\text{-C}(4), \text{H-C}(4)) = 6,53$, $J(\text{H-C}(4), \text{H-C}(5)) = 7,7$, H-C(4)); 5,213 (*m*, $J(\text{H-C}(4), \text{H-C}(5)) = 7,7$, $J(\text{H-C}(5), \text{H-C}(1')) = 7,6$, $J(\text{H-C}(5), \text{H-C}(2')) = 1$, H-C(5)); 6,207 (*dd*, $J(\text{H-C}(1'), \text{H-C}(2')) = 15,9$, $J(\text{H-C}(5), \text{H-C}(1')) = 7,6$, H-C(1')); 6,44 (*br. s.*, NH); 6,736 (*d*, $J = 15,9$, H-C(2')); 7,25–7,43 (*m*, Aromat). MS: u.a. 203 (20, *M*⁺), 150 (3), 133 (100), 115 (28), 105 (16), 104 (15), 91 (35), 88 (11), 77 (10), 57 (20), 55 (46), 44 (26), 28 (17), 18 (35).

(4*S*,5*S*)-**10**: Schmp. 153,5–156°. $[\alpha]_D^{20} = -46,6^\circ$ ($c = 0,58$, CHCl₃). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 1,342 (*d*, $J = 6,18$, CH₃-C(4)); 3,76 (*m*, $J(\text{CH}_3\text{-C}(4), \text{H-C}(4)) = 6,18$, $J(\text{H-C}(4), \text{H-C}(5)) = 7,4$, H-C(4)); 4,661 (*m*, $J(\text{H-C}(4), \text{H-C}(5)) = 7,4$, $J(\text{H-C}(5), \text{H-C}(1')) = 7,6$, $J(\text{H-C}(5), \text{H-C}(2')) = 0,9$, H-C(5)); 6,12 (*br. s.*, NH); 6,21 (*dd*, $J(\text{H-C}(1'), \text{H-C}(2')) = 15,8$, $J(\text{H-C}(5), \text{H-C}(1')) = 7,6$, H-C(1')); 6,715 (*d*, $J = 15,8$, H-C(2')); 7,24–7,42 (*m*, Aromat).

(3*R*,4*S*)-4-Amino-1-phenyl-1-penten-3-ol ((3*R*,4*S*)-**4**). Eine Lsg. von 200 mg (0,98 mmol) (4*S*,5*R*)-**10**, 4,8 ml MeOH/H₂O (3:1) und 0,14 g (2,45 mmol) KOH wurden während 18 h bei 90° unter Rückfluss gekocht. Zur Aufarbeitung wurde das MeOH i.RV. eingedampft. Der ölige Rückstand wurde mit 10 ml H₂O verdünnt, mit 1*M* H₃PO₄-Lsg. auf pH 2 angesäuert und anschliessend 3mal mit 30 ml Et₂O extrahiert. Die nur Nebenprodukte enthaltende Et₂O-Phase wurde verworfen. Die 2*N* NaOH-Lsg. wurde die H₂O-Phase auf pH 10 eingestellt und 3mal mit 30 ml CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigte CH₂Cl₂-Phase wurde getrocknet (MgSO₄) und i.RV. eingedampft. Der weisse Rückstand wurde unter Erwärmen in Et₂O gelöst und zur Kristallisation 2 h in den Kühlschrank gestellt. Ausbeute: 147 mg (85%) (3*R*,4*S*)-**4** als weisse nadelförmige Kristalle. Schmp. 129–130°. $[\alpha]_D^{20} = +29,6^\circ$ ($c = 0,6$, CH₃OH). UV/VIS (0,01*N* HCl): 291 (878), 281 (1412), 251 (17 505). CD (0,01*N* HCl): 238,5 (0,58), 1R (CHCl₃): 3600*w*, 3500–3300*w*, 3080–2780*m*, 1600*m*, 1490*m*, 1445*m*, 1380*m*, 1105*m*, 970*s*. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 1,092 (*d*, $J = 6,6$, 3 H-C(5)); 1,7–2,1 (*br. s.*, NH, OH); 3,09 (*dq*, $J(\text{CH}_3\text{-C}(4), \text{H-C}(4)) = 6,6$, $J(\text{H-C}(4), \text{H-C}(3)) = 4,4$, H-C(4)); 4,135 (*ddd*, $J(\text{H-C}(3), \text{H-C}(2)) = 6,3$, $J(\text{H-C}(4), \text{H-C}(3)) = 4,4$, $J(\text{H-C}(3), \text{H-C}(1)) = 1,2$, H-C(3)); 6,213 (*dd*, $J(\text{H-C}(2), \text{H-C}(1)) = 15,9$, $J(\text{H-C}(3), \text{H-C}(2)) = 6,4$, H-C(2)); 6,45 (*dd*, $J(\text{H-C}(2), \text{H-C}(1)) = 16$, $J(\text{H-C}(3), \text{H-C}(1)) = 0,8$, H-C(1)); 7,235 (*m*, 1H, Aromat); 7,312 (*m*, 2H, Aromat); 7,385 (*m*, 2H, Aromat). MS: u.a. 144 (1, *M*⁺ - 33), 133 (2), 115 (4), 103 (3), 91 (2), 77 (5), 55 (3), 44 (100), 28 (12), 18 (7).

(3*S*,4*S*)-4-Amino-1-phenyl-1-penten-3-ol ((3*S*,4*S*)-**4**). Analog zu (3*R*,4*S*)-**4** wurde (3*S*,4*S*)-**4** ausgehend von (4*S*,5*S*)-**10** in 79% Ausbeute als weisse Kristalle erhalten. Schmp. 103–104°. $[\alpha]_D^{20} = -15^\circ$ ($c = 0,4$, CH₂ClCH₂Cl/MeOH/AcOH/H₂O/Et₂NH 800:200:10:5:5 v/v). CD (0,01*N* HCl): 238,9 (-0,87). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 1,136 (*d*, $J = 6,5$, 3 H-C(5)); 1,8–2,2 (*br. s.*, NH, OH); 2,897 (*q*, $J(\text{CH}_3\text{-C}(4), \text{H-C}(4)) = 6,5$, H-C(4)); 3,873 (*dt*, $J(\text{H-C}(3), \text{H-C}(2)) = 6,5$, $J(\text{H-C}(4), \text{H-C}(3)) = 6,5$, $J(\text{H-C}(3), \text{H-C}(1)) = 1,1$, H-C(3)); 6,186 (*dd*, $J(\text{H-C}(2), \text{H-C}(1)) = 15,8$, $J(\text{H-C}(3), \text{H-C}(2)) = 6,5$, H-C(2)); 6,646 (*d*, $J = 15,8$, H-C(1)); 7,232 (*m*, 1H, Aromat); 7,309 (*m*, 2H, Aromat); 7,38 (*m*, 2H, Aromat).

(3*R*,4*S*)-4-Amino-1-phenyl-1-penten-3-ol-hydrochlorid ((3*R*,4*S*)-**4**·HCl). Zu 50 mg (0,28 mmol) (3*R*,4*S*)-**4** gelöst in 40 ml CH₂Cl₂ wurde tropfenweise 10 ml etherische HCl-Lsg. gegeben. Der sofort auftretende weisse Niederschlag wurde abfiltriert und mit Et₂O gewaschen. Ausbeute: quantitativ. Schmp. 142–144°. $[\alpha]_D^{20} = -5,2^\circ$ ($c = 0,4$, H₂O). ¹H-NMR (400 MHz, D₂O): 1,299 (*d*, $J = 6,83$, 3 H-C(5)); 3,564 (*dq*, $J(\text{CH}_3\text{-C}(4), \text{H-C}(4)) = 6,9$, $J(\text{H-C}(4), \text{H-C}(3)) = 4,3$, H-C(4)); 4,539 (*ddd*, $J(\text{H-C}(3), \text{H-C}(2)) = 6,3$, $J(\text{H-C}(4), \text{H-C}(3)) = 4,3$, $J(\text{H-C}(3), \text{H-C}(1)) = 1,1$, H-C(3)); 6,295 (*dd*, $J(\text{H-C}(2), \text{H-C}(1)) = 16$, $J(\text{H-C}(3), \text{H-C}(2)) = 6,5$, H-C(2)); 6,796 (*d*, $J = 16$, H-C(1)); 7,33–7,56 (*m*, Aromat).

(3*S*,4*S*)-4-Amino-1-phenyl-1-penten-3-ol-hydrochlorid ((3*S*,4*S*)-4 · HCl). In gleicher Weise erhielten wir ausgehend von (3*S*,4*S*)-4 in quantitativer Ausbeute (3*S*,4*S*)-4 · HCl als weisses Pulver. Schmp. 194–196°. $[\alpha]_D^{20} = -17,4^\circ$ ($c = 0,4, \text{H}_2\text{O}$). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O): 1,315 (*d*, $J = 6,74$, 3 H–C(5)); 3,408 (*q*, $J(\text{CH}_3\text{–C}(4), \text{H–C}(4)) = 6,8$, H–C(4)); 4,285 (*t*, $J(\text{H–C}(4), \text{H–C}(3)) = 7,4$, H–C(3)); 6,273 (*dd*, $J(\text{H–C}(2), \text{H–C}(1)) = 16$, $J(\text{H–C}(3), \text{H–C}(2)) = 7,3$, H–C(2)); 6,802 (*d*, $J = 16$, H–C(1)); 7,32–7,56 (*m*, Aromat).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] A. Schopen, Das Qat. Geschichte und Gebrauch des Genussmittels *Catha edulis* FORSK. in der arabischen Republik Jemen. Arbeiten aus dem Seminar für Völkerkunde der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität Frankfurt am Main. F. Steiner Verlag, Wiesbaden, 1978.
- [2] X. Schorno, *Pharm. in unserer Zeit* **1982**, 3, 65.
- [3] R. Brenneisen, S. Geisshüsler, *Pharm. Acta Helv.* **1985**, 60, 290.
- [4] F. Flückiger, J. Gerock, *Pharm. J. Trans.* **1887**, 18, 221.
- [5] J. L. Zelger, X. Schorno, E. A. Carlini, *Bull. Narcotics* **1980**, 32, 67.
- [6] X. Schorno, E. Steinegger, *Experientia* **1979**, 35, 572.
- [7] WHO Advisory Group, *Bull. Narcotics* **1980**, 32, 83.
- [8] *United Nations Document* **1975**, MNAR/11/75.
- [9] X. Schorno, E. Steinegger, *United Nations Document* **1978**, MNAR/7/78.
- [10] X. Schorno, R. Brenneisen, E. Steinegger, *Pharm. Acta Helv.* **1982**, 3, 65.
- [11] R. Brenneisen, S. Geisshüsler, X. Schorno, *Planta Med.* **1984**, 6, 531.
- [12] K. Szendrei, *Bull. Narcotics* **1980**, 32, 5.
- [13] T. F. Buckley, H. Rapoport, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 6157; C. G. Knudsen, H., Rapoport, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 2260. P. J. Maurer, H. Takahata, H. Rapoport, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 1095.
- [14] H. Neuman, D. Seebach, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 52, 4839.
- [15] M. Fujita, T. Hiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 4629.
- [16] R. S. Garigipati, A. J. Freyer, R. R. Whittle, S. Weinreb, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 7861.
- [17] M. S. Newman, A. Kutner, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 4199.
- [18] B. D. Berrang, A. H. Lewin, F. I. Carroll, *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 2643.
- [19] D. Berset, H. Pfander, *Helv. Chim. Acta* **1985**, 68, 1149.
- [20] 'Organikum', 9. Auflage, VEB, Berlin, 1976.
- [21] K. Noack, J. Thomson, *Helv. Chim. Acta* **1979**, 62, 1902.
- [22] T. F. Buckley, H. Rapoport, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 6157.