

DCC has been known to promote ester condensation⁷ conducted in the following solvents: ether, dioxan, THF, DME, pyridine, chloroform and acetonitrile. However, as expected, none of these nonpolar solvents dissolves the ionic hydrochloride salt **5**. Other aprotic polar solvents were employed. We found that condensation of **2** and **5** in DMF or 1:1 DMF-acetonitrile afforded a complex product mixture from which was isolated small amount of **1** (7%). On the other hand, if condensation of **2** with **5** in the presence of DCC was conducted in hexamethylphosphoric triamide (HMPT) or 1:1 HMPT-ethyl ether at room temperature for 72 h, **1** was obtained in good yield (80%). Compound **1** thus obtained was identical in all respects (TCL, IR, NMR, MS) to the natural leonurine hydrochloride isolated from *L. artemisia*. In addition to the efficiency of the method, this procedure is adaptable to large scale preparation. Although DCC has been used for the preparation of ester, however, to our knowledge, this reagent has not been used previously for the direct preparation of guanidino ester. Thus the synthesis of **1** from **2** and **5** represents an efficient direct method for the preparation of other guanidino ester.

The synthetic leonurine was found to stimulate uterine

contraction when tested with isometric contraction of rat uterus human myometrium in vitro. At 0.1 µg/ml of physiologic medium, leonurine can change an irregular contraction pattern of small amplitude into regular contraction cycles of large amplitude. This stimulatory effect was also observed under in vivo conditions⁸. At a dose of 1–10 µg given i.v., intrauterine pressure in rat was raised from basal level to regular contraction cycles of 15–20 mm Hg.

- 1 Acknowledgment. This work was partly supported by World Health Organization, Geneva, Switzerland.
- 2 S. Sugiura, Y. Hayashi, Y. Kishi and T. Goto, *Tetrahedron* 25, 5155 (1969).
- 3 H.W. Yeung, Y.C. Kong, W.P. Lay and K.F. Cheng, *Planta med.* 31, 51 (1977).
- 4 Y.C. Kong, H.W. Yeung, Y.M. Cheung and J.C. Hwang, *Am. J. Chinese Med.* 4, 373 (1976).
- 5 K.B. Walshaw and G.T. Young, *J. chem. Soc.* 1, 786 (1965).
- 6 C.H. Stammer, *J. org. Chem.* 26, 2556 (1961).
- 7 T.R. Seshadri, S. Neelakantan and R. Padmasani, *Tetrahedron* 21, 3531 (1965).
- 8 L.Ph. Bengtsson, *J. Reprod. Fert.* 16, 115 (1968).

ZNS-aktive Phenylpropylamine von *Catha edulis* FORSK. (Celastraceae) kenyanischer Herkunft

CNS-active phenylpropylamines of *Catha edulis* FORSK. (Celastraceae) of Kenyan origin

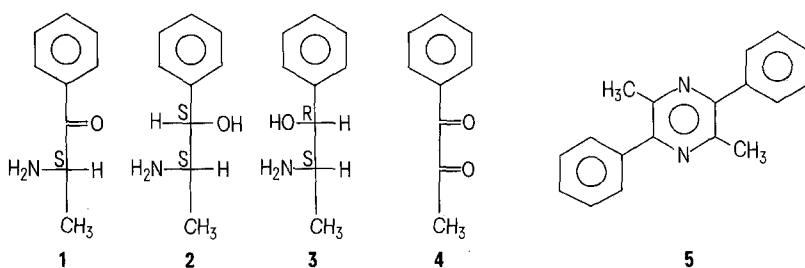
X. Schorno und E. Steinegger

Pharmazeutisches Institut der Universität Bern, Sahlistrasse 10, CH-3012 Bern (Schweiz), 31 August 1978

Summary. The phenylpropylamine fraction of *Catha edulis* FORSK. grown in Kenya has been investigated. The major components have been found to be (S)-(-)- α -aminopropiophenone (**1**), (+)-norpseudoephedrine (**2**) and (-)-norephedrine (**3**). Quantitative ratios of **1**, **2**, **3** in tissues of different age are discussed.

Infolge ihrer Verwendung als stimulierende Genussdroge war *Catha edulis* FORSK. (Khat, Miraa) mehrfach Gegenstand phytochemischer Untersuchungen^{1–5}, deren zum Teil widersprüchlichen Ergebnisse bis anhin nicht befriedigen konnten. Zudem stellte sich aus biogenetischen Überlegungen die Frage nach dem Vorhandensein weiterer Komponenten, insbesondere der N-methylierten Phenylpropylamine, wie sie in Ephedra-Arten anzutreffen sind, nachdem bis vor kurzem einzig das als Cathin bezeichnete (+)-Norpseudoephedrin als ZNS-stimulierendes Prinzip zweifelsfrei identifiziert worden war⁶. Konkrete Hinweise auf eine weitere ZNS-aktive Substanz ergaben sich aus pharmakologischen Untersuchungen mit aus Khat extrahierten Stoffen an Mäusen⁷, was durch eine Mitteilung⁸ aus dem Suchtlabor der Vereinten Nationen über die Isolierung des Cathinons (**1**) als dem (-)- α -Aminopropiophenon bestätigt wurde.

Um möglichst vollständige Angaben über die Phenylpropylamin-Fraktion zu erhalten, untersuchten wir frisches und getrocknetes Pflanzenmaterial aus Catha-Kulturen im Hinterland von Meru (Kenya), und zwar vor allem die zu Genusszwecken bestimmten Jungtriebe und Blätter verschiedenen Alters, d.h. Blätter in unterschiedlichen Entwicklungsstadien. Die Gesamt-Phenylpropylamine wurden nach verschiedenen Extraktionsmethoden⁹ vorzugsweise in Form ihrer Oxalate oder N-acetylierten Derivate isoliert und anschliessend schichtchromatographisch in die Einzelkomponenten aufgetrennt. Die spektroskopischen Daten (MS, ¹H-NMR, IR, UV, CD) bestätigen auch für unser Pflanzenmaterial das Vorliegen des Cathinons, dessen Identität in Auswertung des CD-Spektrums¹⁰ unter Verwendung einer Quadranten-Sektoren-Regel^{11,12} mit dem synthetischen (S)-(-)- α -Aminopropiophenon (**1**) bewiesen werden konnte. Die Bestimmung der absoluten



- 1 (S)-(-)- α -Aminopropiophenon
- 2 (+)-Norpseudoephedrin
- 3 (-)-Norephedrin
- 4 1-Phenyl-1,2-propandiol
- 5 3,6-Dimethyl-2,5-diphenylpyrazin

Fig. 1. ^1H -NMR (60 MHz, Deuteriochloroform, TMS). Cathine (2 und 3 im Verhältnis 4:1), siehe physikalische und spektroskopische Daten.

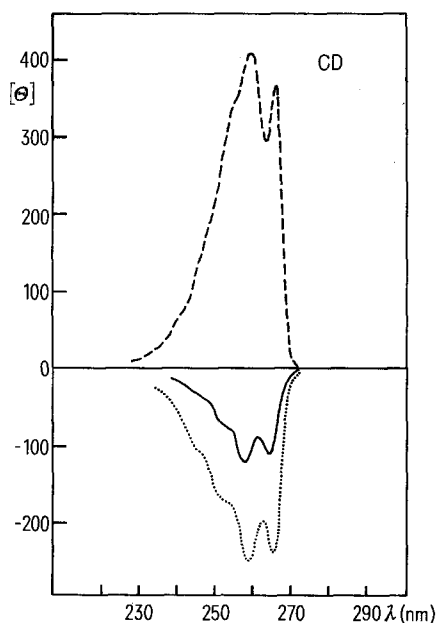
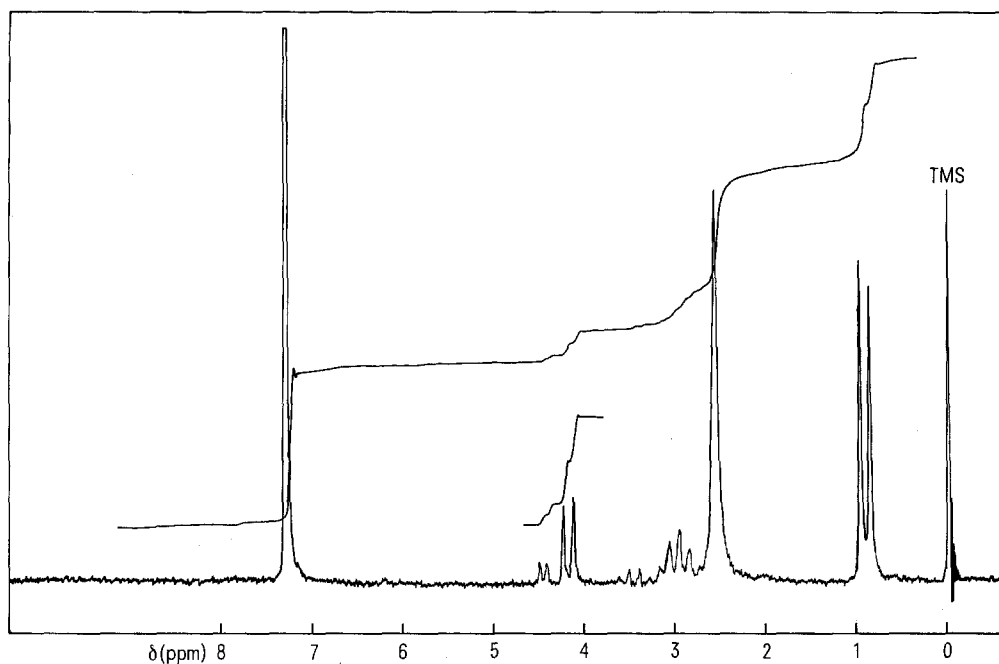


Fig. 2. CD (0,01 n HCl-Lösung): ---: (–)-Norephedrin (3), —: Cathine (2 und 3 im Verhältnis 4:1),: (+)-Norpseudoephedrin (2).

Konfiguration auf Grund der chiroptischen Daten konnten wir zusätzlich absichern, indem wir das linksdrehende Cathinon nach Clemmensen zum bekannten (S)-(+)-Benzylaethylamin, dem Dexamphetamin (multipler positiver Cottoneneffekt im Bereich von 265–235 nm, $\theta \approx 40$ –60), reduzierten⁹. Ein zweites chromatographisch einheitliches Produkt (Cathine) erwies sich nach eingehender spektroskopischer Prüfung als ein Gemisch der beiden Diastereomere (+)-Norpseudoephedrin (2) und (–)-Norephedrin (3) im Verhältnis 4:1 zugunsten des schon bekannten (+)-Norpseudoephedrins. Die beiden Diastereomere unterscheiden sich ausschliesslich im Protonenresonanzspektrum (Methinprotonen, cf. spektroskopische Daten, Figur 1) und in den chiroptischen Daten (multipler negativer Cottoneneffekt

für 2, multipler positiver Cottoneneffekt für 3, Figur 2)⁹. Unter Berücksichtigung der spezifischen Drehung $[\alpha]_D^{22} + 23^\circ$ (Methanol) und den molaren Elliptizitäten (spektroskopische Daten) konnte zum ersten Mal das Vorliegen von (–)-Norephedrin in *Catha edulis* bewiesen werden, so dass auf eine Auftrennung des Diastereomeren-Gemisches verzichtet werden konnte. Ausserdem wurde die Abwesenheit der entsprechenden N-methylierten Amine festgestellt. Demzufolge besteht die Phenylpropylamin-Fraktion des von uns untersuchten Pflanzenmaterials ausschliesslich aus (S)-(–)- α -Aminopropiophenon (1) (Cathinon), (+)-Norpseudoephedrin (2) und (–)-Norephedrin (3), die am Kohlenstoff mit der Aminfunktion alle S-konfiguriert sind. Der Gehalt der Gesamtamine variiert je nach Drogenmuster von 0.5 bis 1% (bezogen auf das Trockengewicht).

Besonders vom biogenetischen Standpunkt aus bemerkenswert waren die quantitativen Verhältnisse der 3 erwähnten Amine im Vergleich untereinander und in Abhängigkeit von Pflanzenorgan und Entwicklungsstand. Vor allem stark variierte das Verhältnis von Cathinon (1) zu den Cathinen (2 und 3), während das Verhältnis von 2 zu 3 mit 4:1 bis 5:1 zugunsten von 2 ziemlich konstant blieb. In ganz jungen Triebspitzen, die in Kenya als beste Drogenqualität gelten, fanden wir einen Cathinonanteil von bis zu 70%, in den alten, ausgewachsenen Blättern lediglich einen solchen von weniger als 2%, also fast 100% Cathine. Bei der Untersuchung verschiedener Drogenqualitäten, die auf dem Markt in Nairobi gehandelt werden, ergaben sich für bessere Qualitäten auch höhere Cathinonanteile, während sie sich im Gesamtamingehalt nicht relevant unterschieden. Dieser Befund ist insofern bemerkenswert, als sowohl aus den pharmakologischen Arbeiten von Brilla⁷, wie auch aus neueren Versuchen¹³ mit synthetischem α -Aminopropiophenon klar hervorgeht, dass die ZNS-stimulierende Potenz des Cathinons beträchtlich grösser ist als jene von (+)-Norpseudoephedrin. Weiter steht der Befund, dass das Cathinon vor allem in jungem, teilungsfähigem Gewebe (junge Blatttriebe) angereichert ist, in gutem Einklang mit den neueren Resultaten der Ephedra-Biogenese-Forschung^{14,15} und dürfte diesbezüglich neue Impulse vermitteln, wurde doch dort die Struktur des Cathinons als Zwischenprodukt der Ephedrinbiosynthese bereits hypothetisch formuliert. Im Zusammenhang mit dem Cathinon steht nach

unserer Meinung auch das Vorkommen des 1-Phenyl-1,2-propandions (**4**) im ätherischen Öl von *Catha edulis*, indem sein quantitativer Anteil proportional mit der Verminderung des Cathinonanteils im betreffenden Gewebe abnimmt⁹. Im Gegensatz zum 3,6-Dimethyl-2,5-diphenylpyrazin (**5**) bzw. seinen Dihydroverbindungen, die alle als Isolationsartefakte angesehen werden müssen, konnte **4** auch in frischem Pflanzenmaterial aufgefunden werden⁹.

Physikalische und spektroskopische Daten. Cathinonoxalat: M.p. 172–175 °C; $[\alpha]_D^{25} = -34,4^\circ$ (Methanol); UV (Wasser), $\lambda_{\max}$ (log ϵ): 249 nm (4,08), 281 nm (3,40); ¹H-NMR (DMSO, Natriumtrimethylsilylpropansulfonat): 1,48 ppm (d, J=7 Hz, Methyl), 5,13 ppm (q, J=7,5 Hz, Methin), 7,57–7,75 ppm (m, Aromat, 3 Protonen), 8,1 ppm (dd, J_{ortho} = 7,5 Hz, J_{meta} = 2,5 Hz, Aromat, 2 Protonen); CD (Wasser), $\lambda_{\max}$ (θ): 285 nm (–2445), 248 nm (+9009).

N-Acetylcathinon: Farblose, visköse Masse; ¹H-NMR (Deuteriochloroform, TMS): 1,42 ppm (d, J=7 Hz, Methyl), 2,05 ppm (s, Acetyl), 5,57 ppm (p, J=7 Hz, Methin), 6,6–6,8 ppm (b, Amin), 7,46–7,64 ppm (m, Aromat, 3 Protonen), 7,9 ppm (dd, J_{ortho} = 8 Hz, J_{meta} = 2 Hz, Aromat, 2 Protonen); MS, m/e (%): 191 (M⁺, 23), 122 (15), 105 (88), 86 (100), 77 (70), 51 (20), 44 (82), 43 (48).

Cathine (**2** und **3** im Verhältnis 4:1): Base, M.p. 62–73 °C; $[\alpha]_D^{25} = +23^\circ$ (Methanol); UV (0,01 n HCl-Lösung), $\lambda_{\max}$ (log ϵ): 251 nm (2,20), 257 nm (2,28), 263 nm (2,20); ¹H-NMR (Deuteriochloroform, TMS): 0,92 ppm (d, J=7 Hz, Methyl), 2,56 ppm (b, Amin und Hydroxyl), 2,94 ppm (p, J=7 Hz, Methin von **2**), 3,44 ppm (q, J=6–7 Hz, Methin von **3**), 4,2 ppm (d, J=7 Hz, Methin von **2**), 4,45 ppm (d, J=5 Hz, Methin von **3**), 7,3 ppm (s, Aromat); MS, m/e

(%): 152 (M+1, 3,75), 151 (M⁺, 1,25), 132 (10), 118 (11), 117 (10), 107 (29), 105 (18), 91 (15), 79 (61), 77 (80), 51 (30), 45 (51), 44 (100); CD (0,01 n HCl-Lösung), $\lambda_{\max}$ (θ): multipler negativer Cotton-Effekt im Bereich von 270–240 nm, 266 nm (–110); für **2**: $\theta_{266} = -221$; für **3**: $\theta_{266} = +370$.

- 1 A. Beitter, Pharmacognostisch-chemische Untersuchung der *Catha edulis*, Dissertation, Strassburg 1900.
- 2 R. Stockman, Pharm. J. 89, 676 (1912).
- 3 M.R. Paris et H. Moyse, *Annls pharm. franç.* 15, 89 (1957).
- 4 M.S. Karawya, M.A. Elkiey and M.G. Ghourab, J. Pharm. Sci. VAR 9, 147 (1968).
- 5 G. Rücker, H. Kröger, M. Schikarski und S. Quédan, *Planta med.* 24, 61 (1973).
- 6 O. Wolfes, *Arch. Pharm.* 268, 81 (1930).
- 7 R. Brilla, Dissertation. Rhein. Friedrich-Wilhelm-Universität, Bonn 1962.
- 8 United Nations Document MNAR/11/1975.
- 9 X. Schorno, Dissertation, Bern, in Vorbereitung.
- 10 X. Schorno and E. Steinegger, United Nations Document MNAR/7/1978.
- 11 K. Kuriyama, T. Iwata, M. Moriyama, K. Kotera, Y. Hamada, R. Mitsui and K. Takeda, *J. chem. Soc.* 1967, 46.
- 12 J.C. Craig, S.-Y.C. Lee, R.P.K. Chan and I.Y.-F. Wang, *J. Am. chem. Soc.* 99, 7996 (1977).
- 13 G.L. Zelger, persönliche Mitteilung.
- 14 U. Sankawa and S. Shibata, *Phytochemistry* 12, 2877 (1973).
- 15 Autorenkollektiv, *Natural Products Chemistry*, Vol.2, S.301. Ed. Kodansha Ltd Tokyo. Academic Press, New York and London 1975.

Novel synthesis of 2,4-diphenylpyrimido [4,5-b] quinoline

A.C. Ranade, R.S. Mali and H.R. Deshpande¹

Department of Chemistry, University of Poona, Poona 411 007 (India), 25 July 1978

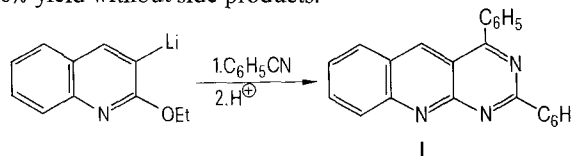
Summary. Reaction of n-butyllithium in ether with 2-ethoxyquinoline and further reaction with benzonitrile gives 2,4-diphenylpyrimido [4,5-b] quinoline (**I**). With the use of lithium di-isopropylamide, compound **I** is obtained in better yield without side products.

The pyrimido [4,5-b] quinoline ring system is of interest because of its structural similarity to the pyrimido [4,5-b] quinoxaline ring system of the naturally-occurring flavins. Conrad and Reinbach² reported the synthesis of the dihydroxy derivative by the condensation of o-aminobenzaldehyde and barbituric acid. King et al.³ have extended this reaction for the synthesis of dialkylaminoalkyl derivatives. This route, which uses a preformed pyrimidine, lacks flexibility and versatility. Subsequently Taylor and Kalenda⁴ described 4 elegant and versatile synthetic routes which allowed the preparation of many derivatives of this ring system. 1 of these routes involves the cyclisation of 2-aminoquinoline-3-carboxamide with reagents such as formamide.

In connection with a project of developing new chemotherapeutic agents, we needed a sample of 2,4-diphenylpyrimido [4,5-b] quinoline. To the best of our knowledge the above-mentioned routes do not afford the title compound. Now a novel and general single step synthesis of the pyrimido [4,5-b] quinoline ring system is reported.

2-Ethoxyquinoline was lithiated using n-butyllithium⁵. The metalation mixture was treated with excess of benzonitrile in ether at –20 °C, the cooling bath was removed and the reaction mixture was stirred overnight. Subsequent work-up afforded 2,4-diphenylpyrimido [4,5-b] quinoline (**I**)

C₂₃H₁₅N₃, m.p. 225 °C. The compound **I** gave satisfactory elemental and spectral analysis. When lithium di-isopropylamide was used for lithiation, compound **I** was obtained in 20% yield without side products.



This synthesis is reminiscent of the synthesis of a pyrimido [5,4-c] quinoline reported by us recently⁶.

- 1 We thank Prof. N.S. Narasimhan and Prof. V.K. Phansalkar for their interest in this work. We are also grateful to the Alexander von Humboldt Foundation, West Germany, and Walcot Gibbs Foundation, U.S.A.
- 2 M. Conrad and H. Reinbach, *Chem. Ber.* 34, 1339 (1901).
- 3 F.E. King and T.J. King, *J. chem. Soc.* 1947, 726.
- 4 E.C. Taylor and N.W. Kalenda, *J. Am. chem. Soc.* 78, 5108 (1956).
- 5 H. Gilman and J.A. Beel, *J. Am. chem. Soc.* 73, 32 (1951).
- 6 A.C. Ranade, R.S. Mali, R.M. Gidwani and H.R. Deshpande, *Chem. Ind.* 1977, 310.