

## Aminoalkohole, 2. Mitt. [1]: Ein Verfahren zur Herstellung enantiomerenreiner pharmakologisch aktiver $\beta$ -Aminoalkohole<sup>#</sup>

C. R. Noe<sup>1,\*</sup>, M. Knollmüller<sup>2</sup>, P. Gärtner<sup>2</sup>, W. Fleischhacker<sup>3</sup> und E. Katikarides<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Institut für Pharmazeutische Chemie der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Christian Doppler Laboratorium für Chirale Verbindungen: Chemische Synthese, D-60439 Frankfurt, Bundesrepublik Deutschland

<sup>2</sup> Institut für Organische Chemie der Technischen Universität Wien, A-1060 Wien, Österreich

<sup>3</sup> Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Wien, A-1090 Wien, Österreich

**Zusammenfassung.** Die Reduktion enantiomerenreiner O-MBF- bzw. O-MBE-geschützter Cyanhydrine mit LiAlH<sub>4</sub> führt unter Einhaltung definierter Reaktionsbedingungen zu den entsprechenden geschützten Aminoalkoholen, in denen der Anteil der durch Epimerisierung gebildeten Nebenprodukte kleiner als 3% ist. Die Abtrennung der unerwünschten Diastereomere erfolgt im Zuge der Reinigung der Produkte. Durch Schutzgruppenabspaltung mit Salzsäure/Methanol können die enantiomerenreinen Aminoalkohole erhalten werden. Die meist sehr guten Trennfaktoren der O-MBF- bzw. O-MBE-geschützten Verbindungen erlauben für viele Verbindungen sowohl im Cyanhydrin- als auch im Aminoalkoholstadium eine präparative Trennung und machen das Verfahren deshalb vielseitig verwendbar.

**Aminoalcohols II [1]: Preparation of Enantiomerically Pure Pharmacologically Active  $\beta$ -Aminoalcohols**

**Summary.** A synthesis of  $\beta$ -aminoalcohols is described starting from racemic or enantiomerically pure  $\alpha$ -hydroxynitriles which were O-protected using enantiomerically pure acetal type protective groups. Reduction with lithium aluminium hydride yielded O-protected  $\beta$ -aminoalcohols. Whenever diastereomeric O-protected cyanohydrins could not be separated, the mixture was reduced and the resulting O-protected aminoalcohols were separated. Removal of the protective group using hydrogen chloride and methanol yielded enantiomerically pure  $\beta$ -aminoalcohols or their corresponding hydrochlorides.

**Keywords** 1,2-Amino-alcohols, enantiomerically pure; Lithium aluminium hydride reduction.

### Einleitung

$\beta$ -Aminoalkohole sind wichtige pharmazeutische Wirkstoffe, die in der Regel als Racemate appliziert werden, obwohl bekannt ist, daß bei einer Vielzahl dieser Verbindungen nur eines der Enantiomere die gewünschte pharmakologische Aktivität

<sup>#</sup> Herrn Prof. Dr. F. Eiden zum 70. Geburtstag gewidmet

aufweist. Traditionellerweise wurden reine Enantiomere dieser Verbindungsklasse vor allem durch Trennung der Salze mit einer optisch aktiven Säure erhalten.

Eines der einfachsten Verfahren zur Herstellung von  $\beta$ -Aminoalkoholen stellt die Reduktion von Cyanhydrinen mit Lithiumaluminiumhydrid dar [2]. Ein Schutz der Hydroxylgruppe steigert dabei die Ausbeute wesentlich, weil unter den basischen Bedingungen der Reduktion die freien Cyanhydrine zur Rückbildung des Aldehyds neigen [3]. Die Möglichkeit, enantiomerenreine Cyanhydrine durch enzymatisch [4] bzw. chemisch [5] katalysierte Reaktionen herzustellen, macht diese Verbindungen auch als Ausgangsprodukte für die Synthese enantiomerenreiner Aminoalkohole durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid [4e, 6] interessant. Bisher liegen kaum Ergebnisse vor, welche angeben, inwieweit unter den basischen Bedingungen dieser Reaktion, vor allem bei Arylcyanhydrinen, eine  $\alpha$ -Deprotonierung [7] und damit verbunden eine Racemisierung im Cyanhydrinzentrum auftritt.

Wir haben deshalb anhand acetalisch mit O-MBF- bzw. O-MBE-geschützter Cyanhydrine untersucht, unter welchen Bedingungen diese racemisierungsfrei reduziert und in weiterer Folge zur Herstellung von enantiomerenreinen 1,2-Aminoalkoholen verwendet werden können [8].

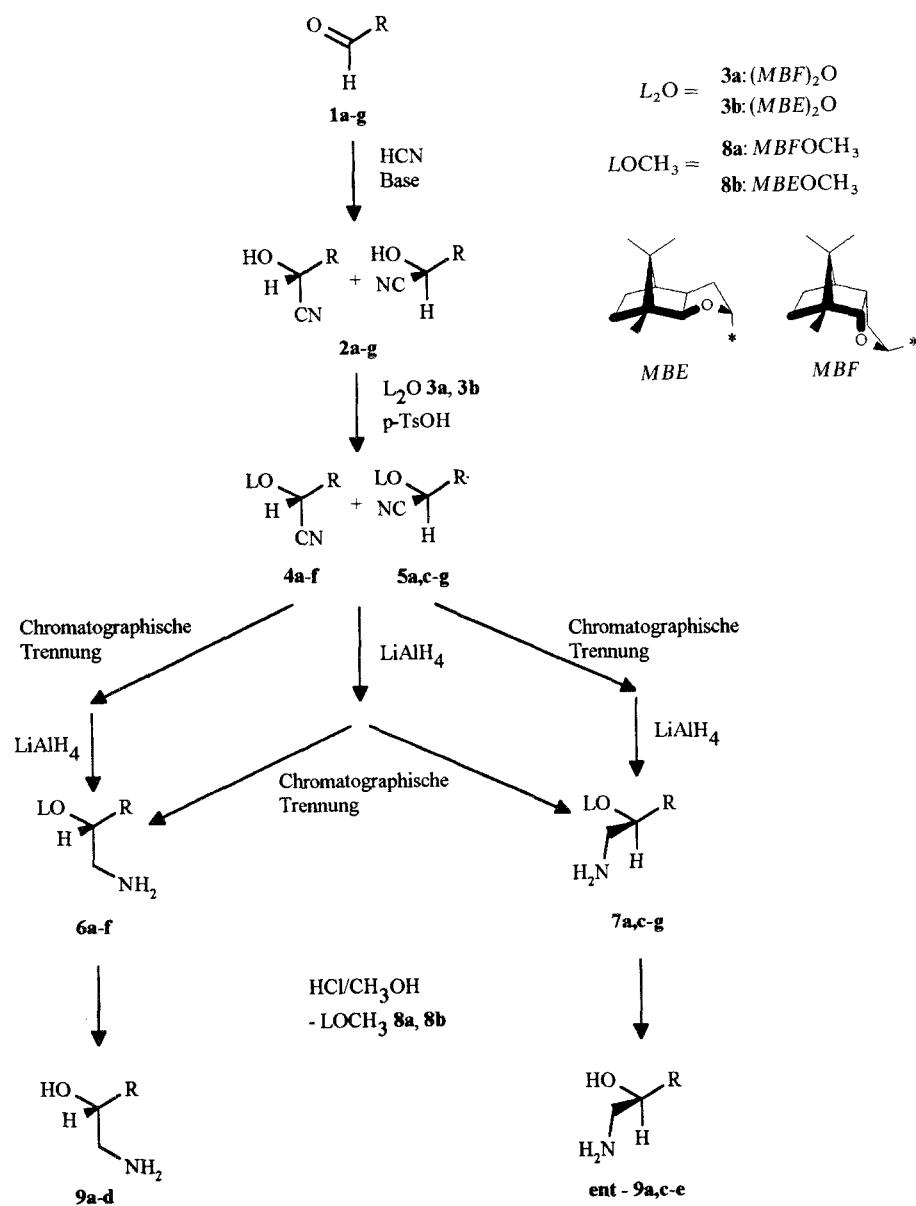
## Ergebnisse und Diskussion

Die O-geschützten Cyanhydrine **4a–f/5a,c–g** wurden nach literaturbekannten Methoden [1, 9–11] ausgehend von den Aldehyden **1a–g** über die racemischen, enantiomer angereicherten oder enantiomerenreinen Cyanhydrine **2a–g** durch Umsetzung mit den enantiomerenreinen Anhydro-lactolen **3a,b** hergestellt. Aus diesen erhielt man nach Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid in wasserfreiem Ether die O-geschützten Aminoalkohole **6a–f/7a,c–g**, welche vorzugsweise chromatographisch gereinigt wurden [12]. Im Fall **4e/5e**, in dem bei der präparativen Trennung stets Gemischfraktionen erhalten wurden, wurde ein Gemisch **4e:5e = 1:1** reduziert, und erst die O-geschützten Aminoalkohole **6e/7e** wurden chromatographisch getrennt. Die Verbindungen **6a–d/7a,c,d** wurden mittels HCl-katalysierter Methanolysen unter Abspaltung der Methylacetale **8a,b** [13] entweder über die freien Aminoalkohole **9a–d/ent-9a,c–e** oder direkt zu den Hydrochloriden **9a–d·HCl/ent-9a,c–e·HCl** umgesetzt (Abb. 1).

Wie bereits früher mitgeteilt [1], erwies sich auch hier die Verwendung des acetalischen MBE- bzw. MBF-Restes als O-Schutzgruppe als vorteilhaft. Neben dem Schutz der Hydroxylgruppe und der Möglichkeit, Cyanhydrine über die gebildeten Diastereomere zu trennen, war die Kontrolle der konfigurativen Einheitlichkeit am Chiralitätszentrum der geschützten Cyanhydrine sehr einfach mittels DC und HPLC bzw. durch Auswertung des Integrals der Kernresonanzspektren möglich. Zusätzlich konnte durch Interpretation der Verschiebungsrichtung in den NMR-Spektren die Absolutkonfiguration der Cyanhydrine ermittelt werden [10, 11, 14].

Die kernresonanzspektroskopischen Analysen ergaben für die eingesetzten O-geschützten Cyanhydrine **4a–f/5a,c–g** und die nach Aufarbeitung erhaltenen O-MBE- bzw. O-MBF- Aminoalkohole **6a–f/7a,c–g** Reinheiten von >98% de.

Zur Prüfung der Epimerisierungsfreiheit der Reduktion wurde das Reaktionsgemisch ohne vorherige Reinigung untersucht. Dabei ergab sich, daß mit dem verwendeten Kernresonanzgerät in den  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren der Rohprodukte, bedingt durch die schlechtere Auflösung, das in geringerer Konzentration vorhandene Diastereomer durch Auswertung der Integrale nur in Konzentrationen über 5% zuverlässig nachgewiesen werden konnte. Bei den Reinkprodukten beträgt die Nachweisgrenze ungefähr 1% [15]. Zur genauen Erfassung des Epimersierungs-



Verbindung	R	L
1a, 2a, 4a–7a, 9a, ent-9a	2-Thienyl	MBE
1b, 2b, 4b, 6b, 9b	Phenyl	MBF
1c, 2c, 4c–7c, 9c, ent-9c	2,5-Dimethoxyphenyl	MBF
1d, 2d, 4d–7d, 9d, ent-9d	(1-Naphthylloxy)-methyl	MBF
1e, 2e, 4e–7e, ent-9e	2-Chlorphenyl	MBF
1f, 2f, 4f, 5f	4-[Benzoyl]-oxy]-phenyl	MBE
6f, 7f	4-Hydroxyphenyl	MBE
1g, 2g, 5g, 7g	4-Nitrophenyl	MBE

Abb. 1. Synthese der Aminoalkohole 9 und ent-9

grades wurden deshalb HPLC-Untersuchungen durchgeführt. Die Parameter dieser Analysen sind für die einzelnen Verbindungen im experimentellen Teil zusammengefaßt. Die für die Diastereomere gefundenen Trennfaktoren ( $\alpha = 1.40\text{--}2.67$ ) waren in allen Fällen sehr zufriedenstellend. Der Anteil des durch Epimerisierung gebildeten Diastereomers war in allen Fällen kleiner als 3% und konnte bei der Reinigung des O-geschützten Aminoalkohols vollständig abgetrennt werden. Einzig im Fall **5g**, in dem der 4-Nitro-Substituent des Phenylrestes eine Deprotonierung zusätzlich unterstützt, wurde die Reduktion nach 10 Minuten (40% Umsatz) abgebrochen. Im erhaltenen Produkt war das Epimerenverhältnis **7g**:**6g** = 97:3, das rückgewonnene Ausgangsprodukt war in erheblichem Ausmaß epimersiert (**5g**:**4g** = 74:26) [16]. Dieser Befund zeigt, daß bei der Reduktion O-geschützter Cyanhydrine sehr wohl eine  $\alpha$ -Deprotonierung auftritt, deren Ausmaß jedoch stark von der Substitution des Arylrestes abhängt. Der Unterschied in der Verteilung der Diastereomere **6a**:**7g** im Produkt und **4g**:**5g** im rückgewonnenen Ausgangsprodukt legt die Vermutung nahe, daß die Reduktion des Nitrils unter den gegebenen Versuchsbedingungen schneller abläuft als die für eine Epimerisierung der Produkte notwendige De- und Reprotonierung der geschützten Cyanhydrine und daß die gebildeten Carbanionen nicht oder nur sehr langsam reduziert werden.

Weiters wurde beobachtet, daß das Molverhältnis von  $\text{LiAlH}_4$  zu eingesetztem Cyanhydrin von entscheidender Bedeutung für das Ausmaß der Epimerisierung ist. Bei Zugabe einer zu kleinen Menge verlängerte sich die Reaktionzeit, und damit erhöhte sich der Epimerisierungsgrad. Anderseits führte eine zu große Menge an Lithiumalanat dazu, daß die Ausbeute, bedingt durch teilweise Reduktion des Acetals, verringert wurde. Am besten bewährt hat sich der Einsatz von rund 2 Moläquivalenten Lithiumaluminiumhydrid. In den Fällen **4f** und **5f**, in denen neben dem Nitril auch der Ester reduziert wurde, konnten die besten Resultate mit 3 Moläquivalenten  $\text{LiAlH}_4$  erzielt werden.

Bis zur Abspaltung der acetalischen Schutzgruppe konnte somit die Enantiomerenreinheit der geschützten Verbindung eindeutig bestimmt und sichergestellt werden. Da aber einige Alkohole mit einer benzyllischen Hydroxylgruppe, vor allem solche mit elektronenreichen Aromaten, unter sauren Bedingungen racemisieren können, mußte auch für die nach der Abspaltung erhaltenen Aminoalkohole die Enantiomerenreinheit ermittelt werden.

Die Messung der optischen Drehung, die in vielen Bereichen zur Bestimmung der Enantiomerenreinheit eingesetzt wird, ist dazu nur beschränkt und unter präziser Einhaltung einer Reihe von Randbedingungen geeignet. Zum einen haben auch achirale Spurenverunreinigungen oft einen über den Verdünnungseffekt weit hinausgehenden Einfluß auf den Drehwert, zum anderen ist für viele Verbindungen die spezifische Drehung des reinen Enantiomers überhaupt nicht bekannt. Als vielversprechende Methode zur Bestimmung der Enantiomerenreinheit erschien die Rückführung der Aminoalkohole in die O-*MBF*- bzw. O-*MBE*-geschützten Derivate. Diese besaßen große Trennfaktoren und hatten sich in den vorhergehenden Untersuchungen bestens bewährt.

Da Versuche zur direkten Umsetzung des Aminoalkohols **9b** mit dem Anhydrolactol **3a** unter Säurekatalyse keinen Erfolg zeigten, haben wir die Aminoalkohole **9a–d/ent-9a–e** zuerst mittels  $(\text{BOC})_2\text{O}$  am Stickstoff in Form der Urethane geschützt und diese dann ohne Reinigung mit einem Überschuß an **3b** unter saurer Katalyse in die O-geschützten diastereomeren Derivate übergeführt. Diese ließen sich mittels

HPLC ebenfalls sehr gut trennen. Die Auswertung dieser Chromatogramme zeigte, daß die Aminoalkohole **9a–d/ent-9a–e** Enantiomerenreinheiten >98% ee besaßen.

## Experimentelles

Allgemeines: Lit. [9]. Die Angaben zur Chromatographie beziehen sich auf die verwendete Menge an Kieselgel (feinst) pro g Substanz und das Eluens. Kernresonanzspektren:  $^1\text{H}$  (90 MHz),  $^{13}\text{C}$  (22.5 MHz); Jeol FX 90 Q;  $^1\text{H}$  (200 MHz)  $^{13}\text{C}$  (50 MHz); Bruker AC-200; alle  $\delta$ -Werte relativ zu internem TMS. HPLC: Injektor: Rheodyne 7125; Eluentpumpe: Shimadzu LC-8A; Detektor: Shimadzu SPD 6 AV; Integrator: Carlo Erba DP 700; Säule: 25 cm, Lichrosorb Si60 5  $\mu\text{m}$ .

Parameter der HPLC – Analysen für die einzelnen Verbindungen (E = Diethylether):

Verbindungen	Laufmittel	Fluß (ml/min)	$\lambda_{\text{Detektor}}$ (nm)
<b>4a–e/5a–e</b>	Hexan:E = 20:1	1	254
<b>4f/5f</b>	Hexan:E = 20:1	1	275
<b>4g/5g</b>	Hexan:E = 20:1	1	300
<b>6a–e/7a–e</b>	$\text{CHCl}_3$	2	254
<b>6f/7f</b>	$\text{CHCl}_3:\text{MeOH} = 9:1$	1	275
<b>6g/7g</b>	$\text{CHCl}_3$	2.5	300
N-BOC-O-MBE-Derivate	$\text{CHCl}_3:\text{Hexan} = 1:1$	1	wie bei <b>6a–g/7a–g</b>

Verwendete Abkürzungen: *MBE* = [3a*R*-(2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,4 $\alpha$ ,7 $\beta$ ,7 $\alpha$ )]-Octahydro-7,8,8-trimethyl-4,7-methanobenzofuran-2-yl, *MBF* = [3a*S*-(2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,4 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,7 $\alpha$ )]-Octahydro-7,8,8-trimethyl-4,7-methanobenzofuran-2-yl, *p-TsOH* = 4-Methylbenzolsulfonsäure, *SC* = Säulenchromatographie, *VFC* = Vakuum-Flash-Chromatographie, *E* = Diethylether, *PE* = Petrolether, *EtOAc* = Ethylacetat, *BOC* = (1,1-Dimethylethoxy)-carbonyl, *n-PrOH* = *n*-Propanol, *MeOH* = Methanol, *DMF* = N,N-Dimethylformamid. Die Herstellung und Diastereomerentrennung der verwendeten O-geschützten Cyanhydrine **4a–c, e, f/5a, c, e–g** ist – soweit nicht hier angegeben – in Lit. [1, 9–11] beschrieben.

### 1-(2,2-Dimethoxyethoxy)-naphthalin

Eine Lösung von 60 g (0.42 mol) 1-Naphthol in 600 ml wasserfreiem *DMF* wurde auf 0 °C gekühlt und mit 12 g (0.5 mol) Natriumhydrid versetzt. Es wurden 104.6 g (0.84 mol) Chloracetaldehyddimethylacetal zugetropft und 48 Stunden bei 105 °C gerührt. Dann wurde zwischen Wasser und einem Gemisch *PE:E* = 1:9 verteilt, die wäßrige Phase noch zweimal extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden mit 2 N Natronlauge und mit Wasser gewaschen. Es wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Man erhielt 87.4 g (0.38 mol; 90% d.Th.) 1-(2,2-Dimethoxyethoxy)-naphthalin als rotes Öl, *Kp.* = 160–165 °C (0.07 torr).  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.35 (m; 1 H, Ar-H), 7.80 (m; 1 H, Ar-H) 7.60–7.30 (m; 4 H, 4Ar-H), 6.80 (t,  $J$  = 2.67 Hz; 1 H, Ar-H), 4.90 (t,  $J$  = 5.33 Hz; 1 H,  $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$ ), 4.21 (d,  $J$  = 5.33 Hz; 2 H, O-CH<sub>2</sub>), 3.53 (s; 6 H, 2OCH<sub>3</sub>);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 154.2/134.5 (2 s; 2Ar-C), 127.3/126.3/125.6/125.1/122.0/120.6/104.9 (7 d, 1 s; 8Ar-C), 103.0 (d;  $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$ ), 68.0 (t; CH<sub>2</sub>), 54.0 (q; 2OCH<sub>3</sub>);  $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_3$  (232.28); ber.: C 72.39, H 6.94; gef.: C 72.52, H 7.02.

### 2-(1-Naphthoxy)-acetaldehyd (**1d**)

11 g (0.047 mol) 1-(2,2-Dimethoxyethoxy)-naphthalin wurden in 200 ml eines Gemisches Acetonitril:2 N Salzsäure = 1:1 20 Minuten unter Rückfluß erhitzt, mit 100 ml Wasser verdünnt und mit einem

Gemisch PE/E = 2:3 zweimal extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Man erhielt 8.7 g (0.0467 mol; 99% d.Th.) eines braunen Öls, das ohne weitere Reinigung für die folgende Reaktion eingesetzt werden konnte. Hochvakuumdestillation (Kp. = 120–125 °C bei 0.04 torr) des Öls lieferte reines **1d** als farblose Kristalle, Fp. = 57–60 °C (Lit. [17]: 58–61 °C). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 9.90 (t, J = 0.8 Hz; 1 H, CHO), 8.37 (m; 1 H, Ar-H), 7.84 (m; 1 H, Ar-H), 7.68–7.37 (m; 4 H, 4Ar-H), 6.70 (t, J = 1.4 Hz; 1 H, Ar-H), 4.75 (d, J = 0.8 Hz; 2 H, CH<sub>2</sub>O); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 199.00 (d; CHO), 153.3/134.5 (2 s; 2Ar-C), 127.4/126.6/125.5/125.4/121.8/121.5/105.0 (7 d, 1 s; 8Ar-C), 72.6 (t; OCH<sub>2</sub>).

#### *2-Hydroxy-3-(1-naphthoxy)-propanitril (rac-2d)*

Variante A: 48 g (0.26 mol) **1d** wurden in 250 ml gesättigter Natriumhydrogensulfatlösung zweieinhalb Stunden bei 60 °C gerührt, auf 10 °C abgekühlt, das entstandene Bisulfit-Addukt wurde abfiltriert und zuerst mit wenig kaltem Wasser und dann mit E gewaschen. Das Produkt wurde in 300 ml Wasser aufgenommen, auf 5 °C gekühlt und mit einer Lösung von 35 g (0.71 mol) NaCN in 200 ml Wasser versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht gerührt und dann mit E ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 1 N Schwefelsäure gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Man erhielt 48.6 g (0.228 mol; 88% d.Th.) öliges **rac-2d**, das ohne weitere Reinigung für die weiteren Reaktionen eingesetzt wurde. Reinigung mittels SC (50 g; CHCl<sub>3</sub>; EtOAc; EtOH = 95:5:1) lieferte reines **rac-2d** als farblose Kristalle, Fp. = 57–60 °C (Lit. [17]: 57–61 °C). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.27 (m; 1 H, Ar-H), 7.77 (m; 1 H, Ar-H), 7.57–7.17 (m; 4 H, 4Ar-H), 6.70 (dd; 1 H, Ar-H), 4.80 (t, J = 6 Hz; 1 H, CHCN), 4.23 (d, J = 6 Hz; 2 H, CH<sub>2</sub>O), 3.67 (s; 1 H, OH); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 153.1/134.4 (2 s; 2Ar-C), 127.4/126.3/125.6/125.5 (4 d; 4Ar-C), 125.4 (s; Ar-C), 121.6 (d; 2Ar-C), 118.0 (s; CN), 105.5 (d; Ar-C), 68.7 (t; CH<sub>2</sub>), 60.4 (d; CHCN).

Variante B: Zu einer Lösung von 5 g (27 mmol) **1d** in 100 ml E wurden 7 g (82 mmol) Acetoncyanhydrin und drei Tropfen Triethylamin zugegeben und es wurde vier Stunden unter Rückfluß erhitzt, wobei kontinuierlich E und Aceton abdestilliert wurden. Der Rückstand wurde mit wäßriger Phosphorsäure versetzt und mehrmals mit E extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Man erhielt 4.6 g (22 mmol) 81% d.Th.) öliges **rac-2d**, ident mit dem Produkt nach Variante A.

#### [2R-(2α(S\*),3αα,4α,7α,7αα)]-3-(1-Naphthoxy)-2-[octahydro-7,8,8-trimethyl-4,7-methanobenzofuran-2-yl)-oxy]-propanitril (**4d**) und [2R-(2α(R\*),3αα,4α,7α,7αα)]-3-(1-Naphthoxy)-2-[octahydro-7,8,8-trimethyl-4,7-methanobenzofuran-2-yl)-oxy]-propanitril (**5d**)

22.36 g (0.114 mol) (MBF)<sub>2</sub>O (**3a**), 29.3 g (0.137 mol) **rac-2d** und 1.12 g (6.5 mmol) 4-Methylbenzolsulfinsäure wurden in 150 ml wasserfreiem Methylenchlorid eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt, mit Natriumhydrogencarbonat und Natriumsulfat versetzt, filtriert und eingedampft. Aus dem erhaltenen Öl wurden durch Kristallisation aus EtOH 10.1 g (0.026 mol; 19% d.Th.) reines **4d** erhalten. Die Mutterlauge wurde eingedampft; der Rückstand lieferte nach VFC (10 g; PE:E = 9:1) 8.6 g (0.022 mol; 16% d.Th.) **4d**, 4.7 g (0.012 mol; 9% d.Th.) eines Gemisches **4d:5d** = 1:1 und 14.8 g (0.038 mol; 28% d.Th.) **5d**.

**4d:** Farblose Kristalle, Fp. = 143–144 °C (CH<sub>3</sub>CN), [α]<sub>D</sub><sup>22</sup> = +132° (c = 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.29 (m; 1 H, Ar-H), 7.82 (m; 1 H, Ar-H), 7.57–7.29 (m; 4 H, 4Ar-H), 6.81 (d, J = 8 Hz; 1 H, Ar-H), 5.63 (d, J = 5.3 Hz; 1 H, 2-H), 5.05 (t; 1 H, O-CH-CN), 4.43 (d, J = 5.5 Hz; 2 H, CH<sub>2</sub>-O-Ar), 4.21 (d, J = 10 Hz; 1 H, 7a-H), 3.1–2.7 (m; 1 H, 3a-H), 2.2–0.95 (m; 7 H, Aliphaten-H), 0.91/0.87/0.82 (3 s; 9 H, 3CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 153.47/134.56 (2 s; 2Ar-C), 127.43/126.59/125.49/121.85/121.40 (5 d, 1 s; 7Ar-C), 116.67 (s; CN), 105.13 (d; Ar-C), 106.85 (d; C-2), 90.63 (d; C-7a), 67.71 (t; OCH<sub>2</sub>), 62.43 (d; O-CH-CN), 52.71 (s; C-7), 48.64 (s; C-8), 47.29 (d; C-4), 39.72 (d; C-3a), 32.06 (t; C-3), 26.36 (t; C-6), 20.80 (q; CH<sub>3</sub>), 20.37 (t; C-5), 18.56/14.57 (2q; 2CH<sub>3</sub>); C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>3</sub> (391.51); ber.: C 76.70, H 7.47, N 3.58; gef.: C 76.72, H 7.68, N 3.66.

**5d** Farbloses Öl,  $[\alpha]_D^{22} = +95^\circ$  ( $c = 1$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.26$  (m; 1 H, Ar-H), 7.81 (m; 1 H, Ar-H), 7.56–7.32 (m; 4 H, 4Ar-H), 6.79 (d,  $J = 8$  Hz; 1 H, Ar-H), 5.54 (d,  $J = 5.2$  Hz; 1 H, 2-H), 4.80 (t; 1 H, O-CH-CN), 4.49 (d,  $J = 10.5$  Hz; 1 H, 7a-H), 4.39 (d,  $J = 5.8$  Hz; 2 H,  $\text{CH}_2\text{-O-Ar}$ ), 3.2–2.8 (m; 1 H, 3a-H), 2.1–1.0 (m; 7 H, Aliphaten-H), 1.0/0.93/0.90 (3 s; 9 H, 3CH<sub>3</sub>);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 153.47/134.55$  (2 s; 2Ar-C), 127.43/126.59/125.52/121.81/121.52 (5 d, 1 s; 7Ar-C), 117.10 (s; CN), 109.93 (d; C-2), 105.53 (d; Ar-C), 90.76 (d; C-7a), 68.30 (t; OCH<sub>2</sub>), 64.11 (d; O-CH-CN), 52.68 (s; C-7), 48.71 (s; C-8), 47.41 (d; C-4), 39.91 (d; C-3a), 32.60 (t; C-3), 26.43 (t; C-6), 20.82 (q; CH<sub>3</sub>), 20.39 (t; C-5), 18.71/14.46 (2q; 2CH<sub>3</sub>);  $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{NO}_3$  (391.51); ber.: C 76.70, H 7.47, N 3.58; gef.: C 76.70, H 7.57, N 3.52.

### Synthese der O-geschützten $\beta$ -Aminoalkohole **6a–f/7a, c–g**

Allgemeine Arbeitsvorschrift: Das O-MBF- bzw. O-MBE-geschützte Cyanhydrin **4a–f/5a, c–g** wurde in wasserfreiem E gelöst und unter Kühlung bei 0 °C eine Lösung von Lithiumalanat in wasserfreiem E zugegeben. Nach vollständigem Umsatz, der mittels DC überwacht wurde, hydrolysierte man vorsichtig mit wenig 10% iger Ammonchloridlösung. Die wäßrige Phase wurde erschöpfend mit E extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Nach VFC erhielt man die O-MBF- bzw. O-MBE-geschützten 1,2-Aminoalkohole **6a–f/7a, c–g**.

#### [2S-(2 $\alpha$ (R\*),3 $\alpha$ ,4 $\beta$ ,7 $\beta$ ,7 $\alpha$ )]- $\beta$ -[(Octahydro-7,8,8-trimethyl-4,7-methanobenzofuran-2-yl)-oxy]-2-thiophenethanamin (**6a**)

Aus 4.5 g (14.18 mmol) **4a** und 1.2 g (31.6 mmol) LiAlH<sub>4</sub> erhielt man nach VFC (20 g;  $\text{CHCl}_3$ :MeOH:  $\text{NH}_3 = 200:8:1$ ) 4.1 g (12.75 mmol; 90% d.Th.) **6a** als farbloses Öl,  $[\alpha]_D^{20} = -150.3^\circ$  ( $c = 0.998$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.4$ –7.2 (m; 1 H, Th-H), 7.1–6.9 (m; 2 H, Th-H), 5.15 (t,  $J = 3$  Hz; 1 H, 2-H), 4.9 (t,  $J = 6$  Hz; 1 H, O-CH-Th), 3.95 (d,  $J = 8$  Hz; 1 H, 7a-H), 2.9 (d,  $J = 6$  Hz; 2 H,  $\text{CH}_2\text{-NH}_2$ ), 2.5–1.05 (m; 10 H, Aliphaten-H, NH<sub>2</sub>), 1.00/0.93/0.79 (3 s; 9 H, 3CH<sub>3</sub>);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 144.0$  (s; Th-C), 126.4/125.1/124.6 (3d; 3Th-C), 102.2 (d; C-2), 91.2 (d; C-7a), 74.6 (d; O-CH-Th), 49.2 (t;  $\text{CH}_2\text{-NH}_2$ ), 48.3 (d; C-4), 47.5 (s; C-7), 46.8 (s; C-8), 45.8 (d; C-3a), 38.3 (t; C-3), 32.3 (t; C-6), 28.8 (t; C-5), 22.7/20.3/11.4 (3 q; 3CH<sub>3</sub>);  $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{NO}_2\text{S} \cdot 0.45 \text{CH}_2\text{Cl}_2$  (359.70); ber.: C 61.61, H 7.82, N 3.89, S 8.91; gef.: C 61.61, H 7.58, N 3.54, S 9.16.

#### [2R-(2 $\alpha$ (R\*),3 $\alpha$ ,4 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,7 $\alpha$ )]- $\beta$ -[(Octahydro-7,8,8-trimethyl-4,7-methanobenzofuran-2-yl)-oxy]-benzolethanamin (**6b**)

Aus 2 g (6.4 mmol) **4b** und 0.45 g (11.8 mmol) LiAlH<sub>4</sub> erhielt man nach VFC (25 g;  $\text{CHCl}_3$ :MeOH:  $\text{NH}_3 = 200:5:1$ ) 1.79 g (5.7 mmol, 89% d.Th.) **6b** als farbloses Öl,  $[\alpha]_D^{20} = +50.42^\circ$  ( $c = 0.357$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.20$ –6.88 (m; 5 H, 5Ar-H), 5.31 (t,  $J = 2.9$  Hz; 1 H, 2-H), 4.32 (t,  $J = 5.75$  Hz; 1 H, O-CH-Ph), 3.71 (d,  $J = 10.0$  Hz; 1 H, 7a-H), 3.15–2.7 (m; 3 H, 3a-H, darin: 2.82 (d,  $J = 5.75$  Hz; 2 H,  $\text{CH}_2\text{-NH}_2$ )), 1.80–1.05 (m; 9 H, Aliphaten-H, NH<sub>2</sub>), 0.80/0.61 (2 s; 9 H, 3CH<sub>3</sub>);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 141.2$  (s; Ar-C), 127.3/126.4/125.8 (3 d; 5Ar-C), 107.8 (d; C-2), 88.6 (d; C-7a), 79.6 (d; O-CH-Ph), 51.7 (s; C-7), 47.6 (s; C-8), 47.1 (t;  $\text{CH}_2\text{-NH}_2$ ), 46.8 (d; C-4), 39.4 (d; C-3a), 32.1 (t; C-3), 25.7 (t; C-6), 20.2 (q; CH<sub>3</sub>), 19.9 (t; C-5), 17.9/13.8 (2 q; 2CH<sub>3</sub>);  $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{NO}_2 \cdot 0.3 \text{H}_2\text{O}$  (320.86); ber.: C 74.87, H 9.30, N 4.37; gef.: C 74.81, H 9.34, N 4.30.

#### [2R-(2 $\alpha$ (R\*),3 $\alpha$ ,4 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,7 $\alpha$ )]-2,5-Dimethoxy- $\beta$ -[(octahydro-7,8,8-trimethyl-4,7-methanobenzofuran-2-yl)-oxy]-benzolethanamin (**6c**)

Aus 4.2 g (11 mmol) **4c** und 15 ml (15 mmol) einer 1 M Lösung von LiAlH<sub>4</sub> erhielt man nach SC (40 g;  $\text{CHCl}_3$ : $\text{CH}_3\text{OH}$ : $\text{NH}_3 = 200:5:1$ ) 4.0 g (10.7 mmol; 97% d.Th.) **6c** als farbloses Öl,  $[\alpha]_D^{22} = +16.3^\circ$  ( $c = 1$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.02$ –6.61 (m; 3 H, Ar-H), 5.47 (t; 1 H, 2-H), 4.87 (t; 1 H,

O-CH-Ar), 4.00 (dd,  $J_1 = 9.4$  Hz,  $J_2 = 1.2$  Hz; 1 H, 7a-H), 3.76 (s; 6 H, 2OCH<sub>3</sub>), 3.13–2.61 (m; 3 H, 3a-H, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 1.95–1.01 (m; 9 H, Aliphaten-H, NH<sub>2</sub>), 0.90/0.86/0.67 (3 s; 9 H, 3CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 153.56/150.10/131.23$  (3 s; 3Ar-C), 113.13/112.48/111.30 (3 d; 3Ar-C), 108.47 (d; C-2), 89.50 (d; C-7a), 74.56 (d; O-CH-Ar), 55.85/55.57 (2 q; 2OCH<sub>3</sub>), 52.17 (s; C-7), 48.32 (s; C-8), 47.34 (d; C-4), 46.59 (t; CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 40.03 (d; C-3a), 32.63 (t; C-3), 26.24 (t; C-6), 20.71 (q; CH<sub>3</sub>), 20.44 (t; C-5), 18.51/14.36 (2 q; 2CH<sub>3</sub>); C<sub>22</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>4</sub> (375.51); ber.: C 70.37, H 8.86, N 3.73; gef.: C 70.07, H 8.95, N 3.69.

Die säulenchromatographische Reinigung konnte entfallen, wenn das Benzoat von **6c** aus Ethylacetat umkristallisiert wurde. Aus dem so gereinigten Salz **6c**-Benzoat konnte ebenfalls **6c** als freie Base isoliert werden. **6c**-Benzoat: Farblose Kristalle, Fp. = 143–145 °C (EtOAc). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 8.1$  (m; 2 H, Ar-H), 7.53–6.3 (m; 9 H, Ar-H, NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 5.51 (t; 1 H, 2-H), 5.12 (dd,  $J_1 = 8$  Hz,  $J_2 = 3.5$  Hz; 1 H, O-CH-Ar), 4.00 (d,  $J = 10$  Hz; 1 H, 7a-H), 3.75/3.68 (2 s; 6 H, 2OCH<sub>3</sub>), 3.2–2.6 (m; 3 H, 3a-H, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 2.1–1.0 (m; 7 H, Aliphaten-H), 0.89 (s; 6 H, 2CH<sub>3</sub>), 0.66 (s; 3 H, CH<sub>3</sub>); C<sub>29</sub>H<sub>39</sub>NO<sub>6</sub> (497.64); ber.: C 70.00, H 7.90, N 2.81; gef.: C 70.00, H 7.91, N 2.90.

[2R-(2 $\alpha$ (S\*),3 $\alpha$ ,4 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,7 $\alpha$ )-3-(1-Naphthoxy)-2-[octahydro-7,8,8-trimethyl-4,7-methanobenzofuran-2-yl)-oxy]-1-propanamin (**6d**)

Aus 5.0 g (12.8 mmol) **4d** und 15 ml (15 mmol) einer 1 M Lösung von LiAlH<sub>4</sub> erhielt man nach SC (50 g; CHCl<sub>3</sub>:CH<sub>3</sub>OH:NH<sub>3</sub> = 200:5:1) 4.7 g (12 mmol; 94% d.Th.) **6d** als farbloses Öl,  $[\alpha]_D^{21} = +79.5^\circ$  ( $c = 0.224$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 8.28/7.79/7.58/7.32$  (3 m; 6 H, Ar-H), 6.85 (t,  $J = 3$  Hz; 1 H, Ar-H), 5.56 (t,  $J = 2$  Hz; 1 H, 2-H), 4.5–3.9 (m; 4 H, 7a-H, CH<sub>2</sub>-O-Ar, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH-O), 3.3–2.75 (m; 3 H, CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, 3a-H), 2.1–1.0 (m; 9 H, Aliphaten-H, NH<sub>2</sub>), 0.88/0.86/0.77 (3 s; 9 H, 3CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 154.4/134.4$  (2 s; 2Ar-C), 127.2/126.1/125.7/124.9/121.9/120.1 (6 d, 1 s; 7Ar-C), 108.7 (d; C-2), 104.8 (d; Ar-C), 89.4 (d; C-7a), 76.7 (d; O-CH-CH<sub>2</sub>), 68.5 (t; CH<sub>2</sub>-O-Ar), 52.1 (s; C-7), 48.5 (s; C-8), 47.3 (d; C-4), 43.2 (t; CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 40.0 (d; C-3a), 32.7 (t; C-3), 26.5 (t; C-6), 20.7 (q; CH<sub>3</sub>), 20.3 (t; C-5), 18.5/14.4 (2 q; 2CH<sub>3</sub>); C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>3</sub> (395.55); ber.: C 75.91, H 8.41, N 3.54; gef.: C 75.70, H 8.51, N 3.59.

**6d**-Benzoat: Farblose Kristalle, Fp. = 164–166 °C (EtOAc).  $[\alpha]_D^{21} = +22.1^\circ$  ( $c = 1$ , MeOH). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 8.3$ –7.2 (m; 11 H, Ar-H), 7.02 (s; 3 H, NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 6.78 (t,  $J = 2.8$  Hz; 1 H, Ar-H), 5.51 (t,  $J = 2.4$  Hz; 1 H, 2-H), 4.4–4.03 (m; 4 H, 7a-H, CH<sub>2</sub>-O-Ar, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH-O), 3.29 (m; 2 H, CH<sub>2</sub>-NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 2.95–2.55 (m; 1 H, 3a-H), 2.1–1.0 (m; 7 H, Aliphaten-H), 0.81/0.72/0.63 (3 s; 9 H, 3CH<sub>3</sub>); C<sub>32</sub>H<sub>39</sub>NO<sub>5</sub> (517.67); ber.: C 74.25, H 7.59, N 2.71; gef.: C 73.97, H 7.48, N 2.79.

[2R-(2 $\alpha$ (R\*),3 $\alpha$ ,4 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,7 $\alpha$ )-2-Chlor-β-[octahydro-7,8,8-trimethyl-4,7-methanobenzofuran-2-yl)-ox]-benzolethanamin (**6e**) und [2R-(2 $\alpha$ (S\*),3 $\alpha$ ,4 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,7 $\alpha$ )-2-Chlor-β-[octahydro-7,8,8-trimethyl-4,7-methanobenzofuran-2-yl)-oxy]-benzolethanamin (**7e**)

Aus 5 g (14.5 mmol) eines Gemisches **4e**:**5e** = 1:1 und 0.77 g (20.3 mmol) LiAlH<sub>4</sub> erhielt man nach VFC (40 g; E:PE = 2:1) 1.25 g (3.6 mmol; 24.8% d.Th.) **6e** und 1.8 g (5.1 mmol; 35.2% d.Th.) **7e**.

**6e** Farbloses Öl,  $[\alpha]_D^{20} = +45.71^\circ$  ( $c = 1.549$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.49$ –7.09 (m; 4 H, Ar-H), 5.45 (t,  $J = 2.9$  Hz; 1 H, 2-H), 4.88 (dd,  $J_1 = 7.3$  Hz,  $J_2 = 4.1$  Hz; 1 H, Ar-CH-O), 3.82 (d,  $J = 9.7$  Hz; 1 H, 7a-H), 3.06–2.73 (m; 3 H, CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, 3a-H), 1.95–0.90 (m; 7 H, Aliphaten-H), 0.88/0.86/0.63 (3 s; 9 H, 3CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 139.0/131.3$  (2 s; C(Ph)-1, C(Ph)-2), 128.5/127.6/127.4/125.8 (4 d; 4Ar-C), 108.4 (d; C-2), 89.1 (d; C-7a), 76.6 (d; O-CH-Ar), 51.7 (s; C-7), 47.8 (s; C-8), 46.9 (t; CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>), 46.3 (d; C-4), 39.6 (d; C-3a), 32.2 (t; C-3), 25.8 (t; C-6), 20.3 (q; CH<sub>3</sub>), 20.0 (t; C-5), 18.1/13.8 (2 q; 2CH<sub>3</sub>); C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>ClNO<sub>2</sub>·0.2 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (366.89); ber.: C 66.13, H 7.80, N 3.82; gef.: C 66.00, H 7.88, N 3.89.

**7e** Farbloses Öl,  $[\alpha]_D^{20} = +161.0^\circ$  ( $c = 0.815$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.43$ –7.10 (m; 4 H, Ar-H), 5.15 (t,  $J = 2.9$  Hz; 1 H, 2-H), 5.02 (dd,  $J_1 = 7.3$  Hz,  $J_2 = 3.5$  Hz; 1 H, Ar-CH-O), 4.33 (d,  $J = 9.1$  Hz; 1 H, 7a-H), 3.08–2.62 (m; 3 H, 3a-H, darin: 2.99/2.74 (2 dd,  $J_1 = 13.5$  Hz,  $J_2 = 3.5$  Hz,  $J_1 = 13.5$  Hz,  $J_2 = 7.5$  Hz; 2 H, CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>)), 1.92–1.10 (m; 7 H, Aliphaten-H), 1.01/0.92/0.90 (3 s; 9 H, 3CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 137.8/132.4$  (2 s; C(Ph)-1, C(Ph)-2), 129.1/128.0/127.5/126.4 (4 d;

4Ar-C), 106.1 (d; C-2), 89.4 (d; C-7a), 76.0 (d; O-CH-Ar), 52.0 (s; C-7), 48.4 (s; C-8), 47.1 (t,d; CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, C-4), 39.8 (d; C-3a), 32.2 (t; C-3), 26.1 (t; C-6), 20.5 (q; CH<sub>3</sub>), 20.2 (t; C-5), 18.4/14.4 (2 q; 2CH<sub>3</sub>); C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>ClNO<sub>2</sub>·0.2 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (366.89); ber.: C 66.13, H 7.80, N 3.82; gef.: C 66.30, H 7.87, N 3.87.

*[2S-(2 $\alpha$ (S\*),3 $\alpha$ ,4 $\beta$ ,7 $\beta$ ,7 $\alpha$ ]-4-Hydroxy- $\beta$ -[ (octahydro-7,8,8-trimethyl-4,7-methanobenzofuran-2-yl)-oxy]-benzolethanamin (6f)*

Aus 0.695 g (1.61 mmol) **4f** und 5 ml (5 mmol) einer 1 M Lithiumalanatlösung erhielt man nach VFC (20 g; CHCl<sub>3</sub>:MeOH:NH<sub>3</sub> = 75:8:1) 0.49 g (1.48 mmol; 92% d.Th.) **6f** als farblose Kristalle, Fp. = 73–77 °C, [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -164.4° (c = 1.002, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.1 (d, J = 10 Hz; 2 H, 2Ar-H), 6.8 (d, J = 10 Hz; 2 H, 2Ar-H), 5.0 (d, J = 5 Hz; 1 H, 2-H), 4.6 (t, J = 7 Hz; 1 H, 0-CH-Ar), 4.2 (s; 3 H, NH<sub>2</sub>, OH), 3.9 (d, J = 7 Hz; 1 H, 7a-H), 2.9 (d, J = 7 Hz; 2 H, CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>), 2.4–0.8 (m; 17 H, Aliphaten-H); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 156.9/130.1 (2 s; 2Ar-C), 128.1/115.6 (2 d; 4Ar-C), 102.1 (d; C-2), 91.3 (d; C-7a), 77.5 (d; O-CH-Ar), 48.3 (d; C-4), 48.2 (t; CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>), 47.6 (s; C-7), 46.9 (s; C-8), 45.9 (d; C-3a), 38.4 (t; C-3), 32.4 (t; C-6), 28.8 (t; C-5), 22.8/20.4/11.6 (3 q; 3CH<sub>3</sub>); C<sub>20</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>3</sub>. 0.35H<sub>2</sub>O (337.76); ber.: C 71.12, H 8.86, N 4.15; gef.: C 71.14, H 8.76, N 4.06.

*[2S-(2 $\alpha$ (S\*),3 $\alpha$ ,4 $\beta$ ,7 $\beta$ ,7 $\alpha$ ]- $\beta$ -[ (Octahydro-7,8,8-trimethyl-4,7-methanobenzofuran-2-yl)-oxy]-2-thiophenethanamin (7a)*

Aus 3.0 g (9.45 mmol) **5a** und 0.72 g (19.0 mmol) LiAlH<sub>4</sub> erhielt man nach VFC (20 g; CHCl<sub>3</sub>:MeOH: NH<sub>3</sub> = 200:8:1) 2.73 g (8.49 mmol; 90% d.Th.) **7a** als farbloses Öl, [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -45.6° (c = 1.168, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.3–7.2 (m; 1 H, 5(Th)-H), 7.0–6.9 (m; 2 H, Thiophen-H), 5.35 (t, J = 5 Hz; 1 H, 2-H), 4.8 (t, J = 6 Hz; 1 H, O-CH-Th), 3.72 (d, J = 8 Hz; 1 H, 7a-H), 3.0 (d, J = 6 Hz; 2 H, CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>), 2.37–1.29 (m; 10 H, Aliphaten-H, NH<sub>2</sub>), 0.95/0.89/0.78 (3 s; 9 H, 3CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 145.0 (s; C(Th)-2), 126.5/124.4/123.9 (3 d; 3Thiophen-C), 104.5 (d; C-2), 91.6 (d; C-7a), 75.4 (d; O-CH-Th), 48.5 (d; C-4), 47.5 (s; C-7), 47.3 (t; CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>), 47.0 (s; C-8), 45.8 (d; C-3a), 38.8 (t; C-3), 32.4 (t; C-6), 28.8 (t; C-5), 22.9/20.5/11.5 (3 q; 3CH<sub>3</sub>); C<sub>18</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>2</sub>S (321.48); ber.: C 67.25, H 8.47, N 4.36, S 9.97; gef.: C 67.50, H 8.67, N 4.24, S 9.69.

*[2R-(2 $\alpha$ (S\*),3 $\alpha$ ,4 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ]-2,5-Dimethoxy- $\beta$ -[ (octahydro-7,8,8-trimethyl-4,7-methanobenzofuran-2-yl)-oxy]-benzolethanamin (7c)*

Aus 3.0 g (8.1 mmol) **5c** und 15 ml (15 mmol) einer 1 M Lösung von LiAlH<sub>4</sub> erhielt man nach SC (60 g; CHCl<sub>3</sub>:CH<sub>3</sub>OH:NH<sub>3</sub> = 200:5:1) 2.8 g (7.5 mmol; 93% d.Th.) **7c** als farbloses Öl, [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>23</sup> = +188° (c = 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.01–6.69 (m; 3 H, Ar-H), 5.22 (t; 1 H, 2-H), 5.00 (dd, J<sub>1</sub> = 5.6 Hz, J<sub>2</sub> = 3.2 Hz; 1 H, O-CH-Ar), 4.35 (d, J = 9.6 Hz; 1 H, 7a-H), 3.77 (s; 6 H, 2OCH<sub>3</sub>), 3.22–2.53 (m; 3 H, 3a-H, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 2.06–1.00 (m; 9 H, Aliphaten-H, NH<sub>2</sub>), 1.02/0.92/0.88 (3 s; 9 H, 3CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 153.66/151.12/130.11 (3 s; 3Ar-C), 113.38/112.13/111.25 (3 d; 3Ar-C), 106.64 (d; C-2), 89.62 (d; C-7a), 74.2 (d; O-CH-Ar), 55.75/55.57 (2 q; 2OCH<sub>3</sub>), 52.33 (s; C-7), 48.71 (s; C-8), 47.60 (d; C-4), 47.44 (t; CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 40.22 (d; C-3a), 32.53 (t; C-3), 28.47 (t; C-6), 20.81 (q; CH<sub>3</sub>) 20.47 (t; C-5), 18.71/14.75 (2 q; 2CH<sub>3</sub>); C<sub>22</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>4</sub> (375.51); ber.: C 70.37, H 8.86, N 3.73; gef.: C 70.48, H 8.93, N 3.74.

*[2R-(2 $\alpha$ (R\*),3 $\alpha$ ,4 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ]-3-(1-Naphthoxy)-2-[ (octahydro-7,8,8-trimethyl-4,7-methanobenzofuran-2-yl)-oxy]-1-propanamin (7d)*

Aus 3.0 g (7.7 mmol) **5d** und 10 ml (10 mmol) einer 1 M Lösung von LiAlH<sub>4</sub> erhielt man nach SC (50 g; CHCl<sub>3</sub>:CH<sub>3</sub>OH:NH<sub>3</sub> = 200:5:1) 2.9 g (7.3 mmol; 95% d.Th.) **7d** als farbloses Öl, [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>21</sup> = +94° (c = 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 8.25/7.8/7.6–7.3 (3 m; 6 H, Ar-H), 6.8 (t, J = 2.7 Hz; 1 H, Ar-H), 5.63 (t, J = 2.1 Hz; 1 H, 2-H), 4.63 (d, J = 8 Hz; 1 H, 7a-H), 4.18 (m; 3 H, CH<sub>2</sub>-O-Ar, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH-O), 3.2–2.8 (m; 3 H, CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, 3a-H), 2.1–1.0 (m; 9 H, Aliphaten-H, NH<sub>2</sub>), 1.0/0.93/0.92 (3 s; 9 H, 3CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C-NMR

(CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 154.5/134.5$  (2 s; 2Ar-C), 127.3/126.3/125.7/125.1/121.9/120.4 (6 d, 1 s; 7Ar-C), 108.5 (d; C-2), 104.8 (d; Ar-C), 89.8 (d; C-7a), 76.8 (d; O-CH-CH<sub>2</sub>), 68.6 (t; CH<sub>2</sub>-O-Ar), 51.1 (s; C-7), 48.8 (s; C-8), 47.5 (d; C-4), 44.2 (t; CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 40.2 (d; C-3a), 32.8 (t; C-3), 26.6 (t; C-6), 20.7 (q; CH<sub>3</sub>), 20.4 (t; C-5), 18.7/14.7 (2 q; 2CH<sub>3</sub>); C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>3</sub> (395.55); ber.: C 75.91, H 8.41, N 3.54; gef.: C 75.78, H 8.49, N 3.36.

**7d**-Benzooat: Farblose Kristalle, Fp. = 124–125 °C (E),  $[\alpha]_D^{21} = +79^\circ$  (c = 1, MeOH). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 8.3$ –7.2 (m; 11 H, Ar-H), 7.0 (s; 3 H, NH<sub>3</sub>), 6.73 (t, J = 1.7 Hz; 1 H, Ar-H), 5.58 (t, J = 2.5 Hz; 1 H, 2-H), 4.40 (d, J = 9 Hz; 1 H, 7a-H), 4.17 (m; 3 H, CH<sub>2</sub>-O-Ar, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH-O), 3.55–2.7 (m; 3 H, CH<sub>2</sub>-NH<sub>3</sub>, 3a-H), 2.16–1.0 (m; 7 H, Aliphaten-H), 0.94/0.89/0.85 (3 s; 9 H, 3CH<sub>3</sub>); C<sub>32</sub>H<sub>39</sub>NO<sub>5</sub> (517.67); ber.: C 74.25, H 7.59, N 2.71; gef.: C 73.98, H 7.55, N 2.91.

[2S-(2 $\alpha$ (R\*),3 $\alpha$ ,4 $\beta$ ,7 $\beta$ ,7 $\alpha$ )]-4-Hydroxy- $\beta$ -[(octahydro-7,8,8-trimethyl-4,7-methanobenzofuran-2-yl)-oxy]-benzolethanamin (**7f**)

Aus 0.31 g (0.72 mmol) **5f** und 2.2 ml (2.2 mmol) einer 1 M Lithiumalanatlösung erhielt man nach VFC (20 g; CHCl<sub>3</sub>:MeOH:NH<sub>3</sub> = 75:8:1) 0.22 g (0.66 mmol; 92% d.Th.) **7f** als farblose Kristalle, Fp. = 65–68 °C,  $[\alpha]_D^{20} = -32.6^\circ$  (c = 0.998, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.2$  (d, J = 10 Hz; 2 H, 2Ar-H), 6.7 (d, J = 10 Hz; 2 H, 2Ar-H), 5.3 (d, J = 5 Hz; 1 H, 2-H), 4.5 (t, J = 7 Hz; 1 H, O-CH-Ar), 3.7 (d, J = 7 Hz; 1 H, 7a-H), 3.9 (s; 3 H, NH<sub>2</sub>, OH), 2.9 (d, J = 7 Hz; 2 H, CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>), 2.3–0.7 (m; 17 H, Aliphaten-H); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 156.4/131.3$  (2 s; 2Ar-C), 127.6/115.4 (2 d; 4Ar-C), 104.4 (d; C-2), 91.4 (d; C-7a), 77.9 (d; O-CH-Ar), 48.3 (d; C-4), 47.4 (s; C-7), 46.8 (t; CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>), 46.5 (s; C-8), 45.8 (d; C-3a), 38.5 (t; C-3), 32.2 (t; C-6), 28.7 (t; C-5), 22.8/20.4/11.4 (3 q; 3CH<sub>3</sub>); C<sub>20</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>3</sub>·0.35 H<sub>2</sub>O (337.76); ber.: C 71.12, H 8.86, N 4.15; gef.: C 71.10, H 8.76, N 4.22.

[2S-(2 $\alpha$ (R\*),3 $\alpha$ ,4 $\beta$ ,7 $\beta$ ,7 $\alpha$ )]-4-Nitro- $\beta$ -[(octahydro-7,8,8-trimethyl-4,7-methanobenzofuran-2-yl)-oxy]-benzolethanamin (**7g**)

Entgegen der allgemeinen Vorschrift wurde die Reduktion nach 10 Minuten Reaktionszeit abgebrochen. Man erhielt aus 0.34 g (0.949 mmol) **5g** und 16.1 ml (16.1 mmol) einer 1 M Lithiumalanatlösung nach VFC (20 g; CHCl<sub>3</sub>:MeOH:NH<sub>3</sub> = 75:8:1) 0.109 g (0.30 mmol; 32% d.Th.) eines Gemisches **4g**:**5g** = 1:2:8 und 0.134 g (0.37 mmol; 39% d.Th.) **7g** als rotes Öl,  $[\alpha]_D^{20} = -29.2^\circ$  (c = 1.068, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 8.2$  (d, J = 10 Hz; 2 H, 2Ar-H), 7.5 (d, J = 10 Hz; 2 H, 2Ar-H), 5.3 (d, J = 5 Hz; 1 H, 2-H), 4.6 (t, J = 7 Hz; 1 H, O-CH-Ar), 3.4 (d, J = 7 Hz; 1 H, 7a-H), 2.9 (d, J = 7 Hz; 2 H, CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>), 2.3–0.8 (m; 19 H, Aliphaten-H, NH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 149.6/147.0$  (2 s; 2Ar-C), 127.1/123.2 (2 d; 4Ar-C), 105.8 (d; C-2), 91.4 (d; C-7a), 79.6 (d; O-CH-Ar), 48.4 (d; C-4), 47.6 (t; CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>), 47.3 (s; C-7), 46.7 (s; C-8), 45.7 (d; C-3a), 38.8 (t; C-3), 32.2 (t; C-6), 28.7 (t; C-5), 22.7/20.3/11.2 (3 q; 3CH<sub>3</sub>); C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>·0.25 C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> (379.98); ber.: C 67.96, H 7.83, N 7.37; gef.: C 67.58, H 7.80, N 7.02.

(S)- $\alpha$ -(Aminomethyl)-2-thiophenmethanol (**9a**)

2.55 g (7.9 mmol) **6a** wurden in 20 ml eines 1:4 Gemisches aus Methanol und 2 N Salzsäure gerührt, wobei der Umsatz mittels DC verfolgt wurde. Nachdem die Reaktion beendet war, wurde mehrmals mit Methylenchlorid extrahiert, die organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Man erhielt 1.18 g (5.4 mmol; 68% d.Th.) **8b**. Die wäßrige Phase wurde mit 5 ml 30% iger Natronlauge alkalisch gemacht, mit Natriumchlorid gesättigt und mehrmal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Dabei isolierte man 0.96 g (6.7 mmol; 85% d.Th.) **9a** als farblose Kristalle, Fp. = 56–60 °C (Lit. [18]: 62.3–62.8 °C),  $[\alpha]_D^{20} = -31.0^\circ$  (c = 1.032, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) (Lit [18]:  $[\alpha]_D^{27} = -36.4^\circ$  (MeCN), Lit [4a]:  $[\alpha]_D^{20} = -35^\circ$  (c = 5, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.24$  (dd,  $J_1 = 6.3$  Hz,  $J_2 = 2.7$  Hz; 1 H, 5(Th)-H), 6.96 (d, J = 3.2 Hz; 2 H, 3(Th)-H, 4(Th)-H), 4.9 (t, J = 5.5 Hz; 1 H, Th-CH-O), 3.2–2.5 (m; 5 H, CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, OH); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 146.8$  (s; C(Th)-2), 126.1/123.6/122.9 (3 d; 3Thiophen-C), 70.1 (d; O-CH-Th), 49.0 (t; CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>); C<sub>6</sub>N<sub>9</sub>NOS·0.2 H<sub>2</sub>O (146.81); ber.: C 49.09, H 6.45, N 9.54, S 21.84; gef.: C 49.35, H 6.74, N 9.41, S 21.77.

200 mg (1.40 mmol) **9a** wurden in wasserfreiem Methanol gelöst, mit 2 ml etherischer Salzsäure versetzt, mit E verdünnt und abgesaugt. Man erhielt 225 mg (1.25 mmol; 89% d.Th.) **9a** $\cdot$ HCl als farblose Kristalle, Fp. = 136–140 °C,  $[\alpha]_D^{20} = -29.6^\circ$  ( $c = 0.304$ , H<sub>2</sub>O). <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>/CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 8.3$  (s; 3 H, NH<sub>3</sub>Cl), 7.35–7.29 (m; 1 H, 5(Th)-H), 7.09–6.95 (m; 3(Th)-H, 4(Th)-H, 6.35 (s; 1 H, OH), 5.2 (dd, J<sub>1</sub> = 9 Hz, J<sub>2</sub> = 3 Hz; 1 H, Th-CH-O), 3.2–2.9 (m; 2 H, CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>/CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 145.3$  (s; C(Th)-2), 126.5/124.5/123.6 (3 d; 3Thiophen-C), 65.4 (d; O-CH-Th), 46.0 t; CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>; C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>ClNOS (179.67); ber.: C 40.11, H 5.61, N 7.80, S 17.85, Cl 19.73; gef. C 40.29, H 5.66, N 7.64, S 17.89, Cl 19.51.

#### (R)- $\alpha$ -(Aminomethyl)-2-thiophenmethanol (ent-**9a**)

Aus 1.6 g (5.0 mmol) **7a** erhielt man analog zu **9a** 0.72 g (3.4 mmol; 68% d.Th.) **8b** und 0.70 g (4.9 mmol; 98% d.Th.) ent-**9a** als farblose Kristalle, Fp. = 58–61 °C,  $[\alpha]_D^{20} = +30.9^\circ$  ( $c = 1.034$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.22$ –7.15 (m; 1 H, 5(Th)-H), 7.0–6.9 (m; 2 H, 3(Th)-H, 4(Th)-H), 4.9 (t, J = 4.8 Hz; 1 H, Th-CH-O), 3.1–2.5 (m; 5 H, CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, OH); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 146.7$  (s; C(Th)-2), 126.7/124.4/123.5 (3 d; 3Thiophen-C), 70.4 (d; O-CH-Th), 49.1 (t; CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>); C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>NOS $\cdot$ 0.2 H<sub>2</sub>O (146.81); ber.: C 49.09, H 6.45, N 9.54, S 21.84; gef.: C 49.46, H 6.89, N 9.43, S 21.64

Aus 650 mg (4.54 mmol) ent-**9a** erhielt man analog zu **9a** $\cdot$ HCl 715 mg (3.98 mmol; 88% d.Th.) ent-**9a** $\cdot$ HCl als farblose Kristalle, Fp. = 138–142 °C,  $[\alpha]_D^{20} = +29.4^\circ$  ( $c = 1.034$ , H<sub>2</sub>O). <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>/CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 8.2$  (s; 3 H, NH<sub>3</sub>Cl), 7.35–7.25 (m; 1 H, 5(Th)-H)-6.95–6.85 (m; 3(Th)-H, 4(Th)-H), 6.30 (d, J = 4 Hz; 1 H, OH), 5.0–4.92 (m; 1 H, Th-CH-O), 3.0–2.65 (m; 2 H, CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>/CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 145.6$  (s; C(Th)-2), 126.7/124.8/123.7 (3 d; 3Thiophen-C), 65.1 (d; O-CH-Th), 45.5 (t; CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>); C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>ClNOS (179.67); ber.: C 40.11, H 5.61, N 7.80, S 17.85, Cl 19.73; gef.: C 39.99, H 5.60, N 7.65, S 18.03, Cl 19.74.

#### (R)- $\alpha$ -(Aminomethyl)benzolmethanol (**9b**)

Aus 1 g (3.1 mmol) **6b** erhielt man analog zu **9a** 0.6 g (2.9 mmol; 93.5% d.Th.) **8a** und 0.41 g (3.0 mmol; 97% d.Th.) **9b** als farblose Kristalle, Fp. = 58–60 °C (Lit. [6b]: 54–58 °C, Lit. [1g]: 61–62 °C),  $[\alpha]_D^{20} = -73.6^\circ$  ( $c = 0.584$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) (Lit. [6b]:  $[\alpha]_D^{20} = -42.2^\circ$  ( $c = 1$ , EtOH; ee = 95%). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.4$  (s; 5 H, Ar-H), 4.6 (dd, J<sub>1</sub> = 7.2 Hz, J<sub>2</sub> = 4.5 Hz; 1 H, Ph-CH-O), 2.93/2.72 (2 dd, J<sub>1</sub> = 13 Hz, J<sub>2</sub> = 4.5 Hz, J<sub>1</sub> = 13 Hz, J<sub>2</sub> = 8.1 Hz; 2 H, CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>), 2.15 (s; 3 H, NH<sub>2</sub>, OH); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 142.7$  (s; C(Ph)-1), 128.2/127.3/125.8 (3 d; 5Ar-C), 74.1 (d; O-CH-Ph), 49.1 (t; CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>); C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>NO $\cdot$ 0.5 H<sub>2</sub>O (146.19); Ber.: C 65.72, H 8.27, N, 9.58; gef.: C 65.74, H 8.45, N, 9.43.

Nach Einleiten von trockenem Chlorwasserstoff in eine Lösung von 0.2 g (1.5 mmol) **9b** in wasserfreiem E, Absaugen, Waschen mit wasserfreiem E und Trocknen erhielt man 0.24 g (1.4 mmol; 93% d.Th.) **9b** $\cdot$ HCl als farblose Kristalle, Fp. = 216–218 °C (160 °C Sintern; Lit. [1g]: 209–210 °C (156 °C Sintern)),  $[\alpha]_D^{20} = -50.8^\circ$  ( $c = 0.118$ , H<sub>2</sub>O) (Lit. [19]:  $[\alpha]_D^{18} = -47.6^\circ$  ( $c = 5.1$ , H<sub>2</sub>O), Lit. [20]:  $[\alpha]_D^{20} = -44.3^\circ$  ( $c = 9.09$ , H<sub>2</sub>O)). <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>/CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 8.5$  (s; 4 H, NH<sub>3</sub>Cl, OH), 7.5 (s; 5 H, Ar-H), 5.1 (dd, J<sub>1</sub> = 10.5 Hz, J<sub>2</sub> = 3.0 Hz; 1 H, Ph-CH-O), 3.15 (m; 2 H, CH<sub>2</sub>-NH<sub>3</sub>Cl); <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>/CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 141.1$  (s; C(Ph)-1), 127.8/127.2/125.4 (3 d; 5Ar-C), 68.9 (d; O-CH-Ph), 46.2 (t; CH<sub>2</sub>-NH<sub>3</sub>Cl); C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>ClNO (173.64); ber.: Cl 20.42; gef.: Cl 20.53.

#### (R)- $\alpha$ -(Aminomethyl)-2,5-dimethoxybenzolmethanol-hydrochlorid (**9c** $\cdot$ HCl)

0.5 g (1.3 mmol) **6c** wurden in 20 ml wasserfreiem E gelöst, mit 5 ml MeOH und 1 ml etherischer Salzsäure versetzt und sofort mit weiteren 50 ml E verdünnt. Der gebildete Niederschlag wurde abgenutscht und mit E gewaschen. Aus den vereinigten organischen Phasen wurden nach Waschen mit Wasser, Trocknen über Natriumsulfat und Eindampfen 260 mg (1.24 mmol; 95% d.Th.) **8a** erhalten. Der Filterrückstand lieferte nach Umkristallisieren aus MeOH/E 270 mg (1.16 mmol; 89% d.Th.) **9c** $\cdot$ HCl als farblose Kristalle, Fp. = 165–167 °C (MeOH/E),  $[\alpha]_D^{21} = -46.6^\circ$  ( $c = 0.5$ , H<sub>2</sub>O). <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 8.2$  (s; 3 H, NH<sub>3</sub>Cl), 7.08–6.82 (m; 3 H, Ar-H), 6.02 (d; 1 H, OH), 5.09 (m; 1 H,

Ar-CH-OH), 3.77/3.72 (2 s; 6 H, 2OCH<sub>3</sub>), 2.99/2.69 (d/t; je 1 H, CH<sub>2</sub>); C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>ClNO<sub>3</sub> (233.70); ber.: C 51.40, H 6.90, N 5.99; gef.: C 51.56, H 6.82, N 5.97.

*(S)-α-(Aminomethyl)-2,5-dimethoxybenzolmethanol-hydrochlorid (ent-9c·HCl)*

Aus 0.4 g (1.1 mmol) **7c** erhielt man analog zu **9c·HCl** 200 mg (0.95 mmol; 86% d.Th.) **8a** und nach dem Umkristallisieren aus *n*-PrOH/E 210 mg (0.90 mmol; 82% d.Th.) *ent-9c·HCl* als farblose Kristalle, Fp. = 165–166 °C (*n*-PrOH/E), [α]<sub>D</sub><sup>21</sup> = + 46.2° (c = 1, H<sub>2</sub>O). <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 8.22 (s; 3 H, NH<sub>3</sub>Cl), 7.09–6.80 (m; 3 H, Ar-H), 6.01 (d; 1 H, OH), 5.09 (m; 1 H, Ar-CH-OH), 3.75/3.71 (2 s; 6 H, 2OCH<sub>3</sub>), 2.99/2.68 (d/t; je 1 H, CH<sub>2</sub>); C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>ClNO<sub>3</sub> (233.70); ber.: C 51.40, H 6.90, N 5.99; gef.: C 51.56, H 6.87, N 6.24.

*(S)-1-Amino-3-(1-naphthoxy)-2-propanol-hydrochlorid (9d·HCl)*

Aus 1.0 g (2.5 mmol) **6d** erhielt man analog zu **9c·HCl** 0.52 g (2.5 mmol; 100% d.Th.) **8a** und 0.60 g (2.4 mmol; 96% d.Th.) **9d·HCl** als farblose Kristalle, Fp. = 223 °C (MeOH/E), [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = −13.2° (c = 1, H<sub>2</sub>O). <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 8.35–7.8 (m; 5 H, 2Ar-H, NH<sub>3</sub>Cl), 7.62–7.30 (m; 4 H, Ar-H), 6.95 (dd, J<sub>1</sub> = 6 Hz, J<sub>2</sub> = 2.6 Hz; 1 H, Ar-H), 5.93 (m; 1 H, OH), 4.17 (m; 3 H, CH-OH, CH<sub>2</sub>-O-Ar), 3.09 (d, J = 4 Hz; 2 H, CH<sub>2</sub>-NH<sub>3</sub>Cl).

Aus 0.15 g (0.59 mmol) **9d·HCl** erhielt man nach Verteilen zwischen 2 N NaOH und E, Tocknen der organischen Phase über Natriumsulfat und Eindampfen im Vakuum 0.12 g (0.55 mmol; 93% d.Th.) **9d** als farblose Kristalle (Lit. [21]: Öl), Fp. = 118–120 °C (EtOAc/PE), [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = −10.0° (c = 0.553, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) (Lit. [21]: [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = −11.0° (c = 0.86, EtOH). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.25/7.8/7.6–7.34 (3 m; 6 H, Ar-H), 6.82 (dd, J<sub>1</sub> = 6 Hz, J<sub>2</sub> = 2.4 Hz; 1 H, Ar-H), 4.14 (m; 3 H, CH<sub>2</sub>-O-Ar, CH-OH), 3.03 (m; 2 H, CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>), 1.9 (m; 3 H, OH, NH<sub>2</sub>).

*(R)-1-Amino-3-(1-naphthoxy)-2-propanol-hydrochlorid (ent-9d·HCl)*

Aus 0.8 g (2 mmol) **7d** erhielt man analog zu **9c·HCl** 0.4 g (1.9 mmol; 95% d.Th.) **8a** und 0.48 g (1.9 mmol; 95% d.Th.) *ent-9d·HCl* als farblose Kristalle, Fp. = 220 °C (MeOH/E), [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = + 13° (c = 1, H<sub>2</sub>O). <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 8.5–7.7 (m; 5 H, 2Ar-H, NH<sub>3</sub>Cl), 7.6–7.3 (m; 4 H, Ar-H), 6.95 (dd, J<sub>1</sub> = 6 Hz, J<sub>2</sub> = 2.6 Hz; 1 H, Ar-H), 5.92 (m; 1 H, OH), 4.2 (m; 3 H, CH-OH, CH<sub>2</sub>-O-Ar), 3.15 (m; 2 H, CH<sub>2</sub>-NH<sub>3</sub>Cl).

Aus 0.15 g (0.59 mmol) *ent-9d·HCl* erhielt man analog zu **9d** 0.12 g (0.55 mmol; 93% d.Th.) *ent-9d* als farblose Kristalle, Fp. = 117–119 °C (EtOAc/PE), [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = + 9.7° (c = 0.4, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) (Lit. [21]: [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = + 10.7° (c = 0.66, EtOH)). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.28/7.82/7.5 (3 m; 6 H, Ar-H), 6.85 (dd, J<sub>1</sub> = 6 Hz, J<sub>2</sub> = 2.36 Hz; 1 H, Ar-H), 4.2 (m; 3 H, CH<sub>2</sub>-O-Ar, CH-OH), 3.0 (m; 2 H, CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>), 1.9 (m; 3 H, OH, NH<sub>2</sub>).

*(S)-α-(Aminomethyl)-2-chlorbenzolmethanol (ent-9e)*

Aus 2.7 g (7.7 mmol) **7e** erhielt man analog zu **9a** 1.46 g (7.0 mmol; 91% d.Th.) **8a** und 1.1 g (6.4 mmol; 83% d.Th.) *ent-9e* als farblose Kristalle, Fp. = 76–78 °C, [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = + 92.5° (c = 1.02, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). <sup>1</sup>H-NMR (COCl<sub>3</sub>): δ = 7.5–7.2 (m; 4 H, Ar-H), 5.03 (dd, J<sub>1</sub> = 7.5 Hz, J<sub>2</sub> = 3.8 Hz; 1 H, Ph-CH-O), 3.13/2.71 (2 dd, J<sub>1</sub> = 12.9 Hz, J<sub>2</sub> = 3.8 Hz, J<sub>1</sub> = 12.9 Hz, J<sub>2</sub> = 7.5 Hz; 2 H, CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>), 1.90 (s; 3 H, NH<sub>2</sub>, OH); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 140.0/131.7 (2 s; C(Ph)-1, C(Ph)-2), 129.3/128.3/127.4/126.9 (4 d; 4Ar-C), 70.9 (d; O-CH-Ph), 47.3 (t; CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>); C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>ClNO (171.72); ber.: C 55.96, H 5.87, N 8.16, Cl 20.70; gef.: C 56.17, H 5.94, N 8.19, Cl 20.64.

Aus 0.8 g (4.7 mmol) *ent-9e* erhielt man analog zu **9b·HCl** 0.97 g (4.7 mmol; 100% d.Th.) *ent-9e·HCl* als farblose Kristalle, Fp. = 208–211 °C, [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = + 64.3° (c = 1.09, H<sub>2</sub>O). <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 8.0 (bs, 3 H, NH<sub>3</sub>Cl), 7.6–7.1 (m; 4 H, Ar-H), 6.15 (d, J = 5 Hz; 1 H, OH) 5.1 (m; 1 H, Ph-CH-O), 3.2–2.5 (m; 2 H, CH<sub>2</sub>-NH<sub>3</sub>Cl); <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 139.0/130.9 (2 s; C(Ph)-1, C(Ph)-2), 129.4/129.2/

128.0/127.4 (4 d; 4Ar-C), 66.2 (d; O-CH-Ph), 44.3 (t; CH<sub>2</sub>-NH<sub>3</sub>Cl); C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>Cl<sub>2</sub>NO (208.18); ber.: C 46.16, H 5.33, N 6.73, Cl 34.06; gef.: C 46.33, H 5.36, N 6.65, Cl 33.67

*Allgemeine Vorschrift zur Herstellung der N-BOC-O-MBE Derivate für die Bestimmung der Enantiomerenreinheit der Aminoalkohole mittels HPLC*

0.1 mmol enantiomerenreiner Aminoalkohol wurden gemeinsam mit 0.1 mmol (BOC)<sub>2</sub>O in 2 ml eines Gemisches aus 2 N Natronlauge und Methylchlorid geschüttelt, die Phasen getrennt, die organische Phase wurde mit Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Die Lösung wurde mit 0.2 mmol **3b** und 5 mg (0.03 mmol) 4-Methylbenzolsulfonsäure versetzt, 15 Minuten geschüttelt, festes Natriumhydrogen-carbonat zugegeben, filtriert und ein HPLC angefertigt.

## Literatur

- [1] Noe C. R., Knollmüller M., Göstl G., Gärtner P. (1991) Montash. Chem. **122**: 283
- [2] Nystrom R. F., Brown W. G. (1948) J. Am. Chem. Soc. **70**: 3738
- [3] Roberts J. D., Gorham W. F. (1952) J. Am. Chem. Soc. **74**: 2278
- [4] a) Becker W., Freund H., Pfeil E. (1965) Angew. Chem. **77**: 1139; b) Brussee J., Jansen A. C. A., Kühn A. (1984) Vortrag, 8<sup>th</sup> Int. Symp. Med. Chem., Uppsala; c) Effenberger F., Ziegler T.; Forster S. (1987) Angew. Chem. Int. Ed. **26**: 458; d) Becker W., Pfeil E. (1966) J. Am. Chem. Soc. **88**: 4299; e) Matsuo N., Ohno N. (1985) Tetrahedron Lett. **26**: 5533
- [5] a) Oku J., Ito N., Inoue S. (1982) Makromol. Chem. **183**: 579; b) Asada S., Kobayashi Y., Inoue S. (1985) Makromol. Chem. **186**: 1755; c) Stoutamire D. W., Tieman C. H., Dong W. (1984) EP 0109681 Shell Oil Co., 30.5.1984 (Prior. 22.11.82, US 443513); d) Jackson W. R., Jayatilake G. S., Matthews B. R., Wilshire C. (1988) Aust. J. Chem. **41**: 203; e) Matthews B. R., Jackson W. R., Jayatilake G. S., Wilshire C., Jacobs H. A. (1988) Aust. J. Chem. **41**: 1697; f) Narasaka K., Yamada T., Minamikawa H. (1987) Chem. Lett. 2073; g) Kenji K., Mitsunori M., Satomi T., Tarumi-ku S., Takeshi O., Kiyoshi W. (1987) Kanegafu Chemical Industry Co., Ltd., EP Appl. 871185518; h) Minamikawa H., Hayakawa S., Yamada T., Iwasawa N., Narasaka K., (1988) Bull. Chem. Soc. Jpn. **61**: 4379
- [6] a) Wang Y.-F., Chen S.-T., Liu K. K.-C., Wong C.-H. (1989) Tetrahedron Lett. **30**: 1917; b) Brussee J., Dofferhoff F., Kruse C. G., Gen A. v. d. (1990) Tetrahedron **46**: 1653
- [7] Natriumhydrid in DMSO deprotoniert O-THP geschütztes Benzaldehydcyanhydrin bereits bei Raumtemperatur [Kalir A., Balderman D. (1973) Synthesis: 358]
- [8] Noe C. R., Fleischhacker W., Katikarides E., Gärtner P. (1990) PCT Int. Appl. WO 90 12, 794 (Cl. C07D307/93) 1.11.1990, AT Appl. 89/968, 24.4.1989, Chem. Abstr. **114**: 185274f (1991).
- [9] Noe C. R. (1982) Chem. Ber. **115**: 1591
- [10] Noe C. R., Knollmüller M., Oberhauser B., Steinbauer G., Wagner E. (1986) Chem. Ber. **119**: 729
- [11] Noe C. R., Knollmüller M., Gärtner P., Katikarides E., Gaischin L., Völlenkle H. Chem. Ber. (in Druck)
- [12] 6c kann auch durch Umkristallisieren des entsprechenden Benzoats gereinigt werden.
- [13] Die Methylacetale 8a,8b können leicht in die Anhydrolactole 3a,3b rückgeführt werden (Lit. [1])
- [14] a) Noe C. R., Knollmüller M., Wagner E., Völlenkle H. (1985) Chem. Ber. **118**: 1733; b) Noe C. R., Knollmüller M., Steinbauer G., Jangg E., Völlenkle H. (1988) Chem. Ber. **121**: 1231; c) Noe C. R., Knollmüller M., Göstl G., Oberhauser B., Völlenkle H. (1987) Ang. Chem. **99**: 467; Angew. Chem. Int. Ed. Engl. **26**: 442
- [15] Ecker G., Noe C. R., Fleischhacker W. (1989) Poster bei der Tagung der Österreichischen Pharmazeutischen Gesellschaft in Graz; Sci. Pharm. **57**: 171
- [16] Eine Zersetzung zu teerigen Produkten, wie sie bei der Deprotonierung von O-Trimethylsilyl

- geschütztem 4-Nitrobenzaldehydcyanhydrin beobachtet wurde (Deuchert K., Hertenstein U., Hünig S., Wehner G. (1979) *Chem. Ber.* **112**: 2045.), trat bei uns nicht auf.
- [17] Nelson W. L., Bartels M. J. (1982) *J. Org. Chem.* **47**: 1547
  - [18] Verbit L., Pfeil E., Becker W. (1967) *Tetrahedron Lett.* **23**: 2169
  - [19] Beilstein (1985) *Handbuch der Organischen Chemie*, 4. Erg., 4. Auf, Bd. **13/3**. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo, 1801
  - [20] Rupe H., Engel K. (1935) *Helv. Chim. Acta* **18**: 1190
  - [21] Cardillo G., Orena M., Sandri S., Tomasini C. (1987) *Tetrahedron* **43**: 2505

*Received October 28, 1994. Accepted November 7, 1994*