

Aminoalkohole, 3. Mitt. [1]: Ein Verfahren zur Herstellung von enantiomerenreinen pharmakologisch aktiven N-substituierten β -Aminoalkoholen[#]

C. R. Noe^{1,*}, M. Knollmüller², P. Gärtner², W. Fleischhacker³ und E. Katikarides³

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

² Institut für Organische Chemie der Technischen Universität Wien, 1060 Wien, Österreich

³ Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Wien, A-1090 Wien, Österreich

Zusammenfassung. Clorprenalin und Propranolol können mit dem vorgestellten Verfahren in sehr guter Ausbeute aus den O-MBF-geschützten Aminoalkoholen durch reduktive Alkylierung in enantiomerenreiner Form hergestellt werden. Bei der Synthese von enantiomerenreinem Midodrin, bei der in der letzten Stufe gemeinsam mit der O- auch die N-Schutzgruppe (BOC) abgespalten wird, müssen bestimmte Reaktionsparameter (Zeit, Temperatur) präzise eingehalten werden, um eine entsprechende Enantiomerenreinheit der Endprodukte (> 95% ee) zu gewährleisten.

Aminoalcohols III [1]: Preparation of Enantiomerically Pure Pharmacologically Active N-Substituted β -Aminoalcohols

Summary. A synthesis of N-substituted β -aminoalcohols is described starting from enantiomerically pure O-MBF- or O-MBE-protected β -aminoalcohols which can be prepared *via* LiAlH₄ reduction of O-protected cyanohydrines.

Keywords. 1,2-Amino-alcohols, enantiomerically pure; N-Alkylation; Clorprenaline; Propranolol; Midodrine.

Einleitung

In der vorhergehenden Mitteilung haben wir über die Reduktion von enantiomerenreinen O-geschützten Cyanhydrinen zu O-geschützten 1,2-Aminoalkoholen berichtet und gezeigt, daß auch die Abspaltung der O-Schutzgruppen ohne Verlust der Enantiomerenreinheit des gewünschten β -Aminoalkohols möglich ist. Die meisten pharmazeutisch aktiven Verbindungen dieser Reihe sind am Stickstoff substituiert, weshalb wir an den Beispielen Clorprenalin, Propranolol und Midodrin untersucht haben, inwieweit die entsprechenden O-geschützten 1,2-Aminoalkohole als Ausgangsprodukte für deren Herstellung geeignet sind.

[#] Herrn Prof. Dr. F. Sauter mit den besten Wünschen zum 65. Geburtstag gewidmet

Ergebnisse und Diskussion

Ausgehend von den O-*MBF*-geschützten Aminoalkoholen **1a**, **b**/**2a**, **b** wurden durch reduktive Alkylierung mit Natriumborhydrid/Cyclohexanon bzw. Aceton die N-substituierten O-geschützten Derivate **3a–c**/**4a**, **b** hergestellt. Aus diesen wurden durch Abspaltung der O-Schutzgruppe die Produkte *S*-Propranolol (**5a**), *R*-Clorprenalin (**5b**), das N-Cyclohexyl-Analogon von *S*-Propranolol (**5c**), *R*-Propranolol (*ent*-**5a**) und *S*-Clorprenalin (*ent*-**5b**) erhalten (Abb. 1). Alle Produkte wiesen Enantiomerenreinheiten > 98% ee auf [2].

Im Fall Midodrin (**5d**/*ent*-**5d**) wurden die O-geschützten Verbindungen **1d**/**2d** mit N-*BOC*-Glycin (**7a**, [3]) unter aktivierenden Bedingungen bzw. mit aktivierten N-*BOC*-Glycin-Derivaten (**7b** [4] oder **7c** [5]) zu den N-*BOC*-O-*MBF*-geschützten Midodrin-Derivaten **3d**/**4d** umgesetzt. Die Verwendung der N-*BOC*-Schutzgruppe bot den Vorteil, daß die abschließende saure Behandlung in Methanol sowohl zur Abspaltung der N-*BOC*- als auch der O-*MBF*-Gruppe führte. Die auf diesem Weg erhaltenen Produkte **5d**/*ent*-**5d** zeigten stark schwankende Enantiomerenreinheiten (50–95% ee).

Um diesen Effekt eingehender zu untersuchen und möglicherweise die Racemisierung zu verhindern, wurden Abspaltungsversuche unter Variation von Reaktionsmedium, -temperatur und -zeit durchgeführt. Dabei konnte festgestellt werden, daß in **3d** und **4d**, unabhängig von Lösungsmittel (Methylenchlorid, Diethylether, Methanol/Ether) und Säure (Trifluoressigsäure, etherische Salzsäure), bei Reaktionstemperaturen um 0 °C die *BOC*-Abspaltung im Vergleich zur Acetalspaltung so langsam abließ, daß bei Erreichen eines Umsatzes von 70% (zwei Stunden) die Enantiomerenreinheit der Produkte **5d**/*ent*-**5d** nur noch 50% ee betrug. Wurde die Reaktion bei 30–40 °C durchgeführt, erhielt man **5d** und *ent*-**5d** nach einer Reaktionszeit von 5 Minuten (quantitativer Umsatz) bzw. 1 Minute (50% Umsatz) in Enantiomerenreinheiten von 66% ee bzw. 95% ee.

Experimentelles

Allgemeines: Lit. [6]. Die Angaben zur Chromatographie beziehen sich auf die verwendete Menge an Kieselgel (feinst) pro g Substanz und das Eluens. Kernresonanzspektren: ¹H (90 MHz), ¹³C (22.5 MHz): Jeol FX 90 Q; ¹H (200 MHz), ¹³C (50 MHz): Bruker AC-200; alle δ -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 μ m. Verwendete Abkürzungen: *MBE* = [3a*R*-(2 α , 3 α , 4 β , 7 β , 7 α)]-Octahydro-7, 8, 8-trimethyl-4, 7-methanobenzofuran-2-yl, *MBF* = [3a*S*-(2 α , 3 α , 4 α , 7 α , 7 α)]-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, *DCC* = N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, *DCH* = Dicyclohexylharnstoff, *BOC* = (1,1-Dimethylethoxy)-carbonyl, *i*-PrOH = *iso*-Propanol, MeOH = Methanol, *DMF* = N,N-Dimethylformamid. Die Herstellung der O-geschützten Aminoalkohole **1a**, **b**, **d**/**2a**, **b**, **d** ist in Lit. [1] beschrieben.

[2*R*-(2 α (*S**), 3 α , 4 α , 7 α , 7 α)]-*N*-(1-Methylethyl)-3-(1-naphthoxy)-2-[(octahydro-7, 8, 8-trimethyl-4, 7-methanobenzofuran-2-yl)-oxy]-1-propanamin (**3a**)

3.0 g (7.6 mmol) **1a** wurden in 30 ml Methanol gelöst, mit 6 ml Aceton versetzt und 20 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Es wurden 5 mal je 70 mg (9.3 mmol) NaBH₄ im Abstand von 10 Minuten

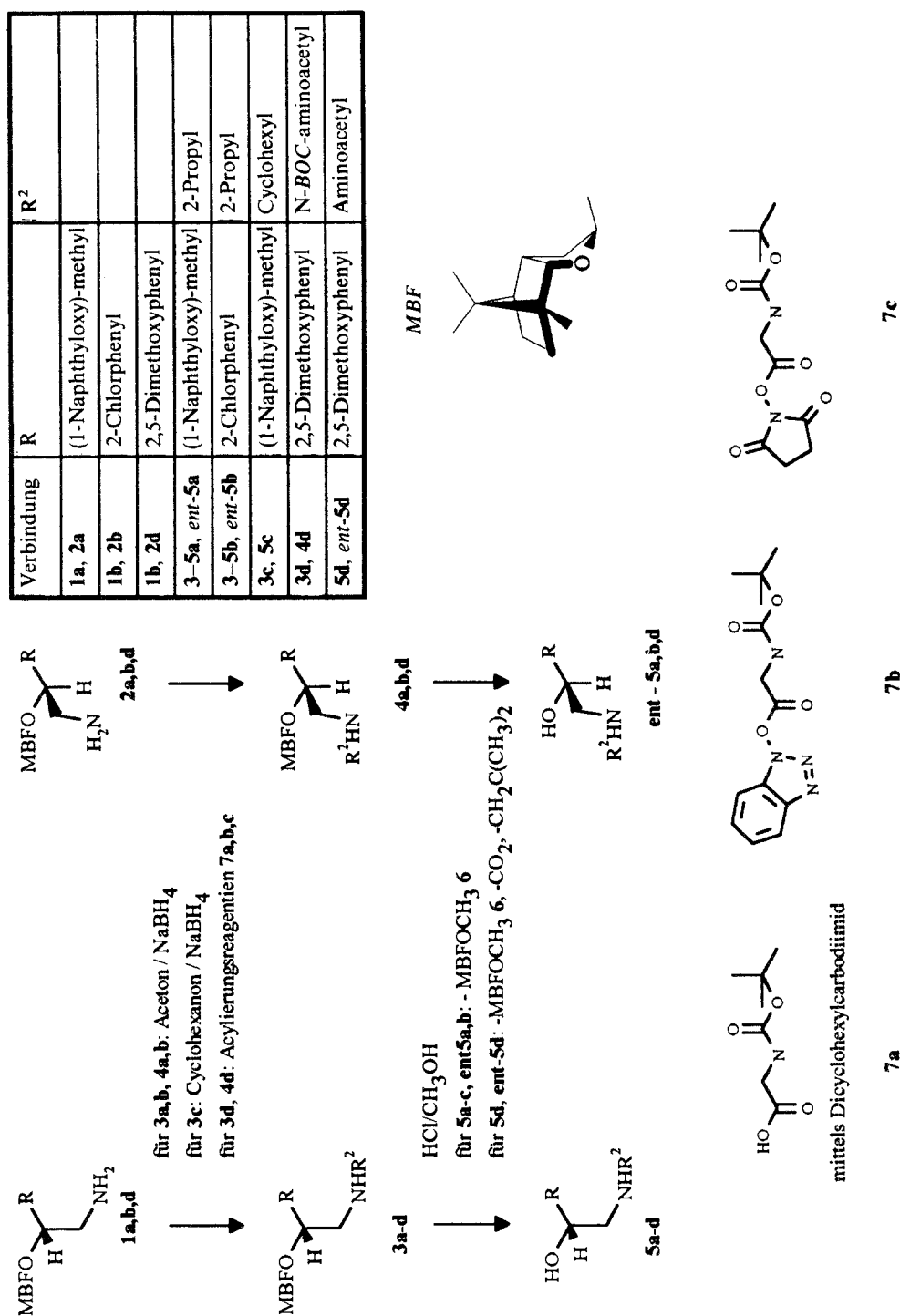


Abb. 1. Synthese der N-substituierten Aminoalkohole 5a-d und ent-5a, b, d

zugegeben und es wurde weitere 30 Minuten gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand zwischen Wasser und Ether verteilt und die wäßrige Phase noch zweimal mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Man erhielt 3.0 g (6.9 mmol; 91% d.Th.) **3a** als farbloses Öl, $[\alpha]_D^{20} = +76.4^\circ$ ($c = 1$, CH_2Cl_2). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 8.28/7.75/7.55-7.30$ (3m; 6H, Ar-H), 6.86 (t, $J = 2.7$ Hz; 1H, Ar-H), 5.55 (t, $J = 2.1$ Hz; 1H, 2-H), 4.2 (m; 4H, 7a-H, $(\text{CH}_2)_2\text{CH-O}$, $\text{CH}_2\text{-O-Ar}$), 3.15–2.6 (m; 4H, $\text{CH}_2\text{-NH}$, CH-NH , 3a-H), 2.15–1.00 (m; 14H, Aliphaten-H, NH; darin 1.06 (d, $J = 6.7$ Hz; 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.87/0.83/0.73 (3s; 9H, 3 CH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 154.5/134.5$ (2s; 3Ar-C), 127.3/126.3/125.9/125.1/122.2/120.2 (6d; 6Ar-C), 108.8 (d; C-2), 105.0 (d; Ar-C), 89.3 (d; C-7a), 75.1 (d; O-CH- CH_2), 69.4 (t; $\text{CH}_2\text{-O-Ar}$), 51.0 (s; C-7), 48.6 (d; CHNH), 48.5 (s, t; C-8, CH_2NH), 47.4 (d; C-4), 40.0 (d; C-3a), 32.8 (t; C-3), 26.5 (t; C-6), 23.0/22.9/20.8 (3q; 3 CH_3), 20.4 (t; C-5), 18.5/14.4 (2q; 2 CH_3); $\text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{NO}_3$ (437.63); ber.: C 76.85, H 8.98, N 3.20; gef.: C 76.84, H 8.84, N 3.18.

[2R-(2 α (R*), 3 $\alpha\alpha$, 4 α , 7 α , 7 $\alpha\alpha$)]-2-Chlor-N-(1-methylethyl)- β -[(octahydro-7,8,8-trimethyl-4,7-methanobenzofuran-2-yl)-oxy]-benzoethanamin (**3b**)

Analog zu **3a** erhielt man aus 1.00 g (2.9 mmol) **1b** und 400 mg (10.6 mmol) NaBH_4 1.00 g (2.6 mmol; 89.7% d.Th.) **3b** als farbloses Öl, $[\alpha]_D^{20} = +37.46^\circ$ ($c = 1.100$, CH_2Cl_2). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7.51-7.18$ (m; 4H, Ar-H), 5.46 (t, $J = 3.2$ Hz; 1H, 2-H), 5.07 (dd, $J_1 = 8.8$ Hz, $J_2 = 3.5$ Hz; 1H, Ar-CH-O), 3.82 (d, $J = 9.4$ Hz; 1H, 7a-H), 3.04–2.67 (m; 4H, $\text{CH}_2\text{-NH}$, 3a-H, CH-NH), 2.67–1.20 (m; 7H, Aliphaten-H), 1.07/1.05 (2d, $J = 6.3$ Hz; 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.88/0.85/0.61 (3s; 9H, 3 CH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 139.7/131.3$ (2s; C(Ph)-1, C(Ph)-2), 128.5/127.5/127.4/125.8 (4d; 4Ar-C), 108.8 (d; C-2), 89.1 (d; C-7a), 74.5 (d; O-CH-Ar), 51.9 (d; CH-NH), 51.7 (s; C-7), 47.8 (s; C-8), 47.4 (t; $\text{CH}_2\text{-NH}$), 47.0 (d; C-4), 39.6 (d; C-3a), 32.2 (t; C-3), 25.8 (t; C-6), 22.5/22.4/20.3 (3q; 3 CH_3), 20.0 (t; C-5), 18.2/13.8 (2q; 2 CH_3); $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{ClNO}_2$ (391.98); ber.: C 70.48, H 8.74, N 3.57; gef.: C 70.20, H 8.78, N 3.53.

[2R-(2 α (S*), 3 $\alpha\alpha$, 4 α , 7 α , 7 $\alpha\alpha$)]-N-(Cyclohexyl)-3-(1-naphthoxy)-2-[(octahydro-7,8,8-trimethyl-4,7-methanobenzofuran-2-yl)-oxy]-1-propanamin (**3c**)

0.4 g 1 mmol) **1a** wurden in 20 ml Methanol gelöst, mit 0.5 g (5.1 mmol) Cyclohexanon versetzt, innerhalb einer Stunde wurden achtmal je 10 mg (2.1 mmol) Natriumborhydrid zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand zwischen Wasser und Ether verteilt und die wäßrige Phase noch zweimal mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Nach SC (50 g; CHCl_3 :MeOH:NH₃ = 300:5:1) erhielt man 0.39 g (0.82 mmol; 82% d.Th.) **3c** als farbloses Öl, $[\alpha]_D^{21} = +66.1^\circ$ ($c = 1.1$, CH_2Cl_2). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 8.28/7.73/7.51-7.35$ (3m; 6H, Ar-H), 6.86 (dd, $J_1 = 3$ Hz, $J_2 = 2.6$ Hz; 1H, Ar-H), 5.57 (dd, $J_1 = 2.4$ Hz, $J_2 = 1.9$ Hz; 1H, 2-H), 4.4–4.0 (m; 4H, 7a-H, $(\text{CH}_2)_2\text{CH-O}$, $\text{CH}_2\text{-O-Ar}$), 3.0 (m; 3H, $\text{CH}_2\text{-NH}$, 3a-H), 2.5 (m; 1H, N-CH), 2.1–1.00 (m; 18H, Aliphaten-H, NH), 0.88/0.84/0.75 (3s; 9H, 3 CH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 154.5/134.5$ (2s; 3Ar-C), 127.1/126.0/125.6/124.7/122.0/119.9 (6d; 6Ar-C), 108.4 (d; C-2), 104.7 (d; Ar-C), 89.2 (d; C-7a), 75.2 (d; O-CH- CH_2), 69.3 (t; $\text{CH}_2\text{-O-Ar}$), 56.6 (d; CHNH), 52.0 (s; C-7), 48.4 (s; C-8), 48.0 (t; CH_2NH), 47.3 (d; C-4), 39.9 (d; C-3a), 33.4 (t; 2 CH_2), 32.6 (t; C-3), 26.4 (t; C-6), 26.0 (t; CH_2), 24.8 (t; 2 CH_2), 20.6 (q; CH_3), 20.3 (t; C-5), 18.4/14.3 (2q; 2 CH_3); $\text{C}_{31}\text{H}_{43}\text{NO}_3$ (477.69); ber.: C 77.95, H 9.07, N 2.93; gef.: C 77.98, H 9.13, N 3.04.

[2R-2 α (R*), 3 $\alpha\alpha$, 4 α , 7 α , 7 $\alpha\alpha$)]-N-[2-(2,5-Dimethoxyphenyl)-2-[(octahydro-7,8,8-trimethyl-4,7-methanobenzofuran-2-yl)-oxy]-ethyl]-2-[(1,1-dimethylethoxy)-carbonyl]-amino]-acetamid (**3d**)

Variante A: Zu einer Lösung von 1.99 g (9.64 mmol) DCC in 20 ml wasserfreiem Dichlormethan wurden unter Rühren zuerst 1.69 g (9.67 mmol) BOC-Glycin (**7a**) und nach 10 min. eine Lösung von 3.3 g

(8.79 mmol) **1d** in 40 ml wasserfreiem Dichlormethan zugegeben. Nachdem mittels DC kein Edukt mehr nachweisbar war, wurde nach 30 min. der gebildete *DCH* abgenutscht, und die Lösung mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum auf 1/5 ihres Volumens eingeeengt. Die Lösung wurde mit PE auf das ursprüngliche Volumen verdünnt, 1 Stunde stehen gelassen und anschließend der gebildete Niederschlag von weiterem *DCH* abfiltriert. Das Filtrat wurde nach Zugabe von 2 Tropfen Triethylamin eingedampft und der Rückstand mittels SC (60 g; CH_2Cl_2 :E = 3:1) gereinigt. Man erhielt 4.5 g (8.44 mmol; 96% d.Th.) **10c** als farblose Kristalle, Fp. = 50–53 °C, $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +9.5^\circ$ ($c = 1$, CH_2Cl_2). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7.00\text{--}6.74$ (m; 3H, Ar-H), 6.25 (s; 1H, NHCOO), 5.47 (dd, $J_1 = 4.3$ Hz, $J_2 = 2.7$ Hz; 1H, 2-H), 5.02 (m; 2H, O-CH-Ar, NHCO), 4.05 (d, $J = 10$ Hz; 1H, 7a-H), 3.75 (m; 8H, 2OCH_3 , CH_2CO), 3.30 (m; 2H, CH_2NH), 3.1–2.75 (m; 1H, 3a-H), 1.95–1.00 (m; 16H, Aliphaten-H; darin 1.45 (s; 9H, $\text{COO}(\text{CH}_3)_3$), 0.91/0.88/0.71 (3s; 9H, 3CH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 169.54$ (s; NHCOO), 156.16 (s; CONH), 153.80/150.23/130.53 (3s; 3Ar-C), 113.15/111.69 (2d; 3Ar-C), 108.41 (d; C-2), 89.85 (d; C-7a), 79.70 [s; $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 71.03 (d; O-CH-Ar), 56.09/55.68 (2q; 2OCH_3), 52.18 (s; C-7), 48.56 (s; C-8), 47.54 (d; C-4), 44.57/43.67 (2t; 2CH_2), 40.21 (d; C-3a), 32.69 (t; C-3), 28.38 (q; $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 26.60 (t; C-6), 20.83 (q; CH_3), 20.71 (t; C-5), 18.67/14.56 (2q; 2CH_3); $\text{C}_{29}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_7$ (532.68); ber.: C 65.39, H 8.33, N 5.26; gef.: C 65.11, H 8.30, N 5.25.

Variante B: 1.2 g (3.2 mmol) **1d** wurden in 40 ml wasserfreiem Dichlormethan gelöst und unter Rühren bei RT portionsweise mit 0.94 g (3.2 mmol) 2-[[[1,1-Dimethylethoxy]-carbonyl]-amino]-essigsäure-1-benzotriazolylester (**7b**) versetzt. Nachdem mittels DC kein Edukt mehr nachweisbar war, wurde nach einer Stunde die Lösung eingedampft, der Rückstand zwischen Methylenchlorid und 5% iger Natronlauge verteilt und die organische Phase noch zweimal mit 5% iger Natronlauge und mit Wasser gewaschen. Die Lösung wurde über Natriumsulfat getrocknet, im Vakuum eingeeengt und der Rückstand mittels SC (40 g; CH_2Cl_2 :E = 2:1) gereinigt. Man erhielt 1.4 g (2.63 mmol; 82% d. Th.) **3d**, ident mit dem Produkt nach Variante A.

Variante C: Eine Lösung von 1 g (2.7 mmol) **1d** in 30 ml wasserfreiem THF wurde mit 0.73 g (2.7 mmol) 2-[[[1,1-Dimethylethoxy]-carbonyl]-amino]-essigsäure-2,5-dioxopyrrolidin-1-ylester (**7c**) versetzt und bei RT gerührt. Nach 15 Minuten war mittels DC kein Edukt mehr nachweisbar. Es wurde mit 30 ml Dichlormethan verdünnt, die organische Phase mit 5% iger Natronlauge und mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand lieferte nach SC (50 g; CH_2Cl_2 :E = 2:1) 1.2 g (2.3 mmol; 85% d.Th.) **3d**, ident mit dem Produkt nach Variante A.

[2R-(2 α (R*), 3 $\alpha\alpha$, 4 α , 7 α , 7 $\alpha\alpha$)]-N-(1-Methylethyl)-3-(1-naphthoxy)-2-[(octahydro-7,8,8-trimethyl-4,7-methanobenzofuran-2-yl)-oxy]-1-propanamin (**4a**)

Analog zu **3a** erhielt man aus 2.0 g (5.3 mmol) **2a** und 240 mg (5.3 mmol) NaBH_4 1.9 g (4.3 mmol; 81% d.Th.) **4a** als farbloses Öl, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +70^\circ$ ($c = 1$, CH_2Cl_2). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 8.26/7.8/7.53\text{--}7.30$ (3m; 6H, Ar-H), 6.81 (d, $J = 2.9$ Hz; 1H, Ar-H), 5.64 (d, $J = 1.7$ Hz; 1H, 2-H), 4.36 (d, $J = 10.8$ Hz; 1H, 7a-H), 4.31 (m; 1H, $(\text{CH}_2)_2\text{CH-O}$), 4.18 (d, $J = 7.2$ Hz; 2H, $\text{CH}_2\text{-O-Ar}$), 3.06–2.75 (m; 4H, $\text{CH}_2\text{-NH}$, CH-NH , 3a-H), 2.2–1.04 (m; 14H, Aliphaten-H; darin 1.1 (d, $J = 6$ Hz; 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.99/0.92/0.91 (3s; 9H, 3CH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 154.3/134.3$ (2s; 3Ar-C), 127.1/125.9/125.4/124.8/121.7/120.1 (6d; 6Ar-C), 108.6 (d; C-2), 104.7 (d; Ar-C), 89.5 (d; C-7a), 75.0 (d; O-CH- CH_2), 69.4 (t; $\text{CH}_2\text{-O-Ar}$), 51.8 (s; C-7), 49.1 (d; CHNH), 48.6 (s; C-8), 48.1 (t; CH_2NH), 47.3 (d; C-4), 40.0 (d; C-3a), 32.6 (t; C-3), 26.4 (t; C-6), 22.7/22.6/20.5 (3q; 3CH_3), 20.2 (t; C-5), 18.4/14.4 (2q; 2CH_3); $\text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{NO}_3$ (437.63); ber.: C 76.85, H 8.98, N 3.20; gef.: C 76.86, H 9.14, N 3.13.

[2R-(2 α (S*), 3 $\alpha\alpha$, 4 α , 7 α , 7 $\alpha\alpha$)]-2-Chlor-N-(1-methylethyl)- β -[(octahydro-7,8,8-trimethyl-4,7-methanobenzofuran-2-yl)-oxy]-benzolethanamin (**4b**)

Analog zu **3a** erhielt man aus 0.66 g (1.9 mmol) **1b** und 264 mg (7.0 mmol) NaBH_4 0.65 g (1.7 mmol; 89.5% d.Th.) **4b** als farblose Kristalle, Fp. = 72–74 °C, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +162.0^\circ$ ($c = 0.855$, CH_2Cl_2). $^1\text{H-NMR}$

(CDCl₃): δ = 7.47–7.09 (m; 4H, Ar–H), 5.20 (d, J = 2.9 Hz; 1H, Ar–CH–O), 5.15 (t, J = 2.9 Hz; 1H, 2-H), 4.33 (d, J = 10.3 Hz; 1H, 7a-H), 3.3–2.5 (m; 4H, CH₂–NH, 3a-H, CH–NH), 2.0–1.15 (m; 7H, Aliphaten-H), 1.08 (d, J = 6.3 Hz; 6H, CH(CH₃)₂), 1.01/0.92/0.90 (3s; 9H, 3CH₃); ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 138.5/132.4 (2s; C(Ph)-1, C(Ph)-2), 129.1/128.0/127.4/126.5 (4d; 4Ar–C), 106.3 (d; C-2), 89.3 (d; C-7a), 72.9 (d; O–CH–Ar), 52.1 (d; CH–NH), 52.0 (s; C-7), 48.4 (s; C-8), 47.1 (t; CH₂–NH), 46.6 (d; C-4), 39.9 (d; C-3a), 32.2 (t; C-3), 26.1 (t; C-6), 23.1/22.3/20.5 (3q; 3CH₃), 20.2 (t; C-5), 18.4/14.4 (2q; 2CH₃); C₂₃H₃₄ClNO₂ (391.98); ber.: C 70.48, H 8.74, N 3.57; gef.: C 70.46, H 8.80, N 3.57.

[2R-(2 α (S*), 3 $\alpha\alpha$, 4 α , 7 α , 7 $\alpha\alpha$)]-N-[2-2,5-Dimethoxyphenyl]-2-[(octahydro-7,8,8-trimethyl-4,7-methanobenzofuran-2-yl)-oxy]-ethyl]-2-[(1,1-dimethylethoxy)-carbonyl]-amino]acetamid (**4d**)

Variante A: Aus 1.81 g (8.77 mmol) DCC, 1.54 g (8.79 mmol) **7a** und 3 g (7.99 mmol) **2d** wurden analog zu **3d** 4 g (7.5 mmol; 94% d.Th.) **4d** erhalten: farblose Kristalle, Fp. = 62–64 °C, $[\alpha]_D^{23}$ = +113.4° (c = 1.03, CH₂Cl₂). ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 6.99–6.76 (m; 3H, Ar–H), 6.65 (s; 1H, NHCOO), 5.29 (m; 1H, 2-H), 5.08 (m; 2H, O–CH–Ar, NHCO), 4.38 (d, J = 9.6 Hz; 1H, 7a-H), 3.9–3.6 (m; 8H, 2OCH₃, CH₂CO), 3.4–2.8 (m; 3H, CH₂NH, 3a-H), 2.05–0.80 (m; 25H, Aliphaten-H; darin 1.45 (s; 9H, COO(CH₃)₃), 1.01 (s; 3H, CH₃), 0.92 (s; 6H, 2CH₃)); ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 168.55 (s; NHCOO), 155.28 (s; CONH), 155.33/150.41/128.63 (3s; 3Ar–C), 112.70/112.53/111.18 (3d; 3Ar–C), 106.74 (d; C-2), 89.34 (d; C-7a), 78.83 (s; C(CH₃)₃), 71.30 (d; O–CH–Ar), 55.37/54.94 (2q; 2OCH₃), 51.47 (s; C-7), 48.33 (s; C-8), 47.08 (d; C-4), 43.89 (t; 2CH₂), 39.71 (d; C-3a), 32.08 (t; C-3), 27.74 [q; C(CH₃)₃], 26.06 (t; C-6), 20.21 (q; CH₃), 19.94 (t; C-5), 18.20/14.20 (2q; 2CH₃); C₂₉H₄₄N₂O₇ (532.68); ber.: C 65.39, H 8.33, N 5.26; gef.: C 65.20, H 8.21, N 5.24.

Variante B: Aus 0.3 g (0.8 mmol) **2d** und 0.24 g (0.8 mmol) **7b** wurden analog zu **3d** 0.35 g (0.66 mmol; 83% d.Th.) **4d**, ident mit dem Produkt nach Variante A, erhalten.

Variante C: Aus 0.3 g (0.8 mmol) **2d** und 0.22 g (0.8 mmol) **7c** wurden analog zu **3d** 0.35 g (0.66 mmol; 83% d.Th.) **4d**, ident mit dem Produkt nach Variante A, erhalten.

(S)-1-[(1-Methylethyl)amino]-3-(1-naphthoxy)-2-propanol-hydrochlorid (**5a**·HCl)

1.0 g (2.29 mmol) **3a** 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 0.45 g (2.1 mmol; 92% d.Th.) **6** erhalten. Der Filtrerrückstand lieferte nach Umkristallisieren aus Methanol/Ether 0.62 g (2.1 mmol; 92% d.Th.) **5a**·HCl als farblose Kristalle, Fp. = 191–192 °C (MeOH/E), $[\alpha]_D^{21}$ = –14.8° (c = 1, H₂O). ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 9.48–8.48 (m; 2H, NH₂Cl), 8.22/7.81/7.60–7.4 (3m; 6H, Ar–H), 7.0 (d, J = 8 Hz; 1H, Ar–H), 6.06 (d, J = 4 Hz; 1H, OH), 4.43 (m; 1H, CH–OH), 4.17 (d, J = 4 Hz; 2H, CH₂–O–Ar, 3.45–3.05 (m; 3H, CH₂–NH₂Cl–CH), 1.31/1.26 (2d, J = 3 Hz; 6H, CH(CH₃)₂); C₁₆H₂₂ClNO₂ (295.81); ber.: C 64.97, H 7.50, N 4.73; gef.: C 65.11, H 7.54, N 4.68.

Aus 0.3 g (1.0 mmol) **5a**·HCl erhielt man nach Verteilen zwischen 2N-NaOH und E, Trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat und Eindampfen im Vakuum 0.26 g (1.0 mmol; 100% d.Th.) **5a** als farblose Kristalle, Fp. = 71–72 °C (Cyclohexan), $[\alpha]_D^{20}$ = –9.9° (c = 0.7, EtOH; Lit. [7]: $[\alpha]_D^{21}$ = –10.2° (c = 1.02, EtOH)). ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 8.25/7.80/7.58–7.3 (3m; 6H, Ar–H), 6.82 (d, J = 8 Hz; 1H, Ar–H), 4.32–4.08 (m; 3H, CH₂–O–Ar, CH–OH), 3.1–2.6 (m; 5H, CH₂–NH–CH, OH, NH), 1.10 (d, J = 7.2 Hz; 6H, CH(CH₃)₂); ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 154.5/134.9/134.6 (3s; 3Ar–C), 127.5/126.4/125.9/125.2/121.9/120.6/105.1 (7d, 7Ar–C), 70.9 (t; CH₂–O–Ar), 68.7 (d, HO–CH), 49.7 (t; CH₂NH), 49.0 (d; CHNH), 23.2/23.0 (2q; CH(CH₃)₂); C₁₆H₂₁NO₂ (259.35); ber.: C 74.10, H 8.16, N 5.40; gef.: C 74.16, H 8.24, N 5.44.

(R)-1-[(1-Methylethyl)amino]-3-(1-naphthoxy)-2-propanol-hydrochlorid (ent-**5a**·HCl)

Aus 1.5 g (3.4 mmol) **4a** erhielt man analog zu **5a**·HCl 0.65 g (3.1 mmol; 89% d.Th.) **6** und 0.95 g (3.2 mmol; 91% d.Th.) *ent*-**5a**·HCl als farblose Kristalle, Fp. = 192–194 °C (1-PrOH), $[\alpha]_D^{21} = +14.7^\circ$ ($c = 1$, H₂O). ¹H-NMR (DMSO-d₆): $\delta = 9.3/8.80$ (2s; 2H, NH₂Cl), 8.29/7.82/7.60–7.39 (3m; 6H, Ar–H), 6.99 (d, $J = 8$ Hz; 1H, Ar–H), 6.07 (d, $J = 5.2$ Hz; 1H, OH), 4.45 (m; 1H, CH–OH), 4.19 (d, $J = 4.8$ Hz; 2H, CH₂–O–Ar), 3.51–3.03 (m; 3H, CH₂–NH₂Cl–CH), 1.31/1.26 (2d, $J = 3$ Hz; 6H, CH(CH₃)₂); C₁₆H₂₂ClNO₂ (295.81); ber.: C 64.97, H 7.50, N 4.73; gef.: C 65.19, H 7.53, N 4.69.

Aus 0.6 g (2.0 mmol) *ent*-**5a**·HCl erhielt man analog zu **5a** 0.51 g (2.0 mmol; 100% d.Th.) *ent*-**5a** als farblose Kristalle, Fp. = 70–71 °C (Cyclohexan), $[\alpha]_D^{20} = +9.6^\circ$ ($c = 1$, EtOH; Lit. [7]: $[\alpha]_D^{20} = +10.6^\circ$ ($c = 1.02$, EtOH)). ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 8.24/7.80/7.53$ –7.31 (3m; 6H, Ar–H), 6.82 (d, $J = 8$ Hz; 1H, Ar–H), 4.32–4.08 (m; 3H, CH₂–O–Ar, CH–OH), 3.06–2.78 (m; 3H, CH₂–NH–CH), 2.64 (s; 2H, OH, NH), 1.12 (d, $J = 7.2$ Hz; 6H, CH(CH₃)₂); ¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = 154.5/134.6$ (2s; 3Ar–C), 127.5/126.4/125.9/125.2/121.9/120.6/105.1 (7d; 7Ar–C), 71.0 (t; CH₂–O–Ar), 68.6 (d; HO–CH), 49.8 (t; CH₂NH), 49.0 (d; CHNH), 23.1/23.0 (2q; CH(CH₃)₂); C₁₆H₂₁NO₂ (259.35); ber.: C 74.10, H 8.16, N 5.40; gef.: C 74.23, H 8.18, N 5.37.

(*R*)-2-Chlor- α -[(1-methylethyl)-amino]-methyl]-benzylmethanol (**5b**)

0.43 g (1.2 mmol) **3b** wurden in 20 ml eines 1:4 Gemisches aus Methanol und 2N Salzsäure gerührt, wobei der Umsatz mittels DC verfolgt wurde. Nachdem die Reaktion beendet war, wurde die wäßrige Phase mehrmals mit Methylenchlorid extrahiert und die organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Man erhielt 0.23 g (1.1 mmol; 91.6% d.Th.) **6**. Die wäßrige Phase wurde mit 5 ml 30% iger Natronlauge alkalisch gemacht mit Natriumchlorid gesättigt und mehrmals mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Dabei isolierte man 0.18 g (0.8 mmol; 66.7% d.Th.) **5b** als farblose Kristalle, Fp. = 83–85 °C, $[\alpha]_D^{20} = -97.3^\circ$ ($c = 1.724$, CH₂Cl₂). ¹H NMR (CDCl₃): $\delta = 7.9$ –7.7 (m; 1H, Ar–H), 7.6–7.3 (m; 3H, Ar–H), 5.2 (dd, $J_1 = 9.0$ Hz, $J_2 = 3.0$ Hz; 1H, Ph–CH–O), 3.3–2.4 (m; 5H, CH₂–NH, CH–NH, NH, OH), 1.01 (d, $J = 6.0$ Hz; 6H, 2CH₃); ¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = 140.5/131.4$ (2s; C(Ph)-1, C(Ph)-2), 128.9/127.9/127.2/126.6 (4d; 4Ar–C), 68.4 (d; O–CH–Ph), 52.5 (d; CH–NH), 48.2 (t; CH₂–NH), 22.7/22.5 (2q; 2CH₃); C₁₁H₁₆ClNO (213.71); ber.: C 61.82, H 7.55, N 6.55; gef.: C 61.84, H 7.46, N 6.50.

Nach Einleiten von trockenem Chlorwasserstoff in eine Lösung von 0.16 g (0.7 mmol) **5b** in wasserfreiem E, Absaugen, Waschen mit wasserfreiem E und Trocknen erhielt man 0.14 g (0.6 mmol; 85.7% d.Th.) **5b**·HCl als farblose Kristalle, Fp. = 192–193 °C, $[\alpha]_D^{20} = -64.9^\circ$ ($c = 0.740$, H₂O). ¹H-NMR (DMSO-d₆/CDCl₃): $\delta = 9.9$ –8.9 (m; 2H, NH₂Cl), 8.0–7.8 (m; 1H, Ar–H), 7.6–7.4 (m; 3H, Ar–H), 6.4 (s; 1H, OH), 5.2 (d, $J = 9.0$ Hz; 1H, Ph–CH–O), 3.6–2.7 (m; 3H, CH₂–NH₂Cl, CH–NH₂Cl), 1.46 (d, $J = 7.2$ Hz; 6H, CH(CH₃)₂); ¹³C-NMR (DMSO-d₆/CDCl₃): $\delta = 137.3/130.0$ (2s; C(Ph)-1, C(Ph)-2), 127.9/126.6/126.0 (3d; 4Ar–C), 64.6 (d; O–CH–Ph), 49.3 (d; CH–NH₂Cl), 48.8 (t; CH₂–NH₂Cl), 17.8/17.4 (2q; 2CH₃); C₁₁H₁₇Cl₂NO (250.17); ber.: C 52.81, H 6.85, N 5.60, Cl 28.34; gef.: C 53.05, H 6.93, N 5.51, Cl 28.00.

(*S*)-2-Chlor- α -[(1-methylethyl)-amino]-methyl]-benzylmethanol (*ent*-**5b**)

Aus 0.63 g (1.8 mmol) **4b** erhielt man analog zu **5b** 0.34 g (1.6 mmol; 88.9% d.Th.) **6** und 0.30 g (1.4 mmol; 77.8% d.Th.) *ent*-**5b** als farblose Kristalle, Fp. = 78–80 °C, $[\alpha]_D^{20} = +98.1^\circ$ ($c = 1.698$, CH₂Cl₂). ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 7.9$ –7.6 (m; 1H, Ar–H), 7.5–7.1 (m; 3H, Ar–H), 5.2 (dd, $J_1 = 9.0$ Hz, $J_2 = 3.0$ Hz; 1H, Ph–CH–O), 3.9–2.3 (m; 5H, CH₂–NH, CH–NH, NH, OH), 1.09/1.01 (2d, $J = 6.0$ Hz; 6H, CH(CH₃)₂); ¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = 140.5/131.6$ (2s; C(Ph)-1, C(Ph)-2), 129.0/128.1/127.2/126.8 (4d; 4Ar–C), 68.5 (d; O–CH–Ph), 52.5 (d; CH–NH), 48.3 (t; CH₂–NH), 23.0/22.8 (2q; 2CH₃); C₁₁H₁₆ClNO (213.71); ber.: C 61.82, H 7.55, N 6.55, Cl 16.59; gef.: C 61.94, H 7.47, N 6.31, Cl 16.33.

Aus 0.26 g (1.2 mmol) *ent*-**5b** erhielt man analog zu **5b**·HCl 0.24 g (1.0 mmol; 83.3% d.Th.) *ent*-**5b**·HCl als farblose Kristalle, Fp. = 191–193 °C, $[\alpha]_D^{20} = +65.2^\circ$ ($c = 1.508$, H₂O). ¹H-NMR

(*DMSO*- d_6 / $CDCl_3$): δ = 9.9–8.9 (m; 2H, NH_2Cl), 8.0–7.8 (m; 1H, Ar–H), 7.7–7.4 (m; 3H, Ar–H), 5.2 (dd, J_1 = 10.5 Hz, J_2 = 3.0 Hz; 1H, Ph–CH–O), 3.7–2.7 (m; 4H, CH_2-NH_2Cl , $CH-NH_2Cl$, OH), 1.40/1.39 (2d, J = 6.66 Hz; 6H, $CH(CH_3)_2$); ^{13}C -NMR (*DMSO*- d_6 / $CDCl_3$): δ = 137.3/130.0 (2s; C(Ph)-1, C(Ph)-2), 127.9/126.6/126.0 (3d; 4Ar–C), 64.6 (d; O–CH–Ph), 49.3 (d; $CH-NH_2Cl$), 48.8 (t; CH_2-NH_2Cl), 17.8/17.4 (2q; 2 CH_3); $C_{11}H_{17}Cl_2NO$ (250.17); ber.: C 52.81, H 6.85, N 5.60, Cl 28.34; gef.: C 52.53, H 6.69, N 5.52, Cl 28.25.

(*S*)-1-[(Cyclohexyl)-amino]-3-(1-naphthoxy)-2-propanol-hydrochlorid (**5c**·HCl)

Aus 0.2 g (0.42 mmol) **3c** erhielt man analog zu **5a**·HCl 0.075 g (0.36 mmol; 86% d.Th.) **6** und 0.115 g (0.34 mmol; 81% d.Th.) **5c**·HCl als farblose Kristalle, Fp. = 226–227 °C (MeOH/E), $[\alpha]_D^{23}$ = –11° (c = 0.6, H_2O). 1H -NMR (*DMSO*- d_6): δ = 8.9 (m; 2H, NH_2Cl), 8.28/7.9/7.59–7.38 (3m; 6H, Ar–H), 7.0 (d, J = 8 Hz; 1H, Ar–H), 6.03 (d, J = 4 Hz; 1H, OH), 4.41 (m; 1H, $CH-OH$), 4.17 (d, J = 4.4 Hz; 2H, CH_2-O-Ar), 3.56–3.0 (m; 3H, CH_2-NH_2Cl-CH), 2.1 (m; 2H, 2Cyclohexyl-H), 1.8 (m; 2H, 2Cyclohexyl-H), 1.63 (m; 1H, Cyclohexyl-H), 1.5–1.0 (m; 5H, 5Cyclohexyl-H); $C_{19}H_{26}ClNO_2$ (335.88); ber.: C 67.94, H 7.80, N 4.17; gef.: C 68.05, H 7.83, N 4.12.

(*R*)-2-Amino-*N*-[2-(2,5-dimethoxyphenyl)-2-hydroxyethyl]-acetamid-hydrochlorid (**5d**·HCl)

2.8 g (5.26 mmol) **3d** wurden in einem Gemisch aus 30 ml wasserfreiem E und 5 ml Methanol gelöst. Die Lösung wurde in ein 40 °C heißes Wasserbad gestellt, mit 5 ml etherischer Salzsäure versetzt und eine Minute gerührt. Das Wasserbad wurde entfernt und die Reaktionsmischung mit 150 ml wasserfreiem E verdünnt. Der gebildete Niederschlag wurde abgenutscht und mit Ether gewaschen. Aus den vereinigten organischen Phasen wurden nach nochmaligem Erhitzen, Waschen mit 2*N* Salzsäure, Trocknen über Natriumsulfat und Eindampfen 1.0 g (4.8 mmol; 91% d.Th.) **6** erhalten. Der Niederschlag lieferte nach dem Umkristallisieren aus MeOH/E 0.7 g (2.4 mmol; 46% d.Th.) **5d**·HCl als farblose Kristalle, Fp. = 173–174 °C (MeOH/E), $[\alpha]_D^{23}$ = –20.2° (c = 0.7, H_2O). 1H -NMR (*DMSO*- d_6): δ = 8.56 (t; 1H, $NHCO$), 8.32 (s; 3H, NH_3Cl), 7.10–6.72 (m; 3H, Ar–H), 5.52 (d; 1H, OH), 4.85 (t; 1H, Ar–CH–OH), 3.78/3.72 (2s; 6H, 2 OCH_3), 3.85–3.05 (m; 4H, 2 CH_2); $C_{12}H_{19}ClN_2O_4$ (290.75); ber.: C 49.57, H 6.59, N 9.63; gef.: C 49.57, H 6.57, N 9.52.

(*S*)-2-Amino-*N*-[2-(2,5-dimethoxyphenyl)-2-hydroxyethyl]-acetamid-hydrochlorid (*ent*-**5d**·HCl)

Aus 1.6 g (3 mmol) **4d** erhielt man analog zu **5d**·HCl 0.6 g (2.86 mmol; 95% d.Th.) **6** und nach dem Umkristallisieren aus MeOH/E 0.4 g (1.38 mmol; 46% d.Th.) *ent*-**5d**·HCl als farblose Kristalle, Fp. = 173–174 °C (MeOH/E), $[\alpha]_D^{23}$ = +20.0° (c = 1, H_2O). 1H -NMR (*DMSO*- d_6): δ = 8.54 (t; 1H, $NHCO$), 8.29 (s; 3H, NH_3Cl), 7.08–6.75 (m; 3H, Ar–H), 5.50 (d; 1H, OH), 4.85 (t; 1H, Ar–CH–OH), 3.78/3.72 (2s; 6H, 2 OCH_3), 3.85–3.05 (m; 4H, 2 CH_2); $C_{12}H_{19}ClN_2O_4$ (290.75); ber.: C 49.57, H 6.59, N 9.63; gef.: C 49.59, H 6.66, N 9.49.

Literatur

- [1] Noe C. R., Knollmüller M., Gärtner P., Fleischhacker W., Katikarides E. (1995) *Monatsh Chem.* **126**
- [2] Die Bestimmung erfolgte mittels HPLC nach Rückführung in die N–BOC–O–MBE-Derivate (Siehe auch 2. Mitt.).
- [3] Anderson G. W., McGregor A. C. (1957) *J. Am. Chem. Soc.* **79**: 6180
- [4] Zertova M., Prochazka Z., Barth T., Slaninova J., Skopkova J., Blaha I., Lebl M. (1991) *Collect. Czech. Commun.* **56**: 1761
- [5] Anderson G. W., Zimmerman J. E., Callahan F. M. (1964) *J. Am. Chem. Soc.* **86**: 1839
- [6] Noe C. R. (1982) *Chem. Ber.* **115**: 1591
- [7] Howe R. (1966) *Nature* **210**: 1336

Received October 28, 1994. Accepted November 7, 1994