

Aminoalkohole, 1. Mitt.: Ein Verfahren zur Synthese enantiomerenreiner 1,2-Aminoalkohole mit *erythro*-Konfiguration

Christian R. Noe^{1,*,}, Max Knollmüller^{2,**}, Georg Göstl² und Peter Gärtner^{1,**}**

¹ Christian-Doppler-Laboratorium für Chirale Verbindungen: Chemische Synthese,
Getreidemarkt 9, A-1060 Wien, Österreich

² Institut für Organische Chemie, Technische Universität Wien,
Getreidemarkt 9, A-1060 Wien, Österreich

Amino-Alcohols, I: A Method for the Synthesis of Enantiomerically Pure 1,2-Aminoalcohols with *erythro*-Configuration

Summary. The synthesis of both enantiomers of norephedrine and norisoephedrine is described to present a method for the preparation of enantiomerically pure branched 1,2-aminoalcohols. In a one pot reaction enantiomerically pure cyanohydrins bearing an acetal protective group are subjected to Grignard-reaction followed by addition of lithium aluminum hydride. After deprotection the target compounds are obtained.

Keywords. 1,2-Amino-alcohols; Enantiomerically pure; *erythro*-Configuration.

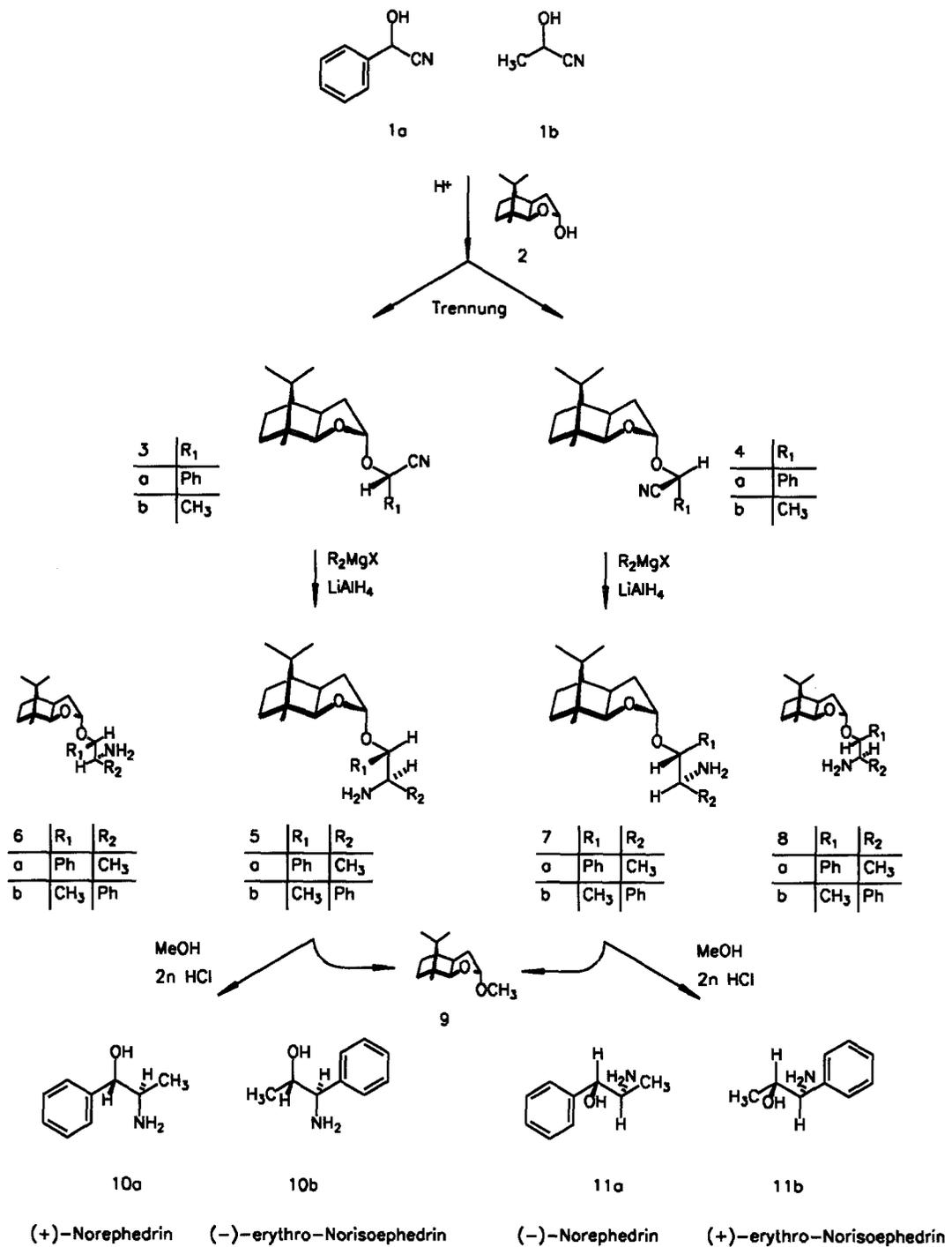
Einleitung

Eine Reihe von Naturstoffen und pharmazeutischen Wirkstoffen, z. B. Ephedrin oder Isoephedrin, entsprechen dem Strukturtyp der verzweigten 1,2-Aminoalkohole, wobei sowohl *erythro*- als auch *threo*-Anordnungen an den benachbarten Chiralitätszentren auftreten. Aufbauend auf Ergebnissen, welche bei der Reduktion von acetalisch geschützten α -Hydroxyketonen erhalten wurden [1], haben wir ein Verfahren entwickelt, welches es ermöglicht, *erythro*-1,2-Aminoalkohole enantiomerenrein herzustellen [2].

Ergebnisse und Diskussion

Aus enantiomerenreinen, enantiomer stark angereicherten bzw. razemischen Cyanhydrinen **1** werden mit Hilfe der enantiomerenreinen Hilfsgruppe *MBE*-OH **2** [3] die entsprechenden enantiomerenreinen *O*-*MBE*-Derivate **3** bzw. **4** hergestellt [4, 5]. Diese werden in einer Eintopfreaktion zunächst mit einem Grignardreagens

** Dr. Paul Löw-Beer zum 80. Geburtstag gewidmet



Schema 1. Synthese der 1,2-Aminoalkohole

zu den Imin-Magnesiumsalzen umgesetzt, welche anschließend durch Zugabe von Lithiumaluminiumhydrid zum Reaktionsgemisch zu den *MBE*-geschützten *erythro*-Alkoholen **5** bzw. **7** reduziert werden. Durch Abspaltung der Schutzgruppe werden schließlich die Zielverbindungen **10** und **11** erhalten (Schema 1).

Die in geringem Umfang als Nebenprodukt gebildeten *threo*-Diastereomere **6** bzw. **8** lassen sich chromatographisch von den Hauptprodukten **5** bzw. **7** abtrennen. Ebenso gut kann zunächst die *MBE*-Schutzgruppe durch saure Methanolyse abgespalten und der erhaltene 1,2-Aminoalkohol **10** bzw. **11** oder sein Hydrochlorid durch Kristallisation vom *threo*-Diastereomer befreit werden.

Die abgespaltene Schutzgruppe kann durch Rühren in Acetonitril-2*n* Salzsäure leicht in ihrer dimeren Form (*MBE*)₂O rückgewonnen und wieder eingesetzt werden [6].

Die in der vorliegenden Arbeit diskutierten Beispiele Mandelsäurenitril **1 a** und Milchsäurenitril **1 b** demonstrieren einen wesentlichen Vorteil der Anwendung der enantiomerenreinen *MBE*-Schutzgruppe: die Unabhängigkeit von der Enantiomerenreinheit des eingesetzten Cyanhydrins. Nur relativ wenige Cyanhydrine, vor allem aromatische wie **1 a**, sind derzeit durch enzymatische [7] oder chemische [8] Katalyse in ausreichender Enantiomerenreinheit zugänglich. In der Regel führt die asymmetrische Katalyse zu mehr oder minder stark enantiomer angereicherten Produkten. Durch den Umsatz mit *MBE*-OH wird bei diesem Verfahren nicht nur der für die weitere Reduktion ohnedies erforderliche Schutz der Hydroxylgruppe erreicht, sondern es werden überdies im Fall von nicht enantiomerenreinen Edukten Diastereomergemische **3/4** erhalten, welche sich leicht durch Kristallisation bzw. durch einfache Vakuum-Flash-Chromatographie [9] trennen lassen.

Während des gesamten Syntheseverlaufes erlaubt der *MBE*-Rest eine einfache Kontrolle der Konfiguration aller stereogenen Zentren mittels NMR-Spektroskopie bzw. Dünnschichtchromatographie [10]. Es konnte auf diese Weise auch festgestellt werden, daß bei der Grignard-Reduktions-Sequenz keine Razemisierung auftritt.

Erst kürzlich sind Arbeiten erschienen, in welchen ebenfalls ausgehend von enantiomerenreinen O-geschützten Cyanhydrinen oder α -Hydroxyketonen *erythro*-1,2-Aminoalkohole erhalten werden [11]. Da in diesen Arbeiten achirale O-Schutzgruppen verwendet werden, ist die Enantiomerenreinheit der Endprodukte durch die Reinheit der eingesetzten Cyanhydrine bzw. α -Hydroxyketone beschränkt.

Der die Stereoselektivität der Reaktionssequenz bestimmende Schritt ist ein Chelat-kontrollierter Hydridangriff, wobei die Chelat-Kontrolle nicht primär durch die Verwendung von Lewis-sauren Reagentien, sondern durch das bei der vorgelegerten Grignard-Reaktion gebildete Imin-Magnesium-Salz erreicht wird. Das Magnesiumatom komplexiert mit dem benachbarten Sauerstoff und fixiert so eine Konformation, bei welcher durch einen Hydridangriff von der weniger behinderten Seite selektiv das *erythro*-Reduktionsprodukt gebildet wird (Abb. 1).

Die bei der Reduktion erhaltenen Selektivitäten sind in Tabelle 1 zusammengefaßt. Dabei fällt auf, daß die Reduktion der aus den *BB*-Typ- bzw. *BB'*-Typ-

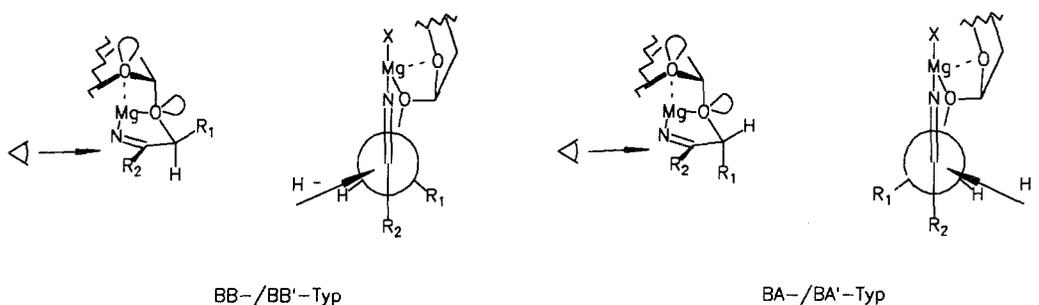


Abb. 1. Chelatkomplexe während des Hydridangriffs für **3** bzw. **4**

Tabelle 1. Selektivität bei der Reduktion

Ausgangs- produkt	Endprodukte <i>erythro</i> : <i>threo</i>		Verhältnis <i>erythro</i> : <i>threo</i>
3 a	5 a	6 a	7.7 : 1
3 b	5 b	6 b	7.7 : 1
4 a	7 a	8 a	5.1 : 1
4 b	7 b	8 b	5.2 : 1

[12] Cyanhydrinen **3** erhaltenen Imin-Magnesiumsalze deutlich selektiver verläuft, als jene der BA-Typ- bzw BA'-Typ- [12] Diastereomere **4**, was auf einen zusätzlichen stereodifferenzierenden Effekt durch die acetalische Schutzgruppe schließen läßt.

Nimmt man an, daß eines der freien Elektronenpaare des nicht zyklischen acetalischen Sauerstoffes im Sinne eines *exo*-anomeren Effektes in einer *n*- σ^* -Interaktion engagiert ist, während das zweite mit dem Magnesium komplexiert, so liegt im Falle von **3** die acetalische Schutzgruppe auf derselben Seite wie der die 1,2-Induktion steuernde raumerfüllende Rest, während er bei **4** auf der entgegengesetzten Seite liegt und so die Selektivität der Reduktion verringert. Eine weitere Koordination des Magnesiums mit dem Ring-Sauerstoff würde diese Konformationen zusätzlich stabilisieren.

Experimenteller Teil

Allgemeine Angaben: Siehe Lit. [5]. Die Angaben zur Chromatographie beziehen sich auf die verwendete Menge an Kieselgel (feinst) pro g Substanz und das Eluens. Die Diastereomerenüberschüsse wurden mittels ^1H - bzw. ^{13}C -NMR bestimmt. Verwendete Abkürzungen: *MBE* = [3aR-(2 α ,3 $\alpha\alpha$,4 β ,7 β ,7 $\alpha\alpha$)]-Octahydro-7,8,8-trimethyl-4,7-methanobenzofuran-2-yl, VFC = Vakuum-Flash-Chromatographie [9].

Synthese der O-MBE-geschützten Cyanhydrine **3** bzw. **4**. Allgemeine Vorschrift

Eine Lösung von 25 mmol **2**, 50 mmol rac. **1** und 250 mg 4-Methylbenzolsulfonsäure in 40 ml wasserfreiem Dichlormethan wurde 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung extrahiert, die organische Phase getrocknet und eingedampft. Das Gemisch der Diastereomere wurde durch VFC getrennt.

Für raz. α -Hydroxybenzolacetonitril (**1 a**): VFC (30 g, Petrolether: Ether = 20 : 1. Es wurden 35.7% **3 a** und 25.2% **4 a** erhalten.

[2S-(2 α (R*),3 $\alpha\alpha$,4 β ,7 β ,7 $\alpha\alpha$)]-*a*-[(Octahydro-7,8,8-trimethyl-4,7-methanobenzofuran-2-yl)oxy]benzolacetonitril (**3 a**)

Farblose Kristalle, Schmp. 104.5–106 °C (aus Methanol/Triethylamin = 10 : 1), $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -138.4^\circ$ ($c = 1.01$ in Dichlormethan). IR (KBr): 2990/2960/2930/2900 (C–H), 1095/1025/1015 cm^{-1} (C–O). ^1H -NMR (CDCl_3): $\delta = 7.54\text{--}7.14$ (m, 5H, Aromaten-H), 5.52–5.42 (m, 2H, O–CH–O, O–CH–CN), 3.86 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H, 7 a-H), 2.31–1.03 (m, 8H, Aliphaten-H), 1.01/0.98/0.81 (3s, 9H, 3CH₃). ^{13}C -NMR (CDCl_3): $\delta = 133.9/129.3/128.7/127.2$ (Aromaten-C), 117.5 (s, CN), 103.4 (d, C-2), 92.1 (d, C-7 a), 65.3 (d, CH–CN), 48.4 (d, C-4), 47.7 (s, C-7), 46.9 (s, C-8), 45.5 (d, C-3 a), 38.4 (t, C-3), 32.2 (t, C-6), 28.7 (t, C-5), 22.8/20.3 (2q, 2CH₃), 11.4 (q, 7-CH₃). C₂₀H₂₅NO₂ (311.428). Ber. C 77.14, H 8.09, N 4.50; gef. C 76.89, H 8.17, N 4.41.

[2S-(2a(S),3aa,4β,7β,7aa)]-α-[(Octahydro-7,8,8-trimethyl-4,7-methanobenzofuran-2-yl)oxy]benzolonitril (4a)*

Farblose Kristalle, Schmp. 92–94 °C (aus Methanol/Triethylamin = 10 : 1), $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -120.4^{\circ}$ ($c = 1.0$ in Dichlormethan). IR (KBr): 2960/2940/2910 (C–H), 1095/1025/1015 cm^{-1} (C–O). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7.51-7.19$ (m, 5H, Aromaten-H), 5.34 (s, 1H, O–CH–CN), 5.22–5.12 (m, 1H, O–CH–O), 4.14 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, 7a-H), 2.44–1.06 (m, 8H, Aliphaten-H), 1.03/0.93/0.81 (3s, 9H, 3CH₃). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 133.9/129.3/128.8/127.2$ (Aromaten-C), 118.3 (s, CN), 104.8 (d, C-2), 92.0 (d, C-7a), 65.9 (d, CH–CN), 48.3 (d, C-4), 47.6 (s, C-7), 46.9 (s, C-8), 45.5 (d, C-3a), 38.6 (t, C-3), 32.1 (t, C-6), 28.7 (t, C-5), 22.7/20.3 (2q, 2CH₃), 11.2 (q, 7-CH₃). C₂₀H₂₅NO₂ (311.428). Ber. C 77.14, H 8.09, N 4.50; gef. C 77.05, H 8.19, N 4.31.

Für raz. 2-Hydroxypropannitril (**1b**): VFC (60 g, Petrolether : Ether = 10 : 1). Es wurden 53% **3b** und 38% **4b** erhalten.

[2S-(2a(R),3aa,4β,7β,7aa)]-2-[(Octahydro-7,8,8-trimethyl-4,7-methanobenzofuran-2-yl)oxy]propannitril (3b)*

Farbloses Öl, Sdp. 90 °C (0.01 mbar), $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -200.9^{\circ}$ ($c = 0.326$ in Dichlormethan). IR (KBr): 2940 (C–H), 1040/1010/990 cm^{-1} (C–O). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 5.32$ (t, $J = 2$ Hz, 1H, O–CH–O), 4.53 (q, $J = 7$ Hz, 1H, CH–CH₃), 3.81 (d, $J = 7$ Hz, 1H, 7a-H), 2.4–1.1 [m, 11H, Aliphaten-H, darin 1.52 (d, $J = 7$ Hz, 3H, CH–CH₃)], 0.97/0.95/0.81 (3s, 9H, 3CH₃). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 118.95$ (s, CN), 103.2 (d, C-2), 91.7 (d, C-7a), 58.7 (d, CH–CN), 48.3 (d, C-4), 47.5 (s, C-7), 46.8 (s, C-8), 45.4 (d, C-3a), 38.2 (t, C-3), 32.1 (t, C-6), 28.6 (t, C-5), 22.6/20.2 (2q, 2CH₃), 19.6 (q, CH–CH₃), 11.3 (q, 7-CH₃). C₁₆H₂₄O₂ (248.4). Ber. C 72.25, H 9.30, N 5.62; gef. C 72.36, H 9.42, N 5.65.

[2S-(2a(S),3aa,4β,7β,7aa)]-2-[(Octahydro-7,8,8-trimethyl-4,7-methanobenzofuran-2-yl)oxy]propannitril (4b)*

Farblose Kristalle, Schmp. 72 °C (aus Petrolether/Ether), $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -97.3^{\circ}$ ($c = 0.188$ in Dichlormethan). IR (KBr): 2950 (C–H), 1040/1010/990 cm^{-1} (C–O). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 5.20$ (t, $J = 2$ Hz, 1H, O–CH–O), 4.30 (q, $J = 7$ Hz, 1H, CH–CH₃), 4.09 (d, $J = 7$ Hz, 1H, 7a-H), 2.4–1.2 [m, 11H, Aliphaten-H, darin 1.52 (d, $J = 7$ Hz, 3H, CH–CH₃)], 1.00/0.94/0.87 (3s, 9H, 3CH₃). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 120.0$ (s, CN), 105.5 (d, C-2), 91.8 (d, C-7a), 60.4 (d, CH–CN), 48.4 (d, C-4), 47.6 (s, C-7), 46.9 (s, C-8), 45.6 (d, C-3a), 38.8 (t, C-3), 32.1 (t, C-6), 28.7 (t, C-5), 22.7/20.3 (2q, 2CH₃), 19.9 (q, CH–CH₃), 11.2 (q, 7-CH₃). C₁₆H₂₄O₂ (248.4). Ber. C 72.25, H 9.30, N 5.62; gef. C 72.40, H 9.37, N 5.77.

Synthese der O-MBE-geschützten verzweigten 1,2-Aminoalkohole 5 bzw. 7. Allgemeine Vorschrift

Unter Stickstoff wurde zu 38 mmol Magnesiumspänen in 30 ml wasserfreiem Ether eine Lösung von 38 mmol Jodmethan (für **3**) bzw. 38 mmol Brombenzol (für **4**) in 20 ml wasserfreiem Ether getropft. Das Reaktionsgemisch wurde nach 30 min Rückfluß auf 0 °C gekühlt und eine Lösung von 25 mmol **3** bzw. **4** in 70 ml wasserfreiem Ether zugetropft. Nach 2 h Rühren bei Raumtemperatur wurde auf –50 °C abgekühlt und 38 mmol Lithiumaluminiumhydrid zugegeben. Nun wurde 15 h gerührt, wobei die Temperatur von –50 °C auf +10 °C anstieg. Nach Zugabe von 50 ml 30% Natronlauge unter Eiskühlung wurde die wäßrige Phase abgetrennt und viermal mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet und eingedampft (Rohausbeute). Das Gemisch wurde, soweit angegeben, säulenchromatographisch (SC) gereinigt. Die diastereomeren Verunreinigungen von **5** bzw. **7** sind **6** bzw. **8**.

Für **3a**: Rohausbeute: 97.2% **5a** (de = 77%), durch SC (120 g, Chloroform : Methanol : wäbr. Ammoniak = 200 : 10 : 1) wurden 32% **5a** (de > 99%) und 47% **5a** (de = 60%) erhalten.

[2S-(2a(aS,βR*),3aa,4β,7β,7aa)]-α-Methyl-β-[(octahydro-7,8,8-trimethyl-4,7-methanobenzofuran-2-yl)oxy]benzolethanamin (5a)*

Farbloses Öl, nicht destillierbar, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -52.1^\circ$ ($c = 1.17$ in Dichlormethan). IR (KBr): 2950/2920 (C–H), 1095/1070/1020/1000 cm^{-1} (C–O). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7.30$ (s, 5H, Aromaten-H), 5.27 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H, O–CH–O), 4.20 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H, Ph–CH–O), 3.37 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H, 7a-H), 3.11 (qui, $J = 6.6$ Hz, 1H, CH–NH₂), 2.32–1.13 (m, 10H, 8-Aliphaten-H, NH₂), 1.04 [d, $J = 6.6$ Hz, 3H, CH(NH₂)–CH₃], 0.90/0.75 (2s, 9H, 3CH₃). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 140.7/127.3/127.0/126.6$ (Aromaten-C), 105.0 (d, C-2), 90.8 (d, C-7a), 83.3 (d, O–CH–Ph), 50.9 (d, CH–NH₂), 48.2 (d, C-4), 46.9 (s, C-7), 46.5 (s, C-8), 45.6 (d, C-3a), 38.4 (t, C-3), 32.0 (t, C-6), 28.5 (t, C-5), 22.5/20.1 (2q, 2CH₃), 18.9 [q, CH(NH₂)–CH₃], 10.9 (q, 7-CH₃). C₂₁H₃₁NO₂ (329.487). Ber. C 76.55, H 9.48, N 4.25, gef. C 76.56, H 9.51, N 4.23.

[2S-(2a(aR,βR*),3aa,4β,7β,7aa)]-α-Methyl-β-[(octahydro-7,8,8-trimethyl-4,7-methanobenzofuran-2-yl)oxy]benzolethanamin (6a)*

Aus Gemisch: $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 139.0/127.3/127.0/126.6$ (Aromaten-C), 102.8 (d, C-2), 90.8 (d, C-7a), 81.0 (d, O–CH–Ph), 51.1 (d, CH–NH₂), 48.2 (d, C-4), 46.9 (s, C-7), 46.5 (s, C-8), 45.6 (d, C-3a), 38.4 (t, C-3), 32.0 (t, C-6), 28.5 (t, C-5), 22.5/20.1 (2q, 2CH₃), 18.9 [q, CH(NH₂)–CH₃], 10.9 (q, 7-CH₃).

Für **4a**: Rohausbeute: 93% **7a** (de = 67%).

[2S-(2a(aR,βS*),3aa,4β,7β,7aa)]-α-Methyl-β-[(octahydro-7,8,8-trimethyl-4,7-methanobenzofuran-2-yl)oxy]benzolethanamin (7a)*

Farbloses Öl, nicht destillierbar, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -63.4^\circ$ ($c = 1.98^\circ$ in Dichlormethan) IR (KBr): 2950/2910/2890/2870 (C–H), 1090/1070/1020/1000 cm^{-1} (C–O). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7.28$ (s, 5H, Aromaten-H), 4.92 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H, O–CH–O), 4.41 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H, O–CH–Ph), 3.94 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H, 7a-H), 3.04 (qui, $J = 5.8$ Hz, 1H, CH–NH₂), 2.51–1.12 (m, 10H, 8-Aliphaten-H, NH₂), 1.03 [d, $J = 6.6$ Hz, 3H, CH(NH₂)–CH₃], 0.99/0.8/0.78 (3s, 9H, 3CH₃). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 139.8/127.6/127.5/127.0$ (Aromaten-C), 101.7 (d, C-2, **7a**), 101.5 (d, C-2, **8a**), 90.8 (d, C-7a), 82.2 (d, O–CH–Ph, **8a**), 81.5 (d, O–CH–Ph, **7a**), 51.9 (d, CH–NH₂, **8a**), 51.5 (d, CH–NH₂, **7a**), 48.3 (d, C-4), 47.3 (s, C-7), 46.5 (s, C-8), 45.8 (d, C-3a), 38.2 (t, C-3), 32.2 (t, C-6), 28.6 (t, C-5), 22.5/20.0 (2q, 2CH₃), 18.9 [q, CH(NH₂)–CH₃], 11.1 (q, 7-CH₃). C₂₁H₃₁NO₂ (329.487). Ber. C 76.55, H 9.48, N 4.25; gef. C 76.51, H 9.34, N 4.09.

Für **3b**: Rohausbeute: 99.7% **5b** (de = 77%), durch SC (40 g, zuerst Dichlormethan: Triethylamin = 100:1, später Chloroform/Methanol/wäßr. Ammoniak = 200:10:1) wurden 82% **5b** (de = 85%) und 13% **5b** (de = 33%) erhalten.

[2S-(2a(aS,βR*),3aa,4β,7β,7aa)]-α-[1-[(Octahydro-7,8,8-trimethyl-4,7-methanobenzofuran-2-yl)oxy]ethyl]benzolethanamin (5b)*

Farbloses Öl, nicht destillierbar, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -83.8^\circ$ ($c = 1.61^\circ$ in Dichlormethan). IR (KBr): 2950/2930/2900 (C–H), 1090/1070/1020/1000/955 cm^{-1} (C–O). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7.41$ –7.15 (m, 5H, Aromaten-H), 5.19 (t, $J = 2.7$ Hz, 0.077H, O–CH–O, **6b**), 5.07 (t, $J = 2.7$ Hz, 0.923H, O–CH–O, **5b**), 4.01–3.64 (m, 3H, 7a-H, O–CH–CH₃, CH–NH₂), 2.42–1.13 (m, 10H, 8Aliphaten-H, NH₂), 1.06 (d, $J = 6.3$ Hz, 2.77H, O–CH–CH₃, **5b**), 1.03 (d, $J = 6.3$ Hz, 0.23H, O–CH–CH₃, **6b**), 0.96/0.94/0.79 (3s, 9H, 3CH₃). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 142.7/127.4/126.7/126.2$ (Aromaten-C), 106.6 (d, C-2, **6b**), 104.2 (d, C-2, **5b**), 90.4 (d, C-7a), 79.1 (d, O–CH–CH₃, **6b**), 76.6 (d, O–CH–CH₃, **5b**), 61.8 (d, CH–NH₂, **6b**), 58.5 (d, CH–NH₂, **5b**), 48.0 (d, C-4), 47.0 (s, C-7), 46.4 (s, C-8), 45.6 (d, C-3a), 38.4 (t, C-3), 32.0 (t, C-6), 28.5 (t, C-5), 22.5/20.0 (2q, 2CH₃), 18.9 (q, O–CH–CH₃, **6b**), 16.0 (q, O–CH–CH₃, **5b**), 11.2 (q, 7-CH₃). C₂₁H₃₁NO₂ (329.487). Ber. C 76.55, H 9.48, N 4.25; gef. C 76.38, H 9.46, N 4.14.

Für **4b**: Rohausbeute: 99% **7b** (de = 68%). Für die Elementaranalyse wurden mittels SC (6 g, Dichlormethan: Triethylamin = 100:1) 61% **7b** (de = 89%) und 37% **7b** (de = 33%) erhalten.

[2*S*-(2*α*(*αR*^{*},*βS*^{*}),3*αα*,4*β*,7*β*,7*αα*)]-*α*-[1-[*(*Octahydro-7,8,8-trimethyl-4,7-methanobenzofuran-2-yl)*oxy*]ethyl]benzolmethanamin (**7b**)

Farbloses Öl, nicht destillierbar, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -91.4^{\circ}$ ($c = 2.04^{\circ}$ in Dichlormethan). IR (KBr): 2960/2930/2900 (C–H), 1090/1070/1020/1000/960 cm^{-1} (C–O). ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 7.44-7.15$ (m, 5H, Aromaten-H), 5.25–5.12 (m, 1H, O–CH–O), 4.00–3.67 (m, 2H, 7*a*-H, O–CH–CH₃), 3.30 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, CH–NH₂), 2.30–1.08 (m, 10H, 8Alpiphaten-H, NH₂), 1.03 (d, $J = 6.3$ Hz, O–CH–CH₃), 0.93/0.90/0.77 (3s, 9H, 3CH₃). ¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = 143.1/127.1/126.6/125.8$ (Aromaten-C), 101.1 (d, C-2, **7b**), 100.3 (d, C-2, **8b**), 89.6 (d, C-7*a*), 74.0 (d, O–CH–CH₃, **7b**), 73.6 (d, O–CH–CH₃, **8b**), 60.6 (d, CH–NH₂, **8b**), 59.4 (d, CH–NH₂, **7b**), 47.6 (d, C-4), 46.5 (s, C-7), 46.0 (s, C-8), 45.3 (d, C-3*a*), 38.0 (t, C-3), 31.5 (t, C-6), 28.1 (t, C-5), 22.1/19.7 (2q, 2CH₃), 15.2 (q, O–CH–CH₃, **8b**), 13.5 (q, O–CH–CH₃, **7b**), 10.7 (q, 7-CH₃). C₂₁H₃₁NO₂ (329.487). Ber. C 76.55, H 9.48, N 4.25; gef. C 76.37, H 9.47, N 4.29.

Methanolyse der O-MBE-geschützten 1,2-Aminoalkohole 5 bzw. 7; Abspaltung der Schutzgruppe

6 mmol **5** bzw. **7** (Reinheit wie oben beschrieben) wurden in 10 ml Methanol gelöst und mit 30 ml 2*N* Salzsäure 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dreimal mit Ether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen getrocknet und eingedampft. Ausbeute: 97% d.Th.: **9**; ident mit Produkt nach Lit. [3]. Die wäßrige Phase wurde mit 30%iger Natronlauge alkalisch gestellt, mit Natriumchlorid gesättigt und erschöpfend mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet und eingedampft.

Die Hydrochloride wurden mittels ethanolischer Salzsäure in Ethanol durch Zugabe von wasserfreiem Ether gefällt.

Für **5a** (de >99%). Ausbeute: 90% **10a-Hydrochlorid** ([*S*-(*R*^{*},*S*^{*})]-*α*-(1-Aminoethyl)benzolmethanol-hydrochlorid; [(+)-Norephedrin-hydrochlorid]) (de >99%, ee >99%). $[\alpha]_{\text{D}}^{27} = +33.2^{\circ}$ ($c = 1.2$ in Wasser). Lit. [13]: $[\alpha]_{\text{D}}^{27} = +33.4^{\circ}$ ($c = 7$ in Wasser).

Für **7a** (de = 67%): Ausbeute: 96% **11a-Hydrochlorid** ([*R*-(*R*^{*},*S*^{*})]-*α*-(1-Aminoethyl)benzolmethanol-hydrochlorid; [(–)-Norephedrin-hydrochlorid]) (de = 69%, ee >99%). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -34.7^{\circ}$ ($c = 0.95$ in Wasser). Lit. [14]: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -33.0^{\circ}$ ($c = 5$ in Wasser) [(–)-Norephedrin-hydrochlorid]. $[\alpha]_{\text{D}} = -42.9^{\circ}$ ($c = 1.8$ in Wasser) [(–)-Norpseudoephedrin-hydrochlorid].

Für **5b** (de = 85%): Ausbeute: 86% **10b** (de = 85%, ee >99%). Durch Kristallisation aus Petrolether: Ether = 1:1 konnten 66% **10b** (de >99%, ee >99%) erhalten werden. Ausbeute (Hydrochlorid): quant. **10b-Hydrochlorid** ([*R*-(*R*^{*},*S*^{*})]-*β*-Amino-*α*-methylbenzolethanol-hydrochlorid; [(–)-*erythro*-Norisoephedrin-hydrochlorid]) (de >99%, ee >99%). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -11.0^{\circ}$ ($c = 0.918$ in Wasser), Schmp. 179–181 °C. Lit. [15]: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -11.0^{\circ}$ ($c = 0.9$ in Wasser), Schmp. 181–181.5 °C.

Für **7b** (de = 68%): Ausbeute: 86% **11b-Hydrochlorid** (de = 68%, ee >99%). Das Hydrochlorid wurde aus Ether:Ethanol = 5:1 umkristallisiert, wodurch 32% d.Th. **11b-Hydrochlorid** ([*S*-(*R*^{*},*S*^{*})]-*β*-Amino-*α*-methylbenzolethanol-hydrochlorid; [(+)-*erythro*-Norisoephedrin-hydrochlorid]) (de >99%, ee >99%) erhalten wurden. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +11.0^{\circ}$ ($c = 1$ in Wasser), Schmp. 180–181 °C. Lit. [15]: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +11.0^{\circ}$ ($c = 1$ in Wasser), Schmp. 179–180 °C.

Rückgewinnung der Schutzgruppe als (MBE)₂O

Eine Lösung von 20 g (95.1 mmol) **9** in 50 ml Acetonitril und 150 ml 2*n* Salzsäure wird 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Das ausgefallene (MBE)₂O wird abgesaugt, mit Acetonitril gewaschen und getrocknet. Man erhält 15 g (40.0 mmol; 84.2% d.Th.) (MBE)₂O; ident mit Produkt nach Lit. [3].

Literatur und Bemerkungen

- [1] (a) Noe C. R., Knollmüller M., Kürner H., Steinbauer G. (1990) Öst. Pat. 390789, 25. 6. 1990 (Prior. 3. 11. 88, AT 2071/88); (b) Noe C. R., Knollmüller M., Kürner H. (1989) Eur. Pat. 0162235, 18. 1. 1989 (Prior. 4. 4. 84, AT 1136/84)

- [2] Noe C. R., Knollmüller M., Göstl G., Gärtner P. (1989) Öst. Pat. Anm. 958/89, 21. 4. 1989; (b) Noe C. R., Fleischhacker W., Gärtner P., Katikarides E. (1989) Arch. Pharm. Weinheim **322**: 171; (c) Noe C. R., Knollmüller M., Ettmayer P., Gärtner P., Letschnig M. (1990) Öst. Chem. Z. **91**: 36
- [3] Noe C. R., Knollmüller M., Steinbauer G., Jangg E., Völlenkne H. (1988) Chem. Ber. **121**: 1231. Das Reagens kann auch in seiner „dimeren“ Form $(MBE)_2O$ eingesetzt werden
- [4] Noe C. R. (1985) US. Patent 4,497,960, 5. 2. 1985 (Prior. 18. 12. 1981, AT 5453/88)
- [5] Noe C. R. (1982) Chem. Ber. **115**: 1591
- [6] Dungler K. (1988) Dissertation. TU-Wien
- [7] (a) Becker W., Freund H., Pfeil E. (1965) Angew. Chem. **77**: 1139; (b) Brussee J., Jansen A. C. A., Kühn A. (1984) Vortrag, 8th Int. Symp. of Med. Chem., Uppsala; (c) Effenberger F., Ziegler T., Forster S. (1987) Angew. Chem. Int. Ed. **26**: 458; (d) Becker W., Pfeil E. (1966) J. Amer. Chem. Soc. **88**: 4299
- [8] (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
- [9] Als Vakuum-Flash-Chromatographie bezeichnen wir eine von uns ausgearbeitete Technik, bei der ein Substanzgemisch über eine mit Kieselgel gefüllte Glassinternutsche durch chargenweises Aufgeben von Laufmittel und Anlegen von Wasserstrahlvakuum getrennt wird, wobei in der Regel die Fraktionsgröße in ml der eingesetzten Menge an Kieselgel in g entspricht. Die Vorteile der Methode sind die hohe Belastbarkeit (g Kieselgel : g Substanz = 5 : 1 bis 20 : 1), der geringe Zeitaufwand (für Mengen bis zu 10 g ca. eine halbe Stunde) und die kurzen Verweilzeiten auf der Nutsche, die es ermöglichen auch relativ instabile Verbindungen zu trennen
- [10] Bei üblicherweise durchgeführten 90 MHz-¹H-NMR Routineaufnahmen liegt die Nachweisgrenze für das jeweils im Unterschuß vorliegende Diastereomer bei 1–3%; Ecker G., Fleischhacker W., Noe C. R. (1989) Sci. Pharm. **57**: 171
- [11] (a) Jackson W. R., Jacobs H. A., Matthews B. R., Jayatilake G. S., Watson K. G. (1990) Tetrahedron Lett. **31**: 1447; (b) Brussee J., Dofferhoff F., Kruse C. G., van der Gen A. (1990) Tetrahedron **46**: 1653; (c) Brussee J., van Benthem R. A. T. M., Kruse C. G., van der Gen A. (1990) Tetrahedron Asym. **1**: 163
- [12] Zur Bezeichnung AA-Typ bzw. BB-Typ siehe: Noe C. R., Knollmüller M., Göstl G., Oberhauser B., Völlenkne H. (1987) Angew. Chem. **99**: 467. Für Systeme, in denen zwei gleichartige Liganden b bzw. pl auftreten, wird jeweils der kleinere Ligand mit b' bzw. pl' bezeichnet und ihm die niedrigere Priorität eingeräumt. Für das jeweilige Chiralitätszentrum ergibt sich dann für die Fälle b, b', H bzw. pl, pl', H in Analogie zur b, pl, H-Regel die Typenbezeichnung A' bzw. B'
- [13] Nagai W. N., Kanao S. (1929) Justus Liebigs Ann. Chem. **470**: 157
- [14] Fles D., Markovac-Prpic A. (1957) Croat. Chem. Acta **29**: 183
- [15] Prelog V., Mutak S. (1983) Helv. Chim. Acta **66**: 2274

Eingegangen 30. Juli 1990. Angenommen 5. September 1990