

Arch. Pharm. (Weinheim) 316, 193–201 (1983)

4-(2-Amino-2-methylpropyl)phenole durch Fluoridionen-katalysierte Kondensation von 4-Hydroxybenzylalkoholen mit 2-Nitropropan*)

Bernd Renger

HOECHST AG, D-6230 Frankfurt/Main 80

Eingegangen am 10. September 1981

4-Hydroxybenzylalkohole **1** lassen sich unter Fluoridionenkatalyse mit 2-Nitropropan zu den 4-(2-Methyl-2-nitropropyl)phenolen **2** kondensieren. Methylierung der phenolischen Hydroxylgruppe liefert die Methylether **7**. Durch katalytische Hydrierung erhält man aus **2** und **7** die Amine **8**, die als Bausteine zur Synthese β -sympathomimetisch wirksamer Verbindungen eingesetzt werden können.

4-(2-Amino-2-methylpropyl)phenols by Fluoride Ion Catalysed Reaction of 4-Hydroxybenzyl Alcohols with 2-Nitropropane

The 4-hydroxybenzyl alcohols **1** can be converted into the 4-(2-methyl-2-nitropropyl)phenols **2** by a fluoride ion catalysed reaction with 2-nitropropane. Methylation of the phenolic hydroxy group yields the methyl ethers **7**. The nitro compounds **2** and **7** can be converted to the amines **8** by catalytic hydrogenation. The amines **8** are building blocks in the synthesis of new β -sympathomimetic compounds.

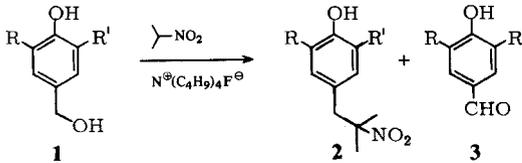
Über die Verwendung von 4-(2-Amino-2-methylpropyl)phenol (**8a**) als Aminkomponente in der aliphatischen Seitenkette β -sympathomimetisch wirksamer Verbindungen wird mehrmals berichtet¹⁻³). Analoge ringsubstituierte Verbindungen sind bisher nicht eingesetzt worden, möglicherweise weil eine einfache, allgemeine Darstellungsmethode für diese Substanzklasse nicht bekannt war: Die einzige für **8a** beschriebene Synthese⁴) erfolgt umständlich über das in einer $S_{RN}1$ -Reaktion aus 4-Nitrobenzylchlorid und 2-Nitropropan hergestellte 4-Nitro-(2-methyl-2-nitropropyl)benzol. Die Methylether **8g** und **8i**, als Bausteine blutzuckersenkender und plättchenaggregationshemmender Substanzen beschrieben, werden aus den entsprechenden Benzaldehyden in Ausbeuten unter 10 % erhalten⁵).

Für 4-Hydroxybenzylalkohol, bzw. für 3.5-Di-tert.-butyl-4-hydroxybenzylalkohol sind basenkatalysierte Kondensationsreaktionen mit 2-Nitropropan beschrieben^{6,7}). Bei Verwendung geeigneter Deprotonierungsmittel sollten sich so weitere 4-(2-Methyl-2-nitropropyl)-phenole herstellen lassen. Durch deren katalytische Hydrierung wären die gewünschten Amine **8** einfacher und in besseren Ausbeuten zugänglich.

*) Herrn Prof. Dr. Klaus Weissermel zu seinem 60. Geburtstag.

Darstellung von 4-(2-Methyl-2-nitropropyl)phenolen

Tetrabutylammoniumfluorid, das als Deprotonierungskatalysator für $S_{RN}1$ -Reaktionen und *Michael*-Additionen von 2-Nitropropan bereits verwendet wurde⁸⁾, erwies sich als geeigneter Katalysator. Überraschenderweise konnte auf die Entfernung des im Laufe der Reaktion gebildeten Wassers verzichtet werden und statt des Tetrabutylammoniumfluorids das preisgünstige System Tetrabutylammoniumchlorid/Kaliumfluorid-dihydrat⁹⁾ eingesetzt werden. Die 4-(2-Methyl-2-nitropropyl)-phenole **2** konnten so in guten Ausbeuten hergestellt werden (Tab. 1).



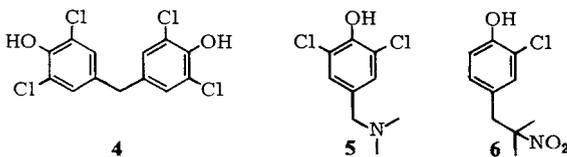
Tab. 1: Kondensation von 2-Nitropropan mit 4-Hydroxybenzylalkoholen

Alkohol 1	R	R'	Ausb. 2 (%)		Ausb. 3 (%)	
			spektr.*	isoliert**	spektr.*	isoliert**
a	H	H	75	71	10	8
b	CH ₃	CH ₃	96	88	—	—
c	OCH ₃	H	86	74	9	6
d	OCH ₃	OCH ₃	90	75	—	—
e	Cl	Cl	30	26	20	15

* ¹H-NMR-Integration des Rohproduktes ** umkristallisiertes, analysenreines Produkt.

Im Fall der Methoxy- und Chlorverbindungen **2d** und **2e** zeigen Vergleichsansätze die Überlegenheit der Fluoridionenkatalyse gegenüber der Verwendung von Tripropylamin⁶⁾ bzw. NaOH/Alkohol⁷⁾, während im Fall der unsubstituierten Nitroverbindung **2a** nicht die mit Tripropylamin beschriebene Ausbeute (97 %⁶⁾) erreicht wurde. Die Aldehyde **3a, d** und **e** entstehen über eine zur C-Alkylierung konkurrierende O-Alkylierung der Nitrogruppe mit anschließendem Zerfall des gebildeten Nitronsäureesters.

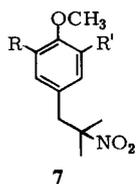
Die schon bei seiner Darstellung störende Tendenz des Dichlorbenzylalkohols **1e** zur Selbstkondensation erniedrigte die Ausbeute bei der Umsetzung mit Nitropropan erheblich, fast die Hälfte der Ausgangsverbindung reagierte zum Diphenylmethanderivat **4**. Die als Ausweg getestete Kondensation der Dimethylaminomethylverbindung **5** mit 2-Nitropropan verlief – wie auch die bekannte Darstellung von **2a** aus 4-(N,N-Dimethylaminomethyl)phenol¹⁰⁾ – nur mit geringer Ausbeute.



Folgereaktionen

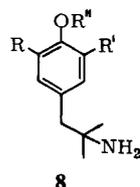
Durch Chlorierung der Nitroverbindung **2a** mit tert.-Butylhypochlorit war die Dichlorverbindung **2e** jedoch in guten Ausbeuten zugänglich. Bei Verwendung äquimolarer Mengen der Reaktanden konnte dazu das Monochlorderivat **6** in nahezu quantitativer Ausbeute erhalten werden.

Die Umsetzung der Phenole **2a-e** und **6** zu den interessanten Methoxy-Verbindungen **7a-f** gelang mit Dimethylsulfat in einem Zweiphasensystem mühelos:



7	R	R'	Ausb. (%)
a	H	H	74
b	CH ₃	CH ₃	90
c	OCH ₃	H	74
d	OCH ₃	OCH ₃	84
e	Cl	Cl	86
f	Cl	H	93

Analog zu entsprechenden – aus 2-Hydroxybenzylalkoholen mit Nitropropan darstellbaren – 2-Methoxy- und 2-Hydroxy-Verbindungen¹¹⁾ lassen sich die Nitroverbindungen **2**, **6** und **7** durch katalytische Hydrierung mit Raney-Nickel/H₂ leicht in die Amine **8** überführen, die so auf einem einfachen, bequemen Weg zugänglich geworden sind.



8	R	R'	R''
a	H	H	H
b	CH ₃	CH ₃	H
c	OCH ₃	H	H
d	OCH ₃	OCH ₃	H
e	Cl	H	H
f	Cl	Cl	H
g	H	H	CH ₃
h	CH ₃	CH ₃	CH ₃
i	OCH ₃	H	CH ₃
k	OCH ₃	OCH ₃	CH ₃
l	Cl	H	CH ₃
m	Cl	Cl	CH ₃

Experimenteller Teil

Schmp.: Apparatur der Fa. Büchi, uncorr. – *SC*: Säulendurchmesser 3 cm, Träger Kieselgel S (Riedel deHaen). *DC*: Kieselgel 60-F254-Platten (Fa. Merck). *¹H-NMR-Spektren*: Varian T-60,60 MHz; TMS inn. Stand. – *Elementaranalysen*: Analytische Abteilung der HOECHST AG. Analysen und ¹H-NMR-Daten sind in Tab. 2 zusammengefaßt.

4-Hydroxybenzylalkohole **1b** und **1d**, Benzylamin **5**

3,5-Dimethyl-4-hydroxybenzylalkohol (**1b**), Schmp. 103° (Lit.¹²): 105°) und 3,5-Dimethoxy-4-hydroxybenzylalkohol (**1d**), Schmp.: 114° (Lit.¹³): 115°) wurden durch Umsetzung der Phenole mit Formalin in alkalischer Lösung dargestellt. 3,5-Dichlor-4-hydroxy-N,N-dimethylbenzylamin (**5**), Schmp. 185° (Lit.¹⁴): 184–185°) wurde durch Mannichreaktion des Phenols mit Formalin und wäßriger Dimethylaminlösung erhalten.

3,5-Dichlor-4-hydroxybenzylalkohol (**1e**)

Eine Lösung von 163 g (1 mol) 2,6-Dichlorphenol, 44 g (1,1 mol) NaOH und 100 ml (1,3 mol) 37proz. Formalinlösung wurden unter N₂-Atmosphäre 8 d bei 70° gerührt, wobei die Reaktion verfolgt wurde (Laufmittel: Methylenchlorid, Rf **1e** ~ 0,1, Rf **4** ~ 0,5). Nach Neutralisieren mit 67 ml Eisessig wurden Wasser und unumgesetztes Phenol (61 g = 37,4 %) im Rotationsverdampfer abdestilliert. Der ölige Rückstand wurde unter Zusatz von 10 g Kieselgur aus 300 ml Toluol kristallisiert. Man erhielt 71,7 g rohes **1e**, in der Mutterlauge blieben 53 g **4** zurück. Zur Reinigung wurde das Rohprodukt durch 200 g Kieselgel filtriert: Elution mit Methylenchlorid lieferte weitere 28,3 g **4**, danach wurde durch Auswaschen mit Methylenchlorid/Essigsäuremethylester 1 : 1 der gewünschte Alkohol **1e** erhalten.

81,3 g (48,1 %) 3,3',5,5'-Tetrachlor-4,4'-dihydroxydiphenylmethan (**4**) Schmp. 194° (Cyclohexan), Lit.¹⁵): 184–185°), 41,1 g (21,3 %) **1e**, Schmp. 77°.

Kondensation mit 2-Nitropropan – Allgemeine Arbeitsvorschrift

0,1 mol des Benzylalkohols wurden mit 2 g Kaliumfluorid-dihydrat und 1 g Tetrabutylammoniumchlorid in 100 ml Nitropropan unter N₂ und Rühren 30 h am Rückfluß erhitzt. Die braunen Lösungen wurden vom Salz abfiltriert, im Rotationsverdampfer eingeeengt, mit 200 ml Methylenchlorid aufgenommen und zweimal mit je 50 ml Wasser ausgeschüttelt. Nach Trocknen und Einengen blieben die Rohprodukte als Feststoffe zurück.

4-(2-Methyl-2-nitropropyl)phenol (**2a**): Aus 12,4 g (0,1 mol) **1a** 17,6 g Rohprodukt, das in 200 ml Diisopropylether/Essigsäureethylester (3 : 1) aufgenommen und mit 20 g Kieselgel ausgerührt wurde. Nach Abfiltrieren des Ungelösten und Einengen 15,4 g eines 7,5 : 1 Gemisches (¹H-NMR-Integration) von **2a** und 4-Hydroxybenzaldehyd (**3a**). Umkristallisation (Wasser/Dioxan, 5 : 1, 1000 ml) lieferte 13,8 g (71 %) **2a**, Schmp. 113° (Lit.¹⁷): 113–114°). Aus der Mutterlauge konnten durch Einengen 0,98 g (8 %) **3a**, Schmp. 106° (Lit.¹⁶): 106°) isoliert werden.

2,6-Dimethyl-4-(2-methyl-2-nitropropyl)phenol (**2b**): Aus 15,2 g (0,1 mol) **1b** 22,2 g Rohprodukt, laut DC und ¹H-NMR ausschließlich **2b**. Nach Filtration über 200 g Kieselgel (Laufmittel: Methylenchlorid) und Umkristallisation aus Cyclohexan 19,8 g (88 %) farblose Kristalle, Schmp. 74°.

2-Methoxy-4-(2-methyl-2-nitropropyl)phenol (**2c**): Ein 0,1 mol Ansatz mit 15,4 g **1c** lieferte 21,4 g kristallines Rohprodukt, laut ¹H-NMR-Integration **2c** und Vanillin (**3c**) im Verhältnis 10 : 1. Das Rohprodukt wurde in Toluol gelöst, durch 50 g Kieselgel filtriert, die Lösung eingeeengt und der Rückstand aus Diisopropylether/Cyclohexan (1 : 3, 200 ml) umkristallisiert. 16,6 g (74 %) derbe Kristalle von **2c**, Schmp. 76°. Aus der Mutterlauge konnten durch Bisulfitaddition 0,9 g (6 %) **3c** Schmp. 80° (Lit.¹⁷): 83°) isoliert werden.

2,6-Dimethoxy-4-(2-methyl-2-nitropropyl)phenol (**2d**): a) 18,4 g (0,1 mol) **1d** lieferten 24,7 g semikristallines Rohprodukt, laut ¹H-NMR-Integration ein 10 : 1 Gemisch aus **2d** und **1d**. Nach

Chromatographie (Kieselgel, Laufmittel Methylenchlorid) und Kristallisation aus Diisopropylether 19,22 g farblose Kristalle (75 %), Schmp. 58°.

b) Analoge Umsetzung mit 7,15 g (0,05 mol) Tripropylamin als Kondensationskatalysator⁶⁾ lieferte laut ¹H-NMR-Analyse nach 24 h Sieden nur 37 % **2d** neben unumgesetztem **1d**.

c) 36,8 g (0,02 mol) **1d**, 31 g (0,34 mol) 2-Nitropropan und 8 g (0,2 mol) NaOH wurden 36 h in Isobutylalkohol am Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen wurde 2mal mit je 50 ml Wasser ausgeschüttelt, die Isobutylalkoholphase eingengt, der ölige Rückstand in 200 ml Toluol aufgenommen, nochmals mit 50 ml Wasser ausgeschüttelt, getrocknet, eingengt und der Rückstand, laut ¹H-NMR-spektroskopischer Analyse überwiegend **2d** und **1d** (3 : 2), chromatographiert (Kieselgel, Laufmittel Methylenchlorid). Einengen der Fraktionen lieferte 31 g (61 %) gelbe Kristalle, Schmp. 52°, anschließende Umkristallisation aus Diisopropylether 27,6 g (54 %) reines **2d**.

2,6-Dichlor-4-(2-methyl-2-nitropropyl)phenol (2e): a) Aus 19,3 g **1e** 23,4 g kristallines Rohprodukt, laut ¹H-NMR-Integration ein Gemisch von **2e**, **3e** und **4** (2 : 3 : 5). Das Rohprodukt wurde in 300 ml Toluol aufgenommen, mit 30 g Kieselgel gerührt, abgesaugt und eingengt. Der Rückstand wurde mit 300 ml Wasser versetzt, mit dem 3,1 g roher **3,5-Dichlor-4-hydroxybenzyldehyd (3c)** abdestilliert werden konnten. Nach Umkristallisation 2,86 g (15 %) **3e**, Schmp. 153° (Toluol, Lit.¹⁸⁾: 156°). Der Destillationsrückstand wurde chromatographiert (Kieselgel, Laufmittel Methylenchlorid) und die Fraktionen mit dem schneller laufenden **2e** eingengt: 6,83 g (26 %) farblose Kristalle, Schmp.: 97°.

b) Analoge Umsetzung mit 7,15 g (0,05 mol) Tripropylamin als Kondensationskatalysator⁶⁾ lieferte nach 24 h Erhitzen am Rückfluß laut ¹H-NMR- und DC-Analyse nur Spuren **2e**.

c) Analoge Umsetzung mit dem Amin **5** (22,0 g, 0,1 mol) ergab nach 48 h Reaktion 21,3 g Rohprodukt, laut DC überwiegend Ausgangsmaterial **5**. Es wurde in 200 ml Essigsäureethylester aufgenommen, 2mal mit 2N-HCl, dann mit Wasser und Natriumhydrogencarbonatlösung ausgeschüttelt. Trocknen und Entfernen des Lösungsmittels im Rotationsverdampfer lieferte 5,2 g öliges Rohprodukt (**2,6-Dichlorphenol, 3e** und **2e**). Nach Umkristallisation aus Cyclohexan/Diisopropylether (2 : 1) 3,1 g (12 %) **2e**.

Chlorierung von **2a** zum Monochlorderivat **6** und zur Dichlorverbindung **2e**

2-Chlor-4-(2-methyl-2-nitropropyl)phenol (6): Zu einer Suspension von 9,5 g (0,05 mol) **2a** in 60 ml Tetrachlormethan wurde unter Rühren eine Lösung von 5,4 g (0,05 mol) tert.-Butylhypochlorit¹⁹⁾ in 20 ml Tetrachlormethan getropft. Die auf ca. 60° erwärmte Lösung wurde noch 1 h am Rückfluß erhitzt und dann das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer abdestilliert. Es blieben 10,5 g (92 %) ¹H-NMR-spektroskopisch reines **6** zurück. Nach Umkristallisation (Cyclohexan/Diisopropylether 3 : 1) 8,4 g (73 %) farblose Kristalle, Schmp. 76,5–77°.

2,6-Dichlor-4-(2-methyl-2-nitropropyl)phenol (2e): Entsprechende Umsetzung mit 10,8 g (0,1 mol) tert.-Butylhypochlorit und 3 h Erhitzen zum Rückfluß lieferte – nach zweimaligem Umkristallisieren des Rohproduktes (11,4 g) aus Cyclohexan – 8,9 g (76 %) **2e**, Schmp. 97°.

Umsetzung der Phenole **2a–2e** und **6** zu den Methylethern **7a–7f**, Allgemeine Arbeitsvorschrift²⁰⁾

0,01 mol des Phenols, gelöst in 30 ml Methylenchlorid, wurden mit 0,2 g Tetrabutylammoniumhydroxid und 1,2 g 50proz. Natronlauge 10 min gerührt. Zu der stockigen Lösung wurden 1,6 g (0,02 mol) Dimethylsulfat gegeben und noch weitere 5 h gerührt. Nach Ausschütteln der organischen Phase mit Wasser (2 mal je 50 ml, Trocknen und Einengen im Rotationsverdampfer) blieben Rohprodukte zurück, die durch Umkristallisation leicht gereinigt werden konnten.

Tab. 2: Elementaranalysen und ¹H-NMR-spektroskopische Daten der Verbindungen **1e**, **2b–e**, **7a–f** sowie **8a–m**

Produkt	Summenformel (Molmasse)	Ber.:	Analyse			¹ H-NMR-Daten δ (ppm) ([D ₆]DMSO, TMS intern)
		Gef.:	H	N	Cl	
		C				
1e	C ₇ H ₆ Cl ₂ O ₂ (193,03)	43,6	3,1	–	36,7	4,20 (s, CH ₂), 7,12 (s, arom. H)
		43,6	3,2	–	35,7	
2b	C ₁₂ H ₁₇ NO ₃ (223,28)	64,6	7,7	6,3	–	1,52 [s, C(CH ₃) ₂], 2,15 (s, CH ₃) 3,0 (s, CH ₂), 7,05 (s, arom. H), 8,10 (s, OH)
		64,4	7,7	6,2	–	
2c	C ₁₁ H ₁₅ NO ₄ (225,25)	58,7	6,7	6,2	–	1,55 [s, C(CH ₃) ₂], 3,10 (s, CH ₂) 3,75 (s, OCH ₃), 6,35–6,8 (ABM-System, arom. H), 8,6 (s, OH)
		58,7	6,8	6,2	–	
2d	C ₁₂ H ₁₇ NO ₅ (255,28)	56,5	6,7	5,5	–	1,55 [s, C(CH ₃) ₂], 3,10 (s, CH ₂) 3,70 (s, OCH ₃), 6,32 (s, arom. H), 8,2 (s, OH)
		56,3	6,8	5,5	–	
2e	C ₁₀ H ₁₁ Cl ₂ NO ₃ (264,11)	45,5	4,2	–	26,9	1,55 [s, C(CH ₃) ₂], 3,15 (s, CH ₂), 7,10 (s, arom. H)
		45,5	4,1	–	27,2	
6	C ₁₀ H ₁₂ ClNO ₃ (229,67)	52,3	5,3	6,1	15,4	1,50 [s, C(CH ₃) ₂], 3,08 (s, CH ₂) 6,8–7,1 (ABM-System, arom. H), 10,1 (s, OH)
		52,2	5,3	6,0	15,5	
7a	C ₁₁ H ₁₅ NO ₃ (209,25)	63,1	7,2	6,7	–	1,50 [s, C(CH ₃) ₂], 3,10 (s, CH ₂) 3,72 (s, OCH ₃) _m 6,7–7,1 (AB-System, arom. H)
		63,1	7,4	6,7	–	
7b	C ₁₃ H ₁₉ NO ₃ (237,30)	65,8	8,1	5,9	–	1,55 [s, C(CH ₃) ₂], 2,20 (s, CH ₃) 3,08 (s, CH ₂), 3,65 (s, OCH ₃), 6,7 (s, arom. H)
		65,7	8,1	5,9	–	
7c	C ₁₂ H ₁₇ NO ₄ (239,28)	60,2	7,2	5,9	–	1,55 [s, C(CH ₃) ₂], 3,10 (s, CH ₂), 3,78 (s, OCH ₃), 6,50–7,0 (ABM-System, arom. H)
		60,1	7,2	5,9	–	
7d	C ₁₃ H ₁₉ NO ₅ (269,30)	58,0	7,1	5,2	–	1,58 [s, C(CH ₃) ₂], 3,15 (s, CH ₂) 3,68 (s, OCH ₃), 3,75 (s, OCH ₃), 7,4 (s, arom. H)
		58,0	7,2	5,2	–	
7e	C ₁₁ H ₁₃ Cl ₂ NO ₃ (278,14)	47,5	4,7	5,0	–	1,58 [s, C(CH ₃) ₂], 3,10 (s, CH ₂), 3,85 (s, OCH ₃), 7,20 (s, arom. H)
		47,6	4,6	5,0	–	
7f	C ₁₁ H ₁₄ ClNO ₃ (243,69)	54,2	5,8	5,8	–	1,55 [s, CH ₃) ₂], 3,08 (s, CH ₂), 3,82 (s, OCH ₃), 7,0–7,3 (ABM-System, arom. H)
		53,9	5,9	5,7	–	

Tab. 2: Fortsetzung

Produkt	Summenformel (Molmasse)	Ber.: Gef.: C	Analyse			¹ H-NMR-Daten δ (ppm) ([D ₆]DMSO, TMS intern)
			H	N	Cl	
8b	C ₁₂ H ₁₉ NO (193,29)	74,6 74,0	9,9 9,7	7,3 7,3	–	0,96 [s, C(CH ₃) ₂], 2,15 (s, CH ₃), 2,40 (s, CH ₂) 6,70 (s, arom. H)
8c	C ₁₁ H ₁₇ NO ₂ (195,26)	67,7 67,6	8,8 8,7	7,2 7,1	–	1,00 [s, C(CH ₃) ₂], 2,50 (s, CH ₂) 3,80 (s, OCH ₃) 6,4–6,8 (ABMSystem, arom. H)
8d	C ₁₂ H ₁₉ NO ₃ (225,29)	64,0 64,0	8,5 8,5	6,2 6,2	–	1,02 [s, C(CH ₃) ₂], 2,50 (s, CH ₂), 3,75 (s, OCH ₃) 6,40 (s, arom. H)
8e	C ₁₀ H ₁₄ ClNO (198,68)	60,2 60,0	7,1 6,8	7,0 7,1	17,8 17,6	1,07 [s, C(CH ₃) ₂], 1,57 (s, CH ₂) 6,85–7,2 (ABM-System, arom. H)
8f	C ₁₀ H ₁₃ Cl ₂ NO (234,13)	51,3 51,2	6,0 5,5	6,0 6,0	30,3 30,9	1,28 [s, C(CH ₃) ₂], 2,80 (s, CH ₂), 7,20 (s, arom. H)* ¹
8h · HCl	C ₁₃ H ₂₂ ClNO (243,78)	64,1 64,1	9,1 8,9	5,8 5,7	14,5 14,3	1,25 [s, C(CH ₃) ₂], 2,20 (s, CH ₃), 2,80 (s, CH ₂), 3,68 (s, OCH ₃), 6,90 (s, arom. H), 8,3 (br. s, NH ₃ [⊕])
8k · HCl	C ₁₃ H ₂₂ ClNO ₃ (275,78)	56,6 56,3	8,0 8,0	5,1 5,0	12,9 12,7	1,30 [s, C(CH ₃) ₂], 2,86 (s, CH ₂) 3,7 (s, OCH ₃) 3,8 (s, 2 x OCH ₃) 6,6 (s, arom. H) 8,2 (br. s, NH ₃ [⊕])
8l · HCl	C ₁₁ H ₁₇ Cl ₂ NO (250,17)	52,8 52,6	6,9 6,5	5,6 5,4	28,3 28,2	1,20 [s, C(CH ₃) ₂], 2,90 (s, CH ₂), 3,85 (s, OCH ₃) 7,1–7,4 (AMX-System, arom. H) 8,15 (br. s, NH ₃ [⊕])
8m · HCl	C ₁₁ H ₁₆ Cl ₃ NO (284,62)	46,4 46,2	5,7 5,5	4,9 4,8	37,4 37,3	1,30 [s, C(CH ₃) ₂], 2,95 (s, CH ₂), 3,85 (s, OCH ₃), 7,42 (s, arom. H) 8,15 (br. s, NH ₃ [⊕])

*): unter Zusatz von Trifluoressigsäure

4-Methoxy-(2-methyl-2-nitropropyl)benzol (**7a**): Aus 1,95 g (0,01 mol) **2a** 2,03 g (97 %) dc-reines **7a**. Nach Umkristallisation aus Petrolether (40–80°) 1,56 g (74 %) farblose Kristalle, Schmp. 35°.

3,5-Dimethyl-4-methoxy(2-methyl-2-nitropropyl)benzol (**7b**): Aus 3,2 g (14,3 mmol) **2b** 3,08 g (90 %) farblose Nadeln, Schmp. 45° (Petrolether 40–80°).

3,4-Dimethoxy-(2-methyl-2-nitropropyl)benzol (**7c**): Nach 10 h Umsetzung aus 3,15 g (0,014 mol) **2c** 2,48 g (74 %) schwach gelbe Kristalle, Schmp. 80° (Diisopropylether/Cyclohexan 2 : 1).

3,4,5-Trimethoxy-(2-methyl-2-nitropropyl)benzol **7d**: Aus 2,55 g (0,01 mol) **2d** 2,26 g (84 %) Kristallnadeln, Schmp. 102–103° (Cyclohexan).

3,5-Dichlor-4-methoxy-(2-methyl-2-nitropropyl)benzol **7e**: Aus 2,64 g (0,01 mol) **2e** 2,4 g (86 %) farblose Kristalle, Schmp. 60° (Petrolether 40–80°).

3-Chlor-4-methoxy-(2-methyl-2-nitropropyl)benzol **7f**: Aus 2,3 g (0,01 mol) **6** 2,28 g (94 %) farblose Kristallnadeln, Schmp. 64–65° (Petrolether 40–80°).

Katalytische Reduktion zu den Aminen 8, Allgemeine Arbeitsvorschrift

Die Nitroverbindungen wurden als Lösung in Methanol (10 ml/g Substanz) im Autoklaven mit Raney-Nickel (aktiver Ni-Katalysator B 113 W der Fa. Degussa, 0,5 g/10 g Substanz) unter 150 atm H₂-Druck bei 100° hydriert. Nach 3 h wurde vom Katalysator abfiltriert und das Methanol im Rotationsverdampfer abdestilliert. Die Rohprodukte wurden im Fall der kristallinen Phenole **8a–8f** umkristallisiert. Die teilweise öligen Phenolether **8g–8m** wurden in die Hydrochloride überführt, die mit Aceton oder Essigester von Verunreinigungen befreit werden konnten.

4-(2-Amino-2-methylpropyl)phenol (**8a**): Aus 10 g (0,051 mol) **2a** 7,6 g (90 %) farblose Kristalle, Schmp. 134° (Petrolether 40–80°), Hydrochlorid Schmp. 206° (Lit.⁴): 208°.

2,6-Dimethyl-4-(2-amino-2-methylpropyl)phenol (**8b**): Aus 9 g (0,04 mol) **2b** 6,6 g (86 %) farblose Kristalle, Schmp. 145° (Cyclohexan).

2-Methoxy-4-(2-amino-2-methylpropyl)phenol (**8c**): Aus 3,4 g (0,015 mol) **2c** 2,4 g (82 %) farblose Kristalle, Schmp. 134–135° (Essigsäureethylester).

2,6-Dimethoxy-4-(2-amino-2-methylpropyl)phenol (**8d**): Aus 2,55 g (0,01 mol) **2d** 1,87 g (83 %) farblose Kristalle, Schmp. 119° (Diisopropylether).

2-Chlor-4-(2-amino-2-methylpropyl)phenol (**8e**): Aus 2,3 g (0,01 mol) **2c** 1,19 g (69 %) farblose Kristalle, Schmp. 201° (Essigsäuremethylester/Methanol 10:1).

2,6-Dichlor-4-(2-amino-2-methylpropyl)phenol (**8f**): Aus 1,98 g (7,5 mmol) **2e** 1,35 g (77 %) farblose Nadeln, Schmp. 268° (Methanol/Essigsäuremethylester 1:1).

4-Methoxy-(2-amino-2-methylpropyl)benzol (**8g**): Aus 3 g (0,0144 mol) **7a** 2,94 g (97 %) öliges **8g**. Durch Einleiten von HCl-Gas in eine Lösung des Rohproduktes in Essigester 2,81 g (90 %) farblose Kristalle des Hydrochlorids, Schmp. 173° [Butanon-(2)]. (Lit.⁵): 165–166°.

3,5-Dimethyl-4-methoxy-(2-amino-2-methylpropyl)benzol (**8h**): Aus 4,75 g (0,02 mol) **7b** 4,0 g öliges Rohprodukt (96 %), das in Essigester gelöst und mit HCl-Gas versetzt wurde. 3,98 g (82 %) farblose Nadeln, Schmp. 262° (Hydrochlorid).

3,4-Dimethoxy-(2-amino-2-methylpropyl)benzol (**8i**): Aus 6,0 g (0,025 mol) **7c** 4,85 g (92 %) öliges Rohprodukt, das langsam kristallisierte (Schmp. 56°). Aus Essigester 4,36 g (71 %) farblose Kristalle des Hydrochlorids, Schmp. 235° (Lit.⁵): 232–233°.

3,4,5-Trimethoxy-(2-amino-2-methylpropyl)benzol (**8k**): Aus 1,35 g (5 mmol) **7d** 1,15 g öliges Rohprodukt (96 %), aus dem in Essigester mit HCl-Gas das Hydrochlorid hergestellt wurde. 1,13 g (82 %) farblose Kristalle, Schmp. 223°.

3-Chlor-4-methoxy-(2-amino-2-methylpropyl)benzol (**8l**): Aus 7,3 g (0,03 mol) **7f** 6,6 g (100 %) öliges Rohprodukt, aus dessen Acetonlösung mit HCl-Gas das Hydrochlorid gefällt wurde. 7,08 g (93 %) farblose Kristalle, Schmp. 218°.

3,5-Dichlor-4-methoxy-(2-amino-2-methylpropyl)benzol (**8m**): Aus 3 g (0,011 mol) **7e** 2,7 g (100 %) öliges Rohprodukt, aus dem in Aceton mit HCl-Gas das Hydrochlorid hergestellt wurde. 7,7 g (89 %) farblose Kristalle, Schmp. 251°.

Literatur

- 1 Hassle AB (Erf.: E.I. Carlsson, B.T. Lundgren und G.B. Samuelsson) DOS 2530613 (06.05.1976); C. A. 85, 32626e (1976).
- 2 Warner-Lambert Co. (Erf.: C.E. Schwender und J. Shavel Jr.) US-Pat. 4018825 (19.05.1977); C. A. 87, 390827 (1977).
- 3 Sandoz-Patent GmbH (Erf.: R. Berthold) DOS 2830211 (01.02.1979); C. A. 90, 151989 (1979).
- 4 G.B. Bachmann, H.B. Hass und G.O. Platau, J. Am. Chem. Soc. 76, 3972 (1954).
- 5 Tanabe Seiyaku Co. (Erf.: M. Ikezaki, K. Noguchi; H. Iwai, M. Inamasu) DOS 3003505 (14.08.1980); C.A. 94, 30338z (1981).
- 6 6a) Kazanskij Khim.-technol. Inst. (Erf.: V.I. Burmistrov und E.V. Chirkunov) USSR-Pat. 252,320 (22.09.1969); C. A. 72, 78654x (1970); 6b) E.V. Chirkunov und V.I. Burmistrov, Zh. Prikl. Khim 45, 1573 (1972); C.A. 77, 126172r (1972).
- 7 FMC-Corp. (Erf. H. Dounchis) US. Pat. 4,007,159 (08.02.1977), 4,014,943 (29.03.1977) und 4,024186 (17.05.1977); C. A. 86, 189488e (1977); 87, 67971g (1977) und 87, 134538m (1977).
- 8 J.H. Clark, J.M. Miller und K.H. So, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 1978, 941.
- 9 L.A. Carpino und A.C. Sau, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1979, 514.
- 10 W.S. Saari, J. Org. Chem. 32, 4074 (1967).
- 11 H. Diery und B. Renger, Justus Liebigs Ann. Chem. 1980, 1239.
- 12 K. Hulzsch, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 74, 1533 (1941).
- 13 IG Farbenind. (Erf.: H. Jensch) DRP 453277 (02.12.1927); Frdl. 16, 2832 (1927-1929).
- 14 F.F. Blicke und F.J. McCarty, J. Org. Chem. 24, 1061 (1959).
- 15 C.A. Buehler, R.L. Brown, J.M. Hollert, J.G. Fuller und G.W. Parker, J. Org. Chem. 6, 902 (1941).
- 16 K. Auwers und J. Reis, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 29, 2356 (1896).
- 17 H. Schmidt und P. Karrer, Helv. Chim. Acta 28, 722 (1945).
- 18 C.A. Buehler, T.S. Gardner und H.L. Clemens, J. Org. Chem. 2, 167 (1938).
- 19 H.M. Teeter und E.W. Bell, Org. Synth., Collect. Vol. IV., 125.
- 20 J. Merz, Angew. Chem. 85, 868 (1973); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 12, 846 (1973).

[Ph 491]

Arch. Pharm. (Weinheim) 316, 201-209 (1983)

Darstellung und Reaktionen von 6-Acylnorkhellin-Derivaten¹⁾

Fritz Eiden^{*)} und Jürgen Schünemann

Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München, Sophienstraße 10,
8000 München 2

Eingegangen am 8. Februar 1982

Die 5-Acyl-benzofuran-Derivate **4**, **6** und **8** wurden nach der *Vilsmeier*-Methode bzw. durch Umsetzen mit Dimethylformamidacetal in die 6-Acyl-norkhellin-Derivate **5**, **9** und **10a-10f** übergeführt. **5** kondensierte mit Phenylhydrazin, Alkoholen, Acetanhydrid und CH-aciden Verbindungen zu 6-substituierten Norkhellin-Derivaten, mit Hydroxylamin entstanden aus **5**, **9** und **10a** unter Umlagerung die 6-Cyanokhellin-Derivate **18a**, **18b** und **18c**.

^{*)} Herrn Prof. Dr. Rudolf Schmitz mit den besten Wünschen zum 65. Geburtstag gewidmet.