

Synthese neuer 7-Benzofuranmethanamine als heterocyclische Analoga des Squalenepoxidasehemmers *Butenafine*

Peter Stanetty*, Herbert Koller, Gerhard Pürstinger und Silvia Grubner

Institut für Organische Chemie, Technische Universität Wien, Getreidemarkt 9, A-1060 Wien, Austria.

Eingegangen am 27. Mai 1992

Synthesis of New 7-Benzofuranmethanamines as Heterocyclic Analogues of the Squalenepoxidase-Inhibitor *Butenafine*

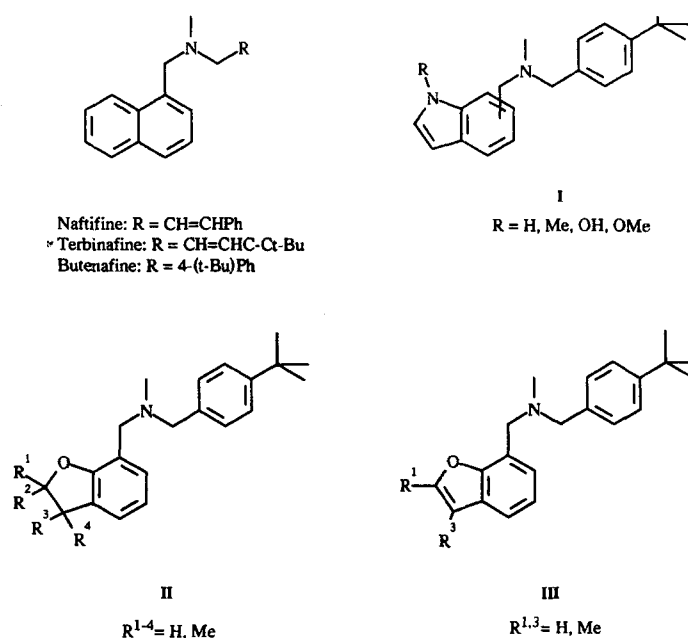
Ausgewählte Titelverbindungen (**6a-f**, **7a-d**) wurden aus entspr. (2,3-Dihydro-7-Benzofuran-carbonsäuren **1a-f** bzw. **2a-d** durch RedAl^R-Reduktion der Carboxamide **4a-f** und **5a-d** aufgebaut. Aus praktischen Erwägungen wurde für die Darstellung der 2,3-Dihydro-2-methyl-7-benzofuranmethanamine **6h-k** mit variiertem N-Substitutionsmuster die Alkylierung des N-Methyl-benzofuranmethanamins **6g** mit den vorgefertigten Aralkylbromiden **9a-d** bevorzugt.

Selected title compounds (**6a-f**, **7a-d**) were synthesized by RedAl^R-reduction of the carboxamides **4a-f** and **5a-d**, easily available from the corresponding (2,3-dihydro-7-benzofuran-carboxylic acids **1a-f** or **2a-d**, respectively. For practical reasons, the preparation of the 2,3-dihydro-2-methyl-7-benzofuranmethanamines **6h-k** with varied N-substitution by alkylation of the N-methyl-benzofuranmethanamine **6g** with preformed aralkylbromides **9a-d** was preferred.

Die als hochwirksame Antimycotica unter dem Begriff "Allylamine" bekannt gewordenen Hemmer der Squalenepoxidase, insbesondere *Naftifine*^{1a)}, *Terbinafine*^{1b)} und *Butenafine*^{2,3)}, zeichnen sich durch einen neuartigen Wirkungsmechanismus aus und bereichern daher das Spektrum der Wirkstoffe, die einen gezielten Eingriff in die Ergosterol-Biosynthese pathogener Pilze ermöglichen. Auf der Suche nach neuen Vertretern dieser Wirkstoffklasse war es naheliegend, auch solche Strukturen anzustreben, in denen der Naphthalinring gegen ein heterocyclisches Ringsystem ersetzt ist. *Stütz* und *Nussbaumer*⁴⁾ haben vor kurzem ihre

Arbeiten auf dem Gebiet der Benzothiophenmethanamine, die sich vom *Terbinafine* ableiten, zusammengefaßt. Im Rahmen unserer Arbeiten auf diesem Gebiet konzentrieren wir uns auf gezielte Variationen der *Butenafine*-Strukturelemente. Im Anschluß an die Bearbeitung entspr. Indolmethanamine **I**⁵⁾ befaßt sich die vorliegende Publikation mit der Synthese strukturell ähnlicher Benzofuran-Derivate (Schema 1, allgem. Formeln **II** und **III**):

Über die Synthese der 2,3-Dihydro-7-benzofuran-carbonsäuren-Edukte **1a-f** haben wir berichtet⁶⁾. Die zum Aufbau der aromatischen Vertreter der Titelsubstanzen benötig-



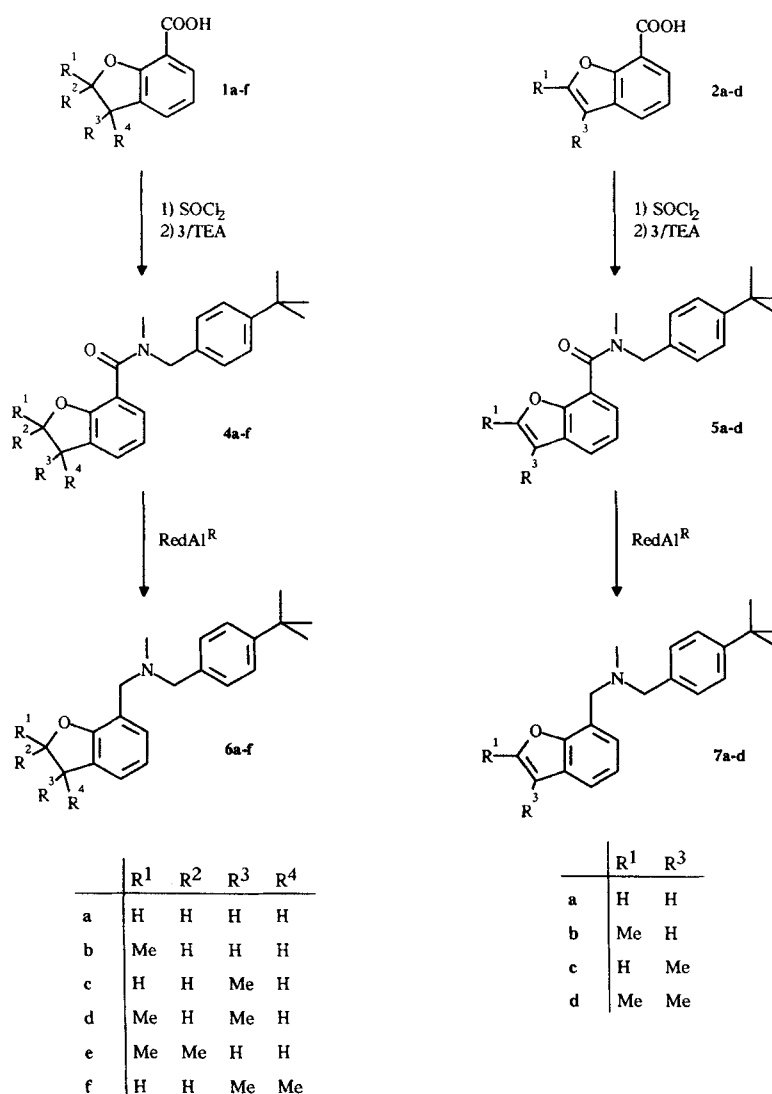
Schema 1

ten 7-Benzofurancarbonsäuren **2a-d** waren aus den 2,3-Dihydro-carbonsäuren **1a-d** durch Dehydrierung mit 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon (DDQ) gut zugänglich⁷⁾.

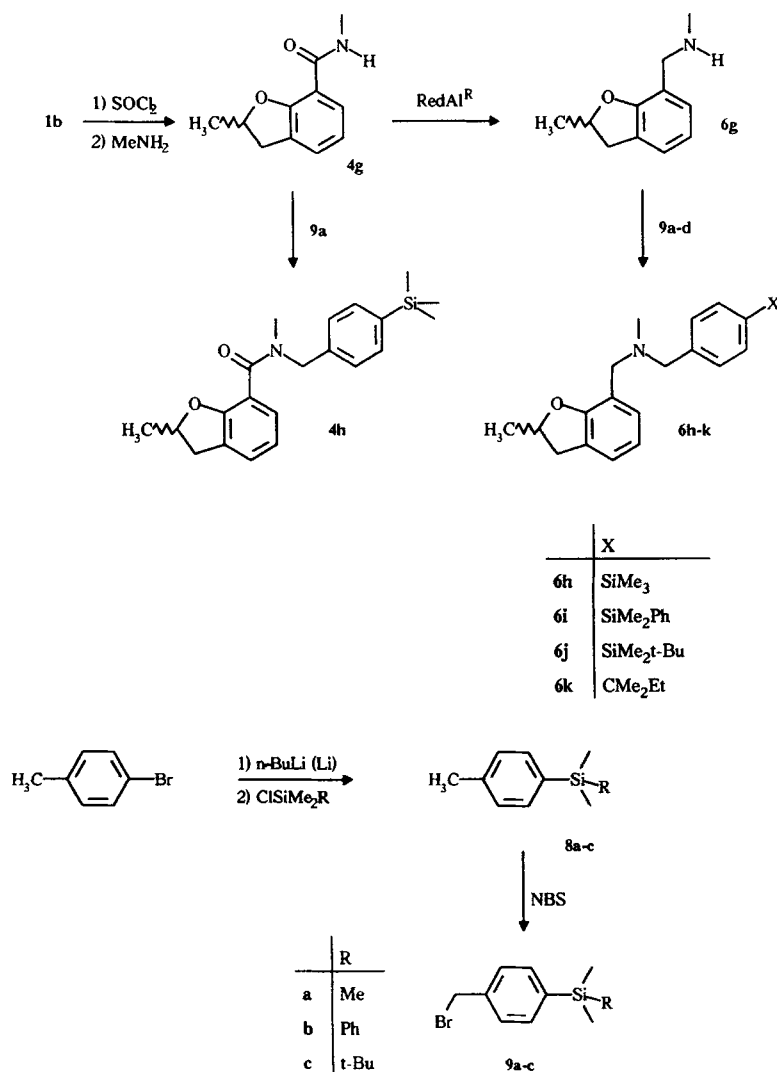
1a-f bzw. **2a-d** wurden mit SOCl_2 in die jeweiligen Säurechloride übergeführt, deren Umsetzung mit dem Amin **3** zu den entspr. Carboxamiden **4a-f** bzw. **5a-c** führte. Davon abweichend wurde **5d** durch Dehydrierung von **4d** mit DDQ hergestellt. Die Reduktion der so erhaltenen Carboxamide wurde mit LiAlH_4 versucht, wobei sich aber die als Nebenreaktion meist auftretende Weygand-Spaltung sehr störend auswirkte. Optimierungsversuche mit verschiedenen Reduktionsmitteln zeigten, daß diese Nebenreaktion am wirksamsten durch Verwendung einer siedenden Lösung von RedAl^R in Toluol unterdrückt werden konnte. Eine angenehme Begleiterscheinung bei der RedAl^R -Reduktion ist das Fehlen störender $\text{Al}(\text{OH})_3$ -Niederschläge, wodurch sich die Aufarbeitung wesentlich vereinfacht.

Das in allen Fällen als Aminkomponente benötigte **3** war ebenfalls durch RedAl^R -Reduktion aus dem entspr. Benzamid in ausgezeichneter Ausbeute zugänglich⁸⁾. Eine Übersicht über die auf diesem Weg hergestellten Titelverbindungen zeigt Schema 2.

Durch die Ergebnisse des biologischen Screenings wurde unser Interesse insbesondere auf Derivate der 2,3-Dihydro-2-methyl-7-benzofurancarbonsäure gelenkt. Zur Eingrenzung des Wirkungsoptimums haben wir unter Beibehaltung des Grundgerüsts Verbindungen mit variiertem Aralkylrest am Stickstoff angestrebt (Schema 3). Da uns die Aralkylbromide **9a-d** leichter zugänglich schienen als entspr. substituierte *N*-Methylbenzylamine, wurden die Amine **6h-k** über Alkylierung des *N*-Methyl-7-benzofuranmethanamins **6g** aufgebaut. Dazu wurde die Carbonsäure **1b** zunächst in das *N*-Methylcarboxamid **4g** übergeführt und dieses mittels RedAl^R zu **6g** reduziert.



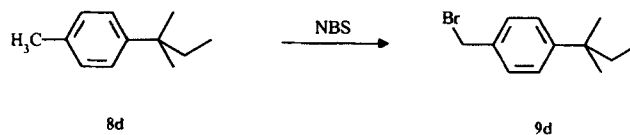
Schema 2



Schema 3

Die für die Alkylierung benötigten Aralkylbromide **9a-c** wurden alle ausgehend von 4-Bromtoluol durch Brom-Lithium-Tausch, Umsetzung mit dem entspr. Chlorsilan zu den substituierten Toluolen **8a-c** und nachfolgende Seitenkettenbromierung mit NBS verfügbar gemacht. Während die Umsetzung des mittels *n*-BuLi hergestellten Lithiumorganyls mit ClSiMe₃ bzw. ClSi(Me)₂Ph schon bei tiefen Temp. **8a** bzw. **8b** gab, setzte diese mit ClSi(Me)₂t-Bu erst beim Anwärmen auf Raumtemp. ein. Dabei trat jedoch das im Reaktionsgemisch ebenfalls vorliegende *n*-BuBr in Konkurrenz zum eingesetzten, sterisch gehinderten Elektrophil ClSiMe₂t-Bu, so daß als Hauptprodukt 4-Butyltoluol erhalten wurde. Um diese Nebenreaktion auszuschalten, wurde das Lithiumorganyl durch Umsetzung von 4-Bromtoluol mit metallischem Lithium direkt hergestellt. Nach Zugabe von ClSiMe₂t-Bu und Anwärmen auf Raumtemp. war nun auch **8c** zugänglich. - **9d** wurde durch TiCl₄-katalysierte Friedel-Crafts Alkylierung des Toluols zu **8d** (Schema 4) und nachfolgende Seitenketten-Bromierung erhalten. - Die

Alkylierung des Amins **6g** zu den Endprodukten **6h-k** wurde mit K₂CO₃ als Säurefänger in trockenem DMF durchgeführt. Da das Carboxamid **4b** im biologischen Screening zusätzlich eine überraschend gute herbizide Wirkung aufwies, haben wir auch das isostere Produkt **4h** durch Alkylierung von **4g** synthetisiert.



Schema 4

Ohne einer Diskussion der biologischen Testergebnisse vorzugreifen, soll erwähnt werden, daß zusätzlich zur erwarteten fungiziden Wirksamkeit der meisten Vertreter dieser Substanzgruppe einige der 2,3-Dihydro-2-methyl-Produkte auch herbizid wirken.

Experimenteller Teil

Allgemeine Angaben: Schmp.: Heitzschmikroskop nach Kofler (Fa. Reichert, Wien), unkorrigiert.- Elementaranalysen: Mikroanalytisches Laboratorium am Institut für Physikalische Chemie der Universität Wien.- Alle Lösungsmittel für die SC wurden vorher destilliert, Kieselgel 60, Merck 9385 DC: Alufolien Kieselgel 60 F₂₅₄, Merck 5554.- NMR-Spektren: JEOL FX 90 Q (90 MHz) und Bruker AC 200 (200 MHz), wenn nicht anders angegeben CDCl₃ als Lösungsmittel, TMS als interner Standard, δ -Werte in ppm; *austauschbare Zuordnung.- Abkürzungen: DIPE: Diisopropylether, EE: Essigsäureethylester, PE: Petrolether, RedA¹⁸: Natrium-bis(2-methoxyethoxy)-dihydroaluminat, TEA: Triethylamin, Bf: Benzofuran, Bz: Benzen.

Benzofurancarboxamide **4** bzw. **5**; Allgemeine Arbeitsvorschrift

30 mmol der Carbonsäuren **1** bzw. **2** wurden in 30 ml Toluol mit 50 ml SOCl₂ 3 h unter Rückfluß erhitzt. Das nach Eindampfen erhaltene Säurechlorid wurde in 30 ml trockenem Toluol gelöst und bei 0°C zu einer Suspension von 33 mmol **3** · HCl⁽⁸⁾ und 90 mmol TEA in 30 ml trockenem Toluol langsam getropft. Das Reaktionsgemisch wurde 1 h bei Raumtemperatur gerührt, anschließend zwischen 2N HCl und Ether verteilt, die org. Phase mit gesättigter NaHCO₃-Lösung extrahiert, über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt wurde umkristallisiert oder durch Flash-SC gereinigt.

2,3-Dihydro-N-[4-(1,1-dimethylethyl)phenylmethyl]-N-methyl-7-benzofurancarboxamid (**4a**)

Edukt: **1a**.- Ausb. 73%, hellgelbe Kristalle, Schmp. 81-83°C (DIPE).- C₂₁H₂₅NO₂ (323.4) Ber. C 78.0 H 7.79 N 4.4 Gef. C 78.0 H 7.91 N 4.3.- ¹H-NMR: δ = 7.31-6.50 (m, 7H arom.), 4.61 (s, NCH₂, E), 4.50 (t, 2H, H-2, J_{2,3} = 9 Hz), 4.31 (s, NCH₂, Z), 3.13 (t, 2H, H-3, J_{2,3} = 9 Hz), 2.91 (s, NCH₃, Z), 2.80 (s, NCH₃, E), 1.28 (s, 9H, (CH₃)₃)- ¹³C-NMR: δ = 168.0 (s, CO), 155.6 (s, BfC-7a), 149.6 (s, BzC-4), 133.5 (s, BzC-1), 127.3 (d, BfC-6), 126.9 (s, BfC-3a), 126.4 (d, BzC-2), 125.5 (d, BfC-4), 124.9 (d, BzC-3), 120.1 (d, BfC-5), 118.4 (s, BfC-7), 71.0 (t, BfC-2), 54.3 (t, NCH₂, E), 50.1 (t, NCH₂, Z), 35.3 (q, NCH₃, Z), 34.0 (s, C(CH₃)₃), 32.5 (q, NCH₃, E), 31.0 (q, C(CH₃)₃), 29.0 (t, BfC-3).

2,3-Dihydro-N-[4-(1,1-dimethylethyl)phenylmethyl]-N,2-dimethyl-7-benzofurancarboxamid (**4b**)

Edukt: **1b**.- Ausb. 86%, hellgelbe Flüssigkeit.- C₂₂H₂₇NO₂ (337.5).- ¹H-NMR: δ = 7.30-6.56 (m, 7H arom.), 4.85 (ABX, 1H, OCH), 4.66 (s, NCH₂, E), 4.30 (s, NCH₂, Z), 3.39-2.53 (ABX, 2H, CH₂), 2.93 (s, NCH₃, Z), 2.80 (s, NCH₃, E), 1.44, 1.37, (2d, 3H, CH₃, E/Z, J = 2 Hz), 1.31, 1.28 (2s, 9H, C(CH₃)₃, E/Z)- ¹³C-NMR: δ = 167.9 (s, C=O), 154.8 (s, BfC-7a), 149.3 (s, BzC-4), 133.4 (s, BzC-1), 126.9, 126.7, 126.3, 125.3 (d, BfC-4), 124.6 (d, BzC-3), 119.7 (d, BfC-5), 118.2 (s, BfC-7), 79.3 (d, BfC-2), 53.6 (t, NCH₂, E), 49.5 (t, NCH₂, Z), 36.1 (t, BfC-3), 34.9 (q, NCH₃, Z), 33.6 (s, C(CH₃)₃), 31.6 (q, NCH₃, E), 30.7 (q, C(CH₃)₃), 21.0 (q, CH₃).

2,3-Dihydro-N-[4-(1,1-dimethylethyl)phenylmethyl]-N,3-dimethyl-7-benzofurancarboxamid (**4c**)

Edukt: **1c**.- Ausb. 74%, sehr zähe, farblose Flüssigkeit (SC, PE/EE = 3/1).- C₂₂H₂₇NO₂ (337.5) Ber. C 78.3 H 8.06 N 4.2 Gef. C 78.0 H 8.08 N 4.2.- ¹H-NMR: δ = 7.35-6.80 (m, 7H arom.), 4.86, 4.76, 4.65, 4.23, 4.14, 4.05 (ABX, 2H, H-2), 4.76 (s, NCH₂, E), 4.45 (s, NCH₂, Z), 3.85-3.25 (ABX, 1H, H-3), 3.01 (s, NCH₃, Z), 2.88 (s, NCH₃, E), 1.45-1.25 (m, 12 H, Bf3-CH₃ und C(CH₃)₃, E/Z)- ¹³C-NMR: δ = 168.1 (s, C=O), 155.2 (s, BfC-7a), 149.6 (s, BzC-4), 133.4 (s, BzC-1), 132.5 (s, BfC-3a), 127.1 (d, BfC-6), 126.5 (d, BzC-2), 124.9 (2d, BfC-4 und BzC-3), 120.2 (d, BfC-5),

118.4 (s, BfC-7), 78.3 (t, BfC-2), 53.9 (t, NCH₂, E), 49.6 (t, NCH₂, Z), 35.7 (d, BfC-3), 35.2 (q, NCH₃, Z), 33.9 (s, C(CH₃)₃), 32.0 (q, NCH₃, E), 30.8 (q, C(CH₃)₃), 18.7 (q, CH₃).

2,3-Dihydro-N-[4-(1,1-dimethylethyl)phenylmethyl]-N,2,3-trimethyl-7-benzofurancarboxamid (cis/trans-Gemisch) (**4d**)

Edukt: **1d**.- Ausb. 97%, sehr zähe gelbe Flüssigkeit. C₂₂H₂₉NO₂ (351.5). Ber. C 75.2 H 8.32 N 4.0 Gef. C 75.1 H 8.24 N 4.0.- ¹H-NMR: δ = 7.28-6.60 (m, 7H arom.), 4.95-4.12 (2m, 1H, BfH-2), 4.64 (s, NCH₂, E), 4.32 (s, NCH₂, Z), 3.50-2.72 (m, 1H, BfH-3), 2.92 (s, NCH₃, Z), 2.81 (s, NCH₃, E), 1.48-1.09 (4d, 6H, Bf2-CH₃ und Bf3-CH₃), 1.29 (s, 9H, (CH₃)₃)- ¹³C-NMR: δ = 168.3 (s, CO), 154.7 und 154.3 (2s, BfC-7a, cis und trans), 149.6 (s, BzC-4), 133.4 und 133.3 (2s, BzC-1, cis und trans), 132.6 (s, BfC-3a), 126.9 (d, BfC-6), 126.6 (d, BzC-2), 124.8 (d, BzC-3), 124.3 (d, BfC-4), 120.1 (d, BfC-5), 118.3 (s, BfC-7), 87.3 (d, BfC-2, trans), 82.6 (d, BfC-2, cis), 53.9 (t, NCH₂, E), 49.8 (t, NCH₂, Z), 43.2 (d, BfC-3, trans), 38.5 (d, BfC-3, cis), 35.2 (q, NCH₃, Z), 33.9 (s, C(CH₃)₃), 32.0 (q, NCH₃, E), 30.9 (q, C(CH₃)₃), 19.7 (q, Bf2-CH₃, trans), 17.7* (q, Bf3-CH₃, trans), 14.9* (q, Bf2-CH₃, cis), 14.2 (q, Bf3-CH₃, cis).

2,3-Dihydro-N-[4-(1,1-dimethylethyl)phenylmethyl]-N,2,2-trimethyl-7-benzofurancarboxamid (**4e**)

Edukt: **1e**.- Ausb. 94%, farblose Kristalle, Schmp. 69-71°C (PE). C₂₃H₂₉NO₂ (351.5) Ber. C 78.6 H 8.32 N 4.0 Gef. C 78.4 H 8.38 N 3.9.- ¹H-NMR: δ = 7.22-6.64 (m, 7H arom.), 4.67 (s, NCH₂, E), 4.35 (s, NCH₂, Z), 2.95 (s, NCH₃, Z), 2.94 (s, 2H, CH₂), 2.82 (s, NCH₃, E), 1.46, 1.41 (2s, 6H, (CH₃)₂, E/Z), 1.31, 1.28 (2s, 9H, (CH₃)₃, E/Z)- ¹³C-NMR: δ = 168.4 (s, C=O), 154.6 (s, BfC-7a), 149.8 (s, BzC-4), 133.7 (s, BzC-1), 127.3, 127.1, 126.9 (d, BzC-2), 125.7 (d, BfC-4)*, 124.8 (d, BzC-3), 119.8 (d, BfC-5), 118.7 (s, BfC-7), 86.9 (s, BfC-2), 54.0 (t, NCH₂, E), 50.1 (t, NCH₂, Z), 42.3 (t, BfC-3), 34.8 (q, NCH₃, Z), 34.0 (s, C(CH₃)₃), 32.2 (q, NCH₃, E), 31.0 (q, C(CH₃)₃), 27.7 (q, C(CH₃)₂).

2,3-Dihydro-N-[4-(1,1-dimethylethyl)phenylmethyl]-N,3,3-trimethyl-7-benzofurancarboxamid (**4f**)

Edukt: **1f**.- Ausb. 93%, farblose Kristalle, Schmp. 120-121°C (DIPE). C₂₃H₂₉NO₂ (351.5) Ber. C 78.6 H 8.32 N 4.0 Gef. C 78.3 H 8.40 N 3.9.- ¹H-NMR: δ = 7.30-6.64 (m, 7H arom.), 4.64 (s, NCH₂, E), 4.35 (s, NCH₂, Z), 4.21 (s, 2H, OCH₂), 2.93 (s, NCH₃, Z), 2.82 (s, NCH₃, E), 1.30 (s, 15 H, (CH₃)₂ und (CH₃)₃)- ¹³C-NMR: δ = 168.4 (s, C=O), 154.8 (s, BfC-7a), 149.8 (s, BzC-4), 137.0 (s, BfC-3a), 133.6 (s, BzC-1), 126.7 (2d, BfC-6 und BzC-2), 125.1 (d, BzC-3), 123.0 (d, BfC-4), 120.6 (d, BfC-5), 118.8 (s, BfC-7), 84.5 (t, BfC-2), 54.0 (t, NCH₂, E), 50.0 (t, NCH₂, Z), 41.4 (s, BfC-3), 35.4 (q, NCH₃, Z), 34.1 (s, C(CH₃)₃), 32.3 (q, NCH₃, E), 31.0 (q, C(CH₃)₃), 27.1 (q, (CH₃)₂).

2,3-Dihydro-N,2-dimethyl-7-benzofurancarboxamid (**4g**)

5.0 g (26.0 mmol) **1b** und 15.5 g (130.3 mmol) SOCl₂ wurden in 20 ml trockenem Toluol 3 h unter Rückfluß erhitzt. Das nach dem Eindampfen verbliebene Säurechlorid wurde in 20 ml trockenem Toluol aufgenommen und bei 0-5°C tropfenweise mit einer Mischung von 2.1 g (27.0 mmol) MeNH₂ (40% in Wasser) und 3.2 g (31.6 mmol) TEA versetzt. Nach 1 h bei Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch auf eine Mischung von Eis und konz. Salzsäure gegossen und mit Ether extrahiert. Die organische Phase wurde je einmal mit ges. NaHCO₃-Lösung und mit Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Ausbeute: 80%, farblose Flüssigkeit, C₁₁H₁₃NO₂ (191.23).- ¹H-NMR: δ = 7.81-7.63 (m, 1H, H-6), 7.55-7.25 (bs, 1H, NH), 7.12-6.62 (m, 2H, H-4 und H-5), 5.11-4.68 (ABX, 1H, OCH₂CH₂), 3.44, 3.34, 3.25, 3.15, 2.91, 2.81, 2.74, 2.64 (ABX, 2H, OCH₂CH₂), 2.96 (d, 3H, NHCH₃), 1.49 (d, 3H, CHCH₃)- ¹³C-NMR: δ =

164.4 (s, CO), 156.1 (s, C-7a), 128.0 (d, C-4)*, 127.2 (d, C-6)*, 127.1 (s, C-3a), 119.8 (d, C-5), 115.1 (s, C-7), 80.5 (d, C-2), 35.5 (t, C-3), 25.4 (q, NCH₃), 20.9 (q, CH₃).

N-[4-(1,1-Dimethylethyl)phenylmethyl]-*N*-methyl-7-benzofurancarboxamid (**5a**)

Edukt: **2a**.- Ausb. 99%, hellgelbe sehr zähe Flüssigkeit. C₂₁H₂₃NO₂ (321.4) Ber. C 78.5 H 7.21 N 4.4 Gef. C 78.3 H 7.31 N 4.4.- ¹H-NMR: δ = 7.54-6.86 (m, 7H arom.), 7.45 (d, 1H, BfH-2, J_{2,3} = 2 Hz), 6.58 (d, 1H, BfH-3, J_{2,3} = 2 Hz), 4.71 (s, NCH₂, E), 4.30 (s, NCH₂, Z), 3.00 (s, NCH₃, Z), 2.78 (s, NCH₃, E), 1.28 und 1.30 (2s, 9H, (CH₃)₃, E/Z).- ¹³C-NMR: δ = 167.6 (s, CO), 150.3 und 150.1 (2s, BfC-7a und BzC-4), 145.1 (d, BfC-2), 133.6 (s, BzC-1), 127.7 (d, BzC-2), 126.9 (s, BfC-3a), 125.0 (d, BzC-3), 122.9, 122.6, 122.2, 120.7 (s, BfC-7), 106.4 (d, BfC-3), 54.1 (t, NCH₂, E), 50.0 (t, NCH₂, Z), 35.5 (q, NCH₃, Z), 34.1 (s, C(CH₃)₃), 32.3 (q, NCH₃, E), 31.0 (q, C(CH₃)₃).

N-[4-(1,1-Dimethylethyl)phenylmethyl]-*N*,2-dimethyl-7-benzofurancarboxamid (**5b**)

Edukt: **2b**.- Ausb. 99%, hellgelbe, sehr zähe Flüssigkeit. C₂₂H₂₅NO₂ (335.4) Ber. C 78.8 H 7.51 N 4.2 Gef. C 78.5 H 7.49 N 4.1.- ¹H-NMR: δ = 7.57-6.83 (m, 7H arom.), 6.21 (s, 1H, BfH-3), 4.72 (s, NCH₂, E), 4.30 (s, NCH₂, Z), 3.01 (s, NCH₃, Z), 2.78 (s, NCH₃, E), 2.39 (d, 3H, CH₃, J = 2 Hz), 1.30 und 1.28 (2s, 9H, (CH₃)₃, E/Z).- ¹³C-NMR: δ = 167.8 (s, CO), 155.8 (s, BfC-2), 150.0 (2s, BfC-7a und BzC-4), 133.4 (s, BzC-1), 129.4 (s, BfC-3a), 127.3 (d, BzC-2), 125.0 (d, BzC-3), 122.2, 121.6, 120.9, 119.8 (s, BfC-7), 102.4 (d, BfC-3), 54.0 (t, NCH₂, E), 49.9 (t, NCH₂, Z), 35.6 (q, NCH₃, Z), 34.1 (s, C(CH₃)₃), 32.3 (q, NCH₃, E), 31.0 (q, C(CH₃)₃), 13.5 (q, CH₃).

N-[4-(1,1-Dimethylethyl)phenylmethyl]-*N*,3-dimethyl-7-benzofurancarboxamid (**5c**)

Edukt: **2c**.- Ausb. 94%, hellgelbe, sehr zähe Flocken (SC, PE:EE = 3/1). C₂₂H₂₅NO₂ (335.4) Ber. C 78.8 H 7.51 N 4.2 Gef. C 78.5 H 7.41 N 4.3.- ¹H-NMR: δ = 7.65-7.00 (m, 8H arom.), 4.82 (s, NCH₂, E), 4.41 (s, NCH₂, Z), 3.07 (s, NCH₃, Z), 2.83 (s, NCH₃, E), 2.24 (d, 3H, CH₃, J = 2 Hz), 1.33 und 1.29 (2s, 9H, (CH₃)₃, E/Z).- ¹³C-NMR: δ = 167.9 (s, CO), 150.7 (s, BfC-7a), 150.2 (s, BzC-4), 141.7 (d, BfC-2), 133.6 (s, BzC-1), 129.4 (s, BfC-3a), 127.5 (d, BzC-2), 125.3 (d, BzC-3), 123.0, 122.4, 120.6 (s, BfC-7), 120.6 (d, BfC-4), 115.5 (s, BfC-3), 54.3 (t, NCH₂, E), 50.2 (t, NCH₂, Z), 35.9 (q, NCH₃, Z), 34.2 (s, C(CH₃)₃), 32.5 (q, NCH₃, E), 31.2 (q, C(CH₃)₃), 7.6 (q, CH₃).

N-[4-(1,1-Dimethylethyl)phenylmethyl]-*N*,2,3-trimethyl-7-benzofurancarboxamid (**5d**)

6.50 g (18.5 mmol) **4d** wurden in 30 ml trockenem Toluol gelöst, mit 8.40 g (37.0 mmol) DDQ versetzt und 5 h bei 110°C Badtemp. gerührt. Nach Abkühlen wurde das ausgefallene Hydrochinon abfiltriert, das Filtrat mit 50 ml Ether verdünnt, mit 50 ml 2N NaOH versetzt und das Gemisch über eine Glassinternutsche abgesaugt. Die org. Phase wurde eingedampft und das verbleibende dunkelorange Öl (4.71 g) sc getrennt (PE/EE = 5/1). Ausb. 2.5 g (39%), hellorange, sehr zähe Flüssigkeit. C₂₂H₂₇NO₂ (349.5) Ber. C 75.6 H 7.79 N 4.0 Gef. C 75.7 H 7.82 N 4.0.- ¹H-NMR: δ = 7.28-6.87 (m, 7H, arom.), 4.72 (s, NCH₂, E), 4.29 (s, NCH₂, Z), 3.00 (s, NCH₃, Z), 2.77 (s, NCH₃, E), 2.33 und 2.31 (2s, Bf2-CH₃, E/Z), 2.10 (s, 3H, Bf3-CH₃), 1.30 und 1.28 (2s, (CH₃)₃, E/Z).- ¹³C-NMR: δ = 168.2 (s, CO), 151.0 (s, BfC-7a), 150.1 (s, BzC-4), 149.3 (s, BfC-2), 133.8 (d, BzC-1), 130.8 (s, BfC-3a), 127.3 (d, BzC-2), 125.1 (d, BzC-3), 121.9, 121.7, 119.7 (s, BfC-7), 119.5 (d, BfC-4), 109.6 (s, BfC-3), 54.1 (t, NCH₂, E), 50.0 (t,

NCH₂, Z), 36.3 (q, NCH₃, Z), 34.2 (s, C(CH₃)₃), 32.4 (q, NCH₃, E), 31.1 (q, C(CH₃)₃), 11.4 (q, Bf2-CH₃), 7.5 (q, Bf3-CH₃).

7-Benzofuranmethanamine **6** bzw. **7** durch RedAl^R-Reduktion der Carboxamide **4** bzw. **5**; Allgemeine Arbeitsvorschrift:

22 mmol RedAl^R (3.4 molare Lösung in Toluol) wurden unter Rühren zu einer Suspension von 10 mmol **4** bzw. **5** in 40 ml trockenem Toluol getropft. Danach wurde mit N₂ gespült und 1 h bei Raumtemp. gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf eine Mischung von Eis und 2 N NaOH gegossen, die Phasen wurden getrennt, und die wäßrige Phase wurde einmal mit Ether ausgeschüttelt. Die vereinigten org. Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Das verbleibende Öl wurde in trockenem Ether aufgenommen und das Amin durch HCl-Gas als Hydrochlorid gefällt.

2,3-Dihydro-*N*-[4-(1,1-dimethylethyl)phenylmethyl]-*N*-methyl-7-benzofuranmethanamin-Hydrochlorid (**6a**)

Edukt: **4a**.- Ausb. 68%, hellgelbe Kristalle, Schmp. 126-129°C (MeOH/Ether). C₂₁H₂₈ClNO (345.9) Ber. C 72.9 H 7.87 N 4.1 Gef. C 72.8 H 7.95 N 4.0.- ¹H-NMR: δ = 7.25-6.66 (m, 7H arom.), 4.45 (t, 2H, BfH-2, J_{2,3} = 9 Hz), 3.44 (s, 4H, 2 NCH₂), 3.12 (t, 2H, BfH-3, J_{2,3} = 9 Hz), 2.17 (s, 3H, NCH₃), 1.28 (s, 9H, (CH₃)₃).- ¹³C-NMR: δ = 158.9 (s, BfC-7a), 149.6 (s, BzC-4), 136.5 (s, BzC-1), 129.3 (d, BfC-6), 128.6 (d, BzC-2), 126.7 (s, BfC-3a), 125.0 (d, BzC-3), 123.0 (d, BfC-4), 120.8 (s, BfC-7), 120.2 (d, BfC-5), 70.8 (t, BfC-2), 60.8 (t, Bz-NCH₂), 56.0 (t, Bf-NCH₂), 42.5 (q, NCH₃), 34.6 (s, C(CH₃)₃), 31.3 (q, C(CH₃)₃), 30.2 (t, BfC-3).

2,3-Dihydro-*N*-[4-(1,1-dimethylethyl)phenylmethyl]-*N*,2-dimethyl-7-benzofuranmethanamin-Hydrochlorid (**6b**)

Edukt: **4b**.- Ausb. 72%, farblose Kristalle, Schmp. 157-159°C. C₂₂H₃₀ClNO (359.9) Ber. C 73.4 H 8.40 N 3.9 Gef. C 73.2 H 8.51 N 3.9.- ¹H-NMR: δ = 7.23-6.56 (m, 7H arom.), 4.78 (ABX, 1H, OCH), 3.47, 3.46 (2s, 4H, NCH₂Bf und NCH₂Bz), 3.34, 3.25, 3.18, 3.09, 2.83, 2.74, 2.66, 2.58 (ABX, 2H, CH₂), 2.16 (s, 3H, NCH₃), 1.39 (d, 3H, CH₃, J = 6 Hz), 1.26 (s, 9H, (CH₃)₃).- ¹³C-NMR: δ = 158.1 (s, BfC-7a), 149.6 (s, BzC-4), 136.4 (s, BzC-1), 129.0 (d, BfC-6), 128.6 (d, BzC-2), 126.5 (s, BfC-3a), 124.9 (d, BzC-3), 123.3 (d, BfC-4), 120.6 (s, BfC-7), 120.0 (d, BfC-5), 79.1 (d, BfC-2), 61.4 (t, Bz-NCH₂), 55.3 (t, Bf-NCH₂), 42.1 (q, NCH₃), 37.3 (t, BfC-3), 34.4 (s, C(CH₃)₃), 31.4 (q, C(CH₃)₃), 21.7 (q, CH₃).

2,3-Dihydro-*N*-[4-(1,1-dimethylethyl)phenylmethyl]-*N*,3-dimethyl-7-benzofuranmethanamin-Hydrochlorid (**6c**)

Edukt: **4c**.- Ausb. 84%, farbloses, amorphes Pulver, Reinigung des Produktes durch Umfällen aus MeOH/Et₂O. C₂₂H₃₀ClNO (359.9) Ber. C 73.4 H 8.40 N 3.9 Gef. C 73.1 H 8.52 N 3.7.- ¹H-NMR: δ = 7.45-6.78 (m, 7H arom.), 4.78, 4.68, 4.58, 4.14, 4.05, 4.04, 3.96 (ABX, 2H, H-2), 3.85-3.25 (ABX, 1H, H-3), 3.47 und 3.46 (2s, 4H, NCH₂Bf und NCH₂Bz), 2.20 (s, 3H, NCH₃), 1.31 (d, 3H, CH₃, J = 7 Hz), 1.31 (s, 9H, (CH₃)₃).- ¹³C-NMR: δ = 158.4 (s, BfC-7a), 149.6 (s, BzC-4), 136.5 (s, BzC-1), 131.8 (s, BfC-3a), 129.2 (d, BfC-6), 128.6 (d, BzC-2), 125.0 (d, BzC-3), 121.8 (d, BfC-4), 120.7 (s, BfC-7), 120.0 (d, BfC-5), 78.2 (t, BfC-2), 61.3 (t, Bz-NCH₂), 55.3 (t, Bf-NCH₂), 42.4 (q, NCH₃), 36.9 (d, BfC-3), 34.5 (s, C(CH₃)₃), 31.3 (q, C(CH₃)₃), 18.1 (q, CH₃).

2,3-Dihydro-*N*-[4-(1,1-dimethylethyl)phenylmethyl]-*N*,2,3-trimethyl-7-benzofuranmethanamin-Hydrochlorid (cis/trans-Gemisch) (**6d**)

Edukt: **4d**.- Ausb. 87%, farbloses, amorphes Pulver. C₂₃H₃₂ClNO (373.97) Ber. C 73.9 H 8.36 N 3.8 Gef. C 73.8 H 8.36 N 3.8.- ¹H-NMR: δ = 7.20-6.57 (m, 7H arom. H), 4.90-4.55 und 4.35-4.15 (2m, 1H, BfH-2, cis

und *trans*), 3.61–2.89 (m, 1H, BfH-3, *cis* und *trans*), 3.46 (s, 2H, Bf-CH₂), 3.44 (s, 2H, Bz-CH₂), 2.17 (s, 3H, NCH₃), 1.46–1.10 (4d, 6H, Bf₂-CH₃ und Bf₃-CH₃, *cis* und *trans*), 1.29 (s, 9H, (CH₃)₃), ¹³C-NMR: δ = 157.7 und 157.3 (2s, BfC-7a, *cis* und *trans*), 149.4 (s, BzC-4), 136.5 (s, BzC-1), 132.5 und 131.9 (2s, BfC-3a, *cis* und *trans*), 128.8 (d, BfC-6), 128.5 (d, BzC-2), 124.8 (d, BzC-3), 122.3 und 121.9 (2d, BfC-4, *cis* und *trans*), 120.6 (s, BfC-7), 120.1 (d, BfC-5), 86.9 (d, BfC-2, *trans*), 82.0 (d, BfC-2, *cis*), 61.3 (t, Bz-NCH₂), 55.0 (t, Bf-NCH₂), 44.0 (d, BfC-3, *trans*), 42.1 (q, NCH₃), 39.3 (d, BfC-3, *cis*), 34.2 (s, C(CH₃)₃), 31.3 (q, C(CH₃)₃), 20.1 (q, Bf₂-CH₃, *trans*), 18.0 (q, Bf₃-CH₃, *trans*)^{*}, 15.3 (q, Bf₂-CH₃, *cis*)^{*}, 14.6 (q, Bf₃-CH₃, *cis*).

2,3-Dihydro-N-[4-(1,1-dimethylethyl)phenylmethyl]-N,2,2-trimethyl-7-benzofuranmethanamin-Hydrochlorid (6e)

Edukt: **4e**.- Ausb. 93%, farblose Kristalle, Schmp. 204–207°C. C₂₃H₃₂ClNO (374.0) Ber. C 73.9 H 8.63 N 3.8 Gef. C 73.7 H 8.60 N 3.7.- ¹H-NMR: δ = 7.17–6.66 (m, 7H arom.), 3.48, 3.45 (2s, 4H, NCH₂Bf und NCH₂Bz), 2.93 (s, 2H, CH₂), 2.00 (s, 3H, NCH₃), 1.42 (s, 6H, (CH₃)₂), 1.28 (s, 9H, (CH₃)₃), ¹³C-NMR: δ = 157.6 (s, BfC-7a), 149.5 (s, BzC-4), 136.6 (s, BzC-1), 128.9 (d, BfC-6), 128.5 (d, BzC-2), 126.6 (s, BfC-3a), 124.8 (d, BzC-3), 123.4 (d, BfC-4), 120.6 (s, BfC-7), 119.6 (d, BfC-5), 86.0 (s, BfC-2), 61.2 (t, Bz-NCH₂), 55.0 (t, Bf-NCH₂), 43.1 (t, BfC-3), 42.0 (q, NCH₃), 34.4 (s, C(CH₃)₃), 31.4 (q, C(CH₃)₃), 28.2 (q, C(CH₃)₂).

2,3-Dihydro-N-[4-(1,1-dimethylethyl)phenylmethyl]-N,3,3-trimethyl-7-benzofuranmethanamin-Hydrochlorid (6f)

Edukt: **4f**.- Ausb. 76%, farblose Kristalle, Schmp. 155–157°C. C₂₃H₃₂ClNO (374.0) Ber. C 73.9 H 8.63 N 3.8 Gef. C 73.8 H 8.70 N 3.8.- ¹H-NMR: δ = 7.18–6.59 (m, 7H arom.), 4.13 (s, 2H, OCH₂), 3.49, 3.44 (2s, 4H, NCH₂Bf und NCH₂Bz), 2.18 (s, 3H, NCH₃), 1.31 (s, 6H, (CH₃)₂), 1.30 (s, 9H, (CH₃)₃), ¹³C-NMR: δ = 157.6 (s, BfC-7a), 149.5 (s, BzC-4), 136.4 und 136.1 (2s, BfC-3a und BzC-1), 128.8 (d, BfC-6), 128.6 (d, BzC-2), 124.9 (d, BzC-3), 120.9 (s, BfC-7), 120.6, 120.4, 84.2 (t, BfC-2), 61.3 (t, Bz-NCH₂), 55.3 (t, Bf-NCH₂), 42.2 (q, NCH₃), 41.9 (s, BfC-3), 34.4 (s, C(CH₃)₃), 31.4 (q, C(CH₃)₃), 27.5 (q, (CH₃)₂).

N-[4-(1,1-Dimethylethyl)phenylmethyl]-N-methyl-7-benzofuranmethanamin-Hydrochlorid (7a)

Edukt: **5a**.- Ausb. 90%, farbloses, amorphes Pulver. C₂₁H₂₆ClNO (343.9) Ber. C 73.3 H 7.33 N 4.1 Gef. C 73.5 H 7.35 N 4.0.- ¹H-NMR: δ = 7.41 (d, 1H, BfH-2, J_{2,3} = 2 Hz), 7.35–6.90 (m, 7H arom.), 6.57 (d, 1H, BfH-3, J_{2,3} = 2 Hz), 3.79 (s, 2H, Bf-CH₂), 3.49 (s, 2H, Bz-CH₂), 2.19 (s, 3H, NCH₃), 1.28 (s, 9H, (CH₃)₃), ¹³C-NMR: δ = 153.8 (s, BfC-7a), 149.5 (s, BzC-4), 144.4 (d, BfC-2), 136.2 (s, BzC-1), 128.5 (d, BzC-2), 127.1 (s, BfC-3a), 124.9 (2d, BzC-3 und BfC-6), 122.8 (d, BfC-5), 122.6 (s, BfC-7), 119.6 (d, BfC-4), 106.5 (d, BfC-3), 61.6 (t, Bz-NCH₂), 55.5 (t, Bf-NCH₂), 42.2 (q, NCH₃), 34.3 (s, C(CH₃)₃), 31.3 (q, C(CH₃)₃).

N,2-Dimethyl-N-[4-(1,1-dimethylethyl)phenylmethyl]-7-benzofuranmethanamin-Hydrochlorid (7b)

Edukt: **5b**.- Ausb. 85%, farbloses, amorphes Pulver. C₂₂H₂₈ClNO (357.9) Ber. C 73.8 H 7.60 N 3.9 Gef. C 73.9 H 7.42 N 3.9.- ¹H-NMR: δ = 7.22–6.85 (m, 7H arom.), 6.17 (q, 1H, BfH-3, J = 1 Hz), 3.76 (s, 2H, Bf-CH₂), 3.50 (s, 2H, Bz-CH₂), 2.39 (d, 3H, Bf₂-CH₃, J = 1 Hz), 2.20 (s, 3H, NCH₃), 1.29 (s, 9H, (CH₃)₃), ¹³C-NMR: δ = 154.7 (s, BfC-2)^{*}, 153.6 (s, BfC-7a)^{*}, 149.5 (s, BzC-4), 136.3 (s, BzC-1), 128.9 (s, BfC-3a), 128.5 (d, BzC-2), 124.8 (d, BzC-3), 123.7 (d, BfC-6), 122.3 (d, BfC-5), 122.0 (s,

BfC-7), 118.5 (d, BfC-4), 102.6 (d, BfC-3), 61.7 (t, Bz-NCH₂), 55.3 (t, Bf-NCH₂), 42.3 (q, NCH₃), 34.2 (s, C(CH₃)₃), 31.3 (q, C(CH₃)₃), 13.9 (q, Bf₂-CH₃).

N,3-Dimethyl-N-[4-(1,1-dimethylethyl)phenylmethyl]-7-benzofuranmethanamin-Hydrochlorid (7c)

Edukt: **5c**.- Ausb. 96%, hellgelbe Kristalle, Schmp. 136–140°C (MeOH/Et₂O). C₂₂H₂₈ClNO (357.9) Ber. C 73.8 H 7.60 N 3.9 Gef. C 73.8 H 7.65 N 3.9.- ¹H-NMR: δ = 7.35–7.10 (m, 8H arom.), 3.86 (s, 2H, Bf-CH₂), 3.56 (s, 2H, Bz-CH₂), 2.23 (s, 6H, Bf₃-CH₃ und NCH₃), 1.31 (s, 9H, (CH₃)₃), ¹³C-NMR: δ = 154.0 (s, BfC-7a), 149.5 (s, BzC-4), 141.0 (d, BfC-2), 136.0 (s, BzC-1), 128.6 (s, BfC-3a), 128.5 (d, BzC-2), 124.9 (2d, BzC-3 und BfC-6), 122.6 (d, BfC-5), 122.1 (s, BfC-7), 117.8 (d, BfC-4), 115.5 (s, BfC-3), 61.5 (t, Bz-NCH₂), 55.3 (t, Bf-NCH₂), 42.2 (q, NCH₃), 34.2 (s, C(CH₃)₃), 31.3 (q, C(CH₃)₃), 7.7 (q, Bf₃-CH₃).

N-[4-(1,1-Dimethylethyl)phenylmethyl]-N,2,3-trimethyl-7-benzofuranmethanamin-Hydrochlorid (7d)

Edukt: **5d**.- Ausb. 81%, farbloses, amorphes Pulver. C₂₂H₃₀ClNO (371.9) Ber. C 71.0 H 7.86 N 3.8 Gef. C 70.8 H 8.01 N 3.8.- ¹H-NMR: δ = 7.23–6.88 (m, 7H arom.), 3.75 (s, 2H, Bf-CH₂), 3.49 (s, 2H, Bz-CH₂), 2.33 (s, 3H, Bf₂-CH₃), 2.19 (s, 3H, NCH₃), 2.10 (s, 3H, Bf₃-CH₃), 1.29 (s, 9H, (CH₃)₃), ¹³C-NMR: δ = 152.6 (s, BfC-7a), 149.9 (s, BfC-2), 149.4 (s, BzC-4), 136.3 (s, BzC-1), 130.1 (s, BfC-3a), 128.5 (d, BzC-2), 124.8 (d, BzC-3), 123.7 (d, BfC-6), 121.9 (d, BfC-5), 121.7 (s, BfC-7), 116.7 (d, BfC-4), 109.6 (s, BfC-3), 61.6 (t, Bz-NCH₂), 55.2 (t, Bf-NCH₂), 42.2 (q, NCH₃), 34.2 (s, C(CH₃)₃), 31.3 (q, C(CH₃)₃), 11.6 (q, Bf₂-CH₃), 7.7 (q, Bf₃-CH₃).

2,3-Dihydro-N,2-dimethyl-7-benzofuranmethanamin-Hydrochlorid (6g)

Edukt: **4g**.- Ausb. 89%, farblose Kristalle, Schmp. 117–119°C. C₁₁H₁₆ClNO (213.7).- ¹H-NMR: δ = 7.30–6.95 (m, 2H, H-6 und H-4), 6.85–6.65 (m, 1H, H-5), 5.20–4.80 (ABX, 1H, OCHCH₂), 3.80 (s, 2H, CH₂NH), 3.35, 3.25, 3.17, 3.07, 2.82, 2.73, 2.65, 2.56 (ABX, 2H, OCHCH₂), 2.55 (s, 3H, NHCH₃), 1.85 (bs, 1H, NH), 1.60 (d, 3H, CHCH₃), ¹³C-NMR: δ = 157.3 (s, C-7a), 127.6 (d, C-6), 126.1 (s, C-3a), 123.0 (d, C-4), 121.4 (s, C-7), 119.6 (d, C-5), 78.9 (d, C-2), 50.2 (t, NCH₂), 36.7 (t, C-3), 35.3 (q, NCH₃), 21.3 (q, CH₃).

2,3-Dihydro-N,2-dimethyl-N-[4-(trimethylsilyl)phenylmethyl]-7-benzofuran-carboxamid (4h)

2.0 g (10.5 mmol) **4g** und 0.3 g (11.0 mmol) NaH (55proz. Suspension in Paraffinöl, gewaschen mit trockenem PE) wurden in 50 ml trockenem DMF 30 min gerührt. Dann wurden 2.7 g (11.0 mmol) **9a** so zugetropft, daß die Temp. zwischen 25–30°C blieb. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei Raumtemp. gerührt, danach das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand zwischen Wasser und CH₂Cl₂ verteilt. Die org. Phase wurde zweimal mit Wasser und einmal mit gesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, eingedampft und das Rohprodukt sc gereinigt (1:50, PE/EE = 2/1). Das reine Produkt, sehr viskoses Öl, kristallisierte nach einiger Zeit aus. Ausb. 2.2 g (60%) farblose Kristalle, Schmp. 78–80°C. C₂₁H₂₇NO₂Si (353.5) Ber. C 71.4 H 7.70 N 4.0 Gef. C 71.2 H 7.78 N 3.9.- ¹H-NMR: δ = 7.45–6.50 (m, 7H arom.), 5.10–4.70 (ABX, 1H, OCHCH₂), 4.62 (s, NCH₂, E), 4.33 (s, NCH₂, Z), 3.36–2.68 (ABX, 2H, OCHCH₂), 2.95 (s, NCH₃, Z), 2.75 (s, NCH₃, E), 1.43, 1.38 (2d, 3H, CHCH₃, E/Z), 0.25 (s, 9H, Si(CH₃)₃), ¹³C-NMR: δ = 168.5 (s, CO), 155.3

(s, BfC-7a), 139.2 (s, BzC-4), 137.6 (s, BzC-1), 133.3 (d, BzC-3), 127.5 (s, BfC-3a), 126.8 (d, BzC-2), 126.2 und 125.8 (2d, BfC-4 und BfC-6), 120.3 (d, BfC-5), 118.5 (s, BfC-7), 79.9 (d, BfC-2), 54.7 (t, NCH₂, E), 50.5 (t, NCH₂, Z), 36.6 (t, BfC-3), 35.3 (q, NCH₃, Z), 32.4 (q, NCH₃, E), 21.5 (q, Bf-CH₃), -1.3 (q, Si(CH₃)₃).

Benzofuranmethanamine **6h-k** durch Alkylierung von **6g**: Allgemeine Arbeitsvorschrift

10 mmol **6g** · HCl wurden in 50 ml trockenem DMF mit 20 mmol wasserfreiem K₂CO₃ 30 min bei Raumtemp. gerührt. Nach Zugabe von 10 mmol Alkylhalogenid in 10 ml DMF wurde über Nacht bei 70°C gerührt. Danach wurde das Lösungsmittel abdestilliert, der Rückstand zwischen Wasser und Ether verteilt und die org. Extrakte zweimal mit gesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über Na₂SO₄, Filtrieren und Abdestillieren wurde das Rohprodukt in trockenem Ether gelöst, mit einigen Tropfen Ac₂O versetzt und durch HCl-Gas das Hydrochlorid gefällt.

2,3-Dihydro-N,2-dimethyl-N-[4-(trimethylsilyl)phenylmethyl]-7-benzofuranmethanamin-Hydrochlorid (**6h**)

Edukt: **9a**.- Ausb. 67%, farblose Kristalle, Schmp. 177-179°C. C₂₁H₃₀ClNOSi · 0.6 H₂O (386.8) Ber. C 65.2 H 8.13 N 3.6 Gef. C 65.2 H 7.85 N 3.8.- ¹H-NMR: δ = 7.41-6.56 (m, 7H arom.), 5.00-4.55 (ABX, 1H, OCHCH₂), 3.48 (s, 4H, 2 NCH₂), 3.42, 3.32, 3.25, 3.15, 2.87, 2.77, 2.70, 2.60 (ABX, 2H, OCHCH₂), 2.20 (s, 3H, NCH₃), 1.42 (d, 3H, CHCH₃), 0.29 (s, 9H, Si(CH₃)₃).- ¹³C-NMR: δ = 157.9 (s, BfC-7a), 140.1 (s, BzC-4), 138.2 (s, BzC-1), 132.9 (d, BzC-3), 128.7 (d, BfC-6), 128.1 (d, BzC-2), 126.2 (s, BfC-3a), 123.1 (d, BfC-4), 120.3 (s, BfC-7)*, 119.8 (d, BfC-5)*, 78.8 (d, BfC-2), 61.6 (t, Bz-NCH₂), 55.1 (t, Bf-NCH₂), 42.0 (q, NCH₃), 37.1 (t, BfC-3), 21.6 (q, Bf-CH₃), -1.2 (q, Si(CH₃)₃).

2,3-Dihydro-N,2-dimethyl-N-[4-(dimethylphenylsilyl)phenylmethyl]-7-benzofuranmethanamin (**6i**)

Edukt: **9b**.- Ausb. 56%, hellgelbes Öl (SC 1:50, PE/EE = 5/1). C₂₆H₃₁NOSi · 0.7 H₂O (414.2) Ber. C 75.4 H 7.88 N 3.4 Gef. C 75.4 H 7.61 N 3.1.- ¹H-NMR: δ = 7.37-6.45 (m, 12 H arom.), 4.95-4.45 (ABX, 1H, OCHCH₂), 3.43 (s, 4H, 2 NCH₂), 3.29, 3.22, 3.12, 3.03, 2.78, 2.69, 2.59, 2.52 (ABX, 2H, OCHCH₂), 2.08 (s, 3H, NCH₃), 1.32 (d, 3H, J = ♦ Hz, CHCH₃), 0.42 (s, 6H, Si(CH₃)₂).- ¹³C-NMR: δ = 158.1 (s, BfC-7a), 140.6 (s, BzC-1'), 138.3 (s, BzC-4), 136.1 (s, BzC-1), 133.9, 128.8, 128.2, 127.7, 126.6 (s, BfC-3a), 123.2 (d, BfC-4), 120.4 (s, BfC-7), 119.9 (d, BfC-5), 79.0 (d, BfC-2), 61.7 (t, Bz-NCH₂), 55.3 (t, Bf-NCH₂), 42.2 (q, NCH₃), 37.2 (t, BfC-3), 21.7 (q, Bf-CH₃), -1.0 (q, Si(CH₃)₂).

2,3-Dihydro-N,2-dimethyl-N-{4-[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]phenylmethyl}-7-benzofuranmethanamin (**6j**)

Edukt: **9c**.- Ausb. 41% (SC 1:30, PE/EE = 20/1). C₂₄H₃₅NOSi · 0.2 H₂O (385.24) Ber. C 74.8 H 9.26 N 3.6 Gef. C 74.7 H 9.29 N 3.5.- ¹H-NMR: δ = 7.27, 7.15, 7.12, 7.01, (AA'BB', 4H, Bz-H), 6.99-6.44 (m, 3H, Bf-H), 4.96-4.54 (ABX, 1H, OCHCH₂), 3.43 (s, 4H, 2 NCH₂), 3.32, 3.25, 3.13, 3.08, 2.84, 2.72, 2.64, 2.56 (ABX, 2H, OCHCH₂), 2.11 (s, 3H, NCH₃), 1.37 (d, 3H, J = ♦ Hz, CHCH₃), 0.82 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.26 (s, 6H, Si(CH₃)₂).- ¹³C-NMR: δ = 158.0 (s, BfC-7a), 140.3 (s, BzC-4), 135.5 (s, BzC-1), 134.1 (d, BzC-3), 128.8 (d, BfC-6), 127.9 (d, BzC-2), 126.1 (s, BfC-3a), 123.1 (d, BfC-4), 120.5 (s, BfC-7), 119.5 (d, BfC-5), 78.7 (d, BfC-2), 61.7 (t, Bz-NCH₂), 55.3 (t, Bf-NCH₂), 42.1 (q, NCH₃), 37.2 (t, BfC-3), 26.5 (q, C(CH₃)₃), 21.6 (q, Bf-CH₃), 16.7 (s, C(CH₃)₃), -6.1 (q, Si(CH₃)₂).

2,3-Dihydro-N,2-dimethyl-N-[4-(1,1-dimethylpropyl)phenylmethyl]-7-benzofuranmethanamin-Hydrochlorid (**6k**)

Edukt: **9d**.- Ausb. 52%, farblose Kristalle, Schmp. 145-147°C. C₂₃H₃₂ClNO (374.0) Ber. C 73.9 H 8.63 N 3.8 Gef. C 73.6 H 8.46 N 3.7.- ¹H-NMR: δ = 7.20-6.57 (m, 7H arom.), 5.05-4.65 (ABX, 1H, OCHCH₂), 3.48 (s, 4H, 2 NCH₂), 3.42, 3.33, 3.25, 3.16, 2.89, 2.80, 2.72, 2.63 (ABX, 2H, OCHCH₂), 2.19 (s, 3H, NCH₃), 1.62 (q, 2H, J = ♦ Hz, CH₂CH₃), 1.42 (d, 3H, J = ♦ Hz, CHCH₃), 1.25 (s, 6H, C(CH₃)₂), 0.65 (t, 3H, J = ♦ Hz, CH₂CH₃).- ¹³C-NMR: δ = 156.7 (s, BfC-7a), 148.0 (s, BzC-4), 134.0 (s, BzC-1), 129.3 (d, BzC-2), 128.4 (d, BfC-6), 126.4 (d, BzC-3), 126.0 (s, BfC-3a), 123.4 (d, BfC-4), 120.2 (s, BfC-7)*, 119.9 (d, BfC-5)*, 79.1 (d, BfC-2), 61.3 (t, Bz-NCH₂), 55.0 (t, Bf-NCH₂), 40.8 (q, NCH₃), 38.5 (s, C(CH₃)₂), 37.2 (t, BfC-3), 36.5 (t, CH₂CH₃), 28.1 (q, C(CH₃)₂), 21.6 (q, Bf-CH₃), 8.8 (q, CH₂CH₃).

(4-Methylphenyl)-trimethylsilan (**8a**)³⁾

5.0 g (29.2 mmol) 4-Bromtoluol wurden in 30 ml trockenem THF gelöst und bei -65°C langsam mit 30 mmol n-BuLi-Lösung versetzt. Nachdem 30 min bei -65°C gerührt wurde, wurden bei gleicher Temp. 3.2 g (30 mmol) frisch destilliertes ClSi(CH₃)₃ zugetropft; das Reaktionsgemisch wurde langsam auf Raumtemp. erwärmt und 2 h bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wurde auf Eiswasser gegossen, mit CH₂Cl₂ extrahiert, die org. Phase über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert, eingedampft und der Rückstand im Kugelrohr destilliert. Ausb. 3.6 g (76%), farblose Flüssigkeit, Sdp. 40-45°C/0.7 mbar. C₁₀H₁₆Si (164.3) Ber. C 73.1 H 9.81 Gef. C 73.0 H 10.02.- ¹H-NMR: δ = 7.75, 7.66, 7.46, 7.37 (AA'BB', 4H arom.), 2.65 (s, 3H, Bz-CH₃), 0.65 (s, 9H, Si(CH₃)₃).- ¹³C-NMR: δ = 138.3 (s, BzC-1), 136.6 (s, BzC-4), 133.3 (d, BzC-2), 128.6 (d, BzC-3), 21.3 (q, Bz-CH₃), -1.1 (q, Si(CH₃)₃).

Dimethyl-(4-methylphenyl)-phenylsilan (**8b**)³⁾

Edukte: 4-Bromtoluol, ClSi(Me)₂Ph. Durchführung: wie für **8a**.- Ausb. 95%, farblose Flüssigkeit Sdp. 95°C/0.13 mbar (³⁾: 95°C/0.13 mbar), C₁₅H₁₈Si (226.4).- ¹H-NMR: δ = 7.30-6.68 (m, 9H arom.), 2.08 (s, 3H, Bz-CH₃), 0.30 (s, 6H, Si(CH₃)₂).- ¹³C-NMR: δ = 138.3, 138.5 (2s, BzC-1 und BzC-1'), 134.0, 134.2 (2d, BzC-2 und BzC-2'), 134.3 (s, BzC-4), 128.8, 128.6, 127.7 (3d, BzC-3, BzC-3' und BzC-4'), 21.2 (q, Bz-CH₃), -2.3 (q, Si(CH₃)₂).

Dimethyl-(1,1-dimethylethyl)-(4-methylphenyl)-silan (**8c**)

0.8 g (113.1 mgAtom) Li-Draht wurden, vom Paraffinöl befreit, vorsichtig plattgeklopft und in kleine Stücke geschnitten. Diese wurden in einem ausgeheizten und mit N₂ gespülten Kolben mit trockenem Ether überschichtet. Nun wurden 9.2 g (53.8 mmol) 4-Bromtoluol so zugetropft, daß nach dem Start der Reaktion steter Rückfluß vorhanden war. Nach Beendigung des Zutropfens (ca. 1 h) wurde noch 1 h bei Rückflußtemp. gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemp. gekühlt, 10 g (48.5 mmol) ClSi(Me)₂-Bu wurden zugetropft. Bei der Zugabe stieg die Temp. auf 25-30°C. Es wurde dann 2 h auf Rückflußtemp. erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde abgekühlt, auf Eiswasser gegossen und mit Ether extrahiert. Die org. Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert, eingedampft und der Rückstand im Feinvakuum destilliert. Ausbeute: 5.3 g (48%), farblose Flüssigkeit, Sdp. 65-70°C/0.07-0.03 mbar. C₁₃H₂₂Si (206.4) Ber. C 75.7 H 10.74 Gef. C 75.4 H 10.81.- ¹H-NMR: δ = 7.43, 7.33, 7.17, 7.05 (AA'BB', 4H arom.), 2.37 (s, 3H, Bz-CH₃), 0.91 (s, 9H, (CH₃)₃), 0.29 (s, 6H, Si(CH₃)₂).- ¹³C-NMR: δ = 138.3 (s, BzC-1), 134.5 (d, BzC-2), 134.0 (s, BzC-4), 131.3 (d, BzC-3), 26.6 (q, C(CH₃)₃), 21.3 (q, Bz-CH₃), 16.9 (s, C(CH₃)₃), -6.0 (q, Si(CH₃)₂).

4-(1,1-Dimethylpropyl)-1-methylbenzol (**8d**)⁹⁾

20.0 g (226.9 mmol) 1,1-Dimethylpropanol wurden mit 50 ml konz. HCl 20 min gerührt, die org. Phase wurde von der salzsauren Phase getrennt. Es wurde zweimal mit CH₂Cl₂ extrahiert, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel abdestilliert. Das so erhaltene 2-Chlor-2-methylbutan wurde mit 20.7 g (225.2 mmol) trockenem Toluol auf 40°C erwärmt. Dann wurden 17.8 g (9.4 mmol) TiCl₄ während 1 h zugetropft, und das Reaktionsgemisch wurde 2 h bei 40°C gerührt. Mit 2N HCl wurde unter Kühlung hydrolysiert, mit CH₂Cl₂ verdünnt, die org. Phase zweimal mit 2N HCl und Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel abdestilliert. Das Rohprodukt wurde durch Vakuumdestillation gereinigt. Ausb. 21.3 g (58%, ⁹⁾: 70%), farblose Flüssigkeit, Sdp. 80–81°C/16 mbar (⁹⁾: 212–214°C). C₁₂H₁₈ (162.3) Ber. C 88.8 H 11.18 Gef. C 89.0 H 11.29. ¹H-NMR: δ = 7.31, 7.20, 7.15, 7.05 (AA'BB', 4H arom.), 2.26 (s, 3H, Bz-CH₃), 1.60 (q, 2H, J = 7 Hz, CH₂CH₃), 1.22 (s, 6H, 2 CH₃), 0.77 (t, 3H, J = 7 Hz, CH₂CH₃). ¹³C-NMR: δ = 146.3 (s, C-1), 134.4 (s, C-4), 128.6 (d, C-3), 125.7 (d, C-2), 37.4 (s, -C-), 36.8 (t, CH₂), 28.4 (q, C(CH₃)₂), 20.7 (s, Bz-CH₃), 9.1 (q, CH₂CH₃).

(4-Brommethylphenyl)-trimethylsilan (**9a**)³⁾

3.2 g (19.2 mmol) **8a**, gelöst in 30 ml CCl₄, wurden mit 3.4 g (19.2 mmol) NBS und 100 mg Dibenzoylperoxid auf Rückflußtemp. erhitzt. Nach 9 h wurde abgekühlt, Succinimid abfiltriert und das Lösungsmittel abdestilliert. Das so gewonnene Rohprodukt wurde sc gereinigt (1:50; PE). Ausb. 3.96 g (85%), farblose Flüssigkeit. C₁₀H₁₅BrSi (243.2). ¹H-NMR: δ = 7.51–7.05 (AA'BB', 4H arom.), 4.47 (s, 2H, CH₂Br), 0.42 (s, 9H, Si(CH₃)₃).

(4-Brommethylphenyl)-dimethylphenylsilan (**9b**)³⁾

Edukt: **8b**. Durchführung wie für **9a**. Ausb. 85%, farblose Flüssigkeit. C₁₅H₁₇BrSi (305.3). ¹H-NMR: δ = 7.21–6.70 (m, 9H arom.), 4.11 (s, 2H, CH₂Br), 0.32 (s, 6H, Si(CH₃)₂).

(4-Brommethylphenyl)-(1,1-dimethylethyl)-dimethylsilan (**9c**)

Edukt: **8c**. Durchführung wie für **9a**. Es blieb ein hellgelbes Rohprodukt, welches mittels seines NMR-Spektrums als 7:3-Gemisch von End-

produkt zu Ausgangsprodukt identifiziert wurde. Ausbeute: 6.7 g (Rohprodukt). C₁₃H₂₁BrSi (285.3). ¹H-NMR: δ = 7.22, 7.15, 7.09, 7.01 (AA'BB', 4H arom.), 4.25 (s, 2H, CH₂Br), 0.83 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.24 (s, 6H, Si(CH₃)₂).

1-Brommethyl-4-(1,1-dimethylpropyl)-benzol (**9d**)

Edukt: **8d**. Durchführung wie für **9a**. Ausb. 72%, farblose Flüssigkeit, Sdp. 110–115°C/15 mbar. C₁₂H₁₇Br (241.2). ¹H-NMR: δ = 7.17–6.98 (AA'BB', 4H arom.), 4.33 (s, 2H, CH₂Br), 1.59 (q, 2H, J = 7 Hz, CH₂CH₃), 1.25 (s, 6H, C(CH₃)₂), 0.64 (t, 3H, J = 7 Hz, CH₂CH₃).

Literatur

- a) A. Stütz, A. Georgopoulos, W. Granitzer, G. Petranyi und D. Berny, J. Med. Chem. 29, 112 (1986); b) A. Stütz, Angew. Chem. 99, 323 (1987).
- a) T. Maeda, T. Yamamoto, M. Takase, K. Sasaki, T. Arika, M. Yokoo, R. Hashimoto, K. Amemiya und S. Kashikawa (Kaken Pharmaceutical Co.), EP 164 697 (18.12.1985), C.A. 107, 6950j (1987); b) T. Maeda, M. Takase, A. Ishibashi, T. Yamamoto, K. Sasaki, T. Arika, M. Yokoo und K. Amemiya, Yakugaku Zasshi 111, 126 (1991); C.A. 115, 8239 (1991).
- A. Stütz und P. Nußbaumer (Sandoz-Patent-GmbH), DE 3 702 039 (30.7.1987), C.A. 107, 217260x (1987).
- a) A. Stütz und P. Nußbaumer, Drugs of the Future 14, 639 (1989); b) P. Nußbaumer, G. Petranyi und A. Stütz, J. Med. Chem. 34, 65 (1991).
- P. Stanetty und H. Koller, Arch. Pharm. (Weinheim) 325, 433 (1992).
- P. Stanetty, H. Koller und G. Pürstinger, Monatsh. Chem. 121, 883 (1990).
- P. Stanetty und G. Pürstinger, J. Chem. Research 1991, (S) 71; (M) 581–594.
- P. Stanetty und H. Wallner, Arch. Pharm. (Weinheim) 326, 341 (1993).
- N.M. Cullinane und D.M. Leyshon, J. Chem. Soc. 1954, 2944.

[Ph73]