

Arch. Pharm. (Weinheim) 318, 727–735 (1985)

Chirale 3-Aminopropanole, 2. Mitt.¹⁾

N-Alkylierungsprodukte

Joachim Knabe^{*)} und Wolfgang Buchheit^{*)}

Fachrichtung Pharmazeutische Chemie der Universität des Saarlandes, Im Stadtwald,
6600 Saarbrücken
Eingegangen am 7. Mai 1984

Aus den racem. und optisch aktiven 3-Aminopropanolen **1a–1d** werden über die Urethane **2** die N-Monomethylverbindungen **3**, durch *Eschweiler-Clarke*-Methylierung oder durch Umsetzung mit Formaldehyd/ NaBH_3CN die N-Dimethylverbindungen **4** und mit Aceton/ NaBH_4 die N-Isopropylverbindungen **6** hergestellt.

Chiral 3-Aminopropanols, II: N-Alkylated Products

From the racem. and optically active 3-aminopropanols **1a–1d** the N-monomethyl compounds **3** are obtained via the urethanes **2**. Methylation of **1a–1d** according to *Eschweiler-Clarke* or reaction with formaldehyde/ NaBH_3CN yield the N-dimethyl compounds **4**. With acetone/ NaBH_4 **1a–1d** react to give the N-isopropyl compounds **6**.

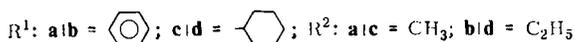
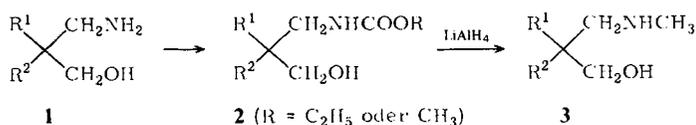
N-Alkylierung verändert die Wirkcharakteristik physiologisch wirksamer β -Phenethylamine. So steigert Methylierung der Aminogruppe des Noradrenalins die Wirkung auf die α - und besonders auf die β -Rezeptoren; größere Substituenten am Stickstoff verstärken die Affinität zu den β -Rezeptoren weiter, während die periphere Wirkung abnimmt²⁾. Zur Differenzierung der Wirkqualität enantiomerer 2,2-disubstituierter 1,3-Aminopropanole wurden daher verschiedene N-alkylierte Produkte hergestellt.

Monomethylamine 3

Reine Monomethylamine durch direkte Alkylierung primärer Amine zu erhalten, ist nur schwer möglich. Der +I-Effekt der Alkylgruppe verstärkt die Basizität des Stickstoffs, so daß die Methylierung auf dieser Stufe nicht zu stoppen ist. Auch die reduktive Methylierung mit Formaldehyd verläuft uneinheitlich³⁾. Zur Darstellung reiner sekundärer Amine muß man daher Umwege wählen.

Gut geeignet als Zwischenprodukte sind die Urethane **2**. Urethane primärer aliphatischer Amine lassen sich leicht mit LiAlH_4 zu den Monomethylderivaten reduzieren⁴⁻⁶⁾. In hohen Ausbeuten wurden so die 2,2-disubstituierten N-Methylaminopropanole **3a–3d** sowie (+)- und (–)**3a**, (–)**3b** und (+)- und (–)**3c** erhalten. **3a**⁷⁾ und **3b**^{8,9)} wurden schon auf anderen Wegen dargestellt. Bis auf **3b** fallen alle Basen als farblose Öle an. Die Hydrochloride sind kristallin.

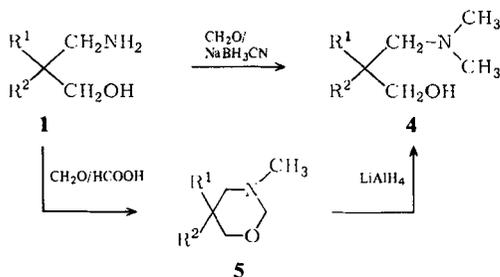
^{*)} Herrn Prof. Dr. Fritz Eiden, München, in freundschaftlicher Verbundenheit zum 60. Geburtstag gewidmet.



Dimethylamine 4

Ein allgemeines, oft bewährtes Verfahren, primäre Amine in die N,N-dimethylierten tertiären Amine umzuwandeln, ist die *Eschweiler-Clarke-Methode*¹⁰⁻¹²⁾, die jedoch gelegentlich von Nebenreaktionen begleitet ist¹²⁾. Beim Versuch, **4a** und **4b** nach dieser Methode zu gewinnen, entstanden nur geringe Mengen des dimethylierten Produktes. Hauptprodukt waren die N-Methyltetrahydro-1,3-oxazine **5**. Diese ließen sich jedoch analog anderen 3-Methyl-tetrahydro-1,3-oxazinen reduktiv zum gewünschten Dimethylamin spalten. In einer Patentvorschrift¹³⁾ wird eine 69proz. Ausbeute an **4b** angegeben, was nicht reproduziert werden konnte.

Über eine allgemein anwendbare Methode, primäre Amine zu dimethylieren, berichteten *Borch und Hassid*¹⁴⁾. Einwirkung von Formaldehyd und Natriumcyanoborhydrid auf primäre Amine führt in Acetonitril mit guten Ausbeuten zum dimethylierten tertiären Amin. Der Ersatz von Ameisensäure durch Natriumcyanoborhydrid als mildes und selektives Reduktionsmittel macht diese schnelle und leicht zu handhabende Reaktion zur Methode der Wahl. Nach dieser Methode wurden (+)- und (-)-**4a**, **4c** und **4d** als farblose Öle gewonnen, die zu kristallinen Hydrochloriden umgesetzt wurden. Auf anderen Wegen sind **4a**^{15,16)} und **4b**^{17,18)} schon dargestellt worden. Das Benzoat von **4b** (Benzobutamin) ist als nichtnarkotisches Antitussivum bekannt¹⁹⁾.

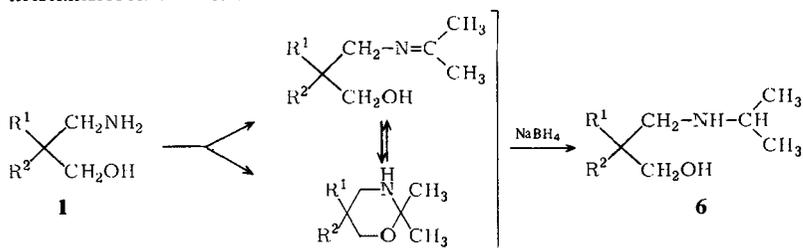


Isopropylamine 6

Mit Ausnahme der Monomethylamine gewinnt man sekundäre Amine aus primären im allgemeinen durch reduktive Alkylierung. Dazu wird die Aminogruppe mit einem Aldehyd oder Keton kondensiert und die entstandene Schiffsche Base – zum Teil ohne Isolierung – mit einem Reduktionsmittel hydriert. Mit 1,2- und 1,3-Aminoalkoholen verläuft diese reduktive Alkylierung sehr glatt²⁰⁻²²⁾. Es spielt dabei keine Rolle, daß die Azomethine mehr oder weniger mit den ringgeschlossenen O,N-Acetalen im Gleichge-

wicht stehen^{20,22,23}). Gut geeignet als Reduktionsmittel ist Natriumborhydrid^{24,25}). Analog einem Verfahren von *Gribble* et al.²⁶) ist es günstig, Eisessig als Lösungsmittel zu benutzen. In diesem Lösungsmittel liefert die reduktive Alkylierung der primären Amine **1** mit Aceton schon bei Raumtemperatur in kurzer Zeit die Monoisopropylamine **6**. Nach diesem Verfahren wurden **6a**, **6c**, **6d**, (+)- und (-)**6a** und (+)- und (-)**6c** in hohen Ausbeuten gewonnen.

In vergleichbaren Ausbeuten, aber wesentlich umständlicher, verläuft die Zweistufensynthese, wobei zunächst unter azeotropem Abdestillieren des Reaktionswassers mit Aceton kondensiert und dann mit NaBH₄ in Methanol reduziert wird. Nach diesem Verfahren wurde **6b** hergestellt. Alle synthetisierten Monoisopropylamine sind dünnflüssige, farblose Öle. Die Hydrochloride von **6a** und **6c**, besonders die Enantiomere, kristallisieren schlecht.



Absolute Konfiguration

Die absolute Konfiguration der neuen optisch aktiven Verbindungen (Tab. 1) ergibt sich aus der der Ausgangsverbindungen **1**.

Tab. 1: Absolute Konfiguration der optisch aktiven Urethane **2** und der N-Alkylierungsprodukte **3**, **4** und **6**. (Drehung bei Na-D-Linie in EtOH)

Verb.	absol. Konfig.	Bezeichnung
2a	R(+)	2-Methyl-3-methyloxy-carbonylamino-2-phenyl-propan-1-ol
2c⁺	R(+)	2-Cyclohexyl-2-methyl-3-methyloxy-carbonylamino-propan-1-ol
2b	R(-)	2-Ethyl-3-ethyloxy-carbonylamino-2-phenyl-propan-1-ol
2c⁺⁺	R(+)	2-Cyclohexyl-3-ethyloxy-carbonylamino-2-methyl-propan-1-ol
3a	R(+)	2-Methyl-3-methylamino-2-phenyl-propan-1-ol
3b	R(+)	2-Ethyl-3-methylamino-2-phenyl-propan-1-ol
3c	R(+)	2-Cyclohexyl-2-methyl-3-methylamino-propan-1-ol
4a	R(-)	3-Dimethylamino-2-methyl-2-phenyl-propan-1-ol
6a	R(-)	3-Isopropylamino-2-methyl-2-phenyl-propan-1-ol
6c	R(+)	2-Cyclohexyl-3-isopropylamino-2-methyl-propan-1-ol

^{+) R = CH₃}

^{++) R = C₂H₅}

Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie und der Deutschen Forschungsgemeinschaft für die Förderung dieser Untersuchungen.

Experimenteller Teil

Synthese der racem. und optisch aktiven Urethane 2

Allgemeine Vorschrift: Zu einer Mischung von 30,0 mmol (ca. 5 g) Aminopropanol **1** mit 150 ml Wasser wurden bei 0° 1,18 ml (15,2 mmol) Chlorameisensäuremethylester bzw. 1,46 ml (15,2 mmol) Chlorameisensäurethylester zugetropft, danach gleichzeitig die Lösung von 1,22 g (30,4 mmol) NaOH in 15 ml Wasser und weitere 15,2 mmol Chlorameisensäureester. Es wurde über Nacht weitergerührt, dann mit 1N-HCl angesäuert und ausgeethert. Die etherische Phase wurde mit wenig Wasser gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet; nach dem Einengen wurde der Rückstand kugelrohrdestilliert oder aus Ether/Petrolether umkristallisiert. Aus der wäßrigen Phase kann nicht umgesetzter Aminoalkohol **1** zurückgewonnen werden.

Racem. und optisch aktive Ethylcarbamate 2 (R = C₂H₅) **2a**: Aus 5,7 g (34,5 mmol) **1a** Ausb. 7,6 g (92,8 % d. Th.), Sdp_{0,04} 103–106° (Kugelrohr), Schmp. 67–69° (Ether). IR (NaCl-Film): 3425 (NH), 3350 (OH), 1700 cm⁻¹ (CO). NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7,27 (m; 5 H arom.), 4,9 (breit; 1 H NH), 4,09 (q; 2 H COO-CH₂), 3,70 (2d; 2 H O-CH₂), 3,44 (2d; 2 H N-CH₂), 2,95 (breit; 1 H OH), 1,26 (s; 3 H CH₃), 1,18 (t; 3 H CH₃). C₁₃H₁₉NO₃ (237,3) Ber. C 65,8 H 8,07 N 5,9 Gef. C 66,1 H 8,22 N 5,9.

2b: Aus 6,0 g (33,5 mmol) **1b** Ausb. 7,6 g (90,3 % d. Th.) viskoses Öl, Sdp_{1,2} 137–138° (Kugelrohr). IR (NaCl-Film): 3390 (NH), 3305 (OH), 1700 cm⁻¹ (CO). NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7,5–6,9 (m; 5 H arom.), 5,4 (breit; 1 H NH), 4,05 (q; 2 H COO-CH₂), 3,78 (2d; 2 H O-CH₂), 3,48 (2d; 2 H N-CH₂), 3,2 (breit; 1 H OH), 1,59 (2q; 2 H CH₂), 1,19 (t; 3 H O-C-CH₃), 0,62 (t; 3 H CH₃).

(+)**2b**: Aus 3,1 g (17,3 mmol) (-)**1b** Ausb. 3,7 g (85,1 % d. Th.) viskoses Öl, Sdp_{0,65} 125–130° (Kugelrohr), [α]_D²⁰ = +1,5 (c = 1,3; Ethanol). IR (KBr-Film): 3410 (NH), 3350 (OH), 1695 cm⁻¹ (CO). NMR: identisch mit **2b**.

C₁₄H₂₁NO₃ (251,3) Ber. C 66,9 H 8,42 N 5,6 Gef. (racem.) C 66,9 H 8,39 N 5,2 (+) C 67,0 H 8,38 N 5,5.

2c: Aus 3,1 g (18,1 mmol) **1c** Ausb. 3,5 g (79,5 % d. Th.), Schmp. 94° (Ether). IR (KBr-Film): 3320 (NH), 3260 (OH), 1685 cm⁻¹ (CO). NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 5,3 (breit; 1 H NH), 4,09 (q; 2 H COO-CH₂), 3,45 (2d; 2 H O-CH₂), 3,35 (breit; 1 H OH), 3,11 (d; 2 H N-CH₂), 2,0–0,75 (m; 14 H aliph.), 0,70 (s; 3 H CH₃).

(+)**2c**: Aus 1,9 g (11,1 mmol) (-)**1c** Ausb. 2,6 g (96,3 % d. Th.) viskoses Öl, Sdp_{0,02} 112–117° (Kugelrohr), [α]_D²⁰ = +1,3 (c = 1,4; Ethanol). IR (KBr-Film): 3460 (NH), 3350 (OH), 1700 cm⁻¹ (CO). NMR: identisch mit **2c**.

(-)**2c**: Aus 2,0 g (11,7 mmol) (+)**1c** Ausb. 2,7 g (95,0 % d. Th.) viskoses Öl, Sdp_{0,03} 117–122° (Kugelrohr), [α]_D²⁰ = -1,2 (c = 1,1; Ethanol). IR und NMR: identisch mit (+)**2c**.

C₁₃H₂₅NO₃ (243,35) Ber. C 64,2 H 10,36 N 5,8 Gef. (racem.) C 64,0 H 10,21 N 5,9 (+) C 64,3 H 10,27 N 5,8 (-) C 64,2 H 10,39 N 5,7.

Racem. und optisch aktive Methylcarbamate 2 (R = CH₃)

2a: Aus 10,0 g (60,5 mmol) **1a** Ausb. 12,5 g (92,5 % d. Th.), Sdp_{0,1} 120–123° (Kugelrohr), Schmp. 51–56°. IR (NaCl-Film): 3440 (NH), 3365 (OH), 1720 cm⁻¹ (CO). NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7,30 (m; 5 H arom.), 5,05 (breit; 1 H NH), 3,67 (d; 2 H O-CH₂), 3,63 (s; 3 H O-CH₃), 3,43 (d; 2 H N-CH₂), 3,4 (breit; 1 H OH), 1,26 (s; 3 H CH₃).

(+)2a: Aus 5,5 g (33,3 mmol) (-)1a Ausb. 7,0 g (94,2 % d. Th.), Schmp. 76–78° (Ether/Petrolether), $[\alpha]_D^{20} = +6,7$ (c = 1,0; Ethanol). IR (KBr-Film): 3345 (NH), 3270 (OH), 1690 cm^{-1} (CO). NMR: identisch mit 2a.

(-)2a: Aus 5,9 g (35,7 mmol) (+)1a Ausb. 7,9 g (99,1 % d. Th.), Schmp. 77–78° (Ether/Petrolether), $[\alpha]_D^{20} = -6,5$ (c = 0,7; Ethanol). IR und NMR: identisch mit (+)2a.

$\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ (223,3) Ber. C 64,6 H 7,67 N 6,3 Gef. (racem.) C 64,6 H 7,54 N 6,2 (+) C 64,5 H 7,66 N 6,2 (-) C 64,5 H 7,57 N 6,2.

2c: Aus 2,1 g (12,3 mmol) 1c Ausb. 2,5 g (88,9 % d. Th.), Schmp. 93–94° (Ether). IR (KBr-Film): 3325 (NH), 3260 (OH), 1690 cm^{-1} (CO). NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 5,25 (breit; 1 H NH), 3,67 (s; 3 H O-CH₃), 3,35 (breit; 3 H O-CH₂, OH), 3,10 (d; 2 H N-CH₂), 2,0–0,8 (m; 11 H aliphat.), 0,69 (s; 3 H CH₃).

(+)2c: Aus 2,3 g (13,4 mmol) (-)1c Ausb. 2,8 g (90,9 % d. Th.), Schmp. 71–72° (Ether/Petrolether), $[\alpha]_D^{20} = +2,1$ (c = 1,1; Ethanol). IR (KBr): 3390 (NH), 3310 (OH), 1700 cm^{-1} (CO). NMR: identisch mit 2c.

(-)2c: Aus 6,3 g (36,8 mmol) (+)1c Ausb. 8,1 g (96,0 % d. Th.), Schmp. 72–73° (Ether/Petrolether), $[\alpha]_D^{20} = -2,0$ (c = 1,0; Ethanol). IR und NMR: identisch mit (+)2c.

$\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{NO}_3$ (229,3) Ber. C 62,9 H 10,11 N 6,1 Gef. (racem.) C 63,0 H 10,14 N 6,0 (+) C 62,9 H 10,15 N 6,1 (-) C 62,9 H 10,04 N 6,2.

2d: Aus 6,2 g (25,5 mmol) 1d Ausb. 6,7 g (82,3 % d. Th.), Sdp._{0,08} 108–110° (Kugelrohr), Schmp. 53–55° (Ether). IR (KBr-Film): 3370 (breit; NH, OH), 1700 cm^{-1} (CO). NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 5,25 (breit; 1 H NH), 3,69 (s; 3 H O-CH₃), 3,42 (breit; 2 H O-CH₂), 3,4 (breit; 1 H OH), 3,20 (2d; 2 H N-CH₂), 2,0–0,7 (m; 13 H aliphat.), 0,82 (t; 3 H CH₃). $\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{NO}_3$ (243,35) Ber. C 64,2 H 10,36 N 5,8 Gef. C 64,3 H 10,29 N 5,7.

Synthese der racem. und optisch aktiven N-Monomethylaminopropanole 3

Allgemeine Vorschrift: Zu einer Lösung von 40 mmol (1,5 g) LiAlH_4 in 50 ml absol. Ether wurde unter Eiskühlung die Lösung von 10 mmol (ca. 2,3 g) Urethan 2 in absol. Ether zugeetropt. Bis zur Beendigung der Reaktion (dc-Kontrolle) wurde zum Rückfluß erhitzt, danach unter Eiskühlung mit 1,5 ml Wasser, 2,7 ml 12proz. Natronlauge und 3 ml Wasser zersetzt. Nach Abtrennen der organischen Phase wurden die ausgefallenen Hydroxide mit Methanol extrahiert und abgenutscht. Die methanol. Lösung wurde zur Trockne eingeeengt, der Rückstand in Wasser aufgenommen und ausgeethert. Nach Trocknen der vereinigten ether. Phasen über Na_2SO_4 und Abziehen des Lösungsmittels wurde kugelrohrdestilliert. In ether. Lösung wurden die fast durchweg öligen Basen durch Aufleiten von HCl-Gas in die Hydrochloride überführt und umkristallisiert.

3a: Aus 6,5 g (27,4 mmol) 2a Ausb. 4,8 g (97,7 % d. Th.), Sdp._{1,2} 108–110° (Kugelrohr), Lit.⁷⁾ 142–148°/12, Hydrochlorid: Schmp. 120–124° (Ethanol/Ether), Lit.⁷⁾ 119°. $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO} \cdot \text{HCl}$ (215,7) Ber. C 61,2 H 8,41 N 6,5 Gef. C 61,4 H 8,27 N 6,2.

(+)3a: Aus 2,3 g (10,3 mmol) (+)2a Ausb. 1,8 g (97,5 % d. Th.), Sdp._{0,2} 96–98° (Kugelrohr), $[\alpha]_D^{20} = +0,2$ (c = 1,2; Ethanol). IR (NaCl-Film): 3310 (NH), 3300 cm^{-1} (breit; OH). NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 7,6–7,1 (m; 5 H aromat.), 3,94 (2d; 2 H O-CH₂), 3,4 (s; 2 H OH, NH), 3,02 (2d; 2 H N-CH₂), 2,34 (s; 3 H N-CH₃), 1,17 (s; 3 H CH₃).

(-)3a: Aus 2,4 g (10,7 mmol) (-)2a Ausb. 1,9 g (98,6 % d. Th.), Sdp._{0,2} 96–98° (Kugelrohr), $[\alpha]_D^{20} = -0,2$ (c = 1,0; Ethanol). IR und NMR: identisch mit (+)3a.

$\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}$ (179,3) Ber. C 73,7 H 9,56 N 7,8 Gef. (+) C 73,5 H 9,46 N 7,7 (-) C 73,5 H 9,41 N 7,7.

Hydrochlorid: Schmp. (+)3a: 144–146°, (-)3a: 145–146° (Isopropanol/Ether).

3b: Aus 7,0 g (27,8 mmol) **2b** Ausb. 5,2 g (96,6 % d. Th.), Sdp._{0,25} 92–97° (Kugelrohr), Lit.¹⁸⁾ 90°/0,2; 102°/0,4, Lit.⁸⁾ 98–100°/0,5, Schmp. 36–43° (roh), Lit.¹⁸⁾ 41–42,5°, Hydrochlorid: Schmp. 138–141° (Ethanol/Ether), Lit.⁹⁾ 144°. C₁₂H₁₉NO · HCl (229,75) Ber. C 62,7 H 8,77 N 6,1 Gef. C 62,5 H 8,73 N 5,9.

(–)**3b:** Aus 2,8 g (11,1 mmol) (+)**2b** Ausb. 2,1 g (97,5 % d. Th.), Sdp._{0,03} 65–66° (Kugelrohr), $[\alpha]_D^{20} = -8,9$ (c = 1,0; Ethanol). IR (NaCl-Film): 3325 (NH), 3280 cm⁻¹ (breit; OH). NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7,55–7,1 (m; 5 H arom.), 4,07 (2d; 2 H O-CH₂), 3,55 (breit; 2 H OH, NH), 3,01 (2d; 2 H N-CH₂), 2,32 (s; 3 H N-CH₃), 1,57 (q; 2 H CH₂), 0,59 (t; 3 H CH₃). Hydrochlorid: Schmp. 146–149° (Ethanol/Ether). C₁₂H₁₉NO · HCl (229,75) Ber. C 62,7 H 8,77 N 6,1 Gef. C 62,5 H 8,61 N 6,2.

3c: Aus 2,0 g (8,2 mmol) **2c** Ausb. 1,4 g (91,9 % d. Th.), Sdp._{0,05} 84–86° (Kugelrohr). IR (NaCl-Film): 3310 (NH), 3300 cm⁻¹ (breit; OH). NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 3,54 (2d; 2 H O-CH₂), 3,4 (breit; 2 H OH, NH), 2,61 (2d; 2 H N-CH₂), 2,39 (s; 3 H N-CH₃), 2,05–0,8 (m; 11 H aliph.), 0,70 (s; 3 H CH₃). Hydrochlorid: Schmp. 173–175° (Isopropanol/Ether).

(+)**3c:** Aus 1,9 g (8,3 mmol) (+)**2c** Ausb. 1,4 g (91,2 % d. Th.), Sdp._{0,07} 76–78° (Kugelrohr), $[\alpha]_D^{20} = +4,3$ (c = 1,1; Ethanol). IR und NMR: identisch mit **3c**. Hydrochlorid: Schmp. 187–188° (Isopropanol/Ether).

(–)**3c:** Aus 3,0 g (13,1 mmol) (–)**2c** Ausb. 2,3 g (94,9 % d. Th.), Sdp._{0,2} 78–80° (Kugelrohr), $[\alpha]_D^{20} = -4,5$ (c = 0,9; Ethanol). IR und NMR: identisch mit **3c**. Hydrochlorid: Schmp. 187–188° (Isopropanol/Ether).

C₁₁H₂₃NO · HCl (221,8) Ber. C 59,6 H 10,91 N 6,3 Gef. (racem.) C 59,5 H 10,81 N 6,2 (+) C 59,7 H 10,83 N 6,4 (–) C 59,5 H 10,90 N 6,3.

3d: Aus 2,9 g (11,9 mmol) **2d** Ausb. 2,3 g (96,8 % d. Th.), Sdp._{0,1} 70–74° (Kugelrohr). IR (Hydrochlorid; KBr): 3310 (OH), 2820, 2760, 2710, 2550, 2520, 2450 cm⁻¹ (NH₂). NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 3,60 (2d; 2 H O-CH₂), 3,3 (breit; 2 H OH, NH), 2,69 (2d; 2 H N-CH₂), 2,40 (s; 3 H N-CH₃), 2,0–0,7 (m; 13 H aliph.), 0,78 (t; 3 H CH₃). Hydrochlorid: Schmp. 150–153° (Isopropanol/Ether). C₁₂H₂₅NO · HCl (235,8) Ber. C 61,1 H 11,11 N 5,9 Gef. C 61,2 H 11,08 N 5,9.

Synthese der racem. und optisch aktiven N-Dimethylaminopropanole 4

Methode A: 30 mmol (ca. 5 g) Aminopropanol **1** wurden in einer Mischung von 140 ml (3 mol) Ameisensäure und 140 ml (1,4 mol) Formalin 15 h zum Rückfluß erhitzt. Der Ansatz wurde auf 500 ml Eiswasser gegossen, mit 20proz. Natronlauge alkalisiert und ausgeethert. Der Etherextrakt (hauptsächlich Tetrahydrooxazin **5**) wurde kugelrohrdestilliert. 3,5 g (ca. 18 mmol) des Destillats wurden in 30 ml absol. Ether gelöst und unter Eiskühlung zu einer Lösung von 3,5 g LiAlH₄ in 150 ml absol. Ether getropft. Anschließend wurde 3 h zum Rückfluß erhitzt, dann unter Eiskühlung mit 3,5 ml Wasser, 5,2 ml 12proz. Natronlauge und 7 ml Wasser zersetzt. Die Hydroxide wurden abgenutscht und mit Ether nachgewaschen. Die vereinigten Etherphasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, eingeeengt und der Rückstand kugelrohrdestilliert.

Methode B: 15 mmol (ca. 2,6 g) Aminopropanol **1** wurden in 45 ml Acetonitril gelöst und unter Rühren zunächst mit dem 5fachen Überschuß (6,0 ml) Formalin, dann mit 4,5 g NaBH₃CN versetzt. Nach 30 min Rühren wurde tropfenweise Eisessig bis zur neutralen Reaktion zugesetzt. Unter pH-Kontrolle wurde weitere 90 min gerührt, dann eingeeengt, mit 60 ml 2N-KOH alkalisiert und ausgeethert. Die vereinigten Etherextrakte wurden mit 0,5N-KOH und mit Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, eingeeengt und der Rückstand kugelrohrdestilliert.

4a: Aus 5,1 g (30,9 mmol) **1a** Ausb. 5,9 g (100 % d. Th.) Rohprodukt **5a** (Methode A). Aus 3,5 g (18,3 mmol) **5a** Ausb. 3,5 g **4a** (99,1 % d. Th.), Sdp._{0,1} 90–92° (Kugelrohr), Lit.¹⁶⁾ Sdp. 148–153°/17. IR (NaCl-Film): 3410, 3240 cm⁻¹ (breit; OH). NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7,62–7,12 (m; 5 H arom.),

6,0 (breit; 1 H OH), 3,98 (2d; 2 H O-CH₂), 2,81 (2d; 2 H N-CH₂), 2,08 (s; 6 H N-CH₃), 1,20 (s; 3 H CH₃). C₁₂H₁₉NO (193,3) Ber. C 74,6 H 9,91 N 7,2 Gef. C 74,3 H 9,80 N 6,9. Hydrochlorid: Schmp. 135–138° (Isopropanol/Ether), Lit.¹⁶⁾ 137–138°, Lit.¹⁵⁾ 133–134°.

Zwischenprodukt **5a**: NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7,6–7,0 (m; 5 H arom.), 3,94 (2d; 2 H O-CH₂-N), 3,78 (2d; 2 H O-CH₂), 2,68 (s; 2 H N-CH₂), 2,11 (s; 3 H, N-CH₃), 1,29 (s; 3 H CH₃). Hydrochlorid: Schmp. 168–173° (Ethanol). C₁₂H₁₇NO · HCl (227,7) Ber. C 63,3 H 7,97 N 6,2 Gef. C 63,4 H 7,85 N 6,1.

(+)**4a**: Aus 2,7 g (16,3 mmol) (+)**1a** Ausb. 2,4 g (75,8 % d. Th.) (Methode B), Sdp_{0,4} 102–105° (Kugelrohr), [α]_D²⁰ = +7,1 (c = 0,9; Ethanol). IR und NMR: identisch mit **4a**. Hydrochlorid: Schmp. 146–152° (Isopropanol/Ether).

(–)**4a**: Aus 1,8 g (10,9 mmol) (–)**1a** Ausb. 1,7 g (80,7 % d. Th.) (Methode B), Sdp_{0,4} 102–106° (Kugelrohr), [α]_D²⁰ = –6,8 (c = 1,0; Ethanol). IR und NMR: identisch mit **4a**. Hydrochlorid: Schmp. 146–152° (Isopropanol/Ether).

C₁₂H₁₉NO · HCl (229,75) Ber. C 62,7 H 8,77 N 6,1 Gef. (racem.) C 62,5 H 8,72 N 6,0 (+) C 62,6 H 8,70 N 6,1 (–) C 62,6 H 8,75 N 6,0.

4b: Aus 4,3 g (24,0 mmol) **1b** Ausb. 4,6 g (92,5 % d. Th.) (Methode A), Lit.¹³⁾ 68,8 %, Sdp_{0,07} 68–70° (Kugelrohr), Lit.¹⁸⁾ 95–96°/0,4. C₁₃H₂₁NO (207,3) Ber. C 75,3 H 10,21 N 6,8 Gef. C 75,2 H 10,26 N 6,8. Hydrochlorid: Schmp. 122–126° (Aceton), Lit.¹⁷⁾ 116–118°, Lit.¹³⁾ 116–118°.

4c: Aus 2,4 g (14,0 mmol) **1c** Ausb. 2,2 g (78,8 % d. Th.) (Methode B), Sdp_{0,05} 85–87° (Kugelrohr). IR (KBr-Film): 3430, 3300 cm⁻¹ (breit; OH). NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 6,1 (breit; 1 H OH), 3,54 (2d; 2 H O-CH₂), 2,66 (2d; 2 H N-CH₂), 2,34 (s; 6 H N-CH₃), 2,0–0,8 (m; 11 H aliph.), 0,72 (s; 3 H CH₃). Hydrochlorid: Schmp. 162–165° (Isopropanol/Ether). C₁₂H₂₅NO · HCl (235,8) Ber. C 61,1 H 11,11 N 5,9 Gef. C 61,1 H 11,11 N 6,0.

4d: Aus 2,7 g (14,6 mmol) **1d** Ausb. 2,7 g (86,8 % d. Th.) (Methode B), Sdp_{0,18} 92–95° (Kugelrohr). IR (KBr-Film): 3430, 3295 cm⁻¹ (breit; OH). NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 5,95 (breit; 1 H OH), 3,58 (2d; 2 H O-CH₂), 2,47 (2d; 2 H N-CH₂), 2,32 (s; 6 H N-CH₃), 2,0–0,8 (m; 13 H aliph.), 0,79 (t; 3 H CH₃). Hydrochlorid: Schmp. 163–166° (Isopropanol/Ether). C₁₃H₂₇NO · HCl (249,8) Ber. C 62,5 H 11,30 N 5,6 Gef. C 62,5 H 11,39 N 5,6.

Racem. und optisch aktive N-Monoisopropylaminopropanole **6**

Methode A: Zu einer Lösung von 74 mmol (ca. 13 g) Aminopropanol **1** in 150 ml Aceton wurde so viel Benzol zugesetzt, daß sich die Lösung gerade trübte. Dann wurde zum Rückfluß erhitzt, bis im Wasserabscheider kein Wasser mehr abgeschieden wurde. Nach Abdestillieren der Lösungsmittel wurde der Rückstand in 250 ml Methanol aufgenommen und portionsweise unter Rühren NaBH₄ (ca. 23 g) zugesetzt, bis keine Reaktion mehr zu beobachten war. Anschließend wurde noch 3 h zum Rückfluß erhitzt, eingengt, mit 200 ml Wasser versetzt und ausgeethert. Nach Trocknen über Na₂SO₄ und Abziehen des Lösungsmittels wurde kugelrohrdestilliert.

Methode B: Zu einer Lösung von 18 mmol (ca. 3 g) Aminopropanol **1** in 35 ml Eisessig wurden 3,1 g Aceton zugesetzt, 90 min bei Raumtemp. gerührt und anschließend portionsweise während 30 min 1,6 g NaBH₄ zugesetzt. Nachdem weitere 90 min gerührt worden war, wurde im Eisbad mit 20proz. NaOH alkalisiert und ausgeethert. Der Etherextrakt wurde mit wenig Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und nach Abziehen des Lösungsmittels kugelrohrdestilliert.

6a: Aus 2,2 g (13,3 mmol) **1a** Ausb. 2,5 g (90,6 % d. Th.) (Methode B), Sdp_{0,8} 105–110° (Kugelrohr). IR (NaCl-Film): 3390 (NH), 3300 cm⁻¹ (OH). NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7,65–7,15 (m; 5 H arom.), 4,00 (2d; 2 H O-CH₂), 3,3 (breit; 2 H OH, NH), 3,10 (2d; 2 H N-CH₂), 2,68 (q; 1 H N-CH), 1,19 (s;

3 H CH₃), 1,03 (2d; 6 H N-C-CH₃). C₁₃H₂₁NO (207,3) Ber. C 75,3 H 10,21 N 6,8 Gef. C 75,0 H 10,11 N 6,5. Hydrochlorid: Schmelzintervall 90–100° (Isopropanol/Ether).

(+) **6a**: Aus 3,1 g (18,8 mmol) (+) **1a** Ausb. 3,7 g (95,1 % d. Th.) (Methode B), Sdp._{0,04} 81–84° (Kugelrohr), $[\alpha]_D^{20} = +1,7$ (c = 1,6; Ethanol). IR und NMR: identisch mit **6a**. Hydrochlorid: Schmp. 86–90° (kristalline Modifikation; Ethanol/Ether).

(–) **6a**: Aus 1,6 g (9,7 mmol) (–) **1a** Ausb. 1,9 g (94,6 % d. Th.) (Methode B), Sdp._{0,18} 89–92° (Kugelrohr), $[\alpha]_D^{20} = -1,7$ (c = 1,0; Ethanol). IR und NMR: identisch mit **6a**. Hydrochlorid: Schmp. 158–164° (amorphe Modifikation; Ethanol/Ether).

C₁₃H₂₁NO · HCl (243,8) Ber. C 64,0 H 9,10 N 5,7 Gef. (racem.) C 63,7 H 9,02 N 5,9 (+) C 63,9 H 9,22 N 5,6 (–) C 64,0 H 9,04 N 5,8.

6b: Aus 13,3 g (74,2 mmol) **1b** Ausb. 14,4 g (87,7 % d. Th.) (Methode A), Sdp._{0,15} 102–104° (Kugelrohr). IR (NaCl-Film): 3410 (breit; NH), 3310 cm⁻¹ (breit; OH). NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7,6–7,1 (m; 5 H arom.), 4,3–2,5 (breit; 2 H OH, NH), 4,04 (2d; 2 H O-CH₂), 3,10 (2d; 2 H N-CH₂), 2,66 (q; 1 H N-CH), 1,56 (q; 2 H CH₂), 1,02 (2d; 6 H N-C-CH₃), 0,61 (t; 3 H CH₃). C₁₄H₂₃NO (221,35) Ber. C 76,0 H 10,47 N 6,3 Gef. C 76,3 H 10,49 N 6,4. Hydrochlorid: Schmp. 126–128° (Ethanol/Ether). C₁₄H₂₃NO · HCl (257,8) Ber. C 65,2 H 9,38 N 5,4 Gef. C 65,5 H 9,23 N 5,6.

6c: Aus 3,2 g (18,7 mmol) **1c** Ausb. 3,4 g (85,3 % d. Th.) (Methode B), Sdp._{0,08} 81–83° (Kugelrohr). IR (NaCl-Film): 3400 (breit; NH), 3290 cm⁻¹ (breit; OH). NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 3,54 (2d; 2 H O-CH₂), 3,2 (breit; 2 H OH, NH), 2,74 (q; 1 H N-CH), 2,64 (2d; 2 H N-CH₂), 2,0–0,8 (m; 11 H aliph.), 1,05 (d; 6 H N-C-CH₃), 0,66 (s; 3 H CH₃). C₁₃H₂₇NO (213,4) Ber. C 73,2 H 12,76 N 6,6 Gef. C 73,4 H 12,64 N 6,4. Hydrochlorid: Schmp. 160–166° (Isopropanol/Ether).

(+) **6c**: Aus 2,4 g (14,2 mmol) (–) **1c** Ausb. 2,6 g (85,9 % d. Th.) (Methode B), Sdp._{0,2} 85–89° (Kugelrohr), $[\alpha]_D^{20} = +1,9$ (c = 0,9; Ethanol). IR und NMR: identisch mit **6c**. Hydrochlorid: Schmp. 149–153° (Isopropanol/Ether).

(–) **6c**: Aus 2,3 g (13,4 mmol) (+) **1c** Ausb. 2,2 g (76,8 % d. Th.) (Methode B), Sdp._{0,8} 96–102° (Kugelrohr), $[\alpha]_D^{20} = -2,1$ (c = 1,0; Ethanol). IR und NMR: identisch mit **6c**. Hydrochlorid: Schmp. 149–152° (Isopropanol/Ether).

C₁₃H₂₇NO · HCl (249,8) Ber. C 62,5 H 11,30 N 5,6 Gef. (+) C 62,5 H 11,31 N 5,6 (–) C 62,4 H 11,30 N 5,6.

6d: Aus 3,6 g (19,4 mmol) **1d** Ausb. 4,2 g (95,1 % d. Th.) (Methode B), Sdp._{0,1} 98–105° (Kugelrohr). IR (Hydrochlorid; KBr): 3200 (OH), 2820, 2795, 2750, 2610, 2550, 2440 cm⁻¹ (NH₂). NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 3,63 (2d; 2 H O-CH₂), 4,0–2,5 (breit; 2 H OH, NH), 2,71 (2d; 2 H N-CH₂), 2,69 (q; 1 H N-CH), 2,0–0,8 (m; 19 H aliph.), 0,81 (t; 3 H CH₃). Hydrochlorid: Schmp. 147–151° (Isopropanol/Ether). C₁₄H₂₉NO · HCl (263,85) Ber. C 63,7 H 11,46 N 5,3 Gef. C 63,5 H 11,32 N 5,4.

Literatur

- + Aus der Dissertation W. Buchheit, Saarbrücken 1982.
- 1 I. Mitt.: J. Knabe und W. Buchheit, Arch. Pharm. (Weinheim) 318, 593 (1985).
- 2 H. Grobecker, D. Hellenbrecht, D. Palm und K. Quiring in W. Forth, D. Henschler und W. Rummel (Herausg.), Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 3. Aufl., S. 107. Bibliographisches Institut AG, Mannheim-Wien-Zürich 1980.
- 3 W. Schneider und K. Lehmann in Methodicum Chemicum (Herausg. F. Zymalkowski) Bd. 6, S. 538, G. Thieme Verlag, Stuttgart 1974.

- 4 J. Knabe, Arch. Pharm. (Weinheim) 288, 469 (1955).
- 5 W. Schneider und K. Lehmann in Methodicum Chemicum (Herausg. F. Zymalkowski) Bd. 6, S. 531, G. Thieme Verlag, Stuttgart 1974.
- 6 C. G. Chavdarian, D. Karashima, N. Castagnoli jr. und H. K. Hundley, J. Med. Chem. 21, 548 (1978).
- 7 E. Fourneau, E. Benoit und R. Firmenich, Bull. Soc. Chim. Fr. 47, 894 (1930).
- 8 E. Testa, L. Fontanella, G. F. Cristiani und L. Mariani, Helv. Chim. Acta 42, 2370 (1959).
- 9 C. Metzger und R. Wegler, Chem. Ber. 101, 1120 (1968).
- 10 W. Eschweiler, Chem. Ber. 38, 880 (1905).
- 11 H. T. Clarke, H. B. Gillespie und S. Z. Weisshaus, J. Am. Chem. Soc. 55, 4571 (1933).
- 12 S. H. Pine und B. L. Sanchez, J. Org. Chem. 36, 829 (1971).
- 13 Antonio Gallardo S. A., Erf. R. G. W. Spickett, A. Vega Noverola und J. Prieto Soto, Engl. Pat. 1434826 (5. 5. 1976); C. A. 85, 142852h (1976).
- 14 R. F. Borch und A. I. Hassid, J. Org. Chem. 37, 1673 (1972).
- 15 C. F. Huebner und H. A. Troxell, J. Org. Chem. 18, 736 (1953).
- 16 E. Fourneau, G. Benoit und R. Firmenich, Bull. Soc. Chim. Fr. 47, 858 (1930).
- 17 A. Vecchi, G. Melone und G. Maffii, Farmaco Ed. Sci. 14, 697 (1959); C. A. 54, 11038a (1960).
- 18 E. Testa, L. Fontanella, G. Cristiani und G. Gallo, J. Org. Chem. 24, 1928 (1959).
- 19 Lepetit S. p. A., Erf. A. Vecchi und G. Maffii, Engl. Pat. 863223 (22. 3. 1961); C. A. 55, 19864g (1961).
- 20 E. M. Hancock, E. M. Hardy, D. Heyl, M. E. Wright und A. C. Cope, J. Am. Chem. Soc. 66, 1747 (1944).
- 21 F. Zymalkowski und F. Koppe, Arch. Pharm. (Weinheim) 294, 453 (1961).
- 22 E. D. Bergmann, Chem. Rev. 53, 309 (1953).
- 23 B. Witkop, J. P. Patrick und H. M. Kissman, Chem. Ber. 85, 949 (1952).
- 24 J. H. Billman und A. C. Diesing, J. Org. Chem. 22, 1068 (1957).
- 25 G. N. Walker und M. A. Moore, J. Org. Chem. 26, 432 (1961).
- 26 G. W. Gribble, J. M. Jasinski, J. T. Pellicone und J. A. Panetta, Synthesis 1978, 766.

[Ph 952]

Arch. Pharm. (Weinheim) 318, 735–743 (1985)

Zur Reaktion von Phthalaldehyd mit Anthranilsäureestern

Klaus Görlitzer* und Dietrich Buß

Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin, Königin-Luise-Str. 2 + 4, 1000 Berlin 33
Eingegangen am 7. Mai 1984

In Abhängigkeit vom verwendeten Lösungsmittel wurden bei der Titelreaktion die (1+1)-Addukte **3**, die (2+1)-Produkte **5** und die (2+2)-Spirane **7** erhalten. Phthalaldehyd reagiert mit 4-Aminobenzoesäureestern zu den Amidinen **19**. Die Strukturen werden durch chemische und spektroskopische Methoden bewiesen.