

- 3 M. T. W. Hearn und A. D. Ward, *Aust. J. Chem.* **22**, 161 (1969).
- 4 D. Geffken, *Liebigs Ann. Chem.* **1983**, 1177.
- 5 D. Geffken, *Chem. Ztg.* **103**, 79, 299 (1979).
- 6 T. M. Pyriadi und H. J. Harwood, *J. Org. Chem.* **36**, 821 (1971); C. K. Sauers, C. A. Marikakis und M. A. Lupton, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 6792 (1973); M. Narita, M. Akiyama und M. Okawara, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **44**, 437 (1971); *C. A.* **74**, 99431d (1971).
- 7 T. Sohda, K. Mizuno, H. Tawada, Y. Sugiyama, T. Fujita und Y. Kawamatsu, *Chem. Pharm. Bull.* **30**, 3563 (1982); *C. A.* **98**, 125944r (1983).
- 8 W. Klötzer, *Monatsh. Chem.* **95**, 1729 (1964); D. Geffken, *Chem. Ber.* **112**, 600 (1979).
- 9 C. Barkenbus und P. Panzera, *J. Org. Chem.* **20**, 237 (1955).
- 10 B. Holmberg, *J. Prakt. Chem.* **141**, 111 (1934).
- 11 J. M. Loven, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **27**, 3059 (1894).

[Ph 932]

Arch. Pharm. (Weinheim) **318**, 593–600 (1985)

Chirale 3-Aminopropanole, 1. Mitt.

Synthese der Racemate und der Enantiomere

Joachim Knabe* und Wolfgang Buchheit¹⁾

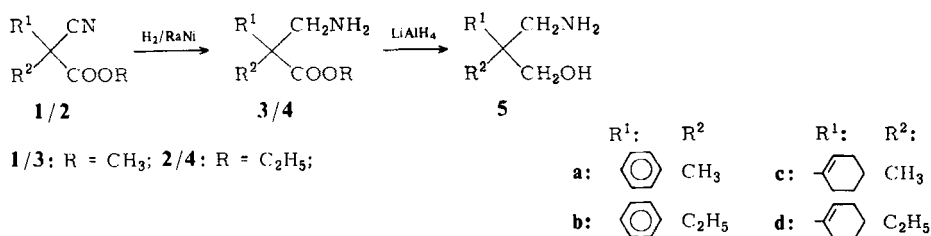
Fachrichtung Pharmazeutische Chemie der Universität des Saarlandes, Im Stadtwald,
6600 Saarbrücken
Eingegangen am 2. April 1984

Ausgehend von racem. und optisch aktiven disubstituierten Cyanessigestern wurden die 3-Aminopropanole **5a–5d** hergestellt. Dabei erwies sich die Reduktion der Cyanessigestere in 2 Stufen als erfolgreicher als die direkte Umsetzung mit LiAlH_4 . Zunächst wurde die Nitrilgruppe katalytisch zur Aminogruppe hydriert, dann mit LiAlH_4 die Esterfunktion reduziert. Die racem. und optisch aktiven cyclohexylsubstituierten 3-Aminopropanole **5e** und **5f** wurden durch Hydrierung von **5c** und **5d** mit Pd/C erhalten. Die absolute Konfiguration der optisch aktiven 3-Aminopropanole wurde aus der der Ausgangsverbindungen abgeleitet.

Chiral 3-Aminopropanols, I: Syntheses of the Racemates and the Enantiomers

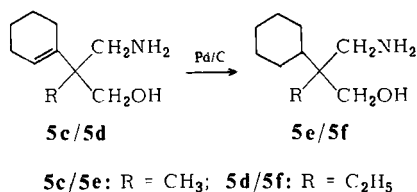
Starting from racem. and optically active disubstituted cyanoacetates the 3-aminopropanols **5a–5d** were synthesized. Reduction of the cyanoacetates in two steps was more effective than direct reduction with LiAlH_4 . Firstly the nitrile group was catalytically hydrogenated to the amino group, then the ester function was reduced with LiAlH_4 . The racem. and optically active 3-amino(cyclohexyl)propanols **5e** and **5f** were obtained by hydrogenation of **5c** and **5d** with Pd/C. The absolute configurations of the optically active 3-aminopropanols were deduced from those of the starting compounds.

Disubstituierte Cyanessigester lassen sich nach *Dornow*²⁾ mit LiAlH_4 zu disubstituierten 3-Aminopropanolen reduzieren. Dieses Verfahren diente öfter zur Gewinnung disubstituierter 3-Aminopropanole, die auch als Zwischenprodukte Bedeutung haben³⁻¹²⁾. Dabei fällt auf, daß einer guten Rohausbeute meist eine schlechte Reinausbeute gegenübersteht. Wir fanden, daß bei der Reduktion der Cyanessigester **1a/2a-1d/2d** mit LiAlH_4 die erhaltenen 3-Aminopropanole mit mehreren Nebenprodukten verunreinigt waren, die sich nur schwer abtrennen ließen. Aus diesem Grunde wurde die Reduktion der Cyanessigester in 2 Stufen vorgenommen. Zuerst wurden die Cyanessigester **2a-2d** durch katalytische Hydrierung in die Aminoester **4a-4d** verwandelt, die dann mit LiAlH_4 in praktisch quantitativer Ausbeute zu den 3-Aminopropanolen **5a-5d** reduziert werden konnten¹¹⁾.



Die katalytische Hydrierung der phenylsubstituierten Cyanessigester **2a** und **2b** mit Raney-Nickel¹³⁾ zu **4a** und **4b** gelang in 53proz.⁴⁾ bzw. 83proz. Ausbeute, als Nebenreaktion trat dabei je nach den Reaktionsbedingungen in unterschiedlichem Umfang Hydrogenolyse der Cyanidgruppe auf.

Die Hydrierung der Δ^1 -Cyclohexenylverbindungen **2c** und **2d** zu **4c** und **4d** verlief in Ausbeuten von 92–96 %. In gleicher Weise wie die racem. Aminoester **4** wurden aus den optisch aktiven Cyanessigestern **1a-1d** die optisch aktiven Aminoester **3a-3d** gewonnen. Dabei kehrt sich die Drehrichtung bei Überführung des Nitrils in das Amin um, aus (+)**1** entsteht (–)**3**. Bei der Reduktion der Estergruppe bleibt die Drehrichtung bei **3b-3d** erhalten: Die Ester (–)**3b**–(–)**3d** ergeben die 3-Aminopropanole (–)**5b**–(–)**5d**, bei **3a** erfolgt Umkehr der Drehrichtung. (+)**5b** wurde bereits von *Testa*¹⁴⁾ gewonnen, racem. **5a**⁴⁾⁸⁾¹⁵⁾ und **5b**¹¹⁾¹⁶⁾ sind ebenfalls bekannt. Die racem. und optisch aktiven cyclohexylsubstituierten 3-Aminopropanole **5e** und **5f** wurden durch katalytische Hydrierung von **5c** und **5d** erhalten. Bei den Enantiomeren führt die Hydrierung der Doppelbindung zu einer Umkehr der Drehrichtung.



⁴⁾ Über eine in höherer Ausbeute zu **5a** führende Synthese wird in einer späteren Mitt. berichtet.

Absolute Konfiguration

Alle neu dargestellten optisch aktiven Verbindungen wurden aus optisch aktiven Vorstufen bekannter Konfiguration gewonnen, wobei bei allen Reaktionen die Bindungen am Asymmetriezentrum erhalten bleiben. Damit ergibt sich die absolute Konfiguration der Produkte aus der Synthese. Die Konfiguration der chiralen Cyanessigsäuren wurde in unserem Arbeitskreis¹⁷⁻¹⁹⁾ durch Abbau zu Verbindungen bekannter Konfiguration und durch spektralpolarimetrische Korrelierung ermittelt.

Die aus den linksdrehenden Cyanessigestern *R*(-)**1a-d** erhaltenen (+)-Aminoester**3a-3d** sind *R*-konfiguriert. Bei den Aminoalkoholderivaten **5** werden die Drehbeträge im allgemeinen sehr klein und die Drehrichtung uneinheitlich. Die in Ethanol bei der Na-D-Linie rechtsdrehenden 3-Aminopropanole **5a**, **5e** und **5f** besitzen *S*-, **5b**, **5c** und **5d** *R*-Konfiguration (vgl. Tab. 1).

Tab. 1: Absolute Konfiguration der optisch aktiven Aminoester **3** und Aminopropanole **5** (Drehung bei Na-D-Linie in EtOH)

Verbdg.	absol. Konfig.	Bezeichnung
3a	<i>R</i> (+)	2-Aminomethyl-2-phenyl-propionsäuremethylester
3b	<i>R</i> (+)	2-Aminomethyl-2-phenyl-buttersäuremethylester
3c	<i>R</i> (+)	2-Aminomethyl-2-(1'-cyclohexenyl)-propionsäuremethylester
3d	<i>R</i> (+)	2-Aminomethyl-2-(1'-cyclohexenyl)-buttersäuremethylester
5a	<i>R</i> (-)	3-Amino-2-methyl-2-phenyl-propan-1-ol
5b	<i>R</i> (+)	3-Amino-2-ethyl-2-phenyl-propan-1-ol
5c	<i>R</i> (+)	3-Amino-2-(1'-cyclohexenyl)-2-methyl-propan-1-ol
5d	<i>R</i> (+)	3-Amino-2-(1'-cyclohexenyl)-2-ethyl-propan-1-ol
5e	<i>R</i> (-)	3-Amino-2-cyclohexyl-2-methyl-propan-1-ol
5f	<i>R</i> (-)	3-Amino-2-cyclohexyl-2-ethyl-propan-1-ol

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

Experimenteller Teil

Allg. Angaben: *Schmp.*: Kofler-Heiztischmikroskop, uncorr.; ¹H-NMR-Spektren: NMR-Spektrometer R 24, Hitachi Perkin-Elmer; IR-Spektren: Beckman Spektralphotometer IR 20 A und Unicam SP 1000 Infrarot-Spektralphotometer; *Spezifische Drehungen*: Polarimeter 241, Perkin-Elmer; *ORD- und CD-Spektren*: Automatic Recording Spectropolarimeter Jasco J-20, Japan Spectroscopic Co. Ltd.; *DC*: Kieselgel HF₂₅₄ Merck, Standardfließmittel Methylenchlorid/Toluol/Methanol (5:4:1), NH₃-gesättigt.

Synthese der racem. und optisch aktiven 3-Aminopropionsäureester **3** und **4**

Allgemeine Vorschrift: Man gibt in einen 1-l-Autoklaven 0,1 mol des betreffenden Cyanessigesters, die achtfache Gewichtsmenge Alkohol (Ethanol für Cyanessigsäureethylester, Methanol für Cyanessigsäuremethylester), welcher kalt mit Ammoniakgas gesättigt wurde, sowie die halbe

Gewichtsmenge Raney-Nickel und hydriert unter Rühren 5 h bei 35 at und 80°. Nach dem Abkühlen auf Raumtemp. nutsch man den Katalysator ab und engt zur Trockne ein. Der ölige Rückstand wird unter Eiskühlung mit 75 ml 10proz. HCl versetzt, nach Extraktion der Neutralstoffe mit Ether wird mit gesättigter Na₂CO₃-Lösung alkalisiert und mit Ether ausgeschüttelt. Nach Trocknen der organischen Phase über Na₂SO₄ und Abziehen des Lösungsmittels wird der ölige Aminoester kugelrohrdestilliert und gegebenenfalls in kristalline Salze überführt.

Racem. 3-Aminopropionsäureethylester **4a–4d**

4a: Aus 56,8 g (0,28 mol) **2a**, Ausb. 31,1 g (53,7 % d. Th.), Lit.^[13] 70 %, Sdp._{0,2} 94°, Lit.^[13] Sdp._{0,5} 117°. C₁₂H₁₇NO₂ (207,3) Ber. C 69,5 H 8,27 N 6,8 Gef. C 69,5 H 8,32 N 6,6.

4b: Aus 50,6 g (0,233 mol) **2b**, Ausb. 42,6 g (83,2 % d. Th.), Lit.^[20] 79 %, Sdp._{0,06} 82°, Lit.^[20] Sdp._{0,5} 108–114°. C₁₃H₁₉NO₂ (221,3) Ber. C 70,6 H 8,65 N 6,3 Gef. C 70,4 H 8,76 N 6,2. Gemäß^[14] wurden durch Racematspaltung von 40 g **4b** mit (–)-Dibenzoylweinsäure ((–)-DBW) 3,6 g (+) **4b** erhalten. Sdp._{0,3} 90–95° (Kugelrohr), Lit.^[14] Sdp._{0,4} 111–114°, [α]_D²⁰ = +28,7 (c = 0,42; Methanol), Lit.^[14] [α]_D²⁰ = +27,1 (c = 2; Methanol). C₁₃H₁₉NO₂ (221,3) Ber. C 70,6 H 8,65 N 6,3 Gef. C 70,8 H 8,67 N 6,3.

4c: Aus 11,2 g (54 mmol) **2c**, Ausb. 10,5 g (92,0 % d. Th.), Sdp._{0,04} 63–64°, n_D²⁰ = 1,4842. IR (NaCl-Film): 3410, 3325 (breit; NH), 1735 cm^{–1} (CO). NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 5,55 (t; 1 H olef.), 4,14 (q; 2 H CH₂), 2,91 (2d; 2 H N-CH₂), 2,3–0,9 (m; 8 H aliph.), 1,30 (s; 3 H CH₃), 1,28 (t; 3 H CH₃), 1,3 (s; 2 H NH₂). C₁₂H₂₁NO₂ (211,3) Ber. C 68,2 H 10,02 N 6,6 Gef. C 68,0 H 9,92 N 6,4. Hydrogenoxalat: Schmp. 81–83° (amorph), 142–144° (kristallin; Ethanol/Ether).

4d: Aus 53,1 g (0,24 mol) **2d**, Ausb. 51,7 g (95,6 % d. Th.), Sdp._{0,12} 81–84°. IR (NaCl-Film): 3405, 3345 (breit; NH), 1735 cm^{–1} (CO). NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 5,45 (t; 1 H olef.), 4,12 (q; 2 H O-CH₂), 2,89 (s; 2 H N-CH₂), 2,3–1,3 (m; 10 H aliph.), 1,21 (s; 2 H NH₂), 1,20 (t; 3 H O-C-CH₃), 0,77 (t; 3 H CH₃). C₁₃H₂₃NO₂ (225,3) Ber. C 69,3 H 10,29 N 6,2 Gef. C 69,3 H 10,15 N 6,2. Hydrogenoxalat: Schmp. 129–133° (Ethanol/Ether).

Optisch aktive 3-Aminopropionsäuremethylester **3a–3d**

(+) **3a:** Aus 4,4 g (23,3 mmol) (–) **1a**, Ausb. 2,0 g (44,5 % d. Th.), Sdp._{0,08} 74–76° (Kugelrohr). [α]_D²⁰ = +56,2 (c = 0,44; Ethanol). IR (NaCl-Film): 3410, 3340 (schwach; NH), 1730 cm^{–1} (CO). NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7,21 (s; 5 H arom.), 3,68 (s; 3 H O-CH₃), 3,10 (2d; 2 H N-CH₂), 1,61 (s; 3 H CH₃), 1,20 (s; 2 H NH₂). C₁₁H₁₅NO₂ (193,25) Ber. C 68,4 H 7,82 N 7,2 Gef. C 68,5 H 7,73 N 7,2.

(+) **3b:** Aus 7,8 g (38,4 mmol) (–) **1b**, Ausb. 5,95 g (74,8 % d. Th.), Sdp._{0,04} 72–73° (Kugelrohr), [α]_D²⁰ = +36,1 (c = 1,2; Ethanol). IR (NaCl-Film): 3400, 3335 (NH), 1730 cm^{–1} (CO). NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7,26 (s; 5 H arom.), 3,70 (s; 3 H O-CH₃), 3,21 (2d; 2 H N-CH₂), 2,08 (q; 2 H CH₂), 1,25 (s; 2 H NH₂), 0,85 (t; 3 H CH₃).

(–) **3b:** Aus 14,2 g (69,9 mmol) (+) **1b**, Ausb. 11,4 g (78,7 % d. Th.), Sdp._{0,6} 94–97° (Kugelrohr), [α]_D²⁰ = –36,6 (c = 1,2; Ethanol). IR und NMR: identisch mit (+) **3b**. C₁₂H₁₇NO₂ (207,3) Ber. C 69,5 H 8,27 N 6,8 Gef. (+) C 69,3 H 8,18 N 6,7, (–) C 69,8 H 8,25 N 6,7.

(+) **3c:** Aus 13,5 g (69,9 mmol) (–) **1c**, Ausb. 13,1 g (95,0 % d. Th.), Sdp._{0,15} 82–85° (Kugelrohr), n_D²⁰ = 1,4918, [α]_D²⁰ = +59,9 (c = 1,4; Ethanol). IR (NaCl-Film): 3400, 3330 (NH), 1725 cm^{–1} (CO). NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 5,50 (t; 1 H olef.), 3,68 (s; 3 H O-CH₃), 2,84 (breit; 2 H N-CH₂), 2,3–1,3 (m; 8 H aliph.), 2 H NH₂), 1,28 (s; 3 H CH₃). Hydrogenoxalat: Schmp. 143–144° (Ethanol).

(-)**3c**: Aus 12,0 g (62,1 mmol) (+)**1c**, Ausb. 10,9 g (89,0 % d. Th.), Sdp._{0,05} 73–75° (Kugelrohr), $n_D^{20} = 1,4919$, $[\alpha]_D^{20} = -59,6$ ($c = 2,2$; Ethanol). IR und NMR: identisch mit (+)**3c**. $C_{11}H_{19}NO_2$ (197,3) Ber. C 67,0 H 9,71 N 7,1 Gef. (+) C 66,9 H 9,50 N 7,1, (-) C 67,4 H 9,54 N 7,3.

(+)**3d**: Aus 24,2 g (0,12 mol) (-)**1d**, Ausb. 24,2 g (98,1 % d. Th.), Sdp._{0,6} 96–98° (Kugelrohr), $[\alpha]_D^{20} = +32,2$ ($c = 0,9$; Ethanol). IR (NaCl-Film): 3390, 3320 (breit; NH), 1725 cm^{-1} (CO). NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 5,47 (t; 1 H olef.), 3,67 (s; 3 H O-CH₃), 2,9 (breit; 2 H N-CH₂), 2,3–1,3 (m; 10 H aliph.), 1,0 (breit; 2 H NH₂), 0,77 (t; 3 H CH₃). Hydrogentartrat: Schmp. 138–140° (Methanol).

(-)**3d**: Aus 24,9 g (0,12 mol) (+)**1d**, Ausb. 24,8 g (97,7 % d. Th.), Sdp._{0,6} 96–99° (Kugelrohr), $[\alpha]_D^{20} = -33,7$ ($c = 1,0$; Ethanol). IR und NMR: identisch mit (+)**3d**. Hydrogentartrat: Schmp. 138–140° (Methanol). $C_{16}H_{27}NO_8$ (361,4) Ber. C 53,2 H 7,53 N 3,9 Gef. C 53,1 H 7,47 N 3,7.

Racem. und optisch aktive Aminopropanole **5a–5d** aus Aminopropionsäureestern

Allgemeine Vorschrift: Zu einer Lösung von 0,2 mol (7,6 g) $LiAlH_4$ in 200 ml absol. Ether wird unter Eiskühlung und Rühren die Lösung von 0,1 mol (ca. 20 g) 3-Aminopropionsäureester **3** bzw. **4** in 50 ml absol. Ether langsam zugetropft. Anschließend wird noch 3 Std. zum Rückfluß erhitzt (dc-Kontrolle der Umsetzung). Unter Eiskühlung wird die Reaktionslösung mit 7,5 ml Wasser, 11,3 ml 12proz. Natronlauge und 15 ml Wasser zersetzt. Nach Abtrennen der organ. Phase werden die ausgefallenen Hydroxide durch 3stdg. Rühren mit Methanol extrahiert und erneut abgenutscht. Die methanol. Lösung wird zur Trockne eingengt, der Rückstand in Wasser aufgenommen und ausgeethert. Die vereinigten ether. Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, nach Abziehen des Lösungsmittels wird kugelrohrdestilliert. Die z.T. rasch erstarrenden Destillate werden in ether. Lösung durch Aufleiten von HCl-Gas in die Hydrochloride überführt, bzw. in andere Salze durch Umsetzung mit stöchiometrischen Mengen Säure in einem geeigneten Lösungsmittel verwandelt. Die kristallinen racem. Basen **5c** und **5d** gewinnt man besonders rein durch Sublimation.

5a: Aus 20,6 g (99,4 mmol) **4a**, Ausb. 15,8 g (96,2 % d. Th.), Sdp._{0,06} 80–83° (Kugelrohr), Lit.¹⁵ Sdp._{0,6} 120–128°, Schmp. 53–55°. IR (NaCl-Film): 3380, 3305, 3200 cm^{-1} (breit; NH, OH). NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7,31 (m; 5 H arom.), 3,88 (2d; 2 H O-CH₂), 3,03 (2d; 2 H N-CH₂), 2,45 (breit; 3 H OH, NH₂), 1,21 (s; 3 H CH₃). $C_{10}H_{15}NO$ (165,2) Ber. C 72,7 H 9,15 N 8,5 Gef. C 72,5 H 9,08 N 8,2. Hydrochlorid: Schmp. 129–132° (Ethanol/Ether). $C_{10}H_{15}NO \cdot HCl$ (201,7) Ber. C 59,5 H 8,00 N 6,9 Gef. C 59,5 H 7,97 N 6,9.

(-)**5a**: Aus 1,1 g (5,7 mmol) (+)**3a**, Ausb. 0,7 g (74,4 % d. Th.), Sdp._{0,04} 78–82° (Kugelrohr), $[\alpha]_D^{20} = -1,1$ ($c = 1,6$; Ethanol). IR und NMR: identisch mit **5a**. $C_{10}H_{15}NO$ (165,2) Ber. C 72,7 H 9,15 N 8,5 Gef. C 72,6 H 9,09 N 8,2. Hydrochlorid: Schmp. 148–149° (Isopropanol/Ether).

5b: Aus 20,0 g (90,4 mmol) **4b**, Ausb. 15,8 g (97,5 % d. Th.), Lit.¹¹ 72,1 % d. Th., Sdp._{0,08} 86–87° (Kugelrohr), Lit.¹¹ 135–137°/1,5, Lit.³ 93–95°/0,1, Lit.²¹ 131°/1, Lit.²³ 105–110°/0,2, Lit.²² 120°/0,5. IR (NaCl-Film): 3400, 3330 (breit; NH), 3200 cm^{-1} (breit; OH). NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7,32 (m; 5 H arom.), 3,93 (2d; 2 H O-CH₂), 3,08 (2d; 2 H N-CH₂), 2,8 (s; 3 H OH, NH₂), 1,60 (q; 2 H CH₂), 0,60 (t; 3 H CH₃). $C_{11}H_{17}NO$ (179,3) Ber. C 73,7 H 9,56 N 7,8 Gef. C 73,6 H 9,70 N 7,5. Hydrochlorid: Schmp. 114–117° (Ethanol/Ether), Lit.¹¹ 114–115°, Lit.²³ 118–119°. $C_{11}H_{17}NO \cdot HCl$ (215,7) Ber. C 61,2 H 8,41 N 6,5 Gef. C 60,9 H 8,26 N 6,6.

(+)**5b**: Aus 2,3 g (11,1 mmol) (+)**3b**, Ausb. 1,9 g (95,5 % d. Th.), Lit.¹⁴ 98,7 %, Sdp._{0,06} 84–87° (Kugelrohr), Lit.¹⁴ 110–115°/0,5, $[\alpha]_D^{20} = +1,7$ ($c = 1,2$; Ethanol), Lit.¹⁴ $[\alpha]_D^{20} = +3,41$ ($c = 2$; Methanol). IR und NMR: identisch mit **5b**. $C_{11}H_{17}NO$ (179,3) Ber. C 73,7 H 9,56 N 7,8 Gef. C 73,4 H 9,41 N 7,5. Hydrogentartrat: Schmp. 85–88° (Ethanol).

(-)**5b**: Aus 9,1 g (44,9 mmol) (-)**3b**, Ausb. 7,8 g (99,1 % d. Th.), Sdp._{0,7} 101–105° (Kugelrohr), $[\alpha]_D^{20} = -1,75$ ($c = 1,7$; Ethanol), -2,8 ($c = 2,1$; Methanol). IR und NMR: identisch mit **5b**.

Hydrogentartrat: Schmp. 155–156° (Ethanol). $C_{11}H_{17}NO \cdot C_4H_6O_6$ (329,4) Ber. C 54,7 H 7,04 N 4,3 Gef. C 54,7 H 7,01 N 4,2.

5c: Aus 31,4 g (0,14 mol) **4c**, Ausb. 25,1 g (99,8 % d. Th.), Sdp.₇₆₀ 212°, Schmp. 91–92° (Ether). IR (NaCl-Film): 3370, 3290 (NH), 3190 cm^{-1} (breit; OH). NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 5,60 (t; 1 H olef.), 3,58 (2d; 2 H O-CH₂), 2,8 (2d; 2 H N-CH₂), 2,4 (s; 3 H OH, NH₂), 2,25–1,35 (m; aliphat.), 0,97 (s; 3 H CH₃). $C_{10}H_{19}NO$ (169,3) Ber. C 71,0 H 11,31 N 8,3 Gef. C 71,1 H 11,38 N 8,6. Hydrogenoxalat: Schmp. 176–177° (Ethanol), Hydrogentartrat: Schmp. 119–120° (Methanol/Ether).

(+)**5c**: Aus 11,7 g (59,3 mmol) (+)**3c**, Ausb. 10,0 g (99,6 % d. Th.), Sdp._{0,1} 74–75° (Kugelrohr), $[\alpha]_D^{20} = +0,3$ (c = 5,8; Ethanol). IR und NMR: identisch mit **5c**. Hydrogentartrat: Schmp. 146–149° (Methanol/Ether). $C_{10}H_{19}NO \cdot C_4H_6O_6$ (319,4) Ber. C 52,7 H 7,89 N 4,4 Gef. C 52,6 H 7,85 N 4,4.

(–)**5c**: Aus 10,2 g (51,7 mmol) (–)**3c**, Ausb. 8,4 g (96,0 % d. Th.), Sdp._{0,4} 74–77° (Kugelrohr), $[\alpha]_D^{20} = -0,3$ (c = 7,2; Ethanol). IR und NMR: identisch mit **5c**. Hydrogentartrat: Schmp. 136–138° (Methanol/Ether), Hydrogenoxalat: Schmp. 132–134° (Ethanol). $C_{10}H_{19}NO \cdot C_2H_2O_4$ (259,3) Ber. C 55,6 H 8,16 N 5,4 Gef. C 55,6 H 8,24 N 5,3.

5d: Aus 39,8 g (0,18 mol) **4d**, Ausb. 29,9 g (92,3 % d. Th.), Sdp._{0,03} 94–99° (Kugelrohr), Schmp. 87–88° (Ether), Lit.²⁴⁾ 84–85°. IR (NaCl-Film): 3365, 3305 (NH), 3140 cm^{-1} (breit; OH). NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 5,53 (t; 1 H olef.), 3,65 (2d; 2 H O-CH₂), 2,83 (2d; 2 H N-CH₂), 2,66 (s; 3 H OH, NH₂), 2,3–1,3 (m; 8 H aliphat.), 1,28 (q; 2 H CH₂), 0,70 (t; 3 H CH₃). $C_{11}H_{21}NO$ (183,3) Ber. C 72,1 H 11,55 N 7,7 Gef. C 72,1 H 11,48 N 7,6. Hydrogentartrat: Schmp. 111–118° (Methanol/Ether).

(+)**5d**: Aus 22,9 g (0,10 mol) (+)**3d**, Ausb. 19,2 g (96,6 % d. Th.), Sdp._{0,1} 101–105° (Kugelrohr), $[\alpha]_D^{20} = +13,8$ (c = 1,4; Ethanol). IR und NMR: identisch mit **5d**. Hydrogentartrat: Schmp. 146–147° (Methanol/Ether). $C_{11}H_{21}NO \cdot C_4H_6O_6$ (333,4) Ber. C 54,0 H 8,16 N 4,2 Gef. C 54,0 H 8,05 N 4,3.

(–)**5d**: Aus 23,8 g (0,11 mol) (–)**3d**, Ausb. 19,4 g (94,0 % d. Th.), Sdp._{0,09} 100–105° (Kugelrohr), $[\alpha]_D^{20} = -15,0$ (c = 1,5; Ethanol). IR und NMR: identisch mit **5d**. Hydrogentartrat: Schmp. 161–162° (Methanol/Ether). $C_{11}H_{21}NO \cdot C_4H_6O_6$ (333,4) Ber. C 54,0 H 8,16 N 4,2 Gef. C 54,1 H 8,24 N 4,2.

Racem. und optisch aktive Cyclohexyl-aminopropanole 5e und 5f aus den Cyclohexenyl-aminopropanolen 5c und 5d

Allgemeine Vorschrift: 55 mmol cyclohexenylsubstituiertes Aminopropanol **5c** bzw. **5d** in 100 ml Methanol wurden zu einer Suspension von 5 g vorhydriertem 10proz. Pd/C in 100 ml Methanol gegeben und die äquimol. Menge (18,3 ml) 3N-HCl zugesetzt. Nach 12stdg. Schütteln mit H₂ wurde die Lösung filtriert, eingeeengt und der Rückstand nach Alkalisieren mit 3N-NaOH ausgeethert. Nach Trocknen über Na₂SO₄ und Abziehen des Lösungsmittels wurde kugelrohrdestilliert. Die viskosen, z.T. rasch Carbonate bildenden Destillate wurden in ether. Lösung in stabile Salze überführt.

5e: Aus 5,6 g (33,1 mmol) **5c**, Ausb. 5,2 g (93,4 % d. Th.), Sdp._{0,4} 94–98° (Kugelrohr). IR (NaCl-Film): 3400, 3320 (NH), 3210 cm^{-1} (breit; OH). NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 3,56 (2d; 2 H O-CH₂), 2,79 (2d; 2 H N-CH₂), 2,75 (s; 3 H OH, NH₂), 2,0–0,75 (m; 11 H aliphat.), 0,69 (s; 3 H CH₃). Hydrogenoxalat: Schmp. 156–157° (Ethanol). $C_{10}H_{21}NO \cdot C_2H_2O_4$ (261,3) Ber. C 55,2 H 8,87 N 5,4 Gef. C 55,5 H 8,94 N 5,1. Hydrochlorid: Schmp. 146–149° (Isopropanol/Ether). $C_{10}H_{21}NO \cdot HCl$ (207,75) Ber. C 57,8 H 10,67 N 6,7 Gef. C 57,7 H 10,56 N 6,6.

(+)**5e**: Aus 10,2 g (60,2 mmol) (–)**5c**, Ausb. 10,0 g (96,9 % d. Th.), Sdp._{0,08} 90–93° (Kugelrohr), $[\alpha]_D^{20} = +3,5$ (c = 1,0; Ethanol). IR und NMR: identisch mit **5e**. Hydrochlorid: Schmp. 166–168° (Isopropanol/Ether).

(-)**5e**: Aus 15,0 g (88,6 mmol) (+)**5c**, Ausb. 13,7 g (90,3 % d. Th.), Sdp._{0,08} 91–93° (Kugelrohr), $[\alpha]_D^{20} = -3,7$ (c = 1,9; Ethanol). IR und NMR: identisch mit **5e**. Hydrochlorid: Schmp. 167–168° (Isopropanol/Ether). C₁₀H₂₁NO · HCl (207,75) Ber. C 57,8 H 10,67 N 6,7 Gef. (+) C 58,1 H 10,55 N 6,6, (-) C 58,1 H 10,57 N 6,8.

5f: Aus 2,8 g (15,3 mmol) **5d**, Ausb. 2,8 g (98,9 % d. Th.), Sdp._{0,05} 95–100° (Kugelrohr), Schmp. 31–35° (roh). IR (KBr-Film): 3370, 3300 (NH), 3200 cm⁻¹ (breit; OH). NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 3,63 (2d; 2 H O-CH₂), 2,84 (2d; 2 H N-CH₂), 2,70 (s; 3 H OH, NH₂), 2,0–0,7 (m; 13 H aliph.), 0,79 (t; 3 H CH₃). Hydrochlorid: Schmp. 110–113° (Ethanol/Ether).

(+)**5f**: Aus 12,5 g (68,2 mmol) (-)**5d**, Ausb. 12,2 g (96,5 % d. Th.), Sdp._{0,3} 98–103° (Kugelrohr), $[\alpha]_D^{20} = +1,8$ (c = 1,0; Ethanol). IR und NMR: identisch mit **5f**. Hydrochlorid: Schmp. 136–137° (Ethanol/Ether).

(-)**5f**: Aus 11,5 g (62,7 mmol) (+)**5d**, Ausb. 10,5 g (91,2 % d. Th.), Sdp._{0,03} 91–95° (Kugelrohr), $[\alpha]_D^{20} = -1,6$ (c = 1,0; Ethanol). IR und NMR: identisch mit **5f**. Hydrochlorid: Schmp. 133–137° (Isopropanol/Ether). C₁₁H₂₃NO · HCl (221,8) Ber. C 59,6 H 10,91 N 6,3 Gef. (rac.) C 59,6 H 10,78 N 6,3, (+) C 59,5 H 10,85 N 6,3, (-) C 59,7 H 10,75 N 6,4.

Literatur

- 1 Aus der Dissertation W. Buchheit, Saarbrücken 1982.
- 2 A. Dornow und K.J. Fust, Chem. Ber. 87, 985 (1954).
- 3 Olin Mathieson Chemical Corp., Erf. W.A. Lott, US Pat. 2 940 971 (14.6.1960); C. A. 55, P 1666f (1961).
- 4 J.A. Meschino und C.H. Bond, J. Org. Chem. 28, 3129 (1963).
- 5 Antonio Gallardo S.A., Erf. R.G.W. Spickett, A. Vega Noverola und J. Prieto Soto, Engl. Pat. 1 434 826 (5.5.1976); C. A. 85, 142852h (1976).
- 6 W. Schneider, Arch. Pharm. (Weinheim) 293, 838 (1960).
- 7 W. Schneider und R. Menzel, Arch. Pharm. (Weinheim) 297, 65 (1964).
- 8 McNeil Laboratories Inc., Erf. J.A. Meschino und G.I. Poos, US Pat. 3 115 494 (24.12.1964); C. A. 60, P 9289c (1964).
- 9 J.B. Hendrickson und J.R. Sufrin, Tetrahedron Lett. 1973, 1513.
- 10 M.S. Newman, W.J.J. Broger, J.B. LaPidus und A. Tye, J. Med. Chem. 15, 1003 (1972).
- 11 E. Testa, L. Fontanella und G.F. Christiani, Farmaco Ed. Sci. 13, 437 (1958); C. A. 53, 6099e (1959).
- 12 E. Testa, L. Fontanella, G. F. Christiani und F. Fava, Justus Liebigs Ann. Chem. 614, 158 (1958).
- 13 E. Testa, F. Fava und L. Fontanella, Farmaco Ed. Sci. 13, 152 (1958).
- 14 L. Fontanella und E. Testa, Justus Liebigs Ann. Chem. 616, 148 (1958).
- 15 B.I.R. Nicolaus, L. Mariani, G. Gallo und E. Testa, J. Org. Chem. 26, 2253 (1961).
- 16 A. Vecchi, G. Melone und G. Maffii, Farmaco Ed. Sci. 14, 697 (1959); C. A. 54, 11038a (1960).
- 17 J. Knabe, H. Junginger, W. Geismar und H. Wolf, Justus Liebigs Ann. Chem. 739, 15 (1970).
- 18 J. Knabe, H. Junginger und W. Geismar, Arch. Pharm. (Weinheim) 304, 1 (1971).
- 19 J. Knabe und C. Urbahn, Justus Liebigs Ann. Chem. 750, 21 (1971).
- 20 E. Testa, L. Fontanella, G.F. Christiani und F. Fava, Justus Liebigs Ann. Chem. 614, 158 (1958).

- 21 Krewel-Leuffen GmbH, Erf. K. Schmidt, D.B.P. 1151516 (18.7.1963); C. A. 60, 1641c (1964).
 22 Aspro-Nicholas Ltd., Fr. Pat. 1575005 (18.7.1969); C. A. 72, P 111110s (1970).
 23 B.J.R. Nicolaus, E. Bellasio, G. Pagani und E. Testa, Gazz. Chim. Ital. 93, 618 (1963).
 24 Diplomarbeit W. Wunn, Saarbrücken 1975.

[Ph 933]

Arch. Pharm. (Weinheim) 318, 600–607 (1985)

Untersuchungen an 1,3-Thiazinen, 25. Mitt.¹⁾

Transacylierende N-Acyl-tetrahydro- und N-Acyl-dihydro-1,3-thiazin-derivate

Wolfgang Hanefeld* und Erdogan Bercin^{†)}

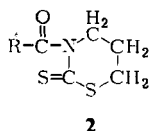
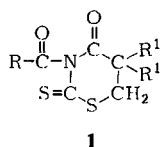
Institut für Pharmazeutische Chemie der Philipps-Universität Marburg, Marbacher Weg 6,
 D-3550 Marburg, und Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Hamburg, Laufgaben
 28, D-2000 Hamburg 13
 Eingegangen am 3. April 1983

Durch Acylierung der N-unsubstituierten 1,3-Thiazinderivate **3** und **6** mit Säurechloriden werden die neuartigen N-Acyl-2-thioxo-3,4-dihydro-1,3-thiazin-4-one **4** bzw. die N-Acyl-tetrahydro-1,3-thiazin-2,4-dione **7** dargestellt. Ihre Eigenschaften werden mit denen bereits bekannter N-Acylthiazinderivate verglichen.

1,3-Thiazines, XXV¹⁾: Transacylating Derivatives of N-Acyltetrahydro- and N-Acyldihydro-1,3-thiazine

Novel N-acyl-2-thioxo-3,4-dihydro-1,3-thiazine-4-ones **4** and N-acyl-tetrahydro-1,3-thiazine-2,4-diones **7** were prepared by acylation of the N-unsubstituted 1,3-thiazine derivatives **3** and **6** with acid chlorides. Their characteristics are compared with those of known N-acylthiazine derivatives.

In unseren bisherigen Mitt. über transacylierend wirkende N-Acyl-1,3-thiazin-derivate hatten wir über 3-Acyl-2-thioxo-tetrahydro-4H-1,3-thiazin-4-one **1**²⁾ und 3-Acyl-tetrahydro-1,3-thiazin-2-thione



^{†)} Teilweise Bestandteil der Dissertation E. Bercin, Hamburg 1984.