

- 23 C. R. Ganellin, G. N. J. Port and W. G. Richards, *J. Med. Chem.* **16**, 616 (1973).
24 W. Schunack, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **311**, 552 (1978).
25 M. I. Grossman, C. Robertson and C. E. Rosiere, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **104**, 277 (1952).
26 G. J. Durant, W. A. M. Duncan, C. R. Ganellin, M. E. Parsons, R. C. Blakemore and A. C. Rasmussen, *Nature London* **276**, 403 (1978).

[Ph 105]

Arch. Pharm. (Weinheim) **319**, 630–634 (1986)

N-Arylacyl- und N-Arylalkyl-Derivate von 2-Amino-1-butanol mit zwei Chiralitätszentren

Marian Eckstein †, Marek Cegła* und Leonard Gajewczyk

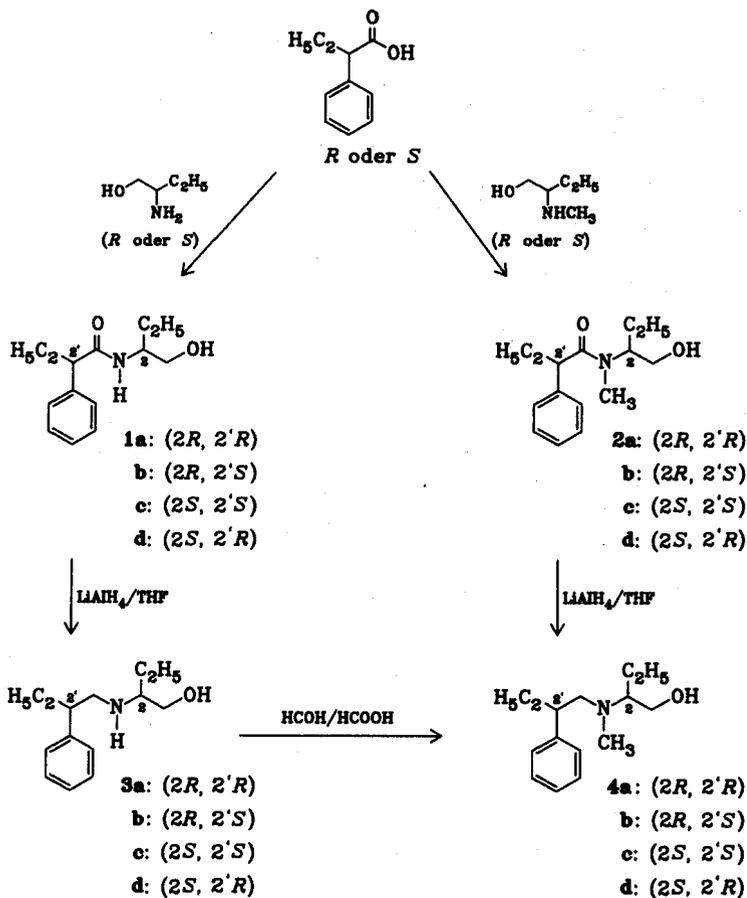
Institut für Pharmakologie der Polnischen Akademie der Wissenschaften, Smełna Str. 12, 31-343 Kraków, Polen
Eingegangen am 12. Juni 1985

Die Synthese aller optisch isomeren 2-N-(2-Phenylbutyryl)-amino-1-butanole **1a–d** und 2-N-Methyl-N-(2-phenylbutyryl)-amino-1-butanole **2a–d** wird beschrieben. Die Reduktion der Amide führt zu den entsprechenden Aminen **3a–d** und **4a–d**. Jede dieser Verbindungen enthält zwei Chiralitätszentren, deren absolute Konfiguration bestimmt wird.

N-Arylacyl and N-Arylalkyl Derivatives of 2-Amino-1-butanol with Two Chiral Centers

Syntheses of all optical isomers of 2-(N-(2-phenylbutyryl)amino)-1-butanols **1a–d** and 2-[N-methyl-N-(2-phenylbutyryl)amino]-1-butanols **2a–d** are reported. Reduction of the amides leads to the amines **3a–d** and **4a–d**. Each of these compounds has two chiral centers, for which the absolute configurations are established.

Wir berichten über die Synthese aller optisch isomeren 2-N-(2-Phenylbutyryl)-amino-1-butanole **1a–d** und 2-N-Methyl-N-(2-phenylbutyryl)-amino-1-butanole **2a–d**. Jede dieser Verbindungen enthält zwei Chiralitätszentren, deren absolute Konfiguration bestimmt wird. Die pharmakologische Untersuchung dieser Verbindungen liefert wichtige Informationen über die Abhängigkeit zwischen der Konfiguration der Verbindungen und ihrer biologischen Aktivität.



Die Verbindungen **1** wurden mit der von uns bearbeiteten Methode der selektiven N-Monoacylierung von optisch aktiven Aminoalkoholen erhalten¹⁾. Diese Methode verwendeten wir auch bei der Acylierung der *S*(+) und *R*(-) 2-Amino-1-butanole und der *S*(+) und *R*(-) 2-N-Methylamino-1-butanole mit optisch aktiven *S*(+) und *R*(-) 2-Phenyl-buttersäurechloriden im Zweiphasensystem KW-Stoff/Wasser, wobei die Amide **1a-d** und **2a-d** erhalten wurden. Die Verbindungen **1a-d** erhält man durch Einwirkung der entsprechenden Säurechloride direkt auf die diastereoisomeren 2-Amino-1-butanol-tartrate, die sich bei der Racemattrennung bilden. Dies Verfahren ließ die Stufe der Isolierung der Aminoalkohole vermeiden, die immer mit beträchtlichen Verlusten verbunden ist²⁾. Die Verbindungen **1a-d** wurden auch mit der klassischen Methode der gemischten Anhydride erhalten. Die enantiomeren 2-Phenylbuttersäuren wurden durch Racemattrennung mit der Levene-Methode³⁾ und der Herlinger-Methode⁴⁾ erhalten. Die optische Reinheit der so erhaltenen Isomere beträgt für das *R*(-) Isomer etwa 93 % und für das *S*(+) Isomer etwa 95 %³⁻⁵⁾.

Die optischen Isomere der 2-Amino-1-butanole wurden durch fraktionierte Kristallisation ihrer sauren Tartrate erhalten²⁾. Die optische Reinheit der *R*(-) und *S*(+) 2-Amino-1-butanole wurde durch Korrelation mit 2-Aminobuttersäuren ermittelt. Sie beträgt etwa 94 % für das *S*(+) Isomer und etwa 99 % für das *R*(-) Isomer¹⁾.

Enantiomere der 2-*N*-Methylaminobutanole erliert man durch Formylierung der *R*(-) und *S*(+) 2-Amino-1-butanole und Reduktion der Formylderivate mit LiAlH_4 in THF⁶⁾. Da die erwähnten chemischen Umwandlungen ohne Angriff am Chiralitätszentrum verlaufen, ist die optische Reinheit der *R*(-) und *S*(+) 2-*N*-Methylamino-1-butanole identisch mit der der Ausgangs *R*(-) und *S*(+) 2-Amino-1-butanole. Die Reduktion der Amide **1a-d** mit LiAlH_4 gab die isomeren 2-*N*-(2-Phenylbutyl)-amino-1-butanole **3a-d**. Analog gibt die Reduktion der *N*-Methylamide **2a-d** die isomeren 2-*N*-Methyl-*N*-(2-phenylbutyl)-amino-1-butanole **4a-d**. Die Verbindungen **4a-d** wurden auch durch Methylierung der sekundären Amine **3a-d** nach *Eschweiler-Clark* erhalten. Alle Amine **3a-d** und **4a-d** wurden als Hydrochloride isoliert und charakterisiert. Die IR und ¹H-NMR-Spektren bestätigen die Strukturen.

Experimenteller Teil

Schmp.: Büchi SMP-20 (unkorr.); IR-Spektren: Specord IR-71 (in HCB 4600–2000 cm^{-1} und in Nujol 2000–650 cm^{-1}); ¹H-NMR Spektren: Tesla BS-487 (80 MHz, TS int. Stand.); MS: LKB 2091; Polarimetrische Messungen: Hilger Standard.

2-Amino-1-butanol: *R* $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -9.49^\circ$ (unverd.)²⁾, *S* $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +9.1^\circ$ (unverd.)²⁾. 2-Amino-1-butanoltartrate: *R* $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +10.5^\circ$ (c=5, H₂O), *S* $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +24.0^\circ$ (c=5, H₂O)²⁾. 2-*N*-Methylamino-1-butanol: *R* $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -33.2^\circ$ (unverd.)⁶⁾, *S* $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +34.9^\circ$ (unverd.)⁶⁾. 2-Phenylbuttersäuren: *R* $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -88.67^\circ$ (c=2, Benzol)⁴⁾, *S* $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +90.5^\circ$ (c=2, Benzol)^{3,5)}.

2-*N*-(2'-Phenylbutyryl)-amino-1-butanole **1a-d**

Methode A: Zur Suspension von 12.3 g (0.05 mol) *S* 2-Amino-1-butanoltartrat oder 13.2 g (0.05 mol) *R* 2-Amino-1-butanoltartrat (enthält Kristallwasser) in 120 ml Benzol werden 12 g (0.1 mol) Na₂CO₃ und 40 ml H₂O zugesetzt, und die Mischung wird auf 8–10° abgekühlt. Unter kräftigem Rühren werden 9 g (0.05 mol) *S*(+) oder *R*(-) 2-Phenylbuttersäurechlorid in 20 ml trockenem Benzol getropft, dann noch 6 g (0.05 mol) Na₂CO₃ zugesetzt und das Ganze 4 h bei 10° und 4 h bei Raumtemp. gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf 70° erhitzt, und die Wasserphase mit Benzol extrahiert. Die Benzolextrakte werden getrocknet, und das Lösungsmittel wird i. Vak. abgezogen. Ausb.: 95 % d. Th. Die rohen Reaktionsprodukte werden aus Hexan/Benzol 10:1 bis zur Konstanz der spezif. Drehung umkristallisiert. C₁₄H₂₁NO₂ (235.3), Mol.-Masse 235 (ms).

Tab. 1:

| | Schmp. | $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ | Ber. | C 71.5 | H 8.99 | N 5.9 |
|------------|--------|----------------------------|------|--------|--------|-------|
| | | (c=2, MeOH) | | | | |
| 1a: | 79–81° | +11.0° | Gef. | C 71.2 | H 8.76 | N 5.8 |
| 1b: | 74–75° | +61.0° | | C 71.1 | H 9.00 | N 5.8 |
| 1c: | 81–83° | -12.5° | | C 71.2 | H 8.69 | N 5.9 |
| 1d: | 73–75° | -59.0° | | C 71.2 | H 8.92 | N 5.7 |

Methode B:

Die Lösung von 3.3 g (0.02 mol) *R*(-) oder *S*(+) 2-Phenylbuttersäure in 20 ml Methylenchlorid wird mit 2.02 g (0.02 mol) Triethylamin versetzt. Sie wird zur Lösung von 1.99 g (0.02 mol) Chlorameisensäuremethylester in 20 ml auf -15 °C abgekühltes Methylenchlorid getropft, 1 h bei -15 °C gerührt und das ausgefallene Triethylaminhydrochlorid abgenutscht. Zur Lösung des gemischten Anhydrids werden bei 0° 1.8 g (0.02 mol) *R*(-) oder *S*(+) 2-Amino-1-butanol in 20 ml Methylenchlorid getropft. Die Mischung wird 2 h bei 0° und 4 h bei Raumtemp. gerührt, das Lösungsmittel in Vak. abgezogen und der ölige Rückstand mit 30 ml 5proz. NaHCO₃-Lösung versetzt und mit Benzol extrahiert. Die Benzolextrakte werden getrocknet, und das Lösungsmittel wird in Vak. abgezogen. Ausb.: 85 % d. Th. Die rohen Reaktionsprodukte werden wie in Methode A gereinigt.

2-N-Methyl-N-(2-phenylbutyryl)-amino-1-butanole 2a-d

Zur Mischung von 5.15 g (0.05 mol) *R*(-) oder *S*(+) 2-N-Methylamino-1-butanol in 40 ml Wasser werden 120 ml Benzol und 12.0 g (0.1 mol) Na₂CO₃ zugesetzt und auf 8-10° abgekühlt. Unter energischem Rühren tropft man 9.0 g (0.05 mol) *R*(-) oder *S*(+) 2-Phenylbuttersäurechlorid in 20 ml trockenen Benzol zu und rührt 4 h bei 10° und 4 h bei Raumtemp. Weiter wie in Methode A für 1a-d. Ausb.: 80 % d. Th. Die Rohprodukte werden aus Hexan (2a und 2c) oder Pentan (2b und 2d) umkristallisiert. C₁₅H₂₃NO₂ (249.3) Mol.-Masse 249 (ms).

Tab. 2:

| | Schmp. | $[\alpha]_D^{20}$ (c=5, MeOH) | Ber. | C 72.3 | H 9.30 | N 5.6 |
|-----|----------|----------------------------------|------|--------|--------|-------|
| 2a: | 100-101° | -68.8° | Gef. | C 71.6 | H 8.98 | N 5.8 |
| 2b: | 40-42° | +77.6° | | C 72.2 | H 9.29 | N 5.3 |
| 2c: | 102-103° | +71.2° | | C 72.4 | H 9.20 | N 5.4 |
| 2d: | 39-42° | -77.1° | | C 72.6 | H 9.54 | N 5.6 |

2-N-(2-Phenylbutyl)-amino-1-butanole 3a-d und 2-N-Methyl-N-(2-phenylbutyl)-amino-1-butanole 4a-d

Zur Suspension von 0.98 g (0.026 mol) LiAlH₄ in 50 ml absol. THF wird unter Stickstoff und Rühren eine 0.02 M Lösung der Amide 1a-d oder 2a-d in 30 ml absl. THF getropft und danach 8 h unter Rückfluß gerührt. Nach Erkalten wird der Komplex mit H₂O zersetzt, der Niederschlag abgenutscht und mehrmals mit THF gewaschen. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abgezogen, der ölige Rückstand mit 50 ml 2proz. HCl versetzt und unverändertes Amid mit Benzol extrahiert. Die wäßrige Phase wird mit 15proz. NaOH alkalisiert und mit Ether extrahiert. Die Etherextrakte werden getrocknet, das Lösungsmittel wird i. Vak. abgezogen, der ölige Rückstand mit überschüssiger 30proz. ethanol. HCl versetzt, auf 50° erhitzt und das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen. Der Rückstand wird aus Essigsäureethylester bis zur Konstanz der spezif. Drehung umkristallisiert. Ausb.: 63-68 % d. Th. (3a-d), 65-68 % d. Th. (4a-d).

C₁₄H₂₃NO · HCl 257.8, Mol.-Masse 221 (ms).

Tab. 3:

| | Schmp. | $[\alpha]_D^{20}$ (c=4, CHCl ₃) | Ber. | C 65.2 | H 9.38 | N 5.4 |
|-----|----------|--|------|--------|--------|-------|
| 3a: | 111–112° | –1.3° | Gef. | C 65.0 | H 9.30 | N 5.2 |
| 3b: | 131–132° | –29.8° | | C 64.7 | H 9.16 | N 5.2 |
| 3c: | 111–113° | +1.2° | | C 65.0 | H 9.09 | N 5.1 |
| 3d: | 130–132° | +29.7° | | C 65.8 | H 9.16 | N 5.5 |

Tab. 4:

C₁₅H₂₅NO · HCl 271.8, Mol.-Masse 235 (ms).

| | Schmp. | $[\alpha]_D^{20}$ (c=4, CHCl ₃) | Ber. | C 66.3 | H 9.64 | N 5.2 |
|-----|----------|--|------|--------|--------|-------|
| 4a: | 114–115° | +7.2° | Gef. | C 66.2 | H 9.66 | N 4.9 |
| 4b: | 145–146° | –12.5° | | C 66.4 | H 9.45 | N 5.1 |
| 4c: | 115–116° | –7.5° | | C 66.7 | H 9.62 | N 5.2 |
| 4d: | 146–147° | +12.8° | | C 66.1 | H 9.70 | N 5.2 |

Methode B: 2.0 g (0.07 mol) **3a–d** (freie Base) werden unter Kühlung mit 3 ml 85proz. Ameisensäure und 0.33 g (0.012 mol) Paraformaldehyd versetzt. Die Mischung wird bis zur Beendigung der CO₂-Abgabe erhitzt (etwa 8 h), die Lösung mit HCl angesäuert und i. Vak. zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wird in 20 ml H₂O gelöst und mit 25proz. NaOH alkalisiert. Die abgesonderten öligen Amine werden mit Ether extrahiert und die Etherextrakte getrocknet. Der Ether wird i. Vak. abgezogen. Weitere wie in Methode A. Ausb.: 60% d. Th.

Literatur

- 1 M. Eckstein und M. Cegła, *Pol. J. Chem.* 55, 2205 (1981).
- 2 N. N. Kalinina, A. M. Kritsin, A. M. Likhosherstov, T. B. Protopopova und A. P. Skoldinov, *Med. Prom. SSSR* 7, 8, (1963); *C. A.* 60, 9133c (1963).
- 3 P. Levene, *J. Biol. Chem.* 100, 586, (1933).
- 4 H. Herlinger und H. Kleinmann, *Liebigs Ann. Chem.* 706, 37, (1967).
- 5 Dissertation U. Wener, Kiel 1978.
- 6 M. A. Breger, N. N. Kalinina, G. J. Kiwman, A. M. Kritsin, A. M. Likhosherstov, T. B. Protopopova und A. P. Skoldinov – *Zh. Vses. Khim. Ova.* 8, 354 (1963); *C. A.* 59, 8578 g (1963).