

F. Zymalkowski, T. Yupraphat und K. Schmeißer

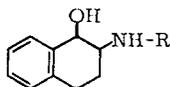
Konfigurationsbestimmung von 2-Aminotetralolen mit Hilfe von NMR-Spektren

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Bonn

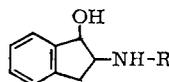
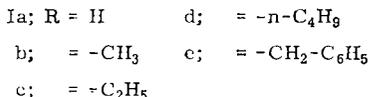
(Eingegangen am 23. November 1967)

Die Zuordnung von 2-Aminotetralolen-1 zur cis- oder trans-Reihe kann eindeutig durch NMR-Spektren erfolgen. The configuration of 2-Aminotetraloles-1 can be established by NMR-spectra.

2-Aminotetralole-1 (I) und 2-Aminoindanole-1 (II) können als Abwandlungsprodukte des Ephedrins aufgefaßt werden. Soweit diese Verbindungen cis-Konfiguration haben, bewirken sie an der dekapitierten Katze Steigerungen des Blutdrucks, wie sie auch durch Ephedrin ausgelöst werden. Besonders in der Reihe der Aminotetralole zeigen sich hinsichtlich Wirkungsstärke der optischen Isomere und hinsichtlich des Wirkungseinflusses von Substituenten so deutlich Parallelen zu den Verhältnissen, wie sie von den offenkettigen Derivaten des Phenyl-äthanolamins seit langem bekannt sind, daß wir uns zu einem intensiveren Studium der genannten bicyclischen Äthanolaminderivate entschlossen haben.



I



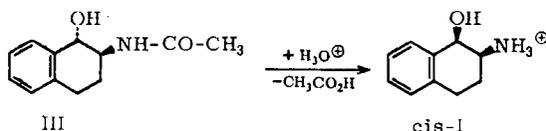
II

Eine stereospezifische Synthese der cis- und trans-Formen von I haben wir beschrieben¹⁾, eine entsprechende Veröffentlichung über II folgt demnächst. Obgleich auch eine Reihe von Substitutionsprodukten nach den von uns erprobten Verfahren zugänglich ist²⁾, kann nie ausgeschlossen werden, daß die Stereospezifität der von

¹⁾ F. Zymalkowski und H. J. Rimek, Arch. Pharmaz. 294, 581 (1961).

²⁾ T. Chiemprasert, H. J. Rimek und F. Zymalkowski, Liebigs Ann. Chem. 685, 141 (1965).

uns verwendeten Synthesen nach Einführung bestimmter Substituenten versagt. Daraus ergibt sich die Notwendigkeit, an jede Synthese eine Konfigurationsaufklärung anzuschließen. Wir haben dazu in der Vergangenheit Verschiedenheiten der IR-Spektren sowie Unterschiede in der Basizität und im Komplexbildungsvermögen zwischen korrespondierenden cis- und trans-Isomeren herangezogen und sind mit einer einzigen Ausnahme zu richtigen Ergebnissen gekommen. Bei der Ausnahme handelte es sich um trans-2-Acetylaminotetralol-1 (III). Da bei der Verseifung von III im schwach sauren Milieu die reine cis-Form von I erhalten wird, schrieben wir zunächst auch III die cis-Konfiguration zu. Obwohl wir relativ schnell erkannten, daß die Verseifung von III, die zur cis-Form von I führt, unter Konfigurationsumkehr abläuft und auch einen Mechanismus dafür in Vorschlag gebracht haben²⁾, wurde neuerdings in der Literatur wiederholt auf unseren anfänglichen Irrtum hingewiesen^{3) 4)}.



Die von uns bisher zur Konfigurationsbestimmung herangezogenen Kriterien machten es erforderlich, daß stets sowohl das cis- als auch das trans-Isomer in reiner Form zur Verfügung standen, weil die Zuordnung auf Grund von Unterschieden im Verhalten eines solchen Stereoerenpaares erfolgte. Nur dazu mußten also die trans-Isomere synthetisiert werden — eine pharmakologische Wirkung, die uns interessiert, haben sie nicht. Sie erwiesen sich außerdem mehrfach als relativ instabil, was nicht nur ihre Herstellung erschwerte, sondern auch die exakte Messung bestimmter physikalischer Vergleichsgrößen. Wir suchten deshalb nach einer Möglichkeit der Konfigurationsbestimmung von 2-Amino-cyclanol-1, die keine Vergleichssubstanz erforderlich macht. Dazu nahmen wir die NMR-Spektren einiger cis- und trans-2-Aminotetralole-1 sowie die ihrer Hydrochloride auf und überprüften, ob sich aus den gefundenen Kopplungskonstanten Unterscheidungsmöglichkeiten ergeben*).

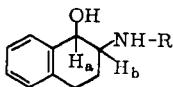
Die Tabelle 1 zeigt, daß bei sechs von sieben gemessenen cis-Verbindungen die Kopplungskonstanten der H_a -Protonen mit den H_b -Protonen die Größe $J = 3,5$ haben, lediglich beim Hydrochlorid des Benzylaminotetralols wurde ein Wert von etwa 4 gefunden. Demgegenüber stehen Kopplungskonstanten für dieselben Protonen zwischen 7,5 und 9,5 in der Reihe der trans-Verbindungen und ihrer Hydrochloride. Speziell bei den Basen sind die für die Kopplungskonstanten gefundenen

*) Ein Varian A-60-Gerät steht uns seit Oktober 1967 zur Verfügung.

*) B. R. Violland, R. Gaige und H. Pacheco, Bull. Soc. chim. France 1967, 2105.

*) R. I. Thriift, J. chem. Soc. (London) (c) 1967, 288.

Tabelle 1

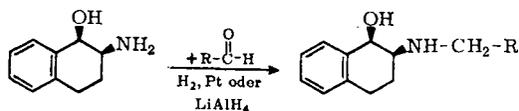


R	cis-Base		cis-HCl		trans-Base		trans-HCl	
	J _{a-b}	τ(H _a)	J _{a-b}	τ(H _a)	J _{a-b}	τ(N _a)	J _{a-b}	τ(H _a)
—H	3,5	5,58	3,5	5,16	7,5	5,84	—	—
—CH ₃	3,5	5,41	3,5	5,03	7,5	5,71	9,5	5,10
—C ₂ H ₅	—	—	3,5	5,06	—	—	≈ 8,0	5,10
—n-C ₄ H ₉	3,5	5,31	3,5	4,98	7,5	5,63	8,5	4,90
—CH ₂ —C ₆ H ₅	3,5	5,31	≈ 4,0	≈ 4,88	7,55	5,55	—	—

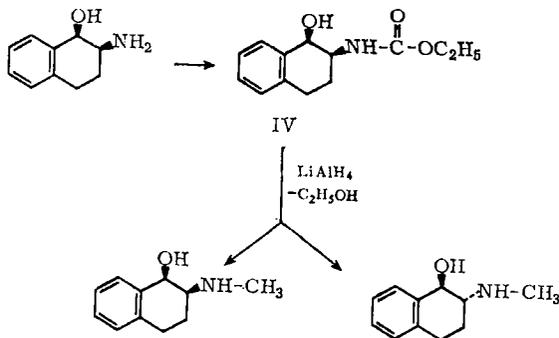
Werte innerhalb der Gruppen mit gleicher Konfiguration auffallend stabil (3,5 in der cis-Reihe und 7,5 in der trans-Reihe) und gestatten damit ohne weiteres die Konfigurationszuordnung weiterer Derivate dieser Reihe. Wo die freien Basen unbeständig oder nicht zugänglich sind, kann die Zuordnung auch mit Hilfe der Hydrochloride erfolgen, weil auch da die in der trans-Reihe gefundenen Werte zwei bis dreimal so groß sind wie in der cis-Reihe.

Wir sind dabei, die gefundenen Gesetzmäßigkeiten an einer größeren Anzahl von Derivaten des 2-Aminotetralol-1 und 2-Aminoindanol-1 zu überprüfen. Zu dieser Veröffentlichung unserer bisherigen Ergebnisse wurden wir durch das kürzliche Erscheinen einer französischen Arbeit³⁾ angeregt, in der gleichartige Befunde an bi- und tricyclischen Aminoalkoholen referiert werden.

Die Synthese N-monoalkylierter Aminotetralole wurde im allgemeinen durch katalytische Hydrierung eines Gemisches aus Aminotetralol und einem entsprechenden Aldehyd durchgeführt. Bei dieser Methode bleibt die Konfiguration unberührt. Auch die Reduktion eines Gemisches von Aminotetralol und Aldehyd mit Lithiumalanat erfolgt ohne Veränderung der sterischen Verhältnisse.



Lediglich die Monomethylierung nach einem dieser Verfahren verläuft unbefriedigend. Zu ihrer Durchführung ist es vorteilhafter, I mit Chlorkohlensäureester umzusetzen und das gebildete Urethan IV mit Lithiumalanat zu reduzieren. Bei dieser Methode erhält man allerdings aus dem sterisch einheitlichen Ausgangsstoff ein Gemisch aus cis- und trans-N-Methyl-Aminotetralol.



Durch Behandlung dieses Gemisches mit Äther wird das cis-Isomer vollständig, das trans-Isomer nur zum kleineren Teil gelöst, während dessen Hauptmenge kristallin ausfällt. Durch Acetylierung des in der Mutterlauge verbliebenen Restgemisches und anschließende Verseifung in schwach saurem Milieu werden entsprechend den oben beschriebenen Beobachtungen die Reste des trans-Isomeres in die cis-Form umgelagert, so daß nun auch dieses Isomer rein anfällt. Dieselbe Gleichgewichtseinstellung zwischen der cis- und der trans-Form beobachteten wir auch bei der Lithiumalanatreduktion von N-Butyryl- und N-Benzoylamino-tetralol. Zur Synthese der reinen Stereomere ist dieses Verfahren deshalb nur geeignet, wenn die erstgenannten versagen.

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft sowie dem Fonds der Chemie für die Unterstützung dieser Arbeiten durch Sachbeihilfen.

Beschreibung der Versuche

Darstellung von cis- und trans-2-Methylaminotetralol-1

a) cis-N-Carbäthoxy-2-amino-tetralol-1 (IV)

Zu einer Suspension von 5,0 g (25,1 mMol) cis-2-Aminotetralol-1-hydrochlorid in 35 ml Dioxan werden 10,4 ml Triäthylamin zugefügt. Unter Eiskühlung werden 4,4 ml Chlorkohlensäureäthylester langsam unter kräftigem Rühren zugetropft. Das Gemisch wird 12 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird mit viel H_2O versetzt und mit CH_2Cl_2 aufgenommen. Die organische Phase wird je zweimal mit verd. HCl und mit H_2O gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und dann i. Vak. abgedampft. Der sirupartige Rückstand wird mit etwas Äthanol digeriert und zur Kristallisation gebracht. Man erhält 5,4 g (91,6%) IV, Schmp. 149° (Äthanol).

$C_{15}H_{17}O_2N$ (235,1)	Ber.: C 66,32	H 7,23	O 20,49	N 5,96
	Gef.: C 66,24	H 7,11	O 20,26	N 6,10

b) cis- und trans-2-Methylamino-tetralol-1

Man löst 5,4 g cis-IV in 80 ml abs. THF und läßt unter Rühren in die Suspension von 5,0 g $LiAlH_4$ in 100 ml abs. Äther tropfen. Das Gemisch wird ebenfalls unter Rühren 50 Std. am Rückfluß gekocht. Hierauf läßt man abkühlen und gibt tropfenweise unter Kühlung solange H_2O hinzu, bis kein Wasserstoff mehr entweicht. Anschließend versetzt man mit viel H_2O und trennt die organische Phase ab. Man schüttelt die wäßrige Phase mehrfach mit CH_2Cl_2 aus. Die gesamte organische Phase wird mit H_2O gewaschen, über Na_2SO_4

getrocknet und i. Vak. eingedampft. Man gießt 10 ml Äther zu dem sirupartigen Rückstand und erhält ein weißes Kristallinat, Schmp. 149° (Essigester unter Zusatz von Äthanol). Ausbeute 1,8 g (53%) trans-2-Methylaminotetralol-1. Die Mutterlauge wird zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird mit einem geringen Überschuß Acetanhydrid in 2 n NaOH acetyliert. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt, ausgewaschen und mit 1% Salzsäure 12 Std. am Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen wird ausgeäthert, alkalisch gemacht und mit CH₂Cl₂ ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Es hinterbleibt cis-2-Methylaminotetralol-1, Schmp. 74,5° (Essigester).

trans-2-Methylaminotetralol-1

C ₁₁ H ₁₅ NO (177,2)	Ber.: C 74,60	H 8,48	N 7,92	O 9,04
	Gef.: C 73,76	H 8,51	N 8,15	O 9,22

Hydrochlorid

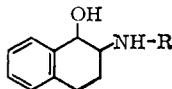
C ₁₁ H ₁₆ ClNO (213,7)	Ber.: C 61,82	H 7,55	Cl 16,63	N 6,56
	Gef.: C 61,76	H 7,53	Cl 16,69	N 6,65

cis-2-Methylaminotetralol-1-hydrochlorid

C ₁₁ H ₁₆ ClNO (213,7)	Ber.: C 61,82	H 7,55	N 6,56	O 7,49
	Gef.: C 61,81	H 7,50	N 6,74	O 8,15

Dasselbe Ergebnis erhält man aus trans-2-Aminotetralol-1. trans-N-Carbäthoxy-2-amino-tetralol-1 wurde nicht isoliert, sondern direkt weiterverarbeitet.

Tabelle 2



Schmelzpunkte der N-alkylierten 2-Aminotetralole-(1)

R	cis-Base	cis-HCl	trans-Base	trans-HCl
—H	102°	213°	89—90°	225°
—CH ₃	74,5°	202°	149°	213°
—n-C ₄ H ₉	73—74°	209°	106°	214°
—CH ₂ —	102°	233°	114°	224°
—C ₂ H ₅	flüssig	215°	flüssig	210°

N-Monoalkylierung von cis- und trans-2-Aminotetralol-1

a) Durch katalytische Hydrierung Schiffscher Basen

15 mMol des 2-Aminotetralol-1 werden in 30 ml abs. Äthanol gelöst und gut gekühlt. Zu dieser Lösung werden 16,5 mMol des entsprechenden Aldehyds tropfenweise gegeben. Das Gemisch wird 1/2 Std. bei Raumtemperatur stehengelassen. Inzwischen werden 0,17 g Adams Katalysator in 30 ml abs. Äthanol vorhydriert. Die entstandene Schiffische Base wird zu dem Katalysator gefügt. Die Hydrierung geht bei Raumtemperatur langsam. Nach

Aufnahme von 1 Mol Wasserstoff kommt die Reaktion zum Stehen. Der Katalysator wird abzentrifugiert. Das Hydrierungsprodukt wird am Rotationsverdampfer eingeengt. Zunächst sirupartige Rückstände pflegen nach einiger Zeit kristallin zu werden. 2-Äthylaminotetralol-1 wird durch Destillation i. Vak. gereinigt und das Hydrochlorid kristallin erhalten. Ausbeuten 75—90%.

b) Durch LiAlH_4 -Reduktion Schiffscher Basen

Die unter a) beschriebenen Lösungen von 2-Aminotetralol-1 und Aldehyd in Äthanol werden zur Trockne eingedampft und in abs. THF gelöst. Diese Lösung wird tropfenweise in eine Suspension von 2,5 g LiAlH_4 in abs. Äther gegeben. Anschließend wird 50 Std. am Rückfluß gekocht. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man das dem eingesetzten Aldehyd entsprechende 2-N-Alkylamino-tetralol-1 mit derselben Konfiguration wie der Ausgangsstoff.

Anschrift: Prof. Dr. F. Zymalkowski, 59 Bonn, Kreuzbergweg 26.

[Ph 524]

H. Böhme, K. Lindenberg, R. Priesner und B. Unterhalt

Isochroman- und Isothiochroman-Derivate mit basischer Seitenkette in 1-Stellung

4. Mitt. über Untersuchungen in der Isochroman- und Isothiochroman-Reihe¹⁾

Aus dem Pharmazeutisch-chemischen Institut der Universität Marburg/Lahn

(Eingegangen am 23. November 1967)

1-Cyan-isochroman (Ia) und 1-Cyan-isothiochroman (Ic) reagieren mit β -Dialkylaminoäthylchloriden unter Bildung der Aminoäthylierungsprodukte II. Durch Hydratisierung der Nitrilgruppe entstehen daraus die Carbonsäureamide III, durch Verseifung die Carbonsäuren IV ($\text{R}' = \text{H}$), die sich weiter in die Ester IV ($\text{R}' = \text{Alkyl}$) und V überführen lassen. Durch Grignard-Reaktion der Nitrile II erhält man Ketimine und daraus die Ketone VI. Die Hydrierung von Ia bzw. Ic mit Lithiumalanat liefert schließlich 1-Aminomethyl-isochroman bzw. -isothiochroman (VIIIa bzw. VIIIc).

1-Cyanoisochroman (Ia) and 1-cyanoisothiochroman (Ic) react with β -dialkylaminoethylchlorides to compounds of type II. The nitrile group of II can be hydrolysed to the carboxamides III or to the carboxylic acids IV ($\text{R}' = \text{H}$). The latter have been converted to the esters IV ($\text{R}' = \text{alkyl}$) and V. By treating II with Grignard reagents ketimines and finally ketones VI are formed. Ia and Ic may be reduced by LiAlH_4 to 1-aminomethylisochroman (VIIIa) and 1-aminomethylisothiochroman VIIIc.

1-Cyan-isochroman (Ia) oder 1-Cyan-isothiochroman (Ic) sowie Isochroman- oder Isothiochroman-1-carbonsäureester (Ib bzw. Id) weisen in 1-Stellung ein reaktionsfähiges Wasserstoffatom auf, das leicht durch eine Allyl- oder Benzylgruppe sub-

¹⁾ 1. Mitt.: H. Böhme, L. Tils und B. Unterhalt, Chem. Ber. 97, 179 (1964); 2. Mitt.: H. Böhme, L. Tils und B. Unterhalt, Arch. Pharmaz. 297, 325 (1964); 3. Mitt.: H. Böhme, R. Priesner und B. Unterhalt, Arch. Pharmaz. 299, 931 (1966).