



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤ Int. Cl.³: C 07 C 97/10
C 07 C 103/42
C 07 C 149/42
C 07 D 213/50

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ **PATENTSCHRIFT** A5

⑪

641 148

⑳ Gesuchsnummer: 6944/79

㉔ Anmeldungsdatum: 26.07.1979

㉔ Priorität(en): 27.07.1978 JP 53-91031

㉔ Patent erteilt: 15.02.1984

㉔ Patentschrift
veröffentlicht: 15.02.1984

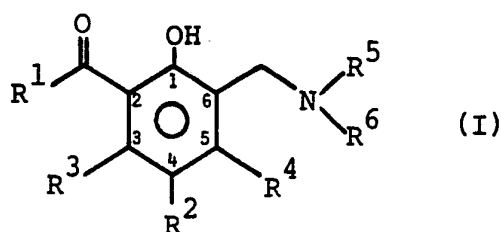
㉔ Inhaber:
Ono Pharmaceutical Co. Limited, Osaka (JP)

㉔ Erfinder:
Hiroyuki Itoh, Suita-shi/Osaka (JP)
Mitoshi Konno, Otokuni-gun/Kyoto (JP)
Takao Tokuhiko, Nagaokakyo-shi/Kyoto (JP)
Sadahiko Iguchi, Yahata-shi/Kyoto (JP)
Masaki Hayashi, Takatsuki-shi/Osaka (JP)

㉔ Vertreter:
Bovard AG, Bern 25

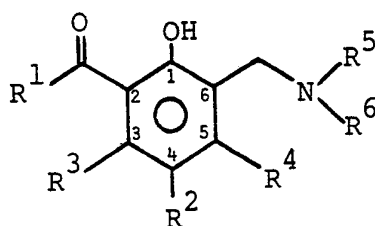
⑤4 **2-Acyl-6-aminomethylphenol-Derivate und Verfahren zu ihrer Herstellung.**

⑤7 Es werden 2-Acyl-6-aminomethylphenolderivate der Formel I beschrieben, worin R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und R^6 die im Patentanspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, sowie deren pharmazeutisch annehmbare Säureadditionssalze und Verfahren zu deren Herstellung. Die Verbindungen sind geeignet zur Verwendung als entzündungshemmende Mittel, die weitgehend frei sind von Nebenwirkungen, wie sie übliche entzündungshemmende Mittel aufweisen.

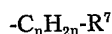


PATENTANSPRÜCHE

1. 2-Acyl-6-aminomethylphenol-Derivate der Formel



worin R¹ eine gerade oder verzweigte Alkylgruppe mit 1-6 Kohlenstoffatomen ist, die gegebenenfalls substituiert ist mit 1-3 Halogenatomen; ein Wasserstoffatom oder eine Gruppe der Formel



worin n Null oder eine ganze Zahl von 1-6 ist, R⁷ Cycloalkyl mit 3-8 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls substituiert ist mit mindestens einer Niedrigalkylgruppe; eine Phenylgruppe, unsubstituiert oder substituiert mit mindestens einer Niedrigalkylgruppe, einem Halogenatom, einer Niedrigalkoxygruppe oder einer Niedrigalkylthiogruppe; eine Niedrigalkoxygruppe; eine Niedrigalkylthiogruppe; eine Niedrigalkylsulfanylgruppe; eine Niedrigalkylsulfonylgruppe; eine N-Niedrigalkylaminogruppe, eine N,N-Diniedrigalkylaminogruppe; oder Pyridyl, Furyl oder Thienyl; R² eine gerade oder verzweigte Alkylgruppe mit 1-6 Kohlenstoffatomen; eine Cycloalkylgruppe mit 4-8 Kohlenstoffatomen, unsubstituiert oder substituiert mit mindestens einer Niedrigalkylgruppe; oder eine Phenylgruppe, unsubstituiert oder substituiert mit mindestens einer Niedrigalkylgruppe, einer Niedrigalkoxygruppe, einer Niedrigalkylthiogruppe oder einem Halogenatom; oder eine Niedrigalkylthiogruppe; R³ und R⁴ Wasserstoff oder R² und R³ oder R² und R⁴ zusammen eine Alkylengruppe mit 2-5 Kohlenstoffatomen, unsubstituiert oder substituiert mit 1 oder 2 Niedrigalkylgruppen; R⁵ ein Wasserstoffatom oder eine Niedrigalkylgruppe; und R⁶ ein Wasserstoffatom, eine Niedrigalkylgruppe oder eine Acylgruppe bedeuten, sowie deren pharmazeutisch annehmbare Säureadditionssalze.

2. Verbindung nach Anspruch 1 oder Formel I und zwar 2-Acetyl-4-tert.-butyl-6-aminomethylphenol, 2-Propionyl-4-tert.-butyl-6-aminomethylphenol, 2-Butyryl-4-tert.-butyl-6-aminomethylphenol, 2-Isobutyryl-4-tert.-butyl-6-aminomethylphenol, 2-Valeryl-4-tert.-butyl-6-aminomethylphenol.

3. Verbindung nach Anspruch 1 der Formel I und zwar 2-Chloracetyl-4-tert.-butyl-6-aminomethylphenol, 2-Trifluoracetyl-4-tert.-butyl-6-aminomethylphenol, 2-Cyclohexylcarbonyl-4-tert.-butyl-6-aminomethylphenol, 2-Benzoyl-4-tert.-butyl-6-aminomethylphenol, 2-(4-Brombenzoyl)-4-tert.-butyl-6-aminomethylphenol.

4. Verbindung nach Anspruch 1 der Formel I und zwar 2-(4-Methylthiobenzoyl)-4-tert.-butyl-6-aminomethylphenol, 2-Phenylacetyl-4-tert.-butyl-6-aminomethylphenol, 2-(3-Methylthiopropionyl)-4-tert.-butyl-6-aminomethylphenol, 1-Aminomethyl-3-acetyl-5-methyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthol, 1-Acetyl-3-aminomethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthol.

5. Verbindung nach Anspruch 1 der Formel I und zwar 1-Propionyl-3-aminomethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthol, 2-Nicotinyl-4-tert.-butyl-6-aminomethylphenol, 2-Propionyl-4-methylthio-6-aminomethylphenol, 2-Acetyl-4-tert.-butyl-6-(N-chloracetylaminomethyl)-phenol, 2-Propionyl-4-tert.-butyl-6-(N-chloracetylaminomethyl)-phenol.

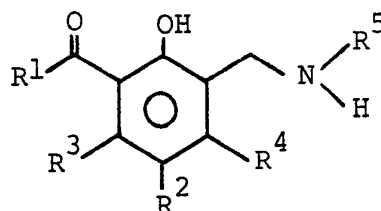
6. Verbindung nach Anspruch 1 der Formel I und zwar 2-Butyryl-4-tert.-butyl-6-(N-chloracetylaminomethyl)-phenol, 2-Isobutyryl-4-tert.-butyl-6-(N-chloracetylaminomethyl)-phenol, 2-Valeryl-4-tert.-butyl-6-(N-chloracetylaminomethyl)-

-phenol, 2-Chloracetyl-4-tert.-butyl-6-(N-chloracetylaminomethyl)-phenol, 2-Trifluoracetyl-4-tert.-butyl-6-(N-chloracetylaminomethyl)-phenol.

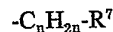
7. Verbindung nach Anspruch 1 der Formel I und zwar 2-Cyclohexylcarbonyl-4-tert.-butyl-6-(N-chloracetylaminomethyl)-phenol, 2-Benzoyl-4-tert.-butyl-6-(N-chloracetylaminomethyl)-phenol, 2-(4-Brombenzoyl)-4-tert.-butyl-6-(N-chloracetylaminomethyl)-phenol, 2-(4-Methylthiobenzoyl)-4-tert.-butyl-6-(N-chloracetylaminomethyl)-phenol, 2-Phenylacetyl-4-tert.-butyl-6-(N-chloracetylaminomethyl)-phenol.

8. Verbindung nach Anspruch 1 der Formel I und zwar 2-(3-Methylthiopropionyl)-4-tert.-butyl-6-(N-chloracetylaminomethyl)-phenol, 1-(N-Chloracetylaminomethyl)-3-acetyl-5-methyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthol, 1-Acetyl-3-(N-propionylaminomethyl)-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthol, 2-Nicotinyl-4-tert.-butyl-6-(N-chloracetylaminomethyl)-phenyl, 2-Propionyl-4-methylthio-6-(N-chloracetylaminomethyl)-phenol.

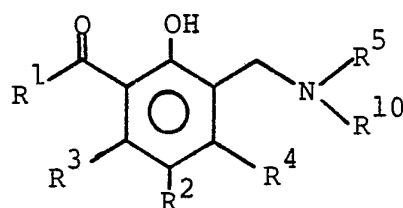
9. Verfahren zur Herstellung eines 2-Acyl-6-aminomethylphenol-Derivats der Formel



worin R¹ eine gerade oder verzweigte Alkylgruppe mit 1-6 Kohlenstoffatomen, unsubstituiert oder substituiert mit 1-3 Halogenatomen; ein Wasserstoffatom oder eine Gruppe der Formel

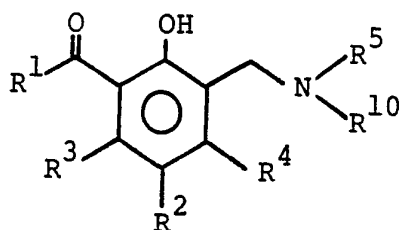


ist, worin n Null oder eine ganze Zahl von 1-6 bedeutet und R⁷ eine Cycloalkylgruppe mit 3-8 Kohlenstoffatomen, unsubstituiert oder substituiert mit mindestens einer Niedrigalkylgruppe; eine Phenylgruppe, unsubstituiert oder substituiert mit mindestens einer Niedrigalkylgruppe, einem Halogenatom, einer Niedrigalkoxygruppe oder einer Niedrigalkylthiogruppe; eine Niedrigalkoxygruppe; eine Niedrigalkylthiogruppe; eine Niedrigalkylsulfanylgruppe; eine Niedrigalkylsulfonylgruppe; eine N-Niedrigalkylaminogruppe; eine N,N-Diniedrigalkylaminogruppe; oder Pyridyl, Furyl oder Thienyl; R² eine gerade oder verzweigte Alkylgruppe mit 1-6 Kohlenstoffatomen; eine Cycloalkylgruppe mit 4-8 Kohlenstoffatomen, unsubstituiert oder substituiert mit mindestens einer Niedrigalkylgruppe; oder eine Phenylgruppe, unsubstituiert oder substituiert mit mindestens einer Niedrigalkylgruppe, einer Niedrigalkoxygruppe, einer Niedrigalkylthiogruppe oder einem Halogenatom; oder eine Niedrigalkylthiogruppe; R³ und R⁴ Wasserstoff sind oder R² und R³ oder R² und R⁴ zusammen eine Alkylengruppe mit 2-5 Kohlenstoffatomen, unsubstituiert oder substituiert mit 1 oder 2 Niedrigalkylgruppen; und R⁵ ein Wasserstoffatom oder eine Niedrigalkylgruppe ist, sowie deren pharmazeutisch annehmbare Säureadditionssalze, dadurch gekennzeichnet, dass eine Verbindung der Formel



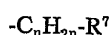
worin R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und R^5 die obengenannte Bedeutung haben und R^{10} eine Acylgruppe ist, einer Reaktion unterworfen wird, bei der die Gruppe R^{10} entfernt wird.

10. Verfahren zur Herstellung eines 2-Acyl-6-aminomethylphenol-Derivats der Formel



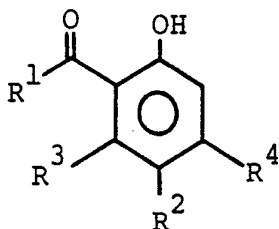
(VI) 10

worin R^1 eine gerade oder verzweigte Alkylgruppe mit 1-6 Kohlenstoffatomen, unsubstituiert oder substituiert mit 1-3 Halogenatomen; ein Wasserstoffatom oder eine Gruppe der Formel



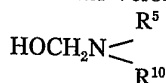
(II) 20

ist, worin n Null oder eine ganze Zahl von 1-6 bedeutet und R^7 eine Cycloalkylgruppe mit 3-8 Kohlenstoffatomen, unsubstituiert oder substituiert mit mindestens einer Niedrigalkylgruppe; eine Phenylgruppe, unsubstituiert oder substituiert mit mindestens einer Niedrigalkylgruppe, einem Halogenatom, einer Niedrigalkoxygruppe oder einer Niedrigalkylthiogruppe; eine Niedrigalkoxygruppe; eine Niedrigalkylthiogruppe; eine Niedrigalkylsulfanylgruppe; eine Niedrigalkylsulfonylegruppe; eine N-Niedrigalkylaminogruppe; eine N,N-Diniedrigalkylaminogruppe; oder Pyridyl, Furyl oder Thienyl; R^2 eine gerade oder verzweigte Alkylgruppe mit 1-6 Kohlenstoffatomen; eine Cycloalkylgruppe mit 4-8 Kohlenstoffatomen, unsubstituiert oder substituiert mit mindestens einer Niedrigalkylgruppe; oder eine Phenylgruppe, unsubstituiert oder substituiert mit mindestens einer Niedrigalkylgruppe, einer Niedrigalkoxygruppe, einer Niedrigalkylthiogruppe oder einem Halogenatom; oder eine Niedrigalkylthiogruppe; R^3 und R^4 Wasserstoff sind oder R^2 und R^3 oder R^2 und R^4 zusammen eine Alkylengruppe mit 2-5 Kohlenstoffatomen, unsubstituiert oder substituiert mit 1 oder 2 Niedrigalkylgruppen; und R^5 ein Wasserstoffatom oder eine Niedrigalkylgruppe ist und R^{10} eine Acylgruppe darstellt, sowie deren pharmazeutisch annehmbare Säureadditionssalze, dadurch gekennzeichnet, dass eine Verbindung der Formel



(VII)

worin R^1 , R^2 , R^3 und R^4 die obengenannte Bedeutung haben, umgesetzt wird mit einer Verbindung der Formel



(VIII) 60

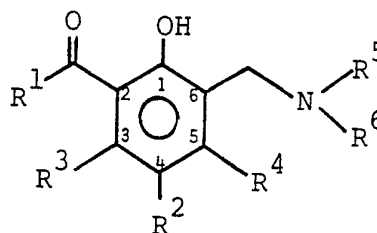
worin R^5 und R^{10} die obengenannte Bedeutung haben.

Die Erfindung bezieht sich auf neue 2-Acyl-6-aminomethylphenol-Derivate, deren pharmazeutisch annehmbare Säureadditionssalze sowie auf Verfahren zu ihrer Herstel-

lung. Die Verbindungen sind pharmazeutisch verwendbar als entzündungshemmende Mittel.

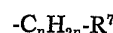
Die erfindungsgemässen Verbindungen haben die folgende Formel

5



(I)

15 worin R^1 eine gerade oder verzweigte Alkylgruppe mit 1-6 Kohlenstoffatomen ist, die gegebenenfalls substituiert ist mit 1-3 Halogenatomen; ein Wasserstoffatom oder eine Gruppe der Formel



(II)

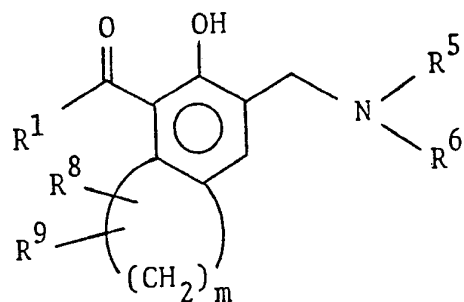
worin n Null oder eine ganze Zahl von 1-6 ist, R^7 Cycloalkyl mit 3-8 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls substituiert ist mit mindestens einer Niedrigalkylgruppe; eine Phenylgruppe, unsubstituiert oder substituiert mit mindestens einer Niedrigalkylgruppe, einem Halogenatom, einer Niedrigalkoxygruppe oder einer Niedrigalkylthiogruppe; eine Niedrigalkoxygruppe; eine Niedrigalkylthiogruppe; eine Niedrigalkylsulfanylgruppe; eine Niedrigalkylsulfonylegruppe; eine N-Niedrigalkylaminogruppe, eine N,N-Diniedrigalkylaminogruppe; oder Pyridyl, Furyl oder Thienyl; R^2 eine gerade oder verzweigte Alkylgruppe mit 1-6 Kohlenstoffatomen; eine Cycloalkylgruppe mit 4-8 Kohlenstoffatomen, unsubstituiert oder substituiert mit mindestens einer Niedrigalkylgruppe; oder eine Phenylgruppe, unsubstituiert oder substituiert mit mindestens einer Niedrigalkylgruppe, einer Niedrigalkoxygruppe, einer Niedrigalkylthiogruppe oder einem Halogenatom; oder eine Niedrigalkylthiogruppe; R^3 und R^4 Wasserstoff oder R^2 und R^3 oder R^2 und R^4 zusammen eine Alkylengruppe mit 2-5 Kohlenstoffatomen, unsubstituiert oder substituiert mit 1 oder 2 Niedrigalkylgruppen; R^5 ein Wasserstoffatom oder eine Niedrigalkylgruppe; und R^6 ein Wasserstoffatom, eine Niedrigalkylgruppe oder eine Acylgruppe bedeuten.

Bekannte nichtsteroidale entzündungshemmende Mittel weisen Nachteile auf, da sie Nebenwirkungen haben und Komplikationen des gastrischen Ulcer verursachen. Ziel der Erfindung ist daher die Auffindung eines entzündungshemmenden Mittels, das frei von diesen Nebenwirkungen ist. Die Verbindungen gemäss der Erfindung haben entzündungshemmende, analgetische, antipyretische, diuretische und hypotensive Wirkung und können verwendet werden zur Behandlung von Erkrankungen, die durch Entzündungen, Oedeme, Hypertension und dergleichen verursacht werden.

Bei den erfindungsgemässen Verbindungen bedeutet in der vorstehend angegebenen Formel I die Bezeichnung Niedrigalkyl, Niedrigalkoxy, Niedrigalkylthio, Niedrigalkylsulfanyl, Niedrigalkylsulfonyle, N-Niedrigalkylamino, N,N-Diniedrigalkylamino oder Niedrigalkanol eine gerade oder verzweigte Alkylgruppe, vorzugsweise Methyl oder Äthyl. Die Bezeichnung Halogenatom bedeutet Fluor, Chlor, Brom oder Jod. Die $-C_nH_{2n}-$ Gruppe in der allgemeinen Formel II bedeutet eine gerade oder verzweigte Alkylengruppe mit 1-6 Kohlenstoffatomen oder eine einfache Bindung. Die Alkylgruppe mit 1-6 Kohlenstoffatomen von R^1 und R^2 kann sein Methyl, Äthyl, Propyl, Butyl, Pentyl, Hexyl oder deren Isomere.

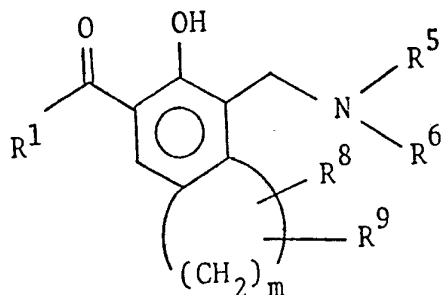
Die Verbindungen der Formel I, in denen R^2 und R^3 oder R^2 und R^4 zusammen eine Alkylengruppe mit 2-5 Kohlen-

stoffatomen, unsubstituiert oder substituiert mit 1 oder 2 Alkylgruppen bedeuten, sind solche der Formel



(III)

oder



(IV)

worin m eine ganze Zahl von 2-5, R⁸ und R⁹, die gleich oder verschieden sind, Wasserstoff oder eine Niedrigalkylgruppe bedeuten, und die anderen Substituenten haben die obengenannte Bedeutung.

Die Acylgruppe R⁶ kann sein eine Formylgruppe, eine Alkanoylgruppe mit 2-5 Kohlenstoffatomen, gegebenenfalls substituiert durch Halogen oder eine Benzoylgruppe, unsubstituiert oder substituiert mit mindestens einer Niedrigalkylgruppe, einer Hydroxylgruppe oder einem Halogenatom.

Für R² ist bevorzugt eine gerade oder verzweigte Alkylgruppe mit 1-4 Kohlenstoffatomen (besonders bevorzugt eine tert.-Butylgruppe) oder eine Phenylgruppe oder, wenn die Verbindung der Formel III oder IV Tetrahydronaphthol oder Indanol ist, worin m 3 oder 4 bedeutet, R⁸ ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe und R⁹ ein Wasserstoffatom bedeuten.

Bevorzugte Gruppen R⁵ sind Wasserstoff, Methyl oder Äthyl. Bevorzugte Gruppen R⁶ sind Wasserstoff, Methyl, Äthyl oder Chloracetyl.

Bevorzugte Beispiele für pharmazeutisch annehmbare Säureadditionssalze sind anorganische Salze, wie das Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydrojodid, Sulfat, Phosphat, Nitrat und organische Salze, wie das Acetat, Lactat, Tartrat, Citrat, Methansulfonat, Äthansulfonat, Benzolsulfonat, Toluolsulfonat und Isethionat.

Die bekannten nicht-steroiden entzündungshemmenden Mittel hatten den Nachteil, dass ihre Verwendung eine Nebenwirkung bei den begleitenden gastrischen Ulcer verursachte. Bei der Suche nach Mitteln, bei denen diese Nachteile vermieden werden, wurden die Verbindungen gemäss der Erfindung gefunden.

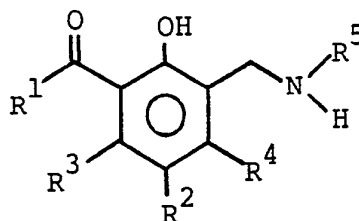
Die erfindungsgemässen Verbindungen haben eine anti-phlogistische, analgetische, antipyretische, diuretische und hypotensive Wirkung und können daher verwendet werden zur Behandlung und Verhinderung von verschiedenen Krankheiten, die beruhen auf Entzündungen, Oedem, Hypertension usw.

Gemäss der vorliegenden Erfindung können die 2-Acyl-6-aminomethylphenol-Derivate der Formel I, worin R⁶ ein

4

Wasserstoffatom bedeutet und die anderen Variablen die obengenannte Bedeutung haben, d.h. Verbindungen der Formel

5

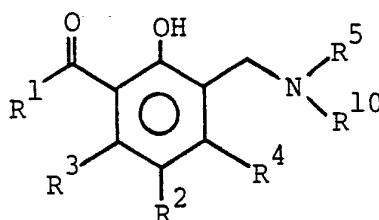


(V)

10

hergestellt werden, indem die 2-Acyl-6-aminomethylphenol-15 Derivate, in denen R⁶ eine Acylgruppe darstellt, d.h. Verbindungen der Formel

20



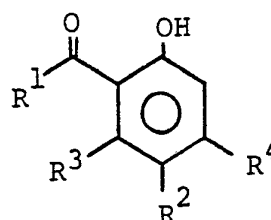
(VI)

25

worin R¹⁰ eine Acylgruppe ist und alle anderen Variablen die obengenannte Bedeutung haben, einer Reaktion unterworfen werden, bei der die Gruppe R¹⁰ entfernt wird. Diese Eliminierungsreaktion wird durchgeführt unter Verwendung einer wässrigen Lösung einer anorganischen Säure, wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Jodwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure oder Salpetersäure in einem niedrigen Alkanol, wie Methanol, Äthanol oder Essigsäure, vorzugsweise in Äthanol bei einer Temperatur zwischen Zimmertemperatur bis zur Rückflusstemperatur des Lösungsmittels, vorzugsweise bei der Rückflusstemperatur des Lösungsmittels. Das erhaltene Produkt kann gereinigt werden durch Umkristallisation, oder es kann carbobenzoxyliert werden und gereinigt werden durch Umkristallisation oder durch Chromatographie und anschliessender Entfernung der Carbobenzyloxygruppe. Das erhaltene Produkt wird erhalten in Form seines Säureadditionssalzes mit einer anorganischen Säure. Die freien Amine können erhalten werden durch Neutralisierung der Säureadditionssalze nach bekannten Verfahren. Andere anorganische Säureadditionssalze oder Additionssalze mit organischen Säuren können erhalten werden durch Zugabe einer anorganischen oder organischen Säure zu den freien Aminen.

Die 2-Acyl-6-aminomethylphenol-Derivate der Formel VI können erhalten werden durch Umsetzung einer Verbindung der Formel

55

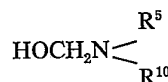


(VII)

60

worin alle Variablen die obengenannte Bedeutung haben, mit einer Verbindung der Formel

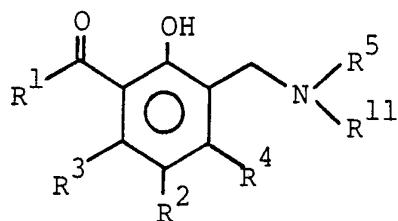
65



(VIII)

worin R^5 und R^{10} die obengenannte Bedeutung haben. Die Reaktion wird durchgeführt in Gegenwart einer starken Säure, wie Salzsäure oder Schwefelsäure in einem niedrigen Alkanol, wie Äthanol oder einer aliphatischen Säure, wie Essigsäure bei einer Temperatur von Zimmertemperatur bis 130°C.

Die 2-Acyl-6-aminomethylphenol-Derivate der Formel I, in denen R^6 eine Niedrigalkylgruppe ist und die anderen Variablen die obengenannte Bedeutung haben, d.h. Verbindungen der Formel



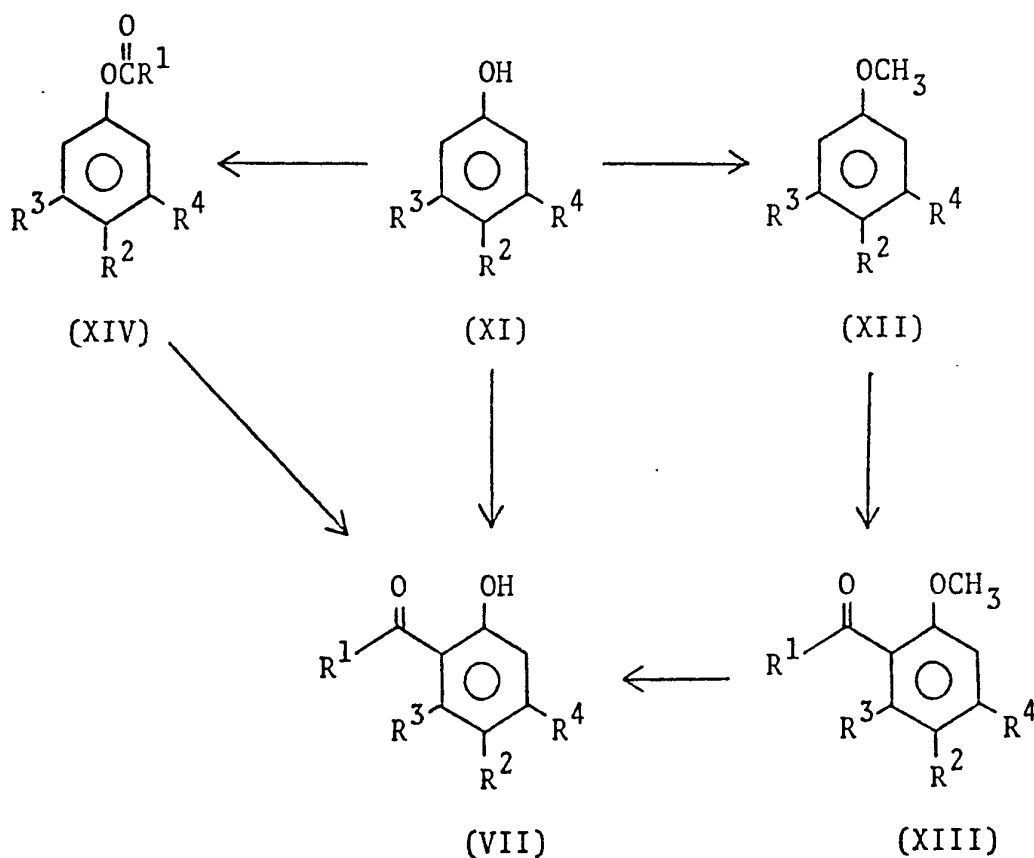
(IX)

worin R^{11} eine Niedrigalkylgruppe ist und die anderen Variablen die obengenannte Bedeutung haben, können hergestellt werden durch Umsetzung einer Verbindung der Formel VII mit einem Amin der Formel

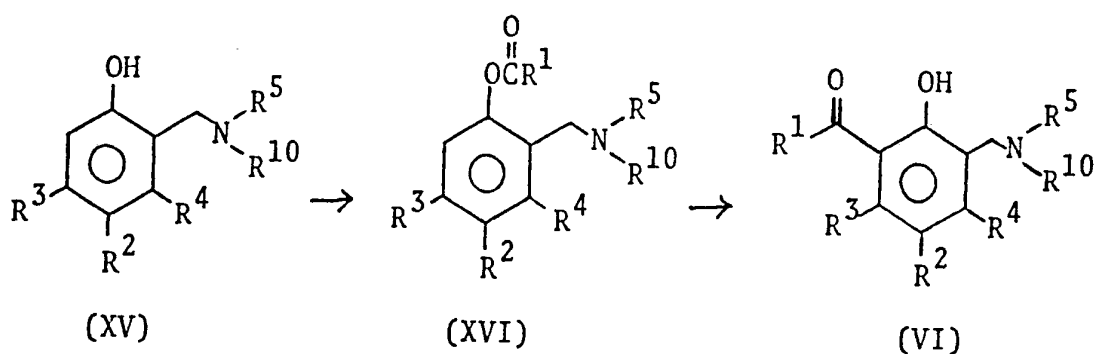


worin R^5 und R^{11} die obengenannte Bedeutung haben, und einer wässrigen Lösung von Formaldehyd, d.h. Formalin. Die Reaktion wird ausgeführt in Gegenwart oder Abwesenheit eines niedrigen Alkanols, wie Methanol oder Äthanol, bei einer Temperatur von 0-50°C, vorzugsweise Zimmertemperatur. Das erhaltene Produkt kann gegebenenfalls in das Säureadditionssalz umgewandelt werden nach bekannten Verfahren. Die Ausgangsverbindungen der Formel VII können hergestellt werden nach dem folgenden Reaktionsschema A oder B. Alle Variablen, die in diesem Schema benutzt werden, haben die obengenannte Bedeutung.

Reaktionsschema A



Reaktionsschema B



Die Umsetzung der Verbindung der Formel XI gemäss dem obigen Schema in Verbindungen der Formel XII kann durchgeführt werden nach bekannten Verfahren, wie beispielsweise durch Verätherung durch Erhitzen mit Methyljodid in Gegenwart von Kaliumcarbonat in Aceton.

Die Umsetzung der Verbindungen der Formel XI in Verbindungen der Formel VII und die Umsetzung der Verbindungen der Formel XII in Verbindungen der Formel XIII kann durchgeführt werden nach bekannten Verfahren, z.B. durch Grignard-Reaktion unter Verwendung von Metallderivaten, Friedel-Craft-Reaktion oder Fries-Umlagerung. Die Reaktionen unter Verwendung von Metallderivaten, wie die Grignard-Reaktion, wird durch Halogenieren des Phenols oder Anisols durchgeführt, die in die entsprechenden Grignard-Verbindungen oder Lithiumverbindungen übergeführt werden, und anschliessend Umsetzen mit dem entsprechenden Acylierungsmittel.

Die Halogenierung kann durchgeführt werden unter Verwendung eines Halogenierungsmittels, wie Jodmonochlorid, Brom, Sulfurylchlorid, usw. in einem inerten organischen Lösungsmittel wie Chloroform, Methylenchlorid, Benzol, usw. oder Essigsäure bei einer Temperatur von Zimmertemperatur bis 100°C.

Die Umsetzung in die Grignard-Verbindungen oder Lithiumverbindungen kann durchgeführt werden durch Umsetzen der halogenierten Verbindung mit Magnesium- oder einem Alkylolithium, z.B. Butyllithium in einem inerten organischen Lösungsmittel wie Diäthyläther oder Tetrahydrofuran bei einer Temperatur unterhalb von Zimmertemperatur.

Die Grignard-Verbindung oder die Lithiumverbindung wird umgesetzt mit einem Acylierungsmittel wie Acylhalogenid, einer Säure oder deren niedrigem Ester in einem inerten organischen Lösungsmittel wie Diäthyläther oder Tetrahydrofuran bei einer Temperatur unterhalb von Zimmertemperatur, z.B. bei 0°C, und Oxidation der Hydroxylgruppe, beispielsweise Mangandioxid, in einem inerten organischen Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Diäthyläther, Tetrahydrofuran und dergleichen bei Zimmertemperatur, wobei die Verbindungen der Formel VII oder XIII erhalten werden.

Die Acylierung nach Friedel-Craft wird vorzugsweise angewandt auf die Anisole der Formel XII, da die Hydroxylgruppen der Phenole häufig bevorzugt acyliert werden. Die Reaktion wird durchgeführt in einem inerten organischen Lösungsmittel, wie Schwefelkohlenstoff, Nitrobenzol, Chloroform, Methylenchlorid, Tetrachlorkohlenstoff, Benzin usw., in Gegenwart eines Katalysators wie Aluminiumchlorid, Aluminiumbromid, Zinntetrachlorid, Eisentrichlorid, Zinkchlorid, Bortrifluorid, Titanetetrachlorid, Fluorwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorpentoxid, Phosphorsäure, Polyphosphorsäure, Polyphosphorsäureester, Jod, usw., mit einem Acylierungsmittel, wie einem Acylhalogenid, Säureanhydrid, Säureester, Säureamid, usw., im allgemeinen bei 0°C bis zur Rückflusstemperatur des Lösungsmittels. Das erhaltene Produkt ist im allgemeinen eine Mischung des Phenols der Formel VII und des Anisols der Formel XIII, und durch Kontrollieren der Bedingungen ist es möglich, vorzugsweise das Anisol der Formel XIII herzustellen. Das erhaltene Anisol kann in das Phenol der Formel VII umgewandelt werden nach bekannten Verfahren, wie durch Erhitzen bei der Rückflusstemperatur unter Verwendung einer Lösung einer Mischung von Bromwasserstoffsäure und Jodwasserstoffsäure in Essigsäure.

Die Acylierung durch Fries-Umlagerung kann durchgeführt werden durch Veresterung des Phenols der Formel XI unter Verwendung eines bekannten Verfahrens, wobei die Verbindung der Formel XIV erhalten wird, und anschliessend Umsetzen der erhaltenen Verbindung der Formel XIV mit Aluminiumchlorid, Aluminiumbromid, Zinntetrachlorid,

Zinkchlorid, Bortrifluorid, Titanetetrachlorid und dergleichen in einem inerten organischen Lösungsmittel wie Schwefelkohlenstoff, Nitrobenzol, Chloroform, Methylenchlorid, 1,2-Dichloräthan und dergleichen bei einer Temperatur von ungefähr 0°C bis zur Rückflusstemperatur des verwendeten Lösungsmittels, wobei eine Verbindung der Formel VII erhalten wird.

Wie ebenfalls aus dem Reaktionsschema B hervorgeht, kann die Verbindung der Formel V erhalten werden durch Veresterung der Verbindung der Formel XV, wobei anschliessend die erhaltene Verbindung der Formel XVI einer Fries-Umlagerung unter denselben Reaktionsbedingungen wie oben erwähnt unterworfen wird.

Die Acylierung von Phenolen und Anisolen ist beschrieben im einzelnen in «Organic Synthetic Chemistry (Yuki Gosei Kagaku) I Reaction I» von Tetsuji Kameya, Nanko-do, S. 367-379, worauf hiermit Bezug genommen wird.

Die Verbindungen der Formel VII, in denen R⁷ Niedrigalkylthio oder Phenyl, substituiert durch Niedrigalkylthio, ist, für den Fall, dass für R¹ in Formel II derartige Gruppen vorgesehen sind, können erhalten werden durch Umsetzung von Verbindungen der Formel VII, in denen R¹ eine Alkylgruppe bedeutet, die durch Monohalogen substituiert ist, oder in denen R⁷ eine Phenylgruppe bedeutet, die durch Monohalogen substituiert ist, mit einem niedrigen Alkylthiol in Gegenwart einer Base wie Natriumhydrid oder Natriummethoxid in einem niedrigen Alkanol wie Methanol oder einem gemischten Lösungsmittel eines niedrigen Alkanols und Tetrahydrofuran bei einer Temperatur zwischen Zimmertemperatur und der Rückflusstemperatur des Lösungsmittels. Die Verbindungen der Formel VII, in denen R⁷ Niedrigalkylthio ist, können zu den entsprechenden Sulfinyl- oder Sulfonylverbindungen umgewandelt werden durch an sich bekannte Verfahren.

Die Phenole der Formel XI sind bekannte Verbindungen oder können nach bekannten Verfahren erhalten werden. Für die Verbindungen der Formel XI, die ein bicyclisches Ringsystem gemäss den Formeln III oder IV aufweisen, wird verwiesen auf die japanische Patentanmeldung 158 737/77.

Da die 2-Acyl-6-aminomethylphenol-Derivate und pharmazeutisch annehmbare Salze derselben antiphlogistische, analgetische, antipyretische, diuretische und hypotensive Aktivitäten haben, können sie verwendet werden als entzündungshemmende Mittel, Analgetika, Antipyretika, Diuretika, harntreibende Mittel und hypotensive Mittel. In einem Laboratoriumsversuch wurden beispielsweise eine Stunde nach der oralen Verabreichung dieser Verbindungen die Ratten subkutan injiziert mit 0,1 ml einer 1%igen Carrageenan-Suspension in die Plantaroberfläche der rechten Hinterpfote. Die Schwellung wurde gemessen am dritten Tag nach der Carrageenan-Injektion. Die entzündungshemmende Wirkung der Verbindungen wurde bestimmt als Prozentsatz der Inhibierung der Schwellung, wobei die Schwellung bei der Kontrollgruppe als 100% angenommen wurde. Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle I angegeben.

TABELLE I

Entzündungshemmende Wirkung von Verbindungen gemäss der Erfindung gegenüber Carrageenan-verursachter Ödema an der Rattenpfote

Verbindung	% Inhibierung der Pfotenödema 30 mg/kg (%)
2-Acetyl-4-tert.-butyl-6-aminomethylphenol Hydrochlorid	46,7
2-Propionyl-4-tert.-butyl-6-aminomethylphenol Hydrochlorid	72,8
2-Butyryl-4-tert.-butyl-6-aminomethylphenol Hydrochlorid	34,1
2-Isobutyryl-4-tert.-butyl-6-aminomethylphenol Hydrochlorid	55,5
2-Chloracetyl-4-tert.-butyl-6-aminomethylphenol Hydrochlorid	59,2
2-(3-Methylthiopropionyl)-4-tert.-butyl-6-aminomethylphenol Hydrochlorid	29,3
2-Cyclohexylcarbonyl-4-tert.-butyl-6-aminomethylphenol Hydrochlorid	27,1
2-Benzoyl-4-tert.-butyl-6-aminomethylphenol Hydrochlorid	47,6
2-(4-Brombenzoyl)-4-tert.-butyl-6-aminomethylphenol Hydrochlorid	35,0
2-Phenylacetyl-4-tert.-butyl-6-aminomethylphenol Hydrochlorid	20,3
1-Aminomethyl-3-acetyl-5-methyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthol Hydrochlorid	66,3
1-Acetyl-3-aminomethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthol Hydrochlorid	55,3
1-Propionyl-3-aminomethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthol Hydrochlorid	37,4

Wie aus den Ergebnissen der vorstehenden Tabelle hervorgeht, inhibieren die Verbindungen gemäss der Erfindung Carrageenan-verursachte Oedema bei niedrigen Dosierungen sehr gut.

Die Verbindungen gemäss der Erfindung besitzen auch eine ausgezeichnete analgetische Aktivität, die bei typischen Verbindungen gemäss der Erfindung bestimmt wurde durch die Essigsäure-Stretchmethode und die Randall-Selitto-Methode, wie in den Tabellen II und III angegeben.

(1) Essigsäure-Stretchmethode

Die Verbindungen wurden an männliche Mäuse oral verabreicht, die 30 min danach intraperitoneal injiziert wurden mit 0,1 ml/10 g 0,6%iger Essigsäure. Die Anzahl des Stretch wurde ermittelt während 10 min, 5 min nach Injektion der Essigsäure. Die Werte wurden ausgedrückt in % gegenüber der Kontrolle.

TABELLE II

Analgetischer Effekt von Verbindungen gemäss der Erfindung bei der Maus

Verbindung	Dosis (mg/kg)	% Inhibierung (%)
2-Propionyl-4-tert.-butyl-6-aminomethylphenol Hydrochlorid	10 20 50	35,3 61,3 85,3
2-Isobutyryl-4-tert.-butyl-6-aminomethylphenol Hydrochlorid	50	49,7

(2) Randall-Selitto-Methode

An männliche Ratten wurde 2 h nach Injizierung von 0,1 ml einer 20%igen Suspension von Bierhefe in den Subplantarbereich einer Hinterpfote oral 2-Propionyl-4-tert.-butyl-6-aminomethylphenol Hydrochlorid verabreicht. Die Bestimmung der Schmerzschwelle wurde vorgenommen am normalen sowie an einem mit einer Flamme berührten Fuss, unter Verwendung eines Apparats, wie dieser von Randall-Selitto beschrieben wird. Die Änderung der Schmerzschwelle wurde ausgedrückt in % gegenüber der Kontrolle.

TABELLE III

Analgetischer Effekt von Verbindungen gemäss der Erfindung bei der Ratte

Verbindung	Dosis (mg/kg)	% Inhibierung (%)
2-Propionyl-4-tert.-butyl-6-aminomethylphenol Hydrochlorid	50 100	70 113

Wie aus den Ergebnissen in Tabellen II und III hervorgeht, haben die Verbindungen der vorliegenden Erfindung einen ausgezeichneten analgetischen Effekt bei niedrigen Dosierungen.

Ein weiteres charakteristisches Merkmal der Verbindungen gemäss der Erfindung ist, dass sie bei oraler Verabreichung kein Anzeichen von Ulcer hervorrufen. Beispielsweise zeigte eine typische Verbindung gemäss der Erfindung, 2-Propionyl-4-tert.-butyl-6-aminomethylphenol Hydrochlorid bei oraler Verabreichung in einer Dosis von 200 mg/kg gegenüber Ratten kein Anzeichen von Ulcer.

Beispiele von bevorzugten 2-Acyl-6-aminomethylphenol-Derivaten der Formel I sind die folgenden:

- 2-Acetyl-4-tert.-butyl-6-aminomethylphenol,
- 2-Propionyl-4-tert.-butyl-6-aminomethylphenol,
- 2-Butyryl-4-tert.-butyl-6-aminomethylphenol,
- 2-Isobutyryl-4-tert.-butyl-6-aminomethylphenol,
- 2-Valeryl-4-tert.-butyl-6-aminomethylphenol,
- 2-Chloracetyl-4-tert.-butyl-6-aminomethylphenol,
- 2-Trifluoracetyl-4-tert.-butyl-6-aminomethylphenol,
- 2-Cyclohexylcarbonyl-4-tert.-butyl-6-aminomethylphenol,
- 2-Benzoyl-4-tert.-butyl-6-aminomethylphenol,
- 2-(4-Brombenzoyl)-4-tert.-butyl-6-aminomethylphenol,
- 2-(4-Methylthiobenzoyl)-4-tert.-butyl-6-aminomethylphenol,
- 2-Phenylacetyl-4-tert.-butyl-6-aminomethylphenol,

2-(3-Methylthiopropionyl)-4-tert.-butyl-6-aminomethylphenol,
 2-(3-Methoxypropionyl)-4-tert.-butyl-6-aminomethylphenol,
 2-(3-N,N-Dimethylaminopropionyl)-4-tert.-butyl-6-aminomethylphenol,
 2-Acetyl-4-phenyl-6-aminomethylphenol,
 2-Propionyl-4-phenyl-6-aminomethylphenol,
 2-Butyryl-4-phenyl-6-aminomethylphenol,
 2-Isobutyryl-4-phenyl-6-aminomethylphenol,
 2-Valeryl-4-phenyl-6-aminomethylphenol,
 2-Chloracetyl-4-phenyl-6-aminomethylphenol,
 2-Trifluoracetyl-4-phenyl-6-aminomethylphenol,
 2-Cyclohexylcarbonyl-4-phenyl-6-aminomethylphenol,
 2-Benzoyl-4-phenyl-6-aminomethylphenol,
 2-(4-Brombenzoyl)-4-phenyl-6-aminomethylphenol,
 2-(4-Methylthiobenzoyl)-4-phenyl-6-aminomethylphenol,
 2-Phenylacetyl-4-phenyl-6-aminomethylphenol,
 2-(3-Methylthiopropionyl)-4-phenyl-6-aminomethylphenol,
 2-(3-Methoxypropionyl)-4-phenyl-6-aminomethylphenol,
 2-(3-N,N-Dimethylpropionyl)-4-phenyl-6-aminomethylphenol,
 1-Acetyl-3-aminomethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthol,
 1-Propionyl-3-aminomethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthol,
 1-Butyryl-3-aminomethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthol,
 1-Isobutyryl-3-aminomethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthol,
 1-Valeryl-3-aminomethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthol,
 1-Chloracetyl-3-aminomethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthol,
 1-Trifluoracetyl-3-aminomethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthol,
 1-Cyclohexylcarbonyl-3-aminomethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthol,
 1-Benzoyl-3-aminomethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthol,
 1-(4-Brombenzoyl)-3-aminomethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthol,
 1-(4-Methylthiobenzoyl)-3-aminomethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthol,
 1-Phenylacetyl-3-aminomethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthol,
 1-(3-Methylthiopropionyl)-3-aminomethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthol,
 1-(3-Methoxypropionyl)-3-aminomethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthol,
 1-(3-N,N-Dimethylaminopropionyl)-3-aminomethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthol,
 1-Aminomethyl-3-acetyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthol,
 1-Aminomethyl-3-propionyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthol,
 1-Aminomethyl-3-butyryl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthol,
 1-Aminomethyl-3-isobutyryl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthol,
 1-Aminomethyl-3-valeryl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthol,
 1-Aminomethyl-3-chloracetyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthol,
 1-Aminomethyl-3-trifluoracetyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthol,
 1-Aminomethyl-3-cyclohexylcarbonyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthol,
 1-Aminomethyl-3-benzoyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthol,
 1-Aminomethyl-3-(4-brombenzoyl)-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthol,
 1-Aminomethyl-3-(4-methylthiobenzoyl)-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthol,
 1-Aminomethyl-3-phenylacetyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthol,
 1-Aminomethyl-3-(3-methylthiopropionyl)-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthol,
 1-Aminomethyl-3-(3-methoxypropionyl)-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthol,
 1-Aminomethyl-3-(3-N,N-dimethylaminopropionyl)-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthol,
 1-Aminomethyl-3-acetyl-5-methyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthol,
 4-Acetyl-6-aminomethyl-5-indanol,
 4-Propionyl-6-aminomethyl-5-indanol,
 4-Butyryl-6-aminomethyl-5-indanol,
 4-Isobutyryl-6-aminomethyl-5-indanol,

4-Valeryl-6-aminomethyl-5-indanol,
 4-Chloracetyl-6-aminomethyl-5-indanol,
 4-Trifluoracetyl-6-aminomethyl-5-indanol,
 4-Cyclohexylcarbonyl-5-aminomethyl-5-indanol,
 4-Benzoyl-6-aminomethyl-5-indanol,
 4-(4-Brombenzoyl)-6-aminomethyl-5-indanol,
 4-(4-Methylthiobenzoyl)-6-aminomethyl-5-indanol,
 4-Phenylacetyl-6-aminomethyl-5-indanol,
 4-(3-Methylthiopropionyl)-6-aminomethyl-5-indanol,
 4-(3-Methoxypropionyl)-6-aminomethyl-5-indanol,
 4-(3-N,N-Dimethylaminopropionyl)-6-aminomethyl-5-indanol,
 4-Aminomethyl-6-acetyl-5-indanol,
 4-Aminomethyl-6-propionyl-5-indanol,
 4-Aminomethyl-6-butyryl-5-indanol,
 4-Aminomethyl-5-isobutyryl-5-indanol,
 4-Aminomethyl-6-valeryl-5-indanol,
 4-Aminomethyl-6-chloracetyl-5-indanol,
 4-Aminomethyl-6-trifluoracetyl-5-indanol,
 4-Aminomethyl-6-cyclohexylcarbonyl-5-indanol,
 4-Aminomethyl-6-benzoyl-5-indanol,
 4-Aminomethyl-6-(4-brombenzoyl)-5-indanol,
 4-Aminomethyl-6-(4-methylthiobenzoyl)-5-indanol,
 4-Aminomethyl-6-phenylacetyl-5-indanol,
 4-Aminomethyl-6-(3-methylthiopropionyl)-5-indanol,
 4-Aminomethyl-6-(3-N,N-dimethylaminopropionyl)-5-indanol,
 1-Acetyl-3-aminomethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthol,
 1-Propionyl-3-aminomethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthol,
 2-Nicotinyl-4-tert.butyl-6-aminomethylphenol,
 2-Propionyl-4-methylthio-6-aminophenol,
 30 sowie deren N-Methyl-, N,N-Dimethyl- und N-Chloracetylaminophenol-Derivate sowie die pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze.

Die wirksamste Verabreichung zur Behandlung oder Verhinderung von verschiedenen Erkrankungen, die verursacht werden durch Entzündungen, Oedeme und Hypertension, ist die orale oder parenterale Verabreichung, vorzugsweise in einer Einheitsdosierung von 5-2000 mg ein bis mehrere Male am Tag. Die exakte Dosis ist jedoch in Abhängigkeit vom Alter, Körpergewicht des Patienten, Schwere der Erkrankung, der Art der Verabreichung und der Anzahl der Verabreichungen festzulegen.

Feste Dosierungsformen sind beispielsweise Tabletten, Pillen, Pulver und Granulat. In derartigen festen Dosierungen sind ein oder mehrere Aktivstoffe vermischt mit mindestens einem inerten Verdünnungsmittel, wie aufgeschlossene Stärke, Kartoffelstärke, Algininsäure, Mannitol oder Lactose. Die Dosierung kann andere Additive als Verdünnungsmittel enthalten, z.B. Gleitmittel wie Magnesiumstearat, entsprechend der üblichen Praxis. Flüssige Dosierungen für orale Verabreichung sind beispielsweise pharmazeutisch annehmbare Emulsionen, Lösungen, Suspensionen, Sirupe und Elixire und enthalten im allgemeinen inerte Verdünnungsmittel wie Wasser und flüssiges Paraffin. Die Zubereitung kann ferner inerte Verdünnungsmittel enthalten, beispielsweise Netzmittel, Suspensionsmittel, Süsstoffe, Geschmacksstoffe, Parfüms, Konservierungsmittel und dergleichen. Andere Zubereitungsformen sind Kapseln, die ein oder mehrere Aktivsubstanzen enthalten, und gegebenenfalls Verdünnungsmittel oder Exzipientien, z.B. solche, die aus absorptionsfähigem Material wie Gelatine hergestellt sind.

Zubereitungen für parenterale Verabreichung enthalten sterile wässrige oder nichtwässrige Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen. Nichtwässrige Lösungsmittel oder Suspensionen sind beispielsweise Propylenglykol, Polyäthylenglykol, pflanzliche Öle wie Öl und injizierbare Ester organischer Säuren wie Äthyloleat. Diese Zubereitungen können Hilfsstoffe enthalten wie Konservierungsmittel, Netzmittel, Emulgatoren, Dispersionsmittel usw. Sie können sterilisiert werden

durch Filtration durch ein Bakterienfilter, durch Zufügen eines Bakterizides oder durch Bestrahlung. Ferner können feste sterile Zubereitungen hergestellt werden zur Auflösung kurz vor der Injektion in einem sterilen Lösungsmittel.

Die Erfindung wird im folgenden im einzelnen durch die Referenzbeispiele und die Beispiele beschrieben. In den Referenzbeispielen und in den Beispielen bedeuten die Abkürzungen TLC, IR, NMR und MS Dünnschichtchromatographie, Infrarotabsorptionsspektrum, Kernresonanzspektrum und Massenspektrum. Die Mengen der Lösungsmittel für die Auftrennung mittels Chromatographie sind als Volumen angegeben, die in Klammern bei TLC angegebenen Lösungsmittel sind Eluierungslösungsmittel, sofern nichts Anderes angegeben wird, das IR wird gemessen nach der Lösungsmittelmethode und das NMR wird gemessen in Deuteriochloroform (CDCl_3)-Lösung, sofern nichts Anderes angegeben ist.

Referenzbeispiel 1

4-tert.-Butylanisol

Zu 15,0 g 4-tert.-Butylphenol, gelöst in 100 ml Aceton, wurden 37,5 mg Methyljodid und 83,0 g Kaliumcarbonat zugegeben und 20 h lang am Rückfluss erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde filtriert und das Filtrat unter vermindertem Druck eingedampft. Zur Entfernung der unlöslichen Anteile durch Filtration wurde Diäthyläther zu dem Rückstand zugegeben und das Filtrat unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wurde durch Vakuumdestillation gereinigt und ergab 15,5 g der Titelverbindung mit den folgenden physikalischen Eigenschaften:

K.P.: 63-64°C/2,0 mm Hg

IR: $\nu = 3050, 2960, 2900, 2870, 2830, 1615, 1585, 1515, 1460, 1440, 1395, 1370, 1300, 1250, 1180, 1115, 1040, 830, 795, 660 \text{ cm}^{-1}$

NMR: $\delta = 7,08$ (2H, d, $J = 9\text{Hz}$), $6,62$ (2H, d, $J = 9\text{Hz}$), $3,67$ (3H, s), $1,27$ (9H, s).

In ähnlicher Weise wurde aus 2-Jod-4-tert.-butylphenol (Verbindung beschrieben in Beispiel 8 der japanischen Patentanmeldung 13224/72) eine Verbindung mit den folgenden physikalischen Eigenschaften erhalten:

(a) 2-Jod-4-tert.-butylanisol

Ausbeute: 74%

F. P.: 115-120°C/2,0 mm Hg.

Referenzbeispiel 2

2-Acetyl-4-tert.-butylphenol

Zu 7,40 g Aluminiumchlorid, suspendiert in 100 ml Methylenchlorid, wurden unter Stickstoff 8,20 g 4-tert.-Butylanisol (hergestellt gemäß Referenzbeispiel 1), gelöst in 50 ml Methylenchlorid bei 0°C zugefügt und anschliessend tropfenweise 3,92 ml Acetylchlorid, gelöst in 50 ml Methylenchlorid, bei derselben Temperatur zugegeben. Die Mischung wurde 30 min lang bei 20°C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde dann bei vermindertem Druck eingedampft und in 200 ml Eiswasser eingegossen und mit Diäthyläther extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser und dann mit gesättigter Salzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfatanhydrid getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wurde chromatographiert in einer Silicagelkolonne unter Verwendung eines gemischten Lösungsmittels aus Methylenchlorid und Cyclohexan (1:2) als Eluierungsmittel, wobei 5,30 g der Titelverbindung und 3,79 g 2-Acetyl-4-tert.-butylanisol erhalten wurden. Die physikalischen Eigenschaften der beiden Verbindungen sind wie folgt:

2-Acetyl-4-tert.-butylphenol

TLC (Methylenchlorid): $R_f = 0,60$

IR: $\nu = 2960, 1770, 1645, 1620, 1595, 1490, 1370, 1330, 1310, 1270, 1250, 1230, 1200, 1120, 1070, 1030, 960, 890, 860, 825, 790, 64 \text{ cm}^{-1}$

NMR: $\delta = 12,1$ (1H, s), $7,60$ - $7,25$ (2H, m), $6,74$ (1H, d, $J = 9\text{Hz}$), $2,57$ (3H, s), $1,27$ (9H, s).

2-Acetyl-4-tert.-butylanisol

TLC (Methylenchlorid): $R_f = 0,44$

IR: $\nu = 2960, 1675, 1610, 1575, 1500, 1460, 1440, 1400, 1370, 1305, 1295, 1270, 1255, 1235, 1180, 1150, 1070, 1020, 980, 910, 820 \text{ cm}^{-1}$

NMR: $\delta = 7,57$ (1H, d, $J = 2,5 \text{ Hz}$), $7,30$ (1H, dd, $J = 9\text{Hz}$ und $2,5 \text{ Hz}$), $6,70$ (1H, d, $J = 9\text{Hz}$), $3,77$ (3H, s), $2,53$ (3H, s), $1,27$ (9H, s).

In ähnlicher Weise wurden aus dem entsprechenden Acylchlorid und 4-tert.-Butylanisol die folgenden Verbindungen erhalten:

(a) 2-Cyclohexylcarbonyl-4-tert.-butylanisol

20 Ausbeute: 65%

TLC (Methylenchlorid/Cyclohexan = 1:1): $R_f = 0,32$

IR: $\nu = 2960, 2930, 2850, 1670, 1605, 1580, 1495, 1460, 1450, 1400, 1370, 1295, 1270, 1255, 1200, 1180, 1150, 1130, 1130, 1110, 990, 895, 820 \text{ cm}^{-1}$

25 NMR (CCl_4 Lösung): $\delta = 7,40$ - $7,03$ (2H, m), $6,60$ (1H, d, $J = 8\text{Hz}$), $3,77$ (3H, s), $3,40$ - $2,73$ (1H, breit s), $2,20$ - $1,10$ (10H, m), $1,30$ (9H, s).

(b) 2-Benzoyl-4-tert.-butylanisol

30 Ausbeute: 62%

TLC (Methylenchlorid/Cyclohexan = 1:1): $R_f = 0,16$

IR: $\nu = 3060, 2960, 2900, 2870, 1660, 1610, 1600, 1580, 1500, 1460, 1450, 1405, 1370, 1320, 1275, 1255, 1205, 1180, 1170, 1135, 1110, 1075, 1030, 970, 900, 855, 820, 810, 750, 730, 710, 690, 670, 640 \text{ cm}^{-1}$

35 NMR (CCl_4 Lösung): $\delta = 7,77$ - $7,17$ (7H, m), $6,71$ (1H, d, $J = 9\text{Hz}$), $3,57$ (3H, s), $1,30$ (9H, s).

(c) 2-(4-Brombenzoyl)-4-tert.-butylanisol

40 Ausbeute: 48%

TLC (Methylenchlorid/Cyclohexan = 1:1): $R_f = 0,20$

IR: $\nu = 2960, 1660, 1610, 1585, 1570, 1500, 1480, 1460, 1405, 1365, 1310, 1270, 1255, 1180, 1165, 1130, 1100, 1070, 1030, 1010, 970, 855, 820, 770, 735 \text{ cm}^{-1}$

45 NMR: $\delta = 7,70$ - $7,20$ (6H, m), $6,77$ (1H, d, $J = 9\text{Hz}$), $3,62$ (3H, s), $1,30$ (9H, s).

(d) 2-Propionyl-4-tert.-butylanisol

Ausbeute: 40,3%

50 F.P.: 40-41°C (weisse Kristalle, nicht umkristallisiert)

IR (KBr Scheibe): $\nu = 3040, 2965, 2945, 2900, 2875, 2845, 1670, 1610, 1580, 1500, 1460, 1410, 1400, 1370, 1300, 1270, 1210, 1190, 1180, 1140, 1110, 1080, 1040, 1030, 980, 870, 820, 815, 675, 620, 540 \text{ cm}^{-1}$

55 NMR: $\delta = 7,57$ (1H, d, $J = 2\text{Hz}$), $7,37$ (1H, dd, $J = 2\text{Hz}$), $6,85$ (1H, d, $J = 9\text{Hz}$), $3,83$ (3H, s), $3,00$ (2H, q, $J = 8\text{Hz}$), $1,29$ (9H, s), $1,17$ (3H, t, $J = 8\text{Hz}$)

MS: $m/e = 220$ (M^+), 205, 191

TLC (Cyclohexan/Äthylacetat = 9:1): $R_f = 0,60$.

(e) 2-Phenylacetyl-4-tert.-butylanisol

Ausbeute: 100% (nicht gereinigt durch Säulenchromatographie)

IR: $\nu = 3080, 3050, 2950, 2920, 2875, 1810, 1680, 1605, 1500, 1470, 1455, 1405, 1370, 1275, 1260, 1190 \text{ cm}^{-1}$

65 NMR: $\delta = 7,95$ (1H, d, $J = 3\text{Hz}$), $7,37$ (1H, dd), $7,15$ (5H, s), $6,77$ (1H, d, $J = 9\text{Hz}$), $4,28$ (2H, s), $3,80$ (3H, s), $1,27$ (9H, s).

(f) ° 2-Chloracetyl-4-tert.-butylphenol

Ausbeute: 10%

F.P.: 51-52°C (nicht umkristallisiert)

TLC (Methylenchlorid/Cyclohexan = 1:2): R_f = 0,22IR (KBr Scheibe): ν = 3450, 3075, 2975, 2920, 2880, 1780, 1640, 1625, 1595, 1495, 1490, 1405, 1375, 1265, 1195, 1050, 760 cm⁻¹NMR: δ = 7,55-6,72 (4H, m), 4,65 (2H, s), 1,32 (9H, s).

° 2-Chloracetyl-4-tert.-butylanisol

Ausbeute: 6,6%

NMR: δ = 7,85-6,73 (3H, m), 4,72 (2H, s), 3,87 (3H, s), 1,30 (9H, s).

(g) 2-Valeryl-4-tert.-butylanisol

Ausbeute: 100% (nicht gereinigt durch Säulenchromatographie)

TLC (Cyclohexan/Methylenchlorid = 1:1): R_f = 0,38.

(h) 2-Butyryl-4-tert.-butylanisol

Ausbeute: 85%

TLC (Cyclohexan/Methylenchlorid = 1:1): R_f = 0,51NMR (CCl₄ Lösung): δ = 7,50 (1H, d, J = 3Hz), 7,29 (1H, dd, J = 9Hz und 3Hz), 6,70 (1H, d, J = 9Hz), 3,85 (3H, s), 2,85 (2H, t), 1,70 (2H, m), 1,35 (9H, s), 0,95 (3H, t).

(i) 2-Isobutyryl-4-tert.-butylanisol

Ausbeute: 58%

TLC (Cyclohexan/Methylenchlorid = 1:1): R_f = 0,51NMR (CCl₄ Lösung): δ = 7,37 (1H, d, J = 3Hz), 7,25 (1H, dd, J = 9Hz und 3Hz), 6,65 (1H, d, J = 9Hz), 3,77 (3H, s), 3,35 (1H, m), 1,28 (9H, s), 1,05 (6H, d).

(j) 2-(3-Brompropionyl)-tert.-butylanisol

Ausbeute: 55,9%

F.P.: 125-126°C (weisse Nadeln, nicht umkristallisiert)

TLC (Cyclohexan/Äthylacetat = 9:1): R_f = 0,40

(k) 3-Acetyl-5-methyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthol

Ausbeute: 55,9%

TLC (Methylenchlorid): R_f = 0,63IR: ν = 3400, 2940, 2860, 1765, 1640, 1620, 1580, 1490, 1460, 1425, 1370, 1340, 1310, 1270, 1230, 1170, 1140, 1065, 1020, 960, 895, 780 cm⁻¹NMR: δ = 11,80 (1H, s), 7,38 (1H, s), 6,55 (1H, s), 3,10-2,50 (3H, m), 2,55 (3H, s), 2,2-1,4 (4H, m), 1,27 (3H, d, J = 7Hz).

Referenzbeispiel 3

2-Cyclohexylcarbonyl-4-tert.-butylphenol

Zu 1,70 g 2-Cyclohexylcarbonyl-4-tert.-butylanisol [hergestellt gemäss Referenzbeispiel 2 (a)], gelöst in 10 ml Eisessig, wurden 1,0 ml 57%ige Jodwasserstoffsäure und 2,0 ml 47%ige Bromwasserstoffsäure zugefügt und 2 h am Rückfluss erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde in 50 ml Eiswasser eingegossen, mit Diäthyläther extrahiert und der Extrakt mit gesättigter wässriger Natriumthiosulfatlösung, Wasser und gesättigter Salzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfatanhydrid getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wurde in einer Silikagelkolonne unter Verwendung eines gemischten Lösungsmittels aus Methylenchlorid und Cyclohexan (1:2) als Eluierungsmittel chromatographiert und ergab 1,54 g der Titelverbindung mit den folgenden physikalischen Eigenschaften: TLC Methylenchlorid/Cyclohexan = 1:1): R_f = 0,50

IR: ν = 2940, 2860, 1640, 1615, 1490, 1450, 1370, 1340, 1300, 1290, 1270, 1250, 1240, 1190, 1170, 980, 830, 800, 725, 660 cm⁻¹NMR (CCl₄ Lösung): δ = 12,13 (1H, s), 7,52 (1H, d, J = 2Hz), 7,30 (1H, dd, J = 9Hz und 2Hz), 6,70 (1H, d, J = 9Hz), 3,40-2,90 (1H, breit s), 2,30-1,20 (10H, m), 1,30 (9H, s).

In ähnlicher Weise wurden aus den entsprechenden Anisolen Verbindungen mit den folgenden physikalischen Eigenschaften erhalten:

(a) 2-Benzoyl-4-tert.-butylphenol

Ausgangsprodukt: 2-Benzoyl-4-tert.-butylanisol [beschrieben in Referenzbeispiel 2 (b)]

Ausbeute: 89%

TLC (Methylenchlorid/Cyclohexan = 1:1): R_f = 0,30IR: ν = 3200, 3060, 2960, 2900, 2860, 1690, 1630, 1600, 1580, 1480, 1460, 1445, 1400, 1370, 1340, 1300, 1270, 1250, 1230, 1200, 1180, 1160, 1130, 1110, 1080, 1030, 1000, 960, 910, 870, 840, 825, 765, 720, 700, 680, 660, 595 cm⁻¹NMR (CCl₄ Lösung): δ = 11,0 (1H, s), 7,77-7,07 (7H, m), 6,69 (1H, d, J = 9Hz), 1,20 (9H, s).

(b) 2-(4-Brombenzoyl)-4-tert.-butylphenol

Ausgangsprodukt: 2-(4-Brombenzoyl)-4-tert.-butylanisol [beschrieben in Referenzbeispiel 2 (c)]

Ausbeute: 87%

F.P.: 83-85°C (nicht umkristallisiert)

TLC (Methylenchlorid/Cyclohexan = 1:1): R_f = 0,45IR (KBr Scheibe): ν = 3100, 2950, 2860, 1630, 1600, 1590, 1560, 1480, 1395, 1360, 1340, 1300, 1270, 1250, 1230, 1200, 1170, 1160, 1120, 1105, 1070, 1010, 960, 900, 865, 845, 830, 780, 760, 730, 710, 685, 660, 595, 565, 510, 470, 445, 415 cm⁻¹NMR: δ = 11,57 (1H, s), 7,70-7,30 (6H, m), 6,90 (1H, d, J = 9Hz), 1,27 (9H, s).

(c) 2-Propionyl-4-tert.-butylphenol

Ausgangsprodukt: 2-Propionyl-4-tert.-butylanisol [beschrieben in Referenzbeispiel 2 (d)]

Ausbeute: 69,6%

TLC (Cyclohexan/Äthylacetat = 9:1): R_f = 0,80IR: ν = 3060, 2980, 2960, 2930, 2880, 1730, 1650, 1620, 1490, 1460, 1375, 1360, 1300, 1275, 1250, 1220, 1200, 1020, 975, 880, 840, 825 cm⁻¹NMR (CCl₄ Lösung): δ = 7,50 (1H, d, J = 2Hz), 7,46 (1H, dd, J = 2Hz und 8Hz), 6,85 (1H, d, J = 8Hz), 2,95 (2H, q, J = 7Hz), 2,30 (9H, s), 1,19 (3H, t, J = 7Hz).

(d) 2-Phenylacetyl-4-tert.-butylphenol

Ausgangsprodukt: 2-Phenylacetyl-4-tert.-butylanisol [beschrieben in Referenzbeispiel 2 (e)]

Ausbeute: 63,2%

TLC (Cyclohexan/Äthylacetat = 4:1): R_f = 0,63IR: ν = 3440, 3050, 2970, 2875, 1740, 1645, 1490, 1370, 1270 cm⁻¹NMR: δ = 7,72 (1H, d, J = 2Hz), 7,40 (1H, dd, J = 2Hz und 9Hz), 7,20 (5H, s), 6,80 (1H, d, J = 9Hz), 4,22 (2H, s), 1,28 (9H, s).

(e) 2-Valeryl-4-tert.-butylphenol

Ausgangsprodukt: 2-Valeryl-4-tert.-butylanisol [beschrieben in Referenzbeispiel 2 (g)]

Ausbeute: 45%

TLC (Methylenchlorid : Cyclohexan = 1:1): R_f = 0,45IR: ν = 3500-2200, 1950, 1850, 1720, 1640, 1610, 1580,

1480, 1460, 1360, 1290, 1260, 1230, 1180, 1100, 1010, 980, 840, 820, 780 cm^{-1}

NMR (CCl_4 Lösung): $\delta = 11,85$ (1H, breit s), 7,55 (1H, d, $J = 3\text{Hz}$), 7,35 (1H, dd, $J = 9\text{Hz}$ und 3Hz), 6,70 (1H, d, $J = 9\text{Hz}$), 2,90 (2H, t), 2,00-1,20 (13H, m), 0,95 (3H, t).

(f) 2-Butyryl-4-tert.-butylphenol

Ausgangsprodukt: 2-Butyryl-4-tert.-butylanisol [beschrieben in Referenzbeispiel 2 (h)]

Ausbeute: 81%

TLC (Methylenchlorid : Cyclohexan = 1:1) $R_f = 0,53$

NMR (CCl_4 Lösung): $\delta = 11,96$ (1H, s), 7,55 (1H, d, $J = 2,5\text{Hz}$), 7,35 (1H, dd, $J = 9\text{Hz}$ und 2,5Hz), 6,73 (1H, d, $J = 9\text{Hz}$), 2,95 (2H, t), 1,75 (2H, m), 1,30 (9H, s), 1,00 (3H, t).

(g) 2-Isobutyryl-4-tert.-butylphenol

Ausgangsprodukt: 2-Isobutyryl-4-tert.-butylanisol [beschrieben in Referenzbeispiel 2 (i)]

Ausbeute: 86%

TLC (Methylenchlorid : Cyclohexan = 1:1) $R_f = 0,67$

IR: $\nu = 3400-2500, 3080, 2950, 2850, 1740, 1720, 1590, 1490, 1470, 1380, 1360, 1300, 1260, 1240, 1210, 1190, 1160, 1010, 990, 840, 820, 800, 760 \text{ cm}^{-1}$

NMR (CCl_4 Lösung): $\delta = 11,95$ (1H, s), 7,65 (1H, d, $J = 3\text{Hz}$), 7,35 (1H, dd, $J = 9\text{Hz}$ und 3Hz), 6,72 (1H, d, $J = 9\text{Hz}$), 3,52 (1H, m), 1,30 (9H, s), 1,25 (6H, d).

(h) 2-(3-Brompropionyl)-4-tert.-butylphenol

Ausgangsprodukt: 2-(3-Brompropionyl)-4-tert.-butylanisol [beschrieben in Referenzbeispiel 2 (j)]

Ausbeute: 75,2%

TLC (Cyclohexan/Äthylacetat = 9:1) $R_f = 0,47$

IR: $\nu = 3060, 3040, 2970, 2910, 2870, 1640, 1590, 1480, 1410, 1370, 1300, 1270, 1245, 1200, 1010, 990, 840, 830 \text{ cm}^{-1}$

NMR (CCl_4 Lösung): $\delta = 11,57$ (1H, s), 7,53 (1H, d, $J = 2,5\text{Hz}$), 7,36 (1H, dd, $J = 9\text{Hz}$ und 2,5Hz), 6,79 (1H, d, $J = 9\text{Hz}$), 3,57 (4H, m), 1,30 (9H, s)

MS: $m/e = 286$ und 284 (M^+), 271, 269, 205, 204, 190, 189, 177, 161.

(i) 2-Trifluoracetyl-4-tert.-butylphenol

Ausgangsprodukt: 2-Trifluoracetyl-4-tert.-butylanisol (beschrieben in Referenzbeispiel 6)

Ausbeute: 70%

TLC (Methylenchlorid/Cyclohexan = 1:2) $R_f = 0,52$

IR: $\nu = 3200, 2960, 1665, 1630, 1580, 1490, 1400, 1370, 1280, 1265, 1235, 1205, 1165, 1150, 970, 870, 840, 820, 790, 720, 660, 590 \text{ cm}^{-1}$

NMR (CCl_4 Lösung): $\delta = 1,86$ (1H, s), 7,76 (1H, t, $J = 2,5\text{Hz}$), 7,14 (1H, dd, $J = 8,5\text{Hz}$ und 2,5Hz), 6,97 (1H, d, $J = 8,5\text{Hz}$), 1,32 (9H, s)

MS: $m/e = 246$ (M^+), 231, 203, 191, 183, 177, 161, 134.

Referenzbeispiel 4

2-(4-Methylthiobenzoyl)-4-tert.-butylphenol

Zu einer Natriummethoxid-Lösung (hergestellt aus 15 ml Methanol und 0,35 g Natriummetall bei 30-40°C) werden 2,40 ml 30%iges Methylmercaptan in Methanol zugefügt und 20 min bei Zimmertemperatur gerührt. Zu dieser Lösung wird tropfenweise 1,67 g 2-(4-Brombenzoyl)-4-tert.-butylphenol [hergestellt gemäss Referenzbeispiel 3 (b)], gelöst in 5 ml Methanol, zugefügt und am Rückfluss 4 Tage erhitzt. Die Reaktionsmischung wird mit 1N Salzsäure angesäuert und unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand

wird in Diäthyläther gelöst, mit Wasser und gesättigter Salzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfatanhydrid getrocknet und bei vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wird chromatographiert über eine Silicagelkolonne unter Verwendung eines Mischlösungsmittels von Methylenchlorid und Cyclohexan (1:2) als Eluierungsmittel und ergibt 0,51 g der Titelverbindung mit den folgenden physikalischen Eigenschaften als gelbe Kristalle:

F.P.: 130-104°C

10 TLC (Methylenchlorid/Cyclohexan = 1:2) $R_f = 0,22$

IR (KBr Scheibe): $\nu = 3050, 2960, 1630, 1590, 1550, 1480, 1435, 1400, 1370, 1340, 1300, 1270, 1250, 1230, 1205, 1190, 1155, 1125, 1105, 1085, 1005, 955, 905, 865, 850, 835, 820, 785, 760, 745, 725, 695, 655, 590, 525, 510, 480, 450 \text{ cm}^{-1}$

15 NMR: $\delta = 11,60$ (1H, s), 7,70-6,80 (7H, m), 2,50 (3H, s), 1,27 (9H, s).

Referenzbeispiel 5

20 2-(3-Methylthiopropionyl)-4-tert.-butylphenol

Zu einer gemischten Lösung von 1,65 g Natriumhydrid (Konzentration 63%) und 15 ml Methanol werden 7,2 ml 30%iges Methylmercaptan in Methanol zugefügt und bei Zimmertemperatur 15 min lang gerührt. Die Lösung wird tropfenweise zugefügt zu 4,289 g 2-(3-Brompropionyl)-4-tert.-butylphenol [beschrieben in Referenzbeispiel 3 (h)], gelöst in 37,6 ml Tetrahydrofuran bei Zimmertemperatur und bei derselben Temperatur 1 h lang gerührt. Die Reaktionsmischung wurde angesäuert mit 1N Salzsäure und extrahiert mit Äthylacetat. Der Extrakt wurde gewaschen mit Wasser und gesättigter Salzlösung, über Natriumsulfat-anhydrid getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wurde chromatographiert in einer Silicagelkolonne unter Verwendung eines Mischlösungsmittels von Cyclohexan und Äthylacetat (30:1) als Eluierungsmittel und ergab 2,304 g der Titelverbindung mit den folgenden physikalischen Eigenschaften als hellgelbes Öl:

TLC (Cyclohexan/Äthylacetat = 9:1) $R_f = 0,45$

40 IR: $\nu = 3400, 3060, 3040, 2960, 2920, 2870, 1615, 1600, 1590, 1482, 1365, 1295, 1265, 1250, 1180 \text{ cm}^{-1}$

NMR (CCl_4 Lösung): $\delta = 11,70$ (1H, s), 7,53 (1H, d, $J = 2\text{Hz}$), 7,33 (1H, dd, $J = 8\text{Hz}$ und 2Hz), 6,77 (1H, d, $J = 8\text{Hz}$), 3,40-3,03 (2H, m), 2,93-2,60 (2H, m), 2,10 (3H, s), 1,30 (9H, s)

45 MS: $m/e = 252$ (M^+), 234, 205, 189, 177, 161.

Referenzbeispiel 6

2-Trifluoracetyl-4-tert.-butylanisol

50 Zu 0,73 g Magnesium, suspendiert in 5 ml Diäthyläther, wurden tropfenweise unter Stickstoff 8,70 g 2-Jod-4-tert.-butylanisol [beschrieben in Referenzbeispiel 1 (a)], gelöst in 15 ml Diäthyläther, zugefügt und 1 h lang am Rückfluss erhitzt. Zu dieser Lösung wurde tropfenweise 0,74 ml Trifluoressigsäure, gelöst in 3 ml Diäthyläther, bei Zimmertemperatur zugefügt und 1,5 h lang am Rückfluss erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde in Eiswasser gegossen, mit konzentrierter Schwefelsäure angesäuert und mit Diäthyläther extrahiert. Der Extrakt wurde gewaschen mit Wasser und gesättigter Salzlösung, getrocknet über Magnesiumsulfat-anhydrid und unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wurde chromatographiert in einer Silicagelkolonne unter Verwendung eines Mischlösungsmittels von Methylenchlorid und Cyclohexan (1:2) als Eluierungsmittel und ergab 1,83 g der Titelverbindung mit den folgenden physikalischen Eigenschaften als hellgelbes Öl:

TLC (Methylenchlorid/Cyclohexan = 1:2) $R_f = 0,55$

IR: ν = 2960, 2900, 2870, 1715, 1610, 1580, 1500, 1460, 1440, 1410, 1370, 1290, 1270, 1180, 1160, 1110, 1025, 980, 960, 855, 825, 785, 750, 675 cm^{-1}
 NMR (CCl_4 Lösung): δ = 7,60-7,33 (2H, m), 6,80 (1H, d, J = 9Hz), 3,83 (3H, s), 1,30 (9H, s)
 MS: m/e = 260 (M^+), 245, 217, 205, 191, 175, 148, 133.

Referenzbeispiel 7

2-Propionyl-4-tert.-butylphenol

28 g 4-tert.-Butylphenylpropionat wurden gelöst in 70 ml Nitrobenzol, und 30 ml (51,8 g) Titantrichlorid wurden tropfenweise zu dieser Lösung zugegeben. Nach Beendigung der Zugabe wurde die Mischung 5 h lang bei 50°C gerührt und dann in 100 ml Eiswasser gegossen. Die erhaltene Mischung wurde extrahiert mit Diäthyläther und die Ätherschicht gewaschen mit Wasser und einer wässrigen Natriumchloridlösung, getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Nach Abdestillieren des Nitrobenzols wurde der Rückstand destilliert, wobei 26 g der Titelverbindung mit einem Siedepunkt von 119 bis 122°C/6 mm Hg erhalten wurden.

Die TLC-, IR und NMR-Spektren der Verbindung stimmen überein mit denen gemäß Referenzbeispiel 3 (c).

Beispiel 1

2-Acetyl-4-tert.-butyl-6-(N-chloracetylaminomethyl)phenol

Zu 2,88 g 2-Acetyl-4-tert.-butylphenol (hergestellt nach Referenzbeispiel 2), gelöst in 20 ml einer Mischung von Eisessig und konzentrierter Schwefelsäure (10:1), wurden 2,78 g N-Hydroxymethylchloracetamid bei Zimmertemperatur zugefügt und 2 h lang bei 60°C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde in 100 ml Eiswasser eingegossen, extrahiert mit Äthyläther, der Extrakt gewaschen mit Wasser und gesättigter Salzlösung, getrocknet über Magnesiumsulfat-anhydrid und bei vermindertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde chromatographiert in einer Silicagelkolonne unter Verwendung eines Mischlösungsmittels von Methylenchlorid und Äthylacetat (50:1) als Eluierungsmittel und ergab 3,83 g der Titelverbindung mit den folgenden physikalischen Eigenschaften:

TLC (Methylenchlorid/Äthylacetat = 10:1): R_f = 0,60
 IR: ν = 3300, 3080, 2960, 2870, 1740, 1680-1640, 1540, 1460, 1370, 1330, 1280, 1245, 1150, 1120, 1030, 980, 930, 885, 825, 790, 650 cm^{-1}
 NMR: δ = 12,50 (1H, s), 7,57 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,45 (1H, d, J = 2,5Hz), 7,20 (1H, breit s), 4,48 (2H, d, J = 6Hz), 4,00 (2H, s), 2,63 (3H, s), 1,30 (9H, s).

In ähnlicher Weise wurden aus den entsprechenden Phenolen Verbindungen mit den folgenden physikalischen Eigenschaften erhalten:

(a) 2-Cyclohexylcarbonyl-4-tert.-butyl-6-(N-chloracetylaminomethyl)-phenol

Ausgangsprodukt: 2-Cyclohexylcarbonyl-4-tert.-butylphenol (beschrieben in Referenzbeispiel 3)

Ausbeute: 62%

TLC (Methylenchlorid): R_f = 0,20

IR (CHCl_3 Lösung): ν = 3420, 2950, 2860, 1670, 1635, 1530, 1450, 1410, 1370, 1340, 1275, 1245, 1140, 1080 cm^{-1}

NMR (CCl_4 Lösung): δ = 12,77 (1H, s), 7,47 (1H, d, J = 2Hz), 7,37 (1H, d, J = 2Hz), 7,30-6,90 (1H, breit s), 4,33 (2H, d, J = 2Hz), 3,85 (2H, s), 3,40-3,00 (1H, breit s), 2,20-1,20 (10H, m), 1,31 (9H, s).

(b) 2-Benzoyl-4-tert.-butyl-6-(N-chloracetylaminomethyl)-phenol

Ausgangsprodukt: 2-Benzoyl-4-tert.-butylphenol [beschrieben in Referenzbeispiel 3 (a)]

5 Ausbeute: 78%

TLC (Methylenchlorid): R_f = 0,20

NMR: δ = 12,20 (1H, s), 7,70-7,10 (8H, m), 4,50 (2H, d, J = 6Hz), 3,98 (2H, s), 1,20 (9H, s).

10 (c) 2-(4-Brombenzoyl)-4-tert.-butyl-6-(N-chloracetylaminomethyl)phenol

Ausgangsprodukt: 2-(4-Brombenzoyl)-4-tert.-butylphenol [beschrieben in Referenzbeispiel 3 (b)]

Ausbeute: 63%

15 F.P.: 52-55°C (nicht umkristallisiert)

IR (KBr Scheibe): ν = 3300, 3060, 2960, 1660, 1625, 1590, 1530, 1450, 1395, 1370, 1340, 1275, 1250, 1180, 1070, 995, 830, 790 cm^{-1}

NMR: δ = 7,70-7,07 (8H, m), 4,48 (2H, d, J = 6Hz), 3,97 (2H, s), 1,23 (9H, s)

20 MS: m/e = 438, 423, 403, 361, 330, 204, 189, 183, 173, 155.

(d) 2-Propionyl-4-tert.-butyl-6-(N-chloracetylaminomethyl)-phenol

25 Ausgangsprodukt: 2-Propionyl-4-tert.-butylphenol [beschrieben in Referenzbeispiel 3 (c)]

Ausbeute: 65,3%

TLC (Cyclohexan/Äthylacetat = 4:1): R_f = 0,25

30 IR: ν = 3290, 3080, 3050, 2960, 2900, 2870, 1660, 1640, 1540, 1530, 1455, 1365, 1270, 1230, 1100, 820 cm^{-1}

NMR (CCl_4 Lösung): δ = 12,5 (1H, s), 7,50 (1H, d, J = 2Hz), 7,39 (1H, d, J = 2Hz), 7,35-7,00 (1H, breit s), 4,35 (2H, d, J = 6Hz), 3,86 (2H, d), 2,97 (2H, q, J = 8Hz), 1,29 (9H, s), 1,22 (3H, t, J = 8Hz)

35 MS: m/e = 311 (M^+) 276, 246, 234, 218, 203, 189, 162, 161.

(e) 2-Phenylacetyl-4-tert.-butyl-6-(N-chloracetylaminomethyl)-phenol

40 Ausgangsprodukt: 2-Phenylacetyl-4-tert.-butylphenol [beschrieben in Referenzbeispiel 3 (d)]

Ausbeute: 57,9%

TLC (Äthylacetat/Cyclohexan = 1:2): R_f = 0,34

IR: ν = 3425, 3300, 3075, 3045, 2975, 2945, 1670, 1640, 1535, 1455, 1370, 1280, 1250, 1230, 1080 cm^{-1}

45 NMR: δ = 7,22 (1H, d, J = 2Hz), 7,45 (1H, d, J = 2Hz), 7,23 (5H, s), 4,45 (2H, d, J = 6Hz), 4,27 (2H, s), 3,98 (2H, s), 1,30 (9H, s).

(f) 2-Chloracetyl-4-tert.-butyl-6-(N-chloracetylaminomethyl)-phenol

50 Ausgangsprodukt: 2-Chloracetyl-4-tert.-butylphenol [beschrieben in Referenzbeispiel 2 (f)]

Ausbeute: 24,6%

IR: ν = 3400, 3300, 2940, 2860, 2800-2100, 1735, 1710, 1660, 1535, 1455, 1370, 1330, 1225, 1205, 1000 cm^{-1} .

55 NMR: δ = 7,77-7,37 (3H, m), 7,37-6,97 (1H, breit s), 4,65 (2H, s), 4,47 (2H, d, J = 6Hz), 3,97 (2H, s), 1,30 (9H, s).

(g) 2-(4-Methylthiobenzoyl)-4-tert.-butyl-6-N-chloracetylaminomethyl)-phenol

60 Ausgangsprodukt: 2-(4-Methylthiobenzoyl)-4-tert.-butylphenol (beschrieben in Referenzbeispiel 4)

Ausbeute: 54%

F.P.: 154-157°C (nicht umkristallisiert)

65 IR (KBr Scheibe): ν = 3400, 3270, 3080, 2970, 1680, 1625, 1600, 1555, 1460, 1405, 1375, 1345, 1320, 1290, 1255, 1190, 1100, 1045, 1010, 850, 800, 670, 620, 595, 510 cm^{-1}

NMR: δ = 7,90-7,06 (7H, m), 4,52 (2H, d, J = 6Hz), 4,02 (2H, s), 2,53 (3H, s), 1,25 (9H, s).

(h) 2-Valeryl-4-tert.-butyl-6-(N-chloracetylaminomethyl)-phenol

Ausgangsprodukt: 2-Valeryl-4-tert.-butylphenol [beschrieben in Referenzbeispiel 3 (e)]

Ausbeute: 60%

TLC (Methylenchlorid): Rf = 0,26

IR: ν = 3300, 3050, 2950, 2850, 1670, 1640, 1540, 1480, 1370, 1270, 1220, 1080, 1050, 830, 790, 770, 740 cm^{-1}

NMR (CCl_4 Lösung): δ = 12,40 (1H, s), 7,50 (1H, d, J = 3Hz), 7,40 (1H, d, J = 3Hz), 7,40-6,70 (1H, breit s), 4,40 (2H, d), 3,90 (2H, s), 2,90 (2H, t), 1,30 (9H, s), 0,95 (3H, t).

(i) 2-Butyryl-4-tert.-butyl-6-(N-chloracetylaminomethyl)-phenol

Ausgangsprodukt: 2-Butyryl-4-tert.-butylphenol [beschrieben in Referenzbeispiel 3 (f)]

Ausbeute: 82%

TLC (Methylenchlorid): Rf = 0,29

NMR (CCl_4 Lösung) δ = 12,50 (1H, s), 7,52 (1H, d, J = 2,5Hz), 7,42 (1H, d, J = 2,5Hz), 7,42-6,70 (1H, breit s), 4,35 (2H, d), 3,87 (2H, s), 2,92 (2H, t), 2,05-1,50 (2H, m), 1,30 (9H, s), 1,05 (3H, t).

(j) 2-Isobutyryl-4-tert.-butyl-6-(N-chloracetylaminomethyl)-phenol

Ausgangsprodukt: 2-Isobutyryl-4-tert.-butylphenol [beschrieben in Referenzbeispiel 3 (g)]

Ausbeute: 69%

TLC (Methylenchlorid): Rf = 0,42

IR: ν = 3420, 3300, 3080, 2950, 2850, 1680, 1640, 1610, 1530, 1470, 1370, 1280, 1240, 1070, 790, 770 cm^{-1}

NMR (CCl_4 Lösung): δ = 12,50 (1H, s), 7,53 (1H, d, J = 2,5Hz), 7,39 (1H, d, J = 2,5Hz), 7,30-6,70 (1H, breit s), 4,32 (2H, d), 3,85 (2H, s), 3,50 (1H, m), 1,30 (9H, s), 1,25 (6H, d).

(k) 2-(3-Methylthiopropionyl)-4-tert.-butyl-6-(N-chloracetylaminomethyl)-phenol

Ausgangsprodukt: 2-(3-Methylthiopropionyl)-4-tert.-butylphenol (beschrieben in Referenzbeispiel 5)

Ausbeute: 41,1%

TLC Cyclohexan/Äthylacetat = 4:1: Rf = 0,24

IR: ν = 3275, 3070, 2960, 2910, 2860, 1675, 1640, 1575, 1410, 1370, 1275, 1240, 850, 810, 735 cm^{-1}

NMR: δ = 7,60 (1H, d), 7,50 (1H, d), 4,50 (2H, d), 4,00 (2H, s), 3,50-3,17 (2H, m), 3,03-2,66 (2H, m), 3,17 (3H, s), 1,33 (9H, s)

MS: m/e = 357 (M^+), 339, 322, 310, 294, 274, 246, 232, 217, 201, 189.

(l) 2-Trifluoracetyl-4-tert.-butyl-6-(N-chloracetylaminomethyl)-phenol

Ausgangsprodukt: 2-Trifluoracetyl-4-tert.-butylphenol [beschrieben in Referenzbeispiel 3 (i)]

Ausbeute: 32%

TLC (Methylenchlorid/Cyclohexan = 2:1): Rf = 0,12

IR: ν = 3270, 2960, 1740, 1665, 1535, 1460, 1370, 1270, 1205, 1150, 1045, 1010, 840, 795, 720 cm^{-1}

NMR (CCl_4 Lösung): δ = 7,83-7,67 (2H, m), 7,25 (1H, breit s), 4,47 (2H, d, J = 6,5Hz), 3,96 (2H, s), 1,33 (9H, s)

MS: m/e = 351 (M^+), 336, 316, 299, 274, 259, 243.

(m) 1-(N-Chloracetylaminomethyl)-3-acetyl-5-methyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthol

Ausgangsprodukt: 3-Acetyl-5-methyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthol [beschrieben in Referenzbeispiel 2 (k)]

Ausbeute: 51%

F.P.: 156-157°C (nicht umkristallisiert)

5 TLC (Methylenchlorid): Rf = 0,27

IR (KBr Scheibe): ν = 3310, 2940, 2860, 1640, 1535, 1460, 1420, 1375, 1335, 1320, 1300, 1280, 1260, 1230, 1160, 1090, 1055, 1020, 975, 960, 890, 810, 790, 680, 640, 590, 550, 510, 420 cm^{-1}

10 NMR: δ = 12,40 (1H, s), 7,40 (1H, s), 7,13 (1H, breit s), 4,49 (2H, d, J = 6Hz), 3,93 (2H, s), 3,10-2,60 (3H, m), 2,55 (3H, s), 2,10-1,50 (4H, m), 1,27 (3H, d, J = 7Hz).

15

Beispiel 2

2-Acetyl-4-tert.-butyl-6-aminomethylphenol Hydrochlorid

Zu 1,49 g 2-Acetyl-4-tert.-butyl-6-(N-chloracetylaminomethyl)-phenol (hergestellt gemäss Beispiel 1), gelöst in 10 ml Äthanol, wurden 4,0 ml konzentrierte Salzsäure zugefügt und 20 h lang am Rückfluss erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde unter vermindertem Druck eingedunstet und der Rückstand aus einem gemischten Lösungsmittel von Methanol und Diäthyläther umkristallisiert, wobei 1,19 g der Titelverbindung mit den folgenden physikalischen Eigenschaften als weisse Nadeln erhalten wurden:

F.P.: 191-193°C

TLC (n-Butanol/Eisessig/Wasser = 5:2:3): Rf = 0,73

IR (KBr Scheibe): ν = 3400, 2960, 1640, 1615, 1470, 1450, 1370, 1330, 1280, 1250, 1150, 1130, 990, 885, 820, 770, 645, 630 cm^{-1}

NMR (CD_3OD Lösung): δ = 7,70 (1H, d, J = 2,5Hz), 7,55 (1H, d, J = 2,5Hz), 4,75 (4H, breit s), 4,10 (2H, s), 2,60 (3H, s), 1,33 (9H, s).

35

In ähnlicher Weise wurden aus den entsprechenden N-Chloracetylaminomethyl-Derivaten die Verbindungen mit den folgenden physikalischen Eigenschaften erhalten:

40 (a) 2-Cyclohexylcarbonyl-4-tert.-butyl-6-aminomethylphenol Hydrochlorid

Ausgangsprodukt: 2-Cyclohexylcarbonyl-4-tert.-butyl-6-(N-chloracetylaminomethyl)-phenol [beschrieben in Beispiel 1 (a)]

45 Ausbeute: 67%

F.P.: 205-209°C (weisse amorphe Kristalle)

TLC (Äthylacetat/Essigsäure/Wasser = 3:1:1): Rf = 0,64

IR (KBr Scheibe): ν = 3350, 3250, 3170, 2930, 2850, 1640, 1630, 1600, 1550, 1470, 1450, 1425, 1370, 1335, 1320, 1300, 1290, 1250, 1225, 1180, 1140, 1070, 895 cm^{-1}

50 NMR (CD_3OD Lösung): δ = 7,90 (1H, d, J = 2Hz), 7,70 (1H, d, J = 2Hz), 4,17 (2H, s), 3,30 (1H, m), 2,10-1,30 (10H, m), 1,37 (9H, s).

55 (b) 2-Benzoyl-4-tert.-butyl-6-aminomethylphenol Hydrochlorid

Ausgangsprodukt: 2-Benzoyl-4-tert.-butyl-6-(N-chloracetylaminomethyl)-phenol [beschrieben in Beispiel 1 (b)]

Ausbeute: 92%

60 F.P.: 227-228°C (gelbe amorphe Kristalle)

TLC (n-Butanol/Eisessig/Wasser = 5:2:3): Rf = 0,82

IR (KBr Scheibe): ν = 3400, 2950, 2860, 2620, 1630, 1600, 1560, 1510, 1475, 1465, 1445, 1395, 1390, 1370, 1340, 1325, 1290, 1280, 1250, 1180, 1130, 1080, 1040, 1010, 970, 935, 900, 880, 860, 930, 815, 800, 765, 715, 695, 665, 640, 600, 540, 520, 490 cm^{-1}

65 NMR (Dimethylsulfoxid- d_6 Lösung): δ = 7,80-7,27 (7H, m), 4,03 (2H, s), 1,23 (9H, s).

- (c) 2-(4-Brombenzoyl)-4-tert.-butyl-6-aminomethylphenol Hydrochlorid
Ausgangsprodukt: 2-(4-Brombenzoyl)-4-tert.-butyl-6-(N-chloracetylaminomethyl)-phenol [beschrieben in Beispiel 1 (c)]
Ausbeute: 89 %
F.P.: 240-245°C (gelbe amorphe Kristalle)
IR (KBr Scheibe): $\nu = 3400, 3000, 2960, 1630, 1600, 1590, 1560, 1500, 1470, 1450, 1395, 1365, 1340, 1330, 1280, 1250, 1180, 1130, 1070, 1000, 900, 880, 850, 830, 810, 785, 740, 685 \text{ cm}^{-1}$
NMR ($\text{CD}_3\text{OD} + \text{Dimethylsulfoxid-}d_6$ Lösung): $\delta = 7,83-7,33$ (6H, m), 4,7 (2H, s), 1,27 (9H, s).
- (d) 2-Propionyl-4-tert.-butyl-6-aminomethylphenol Hydrochlorid
Ausgangsprodukt: 2-Propionyl-4-tert.-butyl-6-(N-chloracetylaminomethyl)-phenol [beschrieben in Beispiel 1 (d)]
Ausbeute: 48,3 %
F.P.: 182-184°C (weisse amorphe Kristalle)
TLC (Äthylacetat/Essigsäure/Wasser = 3:1:1): $R_f = 0,85$
IR (KBr Scheibe): $\nu = 3400, 3200, 3080, 3040, 2960, 2920, 1630, 1610, 1570, 1500, 1450, 1380, 1360, 1290, 1270, 1230, 1090, 1055, 815, 780 \text{ cm}^{-1}$
NMR (CD_3OD Lösung): $\delta = 7,85$ (1H, d, $J = 2\text{ Hz}$), 7,65 (1H, d, $J = 2\text{ Hz}$), 4,13 (2H, s), 3,15 (2H, q, $J = 7\text{ Hz}$), 1,36 (9H, s), 1,19 (3H, t, $J = 7\text{ Hz}$)
MS: $m/e = 235$ (M^+), 220, 218, 206, 203, 189, 178, 163, 162.
- (e) 2-Phenylacetyl-4-tert.-butyl-6-aminomethylphenol Hydrochlorid
Ausgangsprodukt: 2-Phenylacetyl-4-tert.-butyl-6-(N-chloracetylaminomethyl)-phenol [beschrieben in Beispiel 1 (e)]
Ausbeute: 70,1 %
F.P.: 196-198°C (hellgelbe Nadeln)
TLC (Äthylacetat/Essigsäure/Wasser = 3:1:1): $R_f = 0,88$
IR (KBr Scheibe): $\nu = 3430, 2980, 2900, 1640, 1620, 1475, 1460, 1375, 1350, 1290, 1255, 1180, 1135, 725 \text{ cm}^{-1}$
NMR (Dimethylsulfoxid- d_6 Lösung): $\delta = 7,93$ (1H, d, $J = 2\text{ Hz}$), 7,83 (1H, d, $J = 2\text{ Hz}$), 7,25 (5H, s), 4,48 (2H, s), 3,98 (2H, s), 1,30 (9H, s).
- (f) 2-Chloracetyl-4-tert.-butyl-6-aminomethylphenol Hydrochlorid
Ausgangsprodukt: 2-Chloracetyl-4-tert.-butyl-6-(N-chloracetylaminomethyl)-phenol [beschrieben in Beispiel 1 (f)]
Ausbeute: 64,4 %
F.P.: 160°C (Zers.) (hellgelbe amorphe Kristalle)
TLC (Äthylacetat/Essigsäure/Wasser = 3:1:1): $R_f = 0,76$
IR (KBr Scheibe): $\nu = 3425, 2970, 2900, 2870, 2850-2200, 1660, 1640, 1615, 1460, 1275, 1230 \text{ cm}^{-1}$
NMR (CD_3OD Lösung): $\delta = 7,82$ (1H, d, $J = 2\text{ Hz}$), 7,70 (1H, d, $J = 2\text{ Hz}$), 4,93 (2H, s), 4,15 (2H, s), 1,35 (9H, s).
- (g) 2-(4-Methylthiobenzoyl)-4-tert.-butyl-6-aminomethylphenol Hydrochlorid
Ausgangsprodukt: 2-(4-Methylthiobenzoyl)-4-tert.-butyl-6-(N-chloracetylaminomethyl)-phenol [beschrieben in Beispiel 1 (g)]
Ausbeute: 86,5 %
F.P.: 205-208°C (gelblich grüne amorphe Kristalle)
TLC (Äthylacetat/Essigsäure/Wasser = 3:1:1): $R_f = 0,86$
IR (KBr Scheibe): $\nu = 3400, 2960, 1635, 1595, 1570, 1515, 1470, 1455, 1405, 1370, 1345, 1330, 1295, 1280, 1250, 1180, 1140, 1095, 1035, 1010, 960, 900, 890, 855, 840, 815, 790 \text{ cm}^{-1}$
NMR (CD_3OD Lösung): $\delta = 7,90-7,15$ (6H, m), 4,20 (2H, s), 2,53 (3H, s), 1,27 (9H, s).
- (h) 2-Valeryl-4-tert.-butyl-6-aminomethylphenol Hydrochlorid
Ausgangsprodukt: 2-Valeryl-4-tert.-butyl-6-(N-chloracetylaminomethyl)-phenol [beschrieben in Beispiel 1 (h)]
Ausbeute: 68 %
F.P.: 187-190°C (weisse amorphe Kristalle)
TLC (Butanol/Essigsäure/Wasser = 5:2:3): $R_f = 0,75$
IR (KBr Scheibe): $\nu = 3200-2500, 2950, 2850, 1650, 1620, 1450, 1410, 1380, 1360, 1340, 1290, 1270, 1230, 1130, 1100, 890, 820, 780 \text{ cm}^{-1}$
NMR (CD_3OD Lösung): $\delta = 7,98$ (1H, d, $J = 2,5\text{ Hz}$), 7,78 (1H, d, $J = 2,5\text{ Hz}$), 4,20 (2H, s), 3,10 (2H, t), 2,10-1,25 (13H, m), 0,98 (3H, t).
- (i) 2-Butyryl-4-tert.-butyl-6-aminomethylphenol Hydrochlorid
Ausgangsprodukt: 2-Butyryl-4-tert.-butyl-6-(N-chloracetylaminomethyl)-phenol [beschrieben in Beispiel 1 (i)]
Ausbeute: 56 %
F.P.: 197-200°C (weisse amorphe Kristalle)
TLC (Butanol/Essigsäure/Wasser = 5:2:3): $R_f = 0,81$
NMR (CD_3OD Lösung): $\delta = 7,98$ (1H, d, $J = 2,5\text{ Hz}$), 7,80 (1H, d, $J = 2,5\text{ Hz}$), 3,10 (2H, t), 2,01-1,60 (2H, m), 1,37 (9H, s), 1,02 (3H, t).
- (j) 2-Isobutyryl-4-tert.-butyl-6-aminomethylphenol Hydrochlorid
Ausgangsprodukt: 2-Isobutyryl-4-tert.-butyl-6-(N-chloracetylaminomethyl)-phenol [beschrieben in Beispiel 1 (j)]
Ausbeute: 26 %
F.P.: 180-192°C (weisse Nadeln)
TLC (Butanol/Essigsäure/Wasser = 5:2:3): $R_f = 0,85$
IR (KBr Scheibe): $\nu = 3450, 2950, 2850, 3300-2500, 1640, 1610, 1470, 1370, 1280, 1240, 1130, 1100, 1060, 1040, 940, 900, 840, 820, 800 \text{ cm}^{-1}$
NMR (CD_3OD Lösung): $\delta = 8,00$ (1H, d, $J = 2,5\text{ Hz}$), 7,79 (1H, d, $J = 2,5\text{ Hz}$), 4,20 (2H, s), 3,78 (1H, m), 1,36 (9H, s), 1,23 (6H, d).
- (k) 2-(3-Methylthiopropionyl)-4-tert.-butyl-6-aminomethylphenol Hydrochlorid
Ausgangsprodukt: 2-(3-Methylthiopropionyl)-4-tert.-butyl-6-(N-chloracetylaminomethyl)-phenol [beschrieben in Beispiel 1 (k)]
Ausbeute: 38,1 %
F.P.: 162-163°C (hellgelbe amorphe Kristalle)
TLC (die organische Phase des Diäthyläthers/Essigsäure/Wasser = 3:1:1 wurde verwendet): $R_f = 0,72$
IR (KBr Scheibe): $\nu = 3425, 3060, 3030, 2980, 2940, 1640, 1620, 1475, 1450, 1375, 1280, 1125, 1105 \text{ cm}^{-1}$
NMR ($\text{CD}_3\text{OD} + \text{CCl}_4$ Lösung): $\delta = 7,67$ (2H, s), 4,08 (2H, s), 3,56-2,66 (4H, m), 2,10 (3H, s), 1,30 (9H, s)
MS: $m/e = 281$ (M^+), 264, 246, 233, 190, 175, 162.
- (l) 2-Trifluoracetyl-4-tert.-butyl-6-aminomethylphenol Hydrochlorid
Ausgangsprodukt: 2-Trifluoracetyl-4-tert.-butyl-6-(N-chloracetylaminomethyl)phenol [beschrieben in Beispiel 1 (l)]
Ausbeute: 83 %
F.P.: 180-186°C (gelbe amorphe Kristalle)
TLC (Äthylacetat/Essigsäure/Wasser = 3:1:1): $R_f = 0,70$
IR (KBr Scheibe): $\nu = 2950, 2860, 1670, 1610, 1460, 1395, 1385, 1370, 1330, 1280, 1210, 1150, 1040, 1020, 790, 720, 690 \text{ cm}^{-1}$
NMR (CD_3OD Lösung): $\delta = 7,56-7,38$ (2H, m), 4,16 (2H, s), 1,31 (9H, s).
- (m) 1-Aminomethyl-3-acetyl-5-methyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthol Hydrochlorid
Ausgangsprodukt: 1-(N-Chloracetylaminomethyl)-3-acetyl-5-

-methyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthol [beschrieben in Beispiel 1 (m)]

Ausbeute: 90%

F.P.: $\geq 230^{\circ}\text{C}$ (Zers.) (hellgelbe amorphe Kristalle)

TLC (Butanol/Essigsäure/Wasser = 5:2:3): $R_f = 0,75$

IR (KBr Scheibe): $\nu = 3400, 2900, 1635, 1485, 1460, 1420, 1370, 1310, 1280, 1230, 1165, 1110, 880, 780\text{ cm}^{-1}$

NMR ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$ Lösung): $\delta = 7,63$ (1H, s), 4,67 (4H, s), 4,13 (2H, s), 2,85 (3H, m), 2,60 (3H, s), 2,30-1,50 (4H, m), 1,30 (4H, d, $J = 7\text{ Hz}$)

MS: $m/e = 233$ (M^+), 216, 201, 173.

Beispiel 3

2-Nicotinyl-4-tert.-butyl-6-aminomethylphenol

(a) 2-[1'-Hydroxy-1'-(3-pyridyl)-methyl]-4-tert.-butylanisol

270 mg Magnesium wurden suspendiert in 2 ml wasserfreiem Diäthyläther und 0,5 ml einer Lösung von 2-Jod-4-tert.-butylanisol (hergestellt durch Auflösen von 2,90 g des Anisols in 5 ml Diäthyläther) und zur Einleitung der Reaktion die Mischung erwärmt. Nach Zugabe der restlichen ätherischen Lösung des Anisols begann der Rückfluss der Mischung. Die Mischung wurde 30 min lang am Rückfluss erhitzt und dann auf 0°C abgekühlt und 1,03 ml Nicotinaldehyd, gelöst in 5 ml Diäthyläther, tropfenweise zu der Mischung zugegeben. Nach einstündigem Rühren bei 0°C wurde eine gesättigte wässrige Lösung von Ammoniumchlorid zu der Lösung zugefügt, die dann mit Äthylacetat extrahiert wurde. Die Äthylacetatschicht wurde gewaschen mit Wasser und einer wässrigen Natriumchloridlösung, getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde chromatographiert in einer Silicagelkolonne unter Verwendung eines Mischlösungsmittels von Methylenchlorid und Äthylacetat (Volumenverhältnis 1:1) als Eluierungsmittel und ergab 1,76 g der Titelverbindung mit den folgenden physikalischen Eigenschaften:

TLC (Methylenchlorid/Äthylacetat = 1:2): $R_f = 0,20$
IR (KBr Scheibe): $\nu = 3180, 2950, 1610, 1595, 1500, 1460, 1430, 1365, 1280, 1250, 1185, 1135, 1110, 1055, 1030, 845, 805\text{ cm}^{-1}$

NMR (CDCl_3 Lösung): $\delta = 8,03$ -8,43 (2H, m), 6,83-7,70 (4H, m), 6,60 (1H, d, $J = 8\text{ Hz}$), 5,90 (1H, s), 3,85-4,60 (1H, breit), 3,63 (3H, s), 1,27 (9H, s).

(b) 2-Nicotinyl-4-tert.-butylanisol

1,67 g der nach Beispiel 1 (a) hergestellten Verbindung wurden gelöst in 200 ml Methylenchlorid und 15 g Magnesiumdioxid zugefügt und anschliessend 1,5 h lang gerührt. Die Mischung wurde filtriert und das Filtrat eingeeengt, wobei 1,61 g der Titelverbindung mit den folgenden physikalischen Eigenschaften erhalten wurden:

TLC (Methylenchlorid/Äthylacetat = 1:2): $R_f = 0,60$
IR $\nu = 2960, 1660, 1610, 1590, 1500, 1460, 1420, 1405, 1370, 1335, 1310, 1260, 1180, 1135, 1105, 1025, 970, 855, 820\text{ cm}^{-1}$

NMR (CDCl_3 Lösung): $\delta = 8,77$ (1H, d, $J = 2\text{ Hz}$), 8,50-8,72 (1H, dd, $J = 2\text{ Hz}, 5\text{ Hz}$), 7,87-8,17 (1H, m), 7,10-7,60 (3H, m), 6,70-7,00 (1H, d, $J = 8\text{ Hz}$), 3,62 (3H, s), 1,30 (9H, s)

MS: $m/e = 269$ (M^+).

(c) 2-Nicotinyl-4-tert.-butylphenol

156 g der Verbindung, erhalten gemäss Beispiel 3 (b), wurden gelöst in 6 ml Essigsäure und 1,2 ml einer 57%igen Jodwasserstoffsäure und 1,0 ml einer 47%igen Bromwasserstoffsäure zugefügt und anschliessend 30 h lang am Rückfluss erhitzt. Die Mischung wurde unter vermindertem Druck

eingeeengt, Wasser zu dem Rückstand zugefügt und die Mischung mit Äthylacetat extrahiert. Der Äthylacetat-Extrakt wurde gewaschen mit Wasser, getrocknet, eingedampft und der Rückstand chromatographiert in einer Silicagelkolonne unter Verwendung eines Mischlösungsmittels von Methylenchlorid/Äthylacetat (Volumenverhältnis 20:1) als Eluierungsmittel, wobei 510 mg der Titelverbindung mit den folgenden physikalischen Eigenschaften erhalten wurde:

TLC (Methylenchlorid/Äthylacetat = 1:2): $R_f = 0,65$

NMR (CDCl_3 Lösung): $\delta = 11,50$ (1H, s), 8,53-8,85 (2H, m), 7,70-8,00 (1H, m), 7,05-7,60 (3H, m), 6,83 (1H, d, $J = 8\text{ Hz}$), 1,23 (9H, s)

MS: $m/e = 255$ (M^+).

15 (d) 2-Nicotinyl-4-tert.-butyl-6-(N- α -chloracetoaminomethyl)-phenol

450 mg der Verbindung, erhalten gemäss Beispiel 3 (c), wurden gelöst in 2 ml eines gemischten Lösungsmittels von Essigsäure/Schwefelsäure (Volumenverhältnis 1:1) und 330 mg N-Hydroxymethyl- α -chloracetamid zu der Lösung zugefügt. Die Mischung wurde dann 2 h lang bei 60°C und 1 h bei 80°C gerührt und dann in Wasser eingegossen. Die Mischung wurde mit Äthylacetat extrahiert, die Äthylacetatschicht mit Wasser und wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde chromatographiert in einer Silicagelkolonne unter Verwendung eines Mischlösungsmittels von Methylenchlorid/Äthylacetat (Volumenverhältnis 5:1), wobei 390 mg der Titelverbindung mit den folgenden physikalischen Eigenschaften erhalten wurden:

TLC (Methylenchlorid/Äthylacetat = 1:2): $R_f = 0,30$

IR (Chloroformlösung): $\nu = 3430, 2960, 1670, 1630, 1590, 1530, 1460, 1415, 1370, 1345, 1275, 1250, 1130, 1100, 1055, 1020, 995\text{ cm}^{-1}$

NMR (CDCl_3 Lösung): $\delta = 12,10$ (1H, s), 8,47-8,85 (2H, m), 7,70-8,00 (1H, m), 7,10-1,60 (4H, m), 4,48 (2H, d, $J = 6\text{ Hz}$), 3,98 (2H, s), 1,23 (9H, s)

MS: $m/e = 360$ (M^+).

40 (e) 2-Nicotinyl-4-tert.-butyl-6-aminomethylphenol Hydrochlorid

370 mg der Verbindung, erhalten gemäss Beispiel 3 (d), wurden gelöst in 2 ml Äthanol und 1,5 ml konzentrierte Salzsäure zugefügt und anschliessend 24 h lang am Rückfluss erhitzt. Der Rückstand wurde in einer kleinen Menge Methanol gelöst und Diäthyläther zu der Lösung zugefügt. Die ausgefallenen Kristalle wurden filtriert, wobei 290 mg der Titelverbindung als gelbe Kristalle mit den folgenden physikalischen Eigenschaften erhalten wurden:

50 F.P.: 158 - 163°C

IR (KBr Scheibe): $\nu = 3400, 2960, 1630, 1460, 1370, 1350, 1260, 1195, 1120, 1015, 900, 830\text{ cm}^{-1}$

NMR (CD_3OD Lösung): $\delta = 9,20$ -9,30 (1H, m), 9,05-9,20 (1H, m), 8,80-9,05 (1H, m), 8,20-8,45 (1H, m), 7,95 (1H, d, $J = 2\text{ Hz}$), 7,61 (1H, d, $J = 2\text{ Hz}$), 4,29 (2H, s), 1,32 (9H, s).

Beispiel 4

60 1-Propionyl-3-aminomethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthol Hydrochlorid

(a) 1-Propionyl-3-acetylaminomethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthol

65 1,45 g 3-Propionyl-3-acetylaminomethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthylpropionat wurden gelöst in 5 ml Methylenchlorid und 2 g Aluminiumchlorid zu der Lösung zugegeben. Nachdem eine homogene Lösung gebildet war, wurde das

Methylenchlorid aus dem Reaktionssystem durch Erhöhen der Temperatur abgedampft und die Lösung 10 min lang auf 100°C erhitzt. Nach Abkühlen der Lösung wurde Wasser zugefügt und die Mischung mit Äthylacetat extrahiert. Die Äthylacetatschicht wurde gewaschen mit Wasser, einer wässrigen Natriumbicarbonatlösung und einer wässrigen Natriumchloridlösung, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde chromatographiert in einer Silicagelkolonne unter Verwendung eines Mischlösungsmittels aus Methylenchlorid/Äthylacetat (Volumenverhältnis 10:1), wobei 640 mg der Titelverbindung mit den folgenden physikalischen Eigenschaften erhalten wurden:

F.P.: 136-140°C

TLC (Methylenchlorid/Äthylacetat = 4:1): R_f = 0,57

IR (KBr Scheibe): ν = 3300, 3100, 2980, 2930, 2890, 2860, 1700, 1610, 1560, 1470, 1410, 1380, 1365, 1295, 1270, 1245, 1120, 1075, 1050, 1020, 950 cm⁻¹

NMR (CDCl₃ Lösung): δ = 9,93 (1H, s), 6,79 (1H, s), 6,70-7,05 (1H, breit), 4,20 (2H, d, J = 6,5Hz), 2,84 (2H, q, J = 7,5Hz), 2,40-2,80 (4H, m), 2,20 (2H, q, J = 7,5Hz), 1,50-1,90 (4H, m), 1,14 (3H, t, J = 7,5Hz), 1,08 (3H, t, J = 7,5Hz)

MS: m/e 289 (M⁺)

(b) 1-Propionyl-3-aminomethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthol Hydrochlorid

Zu 400 mg der Verbindung, erhalten gemäss Beispiel 4 (a), wurden 2 ml Methanol und 1 ml konzentrierte Salzsäure zugefügt und 15 h lang am Rückfluss behandelt. Die Mischung wurde eingedampft und der Rückstand gewaschen mit Diäthyläther und gelöst in Methanol. Dann wurde Aktivkohle zu der Lösung zugefügt und filtriert. Es wurde Diäthyläther zu dem Filtrat zugefügt, und die ausgefallenen Kristalle wurden abfiltriert, wobei 160 mg der Titelverbindung mit den folgenden physikalischen Eigenschaften erhalten wurden:

IR (KBr Scheibe): ν = 3100, 2940, 1695, 1580, 1500, 1470, 1435, 1380, 1355, 1250, 1120, 1080, 945 cm⁻¹

NMR (CD₃OD-CDCl₃ Lösung): δ = 7,14 (1H, s), 4,10 (2H, s), 2,89 (2H, q, J = 7,5Hz), 2,40-3,00 (4H, m), 1,50-2,00 (4H, m), 1,18 (3H, t, J = 7,5Hz)

MS: m/e = 223 (M⁺)

Beispiel 5

1-Acetyl-3-aminomethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthol Hydrochlorid

(a) 1-Acetyl-3-acetylaminomethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthol

1,30 g 3-Acetylaminomethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthylacetat wurden gelöst in 5 ml Methylenchlorid und 2,0 g Aluminiumchlorid zu der Lösung zugefügt. Die erhaltene Mischung wurde dann in derselben Weise wie in Beispiel 3 aufgearbeitet, wobei 260 mg der Titelverbindung mit den folgenden physikalischen Eigenschaften erhalten wurden:

TLC (Methylenchlorid/Äthylacetat = 1:1): R_f = 0,50

IR (KBr Scheibe): ν = 3250, 3100, 2920, 1700, 1610, 1440, 1380, 1360, 1310, 1270, 1245, 1155, 1105, 1020, 710 cm⁻¹

NMR (CDCl₃ Lösung): δ = 10,17 (1H, s), 6,77 (1H, s), 6,50-7,10 (1H, breit), 4,17 (2H, d, J = 6Hz), 2,40-3,00 (4H, m), 2,50 (3H, s), 1,93 (3H, s), 1,50-2,10 (4H, m).

(b) 1-Acetyl-3-aminomethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthol Hydrochlorid

195 mg der Verbindung erhalten gemäss (a) wurden gelöst in 3 ml Äthanol und 0,5 ml konzentrierte Salzsäure zugefügt, anschliessend 16 h lang am Rückfluss behandelt. Die Reaktionsmischung wurde unter vermindertem Druck eingedampft und der Rückstand mit Diäthyläther gewaschen und in einer kleinen Menge Methanol gelöst. Die Lösung wurde filtriert und zu dem Filtrat Diäthyläther zugefügt. Die ausgefallenen Kristalle wurden filtriert und aus Methanol-Diäthyläther umkristallisiert, wobei 130 mg der Titelverbindung erhalten wurden.

NMR (CD₃OD-CCl₄ Lösung): δ = 7,16 (1H, s), 4,07 (2H, s), 2,50-3,00 (4H, m), 2,56 (3H, s), 1,50-2,00 (4H, m).

NMR (CD₃OD-CCl₄ Lösung): δ = 7,16 (1H, s), 4,07 (2H, s), 2,50-3,00 (4H, m), 2,56 (3H, s), 1,50-2,00 (4H, m).

10

Beispiel 6

2-Propionyl-4-methylthio-6-aminomethylphenol Hydrochlorid

(a) 4-Methylthio-2-propionylphenol

15 5,8 g Titanchlorid wurden zugefügt zu 6,0 g 4-Methylthiophenylpropionat und die Mischung 10 min auf 150°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde Chloroform und Eiswasser zugefügt und anschliessend konzentrierte Salzsäure zugegeben. Die wässrige Schicht wurde abgetrennt und mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten Chloroformschichten wurden mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde chromatographiert in einer Silicagelkolonne unter Verwendung eines Mischlösungsmittels von Äthylacetat/Benzol (Volumenverhältnis 1:40) als Eluierungsmittel, wobei 2,16 g der Titelverbindung erhalten wurden.

TLC (Äthylacetat/Benzol = 1:10): R_f = 0,80

IR (KBr Scheibe): ν = 3400, 3000, 2950, 1640, 1610, 1475, 1440, 1415, 1370, 1355, 1280, 1245, 1190, 1015, 970, 810, 800 cm⁻¹

30 NMR (CDCl₃ Lösung): δ = 12,25 (1H, s), 7,74 (1H, d, J = 2Hz), 7,45 (1H, dd, J = 2Hz, 9Hz), 6,92 (1H, d, J = 9Hz), 3,02 (2H, q, J = 7Hz), 2,45 (3H, s), 1,22 (3H, t, J = 7Hz)

MS: m/e 196 (M⁺), 167, 139, 78.

35

(b) 2-Propionyl-4-methylthio-6-(N- α -chloroacetylaminomethyl)-phenol

2,16 g der Verbindung erhalten gemäss (a) wurden gelöst in einer Mischung von 15 ml Essigsäure und 15 ml 40 Schwefelsäure, 2,0 g N-Hydroxymethylchloracetamid zugefügt und die Lösung wurde 2 h lang auf 50°C erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde in Eiswasser eingegossen und mit Äthylacetat extrahiert. Der Extrakt wurde gewaschen mit Wasser und einer wässrigen Natriumchloridlösung, getrocknet und eingedampft. Der erhaltene Rückstand wurde chromatographiert in einer Silicagelkolonne unter Verwendung eines Mischlösungsmittels von Äthylacetat/Benzol (Volumenverhältnis 1:3) als Eluierungsmittel, wobei 1,62 g der Titelverbindung mit den folgenden physikalischen Eigenschaften erhalten wurden:

50 TLC (Äthylacetat/Benzol = 1:10): R_f = 0,30

NMR (CDCl₃ Lösung): δ = 7,63 (1H, d, J = 2,5Hz), 7,42 (1H, d, J = 2,5Hz), 4,45 (2H, d, J = 6Hz), 4,00 (2H, s), 3,02 (2H, q, J = 7Hz), 2,43 (3H, s), 1,23 (3H, t, J = 7Hz)

55

MS: m/e 301 (M⁺), 224, 208, 179.

678 mg der Verbindung erhalten gemäss (b) wurden gelöst in 10 ml Äthanol und 2 ml konzentrierte Salzsäure zugefügt und sodann anschliessend 20 h am Rückfluss behandelt. Die Reaktionsmischung wurde eingedampft unter vermindertem Druck und der Rückstand umkristallisiert aus Äthanol, wobei 287 mg der Titelverbindung mit den folgenden physikalischen Eigenschaften erhalten wurden:

65 F.P.: 202-204°C

TLC (N-Butanol/Essigsäure/Wasser = 10:1:1): R_f = 0,58

IR (KBr Scheibe): ν = 3400, 2970, 2910, 1640, 1610, 1450, 1380, 1275, 1110, 820, 770 cm⁻¹

NMR (CD₃OD Lösung): δ = 7,92 (1H, d, J = 2,4Hz), 7,68 (1H, d, J = 2,4Hz), 4,78 (3H, breit), 4,18 (2H, s), 3,15 (2H, q, J = 7,4Hz), 2,51 (3H s), 1,21 (3H, t, J = 7,4Hz)
MS: m/e 225 (M⁺), 208, 179, 161.

Die vorliegende Erfindung wurde vorstehend im ein-

zelnen beschrieben unter Bezugnahme auf spezifische Ausführungsformen, für den Fachmann ist es jedoch ersichtlich, dass verschiedene Änderungen und Modifikationen vorgenommen werden können, ohne von dem Bereich der Erfindung abzuweichen.