

Synthese von neuen (Phenylalkyl)aminen zur Untersuchung von Struktur-Aktivitätsbeziehungen

Mitteilung 1

Mescalin Derivate

von Daniel Trachsel

Rüttelistrasse 16, CH-4416 Bubendorf
(E-Mail: daniel_trachsel@gmx.ch)

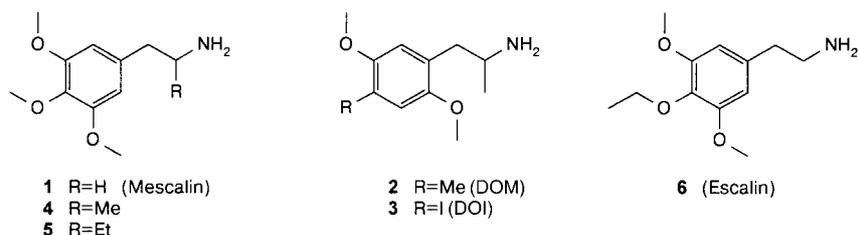
Synthesis of Novel (Phenylalkyl)amines for the Investigation of Structure–Activity Relationships. Part 1. Mescaline Derivatives

The synthesis and the spectroscopic data of 14 novel 4-substituted mescaline derivatives are reported. Starting from syringaldehyde (= 4-hydroxy-3,5-dimethoxybenzaldehyde), several ethers were obtained from reaction with a series of corresponding saturated and unsaturated alkyl- and fluoroalkyl halides. *Henry*-reaction with MeNO₂ or EtNO₂ followed to afford the nitro-olefines, which were then reduced with AlH₃ to the desired 2-phenylethyl- and 1-methyl-2-phenylethylamine derivatives.

Einführung. – Mescaline (**1**) ist ein halluzinogen wirkender Naturstoff, der unter anderem im Kaktus *Lophophora williamsii* vorkommt. Er wurde bereits 1896 isoliert [1], und im Jahre 1919 erfolgte dessen Synthese [2], wodurch die chemische Struktur aufgeklärt war. Durch seine frühe Entdeckung galt Mescaline lange Zeit als Vergleichssubstanz in der Forschung nach neuen psychoaktiv wirkenden Substanzen. So wurde die Potenz von neu hergestellten Verbindungen mit ähnlichem Wirkspektrum in ‘mescal units’ aufgelistet, und Mescaline wurde oft bei Diskussionen über Struktur-Aktivitätsbeziehungen mit einbezogen. Von diesem Prototyp aus ging eine Vielzahl von synthetischen Abkömmlingen hervor. Besonders eingehend wurden die Positionsisomere mit dem Substitutionsmuster 2,4,5 (z.B. DOM (**2**) und DOI (**3**)) untersucht [3a–h], welche mitunter zu den potentesten Halluzinogenen der Gruppe (Phenylalkyl)amine zählen.

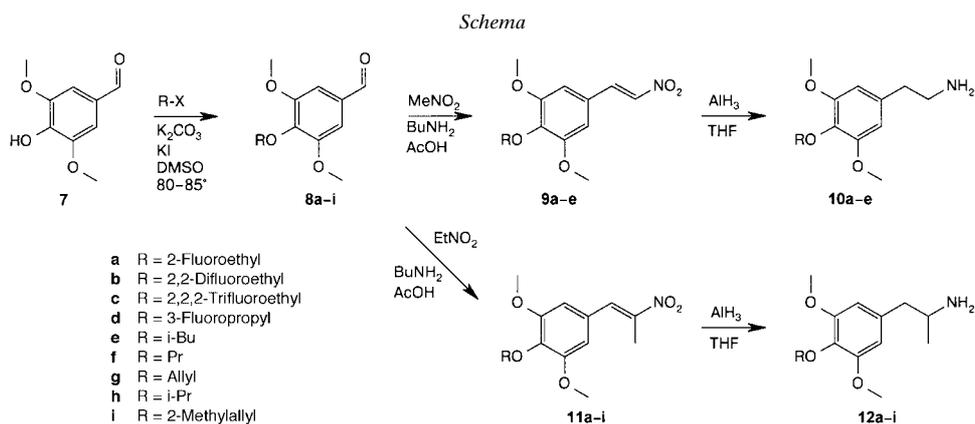
Auch unter der Beibehaltung der 3,4,5-Trisubstitution von **1** wurde eine Reihe von Derivaten untersucht. Bereits die Einführung einer α -Me-Gruppe (siehe **4**) bewirkt eine Zunahme der Potenz um den Faktor 2.2 [4]; diese Zunahme der Wirkungsstärke entspricht der gleichen allgemeinen Beobachtung, wenn einem substituierten 2-Phenylethylamin eine α -Me-Gruppe eingeführt wird [3b], obgleich sie bei 2,4,5-trisubstituierten 2-Phenylethylaminen eine Potenzierung um bis den Faktor 20 bewirken kann [5]. Die weitere Homologisierung zum α -Et-Derivat **5** hat allerdings einen Wirkungsverlust zur Folge [6], wie dies auch bei anderen Halluzinogenen der Fall ist [7]. Die MeO-Gruppen am Aromaten von **1** wurden auch modifiziert, so z.B. zu einigen 2-(4-Alkoxy-3,5-dimethoxyphenyl)ethylaminen (Alkyl = Et, Pr, i-Pr, Bu, Bn [8a] und weitere [8b]), 2-(3,5-Dimethoxy-4-bromophenyl)- [3d] und 2-(3,5-Dimethoxy-4-methylphenyl)ethylamin [8b], Monomethyltio-Analoga [8c], Mono-, Di- und

Triethoxy- und dessen Monothio-Analoga [8d]. Nur wenige wurden als 1-Methyl-2-phenylethylamin-Derivat untersucht [8b].



Untersuchungen zeigten, dass Mescalin (**1**) sowohl mit dopaminergen als auch serotonergen Rezeptoren interagiert [9]. Für die klassischen Halluzinogene aus der Klasse der 2,4,5-trisubstituierten (Phenylalkyl)amine (z.B. **2** und **3**) gilt als erwiesen, dass sie als 5-HT_{2a/c}-Rezeptor-Agonisten wirken [10]. Die agonistische Wechselwirkung solcher Substanzen an diesem Serotoninrezeptor-Subtyp wird hauptsächlich für das Auftreten von Halluzinationen verantwortlich gemacht. Eine kürzlich erschienene Untersuchung zeigte, dass das vom psychopharmakologischen Wirkspektrum her typische Halluzinogen Mescalin (**1**) und dessen Analog Escalin (**6**) sich in Diskriminationsstudien und in den Eigenschaften als 5-HT_{2a/c}-Agonisten nicht wie die 2,4,5-trisubstituierten (Phenylalkyl)amine verhalten [11]. Es wird angenommen, dass noch andere, bisher nicht berücksichtigte pharmakologische Faktoren in den Wirkmechanismus von 3,4,5-trisubstituierten 2-Phenylethyl- und/oder 1-Methyl-2-phenylethylamin-Derivaten involviert sind. Diese Unklarheiten verlangen weitere Isostere, welche die 3,4,5-Trisubstitution aufweisen. Die hier beschriebenen 3,4,5-trisubstituierten 2-Phenylethylamin- und insbesondere die wenig untersuchten 1-Methyl-2-phenylethylamin-Derivate könnten hilfreiche Werkzeuge für die weitere Erforschung sein.

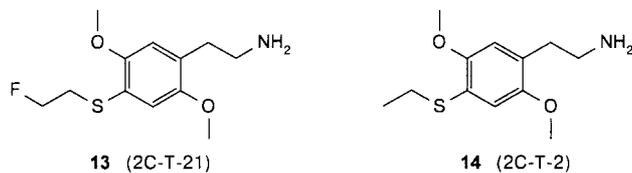
Resultate und Diskussion. – Im Gegensatz zu der früher beschriebenen Methode zur Herstellung von 2-(4-Alkoxy-3,5-dimethoxyphenyl)ethylaminen, wo ausgehend von (3,5-Dimethoxy-4-hydroxyphenyl)acetonitril zunächst eine *O*-Alkylierung und dann die Reduktion zum 2-Phenylethylamin-Derivat erfolgte [8a][8b], bediente man sich dem kommerziell erhältlichen Syringaaldehyd (4-Hydroxy-3,5-dimethoxybenzaldehyd; **7**). Die Ether-Synthese mit einem Alkyl-halogenid RX in DMSO und mit K₂CO₃ und einer katalytischen Menge KI [12] lieferte auch bei den hier verwendeten Reaktanden gute bis hohe Ausbeuten (83–97%; mit einer Ausnahme: 50% für **8c**) und die Reaktion war innerhalb von 1–3 Std. beendet. Die erhaltenen Aldehyde **8a–i** lagen in genügender Reinheit vor und wurden somit mit wenigen Ausnahmen ohne weitere Reinigung in die Henry-Reaktion eingesetzt (*Schema*): Das Kondensieren der Aldehyde **8a–i** mit MeNO₂ oder EtNO₂, welches gleichzeitig als Solvens diente, zu den Nitro-olefinen **9a–e** bzw. **11a–i** wurde sehr effizient durch katalytische Mengen BuNH₂ und AcOH begünstigt, wie dies bei vielen anderen Aldehyden funktionierte [13]. So waren Reaktionszeiten von 15–60 Min. genug, um eine vollständige Umsetzung zu erlangen. Die Ausbeute (50–99%) hing vor allem von der Effizienz der Reinigung durch Kristallisation ab. Wichtig schien das Verfolgen des Endes der Reaktion; in manchen Fällen entstanden wenige Minuten nach Vollendung der Reaktion bereits Nebenprodukte.



Interessanterweise entstand bei den beiden Nitro-olefinen **9b** und **9c** das (*E*)- und das (*Z*)-Produkt ((*E*)/(*Z*) 57:43 und 45:55). In sämtlichen anderen Synthesen entstand ausschliesslich das *transoide* Produkt. Durch die ¹H-NMR-Spektroskopie konnte gezeigt werden, dass jeweils zwei Produkte mit gleicher Aufspaltung, jedoch teils sehr unterschiedlicher chemischer Verschiebung vorhanden waren. Durch die Kopplungskonstante der vinylogenen H-Atome konnten die Signale zugeordnet werden. Die (GC/MS)-Analyse zeigte, dass das Produkt nur aus einer Masse besteht; die Masse entsprach der von **9b** bzw. **9c**. Bei der Analytik wurden der Effekt der Temperatur und die Achiralität der GC-Säule nicht weiter untersucht, da die Folgereaktion das gewünschte Produkt lieferte.

Die Reduktion zu den (Phenylalkyl)aminen **10a–e** und **12a–i** erfolgte mit AlH₃, generiert aus LiAlH₄ und H₂SO₄ in THF [8d], wobei es sich zeigte, dass es genügt, wenn H₂SO₄ anstatt 100% (aus Oleum und konz. H₂SO₄) nur 95–97% ist. Die Ausbeuten als HCl-Salz betragen 49–81%.

Die fluoroalkoxy-enthaltenden (Phenylalkyl)amine **10a–d** und **12a–d** könnten besondere pharmakologische Eigenschaften aufweisen; eines der wenigen bekannten psychoaktiven (Phenylalkyl)amine mit einem F-Atom ist 2-[4-(2-Fluoroethylthio)-2,5-dimethoxyphenyl]ethylamin (**13**, 2C-T-21) [8b]. Dieses zeigt zwar in humanpharmakologischen Studien, vermutlich auch durch erhöhte Lipophilie, die ungefähr doppelte Wirkungsstärke verglichen zu seinem F-freien Gegenstück 2-[4-(Ethylthio)-2,5-dimethoxyphenyl]ethylamin (**14**, 2C-T-2), weist aber erheblich schwächere halluzinogene Eigenschaften auf [8b][13]. Diese Substanzen sind bisher auf ihre Affinität an den 5-HT_{2a/c}-Rezeptoren nicht untersucht worden. Die Auswirkungen von F-haltigen Alkylresten in Mescaline-Derivaten auf die Rezeptor-Interaktionen sind bisher gänzlich unbekannt.



Experimenteller Teil

Allgemeines. Alle Substanzen sind kommerziell erhältlich und wurden ohne weitere Reinigung verwendet. Alle Reaktionen wurden mit DC mitverfolgt; Kieselgel-Platten F_{254} und Standard-UV-Lampen dienen zur Detektion. Schmp.-bestimmung; Büchi 535, unkorrigiert. Die Trocknung der Produkte erfolgte bei 30–60° im Trockenschrank. $^1\text{H-NMR}$ -Spektren: Bruker AM-300 Spektrometer; 300 MHz; δ in ppm, J in Hz. GC/MS: Hewlett-Packard HP-5890 Serie 2. MS: HP-5972; (m/z , rel. %).

4-(2-Fluoroethoxy)-3,5-dimethoxybenzaldehyd (8a). Eine Lsg. von 10.94 g (60 mmol) Syringaaldehyd (= 4-Hydroxy-3,5-dimethoxybenzaldehyd; **7**) in 70 ml DMSO unter Ar wurde mit 50 mg KI und 13.4 g K_2CO_3 versehen und auf 85° erwärmt. Danach wurden 7.8 g (61 mmol) 1-Brom-2-fluorethan zugegeben, wobei die Suspension allmählich besser rührbar wurde. Man rührte noch während 1 Std., goss das Gemisch unter starkem Rühren auf 300 ml Eis-Wasser und extrahierte mit 3×100 ml CH_2Cl_2 . Die vereinigten Extrakte wurden noch 2mal mit je 50 ml 2M NaOH gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4), gut eingeengt und schliesslich i. HV von Spuren DMSO befreit. Der Rückstand wurde aus ca. 40 ml MeOH umkristallisiert, woraus man 11.3 g (83%) **8a** als mattgelbe Kristalle erhielt. Schmp. 85–86°. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 3.93 (s, 2 MeO); 4.45 (dt, $^3J(\text{H,F}) = 36$, CH_2O); 4.84 (dt, $^3J(\text{H,F}) = 51$, CH_2F); 7.18 (s, 2 arom. H); 9.92 (s, CHO).

4-(2,2-Difluoroethoxy)-3,5-dimethoxybenzaldehyd (8b). Analog der für **8a** beschriebenen Methode wurden 10.94 g (60 mmol) **7** mit 2-Brom-1,1-difluorethan umgesetzt, mit dem Unterschied, dass zunächst wie beschrieben 8.7 g (60 mmol) und 30 Min. später noch weitere 1.5 g (10 mmol) 2-Brom-1,1-difluorethan zugegeben wurden. Man erhielt 14.0 g (95%) **8b** als weissen Feststoff. Schmp. 89–91°. Eine kleine Menge wurde aus MeOH umkristallisiert, wodurch der Schmp. auf 92–93° erhöht wurde. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 3.96 (s, 2 MeO); 4.26 (dt, $^3J(\text{H,F}) = 12$, CH_2O); 6.10 (tt, $^2J(\text{H,F}) = 54$, CHF_2); 7.15 (s, 2 arom. H), 9.89 (s, CHO).

3,5-Dimethoxy-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)benzaldehyd (8c). Verbindung **7** (5.47 g, 30 mmol) in 40 ml DMSO unter Ar wurde mit 30 mg KI und 6.7 g K_2CO_3 versetzt und auf 85° erwärmt. Danach gab man 6.5 g (31 mmol) 1,1,1-Trifluor-2-iodethan zu. Nach 15 Min. wurden noch weitere 3.6 g (17 mmol) 1,1,1-Trifluor-2-iodethan zugegeben, wobei das Rühren allmählich leichter erfolgte. Man rührte noch während 1 Std., erhitze auf 110° und gab nochmals 5 g (24 mmol) des Alkyl-iodids zu. 2 Std. später erfolgte die Aufarbeitung wie beschrieben für **8a**, woraus man 3.96 g (50%) **8c** als hellbräunlichen Feststoff mit einem Schmp. von 82–83° erhielt. Umkristallisation einer kleinen Menge aus i-PrOH lieferte beige Kristalle und erhöhte den Schmp. auf 84–85°. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 3.97 (s, 2 MeO); 3.48 (q, $^3J(\text{H,F}) = 9$, CH_2O); 7.17 (s, 2 arom. H); 9.91 (s, CHO).

4-(3-Fluoropropoxy)-3,5-dimethoxybenzaldehyd (8d). Nach der allgemeinen Methode beschrieben für **8a** wurden 6.4 g (35 mmol) **7** mit 5 g (35 mmol) 1-Brom-3-fluorpropan umgesetzt, woraus man 7.3 g (86%) **8d** als helloranges Öl erhielt. Dieses wurde ohne weitere Reinigung verwendet. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2.17 (dm, $^3J(\text{H,F}) = 24$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 3.93 (s, 2 MeO); 4.23 (t, CH_2O); 4.77 (dt, $^2J(\text{H,F}) = 46$, FCH_2); 7.15 (s, 2 arom. H); 9.90 (s, CHO).

3,5-Dimethoxy-4-(2-methylpropoxy)benzaldehyd (8e). Verbindung **7** (5.47 g, 30 mmol) in 40 ml DMSO unter Ar wurde mit 30 mg KI und 6.7 g K_2CO_3 versetzt und auf 85° erwärmt. Danach gab man 4.3 g (31 mmol) i-BuBr zu. 30 Min. später wurden noch 3 g (22 mmol) und nach 1 Std. noch 6 g i-BuBr zugegeben, wobei das Rühren allmählich leichter erfolgte. Man rührte noch eine weitere Std., und arbeitete schliesslich wie beschrieben für **8a** auf, woraus man 6.6 g (92%) **8e** als helloranges Öl erhielt. Die Weiterverwendung erfolgte ohne zusätzliche Reinigung. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.05 (d, Me_2CH); 2.10 (m, CH_2CH); 3.88 (d, CH_2O); 3.93 (s, 2 MeO); 7.13 (s, 2 arom. H); 9.88 (s, CHO).

3,5-Dimethoxy-4-propoxybenzaldehyd (8f). Nach der allgemeinen Methode beschrieben für **8a** wurden 5.47 g (30 mmol) **7** mit 4 g (33 mmol) 1-Bromopropan umgesetzt, woraus man 6.25 g (93%) **8f** als helloranges Öl erhielt. Dieses wurde ohne weitere Reinigung verwendet. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.04 (t, Me); 1.80 (m, MeCH_2); 3.94 (s, 2 MeO); 4.09 (t, CH_2O); 7.14 (s, 2 arom. H); 9.88 (s, CHO).

3,5-Dimethoxy-4-(prop-2-enyloxy)benzaldehyd (8g). Nach der allgemeinen Methode beschrieben für **8a** wurden 5.47 g (30 mmol) **7** mit 2.5 g (33 mmol) Allylchlorid umgesetzt, woraus man 5.83 g (87%) **8g** als hellbeigen Feststoff mit einem Schmp. von 42–43° erhielt. Dieser wurde ohne weitere Reinigung verwendet. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 3.94 (s, 2 MeO); 4.68 (d, CH_2O); 5.23 (d, 1 H, $\text{CH}_2=\text{C}$); 5.35 (d, 1 H, $\text{CH}_2=\text{C}$); 6.10 (m, $\text{CH}_2=\text{CH}$); 7.16 (s, 2 arom. H); 9.90 (s, CHO).

3,5-Dimethoxy-4-(1-methylethoxy)benzaldehyd (8h). Nach der allgemeinen Methode beschrieben für **8a** wurden 20 g (110 mmol) **7** mit 18.5 g (150 mmol) 2-Bromopropan umgesetzt, woraus man 24 g (97%) **8h** als helloranges Öl erhielt. Dieses wurde ohne weitere Reinigung in die Folgereaktion eingesetzt. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.32 (d, Me_2CH); 3.92 (s, 2 MeO); 4.57 (m, Me_2CH); 7.12 (s, 2 arom. H); 9.87 (s, CHO).

3,5-Dimethoxy-4-(2-methylprop-2-enyloxy)benzaldehyd (**8i**). Nach der allgemeinen Methode beschrieben für **8a** wurden 15 g (82 mmol) **7** mit 8 g (88 mmol) Methallyl-chlorid umgesetzt, woraus man 18,7 g (96%) **8i** als orangefarbenes Öl erhielt. Dieses wurde ohne weitere Reinigung in die Folgereaktion eingesetzt. ¹H-NMR (CDCl₃): 1,89 (s, MeC); 3,93 (s, 2 MeO); 4,56 (s, CH₂O); 4,95 (s, 1 H, CH₂=C); 5,09 (d, 1 H, CH₂=C); 7,13 (s, 2 arom. H); 9,85 (s, CHO).

2-(2-Fluoroethoxy)-1,3-dimethoxy-5-(2-nitroethenyl)benzen (**9a**). Unter Erwärmen wurden 6 g (26,3 mmol) **8a** in 15 ml MeNO₂ gelöst und mit 0,2 ml BuNH₂ und 0,2 ml AcOH versehen. Nun wurde während 30 Min. in einem auf 110° vorgeheizten Ölbad unter Rückfluss gekocht. (Die Reaktion muss unterbrochen werden, sobald ein vollständiger Umsatz erfolgt ist (DC mit CH₂Cl₂.) Dann engte man das Reaktionsgemisch völlig ein und kristallisierte den Feststoff aus i-PrOH/MeOH 3:1 um, woraus man schliesslich 4,23 g (59%) **9a** als bräunlich-gelbe Kristalle erhielt. Schmp. 107–108°. ¹H-NMR (CDCl₃): 3,90 (s, 2 MeO); 4,33 (dt, ³J(H,F) = 29, CH₂O); 4,72 (dt, ²J(H,F) = 52, CH₂F); 6,76 (s, 2 arom. H); 7,56 (d, CHNO₂); 7,94 (d, CH=CHNO₂).

2-(2,2-Difluoroethoxy)-1,3-dimethoxy-5-(2-nitroethenyl)benzen (**9b**). Analog zur für **9a** beschriebenen Methode wurden 7 g (28,4 mmol) **8b** mit 20 ml MeNO₂ während 20 Min. zur Reaktion gebracht. Nach der Aufarbeitung und Umkristallisation des Feststoffs aus 10 ml i-PrOH (die Suspension wurde nach dem langsamen Abkühlen noch 1 Std. im Kühlschrank gelagert), erhielt man 5,22 g (64%) **9b** als leuchtend gelbe Kristalle. Schmp. 131–132°. ¹H-NMR (CDCl₃): (E)-Isomer: 3,93 (s, 2 MeO); 4,25 (dt, ³J(H,F) = 13, CH₂O); 6,11 (tt, ²J(H,F) = 55, CHF₂); 6,78 (s, 2 arom. H); 7,54 (d, ³J = 14, CHNO₂); 7,93 (d, ³J = 14, CH=CHNO₂); (Z)-Isomer: 3,69 (s, 2 MeO); 4,10 (dt, ³J(H,F) = 13, CH₂O); 4,82 (d, ³J = 5, CHNO₂); 5,66 (d, ³J = 5, CH=CHNO₂); 6,04 (tt, ²J(H,F) = 55, CHF₂); 6,12 (s, 2 arom. H). EI-MS: 290 (15, [M+1]⁺), 289 (100, M⁺), 224 (23, [M–65]⁺), 177 (96, [M–112]⁺).

1,3-Dimethoxy-5-(2-nitroethenyl)-2-(2,2,2-trifluoroethoxy)benzen (**9c**). Analog zur Synthese von **9a** wurden 1,35 g (5,1 mmol) **8c** mit 3 ml MeNO₂ während 15 Min. zur Reaktion gebracht. Das Gemisch kühlte man ab, wobei die gesamte entstandene Suspension direkt aus 5 ml i-PrOH umkristallisiert wurde. Nach dem Trocknen erhielt man 1,08 g (69%) **9c** als gelbe Kristalle. Schmp. 157–158°. ¹H-NMR (CDCl₃): (E)-Isomer: 3,93 (s, 2 MeO); 4,43 (q, ³J(H,F) = 9, CH₂O); 6,78 (s, 2 arom. H); 7,55 (d, ³J = 14, CHNO₂); 7,95 (d, ³J = 14, CH=CHNO₂); (Z)-Isomer: 3,70 (s, 2 MeO); 4,29 (q, ³J(H,F) = 9, CH₂O); 4,82 (d, ³J = 5, CHNO₂); 5,64 (d, ³J = 5, CH=CHNO₂); 6,13 (s, 2 arom. H). EI-MS: 308 (12, [M+1]⁺), 307 (100, M⁺), 224 (21, [M–83]⁺), 177 (94, [M–130]⁺).

2-(3-Fluoropropoxy)-1,3-dimethoxy-5-(2-nitroethenyl)benzen (**9d**). Analog zur Synthese von **9a** wurden 4 g (16,5 mmol) **8d** mit 10 ml MeNO₂ während 25 Min. zur Reaktion gebracht. Nach der Aufarbeitung und Umkristallisation aus MeOH erhielt man 2,37 g (50%) **9d** als gelbe Kristalle. Schmp. 108–109°. ¹H-NMR (CDCl₃): 2,15 (dm, ³J(H,F) = 26, CH₂CH₂O); 3,91 (s, 2 MeO); 4,19 (t, CH₂O); 4,73 (dt, ²J(H,F) = 47, CH₂F); 6,77 (s, 2 arom. H); 7,55 (d, CHNO₂); 7,95 (d, CH=CHNO₂).

1,3-Dimethoxy-2-(2-methylpropoxy)-5-(2-nitroethenyl)benzen (**9e**). Analog zur Synthese von **9a** wurden 3,3 g (13,9 mmol) **8e** mit 8 ml MeNO₂ während 30 Min. zur Reaktion gebracht. Nach der Aufarbeitung und Umkristallisation aus 8 ml i-PrOH erhielt man 2,14 g (55%) **9e** als gelbe Kristalle. Schmp. 124–125°. ¹H-NMR (CDCl₃): 1,04 (d, Me₂CH); 2,08 (m, CH₂CH); 3,82 (d, CH₂O); 3,90 (s, 2 MeO); 6,77 (s, 2 arom. H); 7,55 (d, CHNO₂); 7,95 (d, CH=CHNO₂).

2-(2-Fluoroethoxy)-1,3-dimethoxy-5-(2-nitroprop-1-enyl)benzen (**11a**). Es wurden 5,3 g (23,2 mmol) **8a** in 8 ml EtNO₂ unter Erwärmen gelöst, mit 0,2 ml BuNH₂ und 0,2 ml AcOH versetzt und während 1 Std. unter Rückfluss gekocht. Danach wurde der Kühler durch eine Destillationsbrücke ersetzt und man erhitzte noch weitere 15 Min. Danach engte man das Gemisch ein, und den Rückstand kristallisierte man aus 10 ml i-PrOH um. Man erhielt 5,34 g (81%) **11a** als hellgelbe Kristalle. Schmp. 93–94°. ¹H-NMR (CDCl₃): 2,51 (s, MeC); 3,91 (s, 2 MeO); 4,33 (dt, ³J(H,F) = 29, CH₂O); 4,72 (dt, ²J(H,F) = 48, CH₂F); 6,68 (s, 2 arom. H); 8,05 (s, CH=C).

2-(2,2-Difluoroethoxy)-1,3-dimethoxy-5-(2-nitroprop-1-enyl)benzen (**11b**). Wie für **11a** beschrieben, wurden aus 7 g (28,4 mmol) **8b** (nach 50 Min. Reaktionszeit und Umkristallisation aus 10 ml) 5,50 g (64%) **11b** als gelbe Kristalle erhalten. Schmp. 87–88°. ¹H-NMR (CDCl₃): 2,50 (s, MeC); 3,91 (s, 2 MeO); 4,23 (dt, ³J(H,F) = 13, CH₂O); 6,12 (tt, ²J(H,F) = 55, CHF₂); 6,67 (s, 2 arom. H); 8,04 (s, CH=C).

1,3-Dimethoxy-5-(2-nitroprop-1-enyl)-2-(2,2,2-trifluoroethoxy)benzen (**11c**). Wie für **11a** beschrieben, wurden aus 1,30 g (4,92 mmol) **8c** (nach 25 Min. Reaktionszeit und Umkristallisation aus 5 ml i-PrOH) 1,0 g (63%) **11c** als hellgelbe Nadeln erhalten. Schmp. 110–111°. ¹H-NMR (CDCl₃): 2,50 (s, MeC); 3,91 (s, 2 MeO); 4,42 (q, ³J(H,F) = 9, CH₂O); 6,67 (s, 2 arom. H); 8,04 (s, CH=C).

2-(3-Fluoropropoxy)-1,3-dimethoxy-5-(2-nitroprop-1-enyl)benzen (**11d**). Wie für **11a** beschrieben, wurden aus 3,3 g (13,6 mmol) **8d** (nach 25 Min. Reaktionszeit wurde der Kühler entfernt und während 15 Min. das

Azeotrop abdestilliert; Umkristallisation aus 5 ml i-PrOH) 3,31 g (81%) **11d** als gelbe Kristalle erhalten. Schmp. 67–68°. ¹H-NMR (CDCl₃): 2,16 (*dm*, ³*J*(H,F) = 26, CH₂CH₂O); 2,51 (*s*, MeC); 3,89 (*s*, 2 MeO); 4,17 (*t*, CH₂O); 4,74 (*dt*, ²*J*(H,F) = 47, 2 H, FCH₂); 6,67 (*s*, 2 arom. H); 8,05 (*s*, CH=C).

1,3-Dimethoxy-2-(2-methylpropoxy)-5-(2-nitroprop-1-enyl)benzen (11e). Wie für **11a** beschrieben, wurden aus 3,3 g (13,9 mmol) **8e** (nach 60 Min. Reaktionszeit) 4,05 g (99%) **11e** als oranges Öl erhalten. Das Gemisch wurde in CH₂Cl₂ gelöst und mit H₂O 3mal gewaschen. Die org. Phase wurde einer Normalaufarbeitung unterzogen. ¹H-NMR (CDCl₃): 1,04 (*d*, Me₂CH); 2,08 (*m*, CHCH₂); 2,51 (*s*, MeCH); 3,81 (*d*, CH₂O); 3,88 (*s*, 2 MeO); 6,67 (*s*, 2 arom. H); 8,06 (*s*, CH=C).

1,3-Dimethoxy-5-(2-nitroprop-1-enyl)-2-propoxybenzen (11f). Wie für **11a** beschrieben, wurden aus 6,25 g (27,9 mmol) **8f** (nach 30 Min Reaktionszeit und Umkristallisation aus 10 ml i-PrOH) 4,70 g (60%) **11f** als gelbe Kristalle erhalten. Schmp. 59–60°. ¹H-NMR (CDCl₃): 1,04 (*t*, MeCH₂); 1,80 (*m*, MeCH₂); 2,51 (*s*, MeC); 3,89 (*s*, 2 MeO); 4,01 (*t*, CH₂O); 6,68 (*s*, 2 arom. H); 8,06 (*s*, CH=C).

1,3-Dimethoxy-5-(2-nitroprop-2-enyl)-2-(prop-1-enyloxy)benzen (11g). Wie für **11a** beschrieben, wurden aus 5,8 g (26,1 mmol) **8g** (nach 60 Min. Reaktionszeit und Umkristallisation aus 10 ml i-PrOH) 5,13 g (74%) **11g** als leuchtend gelbe Kristalle erhalten. Schmp. 66–67°. ¹H-NMR (CDCl₃): 2,50 (*s*, MeC); 3,90 (*s*, 2 MeO); 4,59 (*d*, CH₂O); 5,23 (*d*, 1 H, CH₂=C); 5,34 (*d*, 1 H, CH₂=C); 6,15 (*m*, CH₂=CH); 6,67 (*s*, 2 arom. H); 8,05 (*s*, CH=C).

1,3-Dimethoxy-2-(1-methylethoxy)-5-(2-nitroprop-1-enyl)benzen (11h). Wie für **11a** beschrieben, wurden aus 6 g (26,8 mmol) **8h** (nach 55 Min. Reaktionszeit und Umkristallisation aus 5 ml i-PrOH) 4,75 g (63%) **11h** als gelbe Kristalle erhalten. Schmp. 65–66°. ¹H-NMR (CDCl₃): 1,33 (*d*, Me₂CH); 2,51 (*s*, MeC); 3,88 (*s*, 2 MeO); 4,47 (*m*, CHO); 6,68 (*s*, 2 arom. H); 8,06 (*s*, CH=C).

1,3-Dimethoxy-2-(2-methylprop-2-enyloxy)-5-(2-nitroprop-2-enyl)benzen (11i). Wie für **11a** beschrieben, wurden aus 3,7 g (15,7 mmol) **8i** (nach 40 Min. Reaktionszeit und Umkristallisation aus 5 ml i-PrOH) 3,20 g (70%) **11i** als orange Kristalle erhalten. Schmp. 48–49°. ¹H-NMR (CDCl₃): 1,90 (*s*, MeC=); 2,51 (*s*, MeC); 3,89 (*s*, 2 MeO); 4,50 (*s*, CH₂O); 4,95 (*s*, 1 H, CH₂=C); 5,08 (*d*, 1 H, CH₂=C); 6,68 (*s*, 2 arom. H); 8,05 (*s*, CH=C).

2-[4-(2-Fluoroethoxy)-3,5-dimethoxyphenyl]ethylamin (10a). Zu einer eisgekühlten Suspension von 2,63 g LiAlH₄ in 70 ml trockenem THF wurden vorsichtig unter Ar 1,83 ml H₂SO₄ 95–97% zugetropft. 10 Min. später tropfte man unter ständiger Eiskühlung eine Lsg. von 4,2 g (15,5 mmol) **9a** in 60 ml THF zu. Nach beendeter Zugabe wurde das Eisbad entfernt und mittels Heissluftföhn so erwärmt, dass das Gemisch während 1–2 Min. gelinde siedete. Danach kühlte man wieder stark ab, versetzte vorsichtig mit 11 ml i-PrOH, gefolgt von 8 ml 2M NaOH. Durch die Zugabe von etwas THF wurde das Gemisch rührbar gehalten. Dann filtrierte man, spülte den Filterkuchen gut mit THF und engte das Filtrat völlig ein. Den leicht orange gefärbten Rückstand (2,4 g) löste man in 5 ml i-PrOH, neutralisierte mit 37% HCl und versetzte das Gemisch mit 100 ml trockenem Et₂O. Die Kristalle wurden abfiltriert, mit Et₂O gespült und getrocknet, woraus man 2,24 g (52%) **10a** als weisse Kristalle erhielt. Schmp. 152–153°. ¹H-NMR (D₂O): 2,84 (*t*, ArCH₂); 3,16 (*t*, CH₂NH₃⁺); 3,74 (*s*, 2 MeO); 4,11 (*dt*, ³*J*(H,F) = 32, CH₂O); 4,58 (*dt*, ²*J*(H,F) = 48, CH₂F); 6,58 (*s*, 2 arom. H).

2-[4-(2,2-Difluoroethoxy)-3,5-dimethoxyphenyl]ethylamin (10b). Wie für die Herstellung von **10a** beschrieben, wurden aus 4,1 g (14,2 mmol) **9b** nach dem Aufarbeiten 2,93 g farbloses Öl erhalten, welches langsam auskristallisierte. Den Rückstand löste man unter Erwärmen in 8 ml i-PrOH und neutralisierte wie beschrieben mit HCl. Um besser rühren zu können, wurde der Kristallbrei mit weiteren 15 ml i-PrOH versetzt, und nach beendetem Neutralisieren wie für **10a** beschrieben vorgegangen, woraus man 2,39 g (57%) **10b** als weisse Kristalle erhielt. Schmp. 166–167°. ¹H-NMR (D₂O): 2,85 (*t*, ArCH₂); 3,16 (*t*, CH₂NH₃⁺); 3,76 (*s*, 2 MeO); 4,10 (*dt*, ³*J*(H,F) = 15, CH₂O); 6,05 (*tt*, ²*J*(H,F) = 55, CHF₂); 6,59 (*s*, 2 arom. H).

2-[3,5-Dimethoxy-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)phenyl]ethylamin (10c). Wie für die Herstellung von **10a** beschrieben, wurden aus 1,05 g (3,42 mmol) **9c** 0,59 g (55%) **10c** als weisse Kristalle erhalten. Schmp. 183–184°. ¹H-NMR (D₂O): 2,86 (*t*, ArCH₂); 3,17 (*t*, CH₂NH₃⁺); 3,77 (*s*, 2 MeO); 4,37 (*q*, ³*J*(H,F) = 9, CH₂O); 6,60 (*s*, 2 arom. H).

2-[4-(3-Fluoropropoxy)-3,5-dimethoxyphenyl]ethylamin (10d). Wie für die Herstellung von **10a** beschrieben, wurden aus 2,35 g (8,24 mmol) **9d** 1,42 g (59%) **10d** als weisse Kristalle erhalten. Schmp. 149–150°. ¹H-NMR (D₂O): 1,99 (*dm*, ³*J*(H,F) = 27, CH₂CH₂O); 2,85 (*t*, ArCH₂); 3,16 (*t*, CH₂NH₃⁺); 3,76 (*s*, 2 MeO); 3,98 (*t*, CH₂O); 4,60 (*dt*, ²*J*(H,F) = 47, CH₂F); 6,59 (*s*, 2 arom. H).

2-[3,5-Dimethoxy-4-(2-methylpropoxy)phenyl]ethylamin (10e). Wie für die Herstellung von **10a** beschrieben, wurden aus 2,10 g (7,47 mmol) **9e** 1,18 g (55%) **10e** als weisse Kristalle erhalten. Schmp. 154–155°. ¹H-NMR (D₂O): 0,86 (*d*, Me₂CH); 1,88 (*m*, CH₂CH); 2,85 (*t*, ArCH₂); 3,17 (*t*, CH₂NH₃⁺); 3,63 (*d*, CH₂O); 3,75 (*s*, 2 MeO); 6,59 (*s*, 2 arom. H).

2-[4-(2-Fluoroethoxy)-3,5-dimethoxyphenyl]-1-methylethylamin (12a). Wie für die Herstellung von **10a** beschrieben, wurden aus 5,3 g (18,72 mmol) **11a** 4,01 g (73%) **12a** als weisse Kristalle erhalten. Schmp. 178–

180°. ¹H-NMR (D₂O): 1,19 (*d*, MeCH); 2,78 (*d*, ArCH₂); 3,53 (*m*, MeCH); 3,75 (*s*, 2 MeO); 4,12 (*dt*, ³J(H,F) = 32, CH₂O); 4,59 (*dt*, ²J(H,F) = 48, CH₂F); 6,56 (*s*, 2 arom. H).

2-[4-(2,2-Difluoroethoxy)-3,5-dimethoxyphenyl]-1-methylethylamin (**12b**). Wie für die Herstellung von **10b** beschrieben, wurden aus 5,45 g (17,97 mmol) **11b** 4,07 g (73%) **12b** als weisse Kristalle erhalten. Schmp. 171–172°. ¹H-NMR (D₂O): 1,19 (*d*, MeCH); 2,79 (*d*, ArCH₂); 3,53 (*m*, MeCH); 3,76 (*s*, 2 MeO); 4,10 (*dt*, ³J(H,F) = 15, CH₂O); 6,05 (*tt*, ²J(H,F) = 55, CHF₂); 6,56 (*s*, 2 arom. H).

2-[3,5-Dimethoxy-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)phenyl]-1-methylethylamin (**12c**). Wie für die Herstellung von **10b** beschrieben, wurden aus 1,0 g (3,11 mmol) **11c** 0,49 g (49%) **12c** als weisse Kristalle erhalten. Schmp. 168–169°. ¹H-NMR (D₂O): 1,19 (*d*, MeCH); 2,79 (*d*, ArCH₂); 3,53 (*m*, MeCH); 3,77 (*s*, 2 MeO); 4,37 (*q*, ³J(H,F) = 9, CH₂O); 6,57 (*s*, 2 arom. H).

2-[4-(3-Fluoropropoxy)-3,5-dimethoxyphenyl]-1-methylethylamin (**12d**). Wie für die Herstellung von **10a** beschrieben, wurden aus 3,30 g (11,0 mmol) **11d** 2,74 g (81%) **12d** als weisse Kristalle erhalten. Schmp. 175–176°. ¹H-NMR (D₂O): 1,20 (*d*, MeCH); 2,00 (*dm*, ³J(H,F) = 27, CH₂CH₂O); 2,79 (*d*, ArCH₂); 3,53 (*m*, MeCH); 3,76 (*s*, 2 MeO); 3,99 (*t*, CH₂O); 4,60 (*dt*, ²J(H,F) = 47, CH₂F); 6,57 (*s*, 2 arom. H).

2-[3,5-Dimethoxy-4-(2-methylpropoxy)phenyl]-1-methylethylamin (**12e**). Wie für die Herstellung von **10a** beschrieben, wurden aus 4,05 g (13,71 mmol) **11e** 2,50 g (60%) **12e** als weisse Kristalle erhalten. Schmp. 172–173°. ¹H-NMR (D₂O): 0,86 (*d*, Me₂CH); 1,20 (*d*, MeCH); 1,90 (*m*, Me₂CH); 2,79 (*d*, ArCH₂); 3,54 (*m*, MeCH); 3,65 (*d*, CH₂O); 3,76 (*s*, 2 MeO); 6,56 (*s*, 2 arom. H).

2-(3,5-Dimethoxy-4-propoxyphenyl)-1-methylethylamin (**12f**). Wie für die Herstellung von **10a** beschrieben, wurden aus 4,70 g (16,70 mmol) **11f** 3,27 g (68%) **12f** als weisse Kristalle erhalten. Schmp. 186–187°. ¹H-NMR (D₂O): 0,84 (*t*, MeCH₂); 1,19 (*d*, MeCH); 1,60 (*m*, MeCH₂); 2,78 (*d*, ArCH₂); 3,52 (*m*, MeCH); 3,74 (*s*, 2 MeO); 3,81 (*t*, CH₂O); 6,56 (*s*, 2 arom. H).

2-[3,5-Dimethoxy-4-(prop-2-enyloxy)phenyl]-1-methylethylamin (**12g**). Wie für die Herstellung von **10a** beschrieben, wurden aus 5,13 g (19,20 mmol) **11g** 3,44 g (62%) **12g** als weisse Kristalle erhalten. Schmp. 180–181°. ¹H-NMR (D₂O): 1,19 (*d*, MeCH); 2,78 (*d*, ArCH₂); 3,53 (*m*, MeCH); 3,75 (*s*, 2 MeO); 4,38 (*s*, CH₂O), 5,12–5,24 (*m*, H₂C=C); 6,55 (*s*, 2 arom. H).

2-[3,5-Dimethoxy-4-(1-methylethoxy)phenyl]-1-methylethylamin (**12h**). Wie für die Herstellung von **10a** beschrieben, wurden aus 4,70 g (16,71 mmol) **11h** 3,50 g (72%) **12h** als weisse Kristalle mit einem Schmp. von 160–161° erhalten, wobei die Fällung des Salzes anders erfolgte: Als nach der Neutralisation 150 ml trockener Et₂O zugegeben wurde, fiel auch nach längerem Rühren nichts aus. Folglich wurde die klare Lsg. eingeengt und der Rückstand 2mal mit 30 ml AcOEt miteingedampft. Dann versetzte man den Rückstand mit 50 ml AcOEt und kühlte langsam unter starkem Rühren ab. Kurze Zeit später entstand eine weisse Emulsion. 1 Std. später filtrierte man ab, spülte mit wenig eiskaltem AcOEt und trocknete schliesslich das Endprodukt. ¹H-NMR (D₂O): 1,12 (*d*, Me₂CH); 1,20 (*d*, MeCH); 2,78 (*d*, ArCH₂); 3,53 (*m*, MeCH); 3,73 (*s*, 2 MeO); 4,31 (*m*, CHO); 6,55 (*m*, 2 arom. H).

2-[3,5-Dimethoxy-4-(2-methylprop-2-enyloxy)phenyl]-1-methylethylamin (**12i**). Wie für die Herstellung von **10a** beschrieben, wurden aus 3,20 g (10,91 mmol) **11i** 2,08 g (63%) **12i** als weisse Kristalle erhalten. Schmp. 159–160°. ¹H-NMR (D₂O): 1,19 (*d*, MeCH); 1,73 (*s*, MeC=); 2,78 (*d*, ArCH₂); 3,52 (*m*, MeCH); 3,74 (*s*, 2 MeO); 4,30 (*s*, CH₂O); 4,88 (*m*, CH₂=C); 6,55 (*s*, 2 arom. H).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] A. Heffter, *Chem. Ber.* **1896**, 29, 216.
- [2] E. Späth, *Monatsh. Chem.* **1919**, 40, 129.
- [3] a) A. T. Shulgin, *J. Med. Chem.* **1968**, 11, 186; b) A. T. Shulgin, M. F. Carter, *Pharmacol. Commun.* **1975**, 1, 93; c) A. T. Shulgin, *J. Med. Chem.* **1975**, 18, 1201; d) D. E. Nichols, A. T. Shulgin, D. C. Dyer, *Life Sci.* **1977**, 21, 569; e) R. A. Glennon, R. Young, F. Benington, R. D. Morin, *J. Med. Chem.* **1982**, 25, 1163; f) R. A. Oberlender, P. J. Kothari, D. E. Nichols, J. E. Zabik, *J. Med. Chem.* **1984**, 27, 788; g) R. A. Glennon, J. D. McKenny, R. A. Lyon, M. Titeler, *J. Med. Chem.* **1986**, 29, 194; h) M. R. Seggel, M. Y. Yousif, R. A. Lyon, M. Titeler, B. L. Roth, E. A. Suba, R. A. Glennon, *J. Med. Chem.* **1990**, 33, 1032.
- [4] A. T. Shulgin, *Experientia* **1964**, 20, 366.
- [5] D. E. Nichols, *Pharmacol., Biochem. Behav.* **1986**, 24, 335.
- [6] A. T. Shulgin, *Experientia* **1963**, 19, 127.
- [7] R. T. Standridge, H. G. Howell, H. A. Tilson, J. H. Chamberlain, H. M. Holava, J. A. Gylys, R. A. Partyka, A. T. Shulgin, *J. Med. Chem.* **1980**, 23, 154–162.

- [8] a) D. E. Nichols, D. C. Dyer, *J. Med. Chem.* **1977**, *201*, 299; b) A. T. Shulgin, A. Shulgin, 'PiHKAL – A Chemical Love Story', Transform Press, Berkeley, CA, 1995; c) P. Jacob III, A. T. Shulgin, *J. Med. Chem.* **1981**, *24*, 1348; d) P. Jacob III, A. T. Shulgin, *J. Med. Chem.* **1984**, *27*, 881.
- [9] M. E. Trulson, T. Crisp, L. J. Henderson, *Eur. J. Pharmacol.* **1983**, *96*, 151.
- [10] R. A. Glennon, R. Raghupathi, P. Bartyzel, M. Teitler, S. Leonhardt, *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 734.
- [11] A. P. Monte, S. R. Waldman, D. Marona-Lewicka, D. B. Wainscott, D. L. Nelson, E. Sanders-Bush, D. E. Nichols, *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 2997.
- [12] P. Martin, *Helv. Chim. Acta* **1989**, *72*, 1554.
- [13] D. Trachsel, N. Richard, 'Psychedelische Chemie', Nachtschatten Verlag, Solothurn, 2001.

Eingegangen am 21. Juni, 2002