

177. Über einige neuartige, blutdruckwirksame Verbindungen mit Catecholamin-ähnlicher Struktur

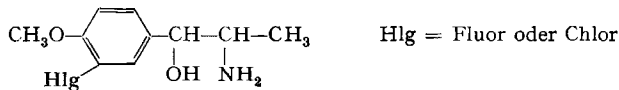
von H. U. Daeniker¹⁾

(13. V. 66)

In Fortsetzung von Arbeiten über Analoge von α -Methyl-DOPA, die zu Stoffen mit einer starken und langdauernden Blutdrucksenkung führten [1], haben wir uns für die entsprechenden decarboxylierten Abkömmlinge interessiert. Dabei sind wir auf eine Gruppe von Verbindungen gestossen, die sich *peroral* durch eine langdauernde blutdrucksteigernde Wirkung, die nicht mit einer Tachykardie einhergeht, auszeichnet. Die an verschiedenen Labortieren erhobenen Befunde konnten auch am Menschen bestätigt werden.

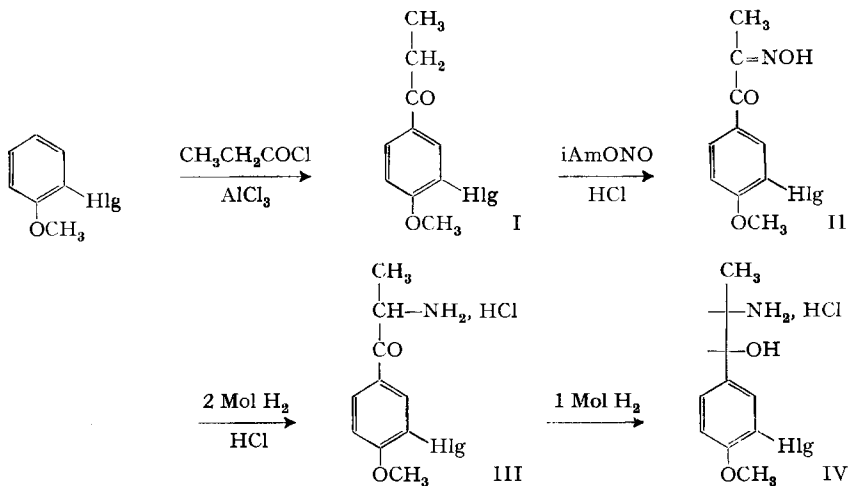
Die vorliegende Mitteilung wird einige Aspekte der Chemie dieser Verbindungen behandeln. Wir beschränken uns dabei auf die interessantesten Vertreter, die auch in stereochemischer Hinsicht genau untersucht wurden, und verweisen für die vielen Analoge und Derivate auf entsprechende Patentschriften der CIBA AG [2], in denen auch mehrere, hier nicht näher behandelte Herstellungsverfahren beschrieben sind.

Bei den hier zu diskutierenden Verbindungen handelt es sich um 1-(3-Halogeno-4-methoxy-phenyl)-1-hydroxy-2-amino-propane der folgenden Grundstruktur:



Die Molekel enthält 2 Asymmetriezentren, es sind also 2 Racematpaare (*erythro* und *threo*) möglich.

Schema 1



¹⁾ Gegenwärtige Adresse: GIVAUDAN CORP., Clifton, N. J., USA.

1. *Synthesen.* Die Herstellung dieser Verbindungen erfolgte hauptsächlich gemäss dem allgemeinen Schema 1.

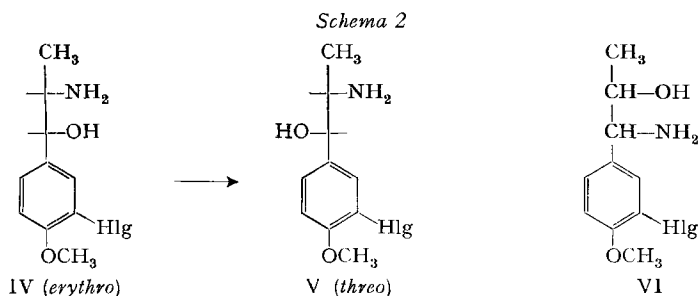
Ausgehend von *o*-Halogenanisol gelangte man nach FRIEDEL-CRAFTS zu 3-Halogeno-4-methoxy-propiofenon (I). Die Orientierung des neuen Substituenten gemäss Formel I steht auf Grund vieler Literaturangaben [3] fest. Der weitere Aufbau der Molekel erfolgte nach der eleganten Methode von HARTUNG [4]. I liess sich mit Isoamylnitrit in Anwesenheit von Salzsäure zu II nitrosieren. Die nachfolgende Hydrierung zu IV führte man vorteilhafterweise in zwei Stufen unter Isolierung von III als Zwischenprodukt aus. Die Gesamtausbeute über alle Stufen betrug 55–60%.

Bei der Hydrierung von III zu IV erhielt man nur eines der beiden möglichen Isomeren, und zwar – wie weiter unten bewiesen wird – die *erythro*-Form. Die hohe Stereospezifität dieser Reaktion scheint uns bemerkenswert.

Ein weiterer Weg zur Herstellung von IV und seinen Derivaten benutzte α -Brom-3-halogeno-4-methoxy-propiofenon, das sich leicht aus I durch Umsatz mit Brom in Eisessig herstellen liess, als Ausgangsbasis. Durch Umsatz mit sekundären Aminen (incl. Phtalimid-Kalium und Benzylalkyl-aminen) erhielt man Verbindungen vom Typ III mit substituierter Aminogruppe. Durch Reduktion der Ketogruppe (katalytisch oder mit Natriumborhydrid) und gegebenenfalls hydrolytischer oder hydrogenolytischer Spaltung gelangte man in guten Ausbeuten zu den gewünschten Verbindungen. Die Reduktion der Ketogruppe führte auch hier in jedem Falle ausschliesslich zu Verbindungen mit der *erythro*-Konfiguration. Für experimentelle Details verweisen wir auf [2].

2. *Isomerisierungen.* Behandelte man Verbindungen IV während längerer Zeit mit starken Säuren, so erhielt man ein Gemisch, aus dem sich eine zu IV isomere Verbindung, V, in 20- bis 25-proz. Ausbeute isolieren liess. In besserer Ausbeute und mit wesentlich kürzerer Reaktionszeit liess sich V aus den *N*-Acetylverbindungen herstellen. Im Falle von Hlg = Fluor gelang die Überführung von IV zu V in über 60% Ausbeute auch durch Behandlung von IV mit Thionylchlorid und Aufarbeiten in Gegenwart von wässriger Natronlauge.

Verbindung V ist, wie noch zu beweisen ist, das *threo*-1-(3-Halogeno-4-methoxyphenyl)-1-hydroxy-2-amino-propan, d. h. ein Stereoisomeres zu IV. Die Formeln finden sich in Schema 2.



Bevor die Konfigurationszuteilung für IV und V erfolgen kann, muss aber noch bewiesen werden, dass bei der sauren Isomerisierung von IV nicht etwa eines der beiden Stereoisomeren entsprechend Formel VI entsteht. Dies ist *a priori* keineswegs auszuschliessen, denn eine Bildung von VI aus IV *via* ein intermediäres Aziridin wäre absolut denkbar.

Aus zwei Gründen muss dem Isomerisierungsprodukt aus IV die Formel V (und nicht VI) zukommen: 1. Dessen Hydrochlorid nimmt in Gegenwart von Palladium-

kohle keinen Wasserstoff auf, während Benzylamine vom Typ VI leicht hydrogenolytisch gespalten werden. 2. Auf Grund der pK -Werte der Verbindungen IV und V im Vergleich zu denjenigen von β -Phenyläthyl- und α -Phenyläthyl-amin (siehe Tabelle 1) darf angenommen werden, dass auch V ein β -Phenyläthyl-amin ist.

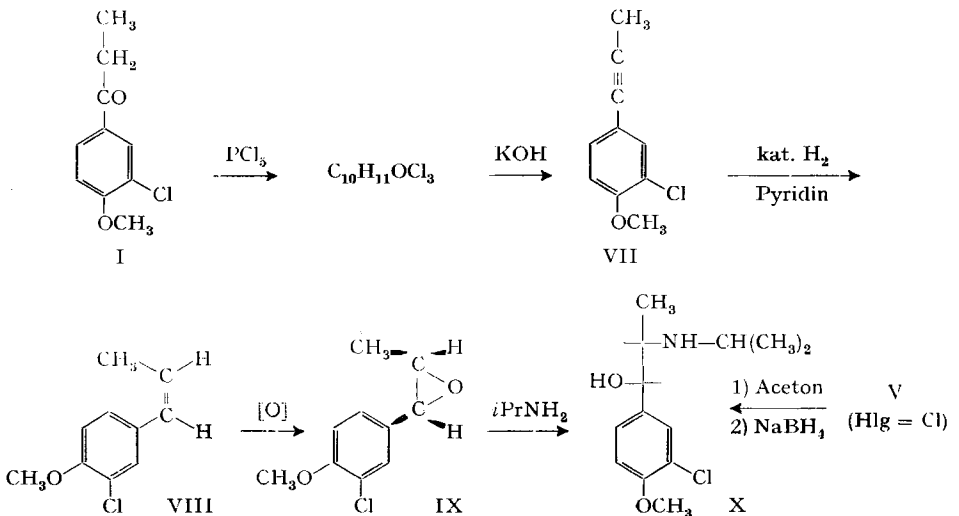
Tabelle 1. pK_B -Werte (in Wasser) der Verbindungen IV und ihrer Isomerisierungsprodukte, im Vergleich zu α - und zu β -Phenyläthyl-amin

Verbindung	pK_B	Differenzen
β -Phenyläthyl-amin	4,28	} $\Delta pK_B = +0,51$
α -Phenyläthyl-amin	4,79	
IV Hlg = Chlor	5,12	} $\Delta pK_B = -0,07$
V Hlg = Chlor	5,05	
IV Hlg = Fluor	5,12	} $\Delta pK_B = -0,27$
V Hlg = Fluor	4,85	

α -Phenyläthyl-amin ist um eine halbe pK -Einheit schwächer basisch als β -Phenyläthyl-amin. Für IV steht die β -Phenyläthyl-amin-Struktur fest; sein saures Isomerisierungsprodukt müsste, sofern eine Umwandlung in ein α -Phenyläthyl-amin stattgefunden hätte, eine Abschwächung der Basenstärke zeigen. Wie aus Tabelle 1 ersichtlich, ist dies jedoch nicht der Fall, die sauren Isomerisierungsprodukte (V) sind sogar etwas stärker basisch als Verbindungen IV²⁾.

3. Konfigurationszuordnungen für IV und V. Auf Grund neuerer Arbeiten von CORRODI *et al.* [5] konnte erwartet werden, dass den Verbindungen IV die *erythro*-Konfiguration zukomme. Unsere damit übereinstimmende Konfigurationszuordnung erfolgte auf Grund einer eindeutigen, stereospezifischen Synthese von *threo*-1-(3-Chlor-4-methoxy-phenyl)-1-hydroxy-2-isopropylamino-propan und dessen Verknüp-

Schema 3



²⁾ Eine auf andere Weise hergestellte Verbindung der Struktur VI (Hlg = Chlor) erwies sich tatsächlich als weniger basisch als das entsprechende IV ($pK_B = 5,66$; vgl. mit IV: $\Delta pK_B = +0,54$).

fung mit Verbindungen V, gemäss Schema 3 (und damit auch mit IV, gemäss Schema 2).

Umsatz von I mit Phosphorpentachlorid lieferte in 76% Ausbeute ein konstant siedendes Öl, dem gemäss Mikroanalyse die erwartete Formel $C_{10}H_{11}OCl_3$ zukam, das sich im Gaschromatogramm jedoch als Gemisch von 3 Hauptkomponenten (zu 40,7, 29,5 und 21,8%) zu erkennen gab. Die Behandlung dieses Gemisches mit Kaliumhydroxid in Isopropanol lieferte in schlechter Ausbeute das Acetylderivat VII, das durch Destillation bis zu einem Gehalt der Hauptkomponente von 83% (Gaschromatogramm) gereinigt werden konnte und dessen Struktur auf Grund der IR.- und Protonenresonanz-Spektren eindeutig feststeht. Durch katalytische Reduktion in Pyridin mit Palladium auf Calciumcarbonat erhielt man das *cis*-Olefin VIII, das mit *m*-Chlorperbenzoesäure in Methylchlorid zum Epoxid IX umgesetzt wurde. Das entstandene ölige Rohprodukt wurde sorgfältig gereinigt und war darauf zu 95% rein (Gaschromatogramm). Gemäss Herstellungsweg muss IX ein *cis*-Epoxid sein; einen zusätzlichen Beweis für die *cis*oide Struktur lieferte das Protonenresonanzspektrum: nach Literatur [6] beträgt die Kopplungskonstante der beiden α -Wasserstoffe bei *cis*-Epoxiden $J_{H,H} = 4$ Hz, bei *trans*-Epoxiden $J_{H,H} = 2,5$ Hz. Für IX wurde eine Kopplungskonstante von $J_{H,H} = 4$ Hz gefunden³⁾.

Der Umsatz von IX mit Isopropylamin ergab eine Verbindung X, die in jeder Hinsicht identisch war mit dem Produkt, erhalten aus V durch Umsatz mit Aceton (zur SCHIFF'schen Base) und nachfolgender Behandlung mit Natriumborhydrid. Da V, wie oben bewiesen wurde, ein β -Phenyläthyl-amin-Derivat ist, steht fest, dass der Umsatz des Epoxides IX mit Isopropylamin ebenfalls zu einer Verbindung dieser Struktur und nicht zu einem α -Phenyläthyl-amin-Derivat geführt hat. Es ist bekannt, dass man aus *cis*-Epoxiden mit Aminen die *threo*-Aminoalkohole erhält [7]. Verbindung X ist deshalb *threo*-1-(3-Chlor-4-methoxy-phenyl)-1-hydroxy-2-isopropyl-amino-propan, womit auch für alle Verbindungen V die *threo*-Konfiguration feststeht und sich damit für die Verbindungen IV die *erythro*-Konfiguration ergibt.

4. *Auftrennung von IV (Hlg = Fluor) in die optischen Antipoden und absolute Konfiguration.* Die eingangs erwähnte biologische Wirksamkeit, die vor allem den Vertretern der *erythro*-Reihe anhaftet, hat uns dazu bewogen, eine dieser Verbindungen in ihre optischen Antipoden aufzutrennen und die absolute Konfiguration durch Vergleich mit einer Verbindung bekannter absoluter Konfiguration festzulegen.

Die Racematspaltung von *erythro*-1-(3-Fluor-4-methoxy-phenyl)-1-hydroxy-2-amino-propan (IV) gelang in Form der Salze mit optisch aktiven Weinsäuren. Mit *D*-(+)-Weinsäure erhielt man dabei ein rechtsdrehendes IV, mit *L*-(-)-Weinsäure die linksdrehende Form. Die Antipoden zeigen als Hydrochloride eine spezifische Drehung von $[\alpha]_D^{20} = +$ resp. -33° ($c = 2\%$ in Wasser).

Der Hauptteil der anfangs erwähnten biologischen Wirksamkeit findet sich im linksdrehenden IV. Es war deshalb von Interesse, dieses Isomere stereochemisch mit einer Verbindung bekannter absoluter Konfiguration zu verknüpfen. Die Rotationsdispersionskurve des linksdrehenden IV (Hlg = Fluor) war praktisch identisch mit derjenigen des natürlichen (-)-Ephedrins. Man darf deshalb schliessen, dass die beiden Verbindungen dieselbe absolute Konfiguration besitzen. Diese ist für (-)-Ephedrin bekannt [8], so dass damit die Stereochemie unserer neuen Serie von wirksamen Verbindungen in jeder Beziehung abgeklärt ist.

Herrn P.-D. Dr. H. BRUNNER von unserer biologischen Abteilung verdanken wir die Angaben über die Wirksamkeiten unserer Verbindungen.

³⁾ Herrn Dr. ZÜRCHER von unserer physikalischen Abteilung sei auch an dieser Stelle für die Interpretation der Protonenresonanzspektren gedankt.

Experimenteller Teil⁴⁾

3-Fluor-4-methoxy-propiofenon (I, Hlg = F): In einen 6-l-Kolben mit Rührer, Thermometer, Tropftrichter (1 l) und Rückflusskühler mit Chlorcalciumrohr bringt man 1 l Nitrobenzol und darauf unter Rühren und Kühlen mit einem Eisbad vorsichtig 600 g wasserfreies Aluminiumchlorid. Bei Raumtemperatur und unter gelegentlichem Kühlen mit kaltem Wasser tropft man sodann aus dem Tropftrichter innert 2 Std. unter Rühren ein Gemisch von 504 g *o*-Fluoranisol und 400 g Propionsäurechlorid zu. Die erhaltene dunkle Lösung lässt man über Nacht bei Raumtemperatur stehen. Darauf kühlt man sie mit einer Eis-Kochsalzmischung ab und zersetzt das Reaktionsgemisch durch vorsichtigen Zusatz von 1 kg Eis (innert 1 Std.), gefolgt von 1 l konz. Salzsäure, 2,5 l Wasser und 500 ml Chloroform. Im Scheidetrichter wird hierauf die untere, organische Schicht abgetrennt und einmal mit 750 ml Wasser gewaschen, während die wässrigen Schichten einmal mit 250 ml Chloroform nachgewaschen werden. Die vereinigten organischen Auszüge werden über 200 g wasserfreiem Calciumchlorid getrocknet. Darauf destilliert man im Vakuum zuerst das Chloroform und dann das Nitrobenzol über eine Kolonne ab⁵⁾. Den noch heissen Destillationsrückstand versetzt man mit 1,5 l Isopropanol, kocht die erhaltene Lösung kurz mit etwas Norit und nutscht durch Cellite ab. Nach Stehenlassen über Nacht bei -6° wird das ausgefallene Produkt abgenutscht und mit 400 ml Petroläther ($50-70^{\circ}$) gewaschen. Nach dem Trocknen ergeben sich 645,5 g I als farblose Kristalle von Smp. $83-85^{\circ}$. Das IR.-Spektrum in Methylenchlorid zeigt die CO-Bande bei $5,94 \mu$.

$C_{10}H_{11}FO_2$ Ber. C 65,92 H 6,09% Gef. C 65,81 H 6,11%

3-Chlor-4-methoxy-propiofenon (I, Hlg = Cl): Hergestellt wie das Fluoranalogue, mit dem Unterschied, dass hier das Nitrobenzol nach Zersetzung des Reaktionsgemisches mit Wasserdampf abgetrieben wurde, wobei das Produkt nach dem Abkühlen im Destillationsrückstand kristallisierte, darauf abgenutscht und aus Isopropanol umgelöst wurde. Smp. $88-90^{\circ}$, Ausbeute 90%. Das IR.-Spektrum in Methylenchlorid zeigt die CO-Bande bei $5,94 \mu$.

$C_{10}H_{11}O_2Cl$ Ber. C 60,46 H 5,58% Gef. C 60,65 H 5,86%

α -Hydroxyimino-3-fluor-4-methoxy-propiofenon (II, Hlg = F): In einen 2-l-Kolben mit Rührer, Thermometer, Gaseinleitungsrohr und Tropftrichter mit Chlorcalciumrohr und Gasfalle legt man 1 l abs. Tetrahydrofuran und 400 g I (Hlg = F) vor. Unter Rühren und gelegentlichem Kühlen (Temp. 30°) leitet man Chlorwasserstoff ein (ca. 4 Blasen pro s) und tropft gleichzeitig innerhalb 2 Std. 300 g Isoamylnitrit zu. Nach beendetem Zutropfen wird während weiteren 2 Std. Chlorwasserstoff eingeleitet. Die ursprüngliche Kristallsuspension wird dabei allmählich zu einer fast klaren rötlichen Lösung. Man lässt über Nacht bei Raumtemperatur stehen und dampft sodann im Vakuum zur Trockne ein. Den kristallinen Rückstand löst man aus 1,5 l Isopropanol um und erhält 340 g schwach gelbliche Kristalle vom Smp. $138-139^{\circ}$. Aus der eingengten Mutterlauge ergibt sich eine zweite Charge von 47 g, Smp. $135-136^{\circ}$. Beide Chargen sind für die nächste Stufe gleicherweise geeignet. Ausbeute: 83,5%. Das IR.-Spektrum in Methylenchlorid zeigt Banden bei $2,81 \mu$ (OH) und $6,01 \mu$ (CO).

$C_{10}H_{10}O_2NF$ Ber. C 56,87 H 4,77% Gef. C 57,21 H 4,60%

α -Hydroximino-3-chlor-4-methoxy-propiofenon (II, Hlg = Cl): Hergestellt wie das Fluoranalogue, umgelöst aus Alkohol, Smp. $158-159^{\circ}$, Ausbeute: 84%.

$C_{10}H_{10}O_2NCl$ Ber. C 52,76 H 4,43% Gef. C 53,0 H 4,4%

α -Amino-3-fluor-4-methoxy-propiofenon-hydrochlorid (III, Hlg = F): In eine 8-l-Hydricente legt man ein Gemisch von 432 g II (Hlg = F), 20 g 10-proz. Palladiumkohle und 5 l Methanol, das

⁴⁾ Alle Smp. sind unkorrt.

⁵⁾ Ich danke Herrn P. SALADIN für seine fleissige und initiative Mithilfe. – Die Elementaranalysen verdanken wir unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung Dr. W. PADOWETZ), die Gas- und Dünnschichtchromatogramme unserem Chromatographielaboratorium (Leitung Herrn E. VON ARX), die Spektren unserer physikalischen Abteilung (Dr. E. GANZ) und die pK-Bestimmungen Herrn Dr. H. MAJER.

⁶⁾ Das Endprodukt ist Wasserdampf-flüchtig.

ca. 3 Äquivalente (6 Mol.) Chlorwasserstoff enthält, vor und schüttelt in einer Wasserstoffatmosphäre bis zur Sättigung. Unter starker Selbsterwärmung (Temp. bis 52°) werden etwas weniger als 2 Mol.-Äqu. Wasserstoff aufgenommen. Man nutschts ab und verdampft das Filtrat zur Trockne, zuletzt im Vakuum bei 60–70°. Den kristallinen Rückstand löst man aus 2,15 l Methanol um und erhält 243 g III als farblose Kristalle, Zers. um 230°. Aus der eingengten Mutterlauge ergibt sich eine zweite Charge von 157 g, vom gleichen Zersetzungspunkt. Ausbeute: 83,5%.

$C_{10}H_{13}O_2FCl$ Ber. C 51,40 H 5,61 Cl' 15,17% Gef. C 51,55 H 5,75 Cl' 15,22%

α -Amino-3-chlor-4-methoxy-propio-phenon-hydrochlorid (III, Hlg = Cl): Hergestellt wie das Fluoranalogue, umgelöst aus Methanol, Smp. um 240° (Zers.), Ausbeute 84%.

$C_{10}H_{13}O_2NCl$ Ber. Cl' 14,17% Gef. Cl' 14,19%

Erythro-1-(3-fluor-4-methoxy-phenyl)-1-hydroxy-2-amino-propan (IV, Hlg = F): In eine 5-l-Hydrierente bringt man ein Gemisch von 212,4 g III (Hlg = F), 20 g 10-proz. Palladiumkohle und 3 l Methanol und schüttelt in einer Wasserstoffatmosphäre bei 50°. Nach 3 Std. sind 1 Mol.-Äqu. Wasserstoff aufgenommen, und die Hydrierung wird unterbrochen. Man filtriert und dampft das Filtrat zur Trockne ein. Den farblos-kristallinen Rückstand löst man in 1,5 l Wasser und setzt 200 ml 50-proz. wäss. Kalilauge zu. Dabei ist ein schwacher Ammoniakgeruch bemerkbar, vermutlich das Resultat einer Nebenreaktion. Man lässt einige Zeit bei 0° stehen, nutschts die ausgefallenen Kristalle ab und wäscht mit 1 l Wasser nach. Das scharf abg-saugte Produkt (Smp. 145–147°) wird aus 1,15 l Isopropanol umgelöst: 164,2 g (90,5%) farblose Kristalle vom Smp. 147–149°. Das Produkt erwies sich im Dünnschichtchromatogramm als einheitlich. Sein IR.-Spektrum in Nujol zeigte eine komplexe 3 μ -Region mit Banden bei 2,96, 3,03 und 3,6 μ .

$C_{10}H_{14}O_2NF$ Ber. C 60,29 H 7,08% Gef. C 60,91 H 7,23%

Das auf übliche Weise hergestellte *Monohydrochlorid*, aus abs. Alkohol umgelöst, schmolz unter Zersetzung um 200°. Es erwies sich im Dünnschichtchromatogramm als einheitlich. UV.-Spektrum (in Wasser): Maxima bei 222 nm ($\epsilon = 5500$) und 270 nm ($\epsilon = 850$).

$C_{10}H_{15}O_2NFCl$ Ber. C 50,96 H 6,42 N 5,94% Ber. C 50,93 H 6,47 N 5,90%

Erythro-1-(3-chlor-4-methoxy-phenyl)-1-hydroxy-2-amino-propan (IV, Hlg = Cl): Hergestellt wie das Fluoranalogue. Aus Isopropanol Kristalle vom Smp. 148–149°; gemäss Dünnschichtchromatogramm einheitlich. Ausbeute: 65%.

$C_{10}H_{14}O_2NCl$ Ber. C 55,69 H 6,54 Cl 16,44% Gef. C 55,60 H 6,49 Cl 16,31%

Das entsprechende *Hydrochlorid* schmilzt nach Umlösen aus Isopropanol/Äther bei 212–214° (Zers.).

$C_{10}H_{15}O_2NCl_2$ Ber. C 47,64 H 6,00% Gef. C 47,52 H 5,94%

Threo-1-(3-fluor-4-methoxy-phenyl)-1-hydroxy-2-amino-propan (V, Hlg = F). – a) *Durch saure Isomerisierung von IV*: Man kocht eine Lösung von IV (Hlg = F) in 300 ml eines Gemisches von Wasser-Eisessig-konz. Salzsäure 1:1:1 während 20 Std. unter Rückfluss, dampft darauf zur Trockne ein, verteilt den Rückstand 2stufig zwischen Wasser und Chloroform und dampft die wässrige Schicht im Vakuum ab. Den farblosen kristallinen Rückstand löst man mehrmals aus abs. Alkohol um und erhält schliesslich 5,4 g *V-Hydrochlorid*, Smp. 215–216°. Die Substanz ist gemäss Dünnschichtchromatogramm einheitlich, unterscheidet sich dabei aber signifikant vom entsprechenden IV.

$C_{10}H_{15}O_2NFCl$ Ber. C 50,96 H 6,42 Cl' 15,04% Gef. C 50,41 H 6,71 Cl' 14,72%

Die entsprechende *Base*, hergestellt durch Lösen des Hydrochlorids in Wasser und Zusatz von Kaliumcarbonat-Lösung, schmilzt roh bei 127–128°, Smp. nach Umlösen aus Isopropanol unverändert; Misch-Smp. IV (Hlg = F) mit starker Depression. Die beiden IR.-Spektren sind eindeutig voneinander verschieden.

$C_{10}H_{14}O_2NF$ Ber. C 60,29 H 7,08% Gef. C 60,48 H 7,22%

b) *Via N-Acetyl-IV*: Man löst IV (Hlg = F) in einem Gemisch von Acetanhydrid und abs. Pyridin 3:1, lässt 4 Std. bei Raumtemperatur stehen und dampft zur Trockne ein. Zum Rückstand gibt man Methanol und verd. Natronlauge, lässt 3 Std. stehen, dampft im Vakuum ein und verteilt den Rückstand zwischen Wasser und Chloroform. Aus dem Chloroform erhält man durch

Eindampfen *erythro*-1-(3-Fluor-4-methoxy-phenyl)-1-hydroxy-2-acetylamino-propan, das nach Umlösen aus Isopropanol bei 132° schmilzt⁷⁾.

$C_{12}H_{16}O_3NF$ Ber. C 59,74 H 6,68% Gef. C 60,04 H 6,78%

11,2 g dieser Verbindung kocht man 3,5 Std. in 50 ml Wasser-Eisessig-konz. Salzsäure 1:1:1 unter Rückfluss und arbeitet wie unter a) auf: 3,6 g farblose Kristalle vom Smp. 211–213° (Zers.), identisch mit dem nach a) erhaltenen Material.

c) *Aus IV mit Thionylchlorid*: Man kocht ein Gemisch von 50 g IV (Hlg = F) und 200 ml Thionylchlorid 4 Std. unter Rückfluss, dampft darauf im Vakuum ab und wiederholt das Eindampfen nach Zusatz von 100 ml abs. Toluol. Zum Rückstand gibt man 100 ml Wasser und 10-proz. wäss. Natriumhydrogencarbonatlösung, bis das pH ca. 8 beträgt, wäscht zweimal mit Chloroform und stellt darauf die wässrige Lösung mit Natronlauge auf pH 10. Das bei 0° auskristallisierende Material wird abgenutscht, gut mit Wasser gewaschen und getrocknet: 32 g V (Hlg = F), Smp. 128–129°, in jeder Beziehung identisch mit der nach a) erhaltenen Base.

Threo-1-(3-Chlor-4-methoxy-phenyl)-1-hydroxy-2-amino-propan (V, Hlg = Cl): Man lässt eine Lösung von 30 g IV (Hlg = Cl) in einem Gemisch von 100 ml abs. Pyridin und 200 ml Acetanhydrid 6 Std. stehen und dampft darauf im Vakuum ab. Den Rückstand löst man in 200 ml Methanol, gibt 50 ml 2N Natronlauge zu und lässt noch 6 Std. bei Raumtemperatur stehen. Darauf wird im Vakuum auf ein kleines Volumen eingedampft. Den Rückstand verteilt man zweistufig zwischen Chloroform und Wasser, trocknet die Chloroformschichten und dampft sie ein. Den kristallinen Rückstand löst man aus Isopropanol um und erhält 26,6 g *erythro*-1-(3-Chlor-4-methoxy-phenyl)-1-hydroxy-2-acetylamino-propan vom Smp. 140–142°⁷⁾.

$C_{12}H_{16}O_3NCl$ Ber. C 55,92 H 6,26% Gef. C 55,98 H 6,15%

24 g dieser Verbindung kocht man 6 Std. unter Rückfluss in 300 ml Wasser-Eisessig-konz. Salzsäure 1:1:1. Darauf wird im Vakuum abgedampft. Den Rückstand kocht man mit 400 ml Acetonitril, filtriert von wenig Ungelöstem ab, engt das Filtrat auf 100 ml ein und lässt nach Zusatz von 2 ml Wasser bei 0° stehen. Die ausgefallenen Kristalle (8,6 g) löst man in 50 ml Wasser, setzt Pottaschelösung zu, extrahiert mit Chloroform und dampft dieses nach dem Trocknen ein. Durch Umlösen aus Isopropanol erhält man 7,2 g einheitliche Verbindung vom Smp. 118–119°, nach Misch-Smp., Dünnschichtchromatogramm und IR-Spektren eindeutig verschieden vom entsprechenden IV.

$C_{10}H_{14}O_2NCl$ Ber. C 55,69 H 6,54% Gef. C 55,68 H 6,76%

Das entsprechende *Hydrochlorid* ist hygroskopisch und schmilzt unscharf ab 150° (aus Isopropanol-Äther); es enthält ca. $\frac{1}{2}$ Mol. Wasser.

$C_{10}H_{15}Cl_2NO_2 + \frac{1}{2}H_2O$ Ber. C 45,99 H 6,18 Cl' 13,58% Gef. C 45,96 H 6,15 Cl' 13,89%

1-(3-Chlor-4-methoxy-phenyl)-propan (VII): Man versetzt 100 g 3-Chlor-4-methoxy-propionphenon (I) mit 150 g Phosphorpentachlorid und heizt vorsichtig auf, wobei bei 110° unter starkem Sieden eine klare Lösung erhalten wird. Man belässt 20 Std. im Ölbad von 160°, kühlt darauf ab, setzt vorsichtig 75 ml Aceton zu und dampft im Vakuum zur Trockne ein. Den Rückstand löst man in 350 ml Chloroform, wäscht einmal mit Wasser und einmal mit 10-proz. wäss. Natriumhydrogencarbonatlösung und dampft die getrockneten organischen Schichten darauf ein. Der dunkle Rückstand wird im Hochvakuum destilliert: 97,6 g farbloses Öl vom Sdp. 98–103°/0,9 Torr. Gemäss Gas-Chromatogramm sind 3 Hauptkomponenten à 40,7, 29,5 und 21,8% vorhanden.

$C_{10}H_{11}OCl_3$ Ber. C 47,37 H 4,37 Cl 41,95% Gef. C 47,59 H 3,91 Cl 41,57%

85,5 g dieses Öls werden mit einem Gemisch von 170 g Kaliumhydroxid in 500 ml Isopropanol versetzt und unter häufigem Umschütteln unter Rückfluss gekocht. Nach 1 Std. wird langsam Isopropanol abdestilliert, nach einer weiteren Std. im Vakuum zur Trockne gebracht. Den Rückstand verteilt man zweistufig zwischen Äther und Wasser. Die organischen Schichten ergeben 73 g dunkles Öl, das im Hochvakuum destilliert 12 g farbloses Öl vom Sdp. 73–80°/0,07 Torr ergibt. Laut Gas-Chromatogramm ist neben einer Hauptkomponente von 83% eine Nebenkomponente

⁷⁾ Zur gleichen Verbindung gelangt man in guter Ausbeute durch Acetylieren von III und Reduktion des erhaltenen N-Acetylderivates mit Natriumborhydrid in wäss. Methanol. Auch hier lässt sich nur *ein* Isomeres (*erythro*) isolieren. Für experimentelle Details, siehe [2].

von 11,8% vorhanden. Im Protonenresonanzspektrum (CDCl_3) findet man neben den Signalen für aromatische Wasserstoffe (3) am üblichen Ort ein Signal für OCH_3 bei 3,9 ppm und ein Signal für $\equiv\text{C}-\text{CH}_3$ bei 2,0 ppm.

$\text{C}_{10}\text{H}_9\text{OCl}$ Ber. C 66,49 H 5,02% Gef. C 64,71 H 5,29%

cis-1-(3-Chlor-4-methoxy-phenyl)-propan (VIII): 4,7 g VII werden in 20 ml Pyridin in Anwesenheit von 0,5 g Palladium/Calciumcarbonat hydriert. Es erfolgt eine rasche Aufnahme von 0,75 Mol.-Äqu. Wasserstoff, anschliessend geht die Hydrierung langsam weiter. Nach Aufnahme von 1 Mol.-Äqu. Wasserstoff wird filtriert und zur Trockne eingedampft. Den Rückstand löst man in Äther und wäscht einmal mit verd. Salzsäure und einmal mit Wasser. Die Ätherlösung wird getrocknet und eingedampft, der Rückstand destilliert: 2,45 g farbloses Öl vom Sdp. 125–128°/11 Torr. Gemäss Gas-Chromatogramm findet man neben 12,6% Ausgangsmaterial 58,6% einer Hauptkomponente und 24,9% einer neuen Nebenkomponente (gesättigte Seitenkette?).

$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{OCl}$ Ber. C 65,76 H 6,07% Gef. C 65,6 H 6,3%

cis-1-(3-Chlor-4-methoxy-phenyl)-propan-1,2-epoxid (IX): 2,3 g VIII löst man in 25 ml Methylchlorid, setzt 2,0 g *m*-Chlorperbenzoesäure zu und lässt bei Raumtemperatur stehen. Unter mässiger Selbsterwärmung scheiden sich bald Kristalle ab. Nach 30 Min. wird auf -5° gekühlt und von den Kristallen (*m*-Chlorbenzoesäure) abgenutscht. Das Filtrat wäscht man zweimal mit wäss. Kaliumhydrogencarbonatlösung und dampft nach dem Trocknen ein. Das erhaltene Öl wird destilliert. Man erhält nach 0,6 g Vorlauf 1,25 g farbloses Öl vom Sdp. 73–75°/0,07 Torr. Diese Fraktion wird nochmals destilliert, und man erhält eine Mittelfraktion von 0,5 g vom Sdp. 76–77°/0,1 Torr, gemäss Gas-Chromatogramm zu 95% rein. Das Protonenresonanzspektrum in CCl_4 weist neben Signalen für 3 aromatische Wasserstoffe um 7 ppm ein Signal für OCH_3 bei 3,85 ppm auf, dazu ein Dublett für $\text{CH}-\text{CH}_3$ um 1 ppm und eine, den beiden α -Wasserstoffatomen zuzuordnende Bandengruppe zwischen 3 und 3,3 ppm, die folgende Kopplungskonstanten aufweisen: $J_{\text{H}, \text{CH}_3} = 5,5$ Hz; $J_{\text{H}, \text{H}} = 4,0$ Hz³).

$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{O}_2\text{Cl}$ Ber. C 60,46 H 5,58 Cl 17,85% Gef. C 60,79 H 5,57 Cl 17,65%

Threo-1-(3'-Chlor-4'-methoxy-phenyl)-1-hydroxy-2-isopropylamino-propan (X). – a) *Aus V*: 5 g *Threo-1-(3-chlor-4-methoxy-phenyl)-1-hydroxy-2-amino-propan* (V, Hlg = Cl) werden mit 50 ml Aceton gelöst und 45 Min. unter Rückfluss gekocht. Man lässt dann über Nacht stehen, dampft sodann ab und löst den öligen Rückstand in 50 ml Methanol und 10 ml Wasser. Bei 0° werden darauf portionsweise 3 g Natriumborhydrid zugesetzt. Nach 2 Std. Stehen bei Raumtemperatur engt man im Vakuum auf ein kleines Volumen ein. Den Rückstand verteilt man zweistufig zwischen Chloroform und Wasser und erhält aus dem Chloroform durch Eindampfen farblose Kristalle. Dreimal aus Isopropanol umgelöst ergeben sie 2 g X vom Smp. 95–96,5°. Das IR.-Spektrum ist eindeutig verschieden vom IR.-Spektrum einer aus IV (Hlg = Cl) auf gleiche Weise hergestellten, isomeren Substanz.

$\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{NCl}$ Ber. C 60,57 H 7,82% Gef. C 60,38 H 7,88%

Das entsprechende *Hydrochlorid* schmilzt nach dem Umlösen aus Isopropanol bei 172–173°.

$\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{NCl}_2$ Ber. C 53,07 H 7,19% Gef. C 53,00 H 7,46%

b) *Aus IX*: Man erhitzt 0,25 g IX mit 0,5 ml Isopropylamin und 2 Tropfen Methanol in verschlossenem Rohr über Nacht auf 120°. Dann wird abgekühlt und zur Trockne eingedampft. Den Rückstand trennt man in basische und nicht-basische Anteile auf. Als basisches Material erhält man ca. 0,1 g farbloses Öl, das spontan kristallisiert und nach Umlösen aus 0,5 ml Isopropanol bei 96–97° schmilzt, Misch-Smp. mit dem gemäss a) erhaltenen Material ohne Depression. Die IR.-Spektren der gemäss a) und b) erhaltenen Substanzen sind identisch.

$\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{NCl}$ Ber. C 60,57 H 7,82% Gef. C 60,86 H 7,97%

Racemt-Spaltung von IV (Hlg = F): Zur warmen Lösung von 199 g *erythro-1-(3-Fluor-4-methoxy-phenyl)-1-hydroxy-2-amino-propan* in 2 l Methanol gibt man eine Lösung von 190 g *D-(+)-Weinsäure* in 2,5 l Methanol und lässt über Nacht bei Raumtemperatur stehen. Die ausgefallenen Kristalle werden abgenutscht. Kristalle = Teil A; Mutterlauge = Teil B.

Teil A: Man löst die erhaltenen Kristalle (285 g) in 7 l Methanol durch Erhitzen, lässt 5 Std. bei Raumtemperatur stehen und nutscht darauf ab. Man erhält Kristalle vom Smp. 182–187° und

mit $[\alpha]_D^{20} = +32^\circ$ ($c = 2\%$ in Wasser). Sie werden zweimal aus 4 bzw. 2,6 l Methanol umgelöst, und man erhält so 59 g Kristalle vom Smp. $189-191^\circ$, $[\alpha]_D^{20} = +33^\circ$ ($c = 2\%$ in Wasser).

$C_{14}H_{20}O_8NF$ Ber. C 48,14 H 5,77% Gef. C 48,27 H 5,92%

Diese Kristalle löst man in 600 ml Wasser, setzt 170 ml gesättigte Kaliumcarbonat-Lösung zu und nimmt das ausgefallene Öl in Chloroform auf. Nach Trocknen und Eindampfen verbleiben 25 g farbloses Öl, die mit methanolischer Salzsäure ins Hydrochlorid übergeführt werden. Dieses ergibt aus 550 ml abs. Alkohol 20,6 g farbloses (+)-*erythro*-1-(3-Fluor-4-methoxy-phenyl)-1-hydroxy-2-amino-propan-hydrochlorid vom Smp. $219-221^\circ$, $[\alpha]_D^{20} = +33^\circ$ ($c = 2\%$ in Wasser).

$C_{10}H_{15}O_2NFCl$ Ber. C 50,96 H 6,42% Gef. C 50,92 H 6,49%

Teil B: Man dampft diese Mutterlauge ab, löst die zurückbleibenden öligen Kristalle mit 800 ml Wasser und setzt 200 ml 50-proz. wässrige Kalilauge zu. Die bei 0° ausgefallenen farblosen Kristalle (41 g, Smp. $145-147^\circ$; reines Racemat!) werden abgetrennt. Das Filtrat wird zweimal mit Chloroform extrahiert, woraus man durch Eindampfen 17 g Öl erhält⁸⁾. Man löst dieses Öl in 200 ml Methanol und setzt eine Lösung von 15 g L-(-)-Weinsäure in 200 ml Methanol zu. Durch Abkühlen erhält man 25 g Kristalle mit Smp. $187-189^\circ$ und $[\alpha]_D^{20} = -33^\circ$ ($c = 2\%$ in Wasser). Man löst nochmals aus 800 ml Methanol um und erhält 13,6 g farblose Kristalle mit denselben physikalisch-chemischen Eigenschaften.

$C_{14}H_{20}O_2NF$ Ber. C 48,14 H 5,77% Gef. C 48,01 H 5,96%

Daraus erhält man in der bei Teil A beschriebenen Weise das (-)-*erythro*-1-(3-Fluor-4-methoxy-phenyl)-1-hydroxy-2-amino-propan-hydrochlorid, Smp. $219-220^\circ$, $[\alpha]_D^{20} = -33^\circ$ ($c = 2\%$ in Wasser).

$C_{10}H_{15}O_2NF$ Ber. C 50,96 H 6,42% Gef. C 50,94 H 6,41%

Aus den Mutterlauen lässt sich das nicht aufgetrennte Racemat praktisch quantitativ regenerieren.

SUMMARY

Synthesis and properties of a number of 1-(3-halogeno-4-methoxy-phenyl)-1-hydroxy-2-amino-propanes, a group of new hypertensive substances, are described. One racemate has been resolved, and the optically active components have been correlated with a catecholamine of known absolute configuration.

Forschungslaboratorien der CIBA AG, Basel,
Pharmazeutische Abteilung

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] Franz. Patent 1369051.
- [2] Belg. Patente 660217 und 660218.
- [3] J. ENGLISH *et al.*, J. Amer. chem. Soc. **62**, 350 (1940); E. BERLINER, Organic Reactions **5**, 229 (1949).
- [4] W. H. HARTUNG *et al.*, J. Amer. chem. Soc. **51**, 2262 (1929); **57**, 1091 (1935); J. org. Chemistry **11**, 444 (1946); Org. Synth., Coll. Vol. **3**, 191 (1955).
- [5] H. CORRODI *et al.*, J. med. Chem. **6**, 751 (1963).
- [6] C. A. REITLY *et al.*, J. chem. Physics **32**, 1378 (1960).
- [7] R. E. LUTZ *et al.*, J. Amer. chem. Soc. **74**, 944 (1952); F. H. DICKY *et al.*, *ibid.* **74**, 944 (1952); C. BELZECKI *et al.*, Roczniki Chem. **33**, 703, 711 (1959), Chem. Abstr. **54**, 2236 (1960).
- [8] K. FREUDENBERG, «Stereochemie», S. 666 und 719 (Leipzig-Wien 1933); J. A. MILLS & W. KLYNE, «Progress in Stereochemistry», Vol. **1**, p. 182, Butterworth Sci. Publ., London 1954.

⁸⁾ Es handelt sich um praktisch reines (-)-Isomeres, das sich bemerkenswerterweise in der beschriebenen Weise vom Racemat abtrennen lässt. Die Reinigung als L-(-)-Tartrat erfolgte trotzdem, um die Reinheit des (-)-Isomeren zu garantieren.