

SYNTHESE VON DL-1-(3'-HYDROXYPHENYL)-2-AMINOÄTHANOL- HYDROCHLORID-(2-¹⁴C) (NORFENEFRIN · HCL, NOVADRAL® *)

K.-O. Vollmer **, B. Liedtke **.

Received on December 5, 1972.

SUMMARY

DL-1-(3'-hydroxyphenyl)-2-aminoethanol-hydrochloride-(2-¹⁴C) was prepared with good yields by a two-step synthesis starting from copper cyanide-¹⁴C.

The method described is also suitable for labelling of other 1-aryl-2-amino-ethanols in position 2 with ¹⁴C.

ZUSAMMENFASSUNG

DL-1-(3'-Hydroxyphenyl)-2-aminoäthanol-hydrochlorid-(2-¹⁴C) wurde ausgehend von Kupfercyanid-¹⁴C in einer 2-Stufen-Synthese mit guter Ausbeute dargestellt.

Dieser Syntheseweg ist auch zur ¹⁴C-Markierung anderer 1-Aryl-2-aminoäthanole in Position 2 gut geeignet.

EINLEITUNG

1-Hydroxyphenyl-2-aminoäthanole wurden bereits mehrfach mit ¹⁴C in der Seitenkette markiert, so z.B. 1-(2',4'-Hydroxyphenyl)-2-aminoäthanol (Noradrenalin) in Position 1 (1 - 3) bzw. Position 2 (4) und 1-(4'-Hydroxyphenyl)-2-aminoäthanol in Position 1 (5). Die Seitenkette wurde entweder durch Friedel-Crafts-Acylierung (1, 2, 4) oder durch Carboxy-

* Hersteller : Gödecke AG, Berlin.

** Biochemische Abteilung des Forschungsinstitutes der Gödecke AG
D-78 Freiburg - Mooswaldallee.

lierung der entsprechenden Grignardverbindungen (3, 5) aufgebaut. Beim zweiten Weg wurde das C-2-Atom der Seitenkette durch Reaktion des entsprechenden Benzoylchlorids mit Diazomethan (3) oder mit Cadmiumdimethyl (5) eingeführt. Zum Aminoketon gelangte man durch Umsetzung des ω -Halogenacetophenons mit Ammoniak oder Phthalimidkalium. Anschließende Hydrierung führte zum gewünschten Aminoäthanol.

Diese Methoden beinhalten 5 - 8 Syntheseschritte und die Ausbeuten sind z.T. sehr niedrig.

Die vorliegende Arbeit beschreibt die Synthese des 1-(3'-Hydroxyphenyl)-2-aminoäthanol, das ausgehend von m-Acetoxybenzoylchlorid und Cu^{14}CN in zwei Stufen ohne Isolierung des Benzoylcyanids in 50 - 70%iger Ausbeute erhalten werden kann (s. Abb. 1).

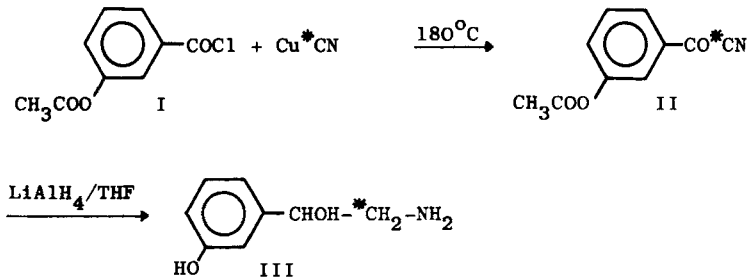


Abb. 1: Synthese von Norfenefrin- ^{14}C

ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Das für die Synthese benötigte inaktive Ausgangsprodukt wurde aus m-Hydroxybenzoesäure durch Acetylierung und anschließende Umsetzung mit Thionylchlorid/Dimethylformamid dargestellt. Durch Vakuumdestillation erhielt man die reine Verbindung (I).

Kupfer-I-cyanid- ^{14}C wurde aus Bariumcarbonat- ^{14}C auf folgendem Wege hergestellt: Durch Zusammenschmelzen von Kaliumcarbonat- ^{14}C hoher spezifischer Aktivität mit inaktivem

Kaliumcyanid bei 800°C wurde K¹⁴CN in guter Ausbeute erhalten (6, 7). Cu¹⁴CN wurde aus der wäßrigen Cyanidlösung mit wäßriger CuCl-Lösung in der Hitze ausgefällt (8, 9).

Das Benzoylcyanid (II) wurde durch Umsetzung von Cu¹⁴CN mit einem Überschuß an Säurechlorid (I) ohne Lösungsmittel bei erhöhter Temperatur nach bekanntem Verfahren dargestellt (10). Nach Entfernen der Salze wurde das Reaktionsprodukt ohne weitere Reinigung mit Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran (THF) zum Aminoalkohol reduziert (11), wobei gleichzeitig die Acetylschutzgruppe abgespalten wird. Das Reaktionsprodukt wurde bei alkalischem pH aus der wäßrigen Lösung mit Butanol extrahiert und zur Abtrennung des überschüssigen Säurechlorid entstandenen m-Hydroxybenzylalkohols zu Kationenaustauscher gebunden.

Beim radioaktiven Ansatz wurde reines 1-(3'-Hydroxyphenyl)-2-aminoäthanol-hydrochlorid-(2-¹⁴C) (III) mit einer Ausbeute von 47 % aus Cu¹⁴CN erhalten. Bei den Vorversuchen betrug die Ausbeute bis zu 70 % d. Th.

Der beschriebene, einfache Syntheseweg ist auch zur ¹⁴C-Markierung anderer pharmakologisch interessanter Hydroxyphenyl-äthanolamine gut geeignet. So lassen sich z.B. auf diesem Weg die in der Einleitung erwähnten Substanzen Noradrenalin und 1-(4'-Hydroxyphenyl)-2-aminoäthanol (jeweils in der ω-Position der Seitenkette markiert) gewinnen.

Durch Acetylierung der Äthanolamine und anschließende Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid erhält man in guter Ausbeute die N-Äthylverbindungen (12). Zu weiteren N-substituierten Verbindungen kann man durch Umsetzung der Äthanolamine mit Aldehyden und Reduktion der erhaltenen Schiff'schen Basen gelangen (13). Die gemeinsame Reduktion der Acylcyanide in Gegenwart von aliphatischen Ketonen führt in guter Ausbeute zu den entsprechenden N-alkylierten Aminoalkoholen (10).

EXPERIMENTELLER TEIL

m-Acetoxybenzoylcyanid-(CN-¹⁴C) (II)

462 mg (5,16 mMol) Cu¹⁴CN der spezifischen Aktivität 2,9 mCi/mMol und 5,12 g (25,7 mMol) m-Acetoxybenzoylchlorid wurden in einem verschlossenen 20 ml Schliffreagenzglas bei einer Badtemperatur von 180°C 1,5 h magnetisch gerührt. Nach dem Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch mit Benzol versetzt, unlösliches CuCl abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde ohne Reinigung für die weitere Umsetzung verwendet.

1-(3'-Hydroxyphenyl)-2-aminoäthanol-(2-¹⁴C) · HCl (III)

Zu einer Suspension von 6,23 g (16,5 mMol) LiAlH₄ in 70 ml absolutem THF wurde die Lösung von II (5 g Rohprodukt, Gemisch aus Benzoylcyanid und überschüssigem Säurechlorid) in 30 ml absolutem THF langsam zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde 1 h unter Rühren am Rückfluß erhitzt, dann der Ansatz unter Eiskühlung mit Wasser zerlegt. Ausgefallenes Aluminiumhydroxyd wurde durch Zugabe von halbkonzentrierter Salzsäure in Lösung gebracht. Nach Abdestillieren des THF im Vakuum wurde die wäßrige Lösung durch Zugabe von Kaliumcarbonat auf einen pH-Wert von 9 eingestellt und mit Kaliumfluorid versetzt (durch den Fluoridzusatz wurde das Aluminiumhydroxyd größtenteils komplex in Lösung gehalten und es entstand eine verhältnismäßig klare Lösung). Das Reaktionsprodukt wurde mit n-Butanol (8 x mit je 100 ml) extrahiert, der Butanolextrakt einmal mit 20 ml gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und nach Trocknen über Na₂SO₄ zur Trockne eingengt. Der ölige Rückstand wurde in absolutem Äthanol gelöst und von ungelösten anorganischen Salzen abfiltriert. Zur vollständigen Abtrennung der Salze wurde der letzte Vorgang wiederholt, die äthanolische Lösung eingengt.

Der ölige Rückstand wurde in ca. 5 ml Wasser gelöst und auf eine Säule mit 20 ml Dowex 50 W x 8 (H⁺-Form) gegeben. Der m-Hydroxybenzylalkohol wurde mit 500 ml Wasser ausge-

waschen. Anschließend wurde aufeinanderfolgend mit 1 n HCl, 2 n HCl und halbkonzentrierter HCl eluiert. Folgende 50 ml-Fraktionen wurden aufgefangen:

Fraktion Nr.	Elutionsmittel	Gewicht nach Eindampfen
1	1 n HCl	
2	1 n HCl	
3	1 n HCl	29 mg
4	1 n HCl	218 mg
5	2 n HCl	256 mg
6	2 n HCl	80 mg
7	2 n HCl	36 mg
8	2 n HCl	11 mg
9	2 n HCl	16 mg
10	halbkonz. HCl	77 mg

Die einzelnen Fraktionen wurden dünnschichtchromatographisch untersucht. System: Kieselgel F₂₅₄, n-Butanol-Äthylacetat-Ammoniak-(25 % ig) (6:2:2).

Aus den Fraktionen 4 und 5 wurden durch Umkristallisation aus Chloroform/Äthanol direkt 378 mg reines III erhalten. Weitere 82 mg III wurden aus der Mutterlauge und den Fraktionen 3 und 6 bis 10 durch erneute Ionenaustauscherchromatographie und anschließende präparative Dünnschichtchromatographie im angegebenen Laufmittel gewonnen.

Fp: 157 - 158°C (nicht korrigiert), Vergleichssubstanz: 158 - 159°C.

Gesamtausbeute: 460 mg = 47 % d. Th. bezogen auf eingesetztes Cu¹⁴CN. Die radioaktive Ausbeute war identisch.

Die Substanz war in allen gemessenen Eigenschaften identisch mit authentischem Material. (Schmelzpunkt, Rf-Werte in 3 verschiedenen Fließmitteln (s.u.), IR-Spektrum) Dünnschichtchromatographisch ließen sich weder radioaktive noch sonstige chemische Verunreinigungen nachweisen. Radiochemische Reinheit: 99,5 %.

Zur Reinheitskontrolle auf Dünnschichtplatten (Kieselgel F₂₅₄, Fa. Merck, D-61 Darmstadt) verwendeten wir

folgende Fließmittel: 1. n-Butanol-Äthylacetat-Ammoniak (25%ig) (6:2:2) [Rf= 0,33], 2. Chloroform-Methanol-Ammoniak (25%ig) (7:2,5:0,5) [Rf= 0,20], 3. Chloroform-Methanol-Essigsäure (6:3:1) [Rf= 0,36]. Die Flecken wurden unter UV-Licht und nach Besprühen mit alkalischer KMnO_4 -Lösung, saurem J_2 -KJ-Reagenz und 0,2%iger alkoholischer Ninhydrinlösung identifiziert. DC-Radiogramme wurden mit dem DC-Scanner II der Fa. Berthold, D-7547 Bad Wildbad aufgenommen.

Außerdem diente eine Isotopenverdünnungsanalyse zur Reinheitskontrolle

Radioaktivitätsmessungen wurden mit dem Flüssigkeits-szintillationsspektrometer TRI-CARB 3375 der Fa. Packard Instruments durchgeführt. Die spezifische Aktivität der markierten Verbindung betrug 2,9 mCi/mMol.

LITERATUR

1. Schayer R. W. - J. Amer. Chem. Soc. 75 : 1757 (1953)
2. Howton D. R., Mead J. F. and Clark W. G. - J. Amer. Chem. Soc. 77 : 2896 (1955)
3. Pichat L. - Proceedings of the second United Nations International Conference on the Peaceful Uses of Atomic Energy, 20 : 83 (1958)
4. Fel'dman I. Kh., Zlobina V. I. and Leonova E. N. - Mechenye Biol. Aktiv. Veshchestva, Sb. Statei No. 2 : 59 (1966); cf C.A. 65 : 18515 f
5. Schweer K.-H. - Atompraxis 12 : 85 (1966)
6. Pichat L., Mizon J. und Herbert H. - Bull. Soc. chim. France : 1787 (1963)
7. Vollmer K.-O. und Koss F.-W. - Arch. int. Pharmacodyn. 197 : 312 (1972)
8. Vollmer K.-O. - Dissertation, Naturwissenschaftlich-mathematische Fakultät, 78 Freiburg (1966)

9. Billek G., Kindl H., Schimpl A. und Schmook F. P. -
J. Labelled Comp. 5 : 3 (1969)
10. ZölB G. - Sci. Pharm. 32 : 76 (1964)
11. Burger A. und Hornbaker E. D. - J. Amer. Chem. Soc. 74 :
5514 (1952)
12. Vollmer K.-O. und Liedtke B. - unveröffentlichte Versuche
13. Klosa J. - J. prakt. Chem. 4. Reihe, Bd. 36 : 1 (1967)