

Mittlere Ringe aus Alprenolol und Oxprenolol

K. GÖRLITZER, A. LORENZ

Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. G. Zinner mit den besten Wünschen zum 80. Geburtstag gewidmet

Eingegangen am 22. Dezember 2003, angenommen am 20. Januar 2004

Prof. Dr. K. Görlitzer, Institut für Pharmazeutische Chemie, Beethovenstraße 55, D-38106 Braunschweig
k.goerlitzer@tu-bs.de

Pharmazie 58: 763–769 (2004)

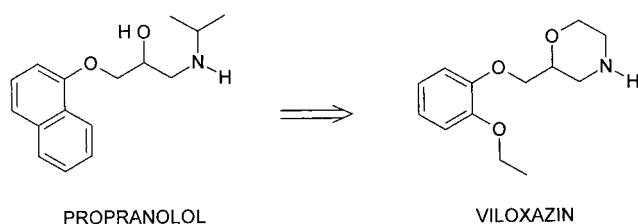
Aus den β -Blockern **1** wurden die *N*-Allyl-Derivate **2** dargestellt und diese zu den Estern **5** acetyliert. Durch Ringschlussmetathese (RCM) von **5a** und **5b** mit Grubbs-Katalysator in Gegenwart von Titan-tetraisopropylat wurden das 1,5-Benzoxazacycloundecin **6a** und das 1,10,5-Benzodioxazacyclododecin **7a** isoliert. Alkalische Hydrolyse lieferte die Alkohole **6b** und **7b**.

Medium sized rings from alprenolol and oxprenolol

The *N*-allyl derivatives **2** formed from the β -blockers **1**, were acetylated to give the esters **5**. The 1,5-benzoxazacycloundecine **6a** and the 1,10,5-benzodioxazacyclododecine **7a** were isolated by ring closing metathesis (RCM) of **5a** and **5b**, respectively, using Grubbs catalyst in the presence of titanium tetraisopropanolate. Alkaline hydrolysis yielded the alcohols **6b** and **7b**.

1. Einleitung

Ausgehend vom β -Rezeptorenblocker Propranolol gelangte man durch formale Cyclisierung der *N*-Alkylaminoethanol-Funktion unter Bildung eines Morpholin-Rings zum Antidepressivum Viloxazin (Mallion et al. 1972). Uns interessierten mittlere Ringe, bei denen die Seitenketten von Alprenolol und Oxprenolol entweder über die alkoholische Hydroxyl- oder die NH-Gruppe verknüpft sind. Als mittlere Ringe werden Ringsysteme mit 8–12 Gliedern bezeichnet, die im Gegensatz zu 5–7-gliedrigen sowie großen Ringen relativ schwierig darzustellen sind und eine größere Ringspannung aufweisen (Falbe und Regitz 1991). Durch Fixierung der ursprünglichen Seitenketten zu einem mittleren Ring unter Beibehaltung einer konformativen Rest-Flexibilität ist mit einer Änderung des Wirkprofils zu rechnen.



2. Untersuchungen, Ergebnisse und Diskussion

Eine wichtige Methode zur Synthese mittlerer Ringe ist der Ringschluss durch Olefinmetathese (RCM) (Ivin 1983). Als Edukte kamen die *N*- und *O*-Allylierungsprodukte von **1** in Betracht. Durch Erhitzen von Alprenolol

(**1a**) mit Kalium-*tert*-butylat in Tetrahydrofuran (THF) wurde die Allyl-Gruppe zum mit dem Aromaten konjugierten Propenyl-Derivat **1c** isomerisiert.

Die Reaktion der β -Blocker **1** mit Allylbromid und Natriumhydrid in THF unter Zusatz von *N,N*-Dimethylpropylharnstoff (DMPU) führte zu einem Gemisch der *N*-Mono- und *N,O*-Diallylierungsprodukte **2** und **4**. Die selektive *N*-Alkylierung zu **2** gelang mit Allylbromid und Kaliumcarbonat in Aceton. Dagegen konnte die *O*-Allylierung zu **3** nur mittels Kalium-*tert*-butylat in THF und Auftrennung des erhaltenen *N*-, *O*- und *N,O*-allylierten Gemisches mit sehr schlechter Ausbeute realisiert werden. Bei Alprenolol erfolgte gleichzeitig Isomerisierung der 2-Allyl- zur 2-Propenyl-Funktion. Ausgehend von Oxprenolol konnte auch das *N,O*-Diallyl-Produkt **4** rein isoliert werden.

Die Makrocyclisierung sowohl der *N*-Allyl-Verbindungen **2** als auch der *O*-Allyl-Derivate **3** durch RCM mittels Benzyliden-bis(tricyclohexylphosphin)-rutheniumdichlorid (Grubbs Katalysator) in stark verdünnter Dichlormethan-Lösung misslang. Da sich weitere polare funktionelle Gruppen im Edukt günstig für die RCM auswirken (Fürstner und Langemann 1997), wurde die Hydroxyl-Gruppe von **2** mit Acetylchlorid und Triethylamin zum Ester **5** umgesetzt. Nach Zusatz der Lewis-Säure Titan(IV)-tetraisopropylat und Grubbs Katalysator (Fürstner 1999) trat unter Ethen-Eliminierung Cyclisierung von **13a** zum benzoanellierten 11-Ring **6a** und bei **5b** RCM zum 12-Ring **7a** ein. Während die Ausbeute beim 11-Ring **6a** nur 24% betrug, ließ sie sich bei der Darstellung des 12-Rings **7a** auf 48% verdoppeln. Die gelungene Cyclisierung zu den mittleren Ringen **6a** und **7a** wird neben dem jeweiligen Molpeak im Massenspektrum durch die beiden

verbliebenen olefinischen Protonen im ^1H NMR-Spektrum belegt. Die cyclische Doppelbindung weist (*E*)-Konfiguration auf, wie die große Kopplungskonstante ($J \sim 15$ Hz) beweist. Dies wird durch die ^{13}C NMR-Spektren bestätigt, in denen weiterhin nur ein Signalsatz registriert wird. Die alkalische Hydrolyse der Ester **6a** und **7a** lieferte die Alkohole **6b** und **7b**.

Die RCM von **5c** zum benzoanelierten 10-Ring unter gleichen Bedingungen lieferte nur das Edukt.

Weiterhin wurde versucht, aus Alprenolol (**1a**) und Oxprenolol (**1b**) die zu **5** isomeren *N*-Acetyl-*O*-allyl-Derivate darzustellen und mittels RCM einen 10-Ring bzw. 11-Ring zu synthetisieren. Hierzu wurden die β -Blocker **1** mit überschüssigem Acetanhydrid in Pyridin umgesetzt und ein Produktgemisch erhalten. Das ^1H NMR-Spektrum zeigt 4 Resonanzsignale für Methyl-Protonen von Acetyl-Gruppen, was auf das Vorliegen von *N*-Acetyl-, *O*-Acetyl- und *N,O*-Diacetyl-Verbindungen schließen lässt. Durch Reaktion der β -Blocker **1** mit äquimolaren Mengen Ace-

tylchlorid und Triethylamin in Diethylether bei 0°C wurden die *N*-Acetyl-Verbindungen **8** erhalten.

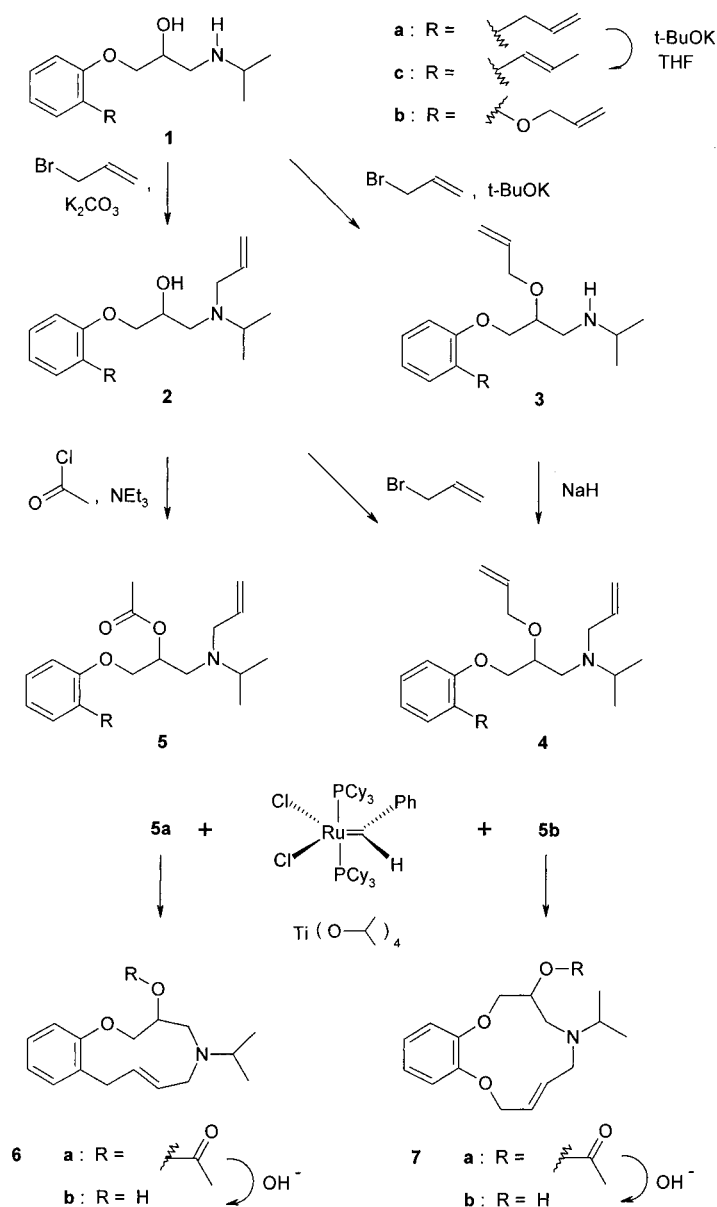
Der Plan, aus den *N*-Acetyl-*O*-allyl-Derivaten **9** durch RCM mit Grubbs Katalysator und Titan(IV)-tetrakisopropylat die mittleren Ringe **10** und **11** zu synthetisieren, ließ sich jedoch nicht umsetzen. Aus den Amiden **8** konnten nach Deprotonierung der Hydroxyfunktion mit Natriumhydrid oder Kalium-*tert*-butylat und Reaktion mit Allylbromid weder durch Katalysatoren wie 4-Dimethylaminopyridin (DMAP) oder DMPU noch durch Erhitzen die *N*-Acetyl-*O*-allyl-Derivate **9** dargestellt werden. Unerwarteterweise führte auch die Acetylierung von **3** mit Acetanhydrid und Pyridin zu einem nicht trennbaren Produktgemisch.

3. Experimenteller Teil

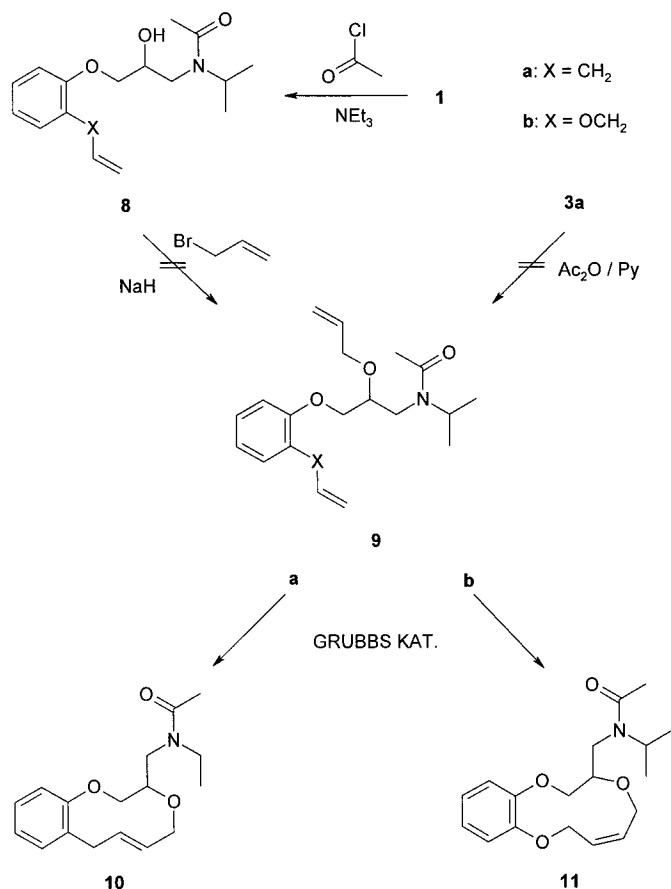
3.1. Allgemeine Angaben

Vgl. Görlitzer, Lorenz (2004).

Schema 1



Schema 2



3.2. (RS)-1-[Allyl(isopropyl)amino]-3-(2-allylphenoxy)propan-2-ol (2a)

1.0 g (4 mmol) Alprenolol wird in 20 ml Aceton gelöst. Nach Zugabe von 1.0 g (7.2 mmol) K_2CO_3 wird für $1\frac{1}{2}$ h unter Rückfluss erhitzt. Den auf RT abgekühlten Reaktionsansatz versetzt man mit 0.38 ml (4.4 mmol) Allylbromid und lässt für 3 h unter Rückfluss röhren. Man filtriert den Niederschlag und zieht das Lösemittel i. Vak. ab. Ausbeute: 1.07 g (92%). Farbloses Öl. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 0.98 (d, J = 6.6 Hz, 3H, CHCH_3), 1.07 (d, J = 6.7 Hz, 3H, CHCH_3), 2.60 (d, J = 4.0 Hz, 2H, NCH_2), 3.03 (sept, J = 6.6 Hz, 1H, NCH), 3.08 (dd, J = 14.3 Hz, J = 7.2 Hz, 1H, $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 3.21 (dd, J = 14.3 Hz, J = 5.5 Hz, 1H, $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 3.40 (d, J = 6.6 Hz, 2H, ArCH_2), 3.97 (d, J = 6.0 Hz, 2H, OCH_2), 4.00 (dt, J = 6.0 Hz, J = 3.9 Hz, 1H, CHOH), 5.02 (dd, J = 16.8 Hz, J = 1.3 Hz, 1H, $\text{ArCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.05 (dd, J = 10.1 Hz, J = 1.8 Hz, 1H, $\text{ArCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.11 (dd, J = 10.1 Hz, J = 1.3 Hz, 1H, $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.20 (dd, J = 17.1 Hz, J = 1.6 Hz, 1H, $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.82 (dddd, J = 17.1 Hz, J = 10.1 Hz, J = 7.1 Hz, J = 5.5 Hz, 1H, $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 6.00 (ddt, J = 16.8 Hz, J = 10.1 Hz, J = 6.6 Hz, 1H, $\text{ArCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 6.85 (dd, J = 7.9 Hz, J = 1.0 Hz, 1H, 6-H), 6.90 (ddd, J = 7.4 Hz, J = 7.4 Hz, J = 1.0 Hz, 1H, 4-H), 7.13 (dd, J = 7.4 Hz, J = 1.6 Hz, 1H, 3-H), 7.17 (ddd, J = 7.8 Hz, J = 7.7 Hz, J = 1.6 Hz, 1H, 5-H). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 16.41 (CHCH_3), 19.91 (CHCH_3), 34.47 (ArCH_2), 50.75 (NCH), 51.74 (NCH₂), 53.84 ($\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 66.03 (CHOH), 70.25 (OCH_2), 111.25 (C-6), 115.23 ($\text{ArCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 117.10 ($\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 120.72 (C-4), 127.33 (C-5), 128.66 (C-2), 129.82 (C-3), 136.72 ($\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 137.11 ($\text{ArCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 156.39 (C-1). MS (EI): m/z (%) = 289 [$\text{M}]^+$ (1), 112 (100). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3436 (OH), 1639 (C=C), 1600 (C=C). HPLC (1): t_s = 4.27 min. $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{NO}_2$ (289.4)

3.3. (RS)-1-[Allyl(isopropyl)amino]-3-[2-(allyloxy)phenoxy]propan-2-ol (2b)

1.0 g (3.8 mmol) Oxprenolol wird in 20 ml wasserfreiem Aceton gelöst. Nach Zugabe von 1.0 g (7.2 mmol) K_2CO_3 wird für $1\frac{1}{2}$ h unter Rückfluss erhitzt. Den auf RT abgekühlten Reaktionsansatz versetzt man mit 0.36 ml (4.2 mmol) Allylbromid und lässt für 3 h unter Rückfluss röhren. Man filtriert den Niederschlag ab und zieht das Lösemittel i. Vak. ab. Ausbeute: 1.1 g (96%). Farbloses Öl. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 0.98 (d, J = 6.6 Hz, 3H, CHCH_3), 1.05 (d, J = 6.7 Hz, 3H, CHCH_3), 2.59 (d,

J = 7.4 Hz, 2H, NCH_2), 3.02 (sept, J = 6.6 Hz, 1H, NCH), 3.08 (dd, J = 14.6 Hz, J = 7.3 Hz, 1H, $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 3.20 (dd, J = 14.6 Hz, J = 5.6 Hz, 1H, $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.01 (dt, J = 7.4 Hz, J = 3.6 Hz, 1H, CHOH), 4.02 (d, J = 3.6 Hz, 2H, OCH_2), 4.57 (d, J = 5.2 Hz, 2H, $\text{ArOCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.09 (dd, J = 10.1 Hz, J = 1.4 Hz, 1H, $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.17 (dd, J = 17.2 Hz, J = 1.6 Hz, 1H, $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.26 (dd, J = 10.5 Hz, J = 1.4 Hz, 1H, $\text{ArOCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.42 (dd, J = 17.2 Hz, J = 1.6 Hz, 1H, $\text{ArOCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.81 (dddd, J = 17.2 Hz, J = 10.1 Hz, J = 7.0 Hz, J = 5.7 Hz, 1H, $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 6.07 (ddt, J = 17.2 Hz, J = 10.5 Hz, J = 5.3 Hz, 1H, $\text{ArOCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 6.90–6.97 (m, 4H, Aromat). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 16.59 (CHCH_3), 19.75 (CHCH_3), 50.60 (NCH), 51.61 (NCH₂), 53.77 ($\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 66.19 (CHOH), 69.94 ($\text{ArOCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 72.11 (OCH_2), 114.57 (C-3), 114.81 (C-6), 116.76 ($\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 117.30 ($\text{ArOCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 121.45 (C-4), 121.52 (C-5), 133.54 ($\text{ArOCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 137.01 ($\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 148.75 (C-1), 149.05 (C-2). MS (EI): m/z (%) = 305 [$\text{M}]^+$ (2), 112 (100). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3426 (OH), 1630 (C=C), 1592 (C=C). HPLC (1): t_s = 5.89 min. $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{NO}_3$ (305.4)

3.4. (E)-(RS)-1-Isopropylamino-3-[2-(prop-1-en-1-yl)phenoxy]propan-2-ol (1c)

1.0 g (4 mmol) Alprenolol wird in 20 ml trockenem THF gelöst. Zu dieser Lösung gibt man 0.8 g (7.2 mmol) *t*-BuOK und rührt für $1\frac{1}{2}$ h bei 40–45 °C. Danach werden der Niederschlag filtriert und das Lösemittel i. Vak. eingeeengt. Der Rückstand wird mittels FC unter Verwendung von EtOAc/Et₂NH (9:1) als Eluent gereinigt. Ausbeute: 0.96 g (96%). Schmp. 79 °C (CH_2Cl_2 / Et₂O). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1.08 (d, J = 6.3 Hz, 3H, CHCH_3), 1.10 (d, J = 6.3 Hz, 3H, CHCH_3), 1.89 (dd, J = 6.6 Hz, J = 1.7 Hz, 3H, $\text{CH}=\text{CHCH}_3$), 2.76 (dd, J = 12.1 Hz, J = 7.3 Hz, 1H, NCH_2), 2.83 (quint, 1H, NH), 2.91 (dd, J = 12.1 Hz, J = 3.8 Hz, 1H, NCH_2), 3.72–3.76 (m, 1H, NCH), 3.96 (dd, J = 9.3 Hz, J = 4.9 Hz, 1H, OCH_2), 4.01 (dd, J = 9.3 Hz, J = 5.3 Hz, 1H, OCH_2), 4.04–4.08 (m, 1H, CHOH), 6.22 (dq, J = 15.9 Hz, J = 6.6 Hz, $\text{CH}=\text{CHCH}_3$), 6.69 (dq, J = 15.9 Hz, J = 1.7 Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CHCH}_3$), 6.84 (dd, J = 8.2 Hz, J = 0.9 Hz, 1H, 6-H), 6.91 (ddd, J = 8.1 Hz, J = 7.6 Hz, J = 0.7 Hz, 1H, 4-H), 7.15 (ddd, J = 8.2 Hz, J = 7.6 Hz, J = 1.7 Hz, 1H, 5-H), 7.39 (dd, J = 7.6 Hz, J = 1.6 Hz, 1H, 3-H). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 18.89

(C-3), 136.82 (ArCH₂CH=CH₂), 156.01 (C-1), 173.66 (CO). MS (EI): m/z (%) = 291 [M]⁺ (2), 158 (100). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3450 (OH), 1617 (NCO), 1597 (C=C). HPLC (1): t_s = 3.90 min. C₁₇H₂₅NO₃ (291.4)

3.20. (RS)-N-[3-[2-(Allyloxy)phenoxy]-2-hydroxypropyl]-N-isopropylacetamid (8b)

1.0 g (3.8 mmol) Oxprenolol wird in 20 ml Et₂O gelöst. Die Lösung wird in Eiswasser auf 0–10 °C gekühlt. Nach Zugabe von 0.29 ml (3.8 mmol) Et₃N und 0.27 ml (3.8 mmol) Acetylchlorid lässt man den Reaktionsansatz unter Eiswasserkühlung für 20 min stehen. Danach filtriert man den Niederschlag ab und zieht das Lösemittel i. Vak. ab. Ausbeute: 1.0 g (86%). Farbloses Öl. ¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.20 (d, J = 6.6 Hz, 3H, CHCH₃), 1.30 (d, J = 6.7 Hz, 3H, CHCH₃), 2.19 (s, 3H, COCH₃), 3.55 (dd, J = 14.7 Hz, J = 3.0 Hz, 1H, NCH₂), 3.60 (dd, J = 14.7 Hz, J = 6.8 Hz, 1H, NCH₂), 3.81 (dd, J = 8.9 Hz, J = 3.6 Hz, 1H, OCH₂), 4.03 (sept, J = 6.6 Hz, 1H, NCH), 4.04 (dddd, J = 6.8 Hz, J = 4.5 Hz, J = 3.8 Hz, J = 2.8 Hz, 1H, CHOH), 4.13 (dd, J = 9.1 Hz, J = 4.4 Hz, 1H, OCH₂), 4.55 (d, J = 5.6 Hz, ArOCH₂CH=CH₂), 5.26 (dd, J = 10.5 Hz, J = 1.4 Hz, 1H, ArOCH₂CH=CH₂), 5.40 (dd, J = 17.2 Hz, J = 1.6 Hz, 1H, ArOCH₂CH=CH₂), 5.60 (s, br., 1H, OH), 6.06 (ddt, J = 17.2 Hz, J = 10.7 Hz, J = 5.5 Hz, 1H, ArOCH₂CH=CH₂), 6.87 (dd, J = 6.9 Hz, J = 2.4 Hz, 1H, 6-H), 6.88 (ddd, J = 8.3 Hz, J = 5.6 Hz, J = 2.7 Hz, 1H, 4-H), 6.91 (dd, J = 5.6 Hz, J = 1.8 Hz, 1H, 3-H), 6.94 (ddd, J = 8.5 Hz, J = 6.9 Hz, J = 1.8 Hz, 1H, 5-H). ¹³C NMR (CDCl₃) + DEPT: δ (ppm) = 20.54 (CHCH₃), 21.07 (CHCH₃), 21.78 (COCH₃), 46.12

(NCH₂), 50.38 (NCH), 69.71 (ArOCH₂CH=CH₂), 70.46 (OCH₂), 72.40 (CHOH), 113.73 (C-3), 113.80 (C-6), 117.68 (ArOCH₂CH=CH₂), 121.35 (C-4), 121.41 (C-5), 133.48 (ArOCH₂CH=CH₂), 148.41 (C-2, C-1), 173.49 (COCH₃). MS (EI): m/z (%) = 307 [M]⁺ (2), 158 (100). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3350 (OH), 1615 (CO), 1607 (C=C). HPLC (1): t_s = 4.04 min. C₁₇H₂₅NO₄ (307.4)

Für die großzügige kostenlose Überlassung der Arzneistoffe danken wir AstraZeneca (Alprenololhydrochlorid) und Novartis Pharma (Oxprenololhydrochlorid).

Literatur

- Falbe J, Regitz M (1991) Römpp Chemielexikon, Thieme-Verlag, Stuttgart, 2812.
 Fürstner A, Langemann K (1997) Macrocycles by ring-closing metathesis. *Synthesis*: 792–803.
 Fürstner A (1999) Venturing into catalysis based natural product synthesis. *Synlett*: 1523–1533.
 Görlitzer K, Lorenz A (2004) Zur bromometrischen Bestimmung von Alprenolol und Oxprenolol. *Pharmazie* 59: 678–682.
 Ivin KJ (1983) Olefin metathesis. Academic Press, London.
 Mallion KB, Todd AH, Turner RW, Bainbridge JG, Greenwood DT, Medinaveitia J, Somerville AR, Whittle BA (1972) 2-(2-Ethoxyphenoxy-methyl)tetrahydro-1,4-oxazine hydrochloride, a potential psychotropic agent. *Nature* 238: 157–158.