

## Zur bromometrischen Bestimmung von Alprenolol und Oxprenolol

K. GÖRLITZER, A. LORENZ

Eingegangen am 11. Dezember 2003, angenommen am 15. Dezember 2003

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

Pharmazie 59: 678–682 (2004)

Alprenolol (**1a**) reagiert mit überschüssigem Brom unter Addition und Monosubstitution zum Tribrom-Derivat **3a**, während mit Oxprenolol (**1b**) das disubstituierte Tetrabrom-Derivat **2b** erhalten wird. Als Nebenprodukt konnte die *N*-dealkylierte Substanz **3c** isoliert werden. Die Verbindungen **2b** und **3a** geben beim Erhitzen mit Kaliumhydroxid in Aceton die 2-Bromallyl-Derivate **5**. Mit Kalium-*tert*-butylat wird aus **3a** das 2-Propin **7** gebildet. Die unterschiedliche Färbung von **1a**, **1b**, Pindolol und Propranolol mit Perchlorsäure in Eisessig oder konz. Schwefelsäure eignet sich zur Prüfung auf Identität im Europäischen Arzneibuch.

### Bromometric assay of alprenolol and oxprenolol

Alprenolol (**1a**) reacts with an excess of bromine to yield the tribromo derivative **3a** by addition and monosubstitution, while applying oxprenolol (**1b**) the disubstituted tetrabromo derivative **2b** is obtained. The *N*-dealkylated substance **3c** was isolated as a by-product. Heating the compounds **2b** and **3a** with potassium hydroxide in acetone gives the 2-bromoallyl derivatives **5**. Using potassium *tert*-butanolate the 2-propyne **7** is formed from **3a**. The different colours, obtained from **1a**, **1b**, pindolol and propranolol with perchloric acid in acetic acid or conc. sulfuric acid, are suitable for the identification test in the European Pharmacopoeia.

### 1. Einleitung

Das Barbiturat Secobarbital-Natrium enthält eine Allyl-Gruppe, die bei der bromometrischen Gehaltsbestimmung in wässriger Essigsäure zu einem Bromhydrin reagiert (Görlitzer, Boverter 1992). Auch die  $\beta$ -Rezeptorenblocker Alprenolol und Oxprenolol enthalten eine Allyl-Funktion, so dass bei der Umsetzung mit Brom im wässrigen Milieu ebenfalls Bromhydrine zu erwarten sind. Diese oder daraus durch Bromwasserstoff-Eliminierung gewonnene Epoxide sollten mit dem basischen Stickstoff der Aminopropanol-Seitenkette intramolekular zu mittleren Ringen cyclisieren, wenn in stark verdünnter Lösung gearbeitet wird. Bei den auf diese Weise gewonnenen benzoanellierten 10- und 11-Ringen kann aufgrund eingeschränkter Flexibilität mit einem qualitativ und/oder quantitativ veränderten Wirkprofil gerechnet werden.

### 2. Untersuchungen, Ergebnisse und Diskussion

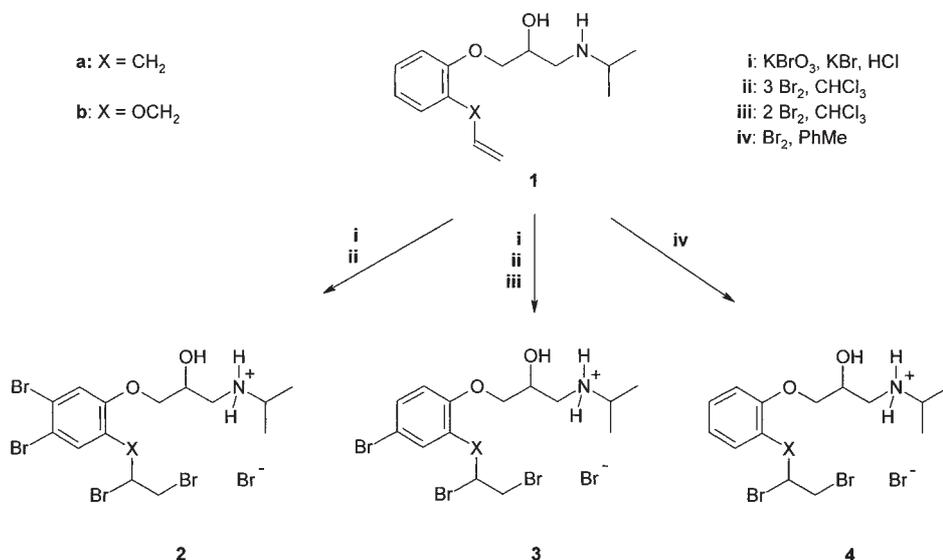
Zur bromometrischen Gehaltsbestimmung wurden Alprenolol (**1a**) bzw. Oxprenolol (**1b**), angelehnt an die Monographie Resorcin der Ph. Eur. 4.00 (Europäisches Arzneibuch 2002), mit Kaliumbromid, überschüssiger Kaliumbromatlösung, Chloroform und Salzsäure versetzt, nach 15 min. Kaliumiodid und Stärke-Lösung zugegeben und mit Natriumthiosulfat-Lösung titriert. Bei Alprenolol betrug der Gehalt, auf einen Verbrauch von 4 Äquivalenten Brom bezo-

gen, 112%. Oxprenolol ergab, berechnet auf einen Verbrauch von 6 Äquivalenten Brom, mit einem Gehalt von 103% ebenfalls zu hohe Werte. Die aus dem Chloroform-Extrakt isolierten Produkte zeigten, dass nicht nur Bromaddition an die Allyl-Gruppe, sondern auch elektrophile Substitution am Aromaten eingetreten war. Im Falle des Alprenolols wurde die 4-Brom-Verbindung **3a** und aus Oxprenolol die Base des 4,5-Dibrom-Derivats **2b** isoliert (Schema 1). Unter Anwendung von 6 Äquivalenten Brom und Chloroform als Lösemittel reagierte Alprenolol zum Tribrom-Derivat **3a**, während aus Oxprenolol das Tetrabrom-Derivat **2b** entstand.

Das tribromierte Alprenolol **3a** weist im  $^1\text{HNMR}$ -Spektrum nur noch drei aromatische Protonen auf und die Resonanzsignale für olefinische Protonen fehlen. Im CI-MS zeigt der Molpeak von **3a** das Isotopenverteilungsbild für drei organisch gebundene Bromatome. Im  $^1\text{HNMR}$ -Spektrum des tetrabromierten Oxprenolols **2b** findet man nur noch zwei Singulets für zwei aromatische Protonen und der Molpeak im CI-MS weist das Isotopenmuster für vier Bromatome auf (Pretsch et al. 1976).

Beim Einsatz von 4 Äquivalenten Brom in Chloroform wurden jeweils die tribromierten Derivate **3** der  $\beta$ -Rezeptorenblocker **1** erhalten, während mit 2 Äquivalenten Brom und Toluol als Lösemittel die Darstellung der Dibrom-Additionsprodukte **4** gelang (Schema 1). Infolge Bromaddition ist ein Chiralitätszentrum hinzugekommen, so dass die Verbindungen **2–4** als Diaste-

Schema 1



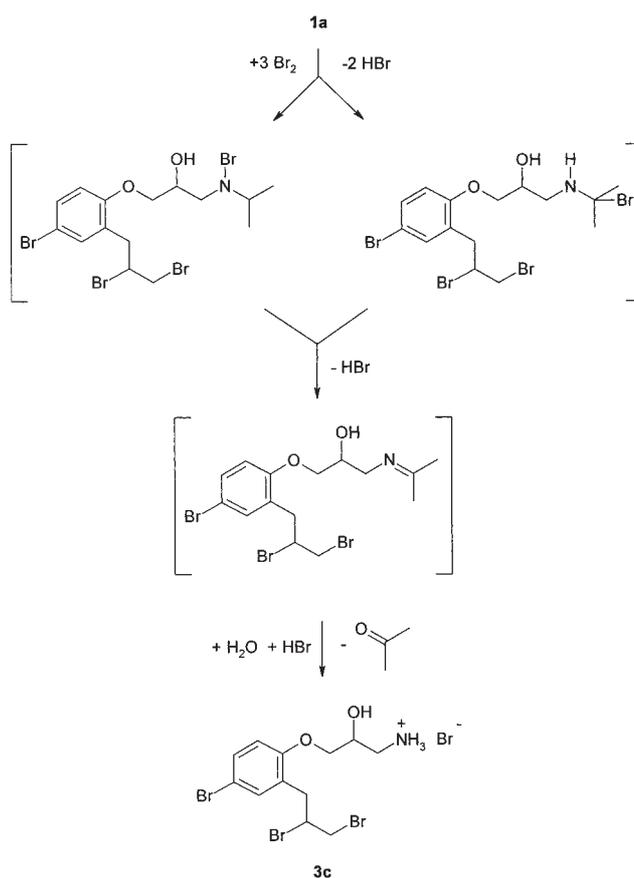
reomeren-Gemische vorliegen müssen. Während man in den <sup>1</sup>HNMR-Spektren keine Signalverdopplung findet, werden in den <sup>13</sup>CNMR-Spektren zumindest im Computerausdruck einzelne Resonanzsignale bei sehr ähnlicher chemischer Verschiebung zweifach registriert.

Die Ursache für die erhöhten Werte bei den Gehaltsbestimmungen ist vermutlich in einer oxidativen *N*-Dealkylierung zu suchen, denn bei Alprenolol konnte einmal als Nebenprodukt das Hydrobromid des primären Amins **3c** isoliert werden. Nach *C*- oder *N*-Bromsubstitution und anschließender Eliminierung von Bromwasserstoff entsteht ein Azomethin, das hydrolytisch in **3c** und Aceton gespalten wird (Schema 2).

Am Beispiel des Alprenolol-Derivats **3a** und des bromierten Oxprenolols **2b** wurden Eliminierungsversuche unternommen. Das tetrabromierte **2b** lieferte mit Diethylamin in Chloroform (i), Silbernitrat in Ethanol (ii), Silberbenzoat in Toluol (iii) oder Kaliumhydroxid in Aceton (iv) stets das gleiche tribromierte Produkt. Aufgrund des <sup>1</sup>HNMR-Spektrums war unter Abspaltung von Bromwasserstoff ein Alken entstanden, dessen olefinische Protonen wegen der Kopplungskonstanten (*J* = 2 Hz) geminal angeordnet sein müssen und das Vorliegen eines 2-Bromallyloxy-Substituenten in **5b** beweisen.

Das tribromierte **3a** reagierte mit Kaliumhydroxid in Aceton zum entsprechenden 2-Bromallyl-Derivat **5a**. Bei der Behandlung von **3a** mit Zink in Essigsäure wurde unter Regenerierung der Allyl-Funktion das 4-Brom-Derivat **6** gebildet. Beim Erhitzen mit Kalium-*tert*-butylat trat dagegen zweifache Bromwasserstoff-Eliminierung ein. Das Monobrom-Produkt **7** besitzt laut <sup>1</sup>HNMR-Spektrum die intakte Aminopropanol-Seitenkette und zeigt weder ein Alken- noch ein Alkin-Proton, dafür aber eine zusätzliche Methyl-Gruppe. Im <sup>13</sup>CNMR-Spektrum treten zwei neue quartäre Kohlenstoffatome auf, die einem Alkin zugeordnet werden können, und es findet sich die Bestätigung des Kohlenstoffs einer Methyl-Gruppe. Demnach kommt der Substanz die Struktur **7** zu. Primär dürfte aus dem Dibromaddukt **3a** wieder die 2-Bromallyl-Verbindung **5a** entstehen, die mit dem *tert*-Butylat zum 2-Propin **A** reagiert. Aus **A** wird durch zweifache Tautomerisierung über das Allen **B** das thermodynamisch stabile 1-Propin **7** mit konjugierter Dreifachbindung gebildet.

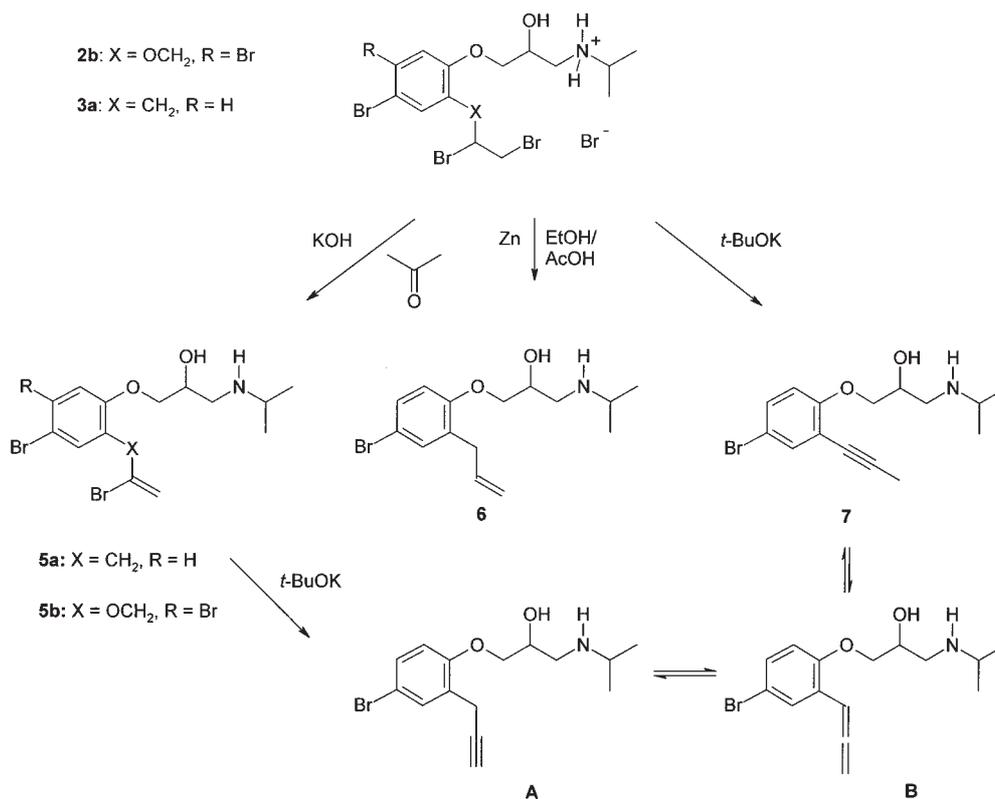
Schema 2



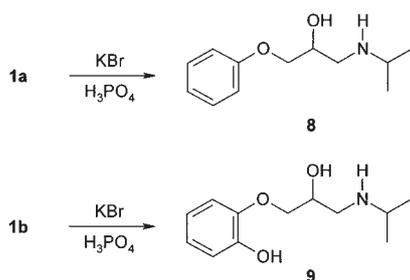
Alle Versuche, aus **2b** und **3a** durch konkurrierende intramolekulare nucleophile Substitution bei großer Verdünnung und verlängerter Reaktionsdauer mittlere Ringe darzustellen, scheiterten.

Mittlere Ringe sind prinzipiell auch nach Bromwasserstoff-Addition an die Allylgruppe von Alprenolol (**1a**) bzw. Oxprenolol (**1b**) und nachfolgende intramolekulare Etherbildung unter Bromwasserstoff-Eliminierung mög-

Schema 3



Schema 4



lich. Der Cyclisierungsversuch mittels Kaliumbromid und Phosphorsäure (Braje et al. 1998) misslang jedoch, da unter diesen Bedingungen Deallylierung zu **8** (Apparu et al. 2000) und **9** (Casagrande et al. 1973) eintritt.

Bei der Behandlung der  $\beta$ -Rezeptorenblocker **1** mit Säuren fiel die dabei zu beobachtende unterschiedliche Färbung auf. Mit Perchlorsäure in Eisessig oder konz. Schwefelsäure eignet sich diese Reaktion zur Prüfung auf Identität im Europäischen Arzneibuch. So geben Pindolol eine gelbe, Propranolol eine gelborange, Alprenolol eine orangefarbene und Oxprenolol eine violette Farbe.

### 3. Experimenteller Teil

#### 3.1. Allgemeine Angaben

Schmp.: Linström-Gerät (SPA-1, Fa. Bühler), nicht korrigiert. Elementaranalysen: C–H–N–O Elemental Analyzer 1106, Carlo Erba und CE Instruments FlashEA<sup>®</sup> 1112 Elemental Analyzer, Fa. Thermo Quest. Die Ergebnisse lagen bei den verschiedenen Verbindungen innerhalb der üblichen analytischen Grenzen. IR-Spektren: ATI Mattson Genesis Series FT-IR-Spektrometer. MS: Finnigan-MAT 8430, Finnigan-MAT 8400-MSS I und Finnigan MAT 90 (Institut für Organische Chemie der TU Braunschweig); Elektronenstoß-Ionisation (EI)-MS: Ionisationsenergie 70 eV. Chemische

Ionisation (CI)-MS: Reaktandgas NH<sub>3</sub>, Fast Atom Bombardment (FAB-MS), Matrix: 4-Nitrobenzylalkohol (NBA). Elektrospray-Ionisation (ESI)-MS. <sup>1</sup>H-NMR (400.13 MHz)- und <sup>13</sup>C-NMR (100.61 MHz)- Spektren: Bruker AM-400 und Bruker Avance DRX-400 (NMR-Laboratorien der Chemischen Institute der TU Braunschweig; einschließlich der DEPT-Messungen, <sup>13</sup>C, <sup>1</sup>H- HSQC- und <sup>13</sup>C, <sup>1</sup>H-HMBC-Spektren). Die chemischen Verschiebungen sind in ppm nach der  $\delta_{\text{TMS}}$ -Skala angegeben. HPLC: LiChrograph<sup>®</sup> L-6200 Gradientenpumpe, LiChrograph L-4750 Dioden-Array-Detektor, LiChroCART<sup>®</sup> Auto-fix, PC 486 DX, D 6500 DAD System Manager Software; Trennsäule: LiChroCART<sup>®</sup> 125-4, LiChrospher 100 RP Select B (5  $\mu\text{m}$ ); Vorsäule: LiChroCART<sup>®</sup> 4-4, Select B. Nettoretentionszeit ( $t_{\text{R}}$ ) in min; Totzeit ( $t_{\text{M}}$ ) des Systems ermittelt mit Thioharnstoff; Eluenten: (1) = MeCN/Puffer pH 4.7 (40 : 60);  $t_{\text{M}}$  = 0.97, (2) = MeCN/Puffer pH 4.7 (50 : 50);  $t_{\text{M}}$  = 1.01; Flussrate: 1.000 ml/min, isokratisch; Injektionsvolumen: 20  $\mu\text{l}$ ; Detektion (DAD): (1,2) = 254 nm;

#### 3.2. Bromometrische Titrationen

0.500 g Alprenolol-HCl bzw. Oxprenolol-HCl werden in H<sub>2</sub>O zu 250.0 ml gelöst. 25.0 ml dieser Lösung werden in einem Iodzahlkolben mit 0.4 g KBr, 20.0 ml KBrO<sub>3</sub>-Lösung (0.0167 mol · l<sup>-1</sup>), 5 ml HCl 25 % und 15 ml CHCl<sub>3</sub> versetzt. Man lässt 15 min vor Licht geschützt stehen. Danach gibt man 0.5 g KI und 0.5 ml Stärke-Lösung 1 % dazu und titriert mit Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Lösung (0.1 mol · l<sup>-1</sup>).

1 ml KBrO<sub>3</sub>-Lösung (0.0167 mol · l<sup>-1</sup>) entspricht 7.145 mg C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>ClNO<sub>2</sub>, Gehalt (n = 3): 112.0 % bzw. 5.03 mg C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>ClNO<sub>3</sub>, Gehalt (n = 3): 103.1 %.

#### 3.3. 1-[4,5-Dibrom-2-((RS)-2,3-dibrompropoxy)phenoxy]-3-(isopropylamino)-(RS)-propan-2-ol-hydrobromid (2b)

3.3.1. 1.0 g (3.8 mmol) Oxprenolol wird in 20 ml CHCl<sub>3</sub> gelöst. Zu dieser Lösung tropft man 0.58 ml (11.4 mmol) Br<sub>2</sub>, gelöst in 20 ml CHCl<sub>3</sub>. Die Lösung lässt man für 2 h bei RT stehen. Danach zieht man das Lösemittel i. Vak. ab. Ausbeute: 1.94 g (78%). Farblose Kristalle, Schmp. 157 °C (EtOH). <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO):  $\delta$  (ppm) = 1.24 (d, J = 6.1 Hz, 3 H, CHCH<sub>3</sub>), 1.26 (d, J = 5.9 Hz, 3 H, CHCH<sub>3</sub>), 3.01 (dd, J = 8.8 Hz, J = 3.5 Hz, 1 H, NCH<sub>2</sub>), 3.05 (m, 1 H, NCH<sub>2</sub>), 3.34 (sept, J = 6.1 Hz, 1 H, NCH), 4.03 (d, J = 8.5 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>Br), 4.05 (dd, J = 10.3 Hz, J = 4.1 Hz, 1 H, OCH<sub>2</sub>), 4.08 (dd, J = 10.2 Hz, J = 4.7 Hz, 1 H, OCH<sub>2</sub>), 4.16–4.17 (m, 1 H, CHOH), 4.41 (d, J = 4.7 Hz, 2 H, OCH<sub>2</sub>CHBr), 4.72–4.74 (m, 1 H, CHBr), 5.80 (s, br., 1 H, OH), 7.42 (s, 1 H, 6-H), 7.45 (s, 1 H, 3-H), 8.44 (s, br., 2 H, NH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C-NMR (D<sub>6</sub>]DMSO):  $\delta$  (ppm) = 18.11

(CHCH<sub>3</sub>), 18.73 (CHCH<sub>3</sub>), 34.32 (CH<sub>2</sub>Br), 46.36 (NCH<sub>2</sub>), 49.48 (CHBr), 49.87 (NCH), 64.93 (CHOH), 70.91 (OCH<sub>2</sub>), 71.06 (OCH<sub>2</sub>CHBr), 114.60 (C-4), 115.29 (C-5), 118.66 (C-6), 119.24 (C-3), 147.71 (C-2), 148.35 (C-1). MS (CI, NH<sub>3</sub>): positiv: m/z = 580 [M + H]<sup>+</sup> (<sup>79</sup>Br). IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3397 (OH), 1587 (C=C), 574 (CBr). HPLC (2): t<sub>s</sub> = 5.50 min. C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>Br<sub>5</sub>NO<sub>3</sub> (663.8)

3.3.2. Man trennt die CHCl<sub>3</sub>-Phase der austitrierten Lösung nach 3.2. im Scheidetrichter ab, trocknet sie über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und zieht das Lösemittel i. Vak. ab. Ausbeute: 5 mg (5%) Base.

### 3.4. 1-[4-Brom-2-[(RS)-2,3-dibrompropyl]phenoxy]-3-(isopropylamino)-(RS)-propan-2-ol-hydrobromid (3a)

3.4.1. 0.5 g (2 mmol) Alprenolol werden in 10 ml CHCl<sub>3</sub> gelöst. Zu dieser Lösung tropft man 0.3 ml (6 mmol) Br<sub>2</sub>, gelöst in 10 ml CHCl<sub>3</sub>. Die Lösung lässt man für 2 h bei RT stehen. Danach zieht man das Lösemittel i. Vak. ab. Ausbeute: 0.89 g (92 %).

3.4.2. Man trennt die CHCl<sub>3</sub>-Phase der austitrierten Lösung nach 3.2. im Scheidetrichter ab, trocknet sie über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und zieht das Lösemittel i. Vak. ab. Ausbeute: 5 mg (5 %) 3a.

Farblose Kristalle, Schmp. 137 °C (EtOH). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 1.52 (d, J = 6.6 Hz, 3H, CHCH<sub>3</sub>), 1.54 (d, J = 6.6 Hz, 3H, CHCH<sub>3</sub>), 2.94 (sept, J = 5.9 Hz, 1H, NCH), 3.17–3.40 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3.56 (dd, J = 8.3 Hz, J = 5.5 Hz, 1H, ArCH<sub>2</sub>), 3.62 (dd, J = 8.4 Hz, J = 4.1 Hz, 1H, ArCH<sub>2</sub>), 3.79 (dd, J = 10.5 Hz, J = 4.2 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Br), 3.90 (dd, J = 10.5 Hz, J = 4.3 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Br), 3.98 (dd, J = 9.6 Hz, J = 6.0 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>), 4.02–4.08 (m, 1H, CHOH), 4.11 (dd, J = 9.7 Hz, J = 4.4 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>), 4.45 (dddd, J = 5.3 Hz, J = 4.3 Hz, J = 4.2 Hz, J = 4.1 Hz, 1H, CHBr), 4.75 (br., 1H, OH), 6.72 (d, J = 8.6 Hz, 1H, 6-H), 7.31 (d, J = 2.3 Hz, 1H, 3-H), 7.34 (dd, J = 8.6 Hz, J = 2.5 Hz, 1H, 5-H), 8.11 (s, br., 1H, NH<sub>2</sub>), 9.19 (s, br., 1H, NH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 19.17 (CHCH<sub>3</sub>), 19.21 (CHCH<sub>3</sub>), 37.30 (CH<sub>2</sub>Br), 37.43 (ArCH<sub>2</sub>), 48.09 (NCH<sub>2</sub>), 51.51 (NCH), 52.08 (CHBr), 65.39 (CHOH), 69.60 (OCH<sub>2</sub>), 113.07 (C-4), 113.12 (C-6), 128.20 (C-2), 131.31 (C-5), 134.07 (C-3), 155.07 (C-1). MS (CI, NH<sub>3</sub>): positiv: m/z = 486 [M + H]<sup>+</sup> (<sup>79</sup>Br). IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3188 (OH), 1593 (C=C), 804 (1,2,4-Trisubstitution des Aromaten), 563 (CBr). HPLC (2): t<sub>s</sub> = 6.40 min. C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>Br<sub>4</sub>NO<sub>2</sub> (568.9)

3.4.3. Base: 1.0 g (1.8 mmol) 3a wird unter Erwärmen in 10 ml H<sub>2</sub>O gelöst und mit 1.8 ml NaOH (1.0 mol · l<sup>-1</sup>) versetzt. Der Ansatz wird 1 h bei RT gerührt. Man schüttelt mit 3 × 15 ml CHCl<sub>3</sub> aus, wäscht mit 15 ml H<sub>2</sub>O, trocknet über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und zieht das Lösemittel i. Vak. ab. Ausbeute: 0.8 g (93%). Farblose Kristalle, Schmp. 105 °C (EtOH). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H, CHCH<sub>3</sub>), 1.18 (d, J = 6.3 Hz, 3H, CHCH<sub>3</sub>), 2.81 (dd, J = 8.5 Hz, J = 3.8 Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>), 2.86 (dd, J = 8.6 Hz, J = 4.2 Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>), 2.97 (sept, J = 5.6 Hz, 1H, NCH), 3.02 (dd, J = 8.4 Hz, J = 3.9 Hz, 1H, ArCH<sub>2</sub>), 3.65 (dd, J = 8.4 Hz, J = 4.1 Hz, 1H, ArCH<sub>2</sub>), 3.71 (dd, J = 10.4 Hz, J = 5.4 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Br), 3.89 (dd, J = 10.5 Hz, J = 4.3 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Br), 3.94 (dd, J = 9.4 Hz, J = 5.0 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>), 4.02 (dd, J = 9.4 Hz, J = 5.6 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>), 4.14 (dddd, J = 5.2 Hz, J = 4.8 Hz, J = 4.6 Hz, J = 3.7 Hz, 1H, CHOH), 4.48 (dddd, J = 5.0 Hz, J = 4.5 Hz, J = 4.3 Hz, J = 4.3 Hz, 1H, CHBr), 6.75 (d, J = 8.6 Hz, 1H, 6-H), 7.32 (d, J = 2.3 Hz, 1H, 3-H), 7.35 (dd, J = 8.6 Hz, J = 2.5 Hz, 1H, 5-H). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 22.67 (CHCH<sub>3</sub>), 22.80 (CHCH<sub>3</sub>), 36.97 (CH<sub>2</sub>Br), 37.86 (ArCH<sub>2</sub>), 49.16 (NCH), 49.30 (NCH<sub>2</sub>), 51.01 (CHBr), 68.16 (CHOH), 70.65 (OCH<sub>2</sub>), 112.92 (C-4), 113.02 (C-6), 128.14 (C-2), 131.21 (C-5), 134.07 (C-3), 155.62 (C-1). MS (CI, NH<sub>3</sub>): positiv: m/z = 486 [M + H]<sup>+</sup> (<sup>79</sup>Br). IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3271 (OH), 1591 (C=C), 803 (1,2,4-Trisubstitution des Aromaten), 560 (CBr). HPLC (2): t<sub>s</sub> = 7.57 min. C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>Br<sub>3</sub>NO<sub>2</sub> (488.0)

### 3.5. 1-[4-Brom-2-[(RS)-2,3-dibrompropoxy]phenoxy]-3-(isopropylamino)-(RS)-propan-2-ol-hydrobromid (3b)

0.5 g (1.9 mmol) Oxprenolol werden in 10 ml CHCl<sub>3</sub> gelöst. Zu dieser Lösung tropft man 0.2 ml (3.8 mmol) Br<sub>2</sub>, gelöst in 10 ml CHCl<sub>3</sub>. Die Lösung lässt man für 2 h bei RT stehen. Danach zieht man das Lösemittel i. Vak. ab. Ausbeute: 1.0 g (91%). Farblose Kristalle, Schmp. 138 °C (EtOH). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 1.53 (d, J = 6.6 Hz, 3H, CHCH<sub>3</sub>), 1.54 (d, J = 6.6 Hz, 3H, CHCH<sub>3</sub>), 3.20–3.41 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3.73 (sept, J = 6.9 Hz, 1H, NCH), 3.95 (d, J = 7.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>Br), 4.05 (dd, J = 9.8 Hz, J = 4.2 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>), 4.11 (dd, J = 9.3 Hz, J = 5.9 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>), 4.37 (d, J = 4.0 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>CHBr), 4.50 (m, 1H, CHOH), 4.74 (m, 1H, CHBr), 6.79 (d, J = 8.4 Hz, 1H, 6-H), 7.03 (d, J = 1.4 Hz, 1H, 3-H), 7.06 (dd, J = 8.5 Hz, J = 1.4 Hz, 1H, 5-H), 8.10 (s, br., 1H, NH<sub>2</sub>), 9.16 (s, br., 1H, NH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 19.07 (CHCH<sub>3</sub>), 19.17 (CHCH<sub>3</sub>), 32.93 (CH<sub>2</sub>Br), 47.72 (CHBr), 47.74 (NCH<sub>2</sub>), 51.89 (NCH), 65.47 (CHOH), 70.64 (OCH<sub>2</sub>), 70.96 (OCH<sub>2</sub>CHBr), 113.95 (C-4), 116.07 (C-5), 118.23 (C-6), 125.17 (C-3), 147.60 (C-2), 148.66 (C-1). MS (FAB, NBA): positiv: 502 [M + H]<sup>+</sup> (<sup>79</sup>Br). IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3305 (OH), 1588 (C=C), 833 (1,2,4-Trisubstitution des Aromaten), 575 (CBr). HPLC (2): t<sub>s</sub> = 4.93 min. C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>Br<sub>4</sub>NO<sub>3</sub> (584.9)

### 3.6. 1-Amino-3-[4-brom-2-[(RS)-2,3-dibrompropyl]phenoxy]-(RS)-propan-2-ol-hydro-bromid (3c)

0.2 g (0.8 mmol) Alprenolol werden in 5 ml AcOH gelöst. Diese Lösung kühlt man auf 10 °C ab und gibt 20.0 ml KBrO<sub>3</sub>-Lösung (0.0167 mol l<sup>-1</sup>), 0.4 g KBr und 6 ml HCl (25 %) dazu. Man lässt 1 1/2 h bei 10 °C stehen. Anschließend extrahiert man den Reaktionsansatz mit 3 × 20 ml CHCl<sub>3</sub>, wäscht mit 20 ml H<sub>2</sub>O, trocknet über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und zieht das Lösemittel i. Vak. ab. Ausbeute: 0.06 g (14 %). Farblose Kristalle, Schmp. 168 °C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Et<sub>2</sub>O). <sup>1</sup>H-NMR (D<sub>6</sub>DMSO):  $\delta$  (ppm) = 2.90–2.97 (m, 1H, NCH<sub>2</sub>), 3.02 (dd, J = 14.3 Hz, J = 9.3 Hz, 1H, ArCH<sub>2</sub>), 3.08 (m, 1H, NCH<sub>2</sub>), 3.45 (dd, J = 14.3 Hz, J = 4.7 Hz, 1H, ArCH<sub>2</sub>), 3.93 (dd, J = 8.7 Hz, J = 2.4 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Br), 3.96 (dd, J = 9.9 Hz, J = 3.2 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>), 3.97 (dd, J = 8.4 Hz, J = 2.8 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Br), 4.02 (dd, 9.9 Hz, J = 5.0 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>), 4.08 (m, 1H, CHOH), 4.69 (dddd, J = 9.3 Hz, J = 4.6 Hz, J = 2.8 Hz, J = 1.8 Hz, 1H, CHBr), 5.73 (s, br., 1H, OH), 6.97 (d, J = 8.8 Hz, 1H, 6-H), 7.40 (d, J = 2.3 Hz, 1H, 3-H), 7.44 (dd, J = 8.7 Hz, J = 2.5 Hz, 1H, 5-H), 7.86 (s, br., 3H, NH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-NMR (D<sub>6</sub>DMSO):  $\delta$  (ppm) = 37.13 (CH<sub>2</sub>Br), 38.68 (ArCH<sub>2</sub>), 41.60 (NCH<sub>2</sub>), 53.04 (CHBr), 65.59 (CHOH), 69.77 (OCH<sub>2</sub>), 111.85 (C-4), 113.93 (C-6), 128.49 (C-2), 130.89 (C-5), 133.35 (C-3), 155.55 (C-1). MS (CI, NH<sub>3</sub>): positiv: m/z = 444 [M + H]<sup>+</sup> (<sup>79</sup>Br). IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3406 (OH), 2961 (NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 1594 (C=C), 563 (CBr). HPLC (2): t<sub>s</sub> = 2.60 min. C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>Br<sub>4</sub>NO<sub>2</sub> (526.9)

### 3.7. 1-[2-[(RS)-2,3-Dibrompropyl]phenoxy]-3-(isopropylamino)-(RS)-propan-2-ol-hydro-bromid (4a)

0.5 g (2 mmol) Alprenolol werden in 10 ml wasserfreiem Toluol gelöst. Zu dieser Lösung tropft man 0.2 ml (4 mmol) Br<sub>2</sub>, gelöst in 10 ml Toluol und lässt 2 h vor Licht geschützt bei RT stehen. Danach zieht man das Lösemittel i. Vak. ab. Ausbeute: 0.34 g (42%). Hellrosa Kristalle, Schmp. 114 °C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Et<sub>2</sub>O). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 1.53 (d, J = 6.7 Hz, 3H, CHCH<sub>3</sub>), 1.55 (d, J = 6.8 Hz, 3H, CHCH<sub>3</sub>), 3.02 (sept, J = 5.1 Hz, 1H, NCH), 3.38 (d, J = 6.1 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3.58 (dd, J = 7.4 Hz, J = 4.9 Hz, 1H, ArCH<sub>2</sub>), 3.62 (dd, J = 7.3 Hz, J = 2.6 Hz, 1H, ArCH<sub>2</sub>), 3.78 (dd, J = 10.6 Hz, J = 7.7 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Br), 3.88 (dd, J = 10.6 Hz, J = 4.5 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Br), 4.03 (dd, J = 9.6 Hz, J = 5.9 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>), 4.09 (ddt, J = 5.6 Hz, J = 5.4 Hz, J = 4.1 Hz, 1H, CHOH), 4.14 (dd, J = 9.6 Hz, J = 4.0 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>), 4.48 (dddd, J = 7.8 Hz, J = 5.3 Hz, J = 4.3 Hz, J = 2.9 Hz, 1H, CHBr), 4.87 (s, br., 1H, OH), 6.83 (dd, J = 8.2 Hz, J = 2.4 Hz, 1H, 6-H), 6.94 (ddd, J = 7.4 Hz, J = 7.3 Hz, J = 2.4 Hz, 1H, 4-H), 7.21 (ddd, J = 8.3 Hz, J = 7.8 Hz, J = 1.6 Hz, 1H, 5-H), 7.25 (dd, J = 7.6 Hz, J = 1.6 Hz, 1H, 3-H), 8.14 (s, br., 1H, NH<sub>2</sub>), 9.17 (s, br., 1H, NH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 19.20 (CHCH<sub>3</sub>), 19.26 (CHCH<sub>3</sub>), 37.69 (CH<sub>2</sub>Br), 37.84 (ArCH<sub>2</sub>), 48.18 (NCH<sub>2</sub>), 52.06 (NCH), 52.24 (CHBr), 65.58 (CHOH), 69.38 (OCH<sub>2</sub>), 111.39 (C-6), 121.25 (C-4), 128.71 (C-5), 128.74 (C-2), 131.51 (C-3), 155.65 (C-1). MS (CI, NH<sub>3</sub>): positiv: m/z = 408 [M + H]<sup>+</sup> (<sup>79</sup>Br). IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3423 (OH), 1587 (C=C), 560 (CBr). HPLC (2): t<sub>s</sub> = 4.10 min. C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>Br<sub>3</sub>NO<sub>2</sub> (490.1)

### 3.8. 1-[2-[(RS)-2,3-Dibrompropoxy]phenoxy]-3-(isopropylamino)-(RS)-propan-2-ol-hydro-bromid (4b)

0.5 g (1.9 mmol) Oxprenolol werden in 10 ml wasserfreiem Toluol gelöst. Zu dieser Lösung tropft man 0.19 ml (3.8 mmol) Br<sub>2</sub>, gelöst in 10 ml Toluol und lässt 2 h vor Licht geschützt bei RT stehen. Danach zieht man das Lösemittel i. Vak. ab. Ausbeute: 0.38 g (40%). Farblose Kristalle, Schmp. 120 °C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Et<sub>2</sub>O). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 1.51 (d, J = 6.7 Hz, 3H, CHCH<sub>3</sub>), 1.53 (d, J = 6.7 Hz, 3H, CHCH<sub>3</sub>), 3.21–3.40 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3.57 (sept, J = 6.9 Hz, 1H, NCH), 3.91 (dd, J = 10.8 Hz, J = 1.3 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Br), 3.95 (dd, J = 11.4 Hz, J = 5.6 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Br), 4.03 (dd, J = 9.7 Hz, J = 1.5 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>), 4.12 (dd, J = 9.7 Hz, J = 2.5 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>), 4.36 (d, J = 5.0 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>CHBr), 4.46–4.53 (m, 1H, CHOH), 4.74 (m, 1H, CHBr), 4.81–4.89 (m, 1H, OH), 6.78 (dd, J = 8.6 Hz, J = 0.8 Hz, 1H, 6-H), 6.92 (ddd, J = 7.7 Hz, J = 6.5 Hz, J = 1.2 Hz, 1H, 4-H), 7.01 (dd, J = 7.9 Hz, J = 2.2 Hz, 1H, 3-H), 7.04 (ddd, J = 8.5 Hz, J = 6.5 Hz, J = 2.3 Hz, 1H, 5-H), 8.14 (s, br., 1H, NH<sub>2</sub>), 9.12 (s, br., 1H, NH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 19.06 (CHCH<sub>3</sub>), 19.17 (CHCH<sub>3</sub>), 32.91 (CH<sub>2</sub>Br), 47.73 (CHBr), 47.75 (NCH<sub>2</sub>), 51.89 (NCH), 65.48 (CHOH), 70.65 (OCH<sub>2</sub>), 71.06 (OCH<sub>2</sub>CHBr), 116.16 (C-5), 118.22 (C-4), 122.69 (C-6), 125.17 (C-3), 147.61 (C-2), 148.66 (C-1). MS (ESI): m/z = 424.01 [M + H]<sup>+</sup> (<sup>79</sup>Br). IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3419 (OH), 1588 (C=C), 570 (CBr). HPLC (2): t<sub>s</sub> = 3.11 min. C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>Br<sub>3</sub>NO<sub>3</sub> (506.1)

### 3.9. 1-[4-Brom-2-(2-brom-2-propenyl)phenoxy]-3-(isopropylamino)-(RS)-propan-2-ol (5a)

0.5 g (1.0 mmol) 3a werden in 10 ml Aceton gelöst und mit wässriger KOH (0.06 g in 0.8 ml H<sub>2</sub>O) versetzt. Diese Lösung wird 1 d unter Rückfluss erhitzt. Danach filtriert man den Niederschlag heiß ab und zieht das

Lösemittel i. Vak. ab. Der Rückstand wird mittels FC unter Verwendung von EtOAc/Et<sub>2</sub>NH (9:1) als Eluent gereinigt. Ausbeute: 0.32 g (76%). Farblose Kristalle, Schmp. 82 °C (EtOH). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 1.09 (d, J = 6.3 Hz, 3 H, CHCH<sub>3</sub>), 1.10 (d, J = 6.3 Hz, 3 H, CHCH<sub>3</sub>), 2.74 (dd, J = 12.2 Hz, J = 7.5 Hz, 1 H, NCH<sub>2</sub>), 2.82 (sept, J = 6.3 Hz, 1 H NCH), 2.89 (dd, J = 12.2 Hz, J = 3.8 Hz, 1 H, NCH<sub>2</sub>), 3.72 (s, ArCH<sub>2</sub>), 3.93 (dd, J = 10.4 Hz, J = 4.8 Hz, 1 H, OCH<sub>2</sub>), 3.98 (dddd, J = 7.9 Hz, J = 5.2 Hz, J = 4.8 Hz, J = 3.7 Hz, 1 H, CHOH), 4.03 (dd, J = 10.0 Hz, J = 5.0 Hz, 1 H, OCH<sub>2</sub>), 5.50 (d, J = 1.5 Hz, 1 H, CBr=CH<sub>2</sub>), 5.51 (d, J = 1.4 Hz, 1 H, CBr=CH<sub>2</sub>), 6.76 (d, J = 8.7 Hz, 1 H, 6-H), 7.30 (d, J = 2.5 Hz, 1 H, 3-H), 7.34 (dd, J = 8.7 Hz, J = 2.5 Hz, 1 H, 5-H). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 22.66 (CHCH<sub>3</sub>), 22.81 (CHCH<sub>3</sub>), 41.63 (ArCH<sub>2</sub>), 49.08 (NCH<sub>2</sub>), 49.16 (NCH), 68.15 (CHOH), 70.78 (OCH<sub>2</sub>), 113.09 (C-4), 113.28 (C-6), 117.84 (CBr=CH<sub>2</sub>), 128.06 (C-2), 131.13 (CBr=CH<sub>2</sub>), 131.33 (C-5), 133.33 (C-3), 155.59 (C-1). MS (CI, NH<sub>3</sub>): positiv: m/z = 406 [M + H]<sup>+</sup> (<sup>79</sup>Br). IR (KBr): ν̄ (cm<sup>-1</sup>) = 3434 (OH), 1627 (C=C), 1590 (C=C), 803 (1,2,4-Trisubstitution des Aromaten), 644 (CBr). HPLC (2): t<sub>s</sub> = 4.73 min. C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>Br<sub>2</sub>NO<sub>2</sub> (407.1)

### 3.10.1-(4,5-Dibrom-2-[(2-brom-2-propenyl)oxy]phenoxy)-3-(isopropylamino)-(RS)-propan-2-ol (5b)

0.5 g (0.76 mmol) **2b** werden in 10 ml Aceton gelöst und mit wässriger KOH (0.08 g in 1.0 ml H<sub>2</sub>O) versetzt. Diese Lösung wird 1 d unter Rückfluss erhitzt. Danach filtriert man den Niederschlag heiß ab und zieht das Lösemittel i. Vak. ab. Ausbeute: 0.37 g (97%). Farblose Kristalle, Schmp. 145 °C (EtOH). <sup>1</sup>H-NMR (D<sub>6</sub>DMSO): δ (ppm) = 1.14 (d, J = 6.4 Hz, 3 H, CHCH<sub>3</sub>), 1.15 (d, J = 6.4 Hz, 3 H, CHCH<sub>3</sub>), 2.85 (dd, J = 12.5 Hz, J = 7.9 Hz, 1 H, NCH<sub>2</sub>), 2.97 (dd, J = 12.8 Hz, J = 3.7 Hz, 1 H, NCH<sub>2</sub>), 3.12 (sept, J = 6.4 Hz, 1 H, NCH), 3.97–4.05 (m, 1 H, CHOH), 4.03 (s, 2 H, OCH<sub>2</sub>), 4.82 (s, 2 H, OCH<sub>2</sub>CBr), 5.77 (d, J = 2.1 Hz, 1 H, CBr=CH<sub>2</sub>), 6.17 (d, J = 1.9 Hz, 1 H, CBr=CH<sub>2</sub>), 7.39 (s, 1 H, 6-H), 7.40 (s, 1 H, 3-H). <sup>13</sup>C-NMR (D<sub>6</sub>DMSO): δ (ppm) = 19.38 (CHCH<sub>3</sub>), 19.83 (CHCH<sub>3</sub>), 47.28 (NCH<sub>2</sub>), 49.35 (NCH), 65.79 (CHOH), 71.37 (OCH<sub>2</sub>), 72.33 (OCH<sub>2</sub>CBr), 114.23 (C-4), 115.18 (C-5), 118.51 (C-6), 119.27 (C-3), 120.41 (CBr=CH<sub>2</sub>), 127.00 (CBr), 147.02 (C-2), 148.52 (C-1). MS (CI): positiv: m/z = 500 [M + H]<sup>+</sup> (<sup>79</sup>Br). IR (NaCl): ν̄ (cm<sup>-1</sup>) = 3366 (OH), 1643 (C=C), 1587 (C=C). HPLC (2): t<sub>s</sub> = 5.40 min. C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>Br<sub>3</sub>NO<sub>3</sub> (502.1)

### 3.11. (RS)-1-(2-Allyl-4-bromphenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-ol (6)

0.15 g (0.3 mmol) **3a**, 0.15 g Zn, 4 ml EtOH 96 % und 0.15 ml AcOH 98 % werden 30 min unter Rückfluss erhitzt. Danach wird die Lösung heiß filtriert. Nach dem Abkühlen zieht man das Lösemittel i. Vak. ab, nimmt den Rückstand mit NH<sub>3</sub> auf und extrahiert mit 3 × 20 ml CHCl<sub>3</sub>. Man trocknet über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und zieht das Lösemittel i. Vak. ab. Ausbeute: 0.082 g (82 %). Hellgelbe Kristalle, Schmp. 74 °C (EtOH). <sup>1</sup>H-NMR (D<sub>6</sub>DMSO): δ (ppm) = 0.99 (d, J = 6.2 Hz, 3 H, CHCH<sub>3</sub>), 1.01 (d, J = 6.2 Hz, 3 H, CHCH<sub>3</sub>), 2.62 (dd, J = 12.1 Hz, J = 7.3 Hz, 1 H, NCH<sub>2</sub>), 2.71 (sept, J = 6.3 Hz, 1 H, NCH), 2.77 (dd, J = 12.1 Hz, J = 3.9 Hz, 1 H, NCH<sub>2</sub>), 3.33 (d, J = 6.7 Hz, 2 H, ArCH<sub>2</sub>), 3.90 (dd, J = 10.7 Hz, J = 4.4 Hz, 1 H, OCH<sub>2</sub>), 3.94 (dd, J = 10.5 Hz, J = 6.8 Hz, 1 H, OCH<sub>2</sub>), 3.97 (dddd, J = 7.3 Hz, J = 6.3 Hz, J = 4.9 Hz, J = 4.0 Hz, 1 H, CHOH), 5.03 (dd, J = 10.0 Hz, J = 1.8 Hz, 1 H, CH=CH<sub>2</sub>), 5.07 (dd, J = 17.1 Hz, J = 1.8 Hz, 1 H, CH=CH<sub>2</sub>), 5.94 (ddt, J = 17.1 Hz, J = 10.0 Hz, J = 6.7 Hz, 1 H, CH=CH<sub>2</sub>), 6.93 (d, J = 8.7 Hz, 1 H, 6-H), 7.26 (d, J = 2.5 Hz, 1 H, 3-H), 7.34 (dd, J = 8.7 Hz, J = 2.5 Hz, 1 H, 5-H). <sup>13</sup>C-NMR (D<sub>6</sub>DMSO): δ (ppm) = 22.34 (CHCH<sub>3</sub>), 22.42 (CHCH<sub>3</sub>), 33.53 (ArCH<sub>2</sub>), 48.33 (NCH), 49.55 (NCH<sub>2</sub>), 67.93 (CHOH), 70.84 (OCH<sub>2</sub>), 111.70 (C-4), 113.81 (C-6), 116.09 (CH=CH<sub>2</sub>), 129.85 (C-5), 130.85 (C-2), 131.76 (C-3), 136.25 (CH=CH<sub>2</sub>), 155.52 (C-1). MS (CI, NH<sub>3</sub>): positiv: m/z = 328 [M + H]<sup>+</sup> (<sup>79</sup>Br). IR (KBr): ν̄ (cm<sup>-1</sup>) = 3265 (OH), 1636 (C=C), 803 (1,2,4-Trisubstitution des Aromaten). HPLC (2): t<sub>s</sub> = 1.97 min. C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>BrNO<sub>2</sub> (328.2)

### 3.12. 1-(4-Brom-2-(1-propinyl)phenoxy)-3-isopropylamino-(RS)-propan-2-ol (7)

0.5 g (0.9 mmol) **3a** werden in 20 ml *t*-BuOH gelöst. Zu dieser Lösung gibt man 0.5 g (4.4 mmol) *t*-BuOK und rührt 2 h bei 80 °C. Man filtriert den Niederschlag ab und zieht das Lösemittel i. Vak. ab. Ausbeute: 0.18 g (62 %). Farblose Kristalle, Schmp. 118 °C (EtOAc). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 1.08 (d, J = 6.3 Hz, 3 H, CHCH<sub>3</sub>), 1.10 (d, J = 6.3 Hz, 3 H, CHCH<sub>3</sub>), 2.08 (s, 3 H, ArC≡CCH<sub>3</sub>), 2.81 (sept, J = 6.3 Hz, 1 H, NCH), 2.85 (dd, J = 12.5 Hz, J = 6.3 Hz, 1 H, NCH<sub>2</sub>), 2.90 (dd, J = 12.3 Hz, J = 4.0 Hz, 1 H, NCH<sub>2</sub>), 4.01 (dd, J = 6.0 Hz, J = 3.8 Hz, 1 H, OCH<sub>2</sub>), 4.02 (dddd, J = 5.9 Hz, J = 4.2 Hz, J = 3.9 Hz, J = 3.8 Hz, 1 H, CHOH), 4.06 (dd, J = 6.0 Hz, J = 4.2 Hz, 1 H, OCH<sub>2</sub>), 6.75 (d, J = 8.8 Hz, 1 H, 6-H), 7.31 (dd, J = 8.8 Hz, J = 2.5 Hz, 1 H, 5-H), 7.46 (d, J = 2.5 Hz, 1 H, 3-H). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 4.60 (ArC≡CCH<sub>3</sub>), 22.90 (CHCH<sub>3</sub>), 23.03 (CHCH<sub>3</sub>), 48.90 (NCH), 49.09 (NCH<sub>2</sub>), 68.27 (CHOH), 72.05 (OCH<sub>2</sub>), 74.54 (ArC≡CCH<sub>3</sub>), 91.48 (ArC≡CCH<sub>3</sub>), 112.88 (C-4), 114.28 (C-6), 115.99 (C-2), 131.58 (C-5), 135.75 (C-3), 158.27 (C-1). MS (CI, NH<sub>3</sub>): positiv: m/

z = 326 [M + H]<sup>+</sup> (<sup>79</sup>Br). IR (KBr): ν̄ (cm<sup>-1</sup>) = 3274 (OH), 1942 (C≡C), 801 (1,2,4-Trisubstitution des Aromaten). HPLC (2): t<sub>s</sub> = 1.78 min. C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>BrNO<sub>2</sub> (326.2)

### 3.13. (RS)-1-(Isopropylamino)-3-phenoxypropan-2-ol (8)

0.249 g (1 mmol) Alprenolol werden portionsweise zu einer Lösung von 0.354 g (3 mmol) KBr in 5 ml H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (85%) bei 0 °C hinzugefügt. Anschließend wird der Reaktionsansatz 3 d bei 100 °C gerührt. Nach dem Abkühlen auf RT wird mit KOH-Lösung 25 % auf pH 11 eingestellt. Die Lösung wird mit 3 × 20 ml CHCl<sub>3</sub> extrahiert, die organischen Phasen mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösemittel i. Vak. abgezogen. Ausbeute: 7 mg (3%). Farblose Kristalle, Schmp. 91 °C (EtOH/H<sub>2</sub>O), 92.5–94 °C (Apparu et al. 2000). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 1.10 (d, J = 6.2 Hz, 3 H, CHCH<sub>3</sub>), 1.11 (d, J = 6.2 Hz, 3 H, CHCH<sub>3</sub>), 2.69–2.93 (m, 3 H, NCH, NCH<sub>2</sub>), 3.92–4.05 (m, 3 H, OCH<sub>2</sub>, CHOH), 6.70–7.00 (m, 3 H, Aromat), 7.06–7.39 (m, 2 H, Aromat). MS (CI, NH<sub>3</sub>): positiv: m/z = 210 [M + H]<sup>+</sup>. HPLC (1): t<sub>s</sub> = 1.36 min. C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub> (209.3)

### 3.14. (RS)-2-[2-Hydroxy-3-(isopropylamino)propoxy]phenol (9)

0.265 g (1 mmol) Oxprenolol werden portionsweise zu einer Lösung von 0.354 g (3 mmol) KBr in 5 ml H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (85%) bei 0 °C addiert. Anschließend wird der Reaktionsansatz 3 d bei 100 °C gerührt. Nach dem Abkühlen auf RT wird mit KOH-Lösung (25%) versetzt bis zum pH 11. Die Lösung wird mit 3 × 20 ml CHCl<sub>3</sub> extrahiert, die organischen Phasen wäscht man mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung, trocknet über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und zieht das Lösemittel i. Vak. ab. Ausbeute: 0.01 g (4%). Farblose Kristalle, Schmp. 97 °C (Et<sub>2</sub>O), 99–100 °C (Petroläther) (Casagrande et al. 1973). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 1.26 (d, J = 6.6 Hz, 3 H, CHCH<sub>3</sub>), 1.28 (d, J = 7.4 Hz, 3 H, CHCH<sub>3</sub>), 2.05 (s, 1 H, ArOH), 2.90 (dd, J = 12.1 Hz, J = 3.1 Hz, 1 H, NCH<sub>2</sub>), 3.11 (sept, J = 6.5 Hz, 1 H, NCH), 3.38 (dd, J = 12.2 Hz, J = 6.9 Hz, 1 H, NCH<sub>2</sub>), 4.05 (d, J = 2.7 Hz, 2 H, OCH<sub>2</sub>), 4.29 (ddt, J = 6.7 Hz, J = 3.4 Hz, J = 2.9 Hz, 1 H, CHOH), 6.76 (ddd, J = 8.0 Hz, J = 6.8 Hz, J = 1.6 Hz, 1 H, 5-H), 6.80 (dd, J = 8.0 Hz, J = 1.8 Hz, 1 H, 6-H), 6.89 (ddd, J = 8.0 Hz, J = 6.7 Hz, J = 1.9 Hz, 1 H, 4-H), 6.94 (dd, J = 7.9 Hz, J = 1.6 Hz, 1 H, 3-H). MS (CI, NH<sub>3</sub>): positiv: m/z = 226 [M + H]<sup>+</sup>. HPLC (1): t<sub>s</sub> = 1.15 min. C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub> (225.3)

### 3.15. Prüfung von β-Rezeptorenblockern auf Identität

3.15.1. Etwa 10 mg Substanz werden mit 1 ml Perchlorsäure (0.1 mol/l) Ph. Eur. versetzt und 3 min auf dem Wasserbad bei etwa 80 °C erhitzt. Danach lässt man auf RT abkühlen.

3.15.2. Etwa 10 mg Substanz werden in 1 ml konz. Schwefelsäure unter Umschütteln gelöst.

Mit Alprenolol-HCl entsteht eine orangefarbene, mit Oxprenolol-HCl eine violette, mit Pindolol eine gelbe und mit Propranolol-HCl eine gelbbraune Färbung.

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

### Literatur

- Apparu M, Ben Tiba Y, Léo P-M, Hamman S, Coulombeau C (2000) Determination of the enantiomeric purity and the configuration of β-aminoalcohols using (R)-2-fluorophenylacetic acid (AFPA) and fluorine-19 NMR: application to β-blockers. *Tetrahedron: Asymmetry* 11: 2885–2898.
- Braje W, Frackenpohl J, Langer P, Hoffmann HMR (1998) Synthesis of oxazotwistanes and their homo- and bishomo-analogues from quinidine – medium ring systems derived from Cinchona alkaloids. *Tetrahedron* 54: 3495–3512.
- Casagrande C, Ferrini R, Miragoli G, Ferrari G (1973) β-Adrenergic receptor inhibitors. IV. 1-(Hydroxy and dihydroxyphenoxy)-3-isopropylamino-2-propanols. *Boll Chim Farm* 112: 445–454.
- Europäisches Arzneibuch, 4. Ausgabe, Grundwerk Band 2 (2002) Deutscher Apotheker Verlag Stuttgart, Govi Verlag – Pharmazeutischer Verlag GmbH Eschborn.
- Görlitzer K, Boventer K (1992) Zur bromometrischen Bestimmung von Secobarbital-Natrium. *Arch Pharm (Weinheim, Ger.)* 325: 291–295.
- Pretsch E, Clerc T, Seibl J, Simon W (1976) Tabellen zur Strukturaufklärung organischer Verbindungen mit spektroskopischen Methoden, Springer-Verlag, Berlin – Heidelberg – New York.