

12. Der massenspektrometrische Verlust von Vinylalkohol aus 1-Amino-3-aryloxy-2-propanolen

24. Mitteilung über das massenspektrometrische Verhalten von Stickstoffverbindungen¹⁾²⁾

von Rita Longoni, Peder Berntsson³⁾, Norbert Bild und Manfred Hesse

Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich, Rämistrasse 76, CH-8001 Zürich

(12. X. 76)

Loss of vinyl alcohol from 1-amino-3-aryloxy-2-propanols under electron impact

Summary

Under electron impact compounds of type **1** (see *Scheme 1*) split off 44 mass units from the molecular ion. This unusual reaction was studied using derivatives and deuterium labelled compounds. It could be demonstrated that for this fragmentation reaction **16** is the important structural feature from which $H_2(C3)=C(2)HOH$ (44 mass units) is lost. The preferred reaction mechanism involves a transition state in which four members of the side chain are involved (*Scheme 2*, mechanism 2).

Einleitung. – Unter den Pharmaka, die als « β -Rezeptorenblocker» bezeichnet werden, sind einige Substanzen zu finden, z. B. «Propranolol» (**1**), deren allgemeine Formel das 3-Aryloxy-1-isopropylamino-2-propanol ist, vgl. [2]. Bei der massenspektrometrischen Untersuchung derartiger Verbindungen fällt ein ($M-44$)-Signal auf. Da die Abspaltung von 44 Masseneinheiten (amu) aufgrund der Struktur nicht ohne weiteres erklärt werden kann, wurde dieses Problem eingehender bearbeitet, worüber im folgenden berichtet wird.

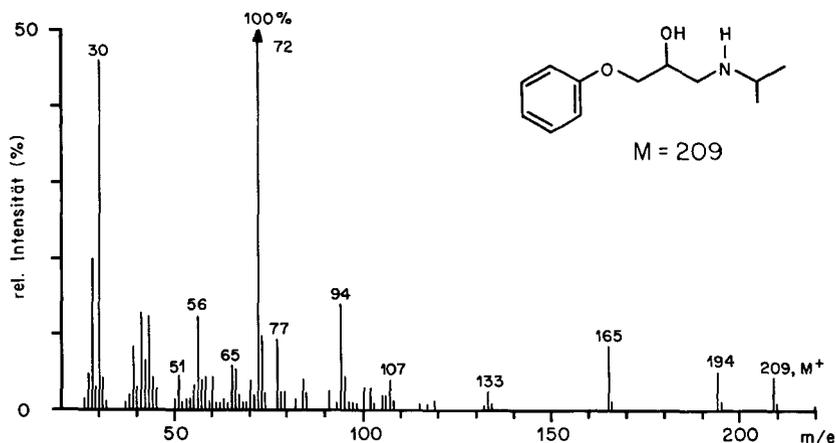
Näher untersucht wurde 1-Isopropylamino-3-phenoxy-2-propanol (**2**), dessen Massenspektrum in der Figur dargestellt ist. Basierend auf den Massenspektren von Derivaten und Hochauflösungswerten von **2** (vgl. exper. Teil) lassen sich den Haupt-Ionen Strukturen zuordnen, die sich durch allgemein angenommene massenspektrometrische Fragmentierungsreaktionen erklären lassen. Es wird deshalb auf eine Diskussion aller Ionen verzichtet, mit Ausnahme desjenigen der Masse 165 ($M-44$).

Bildungsweise des Fragments der Masse 165. – Bei der Abspaltung von 44 amu aus dem Molekular-Ion wird C_2H_4O entfernt, d. h. während dieser Abbaureaktion wird

¹⁾ 23. Mitteilung, siehe [1].

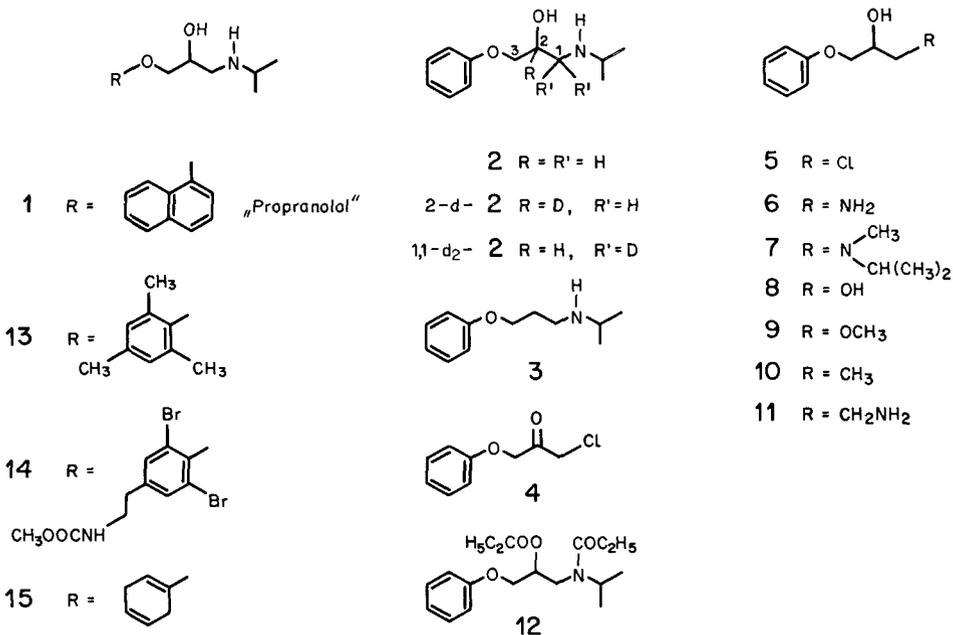
²⁾ R. Longoni, Teil der geplanten Dissertation, Universität Zürich.

³⁾ AB Hässle, Chemical Laboratory, S-43120 Möndal 1.



ein Bruchstück aus dem mittleren Molekelteil eliminiert, wobei die beiden Molekelenden sich neu verknüpfen müssen. Durch Messung der beiden markierten Derivate 2-d-2 und 1,1-d₂-2 (Schema 1) wurde sichergestellt, dass bei der zur Diskussion stehenden Fragmentierungsreaktion H₂C(3)=C(2)HOH (Vinylalkohol) abgespalten wird. Die Verschiebung des Ionensignals in den beiden Spektren ist eindeutig, eine D-Verschmierung wird nicht beobachtet. Die Bildung von *m/e* 165 aus *m/e* 209 (M⁺) wird durch ein metastabiles Ion angezeigt.

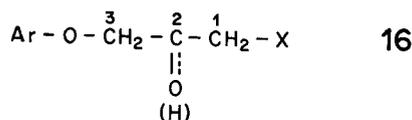
Schema 1



Es wurde nun versucht abzuklären, welche Strukturelemente der Verbindung **2** für das Auftreten des $[M-44]^+$ -Ions verantwortlich sind. Zu diesem Zwecke wurden einige Vergleichsverbindungen (*Schema 1*) synthetisiert (siehe später) und massenspektrometrisch untersucht: Wird die Hydroxylgruppe am C(2) durch ein H-Atom ersetzt (Verbindung **3**), so wird ein entsprechendes $[M-28]^+$ -Ion nicht registriert.

Hingegen kann die Hydroxyl- in eine Keto-Gruppe bei gleichzeitigem Ersatz des Amin-Restes durch Chlor (Substanz **4**) verwandelt werden, ohne die Fragmentierungsreaktion zu unterbinden; in diesem Falle wird anstelle von Vinylalkohol Keten eliminiert. Das Reduktionsprodukt von **4**, der Alkohol **5**, ist ebenfalls im Sinne der zur Diskussion stehenden Reaktion aktiv. Auch zeigt das primäre Amin **6** ein $[M-44]^+$ -Ion. Wird jedoch die Isopropylaminogruppe methyliert (tert. Amin **7**), durch OH (**8**), OCH₃ (**9**), CH₃ (**10**) oder durch CH₂NH₂ (**11**) ersetzt, so bleibt diese bzw. eine entsprechende Abspaltungsreaktion aus. Auch fehlt im Spektrum der *N,O*-Dipropionyl-Verbindung **12**⁴⁾ ein solches Signal. Veränderungen am Benzolkern (Substitution beider ortho-Stellungen durch CH₃ (**13**) oder Br (**14**)) wirken sich nicht nachteilig auf den Reaktionsablauf aus. Die Umwandlung des Phenylkernes von **2** in einen Cyclohexadienring (**15**) verhindert die Abspaltung von 44 amu vollständig.

Aus diesen Befunden ergibt sich, dass für den Verlust von C(2) und C(3) als Vinylalkohol bzw. Keten das Strukturelement **16** erforderlich ist, d. h. die C(1)-C(2)-



Bindung muss, damit die Reaktion eintritt, doppelt aktiviert sein. Durch den 2-ständigen Hydroxyl- oder Keto-Rest und die in Stellung 1 befindliche funktionelle Gruppe (-NH₂, -N(H)CH(CH₃)₂, -Cl) wird diese doppelte Aktivierung erreicht. Beispielsweise ist in den Verbindungen **10**, **3**⁵⁾ und **11** die C(1)-C(2)-Bindung jeweils nur durch eine funktionelle Gruppe aktiviert, weshalb das Ausbleiben der erwähnten Fragmentierungsreaktion verständlich ist. Eine tertiäre Aminogruppe (vgl. **7**) begünstigt zu stark die α -Spaltung, während andererseits an C(1) haftende Amid-, Hydroxyl- oder Methoxyl-Gruppen eine zu geringe Aktivierung der C(1)-C(2)-Bindung zeigen. In diesen Fällen wird, wie erwähnt, der Verlust von Vinylalkohol nicht registriert.

Für die Abspaltung von 44 amu kommen die beiden in *Schema 2* angegebenen Mechanismen in Frage. Beim Mechanismus 1 wird ein sechsgliedriger und beim Mechanismus 2 ein viergliedriger Übergangszustand durchlaufen. Durch beide Mechanismen entsteht das gleiche Neutralteilchen (CH₂=CHOH).

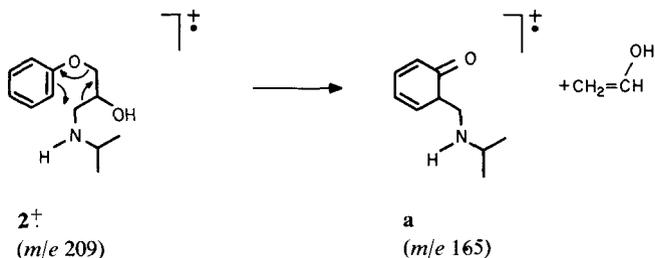
4) Anstelle des Verlustes von CH₂=CHOCOC₂H₅, was der Abspaltung von 44 amu aus **2** entspricht, wird bei **12** ein Phenoxy-Radikal aus M^+ eliminiert. Diese Reaktion ist typisch für *N*-acetylierte α -Phenoxy- ω -aminoalkyl-äther, vgl. (3).

5) Für das Ausbleiben der C₂H₄- anstelle der C₂H₄O-Abspaltung aus dem Molekular-Ion von **3** kann auch der Unterschied in den Bildungsenthalpien der Neutralteilchen verantwortlich sein.

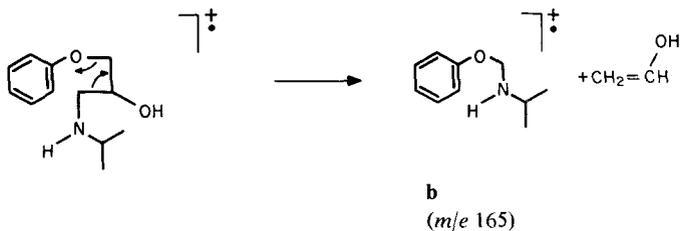
Beim Mechanismus 1 würde es sich um eine Alkylübertragungsreaktion an den Phenylkern unter Bildung eines ionisierten *o*-Dienon-Derivates (**a**) handeln, also um eine zur bekannten *McLafferty*-Umlagerung analoge Reaktion, bei der anstelle eines zu einer Doppelbindung γ -ständigen H-Atoms ein Alkylrest wandert. Bisher wurden aber *McLafferty*-Umlagerungen von Alkylresten nur sehr selten nachgewiesen [4], vgl. auch [5]. Auch im vorliegenden Fall (*Schema 2*, Mechanismus 1) sollte also aus

Schema 2. Mögliche Mechanismen für die Abspaltung von 44 amu aus 2

Mechanismus 1



Mechanismus 2



Analogiegründen eine Wanderung des Alkylrestes an den aromatischen Kern ausgeschlossen werden: Im Falle der Verbindungen **13** und **14**, in denen beide *o*-Stellungen zum Alkoxyrest durch CH_3 bzw. Br substituiert sind, ist nämlich ein planarer sechsgliedriger Übergangszustand aus sterischen Gründen nicht mehr möglich. Damit dürfte beim massenspektrometrischen Zerfall der genannten beiden Verbindungen $\text{CH}_2\text{-CHOH}$ nicht eliminiert werden. Wie bereits erwähnt, wird der $[M-44]$ -Pik jedoch in beiden Spektren registriert.

Wie gezeigt werden konnte [6], wird die (Wasserstoff-) *McLafferty*-Umlagerung von 2,4-Dimethyl-1-octadecyl-benzol völlig unterbunden, wenn die zweite *o*-Stellung ebenfalls durch CH_3 substituiert wird. Es ist deshalb anzunehmen, dass bei einer (Alkyl-) *McLafferty*-Umlagerung derartige sterische Faktoren noch viel stärker ins Gewicht fallen.

Mechanismus 2 stellt eine Analogie zur Fragmentierung von Alkylphenyläthern dar. Diese Verbindungen zeigen als eine Hauptreaktion die Übertragung eines H-Atoms aus der Alkylkette auf das O-Atom unter Bildung von ionisiertem Phenol

(*m/e* 94), vgl. [7]. Im Gegensatz zu dieser Reaktion, bei der der Wasserstoff aus verschiedenen Stellungen der Kette auf den Sauerstoff übertragen wird, ist im vorliegenden Fall (*Schema 2*, Mechanismus 2) eine spezifische Alkylübertragung (C(1) → O) zu fordern, ähnlich wie bei dem CO₂-Verlust von Alkyl-phenyl-carbonaten [8]. Der Phenylkern selbst ist, ausser dass er das O-Atom zusätzlich aktiviert, nicht beteiligt. Das entstehende Ion **b** stellt somit ein ionisiertes Halbaminol dar.

Aus den genannten Gründen (sterische Hinderung einer (Alkyl-) *McLafferty*-Umlagerung durch ortho-Substituenten, Analogie zur Fragmentierung von Alkyl-phenyl-äthern und Alkyl-phenyl-carbonaten) ist dem Mechanismus 2 der Vorzug zu geben.

Synthesen. – Für die Synthese von **2** und seinen Derivaten wurden herkömmliche Verfahren verwendet, die aus dem experimentellen Teil ersichtlich sind.

Zur Herstellung von 2-Deuterio-1-isopropylamino-3-phenoxy-2-propanol (2-d-2) wurde Phenoxyessigsäurechlorid mit Diazomethan in das entsprechende α -Diazoketon übergeführt und dieses mit Salzsäure zum α -Chlorketon **4** umgesetzt. Durch Reduktion von **4** mit NaBD₄ gewann man die deuterierte Verbindung 2-d-5, und daraus durch Umsetzung mit Isopropylamin 2-d-2. – Um an C(1) Deuterium einführen zu können, musste ein anderer Reaktionsweg beschrrieben werden: Phenoxyacetaldehyd wurde in sein Cyanhydrin übergeführt; durch Reduktion mit LiAlD₄ gelangte man zu 1-Amino-1, 1-dideuterio-3-phenoxy-2-propanol (1, 1-d₂-6), das mit Isopropyljodid zum Amin 1, 1-d₂-2 umgesetzt wurde.

Wir danken dem *Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung* für die gewährte Unterstützung und Frau *Annalaura Lorenzi* für die Aufnahme von Spektren.

Experimenteller Teil

Allgemeine Bemerkungen, vgl. [1]. – Abdampfoperationen wurden am Rotationsverdampfer (RV.), im Normalfall bei 40°, durchgeführt. Reste von Lösungsmitteln wurden bei 0,01 Torr entfernt. – *Dünnschichtchromatogramme* (DC.) auf Kieselgel (*Machery-Nagel*, Sil N-HR/UV₂₅₄) oder Alox (*Machery-Nagel*, Alox N/UV₂₅₄); präp. Schichtchromatographie an Aluminiumoxid 150, F 254 (*Merck*), Säulenchromatographie an Aluminiumoxid (Aktivitätsstufe II-III, *Merck*). Zur Sichtbarmachung stickstoffhaltiger Verbindungen diente das Kaliumjodoplatinat-Reagens. – *NMR*-Spektren bei 60 MHz (*Varian* T-60) oder 100 MHz (HA-100); chemische Verschiebungen (δ) in ppm relativ zu internem Tetramethylsilan (br. = breit, s = Singulett, d = Dublett, m = Multiplett), Kopplungskonstanten (*J*) in Hz. – *Massenspektren* (MS.) mit Gerät CEC 21-110 B (1) oder *Varian* MAT 711 (2) bei 70 eV/8 kV, Angaben in *m/e* (rel. %) ab *m/e* 30. Hochauflösungsdaten (HA.) mit (2).

1. 1-Isopropylamino-3-phenoxy-2-propanol (2). – 1.1. *Aus Keton 4.* 1.1.1. *1-Chlor-3-phenoxy-2-propanon (4).* Aus 43 g *p*-Tolylsulfonil-nitrosamid wurde eine Lösung von Diazomethan in abs. Äther hergestellt. 9,35 g frisch destilliertes Phenoxyessigsäurechlorid, hergestellt aus Phenoxyessigsäure (*Fluka*) und SOCl₂, in 50 ml Äther wurden unter Kühlung (Eis/Kochsalz) langsam zur Diazomethan-Lösung getropft. Die Mischung wurde 2 Std. bei 20° stehengelassen, darauf 50 ml konz. Salzsäure zugetropft und 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen wurden 200 ml Wasser hinzugefügt, die Ätherphase abgetrennt, mit ges. NaHCO₃-Lösung und nachher mit Wasser gewaschen. Nach Verdampfen des Äthers destillierte der Rückstand bei 96–98°/0,2 Torr (Ausbeute: 6,3 g = 62%). – IR.: 3020, 2940, 2900, 1745 (Keton), 1602, 1593, 1500 (Aromat). – MS. (1): 186 (*M*⁺, 15),

184 (M^+ , 42), 144 (6), 142 (18), 108 (8), 107 (85), 94 (8), 79 (25), 78 (9), 77 (100), 65 (11), 63 (6), 51 (27), 50 (8), 49 (5), 39 (14).

1.1.2. *1-Chlor-3-phenoxy-2-propanol* (**5**). Zu einer Lösung von 2 g NaBH_4 in 50 ml CH_3OH wurden 4 g **4** in 50 ml CH_3OH getropft und unter Rühren 2 Std./20° stehengelassen. Nach Zugabe von 2N Salzsäure wurde CH_3OH abgedampft, die Lösung mit Äther extrahiert, die Ätherphase mit 2N Salzsäure, anschliessend mit ges. NaHCO_3 -Lösung und schliesslich mit Wasser gewaschen, die Ätherphase getrocknet und abgedampft. Ausbeute: 3,3 g (82%). – IR.: 3590 (OH frei), 3380 (OH assoz.) 3020, 2940, 2880 (CH), 1603, 1593, 1500 (Aromat). – MS. (1): 188 (M^+ , 9), 186 (M^+ , 28), 144 (4), 142 (12), 137 (12), 119 (5), 108 (6), 107 (24), 95 (22), 94 (100), 79 (8), 78 (6), 77 (38), 66 (7), 65 (12), 51 (14), 39 (14).

1.1.2.1. *1-Chlor-2-deuterio-3-phenoxy-2-propanol* (*2-d-5*). Entsprechend Versuch 1.1.2. wurden aus 2 g **4** in 20 ml CH_3OH und 0,75 g NaBD_4 (Fluka purum, ≥ 98 Atom-% D) in 20 ml CH_3OH 1,6 g (79%) *2-d-5* erhalten. – IR.: 3590, 3400, 3020, 2940, 2880, 1603, 1593, 1500. – MS. (1): 189 (M^+ , 7), 187 (M^+ , 21), 144 (3), 142 (10), 138 (9), 120 (4), 108 (4), 107 (18), 96 (9), 95 (11), 94 (100), 79 (6), 78 (5), 77 (28), 66 (10), 65 (12), 51 (11), 39 (13).

1.1.3. *1-Isopropylamino-3-phenoxy-2-propanol* (**2**). 1 g **5** und 3 ml Isopropylamin (Fluka puriss.) wurden in 15 ml $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ 15 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach Verdampfen der flüssigen Phase wurde der Rückstand in CHCl_3 aufgenommen, mit 2N Salzsäure extrahiert, die wässrige Phase mit konz. Natronlauge alkalisch gestellt und mit CHCl_3 ausgeschüttelt. Die getrocknete CHCl_3 -Phase wurde abgedampft und der Rückstand aus Isopropylalkohol/Isopropyläther umkristallisiert. Ausbeute: 280 mg (25%); Smp. 93°. – IR. (KBr): 3320 (NH), 3060, 2980, 2870, 2840 (CH), 1605, 1590, 1495 (Aromat). – NMR. (CDCl_3): 7,5–6,8 (*m*, 2 + 3 arom. H); 4,0 (*s*-artiges *m*, H–C(2) + 2H–C(3)); 3,1–2,5 (*m*, 5H); 1,1 (*d*, 2 CH_3). – MS. (2): s. Figur. HA.: 209 (M^+ , $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}_2$), 194 ($\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{NO}_2$), 165 ($\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}$), 133 ($\text{C}_9\text{H}_9\text{O}$), 107 ($\text{C}_7\text{H}_7\text{O}$), 102 ($\text{C}_5\text{H}_{12}\text{NO}$), 94 ($\text{C}_6\text{H}_6\text{O}$).

$\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ (209,292) Ber. C 68,87 H 9,15% Gef. C 68,82 H 9,15%

1.1.3.1. *2-Deuterio-1-isopropylamino-3-phenoxy-2-propanol* (*2-d-2*). 1 g *2-d-5* wurde mit 1,4 ml Isopropylamin in 15 ml $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ 15 Std. unter Rückfluss gekocht und analog 1.1.3. aufgearbeitet. Ausbeute: 293 mg (26%); Smp. (Isopropylalkohol/Isopropyläther) 92–93°. – MS. (2): 210 (M^+ , 3), 195 (4), 165 (6), 134 (2), 107 (4), 103 (3), 101 (2), 94 (5), 77 (7), 73 (6), 72 (100), 56 (8), 43 (6), 30 (38).

1.2. Aus Cyanhydrin **17**. 1.2.1. *1-Cyano-2-phenoxy-äthanol* (**17**). 19,2 g der Hydrogensulfit-Verbindung des Phenoxyacetaldehyds [**9**] und 8,4 g NaHSO_3 wurden unter Eiskühlung und Rühren in 25 ml Wasser gegeben und dazu rasch eine Lösung von 7,9 g NaCN in 30 ml Wasser getropft und gerührt, bis sich die Hydrogensulfit-Verbindung vollständig gelöst hatte und sich das Cyanhydrin ölig abschied. Das ölige Produkt wurde in Äther aufgenommen, die Ätherphase mit ges. NaHSO_3 -Lösung und mit Wasser gewaschen. Nach dem Abdampfen des Äthers blieb das Cyanhydrin **17** kristallin zurück. Ausbeute: 8,5 g (65%). Eine kleine Menge wurde zur Charakterisierung aus Xylol umkristallisiert: Smp. 57,1–57,9°. – IR. (KBr): 3370 (OH), 3070, 3040, 2990, 2940, 2880 (CH), 2260 ($\text{C}\equiv\text{N}$); 1605, 1590, 1500 (Aromat). – MS. (2): 163 (M^+ , 5), 136 (33), 108 (9), 107 (59), 94 (6), 79 (20), 78 (12), 77 (100), 65 (100), 63 (5), 51 (30), 50 (10), 39 (19).

1.2.2. *1-Amino-3-phenoxy-2-propanol* (**6**). Die Reduktion von 4,9 g **17**, gelöst in 40 ml abs. Äther, mit 2,3 g LiAlH_4 in 120 ml abs. Äther (2stdg. Rühren/20°) ergab nach Hydrolyse (nacheinander 6 ml Wasser, 6 ml 20proz. Natronlauge und 12 ml Wasser) einen Niederschlag, der abfiltriert und mit heissem Benzol nachgewaschen wurde. Zum Filtrat wurde etwas CHCl_3 gegeben, bis das bereits auskristallisierte Produkt wieder in Lösung gegangen war. Nachher wurde getrocknet, das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand aus CHCl_3 /Petroläther (60–80°) umkristallisiert. Ausbeute: 1,8 g (36%); Smp. 97,2–97,6°. – IR. (KBr): 3370, 3290 (N–H), 2950, 2930, 2880 (CH), 1605, 1590, 1490 (Aromat). – NMR. (CD_3OD): 7,6–7,0 (*m*, 5 arom. H); 4,1 (*s*-artiges *m*, H–C(2) + 2H–C(3)); ca. 3,0 (*m*, 2H–C(1)). – MS. (2): 167 (M^+ , 10), 149 (8), 124 (3), 123 (31), 108 (5), 107 (5), 95 (7), 94 (73), 91 (4), 77 (16), 74 (4), 66 (5), 65 (7), 60 (17), 56 (13), 51 (7), 43 (4), 42 (5), 39 (6), 30 (100).

$\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}_2$ (167,211) Ber. C 64,65 H 7,84% Gef. C 64,46 H 7,89%

1.2.2.1. *1-Amino-1,1-dideuterio-3-phenoxy-2-propanol* (*1,1-d-6*). 2,1 g **17** in 60 ml Äther wurden analog Versuch 1.2.2. mit 1 g LiAlD_4 (Merck, Deuterierungsgrad mind. 99%) in 80 ml Äther redu-

ziert. Umkristallisation aus Benzol/Petroläther (60–80°). Ausbeute: 916 mg (42%). – MS. (2): 169 (M^+ , 4), 151 (7), 126 (2), 125 (20), 108 (4), 107 (5), 95 (7), 94 (74), 91 (3), 79 (4), 78 (8), 77 (20), 76 (4), 66 (9), 65 (10), 62 (18), 58 (16), 51 (12), 44 (9), 43 (4), 39 (12), 32 (100).

1.2.3. *1-Isopropylamino-3-phenoxy-2-propanol* (2). 20 mg Amin 6 wurden mit einem Überschuss von Isopropyljodid (*Fluka, purum*) und 100 mg K_2CO_3 in 5 ml C_2H_5OH 22 Std. unter Rückfluss gekocht. Nachher wurden Äthanol und überschüssiges Isopropyljodid abgedampft, der Rückstand in 2N Salzsäure aufgenommen und mit $CHCl_3$ ausgeschüttelt. Nach Zugabe von Natronlauge zur wässrigen Phase erfolgte die Extraktion mit $CHCl_3$. Der letzte Chloroform-Extrakt wurde getrocknet, das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand im DC. auf Alox (Laufmittel: $CHCl_3/CH_3OH$ 4:1) gereinigt. Das Produkt erwies sich als identisch mit Verbindung 2 aus Versuch 1.1.3 (DC.: Kieselgel und Alox).

1.2.3.1. *1,1-Dideuterio-1-isopropylamino-3-phenoxy-2-propanol* (1,1- d_2 -2). 200 mg Amin 1,1- d_2 -6, 20 g Isopropyljodid und 1 g K_2CO_3 wurden in 25 ml C_2H_5OH 22 Std. unter Rückfluss gekocht. Aufgearbeitet wurde analog Versuch 1.2.3. Umkristallisation aus Isopropylalkohol/Isopropyläther. Ausbeute: 47 mg (19%). – MS. (1): 211 (M^+ , 3), 196 (5), 167 (9), 107 (3), 104 (4), 102 (2), 94 (5), 77 (9), 75 (6), 74 (100), 73 (4), 58 (8), 44 (5), 43 (9), 41 (4), 39 (4), 32 (51).

2. *1-Phenoxy-2-butanol* (10). – Zu einer Lösung von Äthylmagnesiumbromid (bereitet aus 1,37 g C_2H_5Br und 0,31 g Mg-Spänen) in Äther wurden 1,36 g frisch destillierter Phenoxyacetaldehyd getropft und 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach der üblichen Aufarbeitung wurde das Produkt im Kugelrohr destilliert (90°/0,5 Torr). Ausbeute: 1,53 g (92%). – IR.: 3590 (OH), 1600, 1590, 1500 (Aromat). – MS. (1): 166 (M^+ , 22), 137 (2), 119 (4), 108 (30), 107 (6), 95 (8), 79 (6), 78 (17), 77 (29), 72 (7), 66 (10), 65 (16), 63 (5), 59 (23), 57 (5), 55 (14), 51 (18), 50 (7), 43 (15), 41 (11), 40 (5), 39 (19), 38 (5), 31 (22).

3. *Synthesen mit 1,2-Epoxy-3-phenoxy-propan* (18). – *1,2-Epoxy-3-phenoxy-propan* (18). Zu einer Lösung von 9,6 g NaOH in 50 ml Wasser, 18,8 g Phenol (frisch destilliert) und 280 ml C_2H_5OH wurden 111 g Epichlorhydrin gegeben [10]. Nach 16 Std./20° erfolgte Einengung im RV. Das Produkt wurde mit $CHCl_3$ ausgezogen, der Extrakt getrocknet, das Lösungsmittel verdampft und der Rückstand (29,2 g = 97%) direkt für die weiteren Synthesen verwendet. Eine kleine Menge wurde zur Charakterisierung im Kugelrohr destilliert (80°/0,2 Torr). – MS. (1): 150 (M^+ , 100), 120 (14), 107 (26), 94 (97), 91 (20), 81 (21), 79 (65), 77 (46), 66 (16), 65 (24), 59 (28), 57 (31), 51 (21), 43 (37), 39 (35), 31 (51).

3.1. *1-Isopropylamino-3-phenoxy-2-propanol* (2). 1,5 g Epoxid 18 und 2,95 g Isopropylamin in 10 ml C_2H_5OH wurden 1 Std. unter Rückfluss gekocht, nachher im RV. eingedampft und der kristalline Rückstand aus Isopropylalkohol/Isopropyläther umkristallisiert. Ausbeute: 1,52 g (73%). Das Produkt ist identisch mit dem Amin 2 aus Versuch 1.1.3. (DC., MS., IR., Smp.).

3.1.1. *3-(1',4'-Cyclohexadienyloxy)-1-isopropylamino-2-propanol* (15). In einem mit einem Ammoniak-Kühler (Aceton/Trockeneis) und Rührer versehenen Kolben, beschickt mit 2,09 g 2 und 7 ml C_2H_5OH , wurden 120 ml NH_3 kondensiert und rasch 2,3 g Natrium in kleinen Stücken zugegeben. Nach 3 Std. Rühren und Kühlen erfolgte Abdestillation des Ammoniaks und danach Aufarbeitung durch Zugabe von 40 ml Äther und unter Eiskühlung von 20 ml Wasser. Die abgetrennte und mit Wasser gewaschene Ätherphase wurde getrocknet, das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand aus Isopropylalkohol/Isopropyläther umkristallisiert: 1,3 g (62%) farblose Nadeln; Smp. 85,5–86,5°. – IR. (KBr): 3300 (NH), 3100 (OH), 1690 (C=C–O), 1650 (C=C). – NMR. ($CDCl_3$): 5,48 (s, H–C(4')), H–C(5'')); 4,45 (br. s, H–C(2')); 3,6–3,9 (m, H–C(2)); 3,50 (d, $J=2,5$, 2H–C(3)); 2,2–2,9 (m, 8H); 0,89 (d, $J=3$, 2 CH_3). – MS. (1): 212 (9), 211 (M^+ , 15), 167 (0), 116 (4), 100 (10), 94 (7), 77 (7), 73 (6), 72 (100), 70 (5), 56 (9), 44 (5), 43 (8), 42 (5), 41 (8), 39 (5), 30 (16).

3.1.2. *1-(N-Methyl-isopropylamino)-3-phenoxy-2-propanol* (7). 1,05 g 2 wurden mit 0,5 ml Ameisensäure und 2 ml 38proz. Formaldehydlösung zuerst 1 Std. bei 20° gerührt, nachher noch 0,5 Std. unter Rückfluss gekocht. Mit KOH wurde basisch gestellt, das Amin mit Äther extrahiert und die Ätherphase getrocknet. Nach dem Abdampfen des Äthers wurde im Kugelrohr destilliert (120–130°/0,3 Torr). Ausbeute: 830 mg (74%). – MS. (1): 223 (M^+ , 9), 208 (3), 179 (0), 136 (4), 116 (5), 107 (6), 94 (10), 85 (7), 84 (100), 77 (11), 72 (4), 65 (4), 58 (4), 56 (4), 51 (4), 44 (36), 43 (7), 42 (8), 41 (5), 39 (6).

3.1.3. *1-(N-Propionyl-isopropylamino)-3-phenoxy-2-propionyloxy-propan* (**12**). 81 mg des Amins **2** wurden mit 4 ml Propionsäureanhydrid (*Fluka, puriss.*) und 4 ml Pyridin versetzt und über Nacht bei 20° stehengelassen. Die Mischung wurde in Äther aufgenommen, mit 1N Salzsäure und darauf ges. NaHCO₃-Lösung gewaschen und getrocknet. Das Lösungsmittel wurde nachher abgedampft. Ausbeute: 107 mg (88%). – IR.: 1840 (C=O, Ester), 1640 (Amid), 1605, 1590, 1500 (Aromat). – MS. (1): 321 (M⁺, 0), 247 (11), 228 (20), 204 (6), 154 (11), 148 (4), 133 (6), 128 (8), 116 (2), 114 (3), 107 (4), 105 (3), 98 (17), 94 (10), 77 (14), 72 (100), 70 (5), 65 (5), 57 (73), 56 (23), 54 (7), 51 (5), 43 (18), 42 (7), 41 (16), 39 (11), 30 (30).

3.2. *3-Phenoxy-1,2-propandiol* (**8**). 1,5 g Epoxid **18** wurden mit 15 ml 0,01N H₂SO₄ unter Rühren 1 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen wurde mit Kalilauge neutralisiert, mit CHCl₃ extrahiert, die CHCl₃-Phase getrocknet und das Lösungsmittel abgezogen. Umkristallisiert wurde aus Diisopropyläther. Ausbeute: 1,12 g (67%); Smp. 53,4–54,8°. – IR.: 3590 (OH), 3430 (OH), 3010, 2940, 2880 (CH), 1600, 1590, 1500 (Aromat). – MS. (1): 168 (M⁺, 16), 137 (2), 124 (0), 119 (8), 107 (7), 95 (13), 94 (100), 91 (5), 78 (9), 77 (26), 66 (10), 65 (14), 51 (14), 43 (11), 39 (17), 31 (16).

3.3. *1-Methoxy-3-phenoxy-2-propanol* (**9**). 3 g **18** wurden 4 Std. mit Natriummethylat (0,69 g Na und 10 ml CH₃OH) unter Rückfluss gekocht. CH₃OH wurde abdestilliert, der Rückstand in 10proz. H₂SO₄ aufgenommen, mit Äther ausgeschüttelt, die Ätherphase mit Wasser gewaschen, getrocknet, der Äther abgezogen und der Rückstand destilliert (100°/0,4 Torr). Ausbeute: 2,33 g (64%). – MS. (1): 182 (M⁺, 42), 138 (2), 137 (9), 136 (13), 135 (7), 119 (12), 108 (25), 107 (19), 95 (13), 94 (100), 77 (33), 66 (10), 65 (17), 51 (16), 45 (68), 43 (15), 39 (19).

3.4. *1-Cyano-3-phenoxy-2-propanol* (**19**). Eine eisgekühlte Lösung von 3,75 g **18** und 2 ml C₂H₅OH wurde mit 2,2 ml konz. Salzsäure in 3 ml C₂H₅OH versetzt. Nach Zugabe von 2 g KCN wurde 7 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen wurde das ausgefallene KCl abfiltriert, mit Aceton nachgewaschen und die Lösung zur Trockne gebracht. Der in Äther aufgenommene Rückstand wurde mit Wasser gewaschen, anschliessend getrocknet und der Äther erneut abgedampft. Die Reinigung des Rückstandes erfolgte säulenchromatographisch (CHCl₃/Essigester 1:1). Umkristallisation aus Isopropyläther ergab 1,72 g (39%) des Nitrils **19**. Smp. 51–52°. – IR. (KBr): 3380 (OH), 2270 (C≡N), 1605, 1590, 1500 (Aromat). – MS. (1): 177 (M⁺, 45), 137 (6), 119 (6), 108 (6), 107 (44), 95 (17), 94 (100), 79 (9), 78 (7), 77 (46), 66 (8), 65 (11), 51 (14), 43 (11), 39 (13).

3.4.1. *4-Amino-1-phenoxy-2-butanol* (**11**). Eine Lösung von 60 mg NaBH₄ in 1 ml Diglyme wurde mit 354 mg **19** versetzt; nach der Zugabe von 70 mg AlCl₃ in 1 ml Diglyme wurde 3 Std. bei 25° gerührt und darauf noch 1 Std. bei 70–80° [11]. Nach dem Abkühlen wurde mit 2N Salzsäure hydrolysiert und mit CHCl₃ ausgeschüttelt. Die Wasserphase wurde mit Kalilauge basisch gestellt, mit CHCl₃ das Amin extrahiert, die CHCl₃-Phase getrocknet, abgedampft und der Rückstand destilliert (110–120°/0,01 Torr). Nach Umkristallisation aus Diäthyläther/Methanol wurden 246 mg (68%) des Amins **11** erhalten. Smp. 69–71°. – IR.: 3600, 3400 (NH), 3220 (OH), 3010, 2980, 2930, 2880 (CH), 1605, 1590, 1500 (Aromat). – MS. (1): 181 (M⁺, 2), 163 (3), 134 (17), 107 (5), 94 (23), 88 (21), 77 (20), 74 (57), 70 (37), 69 (7), 65 (5), 51 (9), 44 (11), 43 (11), 41 (6), 39 (7), 30 (100).

4. *1-Isopropylamino-3-(2',4',6'-trimethylphenoxy)-2-propanol* (**13**). – Aus 1,83 g Mesitol, 0,64 g NaOH in 3,5 ml Wasser, 20 ml C₂H₅OH und 7,4 g Epichlorhydrin wurde, analog Versuch 3., *1,2-Epoxy-3-(2',4',6'-trimethylphenoxy)-propan* synthetisiert. Rohausbeute: 3,72 g (97%). 1,92 g dieses Epoxids wurden mit 4,3 ml Isopropylamin und 10 ml C₂H₅OH 1 Std. unter Rückfluss gekocht. Aufarbeitung analog Versuch 3.1. Ausbeute: 1,55 g (62%); Smp. 85,4–86,5° (Isopropylalkohol/Isopropyläther). – MS. (1): 251 (M⁺, 10), 236 (3), 207 (2), 178 (11), 175 (2), 149 (5), 136 (35), 135 (25), 121 (24), 119 (13), 105 (7), 102 (6), 100 (7), 91 (16), 72 (100), 56 (19), 44 (9), 43 (18), 42 (11), 41 (20), 39 (14), 30 (38).

5. *1-Isopropylamino-3-phenoxy-propan* (**3**). – Eine Mischung von 5 g 1-Brom-3-phenoxy-propan (*Aldrich*) und 14,9 g *N*-Benzyl-isopropylamin wurde 18 Std. auf 90–100° erhitzt. Das Gemisch wurde in je 100 ml Trichloräthylen und H₂O aufgenommen, der pH-Wert der Wasserschicht mit Salzsäure auf 5 bis 5,5 (Glaselektrode) eingestellt, geschüttelt, die Trichloräthylenschicht abgetrennt und verdampft. Der Rückstand wurde in 25 ml 2N Salzsäure gelöst, mit 30 ml CH₂Cl₂ extrahiert, die CH₂Cl₂-Phase abgedampft und das zurückgebliebene farblose Öl (*1-(N-Benzyl-isopropylamino)-3-phenoxy-*

propan · HCl; 5,2 g) direkt weiterverarbeitet. – 5 g dieses Amins wurden in 50 ml 96proz. C₂H₅OH mit 0,5 g 10proz. Pd/C bei 20° und Normaldruck mit H₂ hydriert. Danach wurde vom Katalysator abfiltriert, das Filtrat eingedampft und der Rückstand aus 2-Propanol umkristallisiert. Ausbeute: 3 g farblose Kristalle; Smp. 152°. – MS. (1): 193 (M⁺, 28), 178 (68), 107 (7), 94 (5), 89 (9), 84 (18), 77 (16), 72 (100), 71 (6), 70 (6), 65 (8), 58 (53), 57 (9), 56 (16), 51 (5), 44 (9), 43 (11), 42 (8), 41 (20), 39 (10), 38 (9), 36 (25), 30 (59).

6. 1-Isopropylamino-3-[2,6-dibrom-4-(β-methoxycarbonyl-amino-äthyl)-phenoxy]-2-propanol (14). – 9,5 g 4-(β-Methoxycarbonylamino-äthyl)-phenol, hergestellt durch Behandlung von Tyramin mit Chlorameisensäure-methylester, wurden in 80 ml CHCl₃ gelöst und tropfenweise mit einer Lösung von 15,6 g Br₂ in 40 ml CHCl₃ versetzt. Nach 45min. Rühren bei 20° wurde das Gemisch 2mal mit 50 ml 10proz. NaHCO₃-Lösung extrahiert, die CHCl₃-Phase getrocknet und abgedampft. Umkristallisation aus Toluol ergab die *2,6-Dibromverbindung*. Smp. 114°; Ausbeute: 13 g (75%).

15,2 g der erhaltenen Dibromverbindung kochte man mit 28 g Epichlorhydrin in 25 ml CH₃CN und 6,2 g pulverisiertem trockenem K₂CO₃ unter Rückfluss. Die K₂CO₃-Zugabe wurde nach 1 Std. wiederholt. Nach 3 Std. wurde filtriert, das Filtrat abgedampft und der Rückstand aus 2-Propanol, welches 10% Essigester enthielt, umkristallisiert. Ausbeute: 16 g (92%); Smp. 85°. – 15 g der so erhaltenen *Epoxyverbindung* wurden mit je 50 ml Isopropylamin und 2-Propanol 3 Std. unter Rückfluss gekocht. Danach wurde die Mischung abgedampft und der Rückstand aus Petroläther (60–80°) umkristallisiert. Ausbeute: 12,5 g (70%); Smp. 111°. – IR. (KBr): 3335 (NH), 1700 (Urethan), 1546 (Amid II), 1454 (Aromat). – MS. (1): 470 (M⁺ mit 2 × ⁸¹Br, < 1), 455 (2), 453 (5), 451 (3), 426 (4), 424 (7), 422 (4), 278 (2), 265 (2), 200 (6), 198 (6), 187 (2), 185 (3), 116 (3), 102 (5), 100 (4), 88 (15), 72 (100), 59 (4), 57 (5), 56 (5), 44 (8), 30 (5).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] E. Schöpp & M. Hesse, *Helv.* 59, 1553 (1976).
- [2] E. Schröder, C. Rufer & R. Schmiechen, *Arzneimittelchemie II*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1976, S. 64.
- [3] H. J. Veith, A. Guggisberg & M. Hesse, *Helv.* 54, 653 (1971).
- [4] D. G. I. Kingston, J. T. Bursley & M. M. Bursley, *Chem. Reviews* 74, 215 (1974).
- [5] M. Fischer & C. Djerassi, *Chem. Ber.* 99, 750 (1966).
- [6] H. Budzikiewicz, C. Djerassi & D. H. Williams, 'Mass Spectrometry of Organic Compounds', Holden-Day Inc., San Francisco 1967, S. 82.
- [7] J. K. MacLeod & C. Djerassi, *J. Amer. chem. Soc.* 88, 1840 (1966); N. M. M. Nibbering, *Tetrahedron* 29, 385 (1973); H. Schwarz, C. Wesdemiotis & F. Bohlmann, *Org. Mass Spectrometry* 9, 1226 (1974).
- [8] P. Brown & C. Djerassi, *J. Amer. chem. Soc.* 88, 2469 (1966); 89, 2711 (1967).
- [9] K. W. Rosenmund, F. Zetzsche & G. Weiler, *Ber. deutsch. chem. Ges.* 56, 1481 (1923).
- [10] C. F. Schwender, S. Furber, C. Blaum & J. Shavel, *J. medicin. Chemistry* 13, 684 (1970).
- [11] H. C. Brown & B. C. Subba Rao, *J. Amer. chem. Soc.* 78, 2582 (1956).