

1-(6-Methoxychinolyl-4)-2-aminoäthanol-dihydrochlorid (1h)

Analog 1g wurde 1h aus 5 erhalten. Schmp. 235 – 237° (Zers.); Ausbeute: 1,58 g (67,5 %), weiße Kristalle aus Chloroform/Methanol. NMR-Spektrum (D₂O): δ = 3,20 – 3,92 (m, 2H, -CH₂-), 4,08 (s, 3H, -OCH₃), 6,05 (q, 1H), 7,32 – 8,34 (m, 4H, arom. Protonen), 8,0 (d, 1H, arom. Proton).

N,O-Diacetat von 1h

Schmp. 208,5° (aus i.-Propanol); IR-Spektrum (KBr): 1745 cm⁻¹ (C=O), 1668 cm⁻¹ (Amid-I); NMR-Spektrum (CDCl₃): δ = 2,10 (d, 6H, 2-CH₃), 3,15 – 3,95 (m, 2H, -CH₂-), 4,05 (s, 3H, -OCH₃), 6,64 (q, 1H), 7,26 – 8,75 (m, 5H, arom. Protonen).

1-(6-Methoxychinolyl-4)-2-isopropylaminoäthanol-dihydrobromid (1i)

1,0 g 6 wurden analog 2 umgesetzt. Man erhielt aus Aceton/Wasser 0,71 g (54 %) weiße Kristalle vom Schmp. 162°. NMR-Spektrum D₂O): δ = 1,45 (d, 6H, 2-CH₃), 3,82 – 4,18 (m, 3H), 4,22 (s, 3H, -OCH₃), 6,45 (q, 1H), 7,68 – 9,25 (5H, arom. Protonen)

Anschrift: Prof. Dr. O.-E. Schultz, 23 Kiel, Gutenbergstr. 76 – 78

[Ph 37]

O.-E. Schultz und H. Weber¹⁾

Synthese von 1-(4-Pyridyl)-2-amino-alkanolen

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Kiel
(Eingegangen am 26. März 1970)

Es wird über die Darstellung einer Reihe N-substituierter 1-(4-Pyridyl)-2-amino-alkanole berichtet. Die Verbindungen 3c, 3d, 3e, 3f zeigten in einem ersten pharmakologischen Test eine β -Rezeptoren-blockierende Wirkung.

Synthesis of 1-(4-Pyridyl)-2-amino-alkanols

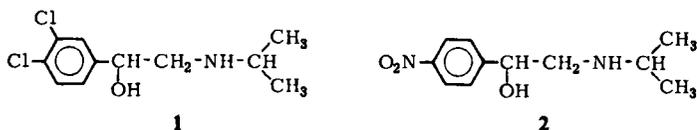
The preparation of N-substituted derivatives of 1-(4-pyridyl)-2-amino-alkanols is described. In a preliminary pharmacological screening the compounds 3c, 3d, 3e, 3f showed β -receptor-blocking activity.

Die systematische strukturelle Abwandlung des β -Rezeptorenblockers DCI (1)²⁾ führte im INPEA (2) zu einer ausgesprochen selektiv wirkenden β -sympatholytischen Substanz³⁾

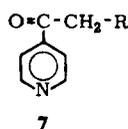
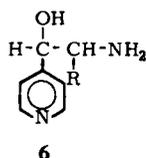
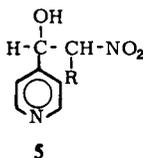
1 Teil der Dissertation H. Weber, Universität Kiel 1970.

2 C. E. Powell u. I. H. Slater, J. Pharmacol. exp. Ther. 122, 480 (1958).

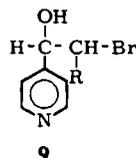
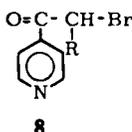
3 P. Somani u. B. K. B. Lum, J. Pharmacol. exp. Ther. 147, 194 (1965).



Um festzustellen, in welchem Maße sich Nitrobenzol- und Pyridin-Derivate pharmakologisch analog verhalten, wurden N-substituierte 1-(4-Pyridyl)-2-amino-alkanole (Tab. 1 und 2) hergestellt, deren Synthese auf zwei Wegen erfolgte: A durch selektive Alkylierung von **6a** bzw. **6b**, die durch katalytische Reduktion von **5a** bzw. **5b** erhalten wurden⁴⁻⁶; B durch Umsetzung von **8a** bzw. **8b** mit Aminen und Reduktion der Aminoketone mit NaBH_4 oder direkt aus **9a** bzw. **9b** und Aminen.



a R = H; a₁ = O, N-Diacetat
 b R = CH₃; b₁ = O, N-Diacetat
 c R = C₂H₅



Auf dem Wege A gelang die Synthese von **3b** durch Reduktion des O,N-Diacetats **6a₁** mit LiAlH_4 in THF. Eine gleichzeitige Ringhydrierung wurde durch Vermeiden drastischer Reaktionsbedingungen in Grenzen zu halten versucht. Die räumliche Entfernung der Amidgruppierung vom Heterocyclus begünstigte offensichtlich deren Reduktion zum Amin. Auf dem gleichen Wege wurden **3b** und **3c** nach einer Analogvorschrift⁵ durch Hydrierung von **6a** in Gegenwart von Acetaldehyd bzw. Aceton und PtO_2 als Katalysator erhalten. Zu weitaus besseren Ausbeuten führte jedoch die Methode B, die sich allgemein zur Darstellung der übrigen Amino-alkohole bewährte.

Die für diesen Weg erforderlichen Ausgangsverbindungen **8a-c** wurden durch Bromierung von **7a-c**⁷⁻⁹ erhalten. Die Ausbeuten waren gleichgut, wenn man in

4 F. Zymalkowski, Arch. Pharmaz. 289, 52 (1956).

5 F. Zymalkowski, Arch. Pharmaz. 291, 12 (1958).

6 K. W. Merz u. H. Stolte, Arch. Pharmaz. 292, 496 (1959).

7 A. Pinner, Ber. dtsh. chem. Ges. 33, 1230 (1900) u. 34, 4234 (1901).

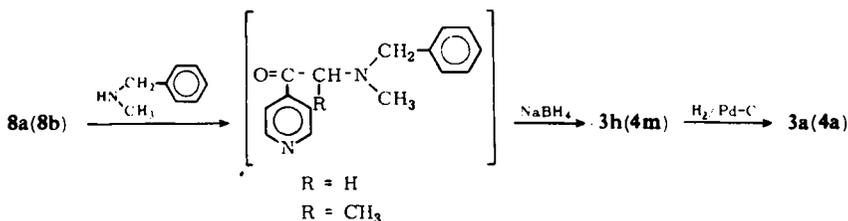
8 H. G. Koloff u. J. H. Hunter, J. Amer. chem. Soc. 63, 492 (1941).

9 J. Cejka u. M. Ferles, Coll. czechoslov. chem. Commun. 26, 1429 (1961).

48proz. $\text{HBr}^{10)}$ oder in Chloroform bromierte. Die Reduktion der als Hydrobromide beständigen Bromketone **8a–c** zu den entsprechenden Bromalkoholen **9** gelang mit NaBH_4 in methanolischer Lösung mit unterschiedlichem Erfolg. Bei **9a** waren die Ausbeuten gut, sie fielen jedoch ab, wenn die Größe des Restes **R** zunahm. Aus **8c** wurde durch reduktive Dehalogenierung ausschließlich das Hydrobromid von **7c** erhalten.

Die Darstellung einiger N-substituierter Derivate von **3** ist beschrieben¹¹⁾. Versuche, die Verbindungen analog herzustellen, schlugen zum Teil fehl oder führten nicht zu den angegebenen Ausbeuten. Das gelang erst durch Änderung der Aufarbeitungsmethodik bzw. auf neuen Wegen.

So erfolgte die Synthese der tertiären Aminoalkohole **3h–i** und **4k–o** aus **8a** bzw. **8b** und den entsprechenden sekundären Aminen in Dioxan über die Aminoketone, die in der Mehrzahl ohne Isolierung mit NaBH_4 reduziert wurden. Durch hydrogenolytische Spaltung von **4m** und **3h** mit Palladium-Kohle erhielten wir **4a** und den nach einer Literaturvorschrift¹¹⁾ schwer zugänglichen Aminoalkohol **3a** in sehr guten Ausbeuten:



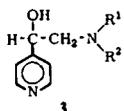
Als präparativ ergiebigste und allgemein anwendbare Methode erwies sich die Umsetzung der Bromalkoholhydrobromide **9a** bzw. **9b** mit überschüssigem Amin im Bombenrohr. Versuche, die freien Bromalkohole¹¹⁾ einzusetzen, scheiterten an deren instabilem Verhalten. Die Reaktionsbedingungen wurden je nach eingesetztem Amin variiert. Zur Darstellung der meisten sekundären Aminoalkohole genügte 10std. Erhitzen bei 80° . Die Mehrzahl der hergestellten Verbindungen wurde nach entsprechender Aufarbeitung an Kieselgel H mit $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ unterschiedlicher Zusammensetzung gereinigt. Wir bevorzugten diese Methode, da sich die freien Basen bei der Destillation im Hochvak. größtenteils zersetzen.

In Tab. 1 und 2 sind einige Kriterien der hergestellten Verbindungen aufgeführt. Die Identität wurde zusätzlich durch NMR- und IR-Spektren bewiesen.

10 W. Wunderlich, J. prakt. Chem. 2, 302 (1955).

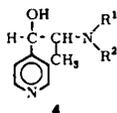
11 L. Polofriz, Farmaco (Pavia), Ediz. sci. 18, 972 (1963).

Tabelle 1:



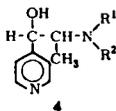
Nr. R ¹	R ²	Derivat	Schmp. °	Ausbeute %	Bruttoformel (Mol.-Gew.)	Ber.: Gef.:	Analyse				
							C	H	Br	Cl	N
a	H	CH ₃	x 2 HCl	185	95,8	C ₈ H ₁₄ N ₂ O Cl ₂ (225,1)	-	-	-	31,49	-
b	H	C ₂ H ₅	x 2 HBr	155-6	54,9	C ₉ H ₁₆ N ₂ O Br ₂ (328,1)	-	-	48,72	-	-
c	H	i-C ₃ H ₇	x 2 HCl	184	64,4	C ₁₀ H ₁₈ N ₂ O Cl ₂ (253,2)	47,43	7,16	-	28,01	11,06
d	H	i-C ₄ H ₉	x 2 HCl	127	26,9	C ₁₁ H ₂₀ N ₂ O Cl ₂ (267,2)	49,44	7,54	-	26,54	10,48
e	H	tert.- C ₄ H ₉	x 2 HCl	136	30,7	C ₁₁ H ₂₀ N ₂ O Cl ₂ (267,2)	49,44	7,54	-	26,54	10,48
f	H	sek.- C ₄ H ₉	x 2 HCl	156	43,4	C ₁₁ H ₂₀ N ₂ O Cl ₂ (267,2)	49,12	7,74	-	26,40	10,29
g	H	C ₆ H ₁₁	x 2 HCl	192-3	47,7	C ₁₃ H ₂₂ N ₂ O Cl ₂ (293,2)	-	-	-	24,18	-
h	CH ₃	-CH ₂ -C ₆ H ₅	x 2 HCl	148	30,6	C ₁₅ H ₂₀ N ₂ O Cl ₂ (315,2)	57,16	6,39	-	22,50	8,89
i	C ₂ H ₅	-CH ₂ -C ₆ H ₅	x 2 HCl	152	21	C ₁₆ H ₂₂ N ₂ O Cl ₂ (329,3)	58,35	6,74	-	21,53	8,51
j	i-C ₃ H ₇	-CH ₂ -C ₆ H ₅	x 2 HCl	162	12,3	C ₁₇ H ₂₄ N ₂ O Cl ₂ (343,3)	58,05	6,81	-	21,38	8,36
							59,48	7,05	-	20,65	8,16
							59,04	7,14	-	20,34	8,02

Tabelle 2:



Nr. R ₁	R ₂	Derivat	Schmp. °	Ausbeute %	Bruttoformel (Mol.-Gew.)	Ber.: Gef.:	Analyse				
							C	H	Br	Cl	N
a	H	CH ₃	x 2 HCl	180,5	84,7	C ₉ H ₁₆ N ₂ O Cl ₂ (239,2)	45,19	6,75	-	29,65	11,71
b	H	C ₂ H ₅	x 2 HCl	174	26,9	C ₁₀ H ₁₈ N ₂ O Cl ₂ (253,2)	44,85	6,81	-	29,36	11,42
c	H	C ₃ H ₇	x 2 HCl	153	45,7	C ₁₁ H ₂₀ N ₂ O Cl ₂ (267,2)	47,43	7,17	-	28,01	11,06
d	H	i-C ₃ H ₇	x 2 HCl	175-6	38,6	C ₁₁ H ₂₀ N ₂ O Cl ₂ (267,2)	46,95	7,28	-	27,82	10,94
e	H	n-C ₄ H ₉	x 2 HCl	85	75,4	C ₁₂ H ₂₂ N ₂ O Cl ₂ (281,2)	49,44	7,54	-	26,54	10,48
f	H	i-C ₄ H ₉	x 2 HCl	161	27	C ₁₂ H ₂₂ N ₂ O Cl ₂ (281,2)	49,04	7,67	-	26,31	10,05
g	H	tert.- C ₄ H ₉	x 2 HCl	151	26	C ₁₂ H ₂₂ N ₂ O Cl ₂ (281,2)	49,44	7,54	-	26,54	10,48
h	H	sek.- C ₄ H ₉	x 2 HCl	118	34,5	C ₁₂ H ₂₂ N ₂ O Cl ₂ (281,2)	49,12	7,72	-	26,11	10,23
							51,26	7,88	-	25,21	9,96
							51,03	7,99	-	25,52	9,78
							51,26	7,88	-	25,21	9,96
							51,05	7,96	-	25,01	9,78
							51,26	7,88	-	25,21	9,96
							51,11	7,98	-	25,01	9,71
							51,26	7,88	-	25,21	9,96
							50,98	7,98	-	24,93	9,67

Tabelle 3:



Nr. R ₁	R ₂	Derivat	Schmp. °	Ausbeute %	Bruttoformel (Mol.-Gew.)	Ber.: Gef.:	Analyse								
						C	H	Br	Cl	N					
i	H	C ₆ H ₁₁	x 2 HCl	181–2	52,7	C ₁₄ H ₂₄ N ₂ O Cl ₂ (307,3)	–	–	–	23,07	–	–	–	23,28	–
j	H	-CH ₂ ○	x 2 HCl	169,5	40,3	C ₁₅ H ₂₀ N ₂ O Cl ₂ (315,3)	–	–	–	22,49	–	–	–	22,49	–
k	CH ₃	CH ₃	x 2 HCl	177	61,3	C ₁₀ H ₁₈ N ₂ O Cl ₂ (253,2)	47,43	7,17	–	28,01	11,06	–	–	28,31	11,22
l	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	x 2 HCl	168	27,4	C ₁₂ H ₂₂ N ₂ O Cl ₂ (281,2)	–	–	–	25,21	–	–	–	25,01	–
m	CH ₃	-CH ₂ -C ₆ H ₅	x 2 HCl	163,5	31,6	C ₁₆ H ₂₂ N ₂ O Cl ₂ (329,3)	–	–	–	21,53	–	–	–	21,58	–
n	C ₂ H ₂	-CH ₂ -C ₆ H ₅	x 2 HCl	130–140	22,8	C ₁₇ H ₂₄ N ₂ O Cl ₂ (343,3)	–	–	–	20,65	–	–	–	20,38	–
o		-CH ₂ -C ₆ H ₅	x 2 HCl	152	73,5	C ₁₂ H ₂₀ N ₂ O Cl ₂ (279,2)	–	–	–	25,39	–	–	–	25,46	–

In einem ersten pharmakologischen Test*) zeigten die Verbindungen 3c, 3d, 3e, 3f β -Rezeptoren-blockierende Aktivität. Die entsprechenden seitenkettenverzweigten Derivate 4d, 4f, 4g, 4h führten unter analogen Versuchsbedingungen zu keiner Aufhebung bzw. Abschwächung der Isoproterenolwirkung am Meerschweinchenvorhof. Damit wurden ähnliche Ergebnisse erzielt wie bei entsprechender struktureller Abwandlung bekannter β -Rezeptorenblocker¹²⁾. Für ein abschließendes Urteil müssen jedoch Untersuchungen auf eine β -sympatholytische Wirkung an anderen Organen¹²⁾ abgewartet werden.

Beschreibung der Versuche

Die Schmp. wurden in einem Schmelzblock (Typ Sp 5, Fa. E. Bühler, Tübingen) bestimmt und sind nicht korrigiert.

Sämtliche tabellarisch aufgeführten Aminoalkohole liegen als Racemate vor. Die sc Reinigung der sekundären Derivate 3a–g und 4a–4j erfolgte an Kieselgel H (nach Stahl) mit CHCl₃/MeOH 8 : 2, die der tertiären Derivate 3h–j und 4k–o am gleichen Adsorptionsmittel mit CHCl₃/MeOH 9 : 1 bzw. 95 : 5. Die Säule (60 cm, 8 cm ϕ) wurde im Gewichtsverhältnis 1 : 100 beschickt und das Eluat am Radi-Rac fraktioniert.

Allgemeine Vorschriften zur Darstellung der 4-Bromacylpyridin-hydrobromide (8a–c)

1. 36,2 mMol 4-Acylpyridin (7a–c) werden in 88 ml 48proz. HBr gelöst. Man erwärmt auf 70°, tropft unter Rühren sehr langsam eine Lsg. der äquimol. Menge Brom in 22 ml 48proz. HBr hinzu, läßt über Nacht im Kühlschrank stehen, engt bis zur Trockne ein, digeriert den Rückstand mit Aceton und saugt ab. Ausbeuten: 75–90 %; Schmp. 8a (Hydrobromid): 202° (Lit.¹⁰⁾)

* Herrn Prof. Dr. H. Lüllmann, Direktor des Institutes für Pharmakologie der Universität Kiel, danken wir herzlich für die Durchführung der pharmakologischen Versuche.

200–205°); Schmp. **8b** (Hydrobromid): 191–193°; Schmp. **8c** (Hydrobromid): 182° (Zers.)
2. 23,2 mMol der Hydrobromide von **7a–c** werden 25 ml siedendem CHCl_3 suspendiert und sehr langsam mit der äquimol. Menge Brom versetzt. Nach beendetem Zutropfen läßt man erkalten, nutsch das Bromketonhydrobromid ab, wäscht mit Aceton und trocknet i. Vak..

1-(4-Pyridyl)-2-bromäthanol-hydrobromid (9a)

4,8 g (17,1 mMol) **8a** werden fein verrieben in 48 ml MeOH suspendiert und unter Rühren und Eiskühlung sehr langsam mit einer gekühlten Lsg. von 1,0 g (26,4 mMol) NaBH_4 in 18 ml MeOH versetzt. Nach beendetem Zutropfen wird noch 1/2 Std. im Eisbad weitergerührt, mit 48proz. HBr angesäuert, die Hauptmenge MeOH i. Vak. abdestilliert, der Rückstand mit Na_2CO_3 alkalisiert und mit Äther ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen der organ. Phase über Natriumsulfat versetzt man die filtrierte äther. Lsg. mit äthanol. Bromwasserstoffsäure und stellt zur quantitativen Abscheidung in den Kühlschrank. Ausbeute: 4,25 g (87,7 %), Schmp. 164°.

1-(4-Pyridyl)-2-brompropanol-(1)-hydrobromid (9b)

Darstellung analog **9a**. Ein äquimol. Ansatz ergibt 3,35 g (66,6 %) **9b** vom Schmp. 144–145°.

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der tertiären Aminoalkohole

Zu einer Suspension von 25 mMol **8a** bzw. **8b** in 50 ml Dioxan werden bei 10° unter Rühren 75 mMol sekundäres Amin getropft. Man erwärmt die bräunlich-rote Mischung 5 Min. im Wasserbad auf 60°, versetzt nach dem Abkühlen auf 10° tropfenweise mit einer gekühlten Lsg. von 50 mMol NaBH_4 in 50 ml Wasser und läßt 5 Std. bei Raumtemperatur stehen. Nach dem Eindampfen i. Vak. wird mit verd. Salzsäure angesäuert, filtriert, mit K_2CO_3 alkalisiert und mit Dichlormethan extrahiert. Man trocknet die organ. Phase über K_2CO_3 bzw. Na_2SO_4 , entfernt das Solvens i. Vak. und reinigt den Rückstand sc.

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der sekundären Aminoalkohole

In einem Bombenrohr werden 0,01 Mol **9a** bzw. **9b** in 20 ml abs. Äthanol suspendiert und unter Kühlung mit 0,1 Mol primärem Amin versetzt. Man verdrängt vor dem Zuschmelzen die Luft durch Einleiten von Stickstoff und läßt 10 Std. bei 80° reagieren. Solvens und überschüssiges Amin werden i. Vak. entfernt, der Rückstand in verd. Salzsäure aufgenommen, mit K_2CO_3 alkalisiert und mit Dichlormethan ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen der organ. Extrakte über K_2CO_3 bzw. Na_2SO_4 entfernt man das Lösungsmittel i. Vak., reinigt den Rückstand sc und überführt mit äthanol. Salzsäure in das Salz.

1-(4-Pyridyl)-2-methylaminoäthanol-dihydrochlorid (3a)

Eine Lsg. von 0,62 g (2,54 mMol) Base der Verbindung **3h** in 10 ml abs. MeOH wird zu einer Suspension von 0,5 g vorhydrierter Pd-Kohle (5 % Pd) in 15 ml abs. MeOH getropft und bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert. Die ber. Wasserstoffmenge ist nach 2 1/2 Std. aufgenommen. Man filtriert vom Katalysator ab, engt das Filtrat i. Vak. ein und läßt den dc reinen Rückstand im Kühlschrank durchkristallisieren. Ausbeute: 0,37 g (95,8 %) Base vom Schmp. 105° (Cyclohexan), Schmp. (Dihydrochlorid) 185° (Äthanol).

1-(4-Pyridyl)-2-methylaminopropanol-(1)-dihydrochlorid (4a)

Analog **3a** werden aus 4,4 mMol Base der Verbindung **4m** 0,89 g (84,7 %) **4a** vom Schmp. 180,5° (Äthanol) erhalten.