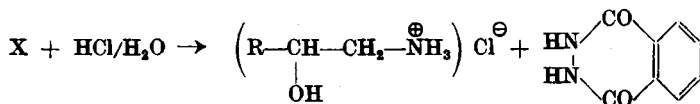
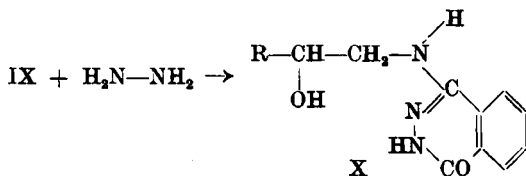
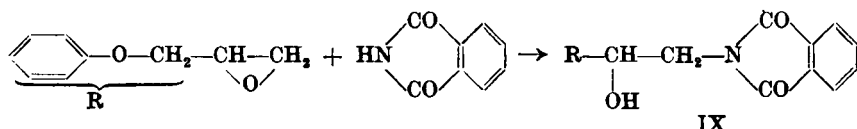


⁸⁾ Ing und Omerod, J. Pharmacy Pharmacol 4, 21 (1952).

mit Ammoniak ist unzweckmäßig, da in wäßriger oder alkoholischer Lösung bei Zimmertemperatur sowie Temperaturen um und unter dem Gefrierpunkt auch bei großem Überschuß an NH_3 stets Gemische von Mono-, Di- und Tri-Phenoxypropanolaminen erhalten werden. Mengenmäßig überwiegt meist das Di-phenoxypropanolamin.

Es wurde deshalb versucht, durch Umsetzung mit Phthalimid die N-substituierte Phthalimido-Verbindung IX herzustellen und diese dann zu verseifen. Die Verbindung läßt sich in geringer Ausbeute (20—25%) aus der alkoholischen Lösung der Ausgangsstoffe bei 140° im Autoklaven herstellen, ebenso durch längeres Erhitzen der alkoholischen Lösung mit einer Spur NaOH oder Kaliumacetat. Gute Ausbeuten erhält man erst bei Verwendung eines geeigneten Lösungsmittels und eines geeigneten Katalysators, wie es später beschrieben wird. Die direkte Verseifung zum primären Hydramin gelingt aber nicht, da mit konz. HCl oder konz. HBr unter leichtem Druck gearbeitet werden muß, wobei teilweise Hydrolyse zu Glycerinphenoläther und teilweise Hydraminspaltung zu Phenoxypropionaldehyd und Phenoxyaceton eintritt. Setzt man die N-substituierte Phthalimido-Verbindung dagegen zuerst mit Hydrazinhydrat um, so läßt sich das entstehende Produkt anschließend leicht verseifen. Man erhält zunächst ein gut kristallisierendes Phthalsäure-hydrazido-amid X, das sich mit alkoholischer HCl in wenigen Minuten verseifen läßt:



Die Trennung des Aminoalkohol-Hydrochlorids vom Phthalsäurehydrazid ist leicht, da das Hydrazid sehr schwer und das Hydrochlorid sehr gut wasserlöslich ist.

Succinimid läßt sich in ähnlicher Weise mit Phenoxypropylenoxyd umsetzen. Die N-substituierte Succinimid-Verbindung VIII, die sich gut verseifen läßt, ent-

steht aber nur in sehr schlechter Ausbeute (15%). Die beste Methode zur Herstellung des Phenoxypropanolamins ist die in anderem Zusammenhang beschriebene Umsetzung von Phenoxypropylenoxyd mit Hexamethylentetramin in Chloroformlösung⁴⁾.

Bei der Aminolyse von Phenoxypropylenoxyd mit primären Aminen kann durch Einhalten bestimmter Versuchsbedingungen die Reaktion im allgemeinen so gelenkt werden, daß nur ein N-ständiges H-Atom ersetzt wird. Mit steigender Anzahl C-Atome am umzusetzenden primären Amin fällt die Tendenz zur Bildung von Di-phenoxypropanol-amino-Derivaten. Benzylamin kann z. B. bei Anwesenheit von Wasser und Alkohol, welche beide die Reaktion stark beschleunigen, auf dem Dampfbad längere Zeit erhitzt werden, wobei nur ein H substituiert wird.

Neben den schon bekannten N-Äthyl-, -Propyl-, -Butyl und -Benzyl-Derivaten konnten die Derivate des Bis-Norephedrins II und des Norephedrins III gewonnen werden, Verbindungen, die zugleich Phenoxypropanolamine und Sympathicomimetica darstellen.

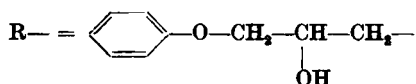
Die Umsetzung von Phenoxypropylenoxyd mit sekundären Aminen verläuft sehr glatt, sofern die Amine deutlich alkalisch reagieren. Man erwärmt die beiden Stoffe in stöchiometrischen Mengen mit etwas Äthanol auf dem Wasserbad; nach 30 Min. ist in den meisten Fällen eine quantitative Umsetzung eingetreten. Auf diese Weise ließen sich neu herstellen: 1-Pyrrolidino-, = IV, 1-Piperidino-, = V, und 1-Morpholino-2-hydroxy-3-phenoxypropan = VI, sowie N, N'-Di-(-β-hydroxy-γ-phenoxy-propyl-)-piperazin = VII.

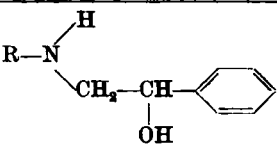
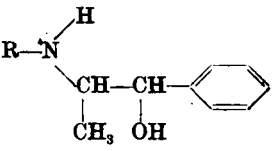
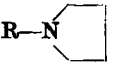
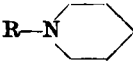
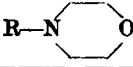
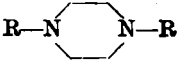
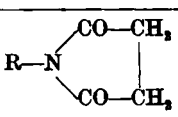
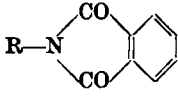
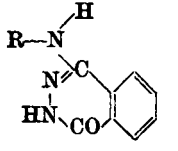
Reagieren dagegen die zur Aminolyse des Phenoxypropylenoxyds eingesetzten sekundären Ammoniakderivate neutral oder sauer, so tritt bei Erhitzen ohne Lösungsmittel, in alkoholischer und in wäßriger Lösung fast keine Reaktion ein. Im Autoklaven läßt sich zwischen 140 und 190° nur eine geringe Umsetzung erreichen. Durch Zusatz geringer Mengen eines basischen Katalysators, z. B. tertiärer Amine oder einer Pyridinbase und Verwendung eines polaren, möglichst bei oder über 100° siedenden Lösungsmittels, wie beispielsweise n-Butanol oder n-Octanol, lassen sich Succinimid und Phthalimid zu den entsprechenden Phenoxypropanol-amino-Verbindungen VIII und IX umsetzen.

Tertiäre Amine sind auch in Gegenwart von Wasser nicht zur Aminolyse des Phenoxypropylenoxyds befähigt. Eine Ausnahme machen die Pyridinbasen, die sich bei Temperaturen um 40° mit dem Epoxyd zu tief violettrotten Stoffen umsetzen. Diese farbigen Verbindungen, die acido-basische Eigenschaften besitzen — im Alkalischen sind sie violettrot, im Säuren schwach gelblich — sind aber nicht als einfache Aminoalkohole aufzufassen.

⁴⁾ H. J. Roth, I. Mitt.: Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. 292, 76 (1959).

Zusammenstellung der dargestellten Phenoxypropanolamine



Nr.		Base F	HCl-Salz F	versch. Salze F
I	$R\text{---NH}_2$	96—97°	136°	Hydrobromid: 138°
II		120—121°		
III		125—126°	181—182°	Oxalat: 174—175°
IV		Öl		Hydrobromid: 118—120°
V		52—53°	151—152°	
VI		50—51°	136—137°	Hydrobromid: 127—128°
VII		132—133°	bei 205° erweicht bei 190°	
VIII		122—123°	—	—
IX		110°	—	—
X		177°	—	—

Weitere Derivate siehe I.⁴) und III. Mitt.: Aminolyse von Epoxyden, diese Zeitschrift, im Druck.

Beschreibung der Versuche

Phenoxypropanolamin I (1-Amino-2-hydroxy-3-phenoxypropan):

1. 5 g VIII werden in 20 ml alkohol. HCl (~ 12%ig) suspendiert und $\frac{1}{2}$ Stunde auf dem Wasserbad erwärmt. Von der beim Erkalten sich abscheidenden Bernsteinsäure wird abfiltriert, unter Zusatz von Alkohol eingedampft und der Rückstand aus absol. Äthanol umkristallisiert. Weiße Blättchen, F: 136°.

Ausbeute: 3,8 g.

Base: natronalkalisch mit Äther ausgeschüttelt und aus absol. Alkohol/Äther umkristallisiert. F: 96—97°.

$C_9H_{13}O_2N$ (167,2)	Ber.: C 64,65	H 7,86	N 8,38
	Gef.: „ 64,51	„ 7,90	„ 8,15

HBr.-Salz: aus der Base mit alkohol. HBr: F: 138°.

2. 3 g X werden wie unter 1. 10 Min. behandelt. Weiße Blättchen aus absol. A. F: 136°, MischF mit 1.: 136°. Ausbeute 2,02 g.

1-Pyrrolidino-2-hydroxy-3-phenoxypropan IV

1-Piperidino-2-hydroxy-3-phenoxypropan V

1-Morpholino-2-hydroxy-3-phenoxypropan VI

N,N'-Di-(β -hydroxy- γ -phenoxy-propyl)-piperazin VII

Es werden jeweils etwa stöchiometrische Mengen Phenoxypropylenoxyd (= Phenox.) und sekundäres Amin in wenig Alkohol gelöst und $\frac{1}{2}$ Std. auf dem Wasserbad erhitzt.

IV: Phenox. 10,0 g Pyrrolidin 5,86 g Alkohol 15 ml Ausbeute 14,9 g

V: Phenox. 10,0 g Piperidin 6,0 g Alkohol 15 ml Ausbeute 15,1 g

VI: Phenox. 10,0 g Morpholin 6,5 g Alkohol 20 ml Ausbeute 15,6 g

VII: Phenox. 7,5 g Piperazin · 6 H₂O 19,5 g Alkohol 30 ml Ausbeute 15,4 g

IV: Gelbliches Öl, das aus Alkohol, Chloroform, Aceton, Äther, Ligroin und Gemischen dieser Lösungsmittel nicht zur Kristallisation zu bringen ist.

HBr.-Salz: Weiße Kristalle aus absol. Alkohol (2 Tl.) + Aceton (1 Tl.).
F: 119—120°.

$C_{13}H_{20}O_2NBr$ (302,2)	Ber.: C 51,46	H 6,67	N 4,64	Br 26,45
	Gef.: „ 51,37	„ 6,72	„ 4,46	„ 26,5

V: Weiße Kristalle aus Äthanol. F: 52—53°.

$C_{14}H_{21}O_2N$ (235,32)	Ber.: C 71,46	H 8,99	N 5,95
	Gef.: „ 71,26	„ 8,75	„ 5,87

HCl.-Salz: weiße Kristalle aus Äthanol. F: 151—152°.

VI: Derbe, hyaline Kristalle aus absol. Äthanol. F: 50—51°.

$C_{13}H_{19}O_3N$ (237,3)	Ber.: C 65,79	H 8,07	N 5,90
	Gef.: „ 65,75	„ 8,12	„ 5,87

HCl.-Salz: Weiße Kristalle aus Äthanol. F: 136—137°.

HBr.-Salz: Weiße Kristalle aus Äthanol. F: 127—128°.

VII: Weiße, feinkristalline Substanz. F: 131—132°.

$C_{22}H_{30}O_4N_2$ (386,5)	Ber.: C 68,99	H 7,82	N 7,25
	Gef.: „ 69,1	„ 7,80	„ 7,31

HCl.-Salz: Weiße Kristalle aus Methanol: F: erweicht bei 190°, schmilzt bei 205°.

1-N-Succinimido-2-hydroxy-3-phenoxy-propan, VIII:

15 g Phenox. und 10 g Succinimid werden in 40 ml n-Octanol suspendiert, mit 1,5 ml Pyridin versetzt und 1 Stunde am Rückfluß gekocht. Beim Erkalten kristallisiert VIII aus. Umkristallisiert aus Äthanol mit Kohle: Weiße Nadeln, F: 122—123°. Ausbeute 21,5 g.

$C_{13}H_{15}O_4N$ (248,26)	Ber.: C 62,88	H 6,09	N 5,64
	Gef.: „ 62,72	„ 6,30	„ 5,61

1-N-Phthalimido-2-hydroxy-3-phenoxy-propan, IX:

15 g Phenox. und 15 g Phthalimid werden mit 1,5 ml Pyridin versetzt und in 40 ml n-Octanol 1 Stunde am Rückfluß gekocht. Beim Abkühlen kristallisiert IX aus. Umkristallisiert aus Äthanol mit Kohle: weißes Kristallpulver, F: 110°. Ausbeute 28,5 g.

$C_{17}H_{15}O_4N$ (297,3)	Ber.: C 68,67	H 5,09	N 4,71
	Gef.: „ 68,57	„ 5,12	„ 4,63

1-(γ -phenoxy- β -oxy)-propylamino-Phthalazinon (4), X:

5 g IX, 25 ml 24,4%ige Hydrazinhydratlösung und 20 ml Methanol werden 40 Min. am Rückfluß erhitzt. Beim Erkalten kristallisiert X in weißen Rosetten aus.

Ausbeute 5,5 g. Umkristallisiert aus Äthanol/Methanol F: 177°.

$C_{17}H_{17}O_3N_3$ (311,3)	Ber.: C 65,59	H 5,5	N 13,5
	Gef.: „ 65,57	„ 5,63	„ 13,35

1-(β -Phenyl- β -oxy)-äthylamino-2-hydroxy-3-phenoxy-propan, II:

6 g Phenox. und 5,48 g rac. Bismorephedrin werden in 20 ml Äthanol gelöst, 1 Stunde bei Zimmertemp. stehen gelassen und dann 10 Min. auf 50° erwärmt. Weißes, feinkristallines Pulver aus absol. Äthanol. F: 120—121°. Ausbeute 10,4 g.

$C_{17}H_{21}O_3N$ (287,34)	Ber.: C 71,04	H 7,37	N 4,87
	Gef.: „ 70,88	„ 7,12	„ 4,86

HCl-Salz, HBr-Salz, Sulfat und Oxalat waren nicht zur Kristallisation zu bringen.

1-(α -Methyl- β -phenyl- β -oxy)-äthylamino-2-hydroxy-3-phenoxy-propan, III:

7,5 g Phenox. und 7,5 g racem. Norephedrin werden in 30 ml Äthanol gelöst, 30 Min. bei Zimmertemp. stehen gelassen und 20 Min. auf 50° erwärmt. Weißes, feinkristallines Pulver aus Alkohol/Petroläther. F: 125—126°. Ausbeute 9,96 g.

$C_{18}H_{23}O_3N$ (301,4)	Ber.: C 71,73	H 7,69	N 4,65
	Gef.: „ 71,72	„ 7,66	„ 4,37

HCl-Salz: Weiße Kristalle aus absol. Äthanol, F: 181—182°.

Oxalat: Weiße Kristalle aus Essigester, F: 174—175°.

Anschrift des Verfassers: Dr. H. J. Roth, Institut f. Pharmazie u. Lebensmittelchemie der Universität Würzburg, Koellikerstr. 2.