

KFK-418

**KERNFORSCHUNGSZENTRUM  
KARLSRUHE**

Februar 1966

Forschungszentrum Karlsruhe GmbH  
in der Helmholtz-Gemeinschaft  
Hauptabteilung Bibliothek und Medien

KFK 418

Institut für Radiochemie

Die Synthese  
von 1-(p-Hydroxy-phenyl)-2-amino-äthanol-1-(1-<sup>14</sup>C)-hydrochlorid

K. -H. Schweer



GESELLSCHAFT FÜR KERNFORSCHUNG M. B. H.  
KARLSRUHE



Internationale Monatsschrift für angewandte Atomenergie in Technik, Industrie, Naturwissenschaften, Medizin einschließlich Biophysik und Strahlenschutz unter besonderer Berücksichtigung der Raumfahrtforschung und -technik

Hauptschriftleiter: Prof. Dr. rer. nat. Dr. med. E. H. Graul, 355 Marburg/Lahn, Lahnstraße 4a

Verlag G. Braun, 75 Karlsruhe, Karl-Friedrich-Straße 14—18 · Postfach 129 · Telefon: 26951—56 · Telex: 7 826 904 vgb d

## Die Synthese von 1-(p-Hydroxy-phenyl)-2-amino-äthanol-1-(1-<sup>14</sup>C)-hydrochlorid\*

Aus dem Institut für Radiochemie,  
Kernforschungszentrum Karlsruhe

Von K.-H. Schweer\*\*

Die Synthese von 1-(p-Hydroxy-phenyl)-2-amino-äthanol-1-(1-<sup>14</sup>C)-hydrochlorid

1-(p-Hydroxy-phenyl)-2-amino-äthanol läßt sich technisch in einer zweistufigen Reaktion gewinnen; diese Reaktionsfolge ist jedoch für die Markierung dieser Verbindung mit <sup>14</sup>C in der Seitenkette nicht geeignet. Aus mehreren nachgeprüften Möglichkeiten wurde daher die hier beschriebene Methode für die Synthese der markierten Substanz ausgewählt.

Synthesis of 1-(p-hydroxyphenyl)-2-amino-ethanol-1-(1-<sup>14</sup>C)-hydrochloride

1-(p-hydroxy-phenyl)-2-amino-ethanol can be obtained on a technical scale by a two-stage reaction. However, this reaction sequence is not suitable for labelling the compound with <sup>14</sup>C in the side-chain. For this reason, several methods for synthesizing the labelled substance were tested, one of which is described in the present article.

Synthèse de 1-(p-hydroxy-phényl)-2-amino-éthanol-1-(1-<sup>14</sup>C)-hydrochloride

Le 1-(p-hydroxy-phényl)-2-amino-éthanol peut être obtenu techniquement par une réaction à deux phases; ce système de réaction, toutefois, ne convient pas pour marquer cette combinaison au <sup>14</sup>C dans la chaîne latérale. Parmi plusieurs possibilités, la méthode ici décrite a été choisie pour la synthèse de la substance marquée.

Die Darstellung des mit <sup>14</sup>C-markierten 1-(p-Hydroxy-phenyl)-2-amino-äthanol-(1) wird beschrieben.

und Nelson [5] beschriebenen Methode in 96%iger Ausbeute zu p-Benzyl-oxy-acetophenon-( $\alpha$ -<sup>14</sup>C) umgesetzt.

1-(p-Hydroxy-phenyl)-2-amino-äthanol [1] läßt sich im Labormaßstab bzw. technischen Maßstab in guter Ausbeute aus Aminoacetonitril und Phenol mit nachfolgender katalytischer Hydrierung des als Zwischenprodukt entstehenden p-Hydroxy- $\omega$ -amino-acetophenons darstellen. Wie sich bei Vorversuchen herausstellte, verminderten sich die Ausbeuten bei der im Rahmen einer Markierungssynthese üblichen geringen Substanzmenge so stark, daß der obige Weg wenig sinnvoll erscheint, zumal das Ausgangsprodukt Aminoacetonitril zunächst aus Ba<sup>14</sup>CO<sub>3</sub> über Formaldehyd-(<sup>14</sup>C) synthetisiert werden muß. Aus verschiedenen nachgeprüften Synthesemöglichkeiten wurde die hier beschriebene Methode ausgewählt, weil die Gesamtausbeute vergleichsweise gut war und sich die Zwischenstufen leicht reinigen ließen.

Durch Überführung des p-Benzyl-oxy-acetophenons-( $\alpha$ -<sup>14</sup>C) in seine Isonitrosoverbindung und Hydrierung der letzten, sollte 1-(p-Hydroxy-phenyl)-2-amino-äthanol-1-(1-<sup>14</sup>C)-hydrochlorid in einer zweistufigen Reaktion aus dem Keton erhalten werden, da durch die Hydrierung nicht nur die Isonitroso-Gruppe, sondern gleichzeitig auch die Carbonylgruppe reduziert und der Benzylrest abgespalten wird. In Vorversuchen wurde jedoch festgestellt, daß die Ausbeute an Isonitrosoketon, das wir nach einer von Borsche und Walter [6] beschriebenen Methode synthetisierten, nur sehr klein ist.

Als Ausgangssubstanz diente p-Brom-phenyl-benzyl-äther [2], der aus p-Brom-phenol und Benzylchlorid dargestellt wurde. Dieser Äther hat gegenüber dem p-Brom-phenol den Vorteil, daß sich einerseits die Grignard-Verbindung zur Gewinnung der p-Benzyl-oxybenzoesäure wie üblich darstellen läßt und andererseits der Benzylrest sowohl durch Hydrierung als auch durch Hydrolyse leicht wieder abgespalten werden kann. In Anlehnung an eine von Freudenberg und Reichert [3] beschriebene Methode wurde aus dem obigen Äther in 80%iger Ausbeute p-Benzyl-oxybenzoesäure-(carboxyl-<sup>14</sup>C) erhalten, die durch Erhitzen mit gereinigtem Thionylchlorid [4] in p-Benzyl-oxybenzoyl-(carboxyl-<sup>14</sup>C)-chlorid übergeführt wurde. Das Säurechlorid wurde nicht isoliert, sondern nach Entfernen des überschüssigen Thionylchlorids in benzolischer Lösung mit Cadmium-dimethyl analog der von Gilman

p-Benzyl-oxy-acetophenon wurde daher in p-Benzyl-oxy- $\omega$ -brom-acetophenon [7] übergeführt und anschließend das Brom durch die Aminogruppe ersetzt. Die Substitution wurde zunächst nach einer von Mannich und Hahn [8] beschriebenen Methode mit Urotropin versucht, jedoch waren die Ausbeuten klein, und das gebildete NH<sub>4</sub>Br ließ sich nur unter erheblichen Schwierigkeiten, verbunden mit großen Substanzverlusten, vom Reaktionsprodukt abtrennen. Aus diesem Grunde wurde p-Benzyl-oxy- $\omega$ -brom-acetophenon mit Pthalimidkalium zu p-Benzyl-oxy- $\omega$ -phthalimido-acetophenon [9] umgesetzt, aus dem durch Hydrolyse mit konzentrierter Salzsäure bei gleichzeitiger Abspaltung des Benzylrestes p-Hydroxy- $\omega$ -amino-acetophenon-hydrochlorid entstand. Bei der radioaktiven Synthese wurde das Hydrochlorid in einer Ausbeute von 31% bezogen auf das eingesetzte p-Benzyl-oxy-acetophenon-( $\alpha$ -<sup>14</sup>C) erhalten, wobei das als Zwischenprodukt synthetisierte p-Benzyl-oxy- $\omega$ -brom-acetophenon ( $\alpha$ -<sup>14</sup>C) nicht isoliert, sondern nach Abdampfen des Lösungsmittels sofort mit Pthalimidkalium umgesetzt wurde.

\* Hersteller: Firma Byk-Gulden-Lomborg, Chemische Fabrik GmbH, Konstanz.

\*\* Unter Mitarbeit von Dr. H.-E. Noppel.

Die Hydrierung des p-Hydroxy- $\omega$ -amino-acetophenon-( $\alpha$ -<sup>14</sup>C)-hydrochlorids mit Pd-Kohle führte mit einer

Ausbeute von 73% zu 1-(p-Hydroxy-phenyl)-2-amino-äthanol-1-(1-<sup>14</sup>C)-hydrochlorid.

## Versuche

### *p*-Brom-phenyl-benzyläther

34,6 g (200 mM) p-Bromphenol und 25,3 g (200 mM) Benzylchlorid wurden unter Rühren in 20 ml Aceton in Gegenwart von 27,7 g (200 mM) Kaliumcarbonat 8 Stunden am Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde mit Wasser verdünnt und mit Äther extrahiert. Die ätherische Lösung wurde mit verdünnter Natronlauge und anschließend mit Wasser gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Der Äther wurde abgedampft und der Rückstand im Vakuum destilliert (Sdp.<sub>5</sub> 165 bis 173° C). Nach dem Umkristallisieren aus Äthanol wurden 37,5 g (71,3% d. Th.) Substanz (F. 61 bis 62° C) in Form von farblosen Nadeln erhalten.

### 1. *p*-Benzylloxy-benzoesäure-(carboxyl-<sup>14</sup>C)

1,22 g Mg-Späne wurden mit einer Lösung von 10,5 g (40 mM) p-Bromphenyl-benzyläther in 160 ml Tetrahydrofuran übergossen und in Gegenwart einer Spur Jod unter Stickstoff langsam zum Sieden erhitzt und 2 Stunden gekocht.

1,974 g (10 mMol) BaCO<sub>3</sub>, die 42,7 mg Ba<sup>14</sup>CO<sub>3</sub> (spezifische Aktivität 32,3 mCi/mMol; Gesamtaktivität: 7 mCi) enthielten, wurden mit konzentrierter H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> zerlegt und das <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> mit 60 ml der Grignard-Lösung (≅ 15 mMol) umgesetzt. Nach der üblichen Aufarbeitung und Umkristallisieren aus Methanol wurden 1,592 g (≅ 70%) Säure (spezifische Aktivität 3,11 μCi/mg; Gesamtaktivität: 4,93 mCi) erhalten. Durch Zugabe von 400 mg inaktiver Säure zur Mutterlauge wurden 0,509 g einer zweiten Fraktion (spezifische Aktivität 1,34 μCi/mg; Gesamtaktivität: 0,682 mCi) isoliert. Gesamtaktivitätsausbeute: 5,61 mCi ≅ 80% d. Th.

### 2. *p*-Benzylloxy-acetophenon-(α-<sup>14</sup>C)

1,985 g (8,7 mMol; 5,59 mCi) radioaktive p-Benzylloxybenzoesäure wurden mit 0,295 g (1,3 mMol) inaktiver Säure verdünnt und 2 Stunden mit 20 ml gereinigtem Thionylchlorid auf 70° C erhitzt. Dann wurde das Thionylchlorid im Vakuum abgedampft, der Rückstand in absolutem Benzol gelöst, das Lösungsmittel abdestilliert, diese Operation wiederholt und zum Schluß der Rückstand in 30 ml absolutem Benzol gelöst.

Aus 10 g (105 mMol) Methylbromid wurde in Äther eine Grignard-Lösung hergestellt, der nach der Gehaltsbestimmung 22 ml (22 mMol) entnommen und bei 0° C mit 3,13 g (11,5 mMol) CdBr<sub>2</sub> umgesetzt wurden. Nachdem die Prüfung auf Anwesenheit von Grignard-Verbindung negativ war, wurde der Äther abgedampft und durch die gleiche Menge Benzol ersetzt. Die benzolische Lösung des Cadmiumdimethyls wurde bei 7° C mit der benzolischen Lösung des Säurechlorids vereinigt und eine Stunde auf 80° C erhitzt. Nach dem Abkühlen der Lösung wurde diese mit Eis und 2 n H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> versetzt und die wäßrige Phase mehrfach mit Benzol extrahiert. Die Benzollösung wurde mit verdünnter NaOH und Wasser gewaschen, getrocknet und das Benzol abdestil-

liert. Nach Umkristallisieren aus Isopropanol wurden 2,168 g (96% d. Th) p-Benzylloxy-acetophenon-(α-<sup>14</sup>C) vom Schmelzpunkt 90 bis 91° C erhalten. Durch Versetzen der Mutterlauge mit 200 mg inaktivem Keton wurden weitere 0,296 g Keton isoliert. Aktivitätsausbeute: 5,36 mCi (≅ 96% d-Th.).

### 3. *p*-Hydroxy-ω-amino-acetophenon-(α-<sup>14</sup>C)-hydrochlorid

2,342 g (10,3 mMol; 5,33 mCi) p-Benzylloxy-acetophenon wurden in 100 ml Äther in Gegenwart einer geringen Menge AlCl<sub>3</sub> bei 0° C mit 1,653 g (10,3 mMol) trockenem Brom bromiert. Nach Abdestillieren des Äthers wurde der Rückstand im Vakuum getrocknet, in 10 ml N,N-Dimethylformamid aufgenommen und nach Zugabe von 2,03 g (11 mMol) Kalium-Phthalimid 30 min bei 50° C gerührt. Dann wurde das Dimethylformamid im Vakuum abdestilliert, der Rückstand erst mit Wasser und dann mit Äther ausgezogen und anschließend mit 10 ml konz. HCl und 15 ml Eisessig 16 Stunden am Rückfluß erhitzt. Nach dem Verdünnen mit Wasser wurde Aktivkohle zugesetzt, 1/2 Stunde zum Sieden erhitzt und filtriert. Das Filtrat wurde im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand 8 Stunden mit Äther extrahiert und aus halbkonzentrierter Salzsäure umkristallisiert. Dabei wurden 533 mg Substanz (F. 250° C) erhalten. Aus der Mutterlauge wurden nach Zusatz von inaktiver Substanz weitere 372 mg isoliert. Aktivitätsausbeute: 1,67 mCi (≅ 31,4% d. Th.).

### 4. 1-(*p*-Hydroxy-phenyl)-2-amino-äthanol-1-(1-<sup>14</sup>C)-hydrochlorid

354 mg (1,88 mMol) ≠ (spezifische Aktivität: 0,89 μCi/mg; 0,31 mCi) p-Hydroxy-ω-amino-acetophenon-(α-<sup>14</sup>C)-hydrochlorid wurden in 20 ml Wasser mit Pd-Aktivkohle als Katalysator hydriert. Nach Aufnahme der berechneten Menge an Wasserstoff wurde der Katalysator abfiltriert, die Lösung bei einer Badtemperatur unter 65° C im Vakuum eingedampft und der Rückstand mit Aceton angeteigt und abgesaugt. Zur Reinigung wurde das Rohprodukt in wenig Äthanol gelöst, die Lösung filtriert und die Substanz durch Zugabe von Methylenchlorid kristallin abgeschieden. Dabei wurden 261,2 mg (73% d. Th.) 1-(p-Hydroxy-phenyl)-2-amino-äthanol-1-(1-<sup>14</sup>C)-hydrochlorid (spezifische Aktivität 0,88 μCi/mg ≅ 166 μCi/mMol; Aktivitätsausbeute: 0,229 mCi ≅ 73% d. Th.) erhalten.

## Literatur

- [1] DBP 854 526, 26. 1. 1953
- [2] Powell S. J. und Adams R.: J. Am. Chem. Soc. 42, 656 (1920)
- [3] Freudenberg K. und Reichert M.: Chem. Ber. 87, 1836 (1954)
- [4] Kratzl K. und Billek G.: Holzforschung 7, 66 (1953)
- [5] Gilman H. und Nelson J. F.: Rec. trav. chim. 55, 518 (1936); vergl. auch Cason J.: Chem. Rev. 40, 15 (1947)
- [6] Borsche W. und Walter C.: Ber. dtsch. Chem. Ges. 59, 466 (1926)
- [7] Cowper R. M. und Davidson L. H.: Org. Synth. Coll. II, 480 (1943)
- [8] Mannich C. und Hahn F. L.: Ber. dtsch. chem. Ges. 44, 1542 (1911)
- [9] Sheehan J. C. und Bolhofer W. A.: Journ. Am. Chem. Soc. 72, 2786 (1950)

Anschrift des Verfassers: Dr. Karl-Heinz Schweer, Institut für Radiochemie, Kernforschungszentrum Karlsruhe