

19



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

51 Int. Cl.³: C 07 C 91/34
C 07 C 93/14



Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

12 PATENTSCHRIFT A5

11

636 076

21 Gesuchsnummer: 8379/78

22 Anmeldungsdatum: 07.08.1978

30 Priorität(en): 11.08.1977 JP 52-96748
12.01.1978 JP 53-2557
20.01.1978 JP 53-5533
20.01.1978 JP 53-5534

24 Patent erteilt: 13.05.1983

45 Patentschrift
veröffentlicht: 13.05.1983

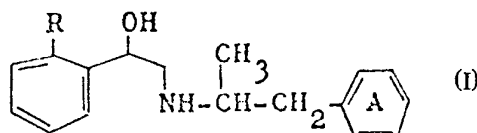
73 Inhaber:
Tanabe Seiyaku Company, Limited,
Osaka-shi/Osaka-fu (JP)

72 Erfinder:
Muneyoshi Ikezaki, Ageo-shi/Saitama-ken (JP)
Takeshi Kanno, Omiya-shi/Saitama-ken (JP)
Hajime Iwai, Hasuda-shi/Saitama-ken (JP)
Masanori Inamasu, Misato-shi/Saitama-ken (JP)

74 Vertreter:
A. Braun, Braun, Héritier, Eschmann AG,
Patentanwälte, Basel

54 Benzylalkoholderivate und Verfahren zu deren Herstellung.

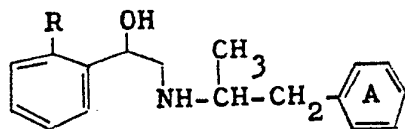
57 Benzylaldehydderivate der folgenden allgemeinen Formel:



worin R die Hydroxylgruppe, eine Benzyloxygruppe, ein Halogenatom oder eine Alkoxygruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und A eine Monomethoxyphenyl-, Dimethoxyphenyl-, Trimethoxyphenyl- oder 3,4-Methylenedioxyphenylgruppe bedeuten, oder die pharmazeutisch zulässigen Säureadditionssalze dieser Verbindungen, welche gemäss den Ansprüchen 32 und 35 erhalten werden können und wertvolle Antidiabetesmittel sind.

PATENTANSPRÜCHE

1. Therapeutisch wirksame Verbindungen der folgenden allgemeinen Formel:



worin R die Hydroxylgruppe, eine Benzyloxygruppe, ein Halogenatom oder eine Alkoxygruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und der Ring A Monomethoxyphenyl, Dimethoxyphenyl, Trimethoxyphenyl oder 3,4-Methylenedioxyphenyl bedeuten, oder pharmazeutisch unbedenkliche Säureadditionssalze davon.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Ring A 4-Methoxyphenyl, 3,4-Dimethoxyphenyl, 2,3,4-Trimethoxyphenyl oder 3,4-Methylenedioxyphenyl ist.

3. Verbindungen nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass R Hydroxy, Methoxy, n-Butoxy, Benzyloxy oder Chlor bedeutet.

4. Verbindungen nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass R Hydroxy, Methoxy, Benzyloxy oder Chlor bedeutet.

5. Verbindungen nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass R Hydroxy oder Methoxy bedeutet.

6. Verbindungen nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass R Hydroxy bedeutet.

7. Verbindungen nach einem der Ansprüche 3, 4, 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet, dass der Ring A 3,4-Dimethoxyphenyl, 2,3,4-Trimethoxyphenyl oder 3,4-Methylenedioxyphenyl bedeutet.

8. Verbindungen nach einem der Ansprüche 3, 4, 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet, dass der Ring A 4-Methoxyphenyl, 3,4-Dimethoxyphenyl oder 3,4-Methylenedioxyphenyl bedeutet.

9. Verbindungen nach einem der Ansprüche 3, 4, 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet, dass der Ring A 4-Methoxyphenyl, 3,4-Dimethoxyphenyl oder 2,3,4-Trimethoxyphenyl bedeutet.

10. Verbindungen nach einem der Ansprüche 3, 4, 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet, dass der Ring A 3,4-Dimethoxyphenyl bedeutet.

11. Verbindungen nach einem der Ansprüche 3, 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet, dass der Ring A 3,4-Dimethoxyphenyl oder 2,3,4-Trimethoxyphenyl bedeutet.

12. Verbindungen nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass der Ring A 3,4-Dimethoxyphenyl oder 2,3,4-Trimethoxyphenyl bedeutet.

13. Verbindungen nach einem der Ansprüche 3, 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet, dass der Ring A 3,4-Dimethoxyphenyl oder 3,4-Methylenedioxyphenyl bedeutet.

14. Verbindungen nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass der Ring A 3,4-Dimethoxyphenyl oder 3,4-Methylenedioxyphenyl bedeutet.

15. Verbindungen nach einem der Ansprüche 3, 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet, dass der Ring A 4-Methoxyphenyl oder 3,4-Dimethoxyphenyl bedeutet.

16. Verbindungen nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass der Ring A 4-Methoxyphenyl oder 3,4-Dimethoxyphenyl bedeutet.

17. α -[(α -Methyl-3,4-dimethoxyphenyläthylamino)-methyl]-2-hydroxybenzylalkohol oder ein pharmazeutisch zulässiges Säureadditionssalz davon als Verbindungen nach Anspruch 10.

18. α -[(α -Methyl-2,3,4-trimethoxyphenyläthylamino)-methyl]-2-hydroxybenzylalkohol oder ein pharmazeutisch

zulässiges Säureadditionssalz davon als Verbindungen nach Anspruch 12.

19. α -[(α -Methyl-3,4-dimethoxyphenyläthylamino)-methyl]-2-methoxybenzylalkohol oder ein pharmazeutisch zulässiges Säureadditionssalz davon als Verbindungen nach Anspruch 12.

20. α -[(α -Methyl-3,4-dimethoxyphenyläthylamino)-methyl]-2-benzyloxybenzylalkohol oder ein pharmazeutisch zulässiges Säureadditionssalz davon als Verbindungen nach Anspruch 12.

21. α -[(α -Methyl-3,4-dimethoxyphenyläthylamino)-methyl]-2-chlorbenzylalkohol oder ein pharmazeutisch zulässiges Säureadditionssalz davon als Verbindungen nach Anspruch 12.

22. α -[(α -Methyl-3,4-methylenedioxyphenyläthylamino)-methyl]-2-chlorbenzylalkohol oder ein pharmazeutisch zulässiges Säureadditionssalz davon als Verbindungen nach Anspruch 14.

23. α -[(α -Methyl-4-methoxyphenyläthylamino)-methyl]-2-benzyloxybenzylalkohol oder ein pharmazeutisch zulässiges Säureadditionssalz davon als Verbindungen nach Anspruch 16.

24. α -[(α -Methyl-3,4-dimethoxyphenyläthylamino)-methyl]-2-hydroxybenzylalkohol gemäss Anspruch 17 in Form der freien Base, wobei die freie Base in Form eines Diastereoisomers mit folgendem kernmagnetischen Resonanzspektrum vorliegt (in CDCl_3 , ppm):

	1,08 (d, 6Hz, $-\text{CH}-\text{CH}_3$, 3H)
	CH_3
2,4 - 3,3	(m, $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}-\text{CH}_2-$, 5H)
3,82	(s, $\text{OCH}_3 \times 2$, 6H)
4,78	(t, 5Hz, $\text{CH}-\text{OH}$, 1H)
5,68	(br. s, Breite bei halber Höhe 10 Hz, $\text{OH} \times 2$, NH, 3H)
6,6 - 7,3	(m, aromatisches H, 7H)

25. α -[(α -Methyl-2,3,4-trimethoxyphenyläthylamino)-methyl]-2-hydroxybenzylalkohol gemäss Anspruch 18 in Form der freien Base, welche als Diastereoisomer das folgende magnetische Kernresonanzspektrum aufweist (in CDCl_3 , ppm):

	1,05 (d, 6Hz, $-\text{CH}-\text{CH}_3$, 3H)
	CH_3
2,36 - 3,24	(m, $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}-\text{CH}_2-$, 5H)
3,83	(s, OCH_3 , 3H)
3,85	(s, $\text{OCH}_3 \times 2$, 6H)
4,80	(t, 5Hz, $\text{CH}-\text{OH}$, 1H)
5,6	(br. s, Breite bei halber Höhe 8 Hz, $\text{OH} \times 2$, NH, 3H)
6,52 - 7,26	(m, aromatisches H, 6Hz)

26. α -[(α -Methyl-3,4-dimethoxyphenyläthylamino)-methyl]-2-methoxybenzylalkohol gemäss Anspruch 19 in Form der freien Base, welche ein Diastereomer vom Schmelzpunkt 95,5 bis 96,6°C darstellt.

27. α -[(α -Methyl-3,4-dimethoxyphenyläthylamino)-methyl]-2-methoxybenzylalkohol gemäss Anspruch 19 in Form der freien Base, welche ein Diastereomer vom Schmelzpunkt 125 bis 126°C darstellt.

28. α -[(α -Methyl-3,4-dimethoxyphenyläthylamino)-methyl]-2-chlorbenzylalkohol gemäss Anspruch 21 in Form der freien Base, welche ein Diastereomer vom Schmelzpunkt 105 bis 106°C darstellt.

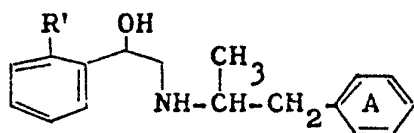
29. α -[(α -Methyl-3,4-dimethoxyphenyläthylamino)-me-

thyl]-2-chlorbenzylalkohol gemäss Anspruch 21 in Form der freien Base, welche ein Diastereomer vom Schmelzpunkt 113 bis 114°C darstellt.

30. Das optisch aktive linksdrehende Enantiomer der Verbindung gemäss Anspruch 24.

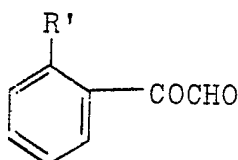
31. Das optisch aktive rechtsdrehende Enantiomer der Verbindung gemäss Anspruch 24.

32. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der folgenden allgemein Formel:

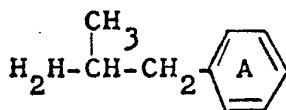


worin R' eine Benzyloxygruppe, ein Halogenatom oder eine Alkoxygruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und der Ring A Monomethoxyphenyl, Dimethoxyphenyl, Trimethoxyphenyl oder 3,4-Methylenedioxyphenyl bedeuten, oder eines pharmazeutisch zulässigen Säureadditionssalzes davon, dadurch gekennzeichnet, dass man

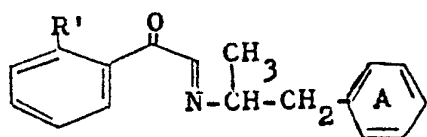
(i) ein Phenylglyoxalderivat der folgenden allgemeinen Formel:



worin R' die obige Bedeutung hat, oder ein Hydrat davon mit einem Phenyläthylaminderivat der folgenden allgemeinen Formel:



worin der Ring A die obige Bedeutung hat, kondensiert, um zu einem α -(α -Methylphenyläthylimino)-acetophenonderivat der folgenden allgemeinen Formel:



worin R' und der Ring A die obigen Bedeutungen haben, zu gelangen,

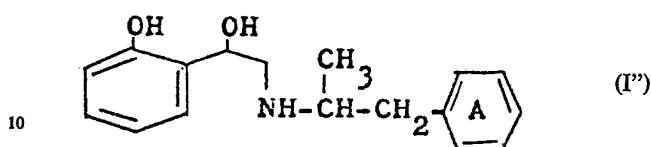
(ii) das so erhaltene Acetophenonderivat der allgemeinen Formel (IV) reduziert, um zu einem Benzylalkoholderivat der Formel I' zu gelangen, worin R' und der Ring A die obigen Bedeutungen haben, und erforderlichenfalls das so erhaltene Benzylalkoholderivat der Formel I' in ein pharmazeutisch zulässiges Säureadditionssalz davon überführt.

33. Verfahren nach Anspruch 32, dadurch gekennzeichnet, dass man die Kondensationsreaktion des Phenylglyoxalderivates der Formel II mit einem Phenyläthylaminderivat der Formel III in einem Lösungsmittel bei 0 bis 50°C und die anschliessende Reduktionsreaktion durch Behandeln des Acetophenonderivates der Formel IV mit einem Alkalimetallborhydrid, Lithiumaluminiumhydrid, Diboran oder Aluminiumhydrid bei -10°C bis 50°C in einem Lösungsmittel durchführt.

34. Verfahren nach Anspruch 32, dadurch gekennzeichnet, dass man das Benzylalkoholderivat der Formel I' in die

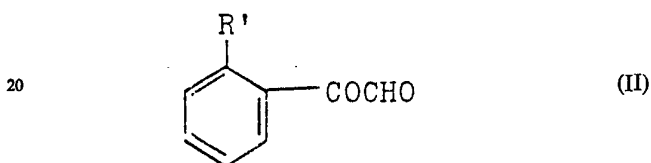
entsprechenden Diastereomere trennt und die so getrennten Diastereomeren in die verschiedenen optisch aktiven Enantiomeren aufspaltet.

35. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel:

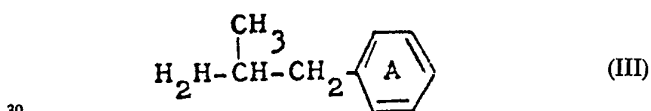


worin der Ring A Monomethoxyphenyl, Dimethoxyphenyl, Trimethoxyphenyl oder 3,4-Methylenedioxyphenyl bedeutet, oder eines pharmazeutisch zulässigen Säureadditionssalzes davon, dadurch gekennzeichnet, dass man

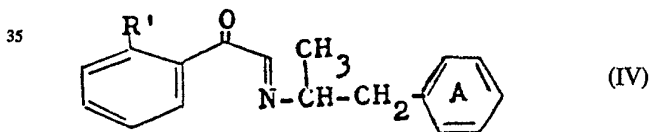
(i) ein Phenylglyoxalderivat der Formel:



worin R' einen Benzyloxyrest darstellt, oder ein Hydrat davon mit einem Phenyläthylaminderivat der Formel:

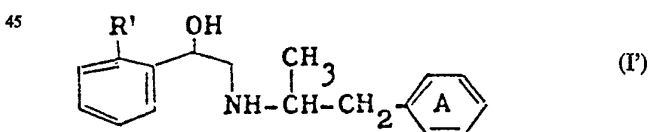


worin der Ring A die obige Bedeutung hat, zu einem α -(α -Methylphenyläthylamino)-acetophenonderivat der Formel:



worin R' und der Ring A die obigen Bedeutungen haben, kondensiert,

(ii) das so erhaltene Acetophenonderivat der Formel IV zu einem Benzylalkoholderivat der Formel:



worin R' und der Ring A die obigen Bedeutungen haben, reduziert und

(iii) das so erhaltene Benzylalkoholderivat der Formel I' einer katalytischen Hydrierung unterwirft, und erforderlichenfalls

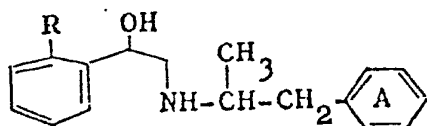
(iv) das so erhaltene Benzylalkoholderivat der Formel I'' in ein pharmazeutisch zulässiges Säurederivat davon überführt.

36. Verfahren nach Anspruch 35, dadurch gekennzeichnet, dass man die Kondensationsreaktion des Phenylglyoxalderivates der Formel II mit einem Phenyläthylaminderivat der Formel III in einem Lösungsmittel bei 0 bis 50°C und die anschliessende Reduktionsreaktion durch Behandeln des Acetophenonderivates der Formel IV mit einem Alkalimetallborhydrid, Lithiumaluminiumhydrid, Diboran oder Aluminiumhydrid bei -10°C bis 50°C in einem Lösungsmittel durchführt und schliesslich die katalytische Hydrierung in Gegenwart von Platin, Platindioxyd, Palladiumschwarz oder

Palladium-auf-Kohle bei 20 bis 50°C in einem Lösungsmittel und in einer Wasserstoffatmosphäre durchführt.

37. Verfahren nach Anspruch 35, dadurch gekennzeichnet, dass man das Benzylalkoholderivat der Formel I' in die entsprechenden Diastereomere trennt und die so getrennten Diastereomeren in die verschiedenen optisch aktiven Enantiomeren aufspaltet.

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf neue Benzylalkoholderivate und auf ein Verfahren zu deren Herstellung. Insbesondere bezieht sich die vorliegende Erfindung auf α -[(α -Methylphenyläthylamino)-methyl]-benzylalkoholderivate der folgenden allgemeinen Formel:



worin R die Hydroxylgruppe, eine Benzyloxygruppe, ein Halogenatom oder einen Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und der Ring A Monomethoxyphenyl, Dimethoxyphenyl, Trimethoxyphenyl oder 3,4-Methylenedioxyphenyl bedeuten, sowie auf pharmazeutisch unbedenkliche Säureadditionssalze davon.

Bekanntlich lassen sich der α -[(α -Methyl-3,4,5-trimethoxyphenyläthylamino)-methyl]-3,4-dihydroxybenzylalkohol und der α -[(α -Methyl-3,4-methylenedioxyphenyläthylamino)-methyl]-3,4-dihydroxybenzylalkohol durch katalytische Hydrierung des entsprechenden 3,4-Dihydroxyacetophenons herstellen (vgl. amerikanische Patente Nr. 3 869 474 und 3 139 441). Diese Verbindungen sind als Bronchodilatoren wertvoll. Man weiss auch, dass der α -[(3,4-Dimethoxyphenyläthylamino)-methyl]-2-hydroxybenzylalkohol und der α -[(3,4-Dimethoxyphenyläthylamino)-methyl]-2-methoxybenzylalkohol eine Blutzucker senkende Wirkung ausüben und daher als Antidiabetesmittel verwendet werden können (vgl. amerikanische Patentschrift Nr. 4 032 575 und deutsche Offenlegungsschrift 2 656 088).

Es wurde nun festgestellt, dass die Benzylalkoholderivate der Formel I eine beachtenswerte Abnahme des Blutzuckers herbeizuführen vermögen und daher als Antidiabetesmittel wertvoll sind. Werden beispielsweise das α -[(α -Methyl-3,4-dimethoxyphenyläthylamino)-methyl]-2-hydroxybenzylalkoholoxalat oder das α -[(α -Methyl-3,4-dimethoxyphenyläthylamino)-methyl]-2-methoxybenzylalkoholhydrochlorid oral an Mäusen mit einer Dosierung von 0,1 bis 1 mg/kg unmittelbar vor der subkutanen Injektion von 1 g/kg Glucose verabreicht, so ist der erhöhte Blutzuckerspiegel ungefähr 50% niedriger als jener bei einer Gruppe von Mäusen, welchen lediglich Glucose injiziert worden ist. Andererseits wurde festgestellt, dass unter den gleichen Bedingungen 100 mg/kg Phenformin (chemischer Name: 1-Phenyläthyl-biguanid) oder 6 mg/kg α -[(3,4-Dimethoxyphenyläthylamino)-methyl]-2-hydroxybenzylalkoholhydrochlorid erforderlich sind, um annähernd die gleiche blutzuckersenkende Wirkung zu erzielen wie im Falle der oralen Verabreichung des besagten erfindungsgemässen α -Methyl-3,4-dimethoxyphenyläthylaminomethylderivates (Dosis: 0,1 bis 1,0 mg/kg). Die Benzylalkoholderivate der Formel I umfassen eine Gruppe von Verbindungen, welche eine Präventivwirkung auf die Blutplättchenaggregation besitzen und daher für die Behandlung von Thrombosen Verwendung finden, wogegen der in der amerikanischen Patentschrift Nr. 4 032 575 und in deutschen Offenlegungsschrift Nummer 2 656 088 geoffenbarte α -[(3,4-Dimethoxyphenyläthyl-

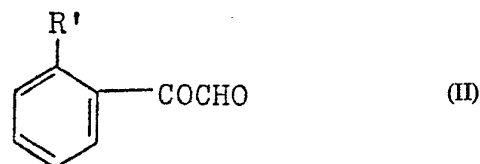
amino)-methyl]-2-hydroxybenzylalkohol und α -[(3,4-Dimethoxyphenyläthylamino)-methyl]-2-methoxybenzylalkohol keine nennenswerte Präventivwirkung bezüglich der Blutplättchenaggregation aufweisen. Überdies besitzen die erfindungsgemässen Benzylalkoholderivate der Formel I keine wesentliche β -adrenergische Wirkung, wie z.B. die Herzkontraktionswirkung (eine der Nebenwirkungen der Antidiabetesmittel). Überdies ist die akute Toxizität dieser Verbindungen sehr niedrig. So liegt beispielsweise die maximale Toleranzdosis (M.T.D.) für α -[(α -Methyl-3,4-dimethoxyphenyläthylamino)-methyl]-2-hydroxybenzylalkoholat, die nach 48 Stunden nach intraperitonealer Injektion an einer Gruppe von 4 Mäusen festgestellt worden ist, bei ungefähr 100 mg/kg.

Bei den Verbindungen der obigen Formel I gelten als repräsentative Beispiele der Gruppe R die Hydroxylgruppe, die Benzyloxygruppe, Halogenatome, wie z.B. Chlor oder Brom, und Alkoxygruppen, wie z.B. Methoxy, Äthoxy, Propoxy und Butoxy. Andererseits sind repräsentative Beispiele für den Ring A die Monomethoxyphenylgruppe, z.B. 4-Methoxyphenylgruppe, die Dimethoxyphenylgruppe, z.B. 3,4-Dimethoxyphenylgruppe, die Trimethoxyphenylgruppe, z.B. die 2,3,4-Trimethoxyphenylgruppe, und die 3,4-Methylenedioxyphenylgruppe. In den erfindungsgemässen Verbindungen wird als bevorzugte Gattung eine Verbindung der Formel I angesehen, in welcher R die Hydroxylgruppe, eine Alkoxygruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Benzyloxygruppe oder ein Chloratom und der Ring A 4-Methoxyphenyl, 3,4-Dimethoxyphenyl, 2,3,4-Trimethoxyphenyl oder 3,4-Methylenedioxyphenyl bedeuten.

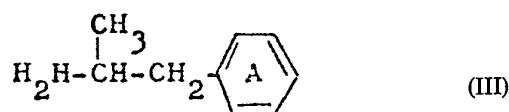
Eine andere bevorzugte Gruppe von Verbindungen der Formel I ist jene, in welcher R die Hydroxylgruppe, die Methoxygruppe, eine Benzyloxygruppe oder das Chloratom und der Ring A die 3,4-Dimethoxyphenylgruppe oder die 2,3,4-Trimethoxyphenylgruppe bedeuten. Andere bevorzugte Arten von Verbindungen der Formel I sind solche, in welchen R die Hydroxylgruppe, die Methoxygruppe, die Butoxygruppe, die Benzyloxygruppe oder das Chloratom und der Ring A die 3,4-Dimethoxyphenylgruppe bedeuten. Weitere Arten von bevorzugten Verbindungen der Formel I sind solche, in welchen R die Hydroxylgruppe oder die Methoxygruppe und der Ring A die 3,4-Dimethoxyphenyl- oder 2,3,4-Trimethoxyphenylgruppe bedeuten.

Erfindungsgemäss lassen sich die Benzylalkoholderivate der Formel I dadurch herstellen, dass man

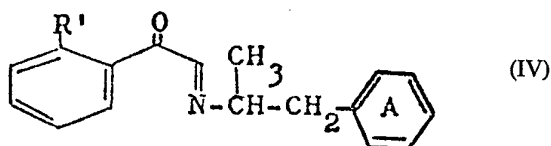
(i) ein Phenylglyoxalderivat der folgenden allgemeinen Formel:



worin R' eine Benzyloxygruppe, ein Halogenatom oder eine Alkoxygruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeuten, oder ein Hydrat davon mit einem Phenyläthylaminderivat der folgenden allgemeinen Formel:

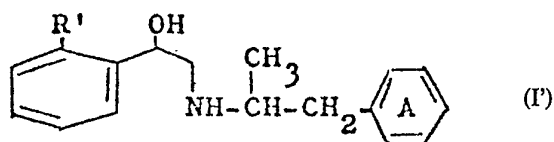


worin der Ring A die obige Bedeutung hat, kondensiert, um zu einem α -[(α -Methylphenyläthylimino)-acetophenonderivat der folgenden allgemeinen Formel:

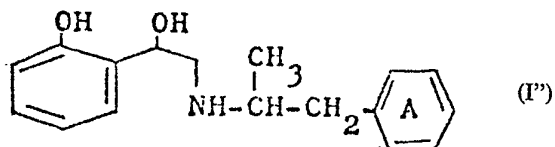


worin R' und der Ring A die obigen Bedeutungen haben, zu gelangen, und

(ii) das so erhaltene Acetophenonderivat der Formel IV reduziert, um zu einem Benzylalkoholderivat der folgenden allgemeinen Formel:

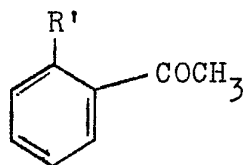


worin R' und der Ring A die obigen Bedeutungen haben, zu gelangen. Sofern R' den Benzyloxyrest darstellt, kann man eine solche Verbindung der Formel I' erforderlichenfalls einer katalytischen Hydrierung unterwerfen, wobei man dann zu einem Benzylalkoholderivat der folgenden Formel:

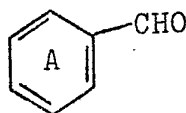


worin der Ring A die obige Bedeutung hat, gelangt.

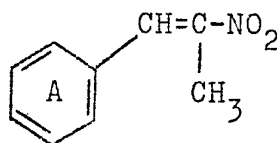
Die Ausgangsverbindungen der Formel II und III lassen sich leicht herstellen. So kann man beispielsweise eine Verbindung der Formel II durch Oxydation eines Acetophenonderivates der folgenden allgemeinen Formel:



worin R' die obige Bedeutung hat, mit Selendioxyd nach einer an sich bekannten Methode [vgl. Chemical Abstracts, Bd. 66, 46399c (1967); ibid. Bd. 72, 89963y (1970)], herstellen. Andererseits kann man die Ausgangsverbindungen der Formel III durch Umsetzung eines Benzaldehydderivates der folgenden Formel:



worin der Ring A die obige Bedeutung hat, mit Nitroäthan unter Bildung eines 1-Phenyl-2-nitropropenderivates des folgenden Formel:



worin der Ring A die obige Bedeutung hat, und durch Reduktion des so erhaltenen 1-Phenyl-2-nitropropenderivates mit Lithiumaluminiumhydrid in einem Lösungsmittel [vgl. Rec. trav. chim., 77, 273 (1958)] erhalten.

Die Kondensation eines Phenylglyoxalderivates der Formel II oder eines Hydrates davon mit einem Phenyläthylaminderivat der Formel III lässt sich ohne weiteres durchführen. So kann man beispielsweise eine Verbindung der Formel IV dadurch erhalten, dass man die Ausgangsverbindungen in Gegenwart oder in Abwesenheit eines Katalysators in einem Lösungsmittel vermischt. Vorzugsweise wird die Umsetzung bei einer Temperatur von 0 bis 50°C durchgeführt. Bevorzugte Beispiele von Lösungsmitteln für diesen Fall sind Dimethylsulfoxyd und niedere Alkanole, wie z.B. Methanol oder Äthanol. p-Toluolsulfonsäure ist ein geeigneter Katalysator. Das so erhaltene α -(α -Methylphenyläthylimino)-acetophenonderivat der Formel IV kann ohne Isolierung aus der Reaktionslösung für nachfolgende Reaktion verwendet werden.

Die Benzylalkoholderivate der Formel I' lassen sich durch Behandeln einer Verbindung der Formel IV mit einem Reduktionsmittel in einem Lösungsmittel herstellen. Geeignete Beispiele von Reduktionsmitteln sind Alkalimetallborhydride, wie Natriumborhydrid, Kaliumborhydrid oder Lithiumborhydrid, Lithiumaluminiumhydrid, Diboran und Aluminiumhydrid. Tetrahydrofuran, Dioxan, niedere Alkanole, wie z.B. Methanol, Äthanol oder Propanol, Mischungen solcher niedriger Alkanole und Wasser usw. sind geeignete Reaktionslösungsmittel. Vorzugsweise erfolgt die Umsetzung bei einer Temperatur zwischen -10°C und 50°C.

Die so erhaltenen Benzylalkoholderivate liegen gewöhnlich in Form von Mischungen von zwei diastereoisomeren Verbindungen vor. Eine solche Mischung lässt sich erforderlichenfalls ohne weiteres in die einzelnen Diastereoisomeren überführen. Die Trennung der Diastereoisomeren lässt sich durch Umkristallisieren einer Mischung der besagten beiden Diastereoisomeren oder eines Salzes davon aus einem geeigneten Lösungsmittel durchführen. Als für die Trennung verwendbare Lösungsmittel kommen niedrige Alkanole, wie z.B. Methanol, Äthanol, Propanol oder Isopropanol, Äthylacetat, n-Hexan, Äthyläther, Isopropyläther, Aceton, Benzol, Wasser und Mischungen davon, z.B. eine Mischung eines niederen Alkanols und Wasser, eine Mischung eines niederen Alkanols und Aceton, eine Mischung von Aceton und Wasser oder eine Mischung von Benzol und n-Hexan, in Frage. Jedes der nach den obigen Angaben erhaltenen Diastereoisomere liegt in Form einer Mischung des d- und l-Enantiomers vor. Erforderlichenfalls kann man diese Mischung in die einzelnen optisch aktiven Enantiomeren aufspalten. Die optische Aufspaltung der besagten Diastereoisomere kann dadurch geschehen, dass man mit einem Aufspaltungsmittel in einem Lösungsmittel umsetzt, um die diastereoisomeren Salze davon zu bilden, worauf man die besagten diastereoisomeren Salze durch Umkristallisieren voneinander trennt. Durch eine solche Umkristallisierung wird das am wenigsten lösliche diastereoisomere Salz in Kristallform aus dem Reaktionsgemisch gewonnen, während das löslichere diastereoisomere Salz darin gelöst verbleibt. Vorzugsweise erfolgt die Umkristallisation bei einer Temperatur von -20°C bis 25°C. Als Aufspaltungsmittel kann man Derivate von optisch aktiver Weinsäure, z.B. optisch aktive Enantiomere von Dibenzoylweinsäure, Diacetylweinsäure und Monobenzoylweinsäure, d-Kampfersulfonsäure, d- α -Bromkampfersulfonsäure, L-(-)-Apfelsäure, l-Mandelsäure, Chininsäure, und optisch aktive Aminosäuren oder deren Derivate, z.B. optisch aktive Enantiomere von N-Acetylphenylalanin, Glutaminsäure und N-Carbobenzyloxyglutaminsäure, verwenden. Beispiele von für diese Aufspaltungsmassnahme verwendbare Lösungsmittel sind Wasser, niedere Alkanole, wie z.B. Methanol oder Äthanol, Äthylacetat, Chloroform, Dimethylformamid oder Mischungen solcher Lösungsmittel.

Die Benzylalkoholderivate der Formel I', worin R' den Benzoyloxyrest bedeutet, können erforderlichenfalls nachträglich einer katalytischen Hydrierung unterworfen werden. Diese katalytische Hydrierung erfolgt in Gegenwart eines Katalysators in einem Lösungsmittel und in einer Wasserstoffatmosphäre. Das bei der katalytischen Hydrierung verwendete Benzylalkoholderivat kann in einer der beiden diastereoisomeren Formen oder als Mischung vorliegen. Überdies kann für die katalytische Hydrierung ein optisch aktives Enantiomer des besagten Benzylalkoholderivates verwendet werden. Bevorzugte Beispiele von Katalysatoren sind Platin, Patindioxyd, Patinschwarz, Platin-auf-Kohle usw. Niedere Alkanole, wie Methanol oder Äthanol, sind bevorzugte Lösungsmittel für diesen Zweck. Vorzugsweise erfolgt die Umsetzung bei einer Temperatur von 20 bis 50°C. Vorzugsweise wird man die Umsetzung auch bei einem Druck von 1 bis 5 Atmosphären durchführen. Ist das so erhaltene Benzylalkoholderivat der Formel I' eine Mischung von zwei Diastereoisomeren, so kann man diese Mischung in der gleichen Weise, wie dies oben beschrieben worden ist, in die einzelnen Diastereoisomeren trennen.

Die erfindungsgemässen Benzylalkoholderivate der Formel I besitzen zwei asymmetrische Kohlenstoffatome und, wie bereits erwähnt, können sie daher in Form von vier stereoisomeren Verbindungen vorliegen. Solche Derivate können für die pharmazeutische Verwendung in Form entweder eines optisch aktiven Enantiomers, einer Mischung der d- und l-Enantiomere, d.h. einer racemischen Modifikation, oder einer Mischung von vier Enantiomeren, d.h. eines diastereoisomeren Gemisches, verwendet werden. Die Benzylalkoholderivate der Formel I können auch für pharmazeutische Zwecke in Form der freien Basen oder in Salzform Verwendung finden. Sowohl die Basen als auch die Salze dieser Verbindungen lassen sich leicht nach bekannten Methoden ineinander überführen. So kann man beispielsweise eine Lösung einer freien Base mit einer Säure behandeln oder eine Lösung eines Säureadditionssalzes mit einem Alkalimetallsalz, z.B. Kaliumcarbonat, neutralisieren. Beispiele von pharmazeutisch zulässigen Säureadditionssalzen sind anorganische Säureadditionssalze, wie z.B. Chlorhydrate, Phosphate, Nitrate und Sulfate, und organische Säureadditionssalze, wie z.B. Acetate, Lactate, Tartrate, Fumarate, Maleate, Oxalate, Succinate, Methansulfonate und Benzoate. Die Benzylalkoholderivate der Formel I können entweder oral oder parenteral verabreicht werden. Sie können auch in Verbindung mit anderen pharmazeutischen Arzneimittelträgern, welche sich für eine parenterale oder orale Verabreichung eignen, verwendet werden. Dabei wird man einen Arzneimittelträger auswählen, welcher mit den erfindungsgemässen Benzylalkoholderivaten der Formel I nicht reagiert. Geeignete Arzneimittelträger sind beispielsweise Gelatine, Lactose, Glucose, Natriumchlorid, Stärke, Magnesiumstearat, Talk, vegetabilische Öle und Benzylalkohol. Die pharmazeutischen Präparate können in festen Dosierungsformen, z.B. in Form von Pulvern, Tabletten und Kapseln, oder in flüssigen Dosierungsformen, z.B. in Form von Lösungen, Emulsionen oder Suspensionen, verwendet werden. Tägliche Dosierungen der erfindungsgemässen Benzylalkoholderivate der Formel I als Antidiabetikum liegen zwischen 1 µg und 10 mg und insbesondere zwischen 5 µg und 5 mg pro kg Körpergewicht.

Praktisch und besonders bevorzugte Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung finden sich in den folgenden Beispielen.

Beispiel 1

(1) 2,26 g 2-Benzoyloxyacetophenon werden in 40 ml Dioxan gelöst und dann diese Lösung mit einer Lösung von

1,5 g Selendioxyd in 1 ml Wasser versetzt. Dann wird das Gemisch während 12 Stunden unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Nach beendeter Umsetzung werden die unlöslichen Bestandteile abfiltriert und das Filtrat eingengt. Der so erhaltene Rückstand wird in Äthylacetat gelöst. Die Äthylacetatlösung wird mit Wasser, dann mit einer wässrigen Natriumbicarbonatlösung und schliesslich mit Wasser gewaschen. Hierauf wird die Lösung getrocknet und eingedampft, um das Lösungsmittel zu entfernen. Auf diese Weise erhält man 2,3 g 2-Benzoyloxyphenylglyoxalhydrat als rohes Öl.

(2) 2,3 g des erhaltenen 2-Benzoyloxyphenylglyoxalhydrates wird als rohes Öl in 6 ml Dimethylsulfoxyd gelöst und dann die Lösung mit 2 g α-Methyl-3,4-dimethoxyphenyläthylamin versetzt. Das Gemisch wird während 30 Minuten bei Zimmertemperatur gerührt, wobei man eine Lösung von α-(α-Methyl-3,4-dimethoxyphenyläthylimino)-2-benzoyloxyacetophenon in Dimethylsulfoxyd erhält.

(3) 12 ml Äthanol werden der so erhaltenen α-(α-Methyl-3,4-dimethoxyphenyläthylimino)-2-benzoyloxyacetophenonlösung hinzugegeben. Nach dem Kühlen mit Eis versetzt man diese Lösung allmählich mit 0,5 g Natriumborhydrid und rührt dann das Gemisch während 2 Stunden bei Zimmertemperatur. Das Reaktionsgemisch wird eingedampft, um das Lösungsmittel zu entfernen. Der so erhaltene Rückstand wird in Äthylacetat gelöst. Die Äthylacetatlösung wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft, um das Lösungsmittel zu entfernen, wobei man den α-[(α-Methyl-3,4-dimethoxyphenyläthylamino)-methyl]-2-benzoyloxybenzylalkohol (eine Mischung der beiden Diastereoisomeren) als rohes Öl erhält. Dieser Benzylalkohol, d.h. die Mischung der beiden Diastereoisomeren, wird in Äthanol gelöst und 1 g Oxalsäure hinzugegeben. Der kristalline Niederschlag wird durch Filtrieren gesammelt. Dieses Filtrat wird nachstehend als Mutterlauge bezeichnet. Auf diese Weise werden 2 g α-[(α-Methyl-3,4-dimethoxyphenyläthylamino)-methyl]-2-benzoyloxybenzylalkoholat [Diastereoisomer vom Schmelzpunkt 152 bis 153°C (Zersetzung)] erhalten.

IR $\nu_{\text{Nujol max}}$ (cm⁻¹): 3300, 3150, 1730, 1592.

40 Analyse für: C₂₆H₃₁O₄N · C₂H₂O₄
berechnet: C 65,74 H 6,50 N 2,74
gefunden: C 65,60 H 6,53 N 2,70

Freie Base:

Schmelzpunkt 104 bis 105°C (umkristallisiert aus Äther).

45 Andererseits wird die Mutterlauge eingengt. Der Rückstand wird mit Äthyläther gewaschen und in Äth-Äthanol gelöst. Die Äthanolösung wird mit Äthyläther verdünnt, wobei man 0,7 g α-[(α-Methyl-3,4-dimethoxyphenyläthylamino)-methyl]-2-benzoyloxybenzylalkohol-½oxalat [Diastereoisomer vom Schmelzpunkt 186 bis 187°C (Zersetzung)] erhält.

IR $\nu_{\text{Nujol max}}$ (cm⁻¹): 3420, 3240, 1595, 1520.

Analyse für: C₂₆H₃₁O₄N · ½C₂H₂O₄
berechnet: C 69,50 H 6,91 N 3,00
55 gefunden: C 69,39 H 6,77 N 2,96

Freie Base:

Schmelzpunkt 84 bis 85°C (aus Äther umkristallisiert).

(4-a) Ein Gemisch von 1 g α-[(α-Methyl-3,4-dimethoxyphenyläthylamino)-methyl]-2-benzoyloxybenzylalkohol-oxalat (Diastereoisomer vom Schmelzpunkt 152 bis 153°C (Zersetzung)), 0,2 g 10%igem Palladium-auf-Kohle und 15 ml einer 90%igen wässrigen Methanolösung wird in einer Wasserstoffatmosphäre unter Atmosphärendruck bei Zimmertemperatur geschüttelt. Nach beendeter Wasserstoffaufnahme werden die unlöslichen Materialien durch Filtrieren entfernt und das Filtrat eingengt. Der so erhaltene Rückstand wird aus Äthanol umkristallisiert. Auf diese Weise erhält man 0,72 g α-[(α-Methyl-3,4-dimethoxyphenyläthylamino)-methyl]-2-benzoyloxybenzylalkohol.

nyläthylamino)-methyl]-2-hydroxybenzylalkoholoxalat [Diastereoisomer vom Schmelzpunkt 155 bis 156°C (Zers.).]

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ (cm⁻¹): 3570, 3460, 1700, 1602, 1592, 1508.

Analyse für: C₁₉H₂₅O₄N · C₂H₂O₄

berechnet: C 59,85 H 6,46 N 3,32

gefunden: C 60,17 H 6,59 N 3,33

$\frac{1}{2}$ Oxalat:

Schmelzpunkt 190°C (Zers.) (umkristallisiert aus 80%-igem Äthanol).

$\frac{1}{2}$ Sulfat:

Schmelzpunkt 183°C (aus Äthanol umkristallisiert).

Freie Base: Viscosus Öl

NMR (CDCl₃) ppm:

1,08 (d, 6Hz, -CH-CH₃, 3H)

CH₃

2,4-3,3 (m, CH₂-NH-CH-CH₂, 5H)

3,82 (s, OCH₃ × 2, 6H)

4,78 (t, 5Hz, CH-OH, 1H)

5,68 (br. s, Breite bei halber Höhe 10Hz, OH × 2, NH, 3H)

6,6-7,3 (m, aromatisches H, 7H)

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{liq.}}$ (cm⁻¹): 3450 (br.), 3280, 1605 (Schulter), 1585, 1510, 1450, 1420, 1260, 1240, 1140, 1030, 760.

(4-b) 0,2 g α -[(α -Methyl-3,4-dimethoxyphenyläthylamino)-methyl]-2-benzyloxybenzylalkohol · $\frac{1}{2}$ Oxalat [Diastereoisomer vom Schmelzpunkt 186 bis 187°C (Zers.)] werden in der gleichen Weise wie im Absatz (4-a) behandelt. Das so erhaltene rohe Produkt wird aus 80%igem wässrigem Äthanol umkristallisiert, wobei man 0,14 g α -[(α -Methyl-3,4-dimethoxyphenyläthylamino)-methyl]-2-hydroxybenzylalkohol · $\frac{1}{2}$ Oxalat [Diastereoisomer vom Schmelzpunkt 184 bis 185°C (Zers.)] erhält.

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ (cm⁻¹): 3560, 3160, 1608, 1595, 1509.

Analyse für: C₁₉H₂₅O₄N · $\frac{1}{2}$ C₂H₂O₄

berechnet: C 63,81 H 6,96 N 3,72

gefunden: C 63,62 H 6,99 N 3,67

Freie Base: Viscosus Öl

NMR (CDCl₃) ppm:

1,08 (d, 6Hz, CH-CH₃, 3H)

CH₃

2,6-3,24 (m, CH₂-NH-CH-CH₂, 5H)

3,84 (s, OCH₃ × 2, 6H)

4,76 (t, 5Hz, CH-OH, 1H)

5,76 (br. s, Breite bei halber Höhe 14 Hz, OH × 2, NH, 3H)

6,6-7,3 (m, aromatisches H, 7H)

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{liq.}}$ (cm⁻¹): 3450 (br.), 3280, 1605 (Schulter), 1585, 1510, 1450, 1420, 1260, 1240, 1140, 1030, 760.

Beispiel 2

(1) 5 g α -[(α -Methyl-3,4-dimethoxyphenyläthylamino)-methyl]-2-benzyloxybenzylalkohol [Diastereoisomer vom Schmelzpunkt 104 bis 105°C, erhalten gemäss Angaben in Beispiel 1-(3)], werden in 30 ml Äthylacetat gelöst und die Lösung dann mit 2,75 g Acetyl-D-phenylalanin versetzt. Das Gemisch wird während 24 Stunden bei 25°C stehen gelassen. Der kristalline Niederschlag wird durch Filtrieren gesammelt und mit Äthylacetat gewaschen, wobei man 3,3 g Kristalle erhält. Das Filtrat und die Waschwasser werden vereinigt und die vereinigte Lösung wird als «Lösung A» bezeichnet. Die so erhaltenen Kristalle werden aus Äthanol umkristallisiert. Der kristalline Niederschlag

wird durch Filtrieren gesammelt und mit Äthanol gewaschen. Das Filtrat und die Waschwasser werden vereinigt und die vereinigte Lösung als «Lösung B» bezeichnet. Auf diese Weise erhält man 2,2 g des Acetyl-D-phenylalaninsalzes des (+)- α -[(α -Methyl-3,4-dimethoxyphenyläthylamino)-methyl]-2-benzyloxybenzylalkohols vom Schmelzpunkt 131 bis 132°C, [α]_D²⁵ + 13,5° (c=1,0, in Methanol). Das so erhaltene Produkt wird in Chloroform gelöst und die Lösung mit einer 10%igen wässrigen Kaliumcarbonatlösung und hierauf mit Wasser gewaschen. Die Lösung wird dann getrocknet und zur Entfernung des Lösungsmittels eindampft. Die so erhaltenen Kristalle werden aus Äthylacetat umkristallisiert, wobei man 1,3 g (+)- α -[(α -Methyl-3,4-dimethoxyphenyläthylamino)-methyl]-2-benzyloxybenzylalkohol [d-Enantiomer vom Schmelzpunkt 114 bis 115°C] erhält.

[α]_D²⁵ + 25,5° (c=1,0, in Methanol).

Andererseits werden die Lösung A und die Lösung B miteinander vereinigt und diese vereinigte Lösung eingengt. Der so erhaltene Rückstand wird in Chloroform gelöst und die Lösung mit 10%igem wässrigem Kaliumcarbonat und hierauf mit Wasser gewaschen. Hierauf wird die Lösung getrocknet und das Lösungsmittel verdampft, wobei man ungefähr 3,6 g Kristalle erhält. Die Kristalle werden in 50 ml Äthylacetat gelöst und die Lösung mit 1,9 g Acetyl-L-phenylalanin versetzt. Dann wird die Lösung während 24 Stunden bei 25°C stehen gelassen. Der kristalline Niederschlag wird durch Filtrieren gesammelt und zweimal aus Äthanol umkristallisiert. Auf diese Weise erhält man 2,44 g des Acetyl-L-phenylalaninsalzes des (-)- α -[(α -Methyl-3,4-dimethoxyphenyläthylamino)-methyl]-2-benzyloxybenzylalkohols vom Schmelzpunkt 131 bis 132°C, [α]_D²⁵ - 13,2° (c=1,0, in Methanol). Das so erhaltene Produkt wird mit einer 10%igen wässrigen Kaliumcarbonatlösung in der oben erwähnten Weise behandelt, wobei man die freie Base erhält, die man aus Äthylacetat umkristallisiert. Auf diese Weise erhält man 1,5 g (-)- α -[(α -Methyl-3,4-dimethoxyphenyläthylamino)-methyl]-2-benzyloxybenzylalkohol [l-Enantiomer vom Schmelzpunkt 114 bis 115°C].

[α]_D²⁵ - 25,2° (c=1,0, in Methanol).

(2-a) Ein Gemisch von 500 mg (+)- α -[(α -Methyl-3,4-dimethoxyphenyläthylamino)-methyl]-2-benzyloxybenzylalkohol (d-Enantiomer vom Schmelzpunkt 114 bis 115°C), 55 mg Oxalsäure, 150 mg 10%igem Palladium-auf-Kohle und 10 ml einer 90%igen wässrigen Methanollösung wird bei Zimmertemperatur in einer Stickstoffatmosphäre unter Atmosphärendruck geschüttelt. Nach beendeter Wasserstoffaufnahme werden die unlöslichen Bestandteile durch Filtrieren entfernt und das Filtrat eingengt. Der so erhaltene Rückstand wird aus Äthanol umkristallisiert und unter vermindertem Druck über Nacht bei 80°C getrocknet. Auf diese Weise erhält man 377 mg (+)- α -[(α -Methyl-3,4-dimethoxyphenyläthylamino)-methyl]-2-hydroxybenzylalkohol · $\frac{1}{2}$ Oxalat [d-Enantiomer vom Schmelzpunkt 173°C (Zers.)].

[α]_D²⁵ + 25,5° (c=0,72, in Methanol).

(2-b) Ein Gemisch von 1,2 g (-)- α -[(α -Methyl-3,4-dimethoxyphenyläthylamino)-methyl]-2-benzyloxybenzylalkohol [l-Enantiomer vom Schmelzpunkt 114 bis 115°C], 130 mg Oxalsäure, 360 mg 10%igem Palladium-auf-Kohle und 20 ml einer 90%igen wässrigen Methanollösung wird in der gleichen Weise, wie dies im Absatz (2-a) beschrieben wurde, behandelt. Auf diese Weise erhält man 950 mg (-)- α -[(α -Methyl-3,4-dimethoxyphenyläthylamino)-methyl]-2-hydroxybenzylalkohol · $\frac{1}{2}$ Oxalat [l-Enantiomer vom Schmelzpunkt 173°C (Zers.)].

[α]_D²⁵ - 24,7° (c=0,77, in Methanol).

Beispiel 3

(1) Ein Gemisch von 3 g 2-Benzoyloxyacetophenon, 2 g Selendioxyd, 15 ml Dioxan und 1,5 ml Wasser wird in der gleichen Weise wie in Beispiel 1-(1) behandelt. Auf diese Weise erhält man 3,08 g 2-Benzoyloxyphenylglyoxal . hydrat in Form eines rohen Öls.

(2) 3,08 g 2-Benzoyloxyphenylglyoxal . hydrat (rohes Öl) werden in 10 ml Dimethylsulfoxyd gelöst und dann diese Lösung mit 2,1 g α -Methyl-4-methoxyphenyläthylamin versetzt. Das Gemisch wird während 45 Minuten bei Zimmertemperatur gerührt, wobei man eine Lösung von α -(α -Methyl-4-methoxyphenyläthylimino)-2-benzoyloxyacetophenon in Dimethylsulfoxyd erhält.

(3) 20 ml Äthanol werden mit der α -(α -Methyl-4-methoxyphenyläthylimino)-2-benzoyloxyacetophenonlösung, wie sie gemäss Absatz (2) erhalten worden ist, versetzt. Nach dem Kühlen mit Eis versetzt man die Lösung allmählich mit 0,63 g Natriumborhydrid und rührt dann das Gemisch während 2 Stunden bei Zimmertemperatur. Dann wird das Reaktionsgemisch in der gleichen Weise wie im obigen Beispiel 1-(3) behandelt, wobei man α -[(α -Methyl-4-methoxyphenyläthylamino)-methyl]-2-benzoyloxybenzylalkohol in Form einer Mischung der beiden Diastereoisomeren als rohes Öl erhält. Dieser Benzylalkohol, d.h. eine Mischung der beiden Diastereomeren, wird mit Oxalsäure behandelt, um das entsprechende Oxalat zu erhalten. Das Oxalat wird aus Äthanol umkristallisiert. Der kristalline Niederschlag wird durch Filtrieren gesammelt und das Filtrat nachstehend als Mutterlauge bezeichnet. Auf diese Weise erhält man 2,23 g α -[(α -Methyl-4-methoxyphenyläthylamino)-methyl]-2-benzoyloxybenzylalkohol . oxalat [Diastereoisomer vom Schmelzpunkt 138 bis 139°C (Zers.)]. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ (cm⁻¹): 3300, 1720, 1615, 1510.

Analyse für: C₂₅H₂₉O₃N . C₂H₂O₄
berechnet: C 67,34 H 6,49 N 2,91
gefunden: C 67,45 H 6,68 N 2,78

Freie Base:

Schmelzpunkt 96,5 bis 97,5°C (umkristallisiert aus Isopropyläther).

Andererseits wird die Mutterlauge eingengt. Der Rückstand wird mit Äthylacetat zum Auskristallisieren gebracht und die kristalline Masse in Gegenwart von 300 mg Oxalsäure aus Äthanol umkristallisiert, wobei man 1,44 g α -[(α -Methyl-4-methoxyphenyläthylamino)-methyl]-2-benzoyloxybenzylalkohol . oxalat [Diastereoisomer vom Schmelzpunkt 143 bis 144°C (Zers.)] erhält.

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ (cm⁻¹): 3250 (br.), 3030, 1710 (br.), 1605, 1590, 1510.

Analyse für: C₂₅H₂₉O₃N . C₂H₂O₄
berechnet: C 67,34 H 6,49 N 2,91
gefunden: C 67,40 H 6,60 N 2,76

Freie Base:

Schmelzpunkt 95,5 bis 96,5°C (aus Isopropyläther umkristallisiert).

(4-a) Ein Gemisch von 1,5 g α -[(α -Methyl-4-methoxyphenyläthylamino)-methyl]-2-benzoyloxybenzylalkohol . oxalat [Diastereoisomer vom Schmelzpunkt 138 bis 139°C (Zers.)], 0,3 g 10%igem Palladium-auf-Kohle und 30 ml einer 90%igen wässrigen Äthanollösung wird in der gleichen Weise wie im obigen Beispiel 1-(4a) behandelt. Das rohe Produkt wird in Gegenwart von 300 mg Oxalsäure aus Äthanol umkristallisiert und der kristalline Niederschlag durch Filtrieren gesammelt. Auf diese Weise erhält man 0,76 g α -[(α -Methyl-4-methoxyphenyläthylamino)-methyl]-2-hydroxybenzylalkohol . $\frac{3}{2}$ oxalat [Diastereoisomer vom Schmelzpunkt 175 bis 176°C (Zers.)].

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ (cm⁻¹): 3270, 3180, 1710 (br.), 1605, 1593.

Analyse für: C₁₈H₂₃O₃N . $\frac{3}{2}$ C₂H₂O₄
berechnet: C 57,79 H 6,01 N 3,21
gefunden: C 57,85 H 6,14 N 3,17

Freie Base:

5 Schmelzpunkt 132 bis 133°C (aus einer Mischung von Äthylacetat und n-Hexan umkristallisiert).

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ (cm⁻¹): 3290, 3180 (br.), 1608, 1595, 1493, 1460, 1440, 1240, 1180, 1055, 1030, 820, 770.

(4-b) Ein Gemisch von 0,7 g α -[(α -Methyl-4-methoxyphenyläthylamino)-methyl]-2-benzoyloxybenzylalkohol . oxalat [Diastereoisomer vom Schmelzpunkt 143 bis 144°C (Zers.)], 0,15 g 10%igem Palladium-auf-Kohle und 15 ml einer 90%igen wässrigen Äthanollösung wird in der gleichen Weise wie im obigen Beispiel 1-(4-a) behandelt. Das so erhaltene rohe Produkt wird aus Äthanol umkristallisiert. Auf diese Weise erhält man 0,48 g α -[(α -Methyl-4-methoxyphenyläthylamino)-methyl]-2-hydroxybenzylalkohol . oxalat [Diastereoisomer vom Schmelzpunkt 193 bis 194°C (Zers.)].

20 IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ (cm⁻¹): 3270, 3050, 1790 (br.), 1590.

Analyse für: C₁₈H₂₃O₃N . C₂H₂O₄
berechnet: C 61,37 H 6,44 N 3,58
gefunden: C 61,39 H 6,47 N 3,58

Freie Base:

25 Schmelzpunkt 100 bis 101°C (aus einer Mischung von Äthylacetat und n-Hexan umkristallisiert).

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ (cm⁻¹): 3300, 3200 (br.), 1613, 1585, 1510, 1490, 1460, 1380, 1250, 1178, 1118, 1040, 885, 770, 760.

30 Beispiel 4

(1) Ein Gemisch von 3,9 g 2,3,4-Trimethoxybenzaldehyd, 3,7 g Nitroäthan, 2,5 g Amberlite-IR-45-acetat und 200 ml Toluol wird während 20 Stunden unter Rückfluss zum Sieden erhitzt, wobei man das entstehende Wasser entfernt. Nach beendeter Umsetzung wird das Reaktionsgemisch filtriert und das Filtrat durch Entfernung des Lösungsmittels eingedampft. Der so erhaltene Rückstand wird aus einer Mischung von Isopropyläther und Hexan umkristallisiert. Auf diese Weise erhält man 4,3 g 1-(2,3,4-Trimethoxyphenyl)-2-nitropropen in Form von gelben Würfeln vom Schmelzpunkt 57 bis 58°C.

(2) 13 g 1-(2,3,4-Trimethoxyphenyl)-2-nitropropen werden in 150 ml Tetrahydrofuran gelöst. Die so erhaltene Lösung wird dann tropfenweise einer Mischung von 5,9 g Lithiumaluminiumhydrid und 100 ml Tetrahydrofuran unter Eiskühlung unter Rühren hinzugegeben. Das Gemisch wird anschliessend während 3 Stunden unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Nach dem Kühlen mit Eis wird eine Mischung von 24 ml Tetrahydrofuran und 24 ml Wasser tropfenweise dem Reaktionsgemisch zugegeben und die wässrige Lösung während 2 Stunden bei 20°C gerührt. Hierauf werden die unlöslichen Bestandteile durch Filtrieren entfernt und mit Tetrahydrofuran gewaschen. Das Filtrat und die Waschwasser werden vereinigt. Die vereinigte Lösung wird getrocknet und zur Entfernung des Lösungsmittels eingengt. Der so erhaltene Rückstand wird bei einem Siedepunkt von 111 bis 113°C unter vermindertem Druck (2 mm Hg) destilliert, wobei man 8,5 g α -Methyl-2,3,4-trimethoxyphenylamin als farbloses Öl erhält.

60 (3) 8,8 g 2-Benzoyloxyacetophenon werden in 30 ml Dioxan gelöst und eine Lösung von 5,6 g Selendioxyd in 3,5 ml Wasser hinzugegeben. Das Gemisch wird dann während 15 Stunden unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Nach beendeter Umsetzung werden die unlöslichen Bestandteile durch Filtrieren entfernt und das Filtrat zur Entfernung des Lösungsmittels eingedampft. Der so erhaltene Rückstand wird mit Benzol extrahiert und der Benzolextrakt mit Wasser, dann mit einer gesättigten Natriumbicarbonat-

lösung, anschliessend nochmals mit Wasser und schliesslich mit einer gesättigten Natriumchloridlösung gewaschen. Der Extrakt wird getrocknet und das Lösungsmittel verdampft. Auf diese Weise erhält man 10,3 g 2-Benzoyloxyphenylglyoxal . hydrat in Form eines orange-gelben Öls.

(4) 10,3 g 2-Benzoyloxyphenylglyoxal . hydrat werden in 5 ml Dimethylsulfoxyd gelöst. Dann werden 7,6 g α -Methyl-2,3,4-trimethoxyphenylamin in 6 ml Dimethylsulfoxyd gelöst und diese Lösung unter Eiskühlung zur 2-Benzoyloxyphenylglyoxallösung hinzugegeben. Das Gemisch wird während 2 Stunden bei 20°C gerührt, wobei man eine Lösung von α -(α -Methyl-2,3,4-trimethoxyphenyläthylimino)-2-benzoyloxyacetophenon in Dimethylsulfoxyd erhält.

(5) 30 ml Äthanol werden der gemäss Absatz (4) erhaltenen α -(α -Methyl-2,3,4-trimethoxyphenyläthylimino)-2-benzoyloxyacetophenonlösung zugesetzt. Nach Eiskühlung versetzt man die Lösung allmählich mit 2,2 g Natriumborhydrid, worauf man das Gemisch während 2 Stunden bei 20°C rührt. Das Reaktionsgemisch wird hierauf zur Entfernung des Lösungsmittels eingedampft. Der so erhaltene Rückstand wird in Äthylacetat gelöst. Die Äthylacetatlösung wird mit Wasser, dann mit 10%iger Salzsäure und schliesslich nochmals mit Wasser gewaschen. Hierauf wird die Lösung getrocknet und zur Entfernung des Lösungsmittels eingedampft, wobei man 18,2 g eines gelben viskosen Öls erhält. Das Öl wird mit einer Mischung von Äther und Benzol zur Auskristallisierung gebracht. Auf diese Weise erhält man 12,5 g α -[(α -Methyl-2,3,4-trimethoxyphenyläthylamino)-methyl]-2-benzoyloxybenzylalkohol . hydrochlorid in Form eines Gemisches der beiden diastereoisomeren Verbindungen. Dann wird eine Mischung von Benzol und Äther zu 10,5 g des besagten Benzylalkohol-hydrochlorids, d.h. des Gemisches der beiden Diastereoisomeren, wie es nach den obigen Angaben erhalten worden ist, hinzugegeben und der kristalline Niederschlag durch Filtrieren gesammelt. Das Filtrat wird nachstehend als Mutterlauge bezeichnet. Der Niederschlag wird aus einer Mischung von Benzol und Äther im Mischungsverhältnis 1:1 umkristallisiert, wobei man 3,6 g α -[(α -Methyl-2,3,4-trimethoxyphenyläthylamino)-methyl]-2-benzoyloxybenzylalkohol . hydrochlorid [Diastereoisomer vom Schmelzpunkt 120 bis 121°C] in Form von farblosen Prismen erhält.

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ (cm⁻¹): 3320, 2800-2500, 1600, 1580, 1500.

Analyse für: C₂₇H₃₃NO₅ . HCl

berechnet: C 66,45 H 7,02 N 2,87

gefunden: C 66,69 H 7,05 N 2,86

Freie Base:

Schmelzpunkt 97-98°C (umkristallisiert aus einer Mischung von Isopropylalkohol und Isopropyläther im Mischungsverhältnis 1:1).

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ (cm⁻¹): 3150 (br.), 1600, 1580 (Schulter), 1500.

NMR (CDCl₃) ppm:

1,0 (d, J=6Hz, CHCH₃, 3H)
 CH_3
 |
 2,3-3,3 (m, -CH₂-NH-CH-CH₂-, 5H)
 3,73, 3,76, 3,78 (s, OCH₃, 9H)
 4,99 (s, -OCH₂-, 2H)
 4,9-5,3 (m, CH-OH, 1H)
 7,26 (s, OCH₂C₆H₅, 5H)
 6,3-7,7 (m, aromatisches H, 6H).

• Andererseits wird die Mutterlauge eingeeengt und der vorhandene Rückstand aus einer Mischung von Benzol und Äther im Mischungsverhältnis von 2:1 umkristallisiert. Auf diese Weise erhält man 2,7 g α -[(α -Methyl-2,3,4-trimethoxyphenyläthylamino)-methyl]-2-benzoyloxybenzylalko-

hol . hydrochlorid [Diastereoisomer vom Schmelzpunkt 135 bis 136°C] in Form von farblosen Prismen.

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ (cm⁻¹): 3330, 2800-2500, 1600, 1580, 1500.

Analyse für: C₂₇H₃₃NO₅ . HCl

5 berechnet: C 66,45 H 7,02 N 2,87

gefunden: C 66,47 H 7,10 N 2,88

Freie Base:

Schmelzpunkt 93 bis 94°C (aus Isopropylalkohol umkristallisiert) farblose Nadeln.

10 IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ (cm⁻¹): 3300, 3100 (br.), 1600, 1580.

NMR (CDCl₃) ppm:

0,95 d, 6Hz, CHCH₃, 3H)
 CH_3

15 2,3-3,2 (m, -CH₂-NH-CH-CH₂-, 5H)
 3,81 (s, OCH₃, 3H)
 3,83 (s, OCH₃, 3H)
 5,06 (s, OCH₂-, 2H)

20 4,9-5,2 (m, CH-OH, 1H)
 6,4-7,7 (aromatisches H, 11H).

Analyse für: C₂₇H₃₃NO₅

berechnet: C 71,81 H 7,31 N 3,10

gefunden: C 71,82 H 7,39 N 2,98

25 (6-a) Ein Gemisch von 1,5 g α -[(α -Methyl-2,3,4-trimethoxyphenyläthylamino)-methyl]-2-benzoyloxybenzylalkohol . hydrochlorid [Diastereoisomer vom Schmelzpunkt 120 bis 121°C, wie es nach dem obigen Absatz (5) erhalten worden ist, 500 mg 10%igem Palladium-auf-Kohle, 45 ml Äthanol und 5 ml Wasser wird während 2 Stunden in einer Wasserstoffatmosphäre unter Atmosphärendruck bei 20°C geschüttelt. Nach beendeter Wasserstoffaufnahme werden die unlöslichen Bestandteile durch Filtrieren entfernt und das Filtrat eingeeengt. Der so erhaltene Rückstand wird aus einer Mischung von Isopropylalkohol und Isopropyläther im Mischungsverhältnis von 1:2 umkristallisiert. Auf diese Weise erhält man 880 mg α -[(α -Methyl-2,3,4-trimethoxyphenyläthylamino)-methyl]-2-hydroxybenzylalkohol . hydrochlorid [Diastereoisomer vom Schmelzpunkt 142 bis 143°C] in Form von Würfeln.

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ (cm⁻¹): 3350 (Schulter), 3300, 2800-2500, 1600, 1570, 1500.

Analyse für: C₂₀H₂₇NO₅ . HCl

45 berechnet: C 60,37 H 7,09 N 3,52

gefunden: C 60,42 H 7,13 N 3,54

Freie Base: Viskoses Öl

NMR (CDCl₃) ppm:

50 1,05 (d, 6Hz, -CH-CH₃, 3H)
 CH_3
 |
 2,36-3,24 (m, CH₂-NH-CH-CH₂-, 5H)
 3,83 (s, OCH₃, 3H)
 55 3,85 (s, OCH₃ × 2, 6H)
 4,80 (t, 5Hz, CH-OH, 1H)
 5,6 (br. s, Breite bei halber Höhe 8Hz, OH × 2, NH, 3H)
 6,52-7,26 (m, aromatisches H, 6Hz).

60 IR $\nu_{\text{max}}^{\text{liq}}$ (cm⁻¹): 3300 (br.), 1600, 1585, 1500, 1470, 1420, 1280, 1115, 760.

(6-b) Ein Gemisch von 1,0 g α -[(α -Methyl-2,3,4-trimethoxyphenyläthylamino)-methyl]-2-benzoyloxybenzylalkohol . hydrochlorid [Diastereoisomer vom Schmelzpunkt 135 bis 136°C], 400 mg 10%igem Palladium-auf-Kohle, 45 ml Äthanol und 5 ml Wasser wird in der gleichen Weise wie im obigen Absatz (6-a) behandelt. Das so

erhaltene rohe Produkt wird aus einer Mischung von Isopropylalkohol und Isopropyläther im Mischungsverhältnis von 1:2 umkristallisiert. Auf diese Weise erhält man 590 mg α -[(α -Methyl-2,3,4-trimethoxyphenyläthylamino)-methyl]-2-hydroxybenzylalkohol . hydrochlorid [Diastereoisomer vom Schmelzpunkt 145 bis 146°C] in Form von farblosen Prismen.

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ (cm^{-1}): 3380, 3220, 3060, 2800-2500, 1600, 1580, 1500.

Analyse für: $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{NO}_5 \cdot \text{HCl}$

berechnet: C 60,37 H 7,09 N 3,52

gefunden: C 60,48 H 7,17 N 3,50

Freie Base: Viskoses Öl

NMR (CDCl_3) ppm:

1,09 (d, 6Hz, $\text{CH}-\text{CH}_3$, 3H)

2,44-3,24 (m, $\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}-\text{CH}_2$, 5H)

3,83 (s, OCH_3 , 3H)

3,85 (s, OCH_3 , 3H)

3,87 (s, OCH_3 , 3H)

4,76 (t, 5Hz, $\text{CH}-\text{OH}$, 1H)

5,60 (br. s, Breite bei halber Höhe 14 Hz, $\text{OH} \times 2$, NH , 3H)

6,5-7,28 (m, aromatisches H, 6H).

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{liq.}}$ (cm^{-1}): 3300 (br.), 1600, 1585, 1500, 1470, 1420, 1280, 1115, 760.

Beispiel 5

(1) 5 g 2-Methoxyacetophenon werden in 30 ml Dioxan gelöst und dann eine Lösung von 4,8 g Selendioxyd in 3 ml Wasser hinzugegeben. Das Gemisch wird während 6 Stunden unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Nach der Umsetzung werden die unlöslichen Bestandteile durch Filtrieren entfernt und das Filtrat eingeeengt. Der so erhaltene Rückstand wird in Äthylacetat gelöst und die Äthylacetatlösung zuerst mit Wasser, dann mit einer wässrigen Natriumbicarbonatlösung und schliesslich mit Wasser gewaschen. Hierauf wird diese Lösung getrocknet und zur Entfernung des Lösungsmittels eingedampft. Auf diese Weise erhält man 4,9 g 2-Methoxyphenylglyoxalhydrat als rohes Öl.

(2) 4,9 g 2-Methoxyphenylglyoxal . hydrat (rohes Öl) werden in 15 ml Dimethylsulfoxyd gelöst und dann diese Lösung mit 5,25 g α -Methyl-3,4-dimethoxyphenyläthylamin versetzt. Dann wird das Gemisch bei Zimmertemperatur während 30 Minuten gerührt, wobei man eine Lösung von α -(α -Methyl-3,4-dimethoxyphenyläthylimino)-2-methoxyacetophenon in Dimethylsulfoxyd erhält.

(3) 30 ml Äthanol werden mit der gemäss obigem Absatz (2) erhaltenen α -(α -Methyl-3,4-dimethoxyphenyläthylimino)-2-methoxyacetophenonlösung versetzt. Nach dem Kühlen mit Eis gibt man dieser Lösung allmählich 1,53 g Natriumborhydrid hinzu und rührt das Gemisch während 2 Stunden bei Zimmertemperatur. Das Reaktionsgemisch wird hierauf in der gleichen Weise wie in Beispiel 1-(3) behandelt, wobei man α -[(α -Methyl-3,4-dimethoxyphenyläthylamino)-methyl]-2-methoxybenzylalkohol in Form eines Gemisches von zwei Diastereoisomeren als rohes Öl erhält. Dieser Benzylalkohol, d.h. die Mischung der beiden Diastereoisomeren, wird mit Oxalsäure behandelt, um das entsprechende Oxalat zu erhalten, das man aus einer 70%igen wässrigen Äthanollösung umkristallisiert. Der kristalline Niederschlag wird durch Filtrieren gesammelt und das Filtrat nachstehend als Mutterlauge bezeichnet. Auf diese Weise erhält man 4,5 g α -[(α -Methyl-3,4-dimethoxyphenyl-

äthylamino)-methyl]-2-methoxybenzylalkohol . $\frac{1}{2}$ oxalat [Diastereoisomer vom Schmelzpunkt 199 bis 200°C (Zers.)].

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ (cm^{-1}): 3350, 1630, 1594, 1570, 1515.

Analyse für: $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{O}_4\text{N} \cdot \frac{1}{2}\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$

5 berechnet: C 64,60 H 7,13 N 3,59

gefunden: C 64,74 H 7,32 N 3,57

Freie Base:

Schmelzpunkt 95,5 bis 96,5°C (aus Isopropyläther umkristallisiert).

10 Hydrochlorid:

Schmelzpunkt 151 bis 153°C (umkristallisiert aus Isopropanol).

Andererseits wird die Mutterlauge eingeeengt und der Rückstand mit wässriger Ammoniaklösung neutralisiert, um 15 auf diese Weise zur freien Base zu gelangen. Diese freie Base wird durch Siliciumdioxidgechromatographie gereinigt und hierauf aus Äthanol umkristallisiert. Auf diese Weise erhält man 1,9 g α -[(α -Methyl-3,4-dimethoxyphenyläthylamino)-methyl]-2-methoxybenzylalkohol [Diastereoisomer vom Schmelzpunkt 125 bis 126°C].

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ (cm^{-1}): 3270, 3120 (br.), 1595, 1585, 1515.

Hydrochlorid:

Schmelzpunkt 165 bis 168°C (aus Isopropanol umkristallisiert).

25 Analyse für: $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{O}_4\text{N} \cdot \text{HCl}$

berechnet: C 62,90 H 7,39 N 3,67 Cl 9,28

gefunden: C 63,01 H 7,36 N 3,66 Cl 9,51

Beispiel 6

30 (1) Ein Gemisch von 3 g 2-Methoxyacetophenon, 2,9 g Selendioxyd, 20 ml Dioxan und 2 ml Wasser wird in der gleichen Weise wie im obigen Beispiel 5-(1) behandelt. Auf diese Weise erhält man 2,9 g 2-Methoxyphenylglyoxal . hydrat als rohes Öl.

35 (2) 2,9 g 2-Methoxyphenylglyoxal . hydrat (rohes Öl) werden in 6 ml Dimethylsulfoxyd gelöst und diese Lösung dann mit 2 g α -Methyl-4-methoxyphenyläthylamin versetzt. Das so erhaltene Gemisch wird dann in der gleichen Weise wie im obigen Beispiel 1-(2) behandelt, wobei man eine 40 Lösung von α -(α -Methyl-4-methoxyphenyläthylimino)-2-methoxyacetophenon in Dimethylsulfoxyd erhält.

(3) Ein Gemisch der α -(α -Methyl-4-methoxyphenyläthylimino)-2-methoxyacetophenonlösung, 0,76 g Natriumborhydrid und 12 ml Äthanol wird in der gleichen Weise 45 wie im obigen Beispiel 1-(3) behandelt, wobei man α -[(α -Methyl-4-methoxyphenyläthylamino)-methyl]-2-methoxybenzylalkohol als Mischung von zwei Diastereoisomeren in Form eines rohen Öls erhält. Dieser Benzylalkohol, d.h. die Mischung der beiden Diastereoisomeren, wird mit äthanolischem Chlorwasserstoff behandelt, um das entsprechende Chlorhydrat zu erhalten, welches dann aus einer Mischung von Äthanol und Äther umkristallisiert wird. Der kristalline Niederschlag wird durch Filtrieren gesammelt, wobei das Filtrat nachstehend als Mutterlauge bezeichnet wird. Auf 55 diese Weise erhält man 1,85 g α -[(α -Methyl-4-methoxyphenyläthylamino)-methyl]-2-methoxybenzylalkohol . hydrochlorid [Diastereoisomer vom Schmelzpunkt 161 bis 163°C].

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ (cm^{-1}): 3350, 2600-2400, 1610, 1595, 1580.

60 Analyse für: $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{O}_3\text{N} \cdot \text{HCl}$

berechnet: C 64,85 H 7,45 N 3,98 Cl 10,08

gefunden: C 64,93 H 7,58 N 3,97 Cl 10,07

Freie Base:

Schmelzpunkt 81,5 bis 82,5°C (umkristallisiert aus einer Mischung von Isopropyläther und n-Hexan).

65 Andererseits wird die Mutterlauge eingeeengt und der Rückstand mit einer 10%igen wässrigen Kaliumcarbonatlösung neutral gestellt, wodurch die freie Base erhalten

wird. Diese freie Base wird aus Isopropyläther umkristallisiert, wobei man 0,72 g α -[(α -Methyl-4-methoxyphenyl-äthylamino)-methyl]-2-methoxybenzylalkohol [Diastereoisomer vom Schmelzpunkt 106 bis 107°C] erhält.

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ (cm^{-1}): 3300, 3100 (br.), 1610, 1598, 1580, 1510.

Analyse für: $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{O}_3\text{N}$

berechnet: C 72,35 H 7,99 N 4,44

gefunden: C 72,37 H 7,99 N 4,54

Hydrochlorid:

Schmelzpunkt 143 bis 145°C (aus einer Mischung von Äthanol und Äther umkristallisiert).

Beispiel 7

(1) Ein Gemisch von 3,1 g 2-n-Butoxyacetophenon, 2,7 g Selendioxyd, 30 ml Dioxan und 2 ml Wasser wird in der gleichen Weise wie im obigen Beispiel 5-(1) behandelt. Auf diese Weise erhält man 3,0 g 2-n-Butoxyphenylglyoxal . hydrat als rohes Öl.

(2) 3,0 g 2-n-Butoxyphenylglyoxal . hydrat (rohes Öl) werden in 9 ml Dimethylsulfoxyd gelöst und diese Lösung mit 2,8 g α -Methyl-3,4-dimethoxyphenyläthylamin versetzt. Dann wird das Gemisch während 30 Minuten bei Zimmertemperatur gerührt, wobei man eine Lösung von α -(α -Methyl-3,4-dimethoxyphenyläthylimino)-2-n-butoxyacetophenon in Dimethylsulfoxyd erhält.

(3) Ein Gemisch der α -(α -Methyl-3,4-dimethoxyphenyläthylimino)-2-n-butoxyacetophenonlösung, erhalten gemäss obigem Absatz (2), 0,8 g Natriumborhydrid und 20 ml Äthanol wird in der gleichen Weise wie in Beispiel 1-(3) behandelt, wobei man α -[(α -Methyl-3,4-dimethoxyphenyläthylamino)-methyl]-2-n-butoxybenzylalkohol in Form einer Mischung von zwei Diastereoisomeren als rohes Öl erhält. Dieser Benzylalkohol, d.h. die Mischung der beiden Diastereoisomeren, wird mit äthanolischem Chlorwasserstoff behandelt, wobei man zum Chlorhydrat gelangt, das aus Äthanol umkristallisiert wird. Auf diese Weise erhält man 4,0 g α -[(α -Methyl-3,4-dimethoxyphenyläthylamino)-methyl]-2-n-butoxybenzylalkohol . hydrochlorid (eine Mischung von zwei Diastereoisomeren vom Schmelzpunkt 149 bis 152°C]. Dieses Benzylalkohol-Chlorhydrat, d.h. die Mischung von zwei Diastereoisomeren, wird mit einer 10%-igen wässrigen Kaliumcarbonatlösung neutralisiert, um die entsprechende freie Base zu erhalten. Dann wird die Base mit Äthanol versetzt. Der kristalline Niederschlag wird durch Filtrieren gesammelt und das Filtrat nachstehend als Mutterlauge bezeichnet. Auf diese Weise erhält man 2,0 g α -[(α -Methyl-3,4-dimethoxyphenyläthylamino)-methyl]-2-n-butoxybenzylalkohol (Diastereoisomer vom Schmelzpunkt 119 bis 121°C].

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ (cm^{-1}): 3290, 3139 (br.), 1595, 1585, 1510.

Analyse für: $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{O}_4\text{N}$

berechnet: C 71,29 H 8,58 N 3,61

gefunden: C 71,20 H 8,48 N 3,55

Hydrochlorid:

Schmelzpunkt 165 bis 166°C (umkristallisiert aus Äthanol).

Andererseits wird die Mutterlauge eingeengt und der ölige Rückstand mit äthanolischem Chlorwasserstoff behandelt, wobei man zum entsprechenden Hydrochlorid gelangt. Dieses Chlorhydrat wird aus Äthanol umkristallisiert, wobei man 1,2 g α -[(α -Methyl-3,4-dimethoxyphenyläthylamino)-methyl]-2-n-butoxybenzylalkohol . hydrochlorid [Diastereoisomer vom Schmelzpunkt 168 bis 170°C] erhält. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ (cm^{-1}): 3340, 2500, 1600, 1590, 1580.

Analyse für: $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{O}_4\text{N} \cdot \text{HCl}$

berechnet: C 65,15 H 8,08 N 3,30

gefunden: C 65,33 H 8,01 N 3,25

Beispiel 8

(1) Ein Gemisch von 3 g 2-Chloracetophenon, 2,74 g Selendioxyd, 45 ml Dioxan und 2 ml Wasser wird in der gleichen Weise wie in Beispiel 5-(1) behandelt. Auf diese Weise erhält man 3,0 g 2-Chlorphenylglyoxal . hydrat in Form des rohen Öls.

(2) 3,0 g 2-Chlorphenylglyoxal . hydrat (rohes Öl) werden in 9 ml Dimethylsulfoxyd gelöst und die Lösung mit 2,5 g α -Methyl-4-methoxyphenyläthylamin versetzt. Dann wird dieses Gemisch in der gleichen Weise wie in Beispiel 1-(2) behandelt, wobei man eine Lösung von α -(α -Methyl-4-methoxyphenyläthylimino)-2-chloracetophenon in Dimethylsulfoxyd erhält.

(3) Ein Gemisch der α -(α -Methyl-4-methoxyphenyläthylimino)-2-chloracetophenonlösung, erhalten gemäss dem obigen Absatz (2), 1 g Natriumborhydrid und 18 ml Äthanol wird in der gleichen Weise wie im obigen Beispiel 1-(3) behandelt, wobei man α -[(α -Methyl-4-methoxyphenyläthylamino)-methyl]-2-chlorbenzylalkohol in Form eines Gemisches von zwei Diastereoisomeren als rohes Öl erhält. Dieser Benzolalkohol, d.h. die Mischung von zwei Diastereoisomeren, wird mit äthanolischem Chlorwasserstoff behandelt, um das entsprechende Chlorhydrat zu erhalten, das man aus Äthanol umkristallisiert. Der kristalline Niederschlag wird durch Filtrieren gesammelt und das Filtrat nachstehend als Mutterlauge bezeichnet. Auf diese Weise erhält man 2,1 g α -[(α -Methyl-4-methoxyphenyläthylamino)-methyl]-2-chlorbenzylalkohol . hydrochlorid [Diastereoisomer vom Schmelzpunkt 180 bis 181°C].

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ (cm^{-1}): 3150, 3100 (Schulter), 2800-2400, 1610, 1510.

Analyse für: $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{NCl} \cdot \text{HCl}$

berechnet: C 60,68 H 6,51 N 3,93 Cl 19,90

gefunden: C 60,42 H 6,44 N 3,81 Cl 19,80

Freie Base:

Schmelzpunkt 87 bis 88°C (umkristallisiert aus einer Mischung von Isopropyläther und n-Hexan).

Andererseits wird die Mutterlauge eingeengt und der Rückstand mit einer 10%igen wässrigen Kaliumcarbonatlösung neutral gestellt, um die entsprechende freie Base zu erhalten. Diese letztere wird durch Kieselgelchromatographie gereinigt und hierauf mit äthanolischem Chlorwasserstoff behandelt, um zum entsprechenden Chlorhydrat zu gelangen. Das Hydrochlorid wird aus einer Mischung von Äthanol und Äther umkristallisiert. Auf diese Weise erhält man 1,0 g α -[(α -Methyl-4-methoxyphenyläthylamino)-methyl]-2-chlorbenzylalkohol . hydrochlorid [Diastereoisomer vom Schmelzpunkt 143 bis 144°C].

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ (cm^{-1}): 3260, 3070, 2700-2500, 1615, 1515.

Analyse für: $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{NCl} \cdot \text{HCl}$

berechnet: C 60,68 H 6,51 N 3,93 Cl 19,90

gefunden: C 60,79 H 6,55 N 3,94 Cl 20,01

Freie Base:

Schmelzpunkt 108 bis 109°C (aus einer Mischung von Benzol und n-Hexan umkristallisiert).

Beispiel 9

(1) Ein Gemisch von 5,1 g 2-Chloracetophenon, 4,7 g Selendioxyd, 70 ml Dioxan und 3,5 ml Wasser wird in der gleichen Weise wie im obigen Beispiel 5-(1) behandelt. Auf diese Weise erhält man 5,0 g 2-Chlorphenylglyoxal . hydrat als rohes Öl.

(2) 5,0 g 2-Chlorphenylglyoxal . hydrat (rohes Öl) werden in 15 ml Dimethylsulfoxyd gelöst und die Lösung mit 4,7 g α -Methyl-3,4-dimethoxyphenyläthylamin versetzt. Dann wird das Gemisch in der gleichen Weise wie in Beispiel 1-(2) behandelt, wobei man eine Lösung von α -(α -Me-

thyl-3,4-dimethoxyphenyläthylamino)-2-chloracetophenon in Dimethylsulfoxyd erhält.

(3) Ein Gemisch der α -[(α -Methyl-3,4-dimethoxyphenyläthylimino)-2-chloracetophenon]lösung, erhalten gemäss obigem Absatz (2), 1,38 g Natriumborhydrid und 30 ml Äthanol wird in der gleichen Weise wie im obigen Beispiel 1-(3) behandelt, wobei man α -[(α -Methyl-3,4-dimethoxyphenyläthylamino)-methyl]-2-chlorbenzylalkohol in Form einer Mischung von zwei Diastereoisomeren als braunes Öl erhält. Dieser Benzylalkohol, d.h. die Mischung von zwei Diastereoisomeren, wird mit äthanolischem Chlorwasserstoff behandelt, um zum entsprechenden Chlorhydrat zu gelangen, das man hierauf aus Äthanol umkristallisiert. Der kristalline Niederschlag wird durch Filtrieren gesammelt und das Filtrat nachstehend als Mutterlauge bezeichnet. Auf diese Weise erhält man 2,98 g α -[(α -Methyl-3,4-dimethoxyphenyläthylamino)-methyl]-2-chlorbenzylalkohol . hydrochlorid [Diastereoisomer vom Schmelzpunkt 175 bis 176°C].

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ (cm⁻¹): 3220, 3150 (Schulter), 2800-2600, 1605, 1595, 1570, 1550, 1505.

Analyse für: C₁₉H₂₄O₃NCl . HCl

berechnet: C 59,07 H 6,52 N 3,63 Cl 18,36

gefunden: C 59,18 H 6,50 N 3,67 Cl 18,18

Freie Base:

Schmelzpunkt 105 bis 106°C (umkristallisiert aus Isopropyläther).

Andererseits wird die Mutterlauge eingeeengt und der Rückstand mit einer 10%igen wässrigen Kaliumcarbonatlösung neutralisiert, um zur freien Base zu gelangen. Diese freie Base wird hierauf durch Kieselgelchromatographie gereinigt und anschliessend aus Äthylacetat umkristallisiert. Auf diese Weise erhält man 1,3 g α -[(α -Methyl-3,4-dimethoxyphenyläthylamino)-methyl]-2-chlorbenzylalkohol [Diastereoisomer vom Schmelzpunkt 113 bis 114°C].

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ (cm⁻¹): 3310, 3070, 1590, 1510.

Analyse für: C₁₉H₂₄O₃NCl

berechnet: C 65,23 H 6,91 N 4,00 Cl 10,13

gefunden: C 65,25 H 6,88 N 4,05 Cl 10,29

Beispiel 10

(1) Ein Gemisch von 4,5 g 2-Methoxyacetophenon, 4,33 g Selenioxyd, 30 ml Dioxan und 3 ml Wasser wird in der gleichen Weise wie im obigen Beispiel 5-(1) behandelt. Auf diese Weise erhält man 5 g 2-Methoxyphenylglyoxal . hydrat in Form eines rohen Öls.

(2) 5 g 2-Methoxyphenylglyoxal . hydrat (rohes Öl) werden in 15 ml Dimethylsulfoxyd gelöst und diese Lösung mit 4,83 g α -Methyl-3,4-methylendioxyphenyläthylamin versetzt. Dann wird das Gemisch in der gleichen Weise wie in Beispiel 1-(2) behandelt, wobei man eine Lösung von α -[(α -Methyl-3,4-methylendioxyphenyläthylimino)-2-methoxyacetophenon] in Dimethylsulfoxyd erhält.

(3) Ein Gemisch der α -[(α -Methyl-3,4-methylendioxyphenyläthylimino)-2-methoxyacetophenon]lösung, erhalten gemäss obigem Absatz (2), 1,73 g Natriumborhydrid und 30 ml Äthanol wird in der gleichen Weise wie in Beispiel 1-(3) behandelt, wobei man α -[(α -Methyl-3,4-methylendioxyphenyläthylamino)-methyl]-2-methoxybenzylalkohol in Form einer Mischung von zwei Diastereoisomeren als rohes Öl erhält. Dieser Benzylalkohol, d.h. die Mischung von zwei Diastereoisomeren, wird mit äthanolischem Chlorwasserstoff behandelt, um das entsprechende Chlorhydrat zu erhalten, das hierauf aus wässrigem Aceton umkristallisiert wird. Der kristalline Niederschlag wird hierauf durch Filtrieren gesammelt und das Filtrat nachstehend als Mutterlauge bezeichnet. Auf diese Weise erhält man 5,4 g

α -[(α -Methyl-3,4-methylendioxyphenyläthylamino)-methyl]-2-methoxybenzylalkohol . hydrochlorid [Diastereoisomer vom Schmelzpunkt 152 bis 153°C].

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ (cm⁻¹): 3320, 2800-2500, 1600, 1590.

5 Analyse für: C₁₉H₂₃O₄N . HCl

berechnet: C 62,38 H 6,61 N 3,83

gefunden: C 62,26 H 6,80 N 3,81

Freie Base: Viskoses Öl

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{liq.}}$ (cm⁻¹): 3280 (br.), 3070 (br.), 1595, 1580, 1480,

10 1460, 1440, 1235 (br.), 1020 (br.), 920, 800, 750.

Andererseits wird die Mutterlauge eingeeengt und der Rückstand aus einer Mischung von Äthanol und Äther umkristallisiert. Auf diese Weise erhält man 1,35 g α -[(α -Methyl-3,4-methylendioxyphenyläthylamino)-methyl]-2-methoxybenzylalkohol . hydrochlorid [Diastereoisomer vom Schmelzpunkt 173 bis 175°C].

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ (cm⁻¹): 3320, 2800-2350, 1600, 1585.

Analyse für: C₁₉H₂₃O₄N . HCl

berechnet: C 62,38 H 6,61 N 3,83

20 gefunden: C 62,39 H 6,66 N 3,78

Freie Base:

Schmelzpunkt 104 bis 105°C (aus Isopropyläther umkristallisiert).

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ (cm⁻¹): 3270, 3110 (br.), 1600, 1580, 1490,

25 1460, 1235, 1100, 1070, 1030, 940, 930, 920, 750.

Beispiel 11

(1) Ein Gemisch von 4,64 g 2-Chloracetophenon, 4,33 g Selenioxyd, 25 ml Dioxan und 3 ml Wasser wird in der gleichen Weise wie im obigen Beispiel 5-(1) behandelt. Auf diese Weise erhält man 5 g 2-Chlorphenylglyoxal . hydrat in Form eines rohen Öls.

(2) 5 g 2-Chlorphenylglyoxal . hydrat (rohes Öl) werden in 15 ml Dimethylsulfoxyd gelöst und die Lösung dann mit 4,83 g α -Methyl-3,4-methylendioxyphenyläthylamin versetzt. Dann wird das Gemisch in der gleichen Weise wie in Beispiel 1-(2) behandelt, wobei man eine Lösung von α -[(α -Methyl-3,4-methylendioxyphenyläthylamino)-2-chloracetophenon] in Dimethylsulfoxyd erhält.

(3) Ein Gemisch der α -[(α -Methyl-3,4-methylendioxyphenyläthylimino)-2-chloracetophenon]lösung, erhalten gemäss obigem Absatz (2), 1,73 g Natriumborhydrid und 30 ml Äthanol werden in der gleichen Weise wie in Beispiel 1-(3) behandelt, wobei man α -[(α -Methyl-3,4-methylendioxyphenyläthylamino)-methyl]-2-chlorbenzylalkohol in Form eines Gemisches von zwei Diastereoisomeren als rohes Öl erhält. Dieser Benzylalkohol, d.h. die Mischung von zwei Diastereoisomeren, wird mit äthanolischem Chlorwasserstoff behandelt, um zum entsprechenden Hydrochlorid zu gelangen, das man anschliessend aus Methanol umkristallisiert. Der kristalline Niederschlag wird durch Filtrieren gesammelt und das Filtrat nachstehend als Mutterlauge bezeichnet. Auf diese Weise erhält man 5,0 g α -[(α -Methyl-3,4-methylendioxyphenyläthylamino)-methyl]-2-chlorbenzylalkohol . hydrochlorid [Diastereoisomer vom Schmelzpunkt 202 bis 203°C (Zers.)].

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ (cm⁻¹): 3180, 3140 (Schulter), 2800-2300, 1600, 1560.

Analyse für: C₁₈H₂₀O₃NCl . HCl

60 berechnet: C 58,39 H 5,72 N 3,78

gefunden: C 58,38 H 5,79 N 3,72

Freie Base:

Schmelzpunkt 93 bis 93,5°C (aus Isopropyläther umkristallisiert).

65 IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ (cm⁻¹): 3270, 3070, 1600, 1595 (Schulter), 1570, 1440, 1380, 1340, 1250.

Andererseits wird die Mutterlauge eingeeengt und der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert. Auf diese Weise

erhält man 1,68 g α -[(α -Methyl-3,4-methylenedioxyphenyl-äthylamino)-methyl]-2-chlorbenzylalkohol . hydrochlorid [Diastereoisomer vom Schmelzpunkt 188 bis 189°C (Zers.)].
IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ (cm^{-1}): 3450 (Schulter), 3260, 2800-2400, 1600 (Schulter), 1580.

Analyse für: $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{NCl} \cdot \text{HCl}$
berechnet: C 58,39 H 5,72 N 3,78
gefunden: C 58,28 H 5,91 N 3,68

Freie Base:

Schmelzpunkt 103 bis 103,5°C (aus Isopropyläther umkristallisiert).

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ (cm^{-1}): 3300, 3100 (br.), 1630 (Schulter), 1600, 1570, 1500 (Schulter), 1490, 1460, 1440, 1380, 1340, 1255.

Beispiel 12

(1) Ein Gemisch von 5,0 g 2-Benzoyloxyacetophenon, 3,2 g Selenoxyd, 30 ml Dioxan und 2,5 ml Wasser wird in der gleichen Weise wie in Beispiel 1-(1) behandelt. Auf diese Weise erhält man 5,2 g 2-Benzoyloxyphenylglyoxal . hydrat in Form eines rohen Öls.

(2) 5,2 g 2-Benzoyloxyphenylglyoxal . hydrat (rohes Öl) werden in 15 ml Dimethylsulfoxid gelöst und diese Lösung mit 3,54 g α -Methyl-3,4-methylenedioxyphenyläthylamin versetzt. Dann wird das Gemisch in der gleichen Weise wie im obigen Beispiel 1-(2) behandelt, wobei man eine Lösung von α -(α -Methyl-3,4-methylenedioxyphenyläthylimino)-2-benzoyloxyacetophenon in Dimethylsulfoxid erhält.

(3) Ein Gemisch der α -(α -Methyl-3,4-methylenedioxyphenyläthylimino)-2-benzoyloxyacetophenonlösung, erhalten gemäß obigem Absatz (2), 1,25 g Natriumborhydrid und 30 ml Äthanol wird in der gleichen Weise wie im obigen Beispiel 1-(3) behandelt, wobei man α -[(α -Methyl-3,4-methylenedioxyphenyläthylamino)-methyl]-2-benzoyloxybenzylalkohol in Form einer Mischung von zwei Diastereomeren als caramelartiges Produkt erhält. Dieser Benzylalkohol, d.h. die Mischung der beiden Diastereoisomeren, wird mit äthanolischem Chlorwasserstoff behandelt, wobei man das entsprechende Chlorhydrat erhält, das man aus Äthanol umkristallisiert. Der kristalline Niederschlag wird durch Filtrieren gesammelt und das Filtrat nachstehend als Mutterlauge bezeichnet. Auf diese Weise erhält man 2,37 g α -[(α -Methyl-3,4-methylenedioxyphenyläthylamino)-methyl]-2-benzoyloxybenzylalkohol . hydrochlorid [Diastereoisomer vom Schmelzpunkt 185 bis 187°C].

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ (cm^{-1}): 3300, 2700-2300, 1595, 1580, 1490, 1450, 1375, 1255, 1240.

Analyse für: $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{O}_4\text{N} \cdot \text{HCl}$
berechnet: C 67,94 H 6,39 N 3,17
gefunden: C 67,96 H 6,50 N 3,14

Freie Base:

Schmelzpunkt 107,5 bis 108°C (aus einer Mischung von Äthylacetat und n-Hexan umkristallisiert).

$\frac{1}{2}$ Fumarat:

Schmelzpunkt 170 bis 171°C (Zers.) (aus einer Mischung von Äthanol und Äthylacetat umkristallisiert).

Andererseits wird die Mutterlauge eingeeengt und der Rückstand mit 10%iger wässriger Kaliumcarbonatlösung neutral gestellt, wobei man zur freien Base gelangt. Diese freie Base wird mit Fumarsäure behandelt, um zum entsprechenden Fumarat zu gelangen, das man aus Äthanol umkristallisiert. Auf diese Weise erhält man 3,02 g α -[(α -

-Methyl-3,4-methylenedioxyphenyläthylamino)-methyl]-2-benzoyloxybenzylalkohol . $\frac{1}{2}$ fumarat [Diastereoisomer vom Schmelzpunkt 169 bis 170°C (Zers.)].

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ (cm^{-1}): 2700-2100, 1630, 1603, 1590, 1503, 1495, 1380, 1250.

Analyse für: $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{O}_4\text{N} \cdot \frac{1}{2}\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$
berechnet: C 69,95 H 6,31 N 3,02
gefunden: C 69,98 H 6,42 N 2,98

Freie Base:

10 Schmelzpunkt 78 bis 79,5°C (aus einer Mischung von Äthylacetat und n-Hexan umkristallisiert).

Beispiel 13

Ein Gemisch von 1,26 g α -[(α -Methyl-3,4-methylen-dioxyphenyläthylamino)-methyl]-2-benzoyloxybenzylalkohol . hydrochlorid (das Diastereoisomer vom Schmelzpunkt 185 bis 187°C), erhalten gemäß Beispiel 12-(3), 0,3 g 10%-igem Palladium-auf-Kohle, 40 ml Äthanol und 2 ml Wasser wird in einer Wasserstoffatmosphäre unter Atmosphärendruck bei Zimmertemperatur geschüttelt. Nach beendeter Wasserstoffaufnahme werden die unlöslichen Bestandteile durch Filtrieren entfernt und das Filtrat eingeeengt. Der so erhaltene Rückstand wird aus einer Mischung von Äthanol und Äther umkristallisiert. Auf diese Weise erhält man 25 0,99 g α -[(α -Methyl-3,4-methylenedioxyphenyläthylamino)-methyl]-2-hydroxybenzylalkohol . hydrochlorid [Diastereoisomer vom Schmelzpunkt 171 bis 172°C (Zers.)].

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ (cm^{-1}): 3490, 3400, 3280, 2750-2300, 1610, 1600, 1570.

30 $\frac{1}{2}$ Oxalat:

Schmelzpunkt 199 bis 200°C (Zers.) (aus Methanol umkristallisiert).

Analyse für: $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{N} \cdot \frac{1}{2}\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$
berechnet: C 63,32 H 6,15 N 3,89
35 gefunden: C 63,29 H 6,25 N 3,93

Freie Base:

Schmelzpunkt 123 bis 124,5°C (aus Äthylacetat umkristallisiert).

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ (cm^{-1}): 3300, 3100 (br.), 1600, 1500, 1480, 1460, 40 1440, 1240, 1190, 1350, 820, 755.

Beispiel 14

Ein Gemisch von 140 mg α -[(α -Methyl-3,4-methylen-dioxyphenyläthylamino)-methyl]-2-benzoyloxybenzylalkohol [Diastereoisomer vom Schmelzpunkt 78 bis 79,5°C], erhalten gemäß Beispiel 12-(3), 14 mg Oxalsäure, 100 mg 10%-igem Palladium-auf-Kohle, 30 ml Äthanol und 2 ml Wasser wird in der gleichen Weise wie in Beispiel 2-(2) behandelt. Das so erhaltene rohe Produkt wird aus Methanol 50 umkristallisiert, wobei man 102 mg α -[(α -Methyl-3,4-methylenedioxyphenyläthylamino)-methyl]-2-hydroxybenzylalkohol . $\frac{1}{2}$ oxalat [Diastereoisomer vom Schmelzpunkt 205 bis 206°C (Zers.)] erhält.

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ (cm^{-1}): 3150, 2200 (br.), 1640, 1580.

55 Analyse für: $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{N} \cdot \frac{1}{2}\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$
berechnet: C 63,32 H 6,15 N 3,89
gefunden: C 63,21 H 6,21 N 3,87

Freie Base:

Schmelzpunkt 105 bis 106°C (aus einer Mischung von Äthylacetat und n-Hexan umkristallisiert).

60 IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ (cm^{-1}): 3290, 3220, 1583, 1483, 1440, 1243, 1190, 1035, 755.