

197. Über Alkylenimin-Derivate.

10. Mitteilung¹⁾.

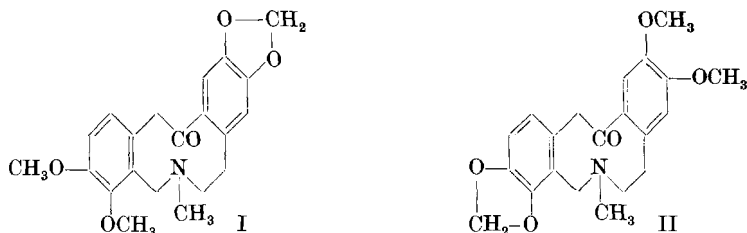
Synthese antifibrillatorisch wirksamer Substanzen

von M. Spillmann und K. Hoffmann.

(13. VIII. 54.)

In einer vorläufigen Mitteilung¹⁾ haben wir über eine antifibrillatorisch wirksame Substanz aus einer grösseren Versuchsreihe berichtet. In dieser Arbeit möchten wir nun unsere Resultate ausführlicher beschreiben.

Seit längerer Zeit ist bekannt, dass zwei Naturprodukte, nämlich das α -Fagarin (I) und das Cryptopin (II) eine gewisse Wirksamkeit gegen das Herzflimmern aufweisen.



Diese Alkaloide zeichnen sich aber durch eine relativ hohe Toxizität und gewisse Nebenwirkungen aus, so dass sie klinisch wenig Interesse gefunden haben.

Verschiedentlich wurde der Versuch unternommen, die Struktur dieser Naturstoffe abzuwandeln, um für den therapeutischen Gebrauch geeignete Verbindungen zu finden. Aus den zusammenfassenden Arbeiten von *J. Tripod*²⁾, *G. S. Dawes*³⁾ und *E. E. Torch*⁴⁾ geht hervor, dass Verbindungen vom Typus des N-[β -Phenyläthyl]-N-benzyl-methylamins vor allem dann eine Wirksamkeit besitzen, wenn beide Phenylkerne in bestimmten Stellungen durch Methoxy- oder Methylenedioxy-Gruppen substituiert sind. Auch andere Substanztypen aus verschiedenartigen chemischen Gruppen werden als wirksam beschrieben, so z. B. Procain, sein entsprechendes Amid, Dacoren und Spasmolytica, wie Trasentin und Benadryl.

Aus der Vielzahl der bei uns zur systematischen pharmakologischen Untersuchung hergestellten Verbindungen soll hier über diejenigen berichtet werden, denen das Skelett der β -Phenyläthyl-

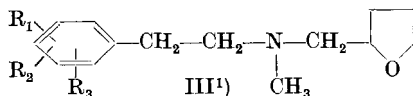
¹⁾ 9. Mitt.: *J. Tripod, M. Spillmann & K. Hoffmann, Exper.* **10**, 262 (1954).

²⁾ *J. Tripod, Arch. int. pharmacodyn.* **85**, 121 (1951).

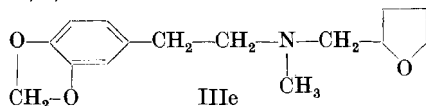
³⁾ *G. S. Dawes, Pharmacol. Rev.* **4**, 43 (1952).

⁴⁾ *E. E. Torch, Arch. int. pharmacodyn.* **94**, 175 (1953).

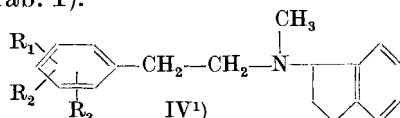
amine zugrunde liegt. Trotz der ausserordentlich grossen Zahl von bekannten Phenyläthylaminen war es erstaunlich, dass Derivate von im Kern verschieden substituierten β -Phenyläthylaminen, deren Stickstoff andererseits durch den Furfuryl- bzw. Tetrahydro-furfuryl-Rest substituiert ist, bisher nicht beschrieben worden sind (III).



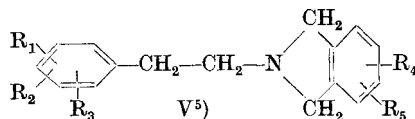
Die von uns dargestellten Verbindungen sind in der Tabelle 1 aufgeführt. Zu ihrer Herstellung gingen wir von den entsprechend substituierten β -Phenyläthylaminen aus. Durch Umsetzung mit Furfur und anschliessende Hydrierung in Gegenwart eines Nickel- oder Palladium-Katalysators oder durch Reaktion mit einem Tetrahydrofurfurylhalogenid liessen sich die Amine, die hierauf noch methyliert wurden, leicht aufbauen. Die Umsetzung von β -Phenyläthyl-methylamin mit Tetrahydro-furfurylchlorid oder von β -Phenyläthylchlorid mit Tetrahydro-furfuryl-methylamin führte ebenfalls zum Ziel. In dieser Reihe erwies sich das Präparat 11081, das N-[β -(3', 4'-Methylenedioxy-phenyl)-äthyl]-N-tetrahydrofurfuryl-methylamin (IIIe) als besonders interessant^{2) 3)}.



Eine weitere Gruppe neuer Substanzen wurde ausgehend von β -Phenyläthylaminen durch reduzierende Alkylierung mit α -Indanon und anschliessende Methylierung gewonnen. Auch diese Verbindungen vom Typus IV enthalten das Skelett eines β -Phenyläthylbenzylamins (vgl. Tab. 1).



Schliesslich konnten einige interessante Derivate des Isoindolins vom Typus V durch Reduktion der entsprechenden Phtalimid-Derivate mit LiAlH_4 ⁴⁾ erhalten werden (vgl. Tab. 1).



¹⁾ Bedeutung von R_1 — R_3 siehe Tab. 1.

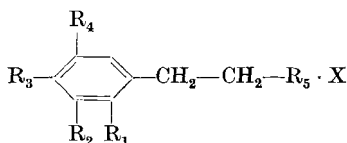
²⁾ J. Tripod, M. Spillmann & K. Hoffmann, loc. cit.

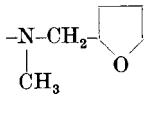
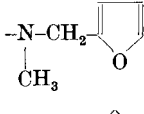
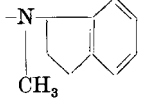
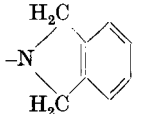
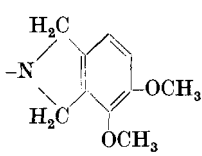
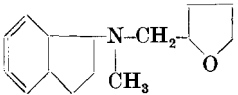
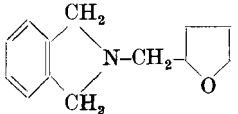
³⁾ Vgl. u. a. U.S. Patent Nr. 2,658,905 (schweiz. Priorität vom 22. März 1951).

⁴⁾ A. Uffer & E. Schlütler, Helv. 31, 1397 (1948).

⁵⁾ Bedeutung von R_1 — R_5 siehe Tab. 1.

Tabelle 1.



Verbindung	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	X	Smp.
IIIa	H	H	H	H		HCl	126–128°
IIIb	OCH ₃	OCH ₃	H	H		HCl	a)
IIIc	H	OCH ₃	OCH ₃	H		HCl	140–142°
III d	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H		HCl	113–114°
IIIe	H	O-CH ₂ -O	H	H		HCl	138–139°
III f	OCH ₃	OCH ₃	H	H		HCl	a)
III g	H	O-CH ₂ -O	H	H		HCl	a)
IVa	H	OCH ₃	OCH ₃	H		HCl	150–151°
IVb	OCH ₃	OCH ₃	H	H		HCl	a)
IVc	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃		HCl	188–189°
IVd	H	O-CH ₂ -O	H	H		HCl	178–179°
Va	H	O-CH ₂ -O	H	H		HCl	194–195°
Vb	OCH ₃	OCH ₃	H	H		HCl	133–134°
Vc	H	O-CH ₂ -O	H	H		HCl	154–155°
Vd	H	OCH ₃	OCH ₃	H		HCl	164–165°
Ve	OCH ₃	OCH ₃	H	H		Oxal- säure	147–148°
Vf	H	OCH ₂	OCH ₃	OCH ₃		HCl	196–197°
Vg	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃		CH ₃ Br	188–189°
Vh	H	O-CH ₂ -O	H	H		HCl	228–229°
Vi	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃		HCl	228–229°
IVe						Oxal- säure	173–174°
Vk						HCl	153–154°

a) Diese Hydrochloride sind ausserordentlich hygroskopisch.

Die in Tab. 1 aufgeführten Verbindungen wurden auf ihre Wirkung gegen die mittels Aconitin künstlich erzeugte Fibrillation am isolierten Katzenherzen geprüft¹⁾. Über die bezüglich Wirkungsbild und Wirkungsbreite am günstigsten beurteilte Verbindung IIIe (Präparat 11081) wurde bereits berichtet²⁾. Ein Vergleich der pharmakologischen Wirkung der übrigen hier beschriebenen Substanzen ist an anderer Stelle vorgesehen.

Experimenteller Teil³⁾.

Die verwendeten, durch Methoxy- oder Methylendioxy-Gruppen substituierten β -Phenyläthylamine sind alle bekannt. Sie wurden hergestellt durch Reduktion der entsprechenden Nitrostyrole mit LiAlH_4 ⁴⁾ oder katalytisch mit Pd-Katalysatoren⁵⁾ oder durch katalytische Hydrierung der Nitrile mit Ni- oder Pd-Katalysatoren⁶⁾ oder der α -Acetoxynitrile mit Pd-Katalysatoren⁷⁾ oder durch Hofmann'schen Abbau aus den Zimtsäureamiden⁸⁾.

A. Verbindungen vom Typus III: β -Phenyläthyl-furfuryl-methyl-amine.

Die in Tab. 2 charakterisierten Verbindungen wurden nach den folgenden sieben Methoden dargestellt:

a) 0,05 Mol des entsprechend substituierten β -Phenyläthylamins und 0,05 Mol Furfuröl wurden in 100 cm³ Äthanol aufgekocht und hierauf mit 5 g Rupe-Nickel bei 40–50° in einer Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. Nach der Aufnahme von 1 Äquivalent Wasserstoff wurde durch Filtration und Verdampfen des Lösungsmittels aufgearbeitet. Die Methylierung der erhaltenen Rohprodukte mit je 0,075 Mol Ameisensäure und Formaldehyd (3 Std., 90°) lieferte die Basen IIIf bzw. IIIg, deren Hydrochloride infolge ihrer hygroskopischen Eigenschaften nicht umkristallisiert werden konnten. (Ausbeute 40–50% d. Th.)

b) Wie Methode a), nur wurde die katalytische Hydrierung bei 40–50 Atü. und 40–50° vorgenommen, wobei gleichzeitige Perhydrierung des Furankerns und Absättigung der C=N-Doppelbindung unter Aufnahme von 3 Äquivalenten H₂ stattfand. Die Aufarbeitung und N-Methylierung wurde wie bei a) durchgeführt. (Ausbeuten ca. 60%.)

c) Je 0,2 Mol Furfuröl und Homopiperonylamin wurden in 200 cm³ Isopropanol mit 1 g 5-proz. Palladiumkatalysator (auf Kohle) bei 90° und 50 Atü. hydriert, wobei nach Aufnahme von 0,6 Mol Wasserstoff Sättigung eintrat. Die Aufarbeitung und Methylierung wurde nach Methode a) durchgeführt und lieferte die Base IIIe in einer Ausbeute von etwa 70–80% d. Th.

d) 0,1 Mol entsprechend substituiertes β -Phenyläthylamin und 0,05 Mol Tetrahydro-furfurylchlorid wurden im Ölbad 2 Std. auf 150–160° erwärmt. Aus den auf übliche Weise isolierten basischen Anteilen konnte durch Destillation das entsprechende β -Phenyläthyl-tetrahydro-furfurylamin vom überschüssigen Ausgangsmaterial abgetrennt und wie unter a) methyliert werden. (Ausbeute 40–60%.)

e) 0,2 Mol entsprechendes β -Phenyläthylamin, 0,21 Mol Tetrahydro-furfurylbromid und 0,3 Mol fein pulverisiertes Kaliumhydrogencarbonat wurden unter Rühren 1–2 Std. auf 120° erwärmt. Das durch Destillation gereinigte sekundäre Amin wurde daraufhin wie unter a) methyliert. (Ausbeute 50–70%.)

¹⁾ Wir danken Herrn Dr. J. Tripod in unseren biologischen Laboratorien (Leitung Prof. R. Meier) für die Durchführung dieser Untersuchungen.

²⁾ J. Tripod, M. Spillmann & K. Hoffmann, loc. cit.

³⁾ Die angeführten Smp. sind nicht korrigiert. Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung unter der Leitung von Herrn Dr. H. Gysel ausgeführt.

⁴⁾ Z. B. F. A. Ramirez & A. Burger, Am. Soc. **72**, 2781 (1950).

⁵⁾ K. Kindler, E. Brandt & E. Gehlhaar, A. **511**, 209 (1934).

⁶⁾ Z. B. H. Adkins & R. H. Billica, Am. Soc. **70**, 695 (1948).

⁷⁾ K. Kindler, B. Hedemann & E. Schärfe, A. **560**, 215 (1948).

⁸⁾ A. Dobrowsky, M. **82**, 134 (1951).

Tabelle 2.

Verbindung	Herstellungsort	Base		analysiert wurde	Bruttoformel	berechnet %			gefunden %		
		Hg mm	Sdp.			C	H	N	C	H	N
IIIa	e, f, g	0,04	103–108°	Hydrochlorid	$C_{11}H_{22}ONCl$	65,74	8,67	—	65,48	8,47	—
IIIb	d	0,15	131–133°	Base	$C_{16}H_{25}O_3N$	—	—	5,01	—	—	5,10
IIIc	e	0,02	141–144°	Hydrochlorid	$C_{18}H_{36}O_3NCl$	60,84	8,30	—	60,64	8,32	—
IIId	d	0,15	140–142°	Hydrochlorid	$C_{17}H_{28}O_4NCl^{(a)}$	—	—	—	—	—	—
IIIe	b, c, d, e	0,15	130–131°	Base	$C_{13}H_{21}O_3N$	68,32	8,04	—	68,32	7,74	—
				Hydrochlorid	$C_{13}H_{22}O_3NCl$	60,09	7,40	—	60,16	7,27	—
IIIf	a	0,08	129–130°	Oxalat	$C_{17}H_{23}O_7N$	57,78	6,65	—	58,01	6,64	—
IIIg	a	0,08	130–131°	Base	$C_{16}H_{21}O_3N$	—	—	5,09	—	—	5,14
				Base	$C_{15}H_{17}O_3N$	—	—	5,40	—	—	5,40

a) Cl ber.: 10,25%; gef. 10,21%.

f) Wie Methode e), nur wurde an Stelle des β -Phenyläthylamins das N-Methyl- β -phenyl-äthylamin verwendet, wodurch die unter e) angeführte Methylierung überflüssig war. (Ausbeute 70%.)

g) Wie Methode f), aber an Stelle des N-Methyl- β -phenyläthylamins wurde N-Methyl-tetrahydro-furfurylamin und an Stelle des Tetrahydro-furfurylbromids β -Phenyl-äthylchlorid eingesetzt. (Ausbeute 65%.)

B. Verbindungen vom Typus IV: α -[N-Phenyläthyl-N-methyl]-aminoindan.

Alle in Tab. 3 zusammengestellten Verbindungen des obigen Typus wurden nach folgender Methode erhalten:

0,05 Mol α -Indanon und 0,05 Mol entsprechend substituiertes β -Phenyläthylamin wurden in 50 cm³ Äthanol gelöst und mit 0,5 g vorhydriertem PtO₂ bei 45–50° in einer Wasserstoffatmosphäre geschüttelt, bis die Wasserstoffabsorption nach der Aufnahme von 1,12 l H₂ zum Stillstand kam. Das aus der Reaktionslösung auf übliche Weise isolierte und durch Destillation gereinigte sekundäre Amin (Ausbeute 60–90% d. Th.) wurde wie oben beschrieben mit Ameisensäure und Formaldehyd methyliert (Ausbeute 70–90%) und nach normaler Aufarbeitung durch Destillation und bzw. oder Umkristallisation eines Salzes aus Alkohol-Äther-Gemischen gereinigt.

Tabelle 3.

Verbindung	Base		analysiert wurde	Bruttoformel	berechnet%		gefunden%	
	Hg mm	Sdp.			C	H	C	H
IVa	—	— ^{a)}	Hydrochlorid	C ₂₀ H ₂₆ O ₂ NCl	69,05	7,53	69,26	7,81
IVb	0,1	165–170 ⁰	Base	C ₂₀ H ₂₅ O ₂ N ^{b)}	—	—	—	—
IVc	0,1	185–190 ⁰	Hydrochlorid	C ₂₁ H ₂₈ O ₂ NCl	66,74	7,47	66,53	7,42
IVd	—	—	Hydrochlorid	C ₁₉ H ₂₂ O ₂ NCl	68,77	6,68	68,53	6,69
IVe	0,15	128–130 ⁰	Oxalat	C ₁₇ H ₂₃ O ₅ N	63,53	7,21	63,56	7,48

^{a)} Smp. der Rohbase = 58–59⁰.

^{b)} N ber.: 4,50%; gef.: 4,47%.

C. Verbindungen vom Typus V: N-substituierte Isoindoline.

Die zur Herstellung der Verbindungen vom Typus V benötigte Hemipinsäure wurde einerseits hergestellt durch Abbau von Narcotin¹⁾²⁾³⁾ und andererseits aufgebaut aus o-Veratrumaldehyd über die o-Veratrumensäure und das Mekonin²⁾⁴⁾.

Die ebenfalls benötigte m-Hemipinsäure wurde aus Veratrumaldehyd auf analogem Weg über das m-Mekonin synthetisiert und andererseits durch Kondensation des gleichen Ausgangsmaterials mit Malonsäure über die entsprechende Zimtsäure, Dihydro-zimtsäure⁵⁾ und das α -Indanon erhalten.

Das Verkothen dieser beiden isomeren Phtalsäuren mit Acetylchlorid lieferte ihre Anhydride in quantitativer Ausbeute²⁾.

Die in Tab. 4 zusammengestellten Isoindoline wurden mit Ausnahme der Verbindung V_k nach folgender Methode dargestellt:

0,2 Mol des entsprechenden Phtalsäureanhydrids und 0,1 Mol des primärenamins wurden in 100 cm³ Essigsäure-äthylester 1 Std. am Rückfluss gekocht, hierauf zur Trockne verdampft und der Rückstand (das entsprechende Phtalsäuremonoamid) durch

¹⁾ R. Wegscheider, M. 3, 348 (1882).

²⁾ W. H. Perkin, F. W. Stoyale & G. A. Edwards, Soc. 1925, 195.

³⁾ W. M. Rodinow, S. J. Kanewskaja & G. W. Kupinskaja, B. 62, 2563 (1929).

⁴⁾ E. Späth, F. Kuffner & Th. Meinhard, B. 74, 1557 (1941).

⁵⁾ A. Dobrowsky, M. 82, 134 (1951).

Tabelle 4.

Verbindung	Base			analysiert wurde	Bruttoformel	berechnet %		gefunden %	
	Hg mm	Sdp.	Smp.			C	H	C	H
Va	—	—	—	Hydrochlorid	$C_{17}H_{18}O_2NCl$	67,21	5,97	67,39	5,79
Vb	0,1	172–175°	75–76°	Hydrochlorid	$C_{18}H_{22}O_2NCl$	67,59	6,93	67,57	7,02
Vc	—	—	60–61°	Hydrochlorid	$C_{19}H_{22}O_4NCl$	62,72	6,10	62,76	6,33
Vd	0,15	203–205°	—	Hydrochlorid	$C_{20}H_{26}O_4NCl^{1)}$	—	—	—	—
Ve	0,15	185–190°	—	Oxalat	$C_{22}H_{27}O_8N$	60,96	6,28	60,80	6,09
Vf	0,15	212–215°	—	Hydrochlorid	$C_{21}H_{28}O_5NCl^{2)}$	—	—	—	—
Vg	—	—	—	CH ₃ Br	$C_{22}H_{30}O_5NBr$	56,41	6,46	56,53	6,97
Vh	—	—	—	Hydrochlorid	$C_{19}H_{22}O_4NCl$	62,71	6,10	62,55	6,26
Vi	—	—	—	Hydrochlorid	$C_{21}H_{28}O_5NCl$	61,53	6,89	61,84	7,24
Vk	0,12	107–110°	—	Hydrochlorid	$C_{13}H_{18}ONCl$	65,12	7,57	64,79	7,61

1) N ber.: 3,69%; gef.: 3,90%.

2) Cl ber.: 8,65%; gef.: 8,71%

1-stündiges Erwärmen auf 200° unter einem Vakuum von 12 mm in das Imid übergeführt, welches sich durch direkte Destillation im Hochvakuum oder durch Umkristallisation reinigen liess. (Ausbeute 70–80% d. Th.)

0,05 Mol Imid wurde in die Hülse einer *Soxhlet*-Apparatur eingefüllt, in deren Kolben 0,10 Mol LiAlH_4 und 500 cm³ Äther vorgelegt waren. Durch 10–20stündige Extraktion mit Äther wurde das Amid vollständig in die LiAlH_4 -Lösung gebracht, in welcher die Reduktion zum Isoindolin¹⁾ stattfand (Ausbeute 60–80%). Nach einer anderen Ausführungsform dieser Reduktionsmethode liess man eine warme Lösung des Imids in Dioxan zur Ätherlösung des LiAlH_4 zutropfen (Ausbeute 20–80%). Zur Aufarbeitung wurde das gekühlte Reaktionsgemisch mit *Seignette*-Salz-Lösung und 10-n. Natronlauge versetzt, aus dem ätherischen Auszug das Reaktionsprodukt auf übliche Weise isoliert und entweder durch Destillation oder durch Umkristallisation der Base (aus Äther-Ligroin) oder des Hydrochlorids (aus Alkohol-Äther) gereinigt.

N-Tetrahydro-furfuryl-isoindolin (Vk): 18,5 g Phtalimid-kalium und 11,5 g Tetrahydro-furfurylchlorid wurden mit 80 cm³ Dimethylformamid unter Rühren 3 Std. am Rückfluss gekocht, dann durch Filtration von den anorganischen Anteilen abgetrennt und im Vakuum zur Trockne verdampft. Der Rückstand lieferte nach dem Umkristallisieren aus Essigester das N-Tetrahydro-furfuryl-phtalimid mit einem Smp. von 80–81° in 69-proz. Ausbeute. Dieses Imin wurde nach der oben beschriebenen *Soxhlet*-Methode mit LiAlH_4 in 43-proz. Ausbeute reduziert. Das Hydrochlorid wurde in Essigesterlösung hergestellt und aus Alkohol-Äther-Gemisch umkristallisiert.

Zusammenfassung.

Zur pharmakologischen Prüfung auf ihre antifibrillatorischen Eigenschaften wurde eine Reihe von neuen β -Phenyläthylamin-Derivaten hergestellt, wobei sich das N-[β -(3',4'-Methyendioxyphenyl)-äthyl]-N-tetrahydro-furfuryl-methylamin als besonders interessant erwies.

Forschungslaboratorien der *CIBA Aktiengesellschaft*, Basel
Pharmazeutische Abteilung.

198. Nachweis der intramolekularen Natur der *Baker-Venkataraman-Umlagerung*²⁾

von H. Schmid und K. Banholzer.

(13. VIII. 54.)

In den letzten Jahren hat die *Baker-Venkataraman-Umlagerung*³⁾⁴⁾ von 2-Acyloxy-acetophenon-Abkömmlingen (A) zu ω -Acyl-2-oxo-acetophenon-Derivaten (C) bzw. Flavonen und Chromonen (D) eine vielfache Anwendung gefunden. Diese wahrscheinlich irreversible, durch die verschiedensten, vom Triphenylmethylanion bis zum

¹⁾ A. Uffer & E. Schlittler, Helv. **31**, 1397 (1948).

²⁾ Versuche mit ¹⁴C: 6. Mitteilung.

³⁾ V. Baker, Soc. **1933**, 1381; **1934**, 1953.

⁴⁾ H. S. Mahal & K. Venkataraman, Current Science **2**, 214 (1933); Soc. **1934**, 1767.