

Umsetzung einiger Dialkylamin-Arzneistoffe mit 2,3-Dichlor-1,4-naphthochinon und Acetaldehyd

H.-J. KALLMAYER und B. THIERFELDER

Die Dialkylamin-Arzneistoffe Desipramin, Propranolol, Pindolol, Alprenolol und Metoprolol **4a–e** reagieren mit 2,3-Dichlor-1,4-naphthochinon (**2**) und Acetaldehyd zu roten 2-Dialkylamino-3-chlor-1,4-naphthochinonen **5a, b, d, e**, zu blauen 2-Dialkylamino-vinyl-3-chlor-1,4-naphthochinonen **1a–e** und zu blaugrünen 2-Dialkylamino-butadienyl-3-chlor-1,4-naphthochinonen **6b–e**, die säulenchromatografisch isoliert werden.

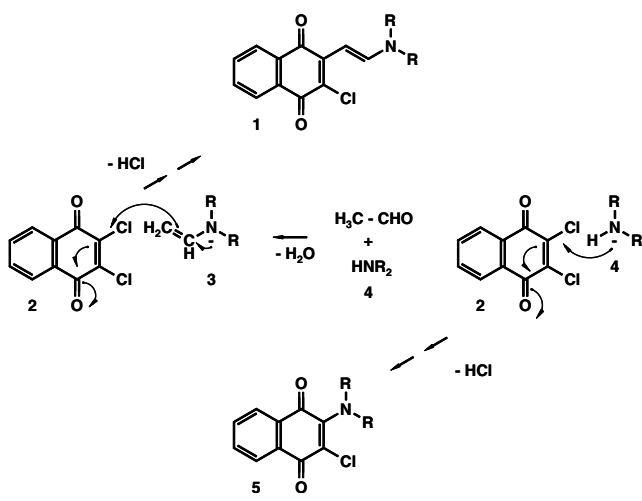
Reactions between dialkylamin drugs, 2,3-dichloro-1,4-naphthoquinone and acetaldehyde

Dialkylamine drugs desipramine, propranolol, pindolol, alprenolol and metoprolol **4a–e** react with 2,3-dichloro-1,4-naphthoquinone (**2**) and acetaldehyde to give red coloured 2-dialkylamino-3-chloro-1,4-naphthoquinones **5a, b, d, e**, blue coloured 2-dialkylamino-vinyl-3-chloro-1,4-naphthoquinones **1a–e** and bluish green coloured 2-dialkylamino-butadienyl-3-chloro-1,4-naphthoquinones **6b–e**. The colour products are isolated by column chromatography.

1. Einleitung

Die direkte Umsetzung von Dialkylaminen **4** mit 2,3-Dichlor-1,4-naphthochinon (**2**) ist seit langem bekannt und führt zu roten bis violetten 2-Dialkylamino-3-chlor-1,4-naphthochinonen **5** [1]. In die pharmazeutische Analytik der Dialkylamine, auch des Europäischen Arzneibuches, hat diese Farbreaktion keinen Eingang gefunden [2, 3], obwohl beispielsweise die Psychopharmaka Desipramin, Nor-, Protriptylin, Maprotilin und Benzocetamin als sekundäre Amine mit 2,3-Dichlor-1,4-naphthochinon (**2**) zu roten 2-Dialkylamino-3-chlor-1,4-naphthochinonen **5** reagieren, die isoliert und identifiziert sind [4]. Der Vorzug des 2,3-Dichlor-1,4-naphthochinons (**2**) zur Umsetzung mit Dialkylaminen **4** gegenüber dem vom Europäischen Arzneibuch zur Identifizierung von Desipramin und Nortriptylin eingesetzten 1,4-Benzochinon als Chinhydron ist dokumentiert. 2,3-Dichlor-1,4-naphthochinon (**2**) reagiert mit sekundären Aminen nur zu farbigen 2-Amino-3-chlor-1,4-naphthochinonen, während aus 1,4-Benzochinon rote 2-Amino-1,4-benzochinone und viel gelbbraune, farblich wenig brauchbare 2,5-Bisamino-1,4-benzochinone entstehen [5].

Schema 1



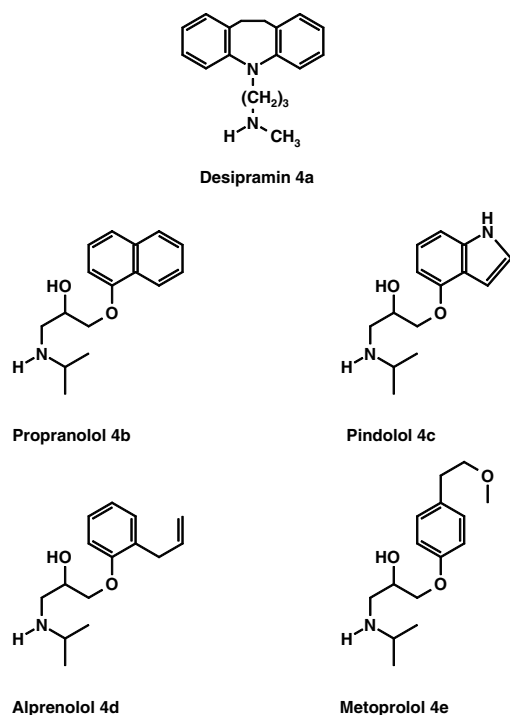
Die indirekte Umsetzung von Dialkylaminen **4** mit 2,3-Dichlor-1,4-naphthochinon (**2**) in Gegenwart von Acetaldehyd ist ebenfalls literaturbekannt [6]. Die Dialkylamine **4** kondensieren zunächst mit Acetaldehyd zu den entsprechenden Dialkylvinylaminen **3**, die dann ihrerseits vinylog mit 2,3-Dichlor-1,4-naphthochinon (**2**) zu den blauen 2-Dialkylaminovinyl-3-chlor-1,4-naphthochinonen **1** reagieren.

Die letztgenannte Farbreaktion mit Acetaldehyd wird zur kolorimetrischen Bestimmung einiger β -Adrenorezeptoren-Blocker eingesetzt, die Dialkylamine **4** sind, wobei als Farbprodukte lediglich 2-Dialkylaminovinyl-3-chlor-1,4-naphthochinone **1** vermutet werden [7]. Die vorliegende Mitteilung berichtet von der dünnschichtchromatografischen Untersuchung dieser Farbreaktionen und der säulenchromatografischen Isolierung und Identifizierung der entstehenden Farbprodukte.

2. Untersuchungen, Ergebnisse und Diskussion

Zur Umsetzung mit 2,3-Dichlor-1,4-naphthochinon (**2**) wurden die im Europäischen Arzneibuch offizinellen und in Schema 2 formulierten Arzneistoffe Desipramin (**4a**), Propranolol (**4b**), Pindolol (**4c**), Alprenolol (**4d**) und Metoprolol (**4e**) ausgewählt.

Die Arzneistoffe liegen üblicherweise als Salze vor und werden erst nach Deprotonierung als freie, nukleophile Basen mit dem elektrophilen 2,3-Dichlor-1,4-naphthochinon (**2**) umgesetzt. Die Dünnschichtchromatogramme der verschiedenen Reaktionsansätze zeigen jeweils drei farbige Produkte, rote 2-Dialkylamino-3-chlor-1,4-naphthochinone **5** mit größtem R_f -Wert, blaue 2-Dialkylamino-vinyl-3-chlor-1,4-naphthochinone **1** mit mittlerem R_f -Wert und blaugüne 2-Dialkylamino-butadienyl-3-chlor-1,4-naphthochinone **6** mit kleinstem R_f -Wert. In dieser Reihenfolge werden die Farbprodukte auch säulenchromatografisch isoliert und an Hand ihrer spektralen Daten identifiziert. Die Isolierung der 2-Amino-3-chlor-1,4-naphthochinone **1** und **6** ist erschwert durch deren sehr ähnliche R_f -Werte, so dass sich deren Zonen auf der Säule überschneiden und die Ausbeuten durch eine relativ große Mischfraktion aus **1** und **6** verringert werden. Bei der Benennung von **1**, **5** und **6** werden deren Aminsubstituenten wegen der besse-



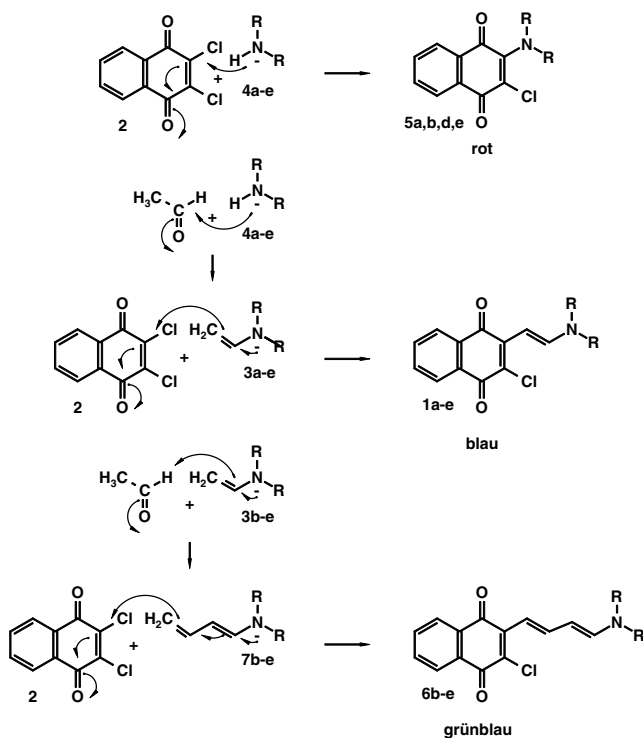
ren Übersicht und Einheitlichkeit stets in Position 2 platziert.

Die roten 2-Dialkylamino-3-chlor-1,4-naphthochinone **5** werden in Ausbeuten unter fünf Prozent erhalten und sind eigentlich als Nebenprodukte zu betrachten, weil die Amine **4** nicht zuerst mit der Carbonylfunktion des Acetaldehyds zum Enamin **3** kondensieren, sondern mit der vinylogenen Carbonylfunktion des 2,3-Dichlor-naphthochinons (**2**) reagieren. So sind die Ausbeuten an **5** wesentlich größer, wenn die Amine **4** nur mit **2** umgesetzt werden. In den Massenspektren werden **5a**, **b**, **d** und **e** durch Molpeaks charakterisiert, die ¹H-NMR-Spektren setzen sich, abgesehen vom NH-Signal, additiv aus den Spektren von **2** und **4a**, **b**, **d** und **e** zusammen. Es fällt auf, dass Pindolol **4c** in keinem Fall mit 2,3-Dichlor-1,4-naphthochinon (**2**) zu **5c** reagiert. Möglicherweise ist dies auf eine Wasserstoffbrücke zwischen Dialkylamin- und Indol-NH-Funktion zurückzuführen, denn das sonst gleich gebaute Propranolol **4b** reagiert mit **2** zu **5b**. Das Desipramin-Derivat **5a** ist bereits beschrieben [5].

Die blauen 2-Dialkylaminovinyl-3-chlor-1,4-naphthochinone **1** entstehen, wie eigentlich vorge-sehen, durch Kondensation der Dialkylamine **4** mit Acetaldehyd zu Dialkylvinyl-aminen **3**, die dann vinylog mit **2** reagieren. Die Einführung der Vinylfunktion mindert die strukturelle Stabilität von **1a-e** deutlich, denn nur **1a** und **c** zeigen in ihren Massenspektren unter vergleichbaren Bedingungen Molpeaks, die um die Vinyleinheit 26 höher liegen als die von **5a** und **c**. Die ¹H-NMR-Spektren haben daher besondere Bedeutung für die Strukturbestimmung von **1a-e**. Diese werden jeweils durch zwei Dubletts der Vinylfunktion zwischen δ 5.40 und 5.80 sowie zwischen 8.30 und 8.70 charakterisiert, die in den Spektren von **5a-e** fehlen. Die Kopplungskonstanten der Dubletts von 13 Hz belegen die E-Konfiguration an der Vinylfunktion.

Wir gehen davon aus, dass die Dialkyl-vinyl-amine **3**, wie in Schema 2 formuliert, auch vinylog mit Acetaldehyd reagieren zu den Dialkyl-butadienyl-aminen **7**, die dann, entsprechend den Enaminen **3**, mit 2,3-Dichlor-1,4-naphthochinon (**2**) zu den blaugrünen 2-Dialkyl-amino-butadienyl-3-chlor-1,4-naphthochinonen **6** reagieren. Es ist allerdings

Schema 2

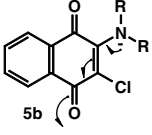
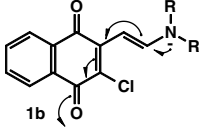
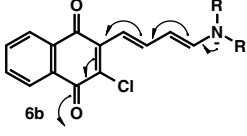


fraglich, ob das Desipramin-Derivat **3a** mit Acetaldehyd zu **7a** reagiert, denn dieses sollte mit **2** zum 2-Amino-butadienyl-3-chlor-1,4-naphthochinon **6a** reagieren, wofür es keine Hinweise gibt. Möglicherweise reagiert **4a** als *N*-Methylamin leichter und schneller mit **2**, als die *N*-Isopropylamine **4b-e**. Die zweite Vinylfunktion erhöht das jeweilige Molekulargewicht um 26, was jedoch nur im Massenspektrum von **6b** belegt wird, weil **6c-e** zu labil sind und keine Molpeaks zeigen. Für die Strukturbestimmung sind deshalb die ¹H-NMR-Spektren wieder von Bedeutung. Sie zeigen für die vier Vinylprotonen jeweils ein Triplet bei δ 5.60, zwei Dubletts bei δ 6.40 und 7.00 sowie ein Multiplett bei δ 8.15, deren Kopplungskonstanten wieder um 13 Hz liegen und die E-Konfiguration der Vinylfunktionen belegen.

Wie erwähnt, haben die 2-Dialkylamino-3-chlor-1,4-naphthochinone **5** eine rote, die 2-Dialkyl-amino-vinyl-3-chlor-1,4-naphthochinone **1** eine blaue und die 2-Dialkylaminobutadienyl-3-chlor-1,4-naphthochinone **6** eine blaugrüne Farbe. Die in der Tabelle zusammengestellten Propranolol-Derivate **5b**, **1b** und **6b** zeigen, dass die Einführung einer Vinylfunktion eine bathochrome Verschiebung des längstwelligen und farbgebenden Absorptionsmaximums von 70 nm pro Vinyleinheit bewirkt. Die bathochromen Effekte der übrigen Aminochinone **5**, **1** und **6** liegen nicht so nahe beieinander und variieren zwischen 55 nm bei **1c-6c** und 78 nm bei **5e-1e**.

Die Chromophore **5b**, **1b** und **6b** sind Donator-Akzeptor-Systeme komplexer Art [8], bei denen jeweils derselbe Chlor-1,4-naphthochinon-Akzeptor mit demselben Dialkylamin-Donator verbunden ist. Da die Akzeptoren zumindest formal die gleiche Kapazität haben und da sich auch die Donatoren nicht in ihrer Kapazität unterscheiden, können sie alleine nicht die Farbwechsel von Rot nach Blau und von Blau nach Blaugrün erklären. **5b**, **1b** und **6b** unterscheiden sich nur in der jeweiligen Verknüpfung von Donator und Akzeptor. Diese sind bei **5b** direkt, bei **1b** über eine Vinylbrücke und bei **6b** über eine Divinyl-

Tabelle:

Verbindung	Farbe, Absorptionsmaximum
 5b	Rot Abs. Max. 497 nm (2,69) Δ 71 nm
 1b	blau Abs. Max. 568 nm (3,65) Δ 70 nm
 6b	blaugrün Abs. Max. 638 nm (4,03)

brücke verbunden. Die Donator-Akzeptor-Wechselwirkung ist bei **5b** für das Enaminon-Strukturelement mesomer formuliert, bei **1b** für das Dienaminon- und bei **6b** für das Trienaminon-Strukturelement. Die zunehmende Ausdehnung dieses Strukturelementes führt nicht nur zur Stabilisierung des Grundzustandes, sondern auch zu der des angeregten Zustandes, wobei die letztgenannte die erstgenannte übertrifft [9]. In der Reihenfolge **5b**, **1b** und **6b** nimmt also ΔE Grundzustand/angeregter Zustand ab und die entsprechende Wellenlänge λ des absorbierten Lichtes nach $\Delta E = h \cdot c/\lambda$ zu. **5b** absorbiert grünblaues Licht, dessen Komplementärfarbe Rot beobachtet wird, **1b** absorbiert oranges Licht, dessen Komplementärfarbe Blau beobachtet wird und **6b** absorbiert rotes Licht, dessen Komplementärfarbe Blaugrün beobachtet wird.

3. Experimenteller Teil

3.1. Allgemeine Angaben und Geräte

Schmelzpunkte (unkorrigiert): Kofler-Heiztischmikroskop Thermopan, Reichert, Wien. IR-Spektren: IR-Spektralphotometer 398 Perkin-Elmer. $^1\text{H-NMR}$ -Spektren: AM 400 PFT-NMR-Spektrometer mit Aspect 300 Prozeßrechner, Bruker (400 MHz), TMS-Standard. Massenspektren: MAT 311, Finnigan. Elektronenspektren: Lambda-5 UV/Vis-Spektrophotometer, Perkin-Elmer. DC: Fertigplatten Kieselgel 60 F₂₅₄, 20 × 20, Schichtdicke 0,2 mm, Macherey-Nagel. Sc: Kieselgel 60 (0,063–0,200), Macherey-Nagel.

3.2. Umsetzen der Arzneistoffe 4a–e mit 2,3-Dichlor-1,4-naphthochinon (2) und Acetaldehyd

Die Lösung von 4 mol Arzneistoffsalz **4a–e** in 50 ml Wasser wird mit 3 ml 2 molarer, wässriger Natronlauge versetzt. Die ausgefallene, weiße Arzneistoffbase wird in zweimal 50 ml Dichlormethan aufgenommen, mit Wasser neutral gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und nach Zugabe von 2 mol 2,3-Dichlor-1,4-naphthochinon (**2**) und 2 mol Acetaldehyd vor Licht geschützt vier Stunden unter Rückfluss gerührt, wobei die Farbe von gelb nach violett wechselt. Nach Evakuierung im Vakuum wird der Rückstand mit dem jeweils angegebenen Fließmittel säulenchromatografisch aufgearbeitet.

3.3. 2-Dialkylamino-3-chlor-1,4-naphthochinone 5

3.3.1. 2-[N-Methyl-3-(10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,f]azepin-5-yl)propylamino]-3-chlor-1,4-naphthochinon (**5a**) [4]

3.3.2. 2-[(2-Hydroxy-3-naphthalin-1-yloxypropyl)isopropylamino]-3-chlor-1,4-naphthochinon (**5b**)

Ausbeute: 48 mg (4,8% d. Th.) rote Kristalle vom Schmp. 69 °C nach sc Isolierung mit Cyclohexan/Diethylether (1 + 3). DC (Cyclohexan/Diethylether (1 + 3)): $R_f = 0,53$. MS (E. I.) m/z (rel. Int.): 451 (M^+ ,

^{37}Cl , 2), 449 (M^+ , ^{35}Cl , 2), 433 (3), 400 (7), 374 (5), 298 (8), 249 (51), 234 (53), 200 (49), 172 (35), 144 (100). IR (KBr, cm^{-1}): 3310, 3050, 2960, 2930, 2850, 1675, 1620, 1605, 1580, 1550, 1480, 1460. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ , ppm): 1,37 (d, $^3J = 6,6$ Hz, 6H, $\text{N-CH}(\text{CH}_3)_2$); 3,65–3,82 (m, 3H, $\text{N-CH}_2\text{-CHOH-CH}_2\text{-O-}$, $\text{N-CH}(\text{CH}_3)_2$); 4,01–4,03 (m, 1H, $\text{N-CH}_2\text{-CHOH-CH}_2\text{-O-}$); 4,06–4,18 (m, 2H, $\text{N-CH}_2\text{-CHOH-CH}_2\text{-O-}$); 6,69 (d, 1H, arom.); 7,27–7,30 (m, 1H, arom.); 7,41–7,45 (m, 3H, arom.); 7,50–7,54 (m, 2H, 6, 7-H); 7,67–7,70 (m, 1H, arom.); 7,79 (d, $^3J = 7,5$ Hz, 1H, 5 oder 8-H); 7,95 (d, $^3J = 7,5$ Hz, 1H, 5 oder 8-H); 8,11–8,13 (m, 1H, arom.). UV/Vis (CH_2Cl_2 , nm): λ_{max} ($\log \epsilon$) = 241 (4,17), 362 (3,90), 497 (2,69). $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{ClNO}_4$ (449,5)

3.3.3. 2-[(1-(2-Allylphenoxy)-2-hydroxypropyl)isopropylamino]-3-chlor-1,4-naphthochinon (**5d**)

Ausbeute: 43 mg (4,4% d. Th.) rote Kristalle vom Schmp. 45 °C nach sc Isolierung mit Cyclohexan/Diethylether (1 + 3). DC (Cyclohexan/Diethylether (1 + 3)): $R_f = 0,59$. MS (E. I.) m/z (rel. Int.): 441 (M^+ , ^{37}Cl , 3), 439 (M^+ , ^{35}Cl , 6), 404 (5), 338 (4), 300 (18), 249 (15), 162 (34), 134 (54), 115 (13), 91 (36), 72 (100). IR (KBr, cm^{-1}): 3350, 3075, 2975, 2925, 1675, 1640, 1625, 1605, 1545, 1495, 1455. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ , ppm): 1,34 (d, $^3J = 6,6$ Hz, 6H, $\text{N-CH}(\text{CH}_3)_2$); 3,41–3,43 (m, 2H, $\text{Ar-CH}_2\text{-CH=CH}_2$); 3,87–3,91 (m, 2H, $\text{N-CH}_2\text{-CHOH-CH}_2\text{-O-}$); 3,94–3,96 (m, 3H, $\text{N-CH}_2\text{-CHOH-CH}_2\text{-O-}$, $\text{N-CH}(\text{CH}_3)_2$); 4,22–4,24 (m, 1H, $\text{N-CH}_2\text{-CHOH-CH}_2\text{-O-}$); 5,00–5,02 (m, 2H, $\text{Ar-CH}_2\text{-CH=CH}_2$); 5,89–6,03 (m, 1H, $\text{Ar-CH}_2\text{-CH=CH}_2$); 6,93–6,98 (m, 2H, arom.); 7,13–7,18 (m, 2H, arom.); 7,66–7,69 (m, 2H, 6, 7-H); 7,98–8,00 (m, 1H, 5 oder 8-H); 8,07–8,09 (m, 1H, 5 oder 8-H). UV/Vis (CH_2Cl_2 , nm): λ_{max} ($\log \epsilon$) = 248 (4,20), 363 (3,98), 496 (2,58). $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{ClNO}_4$ (439,4)

3.3.4. 2-[(2-Hydroxy-3-(4-(2-methoxyethyl)phenoxy)propyl)isopropylamino]-3-chlor-1,4-naphthochinon (**5e**)

Ausbeute: 43 mg (4,3% d. Th.) rotes Harz nach sc Isolierung mit Diethylether. DC (Diethylether): $R_f = 0,72$. MS (E. I.) m/z (rel. Int.): 459 (M^+ , ^{37}Cl , 2), 457 (M^+ , ^{35}Cl , 3), 279 (3), 249 (14), 226 (82), 191 (100), 163 (71), 107 (67), 76 (46), 43 (95). IR (KBr, cm^{-1}): 3340, 2980, 2940, 2870, 1740, 1680, 1605, 1590, 1545, 1515, 1460. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ , ppm): 1,38 (d, $^3J = 6,6$ Hz, 3H, $\text{N-CH}(\text{CH}_3)_2$); 1,40 (d, $^3J = 6,6$ Hz, 3H, $\text{N-CH}(\text{CH}_3)_2$); 2,84 (t, $^3J = 7,1$ Hz, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CH}_3$); 3,34 (s, 3H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CH}_3$); 3,57 (t, $^3J = 7,1$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CH}_3$); 3,88–3,93 (m, 2H, $\text{N-CH}_2\text{-CHOH-CH}_2\text{-O-}$); 4,16–4,18 (m, 1H, $\text{N-CH}(\text{CH}_3)_2$); 4,24–4,28 (m, 2H, $\text{N-CH}_2\text{-CHOH-CH}_2\text{-O-}$); 4,99–5,05 (m, 1H, $\text{N-CH}_2\text{-CHOH-CH}_2\text{-O-}$); 6,90 (d, $^3J = 8,85$ Hz, 2H, arom.); 7,16 ((d, $^3J = 8,40$ Hz, 2H, arom.); 7,64–7,68 (m, 2H, 6, 7-H); 7,96–7,98 (m, 1H, 5 oder 8-H); 8,00–8,02 (m, 1H, 5 oder 8-H). UV/Vis (CH_2Cl_2 , nm): λ_{max} ($\log \epsilon$) = 247 (4,14), 360 (4,04), 498 (2,62). $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{ClNO}_5$ (457,5)

3.4. 2-Dialkylaminovinyl-3-chlor-1,4-naphthochinone 1

3.4.1. 2-(2-[3-(10,11-Dihydro-5H-dibenzo[b,f]azepin-5-yl)propyl]-methylaminovinyl)-3-chlor-1,4-naphthochinon (**1a**)

Ausbeute: 170 mg (16% d. Th.) blaue Kristalle vom Schmp. 56 °C nach sc Isolierung mit Cyclohexan/Diethylether (1 + 1). DC (Cyclohexan/Diethylether (1 + 1)): $R_f = 0,47$. MS (E. I.) m/z (rel. Int.): 484 (M^+ , ^{37}Cl , 1), 482 (M^+ , ^{35}Cl , 2), 294 (7), 266 (100), 235 (31), 208 (27), 195 (91), 180 (21), 167 (6), 72 (6). IR (KBr, cm^{-1}): 3060, 2960, 2920, 1665, 1595, 1580, 1520, 1485, 1410. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ , ppm): 1,36 (d, $^3J = 6,2$ Hz, 3H, $\text{N-CH}(\text{CH}_3)_2$); 1,38 (d, $^3J = 6,2$ Hz, 3H, $\text{N-CH}(\text{CH}_3)_2$); 3,38–3,42 (m, 3H, $\text{N-CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{N-CH}_2\text{-CHOH-CH}_2\text{-O-}$); 3,45 (d, $^3J = 6,2$ Hz, 2H, $\text{Aryl-CH}_2\text{-CH=CH}_2$); 3,98–4,03 (m, 2H, $\text{N-CH}_2\text{-CHOH-CH}_2\text{-O-}$); 4,09–4,13 (m, 1H, $\text{N-CH}_2\text{-CHOH-CH}_2\text{-O-}$); 4,99–5,03 (m, 2H, $\text{Aryl-CH}_2\text{-CH=CH}_2$); 5,74 (d, $^3J = 13,3$ Hz, 1H, CH=CH-N); 5,92–6,00 (m, 1H, $\text{Aryl-CH}_2\text{-CH=CH}_2$); 6,93–6,97 (m, 2H, arom.); 7,12–7,20 (m, 2H, arom.); 7,61–7,68 (m, 2H, 6, 7-H); 7,99 (dd, $^3J = 7,5$ Hz, 1H, 5 oder 8-H); 8,10 (dd, $^3J = 7,5$ Hz, 1H, 5 oder 8-H); 8,61 (d, $^3J = 12,8$ Hz, 1H, CH=CH-N). UV/Vis (CH_2Cl_2 , nm): λ_{max} ($\log \epsilon$) = 248 (4,38), 277 (4,16), 323 (4,09), 567 (3,56). $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{ClNO}_4$ (484,5)

3.4.2. 2-[(2-Hydroxy-3-naphthalin-1-yloxypropyl)isopropylaminovinyl]-3-chlor-1,4-naphthochinon (**1b**)

Ausbeute: 80 mg (7,6% d. Th.) blaue Kristalle vom Schmp. 78 °C nach sc Isolierung mit Cyclohexan/Diethylether (1 + 3). DC (Cyclohexan/Diethylether (1 + 3)): $R_f = 0,39$. MS (E. I.) m/z (rel. Int.): 374 (5), 342 (4), 305 (17), 259 (6), 218 (4), 183 (9), 162 (100), 144 (71), 120 (44), 115 (49), 100 (20), 84 (25), 72 (47). IR (KBr, cm^{-1}): 3425, 2980, 2925, 1670, 1595, 1580, 1575, 1515, 1405. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ , ppm): 1,38 (d, $^3J = 6,6$ Hz, 3H, $\text{N-CH}(\text{CH}_3)_2$); 1,40 (d, $^3J = 6,6$ Hz, 3H, $\text{N-CH}(\text{CH}_3)_2$); 3,57–3,62

(m, 1H, N-CH(CH₃)₂); 3,78–3,82 (m, 2H, N-CH₂-CHOH-CH₂-O); 4,20–4,30 (m, 3H, N-CH₂-CHOH-CH₂-O); 5,74 (d, ³J = 12,8 Hz, 1H, CH=CH-N); 6,85 (d, ³J = 7,1 Hz, 1H, arom.;); 7,38 (d, ³J = 8,0 Hz, 1H, arom.;); 7,50–7,53 (m, 3H, arom.;); 7,61–7,69 (m, 2H, 6, 7-H); 7,81–7,83 (m, 1H, arom.;); 7,98 (d, ³J = 7,1 Hz, 1H, 5 oder 8-H); 8,10 (dd, ³J = 7,5 Hz, 1H, 5 oder 8-H); 8,26–8,28 (m, 1H, arom.;); 8,64 (d, ³J = 13,2 Hz, 1H, CH=CH-N). UV/Vis (CH₂Cl₂, nm): λ_{max} (log ε) = 240 (4,45), 281 (4,16), 320 (4,15), 568 (3,66). C₂₈H₂₆ClNO₄ (475,5)

3.4.3. 2-[2-(2-Hydroxy-3-indol-4-yloxypropyl)isopropylaminovinyl]-3-chlor-1,4-naphthochinon (1c)

Ausbeute: 84 mg (8,4% d. Th.) blaue Kristalle vom Schmp. 85 °C nach sc Isolierung mit Cyclohexan/Diethylether (1 + 3). DC (Cyclohexan/Diethylether (1 + 3)): R_f = 0,42. MS (E. I.) m/z (rel. Int.): 438 (1), 410 (1), 295 (24), 275 (9), 249 (8), 229 (6), 206 (6), 171 (11), 162 (100), 144 (12), 133 (15), 120 (13), 104 (13), 76 (6). IR (KBr, cm⁻¹): 3400, 2960, 2925, 1665, 1595, 1570, 1510, 1460, 1440. ¹H-NMR (CDCl₃, δ, ppm): 1,31 (d, ³J = 6,6 Hz, 6H, N-CH(CH₃)₂); 3,39–3,44 (m, 1H, N-CH(CH₃)₂); 3,62–3,67 (m, 2H, N-CH₂-CHOH-CH₂-O); 4,12–4,23 (m, 2H, N-CH₂-CHOH-CH₂-O); 4,32–4,36 (m, 1H, N-CH₂-CHOH-CH₂-O); 5,66 (t, ³J = 12,0 Hz, 1H, CH=CH-CH=CH-N); 6,39 (d, 1H, CH=CH-CH=CH-N); 6,54 (dd, ³J = 7,1 Hz, 1H, arom.;); 6,69–6,71 (m, 1H, arom.;); 7,02 (d, ³J = 12,3 Hz, 1H, CH=CH-CH=CH-N); 7,09–7,12 (m, 2H, arom.;); 7,18–7,20 (m, 1H, arom.;); 7,61–7,69 (m, 2H, 6, 7-H); 8,03 (dd, ³J = 7,5 Hz, 1H, 5 oder 8-H); 8,10 (dd, ³J = 7,1 Hz, 1H, 5 oder 8-H); 8,10–8,15 (m, 1H, CH=CH-CH=CH-N). UV/Vis (CH₂Cl₂, nm): λ_{max} (log ε) = 254 (4,38), 325 (4,14), 586 (3,77). C₂₆H₂₅ClN₂O₄ (466,5)

3.4.4. 2-(2-[1-(2-Allylphenoxy)-2-hydroxypropyl]isopropylaminovinyl)-3-chlor-1,4-naphthochinon (1d)

Ausbeute: 84 mg (8,0% d. Th.) blaue Kristalle vom Schmp. 64 °C nach sc Isolierung mit Cyclohexan/Diethylether (1 + 3). DC (Cyclohexan/Diethylether (1 + 3)): R_f = 0,50. MS (E. I.) m/z (rel. Int.): 367 (6), 296 (36), 278 (6), 250 (100), 234 (5), 205 (9), 172 (10), 162 (75), 144 (18), 134 (21), 91 (11). IR (KBr, cm⁻¹): 3400, 2970, 2930, 1680, 1665, 1595, 1585, 1510, 1490. ¹H-NMR (CDCl₃, δ, ppm): 1,36 (d, ³J = 6,2 Hz, 3H, N-CH(CH₃)₂); 1,38 (d, ³J = 6,2 Hz, 3H, N-CH(CH₃)₂); 3,38–3,42 (m, 3H, N-CH(CH₃)₂); 3,45 (d, ³J = 6,2 Hz, 2H, Aryl-CH₂-CH=CH₂); 3,98–4,03 (m, 2H, N-CH₂-CHOH-CH₂-O); 4,09–4,13 (m, 1H, N-CH₂-CHOH-CH₂-O); 4,99–5,03 (m, 2H, Aryl-CH₂-CH=CH₂); 5,74 (d, ³J = 13,3 Hz, 1H, CH=CH-N); 5,92–6,00 (m, 1H, Aryl-CH₂-CH=CH₂); 6,93–6,97 (m, 2H, arom.;); 7,12–7,20 (m, 2H, arom.;); 7,61–7,68 (m, 2H, 6, 7-H); 7,99 (dd, ³J = 7,5 Hz, 1H, 5 oder 8-H); 8,10 (dd, ³J = 7,5 Hz, 1H, 5 oder 8-H); 8,61 (d, ³J = 12,8 Hz, 1H, CH=CH-N). UV/Vis (CH₂Cl₂, nm): λ_{max} (log ε) = 248 (4,38), 277 (4,16), 323 (4,09), 567 (3,56). C₂₇H₂₈ClNO₄ (467,5)

3.4.5. 2-(2-[2-Hydroxy-3-(4-(2-methoxyethyl)phenoxy)propyl]isopropylaminovinyl)-chlor-1,4-naphthochinon (1e)

Ausbeute: 72 mg (6,8% d. Th.) blaue Kristalle vom Schmp. 49 °C nach sc Isolierung mit Diethylether. DC (Diethylether): R_f = 0,56. MS (E. I.) m/z (rel. Int.): 457 (16), 439 (6), 411 (4), 393 (9), 367 (8), 314 (19), 296 (26), 268 (100), 189 (5), 162 (63), 144 (55), 126 (18), 72 (5). IR (KBr, cm⁻¹): 3375, 2980, 2940, 2875, 1665, 1615, 1595, 1580, 1575, 1515, 1460, 1430. ¹H-NMR (CDCl₃, δ, ppm): 1,36 (d, ³J = 6,2 Hz, 6H, N-CH(CH₃)₂); 2,82 (t, ³J = 7,1 Hz, 2H, CH₂-CH₂-O-CH₃); 3,34 (s, 3H, CH₂-CH₂-O-CH₃); 3,56 (t, ³J = 7,1 Hz, 2H, CH₂-CH₂-O-CH₃); 3,92–4,07 (m, 5H, N-CH(CH₃)₂, N-CH₂-CHOH-CH₂-O); 4,35–4,37 (m, 1H, N-CH₂-CHOH-CH₂-O); 5,76 (d, ³J = 13,3 Hz, 1H, CH=CH-N); 6,87 (d, ³J = 8,8 Hz, 2H, arom.;); 7,14 (d, ³J = 8,4 Hz, 2H, arom.;); 7,59–7,67 (m, 2H, 6, 7-H); 7,97 (d, ³J = 7,5 Hz, 1H, 5 oder 8-H); 8,09 (d, ³J = 7,5 Hz, 1H, 5 oder 8-H); 8,60 (d, ³J = 12,8 Hz, 1H, CH=CH-N). UV/Vis (CH₂Cl₂, nm): λ_{max} (log ε) = 249 (4,23), 276 (4,09), 323 (4,07), 576 (3,64). C₂₇H₃₀ClNO₅ (485,5)

3.5. 2-Dialkylaminobuta-1,3-dienyl-3-chlor-1,4-naphthochinone 6

3.5.1. 2-[4-(2-Hydroxy-3-naphthalin-1-yloxypropyl)isopropylaminobuta-1,3-dienyl]-3-chlor-1,4-naphthochinon (6b)

Ausbeute: 75 mg (6,9% d. Th.) blaugrüne Kristalle vom Schmp. 84 °C nach sc Isolierung mit Cyclohexan/Diethylether (1 + 3). DC (Cyclohexan/Diethylether (1 + 3)): R_f = 0,33. MS (E. I.) m/z (rel. Int.): 501 (M⁺, ³⁵Cl, (1)), 466 (1), 414 (1), 374 (2), 288 (2), 260 (100), 259 (22), 215 (12), 162 (7), 144 (16), 115 (20), 72 (68). IR (KBr, cm⁻¹): 3380, 3055, 2970, 2935, 1665, 1605, 1595, 1580, 1555, 1490. ¹H-NMR (CDCl₃, δ,

ppm): 1,30 (d, ³J = 6,6 Hz, 3H, N-CH(CH₃)₂); 1,32 (d, ³J = 6,6 Hz, 3H, N-CH(CH₃)₂); 3,23–3,27 (m, 1H, N-CH(CH₃)₂); 3,64–3,68 (m, 2H, N-CH₂-CHOH-CH₂-O); 4,11–4,15 (m, 1H, N-CH₂-CHOH-CH₂-O); 4,20–4,26 (m, 2H, N-CH₂-CHOH-CH₂-O); 5,66 (t, ³J = 12,8 Hz, 1H, CH=CH-CH=CH-N); 6,40 (d, ³J = 14,6 Hz, 1H, CH=CH-CH=CH-N); 6,84 (d, ³J = 7,1 Hz, 1H, arom.;); 7,02 (d, ³J = 12,8 Hz, 1H, CH=CH-CH=CH-N); 7,32 (d, 1H, arom.;); 7,46–7,53 (m, 3H, arom.;); 7,75–7,79 (m, 2H, 6, 7-H); 7,82–7,84 (m, 1H, arom.;); 8,02–8,04 (m, 1H, 5 oder 8-H); 8,09–8,11 (m, 1H, 5 oder 8-H); 8,22–8,24 (m, 1H, arom.;); 8,27–8,29 (m, 1H, CH=CH-CH=CH-N). UV/Vis (CH₂Cl₂, nm): λ_{max} (log ε) = 278 (4,09), 364 (4,12), 638 (4,03). C₃₀H₂₈ClNO₄ (503,5)

3.5.2. 2-[4-(2-Hydroxy-3-indol-4-yloxypropyl)isopropylaminobuta-1,3-dienyl]-3-chlor-1,4-naphthochinon (6c)

Ausbeute: 76 mg (7,2% d. Th.) blaugrüne Kristalle vom Schmp. 94 °C nach sc Isolierung mit Cyclohexan/Diethylether (1 + 3). DC (Cyclohexan/Diethylether (1 + 3)): R_f = 0,38. MS (E. I.) m/z (rel. Int.): 405 (9), 389 (5), 350 (6), 336 (6), 308 (7), 277 (9), 249 (100), 231 (19), 213 (7), 189 (2). IR (KBr, cm⁻¹): 3400, 2960, 2925, 1665, 1610, 1590, 1555, 1490, 1470. ¹H-NMR (CDCl₃, δ, ppm): 1,31 (d, ³J = 6,6 Hz, 6H, N-CH(CH₃)₂); 3,39–3,44 (m, 1H, N-CH(CH₃)₂); 3,62–3,67 (m, 2H, N-CH₂-CHOH-CH₂-O); 4,12–4,23 (m, 2H, N-CH₂-CHOH-CH₂-O); 4,32–4,36 (m, 1H, N-CH₂-CHOH-CH₂-O); 5,66 (t, ³J = 12,0 Hz, 1H, CH=CH-CH=CH-N); 6,39 (d, 1H, CH=CH-CH=CH-N); 6,54 (dd, ³J = 7,1 Hz, 1H, arom.;); 6,69–6,71 (m, 1H, arom.;); 7,02 (d, ³J = 12,3 Hz, 1H, CH=CH-CH=CH-N); 7,09–7,12 (m, 2H, arom.;); 7,18–7,20 (m, 1H, arom.;); 7,61–7,69 (m, 2H, 6, 7-H); 8,03 (dd, ³J = 7,5 Hz, 5 oder 8-H); 8,10 (dd, ³J = 7,1 Hz, 5 oder 8-H); 8,10–8,15 (m, 1H, CH=CH-CH=CH-N). UV/Vis (CH₂Cl₂, nm): λ_{max} (log ε) = 253 (4,31), 288 (4,05), 366 C₂₈H₂₇ClN₂O₄ (492,5)

3.5.3. 2-(4-[1-(2-Allylphenoxy)-2-hydroxypropyl]isopropylaminobuta-1,3-dienyl)-3-chlor-1,4-naphthochinon (6d)

Ausbeute: 72 mg (6,8% d. Th.) blaugrüne Kristalle vom Schmp. 68 °C nach sc Isolierung mit Cyclohexan/Diethylether (1 + 3). DC (Cyclohexan/Diethylether (1 + 3)): R_f = 0,42. MS (E. I.) m/z (rel. Int.): 367 (11), 296 (25), 278 (18), 250 (100), 234 (5), 209 (5), 172 (6), 162 (36), 144 (20), 120 (9), 72 (45). IR (KBr, cm⁻¹): 3375, 3060, 2960, 2920, 1665, 1605, 1555, 1495, 1470, 1455. ¹H-NMR (CDCl₃, δ, ppm): 1,29 (d, ³J = 7,1 Hz, 3H, N-CH(CH₃)₂); 1,30 (d, ³J = 6,6 Hz, 3H, N-CH(CH₃)₂); 3,38–3,51 (m, 2H, N-CH₂-CHOH-CH₂-O); 3,46 (d, ³J = 6,2 Hz, 2H, Aryl-CH₂-CH=CH₂); 3,62–3,65 (m, 1H, N-CH(CH₃)₂); 3,95–4,08 (m, 1H, N-CH₂-CHOH-CH₂-O); 4,26–4,30 (m, 1H, N-CH₂-CHOH-CH₂-O); 5,05–5,08 (m, 2H, Aryl-CH₂-CH=CH₂); 5,58 (t, ³J = 11,5 Hz, 1H, CH=CH-CH=CH-N); 6,00–6,07 (m, 1H, Aryl-CH₂-CH=CH₂); 6,46 (d, ³J = 15,0 Hz, 1H, CH=CH-CH=CH-N); 6,84 (d, ³J = 6,8 Hz, 1H, CH=CH-CH=CH-N); 6,95–7,01 (m, 2H, arom.;); 7,18–7,24 (m, 2H, arom.;); 7,62–7,70 (m, 2H, 6, 7-H); 8,04 (dd, ³J = 7,0 Hz, 1H, 5 oder 8-H); 8,11 (dd, ³J = 7,5 Hz, 1H, 5 oder 8-H); 8,13–8,16 (m, 1H, CH=CH-CH=CH-N). UV/Vis (CH₂Cl₂, nm): λ_{max} (log ε) = 249 (4,17), 367 (4,28), 641 (4,22). C₂₉H₃₀ClNO₄ (493,5)

3.5.4. 2-(4-[2-Hydroxy-3-(4-(2-methoxyethyl)phenoxy)propyl]isopropylaminobuta-1,3-dienyl)-3-chlor-1,4-naphthochinon (6e)

Ausbeute: 64 mg (5,6% d. Th.) blaugrüne Kristalle vom Schmp. 59 °C nach sc Isolierung mit Diethylether. DC (Diethylether): R_f = 0,42. MS (E. I.) m/z (rel. Int.): 471 (5), 458 (8), 416 (5), 393 (5), 374 (10), 360 (12), 324 (3), 312 (14), 292 (7), 269 (100), 266 (29), 107 (7), 72 (14). IR (KBr, cm⁻¹): 3395, 2980, 2935, 1670, 1610, 1595, 1560, 1515, 1495, 1460. ¹H-NMR (CDCl₃, δ, ppm): 1,26 (d, ³J = 7,1 Hz, 3H, N-CH(CH₃)₂); 1,28 (d, ³J = 6,6 Hz, 3H, N-CH(CH₃)₂); 2,82 (t, ³J = 7,1 Hz, 2H, CH₂-CH₂-O-CH₃); 3,33 (s, 3H, CH₂-CH₂-O-CH₃); 3,51–3,55 (m, 3H, N-CH(CH₃)₂, N-CH₂-CHOH-CH₂-O); 3,96–4,03 (m, 2H, N-CH₂-CHOH-CH₂-O); 4,24–4,28 (m, 1H, N-CH₂-CHOH-CH₂-O); 5,61 (t, ³J = 11,9 Hz, 1H, CH=CH-CH=CH-N); 6,43 (d, ³J = 14,6 Hz, 1H, CH=CH-CH=CH-N); 6,86 (d, ³J = 8,8 Hz, 2H, arom.;); 6,99 (d, ³J = 12,3 Hz, 1H, CH=CH-CH=CH-N); 7,15 (d, ³J = 8,4 Hz, 2H, arom.;); 7,59–7,66 (m, 2H, 6, 7-H); 8,00 (dd, ³J = 7,5 Hz, 1H, 5 oder 8-H); 8,07 (dd, ³J = 7,5 Hz, 1H, 5 oder 8-H); 8,62 (m, 1H, CH=CH-CH=CH-N). UV/Vis (CH₂Cl₂, nm): λ_{max} (log ε) = 249 (4,17), 364 (4,16), 638 (4,09). C₂₉H₃₂ClNO₅ (511,5).

Literatur

1 Ulrich, H.; Richter, R.: Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl) Bd. 7/3 A. S. 450 ff, Stuttgart 1977

- 2 Kakac, B.; Vejdelek, Z. J.: Handbuch der photometrischen Bestimmung organischer Verbindungen, Bd. 1, S. 476, Weinheim 1974
- 3 Pesez, M.; Bartos, J.: Colorimetric and fluorimetric Analysis of Organic Compounds and Drugs, S. 157, New York 1974
- 4 Kallmayer, H.-J.; Tappe, Chr.: Arch. Pharm. (Weinheim) **319**, 791 (1986)
- 5 Kallmayer, H.-J.; Tappe, Chr.: Arch. Pharm. (Weinheim) **314**, 884 (1981)
- 6 Henbest, H. B.; Slade, P.: J. Chem. Soc. 1555 (1960)
- 7 Bedair, M. M.; Galal, S. M.; El-Yazbi, F. A.: Sci. Pharm. **60**, 235 (1992)
- 8 Griffiths, J.: Colour and Constitution of Organic Molecules, 1. Aufl.; S. 173, London 1976
- 9 Staab, H. A.: Einführung in die Theoretische Organische Chemie, 4. Aufl., S. 315, Weinheim 1975

Eingegangen am 17. Januar 2002
Angenommen am 20. Februar 2002

Prof. Dr. Hans-Jörg Kallmayer
Fachrichtung Pharmazeutische
Chemie
Universität des Saarlandes
Postfach 1150
D-66041 Saarbrücken