

SHORT COMMUNICATIONS

Fachrichtung Pharmazeutische Chemie der Universität des Saarlandes, Saarbrücken, Germany

Umsetzung einiger Trialkylamin-Arzneistoffe mit 2,3-Dichlor-1,4-naphthochinon

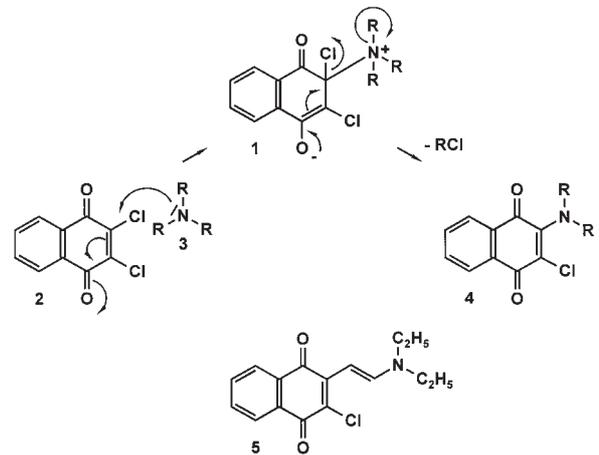
H.-J. KALLMAYER und B. THIERFELDER

Einfach Trialkylamine **3** wie Triethylamin oder Tri-*n*-propylamin reagieren mit 2,3-Dichlor-1,4-naphthochinon (**2**) über die Zwischenstufe **1** unter formaler N-Desalkylierung zu roten 2-Dialkylamino-3-chlor-1,4-naphthochinonen **4**. Bei der Zwischenstufe **1** des Triethylamins wird zusätzlich eine Ethylfunktion dehydriert zum Diethylvinylamin, das dann als vinyloges Enamin mit **2** zum blauen 2-Diethylaminovinyl-3-chlor-1,4-naphthochinon **5** reagiert. *N,N*-Diethylanilin reagiert als formales tertiäres Amin mit **2** nur zu violetten, nicht isolierbaren CT-Komplexen für die der planare Phenylsubstituent offenbar obligatorisch ist, denn Diethylcyclohexylamin, das formale Hydrierungsprodukt des *N,N*-Diethylanilins, reagiert mit **2** zum **5** entsprechenden, blauen 2-Dialkylaminovinyl-3-chlor-1,4-naphthochinon. Die Dehydrierung einer Ethyl-

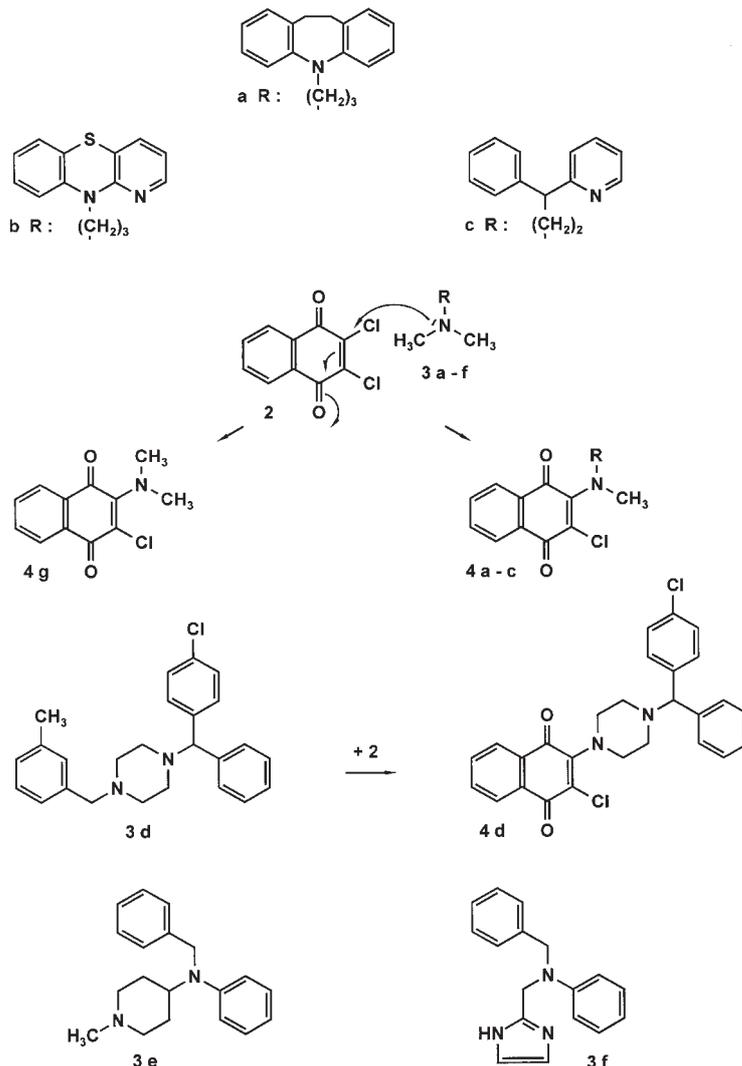
funktion des *N,N*-Diethylanilins zum Vinylamin wurde nicht beobachtet [1].

In diesem Zusammenhang haben wir 2,3-Dichlor-1,4-naphthochinon (**2**) umgesetzt mit Imipramin (**3a**), Prothi-

Schema 1



Schema 2



pendyl (**3b**), Pheniramin (**3c**), Meclozin (**3d**), Bampipin (**3e**) und Antazolin (**3f**), die Trialkylamine sind mit verschiedenen N-Alkylsubstituenten. Darüber hinaus haben **3a**, **e** und **f** Arylamin-Teilstrukturen, die formal dem *N,N*-Diethylanilin entsprechen und so mit 2,3-Dichlor-1,4-naphthochinon (**2**) auch farbige CT-Komplexe bilden könnten.

Die Arzneistoffe **3a–f** sind üblicherweise als wasserlösliche Ammoniumsalze im Handel und werden nach Deprotonierung als freie, nukleophile Basen mit 2,3-Dichlor-1,4-naphthochinon (**2**) umgesetzt. Der Reaktionslauf wird dünnschichtchromatografisch verfolgt, die farbigen Reaktionsprodukte säulenchromatografisch isoliert und an Hand ihrer spektralen Daten identifiziert. Von den Arzneistoffen **3a–f** reagieren nur **3a–c** zu roten 2-Dialkylamino-3-chlor-1,4-naphthochinonen **4a–c**, die Aminochinon-Derivate der formal demethylierten Arzneistoffe, wobei **4a** bereits aus Desipramin und **2** hergestellt wurde [2]. Aus **3b** und **c** entsteht zusätzlich das literaturbekannte, ebenfalls rote 2-Chlor-3-dimethylamino-1,4-naphthochinon (**4g**), das wesentlich schneller und in höheren Ausbeuten aus Dimethylamin und **2** erhalten wird [3]. **3d** verliert formal seine 2-Methylbenzyl-Funktion wobei das isolierte 2-Chlor-3-piperazino-1,4-naphthochinon **4d** entsteht. Die Dehydrierung des Piperazin-Strukturelementes von **3d** zum Endiamin und daraus entstehendes, **5** entsprechendes, vermutlich blaues 3-Chlor-3-enamino-1,4-naphthochinon wurden nicht beobachtet [1]. **3e** und **f** konnten nicht mit **2** zur Reaktion gebracht werden. Da die Reaktionsansätze von **3a**, **b**, **e** und **f** ihre Farbe auf Kieselgel nicht verändern, schließen wir farbige CT-Komplexe mit **2** aus, zu denen sie als *N,N*-disubstituierte Aniline befähigt sein könnten.

Eine analytische oder präparative Bedeutung der Reaktionen von **3a–d** mit dem Naphthochinon **2** ist wegen der sehr langen Reaktionszeiten und der geringen Ausbeuten unter zehn Prozent nicht zu erkennen.

Experimenteller Teil

1. Allgemeine Angaben und Geräte

Schmelzpunkte (unkorrigiert): Kofler-Heiztischmikroskop Thermopan, Reichert, Wien. IR-Spektren: IR-Spektralphotometer 398 Perkin-Elmer. ¹H-NMR-Spektren: AM 400 PFT-NMR-Spektrometer mit Aspect 300 Prozessrechner, Bruker (400 MHz), TmMS-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.

2. 3-Chlor-2-amino-1,4-naphthochinone **4**

Die Lösung von 4 mmol **3a–f** als Salz in 50 ml Wasser wird mit 2 ml 2 M wässriger Natronlauge versetzt und die ausfallenden, weißen Basen **3a–f** in Dichlormethan aufgenommen, das nach neutral Waschen mit Wasser mit Natriumsulfat getrocknet wird. Nach Einengen im Vakuum wird der Rückstand mit der Lösung von 2 mmol **2** in 40 ml Dichlormethan aufgenommen und 96 Stunden unter Rückfluss gerührt. Die tiefrote Reaktionslösung wird nach Einengen im Vakuum sc mit Cyclohexan/Diethylether (1 + 1) aufgearbeitet.

Die 2-Amino-3-chlor-1,4-naphthochinone **4a** und **g** sind literaturbekannt [2, 3].

2.1. 3-[(3-Benzo[b]pyrido[2,3-e][1,4]thiazin-10-ylpropyl)methylamino] 2-chlor-1,4-naphthochinon (**4b**)

Ausbeute: 26 mg (2% d. Th.) rote Kristalle vom Schmp. 49 °C. DC (Cyclohexan/Diethylether (1 + 1)); R_f = 0,41. MS (E. I.) m/z (rel. Int.): 463 (M⁺, ³⁷Cl, 3), 461 (M⁺, ³⁵Cl, 1), 283 (1), 225 (9), 200 (50), 168 (13), 86 (77), 84 (100). IR (KBr, cm⁻¹): 2920, 1675, 1640, 1595, 1555, 1480, 1445, 1415, 1300. ¹H-NMR (CDCl₃, δ, ppm): 2,07–2,13 (m, 2H, N–CH₂–CH₂–CH₂–N); 3,18 (s, 3H, N–CH₃); 3,70 (t, ³J = 6,2 Hz, 2H, N–CH₂–CH₂–CH₂–N); 4,19 (t, ³J = 6,2 Hz, 2H, N–CH₂–CH₂–CH₂–N); 6,54 (dd, ³J = 7,5 Hz, 1H, arom.); 6,68–6,77 (m, 2H, arom.); 6,84 (d, ³J = 7,1 Hz, 1H, arom.); 6,92 (dd, ³J = 7,5 Hz, 1H, arom.); 7,01–7,05 (m, 1H, arom.); 7,61–7,67 (m 2 H, 6, 7-H); 7,88 (dd, ³J = 4,9 Hz, 1H,

aromat.); 7,92–7,95 (m, 1H, 5 oder 8-H); 7,96–7,98 (m, 1H, 5 oder 8-H). UV/Vis (CH₂Cl₂, nm): λ_{max} (log ε) = 250 (4,62), 288 (4,23), 497 (3,59). C₂₅H₂₀ClN₃O₂S (463, 5)

2.2. 2-Chlor-3-[methyl-(3-phenyl-3-pyridin-2-ylpropyl)amino]1,4-naphthochinon (**4c**)

Ausbeute: 10 mg (1,3% d. Th.) rote Kristalle vom Schmp. 61 °C. DC (Cyclohexan/Diethylether (1 + 1)); R_f = 0,39. MS (E. I.) m/z (rel. Int.): 418 (M⁺, ³⁷Cl, 3), 416 (M⁺, ³⁵Cl, 2), 248 (23), 196 (24), 169 (100), 115 (12), 105 (16). IR (KBr, cm⁻¹): 2940, 1678, 1651, 1590, 1545, 1489, 1419. ¹H-NMR (CDCl₃, δ, ppm): 2,48–2,70 (m, 2H, N–CH₂CH₂CH–); 3,22 (s, 3H, N–CH₃); 3,51–3,56 (m, 2H, N–CH₂CH₂CH–); 4,19–4,23 (m, 1H, N–CH₂–CH₂–CH–); 7, 12–7, 32 (m, 8H, arom.); 7,62–7,71 (m, 2H, 6 oder 7-H); 7,91 (dd, ³J = 7,5 Hz, 1H, 5 oder 8-H); 8,11 (dd, ³J = 7,5 Hz, 1H, 5 oder 8-H); 8,53 (m, 1H, arom.). UV/Vis (CH₂Cl₂, nm): λ_{max} (log ε) = 243 (3,92), 276 (3,96), 492 (3,27). C₂₅H₂₁ClN₂O₂ (418, 4)

2.3. 2-Chlor-3-[4-[(4-chlorphenyl)phenylmethyl]piperazin-1-yl]-1,4-naphthochinon (**4d**)

Ausbeute: 26 mg (3,1% d. Th.) rote Kristalle vom Schmp. 74 °C. DC (Cyclohexan/Diethylether (1 + 1)); R_f = 0,79. MS (E. I.) m/z (rel. Int.): 478 (M⁺, ³⁷Cl, 18), 476 (M⁺, ³⁵Cl, 23), 442 (10), 275 (99), 241 (23), 201 (100), 165 (71), 111 (16), 105 (29). IR (KBr, cm⁻¹): 3049, 2955, 1675, 1653, 1591, 1553, 1492, 1443, 1278. ¹H-NMR (CDCl₃, δ, ppm): 2,57 (s, 4H, N–CH₂CH₂–N–CH); 3,63 (s, 4H, N–CH₂–CH₂–N–CH); 4,30 (s, 1H, N–CH₂–CH₂–N–CH); 7,20–7,34 (m, 5H, arom.); 7,36–7,45 (m, 4H, arom.); 7,65–7,71 (m, 2H, 6 oder 7-H); 7,99 (m, ³J = 7,5 Hz, 1H, 5 oder 8-H); 8,11 (m, ³J = 7,5 Hz, 1H, 5 oder 8-H). UV/Vis (CH₂Cl₂, nm): λ_{max} (log ε) = 233 (4,23), 280 (4,06), 495 (3,43). C₂₇H₂₂Cl₂N₂O₂ (478, 5)

Literatur

- Kallmayer, H. J.; Thierfelder, B.: Pharmazie (im Druck)
- Kallmayer, H.-J.; Tappe, Chr.: Arch. Pharm. (Weinheim) **319**, 791 (1986)
- Ikeda, N.: J. Pharm. Soc. Japan **75**, 649 (1955); C. A. **50**, 3358 (1956)

Eingegangen am 27. November 2001
Angenommen 20. Dezember 2001

Prof. Dr. Hans-Jörg Kallmayer
Postfach 1150
D-66041 Saarbrücken