

KRONENETHER DES ADRENALINS, DOPAMINS UND DES APOMORPHINS ¹⁾

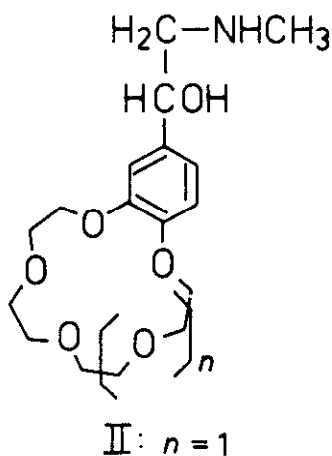
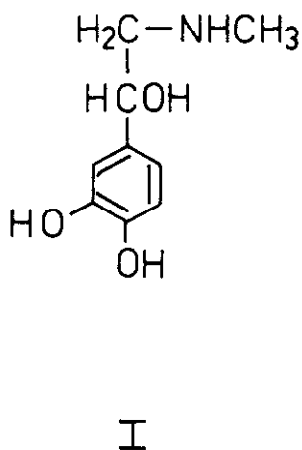
Von Fritz Vögtle und Bert Jansen

Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität,

Max-Planck-Str. 1, 5300 Bonn, BRD

(Received in Germany 28 October 1976; received in UK for publication 15 November 1976)

Wir haben uns die Aufgabe gestellt, physiologisch wirksame Moleküle (Biomoleküle, Arzneimittel) durch geeignete Überbrückung mit Kronenetherringen zu modifizieren: Außer Lipophilie- und Löslichkeitsänderungen erreicht man dadurch selektive Komplexligandeigenschaften, wodurch Eingriffe in den zellulären Salzhaushalt und eine Beeinflussung des Ionentransports an biologischen Membranen möglich sein sollten ^{2,3)}. Das Catecholamin-System, z.B. *Adrenalin* (I) bringt zur Überbrückung mit einem Kronenetherring gute Voraussetzungen mit - die Brenzkatechin-Funktion. Im Gegensatz zum Kronenether-überbrückten Papaverin ¹⁾ sind hier jedoch nicht zwei Methoxygruppen, sondern die phenolischen OH-Gruppen durch Kronenetherbrücken ersetzt. Auf diese Weise bleibt die Möglichkeit einer Komplexbildung am Rezeptor ⁴⁾, wenn auch modifiziert, erhalten.



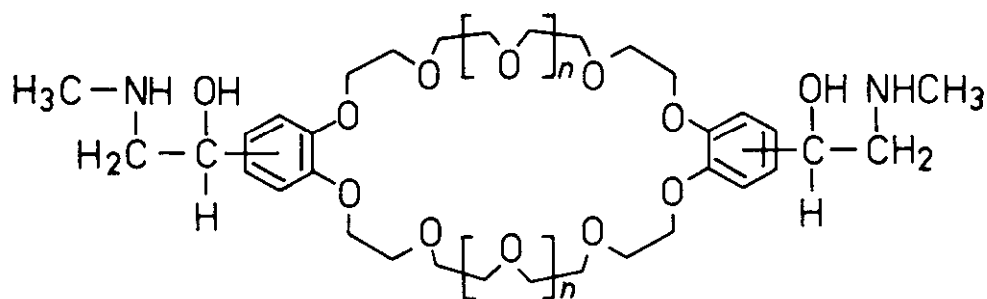
Das einen der Benzo[15]krone-5 ^{3,5)} analogen Kronenetherring tragende Adrenalinssystem II wurde durch Umsetzung des Adrenalins mit 1,11-Dichlor-3,6,9-tri-

oxaundecan ohne Anwendung des Verdünnungsprinzips als zunächst schwach gelbes, an Luft nicht oxidierendes Öl ($n_{25}^D = 1.543$) erhalten, aus dem die reine Verbindung nach Behandeln mit Cyclohexan und Umkristallisation aus n-Heptan farblos kristallisierte: Schmp. 61°C . Elementaranalyse und hochaufgelöste Massenspektren (M^+ , m/e: ber. 341.1838, gef. 341.1836) sichern die Zusammensetzung. 60- und 90-MHz- ^1H -NMR-Spektren zeigen das charakteristische Absorptionsmuster der O- CH_2 -Protonen (zentriert um $\delta = 3.8\text{ ppm}$; CH_2N : $\delta = 2.70\text{ ppm}$, $J = 6.5\text{ Hz}$; N-CH_3 : $\delta = 2.35\text{ ppm}$; CHOH : $\delta = 4.70\text{ ppm}$, $J = 6.5\text{ Hz}$). ^{13}C -NMR-Spektren sind mit der Struktur II gleichfalls im Einklang: (δ -Werte, ppm, 90 MHz, in CDCl_3 : N-CH_3 36.02, $\text{CH}_2\text{-N}$ 59.30).

Die gute Löslichkeit des Adrenalin-Kronenethers II in organischen Lösungsmitteln und besonders in Wasser ist verglichen mit der Schwerlöslichkeit des Adrenalins bemerkenswert. CD-Spektren lassen erkennen, daß II optisch aktiv ist.

Mit $\text{Ca}(\text{SCN})_2$ kann - wie mit Benzo[15]krone-5⁶⁾ - in Essigester eine farblose, kristalline Verbindung gefällt werden, die sich an der Luft rasch in eine zähe Masse verwandelt.

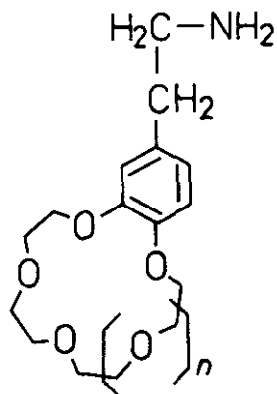
Als Nebenprodukt der Synthese des Kronenethers II konnte in sehr geringer Ausbeute eine weitere kristalline Substanz (Schmp. $190\text{-}192^\circ\text{C}$) isoliert werden, der wir nach spektroskopischen Befunden (^1H -, ^{13}C -NMR) die Konstitution eines Dimeren von II mit 30-gliedrigem Kronenetherring zuordnen:



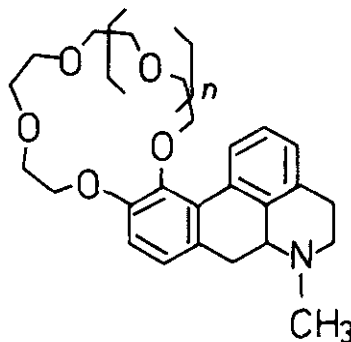
III: $n = 1$

Während die NMR-Spektren denen des Monomeren II ähneln, zeigt das Massenspektrum als höchste Massenzahl nicht die des Molekülions, sondern $m/e = 646$: $M^+ - 2\text{ H}_2\text{O}$; Hochauflösung: ber. 646.3466, gef. 646.3478.

Dopamin ⁷⁾ und Apomorphin, die gleichfalls die Brenzkatechin-Teilstruktur aufweisen, konnten durch analoge Umsetzungen in die in Chloroform leicht löslichen, luftunempfindlichen Kronenether IV (Schmp. 90-92°C) und V ($n_{25}^D = 1.587$) übergeführt werden, deren Konstitutionen durch hochauflösende Massenspektrometrie (M^+ , m/e: ber. 311.1733, gef. 311.1732 bzw. ber. 425.2202, gef. 425.2195) sowie ¹H-NMR-Spektren gesichert wurden.



IV: $n = 1$



V: $n = 1$

Das Massenspektrum des Dopamin-Kronenethers IV weist außerdem einen intensiven Peak mit der Masse der Methyl-substituierten Benzo[15]krone-5 sowie des Ethylamins auf.

Die NH-Protonabsorption des in $CDCl_3$ leicht löslichen IV bei $\delta = 2.0$ verschwindet erwartungsgemäß beim Schütteln der Probenlösung mit D_2O . (OCH_2 : typisches m , zentriert um $\delta = 4.1$ ppm; NCH_2CH_2 : m , zentriert um $\delta = 2.9$ ppm; $H_{aromat.}$ zentriert um $\delta = 6.9$ ppm).

Die für das [15]Krone-5-System charakteristischen OCH_2 - Absorptionen findet man auch beim Apomorphin-Derivat V (zentriert um $\delta = 4.1$ ppm; $N-CH_3$: $\delta = 2.60$ ppm; Gerüst- CH_2 : zentriert um $\delta = 3.1$ ppm; $H_{aromat.}$: zentriert um $\delta = 7.1$ und 8.4 ppm; in $CDCl_3$).

Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie und dem Minister für Wissenschaft und Forschung des Landes Nordrhein-Westfalen für die Unterstützung dieser Untersuchung. Das eingesetzte (1)-Adrenalin⁸⁾ verdanken wir der Firma E. Merck AG, Darmstadt.

Literaturverzeichnis und Anmerkungen:

- 1) Ligandstruktur und Komplexierung, XI. Mitteilung; X. Mitteilung: F. Vögtle u. K. Frensch, *Angew. Chem.* 88 (1976); *Angew. Chem. internat. Edit.* 15 (1976), im Druck.
- 2) Übersicht: G. Maass, B. Tümmler, F. Vögtle u. E. Weber, *in Vorbereitung*.
- 3) Elektrophysiologische Experimente am spezialisierten Reizleitungssystem des Herzens, die zeigen sollen, ob die Kronenether den Ionentransport durch Membranen beeinflussen, sind im Gange. - Benzo[15]krone-5 selbst bewirkt sofortige Depolarisation des Ruhepotentials um 15-20 mV, im Gegensatz zu anderen geprüften Substanzen, die erst nach 1-2 min Wirkung zeigen. Der Vorgang ist reversibel; nach Auswaschung erfolgt Rückpolarisation in ca. 15 min. Die Repolarisationsphase ist verkürzt, die Konfiguration des Signals entsprechend verändert.

(Wir danken Herrn Prof. Dr. O. Hauswirth und Herrn cand. chem. R. Ziskoven, Physiologisches Institut II der Universität Bonn, sehr für die Mitteilung dieser Ergebnisse).
- 4) Vgl. z.B. G. Kuschinsky u. H. Lüllmann: *Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie*. Thieme Verlag, Stuttgart 1974.
- 5) C. J. Pedersen, *J. Amer. Chem. Soc.* 89, 7017 (1967).
- 6) Ca(SCN)₂-Komplex von Benzo[15]krone-5: D. G. Parsons u. J. N. Wingfield, *Inorg. Chim. Acta* 18, 263 (1976).
- 7) Die kronenetherartige Modifizierung (Überbrückung) weiterer beta-adrenerger und beta-sympathicolytischer Verbindungen (und anderer Biomoleküle) ist im Gange.
- 8) Zur Konfiguration des (1)-Adrenalins vgl.: D. Carlstrom, *Acta Cryst.* B 29, 161 (1973).