

Temperatur. Nach der folgenden Schmelzpunktkorrelation dürfte es sich bei den durch thermische Zersetzung gebildeten hochschmelzenden Produkten um die *N,N'*-disubstituierten Harnstoffe handeln:

Zweitschmp. **1d** 225–231°, **2e** 228–230° (*N,N'*-Diphenylharnstoff Schmp. 237°⁶⁾, **1e** 258–263° (*N,N'*-Bis(4-fluorphenyl)-harnstoff Schmp. 261°⁷⁾, **1h** 257–260°, **2h** 253–255° (*N,N'*-Bis(4-tolyl)-harnstoff Schmp. 260–262°⁸⁾, **2d** 215–217° (*N,N'*-Dicyclohexylharnstoff Schmp. 232–233°⁹⁾.

Die Untersuchungen auf biologische Wirksamkeit der Bis-thiourethane **1–6** sind noch nicht abgeschlossen.

Experimenteller Teil

Benutzte Geräte ¹⁾.

Darstellung der Bis-thiourethane **1–6**, allgemeine Vorschrift

0.02 mol Isocyanat wurden in 30 ml absol. Ether gelöst und 0.01 mol Dithiol sowie 2 Tr. Triton-B-Lösung zugegeben. Nach 1–2 h Rühren bei 20° wurden die kristallinen Produkte gegebenenfalls wie angegeben umkristallisiert.

Literatur

- 1 W. Hanefeld und P. Schulze-Weisschu, Arch. Pharm. (Weinheim), **319**, 167 (1986).
- 2 L. Field und F. A. Grunwald, J. Am. Chem. Soc. **75**, 934 (1953).
- 3 Nippon Soda Co., Ltd., Tokio (Erf. T. Yagihara, K. Miyazaki, S. Hashimoto, K. Odawara und A. Wakai), Dtsch. Offenleg. 2436957, 27. 2. 75; C.A. **82**, 155915 (1975).
- 4 I. C. Kogon, J. Am. Chem. Soc. **78**, 4911 (1956).
- 5 D. J. Beaver, D. P. Roman und P. J. Stoffel, J. Am. Chem. Soc. **79**, 1236 (1957).
- 6 Chemiker-Kalender, H. U. v. Vogel und C. Synowietz, Springer-Verlag, Berlin 1974.
- 7 S. Hünig, H. Lehmann und G. Grimmer, Liebigs Ann. Chem. **579**, 77 (1953).
- 8 R. A. Franz, F. Applegath, F. V. Morriss, F. Baiocchi und C. Bolze, J. Org. Chem. **26**, 3309 (1961).
- 9 The Aldrich Library of Infrared Spectra, C. J. Pouchert, Aldrich Chemical Co. 1978.

[Ph 52]

Arch. Pharm. (Weinheim) **319**, 317–324 (1986)

Zur chemischen Stabilität von Furfenorex und analogen Modellsubstanzen

Gerhard Rücker*, Michael Neugebauer und Martina Neugebauer¹⁾

Pharmazeutisches Institut der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn,
Kreuzbergweg 26, 5300 Bonn 1

Eingegangen am 8. März 1985

0365-6233/86/0404-0317 \$ 02.50/0

© VCH Verlagsgesellschaft mbH, D-6940 Weinheim, 1986

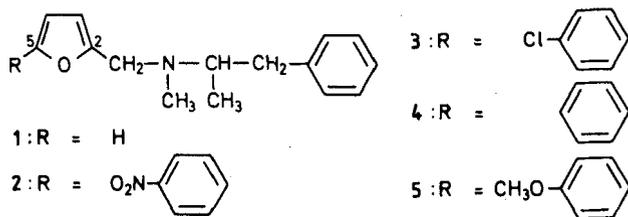
Das Phenylethylaminderivat Furfenorex (**1**), das im Ausland als Anorektikum Anwendung findet, diente zur Untersuchung von Struktur-Stabilitätsbeziehungen bei *Mannich*-Basen. **1** wurde in seinem C-H-aciden Molekülteil durch unterschiedliche Arylsubstituenten variiert. Es konnten in Abhängigkeit von den elektronischen Eigenschaften der Substituenten Unterschiede sowohl im Abbaueverlauf als auch in der Abbaugeschwindigkeit beobachtet werden.

On the Chemical Stability of Furfenorex and Analogous Model Compounds

The phenylethylamine derivative Furfenorex (**1**) is used as an anorectic drug. We used this compound to investigate the relation between structure and stability of *Mannich* bases. The C-H-acidic part of the molecule was varied by aryl substituents. Modes of decomposition and decomposition rates can be correlated with the electronic effects of the substituents.

In früheren Arbeiten^{2,3)} berichteten wir über die *in-vitro*-Stabilität von phenylethylamin-substituierten Pyrazolonen mit *Mannich*-Struktur, die an C-3 bzw. C-4 über eine Methylenbrücke mit einem psychostimulierenden Phenylethylamin verknüpft sind. Hierbei wird unter den gewählten sauren Reaktionsbedingungen der Phenylethylaminrest durch eine Deaminierungsreaktion freigesetzt. Die Zersetzungsgeschwindigkeit ist von der Basizität der Aminkomponente abhängig.

Die Stabilität von *Mannich*-Basen kann jedoch auch von der ursprünglich C-H-aciden Komponente abhängig sein^{4,5)}. Derartige Struktur-Stabilitätsbeziehungen haben wir an dem im Ausland als Appetitzügler verwendeten Furanderivat Furfenorex (**1**) (Handelspräparat: Frugalan[®], Hersteller: Diamant S. A., Puteaux, Frankreich) untersucht. Zur Beeinflussung der C-H-Acidität an C-2 des Furans wurden bei gleichbleibendem Aminteil verschiedene Reste an C-5 eingeführt (Abb. 1).



26-531

Abb. 1: Furfenorex (**1**) und analoge Modellsubstanzen 2-5

Zur Darstellung der Modellsubstanzen wurde Furfural^{6,7)} durch *Meerwein*-Arylierung zu den p-substituierten 5-Arylfurfuralen umgesetzt, die mit *Amphetamin* zu *Schiffschen Basen* kondensiert wurden. Diese wurden hydriert und anschließend N-methyliert. Die Stabilität von 1-5 wurde durch Erwärmen in 1 N-HCl untersucht²⁾. Die Konzentrationsabnahme der Substanzen wurde gc bestimmt. Die Spaltprodukte von **3** wurden sc isoliert und spektroskopisch sowie mit Vergleichssubstanzen identifiziert. Die Identifizierung der Umsetzungsprodukte von **1**, **2**, **4** und **5** erfolgte durch GC/MS.

Es wurden drei Spaltungsreaktionen beobachtet (Abb. 2): die reversiblen *Mannich*-Reaktionen Deaminierung (C-N-Spaltung) und Desaminomethylierung (C-C-Spaltung)

Der uneinheitliche Reaktionsablauf ist durch unterschiedliche Einflüsse induktiver und mesomerer Effekte der Arylsubstituenten auf das Reaktionszentrum zu deuten. Für die Desaminomethylierung ist die Stabilität der bei der Spaltung entstehenden konjugierten Base der C-H-aciden Komponente entscheidend. Ihre Nucleophilie kann durch den -M-Effekt und den gleichgerichteten induktiven Effekt der Nitrogruppe in **2** herabgesetzt und damit die Desaminomethylierung begünstigt werden. Einer Deaminierung und Furanöffnung wirkt die Nitrogruppe entgegen, weil das entsprechende Carboniumion durch ihre elektronenziehenden Eigenschaften destabilisiert würde. Umgekehrt werden Deaminierung und Furanöffnung durch die elektronenschiebenden Chlor- und Methoxy-substituenten begünstigt, weil durch den +M-Effekt eine Stabilisierung des Carboniumions möglich ist. Andererseits macht sich bei **3** und **5** der -I-Effekt der Substituenten bemerkbar und kann zur Erklärung der beobachteten C-C-Spaltung herangezogen werden.

Dem Bundesminister für Jugend, Familie und Gesundheit danken wir für die finanzielle Förderung der Untersuchungen.

Experimenteller Teil

Allg. Angaben. vgl. ^{2,3}; GC: a) 428 (Packard) mit Integrator 3390A (Hewlett-Packard), FID, Säule (Glas) 2 m · 2 mm i. D., SE-30 3.8 % auf Chromosorb W-AW DMCS 80–100 mesh, N₂ (35 ml/min); b) 3700 (Varian) mit Integrator 3390A (Hewlett-Packard), FID, Kapillarsäule (Fused Silica) 30 m · 0.25 mm i. D., 0.25 µm Film, DB-5 (J + W Scientific Inc., Rancho Cordova, USA), H₂ (Vordruck 12 psi, µ = 60 cm/sec), Injektor: Gerstel Split-Injektor, Split 1:15; GC/MS: 1020B (Finnigan/MAT), Kapillarsäule: vgl. b), H₂ (Vordruck 10 psi, µ = 60 cm/sec), Injektortemp.: 250°, Split 1:20, direkte Kopplung, Interfacetemp.: 300°, Manifoldtemp.: 70°, Quelltemp.: 180°, Ionisierungsenergie: 70 eV; *Elementaranalysen:* Chemisches Institut der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn und Analyt. Laboratorien Prof. Dipl.-Ing. Dr. H. Malissa und G. Reuter, Gummersbach.

2-Furylmethyl-(1-methyl-2-phenylethyl)-amin

Analog Lit.⁸. Ausb.: 1.7 g (53 %); MS (Einlaßtemp.: 150°): m/e (%) = 215 (< 1 M⁺), 214 (< 1), 124 (81), 91 (24), 82 (15), 81 (100), 53 (28), 39 (9).

2-Furylmethyl-[methyl-(1-methyl-2-phenylethyl)]-amin (**1**), Furfenorex

Analog Lit.⁸. Ausb.: 1.4 g (51 %); ¹H-NMR vgl. Tab. 2; MS (Einlaßtemp.: 50°): m/e (%) = 229 (< 1 M⁺), 138 (32), 91 (20), 81 (100), 58 (8), 56 (7), 53 (20), 51 (4), 42 (11), 39 (6).

(1-Methyl-2-phenylethyl)-[5-(4-nitrophenyl)-2-furylmethyl]-amin (**11**)

Zu 10.9 g (0.05 mol) 5-(4-Nitrophenyl)-furan-2-aldehyd⁹ in 50.0 ml Methanol wurden 6.8 g (0.05 mol) Amphetamin in 10.0 ml Methanol zugetropft und 20 h bei Raumtemp. gerührt. Dann wurde bei 30° portionsweise mit 1.9 g (0.05 mol) NaBH₄ versetzt, 2 h bei Raumtemp. und 1 h unter Sieden gerührt und H₂O zugegeben. Die Lösung wurde mit CH₂Cl₂ extrahiert, die organische Phase gewaschen, getrocknet, eingedampft und sc (Essigester) gereinigt. 12.9 g (77 %) Öl, das im Kühlschrank fest wurde. Schmp.: 43–45°; MS (Einlaßtemp.: 210°): m/e (%) = 306 (< 1), 245 (14), 202 (100), 172 (10), 156 (20), 91 (10).

Methyl-(1-methyl-2-phenylethyl)-[5-(4-nitrophenyl)-2-furylmethyl]-amin (2)

Zu 11.8 g (0.035 mol) **11** wurden bei 0° 8.1 ml (0.18 mol) HCOOH und portionsweise 4.5 ml (0.053 mol) HCHO (35 %) zugefügt, zum Sieden erhitzt, nach Ende der CO₂-Entwicklung mit H₂O versetzt und mit 1 N-NaOH alkalisiert. Es wurde mit CH₂Cl₂ extrahiert, die organische Phase mit H₂O gewaschen, getrocknet und eingedampft. 11.6 g (95 %) ölige Substanz. C₂₁H₂₂N₂O₃ (350.4) Ber. C 72.0 H 6.33 N 8.0 Gef. C 71.6 H 6.39 N 7.8; ¹H-NMR vgl. Tab. 2; GC/MS: 1 µl, Ofen 100° (5 min) – 310° (5 min), 20°/min, RT: 15.4 min; MS: m/e (%) = 349 (< 1), 259 (22), 202 (100), 172 (14), 156 (28), 144 (12), 128 (16), 91 (34), 77 (12), 65 (19), 58 (89), 56 (35), 51 (13), 42 (35), 39 (26).

[5-(4-Chlorphenyl)-2-furylmethyl]-(1-methyl-2-phenylethyl)-amin (12)

Analog **11** aus 10.3 g (0.05 mol) 5-(4-Chlorphenyl)-furan-2-aldehyd⁶⁾, 6.8 g (0.05 mol) Amphetamin und 1.9 g (0.05 mol) NaBH₄. Reinigung: sc, Essigester/Petrolether (1+1); Ausb.: 12.3 g (76 %); MS (Einlaßtemp.: 180°): m/e (%) = 234/236 (10/3), 192/194 (12/4), 191/193 (100/33), 128 (13), 91 (10).

[5-(4-Chlorphenyl)-2-furylmethyl]-methyl-(1-methyl-2-phenyl-ethyl)-amin (3)

Analog **2** aus 10.4 g (0.032 mol) **12**, 7.4 ml (0.16 mol) HCOOH und 4.1 ml (0.048 mol) HCHO (35 %). Reinigung: sc, a) Essigester, b) Essigester/CH₂Cl₂ (1+1); Ausb.: 8.3 g (76 %); C₂₁H₂₂ClNO (339.9) Ber. C 74.2 H 6.53 Cl 10.4 N 4.1 Gef. C 74.1 H 6.56 Cl 10.3 N 4.1; ¹H-NMR vgl. Tab. 2; GC/MS: 1 µl, Ofen 200° (1 min) – 320° (5 min), 20°/min, RT: 5.5 min; MS: m/e (%) = 338/340 (< 1), 248/250 (16/5), 192/194 (15/5), 191/193 (100/34), 128 (25), 91 (25), 65 (12), 58 (33), 56 (19), 51 (12), 42 (30), 39 (15).

(1-Methyl-2-phenylethyl)-(5-phenyl-2-furylmethyl)-amin (13)

Analog **11** aus 5.7 g (0.033 mol) 5-Phenyl-furan-2-aldehyd^{6,7)} in 20.0 ml Methanol, 4.5 g (0.033 mol) Amphetamin und 1.3 g (0.034 mol) NaBH₄. Reinigung: sc, Aceton/CH₂Cl₂ (4+6); Ausb.: 4.9 g (51 %); MS (Einlaßtemp.: 180°): m/e (%) = 291 (< 1 M⁺), 200 (14), 156 (15), 157 (100), 128 (12), 91 (10).

[Methyl-(1-methyl-2-phenylethyl)]-(5-phenyl-2-furylmethyl)-amin (4)

Analog **2** aus 583 mg (2.0 mmol) **13**, 0.46 ml (10.0 mmol) HCOOH und 0.3 ml (3.5 mmol) HCHO (35 %). Reinigung: sc, Essigester; Ausb.: 457 mg (75 %); C₂₁H₂₃NO (305.4) Ber. C 82.6 H 7.59 N 4.6 Gef. C 81.9 H 7.72 N 4.5; ¹H-NMR vgl. Tab. 2; GC/MS: 1 µl, Ofen 240° (1 min) – 260° (2 min), 5°/min, RT: 3.4 min; MS: m/e (%) = 305 (< 1 M⁺), 304 (< 1), 214 (26), 158 (17), 157 (100), 128 (21), 91 (18), 77 (16), 65 (10), 58 (35), 56 (16), 51 (14), 42 (20), 39 (9).

[5-(4-Methoxyphenyl)-2-furylmethyl]-(1-methyl-2-phenylethyl)-amin (14)

Analog **11** aus 810 mg (4.0 mmol) 5-(4-Methoxyphenyl)-furan-2-aldehyd^{6,7)} in 5.0 ml Methanol, 540 mg (4.0 mmol) Amphetamin in 3.0 ml Methanol und 150 mg (4.0 mmol) NaBH₄. Reinigung: sc, Essigester/Aceton (8+2); Ausb.: 719 mg (56 %); MS (Einlaßtemp.: 180°): m/e (%) = 321 (5 M⁺), 230 (11), 188 (34), 187 (100), 115 (11), 91 (9).

[5-(4-Methoxyphenyl)-2-furylmethyl]-methyl-(1-methyl-2-phenyl-ethyl)amin (5)

Analog **2** aus 1.3 g (4.0 mmol) **14**, 0.9 ml (20.0 mmol) HCOOH und 0.5 ml (6.0 mmol) HCHO (35 %). Reinigung: sc, Essigester; Ausb.: 920 mg (69 %); C₂₂H₂₅NO₂ (335.4) Ber. C 78.8 H 7.51 N 4.2 Gef. C 78.8 H 7.83 N 5.0; ¹H-NMR vgl. Tab. 2; GC/MS: 1 µl, Ofen 100° (1 min) – 310° (4 min), 20°/min, RT:

13.5 min; MS: m/e (%) = 335 (< 1 M⁺), 334 (< 1), 244 (9), 188 (33), 187 (100), 173 (18), 144 (11), 115 (11), 91 (25), 72 (10), 65 (11), 58 (51), 56 (20), 51 (10), 42 (20), 39 (16).

Tab. 2: ¹H-NMR-Spektren von 1–5 in CDCl₃

	1	2	3	4	5
>CH–CH ₃	0.96 (d; J=6 Hz, 3H)	0.98 (d; J=6 Hz, 3H)	0.98 (d; J=6 Hz, 3H)	0.98 (d; J=6 Hz, 3H)	0.98 (d; J=6 Hz, 3H)
>N–CH ₃	2.31 (s; 3H)	2.36 (s; 3H)	2.36 (s; 3H)	2.39 (s; 3H)	2.38 (s; 3H)
>CH–, Aryl–CH ₂ –	2.38–3.16 (m; 3H)	2.41–3.18 (m; 3H)	2.40–3.16 (m; 3H)	2.41–3.18 (m; 3H)	2.40–3.18 (m; 3H)
Furyl–CH ₂ –	3.64 (s; 2H)	3.70 (s; 2H)	3.69 (s; 2H)	3.72 (s; 2H)	3.71 (s; 2H)
–OCH ₃	–	–	–	–	3.81 (s; 3H)
Furan-H-3	6.18 (dd; J=3.2/ 0.8 Hz, 1H)	6.29 (d; J=4 Hz, 1H)	6.24 (d; J=4 Hz, 1H)	6.26 (d; J=4 Hz, 1H)	6.22 (d; J=4 Hz, 1H)
Furan-H-4	6.31 (dd; J=3.2/ 1.9 Hz, 1H)	6.80 (d; J=4 Hz, 1H)	6.58 (d; J=4 Hz, 1H)	6.60 (d; J=4 Hz, 1H)	6.46 (d; J=4 Hz, 1H)
Furan-H-5	7.38 (dd; J=0.8/ 1.9 Hz, 1H)	–	–	–	–
Aryl	7.22 (m; 5H)	7.22 (m; 5H)	7.22 (m; 5H)	7.22 (m; 5H)	7.22 (m; 5H)
Furan-Aryl	–	7.73–8.22 (AA'BB'; J=10 Hz, 4H)	7.31–7.58 (AA'BB'; J=8 Hz, 4H)	7.29–7.78 (m; 5H)	6.91–7.60 (AA'BB'; J=9 Hz, 4H)

Abbauversuche an Verbindung 3

560 mg (1.7 mmol) **3** wurden in 60 ml 1 N-HCl 93 h unter Rückflußkühlung erwärmt, mit 20 ml H₂O versetzt, mit 2 N-NaOH alkaliert und mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die CH₂Cl₂-Phase wurde mit H₂O gewaschen, getrocknet und eingedampft (Extrakt I, 510 mg). Der Rückflußkühler wurde gesondert mit CH₂Cl₂ und Methanol gespült und das Eluat eingeengt (Extrakt II, 38 mg). DC: Aceton/Petrolether (2+8); GC: a) s. o., Injektortemp.: 280°, Detektortemp.: 350°, Ofentemp.: 100° (5 min)–310° (4 min), 20°/min; Spaltprodukte Extrakt I (Rf, RT): **6** (0.01, 4.5), **7** (0.16, –), **10b** (0.22, 16.5), **3** (0.40, 15.9), **9b** (0.75, 17.7); Spaltprodukt Extrakt II: **8b** (0.85, 9.6). **6**: GC/MS: 1 µl, Ofen 100° (4 min)–310° (5 min), 20°/min, RT: 2.8 min; MS: identisch mit Vergleichssubstanz. **7**: GC/MS: 1 µl, Ofen 200° (1 min)–310° (5 min), 20°/min, RT: 1.2 min; MS: identisch mit Vergleichssubstanz⁹.

1-(4-Chlorphenyl)-5-[methyl-(1-methyl-2-phenylethyl)-amino]-pentan-1,4-dion (10b)

Extrakt I aus der Umsetzung von **3** wurde sc (Lobar[®]-Säule Größe B) getrennt (Aceton/Petrolether 2+8). Die Fraktionen mit Rf: 0.22 ergaben 73 mg eines Öls, das fest wurde. Schmp.: 58–60°; IR (KBr): 3010 (unges. CH), 1710 (ges. CO), 1700, 1680 (Aryl-CO), 1600, 1590, 1485 (Aromat) cm⁻¹; ¹H-NMR: δ (ppm) = 7.98–7.48 (AA'BB'; J = 10 Hz, 4H, Phenyl-H), 7.27 (m; 5H, Phenyl-H), 3.40 (s; 2H, -CH₂-N<), 3.33–2.44 (m; 7H, CO-CH₂-CH₂-CO, CH₃-CH-CH₂-), 2.42 (s; 3H, N-CH₃), 1.02 (d; J = 6 Hz, 3H, -CH₃); GC/MS: 1 µl, Ofen 200° (1 min) – 310° (5 min), 20°/min, RT: 6.7 min; MS: m/e (%) = 266/268 (45/17), 162 (62), 139/141 (36/13), 119 (20), 111 (18), 91 (100), 77 (15), 65 (21), 58 (94), 56 (46), 51 (17), 42 (39), 39 (25).

Bis-[5-(4-Chlorphenyl)-2-furyl]-methan (9b)

Die Fraktionen mit Rf: 0.75 der bei der sc Trennung (Lobar[®], Aceton/Petrolether 2+8) von Extrakt I erhaltene Rückstand wurde dc (Petrolether) gereinigt. Rf: 0.21; Ausb.: 22 mg; MS (Einlaßtemp.: 90°): m/e (%) = 368/370/372 (41/27/5 M⁺), 229/231 (10/3), 201/203 (10/4), 191/193 (17/7), 165 (22), 149/151 (25/8), 139/141 (100/33), 128 (26), 111 (25), 105 (8), 91 (7), 77 (12), 51 (16), 43 (41), 39 (19); Schmp. und ¹H-NMR: identisch mit Vergleichssubstanz^{10,11}. **8b**: Extrakt II aus der Umsetzung von **3** wurde dc (Petrolether) gereinigt. Rf: 0.43; Ausb.: 13 mg; Schmp., ¹H-NMR und MS: identisch mit Vergleichssubstanz^{10,12}.

Abbauversuche an den Verbindungen 1, 2, 4, und 5

Je 0.1 mmol Amin wurden in 6.0 ml 1N-HCl gekocht. Dann wurde 1.0 ml Probe aus der Reaktionslösung entnommen, der Rückflußkühler mit CH₂Cl₂, Methanol und H₂O gespült, die vereinigten Lösungen mit 5.0 ml H₂O versetzt, mit 1 N-NaOH alkalisiert und mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die CH₂Cl₂-Phase wurde mit H₂O gewaschen, getrocknet, eingedampft und untersucht.

Verbindung 2: Reaktionszeit 55 h. Spaltprodukte: **6** (0.01, 4.5), **2** (0.35, 17.6), **8a** (0.57, 11.3). **8a**: GC/MS: 1 µl, Ofen 110° (1 min) – 250° (2 min), 10°/min, RT: 6.4 min; MS: m/e (%) = 189 (100 M⁺), 173 (3), 159 (56), 143 (13), 131 (19), 115 (75), 89 (30), 77 (16), 63 (33), 39 (36).

Verbindung 4: Reaktionszeit 28 h. Spaltprodukte: **6** (0.01, 4.5), **7** (0.16, –), **10c** (0.20, 16.1), **4** (0.38, 15.3), **9c** (0.65, 16.1), **8c** (0.75, 5.8).

5-[Methyl-(1-methyl-2-phenylethyl)-amino]-1-phenyl-pentan-1,4-dion (10c): GC/MS: 1 µl, Ofen 250° isoth., RT: 3.8 min; MS: m/e (%) = 232 (28), 162 (61), 119 (26), 105 (43), 91 (89), 77 (32), 65 (10), 58 (100), 56 (27), 51 (15), 44 (70), 39 (15).

Bis-(5-phenyl-2-furyl)-methan (9c): GC/MS: 1 µl, Ofen 250° isoth., RT: 3.7 min; MS: m/e (%) = 300 (23 M⁺), 195 (8), 167 (14), 157 (7), 128 (18), 115 (21), 105 (100), 89 (10), 77 (47), 63 (10), 51 (20), 40 (15), 39 (13). **8c**: GC/MS: 1 µl, Ofen 100° (4 min) – 310° (5 min), 20°/min, RT: 3.4 min; MS: m/e (%) = 144 (99 M⁺), 116 (23), 115 (100), 89 (20), 77 (7), 63 (18), 39 (38).

Verbindung 5: Reaktionszeit 4 h. Spaltprodukte: **6** (0.01, 4.5), **10d** (0.12, 17.3), **7** (0.16, –), **5** (0.26, 16.4), **9d** (0.40, 18.6), **8d** (0.66, 9.5).

1-(4-Methoxyphenyl)-5-[methyl-(1-methyl-2-phenylethyl)-amino]-pentan-1,4-dion (10d): GC/MS: 1 µl, Ofen 100° (1 min) – 310° (5 min), 20°/min, RT: 11.6 min; MS: m/e (%) = 262 (63), 162 (100), 135 (45), 119 (37), 107 (10), 94 (17), 91 (81), 77 (19), 70 (10), 58 (66), 56 (31), 51 (8), 44 (35), 42 (38), 39 (18).

Bis-[5-(4-methoxyphenyl)-2-furyl]methan (9d): GC/MS: 1 µl, Ofen 100° (1 min) – 310° (5 min), 20°/min, RT: 12.9 min; MS: m/e (%) = 360 (52 M⁺), 225 (6), 187 (11), 145 (11), 144 (12), 135 (100), 115 (13), 102 (13), 77 (17), 63 (5), 51 (8), 39 (6). **8d**: GC/MS: 1 µl, Ofen 100° (1 min) – 310° (5 min),

20°/min, RT: 4.6 min; MS: m/e (%) = 174 (100 M⁺), 159 (76), 145 (11), 131 (32), 103 (16), 102 (17), 77 (27), 63 (12), 51 (18), 39 (17).

Verbindung 1: a) Reaktionszeit 95 h. Spaltprodukte: **6** (0.01, 4.5), **1** (0.41, 10.9). b) 200 mg (0.9 mmol) **1** wurden in 40.0 ml 1 N-HCl unter Rückfluß erhitzt. Auf den Rückflußkühler wurde eine Kühlfalle mit Toluol gesetzt und mit Toluol/Trockeneis gekühlt. Nach 50 h wurde aus der Kühlfalle eine Probe entnommen. Spaltprodukt **8:** GC/MS: 1 µl, Ofen 25° isoth., RT: 0.7 min; MS: identisch mit Vergleichssubstanz.

Messung der Spaltungsgeschwindigkeit von 1-5

200.0 mg Substanz wurden in 40.0 ml 1 N-HCl unter Rückfluß erhitzt. In Abständen wurden Proben von 2.0 ml entnommen, alkalisiert und über Extrelut[®] 20 Säulen (E. Merck, Darmstadt) mit je 60 ml CH₂Cl₂ extrahiert. Das Eluat wurde auf ca. 0.5 ml eingengt und auf 1.00 ml aufgefüllt. Je 100 µl der Meßlösungen wurden mit je 100 µl der Lösung eines int. Stand. in CHCl₃ versetzt.

Analysenbedingungen: GC: a) s.o., Einspritzvol.: 2 µl. **1:** Stand.: Propyphenazon 5.0 µg/µl; Injektortemp.: 240°, Detektortemp.: 300°, Ofentemp.: 185° (1 min) – 225° (1 min), 15°/min, RT **1:** 2.1 min, RT (Standard): 3.8 min. **2:** Stand.: Cholesterin 1.5 µg/µl; Injektortemp.: 300°, Detektortemp.: 350°, Ofentemp.: 295° isoth., RT **2:** 2.5 min, RT (Stand.): 3.3 min. **3:** Stand.: Famprofazon 3.0 µg/µl; Injektortemp.: 280°, Detektortemp.: 350°, Ofentemp.: 285° isoth., RT **3:** 1.8 min, RT (Stand.): 3.1 min. **4:** Stand.: Fenetyllin 3.0 µg/µl; Injektortemp.: 280°, Detektortemp.: 350°, Ofentemp.: 280° isoth., RT **4:** 1.3 min, RT (Stand.): 2.6 min. **5:** Stand.: Fenetyllin 3.0 µg/µl; Injektortemp.: 280°, Detektortemp.: 350°, Ofentemp.: 270° (3 min) – 320° (1 min), 15°/min, RT **5:** 2.8 min, RT (Stand.): 3.6 min. (Geschwindigkeitskonstanten und Halbwertzeiten vgl. Tab. 1).

Literatur

- 1 Aus der Dissertation M. Neugebauer, Bonn 1984.
- 2 G. Rücker, R. Mrongovius und M. Neugebauer, Arch. Pharm. (Weinheim) 315, 839 (1982).
- 3 D. Abou El-Ella, M. Neugebauer, A. Eid, Y. Ebied und G. Rücker, Arch. Pharm. (Weinheim) 317, 89 (1984).
- 4 A. S. Angeloni und M. Tramontini, Ann. Chim. Rome 54, 745 (1964); C. A. 62, 1541 (1965).
- 5 M. Tramontini, Synthesis 1973, 703.
- 6 S. Malinowski, Roczn. Chem. 27, 54 (1953); C. A. 48, 13678 (1954).
- 7 R. Frimm, J. Kovac und A. Krutosikova, Chem. Zvesti 27, 101 (1973); C. A. 79, 5195 (1973).
- 8 J. R. Boissier, R. Batouis und C. Dumont, Ann. Pharm. Fr. 24, 57 (1966).
- 9 T. C. Kram, B. S. Kruegel und A. V. Kruegel, J. Forensic Sci. 22, 40 (1977).
- 10 L. Fisera, J. Lesko, J. Kovac, B. Hasova und P. Zalupsky, Collect. Czech. Chem. Commun. 41, 3398 (1976).
- 11 A. F. Oleinik, E. N. Dozorova, N. P. Solov'eva, L. M. Polukhina, L. N. Filitis, O. N. Polyakova und G. N. Pershin, Khim. Farm. Zh. 17, 928 (1983); C. A. 99, 194736 (1984).
- 12 D. C. Ayres und J. R. Smith, J. Chem. Soc. C 1968, 2737.