

Synthese und Pharmakodynamische Aktivität von 2-(3-(2-Phenylethyl)benzofuran-2-yl)-N-propyl-ethanamin^{†)}

G. Ecker, T. Helml und W. Fleischhacker*

Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Wien, Althanstraße 14, A-1090 Wien, Österreich

C. R. Noe

Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Frankfurt am Main, Marie-Curie-Straße 9, D-60439 Frankfurt am Main, BRD

Christian Studenik, Bettina Schade und Peter Heistracher

Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Universität Wien, Währinger Straße 17, A-1090 Wien, Österreich

Eingegangen am 21. Juli 1994; revidierte Fassung eingegangen am 3. November 1994

Im Rahmen von Struktur-Wirkungs-Untersuchungen an Klasse I-Antiarrhythmika wurden die Benzofuranethanamine **3a** und **3b** synthetisiert, und **3a** wurde pharmakologisch geprüft. Schlüsselschritt der Synthese war die chemoselektive Reduktion des Chloroacetyl-Dihydrobenzofurans **5** zum Chlorethylbenzofuran **9** mit Triethylsilan/BF₃ • Et₂O. Die Ergebnisse einer Reihe weiterer Reduktionsversuche von **5** werden ebenfalls beschrieben. Pharmakologische Untersuchungen an isolierten Präparaten von Meer-schweinchenherzen zeigten, daß **3a** eine ähnliche negativ inotrope und chronotrope Wirkung wie Propafenon und das entsprechend rigidisierte Benzofuran **1a** besitzt. Im Unterschied zu diesen Substanzen zeigte **3a** jedoch keine β_1 -Adrenozeptoren-blockierende Aktivität.

Synthesis and Pharmacodynamic Activity of 2-(3-(2-Phenylethyl)benzofuran-2-yl)-N-propyl-ethanamine

The benzofuranethanamines **3a** and **3b** were synthesized and pharmacologically tested to investigate structure-activity relationships with antiarrhythmic compounds. The key-step in the synthesis was the chemoselective reduction of the chloroacetyl-dihydrobenzofurane **5** to chlorethylbenzofurane **9** using triethylsilane/BF₃ • Et₂O. Results of a series of further attempts to reduce **5** are also described. Pharmacological investigations on isolated guinea pig heart muscle preparations showed that **3a** exhibits similar negative inotropic and negative chronotropic action in comparison to propafenone and the conformationally restricted benzofurane **1a**. In contrast to these substances, however, **3a** shows no β_1 -adrenoceptor blocking activity.

Die CAST-Studie hat ergeben, daß bei Langzeitanwendung der Klasse Ic-Antiarrhythmika Flecainid und Encainid bei Patienten, die einen Myokardinfarkt erlitten hatten und Rhythmusstörungen zeigten, die Mortalität in der behandelten Gruppe höher war als in der Kontrollgruppe¹⁾. Dies war zum Teil auf die arrhythmogenen Eigenschaften dieser Arzneistoffe zurückzuführen.

Verantwortlich für diese unerwünschte Wirkung ist die starke Verlangsamung der Erregungsleitung im Myokard, die wieder durch eine Verlangsamung der Kinetik der Erholung der Natriumkanäle von der Blockade bedingt sein dürfte. Wir haben kürzlich die Herstellung neuer Benzofuranylethanamine (**1a,b**) beschrieben²⁾, welche eine Ähnlichkeit zu Propafenon (**2**) sowohl bezüglich ihrer Struktur als auch ihrer antiarrhythmischen Wirkung aufweisen^{3,4,5)}. Die besonders günstige, im Vergleich zu **2** auf die Hälfte reduzierte Zeitkonstante der Erholung der Natriumkanäle von der Blockade⁶⁾ ist wahrscheinlich auf die geringere Flexibilität der Moleküle zurückzuführen. Weiters konnte gezeigt werden, daß – wie auch bei Propafenon – die Natriumkanal-blockierende Wirkung von der Konfiguration des Chiralitäts-zentrums unabhängig ist⁷⁾. Dies legt den Schluß nahe, daß die Hydroxylgruppe nicht entscheidend an der Interaktion mit dem Rezeptor beteiligt ist. Um diesen Befund weiter zu untersuchen, sollten die entspr. Deshydroxy-Analoga **3a,b** hergestellt und pharmakologisch geprüft werden.

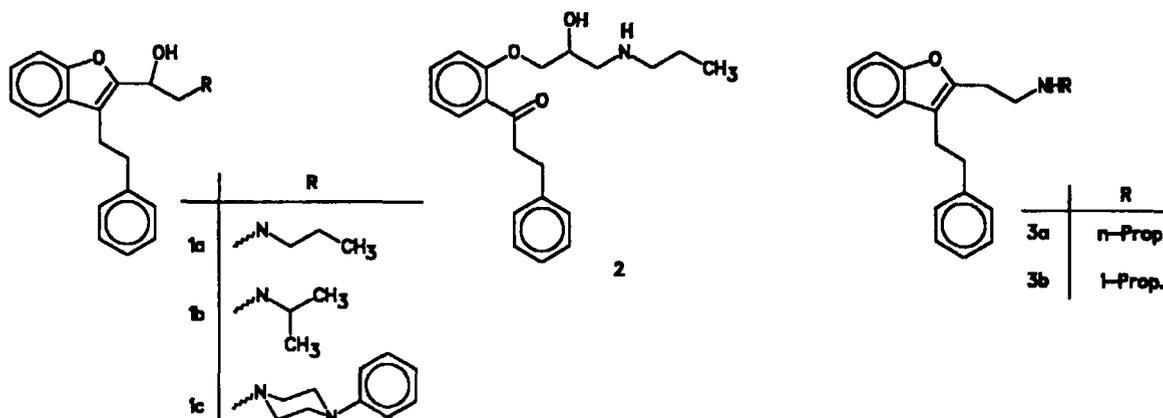
Chemie

Wir haben kürzlich einen Syntheseweg zur Herstellung der Piperazinverbindung **1c** beschrieben, bei welcher durch Zyklisierung des Ketons **4** der tertiäre Alkohol **5** als Schlüsselprodukt erhalten wurde⁸⁾. Diese Verbindung machte nicht nur über eine Wassereliminierung zu **6**, Reduktion zum

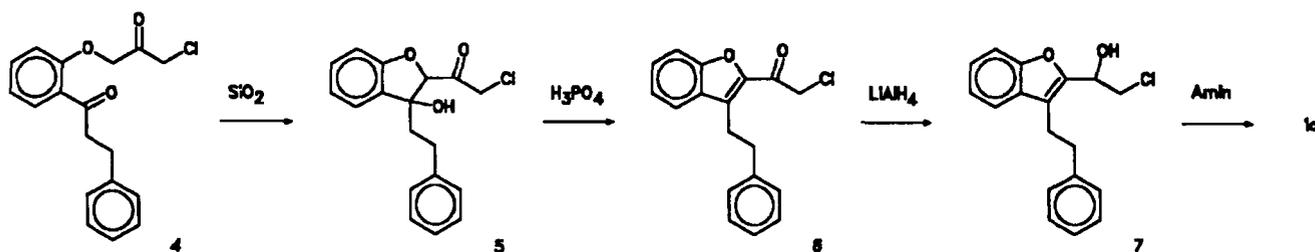
Chlorhydrin **7** und Umsatz mit Aminen die Verbindungsklasse **1** synthetisch gut zugänglich (Schema 1), sondern sie ist auch ein interessantes Substrat für Versuche zur chemoselektiven Reduktion. Durch Dehydratisierung von **5** und Reduktion der Carbonylgruppe wurde dabei der Weg zur Verbindung **3** eröffnet, durch reduktive Entfernung der Hydroxylgruppe entstünden Dihydrobenzofuranderivate, ein im Rahmen unserer Untersuchungen ebenfalls interessierender Strukturtyp.

Triethylsilan ist ein Reduktionsmittel mit besonders breitem Anwendungsbereich⁹⁾, für welches interessante Chemoselektivitäten durch Variation der Reaktionstemp. und durch Kombination mit Lewis-Säuren erreicht werden können: So lassen sich z.B. tert. Alkohole unter Verwendung von Triethylsilan und Trifluoressigsäure zu Alkanen reduzieren¹⁰⁾. Bei der Anwendung dieser Reagenzkombination kam es jedoch wegen der deutlichen Tendenz von **5** zu dehydratisieren schon bei der Zugabe der Säure zur vollständigen und raschen Dehydratisierung unter Bildung von **6**⁸⁾. Auch der Einsatz von Triethylsilan alleine brachte dasselbe Ergebnis. Erst durch Zusatz von BF₃-Etherat zum Reaktionsgemisch gelang es, den Reaktionsverlauf zu ändern, wobei in einer Ausb. von 58% das Chlorethylbenzofuran **9** erhalten wurde. Eine eingehende Untersuchung der Reaktion zeigte, daß bereits nach 1-stdg. Rühren bei –60 °C vollständige Dehydratisierung zu **6** eintrat. Erst nach Erwärmen auf Raumtemp. wurde die Ketogruppe im Laufe von 16 h zum Alkan reduziert. In weiteren Untersuchungen zur Herstellung von **9** wurde auf bewährte Methoden zur

^{†)} Herrn Prof. Dr. H. J. Roth mit den besten Wünschen zum 65. Geburtstag gewidmet.



Schema 1



Schema 2

Reduktion von Carbonylverbindungen zu Alkanen zurückgegriffen. Bei der Reduktion von **5** nach *Wolff-Kishner* mit Hydrazin und Natriummethanolat¹¹⁾ wurde aus einer komplexen Mischung lediglich eine kleine Menge Ethoxyethylbenzofuran **10** isoliert. Aufgrund von GC/MS-Analysen kann auch das Entstehen des Ethylbenzofurans **11** angenommen werden. Der Einsatz von Hydrazin und KOH in Diethylen glycol führte ebenfalls zu einer Vielzahl von Produkten, wobei aufgrund von GC/MS-Analysen wiederum das Entstehen von **11** beobachtet wurde. Die unter beiden Reaktionsbedingungen ebenfalls beobachtete Bildung des Benzofurans **12** ist durch Vergleich des Massenspektrums mit Lit.²⁾ gesichert. Als weiterer Zugang zu **3** sollte auch die Dehydratisierung von **5** zu **6** und anschließende Reduktion zu **9** möglich sein. Als selektive Reduktionsmethode für α -Halogen-Ketone zu Halogen-Alkanen ist lediglich die Umsetzung mit tert-Butylamin-Boran in Kombination mit AlCl_3 beschrieben¹²⁾. Zur Anwendung dieser Methode wurde zunächst **5** unter Säurekatalyse zu **6** dehydratisiert und dieses mit dem Borankomplex zur Reaktion gebracht. Die Verbindung **9** wurde auf diese Weise in einer im Vergleich zur Triethylsilan-Variante etwas verbesserten Ausb. von 76% erhalten. Durch offensichtlich unvollständige Reaktion gebildetes **7**⁸⁾ konnte ebenfalls isoliert werden.

Der Austausch von Chlor gegen entspr. Amine zur Herstellung der Deshydroxyanaloga von **1a** und **1b** gelang aufgrund der geringen Tendenz des Chloratoms von **9** zur nukleophilen Substitution nur in mäßiger Ausb. So setzte sich **9** mit Isopropylamin in Lösung bei Raumtemp. nicht um. Erst bei Verwendung des Amins als Lösungsmittel und Erhitzen im Autoklaven gelang es, das gewünschte Endprodukt **3b** in geringer Ausb. (8%) zu isolieren. Erwartungsgemäß ließ sich durch Zugabe von KI die Ausb. an **3a** und **3b** auf annähernd 50% steigern.

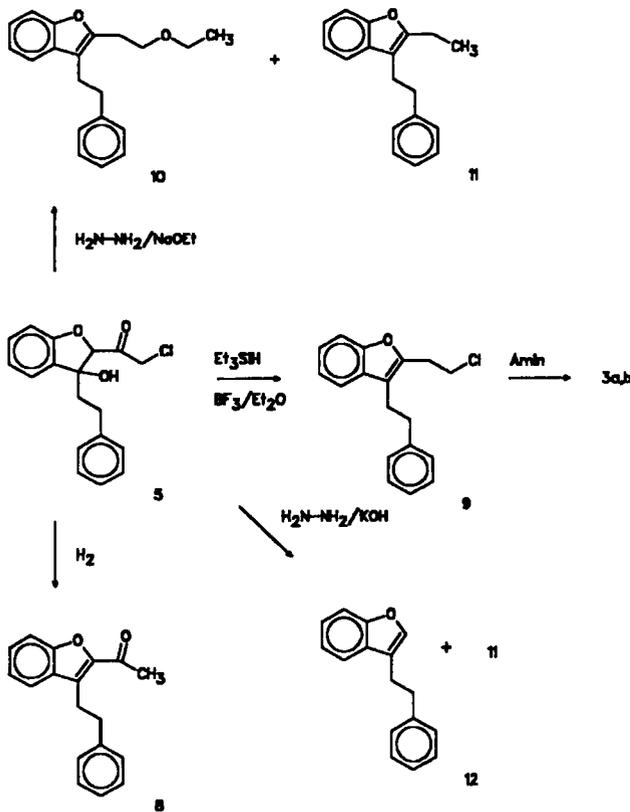
Im Rahmen unserer Versuche zur Herstellung von 2,3-Dihydro-Analoga von **1** versuchten wir, wie oben erwähnt,

diese durch selektive Reduktion der tert. Hydroxylgruppe von **5** zu erhalten, wobei die ausgeprägte Neigung von **5**, unter Ausbildung eines aromatischen Benzofuran-Ringsystems zu dehydratisieren, eine besondere Erschwernis darstellte. Herkömmliche Methoden zur Reduktion benzylischer tert. Alkohole führten nicht zum gewünschten Dihydrobenzofuran. So erhielten wir durch Umsetzung von **5** mit LiAlH_4 ¹³⁾ mit und ohne AlCl_3 ¹⁴⁾ in THF den Chloralkohol **7**⁸⁾. Bei der katalytischen Hydrierung von **5** in ethanolischer Lösung unter Pd/Ci-Katalyse kam es zusätzlich zur Dehalogenierung unter Bildung des Acetylbenzofurans **8**⁷⁾. Der Versuch, die dabei durch intermediäre HCl-Bildung verursachte rasche Dehydratisierung von **5** durch K_2CO_3 abzufangen, brachte trotz des Alkaliüberschusses im Reaktionsgemisch dasselbe Ergebnis. Die Verbindung **8** entstand auch bei der Reaktion mit HI in einer schonenden Variante, in der HI direkt gebildet wird, nämlich der Umsetzung mit Iod, rotem Phosphor, CS_2 , Benzol und Pyridin¹⁵⁾. Beim Einsatz von HI selbst¹⁶⁾, welcher hohe Temp. erfordert, kam es zur vollständigen Zersetzung des Reaktionsgemisches.

Verschiedene Versuche, die Hydroxylgruppe durch Veresterung oder Umwandlung in ein Isoharnstoff-Derivat¹⁷⁾ zu aktivieren, führten ebenfalls zur Dehydratisierung von **5**, wobei hier jedoch das Chloracetylbenzofuran **6** als Hauptprodukt entstand.

Pharmakologische Ergebnisse und Diskussion

Die inotrope Wirkung von **3a** wurde an isolierten Papillarmuskeln von Meerschweinchenherzen untersucht, wobei die Reizfrequenz 1 Hz betrug. **3a** reduzierte konzentrationsabhängig die Kontraktionskraft (f_c), eine Konzentration



Schema 3

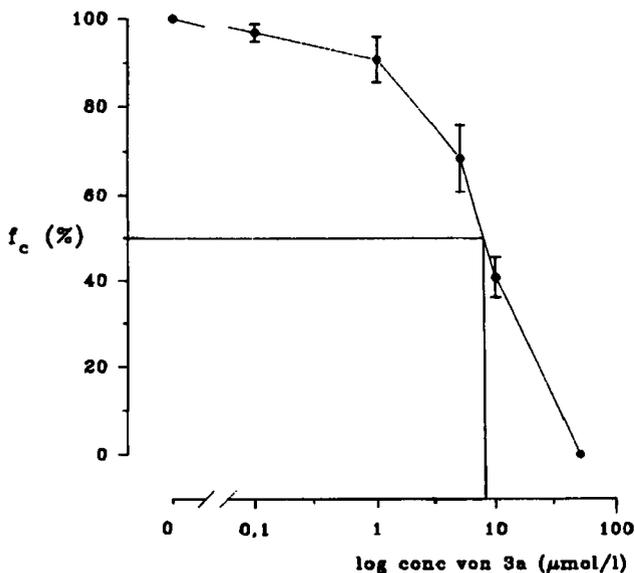


Abb. 1: Wirkung von **3a** auf die Kontraktionskraft (f_c) von elektrisch getriebenen (1 Hz) isolierten Papillarmuskeln des Meerschweinchenherzens. Auf der Ordinate ist die Konzentration von **3a** (in $\mu\text{mol/l}$) logarithmisch gegen die Kontraktionskraft des Präparates (in % der Kontrollwerte) auf der Abzisse aufgetragen. Gefüllte Kreise: Mittelwerte der Kontraktionskraft (in % der Kontrollwerte); vertikale Balken: Standardfehler der Mittelwerte; Anzahl der Versuche (n) = 5. Die EC_{50} für die negativ inotrope Wirkung von **3a** betrug $9.47 \mu\text{mol/l}$.

von $50 \mu\text{mol/l}$ bewirkte das Erlöschen der isometrischen Kontraktionen. Die effektive Konzentration, welche eine 50proz. Reduktion der Kontraktilität (EC_{50}) bewirkte, wurde graphisch ermittelt (Abb. 1) und lag bei $9.47 \mu\text{mol/l}$ ($n = 5$). Dieser Wert entspricht jenen, die für Propafenon (**2**)^{18,19} und das entspr. rigidisierte Benzofuran **1a**⁴) gefunden wurden.

Die chronotrope Wirkung wurde an isolierten, spontan schlagenden rechten Vorhöfen von Meerschweinchenherzen untersucht. **3a** führte zu einer konzentrationsabhängigen Abnahme der Schlagfrequenz und zum Erlöschen der Spontanaktivität bei $50 \mu\text{mol/l}$. Der graphisch ermittelte EC_{50} -Wert (Abb. 2) lag bei $9.5 \mu\text{mol/l}$ ($n = 5$). Im Vergleich dazu betrug der EC_{50} -Wert für Propafenon $13 \mu\text{mol/l}$ ($n = 3$) und $7.6 \mu\text{mol/l}$ ($n = 7$) für **1a**⁴).

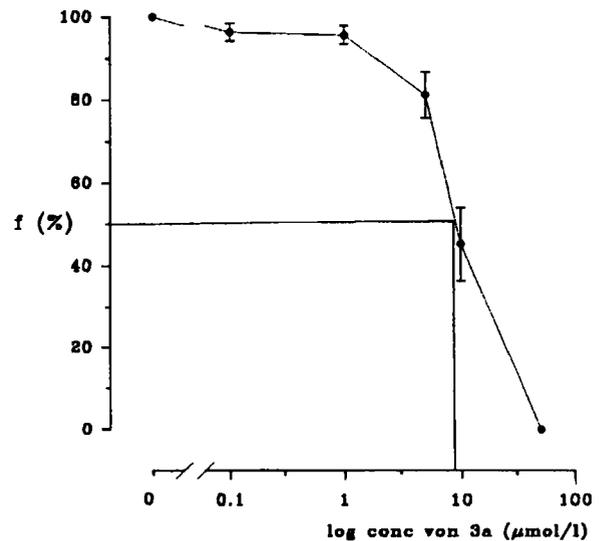


Abb. 2: Wirkung von **3a** auf die Schlagfrequenz isolierter rechter Vorhöfe des Meerschweinchenherzens. Auf der Abzisse ist die Konzentration von **3a** (in $\mu\text{mol/l}$) logarithmisch gegen die Schlagfrequenz des Präparates (in % der Kontrollwerte) auf der Ordinate aufgetragen. Gefüllte Kreise: Mittelwerte der Schlagfrequenz (in % der Kontrollwerte); vertikale Balken: Standardfehler der Mittelwerte; Anzahl der Versuche (n) = 5. Die EC_{50} für die negativ chronotrope Wirkung von **3a** betrug $9.5 \mu\text{mol/l}$.

Propafenon besitzt eine schwache β -Adrenozeptoren-blockierende Wirkung, welche sich durch eine signifikante Rechtsverschiebung der Konzentrations-Wirkungskurve von Orciprenalin (Wirkung von Orciprenalin auf die Schlagfrequenz rechter Vorhöfe von Meerschweinchenherzen) zeigt²⁰). Für das Benzofuran **1a** wurde eine noch schwächer ausgeprägte β_1 -Adrenozeptoren-blockierende Wirkung gefunden²¹). Im Gegensatz dazu führte das Deshydroxyanalogon **3a** ($10 \mu\text{mol/l}$) zu keiner Rechtsverschiebung der Konzentrations-Wirkungskurve von Orciprenalin an spontan schlagenden rechten Vorhöfen von Meerschweinchenherzen, eine β_1 -Adrenozeptoren-blockierende Aktivität ist somit in der untersuchten Konzentration für diese Substanz nicht anzunehmen (Abb. 3).

Zusammenfassend kann daher festgestellt werden, daß **3a** eine annähernd gleiche negativ inotrope und negativ chronotrope Potenz wie Propafenon und **1a** besitzt, im Unter-

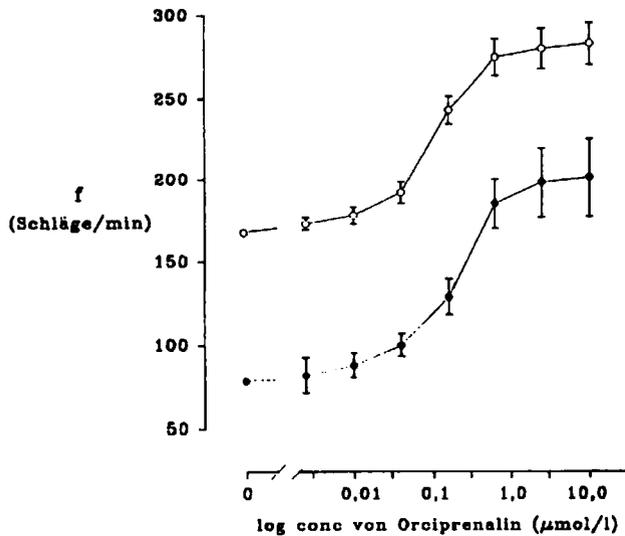


Abb. 3: Wirkung von Orciprenalin auf die Schlagfrequenz rechter Vorhöfe des Meerschweinchenherzens ($n = 5$, ohne (offene Kreise) bzw. in Gegenwart von **3a** ($10 \mu\text{mol/l}$) (geschlossene Kreise). Auf der Abzisse ist die Konzentration von Orciprenalin (in $\mu\text{mol/l}$) logarithmisch gegen die Schlagfrequenz des Präparates (in Schlägen/min) auf der Ordinate aufgetragen. Offene Kreise: Mittelwerte der Schlagfrequenz (in Schlägen/min) während der Kontrollperiode; gefüllte Kreise: Mittelwerte der Schlagfrequenz (in Schlägen/min) in Gegenwart von **3a** ($10 \mu\text{mol/l}$). **3a** führt zu keiner nennenswerten Rechtsverschiebung der Konzentrations-Wirkungs-Kurve von Orciprenalin.

schied zu diesen Substanzen jedoch keine β_1 -Adrenozeptoren-blockierende Wirkung hat.

Eine Hydroxygruppe in räumlicher Nähe zum *N*-Atom ist somit im vorliegenden Fall lediglich für eine Interaktion mit β_1 -Rezeptoren von Bedeutung, während die sterischen und elektronischen Gegebenheiten in diesem Bereich des Moleküls für eine Wechselwirkung mit Natriumkanälen eher eine untergeordnete Rolle spielen. Das Weglassen der Hydroxygruppe stellt somit möglicherweise – neben der Verwendung entspr. konfigurierter Enantiomere – eine einfache Möglichkeit dar, um bei Verbindungen des Aryl-ethanolamin-Typs die Natriumkanal-blockierende Aktivität von der β_1 -Adrenozeptoren-blockierenden Wirkung zu dissoziieren.

W. Fleischhacker, G. Ecker und T. Helml danken dem Jubiläumsfond der Österreichischen Nationalbank für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit im Rahmen des Projektes P-4328.

P. Heistracher dankt Frau Pakiza Saleh für technische Hilfestellung bei der Auswertung der Ergebnisse.

Experimenteller Teil

Chemie

Schmelzpunkte: Kofler-Heizschmikroskop (unkorrigiert).– NMR-Spektren: Bruker AM 400 WB (Förderung durch den FWF, Projekt P6537C), Bruker AC 80 und Varian UNITYplus 300, jeweils Tetramethylsilan als interner Standard.– IR-Spektren: Perkin Elmer 298 Spektrophotometer.– GC-MS: HP-5890A Gaschromatograph, HP-5970C MSD, Datensystem 59970 ChemStation.– MS: Varian MAT 111A Spektrometer (A.Nikiforov, Institut für Organische Chemie der Univ. Wien).– Elementaranalysen:

J.Theiner (Mikroanalytisches Labor am Institut für Physikalische Chemie der Univ. Wien).– Säulenchromatographie: Kieselgel KG 60 (Merck).

2-(3-(2-Phenylethyl)benzofuran-2-yl)-*N*-propyl-ethanamin (**3a**)

1.93 g (6.8 mmol) **9** werden in 60 ml *n*-Propylamin gelöst und nach Zugabe von 2.0 g KI 20 h im Autoklaven bei 120°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird die Mischung mit 100 ml Diethylether versetzt, filtriert und das Lösungsmittel sowie das überschüssige Amin am Rotavapor entfernt. Der Rückstand wird in Wasser suspendiert und zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet; Dichlormethan wird unter vermindertem Druck entfernt. Nach sc Reinigung des verbleibenden gelben Öls (1.83 g) über Kieselgel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{conc.}\text{NH}_4\text{OH}/\text{MeOH} = 200/10/1$) verbleiben 0.97 g (47%) **3a** als farbloses Öl.– $^1\text{H-NMR}$: (CDCl_3): δ (ppm) = 0.92 (t; $J=7$ Hz, 3H, CH_3), 1.25–1.70 (m; 3 H, CH_2 , NH), 2.58 (t; $J=8$ Hz, 2 H, N-CH_2), 2.68–2.85 (m; 4 H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 2.88–3.05 (m; 4 H, $\text{Ph-CH}_2\text{-CH}_2$), 7.02–7.58 (m; 9 H arom.).– IR (KBr): 3700–3100 (NH).– $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) 11.68 (q), 23.22 (t), 25.90 (t), 27.21 (t), 36.09 (t), 48.05 (t), 51.62 (t), 110.78 (d), 114.42 (s), 118.90 (d), 122.10 (d), 123.24 (d), 126.03 (d), 128.34 (d, 2C), 128.56 (d, 2C), 129.42 (s), 141.64 (s), 153.07 (s), 154.23 (s).– GC/MS (m/z): 307 (3%, M^+), 236 (49), 91 (27), 72 (100).– $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}$ (307.4) Ber. C 82.0 H 8.20 N 4.6 Gef. C 81.7 H 8.26 N 4.6.

2-(3-(2-Phenylethyl)benzofuran-2-yl)-*N*-propyl-ethanamin-Hydrochlorid (**3a HCl**)

0.87 g (2.8 mmol) **3a** werden in 10 ml Ethylacetat gelöst und mit 3 ml 1 M etherischer HCl-Lösung versetzt. Der weiße Niederschlag (0.73 g; 75%) wird abgesaugt und getrocknet. Schmp. $171\text{--}172^\circ\text{C}$.– $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{NOCl}$ (343.9) Ber. C 73.4 H 7.62 N 4.1 Cl 10.3 Gef. C 73.1 H 7.62 N 3.8 Cl 10.3.

N-Isopropyl-2-(3-(2-phenylethyl)benzofuran-2-yl)ethanamin (**3b**)

0.65 g (2.3 mmol) **9** werden in 15 Isopropylamin gelöst und mit 0.25 g KI im Autoklaven 16 h auf 120°C erhitzt. Man entfernt das überschüssige Amin am Rotavapor und reinigt den Rückstand durch Startfleck-Filtration über Kieselgel, wobei zuerst mit Petrolether/Diethylether und anschließend mit MeOH eluiert wird. Nach Eindampfen der methanolischen Fraktionen erhält man 0.57 g **3** als gelbes Öl. Dieses wird in Diethylether aufgenommen und mit einer ges. Lösung von Oxalsäure in Diethylether versetzt. Der Niederschlag wird abgenutscht, mit Diethylether gewaschen, getrocknet und in 2N NaOH aufgenommen. Man extrahiert mehrmals mit Diethylether, wäscht die vereinigten org. Phasen mit Wasser, trocknet über Na_2SO_4 und entfernt das Lösungsmittel i. V. Ausb. 0.38 g (54%) farbloses Öl.– $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1.03 (d; $J = 6.4$ Hz, 6 H, CH_3), 1.80–2.00 (breit, 1 H, NH), 2.66–2.82 (m; 5 H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N-CH}$), 2.88–2.94 (m; 4 H, $\text{Ph-CH}_2\text{-CH}_2$), 7.08–7.48 (m; 9 H arom.).– $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 22.71 (q), 25.81 (t), 27.01 (t), 35.93 (t), 45.44 (t), 48.40 (d), 110.73 (d), 114.32 (s), 118.86 (d), 122.04 (d), 123.22 (d), 125.96 (d), 128.25 (d, 2C), 128.52 (d, 2C), 129.20 (s), 141.45 (s), 152.71 (s), 154.03 (s).– IR (KBr): 3400–3300 cm^{-1} (NH).– GC-MS (m/z): 307 (1%, M^+), 236 (15), 72 (100).– $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}$ (307.4) Ber. C 82.0 H 8.20 N 4.6 Gef. C 81.8 H 8.27 N 4.5.

1-Chlor-3-(2-(3-phenylpropionyl)phenoxy)aceton (**4**)

Eine Lösung von 50.0 g (157.0 mmol) 1-(2-(3-Chlor-2-hydroxy-propoxy)phenyl)-3-phenyl-1-propanon in 100 ml Diethylether wird mit einer Mischung von 97.0 g Dicyclohexylcarbodiimid in 78 ml DMSO, 7.8 ml Pyridin und 600 ml Diethylether versetzt und im Eisbad abgekühlt. Anschließend wird tropfenweise eine Lösung von 3.7 ml Trifluoressigsäure in 50 ml Diethylether zugefügt und bei Raumtemp. 2 h gerührt. Die Reaktionslösung wird daraufhin mit einer Lösung von 37 g Oxalsäure in Methanol versetzt und nochmals 30 min gerührt. Zur Aufarbeitung wird der Niederschlag abfiltriert, mit Diethylether gewaschen, das Filtrat mit ges. NaHCO_3 -Lösung und mit Wasser gewaschen und das Lösungsmittel am Rotavapor entfernt. Nach Kristallisation des Rückstandes aus Diethylether erhält man 40.2 g (81%) **4** als farblose Kristalle.– $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 2.95–3.45 (m; 4H, $\text{Ph-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CO}$), 4.25 (s; 2H, $\text{CO-CH}_2\text{-Cl}$), 4.80 (s; 2H, $\text{O-CH}_2\text{-CO}$), 6.90–7.65 (m; 9 arom. H); weitere Daten siehe Lit.⁸⁾

2-Chlor-1-(2,3-Dihydro-3-hydroxy-3-(2-phenylethyl)benzofuran-2-yl)-ethanon (5)

10.0 g (31.6 mmol) **4** werden in 100 ml Diethylether gelöst und mit 50 g Kieselgel (KG 60, Fa. Merck) versetzt. Die Suspension wird 16 h bei Raumtemp. gerührt, anschließend filtriert und das Filtrat einmal mit ges. NaHCO₃-Lösung und einmal mit Wasser gewaschen. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotavapor (bei Raumtemperatur!) erhält man 8.1 g **5** als farbloses Öl. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 2.30–2.80 (m; 5H, Ph-CH₂-CH₂-C(OH)), 4.40 (d, J = 16 Hz, 1H, CO-CH₂-Cl), 4.55 (d, J = 16 Hz, 1H, CO-CH₂-Cl), 5.00 (s; 1H, 2-H), 6.95–7.35 (m; 9 arom. H). – ¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 30.60 (t), 41.44 (t), 48–30 (t), 83.14 (s), 91.09 (d), 110.93 (d), 122.24 (d), 123.77 (d), 126.19 (d), 128.22 (2C, d), 128.55 (2C, d), 128.77 (s), 131.06 (d), 140.62 (s), 158.99 (s), 199.47 (s); weitere Daten siehe Lit. ⁸⁾.

2-(3-(2-Phenylethyl)benzofuran-2-yl)chlorethan (9)**A: Durch Reduktion von 5 mit Triethylsilan/BF₃ • Et₂O**

Zu einer Lösung von 3.0 g (9.5 mmol) **5** in 30 ml über Molekularsieb (4 Å) getrocknetem Dichlormethan gibt man bei –60 °C 6 ml (38 mmol) Triethylsilan sowie 3 ml (12 mmol) frisch destilliertes BF₃-Etherat. Man rührt 30 min im Kältebad, läßt auf Raumtemp. erwärmen und rührt weitere 16 h. Man versetzt die Mischung mit K₂CO₃ und Wasser und extrahiert mehrmals mit Dichlormethan. Die org. Phase wird mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. abgedampft. Der Rückstand wird sc gereinigt; Fließmittel Petrolether/Diethylether. Das Eluat wird i. Vak. eingedampft. Man erhält als erste Fraktion 1.56 g (58%) **9** als farbloses Öl. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 2.90 (t; J = 7.4 Hz, 2 H, CH₂-CH₂-Cl), 2.92–2.95 (m; 4 H, Ph-CH₂-CH₂), 3.49 (t; J = 7.4 Hz, 2 H, CH₂-Cl), 7.08–7.50 (m, 9 arom. H). – ¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 25.90 (t), 29.88 (t), 35.82 (t), 41.69 (t), 110.89 (d), 115.54 (s), 119.19 (d), 122.27 (d), 123.74 (d), 126.11 (d), 128.38 (d, 2C), 128.58 (d, 2C), 128.98 (s), 141.39 (s), 150.25 (s), 154.16 (s). – GC-MS (m/z): 286 (15%), 284 (45), 195 (34), 193 (100). – C₁₈H₁₇ClO (284.8) Ber. C 75.9 H 6.02 Gef. C 76.0 H 6.25.

B: Durch Dehydratisierung von 5 zu 6 und anschließende Reduktion mit tert. Butylamin•BH₃/AlCl₃

Man erhitzt eine Mischung aus 1.0 g (3.2 mmol) **5**, 10 ml Aceton und 1 ml N HCl unter Rückfluß, bis dc kein Edukt mehr nachzuweisen ist (ca. 1 h). Man trennt das org. Lösungsmittel ab, verdünnt den Rückstand mit Wasser und extrahiert mehrmals mit Diethylether. Die org. Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. abgetrennt, wodurch man 0.85 g **6** als gelbes Öl erhält. Anschließend bereitet man eine Mischung aus 20 ml Dichlormethan und 1.2 g (9 mmol) AlCl₃ und kühlt diese auf 0 °C ab. Man setzt 1.56 g (18 mmol) Boran-tert.-Butylamin-Komplex zu, rührt 15 min im Eisbad und fügt eine Lösung von 0.85 g (2.8 mmol) **6** in 5 ml CH₂Cl₂ tropfenweise zu, so daß die Temp. der Lösung 5 °C nicht übersteigt. Die Reaktionsmischung wird im Eisbad weitere 2 h gerührt. Man versetzt dann sehr vorsichtig und anfangs tropfenweise mit 20 ml 0.1N HCl, extrahiert mehrmals mit Dichlormethan und wäscht die org. Phase nacheinander je zweimal mit 0.1N HCl und ges. wäßriger NaCl-Lösung. Die org. Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird sc gereinigt. Fließmittel Petrolether/Diethylether. – Fraktion 1: 0.65 g (76%) **9** als farbloses Öl. Fraktion 2: 0.1 g (11%) **7** als farbloses Öl.

Reduktion von 5 mit Hydrazin/Natriumethanolat

Zu einer Lösung von 1.2 g Natrium in 75 ml Ethanol gibt man 4 ml einer 63proz. Lösung von Hydroxylamin in H₂O sowie 1.0 g (3.2 mmol) **5**. Diese Mischung erhitzt man 4 h im Autoklaven bei 190–200 °C. Man läßt im Heizbad abkühlen und rührt weiter über Nacht. Anschließend verdünnt man mit 50 ml H₂O und extrahiert mehrmals mit Diethylether. Die Etherphase wird mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der Rückstand wird sc gereinigt. Fließmittel Petrolether/Diethylether. Als 1. Fraktion erhält man 0.02 g einer Mischung, die unter anderem **11** und **12** enthält (GC/MS). Als zweite Fraktion erhält man 0.08 g (9%) **10** als farbloses Öl.

2-(3-(2-Phenylethyl)benzofuran-2-yl)ethyl-ethylether (10)

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.60 (t; J = 6.9 Hz, 3 H, O-CH₂-CH₃), 2.81 (t; J = 7.4 Hz, 2 H, CH₂-CH₂-O), 2.93 (m; 4 H, Ph-CH₂-CH₂), 3.43 (q; J = 6.9 Hz, 2 H, O-CH₂-CH₃), 3.50 (t; J = 7.4 Hz, 2 H, CH₂-CH₂-O), 7.09–7.47 (m; 9 arom. H). – ¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 15.14 (q), 25.89 (t), 27.29 (t), 35.99 (t), 66.22 (t), 68.37 (t), 110.75 (d), 114.68 (s), 118.89 (d), 122.03 (d), 123.23 (d), 125.97 (d), 128.31 (d, 2C), 128.54 (d, 2C), 129.31 (s), 141.64 (s), 151.67 (s), 154.07 (s). – MS (m/z): 294 (86%, M⁺), 159 (100), 91 (47). – C₂₀H₂₂O₂ (294.4) Ber. C 81.6 H 7.53 Gef. C 81.7 H 7.49.

2-Ethyl-3-(2-phenylethyl)-benzofuran (11)

GC/MS (m/z): 250 (43%, M⁺), 159 (100%), 131(13), 91(14).

3-(2-Phenylethyl)-benzofuran (12)

GC/MS (m/z): 222 (46%, M⁺), 131 (100%), 91 (10); weitere Daten siehe Lit. ²⁾.

Pharmakologie

Meerschweinchen beiderlei Geschlechts wurden durch einen Schlag in den Nacken getötet. Nach Entnahme des Herzens wurden die Papillarmuskeln aus dem rechten Ventrikel für Kontraktionsmessungen herausgeschnitten und die Purkinje-Fasern sorgfältig entfernt, um Spontanaktivität zu verhindern. Nur Muskeln mit einem Durchmesser < 0.87 mm kamen zur Anwendung, um eine ausreichende Sauerstoffversorgung zu gewährleisten ²²⁾. Die Untersuchung der chronotropen Wirkung erfolgte an isolierten rechten Vorhöfen. Nach Befestigung eines kleinen Silberhäkchens wurden die Präparate bei Zimmertemp. in mit Oxymix (95% O₂ und 5% CO₂) durchperlter Krebs-Henseleit-Lösung folgender Zusammensetzung (in mmol/l) aufbewahrt: NaCl 114.9, KCl 4.73, CaCl₂ 3.2, MgSO₄ 1.18, NaHCO₃ 24.9, KH₂PO₄ 1.18, Glukose 10; pH 7.2–7.4. Für isometrische Kontraktionsmessungen an elektrisch stimulierten Papillarmuskeln und für Messungen der Spontanaktivität von rechten Vorhöfen wurde die Versuchsanordnung nach Reiter ²³⁾ verwendet. Die Experimente wurden bei 35 ± 1 °C durchgeführt, die Badlösung wurde kontinuierlich mit 95% O₂ und 5% CO₂ durchperlt, um eine ausreichende O₂-Versorgung und einen geeigneten pH-Wert aufrechtzuerhalten. Die Messungen erfolgten mit einem Kraftwandler der Type AE 875, Aksjeselkapet Mikro-Elektronikk, Horten, Norwegen. Zwei 6.0 V Batterien lieferten die für den Kraftwandler notwendige Exzitationsspannung. Eine Ruhespannung von 3.92 mN für Papillarmuskeln und von 10.37 mN für rechte Vorhöfe wurde während der Dauer der Experimente konstant gehalten. Papillarmuskeln wurden elektrisch mit einer Frequenz von 1 Hz und Rechteckimpulsen von 3 ms Dauer mit Hilfe eines Stimulators (Model 301-T, World Precision Instruments, Hamden, CT, USA) gereizt. Die Stromstärke lag ca. 10% über der jeweiligen Schwellenstromstärke. Die Kontraktionsamplitude wurde am Schirm eines Zweistrahloszillographen Type 5113 (Tektronix Inc., Beaverton, OR, USA) registriert. In Abständen von 5 min wurden Fotos gemacht (Grass Camera Model C 45, Grass Instr. Co., Quincy, MA, USA), die Kontraktionskraft wurde in mN nach Vergrößerung ausgewertet. Die Meßdaten wurden als arithmetische Mittelwerte mit Standardfehler der Mittelwerte von n Versuchen angegeben. Mit dem Student-t-Test für gepaarte Beobachtungen wurden die Ergebnisse auf ihre Signifikanz im Vergleich zu den Kontrollwerten beurteilt. Stammlösungen von **3a•HCl** wurden täglich in Dimethylsulfoxid frisch bereitet und weiter mit Krebs-Henseleit-Lösung auf die gewünschte Konzentration verdünnt. Durch Zugabe kleiner Volumina (0.2 ml) zur Badlösung wurden Endkonzentrationen von **3a•HCl** von 0.1, 1, 5, 10 und 50 µmol/l erreicht. Zur Untersuchung der inotropen und chronotropen Potenz wurde nach einer Kontrollperiode von 30 min **3a•HCl** für eine Einwirkungsdauer von je 45 min kumulativ zugegeben. Orciprenalinhemisulfat (Sigma Chemicals Co., St. Louis, MO, USA) diente in Konzentrationen von 0.0025 bis 10.24 µmol/l als β-Adrenozeptor-Agonist zur Untersuchung der β₁-Adrenozeptor-blokkierenden Wirkung von **3a**. Orciprenalinhemisulfat wurde in steigenden Konzentrationen der Badlösung zugefügt, um spontan schlagenden rechten Vorhöfen eine Konzentrations-Wirkungskurve der positiv chronotropen Wirkung zu erhalten. Nach einer Auswaschperiode, in der die Spontanaktivität wieder auf den Ausgangswert zurückkehrte, wurde **3a•HCl** (10 µmol/l) zugesetzt. Anschließend wurde, nach Erreichen eines Plateauwertes der Schlagfrequenz, erneut Orciprenalin wie vorher beschrieben zugegeben.

Eine eventuelle Rechtsverschiebung der Kurve deutet auf ein β_1 -Adrenozeptoren-blockierende Wirkung der Testsubstanz hin.

Literatur

- 1 The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators, *New Engl. J. Med.* **1989**, *321*, 406–411.
- 2 G. Ecker, W. Fleischhacker, C.R. Noe, *Heterocycles* **1994**, *35*, 1247–1256.
- 3 G. Ecker, W. Fleischhacker, P. Heistracher, R. Lemmens-Gruber, C.R. Noe, AT 395 849 und PCT-WO 92/17464 (C07D), 15.10.1992 (Prior. 4.4.91; AT A714/91); *Chem. Abstr.* **1993**, *118*, 147450h.
- 4 H. Marei, C. Studenik, P. Heistracher, *Sci. Pharm.* **1991**, *59*, 41.
- 5 R. Lemmens-Gruber, C. Studenik, *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **1992**, *345*, R75.
- 6 H. Marei, *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **1992**, *345*, R76.
- 7 G. Ecker, W. Fleischhacker, T. Helml, C.R. Noe, S. Scasny, R. Lemmens-Gruber, C. Studenik, H. Marei, P. Heistracher, *Chirality* **1994**, *6*, 329–336.
- 8 J. Csöllei, G. Ecker, W. Fleischhacker, *Collect. Czech. Chem. Comm.*, im Druck.
- 9 D.N. Kursanov, Z.N. Parnes, N.M. Loim, *Synthesis* **1974**, 633–651.
- 10 M.G. Adlington, M. Orfanopoulos, J.L. Fry, *Tetrahedron Lett.* **1976**, *34*, 2955–2958.
- 11 E.J. Corey, J. Ursprung, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 5041–5051.
- 12 C.K. Lau, S. Tardif, C. Dufresne, J. Scheigetz, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 491–494.
- 13 A.C. Cope, R.K. Bly, E.P. Burrows, O.J. Ceder, E. Ciganek, B.T. Gillis, R.F. Porter, H.E. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 2170–2178.
- 14 J. Blackwell, W.J. Hickinbottom, *J. Chem. Soc.* **1961**, 1405–1407.
- 15 T-L. Ho, C.M. Wong, *Synthesis* **1975**, 161.
- 16 R.C. Fuson, H.P. Wallingford, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 5950–5952.
- 17 E. Vowinkel, I. Büthe, *Chem. Ber.* **1974**, *107*, 1353–1359.
- 18 F. Ledda, L. Mantelli, S. Manzini, S. Amerini, A. Mugelli, *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **1981**, *3*, 1162–1173.
- 19 G. Malfatto, A. Zaza, M. Forster, B. Sodowick, P. Danilo, M.R. Rosen, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1988**, *246*, 419–426.
- 20 I.D. Dukes, E.M. Vaughan Williams, *Eur. Heart J.* **1984**, *5*, 115–125.
- 21 H. Marei, Thesis, University of Vienna, Vienna, Austria, **1993**.
- 22 J. Koch-Weser, *Am. J. Physiol.* **1963**, *204*, 451–457.
- 23 M. Reiter, *Arzneim. Forsch.* **1967**, *17*, 1249–1253.

[Ph295]