

Hexahydrochinolinone mit calciummodulatorischem Effekt - Synthese und pharmakologische Wirkung

Ulrich Rose⁺)

Institut für Pharmazie der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Saarstr. 21, 6500 Mainz

Eingegangen am 27. April 1989

Die Hexahydrochinolinone **4a-l** lassen sich durch *Knoevenagel*-Reaktion zwischen Cyclohexandion (**1**) und den aromatischen Aldehyden **2a-l** und anschließende cyclisierende *Michael*-Addition mit β -Aminocrotonsäuremethylester (**3**) gewinnen. Zur Charakterisierung wurden IR-, ^1H -NMR- und Massenspektren herangezogen. Untersuchungen von Strukturtyp **4** am elektrisch gereizten, linken Meerschweinchenvorhof ergeben positiv inotrope Wirkungen, während BaCl_2 -induzierte Kontraktionen am Meerschweinchenileum durch einige Verbindungen mit der des Nifedipins vergleichbarer Wirkstärke gehemmt werden. Desgleichen wird die mit KCl stimulierte Aortenmuskulatur dosisabhängig relaxiert.

Hexahydroquinolinones with Calcium-modulatory Effects - Synthesis and Pharmacological Efficacy

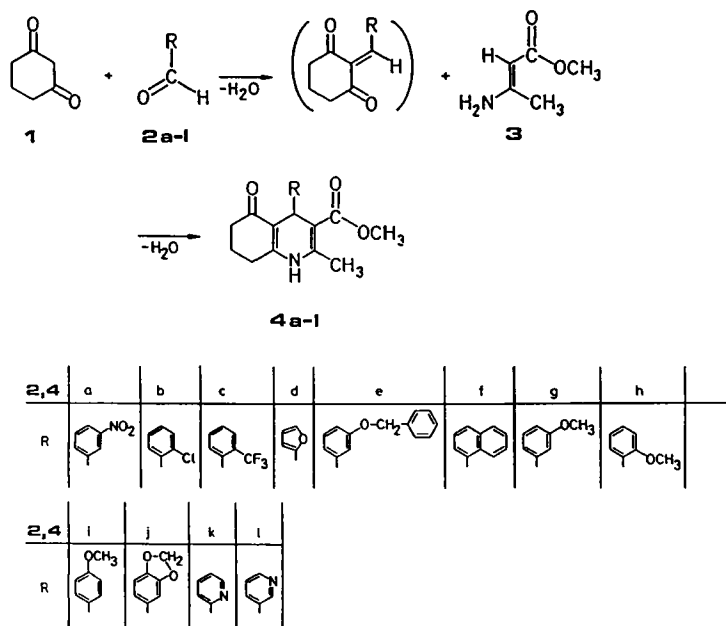
The hexahydroquinolinones **4a-l** were prepared by *Knoevenagel*-reaction of cyclohexandione (**1**) and the aromatic aldehydes **2a-l** and subsequent cyclizing *Michael*-addition with methyl β -aminocrotonate **3**. The new compounds are characterized by IR-, ^1H -NMR- and mass spectroscopy. At the electrically stimulated left guinea pig-atrium structures of type **4** show marked positive inotropic effects, whereas BaCl_2 -induced contractions of the guinea pig-ileum are suppressed dose-dependently with activity rates comparable to those of nifedipine. Furthermore, relaxation of KCl-stimulated aorta-musculature is observed.

1,4-Dihydropyridine haben in den letzten Jahren als "Calcium-Antagonisten" in der Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen große Bedeutung erlangt¹⁾. Durch Bindung an die sogenannten "DHP-Rezeptoren"²⁾ wird der Calciumeinstrom durch langsame, potentialabhängige Calciumkanäle verringert³⁾, was bei plateau-verkürzendem Einfluß negativ inotrope, negativ chronotrope und relaxierende Wirkung an der glatten Muskulatur zur Folge hat. In jüngster Zeit konnten durch geringfügige Molekülvariationen Verbindungen mit calciumagonistischer Aktivität (Bay K 8644, CGP 28392) gewonnen werden^{4,5)}, die ihre Wirkung über die gleichen Bindungsstellen entfalten. Interessant erscheint die Tatsache, daß im Falle des CGP 28392 eine der beiden Estergruppen in 3- bzw. 5-Position des DHP-Rings als Lacton vorliegt. Verschiedene Hypothesen zur Erklärung des strukturellen

Zusammenhangs zwischen Ca-agonistischer bzw. -antagonistischer Aktivität beziehen sich auf Syn- bzw. Antiperiplanarität der Estercarbonylgruppen zu den Doppelbindungen des Heterocyclus⁶⁾.

Die Synthesekonzeption der vorliegenden Arbeit zielte daher darauf ab, unter Erhalt der Dihydropyridin-Struktur ein anelliertes System aufzubauen, in dem eine Carbonylfunktion eine rigidisierte, zur C=C-Doppelbindung des Dihydropyridinrings antiperiplanare Stellung einnehmen sollte.

Die angestrebten Hexahydrochinolinone **4a-l** wurden über eine Variation der *Hantzsch* Synthese⁷⁾ durch cyclisieren-



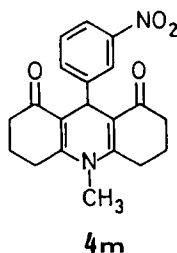
⁺) auszugsweise vorgetragen auf dem 12. I.C.H.C., Jerusalem, August 1989 und der Jahrestagung der Dtsch. Pharm. Ges., Frankfurt, Oktober 1989

de *Michael*-Addition des bifunktionellen β -Aminocrotonsäuremethylesters (**3**) an das als *Michael*-Akzeptor fungierende, intermediär auftretende *Knoevenagel*-Kondensationsprodukt aus 1,3-Cyclohexandion (**1**) und den aromatischen Aldehyden **2a-l** gewonnen (Abb. 1).

Die postulierten Strukturen **4a-l** wurden durch spektroskopische Daten untermauert.

IR-spektroskopisch erscheint der Bereich der Carbonylabsorptionen von besonderem Interesse. Während die Estercarbonylfunktion von **4a** bei 1700 cm^{-1} absorbiert, erzeugt die Keton-Carbonylgruppe eine intensive Bande bei 1605 cm^{-1} . Diese deutliche Verschiebung in den niederen Wellenzahlbereich läßt auf eine durch intermolekulare Wasserstoffbrücken stabilisierte Resonanzstruktur schließen. Eine derartige mit Bandenverschiebung einhergehende Valenzisomerie ist auch von β -Diketonen und β -Aminoketonen

der allgemeinen Struktur $\text{R}-\overset{\text{X}}{\overset{\text{H}}{\text{C}}}=\overset{\text{H}}{\overset{\text{Y}}{\text{C}}}$ bekannt⁸⁻¹⁰. Dieser Hypothese entsprechend werden in einem lipophilen Solvens die hydrophilen intermolekularen Wechselwirkungen unterbunden, und das Spektrum von **4a** in CHCl_3 zeigt eine Verschiebung der C=O-Bande von 1605 nach 1640 cm^{-1} bei gleichzeitiger Verschiebung der NH-Valenzschwingung um 120 cm^{-1} in den höheren Wellenzahlbereich. Dementsprechend zeigt das N-Methylderivat **4m** eine C=O-Valenzschwingung bei 1635 cm^{-1} (Abb. 2).



Die Resonanzen in den ^1H -NMR-Spektren können durch Inkrementberechnungen, Analyse der Spin-Kopplungen, und homonucleare $^1\text{H}\{^1\text{H}\}$ -NOE-Experimente eindeutig zugeordnet werden. Die Methylengruppen des Naphthylderivats **4f** in 6-, 7- und 8-Position zeigen Resonanz im hohen Feld, wobei CH_2 -7 als Multipllett bei $\delta = 1.75 - 1.95\text{ ppm}$ erscheint und CH_2 -6 und CH_2 -8 bei $\delta = 2.18 - 2.25$ und $2.26 - 2.30\text{ ppm}$ Multiplets erzeugen. $^1\text{H}\{^1\text{H}\}$ -NOE-Messungen ergeben bei Bestrahlung des NH-Protons ($\delta = 6.48\text{ ppm}$) Kern-Overhauser Effekte an der Methylgruppe in 2-Position ($\delta = 2.32\text{ ppm}$) und dem Multipllett bei $\delta = 2.26 - 2.30\text{ ppm}$; dieses kann daher der Methylengruppe CH_2 -8 zugeordnet werden. Das Singulett bei $\delta = 5.8\text{ ppm}$ ist H-4 zuzuordnen. 6 Protonen des Naphthylrests zeigen Resonanz zwischen $\delta = 7.29 - 7.73\text{ ppm}$, ein H dagegen verursacht ein Dublett mit vicinaler Kopplungskonstante $^3J = 9\text{ Hz}$ bei $\delta = 8.79\text{ ppm}$. Dieses Signal ist H-8 des Naphthylrings zuzuordnen, das aufgrund der Raumstruktur und der daraus resultierenden Rotationsbarriere in den Anisotropiebereich der Carbonylgruppen gelangt¹¹ und durch deshielding einer Tieffeldverschiebung unterliegt¹². Homonucleare $^1\text{H}\{^1\text{H}\}$ -NOE-Experimente beleuchten weitere konformative Aspekte in Strukturtyp **4**¹¹. In den EI-Massenspektren von **4a-l** dominiert erwartungsgemäß der Verlust des Substituenten an C-4.

Pharmakologischer Teil

1. Material und Methodik

a) Untersuchungen am isolierten, elektrisch gereizten, linken Meerschweinchenvorhof

Gesunde Meerschweinchen beiderlei Geschlechts von 250–450 g wurden durch Nackenschlag getötet und entblutet. Nach Eröffnung des Thorax wurde das Herz entnommen und sofort in eine mit Carbogen durchperlte Tyrode-Lösung von 37°C gebracht. Der linke Vorhof wurde abpräpariert und in einem 50 ml fassenden Organbad an einem DMS-Aufnehmer Typ TF 6 V5 (Fleck, Mainz) zwischen zwei Platinelektroden (Fleck, Mainz) befestigt. Als Badflüssigkeit diente ebenfalls eine auf 37°C temperierte, mit Carbogen durchperlte Tyrode-Lösung der Zusammensetzung: NaCl 10.0, KCl 0.25, $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 0.33, $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 0.27, NaHCO_3 1.0, $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 0.65, Glucose 1.0 g in 1000 ml H_2O (pH 7.7). Die elektrische Reizung erfolgte bei einer Frequenz von 1 Hz mit Rechteckimpulsen von 2 ms und einer Spannung von 30 V. Die bei einer Vorlast von 0.5 g isometrisch registrierten Impulse wurden nach elektrischer Verstärkung (Hellige TF 19) über einen Direktschreiber registriert. Nach 30minütiger Äquilibrierungszeit wurden die Konzentrations-Wirkungs-Kurven der zu untersuchenden Verbindungen in kumulativer Technik¹³ aufgenommen (sieben Werte im Dosisbereich von $1 \cdot 10^{-7}$ bis 10^{-4} Mol/l , Inkubationszeit 10 min). Für jeden Versuch wurde ein neues Organ verwendet; Anzahl der Versuche siehe Tab. 1. Zur Überprüfung der DHP-Rezeptorselektivität wurden Nifedipin Konzentrations-Wirkungs-Kurven in Abwesenheit und Gegenwart des Prüfagonisten in unterschiedlicher Konzentration aufgenommen. EC_{50} -Werte: Dosis, die 50% des maximalen Effekts hervorruft. Intrinsic activity: Verhältnis der maximalen Wirkung jeder Substanz zur maximalen Wirkung von CGP 28392.

In einem weiteren Versuchsaufbau wurden die rechten spontan schlagenden Vorhöfe auf Frequenzänderung untersucht.

b) Untersuchungen am isolierten Ileum des Meerschweinchens

Gesunde Meerschweinchen beiderlei Geschlechts von 250–450 g wurden durch Nackenschlag getötet und entblutet. Nach Eröffnung des Bauchraums wurden Teile des Dünndarms entnommen, von Mesenterialgewebe befreit und 3 h in einer mit Carbogen durchperlten Tyrode-Lösung (Zusammensetzung s. o., pH 7.7) von 37°C aufbewahrt. Anschließend wurden 3 cm lange Darmstücke in einem 50 ml fassenden Organbad an einem DMS-Aufnehmer Typ TF 3 V3 (Fleck, Mainz) (Vorlast 0.56 g) befestigt. Die Registrierung der Kontraktionseffekte erfolgt nach Verstärkung durch einen Hellige-Vorverstärker TF 19 mit Hilfe eines Rika-Denki-Electronic-Recorders (3-Pen-Recorder). Als Badflüssigkeit diente ebenfalls eine auf 37°C temperierte, mit Carbogen durchperlte Tyrode-Lösung. Zur Prüfung auf antagonistische Aktivität wurden mit BaCl_2 ($4 \cdot 10^{-3}\text{ Mol/l}$ Badkonzentration) Kontraktionen induziert. Nach gründlichem Auswaschen wurde dieser Vorgang so oft wiederholt, bis die Kontraktionsamplitude konstant war. Die Untersuchung der Prüfsubstanzen erfolgte in Einzeldosistechnik, wobei nach Vorgabe der Prüfsubstanz und 10minütiger Einwirkungszeit BaCl_2 -Kontraktionen ausgelöst wurden. Zwischen den einzelnen Substanzgaben wurde bis zur Ausgangslage gespült und isotonische BaCl_2 -Kontraktionen bis zur maximalen Wirkung induziert.

EC_{50} -Werte: Dosis, die 50% des maximalen Effekts hervorruft. Rel. Wirkstärke: Verhältnis der maximalen Wirkung jeder Substanz zur maximalen Wirkung von Nifedipin.

c) Untersuchungen am isolierten Aortenstreifen des Meerschweinchens

Gesunden Meerschweinchen (s. o.) wurde nach Eröffnung des Bauchraums die Aorta entnommen und von anhaftendem Gewebe befreit. Die Aorta wurde spiralig aufgeschnitten, 3–4 cm lange Streifen wurden in einem 50 ml fassenden Organbad an einem DMS-Aufnehmer (Typ TF 3 V3, Fleck, Mainz) (Vorlast 2 g) befestigt, Badflüssigkeit s. o. Die Registrierung der Kontraktionseffekte erfolgte analog den Ileumexperimenten. Zur Prüfung auf antagonistische Aktivität wurden mit KCl (67 mmol/l Badkonzentration) Kontraktionen induziert. Weiteres Vorgehen und Einwirkungszeit der Prüfsubstanzen analog 1 b), Kontraktionen wurden jeweils mit KCl induziert.

EC_{50} -Werte und rel. Wirkstärke wie unter 1 b).

Tab. 1: EC₅₀-Werte und rel. Wirkstärke am Ileum

Verbindung	EC ₅₀ [Mol/l]	Max. Effekt [%] ¹⁾	rel. Wirkstärke ²⁾	n ³⁾
Nifedipin	2 · 10 ⁻⁸	95±2.8	1	9
4a	1.6 · 10 ⁻⁶	95±0.9	1	4
4b	2.2 · 10 ⁻⁶	75±5.6	0.79	3
4c	1.26 · 10 ⁻⁷	38±1.2	0.40	3
4d	5 · 10 ⁻⁵	21±4.4	0.22	2
4e	1.78 · 10 ⁻⁶	27±3.0	0.28	3
4f	2.37 · 10 ⁻⁶	92±4.1	0.97	4
4g	8.9 · 10 ⁻⁶	98±3.5	1.03	3
4h	5 · 10 ⁻⁶	94±7.1	0.99	3
4i	3.16 · 10 ⁻⁵	91±4.2	0.96	3
4j	5 · 10 ⁻⁵	76±5.9	0.80	2
4k	1.4 · 10 ⁻⁴	88±0.3	0.93	2
4l	-	-	-	2

¹⁾Kontraktionshemmung $\bar{x} \pm \text{S.E.M.}$,²⁾Nifedipin = 1,³⁾Anzahl der Versuche

2 a) Ergebnisse

Die untersuchten Verbindungen **4a-l** zeigen ambivalente Wirkungen am linken elektrisch gereizten Meerschweinchenvorhof und -ileum bzw. an der -aorta.

Am Ileum rufen mit Ausnahme von **4l** alle untersuchten Verbindungen eine dosisabhängige Hemmung BaCl₂-induzierter Kontraktionen hervor (Tab. 1).

Besonders die Verbindungen **4a**, **4f** und die Methoxyderivate **4g-i** zeigen mit Nifedipin vergleichbare Wirkstärke, während die EC₅₀-Werte die verminderte Rezeptoraffinität zum Ausdruck bringen. In einem weiteren Testmodell wurden die in den Ileumexperimenten potentesten Wirkstoffe (**4a**, **f**, **g**, **j**) auf ihren Effekt an mit KCl (67 mmol/l Badkonzentration) stimulierten Aortenstreifen (Meerschweinchen) untersucht (Tab. 2). Dieses Modell besitzt den Vorteil, daß KCl-induzierte Kontraktionen an der Aorta besonders sensitiv gegenüber Calciumantagonisten sind¹⁴⁾, darüber hinaus kann die direkte Gefäßwirkung beobachtet werden. Die Substanzen zeigten auch hier mit Nifedipin vergleichbare, z. T. auch stärkere relaxierende Wirkung (**4f**, **g**). Die EC₅₀-Werte entsprechen den in den Ileumexperimenten ermittelten, mit Nifedipin werden an beiden Modellen die Literaturwerte gefunden¹⁵⁾, ebenso mit CGP 28392⁴⁾.

Tab. 2: EC₅₀-Werte und rel. Wirkstärke an der Aorta

Verbindung	EC ₅₀ [Mol/l]	Max. Effekt [%] ¹⁾	rel. Wirkstärke ²⁾	n ³⁾
Nifedipin	8.9 · 10 ⁻⁹	70±6.6	1	4
4a	5.3 · 10 ⁻⁶	78±6.6	1.1	3
4f	6.3 · 10 ⁻⁶	84±5.7	1.2	3
4g	2.2 · 10 ⁻⁶	89±2.5	1.3	3
4j	2.0 · 10 ⁻⁶	73±3.1	1	3

¹⁾Kontraktionshemmung $\bar{x} \pm \text{S.E.M.}$,²⁾Nifedipin = 1,³⁾Anzahl der VersucheTab. 3: EC₅₀-Werte und intrinsic activity am elektrisch gereizten, linken Vorhof

Verbindung	EC ₅₀ [Mol/l]	Max. Effekt [%] ¹⁾	intrinsic activity ²⁾	n ³⁾
CGP 28392	7.9 · 10 ⁻⁶	452±43.7	1	3
4a	7.1 · 10 ⁻⁶	114±12.1	0.25	3
4b	5 · 10 ⁻⁵	191±28.0	0.42	3
4c	7.1 · 10 ⁻⁶	175±15.3	0.39	3
4d	7.9 · 10 ⁻⁶	144±17.1	0.32	2
4e	2.5 · 10 ⁻⁶	114±21.7	0.25	3
4f	2.2 · 10 ⁻⁵	81±18.4	0.18	2
4g	5 · 10 ⁻⁵	256±52.4	0.57	9
4h	5.6 · 10 ⁻⁵	233±36.5	0.52	4
4i	6.3 · 10 ⁻⁵	165± 7.1	0.37	3
4j	5.6 · 10 ⁻⁵	183±22.4	0.40	7
4k	-	-	-	2
4l	2.8 · 10 ⁻⁵	57±11.0	0.18	3

¹⁾Kontraktionssteigerung, $\bar{x} \pm \text{S.E.M.}$,²⁾CGP 28392 = 1,³⁾Anzahl der Versuche

Am elektrisch gereizten, linken Meerschweinchenvorhof werden positiv inotrope Wirkungen beobachtet (Tab. 3).

Die höchste intrinsic activity mit Werten von 0.57 und 0.52, bezogen auf CGP 28392, wurde bei den Methoxyderivaten **4g** und **h** gefunden, während die EC₅₀-Werte zum Teil im Bereich des Standards liegen, zum Teil etwas höher. Die Konzentrations-Wirkungs-Kurve von **4f** zeigt einen biphasischen Verlauf, wobei nach positiv inotropem Effekt im niedrigen Dosisbereich ab 1·10⁻⁴ Mol/l Badkonzentration ein antagonistischer Effekt eintritt. Propranolol-Vorgabe in verschiedenen Dosen (1·10⁻⁷ - 5·10⁻⁶ Mol/l Badkonzentration) bewirkt zwar eine Abschwächung der Wirkung von **4g** (Max. Effekt $\bar{x} = +165\% \pm 21.4$, n = 4) und **4j** (Max. Effekt $\bar{x} = +109\% \pm 19.5$, n = 4), so daß der positiv inotrope Effekt zum Teil in einer Katecholaminfreisetzung begründet ist, teilweise jedoch auf anderen Effekten beruhen muß. Auch der Standardagonist CGP 28392 unterliegt nach Propranolol-Vorgabe (1·10⁻⁶ Mol/l) einer Wirkungsabschwächung (Max. Effekt $\bar{x} = +149\% \pm 23.5$, n = 4).

Nach Vorgabe von **4j** erfolgt keine Linksverschiebung einer anschließend aufgenommenen Isoprenalin Dosis-Wirkungs-Kurve. Somit ist eine Phosphodiesterase-Hemmung als mögliche Ursache der positiv inotropen Wirkung auszuschließen¹⁶⁾. Gleichzeitig wird die Dosis-Wirkungs-Kurve von Nifedipin als Antagonist am linken, elektrisch gereizten Vorhof nach Vorgabe von **4g** (10⁻⁴ Mol/l Badkonz.) nach rechts verschoben, was auf einen kompetitiven Antagonismus am DHP-Rezeptor schließen läßt. Auch schwächer wirksame Agonisten wie **4l** (intrinsic activity = 0.18) zeigen diesen Effekt. Darüber hinaus wurden **4c**, **4g** und **4h** einem ³H-Nitrendipin-Verdrängungstest an Zellmembranen des Wistar Rattengehirns unterzogen. Erwartungsgemäß konnte bei EC₅₀-Werten zwischen 10⁻⁷ und 10⁻⁶ Mol/l eine ³H-Nitrendipin-Verdrängung bei allen drei Verbindungen festgestellt werden, mit allerdings nur schwacher Wirkung im Vergleich zum Standard Nifedipin. Dies bestätigt die vorangegangenen Untersuchungen. Keine Wirkungen auf di

Herzfrequenz besitzt Substanzklasse **4** am isolierten, spontan schlagenden, rechten Vorhof. Untersuchungen am isolierten Herz nach *Langendorff* (Kaninchen, Medium *Ringer*-Lösung, Lösungsmittel Propan-1,2-diol) ergeben nach Bolusinjektion von 5 µg **4g** eine 11 proz. Erhöhung der Koronardurchströmung und 15 proz. positiv inotrope Wirkung; im gleichen Versuch zeigt **4h** 4 proz. Erhöhung des Koronarflusses und 31 proz. positiv inotrope Wirkung.

2 b) Diskussion

Mit den Hexahydrochinolinonen **4a-l** liegen am DHP-Rezeptor angreifende Substanzen vor, die organspezifisch unterschiedliche Wirkungen besitzen. So entwickeln sie an glatter Mukulatur (Ileum, Aorta) calciumantagonistische, am linken Vorhof dagegen positiv inotrope Effekte, denen neben einer Katecholaminfreisetzung möglicherweise eine Erhöhung des Calciumeinstroms zu Grunde liegt.

Die bisher bekannten Agonisten (Bay K 8644, CGP 28392) zeigen keine Organspezifität, so daß ihrer Verwendung als positiv inotrope Pharmaka die koronar- und aortenkontrahierende Wirkung im Wege steht¹⁷⁾. Weitere Untersuchungen müssen zeigen, ob eine Seitenkettencyclisierung und damit Fixierung einer Carbonylgruppe in antiperiplanarer Stellung generell zu positiv inotroper Wirkung führt. Durch Variation von Art und Stellung der aromatischen Substituenten kann die Wirkstärke sowohl am Vorhof als auch an glatter Muskulatur beeinflußt werden.

Größte Aktivitäten werden bei Substitution in 2- oder 3-Stellung beobachtet, während unsubstituierte Aromaten (**4d**, **4k**, **4l**) geringere Wirkungen entfalten. Ob diese Tatsache mit Erhöhung oder Verminderung einer Rotationsbarriere am Aromaten in Einklang steht, soll in weiteren Untersuchungen abgeklärt werden.

Ich danke den Firmen Bayer und Ciba-Geigy AG für die Bereitstellung der Standardsubstanzen Bay K 8644 und CGP 28392, weiterhin der Firma Hoechst AG für die Durchführung der ³H-Nitrendipin-Verdrängungstests und der *Langendorff*-Versuche.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte: Schmelzpunktbestimmungsapparat Büchi SMP 20 nach Dr. *Totoli*, unkorrigiert. - IR: Beckman Spektralphotometer IR-33 und IR-4220. - ¹H-NMR: Varian EM 360 A und Bruker AM 400, TMS als innerer Standard. - Massenspektren: CH 7A Varian MAT, Bremen. - DC, SC und PSC an Kieselgel (Merck) verschiedener Aktivitätsstufen. - Temp. in °C.

1,4,5,6,7,8-Hexahydro-2-methyl-4-(3-nitrophenyl)-5-oxo-chinolin-3-carbonsäure-Methylester (**4a**)

In 200 ml Ethanol werden 1.68 g (15 mmol) 1,3-Cyclohexandion (**1**), 2.25 g (15 mmol) 3-Nitrobenzaldehyd (**2a**) und 1.72 g (15 mmol) 3-Aminocrotonsäuremethylester (**3**) 5 h unter Rückfluß erhitzt. Der nach Abkühlen auf -15° und Wasserzugabe gebildete Niederschlag wird abfiltriert und wiederholt aus Ethanol/Wasser umkristallisiert: gelbe Nadeln vom Schmp. 233°; Ausb. 4.43 g (86%). - IR (KBr): 3290; 3210 (NH-Valenz); 3080 (aromat. CH-Valenz); 2950 (aliph. CH-Valenz); 1705 (C=O-Valenz); 1650 (C=C-Valenz); 1610 (C=O-Valenz II); 1530 cm⁻¹ (Phenyl C=C). - ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.83-2.05 (m; 2H, CH₂-7), 2.28-2.35 (m; 2H,

CH₂-6), 2.38 (s; 3H, C-CH₃), 2.42-2.5 (m; 2H, CH₂-8), 3.58 (s; 3H, COOCH₃), 5.16 (s; 1H, H-4), 6.47 (s; 1H, NH, austauschbar mit D₂O), 7.35 (dd; 1H, H-5, Phenyl, ³J = 9 Hz), 7.7 (d; 1H, H-6, Phenyl, ³J = 9 Hz), 7.95 (d, angespalten; 1H, H-4, Phenyl, ³J = 9 Hz), 8.3 (d; 1H, H-2, Phenyl, ⁴J = 2 Hz). - MS (100 eV): m/z = 342 (5%, M⁺), 325 (9, M⁺-OH), 311 (3, M⁺-OCH₃), 295 (4), 220 (100, M⁺-C₆H₄NO₂), 192 (9), 188 (14), 160 (14), 149 (5). - C₁₈H₁₈N₂O₅ (342.2) Ber. C 63.2 H 5.3 N 8.2 Gef. C 63.0 H 5.5 N 8.0.

4-(2-Chlorphenyl)-1,4,5,6,7,8-hexahydro-2-methyl-5-oxo-chinolin-3-carbonsäure-Methylester (**4b**)

Analog zu Vorschrift **4a** werden 1.68 g (15 mmol) **1**, 2.1 g (15 mmol) 2-Chlorbenzaldehyd (**2b**) und 1.72 g (15 mmol) **3** in 150 ml Ethanol in 2.5 h umgesetzt: schwach gelbe Plättchen aus Ethanol/Wasser, Ausb. 3.96 g (80%), Schmp. 260°. - IR (KBr): 3270; 3190 (NH-Valenz); 3060 (aromat. CH-Valenz); 2950 (aliph. CH-Valenz); 1700 (C=O-Valenz); 1645 (C=C-Valenz); 1605 (C=O-Valenz II); 750 cm⁻¹ (aromat. CH-Wagging). - ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.91-2.08 (m; 2H, CH₂-7), 2.2-2.4 (m; 7H, CH₂-6, CH₂-8, C-CH₃), 3.58 (s; 3H, COOCH₃), 5.41 (s; 1H, H-4), 6.95 (s; 1H, NH, austauschbar mit D₂O), 7.06-7.42 (m; 4H, aromat.). - MS (100 eV): m/z = 331 (10%, M⁺), 300 (2%, M⁺-OCH₃), 296 (16%, M⁺-Cl), 220 (100%, M⁺-C₆H₄Cl), 188 (10%), 160 (10%). - C₁₈H₁₈ClNO₃ (331.6) Ber. C 65.2 H 5.4 N 4.2 Gef. C 64.9 H 5.7 N 4.1.

1,4,5,6,7,8-Hexahydro-2-methyl-5-oxo-4-[2-(trifluormethyl)-phenyl]-chinolin-3-carbonsäure-Methylester (**4c**)

Entsprechend **4a** werden 1.68 g (15 mmol) **1**, 2.61 g (15 mmol) 2-(Trifluormethyl)benzaldehyd (**2c**) und 1.72 g (15 mmol) **3** in 150 ml Ethanol 8 h umgesetzt, isoliert und gereinigt. Schwach gelbe Nadeln vom Schmp. 275°, Ausb. 3.77 g (69%). - IR (KBr): 3290; 3200 (NH-Valenz); 3080 (aromat. CH-Valenz); 2950 (aliph. CH-Valenz); 1700 (C=O-Valenz); 1645 (C=C-Valenz); 1610 (C=O-Valenz II); 775 cm⁻¹ (aromat. CH-Wagging). - ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.91-2.02 (m; 2H, CH₂-7), 2.21-2.42 (m; 7H, CH₂-6, CH₂-8, C-CH₃), 3.54 (s; 3H, COOCH₃), 5.58 (s; 1H, H-4), 5.8 (s; 1H, NH, austauschbar mit D₂O), 7.35-7.45 (m; 4H, aromat.). - MS (100 eV): m/z = 365 (7%, M⁺), 334 (2%, M⁺-OCH₃), 306 (4%, M⁺-COOCH₃), 296 (3%, M⁺-CF₃), 220 (100%, M⁺-C₇H₄F₃), 188 (10%), 160 (10%). - C₁₉H₁₈F₃NO₃ (365.2) Ber. C 62.5 H 4.9 N 3.8 Gef. C 62.3 H 4.8 N 3.7.

4-(2-Furyl)-1,4,5,6,7,8-hexahydro-2-methyl-5-oxo-chinolin-3-carbonsäure-Methylester (**4d**)

Nach 2stdg. Erhitzen einer ethanolischen Lösung (100 ml) von 2.24 g (20 mmol) **1**, 1.92 g (20 mmol) 2-Furancarbaldehyd (**2d**) und 2.34 g (20 mmol) **3** zum Sieden wird gekühlt und tropfenweise Wasser zugegeben. Der gebildete Niederschlag wird abgenutscht, in 100 ml heißem Methanol gelöst und mit Aktivkohle kurz aufgeköcht. Es wird heiß filtriert. Die aus dem Filtrat erhaltenen Kristalle werden wiederholt aus Ethanol/Wasser umkristallisiert. Farblose Plättchen, Ausb. 2.33 g (41%), Schmp. 235°. - IR (KBr): 3290; 3220 (NH-Valenz); 3080 (aromat. CH-Valenz); 2950; 2880 (aliph. CH-Valenz); 1695 (C=O-Valenz); 1650 (C=C-Valenz); 1610 cm⁻¹ (C=O-Valenz II). - ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.9-2.1 (m; 2H, CH₂-7), 2.26-2.54 (m; 7H, CH₂-6, CH₂-8, C-CH₃), 3.66 (s; 3H, COOCH₃), 5.26 (s; 1H, H-4), 5.96 (d; 1H, H-5, Furan, ³J = 4 Hz), 6.17 (dd; 1H, H-4, Furan, ³J = 4 Hz), 6.34 (s, breit; 1H, NH, austauschbar mit D₂O), 7.16 (d; 1H, H-3, Furan, ³J = 2 Hz). - MS (100 eV): m/z = 287 (72%, M⁺), 272 (8%, M⁺-CH₃), 256 (17%, M⁺-OCH₃), 228 (100%, M⁺-COOCH₃), 220 (32%, M⁺-Furyl), 188 (19%), 160 (25%). - C₁₆H₁₇NO₄ (287.2) Ber. C 67.0 H 5.9 N 4.9 Gef. C 66.8 H 6.1 N 5.1.

4-[3-(Benzyloxy)phenyl]-1,4,5,6,7,8-hexahydro-2-methyl-5-oxo-chinolin-3-carbonsäure-Methylester (4e)

2.24 g (20 mmol) **1**, 2.3 g (20 mmol) **3** und 4.24 g (20 mmol) 3-Benzyl-oxybenzaldehyd (**2e**) werden analog **4a** zur Reaktion gebracht. Das ausgefallene Endprodukt wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und durch wiederholtes Rühren mit 50 ml kaltem Ethanol von Nebenprodukten befreit: schwach gelbe Nadeln vom Schmp. 274°, Ausb. 6.28 g (78%).- IR (KBr): 3300; 3220 (NH-Valenz); 3080; 3060 (aromat. CH-Valenz); 2950 (aliph. CH-Valenz); 1690 (C=O-Valenz); 1645 (C=C-Valenz); 1610 cm⁻¹ (C=O-Valenz II).- ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.9-2.05 (m; 2H, CH₂-7), 2.2-2.45 (m; 7H, CH₂-6, CH₂-8, C-CH₃), 3.58 (s; 3H, COOCH₃), 5.0 (s; 2H, CH₂ des Benzylrestes), 5.09 (s; 1H, H-4), 5.87 (s; 1H, NH, austauschbar mit D₂O), 6.86-7.22 (m; 4H, C-4-Phenyl), 7.36-7.44 (m; 5H, CH₂-C₆H₅)- MS (100 eV): m/z = 403 (13%, M⁺), 372 (2%, M⁺-OCH₃), 344 (2%, M⁺-COOCH₃), 312 (11%, M⁺-C₇H₇), 220 (100%, M⁺-C₁₃H₁₁O), 188 (14%), 160 (12%), 149 (5%), 91 (43%).- C₂₅H₂₅NO₄ (403.3) Ber. C 74.4 H 6.2 N 3.5 Gef. C 74.4 H 6.3 N 3.5.

1,4,5,6,7,8-Hexahydro-2-methyl-4-(1-naphthyl)-5-oxo-chinolin-3-carbonsäure-Methylester (4f)

4f wird durch 3stdg. Umsetzung von 2.24 g (20 mmol) **1** mit 2.3 g (20 mmol) **3** und 3.12 g (20 mmol) 1-Naphthalincarbaldehyd (**2f**) in 100 ml siedendem Ethanol erhalten. Das bei Kühlung ausgefallene Rohprodukt wird aus Ethanol/Wasser umkristallisiert: 4.72 g (68%) schwach gelbe Nadeln, Schmp. 282°.- IR (KBr): 3280; 3190 (NH-Valenz); 3060 (aromat. CH-Valenz); 2950 (aliph. CH-Valenz); 1690 (C=O-Valenz); 1650 (C=C-Valenz); 1600 (C=O-Valenz II); 790; 750 cm⁻¹ (aromat. CH-Wagging).- ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.75-2.0 (m; 2H, CH₂-7), 2.0-2.4 (m; 7H, CH₂-6, CH₂-8, C-CH₃), 3.38 (s; 3H, COOCH₃), 5.8 (s; 1H, H-4), 6.48 (s; 1H, NH, austauschbar mit D₂O), 7.15-7.8 (m; 6H, Naphthyl), 8.65-8.85 (m; 1H, H-8 Naphthyl).- MS (100 eV): m/z = 347 (18%, M⁺), 316 (3%, M⁺-OCH₃), 220 (100%, M⁺-C₁₀H₇), 188 (12%), 160 (10%), 149 (20%), 127 (6%).- C₂₂H₂₁NO₃ (347.2) Ber. C 76.1 H 6.1 N 4.0 Gef. C 75.8 H 6.1 N 4.2.

1,4,5,6,7,8-Hexahydro-4-(3-methoxyphenyl)-2-methyl-5-oxo-chinolin-3-carbonsäure-Methylester (4g)

Darstellung analog **4a** aus 3.36 g (30 mmol) **1**, 3.45 g (30 mmol) **3** und 4.08 g (30 mmol) 3-Methoxybenzaldehyd (**2g**) bei 3.5stdg. Reaktion. Farblose Plättchen aus Ethanol/Wasser, Ausb. 6.14 g (63%), Schmp. 213°.- IR (KBr): 3300; 3220 (NH-Valenz); 3080 (aromat. CH-Valenz); 2950; 2840 (aliph. CH-Valenz); 1705 (C=O-Valenz); 1650 (C=C-Valenz); 1605 cm⁻¹ (C=O-Valenz II).- ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.8-2.1 (m; 2H, CH₂-7), 2.2-2.55 (m; 7H, CH₂-6, CH₂-8, C-CH₃), 3.56 (s; 3H, COOCH₃), 3.68 (s; 3H, OCH₃), 5.05 (s; 1H, H-4), 6.5 (s; 1H, NH, austauschbar mit D₂O), 6.6-7.15 (m; 4H, arom. H).- MS (100 eV): m/z = 327 (18%, M⁺), 312 (2%, M⁺-CH₃), 296 (3%, M⁺-OCH₃), 220 (100%, M⁺-C₇H₇O), 188 (14%), 160 (10%), 149 (17%).- C₁₉H₂₁NO₄ (327.2) Ber. C 69.7 H 6.4 N 4.3 Gef. C 69.8 H 6.3 N 4.1.

1,4,5,6,7,8-Hexahydro-4-(2-methoxyphenyl)-2-methyl-5-oxo-chinolin-3-carbonsäure-Methylester (4h)

3.36 g (30 mmol) **1**, 3.45 g (30 mmol) **3** und 4.08 g (30 mmol) 2-Methoxybenzaldehyd (**2h**) werden gemäß Vorschrift **4a** umgesetzt. Nach 3.5 h wird entspr. **4a** aufgearbeitet: 8.31 g (85%) schwache gelbe Nadeln vom Schmp. 305°.- IR (KBr): 3270; 3240; 3190 (NH-Valenz); 3070 (aromat. CH-Valenz); 2990; 2950; 2840 (aliph. CH-Valenz); 1700 (C=O-Valenz); 1660 (C=C-Valenz); 1600 (C=O-Valenz II); 760 cm⁻¹ (aromat. CH-Wagging).- ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 1.7-1.95 (m; 2H, CH₂-7), 2.03-2.17 (m; 5H, CH₂-6 und C-CH₃), 2.42-2.48 (m; 2H, CH₂-8), 3.48 (s;

3H, COOCH₃), 3.69 (s; 3H, OCH₃), 5.08 (s; 1H H-4), 6.75 (dd; 1H, H-5 arom., J_{4,5} = J_{5,6} = 8 Hz), 6.84 (d; 1H, H-3 arom., ³J = 8 Hz), 7.0 (d, angespalten; 1H, H-6 arom., ³J = 8 Hz), 7.05 ("t", angespalten; 1H, H-4, ³J = 8 Hz), 9.08 (s; 1H, NH, austauschbar mit D₂O).- MS (100 eV): m/z = 327 (47%, M⁺), 312 (9%, M⁺-CH₃), 296 (39%, M⁺-OCH₃), 220 (100%, M⁺-C₇H₇O), 188 (18%), 160 (15%), 149 (6%).- C₁₉H₂₁NO₄ (327.2) Ber. C 69.7 H 6.4 N 4.3 Gef. C 69.5 H 6.7 N 4.4.

1,4,5,6,7,8-Hexahydro-4-(4-methoxyphenyl)-2-methyl-5-oxo-chinolin-3-carbonsäure-Methylester (4i)

Analog **4a** werden 2.24 g (20 mmol) **1**, 2.72 g (20 mmol) 4-Methoxybenzaldehyd (**2i**) und 2.3 g (20 mmol) **3** durch 2stdg. Erhitzen einer ethanologischen Lösung umgesetzt. Reinigung entspr. **4a**: Farblose Plättchen vom Schmp. 206°, Ausb. 3.9 g (60%).- IR (KBr): 3270; 3190 (NH-Valenz); 3060 (aromat. CH-Valenz); 2940; 2900; 2830 (aliph. CH-Valenz); 1700 (C=O-Valenz); 1650 (C=C-Valenz); 1605 (C=O-Valenz II); 1500 (Phenyl C=C); 830 cm⁻¹ (aromat. CH-Wagging).- ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 1.65 (s; 2H, CH₂-7), 2.0-2.1 (m; 5H, CH₂-6 und C-CH₃), 2.28 (s; 2H, CH₂-8), 3.52 (s; 3H, COOCH₃), 3.65 (s; 3H, OCH₃), 4.83 (s; 1H, H-4), 6.7 (d, angespalten; 2H, H-3 und H-5 arom., ³J = 9 Hz), 7.25 (d, angespalten; 2H, H-2 und H-6 arom., ³J = 9 Hz), 9.07 (s breit; 1H, NH, austauschbar mit D₂O).- MS (100 eV): m/z = 327 (28%, M⁺), 312 (5%, M⁺-CH₃), 296 (4%, M⁺-OCH₃), 268 (7%, M⁺-COOCH₃), 220 (100%, M⁺-C₇H₇O), 188 (14%), 160 (11%), 149 (11%).- C₁₉H₂₁NO₄ (327.2) Ber. C 69.7 H 6.4 N 4.3 Gef. C 69.6 H 6.4 N 4.2.

1,4,5,6,7,8-Hexahydro-2-methyl-4-[(3,4-methylenedioxy)phenyl]-5-oxo-chinolin-3-carbonsäure-Methylester (4j)

Wie bei **4a** beschrieben, werden 3.36 g (30 mmol) **1**, 3.45 g (30 mmol) **3** und 4.5 g (30 mmol) 3,4-Methylenedioxybenzaldehyd (**2j**) in 150 ml Ethanol in 4.5 h umgesetzt. Nach wiederholtem Umkristallisieren aus Ethanol/Wasser 5.32 g (52%) farblose Nadeln vom Schmp. 251°.- IR (KBr): 3280; 3220 (NH-Valenz); 3080 (aromat. CH-Valenz); 2950; 2880 (aliph. CH-Valenz); 1695 (C=O-Valenz); 1650 (C=C-Valenz); 1605 cm⁻¹ (C=O-Valenz II).- ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 1.7-2.0 (m; 2H, CH₂-7), 2.1-2.34 (m; 5H, CH₂-6 und C-CH₃), 2.38-2.46 (m; 2H, CH₂-8), 3.55 (s; 3H, COOCH₃), 4.84 (s; 1H, H-4), 5.9 (s; 2H, O-CH₂-O), 6.5-6.8 (m; 3H, arom.), 9.12 (s; 1H, NH, austauschbar mit D₂O).- MS (100 eV): m/z = 341 (27%, M⁺), 326 (4%, M⁺-CH₃), 310 (3%, M⁺-OCH₃), 282 (5%, M⁺-COOCH₃), 220 (100%, M⁺-C₇H₅O₂), 188 (13%), 160 (11%), 149 (90%).- C₁₉H₁₉NO₅ (341.2) Ber. C 66.9 H 5.6 N 4.1 Gef. C 66.8 H 5.5 N 4.1.

1,4,5,6,7,8-Hexahydro-2-methyl-5-oxo-4-(2-pyridyl)-chinolin-3-carbonsäure-Methylester (4k)

In 150 ml Ethanol werden unter leichtem Erwärmen 3.36 g (30 mmol) **1**, 3.45 g (30 mmol) **3** und 3.21 g (30 mmol) Pyridin-2-carbaldehyd (**2k**) gelöst und bei Raumtemp. 2.5 h gerührt. Der bei Wasszugabe und Kühlung gebildete Niederschlag wird abfiltriert und aus Ethanol/Wasser umkristallisiert: farblose Nadeln, die sich bei 250° zersetzen, Ausb. 2.15 g (25%).- IR (KBr): 3260; 3180 (NH-Valenz); 3050 (aromat. CH-Valenz); 2950 (aliph. CH-Valenz); 1690 (C=O-Valenz); 1640 (C=O-Valenz II); 1595 (C=C-Valenz); 1565, 1500 cm⁻¹ (Phenyl C=C).- ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 1.7-1.9 (m; 2H, CH₂-7), 2.05-2.22 (m; 2H, CH₂-6), 2.28 (s; 3H, C-CH₃), 2.35-2.5 (m; 2H, CH₂-8), 3.51 (s; 3H, COOCH₃), 5.04 (s; 1H, H-4), 6.8-7.1 (d; 1H, H-6, Pyridin, ³J = 8 Hz), 7.06-7.26 (m; 1H, H-4, Pyridin, J_{3,4} = 5 Hz, J_{4,5} = 9 Hz), 7.46-7.68 (m; 1H, H-5, Pyridin, ³J = 9 Hz, ⁴J = 2 Hz), 8.36 (d; 1H, H-3, Pyridin, ³J = 5 Hz), 9.06 (s; 1H, NH, austauschbar mit D₂O).- MS (100 eV): m/z = 298 (7%, M⁺), 283 (2%, M⁺-CH₃), 267 (4%, M⁺-OCH₃), 239 (2%, M⁺-COOCH₃), 220 (100%, M⁺-C₅H₄N), 188 (19%), 160 (18%), 149 (4%).- C₁₇H₁₈N₂O₃ (298.2) Ber. C 68.5 H 6.0 N 9.4 Gef. C 68.1 H 5.9 N 9.5.

1,4,5,6,7,8-Hexahydro-2-methyl-5-oxo-4-(3-pyridyl)-chinolin-3-carbonsäure-Methylester (4l)

4l wird durch 3.5stdg. Rühren einer Lösung von 3.36 g (30 mmol) 1, 3.45 g (30 mmol) 3 und 3.21 g (30 mmol) Pyridin-3-carbaldehyd (2l) in 150 ml Ethanol bei 30° gewonnen. Das Rohprodukt wird entspr. Vorschrift 4a aufgearbeitet: 2.83 g (32%) schwach gelbe Plättchen vom Schmp. 258°.- IR (KBr): 3260; 3160 (NH-Valenz); 3030 (aromat. CH-Valenz); 2940; 2880 (aliph. CH-Valenz); 1690 (C=O-Valenz); 1635 (C=O-Valenz II); 1580; 1500 cm^{-1} (Phenyl C=C).- $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ (ppm) = 1.7-1.9 (m; 2H, CH_2 -7), 2.05-2.25 (m; 2H, CH_2 -6), 2.3 (s; 3H, C- CH_3), 2.38-2.5 (m; 2H, CH_2 -8), 3.52 (s; 3H, COOCH_3), 4.88 (s; 1H, H-4), 7.1-7.3 (m; 1H, H-5, Pyridin, $J_{5,6} = 8$ Hz, $J_{4,5} = 5$ Hz), 7.4-7.56 (d; 1H, H-6, Pyridin, $^3J = 8$ Hz), 8.2-8.4 (s, breit; 2H, H-2 und H-4, Pyridin), 9.24 (s; 1H, NH, austauschbar mit D_2O).- MS (100 eV): $m/z = 299$ (37%, MH^+), 298 (5%, M^+), 284 (5%, 299- CH_3), 268 (5%, 299- OCH_3), 240 (7%, 299- COOCH_3), 220 (100%, $\text{M}^+ - \text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 188 (4%, 220- CH_3OH), 160 (10%, 220- HCOOCH_3).- $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$ (298.2) Ber. C 68.5 H 6.0 N 9.4 Gef. C 68.5 H 6.1 N 9.2.

1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-Decahydro-10-methyl-9-(3-nitrophenyl)-acridin-1,8-dion (4m)

Durch 24stdg. Rückflußerhitzen einer ethanolischen Lösung von 2.24 g (20 mmol) 1, 1.5 g (10 mmol) 2a und 3.88 g (50 mmol) einer 40proz. Methylamin-Lösung 0.5 g (14%) gelbe Nadeln von 4m aus Ethanol/Wasser, Zers. ab 240°.- IR (KBr): 3070 (aromat. CH-Valenz); 2930; 2870 (aliph. CH-Valenz); 1635 (C=O-Valenz); 1570; 1520 cm^{-1} (Phenyl C=C).- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1.9-2.8 (m; 12H, CH_2), 3.35 (s; 3H, CH_3), 7.3-8.0 (m; 4H, aromat.).- MS (100 eV): $m/z = 352$ (M^+ , 16%).- $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$ (352.2) Ber. C 68.2 H 5.7 N 8.0 Gef. C 67.8 H 5.7 N 7.8.

Literatur

- 1 F. Bossert und W. Vater, *Naturwissenschaften* 58, 578 (1971).
- 2 P. Bellemann, A. Schade und R. Towart, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 80, 2356 (1983).
- 3 M. Morad, Y. E. Goldman und D. R. Trentham, *Nature* 304, 635 (1983).
- 4 R. Loutzenheiser, U. T. Rüegg, A. Hof und R. P. Hof, *Eur. J. Pharmacol.* 105, 229 (1984).
- 5 M. Schramm, G. Thomas, R. Towart und G. Franckowiak, *Nature* 303, 535 (1983).
- 6 R. Fossheim, *J. Med. Chem.* 29, 305 (1986).
- 7 A. P. Phillips, *J. Am. Chem. Soc.* 71, 4003 (1949).
- 8 R. S. Rasmussen, D. D. Tunnicliff und R. R. Brattain, *J. Am. Chem. Soc.* 71, 1068 (1949).
- 9 R. S. Rasmussen und R. R. Brattain, *J. Am. Chem. Soc.* 71, 1073 (1949).
- 10 N. H. Cromwell, F. A. Miller, A. R. Johnson, R. L. Frank und D. J. Wallace, *J. Am. Chem. Soc.* 71, 3337 (1949).
- 11 U. Rose, *Chem. Ztg.* 113, 85 (1989).
- 12 A. Addison und G. O. Dudek, *Protonen-Kernresonanz-Spektroskopie*, Dr. Dietrich Steinkopf-Verlag, Darmstadt 1978.
- 13 J. M. van Rossum und F. van den Brink, *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* 143, 240 (1963); *C.A.* 59, 15770h (1963).
- 14 T. B. Bolton, *Physiol. Rev.* 59, 606 (1979).
- 15 S. Kazda, B. Garthoff, H. Meyer, K. Schloßmann, K. Stoepel, W. Vater und E. Wehinger, *Arzneim.-Forsch.* 30, 2144 (1980).
- 16 H. Nawrath und T. Meinertz, *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 299, 253 (1977).
- 17 M. Schramm und T. Robertson, *Life Sciences* 37, 1843 (1985).

[Ph662]