

und Kühlen 1.0 g (4 mmol) **8b** in 40 ml trockenem Diethylether zutropfen. Nach 1 h Rühren bei Raumtemp. wurden 20 ml Wasser zugegeben und die mit MgSO_4 getrockneten Etherextrakte i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wurde aus Methanol/Wasser (70 %) umkristallisiert. Farblose Prismen, Schmp. 98° , Ausb. 0.8 g (78 %). $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_2$ (258.3) Ber. C 79.3 H 8.58; Gef. C 79.3 H 8.77 Mol.-Masse 258 (ms). – IR (KBr): 3430, 2960 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1.15 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 1.2–1.9 (m, 9H, H/D8H), 2.1 (d, 4H), 2.8 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 6.7–7.35 (m, 4H).

Literatur

- 1 114. Mitt. über Untersuchungen an Pyran-Derivaten; 113. Mitt. F. Eiden und G. Rademacher, Arch. Pharm. (Weinheim) 318, 181 (1985).
- 2 T. A. Forster und I. M. Heilbron, J. Chem. Soc. 125, 340 (1924).
- 3 R. Kuhn und D. Weiser, Chem. Ber. 88, 1601 (1955).
- 4 E. Pretsch, Th. Clerc, J. Seibl und W. Simon, Tabellen zur Strukturaufklärung organischer Verbindungen mit spektroskopischen Methoden, 2. Aufl. C 55, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1981.
- 5 L. M. Jackman und S. Sternhell, Applicatione of NMR-Spectroscopy in Organic Chemistry, Sec. Ed., S. 238, Pergamon Press, Oxford-London 1969.

[Ph 71]

Arch. Pharm. (Weinheim) 319, 434–443 (1986)

H_2 -Antihistaminika, 28. Mitt.¹⁾

Synthese und H_2 -antagonistische Wirkung 3-(3-piperidinomethylphenoxy)propyl-substituierter Kohlensäurederivate und Analoge⁺

Armin Buschauer, Irene Krämer⁺⁺ und Walter Schunack*

Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin, Königin-Luise-Straße 2+4, D-1000 Berlin 33 und ⁺⁺Institut für Pharmazie der Johannes Gutenberg-Universität, Saarstraße 21, D-6500 Mainz
Eingegangen am 22. April 1985

Es wurden 3-(3-piperidinomethylphenoxy)propyl-substituierte Kohlensäurederivate wie Harnstoffe, Thioharnstoffe, Guanidine und Cyanoguanidine sowie analoge Nitroethendiamine dargestellt und am isolierten Meerschweinchenvorhof und zum Teil an der histaminstimulierten Säuresekretion der narkotisierten Ratte auf H_2 -antagonistische Wirkung untersucht.

⁺ Herrn Prof. Dr. Joachim Knabe mit besten Wünschen zum 65. Geburtstag gewidmet.

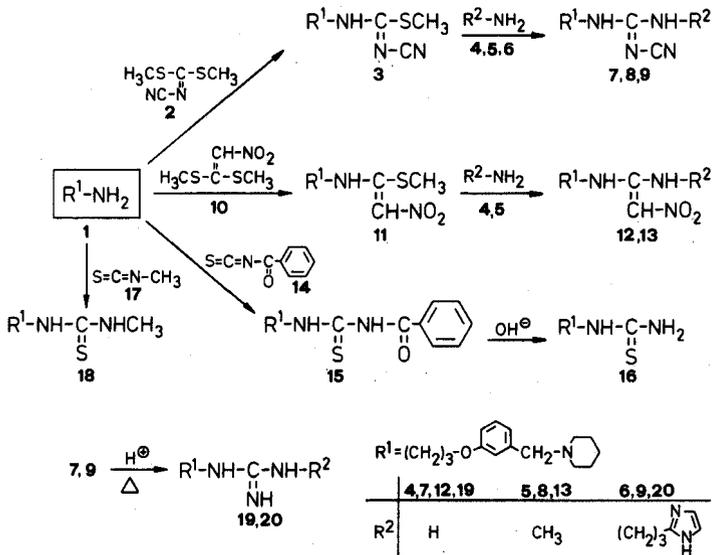
H₂-Antihistaminics, XXVIII: Syntheses and H₂-Antagonistic Activity of Derivatives of Carbonic Acid and Analogues Carrying a 3-[3-(Piperidinomethyl)phenoxy]propyl Substituent

Derivatives of carbonic acid such as ureas, thioureas, guanidines, and cyanoguanidines as well as the analogous nitroethenediamines were prepared with a 3-[3-(piperidinomethyl)phenoxy]propyl substituent and tested for H₂-antagonistic activity on the isolated guinea pig atrium and in part on the rat stomach.

Seit der Einführung von Cimetidin²⁾ in die Therapie haben sich die Strukturen neuerer H₂-Antagonisten immer stärker von der ursprünglichen Modells substanz Histamin entfernt. So konnte zunächst gezeigt werden, daß sich der lange Zeit als essentiell angesehene Imidazolring erfolgreich durch basisch substituierte Heterocyklen wie Furan oder Thiazol ersetzen läßt^{3,4)}. Auch die von den ersten H₂-Antihistaminika bekannten polaren Strukturelemente wie Thioharnstoff oder Cyanoguanidin wurden in vielfältiger Weise abgewandelt oder durch neue Partialstrukturen ersetzt^{5,6)} wie z. B. Sulfamoylamidin⁷⁾ oder 1,2,5-Thiadiazoloxid⁸⁾. In neuerer Zeit wurde das Spektrum wirksamer Substanzen durch Verbindungen mit Aminoalkylphenoxyalkylamin-Struktur bereichert. Innerhalb der letztgenannten Gruppe hat sich vor allem 3-(3-Piperidinomethylphenoxy)propylamin in Verbindung mit einem 1,2,4-Triazolssystem als Strukturelement mit hoher Affinität zum H₂-Rezeptor erwiesen⁹⁾. In der vorliegenden Arbeit sollte der Beitrag dieser Partialstruktur zur H₂-antagonistischen Aktivität näher untersucht werden. Dazu wurden Harnstoffe, Thioharnstoffe, Guanidine, Cyanoguanidine und Nitroethenediamine dargestellt, die einen direkten Vergleich mit H₂-Antagonisten der Imidazol- und Furanreihe zulassen.

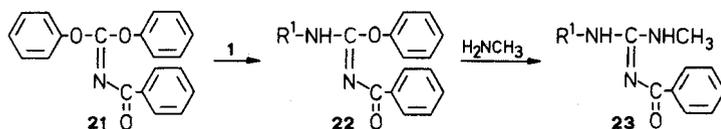
Synthese

3-(3-Piperidinomethylphenoxy)propylamin (**1**), dargestellt nach¹⁰⁾, läßt sich durch Reaktion mit N-Cyano-dimethyl-dithioimidocarbonat (**2**) und anschließende Aminolyse mit überschüssigem ethanolischem Methylamin (**5**) zum N-methylierten Cyanoguanidin **8**

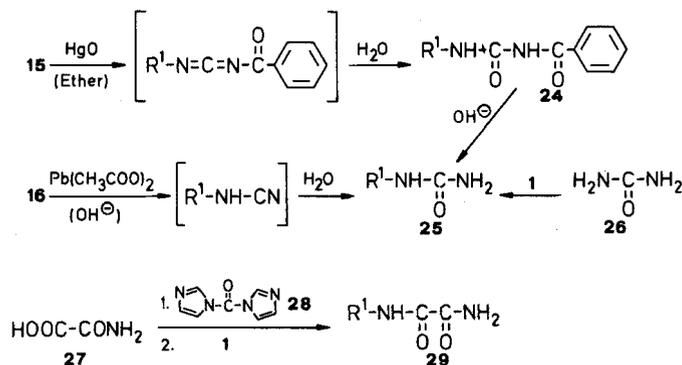


umsetzen. Die Ammonolyse von **3** zu **7** gelingt in sehr guter Ausbeute durch Autoklavieren in flüssigem Ammoniak (**4**) bei Raumtemperatur. **9** ist nach¹⁰ darstellbar. Analog erhält man aus **1** durch Kondensation mit Bis(methylthio)-2-nitroethen (**10**) und anschließende Umsetzung des Keten-S,N-acetals **11** mit **4** oder **5** die Nitroethendiamine **12** und **13**. Addition von **1** an Benzoylisothiocyanat ergibt den Benzoylthioharnstoff **15**, der durch alkalische Hydrolyse in den Thioharnstoff **16** übergeführt werden kann. Der N-methylierte Thioharnstoff **18** ist durch Reaktion von **1** mit Methylisothiocyanat (**17**) zugänglich. Aus den Cyanoguanidinen **7** und **9**¹⁰ wurden durch saure Hydrolyse und Decarboxylierung die Guanidine **19** und **20** dargestellt.

Durch Umsetzung von N-Benzoyl-diphenylimidocarbonat (**21**) mit **1** bei Raumtemperatur entsteht der N-Benzoyl-isoharnstoff **22**, der mit ethanolischer Methylaminlösung zum Benzoylguanidin **23** reagiert.



Bei dem Versuch, den Thioharnstoff **16** mittels Bleiacetat in alkalischer Lösung zu entschwefeln, um das entsprechend substituierte Cyanamid als vielfältig verwendbares Syntheton zu erhalten, konnte nur der analoge Harnstoff **25** isoliert werden. Das primär gebildete Cyanamid ließ sich nicht nachweisen und aus dem Reaktionsansatz mit Ether ausschütteln, addierte aber selbst bei sehr vorsichtiger Aufarbeitung das in der organischen Phase vorhandene Wasser. Analog lieferte die Entschwefelung von **15** mit gelbem Quecksilberoxid in wasserfreiem Ether direkt den Benzoylharnstoff **24**. In diesem Fall ist das zu erwartende Zwischenprodukt nicht nachweisbar, sondern addiert offenbar spontan das im Reaktionsverlauf entstehende Wasser. **24** läßt sich durch alkalische Hydrolyse leicht in **25** überführen. Zum Strukturbeweis wurde **25** auch durch Umsetzung von **1** mit Harnstoff (**26**) dargestellt. Als weitere Variation polarer Strukturelemente wurde Oxamidsäure (**27**) mit N,N'-Carbonyldiimidazol (**28**) in DMF in das Imidazolid übergeführt und *in situ* mit **1** zu dem N-monosubstituierten Oxamid **29** umgesetzt.



Pharmakologie

Die dargestellten Verbindungen wurden am isolierten, spontan schlagenden Meerschweinchenvorhof⁽¹¹⁾ und zum Teil an der histaminstimulierten Säuresekretion der narkotisierten Ratte⁽¹²⁾ nach den in ⁽¹⁰⁾ im Detail beschriebenen Methoden auf H₂-antagonistische Wirkung untersucht. Die Ergebnisse der pharmakologischen Prüfung sind in Tab. 1 zusammengefaßt. Die Verbindungen bieten sich für einen Vergleich mit Antagonisten der Imidazol- und Furanreihe an. Einschränkend ist jedoch zu bemerken, daß bei der Untersuchung am Atrium insbesondere bei den stärker wirksamen Substanzen konzentrationsabhängig (meist ab $\geq 3 \cdot 10^{-7}$ mol/l) nicht kompetitive Effekte auftraten, so daß in diesen Fällen die Steigung der Geraden im Schild-Plot⁽¹³⁾ unter Berücksichtigung eines größeren Konzentrationsbereiches signifikant von 1 abweicht. Um dennoch eine gewisse Vergleichbarkeit der H₂-antagonistischen Aktivitäten zu erreichen, wurden zur Ermittlung der $-\log K_B$ -Werte in Tab. 1 jeweils nur solche Antagonistenkonzentrationen herangezogen, die bei mindestens dreifacher, paralleler Verschiebung der Dosis-Wirkungs-Kurven zu keiner nennenswerten Depression der Wirkungsmaxima führten.

Tab. 1: Parameter der an H₂-Rezeptoren untersuchten Verbindungen ($\bar{x} \pm s$ = Mittelwert \pm Standardabweichung; n = Anzahl der Untersuchungen)

Substanzen	Atrium (Meerschweinchen)		n	Magensäuresekretion (Ratte)
	$-\log K_B$ $\bar{x} \pm s$	Rel. Akt.		% Hemmung bei 0,1 μ mol/kg i.v.
Cimetidin	6,40	1		0
Ranitidin	7,20	6		41
7	8,04 \pm 0,10	44	7	83
8	8,13 \pm 0,18	54	4	30
12	7,32 \pm 0,21	8	13	31
13	8,27 \pm 0,09	74	4	36
15	6,45 \pm 0,13	1	5	—
16	6,96 \pm 0,11	4	6	—
18	7,47 \pm 0,25	12	5	—
19	6,55 \pm 0,19	1	8	—
20	7,39 \pm 0,25	10	5	—
23	6,60 \pm 0,33	2	7	—
24	7,88 \pm 0,24	30	14	—
25	7,53 \pm 0,15	14	7	35
29	7,50 \pm 0,30	13	6	—

Alle in Tab. 1 aufgeführten Verbindungen sind selektive H₂-Antagonisten. In Konzentrationen $\leq 3 \cdot 10^{-5}$ mol/l wurden weder H₁-antagonistische noch anticholinerge Wirkungen am Meerschweinchenileum festgestellt. Das N-methylierte Cyanoguanidin **8** und das Nitroethendiamin **13** sind am Vorhof wesentlich stärker wirksam als die Vergleichssubstanzen Cimetidin und Ranitidin. Der Verlust der N-Methylgruppe führt im Falle von

Tab. 2: Präparate und analytische Daten

Substanzen	Ausb. (% d.Th.)	Schmp. ^o	Summenformel (Mol.-Masse)	Analyse			Masse (M ⁺) m/z (%)
				C	H	Ber.: Gef.: N	
7	87	93	C ₁₇ H ₂₅ N ₅ O (315,4)	64,7 64,6	7,99 7,97	22,2 22,4	315 (12)
8	75	83–85	C ₁₈ H ₂₇ N ₅ O (329,4)	65,6 65,4	8,26 8,36	21,3 20,8	329 (3)
12	83	120 (Zers.)	C ₁₇ H ₂₆ N ₄ O ₃ (334,4)	61,1 60,8	7,84 7,85	16,8 16,5	334 (3)
13	85	91	C ₁₈ H ₂₈ N ₄ O ₃ (348,4)	62,0 62,1	8,10 8,11	16,1 16,0	348 (2)
15	90	83	C ₂₃ H ₂₉ N ₃ O ₂ S (411,6)	67,1 67,1	7,10 7,32	10,2 10,5	411 (44)
16	86	123	C ₁₆ H ₂₅ N ₃ OS (307,5)	62,5 62,8	8,20 8,24	13,7 13,6	307 (17)
18	78	Öl	C ₁₇ H ₂₇ N ₃ OS (321,5)	63,5 63,4	8,47 8,66	13,1 13,1	321 (2)
19	80	159	C ₁₆ H ₂₆ N ₄ O · 2C ₆ H ₃ N ₃ O ₇ (748,6)	44,9 44,6	4,31 4,35	18,7 18,6	290 (< 1)
20	65	87–89 (Sint.)	C ₂₂ H ₃₄ N ₆ O · 3C ₆ H ₃ N ₃ O ₇ (1085,9)	44,2 44,1	3,99 4,01	19,3 19,3	398 (< 1)
22	93	67	C ₂₉ H ₃₃ N ₃ O ₃ (471,6)	73,9 73,5	7,05 7,10	8,9 8,8	471 (7)
23	68	Öl	C ₂₄ H ₃₂ N ₄ O ₂ (408,5)	70,6 70,7	7,90 8,05	13,7 13,7	408 (19)
24	55	111	C ₂₃ H ₂₉ N ₃ O ₃ (395,5)	69,9 69,8	7,39 7,57	10,6 10,5	395 (6)
25	42–85 ^{a)}	108	C ₁₆ H ₂₅ N ₃ O ₂ (291,4)	66,0 66,1	8,65 8,61	14,4 14,4	291 (28)
29	72	136	C ₁₇ H ₂₅ N ₃ O ₃ (319,4)	63,9 64,2	7,89 7,99	13,2 13,1	319 (28)

^{a)} vgl. Exp. Teil

Tab. 3: ¹H-NMR-Daten (TMS inn. Stand.; Lösungsmittel: CDCl₃ = C, DMSO-d₆ = D)

Verb..	Lösungsm.	δ (ppm)
7	C	7,18 (m, 1H), 7,06–6,6 (m, 3H), 6,2 (br. 1H ^a), 5,75 (br., 2H ^a), 4,03 (t, 2H), 3,6–3,1 (m, 2H), 3,43 (s, 2H), 2,37 (m, 4H), 2,00 (m, 2H), 1,8–1,2 (m, 6H)
8	C	7,15 (m, 1H), 7,0–6,6 (m, 3H), 6,1–5,7 (m, 2H ^a), 4,05 (t, 2H), 3,6–3,25 (m, 2H), 3,40 (s, 2H), 2,80 (d, 3H), 2,35 (m, 4H), 2,00 (m, 2H), 1,7–1,2 (m, 6H)
13	C ^b)	10,2 (br., 1H ^a), 7,23 (m, 1H), 7,0–6,6 (m, 3H), 6,57 (s, 1H), 5,6 (br., 1H ^a), 4,11 (t, 2H), 3,6–3,2 (m, 2H), 3,43 (s, 2H), 3,1–2,5 (m, 3H), 2,37 (m, 4H), 2,10 (m, 2H), 1,8–1,2 (m, 6H)
	C ^c)	NH: 10,34/10,20 (1H) und 6,61/6,55 (1H), C=CH: 6,61 (s), 6,55 (s), O–CH ₂ ^d): 4,18 (t)/4,05 (t), N–CH ₂ : 3,55–3,3 (m), CH ₃ ^d : 2,96 (d)/2,69 (d)
16	D	7,78 (t, 1H ^a), 7,4–6,65 (m, 6H; 4H arom., 2NH ^a), 3,97 (t, 2H), 3,65–3,15 (m, 2H), 3,38 (s, 2H), 2,32 (m, 4H), 1,91 (m, 2H), 1,7–1,2 (m, 6H)
18	C	7,18 (m, 1H), 6,55–5,8 (m, 2H ^a), 4,08 (t, 2H), 3,70 (dt, 2H), 3,42 (s, 2H), 2,96 (d, 3H), 2,37 (m, 4H), 2,10 (m, 2H), 1,8–1,2 (m, 6H)
20 · 3HCl	D ^e)	7,54 (s, 2H), 7,5–6,85 (m, 4H), 4,27 (s, 2H), 4,15 (t, 2H), 3,6–2,5 (m, 12H), 2,3–1,3 (m, 8H)
22	C	10,25 (t, 1H ^a), 7,87 (m, 2H), 7,55–6,6 (m, 12H), 4,13 (t, 2H), 3,78 (dt, 2H), 3,40 (s, 2H), 2,37 (m, 4H), 2,20 (m, 2H), 1,8–1,2 (m, 6H)
23	C	8,25 (m, 2H), 7,5–6,6 (m, 7H), 4,12 (t, 2H), 3,68 (dt, 2H), 3,45 (s, 2H), 2,93 (d, 3H), 2,37 (m, 4H), 2,10 (m, 2H), 1,8–1,2 (m, 6H)
25	C	7,25 (m, 1H), 6,95–6,7 (m, 3H), 6,1 (t, 1H ^a), 5,37 (s, 2H ^a), 4,06 (t, 2H), 3,40 (s, 2H), 3,6–3,0 (m, 2H), 2,35 (m, 4H), 1,90 (m, 2H), 1,7–1,2 (m, 6H)
29	D	8,74 (t, 1H ^a), 7,95 (br., 1H ^a), 7,72 (br., 1H ^a), 7,22 (m, 1H), 6,95–6,6 (m, 3H), 3,97 (t, 2H), 3,5–3,0 (m, 2H), 3,37 (s, 2H), 2,33 (m, 4H), 1,93 (m, 2H), 1,8–1,2 (m, 6H)

^a) austauschbar mit D₂O; ^b) Meßtemp. 34° (Bruker WP 60); ^c) Meßtemp. 20° (Bruker MW 250); Z- und E-Form geben getrennte Signale; ^d) unter gleichen Bedingungen in DMSO-d₆: O–CH₂: 4,02 (t); CH₃: 2,88 (br.)/2,74 (br.); ^e) H-D-Austausch mit CF₃COOD.

Cimetidin am Atrium¹⁴) zu einem Wirkungsabfall auf ca. 36%. Am Rattenmagen ist Norcimetidin völlig wirkungslos¹⁴). Diese Tendenz ist qualitativ auch bei Vergleich der Nitroethendiamine **12** und **13** sowie der Thioharnstoffe **16** und **18** feststellbar. Dagegen

tritt bei der Norverbindung **7** eine Besonderheit auf. **7** weist am Atrium nicht nur etwa die gleiche Aktivität wie **8** auf, sondern ist darüber hinaus mit 83 % Hemmung der Säuresekretion bei einer Standarddosis von $0,1 \mu\text{mol/kg}$ i. v. außerordentlich stark antisekretorisch wirksam. Die Hemmung der Säuresekretion beträgt bei intraduodenaler Applikation von $0,4 \mu\text{mol/kg}$ 44 %. In der Imidazolreihe sind Thioharnstoffe und Cyanoguanidine etwa wirkungsgleich, Harnstoffe dagegen praktisch wirkungslos⁹. Im Vergleich zu den in Tab. 1 aufgeführten Verbindungen sind die Thioharnstoffe **16** und **18** erheblich schwächer wirksam als die entsprechenden Cyanoguanidine **7** und **8** und werden überraschenderweise sogar vom Harnstoff **25** in ihrer H_2 -antagonistischen Aktivität übertroffen. Die vergleichsweise schwache Wirkung des Guanidins **19** ist dagegen mit der in der Imidazolreihe gewonnenen Erkenntnis vereinbar, wonach der Austausch einer Thioharnstoff- oder Cyanoguanidingruppe gegen einen basischen Guanidinrest zu einer Aktivitätsminderung führt. Abschwächung der Basizität und gleichzeitige Erhöhung der Lipophilie durch einen Benzoylrest (vgl. **23**) hat im Vergleich zu **19** praktisch keinen Einfluß auf die H_2 -antagonistische Wirkung. Das Guanidin **20**, das sich strukturell von den in ¹⁰ beschriebenen imidazolylalkyl-substituierten Cyanoguanidinen ableitet, ist dagegen trotz Basizität mit einem $-\log K_B$ -Wert von 7,39 etwa so stark wirksam wie das entsprechende Cyanoguanidin **9** ($-\log K_B = 7,51$ ¹⁰). Offenbar erhöht hier der Imidazolring durch Bindung an polare Rezeptornebenfelder die H_2 -Affinität ebenso wie bei den in ¹⁰ diskutierten Verbindungen. Qualitativ vergleichbare Wirkungsveränderungen wurden auch für Guanidine mit Cimetidin-Partialstruktur wie z. B. SK&F 92540⁶ gefunden.

Das Oxamid **29** weist sowohl strukturelle Analogien zu den Kohlensäurederivaten als auch zu den von ¹⁵ beschriebenen Quadratsäureamiden auf, die als vinyloge Oxamide aufgefaßt werden können. **29** besitzt am Atrium höhere H_2 -antagonistische Aktivität als Ranitidin, die antisekretorische Potenz am Rattenmagen (26 % Hemmung der histaminstimulierten Säuresekretion bei $0,5 \mu\text{mol/kg}$ i. v.) ist jedoch vergleichsweise gering.

Die Ergebnisse zeigen, welche beachtlichen Affinitätsbeiträge der Piperidinomethylphenoxypropylrest in Verbindung mit verschiedenen polaren Strukturelementen leisten kann. Selbst die schwächer wirksamen Substanzen (Tab. 1) sind am Vorhof mindestens so stark wirksam wie Cimetidin. Die von Cimetidin und Metiamid bekannten Struktur-Wirkungs-Beziehungen lassen sich jedoch nicht ohne weiteres auf Substanzen mit Aminomethylphenoxyalkylamin-Struktur übertragen. Neben einzelnen Übereinstimmungen wurden zum Teil erhebliche Abweichungen beobachtet. So findet die innerhalb der Cyanoguanidingruppe festgestellte starke Wirkung von **7** eher eine Parallele zu den von ¹⁵ beschriebenen N-Cyan-amidinen als zu den klassischen H_2 -Antagonisten.

Dem Fonds der chemischen Industrie danken wir für eine Forschungsbeihilfe sowie Herrn Privatdozent Dr. I. Szelenyi, Nürnberg, für die pharmakologischen Untersuchungen am Rattenmagen.

Experimenteller Teil

Schmp. (unkorr.): Schmp.-Bestimmungsapparat nach Dr. Tottoli der Fa. Büchi. Elementaranalysen: Mikroanalytisches Laboratorium der Johannes Gutenberg-Universität, Mainz. ¹H-NMR-Spektren: Varian EM 360A und Bruker WP 60. MS: Finnigan MAT CH 7A (Quellentemp. 170°,

Ionisierungsenergie 70 eV). *Präp. Chromatographie*: Chromatotron (Fa. Harrison Research); Kieselgel 60 PF₂₅₄ gipshaltig, Schichtdicke 4 mm.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von 7 und 12

10 mmol **3**⁽¹⁰⁾ bzw. **11**⁽¹⁰⁾ werden in 300 ml flüssiges Ammoniak eingetragen und im Autoklaven 48 h bei Raumtemp. (8–10 bar) gerührt. Nach dem Abdampfen des Ammoniaks wird der Rückstand aus wasserfreiem Ether (**7**) oder aus Isopropanol/Acetonitril (**12**) kristallisiert.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von 8 und 13

5 mmol **3** bzw. **11** werden in 20 ml 33proz. ethanol. Methylaminlösung 5 h bei Raumtemp. gerührt. Nach dem Eindampfen des Reaktionsansatzes i. Vak. wird **8** mit Hilfe des Chromatotrons (Chloroform/methanol. Ammoniak, 95 + 5) gereinigt. **13** kristallisiert aus Acetonitril/Ethanol.

N-Benzoyl-N'-[3-(3-piperidinomethyl-phenoxy)propyl]thioharnstoff (15)

20 mmol **1**⁽¹⁰⁾ werden in 200 ml Chloroform gelöst, 20 mmol **14** zugesetzt und 1 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Eindampfen i. Vak. wird der Rückstand aus Methanol/Wasser kristallisiert.

N-[3-(3-Piperidinomethyl-phenoxy)propyl]thioharnstoff (16)

2,5 mmol **15** werden in 20 ml 2,5 N-KOH suspendiert und 30 min unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird **16** mit Ethylacetat aus der Wasserphase extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingengt. Der dc reine, ölige Rückstand kristallisiert nach mehrwöchigem Stehen im Kühlschrank.

N-Methyl-N'-[3-(3-piperidinomethyl-phenoxy)propyl]thioharnstoff (18)

Je 5 mmol **1** und **17** werden in 50 ml Isopropanol 20 min unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird i. Vak. eingedampft und **18** mit dem Chromatotron (Chloroform/methanol. Ammoniak, 97 + 3) als Öl isoliert.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Guanidine 19, 20

5 mmol **7** bzw. **9** werden in 20 ml konz. Salzsäure 12 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Eindampfen i. Vak. zur Trockne wird der Rückstand mit Isopropanol extrahiert und der Extrakt erneut eingengt. Zur Reinigung und für analytische Zwecke werden **19**, **20** zunächst durch Zugabe von wäBr. Pikrinsäurelösung als Pikrate isoliert und aus Wasser umkristallisiert. Anschließend werden die Hydrochloride gebildet (**19** · 2HCl: Öl; **20** · 3HCl: amorpher, hygroskopischer Feststoff, Schmp. 92–95° (Sintern)).

N-Benzoyl-O-phenyl-N'-[3-(3-piperidinomethyl-phenoxy)propyl]isoharnstoff (22)

Je 10 mmol **1** und **21** werden in 20 ml Ether 1 h bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wird i. Vak. eingedampft, der Rückstand in Methanol gelöst, bis zur Trübung tropfenweise mit Wasser versetzt und zur Kristallisation im Kühlschrank aufbewahrt.

N-Benzoyl-N'-methyl-N''-[3-(3-piperidinomethyl-phenoxy)propyl]guanidin (23)

5 mmol **22** werden in 20 ml 33proz. ethanol. Methylaminlösung 3 h bei Raumtemp. gerührt. Nach dem Einengen i. Vak. wird **23** mit Hilfe des Chromatotrons (Chloroform/methanol. Ammoniak, 96 + 4) als Öl isoliert.

N-Benzoyl-N'-[3-(3-piperidinomethyl-phenoxy)propyl]harnstoff (24)

2,5 mmol **15** und 5 mmol gelbes Quecksilberoxid werden in wenig wasserfreiem Ether aufgeschlämmt. Die dicke Suspension wird 12 h bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wird mit Ether verdünnt, der Rückstand abfiltriert und mehrmals mit Ether extrahiert. Beim Einengen des über Natriumsulfat getrockneten Etherextraktes kristallisiert **24** dc rein aus.

N-[3-(3-Piperidinomethyl-phenoxy)propyl]harnstoff (25)

Methode A: 6,5 mmol **16** werden in 5 ml heiße 50proz. KOH eingetragen und mit einer heißen wäßrigen Lösung von 3 g Bleiacetat versetzt. Nach ca. 10 min (DC-Kontrolle) wird der Ansatz abgekühlt und mehrmals mit Ether extrahiert. **25** kristallisiert beim Einengen der über Natriumsulfat getrockneten Etherphase. Ausb. 42 % d. Th.

Methode B: 0,7 mmol **24** werden in einer Mischung aus 5 ml 2,5 N-KOH und 5 ml Ethanol 1 h unter Rückfluß erhitzt. Der abgekühlte Reaktionsansatz wird, wie unter Methode A beschrieben, aufgearbeitet. Ausb.: 73 % d. Th.

Methode C: 2 mmol **1** und 8 mmol **26** werden in 50 ml Wasser gelöst, mit 1 N-HCl auf pH 1–2 eingestellt und 4 h unter Rückfluß erhitzt. Die Aufarbeitung erfolgt wie unter Methode A beschrieben. Ausb.: 85 % d. Th.

N-[3-(3-Piperidinomethyl-phenoxy)propyl]oxamid (29)

Je 10 mmol **27** und **28** werden in 30 ml wasserfreiem DMF 30 min bei Raumtemp. gerührt. Nach Zugabe von 10 mmol **1** wird weitere 2 h gerührt, anschließend Wasser zugesetzt und das ausgefallene **29** aus Ethanol/Wasser umkristallisiert.

Literatur

++ Zum Teil Ergebnisse der zukünftigen Dissertation *I. Krämer*, Mainz.

- 1 27. Mitt.: K.-A. Trumm, S. Postius, I. Szelenyi und W. Schunack, *Arzneim. Forsch.* (im Druck).
- 2 R. W. Brimblecombe, W. A. M. Duncan, G. J. Durant, J. C. Emmett, C. R. Ganellin und M. E. Parsons, *J. Int. Med. Res.* **3**, 86 (1975).
- 3 J. Bradshaw, R. T. Brittain, J. W. Clitherow, M. J. Daly, D. Jack, B. J. Price und R. Stables, *Br. J. Pharmacol.* **66**, 464 P (1979).
- 4 T. O. Yellin, S. H. Buck, D. J. Gilman, D. F. Jones und J. M. Wardleworth, *Life Sci.* **25**, 2001 (1979).
- 5 C. R. Ganellin in *Pharmacology of Histamine Receptors*, Seite 10–102, C. R. Ganellin und M. E. Parsons (Herausg.), Wright PSG, Bristol 1982.
- 6 T. H. Brown und R. C. Young, *Drugs Fut.* **10**, 51 (1985).
- 7 T. Takagi, M. Takeda und H. Maeno, *Arch. Int. Pharmacodyn.* **256**, 49 (1982).
- 8 A. A. Algieri, G. M. Luke, R. T. Standridge, M. Brown, R. A. Partyka und R. R. Crenshaw, *J. Med. Chem.* **25**, 210 (1982).
- 9 R. T. Brittain, M. J. Daly, J. M. Humphray und R. Stables, *Br. J. Pharmacol.* **76**, 195P (1982).
- 10 A. Buschauer, S. Postius, I. Szelenyi und W. Schunack, *Arzneim.-Forsch.* (im Druck).
- 11 J. W. Black, W. A. M. Duncan, G. J. Durant, C. R. Ganellin und M. E. Parsons, *Nature (London)* **236**, 385 (1972).
- 12 M. N. Ghosh und H. O. Schild, *Br. J. Pharmacol. Chemother.* **13**, 54 (1958).
- 13 O. Arunlakshana und H. O. Schild, *Br. J. Pharmacol. Chemother.* **14**, 48 (1959).

- 14 R. Barzen und W. Schunack, Arch. Pharm. (Weinheim) 314, 617 (1981).
15 Bristol-Myers Co. (Erf. A. A. Algieri und R. R. Crenshaw), FR 2 505 835 (19. 11. 1982); C. A. 99, 22320a (1983).
16 I. Yanagisawa, Y. Hirata und Y. Ishii, J. Med. Chem. 27, 849 (1984).

[Ph 72]

Arch. Pharm. (Weinheim) 319, 443–450 (1986)

Protonenkatalysierte Methanolyse und stereoelektronisch kontrollierte C-3-Epimerisierung des Reserpins

Erich Schiffel und Ulf Pindur^{*)}

Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität, Am Hubland, 8700 Würzburg
Eingegangen am 22. April 1985

Die Methanolyse von Reserpin (**1**) im Chlorwasserstoff-Medium führt quantitativ zum Reserpsäuremethylester (**2**) und zum 3,4,5-Trimethoxybenzoesäuremethylester nach 24 h Erhitzen am Rückfluß. Eine regio- und stereospezifische C-3-Epimerisierung von **1** wird nur unter drastischeren Bedingungen erreicht. Die Gleichgewichtskonzentrationen von **1** und 3-Isoreserpin (**3**) des Epimerisierungsprozesses werden analysiert und die Ergebnisse diskutiert. Die Stabilitäten von **1** und **3** werden angesprochen und damit verbunden die Cyclisierung eines intermediären Iminium-Ions unter dem Aspekt der stereoelektronischen Kontrolle erörtert.

Proton-Catalyzed Methanolysis and Stereoelectronically Controlled C-3 Epimerization of Reserpine

Methanolytic cleavage of reserpine (**1**) in a medium containing hydrogen chloride yields quantitatively methyl reserpate (**2**) and methyl 3,4,5-trimethoxybenzoate after 24 h at reflux temperature. A regio- and stereospecific C-3 epimerization of **1** is achieved under forced conditions. The equilibrium concentrations of **1** and 3-isoreserpine (**3**) resulting from the epimerization process are analysed and discussed. The stabilities of **1** and **3** are considered. The cyclization of the intermediate iminium ion **4** is discussed under the aspect of stereoelectronic control.

Reserpin (**1**) zählt zu den chemisch relativ labilen Alkaloiden^{1,2}. In vivo wie in vitro kann es leicht einer Hydrolyse zum Reserpsäuremethylester (**2**), einer Oxidation zum 3,4-Dehydroreserpin und einer C-3-Epimerisierung zum 3-Isoreserpin (**3**) unterliegen^{1,2,3}. Optimale Stabilitäten werden in wäßrigen Lösungen bei pH 3–4 beobachtet^{1,2}. In der pharmazeutischen Analytik wird Reserpin (**1**)

^{*)} **Neue Anschrift:** Prof. Dr. Ulf Pindur, Fachbereich Pharmazie der Universität, Saarstraße 21, D-6500 Mainz