

K. Rehse und G. Dreke

Der Mechanismus von Farbreaktionen einiger synthetischer Antihistamine

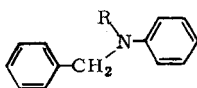
Aus dem Pharmazeutischen Institut der Freien Universität Berlin
(Eingegangen am 21. Juli 1970)

Einige synthetische Antihistamine ergeben bei Umsetzung mit Mandelins Reagens eine Rotfärbung. Die strukturelle Voraussetzung für diese Farbbildung und die Art des gebildeten Farbstoffs wurden ermittelt.

The Mechanism of Colour Reactions of Some Synthetic Antihistamines

Some synthetic antihistamines give a red colour when they are oxidised with Mandelin's reagent. Origin and structure of the colour have been evaluated.

Wir haben kürzlich die Ansicht vertreten, daß Substanzen, die alkyl- oder arylsubstituierte Aniline als Strukturelement enthalten, unter bestimmten Voraussetzungen oxidativ zu Benzidinfarbstoffen umgesetzt werden können¹⁾. Aus der Zahl der arzneilich wichtigen Substanzen schienen einige synthetische Antihistamine diese Voraussetzungen besonders gut zu erfüllen. Einen ersten Hinweis für die Richtigkeit dieser These fanden wir in Arbeiten von Auterhoff²⁻³⁾. Er hatte 1950 die Analytik synthetischer Antihistamine ausführlich bearbeitet und dabei u. a. festgestellt, daß einige Antihistamine mit Mandelins Reagens eine Rotfärbung ergeben. Es handelt sich dabei um Antergan®, Antistin®, Luvistin®, Soventol® und Casantin®. Ein Blick auf die Strukturformeln ergibt, daß ausschließlich diese fünf über substituierte Anilingroupierungen als gemeinsames Strukturelement verfügen, auch wenn dies bei Phenothiazinderivaten wie Casantin nicht sofort ins Auge fällt.

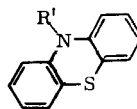


1 Antergan®: R = $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$

2 Antistin®: R = $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$

3 Luvistin®: R = $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$

4 Soventol®: R = $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$



5 Casantin®

R' = $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$

1 K. Rehse, Arch. Pharmaz. 303, 518 (1970)

2 H. Auterhoff, Arch. Pharmaz. 283, 244 (1950)

3 H. Auterhoff, Arch. Pharmaz. 284, 128 (1951)

Es schien uns daher interessant, die Farbbildung in diesen Fällen näher zu untersuchen. Wir beschränkten unsere Experimente auf die im Handel befindlichen Präparate Antergan®, Luvistin® und Soventol®*. Die erhaltenen Ergebnisse sind in Abb. 1 zusammengefaßt.

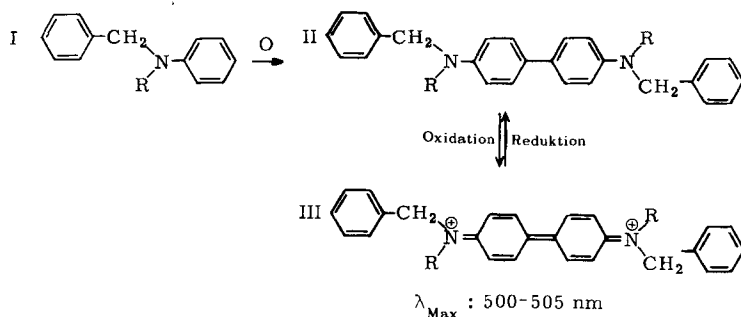


Abb. 1: Oxidationsschema einiger synthetischer Antihistamine

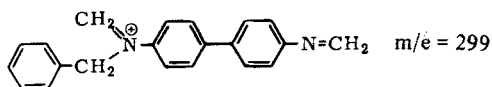
Aus Antihistaminen vom allgemeinen Typ I entstehen unter Einfluß von geeigneten Oxidationsmitteln Benzidine. Als Oxidationsmittel kommt außer Vanadinschwefelsäure und Dichromatschwefelsäure auch Natriumnitrit in Betracht, d. h. ein Mittel mit einem Oxidationspotential von etwa 1 V oder mehr. Die Reaktion bleibt nicht auf der Stufe II stehen, sondern es wird unter weiterer Oxidation sofort der kationoide Benzidinfarbstoff III gebildet. Im Falle des Soventols kann dieser Farbstoff als komplexes Chromsalz isoliert werden. Durch Reduktion mit SO_2 -Wasser oder Sn(II) -Salz in schwefelsaurer Lösung kann hier das Benzidinderivat II rein erhalten werden. Ist eine Isolierung als Chromkomplex nicht möglich, so erhält man bei der Reduktion II neben unumgesetztem I. Die Trennung wurde durch präp. DC durchgeführt. Die Benzidinderivate vom Typ II wurden durch UV-, IR-, NMR- und Massenspektren in ihrer Struktur aufgeklärt und charakterisiert.

Massenspektren

Biantergan	Biluvistin	Bisoventol
506, 358, 299	558, 474, 384, 299, 91, 84	558, 468, 280

Die Molpeaks $M^+ = 506, 558, 558$ entsprechen den unter II angegebenen Formeln. Der Abbau von Luvistin® und Antergan® verläuft sehr ähnlich. Man erhält das gemeinsame Schlüsselbruchstück 299, dem wohl folgende Struktur zukommt:

* Den Firmen Rhone-Poulenc, Boehringer Mannheim und Knoll danke ich für die Überlassung dieser Substanzen.



Neben den Massenspektren wird die Struktur der Produkte II hauptsächlich durch die NMR-Spektren gestützt. Die für die Strukturbestimmung entscheidenden Signale sind in Tab. 1 zusammengefaßt.

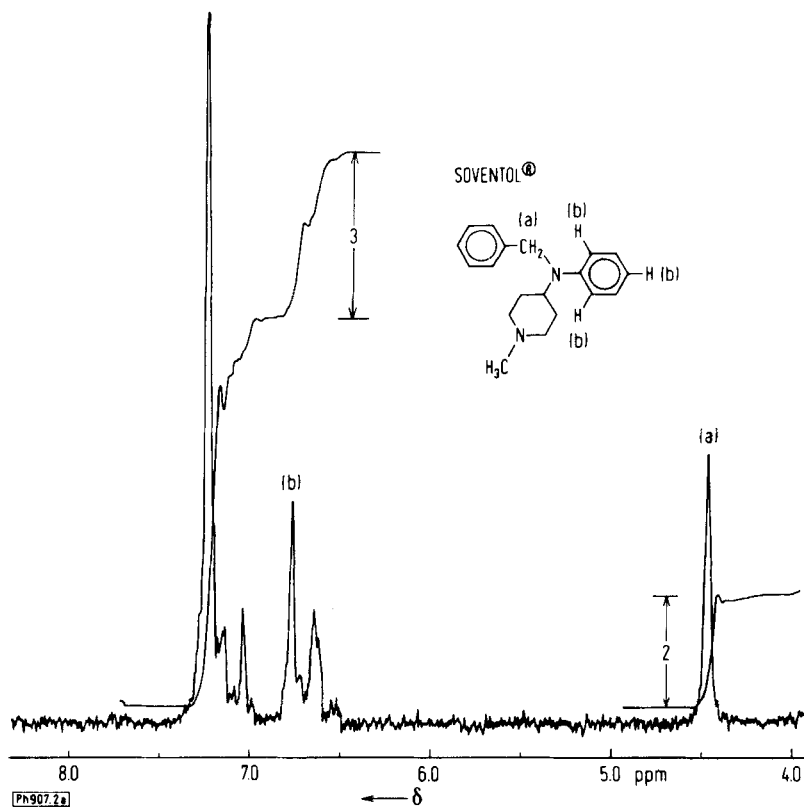


Abb. 2a: NMR-Spektrum von Soventol® im Bereich von 4,2–8,0 ppm

Die Kopplungskonstante im Falle der Dubletts beträgt $J = 9$ Hz. Ein Vergleich der Oxidationsprodukte II mit den Ausgangssubstanzen I zeigt, daß bei der Oxidation ein Proton entfernt wird, wobei die Methylengruppe (a) als innerer Bezugspunkt gilt. Es handelt sich um ein aromatisches Proton der Art (b). Das entstehende

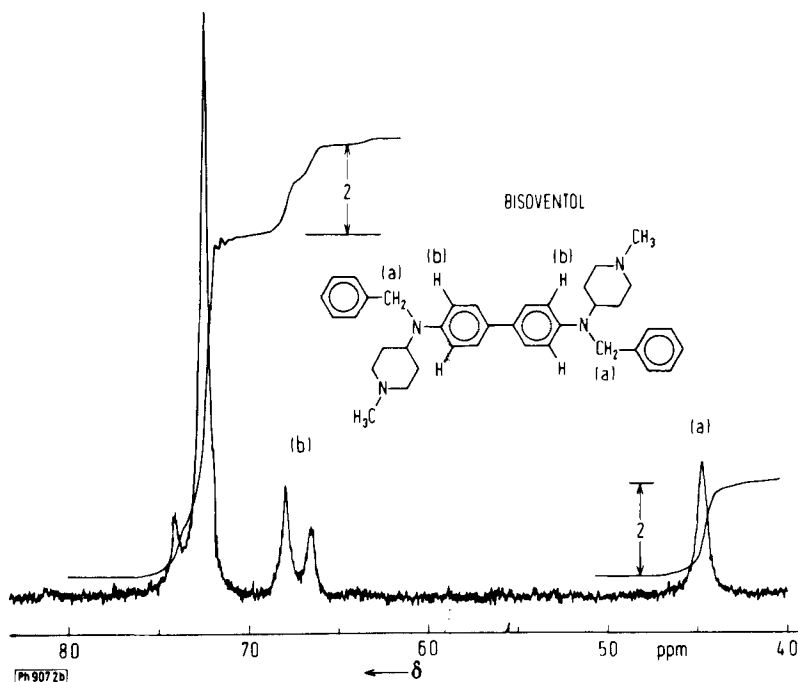


Abb. 2b: NMR-Spektrum von Bisoventol im Bereich von 4,2–8,0 ppm

Tabelle 1: Einige Signale der NMR-Spektren von I und II.

Proton	Antergan®	Biantergan	Luvistin®	Biluvistin	Soventol®	Bisoventol
a	s 4,50 (2)	s 4,57 (2)	s 4,50 (2)	s 4,58 (2)	s 4,47 (2)	s 4,47 (2)
b	m 6,7 (3)	d 6,75 (2)	m 6,7 (3)	d 6,75 (2)	m 6,7 (3)	d 6,72 (2)

AA'XX'-System zeigt darüber hinaus, daß es sich um das Protein in p-Stellung zur Dialkylaminogruppe handeln muß.

Damit ist die Struktur der Reaktionsprodukte II eindeutig festgelegt. Die Formulierung des Farbsystems III erfolgt in Analogie zur Oxidation des Strychnins¹⁾ durch Vergleich der langwelligsten Absorptionen:

Farbstoff aus	Antergan®	Luvistin®	Soventol®	Strychnin
$\lambda_{\max}$ [nm]	500	500	505	505

Beschreibung der Versuche

4,4'-Bisomentol

2,0 Soventol® wurden in 12 ml 50proz. H_2SO_4 gelöst. Unter Eiskühlung wurden 40 ml Chromschwefelsäure (1,0 CrO_3 ; 20 ml H_2SO_4 konz.; 20 ml H_2O) zugetropft. Dann wurde auf 60° erwärmt, wobei tiefe Rotfärbung eintrat. Nun wurde in 41 Eisessig eingegossen, wobei ein roter Niederschlag ausflockte. Er wurde über eine Fritte G 4 abgesaugt, mit Aceton nachgewaschen und getrocknet.

Das erhaltene rote Pulver wurde in 20 ml 50proz. H_2SO_4 gelöst. Dann wurde SO_2 -Wasser bis zum Umschlag nach schwach bräunlich hinzugegeben. Nun wurde unter Kühlung mit 20proz. Natronlauge neutralisiert. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit H_2O und dann mit etwas Aceton gewaschen. Jetzt kann das entstandene Bisomentol mit Chloroform aus dem Chromhydroxid herausgelöst werden.

Die Reinheit des entstandenen Produkts wurde durch DC in $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}/\text{Aceton}/\text{NH}_3$ konz. im Verhältnis 1:1:1:0,01 an Kieselgel GF 254 (Fa. Merck) geprüft. Ausbeute: um 10%.

4,4'-Biluvistin, 4,4'-Biantergan

2,0 Luvistin® bzw. Antergan® werden wie Soventol® mit CrO_3 in Schwefelsäure, jedoch bei Raumtemperatur oxidiert. Dann wird sogleich mit SO_2 -Wasser reduziert, neutralisiert und analog der Bisomentoldarstellung aufgearbeitet. Man erhält ein Gemisch aus Biluvistin und Luvistin® bzw. Biantergan und Antergan®. Die Trennung erfolgt durch präp. DC an Kieselgel PF 254 (Fa. Merck) in dem oben angegebenen Fließmittel.

Rf-Werte auf Fertigplatte Merck F 254 im obigen Fließmittel:

Antergan®	Biantergan	Luvistin®	Biluvistin	Soventol®	Bisomentol
0,54	0,38	0,56	0,43	0,43	0,27

UV-Spektren (λ_{max} [nm]) in Methanol

	Antergan®	Luvistin®	Soventol®
I	301	300	300
II	309	309	298

IR-Spektren in CHCl_3 : Bandenlage (rel. Intensitäten)

	I	II
Antergan®	1590(78), 1490(78)	1595(78), 1490(92)
Luvistin®	1600(91), 1500(91), 1450(79)	1600(68), 1500(79), 1440(64)
Soventol®	1600(79), 1490(89)	1595(92), 1495(88)

Alle IR-Spektren wurden mit dem Gitterspektrometer 421 der Fa. Perkin und Elmer durchgeführt. Die Elektronenspektren wurden mit einem Beckman DBG aufgenommen. Die Bestimmung der langwelligsten Maxima erfolgte mit einem PMQ II der Fa. Zeiss. Die NMR-Spektren wurden mit einem Varian A60A in CDCl_3 aufgenommen. Die Verschiebungen sind angegeben in δ und

bezogen auf TMS als inneren Standard. — Die Massenspektren wurden mit einem CH 7 der Fa. Varian MAT aufgenommen.

Herrn Dipl. Chem. H. Bethke im Institut für Organische Chemie der T. U. Berlin verdanke ich die Massenspektren.

Anschrift: Priv. Doz. Dr. K. Rehse, 1 Berlin 33, Königin-Luise-Str. 2–4

[Ph 907]

U. Jacoby und F. Zymalkowski

Zur Chemie des Chinolin-carbaldehyds-(3)

2. Mitt.

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Bonn
(Eingegangen am 30. Juli 1970)

Die Eignung des Chinolin-carbaldehyds-(3) (1) zur Herstellung von Verbindungen mit potentieller pharmakologischer Wirkung wurde untersucht.

The Chemistry of Quinoline-3-carbaldehyde

The suitability of quinoline-3-carbaldehyde (1) for preparation of compounds with potential pharmacological activity has been investigated.

In einer ersten Mitteilung berichteten wir über eine ergiebige Synthese von **1** sowie dessen Umwandlung in einige Chinolin-(3)-derivate, deren Strukturen biologisch interessante Eigenschaften erwarten ließen. Dabei stellte sich heraus, daß Chinolyl-carbinol-(3) (**2**) die periphere Durchblutung fünfmal so stark fördert wie das bekannte Ronicol[®], während 1-(Chinolyl-(3))-2-amino-äthanol (**3**) ein kräftiges Antihypertonikum ist¹⁾. Diese Befunde nahmen wir zum Anlaß, in der genannten Richtung weiterzusuchen und dabei gleichzeitig das reaktive Verhalten von **1** weiter zu überprüfen.

Die Cannizzaro-Reaktion von **1** gelingt wie bei Chinolin-carbaldehyd-(2) und -(4). Gute Ausbeuten erhält man jedoch erst bei der acht- bis zehnfachen Reaktionszeit unter sonst gleichen Bedingungen. Neben **2** entsteht die bekannte Chinolin-carbonsäure-(3), deren biologische Eigenschaften Beziehungen zu denen der Nicotinsäure haben könnten. Möglicherweise ist es auch diese Säure, die als Metabolit von **2** die periphere Durchblutung beeinflußt.

1 F. Zymalkowski u. P. Tinapp, Liebigs Ann. Chem. 699, 98 (1966).