Bismorpholinomethyl-adenin (IIIa)

1,35 g Adenin (0,01 Mol) werden mit 2,5 ml Morpholin und 2,5 ml 35—38proz. Formaldehydlösung 15 Min. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt, dann i. Vak. zur sirupösen Konsistenz eingeengt. Der Rückstand wird in Äthylacetat/Benzol aufgenommen. Weiße Kristalle, löslich in Äthanol, Aceton, Methanol, Äthylacetat, gut löslich in Chloroform und Benzol, schwer löslich in Äther und Ligroin. Ausbeute: 2 g (60% d. Th.). Schmp. 141—142°.

$C_{15}H_{23}N_7O_2$ (334,4)	Ber.: C 54,04	H 6,95	N 29,41
	Gef.: C 54,16	H 6,93	N 29,06

Bispiperidinomethyl-adenin (IIIb)

Darstellung und Löslichkeit analog IIIa. Ausbeute: 2,2 g (66% d. Th.). Schmp. 151°.

$C_{17}H_{27}N_7$ (329,5)	Ber.: C 61,98	H 8,26	N 29,76
	Gef.: C 62,14	H 8,34	N 29,42

Morpholinomethyl-theobromin (vgl. [1])

3,6 g Theobromin (0,02 Mol) werden mit 12 ml Morpholin und 12 ml 35—38proz. Formaldehydlösung 15 Min. zum Sieden erhitzt. Dann i. Vak. zur sirupösen Konsistenz eingeengt. Der Rückstand wird in Äthylacetat aufgenommen und mehrmals daraus umkristallisiert. Ausbeute: 4,6 g (80% d. Th.).

Anschrift: Dr. R. Brandes und Prof. Dr. H. J. Roth, 53 Bonn, Kreuzbergweg 26. [Ph 458]

R. Brandes und H. J. Roth

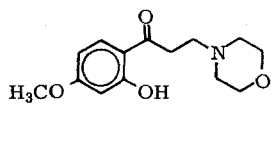
Die 3 isomeren Morpholin-Mannichbasen des Päonols

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Bonn

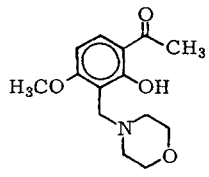
(Eingegangen am 12. Juni 1967)

Die Aminomethylierung des 2-Hydroxy-4-methoxy-acetophenons führt je nach Versuchsbedingungen zu einem Gemisch zweier Phenol-Mannichbasen oder zu ω-Morpholino-2-hydroxy-4-methoxy-propiophenon.

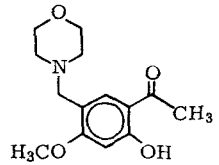
Päonol, der Monomethyläther des 2,4-Dihydroxy-acetophenons, besitzt die Teilstrukturen eines Phenols und eines Methylketons. Da beide Verbindungstypen aminomethylierbar sind, können theoretisch 3 Mono-Mannichbasen entstehen:



I



II



III

Es sollte hier untersucht werden, ob die üblichen Bedingungen der Aminoalkylierung von aliphatischen Ketonen, nämlich die Umsetzung mit dem Amin-Hydrochlorid/HCHO selektiv zu I führt und ob bei Verwendung des freien Amins/HCHO, d. h. unter Bedingungen, die man im allgemeinen bei der Herstellung von Phenol-Mannichbasen anwendet, II oder III gebildet werden.

Das Piperidinderivat von I wurde von *Bergel, Haworth, Morrison* und *Rinderknecht*[1]) beschrieben. Phenol-Mannichbasen des Päonols sind unseres Wissens bisher nicht bekannt.

Die mit Morpholin/HCHO durchgeführten Versuche ergaben, daß bei Einsatz des Hydrochlorids nur I, bei Verwendung des freien Amins ausschließlich II und III im Verhältnis 8 : 1 entstehen.

Die Konstitution von II und III wurde mit Hilfe der NMR-Spektren ermittelt. In II sind 2 o-ständige Phenylprotonen vorhanden, die im NMR-Spektrum eine große Kopplungskonstante aufweisen müßten, in III befinden sich dagegen 2 p-ständige Phenylprotonen, deren Kopplungskonstante verschwindend gering zu erwarten ist. Beide Forderungen werden von II bzw. III in idealer Weise erfüllt.

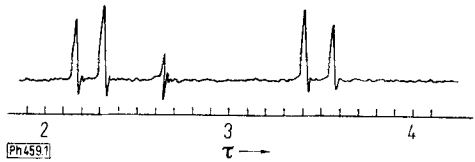


Abb. 1. Ausschnitt aus dem NMR-Spektrum von II

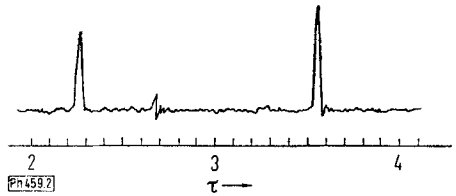


Abb. 2. Ausschnitt aus dem NMR-Spektrum von III

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft, Bad Godesberg, danken wir für eine Sachbeihilfe.

Beschreibung der Versuche

ω-Morpholino-2-hydroxy-4-methoxy-propiophenon · HCl (I)

Darstellung analog [1]). Schmp. 195°. Weiße Kristalle, gut löslich in Methanol, löslich in Äthanol.

$C_{14}H_{20}NO_4Cl$ (301,8)	Ber.: C 55,72	H 6,68	N 4,64
	Gef.: C 55,64	H 6,75	N 4,32

[1]) *F. Bergel, J. W. Haworth, A. L. Morrison* und *H. Rinderknecht*, J. chem. Soc. (London) *1944*, 261.

2-Hydroxy-3-morpholinomethyl-4-methoxy-acetophenon (II) und
2-Hydroxy-4-methoxy-5-morpholinomethyl-acetophenon (III)

3,3 g Päonol (0,02 Mol) werden mit 2 ml Morpholin und 2 ml wäßriger Formaldehydlösung in 20 ml Äthanol 2 Std. zum Sieden erhitzt. Man läßt 2 Tage stehen, gibt dann W. hinzu und äthert aus. Der Äther wird abdestilliert und der Rückstand in Benzol aufgenommen. Durch Einengen und Petroläther zusatz fällt man II nach und nach aus, das aus durchsichtigen Kristallen besteht. II wird anschließend aus Äthylacetat umkristallisiert. Farblose Kristalle, gut löslich in Äthanol, Methanol, Chloroform. Schmp. 126°. Ausbeute: 2,5 g (47% d. Th.).

$C_{14}H_{19}NO_4$ (265,3)	Ber.:	C 63,38	H 7,22	N 5,28
	Gef.:	C 63,29	H 7,26	N 5,12

Nachdem der größte Teil von II ausgefällt ist, wird die Mutterlauge eingedampft und wieder Ligroin zugesetzt. Man erhält ein Gemisch von II und III, aus dem sich III in der Kälte mit Benzol herauslösen und mit Ligroin wieder ausfällen läßt.

III besteht aus filzigen Nadeln, die in den üblichen Lösungsmitteln gut löslich, in Ligroin dagegen schwer löslich sind. Schmp. 102°. Ausbeute: 300 mg (6% d. Th.).

$C_{14}H_{19}NO_4$ (265,3)	Ber.:	C 63,38	H 7,22	N 5,28
	Gef.:	C 62,97	H 6,95	N 5,50

II und III lassen sich dc auf Kieselgel-G-Platten trennen. Fließmittel: Aceton : Ligroin = 4 : 1. Rf-Werte: II: 0,45; III: 0,15. Detektion: Dragendorff oder Joddämpfe.

Anschrift: Dr. R. Brandes und Prof. Dr. H. J. Roth, 53 Bonn, Kreuzbergweg 26. [Ph 459]

R. Hüttenrauch und K. Matthey

Beziehungen zwischen physikalisch-chemischen Eigenschaften und Wirksamkeit bei Steroiden

I. Polarität und Aktivität anabol wirksamer Steroide

Aus den Wissenschaftlichen Laboratorien des VEB Jenapharm Jena

(Eingegangen am 9. Juni 1967)

An Derivaten des Methyltestosterons wurde durch Auswertung der IR-Spektren und der Bathochromie farbiger Derivate die Polarität verschiedener Ring-A-Strukturen und durch Dipolmessungen die Polarität der Gesamtmoleküle untersucht. Die Ergebnisse der Ladungsverteilung wurden den anabolen und androgenen Aktivitäten sowie deren Quotienten gegenübergestellt.

Physikalisch-chemische Eigenschaften der Wirkstoffe sind in den letzten Jahren wiederholt zum Verständnis von Zusammenhängen zwischen Struktur und Wirk-