

Synthese einiger Metaboliten des Meclozins

Sabino Goenechea*, Harald Brzezinka und Gerda Glanzmann

Institut für Rechtsmedizin der Universität Bonn, Stiftsplatz 12, D-5300 Bonn 1

Gerhad Rücker und Michael Neugebauer

Pharmazeutisches Institut der Universität Bonn, Kreuzbergweg 26, D-5300 Bonn 1

Eingegangen am 12. September 1988

Die kürzlich¹⁾ aus Harn bzw. Faeces isolierten Metaboliten des Antihistaminikums Meclozin (**1**) wurden synthetisiert.

Synthesis of Some Metabolites of Meclozine

Some metabolites of the antihistaminic meclozine (**1**) recently isolated from urine and faeces¹⁾, have been synthesized.

Kürzlich haben wir¹⁾ aus Harn bzw. Faeces acht Metaboliten des Antihistaminikums Meclozin (**1**) isoliert (**2** bis **7**, **10**). Die vorliegende Arbeit beschreibt die Synthese der bisher nicht bekannten Verbindungen **3** bis **7** sowie **10**. Die Substanzen **8** und **9**, die nicht isoliert wurden, aber als potentielle Metaboliten von **1** gelten, wurden zu Vergleichszwecken ebenfalls dargestellt.

Die N-Oxide **3** und **4** wurden durch Oxidation von 1-Di-hydrochlorid mit 3-Chlorperbenzoesäure hergestellt²⁾. **5** erhielt man durch Kondensation von 3-(Brommethyl)-benzoesäure³⁾ mit der bereits beschriebenen Verbindung **2**^{4,5)}. Die Darstellung von **6** erfolgte durch Umsetzung von **5** zum Säurechlorid und anschließende Reaktion mit Ammoniak. Durch Umsetzung des **5**-Säurechlorids mit Taurin erhielt man den Metaboliten **7**. Das Glycin-Konjugat **8** wurde durch Umsetzung des **5**-Methylesters mit Glycin dargestellt. Zur Synthese der isomeren Verbindungen **9** und **10** wurden zunächst die Hydroxyl-Gruppen der entspr. substituierten Benzaldehyde zu **11** und **12** benzyliert. Grignard-Reaktion mit p-Chlorphenylmagnesiumbromid führte zu den entspr. Diphenylcarbinolen **13** und **14**, die nach Chlorierung (**15** und **16**) mit Piperazin zu **17** und **18** umgesetzt wurden. Aus

diesen erhielt man mit 3-(Brommethyl)-benzoesäure die Substanzen **19** und **20** und daraus durch Hydrogenolyse der Schutzgruppen die Metaboliten **9** und **10**.

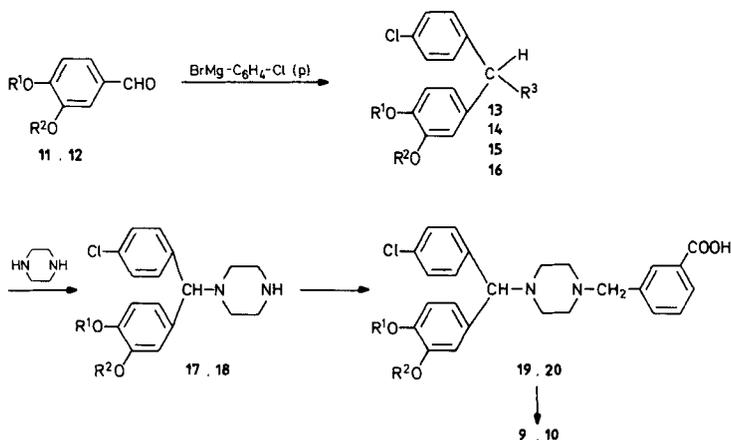
Wir danken Herrn Prof. Dr. H. Budzikiewicz und Herrn H. Münster, Institut für Organische Chemie der Universität Köln für die Aufnahme des FAB-MS-Spektrums. Dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für Sachbeihilfen, der Deutschen Forschungsgemeinschaft für die Überlassung der Finnigan 212/188 MS-DS-Kombination.

Experimenteller Teil

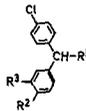
Schmp. (nicht kor.): Apparat nach Tottoli. - MS: Finnigan/MAT 212 und Datensystem SS 188, Ionisierungsenergie: 80 eV; Ionenquellentemp.: 250 °C. FAB-Spektrum: MAT 731 und Datensystem SS 200, Beschleunigungsspannung 8kV; FAB-Kanone: ION-TEC Ltd. Modell 11 NF; Xe. Dc Trennungen: Kieselgel.

Meclozin-N⁴-oxid (**3**)

232 mg (0.5 mmol) 1-diHCl in 10 ml CHCl₃ wurden tropfenweise unter Eiskühlung mit 101 mg (0.58 mmol) 3-Chlorperbenzoesäure in 10 ml CHCl₃ versetzt und bei RT 3 h gerührt. Die Trennung erfolgte sc²⁾ (obere Hälfte der Säule 6 g basisches Al₂O₃, untere Hälfte 6 g Kieselgel).



	R ¹	R ²	R ³
11, 17, 19	Bzl	CH ₃	-
13	Bzl	CH ₃	OH
15	Bzl	CH ₃	Cl
12, 18, 20	CH ₃	Bzl	-
14	CH ₃	Bzl	OH
16	CH ₃	Bzl	Cl



	R ¹	R ²	R ³
1		H	H
2		H	H
3		H	H
4		H	H
5		H	H
6		H	H
7		H	H
8		H	H
9		OH	OCH ₃
10		OCH ₃	OH

Elutionsmittel: CH₂Cl₂, dann CH₂Cl₂/MeOH (95+5). Fraktionen mit Rf 0.47 (CH₂Cl₂ - MeOH - 25 proz. NH₃-Lösung 90+10+0.1) wurden im gleichen System dc gereinigt und eingedampft. Farblose Kristalle, Schmp. 93 °C (MeOH), Ausb. 61 mg (30%). - MS: C₂₅H₂₇³⁵ClN₂O Ber. 406.181 Gef. 406.181. - Spektroskopische Daten: Lit.¹⁾.

Meclozin-N,N'-dioxid (4)

Wie 3. Die Fraktionen mit Rf 0.6 (2-PrOH-CHCl₃-Wasser-25 proz. NH₃ 64+32+2+2) gaben einen öligen Rückstand, der kristallisierte, Schmp. 120-122 °C (MeOH), Ausb. 12.5 mg (6%). - MS: C₂₅H₂₇³⁵ClN₂O₂ Ber. 422.176 Gef. 422.178. - Spektroskopische Daten Lit.¹⁾.

3-4-(4-Chlorphenyl)phenylmethyl-1-piperazinyl-methyl-benzoessäure (5)

Zu 572 mg (2 mmol) 2^{4,5)} in 80 ml siedendem Toluol wurde eine Lösung von 428 mg (2 mmol) 3-Brommethyl-benzoessäure in 100 ml Toluol langsam zugetropft und weitere 2 h erhitzt. Es wurde zur Trockne eingedampft, der Rückstand in 50 ml 10 proz. NaOH aufgenommen und mit n-Hexan extrahiert. Danach wurde die wäßrige Phase mit CH₂Cl₂/2-PrOH (3+1) extrahiert, der Extrakt über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingedampft. Nach dc Reinigung (Rf 0.26, 2-PrOH - CHCl₃ - Wasser - 25 proz. NH₃-Lösung 64+32+2+2) erhielt man eine weiße amorphe Substanz, Schmp. 130-133 °C, Ausb. 460 mg (55%). - MS: C₂₅H₂₅³⁵ClN₂O₂ Ber. 420.162 Gef. 420.161. - Spektroskopische Daten: Lit.¹⁾.

5-Methylester (5a): Durch Umsetzung von 5 mit Diazomethan in MeOH. Gelbliches Öl. - MS: C₂₆H₂₇³⁵ClN₂O₂ Ber. 434.176 Gef. 434.175.

3-4-(4-Chlorphenyl)phenylmethyl-1-piperazinyl-methyl-benzamid (6)

420 mg (1 mmol) 5, 200 mg (1.6 mmol) frisch destilliertes SOCl₂ und 1 Tropfen Dimethylformamid wurden 30 min unter Feuchtigkeitsausschluß zum Sieden erhitzt. Die abgekühlte Reaktionsmischung wurde in 15 ml eisgekühlte 25 proz. NH₃-Lösung gegossen und abfiltriert, der Rückstand in 30 ml 10 proz. NaOH gelöst und mit n-Hexan extrahiert. Nach Einengen des Extraktes wurde ein gelbliches Öl erhalten, Ausb. 188 mg (45%). - MS: C₂₅H₂₆³⁵ClN₃O Ber. 419.176 Gef. 419.176. - Spektroskopische Daten: Lit.¹⁾.

2-3-4-(4-Chlorphenyl)phenylmethyl-1-piperazinyl-methyl-benzoyl-aminoethansulfonsäure (7)

84 mg (0.2 mmol) 5, 1 ml frisch destilliertes SOCl₂ und 1 Tropfen Dimethylformamid wurden 3 h unter Feuchtigkeitsausschluß zum Sieden erhitzt, zur Trockne eingedampft und der Rückstand in 5 ml Ether aufgenommen. Nach Zugabe von 25 mg (0.2 mmol) Taurin in 0.5 ml 10 proz. NaHCO₃-Lösung, 4 h Rühren bei RT, Entfernen des Lösungsmittels und Aufnehmen des Rückstandes in CH₂Cl₂/MeOH (95+5), erfolgte dc Reinigung (Rf 0.23, CHCl₃ - Ethylacetat - MeOH 10+5+5), wobei eine weiße amorphe Substanz erhalten wurde, Schmp. 190-194 °C, Ausb. 37 mg (35%). - FAB-MS: PIFAB-mode als Na-Anlagerungsprodukt: NaC₂₇H₃₀³⁵ClN₃O₄S, Ber. 550.154 Gef. 550.156. - Spektroskopische Daten: Lit.¹⁾.

3-4-(4-Chlorphenyl)phenylmethyl-1-piperazinyl-methyl-hippursäure (8)

In einer Lösung aus 16 mg Na und 5 ml absol. MeOH wurden 42 mg (0.56 mmol) Glycin 20 min zum Sieden erhitzt. Es wurde eine Lösung von 217 mg (0.5 mmol) 5a in 2 ml MeOH zugetropft und die Mischung 48 h erhitzt. Nach Einengen der Reaktionslösung und dc Reinigung (Rf 0.17, Ethylacetat - MeOH - 25 proz. NH₃-Lösung 75+25+0.1) erhielt man ein gelbliches Öl, Ausb. 106 mg (45%).

(4-Chlorphenyl)-(4-benzyloxy-3-methoxyphenyl)-carbinol (13)

Aus 0.583 g (0.024 mol) Magnesiumspänen in 20 ml Ether und 4.60 g (0.024 mol) 1-Brom-4-chlorbenzol in 60 ml Ether wurde eine Grignard-Lösung hergestellt, zu der unter starkem Rühren eine Lösung von 4.84 g (0.02 mol) 4-Benzyloxy-3-methoxybenzaldehyd (11) in 80 ml Ether zugetropft wurde. Die Mischung wurde 2 h unter Rückfluß erwärmt. Nach Abkühlung wurden 20 g zerstoßenes Eis zugegeben, und der entstandene Niederschlag wurde in 10 proz. HCl gelöst. Die etherische Phase wurde abgetrennt und die wäßrige Phase erneut mit Ether extrahiert. Die vereinigten Etherphasen wurden mit gesättigter NaHSO₃-Lösung und H₂O gewaschen; nach Trocknen über Na₂SO₄ und Abdampfen des Ethers erhielt man ein gelbliches Öl. Kristallisation aus MeOH gab weiße Kristalle, Schmp. 82-85 °C, Ausb. 5.8 g (82%). - C₂₁H₁₈ClO₃ (353.8) Ber. C 71.3 H 5.13 Gef. C 71.1 H 5.42.

N-(4-Chlorphenyl)-(4-benzyloxy-3-methoxyphenyl)methyl-piperazin (17)

3.54 g (0.01 mol) 13 wurden unter Eiskühlung mit 2.6 g (0.022 mol) frisch destilliertem SOCl₂ versetzt. Man ließ über Nacht stehen und erhitzte dann 1 h im Ölbad unter Rückflußkühlung. Nach Abkühlen wurde auf ca. 10 g zerstoßenes Eis getropft, mit Ether extrahiert und eingedampft (15). Der Rückstand (15) wurde in 60 ml Toluol gelöst und zu 8.6 g (0.1 mol) Piperazin in 40 ml Toluol getropft. Nach 3 h Erhitzen wurde der entstandene Niederschlag abfiltriert und mit Toluol gewaschen. Die Toluolphase wurde mit 0.5 N-NaOH und anschließend mit 5 proz. HCl extrahiert. Die saure wäßrige Phase wurde alkalisiert und mit CH₂Cl₂ extrahiert. Nach Trocknen über Na₂SO₄ wurde bei 40 °C eingeeengt. Gelbliches Öl, Ausb. 3.94 g (93%). - MS: C₂₅H₂₇³⁵ClN₂O₂ Ber. 422.176 Gef. 422.175.

3-4-(4-Chlorphenyl)-(4-benzyloxy-3-methoxyphenyl)methyl-1-piperazinyl-methyl-benzoessäure (19)

3.94 g (9.3 mmol) **17**, 1.99 g (9.3 mmol) 3-(Brommethyl)-benzoessäure und 1.01 g (0.01 mol) Triethylamin in 200 ml Toluol wurden 4 h unter Rückflußkühlung erhitzt. Nach Filtration wurde das Filtrat zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde in 50 ml 10 proz. NaOH aufgenommen und mit n-Hexan extrahiert. Die wäßrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ ausgeschüttelt, die org. Phase über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingeengt. Gelbliches Öl, Ausb. 3.1 g (60%). - MS: C₃₃H₃₃³⁵ClN₂O₄ Ber. 556.212 Gef. 556.206.

3-4-(4-Chlorphenyl)-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)methyl-1-piperazinyl-methyl-benzoessäure (9)

50 mg Pd-Hydrierkatalysator (9.81% auf Aktivkohle, Typ E10 NID, Fa. Degussa, Hanau) wurden in 5 ml Ethylacetat und 5 ml EtOH 2 h vorhydriert, eine Lösung von 280 mg (0.5 mmol) **19** in 5 ml Ethylacetat wurde zugegeben und 22 h bei RT und Atmosphärendruck hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators wurde eingedampft, der Rückstand in 20 ml 1 proz. NaOH aufgenommen und mit CH₂Cl₂ extrahiert. Nach Einstellung auf pH 8.5 wurde die Lösung mit CH₂Cl₂/2-PrOH (3+1) extrahiert. Der Extrakt wurde eingeengt. Gelbliches Öl, Ausb. 98 mg (42%).

9-Methylester: Aus **9** mit Diazomethan in Ether. - MS: C₂₇H₂₉³⁵ClN₂O₄ Ber. 480.181 Gef. 480.178.

(4-Chlorphenyl)-(3-benzyloxy-4-methoxyphenyl)-carbinol (14)

Wie **13** aus 4.84 g (0.02 mol) 3-Benzyloxy-4-methoxybenzaldehyd. Weiße Kristalle, Schmp. 90 °C, Ausb. 6.7 g (95%). - C₂₁H₁₈ClO₃ (353.8) Ber. C 71.3 H 5.13 Gef. C 71.1 H 5.48.

N-(4-Chlorphenyl)-(3-benzyloxy-4-methoxyphenyl)methyl-piperazin (18)

Wie **17** aus 3.54 g (0.01 mol) **14** über **16**. Gelbliches Öl, Ausb. 3.77 g (89%). - MS: C₂₅H₂₇³⁵ClN₂O₂ Ber. 422.176 Gef. 422.176.

3-4-(4-Chlorphenyl)-(3-benzyloxy-4-methoxyphenyl)methyl-1-piperazinyl-methyl-benzoessäure (20)

Wie **19** aus 3.94 g (9.3 mmol) **18**. Gelbliches Öl, Ausb. 2.17 g (42%). - MS: C₃₃H₃₃³⁵ClN₂O₄ Ber. 556.213 Gef. 556.220.

3-4-(4-Chlorphenyl)-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)methyl-1-piperazinyl-methyl-benzoessäure (10)

Wie **9** aus 280 mg (0.5 mmol) **20**. Farbloses Öl, Ausb. 128 mg (55%).

10-Methylester: Aus **10** mit Diazomethan in Ether. - MS: C₂₇H₂₉³⁵ClN₂O₄ Ber. 480.181 Gef. 480.178. - Spektroskopische Daten: Lit.¹⁾.

Literatur

- 1 S. Goenechea, G. Rücker, H. Brzezinka, G. Hoffmann, M. Neugebauer und G. Glanzmann, J. Clin. Chem. Clin. Biochem. 26, 105 (1988).
- 2 D. A. El-Ella, M. Neugebauer, A. Eid, M.Y. Ebied und G. Rücker, Arch. Pharm. 317, 89 (1984).
- 3 R. Young und C. K. Chang, J. Am. Chem. Soc. 107, 898 (1985).
- 4 S. A. Narrod, A. L. Wilk und C. T. G. King, J. Pharmacol. Exp. Therapeut. 147, 380 (1965).
- 5 H. G. Fouda, F. C. Falkner, D. C. Hobbs und E. W. Luther, Biomed. Mass. Spektrom. 5, 491 (1978).

[Ph555]