

Literatur

- 1 H.-D. Höltje, Arch. Pharm. (Weinheim) *311*, 311 (1978).
- 2 H.-D. Höltje, B. Jensen und G. Lambrecht, Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther. *13*, 453 (1978).
- 3 H.-D. Höltje, G. Lambrecht, U. Moser und E. Mutschler, Arzneim. Forsch., im Druck.
- 4 E.B. Moore et al., QCPE *11*, 64 (1965).
- 5 H.-D. Höltje, Arch. Pharm. (Weinheim) *313*, 878 (1980).
- 6 J.R. Hoyland in L.B. Kier, Molecular Orbital Studies in Chemical Pharmacology, p. 35, Springer Verlag, New York 1970.
- 7 P.A. Dobosh, QCPE *11*, 141 (1969).
- 8 Privatmitt. Prof. Dr. Peter Luger, FU Berlin.
- 9 J. Feeney, R. Forster und E. A. Piper, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2 *1977*, 2016.
- 10 P.J. Pauling und T.J. Petcher, Nature *228*, 673 (1970).
- 11 D. J. H. Mallard, D. P. Vaughan und T. A. Hamor, Acta Crystallogr. Sect. B *31*, 1109 (1975).
- 12 H.-D. Höltje, Arch. Pharm. (Weinheim) *310*, 650 (1977).

[Ph 581]

Arch. Pharm. (Weinheim) *316*, 326–334 (1983)

Tetrahydrocannabinol-Derivate, Darstellung und pharmakologische Prüfung¹⁾

Fritz Eiden^{*)+)}, Carmen Gerstlauer und Helga Buchhorn

Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München, Sophienstraße 10,
8000 München 2

Eingegangen am 12. März 1982

Die 2- bzw. 4-Formyl-THC-Derivate **2** und **3** sowie daraus hergestellte Azomethine, Nitrile, Phosphonsäureester und Stilbene wurden auf zentrale Wirkungen geprüft. Das Oxim **4** und das Nitril **8** verminderten deutlich die motorische Aktivität von Mäusen.

Tetrahydrocannabinol-Derivatives, Synthesis and Pharmacological Examination

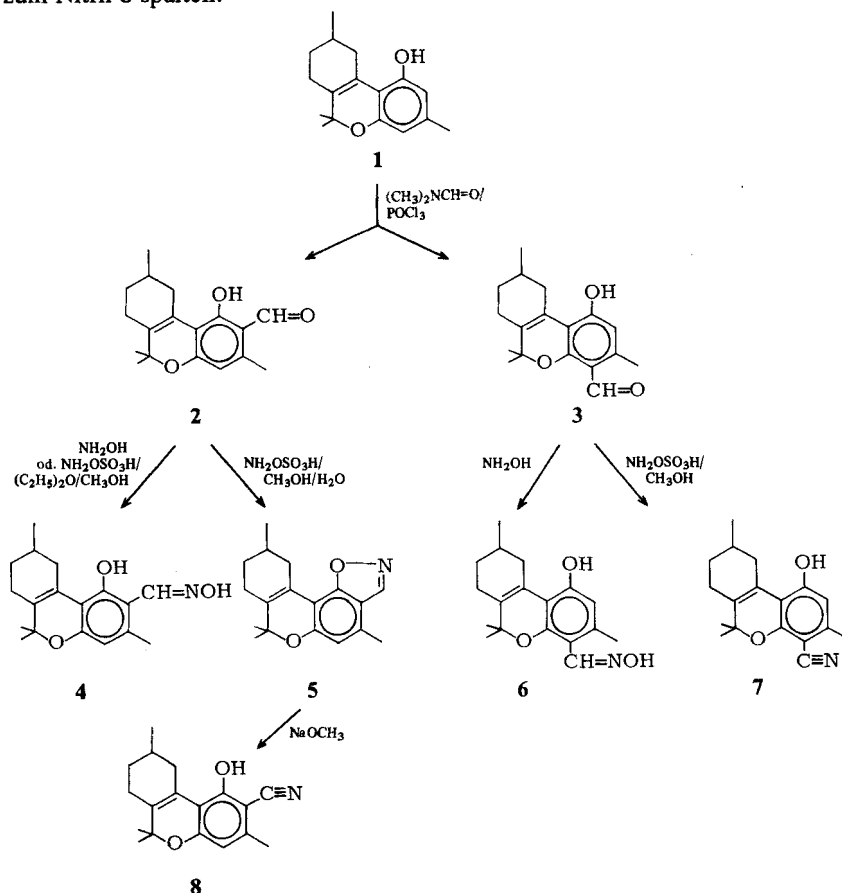
The 2- and 4-formyl-THC derivatives **2** and **3**, as well as the azomethines, nitriles, phosphonates and stilbenes synthesized from **2** and **3**, were tested for CNS activity in the mouse. The oxime **4** and the nitrile **8** significantly decreased the spontaneous motility of mice.

Inhaltsstoffe des indischen Hanfs sind ihrer verschiedenartigen Wirkungen wegen²⁾ und als Leitsubstanzen zur Synthese neuer Arzneistoffe von Interesse³⁾. Wir haben uns im Rahmen von Untersuchungen über Struktur und Wirkung bei Pyran-Derivaten mit Tetrahydrocannabinolen

^{+) Herrn Prof. Dr. Dr. h. c. mult. H. Böhme zum 75. Geburtstag gewidmet.}

(THC's) beschäftigt und kürzlich über die Synthese von Ethendi-THC-Derivaten⁴⁾ und pyrananelierten THC's berichtet⁵⁾.

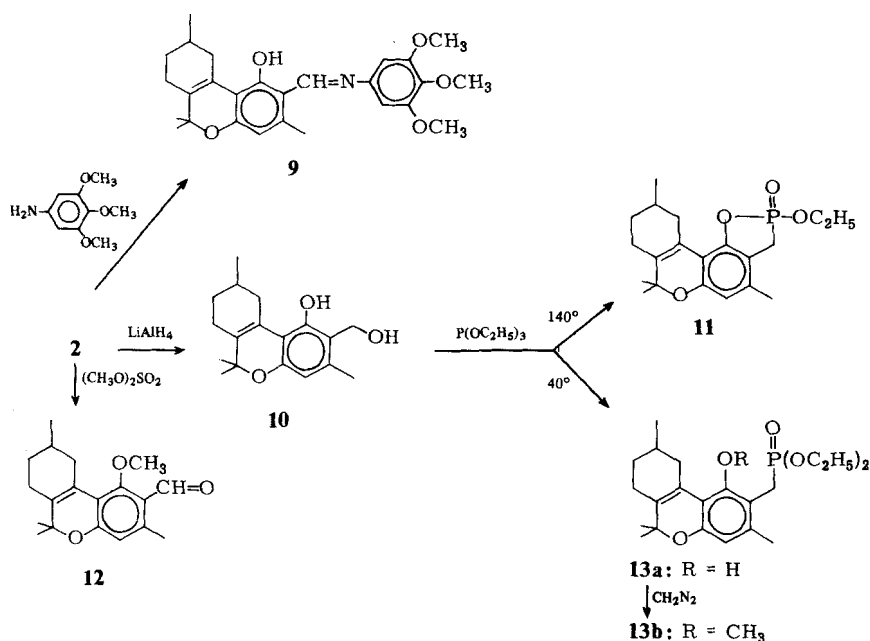
Bei der Umsetzung der durch *Vilsmeier*-Formylierung des THC-Derivats **1** gut zugänglichen Aldehyde **2** und **3**⁵⁾ mit Hydroxylamin bzw. Hydroxylamin-O-sulfonsäure erhielten wir nun, abhängig von Reaktionsbedingungen, die Oxime **4** und **6**, das Benzisoxazol **5** und das Nitril **7** (neben Anteilen an **6**). **5** ließ sich mit Natriummethoxid zum Nitril **8** spalten.



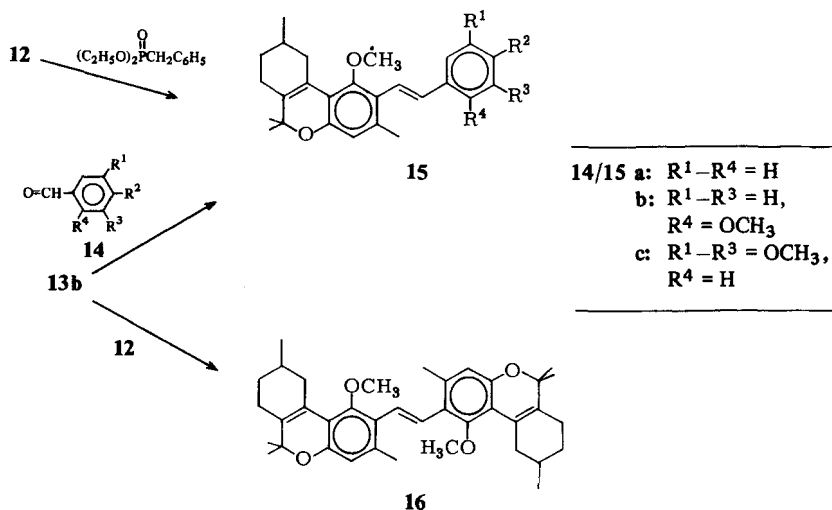
Das Benzisoxazol **5** unterscheidet sich vom massengleichen Nitril **8** durch fehlende OH- und Nitrilabsorptionen im IR-Spektrum, im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum erscheint außerdem ein Methin-H-Signal bei 8.63 ppm.

Das Formyl-THC **2** wurde mit 3,4,5-Trimethoxyanilin fast quantitativ zum Azomethin **9** kondensiert, mit Lithiumalanat ließ es sich in guter Ausbeute zum Alkohol **10** reduzieren. Dieser sollte zum entsprechenden Halogenmethyl-Derivat umgesetzt und in einen für eine *Horner-Emmons*-Reaktion geeigneten Phosphonsäureester übergeführt werden. Die Halogenierung von **10** gelang jedoch trotz einer Serie von Versuchen nicht, es entstanden nur Produkte mit weitem Schmelzbereich und hoher Masse.

Nun hat kürzlich Vogt gezeigt, daß man 2-Hydroxybenzylalkohole direkt mit Trialkylphosphit zu Phosphonsäureestern umsetzen kann⁶⁾. Wir erhielten beim Erwärmen von **10** mit Triethylphosphit in Cyclohexan auf 40° tatsächlich den Phosphonsäureester **13a** in guter Ausbeute. Bei höherer Temperatur entstand ein weiteres farbloses, kristallines Produkt, bei dem die Eisen(III)-chlorid-Reaktion negativ ausfiel und das wir als Oxaphospholen-Derivat **11** identifizierten. **11** entstand beim rückfließenden Erhitzen von **10** mit Triethylphosphit in Toluol in 70-proz. Ausbeute. **11** und **13a** unterscheiden sich außer durch Eisenchloridreaktion und Molmasse durch ihre IR- und ¹H-NMR-Spektren: Im IR-Spektrum von **11** fehlt eine OH-Bande und die O=P-Gruppe absorbiert, verglichen mit dem Spektrum von **13a**, bei höherer Wellenzahl (1280 cm⁻¹); im NMR-Spektrum von **11** fällt eine Hochfeldverschiebung des P-CH₂-Dubletts auf (nach δ = 2.90 ppm) und die Kopplungskonstante ist mit J = 16 Hz um 4 Hz kleiner geworden.



Wir haben versucht, den Phosphonsäureester **13a** mit Benzaldehyd und einer Base (Natriumhydrid oder Natrium-*t*-butoxid) zum entsprechenden Styryl-THC-Derivat umzusetzen. Dies gelang genausowenig wie die Reaktion des Aldehyds **2** mit Benzylphosphonsäurediethylester. Um den Einfluß der phenolischen OH-Gruppe auszuschalten, haben wir den Hydroxyaldehyd **2** mit Dimethylsulfat und den Hydroxyphosphonsäureester **13a** mit Diazomethan in die Methoxy-Derivate **12** bzw. **13b** übergeführt. Der Phosphonsäureester **13b** reagierte mit den aromatischen Aldehyden **14a**, **14b** und **14c** zu den Styryl-Derivaten **15a**, **15b** und **15c**, wobei die Ausbeute durch Donatorgruppen am Aldehyd gesteigert wurde. **15a** ließ sich auch durch Umsetzen von **12** mit Benzylphosphonsäurediethylester gewinnen. Mit dem Formyl-THC **12** kondensierte schließlich **13b** zum symmetrischen Stilben-Derivat **16**.



Pharmakologische Prüfungen

Die in Tab. 1 aufgeführten Verbindungen wurden in einem vorläufigen pharmakologischen Test an der Maus auf zentrale Wirksamkeit geprüft. **4** und **8** zeigten dabei sedierende Eigenschaften; sie setzten die motorische Aktivität deutlich herab und verlängerten signifikant die Hexobarbitalnarkose. Bei beiden Substanzen ließ sich außerdem eine geringe analgetische Wirkung feststellen, antikonvulsive Eigenschaften waren bis zu einer Dosis von 100 mg/kg p.o. nicht nachweisbar. Im Gegensatz zu allen anderen untersuchten Substanzen verstärkten **4** und **8** im gleichen Ausmaß wie Δ^8 -THC, das als Vergleich diente, die Pentetrazol-Toxizität.

Dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die finanzielle Unterstützung unserer Arbeiten.

Experimenteller Teil

Chemische Untersuchungen

1-Hydroxy-3,6,6,9-tetramethyl-7,8,9,10-tetrahydro-(6H)-dibenzo[b,d]-pyrancarbaldehyd-oxim (**4**)

a) Zu einer Mischung von 2.5 ml 20-proz. Hydroxylaminhydrochlorid-Lösung, 5 ml 1 N-NaOH und 0.28 g (1 mmol) **2** wurde in der Siedehitze Ethanol gegeben bis die Lösung klar war. Nach 1 h Rückflußkochen wurde i. Vak. eingedampft und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert. Ausb. 0.25 g (83 %).

b) 0.57 g (2 mmol) **2** und 0.45 g (4 mmol) Hydroxylamin-O-sulfonsäure wurden in 20 ml wasserfreiem Ether/Methanol-Gemisch nach Zusatz von 0.2 g Natriumsulfat 2 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Filtrieren und Eindampfen i. Vak. kristallisierte der Rückstand nach Petroletherzusatz. Aus Ethanol/Wasser farblose Kristalle, Schmp. 145–146°. Ausb. 0.57 g (97 %). $C_{18}H_{23}NO_3$ Ber. C 71.7 H 7.69 N 4.6 Mol.-Masse 301.3; Gef. C 72.0 H 7.52 N 4.6 Mol.-Masse 301 (ms). – IR (KBr): 3400 (OH)

cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 10.90 (s, 1H, D_2O), 8.50 (s, 1H), 7.38 (s, 1H, D_2O), 2.90–1.60 (m, 7H), 2.30 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.05 (d, 3H, $J = 6\text{Hz}$).

1-Hydroxy-3,6,6,9-tetramethyl-7,8,9,10-tetrahydro-(6H)-dibenzo[b,d]-4-pyran-carbaldehyd-oxim (6)

0.28 g (1 mmol) **3** wurden, wie unter **4** in Vorschrift a) beschrieben, umgesetzt. Aus Methanol/Wasser farblose Kristalle, Schmp. 163° , Ausb. 0.24 g (80 %). $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_3$. Ber. C 71.7 H 7.69 N 4.6 Mol.-Masse 301.3; Gef. C 71.9 H 7.60 N 4.6 Mol.-Masse 301 (ms). – IR (KBr): 3360, 3250 (OH) cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-d}_6/\text{CDCl}_3$ 1:1): δ (ppm) = 10.13 (s, 1H, D_2O), 8.83 (s, 1H, D_2O), 8.47 (s, 1H), 2.91–1.55 (m, 7H), 2.38 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.11 (d, 3H, $J = 6\text{Hz}$).

4,7,7,10-Tetramethyl-8,9,10,11-tetrahydro-(7H)-dibenzo[b,d]pyrano[1,2-c]isoxazol (5)

0.58 g (2 mmol) **2** und 0.24 g (2.12 mmol) Hydroxylamin-O-sulfonsäure wurden in 60 ml Methanol/Wasser (2:1) 20 h bei Raumtemp. gerührt. Danach setzte man 0.4 g Natriumhydrogencarbonat in 20 ml Wasser zu. Nach weiteren 15 min Rühren wurden etwa 20 g Eis hinzugefügt, der Niederschlag mit Eiswasser gewaschen. Aus Ethanol/Wasser farblose Kristalle vom Schmp. 126° , Ausb. 0.49 g (87 %). $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_2$. Ber. C 76.3 H 7.47 N 4.9 Mol.-Masse 283.3; Gef. C 76.9 H 7.21 N 4.8 Mol.-Masse 283 (ms). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 8.63 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 2.96–1.55 (m, 7H), 2.52 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.13 (d, 3H, $J = 6\text{Hz}$).

4-Cyano-1-hydroxy-3,6,6,9-tetramethyl-7,8,9,10-tetrahydro-(6H)-dibenzo[b,d]pyran (7)

0.3 g (1 mmol) **3**, 0.3 g (2.6 mmol) Hydroxylamin-O-sulfonsäure und 0.1 g Natriumsulfat wurden in absol. Methanol 2 h bei Raumtemp. gerührt. Die filtrierte Lösung wurde i. Vak. eingedampft, der Rückstand in Ether aufgenommen, mit verdünnter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft. Aus Ligroin farblose Kristalle, Schmp. 192° , Ausb. 0.16 g (53 %). $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_2$. Ber. C 76.3 H 7.47 N 4.9 Mol.-Masse 283.3; Gef. C 76.8 H 7.54 N 4.8 Mol.-Masse 283 (ms). – IR (KBr): 3260 (OH), 2220 ($\text{C}=\text{N}$) cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 6.28 (s, 1H), 5.65 (s, 1H, D_2O), 3.00–1.65 (m, 7H), 2.45 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.05 (d, 3H, $J = 6\text{Hz}$).

2-Cyano-1-hydroxy-3,6,6,9-tetramethyl-7,8,9,10-tetrahydro-(6H)-dibenzo[b,d]pyran (8)

0.35 g (1.25 mmol) **5** wurden mit 0.1 g Natriummethylat in 20 ml absol. Methanol 1 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Zugabe von Ammoniumchlorid und Wasser wurde mit Ether ausgeschüttelt, die Etherphase mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft. Aus Ligroin farblose Kristalle, Schmp. 143° , Ausb. 0.27 g (76 %). $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_2$. Ber. C 76.3 H 7.47 N 4.9 Mol.-Masse 283.3; Gef. C 77.1 H 7.36 N 4.7 Mol.-Masse 283 (ms). – IR (KBr): 3260 (OH), 2220 ($\text{C}=\text{N}$) cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 6.73 (s, 1H), 3.00–1.65 (m, 7H), 2.36 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.01 (d, 3H, $J = 6\text{Hz}$).

1-Hydroxy-2-(3,4,5-trimethoxy-N-phenyliminomethyl)-3,6,6,9-tetramethyl-7,8,9,10-tetrahydro-(6H)-dibenzo[b,d]pyran (9)

5.72 g (0.02 mol) **2** und 5 g (0.027 mol) 3,4,5-Trimethoxyanilin wurden 4 h unter Rückfluß auf 120° erhitzt. Nach dem Erkalten wurde die erstarrte Masse in Ether aufgenommen, mit verdünnter Essigsäure und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft. Aus Isopropanol hellgelbe Kristalle vom Schmp. 145° , Ausb. 8.27 g (92 %). $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{NO}_5$. Ber. C 71.8 H 7.36 N 3.1 Mol.-Masse 451.5; Gef. C 72.1 H 7.35 N 3.0 Mol.-Masse 451 (ms). – UV (CHCl_3): $\lambda_{\text{max}} = 361, 272, 262\text{ nm}$ ($\log \epsilon = 4.39, 4.32, 4.32$). – IR (KBr): 3400 (OH, flach) cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 15.11 (s, 1H, D_2O), 8.76 (s, 1H), 6.49 (s, 2H), 6.25 (s, 1H), 3.90 (s, 9H), 2.43 (s, 3H), 2.90–1.55 (sm, 7H), 1.45 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.05 (d, 3H, $J = 6\text{Hz}$).

1-Hydroxy-2-hydroxymethyl-3,6,6,9-tetramethyl-7,8,9,10-tetrahydro-(6H)-dibenzo[b,d]pyran (10)

5.7 g (0.02 mol) **2** in 75 ml absol. Ether wurden zu 0.75 g (0.02 mol) Lithiumaluminiumhydrid in 75 ml absol. Ether getropft (Eisbad) und dann 1 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wurde mit 3N-H₂SO₄ angesäuert und mit Ether ausgeschüttelt. Der mit Wasser gewaschene und über Natriumsulfat getrocknete Extrakt wurde i. Vak. eingedampft. Aus Petrolether farblose Kristalle vom Schmp. 105°, Ausb. 5.3 g (92 %). C₁₈H₂₄O₃. Ber. C 74.9 H 8.39 Mol.-Masse 288.3; Gef. C 74.1 H 8.10 Mol.-Masse 288 (ms). – IR (KBr): 3410, 3240 (OH) cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.90 (s, 1H, D₂O), 6.56 (s, 1H), 4.81 (s, 2H), 2.80–1.50 (m, 7H), 2.30 (1H, D₂O) 2.16 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.03 (d, 3H, J = 6Hz).

1-Hydroxy-3,6,6,9-tetramethyl-7,8,9,10-tetrahydro-(6H)-dibenzo[b,d]pyran-2-yl-methanphosphonsäurediethylester (13a)

2.88 g (0.01 mol) **10** und 1.66 g (0.01 mol) Triethylphosphit wurden in 50 ml Cyclohexan 20 h bei 40° gerührt. Danach destillierte man i. Vak. bei 35–40° ab. **13a** kristallisierte nach Anreiben mit Petrolether. Aus Petrolether farblose Kristalle, Schmp. 86°, Ausb. 3.0 g (74 %). C₂₂H₃₃PO₅. Ber. C 64.7 H 8.14 P 7.6 Mol.-Masse 408.4; Gef. C 65.0 H 8.01 P 6.9 Mol.-Masse 408 (ms). – UV (CHCl₃): λ_{max} = 278 nm (log ε = 4.19). – IR (KBr): 3160 (OH), 1200 (P=O), 1040 (POEt) cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 8.26 (s, 1H, D₂O), 6.41 (s, 1H), 4.81–3.73 (m, 4H), 3.20 (d, 2H, J = 20Hz), 2.87–1.50 (m, 7H), 2.31 (s, 3H), 1.56–1.00 (m, 12H), 1.11 (d, 3H, J = 6Hz).

2-Ethoxy-2-oxo-(3,6,6,9-tetramethyl-7,8,9,10-tetrahydro-(6H)-dibenzo[b,d]pyrano)[1,2-c]-1,2-oxaphospholen (11)

2.88 g (0.01 mol) **10** und 1.66 g (0.01 mol) Triethylphosphit wurden in 150 ml trockenem Toluol 3 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abdestillieren i. Vak. kristallisierte **11** nach Petroletherzusatz aus. Aus Acetonitril farblose Kristalle, Schmp. 164°, Ausb. 2.5 g (69 %). C₂₀H₂₇PO₄. Ber. C 66.3 H 7.51 P 8.5 Mol.-Masse 362.4; Gef. C 65.6 H 7.26 P 8.4 Mol.-Masse 362 (ms). – IR (KBr): 1280 (P=O), 1040 (POEt) cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 6.40 (s, 1H), 4.51–4.02 (m, 2H), 2.90 (d, 2H, J = 16Hz), 2.85–1.50 (m, 7H), 2.16 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.40 (t, 3H, J = 7Hz), 1.20 (s, 3H), 1.00 (d, 3H, J = 6Hz).

2-Formyl-1-methoxy-3,6,6,9-tetramethyl-7,8,9,10-tetrahydro-(6H)-dibenzo[b,d]pyran (12)

Zur Suspension von 2.86 g (0.01 mol) **2** und 1 g frisch geglühtem Kaliumcarbonat in 50 ml trockenem Aceton wurden 1.3 g (0.01 mol) Dimethylsulfat und einige Tropfen 10-proz. methanol. Kalilauge gegeben und 3 h unter Rückfluß erhitzt. Nach 1 h wurden nochmals 0.5 g Dimethylsulfat zugegeben. Die erkaltete Mischung wurde mit Wasser versetzt, mit 3N-HCl angesäuert, mit Natriumacetat abgestumpft und das Aceton i. Vak. abgezogen. Dann wurde mit Ether extrahiert und i. Vak. eingedampft. Aus Methanol/Wasser farblose Kristalle, Schmp. 88°, Ausb. 2.7 g (87 %). C₁₉H₂₄O₃. Ber. C 75.8 H 8.05 Mol.-Masse 300.3; Gef. C 75.9 H 7.76 Mol.-Masse 300 (ms). – UV (CHCl₂): λ_{max} = 295, 270 nm (log ε = 3.99, 4.64). – IR (KBr): 1680 (C=O) cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 10.43 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.80–1.50 (m, 7H), 2.55 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.05 (d, 3H, J = 6Hz).

1-Methoxy-3,6,6,9-tetramethyl-7,8,9,10-tetrahydro-(6H)-dibenzo[b,d]-2-pyranyl-methanphosphonsäurediethylester (13b)

2.04 g (5 mmol) **13a** wurden mit ether. Diazomethan-Lösung methyliert. Aus Methanol farblose Kristalle, Schmp. 73°, Ausb. 1.8 g (85 %). C₂₃H₃₅PO₅. Ber. C 65.4 H 8.35 P 7.3 Mol.-Masse 422.5; Gef. C 65.4 H 8.38 P 7.0 Mol.-Masse 422 (ms). IR (KBr): 1200 (P=O), 1030, 1060 (POEt) cm⁻¹. –

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 6.53 (s, 1H), 4.28–3.16 (m, 4H), 3.63 (s, 3H), 3.22 (d, 2H, J = 22Hz), 2.33 (s, 3H), 2.80–1.50 (m, 7H), 1.42 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.01 (d, 3H, J = 6Hz).

1-Methoxy-3,6,6,9-tetramethyl-2-styryl-7,8,9,10-tetrahydro-(6H)-dibenzo[b,d]pyran (15a)

a) 1.2 g (4 mmol) **12** und 0.85 g (4 mmol) Benzylphosphonsäurediethylester in 25 ml absol. Benzol ließ man langsam zu 2.2 g Kalium-*t*-butoxid in 25 ml absol. Benzol tropfen. Nach beendeter Reaktion (DC) wurde Wasser zugegeben, die Benzolphase mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wurde sc (Florisil, Petrolether/Ethylacetat = 8:2) gereinigt, Ausb. 0.2 g (14 %).

b) 0.85 g (2 mmol) **13b**, 0.21 (2 mmol) frisch dest. Benzaldehyd und 1 g Kalium-*t*-butoxid wurden in jeweils 15 ml absol. Benzol nach Vorschrift a) umgesetzt und aufgearbeitet. Farblose Kristalle, Schmp. 110°, Ausb. 0.25 g (18 %). $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{O}_2$. Ber. C 83.4 H 8.07 Mol.-Masse 374.5; Gef. C 83.0 H 8.21 Mol.-Masse 374 (ms). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7.66–7.16 (m, 5H), 7.14 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.85–1.50 (m, 7H), 1.46 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.06 (d, 3H, J = 6Hz).

1-Methoxy-3,6,6,9-tetramethyl-2-(2-methoxystyryl)-7,8,9,10-tetrahydro-(6H)-dibenzo[b,d]pyran (15b)

0.85 g (2 mmol) **13b**, 0.27 g **14b** und 1 g Kalium-*t*-butoxid wurden analog Vorschrift **15a** a) umgesetzt. Aus Methanol farblose Kristalle, Schmp. 104°, Ausb. 0.4 g (49 %). $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{O}_3$. C 80.1 H 7.97 Mol.-Masse 404.5; Gef. C 80.9 H 7.63 Mol.-Masse 404 (ms). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7.73–6.80 (m, 6H), 6.56 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 2.70–1.40 (m, 7H), 2.40 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.05 (d, 3H, J = 6H).

1-Methoxy-3,6,6,9-tetramethyl-2-(3,4,5-trimethoxystyryl)-7,8,9,10-tetrahydro-(6H)-dibenzo[b,d]pyran (15c)

0.43 g (1 mmol) **13b** 0.2 g (1 mmol) **14c** und 0.46 g (4.1 mmol) Kalium-*t*-butoxid wurden nach Vorschrift **15a** a) umgesetzt. Aus Methanol farblose Kristalle, Schmp. 119°, Ausb. 0.34 g (73 %). $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{O}_5$. Ber. C 75.0 H 7.81 Mol.-Masse 464.6; Gef. C 74.8 H 7.70 Mol.-Masse 464 (ms). – UV (CHCl_3): λ_{max} = 324, 288 nm ($\log \epsilon$ = 4.45, 4.46). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7.00 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.73 (s, 2H), 6.53 (s, 1H), 3.93 (s, 6H), 3.90 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 2.66–1.40 (m, 7H), 2.38 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.04 (d, 3H, J = 6Hz).

1,2-Ethen-bis-(1-methoxy-3,5,5,9-tetramethyl-7,8,9,10-tetrahydro-(6H)-dibenzo[b,d]pyran) (16)

Zur Suspension von 1.68 g (0.015 mol) Kalium-*t*-butoxid in 20 ml absol. Benzol wurde das Gemisch von 1.27 g (3 mmol) **13b** und 0.9 g (3 mmol) **12** in 50 ml absol. Benzol bei Raumtemp. unter Stickstoff langsam zugetropft (ca. 2 h). Nach beendeter Zugabe ließ man noch 3 h rühren und arbeitete dann, wie bei **15a** angegeben auf. Das Rohprodukt wurde sc (Florisil; Petrolether/Ethylacetat 95:5) gereinigt. Aus Methanol farblose Kristalle vom Schmp. 194°, Ausb. 0.9 g (53 %). $\text{C}_{38}\text{H}_{48}\text{O}_4$. Ber. C 80.2 H 8.51 Mol.-Masse 568.7; Gef. C 80.3 H 8.44 Mol.-Masse 568 (ms). – UV (CHCl_3): λ = 275 nm ($\log \epsilon$ = 4.67). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7.00 (s, 2H), 6.58 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.83–1.57 (m, 7H), 2.46 (s, 6H), 1.50 (s, 6H), 1.31 (s, 6H), 1.10 (d, 6H, J = 6Hz).

Pharmakologische Prüfungen

Alle Versuche wurden mit NMRI-Mäusen eigener Zucht durchgeführt. Die Applikation der Testsubstanzen erfolgte peroral mit Schlundsonde (Lösungsmittel: Erdnußöl, 1,2-Propandiol).

Tab. 1: Motilitätsmessung und Hexobarbitalnarkose bei den Substanzen 2–11, 13a, 15c und 16

Verb. Nr.	Dosis [mg/kg]	Beeinflussung der motorischen Aktivität. Wirkungsquotient* nach				Verlängerung der Hexobarbitalnarkose in min
		30	60	90	120 min	
2	100	0.87	0.89	0.89	0.90	8
3	100	0,95	1,10	1,04	0,99	0
4	50	0,86	0,90	0,81	0,83	10**
	100	0,58	0,56	0,63	0,65	75**
5	100	0,87	0,89	0,91	0,90	7
6	100	0,90	0,90	0,86	0,92	0
7	100	0,95	0,90	0,87	0,82	9
8	50	0,80	0,79	0,86	0,83	13**
	100	0,42	0,43	0,40	0,45	85**
9	100	1.05	1.00	0.96	1.11	0
10	100	0.88	0.94	1.04	0.95	0
11	100	0.98	1.10	1.04	0.97	0
13a	100	0.96	0.90	0.91	0.89	0
15c	100	1.01	0.97	1.06	0.99	0
16	100	0.85	0.96	0.95	1.00	0

* Mittelwert aus 5 Versuchen ** signifikanter Unterschied zur Kontrolle ($p \leq 0.05$)

1. Beeinflussung der motorischen Aktivität

Versuchsanordnung nach Dews⁷⁾; es wurde 2 h lang, im Abstand von 30 min, registriert. Pro Substanz und Dosis wurden 5 männliche Tiere eingesetzt. Die Substanzapplikation erfolgte 30 min vor Versuchsbeginn. Die Wirkung wurde als Quotient der Impulse der Prüfsubstanz und des Kontrollversuchs angegeben (Mittelwert aus jeweils 5 Versuchen).

2. Einfluß auf die Hexobarbitalnarkose

Die zu untersuchende Substanzlösung bzw. das Lösungsmittel wurde je 10 weiblichen Mäusen peroral appliziert. 30 min später wurden 100 mg/kg Hexobarbital-Natrium i.p. gegeben. Die Tiere wurden in Rückenlage gebracht und die Zeit bis zum Wiederauftreten der Stellreflexe registriert. Signifikanztest nach Mann und Whitney⁸⁾.

3. Antikonvulsive Wirkung

Die Testsubstanzen wurden in Gruppen zu je 10 männlichen Tieren – die Kontrolltiere erhielten die

entsprechenden Lösungsmittel – 1 h vor der i.p.-Gabe von 75 mg/kg Pentetrazol verabreicht. Es wurde die Anzahl der Mäuse festgestellt, bei denen innerhalb von 10 min Krämpfe auftraten.

4. Analgetische Wirkung

Jeweils 10 weibliche Mäuse bildeten eine Versuchsgruppe. Sie wurden nacheinander auf eine 56° warme Platte gesetzt und die Zeit bis zur Reaktion gemessen. Danach erfolgte Applikation der Testsubstanzen per os. Nach 30, 60, 90, 120, 180 und 240 min wurde die Reaktionszeit erneut bestimmt.

Literatur

- 1 95. Mitt. über Untersuchungen an Pyran-Derivaten, 94. Mitt.: F. Eiden und J. Schünemann, Arch. Pharm. (Weinheim) 316, 201 (1983).
- 2 u.a. Y. Gaoni und R. Mechoulam, J. Am. Chem. Soc. 86, 1646 (1964) und 93, 217 (1971); T. Petržilka, W. Haeflinger und C. Sikemeier, Helv. Chim. Act. 52, 1102 (1909); R.K. Razdan, H.C. Dalzell und G.R. Handrick, J. Am. Chem. Soc. 96, 5860 (1974); R. Mechoulam und Y. Shivo, Tetrahedron 19, 2073 (1963); Z. Krejci, M. Horák und F. Santařy, Pharmazie 14, 349 (1959); D. Shapiro, Ophthalmologia 168, 366 (1974); B.H. Davees, S.M. Radeliffe, A. Seaton und J.D.P. Graham, Thorax 30, 80 (1975).
- 3 Marijuana, Academic Press, New York 1973; R. Mechoulam, N.K. McCallum und S. Burrtem, Chem. Rev. 1976, 75; R.A. Archer, J. Org. Chem. 42, 2277 (1977); R.R. Razdan, B.Z. Terris und H.G. Pars, J. Med. Chem. 19, 454 (1976); J. Melrose, Br. J. Pharmacol. 56, 361 (1976).
- 4 F. Eiden und C. Gerstlauer, Arch. Pharm. (Weinheim) 314, 995 (1981).
- 5 F. Eiden und C. Gerstlauer, Arch. Pharm. (Weinheim) 315, 551 (1982).
- 6 W. Vogt, Phosphorus Sufur 1978, 123.
- 7 P.B. Dews, Br. J. Pharmacol. 8, 46 (1973).
- 8 H.B. Mann und D.R. Whitney, Ann. Math. Stat. 18, 50 (1947). [Ph 582]

Arch. Pharm. (Weinheim) 316, 334–339 (1983)

Synthesis and Biological Evaluation of Sydnone-4-sulfonamides

Panchaling P. Pattanashetti, Bharati V. Badami and Gurubasav S. Puranik*

Department of Chemistry, Karnatak University, Dharwad-580003, India
Eingegangen am 12. März 1982

3-Phenylsydnone-4-sulfonamides with chloro and methyl substituents in the ortho or meta positions of the phenyl ring were prepared and evaluated for their antibacterial activity.

Synthese und biologische Prüfung von Sydnon-4-Sulfonamiden

3-Phenylsydnon-4-sulfonamide mit Chlor- und Methyl-Substituenten in ortho und meta Stellung des Phenylringes wurden hergestellt. Die Sulfonamide wurden auf ihre antimikrobielle Wirkung geprüft.
