

Arch. Pharm. (Weinheim) 318, 149–157 (1985)

Nitrierungsprodukte von Antazolin und Bamipin und deren Meisenheimer Verbindungen mit Aceton und Basen

Karl-Artur Kovar*, Ilse Schlecht¹⁾, Renate Weber,

Pharmazeutisches Institut der Universität Tübingen, Auf der Morgenstelle 8, D-7400 Tübingen 1

Adriano Guarnieri und Lucilla Varoli

Istituto di Chimica Farmaceutica e Tossicologica, Università degli Studi di Bologna, Via Belmeloro 6, I-40126 Bologna
Eingegangen am 18. Oktober 1983

Antazolin und Bamipin werden unter den Bedingungen der *Vitali-Morin*-Reaktion zu 17 verschiedenen Nitroverbindungen und zwar **1a/2b**, **1b/2d**, **1c**, **1d/2e**, **1e**, **1f**, **1g/2g**, **2a**, **2c**, **2f**, **2h–2n** nitriert, von denen sich **1b/2d**, **1c**, **1e–1g/2g**, **2a**, **2c**, **2h–2l** in Aceton mit Basen anfärben lassen. Die resultierenden Farbprodukte **3a/b**, **4a/b**, **5a/b** und **7** sind *Meisenheimer* Salze der Cyclohexadienat- und Propenid-Reihe.

Nitro Products of Antazoline and Bamipine and Their Meisenheimer Compounds with Acetone and Bases

Under the conditions of the *Vitali-Morin* reaction, antazoline and bamipine are nitrated to yield 17 nitro compounds, namely **1a/2b**, **1b/2d**, **1c**, **1d/2e**, **1e**, **1f**, **1g/2g**, **2a**, **2c**, **2f**, **2h–2n**. Of these **1b/2d**, **1c**, **1e–1g/2g**, **2a**, **2c**, **2h–2l** produce coloured products when treated with bases in acetone. The coloured products **3a/b**, **4a/b**, **5a/b** and **7** are *Meisenheimer* cyclohexadienate and propenide salts.

Zum raschen Screening auf Substanzen mit nitrierfähigen Aromaten eignet sich besonders gut die *Vitali-Morin* Reaktion²⁾³⁾. Dabei entstehen unterschiedliche Färbungen. So bilden Hydroxybenzoesäurederivate mit rauchender Salpetersäure Polynitrobenzoesäuren oder Pikrinsäure⁴⁾, die orange-rote *Meisenheimer* Salze ergeben⁵⁾. Die Farbsalze von nitrierten Arzneistoffen mit aktiven Methylengruppen an Aromaten wurden von *Schwenker*⁶⁾ am klassischen Beispiel des Atropins und von *Weber*⁷⁾ am Benzylpenicillin untersucht. Intensiv farbige Cyclohexadienat- bzw. Propenid-Addukte kann man bei Verbindungen mit substituierter Anilinteilstruktur erwarten⁸⁾. Beispiele hierfür sind Tetracain⁹⁾ und Propyphenazon¹⁰⁾. In dieselbe Gruppe gehören auch Antazolin und Bamipin, die sich nach dieser Methode rot bzw. rotviolett färben und deren hauptsächliche Nitrierungs- und Reaktionsprodukte aufgeklärt werden sollen.

Untersuchung der Nitrierungsrückstände

Auf den Dünnschichtchromatogrammen der mit rauchender Salpetersäure behandelten Arzneimittel Antazolin (**1**) und Bamipin (**2**) sind 7 (**1a–g**) bzw. 14 (**2a–n**) Substanzen nachzuweisen, von denen sich insgesamt 12 (**1b/2d**, **1c**, **1e–1g/2g**, **2a**, **2c**, **2h–2l**) mit Aceton

und Kalilauge orange bis violett färben. Alle Substanzen wurden isoliert und die meisten Strukturen durch Vergleich mit authentischen bzw. synthetisierten Substanzen geklärt.

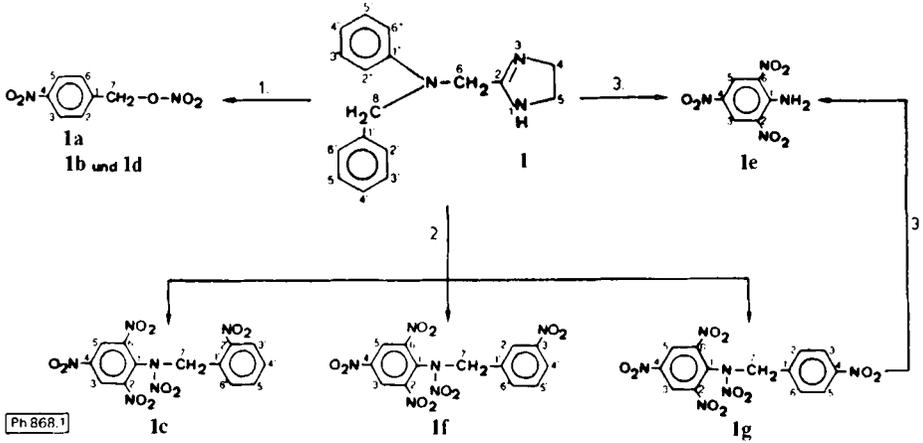


Abb. 1: Nitrierungsprodukte von Antazolin (1)

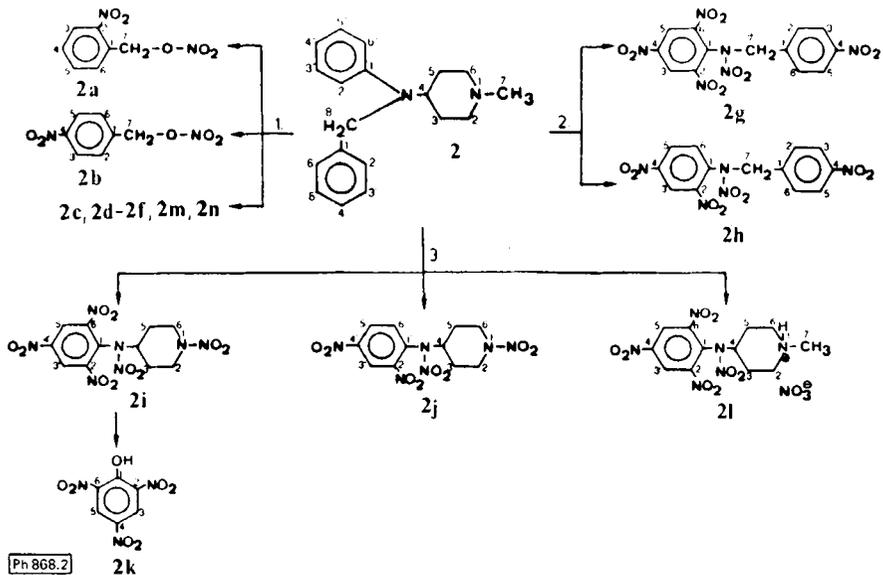


Abb. 2: Nitrierungsprodukte von Bamipin (2)

Aus *Antazolin* (**1**) (Abb. 1) entstehen durch Abspaltung von

1. Benzyl aus diesem die relativ einfachen Nitrierungsprodukte 4-Nitrobenzylnitrat (**1a**), 1,3-Dinitrobenzol (**1b**), 4-Nitrobenzaldehyd (**1d**),
2. Methylimidazolin die Tetranitroanilinderivate N,2,4,6-Tetranitro-N-(2-nitrobenzyl)-anilin (**1c**), N,2,4,6-Tetranitro-N-(3-nitrobenzyl)-anilin (**1f**), N,2,4,6-Tetranitro-N-(4-nitrobenzyl)-anilin (**1g**) und
3. Benzyl und Methylimidazolin Pikramid (**1e**) als Hauptprodukt.

Letzteres wurde sowohl direkt aus *Antazolin* als auch durch Nitrierung der Tetranitroanilinderivate **1c**, **1f**, **1g** erhalten.

Analog bildet sich beim Nitrieren von *Bamipin* (**2**) (Abb. 2) durch Abspalten von

1. Benzyl aus diesem 2-Nitrobenzylnitrat (**2a**), 4-Nitrobenzylnitrat (**2b**), 1,3,5-Trinitrobenzol (**2c**), 1,3-Dinitrobenzol (**2d**), 4-Nitrobenzaldehyd (**2e**), 3-Nitrobenzaldehyd (**2f**), 4-Nitrobenzoesäure (**2m**), 3-Nitrobenzoesäure (**2n**),
2. Methylpiperidin N,2,4-Trinitro-N-(4-nitrobenzyl)-anilin (**2h**), N,2,4,6-Tetranitro-N-(4-nitrobenzyl)-anilin (**2g**),
3. Benzyl aus dem verbleibenden Rest 1-Nitro-4-(N,2,4-trinitroanilino)-piperidin (**2j**), 1-Nitro-4-(N,2,4,6-tetranitroanilino)-piperidin (**2i**), 1-Methyl-4-(N,2,4,6-tetranitroanilino)-piperidiniumnitrat (**2l**).

Die spurenweise im Nitrierungsrückstand enthaltene Pikrinsäure (**2k**) konnte als Nitrierungsprodukt von **2i** nachgewiesen werden.

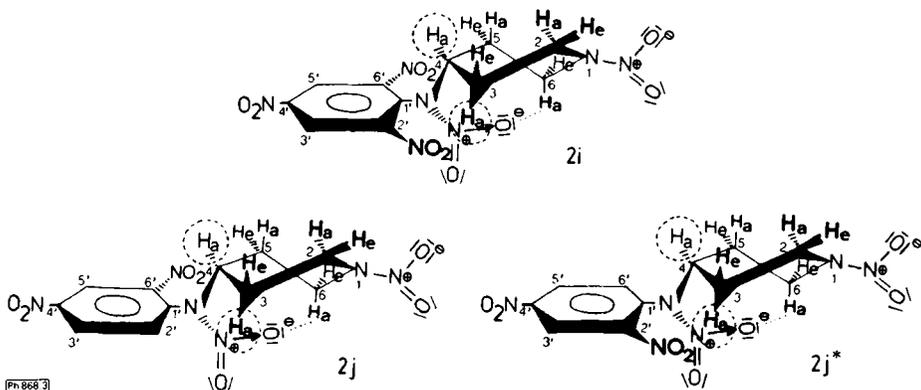


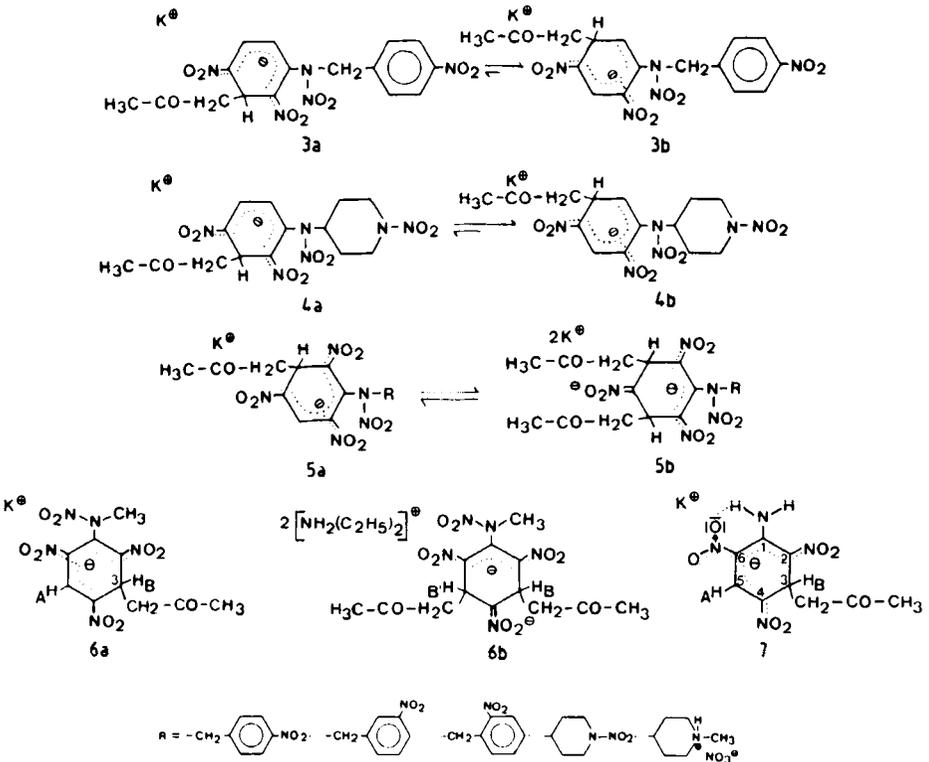
Abb. 3: Konformationen von **2i**, **2j** und **2j***

Bei **2i** und **2j** fallen die unterschiedlichen Verschiebungsdifferenzen von 0,6 bzw. 1,9 ppm der äquatorialen und axialen Protonen an C-6 und C-2 auf, die durch Überlagerung zweier Effekte zustande kommen. Einmal bewirkt die Ausbildung einer Wasserstoffbrücke von 6- H_a mit der Nitramingruppe an C-4 eine Fixierung und Verdrillung des Piperidinringes (Abb. 3) mit unterschiedlichen Kohlenstoffresonanzen im ^{13}C -NMR. Dadurch kann zum ändern der Feldeffekt der Nitrogruppe an N-1 auf die äquatorialen Nachbarprotonen einwirken, die signifikant entschirmt werden. Durch die Wasserstoffbrückenbildung wird 6- H_a gegenüber 2- H_a um > 1 ppm tieffeldverschoben. In **2j** sind die Kohlenstoffresonanzen C-3 und C-5 sowie die Protonensignale 2- H_e , 3- $H_{a,e}$,

5-H_{a,e} und 6-H_e verdoppelt. Dies läßt sich durch eine Rotationsbehinderung um die C-1'-Nitraminachse begründen, welche zur Ausbildung der beiden Rotationsisomere **2j** und **2j'** führt.

Farbstrukturen

Sieht man von der Verbindung **2a** ab, die sich auch ohne Aceton vorübergehend rot färbt und dann zersetzt, so kann man die färbaren Substanzen der Nitrierungsrückstände in vier verschiedene Gruppen einteilen: 1,3-Dinitrobenzol (**1b**, **2d**) bzw. -derivate (**2h**, **2j**), 1,3,5-Trinitrobenzol (**2c**), die Tetrylanaloga **1c**, **1f**, **1g**, **2g**, **2i**, **2l**, Pikrinsäure (**2k**) und Pikramid (**1e**). 1,3-Dinitrobenzol, Trinitrobenzol und Pikrinsäure geben mit Aceton und Kalilauge die bekannten Cyclohexadienat- und Propenid-Salze^{5,11}). Da die Elektronenspektren der Dinitrobenzolderivate (Tab. 1 und 2) unter denselben Bedingungen neben den beiden für Dinitrocyclohexadienat(5)-Addukte charakteristischen Maxima um 350 und 550 nm ein weiteres Maximum oberhalb 600 nm aufweisen, muß man von der zusätzlichen Ausbildung von Dinitrocyclohexadienat(3)-Produkten (Addition der Base zwischen beiden Nitrogruppen) ausgehen^{10,12}). Letztere lagern sich in die Dinitrocyclohexadienat(5)-Salze um. Man kann infolgedessen bei **2h** und **2j** auf die Farbstrukturen **3a/b**



bzw. **4a/b** schließen. Für die Tetrylanaloga sind sowohl die Cyclohexadienat- als auch die Propenid-Salze **5a/b** zu diskutieren. Diese werden an ihren charakteristischen Elektrenspektren erkannt und über die ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren der *Meisenheimer* Tetrylverbindungen **6a/b** bewiesen, wobei infolge von Rotationsbehinderung der Nitraminachse (Rotamere) Verdopplung aller Signale zu registrieren ist (vgl.⁸⁾). Durch die gleiche allylische Kopplung von H_A mit H_B ($^4J \sim 1,5$ Hz) sowohl im Haupt- als auch im Nebenisomer von **6a** kann eine Konfigurationsänderung an C-3 ausgeschlossen werden¹³⁾. Die Haupt- und Nebenisomere von **6a** und **6b** liegen im Verhältnis 59:41 bzw. 54:46 + 10 % vor. Diese Hochfeldverschiebungen der wichtigsten Signale sind in den entsprechenden *Meisenheimer* Verbindungen **5a/b** der Tetrylanaloga ebenfalls zu finden. Leider treten zusätzlich die Signale der nicht umgesetzten Ausgangssubstanzen und der unter dem Einfluß der Lauge entstandenen Spaltprodukte auf. Im ^1H -NMR der σ -Verbindung **7** des Pikramids fällt die Inäquivalenz der beiden Protonen der primären Aminogruppe im Gegensatz zur Ausgangsverbindung ($\delta = 10.7$ und 9.9 ppm) und der Methylengruppe ($\delta = 2.60$ und 2.56 ppm) auf, die durch Wasserstoffbrückenbildung bzw. Feldeffekte zustandekommen. Die Wasserstoffbrücke läßt sich bei Hochtemperaturmessungen in DMSO-d_6 zerstören, die geringen unterschiedlichen Verschiebungen der Methylenprotonen werden jedoch nicht aufgehoben. Am Koaleszenzpunkt 390 K, treten beide Protonen der primären Aminogruppe gemeinsam bei $\delta = 10.2$ ppm in Resonanz.

Experimenteller Teil

Schmp.: Kofler-Heiztischmikroskop, uncorr. *UV/Vis*: Beckman Spektrophotometer Modell 24. ^1H -NMR (80, 90 und 400 MHz): Bruker WP 80, HFX-90 und WM 400 mit Datensystem Aspect 2000. ^{13}C -NMR (20.115 und 100.57 MHz): Bruker WP 80 und WM 400. *MS*: CH 7 Varian MAT. *Elementaranalysen*: I. Betz, Kronach/Ofr.

Allgemeine Farbreaktion nach der *Vitali-Morin*-Methode nach Lit.³⁾

DC-Bedingungen zur Untersuchung der Nitrierungsrückstände

a) von Antazolinhydrochlorid: Sorbens: Kieselgel 60 F_{254} , „Merck“-Fertigplatten Art. Nr. 5720; Fließmittel: Benzol/ CH_3COOH (99proz.) = 95 + 5; Rf-Werte: 0.58 (**1a**), 0.53 (**1b**), 0.40 (**1c**), 0.31 (**1d**), 0.29 (**1e**), 0.13 (**1f**) und 0.09 (**1g**).

b) von Bamipinhydrochlorid: Sorbens: wie a) Fließmittel: 1. Toluol; Rf-Werte: 0.70 (**2a**), 0.68 (**2b**), 0.63 (**2c**), 0.60 (**2d**), 0.39 (**2e**), 0.37 (**2f**), 0.19 (**2g**), 0.17 (**2h**); 2. Benzol/Ethylacetat = 60 + 40; Rf-Werte: 0.83 (**2i**), 0.68 (**2j**), 0.12 (**2n**), 0.08 (**2k**), 0.06 (**2m**) und 0.02 (**2l**).

Sc Isolierung der Nitroprodukte

a) aus Antazolinhydrochlorid: 200 mg Substanz wurden in 3 ml rauch. HNO_3 ($d = 1.52$) auf dem Wasserbad zur Trockne eingedampft. Der Rückstand von mindestens 20 solcher Ansätze wurde über eine mit Benzol angeschlammte Kieselgel 60-Säule ($3,2 \times 60$ cm) mit Benzol, Benzol/Ethylacetat (50 + 50) und Ethylacetat eluiert und 140 Fraktionen von jeweils 15–30 ml aufgefangen. Die Trennung wurde fortlaufend dc kontrolliert und der Wechsel des Elutionsmittels entsprechend vorgenommen. Rein erhältlich waren die Substanzen **1b**, **1c**, **1d** und **1g**. **1a** mußte von **1b** mit Benzol, **1e** von **1d** mit CHCl_3 und **1f** von **1g** mit Toluol/THF (1000 + 25) über eine weitere Kieselgel 60-Säule

(2 × 77 cm) getrennt werden. Die Fraktionen der jeweiligen Substanzen wurden vereinigt und nach dem Abziehen des Elutionsmittels i. Vak. aus Ethanol bzw. Ethanol/Aceton umkristallisiert.

b) aus Bamipinhydrochlorid: 200 mg Substanz wurden wie oben mit rauch. HNO₃ behandelt. Die vereinigten Rückstände wurden über eine mit CH₂Cl₂ angeschlammte Kieselgel 60-Säule (3,2 × 60 cm) mit Fließmitteln steigender Polarität CH₂Cl₂, CH₂Cl₂/Diethylether (50 + 50), Diethylether, Diethylether/CH₃OH (95 + 5 und 50 + 50), CH₃OH, und 192 Fraktionen von 4–10 ml gesammelt. Rein erhalten wurden die Substanzen **2a**, **2b** und **2i**. **2c** und **2d** ließen sich vom Gemisch **2e/f** über eine mit Toluol angeschlammte Kieselgel 60-Säule (1,7 × 25 cm) mit dem Gradienten Toluol, Toluol/Ethylacetat (50 + 50), Ethylacetat, Ethylacetat/CH₃OH (50 + 50) und CH₃OH einzeln abtrennen. Die Trennung der Gemische **2g/h** und **2i–2n** erfolgte durch Benzol/Ethylacetat (60 + 40) auf einer weiteren Kieselgel 60-Säule (1,7 × 25 cm). Anschließend wurden **2g**, **2h**, **2i**, **2j**, **2k** und **2l** über präparative DC (PSC-Fertigplatten 1 mm „Merck“ Art. Nr. 13895) rein erhalten. Fließmittel: 1. Toluol (**2g**, **2h**); 2. Benzol/Ethylacetat = 60 + 40 (**2i**, **2j**, **2k**, **2l**). Nicht zu trennen waren **2e/f** und **2m/n**, die wegen ihrer verschiedenen Substitution am Aromaten über die ¹H-NMR-Spektren identifiziert werden konnten.

Die Polynitroverbindungen **1a**, **1b**, **1d**, **1e**, **2a–2d** und **2k** wurden durch Vergleich der Schmp., IR-, MS und der ¹H-NMR-Spektren mit authentischen Substanzen identifiziert.

N,2,4,6-Tetranitro-*N*-(2-nitrobenzyl)-anilin (**1c**), *N*,2,4,6-Tetranitro-*N*-(3-nitrobenzyl)-anilin (**1f**) und *N*,2,4,6-Tetranitro-*N*-(4-nitrobenzyl)-anilin (**1g**) nach Lit.^{14,15)}

Identifizierung von 4-Nitrobenzaldehyd (**2e**) und 3-Nitrobenzaldehyd (**2f**) im Gemisch

¹H-NMR ([D₆]Aceton): δ (ppm) = 10.22 und 10.20 (s; -CHO von **2e**), A₂B₂-System (**2e**): 8.44 und 8.19 (dt; J = 9/2 Hz, 3/5-H und 2/6-H), ABCM-System (**2f**): 8.73 (dt; J = 2/1 Hz, 2-H), 8.54 (ddd; J = 8/2/1 Hz, 4-H), 8.40 (dd; J = 8/1 Hz, 6-H), 7.92 (t; J = 8 Hz, 5-H).

N,2,4-Trinitro-*N*-(4-nitrobenzyl)-anilin (**2h**)

Gelbes Öl. – ¹H-NMR ([D₆]Aceton): δ (ppm) = 9.07 (d; ³J = 2.5 Hz, 3-H), 8.79 (dd; J = 9/2.5 Hz, 5-H), 8.29 und 7.82 (dt; A₂B₂-System, J = 9/2.5 Hz, 3'/5'-H und 2'/6'-H), 8.17 (d; J = 9 Hz, 6-H), 5.67 (s; 7-H₂). – MS (70 eV): m/e = 317 (1%, M-46), 271 (1%), 225 (7%), 149 (100%), 103 (54%), 76 (75%).

1-Nitro-4-(*N*,2,4,6-tetranitroanilino)-piperidin (**2i**)

Hellgelbe Kristalle. Schmp. 185°. – C₁₁H₁₁N₇O₁₀ (401,2) Ber. C 32,9 H 2,74 N 24,4 Gef. C 33,5 H 2,88 N 24,6. – ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 9.32 (s; 3'/5'-H), 5.08 (t; ³J = 12 Hz, 4-H), 4.83 (d; ²J = 12 Hz, 6-H_e), 4.70 (d; ²J = 12 Hz, 2-H_e), 3.92 (t; ²J = ³J = 12 Hz, 6-H_a), 2.80 (t; ²J = ³J = 12 Hz, 2-H_a), 2.12 (d; ²J = 12 Hz, 5-H_e), 1.92 (d; ²J = 12 Hz, 3-H_e), 1.40 (q; ²J = ³J = 12 Hz, 5-H_a), 1.10 (q; ²J = ³J = 12 Hz, 3-H_a). – ¹³C-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 149.7 (St; ²J = 5 Hz, C-4'), 147.9 (Sd; ²J = 5 Hz, C-2'/6'), 127.1 (Std; ³J_{C-1'/3'-H} = ³J_{C-1'/5'-H} = 7.5 Hz, ³J_{C-1'/4'-H} = 3.0 Hz, C-1'), 126.6 (Dd; ¹J = 180 Hz, ³J = 6 Hz, C-3'/5'), 61.6 (Dm; J = 147 Hz, C-4) 47.6 (Tm; ¹J = 145 Hz, C-2), 36.7 (Tm; ¹J = 145 Hz, C-6), 29.3 (Tm; ¹J = 135 Hz, C-5), 27.5 (Tm; ¹J = 135 Hz, C-3). – MS (70 eV): m/e = 341 (1,4%, M-60), 311 (10%), 265 (2,7%), 228 (14%), 198 (4%), 129 (5%), 83 (10%), 56 (100%).

1-Nitro-4-(*N*,2,4,6-trinitroanilino)-piperidin (**2j/2j***)

Schmp. 175–177°. – C₁₁H₁₂N₆O₈ (353,3). – ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = ABM-System bei 8.93 (dd; J = 2/1 Hz, 3'-H), 8.68 (dd; J = 9/1 Hz, 6'-H) und 8.06 (dd; J = 9/2 Hz, 5'-H), 5.1 (t; J = 12 Hz,

4-H), 4.93* und 4.72 (d; J = 12 Hz, 2-H_e), 4.83* und 4.65 (d; J = 12 Hz, 6-H_e), 3.97 (t; J = 12 Hz, 6-H_a), 2.80 (t; J = 12 Hz, 2-H_a), 2.32 und 1.98* (d; J = 12 Hz, 5-H_e), 1.82 und 1.72* (d; J = 12 Hz, 3-H_e), 1.50 und 1.39* (q; J = 12 Hz, 5-H_a), 1.08 und 1.03* (q; J = 12 Hz, 3-H_a). – ¹³C-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 148.2 (Sdt; ³J = 9 Hz, ²J = 3 Hz, C-4'), 145.2 (Sd; ³J = 9 Hz, C-2'), 133.02 (D; ¹J = 174 Hz, C-6'), 133.0 (St; ³J = 6 Hz, C-1'), 129.6 und 126.1 (Dd; ¹J = 177 Hz, ³J = 6 Hz, C-3'/5'), 59.4 (Dm; ¹J = 147 Hz, C-4), 47.6 (Tm; ¹J = 145 Hz, C-2), 36.9 (Tm; ¹J = 145 Hz, C-6), 28.3* und 27.4 (Tm; ¹J = 135 Hz, C-3), 30.0 und 29.1* (Tm; ³J = 135 Hz, C-5). – MS (70 eV): m/e = 340 (4 %, M-16), 310 (6 %, M-46), 264 (20 %), 183 (34 %), 129 (18 %), 83 (28 %), 56 (100 %). * = Signale der rotationsisomeren Verbindung zu **2j**.

1-Methyl-4-(N,2,4,6-tetranitroanilino)-piperidiniumnitrat (2i)

Hellgelbe Kristalle. Schmp. 152–154°. – C₁₂H₁₅N₇O₁₁ (433,3). – ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 9.32 (s; 3'/5'-H), 4.75 (t; J = 12 Hz, 4-H), 3.45 (d; J = 12 Hz, 2/6-H_e), 3.18 (dd; J = 12 Hz, 2/6-H_a), 2.75 (s; 7-H₃), 2.12 (d; J = 12 Hz, 3/5-H_e), 1.5 (q; J = 12 Hz, 3/5-H_a). – ¹³C-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 148.9 (S; C-4'), 146.9 (S; C-2'/6'), 126.5 (S; C-1'), 125.9 (D; C-3'/5'), 58.3 (D; C-4), 51.9 (T; C-2/6), 42.3 (Q; C-7), 26.6 (T; C-3/5). – MS (70 eV): m/e = 370 (10 %, M⁺), 324 (13 %), 309 (2 %), 228 (3 %), 198 (2 %), 168 (2 %), 122 (2 %), 98 (22 %), 72 (100 %).

Identifizierung von 4-Nitrobenzoesäure (2m) und 3-Nitrobenzoesäure (2n) im Gemisch

¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = A₂B₂-System (**2m**): 8.20 und 8.00 (dt; J = 6/2 Hz, 3/5-H und 2/6-H), ABCM-System (**2n**): 8.46 (dt; J = 2/1 Hz, 2-H), 8.34 (dd; J = 8/2/1 Hz, 4-H), 8.24 (dt; J = 8/1 Hz, 6-H), 7.72 (td; J = 2/1 Hz, 5-H).

Cyclohexadienat-Addukt 6a nach⁸⁾

¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 8.31* und 8.30 (d; J = 1,5 Hz, H_A), 5.14* und 5.11 (td; J = 6/1,5 Hz, H_B), 3.47* und 3.35 (s; -NCH₃), 2.60* und 2.59 (m; -CH₂-), 2.12* und 2.11 (s; -CO-CH₃). – ¹³C-NMR (CD₃CN): δ (ppm) = 207.1 und 206.8* (Sm; CO), 135.8* und 134.9 (Sm; C-1), 132.1 und 131.8* (Sm; C-6[▲]), 129.3* und 128.9 (Dd; J = 170/5 Hz, C-5), 129.7* und 127.5 (Sm; C-2[▲]), 116.6 und 115.4* (Sm; C-4), 48.0* und 47.3 (Td; J = 130/4,5 Hz, -CH₂-), 40.9 und 39.7* (Q; J = 148 Hz, -NCH₃), 36.9* und 36.6 (Dq; J = 138/5/4,5 Hz, C-3), 30.7 und 30.3* (Q; J = 130 Hz, -CO-CH₃). – * = Signale der rotationsisomeren Verbindung (Nebenisomer); ▲ = Zuordnung austauschbar.

Propenid-Addukt 6b nach⁸⁾

¹H-NMR ([D₆]Aceton): δ (ppm) = 4.68*/4.66* und 4.58/4.56 (m; H_B), 3.32 und 3.26* (s; NCH₃), 3.18 und 1.33 (q bzw. t; J = 7 Hz, NH(C₂H₅)₂). – * = Signale der rotationsisomeren Verbindung (Nebenisomer).

Cyclohexadienat-Addukt 7 analog 6a

¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 10.70 und 9.90 (s; -NH₂), 8.40 (s; H_A), 4.84 (t; J = 6 Hz, H_B), 2.60 und 2.56 (dd; J = 6/1,5 Hz, -CH₂-), 2.05 (s; -CH₃). – ¹³C-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 206.0 (sext.; ²J = 5 Hz, CO), 150.7 (St; ³J = 5 Hz, C-1), 132.4 (Sd; ²J = 4,5 Hz, C-6), 129.2 (Dd; J = 165/5 Hz, C-5), 114.6 und 113.4 (m, schlecht aufgelöst; C-4 bzw. C-2), 45.2 (Td; J = 126/4,5 Hz, -CH₂), 35.0 (Dq; J = 145/5/4,5 Hz, C-3), 30.0 (Q; J = 125 Hz, -CO-CH₃).

Tab. 1: Aus dem Nitrierungsrückstand aus Antazolin isolierte Substanzen und ihre Anfärbung mit Aceton und ethanol. KOH im Vergleich zum Gesamtansatz

Substanz Nr.	Aceton/ ethanol.KOH	λ_{\max} (ϵ): nm			c (mol/l)	μ l ethanol. KOH
1b	blauviolett	355(9900)	575(17700)	690(1550)	$0,5 \times 10^{-4}$	200 (0,02 N)
1c	rot	---	460(29770)	540(15600)	$0,5 \times 10^{-4}$	5 (0,5 N)
1e	rotorange	---	400(15800)	510(13200)	$0,5 \times 10^{-4}$	3 (0,5 N)
1f	rot	---	450(20400)	540(10200)	$0,5 \times 10^{-4}$	3 (0,5 N)
1g	rot	---	450(17400)	540(9000)	$0,5 \times 10^{-4}$	2,5 (0,5 N)
Gesamt- ansatz	rotorange	360(8600)	430(7450)	525(4800)	$0,22 \times 10^{-3}$	15 (0,5 N)

Tab. 2: Aus dem Nitrierungsrückstand von Bamipin isolierte Substanzen und ihre Anfärbung mit Aceton und ethanol. KOH im Vergleich zum Gesamtansatz

Substanz Nr.	Aceton/ ethanol.KOH	λ_{\max} (ϵ): nm			c (mol/l)	μ l ethanol. KOH
2a	vorübergehend violettrosa (Zersetzung)					
2c	rotviolett	---	450(27800)	565(14000)	$0,5 \times 10^{-4}$	3 (0,5 N)
2d=1b	blauviolett	355(9900)	575(17700)	690(1550)	$0,5 \times 10^{-4}$	200 (0,02 N)
2g=1g	rot	---	450(17400)	540(9000)	$0,5 \times 10^{-4}$	2,5 (0,5 N)
2h	violett	355	530	680	*)	0,5 N
2i	rot	---	450(17000)	525(8600)	$0,5 \times 10^{-4}$	1 (0,5 N)
2j	blauviolett	360(8250)	540(15700)	680(1570)	$0,5 \times 10^{-4}$	100 (0,02 N)
2k	rotorange	---	400(19650)	500(81200)	$0,5 \times 10^{-4}$	3 (0,5 N)
2l	rot	---	450(20000)	525(10000)	$0,5 \times 10^{-4}$	4,2 (0,5 N)
Gesamt- ansatz	rotviolett	---	450(28000)	565(14000)	$0,21 \times 10^3$	4 (0,5 N)
Tetryl	tiefrot	---	450(24400)	525(12200)	$0,5 \times 10^{-4}$	3 (0,5 N)

*) Die Substanz wurde nur qualitativ vermessen.

Literatur

- 1 Aus der Dissertation I. Schlecht, Tübingen 1983.
- 2 E. G. C. Clarke, Isolation and Identification of Drugs, Vol. 1, S. 133, The Pharmaceutical Press, London 1978.

- 3 H. Auterhoff und K.-A. Kovar, Identifizierung von Arzneistoffen, 4. Aufl., S. 44, Wissenschaftl. Verlagsges. mbH, Stuttgart 1981.
- 4 K.-A. Kovar, Dtsch. Apoth. Ztg. *111*, 1419 (1971).
- 5 K.-A. Kovar, Arch. Pharm. (Weinheim) *305*, 379 (1972), *307*, 76, 100 und 264 (1974).
- 6 G. Schwenker, Arch. Pharm. (Weinheim) *298*, 826 (1965).
- 7 K.-A. Kovar und R. Weber, Arch. Pharm. (Weinheim) *311*, 453 (1978).
- 8 K.-A. Kovar und U. Bitter, Arch. Pharm. (Weinheim) *307*, 561 (1974).
- 9 K.-A. Kovar und U. Bitter, Arch. Pharm. (Weinheim) *307*, 708 (1974).
- 10 K.-A. Kovar und W. Rohlfes, Arch. Pharm. (Weinheim) *314*, 352 (1981).
- 11 M. J. Strauss, Chem. Rev. *70*, 667 (1970).
- 12 R. J. Pollit und B. C. Saunders, J. Chem. Soc. *1965*, 4615.
- 13 K.-A. Kovar und D. Linden, Pharm. Acta Helv. *58*, 66 (1983).
- 14 P. van den Berg, Recl. Trav. Chim. Pays-Bas. *55*, 1053 (1936).
- 15 P. van den Berg, Recl. Trav. Chim. Pays-Bas. *55*, 841 (1936).

[Ph 868]

Arch. Pharm. (Weinheim) *318*, 157-160 (1985)

Synthesis and Antimycotic Activity of some 3-(1-Imidazolylmethyl)indoles

Rita Gatti, Vanni Cavrini*, Paola Roveri and Giulia Luglio

Istituto di Chimica Farmaceutica e Tossicologica, Via Belmeloro 6, 40126 Bologna, Italy
Eingegangen am 19. Oktober 1983

The title compounds were synthesized and tested for their *in vitro* antimycotic activity. 1-Ethyl-3-[[2,4-dichloro- α -(1-imidazolyl)]phenethyl]indole (**5**) exhibited appreciable activity against *Cr. neoformans* (MIC = 12,5 μ g/ml).

Synthese und antimykotische Wirkung einiger 3-(1-Imidazolylmethyl)indole

Die Titelverbindungen wurden hergestellt und auf ihre antimykotische *in vitro*-Aktivität untersucht. 1-Ethyl-3-[[2,4-dichlor- α -(1-imidazolyl)]phenethyl]indol (**5**) zeigte eine signifikante Wirksamkeit gegen *Cr. neoformans* (MIC = 12,5 μ g/ml).

In a previous paper¹⁾, we reported some 1-benzyl-3-(1-imidazolylmethyl)indoles **1**, carrying a 2,4-dichloro- or 3,4-dichlorobenzyl moiety at the 1-position, to be significantly active *in vitro* against *Cr. neoformans*.

In an attempt to further characterize the structural requirements of this class of imidazole derivatives as antifungal agents, it was of interest to investigate the effect of selected