

Arch. Pharm. (Weinheim) 320, 1233–1238 (1987)

Antiaggregatorische und anticoagulante Eigenschaften von Oligoaminen, 7. Mitt.: Benzol-1,3,5-trialkanamine

Klaus Rehse*, Ute Lükens und Gudrun Claus

Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin, Königin-Luise-Str. 2+4, 1000 Berlin 33
Eingegangen am 30. März 1987

Es wurden 17 Benzol-1,3,5-trialkanamine dargestellt, von denen 9 die durch Collagen induzierte Trombozytenaggregation in Konzentrationen zwischen 2–4 $\mu\text{mol/L}$ halbmaximal hemmten. Die Gerinnungsfähigkeit von Blutplasma – dargestellt als Verlängerung der Thromboplastinzeit – wurde von 7 Substanzen in Konzentrationen von $\leq 50 \mu\text{mol/L}$ auf weniger als 25 % der Norm herabgesetzt. Die Substanz 4-(2-Thienylbutyl)-1,3,5-benzol-trimethanamin (**15**) zeigte die obigen antiaggregatorischen und anticoagulant Effekte in der gleichen Konzentration von 25 $\mu\text{mol/L}$.

Platelet Aggregation Inhibiting and Anticoagulant Effects of Oligoamines, VII: Benzene-1,3,5-trialkanamines

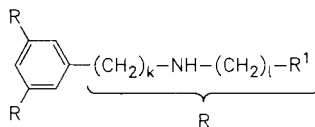
Seventeen title compounds were synthesized. Platelet aggregation induced by collagen *in vitro* is inhibited by 9 of them at $\text{IC}_{50} = 2\text{--}4 \mu\text{mol/L}$. Seven compounds depress the formation of fibrin to $\leq 25\%$ of normal in concentrations below 50 $\mu\text{mol/L}$. Compound **15** [4-(2-thienylbutyl)benzene-1,3,5-trimethanamine] is the first oligoamine which shows anticoagulant and antiplatelet effects at the same concentration (25 $\mu\text{mol/L}$).

Kürzlich haben wir berichtet, daß sich die gerinnungsphysiologischen Wirkungen von Cyclohexandimethanaminen¹⁾ durch Einführung einer dritten Aminomethylgruppe steigern lassen. Wir haben nun geprüft, ob sich dieser an einem alicyclischen System erhobene Befund auch auf aromatische Systeme übertragen läßt. Zu diesem Zweck haben wir die in Tab. 1 aufgelisteten Oligoamine synthetisiert. Alle Benzoltrimethanamine ($k = 1$) wurden durch Umsetzung von Benzoltricarbonsäurechlorid mit geeigneten Aminen zu den entspr. Amiden und anschließende Reduktion mit $\text{POCl}_3/\text{NaBH}_4$ erhalten. Zur Darstellung der Triethanamine ($k = 2$) wurde zunächst aus 1,3,5-Triacetylbenzol durch eine *Willgerodt*-Reduktion Benzol-1,3,5-triessigsäure dargestellt³⁾. Über das Trisäurechlorid und dessen Umsetzung mit geeigneten Aminen wurden die entspr. Triamide erhalten, die mit LiAlH_4 zu den gewünschten Zielverbindungen reduziert wurden. Die zur Darstellung der Benzol-1,3,5-tripropylamine ($k = 3$) erforderliche Benzol-tripropionsäure wurde nach *Cochrane et al.*⁴⁾ dargestellt und weiter verarbeitet, wie für die Triethanamine beschrieben.

Die gerinnungsphysiologischen Effekte von **1–17** sind in Tab. 1 zusammengefaßt. Man erkennt zunächst, daß erwartungsgemäß die dargestellten Triamine die durch Collagen induzierte Thrombozytenaggregation stark hemmen. Die zur halbmaximalen Hemmung erforderliche Konzentration ist bei 17 Substanzen $< 10 \mu\text{mol/L}$. Auch die

Fibrinbildung wird stark inhibiert. Teilweise beträgt schon bei 25 $\mu\text{mol/L}$ (z. B. **15**) die Gerinnungsfähigkeit von Blutplasma weniger als 25 % der Norm, wie die Verlängerungen der Thromboplastin- bzw. der partiellen Thromboplastinzeit um mehr als 7 s zeigen.

Tab. 1: Gerinnungsphysiologische Aktivitäten der Oligoamine **1–17**
(n.g. = nicht geprüft)



Nr.	k	l	R ¹	IC ₅₀ [$\mu\text{mol/L}$]	Quick c [$\mu\text{mol/L}$]	PTT Δt [s]
1	1	2	Phenyl	11	400/28	400/39
2	1	3	Phenyl	3	50/18	100/12
3	1	4	Phenyl	3	50/12	100/12
4	1	5	Phenyl	3	100/9	200/14
5	1	6	Phenyl	6	400/12	200/36
6	1	7	Phenyl	> 30	n.g.	n.g.
7	1	2	4-Chlorphenyl	3	200/20	400/5
8	1	3	4-Chlorphenyl	6	50/11	100/39
9	1	4	4-Chlorphenyl	3	100/10	100/7
10	1	4	4-Methoxyphenyl	6	50/10	n.g.
11	1	4	3,4-Dimethoxyphenyl	3	100/10	25/12
12	2	4	Phenyl	2	25/7	50/11
13	3	4	Phenyl	4	100/8	n.g.
14	2	4	3,4-Dimethoxyphenyl	7	50/8	50/35
15	1	4	2-Thienyl	11	25/7	25/10
16	2	4	2-Thienyl	3	400/10	50/23
17	1	2	Phenylthio	60	100/7	400/35

Im einzelnen zeigt der Vergleich von **1–6**, daß der Einfluß auf die Thrombocytenaggregation deutlich von der Zahl der Methylengruppen zwischen N und R¹ abhängt. Hier erweisen sich 3–5 Methylgruppen als optimal. Ähnliches gilt für die Hemmung der Fibrinbildung, für die 3–4 Methylengruppen benötigt werden. In Anlehnung an das *Topliss*-Modell wurde dann der Einfluß der I- und M-Effekte von Substituenten durch Prüfung von Chlorphenyl- (**7–9**) bzw. Methoxyphenylverbindungen (**10, 11**) vorgenommen. Man erkennt bei **7**, daß im Falle der Chlorsubstitution bereits zwei Methylengruppen zwischen N und R¹ für optimale Wirkung auf Thrombocyten ausreichen. Die Einführung der Methoxygruppen führt nur zu geringen Veränderungen, wie der Vergleich von **10** und **11** mit **3** zeigt. Die Vergrößerung des Abstandes zwischen aromatischer Brücke und Aminogruppen zeigt ein Optimum bei zwei Methylengruppen (**12**). Auch hier bringt die zusätzliche Einführung von Methoxygruppen (**14**) keine weitere Verbesserung. Der Vergleich von **3** mit **15** zeigt, daß in R¹ der Phenylrest bezüglich der antioagulanten Eigenschaften vollwertig durch einen 2-Thienylrest ersetzt werden kann, während gleichzeitig die Wirkung auf Thrombocyten abgeschwächt wird. Wir erhielten hier erstmals eine Verbindung (**15**), bei der antiaggregatorische und antioagulante Effekte in nahezu gleichen Konzentrationen erzielt werden. Der Vergleich von

15 mit **16** zeigt, daß bezüglich der Thrombocytenwirkung durch Vergrößerung von **k** eine leichte Verbesserung zu verzeichnen ist. Der Vergleich von **2** mit **17** zeigt, daß der Ersatz einer Methylengruppe durch einen Thioether zu drastischem Wirkungsabfall führt.

Experimenteller Teil

Geräte: Schmelzpunkte: Mettler FP-1 (unkorr.), Temp.-Anstieg 2°/min. – Elementaranalysen: Perkin-Elmer Elementaranalysator 240 B und 240 C. – IR-Spektren: Perkin-Elmer Spectralphotometer 297 und 1420 mit DS 7300. – ¹H-NMR-Spektren: Bruker WP 60 und WM 250. – Massenspektren: Varian MAT CH 7 A (70 eV).

Allgemeine Angaben: Die Ausbeuten beziehen sich auf die letzte Stufe: Reduktion von Amid zum Amin. Die ¹H-NMR-Spektren wurden, wenn nicht anders angegeben, bei 60 MHz aufgenommen.

N,N',N''-Tris(-2-phenylethyl)-1,3,5-benzotrimethanamin-trihydrochlorid (1)

Farblose Kristalle (EtOH/Ether), Schmp. > 300° (Zers.), Ausb. 20 % d. Th. – C₃₃H₃₉N₃·3 HCl·H₂O (605.1) Ber. C 65.5 H 7.33 N 6.9 Gef. 65.3 H 7.16 N 6.9. – IR (KBr): 3430, 2940, 2780, 2610, 2410, 1605, 1560, 1500, 1455, 1040, 1030, 875, 755, 705 cm⁻¹. – ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 9.6 (bs, austauschb., 6H, $\dot{\text{N}}\text{H}_2$), 7.79 (s, 3H, arom.), 7.32 (m, 15H, arom.), 4.25 (m, 6H, Ar-CH₂- $\dot{\text{N}}\text{H}_2$), 3.45 (m, 6H, $\dot{\text{N}}\text{H}_2$ -CH₂-CH₂), 3.14 (m, 6H, Ph-CH₂). – MS (200°): m/z = 477 (< 1%, M⁺), 387 (95), 386 (100), 384 (90), 357 (45), 355 (25), 294 (20), 265 (60), 238 (60), 236 (90), 219 (60), 207 (25), 173 (70), 148 (65), 146 (72), 132 (30), 131 (27), 119 (80), 118 (75), 117 (76), 115 (40), 105 (75), 91 (74).

N,N',N''-Tris(-3-phenylpropyl)-1,3,5-benzotrimethanamin-trihydrochlorid (2)

Feine, farblose Nadeln (EtOH), Schmp. > 300° (Zers.) Ausb. 55 % d. Th. – C₃₆H₄₅N₃·3 HCl (629.2) Ber. C 68.7 H 7.69 N 6.7 Gef. C 68.6 H 7.83 N 6.7. – IR (KBr): 3420, 2940, 2780, 2420, 1580, 1495, 1450, 1425, 1030, 750, 720, 700 cm⁻¹. – ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 9.4 (bs, austauschb., 6H, $\dot{\text{N}}\text{H}_2$), 7.8 (s, 3H, arom.), 7.24 (m, 15H, arom.), 4.33 (m, 6H, Ar-CH₂- $\dot{\text{N}}\text{H}_2$), 3.1–2.5 (m, 12H, Ph-CH₂-CH₂-CH₂), 2.0 (m, 6H, CH₂-CH₂-CH₂). – MS (130°): m/z = 519 (40%, M⁺), 414 (100), 386 (63), 384 (48), 252 (21), 251 (23), 250 (37), 146 (20), 119 (60), 118 (48).

N,N',N''-Tris(-4-phenylbutyl)-1,3,5-benzotrimethanamin-trihydrochlorid (3)

Farblose Kristalle (Ether/EtOH), Schmp. > 300° (Zers.) Ausb. 25 % d. Th. – C₃₉H₅₁N₃·3 HCl (671.2) Ber. C 69.8 H 8.11 N 6.3 Gef. C 69.8 H 8.37 N 6.2. – IR (KBr): 2940, 2770, 2420, 1585, 1500, 1400, 1030, 745, 720, 700 cm⁻¹. – ¹H-NMR-250 MHz ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 9.6 (bs, austauschb., 6H, $\dot{\text{N}}\text{H}_2$), 7.80 (s, 3H, arom.), 7.4 – 7.2 (m, 15H, arom.), 4.11 (m, 6H, Ar-CH₂- $\dot{\text{N}}\text{H}_2$), 2.9 (m, 6H, $\dot{\text{N}}\text{H}_2$ -CH₂-CH₂), 2.57 (t, J = 7 Hz, 6H, Ph-CH₂), 1.8–1.5 (m, 12H, aliph.). – MS (170°): m/z = 561 (68%, M⁺), 442 (100), 428 (21), 414 (55), 412 (63), 264 (52), 146 (21), 119 (68), 118 (47), 117 (53), 105 (27), 91 (73).

N,N',N''-Tris(-5-phenylpentyl)-1,3,5-benzotrimethanamin-trihydrochlorid (4)

Farblose Kristalle (Ether/EtOH), Schmp. > 300° (Zers.) Ausb. 30 % d. Th. – C₄₂H₅₇N₃·3 HCl (713.3) Ber. C 70.7 H 8.48 N 5.9 Gef. C 70.5 H 8.86 N 5.8. – IR (KBr): 3430, 2930, 2860, 2790, 2580, 2440, 2400, 1600, 1580, 1500, 1450, 1030, 890, 745, 700 cm⁻¹. – ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 9.5 (bs, austauschb., 6H, $\dot{\text{N}}\text{H}_2$), 7.74 (s, 3H, arom.), 7.21 (m, 15H, arom.), 4.1 (m, 6H, Ar-CH₂- $\dot{\text{N}}\text{H}_2$), 2.9–2.5 (m, 12H, $\dot{\text{N}}\text{H}_2$ -CH₂-CH₂-CH₂-Ph-CH₂), 1.9–1.1 (m, 12H, aliph.). – MS (160°): m/z = 603 (31%, M⁺), 470 (80), 442 (59), 440 (39), 278 (44), 119 (71), 117 (45), 105 (22), 91 (100).

N,N',N''-Tris-(6-phenylhexyl)-1,3,5-benzoltrimethanamin-trihydrochlorid (5)

Farbloses Pulver (Ether/EtOH), hygroskopisch, Schmp. > 300° (Zers.) Ausb. 30 % d. Th. – $C_{45}H_{63}N_3 \cdot 3 HCl \cdot 0.5 H_2O$ (764.4) Ber. C 70.7 H 8.83 N 5.5 Gef. C 70.4 H 8.89 N 5.4. – IR (KBr): 2930, 2860, 2760, 2590, 2420, 1590, 1495, 1455, 1030, 745, 700 cm^{-1} . – 1H -NMR ($[D_6]DMSO$): δ (ppm) = 9.5 (bs, austauschb., 6H, $\overset{+}{N}H_2$), 7.71 (s, 3H, arom.), 7.21 (m, 15H, arom.), 4.14 (m, 6H, $Ar-CH_2-\overset{+}{N}H_2$), 3.0–2.4 (m, 12H, $NH_2-CH_2-CH_2$, $Ph-CH_2$), 1.8–1.1 (m, 12H, aliph.). – MS (200°): m/z = 645 (19 %, M^{+}), 498 (44), 470 (25), 292 (22), 119 (53), 117 (28), 91 (100).

N,N',N''-Tris-(7-phenylheptyl)-1,3,5-benzoltrimethanamin-trihydrochlorid (6)

Farbloses Pulver (EtOH/Ether), Schmp. > 300° (Zers.) Ausb. 20 % d. Th. – $C_{48}H_{69}N_3 \cdot 3 HCl$ (797.5) Ber. C 72.3 H 9.10 N 5.3 Gef. C 72.1 H 9.47 N 5.4. – IR (KBr): 3420, 2920, 2850, 2780, 2580, 2420, 1600, 1580, 1490, 1450, 1030, 875, 740, 695 cm^{-1} . – 1H -NMR ($[D_6]DMSO$): δ (ppm) = 9.5 (bs, austauschb., 6H, $\overset{+}{N}H_2$), 7.83 (s, 3H, arom.), 7.26 (m, 15H, arom.), 4.2 (m, 6H, $Ar-CH_2-\overset{+}{N}H_2$), 2.9–2.4 (m, 12H, $\overset{+}{N}H_2-CH_2-CH_2$, $Ph-CH_2$), 1.9–1.1 (m, 12H, aliph.). – MS (180°): m/z = 687 (46 %, M^{+}), 526 (100), 498 (48), 496 (52), 306 (51), 119 (90), 91 (58).

N,N',N''-Tris-[2-(4-chlorphenyl)-ethyl]-1,3,5-benzoltrimethanamin-trihydrochlorid (7)

Farblose Kristalle (EtOH/Ether), Schmp. > 300° (Zers.) Ausb. 30 % d. Th. – $C_{33}H_{36}Cl_3N_3 \cdot 3 HCl$ (690.4) Ber. C 57.4 H 5.69 N 6.1 Gef. C 57.4 H 5.82 N 6.1. – IR (KBr): 3420, 2940, 2750, 2620, 2440, 1600, 1590, 1495, 1450, 1410, 1380, 1110, 1090, 1015, 820, 805, 710, 665 cm^{-1} . – 1H -NMR ($[D_6]DMSO$): δ (ppm) = 9.5 (bs, austauschb., 6H, $\overset{+}{N}H_2$), 7.83 (s, 3H, arom.), 7.31 (m, 12H, arom.), 4.16 (m, 6H, $Ar-CH_2-\overset{+}{N}H_2$), 3.08 (m, 12H, aliph.). – MS (180°): m/z = 579 (< 1 %, M^{+} , ^{35}Cl), 456 (74), 454 (100), 272 (25), 270 (31), 146 (21).

N,N',N''-Tris-[3-(4-chlorphenyl)-propyl]-1,3,5-benzoltrimethanamin-trihydrochlorid (8)

Farbloses hygroskopisches Pulver (Aceton/Ether), Schmp. > 300° (Zers.) Ausb. 40 % d. Th. – $C_{36}H_{42}Cl_3N_3 \cdot 3 HCl$ (732.5) Ber. C 59.0 H 6.19 N 5.7 Gef. C 58.6 H 6.30 N 5.6. – IR (KBr): 3420, 2930, 2750, 2410, 1580, 1490, 1445, 1405, 1090, 1015, 880, 800, 710, 660 cm^{-1} . – 1H -NMR ($[D_6]DMSO$): δ (ppm) = 9.5 (bs, austauschb., 6H, $\overset{+}{N}H_2$), 7.83 (s, 3H, arom.), 7.3 (m, 12H, arom.), 4.05 (m, 6H, $Ar-CH_2-\overset{+}{N}H_2$), 3.0–2.4 (m, 12H, $\overset{+}{N}H_2-CH_2-CH_2$, $Ph-CH_2$), 2.2–1.8 (m, 6H, aliph.). – MS (140°): m/z = 621 (3 %, M^{+} , ^{35}Cl), 482 (28), 333 (21), 331 (59), 135 (100), 127 (20), 125 (56), 119 (72), 117 (90), 115 (41), 91 (69).

N,N',N''-Tris-[4-(4-chlorphenyl)-butyl]-1,3,5-benzoltrimethanamin-trihydrochlorid (9)

Weißes Pulver (Aceton/Ether), Schmp. > 300° (Zers.) Ausb. 30 % d. Th. – $C_{39}H_{48}Cl_3N_3 \cdot 2.7 HCl$ (763.3) Ber. C 61.3 H 6.69 N 5.5 Gef. C 61.4 H 6.92 N 5.5. – IR (KBr): 3420, 2940, 2760, 2420, 1600 – 1560, 1495, 1455, 1095, 1035, 1020, 835, 750, 720, 700, 665 cm^{-1} . – 1H -NMR ($[D_6]DMSO$): δ (ppm) = 9.5 (bs, austauschb., 6H, $\overset{+}{N}H_2$), 7.82 (s, 3H, arom.), 7.26 (m, 12H, arom.), 4.11 (m, 6H, $Ar-CH_2-\overset{+}{N}H_2$), 3.0 – 2.3 (m, 12H, $\overset{+}{N}H_2-CH_2-CH_2$, $Ph-CH_2$), 1.6 (12H, aliph.). – MS (200°): m/z = 663 (11 %, M^{+} , ^{35}Cl), 512 (37), 510 (53), 482 (24), 476 (40), 300 (22), 298 (26), 183 (21), 146 (24), 138 (21), 127 (26), 125 (82), 119 (100), 117 (65), 115 (30), 105 (20), 91 (76).

N,N',N''-Tris[4-(4-methoxyphenyl)-butyl]-1,3,5-benzoltrimethanamin-trihydrochlorid (10)

Weißes Pulver (EtOH/Ether), Schmp. > 300° (Zers.) Ausb. 30 % d. Th. – $C_{42}H_{57}N_3O_3 \cdot 3 HCl$ (761.3) Ber. C 66.3 H 7.94 N 5.5 Gef. C 66.1 H 8.12 N 5.5. – IR (KBr): 2930, 2760, 2410, 1610, 1580, 1510, 1450, 1300, 1250, 1175, 1115, 1030, 830, 810, 715 cm^{-1} . – 1H -NMR ($[D_6]DMSO$): δ (ppm) = 9.5 (bs, austauschb., 6H, $\overset{+}{N}H_2$), 7.82 (s, 3H, arom.), 7.10 („d“, J = 8.7 Hz, 6H, $H-2''$), 6.78 („dd“, J = 8.7 Hz,

6H, H-3'', 5''), 4.12 (m, 6H, Ar-CH₂-NH₂), 3.70 (s, 9H, OCH₃), 3.8 (m, 6H, NH₂-CH₂-CH₂), 2.5 (m, 6H, Ar-CH₂-CH₂), 1.7 (m, 12H, aliphat.). – MS (220°): m/z = 651 (1 %, M⁺), 179 (24), 134 (51), 121 (81), 81 (92), 79 (100).

N,N',N''-Tris-[4-(3,4-dimethoxyphenyl)-butyl]-1,3,5-benzotrimethanamin-trihydrochlorid (11)

Farblose Kristalle (EtOH), Schmp. 200°, Ausb. 35 % d. Th. – C₄₅H₆₃N₃O₆·3 HCl·0.5 H₂O (860.4) Ber. C 62.8 H 7.85 N 4.9 Gef. C 62.7 H 7.83 N 4.9. – IR (KBr): 3400, 2930, 2750, 2400, 1590, 1510, 1450, 1420, 1260, 1240, 1140, 1030, 810, 760, 710 cm⁻¹. – ¹H-NMR-250 MHz (CDCl₃): δ (ppm) = 9.62 (bs, 6H, NH₂, austauschb.), 7.94 (s, 3H, arom.), 6.7–6.6 (m, 9H, arom.), 3.85 (m, 6H, Ar-CH₂-NH₂), 3.78 (s, 9H, OCH₃), 3.75 (s, 9H, OCH₃), 2.97 (m, 6H, NH₂-CH₂-CH₂), 2.50 (t, J = 7.5 Hz, 6H, Ph-CH₂), 1.87 (m, 6H, NH₂-CH₂-CH₂), 1.62 (m, 6H, CH₂-CH₂-Ar). – MS (235°): m/z = 741 (6 %, M⁺), 562 (46), 547 (23), 533 (25), 531 (48), 355 (30), 340 (27), 325 (38), 209 (30), 191 (57), 164 (60), 161 (30), 151 (96), 134 (42), 119 (100), 105 (24), 91 (38), 45 (24).

N,N',N''-Tris-(4-phenylbutyl)-1,3,5-benzotriethanamin-trihydrochlorid (12)

Beige Kristalle (EtOH), Schmp. > 300° (Zers.) Ausb. 40 % d. Th. – C₄₂H₅₇N₃·3 HCl·0.5 H₂O (722.3) Ber. C 69.8 H 8.51 N 5.8 Gef. C 70.0 H 8.70 N 5.8. – IR (KBr): 3420, 2930, 2760, 2430, 1600, 1580, 1490, 1450, 1025, 790, 695 cm⁻¹. – ¹H-NMR (D₆DMO): δ (ppm) 9.1 (bs, austauschb. 6H, NH₂), 7.2–7.1 (m, 18H, arom.), 3.2–2.2 (m, 24H), 1.7 (m, 12H, aliphat.). – MS (250°): m/z = 603 (1 %, M⁺), 442 (100), 162 (50), 91 (30), 44 (25).

N,N',N''-Tris-(4-phenylbutyl)-1,3,5-benzotripropanamin-trihydrochlorid (13)

Weiß Kristalle (EtOH), Schmp. > 300° (Zers.). Ausb. 60 % d. Th. – C₄₅H₆₃N₃·3 HCl (755.4) Ber. C 71.6 H 8.81 N 5.6 Gef. C 71.3 H 9.02 N 5.5. – IR (KBr): 3420, 2930, 2770, 2420, 1600, 1490, 1450, 1030, 745, 695 cm⁻¹. – ¹H-NMR-270 MHz (D₆DMO): δ (ppm) = 8.9 (bs, austauschb., 6H, NH₂), 7.25–7.1 (m, 15H, arom.), 6.85 (s, 3H, arom.), 2.85 (m, 12H, CH₂-NH₂-CH₂), 2.48 (m, 12H, Ar-CH₂, Ph-CH₂), 1.95 (m, 6H, Ar-CH₂-CH₂-CH₂), 1.6 (m, 12H, Ph-CH₂-CH₂-CH₂). – MS (Varian MAT 711, 200°): m/z = 645 (3 %, M⁺), 526 (24), 484 (22), 483 (56), 471 (23), 470 (62), 162 (39), 131 (36), 91 (100).

N,N',N''-Tris-[4-(3,4-dimethoxyphenyl)-butyl]-1,3,5-benzotriethanamin-trihydrochlorid (14)

Farblose Kristalle (EtOH/Ether), Schmp. > 300° (Zers.). Ausb. 10 % d. Th. – C₄₈H₆₉N₃O₆·3 HCl·H₂O (911.5) Ber. C 63.3 H 8.18 N 4.6 Gef. C 63.6 H 8.17 N 4.6. – IR (KBr): 3400, 2930, 2760, 2430, 1600, 1590, 1510, 1450, 1410, 1260, 1230, 1150, 1140, 1030, 850, 800, 760 cm⁻¹. – ¹H-NMR-250 MHz (CDCl₃): δ (ppm) = 8.79 (bs, austauschb., 6H, NH₂), 7.54 (s, 3H, arom.), 6.8–6.6 (m, 9H, arom.), 3.82 (s, 18H, OCH₃), 3.27 (m, 6H, Ar-CH₂-CH₂-NH₂), 3.18 (m, 6H, NH₂-CH₂-CH₂-CH₂), 2.94 (m, 6H, Ar-CH₂), 2.55 (t, J = 7 Hz, Ar-CH₂-CH₂-CH₂). 1.94 (m, 6H, aliphat.), 1.61 (m, 6H, aliphat.). – MS (250°): m/z = 783 (2 %, M⁺), 562 (30), 341 (27), 236 (58), 222 (75), 193 (25), 192 (24), 191 (57), 164 (24), 161 (23), 160 (20), 151 (100), 121 (38), 107 (24), 106 (27), 105 (20), 91 (67), 77 (25), 70 (30), 58 (50), 44 (32).

N,N',N''-Tris[4-(2-thienyl)-butyl]-1,3,5-benzotrimethanamin-trihydrochlorid (15)

Farblose Kristalle (CHCl₃/Ether), Schmp. 245°, Ausb. 20 % d. Th. – C₃₃H₄₅N₃S₃·3 HCl·0.5 H₂O (698.3) Ber. C 56.8 H 7.07 N 6.0 Gef. C 56.9 H 7.03 N 6.1. – IR (KBr): 3400, 2940, 2780, 2420, 1590, 1450, 1030, 850, 820, 690 cm⁻¹. – ¹H-NMR-250 MHz (D₆DMO): δ (ppm) = 9.6 (bs, 6H, NH₂, austauschb.), 7.81 (s, 3H, arom.), 7.30 (d, J = 5 Hz, 3H, H-5-thienyl), 6.93 (dd, J = 5/3 Hz, 3H, H-4-thienyl), 6.86 (d, J = 3 Hz, 3H, H-3-thienyl), 4.10 (bs, 6H, Ar-CH₂-NH₂), 2.90 (m, 6H, NH₂-CH₂-CH₂),

2.80 (t, $J = 7$ Hz, 6H, thienyl-CH₂), 1.7 (m, 12H, aliphat.). – MS (210°): $m/z = 579$ (18 %, M⁺), 454 (20), 424 (46), 137 (48), 119 (46), 118 (36), 117 (38), 97 (100), 91 (38).

N,N',N''-Tris-[4-(2-thienyl)-butyl]-1,3,5-benzoltriethanamin-trihydrochlorid (16)

Farblose Kristalle (EtOH), Schmp. > 300° (Zers.). Ausb. 40 % d. Th. – C₃₆H₅₁N₃S₃·3 HCl·0.5 H₂O (740.4) Ber. C 58.4 H 7.49 N 5.7 Gef. C 58.5 H 7.44 N 5.9. – IR (KBr): 3400, 2940, 2790, 2430, 1600, 1440, 1240, 850, 820, 690 cm⁻¹. – ¹H-NMR-250 MHz (CDCl₃): δ (ppm) = 8.75 (bs, 6H, $\ddot{N}H_2$, austauschb.), 7.50 (s, 3H, arom.), 7.05 (dd, $J = 5/1$ Hz, 3H, H-5-thienyl), 6.88 (dd, $J = 5/3$ Hz, 3H, H-4-thienyl), 6.76 (d, $J = 3$ Hz, 3H, H-3-thienyl), 3.25 (m, 6H, Ar-CH₂-CH₂- $\ddot{N}H_2$), 3.16 (m, 6H, $\ddot{N}H_2$ -CH₂-CH₂-CH₂), 2.93 (m, 6H, Ar-CH₂), 2.82 (t, $J = 7$ Hz, 6H, thienyl-CH₂), 1.95 (m, 6H, $\ddot{N}H_2$ -CH₂-CH₂-CH₂), 1.69 (m, 6H, CH₂-CH₂-thienyl). – MS (250°): $m/z = 621$ (3 %, M⁺), 454 (52), 301 (21), 287 (62), 168 (100), 137 (22), 110 (27), 97 (100), 70 (47), 44 (75).

N,N',N''-Tris-[2-(phenylmercapto)-ethyl]-1,3,5-benzoltrimethanamin-trihydrochlorid (17)

Farblose Kristalle (EtOH), Schmp. 203°, Ausb. 30 % d. Th. – C₃₃H₃₉N₃S₃·3 HCl (683.3) Ber. C 58.0 H 6.20 N 6.2 Gef. C 57.7 H 6.49 N 6.1. – IR (KBr): 3400, 2920, 2740, 1580, 1450, 1060, 1020, 740, 690 cm⁻¹. – ¹H-NMR-250 MHz (D₆DMSO): δ (ppm) = 9.88 (bs, 6H, $\ddot{N}H_2$, austauschb.), 7.79 (s, 3H, arom.), 7.5–7.2 (m, 15H, arom.), 4.17 (m, 6H, Ar-CH₂- $\ddot{N}H_2$), 3.32 (m, 6H, $\ddot{N}H_2$ -CH₂-CH₂), 3.10 (m, CH₂-S). – MS (250°): $m/z = 573$ (2 %, M⁺), 451 (30), 450 (100), 137 (62), 119 (24), 118 (20), 117 (22), 109 (22).

Literatur

- 1 K. Rehse, A. Carstensen und H.-J. Ernst, Arch. Pharm. (Weinheim) 320, 829 (1987).
- 2 M. Kuehne und P. J. Shannon, J. Org. Chem. 42, 2082 (1977).
- 3 M. S. Newman und H. S. Lowrie, J. Am. Chem. Soc. 76, 6196 (1954).
- 4 W. P. Cochran, P. L. Pauson und T. S. Stevens, J. Chem. Soc. 1968, 630.

[Ph 318]

Arch. Pharm. (Weinheim) 320, 1238–1245 (1987)

Photochemische Reaktivität von 5-Desazaflaviniumsalzen und 5-Desazaflavinen – ein Vergleich

Hans-Jürgen Duchstein^{*)}, Helmut Fenner und Werner Bauch

Pharmazeutisches Institut, Freie Universität Berlin, Königin-Luise Str. 2–4, D-1000 Berlin 33
Eingegangen am 31. März 1987

Die photochemische Reaktivität der Titelverbindungen **3** wurde untersucht und mit 5-Desazaflavinen verglichen⁽¹²⁾. Dabei zeigte sich eine deutliche Ähnlichkeit zwischen diesen beiden Reihen, aber die Flavinanalogie ist bei den Verbindungen vom Typ **3a** im Gegensatz zu 5-Desazaflavinen noch weiter abgeschwächt. Sie verhalten sich vielmehr nikotinamidanalogue, was auf Grund der Strukturähnlichkeit zu erwarten war.

0365-6233/87/1212-1238 \$ 02.50/0

© VCH Verlagsgesellschaft mbH, D-6940 Weinheim, 1987