

The antifungal activity was determined in Sabouraud glucose broth. The compounds were run at concentrations of 200 to 0.2 µg/ml. Log cultures of the *Candida* strains in Sabouraud glucose broth were used for the inoculum which was 10⁵ cfu/ml in the test. Spore suspensions in Sabouraud glucose broth were prepared from cultures grown on Sabouraud glucose broth agar slants for the *T. mentagrophytes* inoculum. The plates were incubated at 30°C and observed for growth at 24 and 48 h.

DMSO-methanol mixture (1 : 50) was used as solvent for the compounds and a control without the test compound was included for each organism. Gentamicin and fungizone were used as standard antibiotics for each organism. Gentamicin and fungizone were used as standard antibiotics for comparison against the bacterial and fungal species utilized, resp. All the compounds were devoid of activity.

References

- 1 H. Gershon and L. Shanks, *J. Med. Chem.* 20, 606 (1977).
- 2 J. R. Dimmock and M. L. C. Wong, *Can. J. Pharm. Sci.* 11, 35 (1976).
- 3 J. R. Dimmock, C. B. Nyathi and P. J. Smith, *J. Pharm. Sci.* 68, 1216 (1979).
- 4 J. A. Beisler, G. W. Peng and J. S. Driscoll, *J. Pharm. Sci.* 66, 849 (1977).
- 5 SPOFA United Pharmaceutical Works, Netherlands appl. 6505. 411 (Oct. 29, 1965) and Czech. appl. (Apr. 28, 1964); *C. A.* 64, 9748c (1966).
- 6 M. Semonsky, M. Beran, J. Neumannova, H. Skvorova and V. Jelinek, *Collect. Czech. Chem. Commun.* 32, 4439 (1967); *C. A.* 68, 29683q (1968).
- 7 E. A. Ibrahim, S.A.S. El Dine, F.S.G. Soliman and I. M. Labouta, *J. Pharm. Sci.* 68, 243 (1979).
- 8 J. Druey and B. H. Ringier, *Helv. Chim. Acta* 34, 195 (1951).
- 9 E.A. Ibrahim, S.A.S. El Dine, F.S.G. Soliman and I.M. Labouta, *Pharmazie* 34, 392 (1979).
- 10 I. M. Roushdi, E. A. Ibrahim, R. M. Shafik and F.S.G. Soliman, *Pharmazie* 27, 731 (1972).

[Ph 383]

Arch. Pharm. (Weinheim) 314, 1034–1040 (1981)

Über die Enaminreaktionsfähigkeit von Dehydroglaucin

Stefan Philipov, Orlin Petrov und Nikola Mollov*

Institut für Organische Chemie der Bulgarischen Akademie der Wissenschaften, 1113 Sofia, Bulgarien

Eingegangen am 12. Februar 1981

Beim Erwärmen mit Methyljodid oder mit Benzylchlorid wird Dehydroglaucin (**1**) in 7-Methyldehydroglaucin (**3**) bzw. 7-Benzyldehydroglaucin (**4**) umgewandelt. Die Acylierung von **1** mit Acetyl bromid und mit Benzoylchlorid verläuft in Pyridin, dabei entstehen 7-Acetyldehydroglaucin (**5**) und 7-Benzoyldehydroglaucin (**6**). Bei der Reduktion von **6** mit LiAlH₄ erhält man 7-Hydroxybenzyldehydroglaucin (**7**). Mit Salzsäure verwandelt sich **7** in das Iminiumsalz **8**, das beim Hydrieren mit NaBH₄ 7-Benzylidenglaucin (**9**) bildet. 7-Formyldehydroglaucin (**10**) erhält man bei Formylierung von **1** nach *Vilsmeier* und nach *Reimer-Thieman*. Die Reduktion von **10** mit LiAlH₄

und AlCl_3 führt zu **3**, mit NaBH_4 dagegen zu 7-Hydroxymethyldehydroglaucin (**11**). 7,7'-Bisdehydroglaucinmethan entsteht beim Erwärmen von **1** mit Formaldehyd in THF oder in Essigsäure und Diethylamin.

The Enamine Reactivity of Dehydroglaucine

Dehydroglaucine (**1**), when heated with methyl iodide or benzyl chloride, is transformed into 7-methyldehydroglaucine (**3**) and 7-benzyldehydroglaucine (**4**). Acylation of **1** with acetyl chloride and benzoyl chloride to 7-acetyldehydroglaucine (**5**) and 7-benzoyldehydroglaucine (**6**) is carried out in pyridine. The reduction of **6** with LiAlH_4 leads to 7-(hydroxy)benzyldehydroglaucine (**7**). Hydrochloric acid converts **7** into the iminium salt **8** which, with NaBH_4 , gives 7-benzylidenglaucine (**9**). 7-Formyldehydroglaucine (**10**) can be obtained from **1** under the conditions of a *Vilsmeier* or *Reimer-Thieman* reaction. The reduction with LiAlH_4 and AlCl_3 converts **10** into **3**, while with NaBH_4 7-(hydroxymethyl)dehydroglaucine (**11**) is obtained. When **1** is heated with formaldehyde in THF or with acetic acid and diethylamine, 7,7'-bisdehydroglaucinemethane can be isolated.

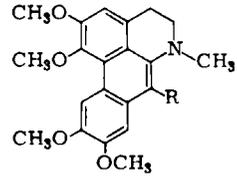
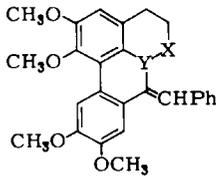
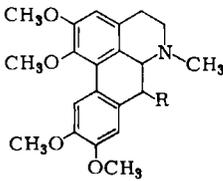
Die Enaminreaktionsfähigkeit einiger Dehydroaporphine wurde zur Synthese von C-7 substituierten Aporphinderivaten herangezogen, da sie eine erhöhte biologische Aktivität aufweisen^{1,2,3}. In der vorliegenden Arbeit berichten wir über die Enaminreaktionsfähigkeit von Dehydroglaucin (**1**) mit verschiedenen elektrophilen Reaktanten.

1 wurde zum ersten Mal neben dem Hauptalkaloid Glaucin (**2**) aus *Glaucium flavum* isoliert^{4,5}. Außerdem kann **1** durch Oxidation mit KMnO_4 oder durch Dehydrierung mit Pd/C aus **2** hergestellt werden^{4,6}. Von uns wurde eine geeignete Methode zur Gewinnung von **1** in guter Ausbeute aus **2** und Chinon ausgearbeitet⁷. Die Ergebnisse aus unseren Untersuchungen veranlassen zur Annahme, daß eine Ionendehydrierung stattfindet, wobei **2** ein Hydridionen-Donor ist.

Beim Erwärmen von nach obiger Methode erhaltenen **1** mit Methyljodid und K_2CO_3 in trockenem Dichlorethan während 6 h bei 50° entsteht 7-Methyldehydroglaucin (**3**) in einer Ausbeute von 19 %. Die Verbindung ist nach Schmp. und Spektraldaten mit der in **7** beschriebenen identisch. Beim Erwärmen einer Dioxanlösung von **1** mit einem Überschuß an Benzylchlorid bei 110° während 36 h bildet sich 7-Benzyldehydroglaucin **4** in 67proz. Ausbeute. Die Struktur von **4** wurde nach Spektraldaten und Elementaranalyse bestimmt. (Formel s. S. 1036).

Die Acetylierung von **1** verläuft beim Erwärmen während 2 h bei 40° in Pyridin und Acetylbromid. Dabei entsteht 7-Acetyldehydroglaucin (**5**) in 67proz. Ausbeute. Unter analogen Bedingungen erhält man mit Benzoylchlorid 7-Benzoyldehydroglaucin (**6**) in einer Ausbeute von 95 %. Die Struktur von **5** stimmt mit den Spektraldaten überein. **6** geht beim Hydrieren mit LiAlH_4 in 7-Hydroxybenzyldehydroglaucin (**7**) über. In Aceton mit Salzsäure verwandelt sich **7** in **8**, das beim Hydrieren mit Zn/HCl **4** bildet, mit NaBH_4 dagegen 7-Benzylidenglaucine (**9**). In Methanol und Natriummethylat isomerisiert sich nach 160 h **9** zu **4**. Die Strukturen von **7** und **9** stimmen gut mit deren Spektraldaten und Elementaranalyse überein.

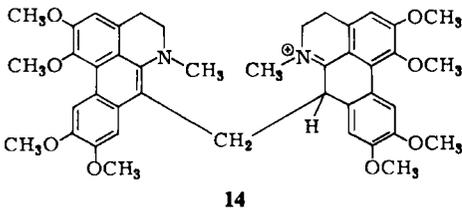
1 zeigt eine gewisse Enaminreaktionsfähigkeit auch gegenüber *Vilsmeier*-Reagens, wobei 7-Formyldehydroglaucin (**10**) in 90proz. Ausbeute entsteht, unter den Bedingungen



| | R |
|----|-----------------|
| 2 | H |
| 13 | CH ₃ |

| | X - Y |
|---|---|
| 8 | CH ₃ -N ⁺ =C, Cl [⊖] |
| 9 | CH ₃ -N-CH |

| | R |
|----|--------------------|
| 1 | H |
| 3 | CH ₃ |
| 4 | CH ₂ Ph |
| 5 | COCH ₃ |
| 6 | COPh |
| 7 | CH(OH)Ph |
| 10 | CHO |
| 11 | CH ₂ OH |
| 12 | |



14

der *Reimer-Thieman*-Reaktion ist die Ausbeute 26 %. **10** läßt sich mit LiAlH_4 und AlCl_3 zu **3** reduzieren, womit seine Struktur bewiesen wird. Die Reduktion von **10** mit NaBH_4 führt zu 7-Hydroxymethyldehydroglaucin (**11**), das durch die Spektraldaten und Elementaranalyse identifiziert wurde.

Interessant sind die Eigenschaften von **11**. Versuche diese Verbindung direkt aus **1** mit Formaldehyd herzustellen blieben erfolglos. Beim Erwärmen von **1** in THF mit Formaldehyd bei 60° während 60h erhält man in 70proz. Ausbeute **12**. Dieselbe Verbindung entsteht beim Erwärmen bei 40° von **1** in Essigsäure und Diethylamin mit Formaldehyd während 3h; (Ausb. 90 %). Bei diesen zwei Reaktionen wurden Spuren von **11** festgestellt. Es kann angenommen werden, daß **11** ein Zwischenprodukt der Reaktion ist, das weiter mit **1** zu **12** reagiert. Tatsächlich bildet sich **12** in 50proz. Ausbeute bei der Wechselwirkung von **1** und **11** in THF und Essigsäure im Laufe von 48h bei Raumtemp. Die Struktur von **12** wurde anhand der Spektraldaten und der Elementaranalyse festgestellt. Bei der Reduktion von **12** mit PtO_2 in Essigsäure spaltet sich die Methylenbrücke und es entstehen **2** und 7-Methylglaucin (**13**). **13** wurde auch bei der katalytischen Reduktion unter obigen Bedingungen aus **3** erhalten.

Die Ergebnisse aus der Hydrierung von **12** werden unter Berücksichtigung des Zerfalls dieser Verbindung in Essigsäure zu **1** erklärt. Die Reaktion von **1** mit Formaldehyd oder jene von **1** und **11** zu **12** ist eine Gleichgewichtsreaktion, die über das Zwischenprodukt **14** verläuft.

Die Autoren danken für die UNDP (Project Bull. 77/009) Unterstützung. Sie sind Frau *Gurli Hammarberg* aus dem Institut für Organische Chemie des Royal Instituts für Technologie in Stockholm für die Aufnahme der Massenspektren zu Dank verpflichtet.

Experimenteller Teil

Schmp.: Mikroheiztisch „Boetius“, unkorrt. – *IR-Spektren*: Specord 75 IR in KBr. – $^1\text{H-NMR-Spektren}$: BS-467 „Tesla“, CDCl_3 (HMDS als inn. Stand.). – *MS*: LKB-9000. – Sämtliche Reaktionen wurden dc an DC-Alufohlen Kieselgel 60 (Merck) verfolgt, wobei für die Verbindungen **1**, **3**, **4**, **5**, **6**, **7** und **9** Petrolether/Chloroform/Aceton/Methanol (4:4:1:1) und für **10**, **11** und **12** Ether/Methanol (19:1) verwendet wurden; Anfärbung: *Dragendorffs* Reagens. – *SC.*: Aluminiumoxid (neutral, Akt.-St. II) der Firma „Reanal“ (Ungarn)

7-Methyldehydroglaucin (3)

Zu einer Lösung von 0.1 g (0.28 mmol) **1** in 2 ml trockenem Dichlorethan gibt man bei Raumtemp. unter Rühren 1 ml Methyljodid und 0.2 g K_2CO_3 . Die erhaltene Suspension rührt man 6 h bei 50°, kühlt auf Raumtemp. ab und chromatographiert an Aluminiumoxid mit Petrolether und Ether. Ausb. 0.02 g (19%) Schmp. 148.5–150° (Ethanol).

7-Benzyldehydroglaucin (4)

Zu einer Lösung von 0.3 g (0.85 mmol) **1** in 3 ml trockenem Dioxan tropft man bei Raumtemp. unter Rühren 0.5 ml (4.3 mmol) Benzylchlorid und erhitzt 35 h auf 110°. Man alkalisiert das Reaktionsgemisch mit Ammoniak und dampft bis zur Trockne i. Vak. ein. Den Rückstand filtriert man durch eine Säule mit Aluminiumoxid (Petrolether und Ether). Aus Ethanol 0.18 g (50%) **4**, mit Schmp. 113–115°, $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{NO}_4$ (443.5) Ber. C 75.8 H 6.59 N 3.2 Gef. 75.6 H 7.10 N 3.2. $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 2.67 (3H, NCH_3), 3.15–3.35 (m; 4H, 2CH_2), 3.62, 3.68, 3.97, (12H, 4OCH_3), 4.63 (2H, CH_2), 7.07–7.27 (m; 7H arom.) 9.27 (1H arom.).

7-Acetyldehydroglaucin (5)

Zu einer Lösung von 0.2 g (0.56 mmol) **1** in 2 ml trockenem Pyridin tropft man bei 0° unter Rühren 0.13 ml (1.68 mmol) Acetylbromid. Nach Erwärmen 2 h auf 40° wird das Reaktionsgemisch auf Raumtemp. abgekühlt, mit 20 ml Wasser versetzt und mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformauszüge wäscht man mit Wasser, dampft i. Vak. ein und filtriert durch eine Säule mit Aluminiumoxid (Petrolether und Ether) Ausb. 0.15 g (67%) **5**, Schmp. 148–150° (Ethanol). $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NO}_5$ (395.4) Ber. C 69.9 H 6.37 N 3.5 Gef. C 69.6 H 6.71 N 3.6. IR: 1685 cm^{-1} (C=O). $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 2.60 (3H, COCH_3), 2.83 (2.83 (3H, NCH_3), 3.05–3.40 (m; 4H, 2CH_2) 3.85, 3.93, 4.00 (12H, 4OCH_3), 7.02, 7.22, 9.23 (3H arom.).

7-Benzoyldehydroglaucin (6)

Zu einer Lösung von 1 g (2.8 mmol) trockenem **1** in 4 ml trockenem Pyridin tropft man bei Raumtemp. unter Rühren 1.3 ml (11.2 mmol) Benzoylchlorid. Das Reaktionsgemisch wird 1 h auf 60° erwärmt und nach Abkühlen auf Raumtemp. mit 40 ml Wasser versetzt. Der Niederschlag wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und aus Ethanol umkristallisiert. Ausb. 1.26 g (95%), Schmp. 201–203° (Ethanol). $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{NO}_5$ (457.5) Ber. C 73.5 H 5.95 N 3.1 Gef. C 73.4 H 5.97 N 2.8. IR: 1670 cm^{-1} (C=O). $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 2.73 (3H, NCH_3), 3.05 (4H, 2CH_2), 3.80, 3.90, 4.00 (12H, 4OCH_3), 7.00–8.20 (m; 7H arom.) 9.26 (1H arom.).

7-Hydroxybenzyldehydroglaucin (7)

Zu 20 ml trockenem THF gibt man bei Raumtemp. unter Rühren 0.2 g (4.8 mmol) LiAlH_4 und 1.5 g (3.2 mmol) **6**. Das Reaktionsgemisch wird 15 min auf 40° erwärmt und nach Abkühlen mit 50 ml

Wasser versetzt und mit Ether extrahiert. Die Etherphase dampft man bis zur Kristallbildung ein. Ausb. 1.25 g (83 %), Schmp. 114–116° (Ethanol). $C_{28}H_{29}NO_4$ (459.5) Ber. C 73.2 H 6.36 N 3.1 Gef. C 73.0 H 6.58 N 2.8. IR: 3530 cm^{-1} (OH). $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 2.35 (3H, NCH_3) 3.18–3.50 (m; 4H, 2CH_2), 3.63, 3.83, 3.95, 3.97 (12H, 4OCH_3), 6.67 (1H, CH), 7.02–7.45 (m; 7H arom.) 8.35 (1H, OH), 9.33 (1H arom.).

7-Formyldehydroglaucin (10)

A. Zu 10 ml trockenem DMFA tropft man bei 0° unter Rühren 1 ml Phosphoroxychlorid, rührt 10 min bei Raumtemp. und fügt tropfenweise eine Lösung von 2 g (5.6 mmol) trockenem **1** in 10 ml trockenem DMFA hinzu. Die erhaltene orange Lösung erwärmt man 1/2 h auf 50°, kühlt ab, versetzt mit 20 ml Wasser und alkalisiert mit 20proz. NaOH. Der gelbe Niederschlag wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und aus Ethanol umkristallisiert. Ausb. 1.96 (91 %), Schmp. 177.5–179.5° (Ethanol). $C_{22}H_{23}NO_5$ (381.4) Ber. C 69.3 H 6.08 N 3.7 Gef. C 69.3 H 6.21 N 3.5. IR: 1625 cm^{-1} (C=O). $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 3.00–3.60 (m; 4H, 2CH_2), 3.33 (3H, NCH_3), 3.78, 4.00, 4.08 (12H, 4OCH_3), 6.90, 8.68, 8.95 (3H arom.), 10,19 (1H, CHO).

B. 0.05 g (0.14 mmol) **1** werden in 2 ml 15proz. wässrig-alkoholischer (1:4) NaOH gelöst, auf 60° erwärmt und unter Rühren innerhalb 15 min mit 1 ml Chloroform tropfenweise versetzt. Nach Abkühlen auf Raumtemp. verdünnt man das Reaktionsgemisch mit 5 ml Wasser und extrahiert mit Chloroform. Die Chloroformphase engt man i. Vak. ein und chromatographiert an Aluminiumoxid mit Petrolether und Ether. Ausb. 0.013 g (25 %), Schmp. 177–179° (Ethanol).

7-Methyldehydroglaucin (3)

Zu 5 ml trockenem Ether gibt man bei Raumtemp. unter Rühren 0.026 g (0.67 mmol) LiAlH_4 und 0.09 g (0.67 mmol) AlCl_3 . Nach 10 min Rühren gibt man 0.05 g (0.13 mmol) **10** zu, erwärmt 30 min auf 40°, kühlt ab, fügt wenig Wasser hinzu und ethert aus. Die Etherphase trocknet man mit Na_2SO_4 und dampft bis zur Kristallbildung ein. Nach Ausschleiden der Kristalle bei 0° wird aus Ethanol umkristallisiert. Ausb. 0.033 g (65 %), Schmp. 150.5–151.5° (Ethanol).

7-Hydroxymethyldehydroglaucin (11)

Zu einer Lösung von 0.2 g (0.52 mmol) **10** in 15 ml trockenem Methanol gibt man bei Raumtemp. unter Rühren 0.2 g (5mmol) NaBH_4 . Das Reaktionsgemisch wird bis zum Sieden erwärmt, abgekühlt und mit 45 ml Wasser und 1 ml 20% NaOH verdünnt. Der Niederschlag wird getrocknet und aus Ethanol umkristallisiert. Ausb. 0.19 g (94 %), Schmp. 138–140° (Ethanol). $C_{22}H_{25}NO_5$ (383.4) Ber. C 68.9 H 6.57 N 3.7 Gef. C 68.9 H 7.16 N 4.0. IR: 3420 cm^{-1} (OH). $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 2.80 (3H, NCH_3), 3.10–3.40 (m; 4H, 2CH_2), 3.68, 4.00 (12H, 4OCH_3), 5.33 (2H, CH_2OH), 7.03, 7.32, 9.30 (3H arom.).

7-Methylglaucin (13)

0.2 g (0.54 mmol) **3**, gelöst in 15 ml Essigsäure, werden mit H_2 und 0.1 g PtO_2 hydriert. Die Reduktion verläuft innerhalb von 20 h bei Raumtemp. Anschließend wird mit Ammoniak alkalisiert und ausgeethert. Die Etherphase trocknet man mit Na_2SO_4 und dampft i. Vak. ein. Der Rückstand wird aus Ethanol umkristallisiert. Ausb. 0.16 g (80 %), Schmp. 143–145° (Ethanol). $C_{22}H_{27}NO_4$ (369.4) Ber. C 71.5 H 7.37 N 3.8 Gef. C 71.6 H 7.44 N 4.1. $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 0.90 (d; J = 6Hz, 3H, CCH_3), 2.45 (3H, NCH_3), 2.70–3.13 (m; 4H, 2CH_2 , 1H, CH), 3.65, 3.83, 3.86, 3.88 (12H, 4OCH_3), 6.57, 6.73, 8.10 (3H arom.).

7-Benzylidenglaucin (9)

Zu einer Lösung von 0.7 g (1.5 mmol) **7** in 20 ml Aceton tropft man bei Raumtemp. 1 ml konz. Salzsäure. Nach 24 h Stehen bei 0° wird der rote Niederschlag von **8** getrocknet. Ausb. 0.67 g (88 %).

Zu einer Lösung von 0.67 g (1.3 mmol) **8** in 20 ml trockenem Methanol gibt man bei 0° unter Rühren 0.15 g (4 mmol) NaBH₄ und läßt 10 min bei Raumtemp. stehen. Das Reaktionsgemisch wird mit 20 ml Wasser und 0,5 ml 20 % NaOH versetzt und ausgeethert. Die Etherphase wird über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. bis zur Kristallbildung eingedampft. Ausb. 0.34 g (57 %), Schmp. 134–136° (Ethanol). ¹H-NMR: δ (ppm) = 1.98 (3H, NCH₃), 2.25–2.90 (m; 4H, 2CH₂), 3.65, 3.83, 3.87, 3.96 (12H, 4OCH₃), 6.60, 6.67, 7.03–7.23 (m), 7.47, 8.10 (8H arom.). MS (70 eV): m/e = 443 (M⁺).

7-Benzyldehydroglaucin (4)

Zu einer Lösung von von 0.05 g **9** in 2 ml trockenem Methanol gibt man unter Rühren bei Raumtemp. 0.05 g Kaliummetholat. Die erhaltene Lösung läßt man bei Raumtemp. 160 h stehen. Danach wird das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand an Aluminiumoxid mit Petrolether und Ether chromatographiert. Ausb. 0.02 g (40 %), Schmp. 113–115° (Ethanol).

7,7'-Bis-dehydroglaucinmethan (12)

A. Zu einer Lösung von 0.5 g (1.4 mmol) **1** in 1.2 ml Essigsäure gibt man bei Raumtemp. unter Rühren 1.5 ml 37proz. Formaldehyd und 1.2 ml Diethylamin, erwärmt 3 h auf 40°, kühlt ab, fügt 10 ml Wasser hinzu, alkalisiert mit Ammoniak und extrahiert mit Chloroform. Die Chloroformphase wäscht man mit Wasser und engt i. Vak. ein. Der Rückstand wird aus Ethanol umkristallisiert. Ausb. 0.46 g (96 %), Schmp. 211–213° (Ethanol). C₄₃H₄₆N₂O₈ (718.8) Ber. C 71,8 H 6.45 N 3.9 Gef. C 71.9 H 6.32 N 4.2. ¹H-NMR: δ (ppm) = 2.98 (6H, 2NCH₃), 3.16–3.45 (m; 8H, 4CH₂), 3.73, 3.85, 3.97 (24H, 8OCH₃) 5.35 (2H, CH₂), 7.02, 9.10 (6H arom.). MS (30 eV): m/e = 718 (M⁺).

B. Zu einer Lösung von 0.1 g (0.28 mmol) **1** in 2 ml THF gibt man bei Raumtemp. unter Rühren 0.2 ml 37proz. Formaldehyd, erhitzt 6 h auf 60°, kühlt ab, versetzt mit 10 ml Wasser, extrahiert mit Chloroform und dampft bis zur Trockne ein. Beim Umkristallisieren des Rückstandes aus Ethanol verbleiben 0.08 g (78 %) **12** mit Schmp. 211–213° (Ethanol).

C. Zu einer Lösung von 0.05 g (0.14 mmol) **1** und 0.054 g (0.14 mmol) **11** in 5 ml THF gibt man 0.1 ml Essigsäure, läßt 48 h bei Raumtemp., verdünnt anschließend mit Wasser (1:1), alkalisiert mit Ammoniak und extrahiert mit Chloroform. Das Lösungsmittel destilliert man i. Vak. ab und chromatographiert an Aluminiumoxid mit Petrolether und Ether. Ausb. 0.05 g (50 %), Schmp. 210–212° (Ethanol).

Reduktion von **12**: Man löst 0.1 g (0.14 mmol) **12** in 10 ml Essigsäure und hydriert bei Raumtemp. 6 h mit H₂ und PtO₂. Das Reaktionsgemisch wird mit Ammoniak alkalisiert und ausgeethert. Durch präparative DC des Eindampfrückstandes der Etherlösung isoliert man 0.02 g (40 %) **2** mit Schmp. 117–119° (Ethanol) und 0.02 g (40 %) **13** mit Schmp. 143–145° (Ethanol).

Zerfall von **12**: Man löst 0.05 g (0.07 mmol) **12** in 1 ml Essigsäure und läßt 24 h bei Raumtemp. stehen. Anschließend verdünnt man mit 3 ml Wasser, alkalisiert mit Ammoniak, extrahiert mit Chloroform und dampft i. Vak. ein. Durch präparative DC isoliert man 0.024 g (50 %) **1**, Schmp. 127–129° (Ethanol).

Literatur

- 1 J. M. Saà und M. P. Cava, *J. Org. Chem.* **43**, 1096 (1978).
- 2 T. H. Yang, *J. Pharm. Soc. Jpn.* **82**, 798, 804 (1962).
- 3 A. Quevanviller und M. Hamonniere, *C. R. Acad. Sci. Ser. D.* **1977**, 284.
- 4 H. G. Kiryakov, *Chem. Ind. London* **1968**, 1807.
- 5 H. B. Dutschewska, A. S. Orahovats und N. M. Mollov, *C. R. Acad. Bulg. Sci.* **26**, 899 (1973).
- 6 M. P. Cava, D. L. Edie und J. M. Saà, *J. Org. Chem.* **40**, 3601 (1975).
- 7 N. M. Mollov und S. Philipov, XI. IUPAC Symposium on Chemistry of Natural Products, Vol. 2, 371 (1978).

[Ph 384]

Arch. Pharm. (Weinheim) **314**, 1040–1045 (1981)

Struktur-Wirkungs-Beziehungen bei Histaminanaloga, 23. Mitt.¹⁾**Absolute Konfiguration und histaminartige Wirkung der enantiomeren α -Chlormethylhistamine und N α -Methyl- α -chlormethylhistamine**Günther Gerhard^{*)} und Walter Schunack*

Fachbereich Pharmazie der Johannes Gutenberg-Universität, Saarstraße 21, 6500 Mainz 1.
Eingegangen am 16. Februar 1981

Es wird die histaminartige Wirksamkeit der enantiomeren α -Chlormethylhistamine (+)-**2a** und (-)-**2a** sowie der N α -Methyl- α -chlormethylhistamine (+)-**2b** und (-)-**2b** am Ileum (H₁) und Atrium (H₂) des Meerschweinchens beschrieben und die absolute Konfiguration der Enantiomere abgeleitet.

Structure-Activity Relationships of Histamine Analogues, XXIII: Absolute Configuration and Histamine-like Activity of the Enantiomeric α -Chloromethylhistamines and N α -Methyl- α -chloromethylhistamines

The histamine-like activities of the enantiomeric α -chloromethylhistamines (+)-**2a** and (-)-**2a** and of the N α -methyl- α -chloromethylhistamines (+)-**2b** and (-)-**2b** on the guinea pig ileum (H₁) and atrium (H₂) are reported. The absolute configurations of the enantiomers were determined.

Die von uns ^{1,2,3)} bisher untersuchten Enantiomere α -verzweigter Histaminanaloga waren am H₁-Rezeptor stets gleich wirksam. Am H₂-Rezeptor zeigten die S-Enantiomere sowohl höhere Wirksamkeit als auch ausgeprägte H₂-Selektivität.

An weiteren, in α -Stellung verzweigten chiralen Histaminanalogen sollte geprüft werden, ob die wirksameren Enantiomere stets gleich konfiguriert sind wie die bereits