

Arch. Pharm. (Weinheim) 318, 465–467 (1985)

¹⁴C-Markierung von Alifedrinhydrochlorid, einem neuen positiven Inotropicum

Von Jürgen Engel*^a, Heinz Bekel^a, Dieter Heiliger^a und Erich Schaumlöffel^b

Aus der Forschung des Geschäftsbereichs Pharma der Degussa AG, Frankfurt am Main^a und der Abteilung für experimentelle Nuclearmedizin im Radiologiezentrum des Klinikums der Philipps-Universität Marburg^b

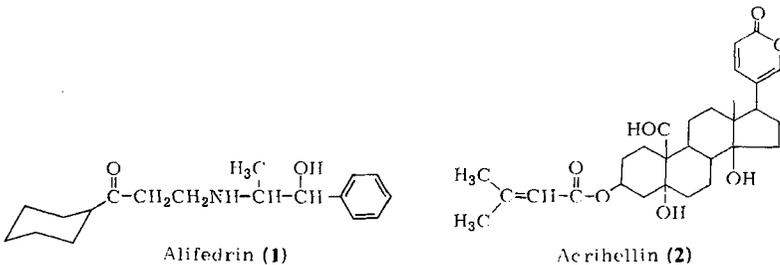
Eingegangen am 10. Februar 1984

Es wird über die ¹⁴C-Markierung eines neuen positiv inotrop wirksamen β-Aminoketons – Alifedrinhydrochlorid – berichtet. Eine für Mannichketone ungewöhnliche Synthesesequenz liefert die ¹⁴C-Markierung des Kohlenstoffs der Carbonylgruppe.

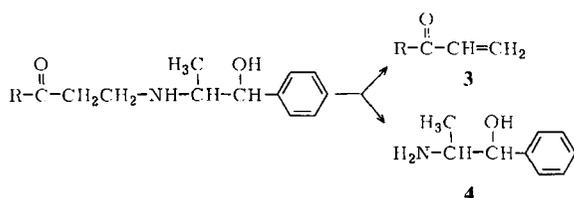
¹⁴C-Labeling of Alifedrine Hydrochloride, A New Positive Inotropic Compound

¹⁴C-Labeling of a new positive inotropic β-aminoketone, named Alifedrine, is reported. Labelling of the carbonyl carbon atom was achieved by a unique synthetic route.

Zur Therapie der Herzmuskelsuffizienz werden nach wie vor neue Arzneimittel gesucht, die bei einer besseren therapeutischen Breite die Wirksamkeit und Wirkungsdauer der Herzglykoside besitzen¹⁾. Ein derartiger neuer Wirkstoff würde ohne Frage einen Fortschritt in der Therapie darstellen. In unseren Laboratorien werden derzeit mit Alifedrin (**1**)^{2,3)} und Acirhellin (**2**)^{4,5,6)} zwei neue Wirkstoffe für die o. g. Indikation entwickelt.



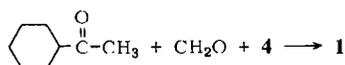
Für Untersuchungen zum Metabolismus und zur Kinetik ist die Verwendung radioaktiv markierter Substanz erforderlich. Wir berichteten bereits über die Markierungsmöglichkeit im Phenylring des Alifedrin⁷⁾. β-Aminoketone können der nachstehend aufgeführten Spaltreaktion unterliegen.



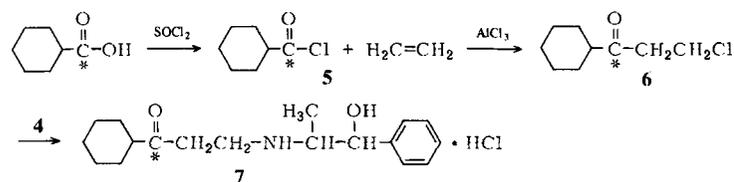
Um eventuelle Metabolite des Bruchstücks **3** verfolgen zu können, war die Markierung in diesem Teil des Moleküls erforderlich.

Synthese von ^{14}C -Alifedrinhydrochlorid

Die normale *Mannichreaktion* – ausgehend von Cyclohexylmethylketon – ist aufgrund der schlechten Ausbeute²⁾ nicht für eine Markierungssynthese geeignet.



Da Cyclohexancarbonsäure in der Carbonylgruppe in ^{14}C -markierter Form erhältlich war, wählten wir den nachstehenden für β -Aminoketone ungewöhnlichen Syntheseweg, der bezogen auf Cyclohexancarbonsäure in 53proz. Ausbeute ^{14}C -Alifedrin (**7**) erbrachte.



Ethylen wird in eine Suspension von **5** und Aluminiumchlorid in absolutem Methylencchlorid eingeleitet. Nach Hydrolyse und weiterer Aufarbeitung wird das β -Chlorethylcyclohexylketon **6** ohne weitere Reinigung in Isopropanol gelöst und mit L-Norephedrin versetzt. Nach dem Erwärmen auf 50° kristallisiert **7** in reiner Form aus. **7** wird mit einer spezifischen Aktivität von $15 \mu\text{Ci}/\text{mg}$ erhalten.

Experimenteller Teil

Cyclohexancarbonsäurechlorid (**5**)

198 mg ^{14}C -Cyclohexancarbonsäure (32.67 mCi) werden mit 302 mg unmarkierter Säure auf 500 mg verdünnt, mit 2 ml Thionylchlorid versetzt und unter Rühren 0,5 h auf ca. 65° Badtemp. erwärmt (die

Apparatur war gut getrocknet durch Erwärmen und Durchleiten von Stickstoff). Bei der Chlorierung wird weiterhin ein leichter N₂-Strom durch die Reaktionslösung geleitet. Anschließend wird das überschüssige SOCl₂ i. Vak. bei 40–50° Badtemp. abdestilliert, der Rückstand in ca. 8 ml Methylenchlorid gelöst und erneut i. Vak. eingeeengt. Das erhaltene **5** wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

β-Chlorethyl-cyclohexylketon (**6**)

Das erhaltene **5** wird unter N₂ mit 5 ml Methylenchlorid versetzt und unter Rühren auf ca. –15° gekühlt. Danach werden 676 mg AlCl₃ wasserfrei zugegeben und weitere 5 ml Methylenchlorid hinzugefügt. Nachdem das AlCl₃ bis auf einen kleinen Rest in Lösung gegangen ist, wird bei ca. –15° 2 h über H₂SO₄ getrocknetes Ethylen eingeleitet. Zur Hydrolyse wird auf eine Mischung, aus 2 g Eis und 2 ml Wasser, gegossen, nach kräftigem Schütteln im Scheidetrichter die CH₂Cl₂-Phase abgetrennt, nochmals mit etwas CH₂Cl₂ ausgeschüttelt, die wäßrige Phase mit NaCl gesättigt und zweimal mit Ether ausgeschüttelt. Die gesammelten organischen Auszüge werden mit wenig Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wird der Rückstand in 80 ml Ether aufgenommen, filtriert und erneut i. Vak. eingeeengt.

¹⁴C-Alifedrin (**7**)

Das als Rohprodukt isolierte **6** wird in 2,5 ml Isopropanol gelöst und unter Rühren mit 560 mg L-Norephedrin versetzt. Beim kurzen Erwärmen auf ca. 50° Badtemp. tritt Lösung ein und kurz darauf kristallisiert **7** aus. Zur Vervollständigung der Kristallisation bleibt die Reaktionsmischung 24 h bei Raumtemp. stehen, wird dann mit 3 ml Isopropanol und 5 ml Ether versetzt, gut verrührt, auf ca. –15° gekühlt und **7** nach ca. 30 min abgesaugt. Das Produkt wird auf der Glasfritte mit kaltem Aceton gewaschen und i. Vak. getrocknet. Ausb.: 800 mg (53 % bez. auf Cyclohexancarbonsäure). Spez. Aktivität: 15 µCi/mg.

Literatur

- 1 J. Engel, Chem. Ztg., in Vorbereitung.
- 2 J. Engel et al., DOS 29 19 495 (Degussa AG, Anm. 15. 5. 1979); C. A. 92, 110682 f (1980).
- 3 J. Engel, Dtsch. Apoth. Ztg. 8, 415 (1982).
- 4 J. Engel, O. Isaac, A. v. Schlichtegroll und K. Thiemer, Drugs of Future 6, 459 (1981).
- 5 J. Engel, O. Isaac, K. Posselt, K. Thiemer und H. Uthemann, Arzneim. Forsch. 33, 1215 (1983).
- 6 R. Ziskoven, J. Wiemer und C. Achenbach, Arzneim. Forsch. 33, 1106 (1983).
- 7 E. Bickel, J. Engel und K. H. Klingler, Arzneim. Forsch. 33, 1213 (1983).

[Ph 916]