

References

- 1 S. Bergström, *Angew. Chem.* **95**, 865 (1983).
- 2 J. Vane, *Angew. Chem.* **95**, 741 (1983).
- 3 B. Samuelsson, *Angew. Chem.* **95**, 854 (1983).
- 4 B. A. Jakschik, A. R. Sams, H. Sprecher, and P. Needleman, *Prostaglandins* **1980**, 401.
- 5 E. J. Corey, D. A. Clark, G. Goto, A. Marfat, C. Mioskowski, B. Samuelsson, and S. Hammarström, *J. Am. Chem. Soc.* **102**, 1436 (1980).
- 6 N. Cohen, B. Banner, and R. J. Lopresti, *Tetrahedron Lett.* **1980**, 4163.
- 7 J. Rokach, R. Zamboni, C.-K. Lau, and Y. Guindon, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 2759.
- 8 B. Spur, A. Crea, W. Peters, and W. König, in preparation.
- 9 B. Spur, A. Crea, W. Peters, and W. König, in preparation.
- 10 M. Rosenberger, C. Newkom, and E. R. Aig, *J. Am. Chem. Soc.* **105**, 3656 (1983).
- 11 J. C. Buck, F. Ellis, and P. C. North, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 4161.
- 12 S. Okuyama, S. Miyamoto, K. Shimoji, Y. Konishi, D. Fukushima, H. Niwa, Y. Arai, M. Toda, and M. Hayashi, *Chem. Pharm. Bull.* **1982**, 2453.
- 13 S. W. Mckay, D. N. B. Mallen, P. R. Shrubsall, J. M. Smith, S. R. Baker, W. B. Jamieson, W. J. Ross, S. E. Morgan, and D. R. Rackham, *J. Chromatogr.* **219**, 325 (1981).
- 14 B. Spur, A. Crea, W. Peters, and W. König, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 2135.
- 15 B. Spur, A. Crea, W. Peters, and W. König, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **316**, 572 (1983).
- 16 B. Spur, A. Crea, W. Peters, and W. König, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **316**, 968 (1983).
- 17 B. Spur, A. Crea, W. Peters, and W. König, *Arch. Pharm. (Weinheim)* im Druck.
- 18 The results of the full biological studies will be reported separately.

[KPh 303]

Arch. Pharm. (Weinheim) **317**, 649–650 (1984)

Synthese des Calmodulinantagonisten *N*-(6-Aminohexyl)-5-chlor-1-naphthalinsulfonamid (W-7)

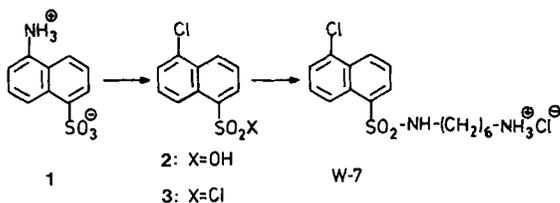
Synthesis of the Calmodulin Antagonist *N*-(6-Aminohexyl)-5-chloro-1-naphthalenesulfonamide (W-7)

Gisela Skopp und Gerhard Schwenker*

Pharmazeutisch-chemisches Institut der Universität Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 364,
D-6900 Heidelberg
Eingegangen am 20. März 1984

Auf der Suche nach calmodulinbindenden Pharmaka¹⁾ mit gefäßrelaxierender Wirkung stießen *Hidaka* und Mitarb.²⁾ auf die in der Überschrift genannte und von ihnen als „W-7“ bezeichnete Verbindung. Ihre Publikation enthält auch eine Synthesevorschrift von W-7, ausgehend vom Sulfonylchlorid **3**. Da wir beim Nacharbeiten zunächst Schwierigkeiten hatten, **3** darzustellen, möchten wir die schließlich erfolgreiche Synthese kurz beschreiben.

Im Prinzip kann in Anlehnung an *Beattie* und *Whitmore*³⁾ ausgehend von 1-Naphthylamin-5-sulfonsäure, „Laurent'sche Säure“ (**1**), über eine *Sandmeyer*-Reaktion 5-Chlor-1-naphthalinsulfonsäure (**2**) und daraus mit Phosphorpentachlorid 5-Chlor-1-naphthalinsulfonylchlorid (**3**) dargestellt werden.



Eine Diazotierung erwies sich jedoch erst nach Umfällen von **1** und bei sehr langsamer Zugabe der Nitritlösung als erfolgreich. Im weiteren Syntheseverlauf wurde das *Sandmeyer*-Produkt **2** nicht isoliert, sondern das rohe Reaktionsgemisch direkt weiterverarbeitet. Dieses muß unter schonenden Bedingungen getrocknet werden, da sich die rohe Sulfonsäure **2** bereits ab 100° zu 1-Chlornaphthalin und Schwefelsäure zu zersetzen beginnt. Das Reaktionsgemisch enthält außer der gewünschten Sulfonsäure hauptsächlich inerte Natrium- und Kupfersalze und kann direkt mit Phosphorpentachlorid umgesetzt werden. Sowohl die analytischen und spektroskopischen Daten des schließlich kristallinen erhaltenen Sulfonylchlorids **3** als auch die erfolgreiche Darstellung von W-7 aus **3** bestätigen den gewünschten Verlauf der Synthese.

Experimenteller Teil

11,0 g 1-Naphthylamin-5-sulfonsäure (**1**) werden in 25,0 ml 8proz. NaOH gelöst und die dunkelrote, filtrierte Lösung mit 20,0 ml konz. HCl versetzt. Die entstehende Suspension kühlt man auf 0° ab und versetzt sie unter Rühren tropfenweise so mit 34,0 ml 10proz. NaNO_2 -Lösung, daß vor jeder weiteren Zugabe KI-Stärke-Papier nicht mehr gebläut wird. Die Diazotierung erfordert etwa 6 h, die Temp. muß zwischen 0 – 5° gehalten werden. Danach versetzt man die Suspension mit 25,0 ml etwa 2 M-CuCl in konz. HCl, entfernt das Kältebad und läßt die Mischung über Nacht bei RT stehen. Die entstandene Lösung wird abgossen, auf dem Wasserbad eingeeengt und der Rückstand bei höchstens 110° getrocknet. Den fein verriebenen Rückstand mischt man mit dem etwa 5fachen Vol. frisch gepulverten Phosphorpentachlorids. Das Reaktionsgefäß wird auf dem Wasserbad (40°) erwärmt, bis die Reaktion anspringt, die sich dann selbst unterhält. Man läßt über Nacht stehen. Das rohe Sulfonylchlorid **3** wird nach Ausstreichen auf Filtrierpapier bei RT getrocknet und das Papier samt Rohprodukt 8 h im Soxhlet mit 200 ml Ligroin extrahiert und eingeeengt. Nach Stehenlassen erhält man gelbe Kristalle, die aus CH_2Cl_2 umkristallisiert werden. Ausb.: 5,9 g (46 %), Schmp. 93° (Kofler-Heiztisch). IR (KBr): 1380 (SO_2), 1180 (SO_2), 1010 (Aryl-Cl), 785 cm^{-1} . MS (100 V, 15°): m/e (%) 264 (6, $\text{M}^+ + 4$), 262 (30, $\text{M}^+ + 2$), 260 (43, M^+), 227 (7), 225 (19), 200 (6), 198 (39), 196 (61), ... 161 (100) ... $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{Cl}_2\text{O}_2\text{S}$ (261,1) Ber. C 46.0 H 2.32 Cl 27.2 Gef. C 46.1 H 2.41 Cl 26.1. Aus dem so isolierten 5-Chlor-1-naphthalinsulfonylchlorid **3** wird W-7 entsprechend *Hidaka* und Mitarb.²⁾ dargestellt. Ausb.: 4,0 g (21.6 %), Schmp. 214° (Kofler-Heiztisch). IR (KBr): 3280 (NH), 2950 (NH_3^+), 1330 (SO_2), 1170 (SO_2), 1010 (Aryl-Cl), 785 cm^{-1} . MS (100 V, 160° , Base): m/e (%) 342 (4, $\text{M}^+ + 2$), 340 (11, M^+), 313 (1), 311 (2), 278 (1), 276 (2), 256 (5), 254 (13), 242 (4), 240 (12), 227 (6), 225 (17), ... 163 (24), 161 (66), ... 98 (100), ... $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ (377.3) Ber. C 51.0 H 5.89 N 7.4 Gef. C 51.2 H 5.87 N 7.5.

Literatur

- 1 R. Mannhold, Pharm. Heute 3, 159 (1983).
- 2 H. Hidaka, M. Asano, S. Iwaware, I. Matsumoto, T. Totsuka und N. Aoki, J. Pharmacol. Exp. Ther. 207, 8 (1978).
- 3 R. W. Beattie und F. C. Whitmore, J. Am. Chem. Soc. 55, 1546 (1933). [KPH 306]