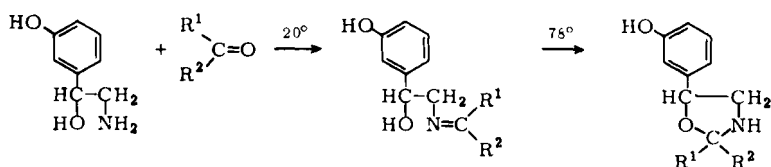


H. Schönenberger, A. Petter und V. Kühling

Azomethine und Oxazolidine des Norfenefrins

– Versuche zur Entwicklung von Verbindungen mit langanhaltender blutdrucksteigernder Wirkung*) –

In Fortführung unserer Untersuchungen über latente Sympathomimetica (chemische Retardformen)¹⁾ wurden als weitere Klassen Azomethine und Oxazolidine des Norfenefrins für eine Prüfung auf langanhaltende blutdrucksteigernde Wirkung synthetisiert. Die Untersuchungen wurden durch die Beobachtung von *Sergievsckaya*²⁾ angeregt, daß Oxazolidine aus sekundären Phenylalkanolaminen und Aceton sich durch pressorische Eigenschaften auszeichnen.



Die Herstellung der Azomethine (1–3) erfolgte durch Kondensation äquimolarer Mengen der entsprechenden Carbonylverbindung und Norfenefrin bei Raumtemperatur. Bei höheren Temperaturen (78°) entstehen anstelle der Azomethine Oxazolidine (4–7). Gleichartige Befunde werden von *D'Amico* et al.³⁾ beschrieben. Die Azomethine (1–3) unterscheiden sich von den Oxazolidinen (5–7) in den Schmelzpunkten und Rf-Werten, sowie durch das Auftreten einer Absorptionsbande im IR-Spektrum bei 1650 cm⁻¹, (C=N in Konjugation zu arom. Gruppierungen). Die Oxazolidine (4–7) zeigen in den Bereichen 1149–1185, 1116–1139 und 1086–1118 cm⁻¹ Absorptionsbanden, die für eine O-C-N-Bindung charakteristisch sind.**)

* Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die Förderung dieser Untersuchungen.

** Zur IR-spektroskopischen Zuordnung siehe auch ⁴⁾⁵⁾,

1 W. Gruss, Dissertation München 1972.

2 S.J. Sergievsckaya, L.E. Svetsitskaya und Yu.I. Syrveva, Zh. Obshch. Khim. 27, 681 (1957); C.A. 51 16432g (1957).

3 A.D. Amico, L. Bertolini und C. Monreale, Chimica e Industria 38, 93 (1956).

4 L.W. Daasch und E.U. Hanninen, J. Amer. chem. Soc. 72, 3673 (1950).

5 E. Bergmann, E. Zimkin und S. Pinchas, Recueil Trav. chim. Pays-Bas 71, 168 (1952).

Tab. 1: Angaben zur Synthese der Azomethine und Oxazolidine

Nr.	R ¹	R ²	Formel	Mol.-Gew.	Schmp.° Base	Schmp.° HCl-Salz	C		H		N	
							Ber.	Gef.	Ber.	Gef.	Ber.	Gef.
Azomethine												
1	C ₆ H ₅	H	C ₁₅ H ₁₅ NO ₂	241,3	147		74,70	74,58	6,33	6,17	5,83	5,65
2	3-CH ₃ -O-C ₆ H ₄	H	C ₁₆ H ₁₇ NO ₃	271,3	120	145	70,48	70,69	6,33	6,26	5,26	5,08
3	3,4-(CH ₃ O) ₂ -C ₆ H ₃	H	C ₁₇ H ₁₉ NO ₄	301,3	130	145	67,82	67,77	6,41	6,82	4,78	4,91
Oxazolidine												
4	CH ₃	CH ₃	C ₁₁ H ₁₅ NO ₂	193,3	235	234	68,35	68,72	7,82	7,68	7,22	7,16
5	C ₆ H ₅	H	C ₁₅ H ₁₅ NO ₂	241,3	220	237	74,70	74,29	6,33	6,38	5,83	5,59
6	3-CH ₃ -O-C ₆ H ₄	H	C ₁₆ H ₁₇ NO ₃	271,3	205	180	70,84	70,88	6,33	6,18	5,26	5,42
7	3,4-(CH ₃ O) ₂ -C ₆ H ₃	H	C ₁₇ H ₁₉ NO ₄	301,3	180—181	250	67,82	68,58	6,41	6,64	4,78	4,68

Zur Prüfung auf blutdrucksteigernde Wirkung wurden 1–7 an der Katze in den Dosierungen $0,5 \times 10^{-6}$ und 1×10^{-6} Mol/kg i.v. appliziert.***) Die Oxazolidine 4–7 zeigten keine Wirkung.****) Mit den Azomethinen 1–3 konnten dagegen Blutdrucksteigerungen erzielt werden. Der Verlauf der Blutdruckkurven war dem mit einer äquimolaren Menge Norfenefrin erzielten ähnlich. Eine Verlängerung der Wirkungsdauer wurde nicht beobachtet.

Beschreibung der Versuche

1. Synthese der Azomethine

0,01 Mol Norfenefrin wird in 10 ml Äthanol gelöst. Danach werden bei Raumtemp. 0,013 Mol frisch destillierte Carbonylverbindung, in wenig Äthanol gelöst, unter Rühren hinzugefügt. Nach etwa 30 Min. bildet sich ein kristalliner Niederschlag, der nach 24 h abgesaugt und mit wenig Äther nachgewaschen wird. Die Umkristallisation erfolgt aus Äthanol. Das isolierte Produkt wird dc auf Reinheit geprüft (FM: Methanol/25 % Ammoniak 95 : 5, DC-Fertigplatten Kieselgel F₂₅₄ Fa. Merck Darmstadt, UV₂₅₄). Die Ausbeuten liegen nach der Umkristallisation bei 80 % d. Th.

2. Synthese der Oxazolidine

0,01 Mol Norfenefrin wird in 10 ml Äthanol gelöst. Zu der heißen Lösung werden 0,013 Mol Carbonylverbindung zugesetzt. Anschließend erhitzt man 3 h unter Rückfluß, engt ein und bringt den Rückstand im Kühlschrank zur Kristallisation. Die Kristalle werden mit Äther nachgewaschen und aus Äthanol umkristallisiert. Die Prüfung auf Reinheit erfolgt wie unter 1. Die Ausbeuten liegen bei 70 % d. Th..

(Eingegangen am 5. Mai 1975).

*** zur Testmethodik siehe¹⁾.

**** Das gleiche Ergebnis wurde mit 4 an der Katze von Herrn Dr. Credner, Diwag Chemische Fabriken GmbH, erzielt.

Wir danken Herrn Credner vielmals für die Überlassung seiner Befunde.

Anschrift: Prof. Dr. H. Schönenberger, Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität, 8 München 2, Sophienstr. 10.

Prof. Dr. A. Petter, Institut für Pharmakologie, Toxikologie und Pharmazie der Universität, 8 München 22, Veterinärstr. 13.

[K-Ph 47]