

Daraus ist zu folgern, daß sich die Zusammensetzung des Reagens-Substrat-Komplexes und/oder die Bildungskonstanten der Komplexe unterscheiden. Nach<sup>6)</sup> liegt für den  $\text{Eu}(\text{tfc})_3/2$ -Komplex eine 1:2-Zusammensetzung bei hoher Bildungskonstante vor, dessen Bildung bei einem Molverhältnis von 0,5 quantitativ abgeschlossen ist. Für den  $\text{Eu}(\text{t-bhmc})_3/2$ -Komplex ergibt sich (Tab. 2) durch die niedrigere Bildungskonstante eine Sättigung erst bei einem Molverhältnis  $> 1,0$ ; zu vermuten ist hier eine Zusammensetzung von 1 : 1 für die überwiegende Komponente.

Eine auswertbare Enantiomeren-Verschiebungsdifferenz bei Verwendung von  $\text{Eu}(\text{t-bhmc})_3$  trat erst bei relativ hohen Molverhältnissen auf. Für das  $\alpha$ -Methylsignal von 2 gilt dies von einem Verhältnis  $\text{Eu}(\text{t-bhmc})_3/2 = 0,85$  an. Auf Grund der starken Linienverbreiterung wird aber eine Bestimmung der Enantiomerenreinheit unter diesen Bedingungen weit ungenauer, als es mit  $\text{Eu}(\text{tfc})_3$  der Fall ist.

---

Anschrift: Prof. Dr. R. Haller, 7800 Freiburg i. Br., Hermann-Herder-Str. 9

[ Ph 584 ]

Ernst Mutschler und Eberhardt Röttger

## Synthese und Prüfung auf Herzwirksamkeit von Acetophenon-guanylhydrazonen

Aus dem Fachbereich Biochemie und Pharmazie, Pharmakologie für Naturwissenschaftler, der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt/Main und dem Fachbereich Pharmazie der Johannes Gutenberg-Universität Mainz.  
(Eingegangen am 20. Mai 1975).

---

Es wird die Synthese und Prüfung auf Herzwirksamkeit von 4-(2'-Acyloxy-äthoxy)-acetophenon-guanylhydrazonen beschrieben. Die Substanzen wirken nicht herzoglykosidartig, sondern indirekt sympathomimetisch (tyraminartig).

### Synthesis and Evaluation of 4-(2'-Acyloxy-ethoxy)-acetophenone-guanylhydrazones with Cardiac Activity

The synthesis and evaluation of 4-(2'-acyloxy-ethoxy)-acetophenone-guanylhydrazones with cardiac activity is described. The compounds do not function in the same manner as cardiac glycosides, but as indirect sympathomimetics (similar to tyramine).

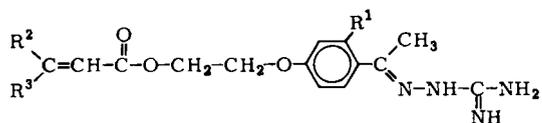
---

Die Beobachtung, daß Steroid-bis-guanylhydrazone eine herzoglykosidartige Wirkung besitzen<sup>1,2)</sup>, hat der Forschung auf dem Gebiet herzwirksamer Substanzen neue Im-

- 1 G. Kroneberg, K.H. Meyer, E. Schraufstätter, S. Schütz und K. Stoepel, *Naturwissenschaften* 51, 192 (1964).
- 2 A. Ehmer, K. Jahr, G. Kuschinsky, H. Lüllmann, H. Reuter und U. Wollert, *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Pathol. Pharmacol.* 248, 521 (1964).

pulse verliehen. Aufgrund der vergleichbaren Wirkungen von Progesteronbisguanylhydrazon und Digitoxigenin versuchten *Ehmer* und Mitarbeiter<sup>2)</sup> Gemeinsamkeiten in der chemischen Struktur der beiden Verbindungen zu finden, die als Erklärung für die ähnlichen biologischen Effekte dienen könnten. Die Autoren kamen zu dem Schluß, daß die gemeinsamen Wirkgruppen im Progesteronbisguanylhydrazon und Digitoxigenin zwei elektronenreiche Stellen im Molekül sind, die einen Abstand von ca. 12 Å aufweisen. Zur Bestätigung dieser Arbeitshypothese wurden in unserem Arbeitskreis Bisguanylhydrazone anderer Trägermoleküle synthetisiert und pharmakologisch geprüft. Es konnte gezeigt werden, daß die Herzwirkung nicht an die Steroidstruktur gebunden ist, sondern daß das Steroidgerüst durch das Diphenyl- oder Diphenyläthersystem, ja sogar durch aliphatische Kohlenstoffketten ersetzt werden kann<sup>3)</sup>.

Als sinnvolle Weiterführung dieser Arbeiten erschien uns die Synthese und pharmakologische Prüfung von Substanzen in denen ein Guanylhydrazonrest über ein geeignetes Zwischenglied mit einer  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Estergruppe verknüpft ist. Aufgrund der mit Bisguanylhydrazonen aromatisch-aliphatischer Diketoäther erhaltenen Ergebnisse<sup>4)</sup> stellten wir Ester von 4-(2'-Hydroxy-äthoxy)-acetophenonen mit  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Carbonsäuren her und überführten diese in die Monoguanylhydrazone. Durch Williamson-Synthese von 4-Hydroxyacetophenon bzw. 2-Methyl-4-hydroxyacetophenon mit 2-Bromäthanol wurden die entsprechenden Phenoläther in guter Ausbeute erhalten. Die Veresterung mit den  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Carbonsäuren erfolgte durch Umsetzung der Säurechloride mit den Alkoholen in absol. Dioxan und Zugabe der berechneten Menge Triäthylamin. Die erhaltenen Ketoester wurden nach *Thiele* und *Bihan*<sup>5)</sup> in die Guanylhydrazone übergeführt. Die Estergruppe bleibt erhalten, wenn man die Kondensation in wässrig-alkoholischer Lösung durch kurzzeitiges Erhitzen unter Rückfluß vornimmt.



### Prüfung auf Herzwirksamkeit

#### Methodik

Die Untersuchungen wurden an spontan schlagenden und elektrisch gereizten, isolierten Vorhöfen von Meerschweinchen (um 300 g) und Ratten (um 200 g) durchgeführt. Die Reizung erfolgte mit einer Frequenz von 150–160 Imp./min. und einer Impulsdauer von 0,8 msec. Die Kontraktions-

3 E. Mutschler und U. Wollert, *Pharmaz. Ztg.* 111, 352 (1966).

4 R. Halbach, G. Kuschinsky, E. Mutschler und U. Wollert, *Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Pathol. Pharmacol.* 252, 387 (1966).

5 J. Thiele und R. Bihan, *Liebigs Ann. Chem.* 302, 304 (1898).

amplitude wurde isometrisch mittels eines Dehnungsmeßstreifens auf einem Direktschreiber (Helcoscriptor "Hellige") registriert. Die verwendete Tyrodelösung war wie folgt zusammengesetzt: 8,0 NaCl, 0,2 KCl, 0,2 CaCl<sub>2</sub>, 0,1 MgCl<sub>2</sub>, 1,0 NaHCO<sub>3</sub>, 0,05 NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 1,0 Glucose, Aqua dest. ad 1000 ml.

Alle untersuchten Verbindungen riefen in einer Konzentration von  $5 \times 10^{-6}$  bis  $5 \times 10^{-5}$  molar einen positiv inotropen Effekt hervor. Höhere Konzentrationen bewirkten keine weitere Zunahme der Kontraktionsamplitude, sondern diese nahm im Gegenteil wieder ab. Die Substanzwirkung trat sofort nach Zugabe in das Organbad ein, der maximale Effekt war nach 5 bis 10 Min. erreicht. Nach wiederholter Gabe größerer Dosen wurde die Wirkung immer geringer und blieb dann ganz aus. Ringmethylierung führte zu einer stärkeren Wirksamkeit. Dagegen war die  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Estergruppe für die positiv inotrope Wirkung nicht von Bedeutung. Das unveresterte Derivat war gegenüber dem veresterten nur unwesentlich schwächer wirksam (vgl. Abb. 1).

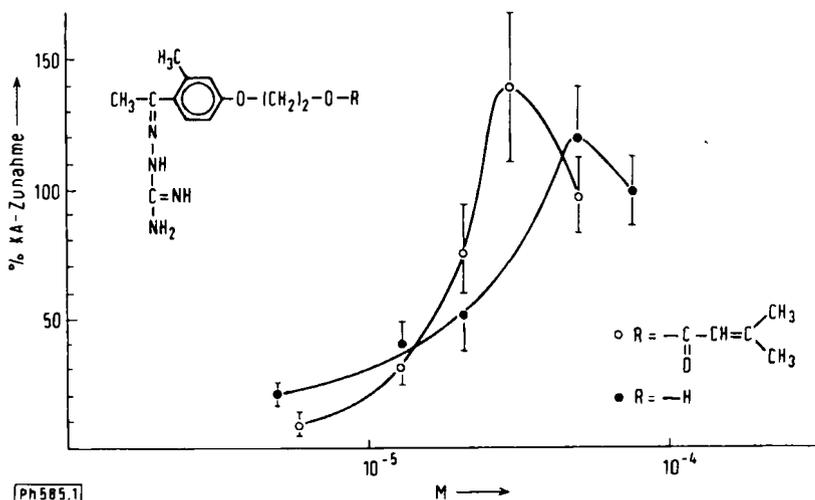


Abb. 1: Konzentrations-Wirkungs-Kurven von Monoguanylhydrazonen der 2-Methyl-4-(2'-Acyloxy-aethoxy)-acetophenon-Reihe am isolierten Meerschweinchenvorhof; die Werte stellen  $\bar{x} \pm s\bar{x}$  dar.

Einen Einfluß der Ringsubstitution auf die Art der Herzwirksamkeit, wie wir ihn bei analogen Verbindungen mit 2 Guanylhydrazongruppen feststellen konnten<sup>4)</sup>, wurde bei den Monoguanylhydrazonen mit einer  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Estergruppe nicht beobachtet.

Um zu entscheiden, ob es sich bei dem positiv inotropen Effekt um eine tyraminartige, indirekt sympathomimetische Wirkung handelte, wurden die Substanzen an

Vorhöfen von Meerschweinchen untersucht, die 20 Stunden vor Versuchsbeginn 3 mg/kg Reserpin s.c. injiziert bekommen hatten. Die Reserpinvorbehandlung führte zu einem fast vollständigem Wirkungsverlust. Dieser Befund schließt einen direkten muskulären Angriffspunkt aus. Für die tyraminartige Wirkung spricht ferner, daß die Substanzen an spontan schlagenden Vorhöfen positiv chronotrop wirken.

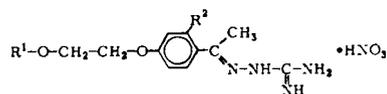
### Beschreibung der Versuche

#### 4-(2'-Hydroxy-äthoxy)-acetophenon (1)

Zu 3,4 g metallischem Natrium in 180 ml absol. Äthanol wird eine Lösung von 20 g (0,15 Mol) 4-Hydroxyacetophenon in Äthanol getropft, dann wird das Gemisch 10 Min. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Anschließend wird eine Lösung von 18,5 g (0,15 Mol) 2-Bromäthanol in absol. Äthanol zugegeben. Man läßt das Gemisch noch 2 Std. sieden und filtriert dann vom Natriumbromid ab. Nach Entfernen des Lösungsmittels extrahiert man den Rückstand wiederholt mit Äther, wäscht die organische Phase mehrmals mit Wasser, trocknet über Natriumsulfat und filtriert nach Entfärben mit Aktivkohle. Der nach Abdestillieren des Äthers erhaltene Rückstand wird aus Benzol/Petroläther umkristallisiert. Ausbeute: 23,6 g (89 % d. Th.); Schmp. 68–69°.

$C_{10}H_{12}O_3$  (180,2) Ber.: C 66,65 H 6,72 O 26,64; Gef.: C 66,72 H 6,72 O 26,71.

Tab. 1: 4-(2'-Acyloxy-aethoxy)acetophenon-guanylhydrazon-Nitrate



R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	MG	Schmp.°	Gef.: Ber.:		
				C	H	N
Crotonoyl-	H	367,4	151 (Z)	49,59	5,74	19,01
				49,43	5,76	19,06
Crotonoyl-	CH <sub>3</sub>	381,4	173	50,16	5,88	18,49
				50,39	6,08	18,37
β,β-Dimethylacryloyl-	CH <sub>3</sub>	395,4	176 (Z)	51,63	6,25	17,52
				51,64	6,37	17,71
Cinnamoyl-	H	429,5	197 (Z)	55,87	5,48	16,24
				55,97	5,40	16,31
Propionyl-	H	355,4	153	47,12	6,01	19,53
				47,32	5,96	19,71
H	H	299,3	195	43,91	5,52	23,21
				44,15	5,73	23,40
H	CH <sub>3</sub>	313,3	192	46,08	6,16	22,41
				46,00	6,11	22,36

**2-Methyl-4-(2'-hydroxyäthoxy)-acetophenon (2)**

Analog 1 Ausbeute: 82 % d. Th.; Schmp. 65–66°.

C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub> (194,2) Ber.: C 68,04 H 7,26 O 24,71; Gef.: C 68,51 H 7,01 O 24,47.

**Guanylhydrazone von 4-(2'-Acyloxyäthoxy)-acetophenonen**

0,025 Mol 1 bzw. 2 werden in 100 ml absol. Dioxan gelöst. In diese Lösung gibt man 0,025 Mol Triäthylamin und langsam das entsprechende Säurechlorid in einem ca. 20proz. Überschuß.

Nach halbstg. Erhitzen wird das Gemisch nach Abkühlung in Wasser gegossen und der jeweilige Ester mehrmals mit Äther extrahiert. Die Ätherphase wird abgetrennt, mit Wasser bis zur neutralen Reaktion gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfärben mit Aktivkohle wird filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt.

0,025 Mol des jeweiligen Esters werden nunmehr 15 Min. mit der 1 bis 5fachen molaren Menge Aminoguanidinnitrat in 50proz. Methanol unter Zusatz von 2 Tropfen konz. Salpetersäure unter Rückfluß erhitzt. Die erhaltenen Kristalle werden aus Methanol umkristallisiert (vgl. Tab. 1).

---

Anschrift: Prof. Dr. Dr. E. Mutschler, 6 Frankfurt/M., Robert-Mayer-Str. 7.

[ Ph 585 ]

Klaus Görlitzer

**Untersuchungen an 1,3-Dicarbonylverbindungen, 9. Mitt.\*)****Enolacetate von 2-Benzoyl-1-indanonen**

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Freien Universität Berlin  
(Eingegangen am 22. Mai 1975)

---

2-Benzoyl-1-indanone, die in 2'-Stellung substituiert sind, reagieren mit Acetanhydrid/konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> unter Bildung von (Z)-2-(1-Acetoxybenzyliden)-1-indanonen 2Z; sind dagegen nur Substituenten in 3'- oder 4'-Stellung vorhanden, so entstehen 2-Benzoyl-3-indenyl-acetate 1Z.

**Enol Acetates from 2-Benzoyl-1-indanones**

2-Benzoyl-1-indanones, substituted in 2'-position, react with acetic anhydride/conc. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> to form (Z)-2-(1-acetoxybenzylidene)-1-indanones 2Z, whereas substitution only in 3'- or 4'-position leads to 2-benzoyl-3-indenyl acetates 1Z.

---

\* 8. Mitt., K. Görlitzer, Arch. Pharmaz. 309, 356 (1976).