

34. Über Fluoranthen-Derivate

von K. Hoffmann und E. Tagmann.

(14. XII. 46.)

Obwohl das Fluoranthen seit längerer Zeit bekannt und schon mehrfach bearbeitet worden ist, sind unseres Wissens bisher keine wasserlösliche Salze bildenden basischen Abkömmlinge davon beschrieben worden. Da die pharmakologische Wirkung von Basen in verschiedener Hinsicht Interesse bietet, haben wir auch das Fluoranthen in unsere Untersuchungen einbezogen und uns die Aufgabe gestellt, Aminoalkylderivate von nachfolgend beschriebenem Verbindungstypus herzustellen.

Fluoranthen (I) lässt sich nach den Angaben von *v. Braun* und *Manz*¹⁾ durch Reduktion mit Natriumamalgam in das 1,2,3,4-Tetrahydro-fluoranthen (II) überführen, welche Verbindung in 1-Stellung eine Methingruppe enthält. Es interessierte nun die Frage, ob diese Methingruppe genügend aktiv ist, um alkyliert werden zu können.

Bei unseren Versuchen arbeiteten wir in Toluol oder Xylol als Lösungsmittel in Stickstoffatmosphäre und zwar so, dass wir 1,2,3,4-Tetrahydro-fluoranthen zusammen mit einem tertiären Aminoalkylchlorid in Gegenwart von Natriumamid oder zuerst mit Natriumamid allein und hierauf mit dem Aminoalkylchlorid erwärmten. Die Reaktion wurde zwischen 80 und 100° durchgeführt. Nähere Einzelheiten sind aus Tabelle II im experimentellen Teil ersichtlich. An Stelle von 1,2,3,4-Tetrahydro-fluoranthen wurde bei sonst gleichen Bedingungen auch 2,2,4-Trimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-fluoranthen(III) verwendet, welche Verbindung sich nach den Angaben von *H. France*, *S. H. Tucker* und *J. Forrest*²⁾ darstellen liess.

In dieser Weise wurden die Verbindungen IVa—h und Va—b erhalten, welche alle hochsiedende, dickflüssige Öle darstellen. Nur die Verbindungen IVa und IVe wurden krystallin erhalten. Bezüglich der weiteren Eigenschaften der einzelnen Derivate sei auf Tabelle I verwiesen.

Die Verbindungen (IV) und (V) weisen einige interessante pharmakologische Wirkungen³⁾ auf. Besonders genau wurde IVb untersucht. An dieser Stelle sei lediglich erwähnt, dass dieser Substanz eine eigenartige Wirkung auf das Atmungszentrum zukommt, indem, wie Versuche am Kaninchen gezeigt haben, eine starke Änderung der vagalen Atmungssteuerung in inspiratorischer Richtung verursacht

¹⁾ B. 63, 2608 (1930).

²⁾ Soc. 1945, 7.

³⁾ Geprüft in unserer biologischen Abteilung unter Leitung von Hrn. Prof. Dr. *Rolf Meier*.

Tabelle I¹).

Verbindung	R	Base		Derivate
		Sdp.	mm	
IVa	$\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---N(CH}_3)_2$	150—154°	0,09	78—80° Hydrochlorid Brommethylat 263° 215—216°
b	$\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---N(C}_2\text{H}_5)_2$	170—172°	0,1	— Hydrochlorid saures Sulfat 168—170° 158—160° 160—163° 201—204°
c	$\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---N(C}_4\text{H}_9)_2$	165°	0,005	— Hydrochlorid 179—180°
d	$\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---N(CH}_2\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---O---CH}_2\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---O---})_2$	175—185°	0,07	— Hydrochlorid 278°
e	$\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---N(CH}_2\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---O---CH}_2\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---O---})_2$	178°	0,05	85—88° Hydrochlorid Pikrat 228—232° 202—203°
f	$\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---N(C}_2\text{H}_5)_2$	165—166°	0,04	— Hydrochlorid Pikrat 194—195° 154—156°
g	$\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---N(CH}_2\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---O---CH}_2\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---O---})_2$	180—185°	0,05	— Hydrochlorid Brommethylat 215° 90°
h	$\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---N(CH}_2\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---O---CH}_2\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---O---})_2$	185—190°	0,02	— Hydrochlorid 223—226°
Va	$\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---N(CH}_3)_2$	141—143°	0,02	— Hydrochlorid 220—222°
b	$\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---N(C}_2\text{H}_5)_2$	140—145°	0,02	— Hydrochlorid 205—207°

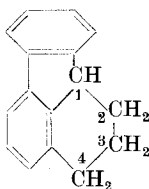
¹¹⁾ Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert.

2) Das Phosphat kristallisiert mit 1 Molekel Krystallwasser.

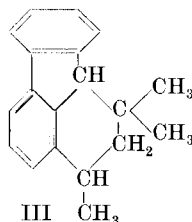
wird. *K. Bucher* und *J. Schneider*¹⁾ haben andernorts ausführlicher über die pharmakologischen Eigenschaften dieser Verbindung berichtet.



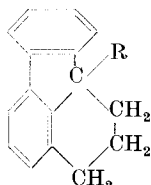
I



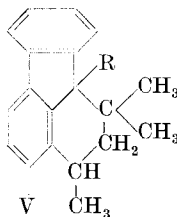
II



III



IV



V

Experimenteller Teil.

Da mit Ausnahme der Verbindung IVb sämtliche Verbindungen, die in der Tabelle I aufgeführt sind, nach der gleichen Methode hergestellt wurden, beschränken wir uns darauf, die Herstellung des

1-Diäthylaminoäthyl-1,2,3,4-tetrahydro-fluoranthens (Verbindung IVb)

ausführlicher zu beschreiben:

50,0 g 1,2,3,4-Tetrahydro-fluoranthens und 35,0 g β -Chloräthyl-N-diäthylamin wurden in 200 cm³ absolutem Toluol unter ständigem Durchleiten von trockenem Stickstoff auf 90–100° erwärmt und bei dieser Temperatur 12,0 g pulverisiertes Natriumamid innerhalb 30 Minuten in Portionen zugegeben. Es erfolgte Ammoniakentwicklung. Zum Schluss erwärmte man das Reaktionsgemisch während 2 Stunden am Rückfluss. Nach dem Abkühlen versetzte man mit Wasser und extrahierte die Toluollösung mit verdünnter Phosphorsäurelösung. Der wässrige Anteil wurde alkalisch gestellt, die dabei sich ausscheidende Base in Äther aufgenommen, die ätherische Lösung über Pottasche getrocknet, der Äther abgedampft und der Rückstand unter vermindertem Druck destilliert.

Die Herstellungsbedingungen der übrigen in Tabelle I aufgeführten Verbindungen sind aus der Tabelle II ersichtlich. Zum Unterschied der Herstellung von Verbindung IVb wurde die Natriumverbindung des 1,2,3,4-Tetrahydro-fluoranthens, bzw. des 2,3,4-Trimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-fluoranthens gebildet, bevor das Aminoalkylchlorid zugegeben wurde. Das Arbeitsschema war folgendes:

0,10 Mol 1,2,3,4-Tetrahydro-fluoranthens, bzw. 2,2,4-Trimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-fluoranthens wurden in 150 cm³ Xylol gelöst und bei der Reaktionstemperatur a° 0,11 Mol Natriumamid zugefügt. Die Ammoniakentwicklung war nach b Stunden beendet. Die hierauf erfolgte Zugabe von 0,11 Mol des entsprechenden Aminoalkylchlorids²⁾ geschah bei der Temperatur c° und zum Schluss hielt man das Reaktionsgemisch während d Stunden auf der Temperatur e°. Die Aufarbeitung der Basen erfolgte in derselben Weise, wie sie im Beispiel der Verbindung IVb dargelegt wurde.

¹⁾ Helv. physiol. pharmacol. acta **4**, 459 (1946).

²⁾ Bei der Herstellung der Verbindung IVa wurden 0,22 Mol β -Chloräthyl-dimethylamin angewandt.

Tabelle III.

Ver- bindung	Analysiert wurde	Bruttoformel	Berechnet			Gefunden				
			C	H	N	Cl	C	H	N	Cl
			%	%	%	%	%	%	%	
IVa	Hydrochlorid	C ₂₀ H ₂₄ NCl	76,53	7,71			76,43	7,57		
	Base	C ₂₂ H ₂₇ N	86,50	8,91			86,32	9,00		
	Pikrat	C ₂₈ H ₃₀ O ₇ N ₄	62,91	5,66	10,48		62,76	5,62	10,44	
	Hydrochlorid ¹⁾	C ₂₆ H ₃₀ NCl	78,45	9,12		8,91	78,14	9,33		8,97
	Hydrochlorid	C ₂₃ H ₂₈ NCl	78,05	7,97			77,75	8,09		
e	Hydrochlorid	C ₂₂ H ₂₆ ONCl			3,94	9,96			4,30	10,03
	Pikrat	C ₂₈ H ₂₈ O ₆ N ₄	61,31	5,15	10,21		61,32	5,02	10,13	
f	Base	C ₂₃ H ₂₉ N	86,47	9,15	4,38		86,64	9,07	4,53	
	Hydrochlorid	C ₂₃ H ₃₀ NCl	77,61	8,50	3,94	9,96	77,82	8,56	4,02	10,09
g	Pikrat ¹⁾	C ₂₉ H ₃₂ O ₇ N ₄	63,49	5,88	10,21		63,30	5,74	10,36	
	Base	C ₂₁ H ₂₉ N	86,96	8,82			86,84	8,63		
h	Hydrochlorid	C ₂₃ H ₂₈ ONCl	74,67	7,63	3,79	9,59	74,54	7,38	3,98	9,76
Va	Hydrochlorid	C ₂₃ H ₃₀ NCl	77,61	8,50	3,94	9,96	77,13	8,46	3,79	10,00
b	Hydrochlorid	C ₂₅ H ₃₄ NCl	78,19	8,93	3,65	9,23	77,85	8,67	3,56	9,23

¹⁾ Das Hydrochlorid der Verbindung IVc und das Pikrat der Verbindung IVf wurden während 10 Stunden bei 100° im Hochvakuum über Phosphorpentoxid getrocknet.

Tabelle II.

Ver- bindung	Reaktion mit NaNH_2		Aminoalkylchlorid	Reaktion mit dem Amino- alkylchlorid		
	Temp. a°	Anzahl b Std.		Während Zugabe	Nach Zugabe	
				Temp. c°	Dauer d. Std.	Temp. e°
IVa	100°	3	β -Chloräthyl-N-dimethylamin	95–100°	2	Rückfl.
c	100–105°	3	β -Chloräthyl-N-dibutylamin	105°	3	„
d	100°	3	β -Chloräthyl-piperidin	95–100°	2	„
e	105°	3	β -Chloräthyl-morpholin	105°	3	„
f	100–105°	3	γ -Chlorpropyl-N-diäthylamin	100°	3	„
g	100°	3	γ -Chlorpropyl-piperidin	95–100°	3	„
h	105°	3	γ -Chlorpropyl-morpholin	130°	6	„
Va	110–120°	3	β -Chloräthyl-N-dimethylamin	80°	3	70–80°
b	110–120°	3	β -Chloräthyl-N-diäthylamin	90°	4	90–100°

Die Analysenergebnisse¹⁾ der erhaltenen Basen, Hydrochloride oder Pikrate sind in der Tabelle III zusammengestellt. Die Analysenpräparate wurden während 10 Stunden bei 65° im Hochvakuum über Phosphorpentoxyd getrocknet.

Forschungslaboratorien der *Ciba Aktiengesellschaft*, Basel.
Pharmazeutische Abteilung.

35. Über die Darstellung von basischen Estern III

von K. Hoffmann und H. Schellenberg.

(14. XII. 46.)

In früheren Arbeiten²⁾ wurde über die Darstellung und pharmakologische Wirksamkeit von basischen Estern substituierter Essigsäuren berichtet. Wir haben nun zu Vergleichszwecken noch eine Reihe von ähnlich gebauten basischen Estern und deren quaternären Ammoniumverbindungen hergestellt, die sich von α -oxy-substituierten Essigsäuren ableiten. Es handelt sich um die Verbindungen (IIa–i), die uns im Hinblick auf den Vergleich der pharmakologischen Wirkung mit Atropin interessierten.

Die Darstellung erfolgte zunächst ausgehend von Benzoylameisensäure-äthylester durch Umsetzung nach *Grignard* mit dem entsprechenden Alkyl-, Allyl- bzw. Cyclohexylhalogenid. Die erhaltenen

¹⁾ Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung unter der Leitung von Hrn. Dr. *Gysel* ausgeführt.

²⁾ R. Meier und K. Hoffmann, *Helv. med. acta*, Suppl. VI, Pars physiol. et pharmacol. (Beil. zu Bd. 7), 106–125; K. Miescher und K. Hoffmann, *Helv.* **24**, 458–465 (1941); K. Hoffmann, *Helv.* **24**, Fasc. extraord. 36E–40E (1941).