

### 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 beschriebenen Verbindungstypus herzustellen.

Fluoranthen (I) lässt sich nach den Angaben von *v. Braun* und *Manz*<sup>1)</sup> 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 erwärmen. 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*<sup>2)</sup> 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. Bezuglich der weiteren Eigenschaften der einzelnen Derivate sei auf Tabelle I verwiesen.

Die Verbindungen (IV) und (V) weisen einige interessante pharmakologische Wirkungen<sup>3)</sup> 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

<sup>1)</sup> B. 63, 2608 (1930).

<sup>2)</sup> Soc. 1945, 7.

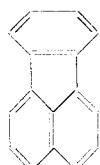
<sup>3)</sup> Geprüft in unserer biologischen Abteilung unter Leitung von Hrn. Prof. Dr. Rolf Meier.

Tabelle I<sup>1)</sup>.

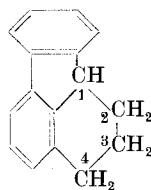
Verbindung	R	Base		Derivate		Smp.
		Sdp.	nm	Smp.		
V <sub>a</sub>	—CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	150—154°	0,09	78—80°	Hydrochlorid Brommethyлат	263° 215—216°
b	—CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	170—172°	0,1	—	Hydrochlorid saures Sulfat	240—241° 168—170°
c	—CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —N(C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> ) <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —N<sub>CH</sub> <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> >—CH <sub>2</sub>	165°	0,005	—	Nitrat Phosphat <sup>2)</sup> Pikrat	158—160° 160—163° 201—204°
d	—CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —N<sub>CH</sub> <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> >—O	175—185°	0,07	—	Hydrochlorid	179—180°
e	—CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —N<sub>CH</sub> <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> >—O	178°	0,05	85—88°	Hydrochlorid Pikrat	278°
f	—CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	165—166°	0,04	—	Hydrochlorid Pikrat	228—232° 202—203°
g	—CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —N<sub>CH</sub> <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> >—CH <sub>2</sub>	180—185°	0,05	—	Hydrochlorid Brommethyлат	194—195° 154—156° 215° 90°
h	—CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —N<sub>CH</sub> <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> >—O	185—190°	0,02	—	Hydrochlorid	223—226°
V <sub>a</sub>	—CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	141—143°	0,02	—	Hydrochlorid	220—222°
b	—CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	140—145°	0,02	—	Hydrochlorid	205—207°

1) Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert.  
2) Das Phosphat kristallisiert mit 1 Molekel Kry stallwasser.

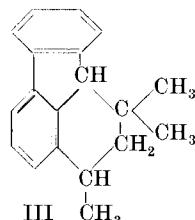
wird. *K. Bucher* und *J. Schneider*<sup>1)</sup> haben andernorts ausführlicher über die pharmakologischen Eigenschaften dieser Verbindung berichtet.



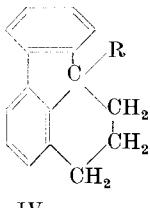
I



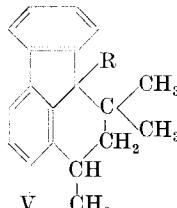
II



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-fluoranthen und 35,0 g  $\beta$ -Chloräthyl-N-diäthylamin wurden in 200 cm<sup>3</sup> 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 verminderter 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-Tri-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-fluoranthens gebildet, bevor das Aminoalkylchlorid zugegeben wurde. Das Arbeitsschema war folgendes:

0,10 Mol 1,2,3,4-Tetrahydro-fluoranthen, bzw. 2,2,4-Trimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-fluoranthen wurden in 150 cm<sup>3</sup> Xylool 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 Aminoalkylchlorids<sup>2)</sup> 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.

<sup>1)</sup> Helv. physiol. pharmacol. acta 4, 459 (1946).

<sup>2)</sup> Bei der Herstellung der Verbindung IVa wurden 0,22 Mol  $\beta$ -Chloräthyl-dimethylamin angewandt.

Tabelle III.

Verbindung	Analytiert wurde	Bruttoformel	Berechnet				Gefunden			
			C	H	N	Cl	C	H	N	Cl
IVa b	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	$C_{28}H_{30}O_7N_4$	62,91	5,66	10,48	—	62,76	5,62	10,44	—
	Hydrochlorid <sup>1)</sup>	$C_{26}H_{30}NCl$	78,45	9,12	—	8,91	78,14	9,33	—	8,97
c d e	Hydrochlorid	$C_{23}H_{28}NCl$	78,05	7,97	—	—	77,75	8,09	—	—
	Hydrochlorid	$C_{22}H_{26}ONCl$	—	—	3,94	9,96	—	—	4,30	10,03
	Pikrat	$C_{28}H_{38}O_8N_4$	61,31	5,15	10,21	—	61,32	5,02	10,13	—
	Base	$C_{23}H_{29}N$	86,47	9,15	4,38	—	86,64	9,07	4,53	—
f g	Hydrochlorid	$C_{23}H_{30}NCl$	77,61	8,50	3,94	9,96	77,82	8,56	4,02	10,09
	Pikrat <sup>1)</sup>	$C_{26}H_{32}O_7N_4$	63,49	5,88	10,21	—	63,30	5,74	10,36	—
	Base	$C_{24}H_{29}N$	86,96	8,82	—	—	86,84	8,63	—	—
	Hydrochlorid	$C_{23}H_{28}ONCl$	74,67	7,63	3,79	9,59	74,54	7,38	3,98	9,76
Va b	Hydrochlorid	$C_{23}H_{30}NCl$	77,61	8,50	3,94	9,96	77,13	8,46	3,79	10,00
	Hydrochlorid	$C_{25}H_{34}NCl$	78,19	8,93	3,65	9,23	77,85	8,67	3,56	9,23

<sup>1)</sup> Das Hydrochlorid der Verbindung IVc und das Pikrat der Verbindung IVf wurden während 10 Stunden bei 100° im Hochvakuum über Phosphorpentoxyd getrocknet.

Tabelle II.

Ver- bindung	Reaktion mit $\text{NaNH}_2$		Aminoalkylchlorid	Reaktion mit dem Amino- alkylchlorid			
	Temp. $^{\circ}\text{C}$	Anzahl Std.		Während Zugabe	Nach Zugabe	Dauer d. Std.	
					Temp. $^{\circ}\text{C}$		
IVa	100°	3	$\beta$ -Chloräthyl-N-dimethylamin	95–100°	2	Rückfl.	
c	100–105°	3	$\beta$ -Chloräthyl-N-dibutylamin	105°	3	„	
d	100°	3	$\beta$ -Chloräthyl-piperidin	95–100°	2	„	
e	105°	3	$\beta$ -Chloräthyl-morpholin	105°	3	„	
f	100–105°	3	$\gamma$ -Chlorpropyl-N-diäthylamin	100°	3	„	
g	100°	3	$\gamma$ -Chlorpropyl-piperidin	95–100°	3	„	
h	105°	3	$\gamma$ -Chlorpropyl-morpholin	130°	6	„	
Va	110–120°	3	$\beta$ -Chloräthyl-N-dimethylamin	80°	3	70–80°	
b	110–120°	3	$\beta$ -Chloräthyl-N-diäthylamin	90°	4	90–100°	

Die Analysenergebnisse<sup>1)</sup> der erhaltenen Basen, Hydrochloride oder Pikrate sind in der Tabelle III zusammengestellt. Die Analysenpräparate wurden während 10 Stunden bei 65° im Hochvakuum über Phosphorpentoxid 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 Arbeiten<sup>2)</sup> 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  $\alpha$ -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

<sup>1)</sup> Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung unter der Leitung von Hrn. Dr. Gysel ausgeführt.

<sup>2)</sup> R. Meier und K. Hoffmann, *Helv. med. acta*, Suppl. VI, Pars physiol. et pharmaco. (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).