

COLIN BEARD und ALFRED BURGER

cis- und *trans*-3-Dimethylamino-cyclobutanol-(1)

Aus dem Chemischen Institut der Universität von Virginia, Charlottesville, Virginia, USA

(Eingegangen am 16. Februar 1962)

cis- und *trans*-3-Dimethylamino-cyclobutanol-(1) wurden hergestellt und ihre Diphenylelessigsäureester auf spasmolytische Aktivität geprüft.

Obgleich eine große Zahl von Estern und Äthern des 2-Dimethylamino-äthanolis und des Cholins auf cholinergische und anticholinergische Wirkung geprüft worden ist¹⁾, weiß man nur wenig über den Einfluß der Entfernung zwischen dem kationischen Stickstoff und dem stärker elektronegativen Sauerstoff auf die pharmakologische Aktivität, da die Konformation der aliphatischen Kohlenstoffkette nicht fixiert ist²⁾. Es erschien von Interesse, eine derartige Kette in einen kleinen, annähernd planaren Ring einzubauen. Die isomeren *cis*- und *trans*-3-Dimethylamino-cyclobutanol-(1) waren nach unseren Erfahrungen für diesen Zweck besonders geeignet. Ihre starre Konformation und ihr geringerer „Ballast“ versprachen, die Beobachtungen von BALDRIDGE und Mitarbb.³⁾ an den stereoisomeren 2-Trimethylammonio-cyclohexylacetaten sinnvoll zu ergänzen. Diese Ester hatten zwar differenzierte Inhibitionseffekte auf Acetylcholinesterase, aber Rückschlüsse auf den Grund solcher Unterschiede waren durch die Größe und Gestalt des Cyclohexanringes auf der „Rückseite“ des Moleküls erschwert. Wir berichten nun über Synthese und Konfigurationsbeweis der kleineren 3-Dimethylamino-cyclobutanol-(1) (Ia und Ib) und die Aktivität ihrer Diphenylelessigsäureester.

Ein nützliches Zwischenprodukt für die Synthese dieser Verbindungen ist das von NENITZESCU und Mitarbb.^{4,5)} beschriebene 3-Benzoyloxy-cyclobutylamin (II). Seine Synthese verläuft über eine Kondensation von 1-Chlor-3-brom-2-benzoyloxy-propan mit Diäthylmalonat, Decarboxylierung der resultierenden 3-Benzoyloxy-cyclobutan-dicarbonensäure-(1.1) (III) zu 3-Benzoyloxy-cyclobutan-carbonsäure-(1) (IV), und Curtius-Abbau zu II. Der Cyclobutan-Ringschluß wurde unter Druck ausgeführt⁴⁾; uns ist es nun gelungen, diese Vorschrift zu vereinfachen (s. Versuchsteil) und dadurch das Reaktionsprodukt III viel leichter zugänglich zu machen. AVRAM⁴⁾ ermittelte den Schmelzpunkt des *N*-[3-Benzoyloxy-cyclobutyl]-äthylurethans zu 58°; doch tauchten Zweifel an der sterischen Einheitlichkeit der beschriebenen 1.3-disubstituierten Cyclobutanderivate auf, als zwei verschiedene *N*-Acetyl-Derivate des angeblich

1) Zur Übersicht solcher Verbindungen siehe Medicinal Chemistry, A. BURGER, Editor, Interscience Publishers, Inc., New York 1960, Kapitel 19–24.

2) Zur Möglichkeit von *cis*- und *trans*-Konformationen dieser Ketten s. H. SÖRUM, Acta chem. scand. 13, 345 [1959].

3) H. D. BALDRIDGE JR., N. J. MCCARVILLE und S. L. FRIESS, J. Amer. chem. Soc. 77, 739 [1961].

4) M. AVRAM, C. D. NENITZESCU und M. MAXIM, Chem. Ber. 90, 1424 [1957].

5) M. MAXIM, M. AVRAM und C. D. NENITZESCU, Acad. R. P. R., Studii Cercetări Chim. 8, 187 [1960]; C. A. 55, 9327 [1961].

einheitlichen 3-Benzoyloxy-cyclobutylamins isoliert wurden. Wir haben jetzt das Rohgemisch der bei der Decarboxylierung von III anfallenden Säuren chromatographisch getrennt und so die feste *cis*-Säure (IVa, Schmp. 49–50°) und die ölige *trans*-3-Benzoyloxy-cyclobutan-carbonsäure-(1) (IVb) erhalten, und die beiden Säuren getrennt zu den entsprechenden Aminen abgebaut. Die Trennung von IVa und IVb war dadurch erschwert, daß ihre IR-Spektren einander so ähnelten, daß sie nicht zur Eluatkontrolle an der chromatographischen Säule dienen konnten, wie dies im Falle der stereoisomeren 2-Phenyl-cyclobutan-carbonsäuren-(1) möglich gewesen war⁶⁾.

Tab. 1. Kernresonanzspektren der 3-Benzoyloxy- und 3-Phenyl-cyclobutan-carbonsäuren-(1) sowie der 2-Phenyl-cyclopropan-carbonsäuren-(1) in Tetrachlorkohlenstoff (gemessen mit dem Varian Modell A-60 Spectrometer). Standard: Tetramethylsilan, 10.00 ppm, nach TIERS *)

<i>cis</i> -3-Benzoyloxy-cyclobutan-carbonsäure-(1) (IVa) Tiers-v-Werte, ppm	<i>trans</i> -3-Benzoyloxy-cyclobutan-carbonsäure-(1) (IVb) Tiers-v-Werte, ppm	Deutung
-2.13	-1.33	Säure-Proton
2.75	2.78	Benzol-Wasserstoffe
5.62	5.62	Benzyl-Wasserstoffe
5.75	6.17	Multiplett von 5 Komponenten, verursacht durch ein Proton nächst dem Sauerstoff am Cyclobutanring (der A-Teil des AX ₄ -Spektrums mit J _{AX} = 6 Hz). <i>Scharfe</i> Bande für das <i>cis</i> , <i>diffuse</i> Bande für das <i>trans</i> -Isomere
7.00	6.78	
7.58		Symmetrisches Dublett verursacht durch 4CH ₂ -Protonen am Cyclobutanring (der X-Anteil des AX ₄ -Spektrums mit J _{AX} = 6 Hz)
	7.67	Asymmetrisches Dublett (B-Teil des AB ₄ -Spektrums überlagert über den X ₄ -Teil des AX ₄ -Spektrums)
<i>cis</i> -3-Phenyl-cyclobutan-carbonsäure-(1) ⁷⁾	<i>trans</i> -3-Phenyl-cyclobutan-carbonsäure-(1) ⁷⁾	
-2.53	-1.50	Säure-Proton
2.83	2.83	Benzolring-Wasserstoffe
6.25		Multiplett von 5 Komponenten
6.92	7.00	
7.42	7.42	Methylen-Wasserstoffe
<i>cis</i> -2-Phenyl-cyclopropan-carbonsäure-(1)	<i>trans</i> -2-Phenyl-cyclopropan-carbonsäure-(1)	
-1.75	-1.50	Säure-Proton
2.83	2.83	Benzolring-Wasserstoffe
ca. 7.5]	ca. 8.3]	Cyclopropanring-Protonen; sehr kompliziertes Multiplett-System
ca. 8.3]	ca. 9.0]	

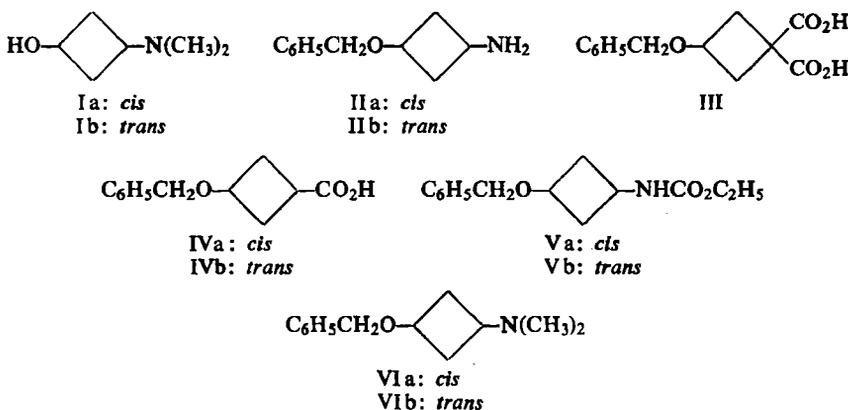
*) J. physic. Chem. 62, 1151 [1958].

6) C. BEARD und A. BURGER, J. org. Chemistry 26, 2335 [1961].

7) C. BEARD und A. BURGER, J. org. Chemistry 27, 1647 [1962].

Unsere Konfigurationszuordnung der zwei 3-Benzoyloxy-cyclobutan-carbonsäuren-(1) stützt sich auf ihre Kernresonanzspektren und den Vergleich dieser Werte mit denjenigen der *cis*- und *trans*-3-Phenyl-cyclobutan-carbonsäuren-(1)⁷⁾. Im Falle des letzteren Isomerenpaares konnten die Aussagen der Protonresonanzspektren durch einwandfreie chemische Umsetzungen bestätigt werden. Dies gab den Kernresonanzwerten erhöhte Bedeutung (Tab. 1). Im *trans*-Isomeren IVb mag das Einzelsignal unter den Methylenen als das beobachtete Multipllett bei 6.17 ppm zwar nicht stark genug für zwei Protonen sein; eine weitere Komplikation besteht in der relativ freien Beweglichkeit des aromatischen Ringes der Benzylgruppe und in der größeren Tendenz zur Wasserstoffbindung durch den Äthersauerstoff. Diese Faktoren sind bei den 3-Phenylderivaten viel weniger zu beachten.

Als weitere Stütze unserer Konfigurationszuordnung wurden noch die NMR-Spektren der *cis*- und *trans*-2-Phenyl-cyclopropan-carbonsäuren-(1) aufgenommen (siehe Tab. 1). In allen drei Isomerenpaaren erscheint das Säure-Proton der *trans*-Verbindung bei niedrigerer Frequenz als jenes des *cis*-Isomeren.



Mittels des von J. WEINSTOCK⁸⁾ über die gemischten Anhydride mit Äthylkohlen-säure modifizierten Curtiuschen Abbaus wurde die Säure IVa in ein Äthylurethan (Va) vom Schmp. 82.5–83.5° verwandelt. Die ölige Säure IVb ergab ein Urethan (Vb) vom Schmp. 81.5–82°. Ein Gemisch der zwei Urethane schmolz bei 58–63°, ähnlich dem von AVRAM⁴⁾ beobachteten Schmp. 58°.

Die alkalische Hydrolyse dieser Urethane zu den primären Aminen verlief nicht so gut wie berichtet^{4,5)}, verbesserte sich aber, wenn die basische Reaktionsmischung zuerst angesäuert wurde, um Kaliumcarbamidat-Salze zu zersetzen. Das Urethan von IVa ergab ein öliges Amin (IIa), dessen Acetylderivat bei 89.5° schmolz. Das isomere Acetamid-Derivat aus IVb schmolz bei 116–116.5°. Anscheinend waren daher die beiden in der Literatur^{4,5)} beschriebenen Monoacetylderivate teilweise getrennte Stereoisomere.

IIa und IIb wurden zu den entsprechenden *N*-[3-Benzoyloxy-cyclobutyl]-dimethylaminen (VI) methyliert. Die Hydrochloride dieser Amine wurden hydrogenolysiert,

⁸⁾ J. org. Chemistry 26, 3511 [1961].

was ein öliges *cis*- (Ia) und ein festes *trans*-3-Dimethylamino-cyclobutanol-(1) (Ib) ergab. Diese Aminoalkohole wurden als 3,5-Dinitrobenzoesäure- und Diphenyl-essigsäureester charakterisiert.

Es war nicht möglich, einen direkten *chemischen* Beweis für die Konfigurationsordnung von Ia und Ib zu erbringen. Wir konnten zwar IIb-Hydrochlorid hydrolysierten, was früher an dem Gemisch der 3-Benzoyloxy-cyclobutylamine mißlungen war⁴⁾, aber das so erhaltene 3-Amino-cyclobutanol-(1) reagierte nicht mit *p*-Nitro-benzaldehyd in Chlorbenzol⁹⁾, um eine Schiffsche Base zu liefern (falls *trans*) oder ein Tetrahydrooxazinderivat (falls *cis*). Auch die IR-Spektren waren schwer zu unterscheiden; bei einer 3- und 15 millimolaren Konzentration in Tetrachlorkohlensstoff zeigten beide Isomeren eine Absorption für nicht Wasserstoff-gebundenes Hydroxyl, eben etwas höher als 3600/cm. Man hätte vom *cis*-Isomeren eine intramolekulare Wasserstoffbrücke mit Verschiebung zu einer niedrigeren OH-Frequenz erwarten können¹⁰⁾. Die Konfigurationsermittlung der Amine gründet sich somit nur auf die NMR-Analyse der entsprechenden 3-Benzoyloxy-cyclobutan-carbonsäuren-(1) (IVa bzw. IVb).

Die Hydrochloride der Diphenylessigsäureester der zwei stereoisomeren 3-Dimethylamino-cyclobutanol-(1) (Ia bzw. Ib) wurden am isolierten Kaninchendarm auf antispasmodische Wirkung gegen Furthremonium-verursachten Krampf geprüft. Die minimaleffektiven Dosen in einem 150-ml-Bad waren: *cis*-Ester, 0.01 mg; *trans*-Ester, 0.008 mg; Atropinsulfat, 0.0007 mg. Somit konnte kein bedeutsamer Unterschied in der Aktivität der beiden Stereoisomeren beobachtet werden. Sie besaßen bloß ca. $\frac{1}{10}$ der Wirksamkeit des Atropins.

Wir danken den SMITH KLINE AND FRENCH LABORATORIES, Philadelphia, Pa., für die Unterstützung dieser Arbeit. Ferner gilt unser Dank Herrn Dr. GERALD DUDEK von der Harvard Universität für die NMR-Messungen und ihm sowie Dr. W. E. THOMPSON von den Smith Kline and French Laboratories für die Deutung der Spektren. Die Mikroanalysen wurden von Herrn Dr. ALFRED BERNHARDT, Mülheim, ausgeführt.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

3-Benzoyloxy-cyclobutan-dicarbon säure-(1.1) (III): In Vereinfachung des früher⁴⁾ beschriebenen Druckverfahrens setzten wir unter Rühren und Stickstoffschutz der Suspension von 94.5 g (2.07 Mol) Natriumhydrid (52.6% in Paraffinöl) in 1800 ccm trockenem Dioxan 364 g (2.27 Mol) 1-Chlor-3-brom-2-benzoyloxy-propan zu. Nach 24stdg. Kochen ließen wir dem Gemisch eine Suspension von 94.5 g Natriumhydrid in 200 ccm Dioxan während 2 Stdn. zutropfen. Nach weiterem Kochen (120 Stdn.) wurde fast alles Lösungsmittel unter vermindertem Druck vertrieben und der Rückstand mit Wasser behandelt. Ätherextraktion und Fraktionierung lieferte ein Öl, Sdp._{0.45} 157°—Sdp._{0.5} 165°. Verseifung des Rohdestillates (385 g) mit einer siedenden Lösung von 320 g Kaliumhydroxyd in 790 ccm Äthanol und 185 ccm Wasser (2 Stdn.), Verjagen des Lösungsmittels i. Vak., Waschen des verbleibenden Kaliumsalzes mit Äther und Ansäuern unterhalb von 10° lieferte die Dicarbon säure. Nach Umkristallisieren aus Wasser Ausb. 259 g (50%), Schmp. 166.5—167.5° (Lit.⁴⁾: Schmp. 158°).

$C_{13}H_{14}O_5$ (226.1) Ber. C 62.39 H 5.63 Gef. C 62.10 H 5.56

⁹⁾ E. HARDEGGER und H. OTT, Helv. chim. Acta 36, 1186 [1953].

¹⁰⁾ M. ST. C. FLETT, Spectrochim. Acta [London] 10, 21 [1957].

3-Benzoyloxy-cyclobutan-carbonsäuren-(1) (IVa [cis] und IVb [trans]): 120 g III wurden bei 10 Torr gerade unterhalb des Sdp. des Reaktionsgemisches decarboxyliert und dann destilliert. Die so erhaltenen Monocarbonsäuren hatten Sdp.₆ 194–199°; Ausb. 90 g. Ein Teil dieses Gemisches (25 g) wurde an einer mit 500 g Florisil (100–200-maschig) gefüllten Säule (49 mm Durchmesser) mit Äther/Hexan (1:1) chromatographiert, wobei 500-ccm-Fractionen geschnitten wurden. Die ersten Fractionen enthielten nur sehr wenig Öl (0.3 g), dann kam eine feste Verbindung, und als die kristallinen Eluatrückstände sehr klein wurden, folgten mit Äther als Eluens 11.7 g einer klebrigen Substanz. Ihr schloß sich ein Öl an, dessen Endanteil mit Aceton + 2% Essigsäure oder Äthanol eluiert wurde. Die festeren Fractionen wurden auf Ton abgepreßt und mit Hilfe von Tierkohle aus Hexan umkristallisiert. Ausb. an IVa 9.25 g.

$C_{12}H_{14}O_3$ (206.1) Ber. C 69.88 H 6.84 Gef. C 69.98 H 6.75

Das ölige trans-Isomere (IVb) konnte nicht direkt vollständig gereinigt werden. Das letzte Drittel der Ölfractionen wurde vereinigt und war für NMR-Messungen und weitere Reaktionen verwendbar.

Allgemeine Versuchsbeschreibungen

N-[3-Benzoyloxy-cyclobutyl]-äthylurethane (V): Die Monocarbonsäuren IVa und IVb wurden getrennt nach der WEINSTOCKSchen⁸⁾ Modifikation der Curtius-Umlagerung abgebaut, wobei die getrocknete Lösung des Azids mit Äthanol behandelt wurde. Die Urethane kristallisierten aus Hexan.

Tab. 2. Derivate des cis- und trans-3-Amino-cyclobutanols-(1)

Verbindung	Ausb. %	Schmp. °C	Sdp. °C/Torr	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse		
					C	H	N
Ia	87		86.5/3.9				
3,5-Di-nitrobenzoat ^{a)}		52–53		$C_{13}H_{15}N_3O_6$ 309.2	Ber.		13.59
Diphenylacetat · HCl	99	204.5–206.5		$C_{20}H_{23}NO_2 \cdot HCl$ 345.7	Ber.	69.45	6.99 4.05
Ib	50	102–102.5 ^{d)}		$C_6H_{13}NO$ 115.1	Ber.	62.57	11.38 12.16
3,5-Dinitrobenzoat ^{a,c)}		136.5–137			Gef.	62.80	11.41 12.40
Diphenylacetat · HCl	50	234–235 (Zers.)		$C_{20}H_{23}NO_2 \cdot HCl$ 345.7	Ber.	69.45	6.99 4.05
IIa	67		128–129/3.5		Gef.	69.48	7.10 4.32
N-Acetyl-derivat		89.5		$C_{13}H_{17}NO_2$ 219.1	Ber.	71.20	7.82 6.39
IIb	50		129–130/2.5		Gef.	71.20	7.53 6.31
IIb · HCl ^{b,c)}		170.5–172		$C_{13}H_{17}NO_2$ 219.1	Ber.	71.20	7.82 6.39
N-Acetyl-derivat		116–116.5			Gef.	71.44	7.90 6.16
Va	66	82.5–83.5		$C_{14}H_{19}NO_3$ 249.2	Ber.	67.44	7.68
Vb	58	81.5–82		$C_{14}H_{19}NO_3$ 249.2	Ber.	67.21	7.84
VIa	70		127–129/3		Ber.	67.44	7.68 5.62
VIa · HCl		178.5–179.5		$C_{13}H_{19}NO \cdot HCl$ 241.6	Gef.	67.62	7.56 5.43
VIb	50		122/3.1		Ber.	64.57	8.36 5.79
VIb · HCl		193–195		$C_{13}H_{19}NO \cdot HCl$ 241.6	Gef.	64.54	8.25 6.03
					Ber.	64.57	8.36 5.79
					Gef.	64.52	8.35 5.91

a) Zers. beim Verbrennen. b) Aus Aceton umkristallisiert. c) nicht analysiert d) Aus Hexan kristallisiert.

3-Benzyl-oxy-cyclobutylamine (II): Die *Urethane* wurden durch 1 stdg. Kochen mit 10 Voll. 30-proz. Äthanol. KOH hydrolysiert. Die erkaltete Lösung wurde mit $n/_{10}$ HCl angesäuert, um carbamidsaure Salze zu zerlegen. Man machte die saure Lösung stark alkalisch und extrahierte das *Amin* mit Äther.

N-[3-Benzyl-oxy-cyclobutyl]-dimethylamine (VI): Ein Gemisch von 7 g *Amin* (II), 12 ccm 90-proz. Ameisensäure und 12 ccm 40-proz. Formaldehyd wurde 8 Std.n. auf 100° erhitzt. Flüchtige Bestandteile wurden unter vermindertem Druck vertrieben, der Rückstand mit $n/_{10}$ KOH stark alkalisiert. Das *Amin* wurde mit Äther vollständig ausgezogen und destilliert. Die Hydrochloride wurden in trockenem Äther bereitet.

3-Dimethylamino-cyclobutanole-(1): 4.7 g *VI-Hydrochlorid*, in 50 ccm Äthanol gelöst, wurden bei 30°/750 Torr mit 1 g palladisierter Tierkohle hydriert und dann aufgearbeitet. Die Base wurde mit starker Kalilauge freigesetzt. Die *3.5-Dinitrobenzoate* kristallisierten aus Methylcyclohexan. *Diphenyllessigsäureester* wurden erhalten, wenn das betreffende *3-Dimethylamino-cyclobutanol* mit der äquiv. Menge *Diphenylacetylchlorid* in 40 Voll. Benzol 1 Stde. gekocht wurde. Das ausgefallene Hydrochlorid wurde filtriert.

Physikalische und analytische Daten der in den allgemeinen Versuchsbeschreibungen erwähnten Verbindungen bietet die Tab. 2.
