

# Basische Verbindungen von Dicarbonsäuren

VON HELMUT WUNDERLICH UND WOLFGANG VOIGTLÄNDER

Mit 2 Abbildungen

## Inhaltsübersicht

Nach einer Einführung über die Bedeutung basischer Dicarbonsäureester sowie über die Synthese des Succinyl-bis-cholinesters werden Synthesen zur Gewinnung von basischen Schleimsäureamiden und Tetraacetylschleimsäureestern sowie -Amiden mitgeteilt. Die Einführung von Oxy- und Acyloxygruppen in das Molekül aliphatischer Dicarbonsäureesterbasen hebt deren Curarewirksamkeit auf.

## 1. Einleitung

Basische Ester von aliphatischen Dicarbonsäuren besitzen wegen ihrer curareähnlichen Wirkung erhebliches medizinisches Interesse. Succinyl-bis-cholinesterchlorid-dihydrat ist ein nicht mehr fortzudenkender Bestandteil der modernen Narkosen.

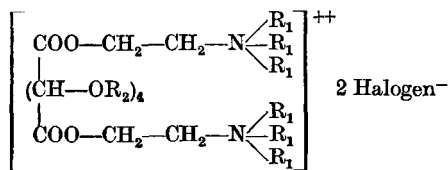
Weiterentwicklungen auf diesem Gebiet können als erste Erfahrungen über Zusammenhänge zwischen Konstitution und Wirkung folgende Regeln verwenden:

1. Bis-quaternäre Ammoniumverbindungen bzw. Acylcholine besitzen wesentlich stärkere neuromuskulär blockierende Eigenschaften als monoquaternäre Analoga,

2. Optimale Wirkungen sind mit Abständen von 10–15 Å zwischen den quaternären Gruppen verbunden,

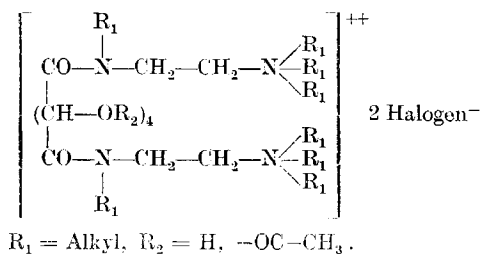
3. Acidyl-bis-cholinestersalze bieten wegen leichter Spaltbarkeit eine Gewähr für extrem kurze, gut steuerbare Lähmungswirkungen.

Die vorliegende Arbeit berichtet über die Synthese von bisquaternären Ammoniumverbindungen der Schleim- und Tetraacetylschleimsäure der allgemeinen Struktur:



$\text{R}_1 = \text{Alkyl}, \text{R}_2 = \text{H}, -\text{OC}-\text{CH}_3$ .

sowie von analogen, stabilen, schwer spaltbaren Amidon:



Die pharmakologische Prüfung dieser Verbindungen läßt neue Aussagen über Beziehungen zwischen Konstitution und Wirkung auf dem Gebiet basischer Dicarbonsäureverbindungen zu und spiegelt vor allem den Einfluß zusätzlicher funktioneller Gruppen ( $-\text{OH}$ ,  $-\text{OOC}-\text{CH}_3$ ) im Molekül auf die Wirkung wider.

## 2. Synthese basischer Ester der Schleimsäure und Tetraacetylschleimsäure

### a) Allgemeine Synthesewege

Die Synthese der gewünschten Ester konnte sich folgender, literaturüblicher Methoden bedienen:

- a) Veresterung von Säure mit basischem Alkohol unter  $\text{H}_2\text{O}$ -Entzug,
- b) Umesterung von Äthylestern,
- c) Reaktion von  $\omega$ -Halogenalkylestern mit Aminen,
- d) Reaktion von Säuredichloriden mit basischen Alkoholen,
- e) Reaktion von basischen Alkylchloriden mit Dicarbonsäuren und ihren Salzen.

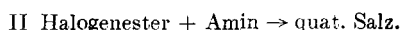
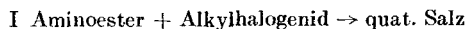
### b) Über eine einfache Synthese von Succinyleholin

Die am häufigsten zur Herstellung von kurzwirkenden Relaxantien angewendeten Methoden sind einmal die Umesterung von Bernstein säurealkylestern mit Dimethylaminoäthanol und zum anderen dessen Reaktion mit Bernsteinsäurehalogeniden mit nachfolgender Quaternierung der isolierten Esterbase mit Alkylhalogeniden.

Zu einem wesentlich rentableren und sehr glatt verlaufenden Verfahren gelangt man, wenn man aus Bernsteinsäurehalogeniden mit Äthylenoxyd entsprechende  $\beta$ -Halogenalkylester herstellt, die anschließend mit Trimethylamin zum quaternären Salz umgesetzt werden<sup>1)</sup>. In dieser Form bedeutet die Synthese gleichsam die Umkehr der bisher

<sup>1)</sup> H. WUNDERLICH, WPa, Verfahren zur Herstellung von synthetischen Curareersatzstoffen.

üblichen Reaktionsverhältnisse, wie aus folgender Gegenüberstellung ersichtlich ist:

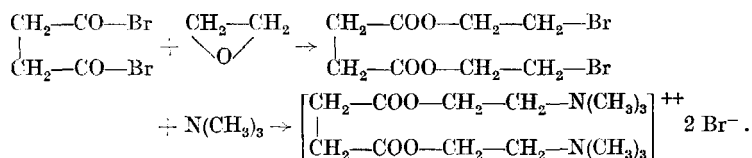


Statt des sonst in großem Überschuß einzusetzenden, in ungünstigen Ausbeuten darstellbaren  $\beta$ -Dimethylaminoalkohols verwendet das letzte Verfahren das leicht und in hohen Ausbeuten zugängliche Trimethylamin.

Ein weiterer Vorzug der Synthese liegt in der leichten Zugänglichkeit der als Zwischenprodukte notwendigen Halogenalkylester der Bernsteinsäure, die innerhalb von sehr kurzen Reaktionszeiten praktisch quantitativ aus Bernsteinsäurehalogeniden und Äthylenoxyd, Propylenoxyd oder Tetrahydrofuran entstehen.

Die Ausbeuteverhältnisse sind in allen Verfahrensstufen weitaus günstiger als Ausbeuten in bisher üblichen Herstellungsverfahren und liegen durchweg bei 85–90% d. Th. Im Gegensatz hierzu liefert die bisher übliche Umsetzung zwischen Bernsteinsäuredichlorid mit  $\beta$ -Dimethylaminoalkohol trotz aller Verfahrenswandlungen nur Ausbeuten zwischen 65 und 70% d. Th.

Eine weitere Besonderheit des Verfahrens wird ersichtlich, wenn quaternäre Salze mit Brom als Anion dargestellt werden. Sie besteht darin, daß dann alle erforderlichen, hintereinander ablaufenden Reaktionen mit Vorteil dergestalt sind, daß gasförmige Ausgangsstoffe eingesetzt werden. Bernsteinsäuredichlorid wird durch Einleiten von HBr-Gas in das zugehörige Dibromid überführt, welches anschließend durch Einleiten von Äthylenoxyd-Gas in den entsprechenden  $\beta$ -Halogenester verwandelt wird. In diesen wird in Gegenwart eines inerten Lösungsmittels abschließend Trimethylamin-Gas eingeleitet und nach kurzer Zeit das ausfallende quaternäre Succinylcholin Salz isoliert.



Die Einfachheit dieses Verfahrens wird aus dem angeführten experimentellen Beispiel deutlich. Eine Übersicht über Succinylverbindungen, die zur Prüfung dieses Verfahrens zur Anwendung gelangten, ist in Tabelle 1 gegeben.

Tabelle I  
Succinylverbindungen

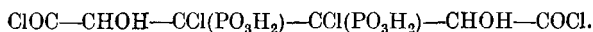
| Nr. | Bezeichnung  | Formel  | Kp. bzw. Fp.               |
|-----|--|---|----------------------------|
| 1   | Succinyl-di-chlorid                                      | $\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{—CO—Cl} \\   \\ \text{CH}_2\text{—CO—Cl} \end{array}$  | Kp <sub>16</sub> 88–92°    |
| 2   | Succinyl-di-bromid                                       | $\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{—CO—Br} \\   \\ \text{CH}_2\text{—CO—Br} \end{array}$  | Kp <sub>15</sub> 110–114°  |
| 3   | Succinyl-bis-β-chloräthylester                           | $\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{—COO—CH}_2\text{—CH}_2\text{—Cl} \\   \\ \text{CH}_2\text{—COO—CH}_2\text{—CH}_2\text{—Cl} \end{array}$  | Kp <sub>2,5</sub> 155–158° |
| 4   | Succinyl-bis-ω-chlorbutylester                           | $\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{—COO—(CH}_2\text{)}_4\text{—Cl} \\   \\ \text{CH}_2\text{—COO—(CH}_2\text{)}_4\text{—Cl} \end{array}$  | Kp <sub>1</sub> 186–189°   |
| 5   | Succinyl-bis-β-bromäthylester                            | $\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{—COO—CH}_2\text{—CH}_2\text{—Br} \\   \\ \text{CH}_2\text{—COO—CH}_2\text{—CH}_2\text{—Br} \end{array}$  | Kp <sub>1</sub> 160–163°   |
| 6   | Succinyl-bis-ω-brombutylester                            | $\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{—COO—(CH}_2\text{)}_4\text{—Br} \\   \\ \text{CH}_2\text{—COO—(CH}_2\text{)}_4\text{—Br} \end{array}$  | Kp <sub>4</sub> 210–213°   |
| 7   | Succinyl-bis-cholinchlorid-dihydrat                      | $\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{—COO—CH}_2\text{—CH}_2\text{—N(CH}_3\text{)}_3 \\   \\ \text{CH}_2\text{—COO—CH}_2\text{—CH}_2\text{—N(CH}_3\text{)}_3 \\ \text{Cl} \cdot 2\text{H}_2\text{O} \end{array}$ | Fp. 164°                   |
| 8   | Succinyl-bis-cholinbromid-dihydrat                       | $\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{—COO—CH}_2\text{—CH}_2\text{—N(CH}_3\text{)}_3 \\   \\ \text{CH}_2\text{—COO—CH}_2\text{—CH}_2\text{—N(CH}_3\text{)}_3 \\ \text{Br} \cdot 2\text{H}_2\text{O} \end{array}$ | Fp. 225–227°               |
| 9   | Succinyl-bis-trimethylammoniumbutylester-bromid-Dihydrat | $\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{—COO(CH}_2\text{)}_4\text{—N(CH}_3\text{)}_3 \\   \\ \text{CH}_2\text{—COO(CH}_2\text{)}_4\text{—N(CH}_3\text{)}_3 \\ \text{Br} \end{array}$                               | zerfließliche Kristalle    |

## c) Tetraacetylschleimsäure-bis-dialkylaminoalkylester

Eine Übertragung des vorerwähnten Verfahrens auf Schleimsäureester schied wegen der Unzugänglichkeit eines Schleimsäurechlorides aus.

Chloride von Oxysäuren sind nur in Ausnahmefällen bekannt, Während beispielsweise die Synthese eines — nicht destillierbaren — Glykolsäurechlorides noch möglich ist<sup>2)</sup>, ist  $\beta$ -Oxypropionsäurechlorid nicht darstellbar. Der negative Induktionseffekt, der von der Carboxylgruppe ausgeht, wirkt sich auf das  $\beta$ -ständige C-Atom wesentlich schwächer als auf das  $\alpha$ -ständige C-Atom aus, weshalb ein Chlorierungsmittel bei  $\beta$ -Oxysäuren bevorzugt in  $\beta$ -Stellung angreift, während es bei  $\alpha$ -Oxysäuren vorrangig zu Reaktionen in der Carboxylgruppe kommt.

Bei der Einwirkung von Chlorierungsmitteln auf Schleimsäure kommt es daher nacheinander zu Reaktionen in den mittleren C-Atomen und schließlich zur Chlorierung in den endständigen Carboxylgruppen, während die  $\alpha$ -ständigen Oxygruppen unangegriffen erhalten bleiben. Durch 24stündiges Stehen von Schleimsäure mit  $\text{PCl}_5$  bei gewöhnlicher Temperatur entsteht das Dichlorid der Phosphodichlormuconsäure<sup>3)</sup>:



Die als Zwischenprodukte gesuchten Schleimsäure- und Tetraacetylschleimsäure- $\omega$ -Halogenalkylester wurden unter Umgehung des Säurechlorides durch katalysierte Veresterung der Säuren mit  $\omega$ -Halogenalkoholen synthetisiert. Es wurden hierbei eine Anzahl bisher nicht bekannter  $\omega$ -Halogenalkylester erhalten, die in Tabelle 2 zusammengefaßt sind.

Als wesentliche Schwierigkeit erwies sich bei solchen Veresterungen die große Neigung der Schleimsäure, unter dem Einfluß wasserentziehender Mittel weitgehend zu dehydratisieren. Günstige Verhältnisse wurden bei Anwendung von p-Toluolsulfonsäure als Veresterungskatalysator aufgefunden.

Eine besonders glatte Darstellungsmethode, die auch für die Synthese von  $\beta$ -Bromalkylester der Schleimsäure anwendbar war, ging zur Vermeidung einer weitgehenden Dehydration von Tetraacetylschleimsäure aus und führte in einer nebeneinander ablaufenden Veresterungs-

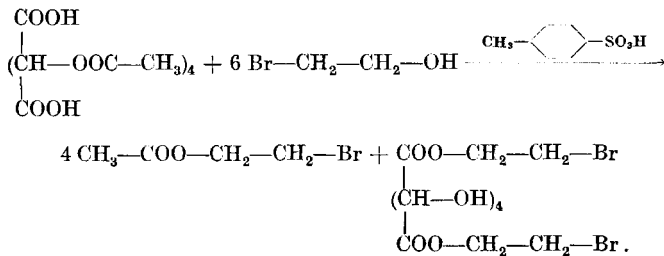
<sup>2)</sup> Chem. Zbl. 1934 II, 2133.

<sup>3)</sup> H. WICHELHAUS, Liebigs Ann. Chem. 135, 249 (1865); H. LIMPRICHT, 165, 257 (1873); R. WILLSTÄTTER, 326, 82 (1903).

Tabelle 2  
Schleimsäure- $\omega$ -Halogenalkylester

| Nr. | Bezeichnung  | Formel  | Fp.(Kp.) | Analyse                          |                |      |              |
|-----|--|---|----------|----------------------------------|----------------|------|--------------|
|     |  |   |          | C                                |                | H    |              |
|     |  |   |          | ber.                             | gef.           | ber. | gef.         |
| 1   | Schleimsäure-<br>bis- $\beta$ -chlor-<br>äthylester                  | $\begin{array}{c} \text{COO—CH}_2\text{—CH}_2\text{—Cl} \\   \\ (\text{CH—OH})_4 \\   \\ \text{COO—CH}_2\text{—CH}_2\text{—Cl} \end{array}$       | 160/161  | 35,82                            | 35,95<br>36,08 | 4,77 | 4,68<br>4,76 |
| 2   | Schleimsäure-<br>bis- $\omega$ -chlor-<br>butylester                 | $\begin{array}{c} \text{COO—(CH}_2)_4\text{—Cl} \\   \\ (\text{CH—OH})_4 \\   \\ \text{COO—(CH}_2)_4\text{—Cl} \end{array}$                       | 149      | 42,97                            | 42,85          | 6,14 | 6,23         |
| 3   | Schleimsäure-<br>bis- $\beta$ -brom-<br>äthylester                   | $\begin{array}{c} \text{COO—CH}_2\text{—CH}_2\text{—Br} \\   \\ (\text{CH—OH})_4 \\   \\ \text{COO—CH}_2\text{—CH}_2\text{—Br} \end{array}$       | 148/149  | 28,30                            | 28,80          | 3,77 | 3,70         |
| 4   | Tetraacetyl-<br>schleimsäure-<br>bis- $\beta$ -chlor-<br>äthylester  | $\begin{array}{c} \text{COO—CH}_2\text{—CH}_2\text{—Cl} \\   \\ (\text{CH—OOC—CH}_3)_4 \\   \\ \text{COO—CH}_2\text{—CH}_2\text{—Cl} \end{array}$ | 151/153  | 42,95                            | 43,50          | 4,77 | 4,79         |
|     | Tetraacetyl-<br>schleimsäure-<br>bis- $\beta$ -brom-<br>äthylester   | $\begin{array}{c} \text{COO—CH}_2\text{—CH}_2\text{—Br} \\   \\ (\text{CH—OOC—CH}_3)_4 \\   \\ \text{COO—CH}_2\text{—CH}_2\text{—Br} \end{array}$ | 159/160  | 42,94                            | 43,50          | 4,77 | 4,79         |
| 6   | Tetraacetyl-<br>schleimsäure-<br>bis- $\omega$ -chlor-<br>butylester | $\begin{array}{c} \text{COO—(CH}_2)_4\text{—Cl} \\   \\ (\text{CH—OOC—CH}_3)_4 \\   \\ \text{COO—(CH}_2)_4\text{—Cl} \end{array}$                 | 104/105  | 47,23                            | 47,25          | 5,72 | 5,43         |
|     |  |   |          | Cl ber.: 12,71<br>Cl gef.: 12,70 |                |      |              |

und Entacetylierungsreaktion zu den gewünschten Zwischenprodukten:

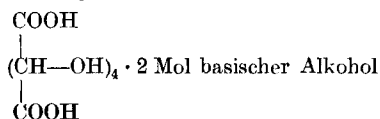


Diese in Gegenwart von überschüssigem Alkohol und geeigneten Katalysatoren wie HCl bzw. p-Toluolsulfonsäure außerordentlich leicht und glatt ablaufende Entacetylierung konnte auch zur quantitativen Überführung von Tetraacetylschleimsäure-diäthylester (Fp. 191–193°) in Schleimsäurediäthylester (Fp. 164°) benutzt werden. Die Veresterung von Tetraacetylschleimsäure mit Alkohol in Gegenwart von HCl-Gas führt daher in jedem Fall unter Entacetylierung zu reinem Schleimsäurediäthylester.

Die Umsetzung der gewonnenen  $\omega$ -Halogenalkylester mit sekundären bzw. tertiären Aminen führte nicht zu den erwarteten basischen Schleimsäureestern oder deren quaternären Salzen. Teils trat an Stelle der erwarteten Reaktion Aminolyse des Esters und Bildung von Schleimsäuredialkylamiden. In anderen Fällen bildeten sich trotz Arbeitens in wasserfreiem Medium schleimsaure Ammoniumsalze als Endprodukte, so daß während der Reaktion  $H_2O$ -Bildung — wahrscheinlich durch dehydratisierende Einflüsse des Amins auf die vorliegenden Schleimsäureester — und Hydrolyse der Ester stattgefunden haben muß, wobei sich schließlich die dabei entstehende Schleimsäure mit dem Reaktionspartner (sekundäres bzw. tertiäres Amin) salzartig abbinden konnte.

Tabelle 3

Schleimsäure und tetraacetylschleimsäure Salze von basischen Alkoholen



| Nr. | Bezeichnung   | Fp.         | Analyse N |      |
|-----|---|-------------|-----------|------|
|     |   |             | ber.      | gef. |
| 1   | Schleimsaures $\beta$ -dimethyl-aminoäthanol            | 126/128     | 7,22      | 7,20 |
| 2   | Schleimsaures $\beta$ -Piperidinoäthanol                | 142/143     | 5,98      | 6,08 |
| 3   | Schleimsaures $\beta$ -Diäthylaminoäthanol              | 111,5/112,5 | 6,30      | 6,36 |
| 4   | Tetraacetylschleimsaures $\beta$ -Dimethyl-aminoäthanol | 231/233     | 5,04      | 5,05 |
| 5   | Tetraacetylschleimsaures $\beta$ -Piperidino-äthanol    | 242/244     | —         | —    |
| 6   | Tetraacetylschleimsaures $\beta$ -Diäthylamino-äthanol  | 214,5/216,5 | —         | —    |

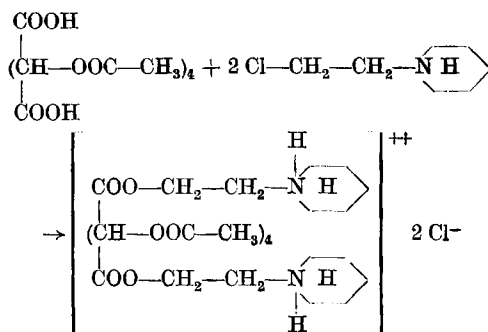
#### d) Schleimsäure und tetraacetylschleimsäure Salze von basischen Alkoholen

Eine große Zahl weiterer Versuche nach den oben angeführten Verfahrensmöglichkeiten unter Verwendung von Schleimsäure, Schleimsäureäthyl- und methylestern, schleimsauren Alkalisalzen und ähnlichen reaktionsfähigen Ausgangsprodukten zur Synthese basischer Schleimsäureester schlugen ebenso fehl, so daß befürchtet werden muß, daß jene auf Grund einer außerordentlichen Labilität kaum faßbar sein werden.

An Stelle der in organischen Medien schwer löslichen K- und Na-Salze der Schleimsäure fanden hierbei auch neu hergestellte Salze der Schleimsäure mit basischen Alkoholen Verwendung, die in organischen Medien in der Hitze leicht löslich waren und sich durch relativ niedrige Schmelzpunkte auszeichneten (s. Tabelle 3).

#### e) Über die Umlagerung von tetraacetylschleimsauren Salzen basischer Alkylchloride zu Estersalzen

Die entsprechenden tetraacetylierten basischen Ester der Schleimsäure ließen sich im Gegensatz zu den nicht acetylierten Verbindungen in glatter und übersichtlicher Reaktion nach dem Schema



in fast quantitativen Ausbeuten darstellen. Die Umsetzung, deren Schema HORENSTEIN und PÄLICHE bereits früher zur Darstellung anderer, schwer zugänglicher basischer Ester beschrieben<sup>4)</sup>, besteht wahrscheinlich in einer doppelten, intramolekularen Umlagerung.

### 3. Eigenschaften der Ester

Die erhaltenen basischen Ester, die mit den zugehörigen tertiären und quaternären Salzen in Tabelle 4 zusammengestellt sind, sind als freie Basen farblose kristalline Verbindungen, die hygroskopisch sind und an Luft unter Hydrolyse schnell zerfließen.

<sup>4)</sup> H. HORENSTEIN u. H. PÄLICHE, Ber. dtsch. chem. Ges. **71**, 1644 (1938).



Tabelle 4  
 Basische Ester der Tetraacetylschleimsäure

R = (CH—OOC—CH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>    T = Tetraacetyl

| Nr. | Bezeichnung                                 | Formel  | Fp.     | Analyse N                          |      |
|-----|---|---|---------|------------------------------------|------|
|     |   |   |         | ber.                               | gef. |
| 1   | T-bis-β-dimethyl-amino-äthylester(I)        | $\begin{array}{c} \text{COO—CH}_2\text{—CH}_2\text{—N(CH}_3)_2 \\   \\ \text{R} \\   \\ \text{COO—CH}_2\text{—CH}_2\text{—N(CH}_3)_2 \end{array}$   | 97—98   | —                                  | —    |
| 2   | I-bis-HCl                                   | —   | 200—202 | 4,73                               | 4,49 |
| 3   | I-bis-methojodid-hydrat                     | —   | 223—224 | 3,48                               | 3,49 |
| 4   | I-bis-methobromidhydrat                     | —   | 232—234 | —                                  | —    |
| 5   | I-bis-methobromid-mangan-bromid-Komplexsalz | $\left[ \begin{array}{c} \text{COO—CH}_2\text{—CH}_2\text{—N(CH}_3)_3 \\   \\ \text{R} \\   \\ \text{COO—CH}_2\text{—CH}_2\text{—N(CH}_3)_3 \end{array} \right]^{++} \quad \begin{array}{c} \text{Br—Mn—Br} \\   \\ \text{Br—Mn—Br} \end{array} \quad 2 \text{ Br}^-$ | 251—253 | 3,03<br>Mn: ber. 5,95<br>gef. 6,10 | 3,30 |
| 6   | I-bis-äthojodid-hydrat                      | —   | 218—219 | 3,36                               | 3,74 |
| 7   | T-bis-β-diäthyl-aminoäthylester (II)        | $\begin{array}{c} \text{COO—CH}_2\text{—CH}_2\text{—N(C}_2\text{H}_5)_2 \\   \\ \text{R} \\   \\ \text{COO—CH}_2\text{—CH}_2\text{—N(C}_2\text{H}_5)_2 \end{array}$   | 93—93,5 | —                                  | —    |
| 8   | II-bis-HCl                                  | —   | 210—214 | 4,32                               | 4,50 |
| 9   | II-bis-methojodid-hydrat                    | —   | 225—226 | 3,26                               | 3,37 |
| 10  | II-bis-äthojodid-hydrat                     | —   | 213—215 | 3,16                               | 3,03 |
| 11  | T-bis-β-piperidinoäthylester (III)          | $\begin{array}{c} \text{COO—CH}_2\text{—CH}_2\text{—N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{H} \\   \\ \text{R} \\   \\ \text{COO—CH}_2\text{—CH}_2\text{—N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{H} \end{array}$               | 121—122 | —                                  | —    |
| 12  | III-bis-HCl                                 | —   | 245     | —                                  | —    |
| 13  | III-bis-methojodid-hydrat                   | —   | 221—222 | 3,17                               | 3,25 |

Tab. 4 (Fortsetzung)

| Nr. | Bezeichnung                                 | Formel  | Fp.     | Analyse N |      |
|-----|---|---|---------|-----------|------|
|     |   |   |         | ber.      | gef. |
| 14  | T-bis-3-piperidino-1-methylpropylester (IV) | $\begin{array}{c} \text{COO}-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \text{ H} \\   \qquad \qquad \qquad   \\ \text{R} \qquad \qquad \qquad \text{CH}_3 \\ \text{COO}-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \text{ H} \\   \qquad \qquad \qquad   \\ \text{CH}_3 \end{array}$ | 89—91   | —         | —    |
| 15  | IV-bis-HCl                                  | —   | 248—250 | —         | —    |
| 16  | IV-bis-methojodid-hydrat                    | —   | 223—227 | 2,87      | 2,98 |

Ihre Hydrolyse in  $n/10$  n NaOH verläuft bei Zimmertemperatur außerordentlich rasch. Eine Gegenüberstellung der Verseifungskurven

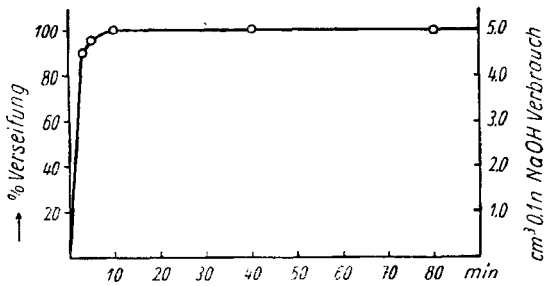


Abb. 1. Hydrolyse von Succinyl-bis-(cholinester-bromid)-dihydrat

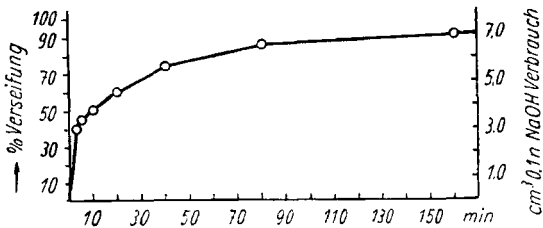


Abb. 2. Hydrolyse von Tetraacetylschleimsäure-bis-(cholinester-jodid)-hydrat

(s. Abb. 1 und 2) von Succinyl-bis-cholinester-salzen mit solchen der neuen Ester läßt erkennen, daß die letzteren noch rascher verseifen als die leicht spaltbaren Succinylcholinester.

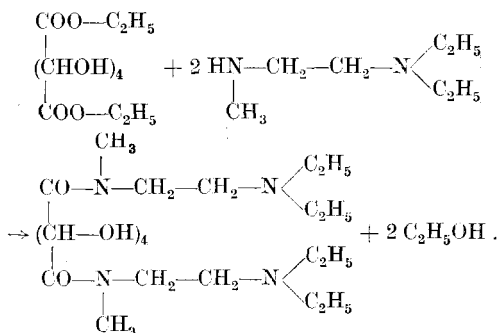
Aus dem Kurvenverlauf (Abb. 2) ist ersichtlich, daß bis zum Auftreten eines deutlichen Knicks innerhalb der ersten 3 Minuten eine schnelle und vollständige Abspaltung des basischen Alkohols erfolgt, während die anschließende weitere Abspaltung der Acetylgruppen wesentlich langsamer verläuft. Daraus

erheilt gleichzeitig, daß eine Darstellung nicht acetylierter basischer Schleimsäureester durch partielle Hydrolyse von Tetraacetylschleimsäure-esterbasen nicht denkbar ist.

#### 4. Synthese basischer Diamide der Schleimsäure und Tetraacetylschleimsäure

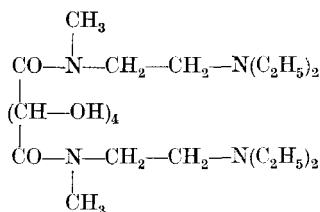
In Weiterführung der Arbeiten über basische Verbindungen der Schleimsäure wurde die Synthese von strukturanalogen basischen Diamiden versucht, die bei zu erwartender größerer Beständigkeit erfolgversprechend war.

Die Herstellung basischer Diamide gelang durch Aminolyse der Schleimsäurediäthyl- bzw. dimethylester:



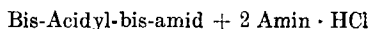
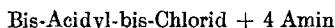
Allerdings sei auf die oben angeführten bemerkenswerten Beobachtungen hingewiesen, daß manche Amine mit Schleimsäureestern in Form einer Aminolyse reagieren, andere dagegen zu Dehydratationen führen, die Ursache zu Hydrolyse und Bildung von schleimsauren Ammoniumsalzen sind. Das in glatter Synthese und guter Ausbeute dargestellte Schleimsäure-bis- $\beta$ -diäthylaminoäthyl-N-methylamid zeigt die in Tabelle 5 zusammengestellten Charakteristika.

Tabelle 5

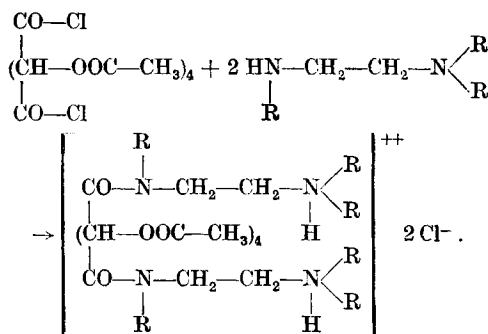
Schleimsäure-bis- $\beta$ -diäthylaminoäthyl-N-methylamid

| Nr. | Stoff                   | Fp.      | Analyse |       |       |       |
|-----|-------------------------|----------|---------|-------|-------|-------|
|     |                         |          | N       |       | J     |       |
|     |                         |          | ber.    | gef.  | ber.  | gef.  |
| 1   | freie Base              | 129/130° | 12,90   | 12,86 | —     | —     |
| 2   | Bis-methojodid-dihydrat | 202/203° | 7,44    | 7,52  | 33,70 | 33,61 |

Die Herstellung basischer Diamide der Tetraacetylschleimsäure ließ sich bequem durch Einwirkung von Tetraacetylschleimsäuredichlorid auf sekundäre Diamine realisieren. Im Gegensatz zu dem theoretisch erwarteten Syntheseverlauf, wie er üblicherweise bei Umsetzung von Säurechloriden mit Aminen vorliegt,

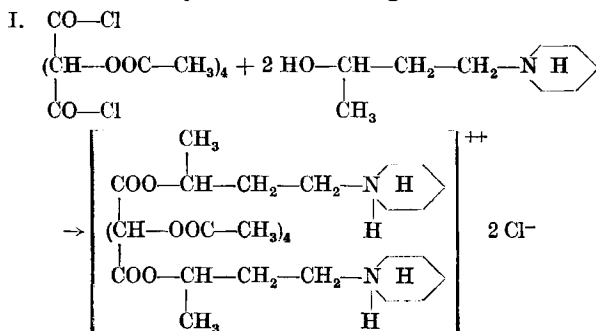


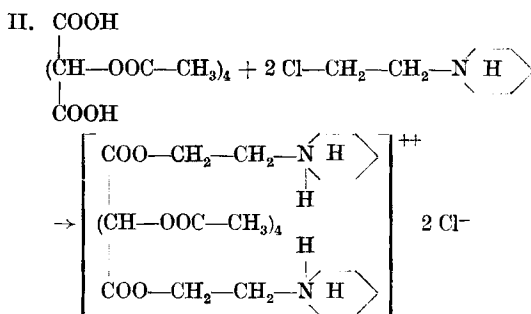
vereinfachte sich die Synthese bei Anwendung der halben Menge an Amin zu folgendem Reaktionsschema:



Die hierbei fast rein und quantitativ anfallenden Bis-hydrochloride der basischen Amide lassen sich in bekannter Weise in die freien Basen überführen, die mit Alkylhalogeniden quaternäre Salze liefern. Eine Zusammenstellung der neuen Verbindungen findet sich in Tabelle 6.

Die überraschend einfach verlaufende Synthese, die direkt zu reinen Hydrochloriden basischer Amide der Tetraacetylschleimsäure führt, ließ sich auf die Synthese basischer Ester der Tetraacetylschleimsäure übertragen, so daß neben die oben erwähnte Methode der Esterdarstellung aus Dialkylaminoalkylchloriden und Tetraacetylschleimsäure als genaues Gegenstück die Darstellung aus Tetraacetylschleimsäuredichlorid und basischen Alkoholen tritt. In beiden Fällen tritt als Endprodukt jeweils das Bis-Hydrochlorid des gesuchten Esters auf:





### 5. Ergebnisse der orientierenden pharmakologischen Prüfung

Eine orientierende pharmakologische Prüfung der quaternären Salze von Schleimsäureamidbasen und von Tetraacetylschleimsäure-esterbasen am Kaninchen (Head drop-Versuch) ergab, daß durch Einsetzung einer großen Zahl von Oxy- bzw. Acyloxygruppen in das Molekül von länger kettigen Dicarbonsäureesterbasen deren Curarewirksamkeit aufgehoben wird. Die Befunde stimmen überein mit der neuerdings von HOLTZ festgestellten Tatsache, daß bereits die Einführung einer einzigen Oxygruppe (Bernsteinsäure  $\rightarrow$  Äpfelsäure) in solche curarewirksamen Dicarbonsäureester deren Wirksamkeit um das 100fache und mehr herabsetzt.

#### Experimenteller Teil

##### Bernsteinsäuredibromid(I)

Durch 310 g Bernsteinsäuredichlorid, die sich in einem 3-Halskolben mit Rührwerk, Gaseinleitungs- und Gasableitungsrohr befinden, leitet man bei 45° einen HBr-Gas-Strom. Nachdem das Gewicht der Reaktionsmischung um 180–220 g zugenommen hat, wird über eine 40 cm hohe RASCHIG-Kolonnen destilliert. Nach kurzem Vorlauf siedet der Hauptlauf bei  $K_{p_{12}}$  108–114°. Ausbeute 415–440 g = 85–90% d. Th.

##### Bernsteinsäure-bis- $\beta$ -bromäthylester(II)

In 480 g I leitet man in obige Apparatur bei fließender Wasserkühlung, in Gegenwart einer Spur  $\text{ZnCl}_2$ , 1 Stunde lang etwa 150 Äthylenoxyd-Gas ein. Überschüssiges Äthylenoxyd wird auf dem Wasserbad verjagt und der Rest destilliert. Hauptlauf:  $K_{p_{3,5}}$  165–170°, 90% d. Th.

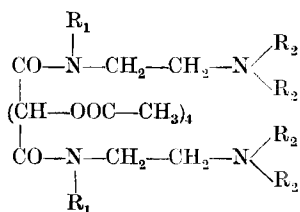
##### Bernsteinsäure-bis-cholinesterbromid(III)

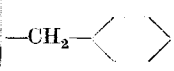
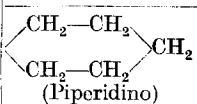
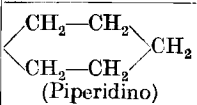
166 g II werden in 400 cm<sup>3</sup> trockenem Aceton mit wenig mehr als der theoretisch notwendigen Menge Trimethylamin-Gas beschickt. Nach kurzer Zeit kristallisiert III aus. Umkristallisation aus  $\text{CH}_3\text{OH} \cdot \text{Fp.}$  225–227°. 85% d. Th.

##### Bernsteinsäure-bis- $\omega$ -Chlorbutylester(IV)

155 g Bernsteinsäuredichlorid (1 Mol) werden in Gegenwart von 0,02 g  $\text{ZnCl}_2$  zu 216 g Tetrahydrofuran (3 Mol) unter Rühren zugetropft und die Lösung allmählich unter Rückfluß bis auf 120° erwärmt. Die Destillation liefert bei  $K_{p_1}$  186–189° 255 g IV = 85,6% d. Th.

Tabelle 6  
Basische Amide der Tetraacetylschleimsäure



| Nr. | R <sub>1</sub>  | R <sub>2</sub>  | freie Base<br>Fp. | Bis-HCl<br>Fp.                        | Bis-<br>methojodid<br>Fp.             |
|-----|---|---|-------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| 1   | CH <sub>3</sub>   | CH <sub>3</sub>   | 143/145           | 228/230                               | 169/172<br>N ber. 6,74<br>N gef. 6,55 |
| 2   | n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>   | CH <sub>3</sub>   | 129/130           | 239/243                               | 260/262<br>N ber. 6,47<br>N gef. 6,68 |
| 3   | i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>   | CH <sub>3</sub>   | 153/154           | 264/268<br>N ber. 8,20<br>N gef. 8,21 | 247/249                               |
| 4   | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>   | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>   | 110/112           | 230/233                               | 237/238<br>N ber. 6,13<br>N gef. 5,96 |
| 5   | n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>   | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>   | 104/105           | 204/206                               | 232/234<br>N ber. 5,94<br>N gef. 5,99 |
| 6   | i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>   | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>   | 142/143           | 234/236                               | 243/245<br>N ber. 5,94<br>N gef. 5,97 |
| 7   |  | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>   | ölig              | 204/206                               | 244/246<br>N ber. 5,39<br>N gef. 5,19 |
| 8   | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>   | <br>(Piperidino) | 135/136           | 272/276                               | 246/248<br>N ber. 5,98<br>N gef. 6,08 |
| 9   | n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>   | <br>(Piperidino) | ölig              | 280/284                               | 236/238<br>N ber. 5,80<br>N gef. 5,77 |

Bemerkung: Bei anderen Molverhältnissen (2:1, 1:1) fällt als Nebenprodukt Bernsteinsäureanhydrid an!

#### Schleimsäure-bis- $\beta$ -chloräthylester(V)

5 g Tetraacetylschleimsäure, 1 g p-Toluolsulfonsäure und 15 g  $\beta$ -Chloräthanol werden 3 Stunden am Rückfluß gekocht. Nach einigen Tagen werden 2,5 g kristallisiertes V vom Fp. 162° abgesaugt.

#### Tetraacetylschleimsäure-bis- $\beta$ -chloräthylester(VI)

20 g V werden mit 60 cm<sup>3</sup> Essigsäureanhydrid übergossen und unter Rühren 0,25 cm<sup>3</sup> konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> zugesetzt, wobei Erwärmung bis auf 90° eintritt. Nach Abkühlen wird abgesaugt und die Kristalle mehrmals mit Wasser behandelt. 30 g VI, Fp. 151/153° (aus Alkohol).

#### Schleimsaures $\beta$ -Piperidinoäthanol

25 g Schleimsäure werden mit 30 g Piperidinoäthanol verrührt, wobei die Temperatur auf 45° steigt. Es wird abgesaugt und aus 95proz. Alkohol umkristallisiert. 84%, Fp. 142/143°.

#### Tetraacetylschleimsäure-bis- $\beta$ -piperidinoäthylester(VII)

0,1 Mol Tetraacetylschleimsäure, 0,2 Mol  $\beta$ -Piperidinoäthylesterchlorid und 350 cm<sup>3</sup> Isopropanol werden 3 Stunden gekocht. Aus der eingeeengten Mutterlauge kristallisiert VII-bis-HCl, 43 g = 64% d. Th.

VII-bis-HCl wird in H<sub>2</sub>O gelöst und mit K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> die freie Base abgeschieden. Fp. 121–122°. 6 g der freien Base (VII) werden in 75 cm<sup>3</sup> Aceton mit 6 g CH<sub>3</sub>J behandelt und liefern nach 22stündigem Stehen 7 g VII-bis-methojodid vom Fp. 220–222° (aus CH<sub>3</sub>OH). 79,5% d. Th.

#### Tetraacetylschleimsäure-bis-cholinesterbromid-(VIII) Manganbromid-Komplexsalz

5 g VIII werden in 150 cm<sup>3</sup> warmem, absolutem Alkohol gelöst und nach Abkühlen zu einer Lösung von 2,25 g wasserfreiem MnBr<sub>2</sub> in 150 cm<sup>3</sup> absolutem Alkohol zugerührt. Der Komplex fällt sofort aus. Absaugen, waschen mit Alkohol und Äther, 5,6 g = 86% d. Th., Fp. 251–253°.

#### Tetraacetylschleimsäure-bis-3-piperidino-1-methyl-propylester(IX)

0,05 Mol Tetraacetylschleimsäure-dichlorid(X) werden in 200 cm<sup>3</sup> Äther unter Rühren mit 0,1 Mol 3-Piperidino-1-methylpropanol versetzt. Nach 1 Stunde wird vom quantitativ anfallenden IX-bis-HCl abgesaugt. Fp. 248–250°.

#### Tetraacetylschleimsäure-bis-piperidinoäthyl-N-äthylamid(XI)

0,05 Mol X und  $\beta$ -Piperidinoäthyl-N-äthylamin geben wie vorstehend behandelt quantitativ XI-bis-HCl vom Fp. 272–276°.

#### Schleimsäure-bis-diäthylaminoäthyl-N-methylamid

20 g Schleimsäurediäthylester werden mit 30 g Diäthylaminoäthyl-N-methylamin kurz zum Sieden gebracht. Nach Abkühlen wird abgesaugt, mit Äther gewaschen und aus Isopropanol umkristallisiert. Fp. 129–130°. 21,5 g = 50% d. Th.

*Radebeul-Dresden, Forschungsabteilung des VEB Chem. Fabrik von Heyden.*

Bei der Redaktion eingegangen am 2. März 1956.