

Versuche zur Synthese von Muskelrelaxantien.

Von

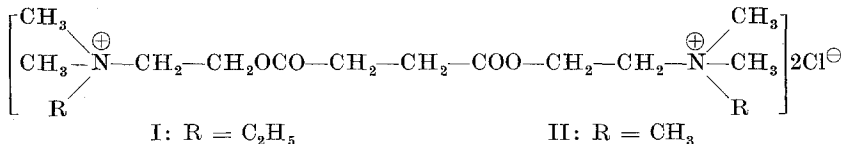
O. Hromatka und C. Skopalik.

Aus dem I. Chemischen Laboratorium der Universität Wien.

(Eingelangt am 30. Juni 1953. Vorgelegt in der Sitzung am 8. Oktober 1953.)

Bis-cholinester aliphatischer Dicarbonsäuren und analoge Verbindungen zeichnen sich durch starke neuromuskulär blockierende Wirkung aus. Im Rahmen von Untersuchungen, wie weit die pharmakologische Wirksamkeit bei Ersetzung der Estergruppe durch die verwandte Säureamidgruppe modifiziert wird, wurden einige *Bis-dialkylaminoäthyl-dicarbonsäure-diamide* und ihre *quartären Salze* hergestellt. Als Derivate der Bernsteinsäure wurden *Dialkylaminoäthyl-succinimide* und ihre *quartären Salze* erhalten.

Bis-cholinester einiger aliphatischer Dicarbonsäuren zeigen nach Untersuchungen, die erstmals von *Bovet*¹, später auch im Pharmakologischen Institute der Universität Wien² durchgeführt worden sind, die Eigenschaft, die willkürliche Muskulatur zu lähmen. *Bovet* und Mitarbeiter haben die Verbindung I unter dem Namen „Tachycuraryl“ als Muskelrelaxans in die Therapie eingeführt. Die Verbindung II, die bereits



1911 von *Hunt* und *Taveau*³ beschrieben worden war, wurde von verschiedenen pharmazeutischen Fabriken in den Handel gebracht, so unter

¹ *D. Bovet, F. Bovet-Nitti, S. Guarino, V. G. Longo und M. Marotta*, Rend. Istit. Sup. di Sanita **12**, 106 (1949).

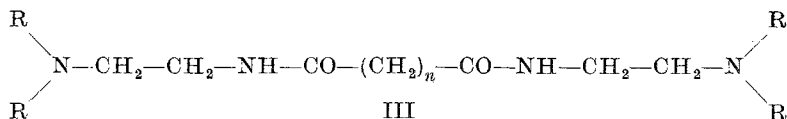
² *K. H. Ginzl, H. Klupp und G. Werner*, Arch. internat. Pharmacodyn. **S7**, 79 (1951).

³ *R. Hunt und R. Taveau*, Publ. Health and Marine Hosp. Service, Washington, Bull. **1911**, 73.

dem Namen „Lysthenon“ von der Österreichische Stickstoffwerke AG., Linz.

In einer früheren Mitteilung⁴ hatten wir die Estergruppe im Acetylcholin durch die Säureamidgruppe ersetzt und dabei die allgemeine Blickrichtung verfolgt, ob die pharmakologische Wirkung verschiedener Ester an das Vorhandensein der Estergruppe gebunden sei und welche Veränderungen sich im pharmakologischen Wirkungsbild ergeben, wenn diese Estergruppe durch die chemisch nahe verwandte Säureamidgruppe ersetzt wird.

Mit der gleichen Zielsetzung stellen wir in der vorliegenden Arbeit eine Reihe von N,N'-Bis-(dialkylaminoäthyl)-amide aliphatischer Dicarbonsäuren (III) her, um ihre quartären Salze mit den Verbindungen I und II pharmakologisch vergleichen zu können.



Während diese Arbeiten im Gange waren, erschien eine Veröffentlichung von *Phillips*⁵, in welcher die von uns bereits hergestellten Derivate der Oxalsäure, Bernsteinsäure und Adipinsäure beschrieben wurden. Wir wollen auf diese Derivate daher nicht mehr eingehen und nur in Tabellenform unsere durchwegs besseren Ausbeuten und manchmal etwas differierenden Schmelzpunkte den Angaben des früheren Autors gegenüberstellen.

Phillips gab an, daß die von ihm hergestellten Säureamide im Tierversuch in mäßigen Dosen unwirksam waren, in hohen Dosen schwache Curarewirkung zeigten. Dagegen haben nach seiner Angabe einige Verbindungen die Fähigkeit, die Wirkungsdauer der Bernsteinsäure-bis-cholin-ester zu verlängern.

Im folgenden soll nur die Herstellung der von *Phillips* nicht beschriebenen Verbindungen angeführt werden.

Von den zur Darstellung von Säureamiden dienenden präparativen Methoden wurde für den vorliegenden Zweck die Erhitzung von Dicarbonsäureestern mit N,N-Diäthyl-äthylendiamin, im Falle des Bernsteinsäureesters auch mit N,N-Dimethyl-äthylendiamin in alkoholischer Lösung auf 140 bis 160° gewählt. Es erwies sich als günstig, die Basen in einem Überschuß von 100% anzuwenden. Als Dicarbonsäureester wurden die Dimethylester der Bernsteinsäure, Korksäure und Sebacin-säure verwendet.

⁴ O. Hromatka, O. Kraupp und C. Skopalik, Mh. Chem. 84, 349 (1953).

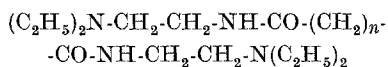
⁵ A. P. Phillips, Science 112, 536 (1950); J. Amer. Chem. Soc. 73, 5822 (1951).

Die entstandenen Säureamide wurden als kristallisierte Basen, Dipikrate und Dihydrochloride analysiert.

Das N,N'-Bis-(β -diäthylaminoäthyl)-sebacamid ist in der amerikanischen Patentliteratur kurz erwähnt⁶.

Eine Besonderheit zeigte die Umsetzung von Bernsteinsäuredimethylester mit N,N-Diäthyläthylendiamin und N,N-Dimethyläthylendiamin, welche unter den von uns gewählten Bedingungen

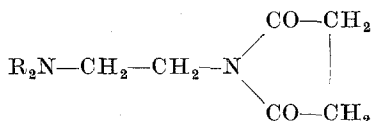
Tabelle 1.



n	Base		Pikrat	Hydrochlorid
	Ausb. % d. Th.	Schmp.	Schmp.	Schmp.
6	77,5	78°	167°	129°
8	80,0	81°	116°	—

zum β -Dimethylaminoäthyl- bzw. β -Diäthylaminoäthyl-succinimid führte, Verbindungen, die *Sadao Ohki*⁷ als auf anderem Wege erhaltene Zwischenprodukte ohne Angabe physikalischer Daten erwähnt hatte.

Tabelle 2.



R	Base		Pikrat	Hydrochlorid
	Ausb. % d. Th.	Sdp.	Schmp.	Schmp.
CH ₃	78,0	100-110° 0,001 Torr	—	—
C ₂ H ₅	89,5	149-150° 11 Torr	156°	210°

Die in den Tabellen 1 und 2 angeführten Basen wurden mit Methyljodid und Äthyljodid in die quartären Alkyljodide verwandelt. Manche von ihnen sind sehr hygroskopisch und schwierig umzukristallisieren.

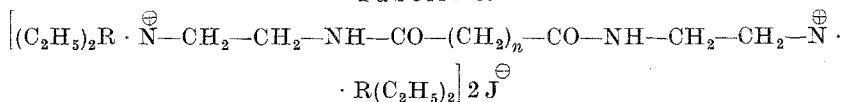
Die Tabellen 3 und 4 geben einen Überblick über die hergestellten quartären Salze, die erhaltenen Ausbeuten und die Schmp. Die in Klammer gesetzten Zahlen geben die von *Phillips* gefundenen Werte an.

Über die pharmakologischen Eigenschaften dieser Verbindungen wird an anderer Stelle berichtet werden.

⁶ L. C. Behr und R. S. Schreiber, U. S. P. 2,438.200 (1948). [Chem. Abstr. 42, 7327a (1948).]

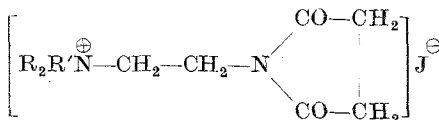
⁷ Sadao Ohki, J. Pharm. Soc. Japan 70, 92 (1950). [Chem. Abstr. 44, 5867e (1950).]

Tabelle 3.



n	R = CH ₃		R = C ₂ H ₅	
	Ausb. % d. Th.	Schmp.	Ausb. % d. Th.	Schmp.
0	93,7 (90)	268—70° (268—9°)	85,3 (42)	279° Zers. (270—1°)
4	90,9 (75)	139—40° (134—5°)	96,3 (80)	193° (181—2°)
6	96,3	134,5°	62,5	183—3°, 5°
8	—	—	88,4	169°

Tabelle 4.



R	R'	Ausb. % d. Th.	Schmp.
CH ₃	CH ₃	63,4	314—5° (Zers.)
C ₂ H ₅	CH ₃	71,5	170,5°
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	73,4	166°

Experimenteller Teil.

N,N'-Bis-(β-diäthylaminoäthyl)-suberamid.

10,1 g (0,05 Mole) Korksäuredimethylester, 23,2 g (0,2 Mole) *N,N*-Diäthyläthylendiamin und 15 ml absol. Alkohol wurden im Rohr 48 Stdn. auf 140 bis 150° erhitzt und das Reaktionsprodukt im Hochvak. fraktioniert destilliert. Ausb. 77,5% d. Th. Aus absol. Alkohol farblose

Nadeln vom Schmp. 78° (*Kofler*). 1 g Sbst. in 20 bis 25 ml siedendem Äther löslich.

Zur Analyse bei Raumtemp. und 0,1 Torr über P₂O₅ getrocknet.

C₂₀H₄₂O₂N₄. Ber. C 64,82, H 11,42, N 15,12.
Gef. C 64,88, 65,01, H 11,46, 11,30, N 14,90, 15,15.

Hydrochlorid: 0,46 g Base in 5 ml Essigester mit HCl-Gas. Öl kristallisiert im Eisschrank, Ausb. 0,47 g (85% d. Th.). 0,2 g aus Mischung von 20 ml Essigester und 7 ml Chloroform umkristallisiert. Schmp. 129° (*Kofler*).

Zur Analyse bei 65° und 0,1 Torr über P₂O₅ getrocknet.

C₂₀H₄₂O₂N₄ · 2 HCl. Ber. Cl 15,99. Gef. Cl 15,94, 16,02.

Pikrat: Aus heißem absol. Alkohol anfangs ölig, im Eisschrank kristallisierend. Nach Umkristallisieren aus Alkohol, Methanol und Aceton Schmp. 167° (*Kofler*).

Zur Analyse bei 89° und 0,1 Torr getrocknet.

C₂₀H₄₂O₂N₄ · 2 C₆H₃O₇N₃. Ber. C 46,37, H 5,84.
Gef. C 46,13, 46,04, H 5,75, 5,86.

N,N'-Bis-(β-diäthylaminoäthyl)-sebacamid.

5,2 g (0,023 Mole) Sabacinsäuredimethylester, 13,0 g (0,112 Mole) *N,N*-Diäthyläthylendiamin in 10 ml absol. Alkohol wie oben erhitzt. Das nach dem Abdestillieren der Nebenprodukte zurückbleibende Rohprodukt

wurde aus einer Mischung von 100 ml Äther und 10 ml Aceton umkristallisiert. 7,2 g (80% d. Th.) farblose Nadeln vom Schmp. 81° (Kofler).

Zur Analyse bei Raumtemp. und 0,1 Torr über P₂O₅ getrocknet.

C₂₂H₄₆O₂N₄. Ber. C 66,27, H 11,63, N 14,00.
Gef. C 66,43, 66,48, H 11,48, 11,61, N 14,24.

Pikrat: In alkohol. Lösung hergestellt und aus 7facher Menge siedendem Alkohol umkristallisiert. Schmp. 116° (Kofler).

Zur Analyse bei 58° und 0,1 Torr getrocknet.

C₂₂H₄₆O₂N₄ · 2 C₆H₃O₇N₃. Ber. C 47,66, H 6,12, N 16,35.
Gef. C 47,90, 47,95, H 5,74, 5,90, N 16,48, 16,48.

N-(β-Dimethylaminoäthyl)-succinimid.

1,76 g Bernsteinsäuredimethylester, 1,8 g N,N-Dimethyläthylendiamin und 10 ml Alkohol im Rohr auf 140° erhitzt und das Reaktionsprodukt im Kugelrohr fraktioniert, wobei das gesuchte Imid bei 0,001 Torr und einer Luftbadtemp. von 100 bis 110° destillierte. Hellgelbes Öl, Ausb. 1,6 g (78 1% d. Th.).

N-(β-Diäthylaminoäthyl)-succinimid.

7,3 g (0,05 Mole) Bernsteinsäuredimethylester, 23 2 g (0,2 Mole) N,N-Diäthyläthylendiamin und 15 ml absol. Alkohol wie oben erhitzt und das Reaktionsprodukt fraktioniert, wobei das gesuchte Imid bei 149 bis 150° und 12 Torr destillierte. Hellgelbes Öl, Ausb. 8,86 g (89,5% d. Th.).

Hydrochlorid: Mit absol. alkohol. Salzsäure farblose Kristalle, die nach dem Umkristallisieren aus absol. Alkohol bei 210° schmolzen (Kofler).

Zur Analyse bei 80° und 12 Torr getrocknet.

C₁₀H₁₈O₂N₂ · HCl. Ber. C 51,16, H 8,16, N 11,93.
Gef. C 51,34, 51,29, H 8,05, 8,16, N 11,79, 11,81.
Ber. Cl 15,11.
Gef. Cl 15,06, 15,17.

Pikrat: Aus absol. Alkohol gefällt und umkristallisiert, gelbe Nadeln, Schmp. 156° (Kofler).

Zur Analyse bei 80° und 12 Torr getrocknet.

C₁₀H₁₈O₂N₂ · C₆H₃O₇N₃. Ber. N 16,38. Gef. N 15,84.

Bis-jodmethylat des N,N'-Bis-(β-diäthylaminoäthyl)-suberamids.

1,23 g N,N'-Bis-(β-diäthylaminoäthyl)-suberamid in 10 ml absol. Alkohol mit 2 ml Jodmethyl 1 Std. unter Feuchtigkeitsausschluß rückflußgekocht. Nach dem Abkühlen durch Zusatz von absol. Äther Fällung eines Öles, das im Eisschrank nach mehreren Tagen kristallisierte. Ausb. 2,1 g (96,3% d. Th.). Aus wenig Alkohol enthaltendem Aceton umkristallisiert. Schmp. 134,5° (Kofler).

Zur Analyse bei 58° und 0,1 Torr getrocknet.

C₂₂H₄₈O₂N₄J₂. Ber. J 38,79. Gef. J 38,26.

Bis-jodäthylat des N,N'-Bis-(β-diäthylaminoäthyl)-suberamids.

In analoger Weise mit Jodäthyl hergestellt. Ausb. 62,5% d. Th. Schmp. 183 bis 183,5° (Kofler).

Zur Analyse bei 58° und 0,1 Torr getrocknet.



Bis-jodäthylat des N,N'-Bis-(β-diäthylaminoäthyl)-sebacamids.

In analoger Weise hergestellt. Das mit Äther gefällte Öl kristallisierte im Eisschrank nach öfterem Abgießen des Lösungsmittels und Überschichten mit Äther. Ausb. 88,4% d. Th. Zur Reinigung 0,75 g getrocknete und gepulverte Substanz mit Mischung von 20 ml Äther und 10 ml Aceton, anschließend mit 20 ml Aceton ausgekocht. Rückstand in Mischung von 4 ml Chloroform und 6 ml Aceton gelöst und mit 5 ml Äther gefällt. Farblose Kristalle, Schmp. 169° (*Kofler*).

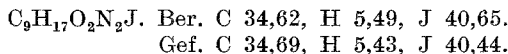
Zur Analyse bei 58° und 0,1 Torr getrocknet.



Jodmethylat des N-(β-Dimethylaminoäthyl)-succinimids.

1,3 g N-(β-Dimethylaminoäthyl)-succinimid, 2 ml Jodmethyl und 50 ml Methanol 30 Min. rückflußkochen. Beim Abkühlen 1,51 g (63,4% d. Th.) Kristalle, die in siedendem Wasser gelöst und durch Zusatz von absol. Alkohol umkristallisiert werden. Farblose Rhomboeder, Zersp. 314 bis 315°.

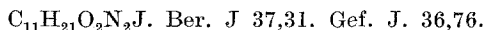
Zur Analyse bei 58° und 11 Torr getrocknet.



Jodmethylat des N-(β-Diäthylaminoäthyl)-succinimids.

In analoger Weise hergestellt. Ausb. 71,7% d. Th. Umkristallisieren aus absol. Alkohol; Schmp. 170,5° (*Kofler*).

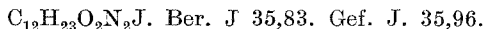
Zur Analyse bei 80° und 0,2 Torr getrocknet.



Jodäthylat des N-(β-Diäthylaminoäthyl)-succinimids.

In analoger Weise hergestellt, doch Salz durch Zusatz von Äther ölig gefällt. Nach Abdkantieren der Lösung öliger Rückstand mit Petroläther erhitzt und absol. Alkohol bis zur Lösung zugefügt. Ausb. 73,4% d. Th. Nach Umkristallisieren aus Äther-Alkohol farblose Plättchen vom Schmp. 166° (*Kofler*).

Zur Analyse bei 80° und 0,2 Torr getrocknet.



Die Mikroanalysen wurden von Herrn Dr. *H. Wagner* im Mikroanalytischen Laboratorium des I. Chemischen Universitätslaboratoriums ausgeführt.