

Über alkylierte Amide bicyclischer Dicarbonsäuren, 1. Mitt.

Von

H. Koch

(Unter Mitarbeit von **H. Mohar**)

Aus dem Pharmazeutisch-chemischen Institut der Universität Wien und dem
Forschungslaboratorium der Chem. Fabrik F. Joh. Kwizda, Wien

(Eingegangen am 29. November 1962)

Zur Untersuchung auf pharmakologische Eigenschaften wurden verschiedene N-Alkylderivate des 1,4-Endomethylen- Δ^5 -cyclohexen-2,3-trans-dicarbonsäurediamids sowie deren Hydrierungsprodukte dargestellt.

Eines der ältesten Arzneimittel mit zentralerregender Wirkung ist der Campher (I); heute besitzt er in diesem Sinne allerdings kaum noch Bedeutung¹. An seine Stelle traten wirksamere, weniger toxische und mit geringeren Nebenwirkungen behaftete Analeptika^{1, 2}, von welchen eine bedeutende Gruppe verschiedene am Stickstoff alkylierte Amide vorwiegend aromatischer und heterocyclischer Mono- und Dicarbonsäuren umfaßt. Am besten bekannt geworden sind die Verbindungen II—VII unter den Handelsnamen Neospiran (II), Coramin (III), Cycliton (IV), Vandid (V) und Anacardiol (VI); ein Gemisch zweier aliphatischer Carbonsäureamide (VIIa und b) liegt im Micoren vor.

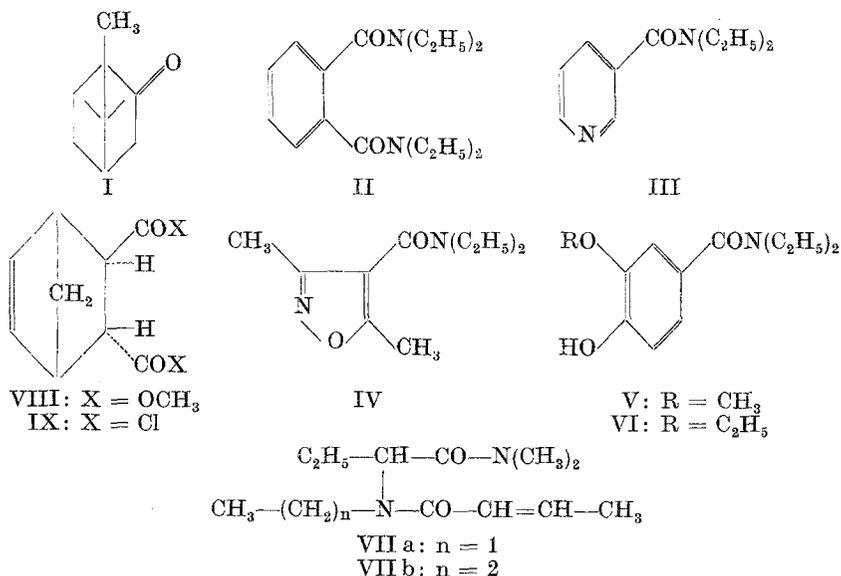
Am Stickstoff alkylierte Amide von bicyclischen Carbonsäuren wurden, soweit uns bekannt ist, bisher nicht pharmakologisch geprüft. Da wir uns seit einiger Zeit damit befassen, die durch Dien-Synthese erhältlichen Bicycloalken-dicarbonsäuren für präparative Zwecke auszuwerten³, lag es nahe, auch die stickstoffhaltigen funktionellen Derivate dieser Säuren in unsere Untersuchungen einzubeziehen⁴. Wir unternahmen diese Arbeit in der Hoffnung, dabei auf neue Substanzen mit interessanten

¹ H. P. Kaufmann, Arzneimittelsynthese, Berlin (1953), S. 223.

² F. Hahn, Pharmacol. Rev. **12**, 488 (1960).

³ H. Koch, Mh. Chem. **93**, 292 (1962).

⁴ Die vorliegende Arbeit liegt bereits einige Zeit zurück; Teile davon sind Gegenstand einer Patentanmeldung (22. 5. 1962).



pharmakologischen Eigenschaften zu stoßen; darüber hinaus wollten wir mit den neuen Verbindungen Ausgangsstoffe für weitere präparative Arbeiten gewinnen. Das Erscheinen einer Publikation⁵, die eine ähnliche Zielsetzung erkennen läßt, zwingt uns nun dazu, die Ergebnisse einiger unserer Arbeiten vorzeitig zu veröffentlichen. Als neuartige Variante auf dem Gebiet der zentralwirksamen Arzneimittel dürfte überdies die Verknüpfung des Bicycloheptanskeletts mit den funktionellen Gruppen der eingangs erwähnten Analeptica in einigen der neuen Verbindungen anzusprechen sein.

Im Methyl ester (VIII)⁶ und im Chlorid (IX)⁷ der trans-konfigurierten 1,4-Endomethylen- Δ^5 -cyclohexen-2,3-dicarbonsäure liegen bequem zugängliche Ausgangskörper zur Darstellung von Säureamiden vor. Die Umsetzung des Chlorids mit Dimethylamin wurde bereits vor einiger Zeit von *K. Alder*⁸ beschrieben; er benutzte das dabei erhaltene Bisdimethylamid (XIIIa) als Ausgangsprodukt zur Synthese bicyclischer Triene mit o-Dimethylen-Struktur. Nach Abschluß unserer Arbeit⁴ wurde inzwischen auch das Bis-piperidid (XVa) und das Bis-morpholid (XVIa) beschrieben⁵.

In der nachstehend beschriebenen Versuchsreihe haben wir VIII und IX mit einigen primären und sekundären Aminen zur Reaktion

⁵ *H. Krieger*, Suomen Kemistilehti **B 35**, 114 (1962).

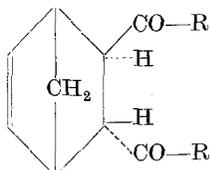
⁶ *H. Koch*, Mh. Chem. **93**, 1343 (1962).

⁷ *K. Alder* und *G. Stein*, Ann. Chem. **514**, 203 (1934).

⁸ *K. Alder*, *S. Hartung* und *O. Netz*, Chem. Ber. **90**, 1 (1957).

gebracht. Um die günstigsten Reaktionsbedingungen ausfindig zu machen, haben wir einige Versuche mehrmals wiederholt und dabei in verschiedener Weise variiert. Dabei fanden wir, daß nicht nur das Chlorid IX, sondern auch der Ester VIII in einigen Fällen als Ausgangsprodukt verwendet werden kann, wengleich die Ausbeuten an Diamiden bei Anwendung von IX allgemein höher liegen. Bei Verwendung von VIII traten in einigen Fällen Nebenprodukte auf, deren Klärung noch aussteht. Wir fanden weiters, daß die Umsetzungen auch in wässriger Lösung durchgeführt werden können, was nicht nur auf die praktische Durchführung der Synthese, sondern auch auf ihre Wirtschaftlichkeit von Einfluß ist. Der anschließende exper. Teil enthält eine Auswahl von Versuchszusammenstellungen, bei welchen optimale Resultate erzielt wurden.

Im einzelnen wurden dargestellt: das Bis-methylamid (Xa), Bis-äthylamid (XIa), Bis-benzylamid (XIIa), Bis-dimethylamid (XIIIa), Bis-diäthylamid (XIVa), Bis-piperidid (XVa), und Bis-morpholid (XVIa). Durch katalytische Hydrierung wurden auch die entsprechenden gesättigten Verbindungen (Xb—XVIb) erhalten.



VIII: R = OCH₃

IX: R = Cl

Xa: R = NHCH₃

XIa: R = NHC₂H₅

XIIa: R = NHCH₂C₆H₅

XIIIa: R = N(CH₃)₂

XIVa: R = N(C₂H₅)₂

XVa: R = NC₅H₁₀

XVIa: R = NC₄H₈O

(Xb bis XVIb sind die entsprechenden gesätt. Bicycloheptane.)

Alle angeführten Amide sind farb- und geruchlose, kristalline Substanzen; einige von ihnen schmecken stark bitter, die Mehrzahl weist keinen typischen Geschmack auf. Sofern die Stickstoffatome niedrige Alkylreste tragen, sind die Verbindungen gut bis mäßig wasserlöslich. Alle Verbindungen sind löslich in den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln oder Gemischen derselben, in einigen Fällen allerdings ziemlich schwer.

Die physiologische Wirksamkeit der dargestellten Amide (X—XVIa und b) wird zur Zeit am Pharmakologischen Institut der Universität Wien geprüft. Über das Ergebnis dieser Untersuchungen wird gegebenenfalls an anderer Stelle berichtet werden.

Experimenteller Teil

1,4-Endomethylen-Δ⁵-cyclohexen-2,3-trans-dicarbonsäure-dichlorid (IX)

Zu einer gekühlten Lösung von 60 g Fumarsäuredichlorid in 300 ml absol. Äther wurden 45 g frisch destill. Cyclopentadien, gelöst in 200 ml Äther, langsam unter Rühren zutropfen gelassen. Das Gemisch blieb über

Nacht stehen, dann wurde der Äther abdestilliert und der Rückstand i. Vak. fraktioniert. IX siedet bei 115—120° (10 Torr). Ausb.: 74 g.

$C_9H_{10}Cl_2O_2$ (219,07). Ber. Cl 32,37. Gef. Cl 31,70.

1,4-Endomethylen- Δ^5 -cyclohexen-2,3-trans-dicarbonsäure-bis-methylamid (Xa)

a) Aus dem Dichlorid IX: 10 g IX wurden unter kräftigem Rühren und Kühlung zu einer überschüssigen wässrigen Lösung von Methylamin zutropfen gelassen. Anschließend wurden Wasser und überschüssiges Amin i. Vak. weitgehend entfernt, das abgeschiedene Kristallit abgeseugt, gewaschen und getrocknet. Ausb.: 8,0 g. Schmp. 201° (aus Alkohol).

$C_{11}H_{16}N_2O_2$ (208,26). Ber. N 13,45. Gef. N 13,41.

b) Aus dem Dimethylester VIII⁶: 20 g VIII wurden mit 60 g wässriger 30proz. Methylaminlösung 48 Stdn. unter zeitweiligem Umschütteln bei Raumtemp. stehengelassen. Schon nach wenigen Stdn. löste sich der Ester auf, und an seiner Stelle fiel ein feinkristalliner Niederschlag aus, welcher abgesaugt, gewaschen und getrocknet wurde. Beim Einengen der Mutterlauge wurden weitere Kristallisate gewonnen. Gesamtmenge: 11,3 g. Schmp. 201°. Mischschmp. mit dem aus IX dargestellten Produkt keine Depression.

1,4-Endomethylen-cyclohexan-2,3-trans-dicarbonsäure-bis-methylamid (Xb)

Xa wurde in wäbr. Alkohol gelöst und hydriert (Pd/BaSO₄). Nach beendeter Wasserstoffaufnahme wurde der Katalysator abfiltriert, das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand aus Alkohol umkristallisiert. Schmp. 232°.

$C_{11}H_{18}N_2O_2$ (210,27). Ber. N 13,32. Gef. N 13,31.

1,4-Endomethylen- Δ^5 -cyclohexen-2,3-trans-dicarbonsäure-bis-äthylamid (XIa)

14 g IX wurden, wie bei Xa beschrieben, mit Äthylamin umgesetzt. Schmp. 199° (aus Alkohol). Ausb.: 13,9 g.

$C_{13}H_{20}N_2O_2$ (236,31). Ber. C 66,07, H 8,53, N 11,86.
Gef. C 65,95, H 8,45, N 11,89.

1,4-Endomethylen-cyclohexan-2,3-trans-dicarbonsäure-bis-äthylamid (XIb)

XIa wurde in Alkohol gelöst und hydriert (Pd/BaSO₄). Schmp. 203° (aus Alkohol).

$C_{13}H_{22}N_2O_2$ (238,33). Ber. N 11,75. Gef. N 11,62.

1,4-Endomethylen- Δ^5 -cyclohexen-2,3-trans-dicarbonsäure-bis-diäthylamid (XIVa)

Zu einer gekühlten Lösung von 27,5 g Diäthylamin in 150 ml Benzol wurden 20,7 g IX, gelöst in 150 ml Benzol, unter Rühren langsam zutropfen gelassen, wobei die Temp. im Reaktionsgefäß + 5° nicht überstieg. Nach beendeter Umsetzung blieb das Gemisch über Nacht bei Raumtemp. stehen. Dann wurde der feste Anteil abgetrennt, zweimal mit je 100 ml Benzol ausgekocht und die Filtrate mit der ersten Lösung zusammen i. Vak. eingedampft. Der ölige Rückstand erstarrte alsbald zu einer weißen Kristallmasse, welche praktisch reines XIVa darstellte. Schmp. 84° (aus Cyclohexan). Ausb.: 25,3 g.

$C_{17}H_{28}N_2O_2$ (292,41). Ber. C 69,82, H 9,65, N 9,58.
Gef. C 69,97, H 9,65, N 9,54.

1,4-Endomethylen-cyclohexan-2,3-trans-dicarbonsäure-bis-diäthylamid (XIV b)

XIV a wurde wie bei X b beschrieben hydriert. Schmp. 86—87° (aus Cyclohexan).

*1,4-Endomethylen- Δ^5 -cyclohexen-2,3-trans-dicarbonsäure-bis-benzylamid (XII a)*

25 g Benzylamin wurden wie bei XIV a beschrieben mit 12,8 g IX umgesetzt. Die Aufarbeitung mußte wegen der Schwerlöslichkeit von XII a in der folgenden Weise vorgenommen werden: Das Reaktionsgemisch wurde i. Vak. vom Lösungsmittel befreit und der feste Rückstand im Soxhlet erschöpfend mit Äther extrahiert. Der Ätherextrakt wurde anschließend eingedampft und der Rückstand aus siedendem Alkohol umkristallisiert. Schmp. 190°. Ausb.: 19,5 g.

*1,4-Endomethylen-cyclohexan-2,3-trans-dicarbonsäure-bis-benzylamid (XII b)*

XII a wurde in viel Alkohol gelöst und hydriert (Pd/BaSO₄). Schmp. 186°.

*1,4-Endomethylen- Δ^5 -cyclohexen-2,3-trans-dicarbonsäure-bis-dimethylamid (XIII a)*

20 g IX wurden, wie bei X a beschrieben, mit Dimethylamin umgesetzt. Die wäBr. Lösung wurde mit Äther extrahiert, der Ätherauszug gewaschen, getrocknet und i. Vak. eingedampft. Der ölige Rückstand erstarrte nach mehrtägigem Stehen zu einer harten, aber zerfließlichen Kristallmasse, Schmp. 65—70°. Ausb.: 19,5 g.

*1,4-Endomethylen-cyclohexan-2,3-trans-dicarbonsäure-bis-dimethylamid (XIII b)*

XIII a wurde, wie bei X b beschrieben, hydriert. Schmp. 70—72°.

*1,4-Endomethylen- Δ^5 -cyclohexen-2,3-trans-dicarbonsäure-bis-piperidid (XV a)*

21,9 g IX wurden mit 34,5 g Piperidin, wie bei XIV a beschrieben, umgesetzt. Schmp. 160° (aus Alkohol). Ausb.: 31,5 g.

*1,4-Endomethylen-cyclohexan-2,3-trans-dicarbonsäure-bis-piperidid (XV b)*

XV a wurde, wie bei XI b beschrieben, hydriert. Schmp. 160—161°.

*1,4-Endomethylen- Δ^5 -cyclohexen-2,3-trans-dicarbonsäure-bis-morpholid (XVI a)*

13,6 g IX wurden mit 21,7 g Morpholin, wie bei XIV a beschrieben, umgesetzt. Schmp. 171—172° (aus Alkohol). Ausb.: 19,4 g.

*1,4-Endomethylen-cyclohexan-2,3-trans-dicarbonsäure-bis-morpholid (XVI b)*

XVI a wurde, wie bei XI b beschrieben, hydriert. Schmp. 173°.

