

# Über alkylierte Amide bicyclischer Dicarbonsäuren, 2. Mitt.<sup>1</sup>

Von

**H. Koch**

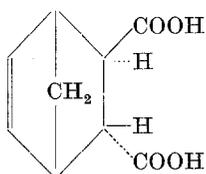
(unter Mitarbeit von **H. Mohar**)

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

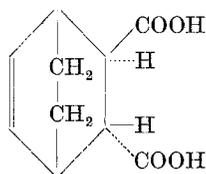
(Eingegangen am 15. Januar 1963)

Zur Untersuchung auf pharmakologische Eigenschaften wurden verschiedene N-Alkyl- und N-Arylderivate des 1,4-Endoäthylen- $\Delta^5$ -cyclohexen-2,3-trans-dicarbonsäurediamids sowie ihre Hydrierungsprodukte dargestellt.

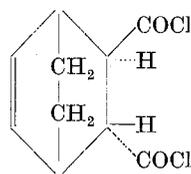
Vor kurzem wurde über die Darstellung einiger am Stickstoff alkylierter Amide der 1,4-Endomethylen- $\Delta^5$ -cyclohexen- (I a) und 1,4-Endomethylen-cyclohexan-2,3-trans-dicarbonsäure (I b) berichtet<sup>1</sup>. In Fortführung dieser Arbeiten wurden nun auch einige N-alkylierte und arylierte Amide der brückenhomologen Dicarbonsäuren II a und II b synthetisiert.



I a  
I b = hydriert



II a  
II b = hydriert



III

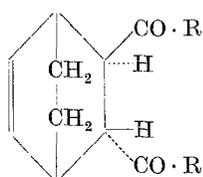
Als Ausgangsprodukt wurde das durch Anlagerung von Fumarsäurechlorid an 1,3-Cyclohexadien erhältliche 1,4-Endoäthylen- $\Delta^5$ -cyclohexen-2,3-trans-dicarbonsäure-dichlorid (III)<sup>2, 3</sup> verwendet. Seine Umsetzung mit primären und sekundären Aminen verläuft sowohl in wässriger Lösung als auch in indifferenten organischen Lösungsmitteln gleich leicht und führt in guten Ausbeuten zu den entsprechenden Diamiden.

<sup>1</sup> 1. Mitt.: *H. Koch* und *H. Mohar*, *Mh. Chem.* **94**, 178 (1963).

<sup>2</sup> *K. Alder*, *S. Hartung* und *O. Netz*, *Chem. Ber.* **90**, 5 (1957).

<sup>3</sup> *J. B. Clements*, *J. Org. Chem.* **26**, 2595 (1961).

Auf diese Weise wurden dargestellt: das Bis-methylamid (IV a), Bis-äthylamid (V a), Bis-anilid (VI a), Bis-benzylamid (VII a), Bis-dimethylamid (VIII a), Bis-diäthylamid (IX a), Bis-piperidid (X a) und Bismorpholid (XI a). Durch katalytische Hydrierung der Verbindungen IV a—XI a wurden die gesättigten Amide IV b—XI b erhalten. Während jedoch die Hydrierung der Endomethylenverbindungen<sup>1</sup> rasch und ohne Komplikationen verlief, erfolgte die Wasserstoffaufnahme bei den vorliegenden Endoäthylenanalogen auffallend träge.



- IV a, b: R = NHCH<sub>3</sub>  
 V a, b: R = NHC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>  
 VI a, b: R = NHC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>  
 VII a, b: R = NHCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>  
 VIII a, b: R = N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>  
 IX a, b: R = N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>  
 X a, b: R = NC<sub>5</sub>H<sub>10</sub>  
 XI a, b: R = NC<sub>4</sub>H<sub>8</sub>O

(in den mit b bezeichneten Verbindungen ist die Doppelbindung abgesättigt)

Bei den dargestellten Amiden handelt es sich durchweg um gut kristallisierende, farb- und geruchlose Substanzen. Ein Vergleich ihrer Schmelzpunkte mit denen der entsprechenden Brückenhomologen<sup>1</sup> zeigt in nahezu allen Fällen einen Anstieg der Schmelztemperatur. Diese Erscheinung dürfte weniger auf die Erhöhung des Molekulargewichts durch eine Methylengruppe als vielmehr auf den höheren Symmetriegrad der Endoäthylenverbindungen gegenüber den Endomethylenanalogen zurückzuführen sein. Was das Lösungsverhalten der vorliegenden Säureamide anbelangt, so unterscheidet es sich von dem der vergleichbaren Brückenhomologen<sup>1</sup> nicht wesentlich. Die pharmakologische Auswertung der dargestellten Amide ist im Gange.

## Experimenteller Teil

### 1,4-Endoäthylen- $\Delta^5$ -cyclohexen-2,3-trans-dicarbonsäure-dichlorid (III)

200 g Fumarsäuredichlorid, gelöst in 800 g Benzol, wurden unter Rühren und Kühlung portionenweise mit 210 g 1,3-Cyclohexadien<sup>4</sup> versetzt, so daß die Temperatur des Reaktionsgemisches + 10° nicht überstieg. Hierauf wurde 24 Stdn. bei Raumtemp. stehengelassen und anschließend das Benzol abdestilliert. Der orangegelbe Rückstand wurde i. Vak. fraktioniert und die Fraktion zwischen 130° und 140° (10 Torr) aufgefangen. Ausb.: 240 g. Bei nochmaliger Destillation ging III als hellgelbe Flüssigkeit bei 132—137° (10 Torr) über.

C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Ber. Cl 30,42, Äqu.-Gew. 58,27.  
 Gef. Cl 28,85, Äqu.-Gew. 57,26.

<sup>4</sup> J. Hine, J. Amer. Chem. Soc. 77, 597 (1955).

*1,4-Endoäthylen- $\Delta^5$ -cyclohexen-2,3-trans-dicarbon säure-bis-methylamid (IV a)*

14 g III wurden unter kräftigem Rühren und Kühlung zu einer über-schüssigen wässrigen Lösung von Methylamin zutropfen gelassen. Das ab-geschiedene Kristallinat wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und ge-trocknet. Durch Einengen der Mutterlauge konnte eine weitere geringe Menge an Kristallinat gewonnen werden, insges. 11,5 g IV a. Schmp. 239° (aus Alkohol).

$C_{12}H_{18}N_2O_2$  (222,28). Ber. N 12,60. Gef. N 12,76.

*1,4-Endoäthylen-cyclohexan-2,3-trans-dicarbon säure-bis-methylamid (IV b)*

IV a wurde in wässrigem Alkohol gelöst und unter Benützung von Pd-Kohle<sup>5</sup> als Katalysator hydriert. Nach beendeter Wasserstoffaufnahme wurde der Katalysator abfiltriert, das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand aus Alkohol umkristallisiert. Schmp. 234—235°.

$C_{12}H_{20}N_2O_2$  (224,30). Ber. N 12,49. Gef. N 12,58.

*1,4-Endoäthylen- $\Delta^5$ -cyclohexen-2,3-trans-dicarbon säure-bis-äthylamid (V a)*

23,3 g III wurden, wie bei IV a beschrieben, mit Äthylamin umgesetzt. Schmp. 236° (aus Alkohol). Ausb. 24,6 g.

$C_{14}H_{22}N_2O_2$  (250,30). Ber. N 11,20. Gef. N 11,20.

*1,4-Endoäthylen-cyclohexan-2,3-trans-dicarbon säure-bis-äthylamid (V b)*

V a wurde in Alkohol gelöst und, wie bei IV b beschrieben, hydriert. Schmp. 235—236° (aus Alkohol).

$C_{14}H_{24}N_2O_2$  (252,31). Ber. N 11,10. Gef. N 11,04.

*1,4-Endoäthylen- $\Delta^5$ -cyclohexen-2,3-trans-dicarbon säure-bis-anilid (VI a)*

Zu einer gekühlten Lösung von 37,2 g Anilin in 300 ml Benzol wurden 23,3 g III, gelöst in 100 ml Benzol, unter Rühren langsam zutropfen gelassen. Nach beendeter Umsetzung blieb das Gemisch über Nacht bei Raumtemp. stehen. Dann wurde der feste Anteil abgetrennt, vom Lösungsmittel befreit, zweimal mit heißem Wasser extrahiert und schließlich aus Alkohol umkristalli-siert. Feine Nadeln, Schmp. 265—267°. Ausb.: ca. 28 g.

$C_{22}H_{22}N_2O_2$  (346,42). Ber. N 8,09. Gef. N 7,98.

*1,4-Endoäthylen-cyclohexan-2,3-trans-dicarbon säure-bis-anilid (VI b)*

VI a wurde in Eisessig gelöst und hydriert (Pd-Kohle). Anschließend wurde der Eisessig i. Vak. abdestilliert und der Rückstand aus Alkohol um-kristallisiert. Schmp. 264—265°.

$C_{22}H_{24}N_2O_2$  (348,43). Ber. N 8,04. Gef. N 8,19.

*1,4-Endoäthylen- $\Delta^5$ -cyclohexen-2,3-trans-dicarbon säure-bis-benzylamid (VII a)*

23,3 g III und 42,8 g Benzylamin wurden, wie bei VI a beschrieben, zur Reaktion gebracht und in gleicher Weise aufgearbeitet. Schmp. 215° (aus Alkohol). Ausb.: ca. 30 g.

$C_{24}H_{26}N_2O_2$  (374,47). Ber. N 7,48. Gef. N 7,50.

<sup>5</sup> E. Ott und F. Eichler, Ber. dtsh. Chem. Ges. 55, 2661 (1922).

*1,4-Endoäthylen-cyclohexan-2,3-trans-dicarbonsäure-bis-benzylamid (VII b)*

VII a wurde, wie bei VI b angegeben, hydriert. Schmp. 219—220°.

*1,4-Endoäthylen- $\Delta^5$ -cyclohexen-2,3-trans-dicarbonsäure-bis-dimethylamid (VIII a)*

46,6 g III wurden, wie bei IV a beschrieben, mit Dimethylamin umgesetzt. Das Gemisch wurde anschließend mit HCl neutralisiert und mit Äther extrahiert, der Ätherauszug getrocknet und i. Vak. eingedampft. Der feste Rückstand wurde aus Petroläther—Essigester umkristallisiert. Schmp. 105—106°. Ausb.: ca. 40 g.

*1,4-Endoäthylen-cyclohexan-2,3-trans-dicarbonsäure-bis-dimethylamid (VIII b)*

VIII a wurde, wie bei IV b angegeben, hydriert. Schmp. 109—110° (aus Cyclohexan).

*1,4-Endoäthylen- $\Delta^5$ -cyclohexen-2,3-trans-dicarbonsäure-bis-diäthylamid (IX a)*

23,3 g III wurden mit 29 g Diäthylamin, wie bei VI a beschrieben, zur Reaktion gebracht. Der feste Anteil wurde abgetrennt und mit Benzol ausgekocht. Die vereinten Filtrate wurden i. Vak. eingengt, wobei IX a auskristallisierte. Schmp. 119°, Ausb.: 26,5 g.

*1,4-Endoäthylen-cyclohexan-2,3-trans-dicarbonsäure-bis-diäthylamid (IX b)*

IX a wurde, wie bei V b angegeben, hydriert. Umkristallisation aus Benzol oder Cyclohexan. Schmp. 120°.

*1,4-Endoäthylen- $\Delta^5$ -cyclohexen-2,3-trans-dicarbonsäure-bis-piperidid (X a)*

23,3 g III und 34 g Piperidin wurden, wie bei IX a beschrieben, umgesetzt und das Produkt in gleicher Weise aufgearbeitet. Schmp. 160°, Ausb.: 30,5 g.

*1,4-Endoäthylen-cyclohexan-2,3-trans-dicarbonsäure-bis-piperidid (X b)*

X a wurde, wie bei V b angegeben, hydriert. Umkristallisation aus Cyclohexan—Essigester. Schmp. 157°.

*1,4-Endoäthylen- $\Delta^5$ -cyclohexen-2,3-trans-dicarbonsäure-bis-morpholid (XI a)*

23,3 g III und 34,8 g Morpholin wurden, wie bei IX a beschrieben, umgesetzt. Schmp. 208° (aus Alkohol). Ausb.: ca. 30 g.

*1,4-Endoäthylen-cyclohexan-2,3-trans-dicarbonsäure-bis-morpholid (XI b)*

XI a wurde, wie bei VI b beschrieben, hydriert. Schmp. 201°.

