

Bis-cholinester bicyclischer Dicarbonsäuren und verwandte Verbindungen

Von

H. Koch und J. Kotlan

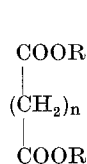
Aus dem Pharmazeutisch-chemischen Institut der Universität Wien und dem
Forschungslaboratorium der Chem. Fabrik F. J. Kwizda, Wien

(*Eingegangen am 30. September 1965*)

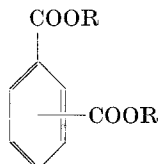
Zur pharmakologischen Untersuchung wurden verschiedene basische Ester der 1,4-Endomethylen- und 1,4-Endoäthylen- Δ^5 -cyclohexen-2,3-*trans*-dicarbonsäure, ihre Hydrochloride, verschiedene quartäre Ammoniumhalogenide, sowie einige Hydrierungsprodukte dieser Verbindungen dargestellt.

Bis-cholinester verschiedener aliphatischer, alicyclischer und aromatischer Dicarbonsäuren¹ weisen eine charakteristische Hemmwirkung auf neuromuskuläre Verbindungsstellen auf, die bei einigen von ihnen zu einer therapeutischen Anwendung als Muskelrelaxantien geführt hat. Vornehmlich Verbindungen der Typen I—III wurden bisher synthetisiert und pharmakologisch getestet, doch haben bisher nur einige Vertreter vom Typus I praktische Bedeutung erlangt.

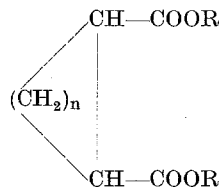
Bemerkenswert erscheint die Zunahme der Wirksamkeit beim Übergang von den offenkettigen Verbindungen (I) zu den Abkömmlingen mit kleinen Ringen (III, $n = 1-2$)², bei welchen die Flexibilität des



I ($n=0-10$)



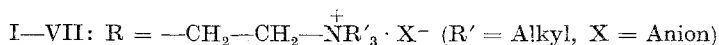
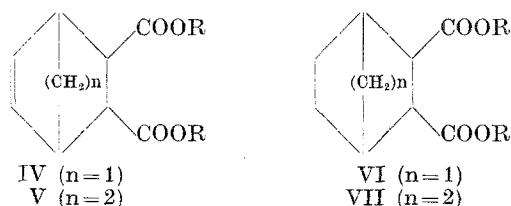
II



III ($n=1-4$)

¹ Zusammenfassung: *F. Brücke*, *Pharmacol. Rev.* **8**, 265 (1956).

² *J. F. MacCarthy, J. G. Cannon, J. P. Buckley und W. J. Kinnard*, *J. Med. Chem.* **7**, 72 (1964).



Moleküls eingeschränkt ist und die Carboxylgruppen in ihrer räumlichen Stellung fixiert sind.

Die analogen basischen Ester von bicyclischen Dicarbonsäuren (IV—VII) sind unseres Wissens bisher nicht in der Literatur beschrieben worden. Sie stellen eine neuartige Variante in dieser Substanzklasse dar und lassen weitere Erkenntnisse über den Zusammenhang zwischen chemischer Struktur und pharmakologischer Wirkung in der Gruppe der Bis-cholinester erwarten.

Wir haben deshalb im Zuge unserer Arbeiten über die isomeren Bicycloalkendicarbonsäuren (IV—VII, $\text{R} = \text{H}$)³⁻⁵ auch eine Anzahl von Estern mit tertiären und quartären Stickstoffatomen in den Seitenketten dargestellt⁶. Wie eine orientierende pharmakologische Untersuchung⁷ gezeigt hat, sind darunter einige Vertreter mit guten muskelrelaxierenden Eigenschaften. Die Entscheidung über ihre therapeutische Verwendbarkeit bleibt von dem Ergebnis weiterer Versuche abhängig, welche zur Zeit im Gange sind.

Herrn *R. Horvath* sei für seine Mitarbeit bei den Versuchen gedankt.

Experimenteller Teil

Als Ausgangsprodukte wurden die *Diels—Alder*-Addukte von Cyclopentadien und Cyclohexadien mit Fumarsäurechlorid⁴ und Fumarsäuredimethylester⁵ und das Addukt von Cyclopentadien mit Maleinsäureanhydrid⁸ verwendet; letzteres wurde durch Kochen mit Methanol unter Zusatz einer katalyt. Menge H_2SO_4 in den Dimethylester übergeführt³; *cis*- und *trans*-Dimethylester wurden in alkohol. Lösung (Pd-BaSO_4) hydriert⁵.

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

⁴ *H. Koch* und *H. Mohar*, Mh. Chem. **94**, 178, 406 (1963); *H. Koch*, *J. Koilan* und *H. Markut*, Mh. Chem. **96**, 1646 (1965); *H. Koch* und *J. Koilan*, Mh. Chem. **96**, 1928 (1965).

⁵ *H. Koch*, Mh. Chem. **93**, 1343 (1962).

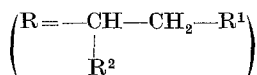
⁶ Patente angemeldet.

⁷ Herrn Prof. *O. Kraupp* danken wir für die Durchführung der Versuche.

⁸ Dieses Produkt ist unter den Bezeichnungen Nadic Anhydride® und Himic Anhydride® im Handel.

Die vorgenannten Addukte wurden mit Dialkylaminoalkanolen nach den im folgenden beschriebenen Methoden zu den basischen Estern umgesetzt und diese ihrerseits in der üblichen Weise in die Hydrochloride und quartären Ammoniumverbindungen übergeführt.

Tabelle 1. Basische Ester der Typen IV—VII




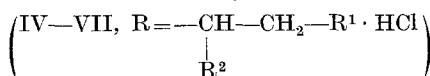
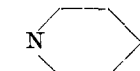
Grundkörper	R ¹	R ²	Summenformel	Sdp., °C/Torr	N _{Ber.}	N _{Gef.}	n _D ²⁰	d ₄ ²⁰
IV	N(CH ₃) ₂	H	C ₁₇ H ₂₈ N ₂ O ₄	180—190/2	8,63	8,60	1,4795	1,057
IV	N(CH ₃) ₂	CH ₃	C ₁₉ H ₃₂ N ₂ O ₄	185—195/5	7,95	7,89	1,4712	1,017
IV	N(C ₂ H ₅) ₂	H	C ₂₁ H ₃₆ N ₂ O ₄	205—215/5	7,36	7,32	1,4780	1,020
IV		H	C ₂₃ H ₃₆ N ₂ O ₄	205—220/5	6,93	6,87	1,5002	1,062
V	N(CH ₃) ₂	H	C ₁₈ H ₃₀ N ₂ O ₄	185—195/2	8,28	8,32	1,4729	1,011
V	N(C ₂ H ₅) ₂	H	C ₂₂ H ₃₈ N ₂ O ₄	210—215/2	7,11	7,16	1,4815	1,025
VI	N(CH ₃) ₂	H	C ₁₇ H ₃₀ N ₂ O ₄	180—190/2	8,58	8,60	1,4734	1,036
VI	N(CH ₃) ₂	CH ₃	C ₁₉ H ₃₄ N ₂ O ₄	190—200/5	7,90	7,94	1,4670	1,008
VI	N(C ₂ H ₅) ₂	H	C ₂₁ H ₃₈ N ₂ O ₄	210—220/5	7,32	7,31	1,4733	1,012
VII	N(CH ₃) ₂	H	C ₁₈ H ₃₂ N ₂ O ₄	185—190/2	8,23	8,18	1,4788	1,031

Tabelle 2. Bis-hydrochloride



Grundkörper	R ¹	R ²	Schmp., °C	Cl _{Ber.}	Cl _{Gef.}	N _{Ber.}	N _{Gef.}
IV	N(CH ₃) ₂	H	203—205	17,85	17,98	7,05	6,97
IV	N(CH ₃) ₂	CH ₃	215—217	16,67	16,60	6,59	6,59
IV	N(C ₂ H ₅) ₂	H	133—135	15,64	15,54	6,18	6,20
IV		H	227—229	14,85	14,47	5,87	5,83
V	N(CH ₃) ₂	H	179—182	17,24	17,57	6,81	6,89
V	N(C ₂ H ₅) ₂	H	165—168	15,17	15,22	5,99	5,93
VI	N(CH ₃) ₂	H	198—201	17,76	17,67	7,02	6,99
VI	N(CH ₃) ₂	CH ₃	231—233	16,59	16,40	6,56	6,59
VI	N(C ₂ H ₅) ₂	H	158—160	15,54	15,78	6,14	6,10
VII	N(CH ₃) ₂	H	175—180	17,17	17,35	6,78	6,62

Die ringgesättigten basischen Ester wurden dargestellt, indem von den entsprechenden gesättigten Addukten ausgegangen oder die ungesättigten basischen Ester nachträglich aushydriert wurden.

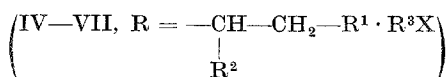
Bei allen in den Tab. 1—3 angeführten Verbindungen befinden sich die Carboxylgruppen in *trans*-Stellung zueinander.

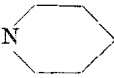
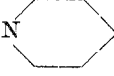
Darstellung der basischen Ester

Methode 1

4 Mol Dialkylaminoalkanol wurden in einem inerten Lösungsmittel (Äther, Benzol) unter Rühren und Kühlung mit einer Lösung von 1 Mol Bicycloalken- bzw. Bicycloalkandicarbonsäuredichlorid versetzt. Nach be-

Tabelle 3. Bisquartäre Salze



Grundkörper	R ¹	R ²	R ³	X	Summenformel*	Schmp., °C
IV	N(CH ₃) ₂	H	CH ₃	J	C ₁₉ H ₃₄ J ₂ N ₂ O ₄	234—236
IV	N(CH ₃) ₂	H	C ₂ H ₅	Br	C ₂₁ H ₃₈ Br ₂ N ₂ O ₄	197—199
IV	N(C ₂ H ₅) ₂	H	CH ₃	J	C ₂₃ H ₄₂ J ₂ N ₂ O ₄	ölig
IV	N(C ₂ H ₅) ₂	H	C ₂ H ₅	Br	C ₂₅ H ₄₆ Br ₂ N ₂ O ₄	173—175
IV	N(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	J	C ₂₁ H ₃₈ J ₂ N ₂ O ₄	219—221
IV	N(CH ₃) ₂	CH ₃	C ₂ H ₅	Br	C ₂₃ H ₄₂ Br ₂ N ₂ O ₄	ölig
IV		H	CH ₃	J	C ₂₅ H ₄₂ J ₂ N ₂ O ₄	184—187
IV		H	C ₂ H ₅	Br	C ₂₇ H ₄₆ Br ₂ N ₂ O ₄	96—99
V	N(CH ₃) ₂	H	CH ₃	J	C ₂₀ H ₃₆ J ₂ N ₂ O ₄	235—238
V	N(CH ₃) ₂	H	C ₂ H ₅	Br	C ₂₂ H ₄₀ Br ₂ N ₂ O ₄	194—196
V	N(C ₂ H ₅) ₂	H	C ₂ H ₅	Br	C ₂₆ H ₄₈ Br ₂ N ₂ O ₄	204—209
VI	N(CH ₃) ₂	H	CH ₃	J	C ₁₉ H ₃₆ J ₂ N ₂ O ₄	210—213
VI	N(CH ₃) ₂	H	C ₂ H ₅	Br	C ₂₁ H ₄₀ Br ₂ N ₂ O ₄	174—177
VI	N(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	J	C ₂₁ H ₄₀ J ₂ N ₂ O ₄	179—182
VI	N(CH ₃) ₂	CH ₃	C ₂ H ₅	Br	C ₂₃ H ₄₄ Br ₂ N ₂ O ₄	ölig
VI	N(C ₂ H ₅) ₂	H	CH ₃	J	C ₂₃ H ₄₄ J ₂ N ₂ O ₄	ölig
VII	N(CH ₃) ₂	H	CH ₃	J	C ₂₀ H ₃₈ J ₂ N ₂ O ₄	208—211
VII	N(CH ₃) ₂	H	C ₂ H ₅	Br	C ₂₂ H ₄₂ Br ₂ N ₂ O ₄	217—221

* Die Halogenbestimmung der hier tabellierten Salze ergab Werte, die mit den ber. gut übereinstimmen

endeter Zugabe wurde die Mischung unter weiterem Rühren 30 Min. am Wasserbad erhitzt. Nach dem Erkalten wurde mit 20proz. Na₂CO₃-Lösung geschüttelt und wiederholt mit Wasser gewaschen. Die organ. Phase wurde abgetrennt, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingedampft. Die auf diese Weise erhaltenen basischen Ester sind in der Regel genügend rein für die weiteren Umsetzungen; sie können in gutem Ölpumpenvakuum unzersetzt destilliert werden, sofern man Überhitzung vermeidet.

In einigen Fällen wurden 2 Mol Dialkylaminoalkanol durch andere säurebindende Mittel (Pyridin, Triäthylamin, feingepulverte wasserfr. Na₂CO₃) ersetzt.

Methode 2

In 4—5 Mol Dialkylaminoalkanol wurde unter Rühren 1 Gew.% metall. Na gelöst; dann wurde 1 Mol Bicycloalken- bzw. Bicycloalkan-*trans*-dicarbonsäuredimethylester zugesetzt und 5 Stdn. am Wasserbad erhitzt. Anschließend wurde der tiefersiedende Anteil im Vak. entfernt. Der Rückstand wurde in Benzol aufgenommen, wiederholt mit Wasser gewaschen, die organ. Phase abgetrennt, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und eingedampft. Das Na kann auch durch andere basische Katalysatoren (Na-Alkoholat, Na-Amid) ersetzt werden.

Methode 3

Wie Methode 2, aber unter Verwendung von Bicycloalken- bzw. Bicycloalkan-*cis*-dicarbonsäuredimethylester. Die Umesterung verläuft unter gleichzeitiger Umlagerung der Carboxylgruppen in die *trans*-Stellung.

Hydrierung der ungesättigten basischen Ester

Die Ester wurden in Eisessig gelöst und unter Verwendung von Pd-Kohle als Katalysator bei Raumtemp. und unter Normaldruck in H_2 -Atmosphäre gerührt. Sobald die ber. Wasserstoffmenge absorbiert war, wurde abgebrochen, filtriert und das Lösungsmittel im Vak. soweit als möglich entfernt. Der Rückstand wurde in Wasser aufgenommen, alkalisch gemacht und ausgeäthert. Die Ätherlösung wurde über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und eingedampft.

Darstellung der Hydrochloride

In die Lösung der basischen Ester in Isopropylalkohol wurde unter Rühren und Kühlung trockenes HCl-Gas eingeleitet. Das Einleiten wurde abgebrochen, sobald eine entnommene Probe ein pH von 2—3 zeigte. Das ausgeschiedene Kristallisat wurde abgesaugt, getrocknet und aus einem geeigneten Lösungsmittel umkristallisiert.

In einigen Fällen wurde die saure Isopropylalkohol-Lösung unter vermindertem Druck stark eingengt und aus dem Konzentrat durch Zugabe von Aceton das Hydrochlorid ausgefällt.

Darstellung der quartären Ammoniumhalogenide

a) *Methojodide*

Eine Lösung der basischen Ester in Aceton wurde bei Rückflußtemp. unter Rühren in eine Lösung von überschüssigem CH_3J in Aceton eingetragen und nach beendeter Zugabe unter weiterem Rühren noch 1—3 Stdn. gekocht. Nach dem Erkalten wurden die ausgeschiedenen Methojodide abgetrennt und aus einem geeigneten Lösungsmittel umkristallisiert.

b) *Äthobromide*

Die basischen Ester wurden zusammen mit überschüssigem $\text{C}_2\text{H}_5\text{Br}$ in Aceton mehrere Stdn. unter Rückfluß gekocht. Aufarbeitung wie oben unter a).