

## Thalidomid-Analoga, 2. Mitt.<sup>1\*</sup>

Von

**H. Koch, J. Kotlan und H. Braun**

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

(Eingegangen am 16. Februar 1967)

Unter Hinweis auf die Notwendigkeit der Suche nach neuen Sedativa werden die Vorzüge und unerwünschten Nebenwirkungen des bekannten Schlafmittels Thalidomid (**1**) kurz dargelegt und einige Ergebnisse früherer Untersuchungen über die Struktur—Wirkungs-Beziehungen bei verschiedenen, **1** strukturell nahestehenden Verbindungen diskutiert. In Fortführung dieser Arbeiten wurden weitere Thalidomid-Analoga mit Brücken-Ringsystemen für die pharmakologische Untersuchung synthetisiert.

Pointing out the necessity of the search for new sedative drugs the advantages and unfavourable side effects of the well-known hypnotic thalidomide (**1**) are set forth briefly and some results from previous investigations on the structure-activity relationships in several compounds structurally related to **1** are discussed. In continuation of this work further thalidomide analogues with bridged ring systems have been synthesized for the pharmacological evaluation.

Der physiologische Schlaf gehört nach *Hess*<sup>2</sup> zu den triebhaften Verhaltensweisen, welche der Lebenserhaltung des Individuums und damit der Arterhaltung dienen. Während des Schlafes laufen in fast allen Organen restitutive, assimilatorische Vorgänge ab, die zur Wiederherstellung des im Wachzustand verbrauchten Organpotentials notwendig sind.

Der Schlaf ist somit ein integrierender Bestandteil der vegetativen Regulation, und die rhythmische Umschaltung von Wachsein auf Schlaf und umge-

\* Herrn Prof. Dr. *F. Wessely* zum 70. Geburtstag gewidmet.

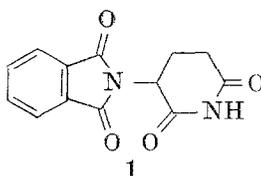
<sup>1</sup> 1. Mitt.: *H. Koch* und *J. Kotlan*, *Mh. Chem.* **97**, 1648 (1966).

<sup>2</sup> *Progr. Brain Res.*, Vol. **18**, *Sleep Mechanisms*, Elsevier Publ. Comp., Amsterdam-London-New York, 1965, S. 3.

kehrt hat einen tiefen biologischen Sinn. Die vorübergehende oder chronische Störung der natürlichen Einschlafmechanismen stellt daher nicht nur eine Beeinträchtigung des subjektiven Wohlbefindens, sondern auch eine ernste Gefährdung der Gesundheit des einzelnen und damit wieder eine latente Bedrohung der Sicherheit der Gemeinschaft dar.

Schlafmittel nehmen deshalb in der Arzneitherapie einen besonderen Platz ein. Die Mehrzahl der Medikamente, welche gegenwärtig zur Herbeiführung eines schlafähnlichen Zustandes benutzt werden, üben ihre Wirkung durch eine generelle Herabsetzung der Erregbarkeit des Zentralnervensystems aus, sie führen also einen Zustand herbei, der stark an eine Narkose erinnert und der dem physiologischen Schlaf nur scheinbar und äußerlich ähnlich ist. Die Nachteile dieser Mittel sind zur Genüge bekannt, die einzige Rechtfertigung für ihre Anwendung besteht in dem Fehlen besserer Präparate. Die Suche nach sedativ-hypnotisch wirksamen Verbindungen, die geringere oder gar keine Neben- und Nachwirkungen aufweisen und die weniger toxisch oder ungiftig sind, stellt somit eine wichtige Aufgabe der Arzneimittelforschung dar<sup>3</sup>.

In dem bekannten Schlafmittel Thalidomid (1) wurde erstmals eine Substanz aufgefunden<sup>4</sup>, die sich in ihren pharmakologischen und toxiologischen Eigenschaften<sup>5</sup> wesentlich von jenen der anderen gebräuchlichen Sedativa und Hypnotica unterscheidet.



**1** wirkt mild sedativ bei raschem Wirkungseintritt, es führt zu einem erfrischenden, natürlichen Schlaf und verursacht nicht die sonst nach Schlafmittelgebrauch häufigen unangenehmen Nachwirkungen. Es bewirkt vor allem keine Depression lebenswichtiger Zentren (Atmung, Kreislauf), weist aber auch keine analgetischen und antikonvulsiven Effekte auf. Die für Narkotika typische initiale Erregungsphase fehlt bei **1** vollständig. Die zentraldämpfende Wirkung äußert sich lediglich in einer Reduktion der Motilität, wobei aber, selbst nach hohen Dosen, keine Störung der Bewegungskoordination festzustellen ist. In der Folge kommt es zu der erwähnten Schlafinduktion.

Besonders bemerkenswert erscheint die außerordentlich niedrige akute Toxizität von **1**, die eine letale Intoxikation damit — etwa infolge einer

<sup>3</sup> J. Büchi, Grundlagen der Arzneimittelforschung und der synthetischen Arzneimittel, Birkhäuser-Verlag, Basel-Stuttgart, 1963; vgl. besonders auch: D. J. B. Ashley, Lancet 1962, II, 400, sowie H. Konzett in Lit.<sup>2</sup>, S. 185.

<sup>4</sup> H. Keller und W. Kunz (Chemie Grüenthal), DBP. 1 074 584 (1960); DBP. 1 093 364 (1960); Ö. P. 193 880 (1957); und andere.

<sup>5</sup> W. Kunz, H. Keller und H. Mückter, Arzneimittel-Forsch. 8, 426 (1956); H. Jung, ebda. 430; G. Osterloh und F. Layler, Arzneimittel-Forsch. 10, 985 (1960); G. F. Somers, Brit. J. Pharmacol. 15, 111 (1960); W. L. Kuhn und E. F. VanMaanen, J. Pharmacol. exper. Therap. 134, 60 (1961).

Überdosierung in selbstmörderischer Absicht<sup>6</sup> — praktisch unmöglich macht. Eine Gewöhnung oder gar Sucht wurde niemals beobachtet.

Es verdient festgehalten zu werden, daß **1** mit diesem Wirkungsprofil den später für die sog. *Euhypnotica* (*euhypnics*) aufgestellten Anforderungen<sup>7</sup> bemerkenswert nahekommt. Die auffälligen Unterschiede in den Eigenschaften von **1** und jenen der herkömmlichen Schlafmittel, insbesondere den Abkömmlingen der Barbitursäure, lassen hier einen verschiedenartigen Wirkungsmechanismus vermuten, über den aber zur Zeit noch nichts bekannt ist.

Die unerfreulichen Nebenwirkungen von **1**, so die nach längerdauerndem unausgesetztem Gebrauch auftretenden peripheren *Neuropathien*<sup>8</sup>, vor allem aber seine *embryotoxische Wirkung*<sup>8, 9</sup> und die tragischen Folgen, welche auf die Einnahme von **1** durch Frauen während der Schwangerschaft zurückgeführt werden müssen, sind allgemein in Erinnerung. Sie haben seinerzeit auch schließlich zur Zurückziehung des Präparates vom Markt geführt<sup>8</sup>.

Es versteht sich von selbst, daß die zuletzt genannten Nebenwirkungen von **1** seine weitere arzneiliche Verwendung verbieten. Die oben angeführten Vorteile des Präparates jedoch ließen uns den Versuch der Mühe wert erscheinen, durch Herstellung und Untersuchung verschiedener, strukturell mit **1** verwandter Verbindungen weitere Einblicke in die Struktur—Wirkungs-Beziehungen in dieser Wirkstoffklasse<sup>10</sup> und damit möglicherweise Anhaltspunkte für den bisher ungeklärten Wirkungsmechanismus von **1** zu gewinnen. Dabei gilt unser Interesse<sup>11</sup> zunächst vorwiegend der zentraldämpfenden Wirkung der betreffenden Verbindungen, später sollen auch ihre anderen biologischen Wirkungen studiert werden.

Wir hatten zu diesem Zweck vor einiger Zeit verschiedene Analoga von **1** hergestellt, bei welchen der Phthalsäure-Teil durch andere nicht

<sup>6</sup> G. Neuhaus und K. Ibe, Med. Klinik **55**, 544 (1960); L. P. De Souza, Brit. Med. J. **1959**, II, 635; D. M. Burley, Med. World [London] **93**, 26 (1960); F. J. M. Winzenried, Med. Klinik **56**, 1046 (1961).

<sup>7</sup> J. Galeano Munoz in Lit.<sup>2</sup>, S. 227.

<sup>8</sup> Übersicht bei G. W. Mellin und M. Katzenstein, New Engl. J. Med. **1962**, 1184, 1238.

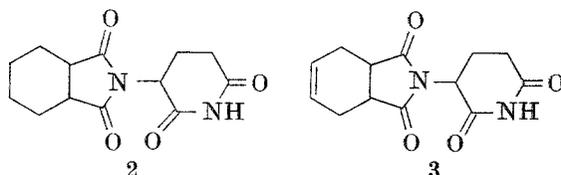
<sup>9</sup> W. Lenz, Dtsch. med. Wschr. **86**, 2555 (1961); W. G. McBride, Lancet **1961**, II, 1358; W. Lenz, Lancet **1962**, I, 45; R. A. Pfeiffer und W. Kosenow, Lancet **1962**, I, 45, Münch. med. Wschr. **104**, 68 (1962); W. Lenz und K. Knapp Dtsch. med. Wschr. **87**, 1232 (1962); I. M. Leck und E. L. M. Millar, Brit. med. J. **1962**, II, 16.

<sup>10</sup> Vgl. auch H. Koch, Sci. pharm. [Wien] **34**, 257 (1966); dort weitere Literaturhinweise.

<sup>11</sup> Die pharmakologische Auswertung der von uns dargestellten Verbindungen liegt in den Händen von Prof. O. Kraupp, Pharmakologisches Institut der Universität Wien. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sollen zu gegebener Zeit an anderer Stelle mitgeteilt werden. Wir möchten an dieser Stelle Herrn Professor Kraupp für die Durchführung und Auswertung der Tierversuche herzlich danken.

aromatische Dicarbonsäuren mit cyclischen, bicyclischen und verwandten Ringsystemen ersetzt ist<sup>1</sup>. Mit ein Anlaß für diese Arbeit waren gewisse Literaturhinweise<sup>12, 13</sup>, nach welchen triftige Gründe für die Annahme sprechen, daß die teratogene Aktivität von **1** eng mit der aromatischen Phthalimid-Struktur verknüpft ist. Andererseits wird man wohl nicht fehlgehen, wenn man den für die zentraldämpfende Wirkung maßgeblichen Molekülteil, die sog. pharmakophore Gruppe, in der Glutarimid-Struktur sucht<sup>10</sup>. Es müßte demnach möglich sein, sedativ wirksame und dabei nicht embryotoxische Verbindungen zu erhalten, wenn man in **1** die Phthalsäure durch andere vergleichbare Dicarbonsäuren substituiert. Dieser Gedanke ist naheliegend und wurde auch bereits von anderen<sup>13</sup> experimentell realisiert.

Nur ein Beispiel aus der Vielzahl der bisher synthetisierten und ausgetesteten Thalidomid-Analoga<sup>10</sup> sei hier herausgegriffen: das Hexahydrothalidomid (**2**), das von anderen<sup>13</sup> und von uns<sup>1</sup> hergestellt worden ist, besitzt nach den Angaben der genannten Autoren<sup>13</sup> keine ausgeprägte sedative Wirksamkeit, ruft aber auch *keine* teratogenen Effekte an den Versuchstieren hervor. Nach unseren eigenen Erfahrungen<sup>11</sup> ist die dämpfende Wirkung von **2** auf die Motorik von Kleintieren (Maus) noch durchaus signifikant und beträgt im gleichen Dosisbereich etwa ein Drittel der von **1**.



Der Verlust der teratogenen Aktivität beim Übergang von **1** zu **2** läßt sich durch die unterschiedlichen sterischen Verhältnisse bei den beiden Verbindungen gut erklären<sup>1, 10, 12</sup>. Das Absinken der zentraldämpfenden Wirksamkeit gibt Anlaß zu ähnlichen Überlegungen.

Wir haben seinerzeit die Vermutung ausgesprochen<sup>1</sup>, daß sich die geometrischen Isomeren von **2** und die Konformationsisomeren seiner Dehydroverbindung (**3**) beziehungsweise die von diesen abgeleiteten verbrückten Thalidomid-Analoga<sup>1</sup> innerhalb der in Frage kommenden bio-

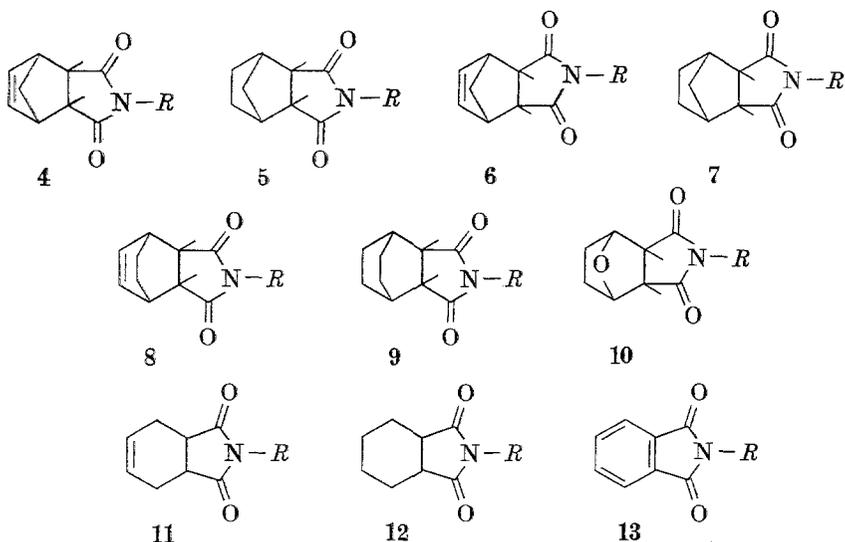
<sup>12</sup> R. L. Smith, S. Fabro, H. Schumacher und R. T. Williams in: A Symposium on Embryopathic Activity of Drugs, Verlag von J. & A. Churchill Ltd., London, 1965, S. 194f.; ferner: R. L. Smith in einer Diskussionsbemerkung in: Symposium über die Biochemie und Pathochemie des Keimstoffwechsels in Basel am 3./4. Dezember 1965, Bull. Schweiz. Akad. Med. Wiss., Verlag von Schwabe & Co., Basel-Stuttgart, 1966, S. 151.

<sup>13</sup> H. M. Wuest, E. B. Sigg und I. Fratta, Life Sci. **3**, 721 (1964); S. Fabro, H. Schumacher, R. L. Smith und R. T. Williams, ebda. 987.

logischen Systeme unterschiedlich verhalten, sich also in ihrer physiologischen Wirksamkeit unterscheiden könnten. Dies scheint nun nach den bisher vorliegenden Befunden<sup>11</sup> tatsächlich der Fall zu sein.

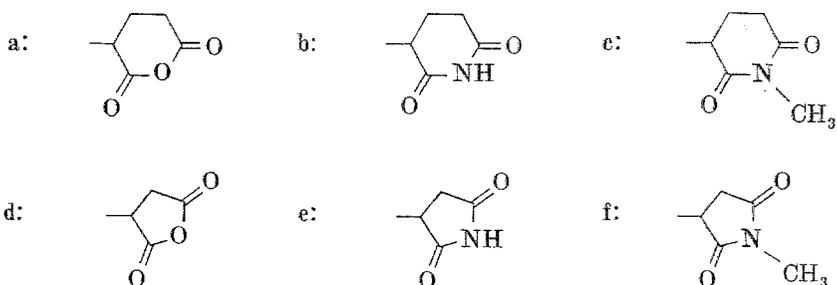
Die Einführung von Brücken in **2** (wobei starre bicyclische Ring-systeme entstehen) hat einen bemerkenswerten Anstieg der zentraldämpfenden Wirksamkeit zur Folge. Die resultierenden Verbindungen sind hinsichtlich ihrer sedativen Wirkung dem Thalidomid (**1**) gleichzusetzen oder übertreffen es sogar<sup>11</sup>. Ein weiteres interessantes Detail ist die Tatsache, daß bei den ungesättigten Verbindungen<sup>1</sup> die sedative Wirkungskomponente stark abgeschwächt erscheint bzw. in einigen Fällen geradezu in eine erregende Wirkung umschlägt<sup>11</sup>.

Bei der Planung unserer weiteren Experimente wurde auch die Tatsache berücksichtigt, daß die Aktivität der zentralwirksamen Arzneimittel entscheidend von ihrer Lipidlöslichkeit beeinflusst wird<sup>14</sup>. Da von einer Alkylsubstitution am Glutarimid-Stickstoff der Thalidomid-Analoga eine deutliche Veränderung ihrer Löslichkeiten zu erwarten ist, haben wir zunächst von den am stärksten sedativ wirksamen Verbindungen (**4—10 b**) die entsprechenden N-Methylderivate (**4—10 c**) hergestellt, um feststellen zu können, ob durch eine derartige N-Alkylierung Wirkungsanstieg oder -abschwächung eintritt.



In den Formeln **4—13** ist jeweils für den Substituenten „R“ der dem im Text beigelegten Subskript (**a—f**) entsprechende Rest einzusetzen, u. zw. wie folgt für:

<sup>14</sup> J. Büchi, loc. cit.<sup>3</sup>.



Als Ausgangsprodukte dienten die gleichen Bicycloalkendicarbonsäureanhydride<sup>1</sup> bzw. die aus diesen durch Umsetzung mit Glutaminsäure erhaltenen acylierten Glutaminsäuren, die in der seinerzeit beschriebenen Weise<sup>1</sup> ohne Isolierung in ihre cyclischen Anhydride (**4a**—**10a**) übergeführt wurden. Die Reaktion derselben mit Methylamin lieferte die entsprechenden N-methylierten Produkte (**4c**—**10c**). In der Tat unterscheiden sich die zuletzt genannten Verbindungen (**4c**—**10c**) von den entsprechenden nicht methylierten (**4b**—**10b**) deutlich in ihren physikalischen Eigenschaften (tiefere Schmelzpunkte, höhere Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln, etc.).

Die von uns bisher beschriebenen Thalidomid-Analoga sind, wie das Thalidomid (**1**) selbst, Abkömmlinge der DL-Glutaminsäure (2,6-Dioxopiperidine). Von **1** ist bekannt, daß es im tierischen und menschlichen Organismus rasch tiefgreifende Veränderungen erleidet: die vier Amidbindungen des ursprünglichen Moleküls werden nacheinander hydrolytisch gespalten<sup>15</sup>. Dabei entsteht eine Reihe von Metaboliten, von denen einige nachgewiesenermaßen verschiedene Enzyme hemmen, welche für den Stoffwechsel der Glutaminsäure im Organismus von Bedeutung sind<sup>16</sup>. Man hat daraus Rückschlüsse auf den Mechanismus der teratogenen Wirkung von **1** zu ziehen versucht, und unter anderem auch einen Glutaminsäure- oder Glutamin-Antagonismus von **1** oder einem oder mehreren seiner Metaboliten angenommen, doch ist bis jetzt keine der vorgeschlagenen Theorien zur Erklärung der Thalidomid-Wirkung experimentell bestätigt oder widerlegt worden.

Zwar ist ein Glutamin(säure)-Antagonismus als Ursache der Embryotoxizität von **1** bisher nicht erwiesen, doch könnte ein solcher eventuell beim Zustandekommen der zweiten nachteiligen Nebenwirkung von **1**, nämlich bei der Auslösung von Neuropathien im Verlauf der andauernden

<sup>15</sup> R. Beckmann und H. H. Kampf, *Arzneimittel-Forsch.* **11**, 45 (1961); J. W. Faigle, H. Keberle, W. Riess und K. Schmid, *Experientia* [Basel] **18**, 389 (1962); R. L. Smith, R. A. D. Williams und R. T. Williams, *Life Sci.* **1**, 333 (1962); R. Beckmann, *Arzneimittel-Forsch.* **13**, 185 (1963); S. Fabro, H. Schumacher, R. L. Smith und R. T. Williams, *Nature* [London] **201**, 1125 (1964); dieselben, *Brit. J. Pharmacol.* **25**, 338 (1965).

<sup>16</sup> S. Fabro, H. Schumacher, R. L. Smith, R. B. L. Stagg und R. T. Williams, *Biochem. J.* **90**, 5—6P (1964); dieselben, *Boll. Soc. ital. Biol. sperim.* **39**, 1925 (1963); H. M. Rauen, *Arzneimittel-Forsch.* **14**, 111 (1964).

Anwendung von **1**, eine Rolle spielen. Eine anhaltende leichte Störung im Glutaminsäure-Stoffwechsel könnte vielleicht die neurotoxischen Effekte von **1** erklären. Sollte diese Annahme zutreffen, dann müßte ein Ersatz des Glutarimidringes in den gegenständlichen Verbindungen durch andere vergleichbare Gruppen, zum Beispiel den Succinimidring, zu Substanzen führen, bei denen die Gefahr des Auftretens neurotoxischer Effekte zumindest stark herabgesetzt wäre. Im Übrigen kommt der Asparaginsäure auch nicht eine derart überragende Bedeutung im zentralnervösen Geschehen zu wie der Glutaminsäure<sup>17</sup>, so daß eine gleichermaßen schwerwiegende Stoffwechselstörung durch Asparaginsäure kaum zu befürchten ist.

Das dem Thalidomid (**1**) nahestehende N-Phthalyl-aspartimid (**13 e**) ist schon früher zu Vergleichszwecken hergestellt und untersucht worden<sup>18</sup>. Diese Verbindung zeigte interessanterweise eine gegenüber **1** um ein Mehrfaches verstärkte schlafmachende Wirkung, sie erwies sich aber auch als stärker toxisch und war überdies teratogen wirksam<sup>18</sup>. Der letztere Umstand überrascht allerdings nicht, da es sich bei **13 e** um ein Phthalimidderivat handelt<sup>12</sup>.

Die vorstehenden Befunde und Überlegungen haben uns veranlaßt, auch eine Anzahl von Derivaten der Asparaginsäure (2,5-Dioxopyrrolidine) mit thalidomidähnlicher Struktur (**4—12 e, f**) herzustellen, wobei wiederum die bereits erwähnten hydroaromatischen Dicarbonsäuren<sup>1</sup> als Ausgangsprodukte verwendet wurden. Einzelheiten über die Synthese finden sich im exper. Teil.

Die bisherigen pharmakologischen Untersuchungen<sup>11</sup> haben gezeigt, daß einige der von uns synthetisierten Thalidomid-Analoga<sup>1</sup> eine erhebliche sedative Wirkung besitzen, so daß eine Fortsetzung der geplanten Versuchsreihe gerechtfertigt erscheint. Weitere Arbeiten in dieser Richtung sind zur Zeit im Gange, über die Ergebnisse wird später berichtet werden.

### Experimenteller Teil

*N*-Methyl-3-(1,4-endomethylen-cyclohexan-2,3-endo-cis-dicarboximido)-piperidin-2,6-dion (**5 c**)

Das Anhydrid **4 a** wurde in der früher beschriebenen Weise<sup>1</sup> hergestellt.

a) Umsetzung von **4 a** mit  $\text{CH}_3\text{NH}_2 \cdot \text{HCl}$  bei erhöhter Temperatur:

27,5 g **4 a** wurden mit 7,5 g  $\text{CH}_3\text{NH}_2 \cdot \text{HCl}$  fein verrieben und im Ölbad 1 Stde. auf 180—190° erhitzt. Nach dem Erkalten wurde in Aceton aufge-

<sup>17</sup> Siehe z. B. *E. Gründig* und *R. Bretschneider*, *N. öst. Z. Kinderheilkunde* **4**, 370 (1959); *E. Gründig*, *Wiener klin. Wschr.* **78**, 625 (1966).

<sup>18</sup> *D. Misiti, V. Rosnati, G. Bignami, F. Bovet-Nitti* und *D. Bovet*, *J. Med. Chem.* **6**, 464 (1963); *S. Fabro, H. Schumacher, R. L. Smith* und *R. T. Williams*, *Life Sci* **3**, 987 (1964); *V. Rosnati, G. Bignami, D. Misiti, G. Novelli, G. Tacchini* und *F. Bovet-Nitti*, *Farmaco, Ed. Sci.* **20**, 3 (1965); *H. M. Wuest, I. Fratta* und *E. B. Sigg*, *Life Sci.* **5**, 393 (1966).

nommen und das nicht umgesetzte  $\text{CH}_3\text{NH}_2 \cdot \text{HCl}$  abfiltriert. Das Filtrat wurde eingedampft und aus *DMF*-Wasser kristallisiert. Ausb. 24 g **4c**, Schmp. 153—154°.

$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$ . Ber. N 9,72. Gef. N 9,88.

b) Umsetzung von **4a** mit wäBr. Methylamin-Lösung:

**4a** wurde portionenweise in überschüssiges wäBr.  $\text{CH}_3\text{NH}_2$  eingetragen. Nach mehrstdg. Stehen wurde zur Trockene gebracht, der glasige Rückstand mit der gleichen Gew.-Menge  $\text{Ac}_2\text{O}$  kurz aufgeköcht und wieder im Vak. eingedampft. Anreiben mit Äthanol lieferte **4c** in kristalliner Form, Schmp. 153—154°. Mit dem nach a) hergestellten Produkt keine Schmp.-Depression.

*Hydrierung*: **4c** wurde in *DMF* gelöst und unter Verwendung von Pd-Kohle als Katalysator bei Raumtemp. unter Normaldruck in einer Wasserstoffatmosphäre gerührt. Nach beendeter Wasserstoffaufnahme wurde der Katalysator abfiltriert, das Filtrat im Vak. eingedampft und der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert. **5c** bildet farblose Kristalle, Schmp. 138—139°.

$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$ . Ber. C 62,05, H 6,25, N 9,65.  
Gef. C 62,04, H 6,21, N 9,70.

*N*-Methyl-3-(1,4-endomethylen-cyclohexan-2,3-exo-cis-dicarboximido)-piperidin-2,6-dion (**7c**)

20 g **6a**<sup>1</sup> wurden mit 10 g  $\text{CH}_3\text{NH}_2 \cdot \text{HCl}$  wie oben unter a) verschmolzen. Die zähflüssige Masse wurde in wenig *DMF* gelöst, mit Wasser verdünnt und im Perforator erschöpfend mit Äther extrahiert. Der Ätherextrakt wurde im Vak. zur Trockene gebracht und der Rückstand aus Äthanol kristallisiert. Farblose Kristalle (**6c**), Schmp. 170—172°.

$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$ . Ber. N 9,72, Gef. N 9,84.

*Hydrierung*: **6c** wurde wie oben beschrieben hydriert. Das dabei erhaltene **7c** bildet farblose Kristalle vom Schmp. 181°.

$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$ . Ber. C 62,05, H 6,25, N 9,65.  
Gef. C 61,89, H 6,20, N 9,70.

*N*-Methyl-3-(1,4-endoäthylen-cyclohexan-2,3-dicarboximido)-piperidin-2,6-dion (**9c**)

14,5 g **8a**<sup>1</sup> wurden mit 5 g  $\text{CH}_3\text{NH}_2 \cdot \text{HCl}$  30 Min. auf 200° erhitzt. Die erkaltete feste Kristallmasse wurde aus *DMF*-Wasser umkristallisiert. Farblose Kristalle (**8c**) vom Schmp. 185—186°.

$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$ . Ber. N 9,27. Gef. N 9,18.

*Hydrierung*: **8c** wurde wie oben hydriert. Farblose Kristalle (**9c**,  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4^*$ ) vom Schmp. 160—161°.

*N*-Methyl-3-(1,4-endo-cyclohexan-2,3-exo-cis-dicarboximido)-piperidin-2,6-dion (**10c**)

18 g **10a**<sup>1</sup> wurden mit 5 g  $\text{CH}_3\text{NH}_2 \cdot \text{HCl}$  wie beschrieben umgesetzt. Ausb. 16 g **10c** ( $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5^*$ ), farblose Kristalle (aus Äthanol), Schmp. 290—293° (Zers.).

\* Die Analyse (CH, N) gab Werte, welche mit den ber. innerhalb enger Fehlergrenzen übereinstimmten.

3-(1,4-Endomethylen-cyclohexan-2,3-endo-cis-dicarboximido)-  
pyrrolidin-2,5-dion (5 e)

33 g 1,4-Endomethylen- $\Delta^5$ -cyclohexen-2,3-endo-cis-dicarbonsäureanhydrid<sup>1</sup> und 26,6 g DL-Asparaginsäure wurden mit 100 ml absol. Pyridin bis zur Auflösung gekocht. Danach wurde das Pyridin im Vak. abdestilliert und der Rückstand mit 70 ml  $Ac_2O$  kurz aufgekocht. Beim Abkühlen kristallisierte das Anhydrid **4 d** aus. Es wurde auf einer Nutsche gesammelt, mit Äther gewaschen und ohne weitere Reinigung weiter verarbeitet. Ausb. 36,5 g, Schmp. 170—171°. Aus der Mutterlauge konnten nach Einengen noch weitere 12 g **4 d** isoliert werden. Zur Analyse wurde aus Eisessig umkristallisiert.

$C_{13}H_{11}NO_5$ . Ber. N 5,36. Gef. N 5,56.

25 g **4 d** wurden mit 20 g Harnstoff fein verrieben und dann im Ölbad 30 Min. auf 180° erhitzt. Das zähflüssige Produkt wurde in wenig DMF gelöst, mit Wasser verdünnt und im Perforator erschöpfend mit Äther extrahiert. Die äther. Lösung wurde eingedampft und der hellgelbe, ölige Rückstand in Aceton aufgenommen. Auf vorsichtigen Zusatz von Wasser kristallisierte **4 e** in prächtigen Kristallen aus. Durch Einengen und Wiederholen des Vorgangs wurden noch weitere Kristallisate erhalten; Gesamtausb. 21,0 g, Schmp. 212—213°.

$C_{13}H_{12}N_2O_4$ . Ber. N 10,77. Gef. N 10,90.

*Hydrierung*: **4 e** wurde in Äthanol gelöst und unter Verwendung von Pd-BaSO<sub>4</sub> als Katalysator mit Wasserstoff abgesättigt. Das so erhaltene **5 e** ( $C_{13}H_{14}N_2O_4^*$ ) bildet farblose Kristalle vom Schmp. 260—262°.

3-(1,4-Endomethylen-cyclohexan-2,3-exo-cis-dicarboximido)-  
pyrrolidin-2,5-dion (7 e)

33 g 1,4-Endomethylen- $\Delta^5$ -cyclohexen-2,3-exo-cis-dicarbonsäureanhydrid<sup>1</sup> und 26,6 g DL-Asparaginsäure wurden in der gleichen Art wie oben zum Anhydrid **6 d** umgesetzt. Schmp. 195—196°.

$C_{13}H_{11}NO_5$ . Ber. N 5,36. Gef. N 5,37.

Umsetzung von **6 d** mit Harnstoff (wie im vorstehenden Beispiel) lieferte **6 e**; farbloses Kristallisat (aus Äthanol—Wasser), Schmp. 180—182°.

$C_{13}H_{12}N_2O_4$ . Ber. N 10,77. Gef. N 10,75.

*Hydrierung*: **6 e** wurde in Äthanol gelöst und mittels Pd-BaSO<sub>4</sub> hydriert. Farblose Kristalle (**7 e**), Schmp. 200—202°.

$C_{13}H_{14}N_2O_4$ . Ber. N 10,70. Gef. N 10,67.

3-(1,4-Endoäthylen-cyclohexan-2,3-dicarboximido)-pyrrolidin-2,5-dion (9 e)

55 g 1,4-Endoäthylen- $\Delta^5$ -cyclohexen-2,3-endo-cis-dicarbonsäureanhydrid<sup>1</sup> und 40 g DL-Asparaginsäure wurden in 150 ml Pyridin wie bei **4 d** beschrieben zum Anhydrid **8 d** umgesetzt. Ausb. 67 g, Schmp. 212—213°.

$C_{14}H_{13}NO_5$ . Ber. N 5,09. Gef. N 4,97.

**8 d** wurde durch Verschmelzen mit Harnstoff in **8 e** übergeführt. Farblose Kristalle, Schmp. 207—208°.

$C_{14}H_{14}N_2O_4$ . Ber. N 10,22. Gef. N 10,10.

*Hydrierung* von **8 e** lieferte **9 e** ( $C_{14}H_{16}N_2O_4^*$ ), Schmp. 234—235°.

\* Die Analyse (CH, N) gab Werte, welche mit den ber. innerhalb enger Fehlergrenzen übereinstimmen.

*3-(1,4-Endoxo-cyclohexan-2,3-exo-cis-dicarboximido)-pyrrolidin-2,5-dion (10 e)*

31,5 g 1,4-Endoxo-cyclohexan-2,3-exo-cis-dicarbonsäureanhydrid<sup>1</sup> und 25 g DL-Asparaginsäure wurden mit 90 ml absol. Pyridin 2,5 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wurde filtriert und im Vak. eingedampft. Der Rückstand wurde mit 75 ml Ac<sub>2</sub>O aufgeköcht, wobei sofort Kristallisation eintrat. Ausb. 42 g **10 d**, Schmp. 216—218°.

C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>6</sub>. Ber. N 5,28. Gef. N 5,12.

Umsetzung von **10 d** mit Harnstoff und Aufarbeitung in der bei **4 d** beschriebenen Weise lieferte das Imid **10 e**, Schmp. 225—226°.

C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Ber. C 54,54, H 4,58, N 10,60.

Gef. C 54,21, H 4,27, N 10,88.

*3-(Cyclohexan-1,2-cis-dicarboximido)-pyrrolidin-2,5-dion (12 e)*

37 g Hexahydrophthalsäureanhydrid<sup>1</sup> und 32 g DL-Asparaginsäure wurden mit 100 ml Pyridin 5 Stdn. gekocht. Nach dem Abkühlen wurde filtriert und im Vak. eingedampft. Der dunkle, teerige Rückstand wurde in CHCl<sub>3</sub> aufgenommen und mehrmals mit verd. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, zuletzt mit Wasser geschüttelt, die organische Phase über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und eingedampft. Der gelbe, ölige Rückstand wurde mit Ac<sub>2</sub>O aufgeköcht. Beim Erkalten schied sich **12 d** kristallin ab. Schmp. 115—116°.

C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>5</sub>. Ber. N 5,58. Gef. N 5,59.

12,5 g **12 d** wurden in der vorhin beschriebenen Weise mit Harnstoff umgesetzt und aufgearbeitet. Das schlecht kristallisierende Produkt (**12 e**) konnte schließlich durch wiederholtes Umlösen aus Äthanol rein erhalten werden. Ausb. 7,2 g, Schmp. 138—139°.

C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>. Ber. C 57,59, H 5,64, N 11,20.

Gef. C 57,38, H 5,33, N 11,25.

*3-(Δ<sup>4</sup>-Cyclohexen-1,2-cis-dicarboximido)-pyrrolidin-2,5-dion (11 e)*

23 g Δ<sup>4</sup>-Cyclohexen-1,2-cis-dicarbonsäureanhydrid<sup>1</sup> und 20 g DL-Asparaginsäure wurden mit 80 ml Pyridin bis zur vollständigen Auflösung gekocht. Aufarbeitung wie bei **4 d** angegeben. Ausb. 31,5 g **11 d**, Schmp. 192—193°.

C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>5</sub>. Ber. N 5,62. Gef. N 5,60.

25 g **11 d** wurden mit Harnstoff zum Imid **11 e** (C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>\*) umgesetzt. Ausb. 19,5 g, Schmp. 190—192°.

Hydrierung von **11 e** in Äthanol (Pd-Kohle) lieferte das ringgesättigte Imid, das sich mit dem weiter oben beschriebenen (**12 e**) durch Schmp., Mischschmp. und IR-Spektrum als identisch erwies.

*N-Methyl-3-(1,4-endo-methylen-cyclohexan-2,3-endo-cis-dicarboximido)-pyrrolidin-2,5-dion (5 f)*

10 g des weiter oben beschriebenen Anhydrids **4 d** wurden mit 5 g CH<sub>3</sub>NH<sub>2</sub> · HCl 1 Stde. bei 170—180° verschmolzen. Die erkaltete Masse wurde mit Wasser gewaschen und aus wäbr. Äthanol zur Kristallisation gebracht. Farblose Kristalle (**4 f**) vom Schmp. 135—136°.

C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>. Ber. N 10,22. Gef. N 10,32.

\* Die Analyse (CH, N) gab Werte, welche mit den ber. innerhalb enger Fehlergrenzen übereinstimmten.

*Hydrierung* von **4 f** in Äthanol (Pd-BaSO<sub>4</sub>) lieferte **5 f**. Kristalle vom Schmp. 138—139°.

C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>. Ber. N 10,14. Gef. N 10,15.

*N-Methyl-3-(1,4-endoäthylen-cyclohexan-2,3-dicarboximido)-pyrrolidin-2,5-dion (9 f)*

10 g **8 d** wurden mit 5 g CH<sub>3</sub>NH<sub>2</sub> · HCl umgesetzt. Das Produkt wurde aus DMF—Wasser direkt umkristallisiert (**8 f**), Schmp. 188—190°.

C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>. Ber. N 9,72. Gef. N 9,75.

*Hydrierung* von **8 f** in DMF (Pd-Kohle) lieferte **9 f**, Schmp. 155°.

C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>. Ber. N 9,65. Gef. N 9,59.

*N-Methyl-(1,4-Endoxo-cyclohexan-2,3-exo-cis-dicarboximido)-pyrrolidin-2,5-dion (10 f)*

Umsetzung des Anhydrids **10 d** mit CH<sub>3</sub>NH<sub>2</sub> · HCl in der vorhin beschriebenen Weise lieferte **10 f**, Umkristallisation aus viel Eisessig. Schmp. 320° (Zers.).

C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Ber. N 10,07, Gef. N 9,96.