

## Über alkylierte Amide bicyclischer Dicarbonsäuren, 5. Mitt.<sup>1</sup>:

Die jodometrische Bestimmung  
des zentralen Analepticums Endomid®

Von

Günther W. Hana und Heinrich Koch

Aus dem Pharmazeutisch-Chemischen Institut, Universität Wien, Österreich

(Eingegangen am 28. Januar 1975)

*Alkylated Amides of Bicyclic Dicarboxylic Acids, V. The Iodometric Estimation of the Central Analeptic Endomide®*

A highly specific iodometric titration method for the estimation of N,N,N',N'-tetraethyl-bicyclo[2.2.1]hept-5-ene-2,3-trans-dicarboxamide (Endomid®) has been developed. The reaction products have been identified and a scheme for the reaction mechanism proposed.

N,N,N',N'-Tetraethyl-bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2,3-dicarboxamid (**1**), dessen Herstellung in den vorangegangenen Mitteilungen dieser Reihe<sup>1</sup> beschrieben worden ist, hat sich als zentrales Analepticum bewährt<sup>2, 3</sup> und ist unter der Bezeichnung Endomid® in die Therapie eingeführt worden.

Es kommt in einigen Kombinationspräparaten\* zusammen mit Norfenefrin bzw. mit Vitaminen bei hypotonen Kreislaufregulationsstörungen zur Anwendung.

Für die quantitative Bestimmung von **1** in den Spezialpräparaten und bei der Herstellungskontrolle wurde ein möglichst einfaches, substanzspezifisches und routinemäßig ausführbares Analysenverfahren gebraucht, das einen selektiven Nachweis von **1** neben anderen Wirkstoffen gestattet. Im nachfolgenden wird die Entwicklung eines solchen Bestimmungsverfahrens beschrieben.

**1** enthält keine chromophoren Gruppen, welche eine einfache UV-spektrometrische Bestimmung ermöglichen. Saure oder basische Reste, welche eine direkte acidimetrische Titration erlauben würden, fehlen. Die beiden Amidbindungen sind gegen hydrolysierende Agentien überaus resistent, so daß die Verseifungstitration ebenfalls ausfällt. Die üblichen Reaktionen an der Doppelbindung andererseits erschienen uns zu unspezifisch, um darauf eine selektive Analyse von **1** aufzubauen.

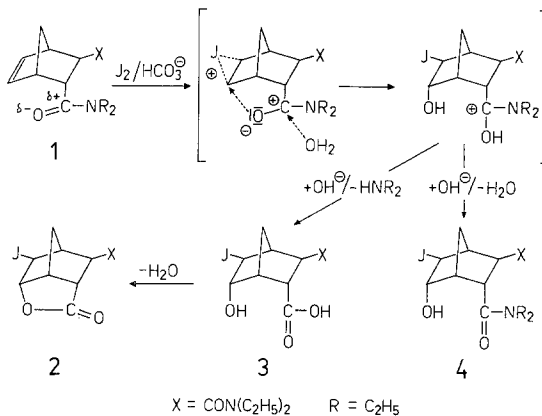
\* Analeptan®, Vasazol®, Tonimed®; Hersteller: F. Joh. Kwizda, Wien.

Dafür besitzt das ungesättigte Bicyclo-Ringsystem infolge seiner inneren Spannung eine eigentümliche Reaktivität, die bei anderen Kohlenstoffverbindungen nicht anzutreffen ist. Die Starrheit des Grundkörpers fixiert die Position aller Substituenten so, daß Konformationsänderungen am Bicyclus praktisch unmöglich sind. Durch diese Inflexibilität gelangen *endo*-konfigurierte Substituenten in 2- und 3-Stellung in unmittelbare Nachbarschaft zur Doppelbindung, so daß Additions—Eliminations-Reaktionen zwischen diesen Gruppen möglich werden.

*Stockmann*<sup>4</sup> hat gezeigt, daß *endo*-konfigurierte Carbonsäuren des vorliegenden Verbindungstyps mit Hypojodit-Lösungen quantitativ zu Jodlactonen reagieren, während die *exo*-Isomeren von diesem Reagens nicht angegriffen werden. Komplikationen, die bei der Verwendung von Hypobromit und Hypochlorit beobachtet worden waren<sup>5</sup>, treten dabei nicht ein. Die Umsetzung in bicarbonatalkalischem Milieu mit Jodlösung<sup>4</sup> ließ sich zu einem quantitativen Bestimmungsverfahren für *endo*-konfigurierte *Diels—Alder*-Addukte im Gemisch mit den entsprechenden *exo*-Formen ausbauen.

Das Jodlacton-Titrationsverfahren<sup>4</sup> wurde bisher nur auf Verbindungen mit *freien* Carboxylgruppen angewendet. Nach unseren Erfahrungen läßt es sich aber ebensogut auf einzelne funktionelle Derivate von bicyclischen Mono- und Dicarbonsäuren<sup>1</sup> übertragen, wenn wenigstens eine Carboxylgruppe *endo*-konfiguriert ist.

Dabei wird zum Beispiel die *endo*-Diäthylamidgruppe von **1** unter Bildung des bicyclischen Jodlactons **2** und Freisetzung von Diäthylamin eliminiert. Die *exo*-Diäthylamidgruppe bleibt dabei unversehrt. Der Vorgang kann wie folgt formuliert werden:



Die Jodierungsreaktion wird durch den Nachbargruppeneffekt der *endo*-Carboxylgruppe begünstigt. Das primär gebildete Jodonium-

ion wird von dem unmittelbar benachbarten Carboxylsauerstoff angegriffen. Gleichzeitig wird in einer nucleophilen Substitutionsreaktion durch ein Wassermolekül dieses O-Atom auf das C-5 übertragen und durch Protonenverschiebung zur OH-Gruppe stabilisiert. Die Absättigung des kationischen Komplexes erfolgt durch ein Hydroxylion. Das intermediär auftretende Orthosäurederivat stabilisiert sich entweder durch Wasserabspaltung zum Amid **4** oder durch Austritt von Diäthylamin zur Säure **3**. Letztere schließlich cyclisiert sich spontan und geht unter Wasseraustritt in das Lacton **2** über.

Tabelle 1.  $hR_f$ -Werte der Verbindungen **1**—**4** auf Kieselgel GF<sub>254</sub> mit verschiedenen Laufmittelsystemen

Verbindungs-Nr.	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
System 1 <sup>a</sup>	48 ± 6	80 ± 6	19 ± 4	60 ± 5
System 2 <sup>b</sup>	72 ± 6	94 ± 2	55 ± 6	82 ± 6
System 3 <sup>c</sup>	15 ± 2	50 ± 6	5 ± 1	21 ± 3

<sup>a</sup> Benzol—Methanol—Eisessig, 145 : 6 : 1 (v/v/v).

<sup>b</sup> Benzol—Äthanol—Eisessig, 150 : 20 : 1 (v/v/v).

<sup>c</sup> CCl<sub>4</sub>—Essigester—Cyclohexan, 75 : 25 : 10 (v/v/v).

Der Beweis für diesen Reaktionsverlauf konnte durch Isolierung der Zwischenprodukte erbracht werden. Bei äußerst schonender Aufarbeitung des Reaktionsgemisches ließen sich **3** und **4** in kristalliner Form fassen. Die Hydroxysäure **3** ist sehr unbeständig und geht schon beim Stehen in Lösung, rascher bei gelindem Erwärmen, in das Lacton über. Das Amid **4** ist etwas beständiger, geht aber ebenfalls leicht in **2** über, so zum Beispiel beim Versuch, es aus organischen Lösungsmitteln umzukristallisieren. Die Reinigung der Verbindung **3** gelang durch präparative Dünnschichtchromatographie. In Tab. 1 sind die  $hR_f$ -Werte der Verbindungen **1**—**4** in drei bewährten Laufmitteln angegeben.

Der Strukturbeweis für die Verbindungen **2**, **3** und **4** gründet sich auf die Ergebnisse der Elementaranalyse, die Massenspektren sowie auf IR- und NMR-Daten. Bei **3** ist außerdem eine Carboxylgruppe durch potentiometrische Titration nachweisbar.

In den IR-Spektren treten die für die betreffenden Funktionen typischen Banden auf (siehe exper. Teil). Die einzelnen Peaks korrespondieren mit jenen, die von anderen Autoren<sup>6</sup> bei ähnlichen Norbornanabkömmlingen (Lactone, Diäthylamide) gefunden worden sind.

In den Massenspektren aller drei Verbindungen (2—4) sind neben den typischen Molekülionen die Fragmente *m/e* 58 ( $\text{CH}=\text{N}^+\text{H}-\text{C}_2\text{H}_5$ ), 72 [ $\text{N}^+(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ ] und 100 [ $\text{C}^+\text{ON}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ ] deutlich erkennbar. Auch das Signal für HJ (*m/e* 128) ist stets vorhanden.

Die NMR-Spektren stehen mit den postulierten Strukturen (2—4) in guter Übereinstimmung. Die *endo*-konfigurierten OH-Gruppen lassen sich jedoch auch durch Verschiebungsreagentien nicht sichtbar machen.

Eine weitere Stütze für die angegebenen Strukturen ist das Verhalten der Verbindungen bei der Dünnschichtchromatographie. 3 geht bereits nach kurzem, mäßigen Erwärmen auf der Platte nach dem Auftragen am Startpunkt vollständig, 4 nur teilweise in 2 über; bei kräftiger Hitzebehandlung (30 Min. bei 120°) bildet auch 4 quantitativ das Lacton, so daß die Flecken von 3 und 4 nach dem anschließenden Chromatographieren entsprechend schwächer werden bzw. ganz verschwinden, während der von 2 gleichzeitig an Größe und Intensität zunimmt.

Bei der Umsetzung von 1 mit bicarbonatalkalischer Jodlösung wird 1 Mol Diäthylamin freigesetzt, das sich quantitativ durch (acidimetrische) Titration erfassen läßt. Die *exo*-Diäthylamidgruppe von 1 wird auch beim Kochen mit starken Alkalien nicht angegriffen.

Zusammenfassend läßt sich feststellen: Die Jodlacton-Titration von 1 verläuft glatt und mit einer Genauigkeit von  $\pm 1,5\%$  bei Einwaagen von 40 bis 120 mg 1. Das Analysenverfahren ermöglicht auch bei Gegenwart von anderen Arzneistoffen (siehe exper. Teil) und neben den üblicherweise in Tabletten oder Dragees enthaltenen Hilfsstoffen eine genaue quantitative Erfassung von 1.

### Experimenteller Teil

Allgemeines Verfahren zur quantitativen Bestimmung von 1

Proben, die 40—120 mg 1 enthalten sollten, werden unter mäßigem Erwärmen in etwa 50 ml 10proz.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung aufgenommen und mit 0,1*n*-Jodlösung bis zur beständigen Gelbfärbung versetzt. Hierauf fügt man 20 ml  $\text{CHCl}_3$  hinzu, säuert mit verd.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  an und titriert mit 0,1*n*-Thiosulfat bis zur Entfärbung der Chloroformschicht.

Alternativ kann man anstatt mit  $\text{CHCl}_3$  auch mit Stärke als Indikator zurücktitrieren, doch muß man hierbei eine Trübung durch das ölig ausfallende Jodlacton (2) in Kauf nehmen.

Bestimmung von 1 in pharmazeutischen Zubereitungen

#### a) Analeptan-Ampullen

Ein aliquoter Teil der alkoholhaltigen Ampullenlösung wird am Rotationsverdampfer zur Trockene gebracht und der Rückstand wie oben titriert.

## b) Tabletten, Dragees, etc.

Feste Zubereitungsformen werden auf dem Magnetrührer unter Erwärmen mit 50 ml  $\text{CHCl}_3$  bis zum vollständigen Zerfall gerührt und anschließend filtriert. Der Chloroformauszug wird unter vermindertem Druck eingedampft und der Rückstand wie oben titriert.

Hilfsstoffe (Stärke, Zucker, etc.) und andere jodverbrauchende Arzneistoffe (Ascorbinsäure) bleiben ungelöst im Rückstand zurück und werden bei der Titration nicht mitbestimmt.

Nimmt man an Stelle von  $\text{CHCl}_3$  Essigester zur Extraktion, dann werden **1** und Ascorbinsäure bei der nachfolgenden jodometrischen Titration gemeinsam erfaßt. Auf diese Weise ist auch eine Differenzbestimmung der beiden Wirkstoffe möglich.

(3*aS*,4,6,6*aS*)-Tetrahydro-(6*S*)-jodo-2-oxo-2*H*-(3*R*,5*S*)-methanocyclopenta[b]furan-(7*S*)-*N,N*-diäthylcarboxamid (**2**)

Zu einer Lösung von 7,3 g (0,025 Mol) **1** und 10 g  $\text{NaHCO}_3$  in 100 ml Wasser wurde unter gelindem Erwärmen und Umschwenken die ber. Menge Jodlösung zugetropft. Die klare wäßr. Lösung wurde von dem abgeschiedenen öligen Sediment dekantiert und 3mal mit je 50 ml  $\text{CHCl}_3$  ausgeschüttelt. Die Auszüge wurden mit dem Öl vereinigt, im Vak. eingedampft und der Rückstand durch Anreiben mit Petroläther bzw. Äthanol zur Kristallisation gebracht. Ausb. 8,4 g; Schmp. 78—79°.

$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{JNO}_3$ . Ber. C 42,98, H 5,01, N 3,86, J 34,94.

Gef. C 43,17, H 4,91, N 3,88, J 34,51.

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1780 (Lacton), 1635 (Amid I).

*N,N,N',N'*-Tetraäthyl-5-endo-hydroxy-6-exo-jod-bicyclo[2.2.1]heptan-2-exo-3-endo-dicarboxamid (**4**)

14,6 g (0,05 Mol) **1** wurden mit 100 ml Wasser und 100 ml Äther unter Rühren bis zum Sieden des Äthers erwärmt und tropfenweise mit der ber. Menge Jodlösung versetzt. Die Ätherphase wurde mit verd. Thiosulfatlösung gewaschen und über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  sicc. getrocknet. Nach dem Filtrieren und Verjagen des Äthers verblieben 5,85 g **4**; farblose Nadeln, Schmp. 115—116° (Zers.).

$\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{JN}_2\text{O}_3$ . Ber. C 46,79, H 6,71, N 6,42, J 29,08.

Gef. C 47,02, H 6,65, N 6,49, J 29,05.

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3480 (OH), 1610—1640 (Amid I).

2-exo-(*N,N*-Diäthyl-carboxamido)-5-endo-hydroxy-6-exo-jod-bicyclo[2.2.1]heptan-3-endo-carbonsäure (**3**)

Aus der wäßr. Mutterlauge von **4** schied sich nach Ansäuern mit  $\text{H}_2\text{SO}_4$  und Entfärben mit Thiosulfat ein Gemisch aus **2** und **3** aus, das im Exsiccator über Kieselgel getrocknet wurde. Es konnte durch mehrmalige präp. DC auf Kieselgel GF<sub>254</sub> mit Benzol—Äthanol (150 : 20) in die Komponenten aufgetrennt werden. **3** bildet farblose Kristalle, Schmp. 140—142° (Zers.).

$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{JNO}$ . Ber. C 40,95, H 5,30, N 3,67, J 33,29.

Gef. C 41,00, H 5,39, N 3,58, J 33,32.

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3300 (OH), 1705 (COOH), 1620 (Amid I).

### Literatur

- <sup>1</sup> 1.—4. Mitt.: *H. Koch*, Mh. Chem. **94**, 178, 406 (1963); *H. Koch, J. Kotlan* und *H. Markut*, Mh. Chem. **96**, 1646 (1965); *H. Koch* und *J. Kotlan*, Mh. Chem. **96**, 1928 (1965).
- <sup>2</sup> *A. Bauer* und *H. Krammer*, Wiener klin. Wschr. **79**, 6 (1967); *O. Lachner*, Österr. Mh. Ärztl. Fortbildung **10**, 263 (1969); *G. Fiegel*, Z. Therap. **1970**, 160; *G. Fiegel* und *D. Kukwa*, Therapiewoche **20**, 1030 (1970); *Paracelsus* **23**, 347 (1970); *H. Wolkerstorfer*, Der prakt. Arzt **26**, 793 (1972).
- <sup>3</sup> *H. Koch* und *L. Stockinger*, Arzneimittel-Forsch. **20**, 367 (1970); *H. Koch*, Arzneimittel-Forsch. **19**, 1544 (1969).
- <sup>4</sup> *H. Stockmann*, J. Org. Chem. **26**, 2025 (1961).
- <sup>5</sup> *K. Alder* und *G. Stein*, Ann. Chem. **514**, 1 (1934); *R. B. Woodward* und *H. Baer*, J. Amer. Chem. Soc. **70**, 1161 (1948); *J. S. Meek* und *W. B. Trapp*, J. Amer. Chem. Soc. **79**, 3909 (1957).
- <sup>6</sup> *J. A. Berson*, J. Amer. Chem. Soc. **76**, 4975 (1954); *M. S. Malinowski, L. I. Kasan* und *W. D. Owsjanik*, J. Org. Khim. [russ.] **7**, 2139 (1971); *M. S. Malinowski, L. I. Kasan, W. D. Owsjanik, U. U. Samitow, P. B. Terentjew* und *A. B. Belikow*, J. Org. Khim. **10**, 1173 (1974).

Korrespondenz und Sonderdrucke:

*Doz. Dr. H. Koch*  
*Pharmazeutisch-Chemisches Institut*  
*Universität Wien*  
*Währinger Straße 10*  
*A-1090 Wien*  
*Österreich*