

Über eine durch Benzo- und Naphtho[1.3]dioxolcarbonsäuren an Mäusen erzeugbare Krampfwirkung

Spasm-Activity Caused by Interaction of Benzo- and Naphtho-1.3-Dioxole-carboxylic Acids of Mice

Franz Dallacker, Germanus Reichrath und Gerard Schnackers

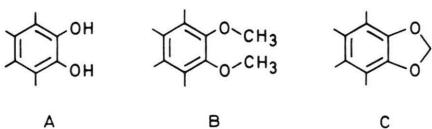
Abteilung Chemie für Mediziner der Technischen Hochschule Aachen, Prof.-Pirletstr. 1,
D-5100 Aachen

Z. Naturforsch. 35 c, 49–56 (1980); eingegangen am 24. Juli 1979

Extension-Spasm, Benzo[1,3]dioxole-5-carboxylic Acid, Benzo[1,3]dioxole-4-carboxylic Acid, Naphtho[1,3]dioxole-carboxylic Acids

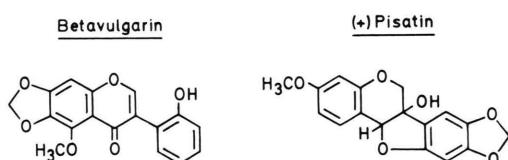
We describe the preparation of 4,7-dimethyl-benzo[1,3]dioxole-5-carboxylic acid (**7 d**), 5,6-dimethyl-benzo[1,3]dioxole-4-carboxylic acid (**14**), 6,7-dimethoxy-benzo[1,4]dioxane-5-carboxylic acid (**16**), 7,8-dimethyl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,5]dioxepin-6-carboxylic acid (**17**), and of 8,9-dimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[1,6]dioxocin-carboxylic acid (**18**) by reaction of the lithiumcompounds with carbondioxide. For testing the spasm-activity of benzo[1,3]dioxole-5-carboxylic acids (Table I), benzo[1,3]dioxole-4-carboxylic acids (Table II), and of naphtho[1,3]dioxole-carboxylic acids (Table III) these componds were orally given to mice.

Niedermolekulare Methylendioxy- bzw. 1,3-Dioxol-Verbindungen verknüpft mit einem Aromaten, wie z. B. Benzol oder Phenanthren, sind in der Pflanzenwelt weit verbreitet. Weder ihre pflanzen- noch ihre tierphysiologische Bedeutung wurde bis heute aufgeklärt. In der elektrophilen aromatischen Substitution unterscheiden sich die 1,2-Dihydroxy-benzolabkömmlinge (**A**) und ihre Dialkylether (**B**) wesentlich von den Benzo[1,3]dioxol-Derivaten (**C**).



Diese Tatsache lässt auch eine unterschiedliche Richtung der Metabolitenbildung erwarten. Da die Bedeutung der sog. sekundären Pflanzenstoffe generell für den Wirtsorganismus noch keineswegs aufgeklärt ist, fehlen bis heute Funktionsnachweise der Benzo[1,3]dioxol-Gruppe. Dennoch sind Ansätze bereits vorhanden, so konnte in einigen Fällen wahrscheinlich gemacht werden, daß Benzo[1,3]dioxol-Derivate Phytoalexine [1] sind, also chemische Abwehrstoffe höherer Pflanzen. Sie werden erst nach der Infektion durch phytopathogene Pilze und Viren

von der Pflanze gebildet. Hierzu gehören z. B. das Betavulgarin [2], ein Inhaltsstoff der Runkelrübe Beta vulgaris und das Pterocarpan (+) Pisatin [3], ein Bestandteil der Erbse Pisum sativum und der Blatterbse Latyrus.

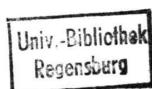


Die tierphysiologische Bedeutung der Benzo[1,3]-dioxole wird meist geringer eingeschätzt als sie den tatsächlichen Gegebenheiten entspricht.

Es soll hier über Versuche berichtet werden, die mit Benzo- und Naphtho[1,3]dioxol-carbonsäuren an weiblichen Mäusen durchgeführt wurden.

Man teilt die Carbonsäuren zweckmäßigerweise in zwei Gruppen ein. Die 1. Gruppe enthält die „Natürlichen“ Benzo[1,3]dioxol-carbonsäuren (D). Sie sind dadurch gekennzeichnet, daß sie entweder frei in der Pflanze vorkommen oder aber durch Abbau von Pflanzenstoffen erhältlich sind. Wenn auch aus natürlichen Materialien noch keine Naphthoësäuren erhalten worden sind, so wurden in Pflanzen ausschließlich Derivate des Naphtho[2.3-d][1,3]dioxols nachgewiesen. Somit gehören auch sie zur „Natürlichen“ Reihe.

Sonderdruckanforderungen an Prof. Dr. F. Dallacker.
0341-0382/80/0100-0049 \$ 01.00/0



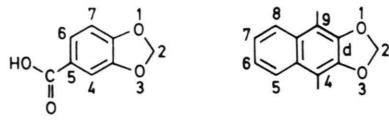
Dieses Werk wurde im Jahr 2013 vom Verlag Zeitschrift für Naturforschung in Zusammenarbeit mit der Max-Planck-Gesellschaft zur Förderung der Wissenschaften e.V. digitalisiert und unter folgender Lizenz veröffentlicht: Creative Commons Namensnennung-Keine Bearbeitung 3.0 Deutschland Lizenz.

Zum 01.01.2015 ist eine Anpassung der Lizenzbedingungen (Entfall der Creative Commons Lizenzbedingung „Keine Bearbeitung“) beabsichtigt, um eine Nachnutzung auch im Rahmen zukünftiger wissenschaftlicher Nutzungsformen zu ermöglichen.

This work has been digitized and published in 2013 by Verlag Zeitschrift für Naturforschung in cooperation with the Max Planck Society for the Advancement of Science under a Creative Commons Attribution-NoDerivs 3.0 Germany License.

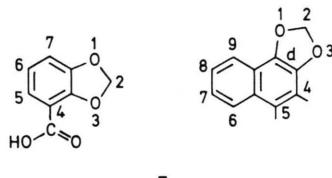
On 01.01.2015 it is planned to change the License Conditions (the removal of the Creative Commons License condition "no derivative works"). This is to allow reuse in the area of future scientific usage.

Natürliche Reihe



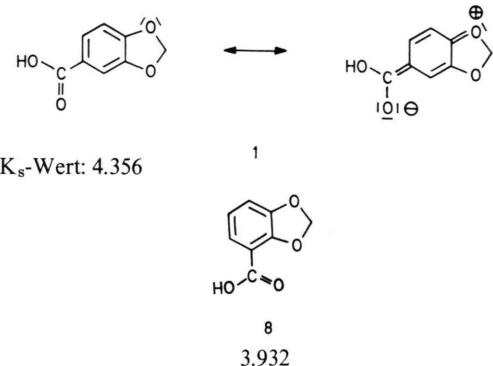
Die 2. Gruppe, die „Unnatürlichen“ Carbonsäuren, sind Abkömmlinge der Benzo[1.3]dioxol-4-carbonsäure (E) bzw. des Naphtho[1.2-d][1.3]dioxols. Sie müssen synthetisiert werden.

Unnatürliche Reihe



Schon die Aciditäten dieser beiden Carbonsäure-Reihen sind unterschiedlich. Auf Grund des +M-Effektes der der Carboxyl-Gruppe gegenüberliegenden Heterocyclussauerstoff-Funktion besitzt die Benzo[1.3]dioxol-5-carbonsäure (Piperonylsäure) (**1**)

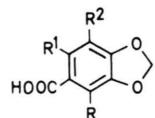
einen höheren pK_s -Wert und damit eine geringere Acidität als die unnatürliche Benzo[1.3]dioxol-4-carbonsäure (*o*-Piperonylsäure) (**8**), die durch den -I-Effekt und den Mills-Nixon-Effekt des leicht ge spannten Dioxolsrings eine geringere Elektronendichte an der Carboxyl-Funktion aufweist.



Zur Darstellung der „Natürlichen“ Benzo[1.3]-dioxol-5-carbonsäuren (Tab. I) **1**, **2**, **3**, **4**, **5** und **6** siehe ref. [4].

Die 4,7-Dimethyl-benzo[1.3]dioxol-5-carbonsäure (**7 d**) bildet insofern eine Ausnahme, als sie struk-

Nr.	Verbindungsname	Schmp. [°C]	Lsgm. der Umkryst.	R	R ¹	R ²
1	Benzo[1.3]dioxol-5-carbonsäure (Piperonylsäure)	230 ± 5	Ethanol	H	H	H
2	4-Methoxy-benzo[1.3]dioxol-5-carbonsäure (Croweacinsäure)	156 ± 4	Aceton	H ₃ CO	H	H
3	6-Methoxy-benzo[1.3]dioxol-5-carbonsäure	152	Essigester	H	H ₃ CO	H
4	7-Methoxy-benzo[1.3]dioxol-5-carbonsäure (Myristicinsäure)	213 ± 5	Methanol	H	H	H ₃ CO
5	4,7-Dimethoxy-benzo[1.3]dioxol-5-carbonsäure (Apiolsäure)	176	Ethanol	H ₃ CO	H	H ₃ CO
6	6,7-Dimethoxy-benzo[1.3]dioxol-5-carbonsäure (Dillapiolsäure)	149	Wasser	H	H ₃ CO	H ₃ CO
7 d	4,7-Dimethyl-benzo[1.3]dioxol-5-carbonsäure	225	Ethanol/ Wasser	H ₃ C	H	H ₃ C

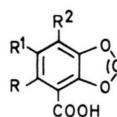


Tab. I. Natürliche Benzo[1.3]dioxol-5-carbonsäuren.

turell zur Gruppe der „Natürlichen“ Methylendioxybenzoësäuren gehört. Sie wurde bisher noch nicht aus Pflanzenmaterialien isoliert. Wir erhielten **7 d** auf folgendem Syntheseweg: Durch Behandlung des 2-Hydroxy-3,6-dimethyl-benzaldehyds [5] mit Wasserstoffperoxid entsteht nach Dakin das 3,6-Dimethyl-brenzkatechin [6] in 90-proz. Ausbeute. Es ist glatt zu **7 a** methylenierbar. Die Bromierung des 4,7-Dimethyl-benzo[1.3]dioxols (**7 a**) liefert neben dem Monobromderivat **7 b** auch das Dibromprodukt **7 c**. Das Gemisch von **7 b** und **7 c** kann durch Vakuum-

Destillation getrennt werden. Durch Carboxylieren der Lithium-Verbindung von **7 b** entsteht die Carbonsäure **7 d** in guter Ausbeute.

	R	R ¹	R ²
7			
a	CH ₃	H	H
b	CH ₃	Br	H
c	CH ₃	Br	Br
d	CH ₃	CO ₂ H	H



Tab. II. Unnatürliche Benzo[1.3]dioxol-4-carbonsäuren.

Nr.	Verbindungsname	Schmp. [°C]	Lsgm. der Umkrist.	n	R	R ¹	R ²
8	Benzo[1.3]dioxol-4-carbonsäure	230 – 4	Ethanol	1	H	H	H
9	5-Methoxy-benzo[1.3]dioxol-4-carbonsäure	142 ± 1	Cyclohex./ Essigester	1	H ₃ CO	H	H
10	7-Methoxy-benzo[1.3]dioxol-4-carbonsäure	251 ± 5	Ethanol	1	H	H	H ₃ CO
11	5,6-Dimethoxy-benzo[1.3]dioxol-4-carbonsäure	184.5	Wasser	1	H ₃ CO	H ₃ CO	H
12	6,7-Dimethoxy-benzo[1.3]dioxol-4-carbonsäure	198 ± 1	Wasser	1	H	H ₃ CO	H ₃ CO
13	5,6-Diethoxy-benzo[1.3]dioxol-4-carbonsäure	118 – 119.5	Aceton/ Wasser	1	H ₅ C ₂ O	H ₅ C ₂ O	H
14	5,6-Dimethyl-benzo[1.3]dioxol-4-carbonsäure	175	Ethanol/ Wasser	1	H ₃ C	H ₃ C	H
15	5,6-Dimethyl-benzo[1.3]dioxol-4-carbonsäureamid	194	Ethanol/ Wasser	1	H ₃ C	H ₃ C	H
16	6,7-Dimethyl-benzo[1.4]dioxan-5-carbonsäure	193	Ethanol/ Wasser	2	H ₃ C	H ₃ C	H
17	7,8-Dimethyl-3,4-dihydro-2H-benzo[1.5]-dioxepin-6-carbonsäure	154	Ethanol/ Wasser	3	H ₃ C	H ₃ C	H
18	8,9-Dimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[1.6]-dioxocin-7-carbonsäure	147	Ethanol/ Wasser	4	H ₃ C	H ₃ C	H
19	8,9-Dimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[1.6]-dioxocin-7,10-dicarbonsäure	279	Acetonitril	4	H ₃ C	H ₃ C	CO ₂ H

Tab. III. Naphtho[1.3]dioxol-carbonsäuren.

Nr.	Verbindungsname	Struktur	R	R'	Schmp. [°C]
20	Naphtho[2.3-d][1.3]dioxol-4-carbonsäure		COOH	H	213 – 214
21	Naphtho[2.3-d][1.3]dioxol-4-carbonsäuremethylester		CO ₂ CH ₃	H	82 – 83
22	9-Methyl-naphtho[2.3-d][1.3]dioxol-4-carbonsäure		COOH	CH ₃	252
23	9-Methylthio-naphtho[2.3-d][1.3]dioxol-4-carbonsäure		COOH	SCH ₃	236 – 237
24	Naphtho[2.3-d][1.3]dioxol-4,9-dicarbonsäure		COOH	COOH	281 – 282
25	Naphtho[2.3-d][1.3]dioxol-4-sulfinsäure		SO ₂ H	H	131
26	Naphtho[1.2-d][1.3]dioxol-5-carbonsäure		H	COOH	239 – 240
27	5-Methoxy-naphtho[1.2-d][1.3]dioxol-4-carbonsäure		COOH	OCH ₃	202 – 204
28	4-Methoxy-naphtho[1.2-d][1.3]dioxol-5-carbonsäure		OCH ₃	COOH	156 – 158

Hinweise zur Darstellung der „Unnatürlichen“ Benzo[1.3]dioxol-4-carbonsäuren (Tab. II) **8**, **9**, **10**, **11**, und **12** siehe [4]. Die 5,6-Diethoxy-benzo[1.3]-dioxol-4-carbonsäure (**13**) resultierte aus der direkten Metallierung des 1,2-Diethoxy-4,5-methylenidoxylbenzols [7] mit *n*-Butyl-Lithium und anschließender Carboxylierung des Lithiumorganyls.

Die Carbonsäuren **14**, **16**, **17**, **18** und **19** werden durch Umsetzung der entsprechenden Brom-Verbindungen [8] mit *n*-Butyl-Lithium und Kohlendioxid dargestellt. Das Carbonsäureamid **15** entsteht durch Behandlung des 5,6-Dimethyl-benzo[1.3]dioxol-4-carbonsäurechlorids mit Ammoniak in guter Ausbeute. Zur Darstellung der Naphtho[1.3]dioxolcarbonsäuren (Tab. III) **20**, **21**, **22**, **23**, **24**, **26**, **27** und **28** und der Sulfinsäure **25** siehe [9].

Diskussion der Testergebnisse

Die ermittelten Effekte sind in den Tabellen IV, V und VI zusammengestellt. Die Krampfwirkung setzte bei den Substanzen **2**, **6**, **7**, **9**, **10**, **11**, **20**, **22**, **23**, **24**, **26**, **27** und **28** innerhalb von 10 min nach der Applikation ein und erreichte meist nach 20 min das Maximum. Die Krampfwirkung hielt bei höheren Substanzdosen über mehr als 5 h an. Nach 24 h war sie bei sämtlichen Substanzen beendet. Anschließend verhielten sich die Tiere unauffällig.

Die Streckkrampfwirkung tritt nur (!) bei den Carbonsäuren und nicht bei den Abkömmlingen wie z. B. den Estern oder Amiden auf. Weiterhin wurde sie bei den „Natürlichen“ Carbonsäuren (Tab. IV) nicht beobachtet. Die Tabelle IV enthält nur eine ge-

Substanz	Dosis mg/kg oral	mittlere Wirkungsintensität (0 – 120 min)	Wirkungsdauer (min p. Appl.)	Maximalwert der Wirkungsintensität	Dauer des Wirkungsmaximum (min p. Appl.)
1	1000	0	–	–	–
2	1000	0	–	–	–
3	1000	0	–	–	–
4	1000	0	–	–	–
5	1000	0	–	–	–
6	1000	0	–	–	–
7 d	1000	0	–	–	–

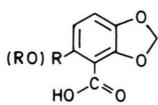
Tab. IV. Streckkrampfwirkung der „Natürlichen“ Benz[1.3]dioxol-5-carbonsäuren.

Tab. V. Streckkrampfwirkung der „Unnatürlichen“ Benzo[1.3]dioxol-4-carbonsäuren.

Substanz	Dosis mg/kg oral	mittlere Wirkungsintensität (0 – 120 min)	Wirkungsdauer (min p. Appl.)	Maximalwert der Wirkungsintensität	Dauer des Wirkungsmaximum (min p. Appl.)
8	1000	0	–	–	–
9	100	1,6	40 – 60	4	20 – 30
	300	2,6	ca. 60	7	20
	1000	10,8	ca. 270	12	30 – 60
10	1000	0	–	–	–
11	1000	1,6	ca. 50	4	20 – 30
12	1000	0	–	–	–
13	300	9,1	ca. 150	11	30 – 60
14	30	2,3	60 – 80	6	ca. 20
	100	10,8	300	12	40 – 80
	300	11,8	300	12	20 – 110
	1000	12,0	300	12	20 – 170
15	1000	0	–	–	–
16	30	7,8	ca. 80	11	20 – 30
	100	11,6	300	12	20 – 100
17	30	2,3	ca. 80	5	10 – 20
	100	8,2	ca. 160	10	10 – 20
	300	11,3	300	12	20 – 90
	1000	11,8	300	12	20 – 110
18	10	0	–	–	–
	30	1,8	ca. 40	8	20
	100	7,0	ca. 120	12	10 – 30
	300	11,8	300	12	10 – 90
	1000	11,7	300	12	10 – 80
19	300	0	–	–	–
	1000	5,4	ca. 100	9	30 – 50

ringe Auswahl aus der wesentlich größeren Zahl der getesteten Verbindungen. Interessant dürfte in diesem Zusammenhang sein, daß sämtliche im Handel befindlichen Benzo[1.3]dioxol-Bausteine besitzenden Medikamente [10] als Abkömmlinge der „Naturlichen“ Carbonsäuren im engeren und weiteren Sinne – hierzu sind auch die reduzierten Stufen wie z. B. die mit Methylendioxybenzyl-Resten zu zählen – aufgefaßt werden können.

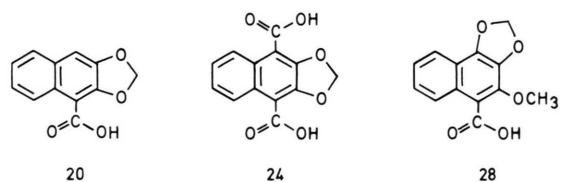
Die meisten Streckkrampf erzeugenden Verbindungen gehören zur Gruppe der „Unnatürlichen“ Carbonsäuren. Der Effekt tritt dann auf, wenn die Carboxyl-Gruppe auf der einen Seite vom Dioxol-Ring und in der *o'*-Position von einem Alkyl- oder Alkoxy-Rest umgeben ist:



Daß der Dioxol-Ring nicht essentiell ist, zeigen die Aktivitäten von **9**, **10** und **11**, die Heteroring-

homologe sind. Das Wirkungsoptimum scheint beim Dioxol- und Dioxan-Ring zu liegen.

Die meisten Naphtho[1.3]dioxol-carbonsäuren, so z. B. auch die Carbonsäure **20**, verursachen diesen Streckkrampf. Merkwürdigerweise fehlt diese Wirkung bei der entsprechend substituierten Dicarbonsäure **24**.



Die größte Aktivität besitzt die Verbindung **28**, eine Substanz der „Unnatürlichen“ Reihe.

Die durchgeföhrten Teste besitzen nur orientierenden Charakter. Eingehendere Untersuchungen des Streckkrampfphänomens sind in nächster Zeit nicht vorgesehen.

Substanz	Dosis mg/kg oral	mittlere Wirkungsintensität (0 – 120 min)	Wirkungsdauer (min p. Appl.)	Maximalwert der Wirkungsintensität	Dauer des Wirkungsmaximum (min p. Appl.)	Tab. VI. Streckkrampfwirkung der Naphtho[1.3]dioxolsäuren.
20	100	0,2	—	—	—	
	300	7,8	ca. 90	12	20 – 30	
	1000	10,5	ca. 180	12	20 – 70	
21	1000	0	—	—	—	
22	30	0	—	—	—	
	100	2,8	ca. 60	8	20 – 30	
	300	7,8	180	11	20 – 30	
23	1000	9,4	210	12	20	
	30	0	—	—	—	
	100	4,8	ca. 90	11	20	
24	300	9,1	ca. 300	12	10 – 50	
	1000	0	—	—	—	
	1000	0	—	—	—	
26	300	0,25	—	2	10	
	1000	0,83	ca. 60	6	10	
27	30	0	—	—	—	
	100	0	—	—	—	
	300	5,1	ca. 120	8	20 – 50	
	1000	10,6	ca. 180	12	20 – 50	
28	10	5,2	ca. 100	10	10 – 40	
	30	5,6	ca. 120	9	30	
	100	10,8	210	12	20 – 60	
	300	12,0	300	12	10 – 210	

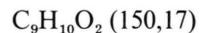
Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte wurden mit dem automatischen Gerät FP 1 der Firma Mettler, Schweiz, ermittelt. Zersetzungspunkte bestimmten wir mit einem Gerät nach Dr. Tottoli der Firma Buechi, Schweiz. Die Werte sind nicht korrigiert. – Die IR-Spektren wurden mit dem Leitz-Spektrographen Nr. 65 aufgenommen. – Die NMR-Spektren nahmen wir mit dem Varian T 60 bzw. Varian EM 390 (TMS interner Standard) auf.

4.7-Dimethyl-benz[1.3]dioxol (7 a)

Unter N_2 versetzt man eine Lösung von 50 g Methylenchlorid und 260 ml Dimethylsulfoxid bei einer Badtemperatur von 120 °C nach jeweils 5 min mit 4 g NaOH und 7 g 3,6-Dimethyl-brenzkatechin (Gesamtmenge: 43,3 g NaOH und 70 g 3,6-Dimethylbrenzkatechin). Nach 1 h setzt man nochmals 10 ml Methylenchlorid und 3 g NaOH zu, erhitzt noch 2 h bei 120 °C, lässt auf 50 °C abkühlen und gießt auf Eis. Man wäscht den ether. Extrakt mehrmals mit Wasser und trocknet über $MgSO_4$. 60,9 g (80% d.

Th.) farblose Flüssigkeit vom Sdp.₈ 80 °C. – ¹H-NMR ($CDCl_3$): $\delta = 2,10$ (s, 6 H, 2 × CH_3), 5,84 (s, 2 H, –OCH₂O), 6,54 ppm (s, 2 H, 2 Ar).



Ber. C 71,97 H 6,73

Gef. C 71,85 H 6,51.

5-Brom- (7 b) und 5,6-Dibrom-4,7-dimethylbenzo[1.3]dioxol (7 c)

Man tropft zu 59,1 g (0,39 mol) 7 a, 250 ml Chloroform und 2,5 ml Wasser 20 ml Brom, gelöst in 200 ml Chloroform, erhitzt nach beendeter Zugabe 5 h unter Rückfluß, wäscht mit Wasser neutral und trocknet über $CaCl_2$. Durch Vak.-Dest. erhält man 40,6 g (45%) farblose Flüssigkeit, die allmählich erstarrt. Durch Ausfrieren aus methanol. Lösung farblose Kristalle vom Schmp. 37–38 °C, Sdp._{0,8} 93–95 °C. – ¹H-NMR ($CDCl_3$): $\delta = 2,18$ (d, 6 H, 2 × CH_3), 5,84 (s, 2 H, –OCH₂O), 6,90 ppm (s, 1 H, Ar).



Ber. C 47,18 H 3,97

Gef. C 47,12 H 3,82.

7 c: Durch Umkristallisieren des Destillationsrückstand aus Methanol farblose Nadeln vom Schmp. 153 °C. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 2,26$ (s, 6 H, $2 \times \text{CH}_3$), 5,88 ppm (s, 2 H, $-\text{OCH}_2\text{O}$).

$\text{C}_9\text{H}_8\text{O}_2\text{Br}_2$ (307,9)
Ber. C 35,09 H 2,62
Gef. C 34,91 H 2,52.

4.7-Dimethyl-benzo[1.3]dioxol-5-carbonsäure (7 d)

Unter N_2 behandelt man eine Lösung von *n*-Butyl-Lithium, dargestellt aus 1 g Lithium, 8 ml *n*-Butylbromid und 65 ml absol. Ether, bei -20°C mit 11,5 g (0,05 mol) **7 b**, gelöst in 100 ml absol. Ether. Nach 2 h versetzt man bei -5° mit einem Überschuß an pulv. Trockeneis, röhrt noch 1 h bei Raumtemperatur, versetzt mit Wasser und säuert mit 1 N H_2SO_4 an. Den ether. Extrakt schüttelt man vorsichtig mit kalt gesätt. NaHCO_3 -Lsg. neutral, trennt ab und säuert die wässrige Phase erneut an. Aus Ethanol/Wasser (1 : 1) 7,3 g (75%) farblose Kristalle vom Schmp. 225 °C. – IR (KBr): $\nu_{\text{C}=\text{O}} = 6,00$ (1675 cm $^{-1}$). – $^1\text{H-NMR}$ (DMSO): $\delta = 2,19$ (s, 3 H, CH_3), 2,40 (s, 3 H, CH_3), 6,14 (s, 2 H, $-\text{OCH}_2\text{O}-$), 7,42 ppm (s, 1 H, Ar).

$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_4$ (194,21)
Ber. C 61,85 H 5,20
Gef. C 61,71 H 5,47.

5.6-Dimethyl-benzo[1.3]dioxol-4-carbonsäure (14)

Darstellung analog **7 d** aus 1 g Lithium in 40 ml absol. Ether, 8 ml *n*-Butylbromid in 25 ml Ether und 11,5 g (0,05 mol) 4-Brom-5,6-dimethyl-benzo[1.3]dioxol [8] und Trockeneis. Aus Ethanol/Wasser (1:1) 7,1 g (73%) gelbliche Kristalle vom Schmp. 175 °C. – IR (KBr): $\nu_{\text{C}=\text{O}} = 5,94 \mu$ (1685 cm $^{-1}$). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 2,24$ (d, 6 H, $2 \times \text{CH}_3$), 5,96 (s, 2 H, OCH_2O), 6,78 (s, 1 H, 1 Ar), 10,33 ppm (s, 1 H, CO_2H).

$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_4$ (194,21)
Ber. C 61,85 H 5,20
Gef. C 62,03 H 5,45.

5.6-Dimethyl-benzo[1.3]dioxol-4-carbonsäureamid (15)

Man erhitzt unter Feuchtigkeitsausschluß 3,5 g **14**, 3 ml SOCl_2 , 0,5 ml N,N-Dimethylformamid und 120 ml Ether 2 h unter Rückfluß, destilliert ab, löst den Rückstand in 70 ml absol. Benzol oder Dioxan

und versetzt unter intensivem Rühren tropfenweise mit einer konz. wäßrigen NH_3 -Lösung. 2 h nach der Zugabe gießt man auf Eis, neutralisiert, saugt ab und kristallisiert aus Ethanol/Wasser um. 1,6 g (58%) farblose Kristalle vom Schmp. 190 °C. – IR (KBr): $\nu_{\text{C}=\text{O}} = 6,10$ (1640), $\nu_{\text{CONH}_2} = 2,98$ (3340) und 3,15 μ (3160 cm $^{-1}$).

$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_3$ (193,22)
Ber. C 62,16 H 5,75
Gef. C 62,20 H 5,87.

6.7-Dimethyl-benzo[1.4]dioxan-5-carbonsäure (16)

Darstellung wie bei **7 d** beschrieben aus 2 g Lithium in 80 ml absol. Ether, 16 ml *n*-Butylbromid in 50 ml absol. Ether, 24,3 g 5-Brom-6,7-dimethyl-benzo[1.4]dioxan [8] in 200 ml Ether und Trockeneis. Aus Ethanol/Wasser 17,9 g (86%) farblose Kristalle vom Schmp. 193 °C. – IR (KBr): $\nu_{\text{C}=\text{O}} = 5,85 \mu$ (1710 cm $^{-1}$). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 2,18$ (d, 2 H, $2 \times \text{CH}_3$), 4,22 (s, 4 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 6,65 (s, 1 H, Ar), 7,20 ppm (s, 1 H, CO_2H).

$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_4$ (208,24)
Ber. C 63,45 H 5,82
Gef. C 63,01 H 5,63.

7.8-Dimethyl-3,4-dihydro-2 H-benzo[1.5]dioxepin-6-carbonsäure (17)

Darstellung analog **7 d** aus 0,8 g Lithium in 40 ml absol. Ether, 6,2 ml (0,05 mol) *n*-Butylbromid in 50 ml absol. Ether, 10 g (0,04 mol) 6-Brom-7,8-dimethyl-3,4-dihydro-2 H-benzo[1.5]dioxepin [8] in 75 ml absol. Ether und Trockeneis. Aus Ethanol/Wasser 6,7 g (79%) farblose Kristalle vom Schmp. 154 °C. – IR (KBr): $\nu_{\text{C}=\text{O}} = 5,94 \mu$ (1685 cm $^{-1}$). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1,86 - 2,36$ (m, 8 H, $2 \times \text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-$), 3,83 – 4,30 (m, 4 H, $2 \times -\text{OCH}_2-$), 6,69 (s, 1 H, Ar), 11,23 ppm (s, 1 H, COOH).

$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_4$ (222,2)
Ber. C 64,85 H 6,34
Gef. C 64,91 H 6,34.

8.9-Dimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[1.6]dioxocin-7-carbonsäure (18)

Darstellung wie bei **7 d** beschrieben aus 0,65 g Lithium in 60 ml absol. Ether, 5,2 ml *n*-Butylbromid in 40 ml absol. Ether, 8,61 g (0,03 mol) 7-Brom-8,9-

dimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[1,6]dioxocin [8] in 100 ml Ether und Trockeneis. Aus Ethanol/Wasser (1 : 10) 5,2 g (69%) farblose Kristalle vom Schmp. 147 °C. – IR (KBr) $\nu_{\text{C=O}}$ 5,92 μ (1690 cm⁻¹). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,70–2,00 (m, 4 H, 2 × CH₂), 2,20 (s, 6 H, 2 × CH₃), 4,06–4,50 (m, 4 H, 2 × OCH₂–), 6,80 (s, 1 H, Ar), 9,06 ppm (s, 1 H, CO₂H).



Ber. C 66,08 H 6,82

Gef. C 66,41 H 7,02.

8.9-Dimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[1,6]dioxocin-7,10-dicarbonsäure (19)

Darstellung analog **7 d** aus 1,52 g Lithium in 60 ml absol. Ether, 11,8 ml *n*-Butylbromid in 40 ml Ether, 12,9 g (0,036 mol) 7,10-Dibrom-8,9-dimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[1,6]dioxocin [8] in 125 ml absol. Ether und Trockeneis. Aus Acetonitril 5,2 g (50%) farblose Kristalle Schmp. 279 °C. – IR (KBr): $\nu_{\text{C=O}}$ 5,94 μ (1685 cm⁻¹). – ¹H-NMR (d₆-DMSO): δ = 1,56–1,93 (m, 4 H, 2 × CH₂), 2,03 (s, 6 H, 2 × CH₃), 3,90–4,33 (m, 4 H, 2 × OCH₂), 12,96 ppm (s, 2 H, 2 × CO₂H).



Ber. C 59,99 H 5,75

Gef. C 60,01 H 5,60.

Ermittlung der Streckkrampfwirkung:

Die Prüfsubstanzen wurden an Gruppen von 6 weiblichen Mäusen pro Dosis oral appliziert. Die Tiere wurden einzeln auf eine Untersuchungsplattform gesetzt und auf das Vorhandensein von charak-

teristischen Streckkrämpfen untersucht. Diese bestanden aus einer etwa 5 sec andauernden tonischen Krampfreaktion ohne klonische Komponente. Sie begann mit einer Streckbewegung des Rumpfes mit Lordosis, die in ein Abstrecken der Vorder- und Hinterextremitäten überging. Nach der Streckung nahmen die Tiere eine Kauerhaltung ein und es dauerte 10–20 sec, bis ein erneuter Krampfanfall ausgelöst werden konnte. Auslösende Momente waren Eigenbewegungen der Tiere oder Berührungsreize. Bei Tieren ohne Spontanaktivität traten oft über längere Zeit spontan keine Krämpfe auf. Sie konnten aber jederzeit durch Anfassen provoziert werden. Die Intensität der Streckkrämpfe wurde nach folgendem Punktsystem bewertet:

- 0 = keine Streckkrämpfe auslösbar,
- 1 = Streckkrämpfe schwach ausgeprägt,
- 2 = Streckkrämpfe stark ausgeprägt.

Die Prüfung wurde über 3 h alle 10 min wiederholt, später alle 30 min, maximal bis 5 h nach der Substanzapplikation oder bis die Wirkung abgeklungen war. Die Punktwerte der Gruppen wurden addiert, so daß pro Test ein maximaler Gruppenwert von 12 erreicht werden konnte. Die Wirkstärke der Prüfsubstanzen wurde durch folgende Werte charakterisiert:

1. mittlere Krampfintensität im Zeitraum 0 bis 120 min p. Appl.
2. Dauer der Krampfwirkung in min p. Appl.
3. Krampfintensität in Wirkungsmaximum.
4. Dauer der maximalen Krampfintensität.

Die Testergebnisse wurden in den Tabellen IV, V und VI aufgeführt.

- [1] D. Gross, Fortschr. Chem. Org. Naturstoffe **34**, 187 (1977); H. Grisebach u. J. Ebel, Angew. Chem. **90**, 668 (1978).
- [2] J. Geigert, F. R. Stermitz, G. Johnson, D. D. Maag u. D. K. Johnson, Tetrahedron **29**, 2703 (1973); G. Johnson, D. D. Maag, D. K. Johnson u. R. D. Thomas, Physiol. Plant. Pathol. **8**, 225 (1976).
- [3] D. R. Perkin u. W. Bottomley, J. Amer. Chem. Soc. **84**, 1919 (1962).
- [4] F. Dallacker, V. Mues u. In-O Kim, Z. Naturforsch. **33 c**, 465 (1978).
- [5] L. M. Liggett u. H. Diehl, Pr. Iowa Acad. **52**, 191 (1945).
- [6] W. Baker, H. F. Bondy, J. Gumb u. D. Miles, J. Chem. Soc. (London) **1953**, 1615; D. L. Fields u. J. B. Miller, J. Org. Chemistry **29**, 2640 (1964).
- [7] F. Dallacker u. G. Löhnert, Chem. Ber. **105**, 1586 (1972).
- [8] F. Dallacker, G. Reichrath u. G. Schnackers, Z. Naturforsch. **34 b**, 624 (1979).
- [9] F. Dallacker, R. Morcinek u. A. Rabie, Z. Naturforsch. **34 b**, 1434 (1979).
- [10] M. Negwer, Organisch-chemische Arzneimittel und ihre Synonyma, 5. Aufl., Akademie-Verlag, Berlin 1978.