

Thalidomid-Analoga

Von

H. Koch und **J. Kotlan**

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

(Eingegangen am 13. Juli 1966)

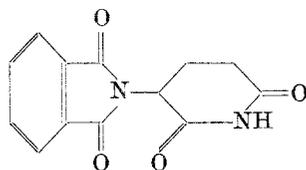
Es wird die Synthese einer Reihe neuer Thalidomid-Analoga beschrieben, bei welchen der Phthalsäure-Teil durch andere nicht aromatische Dicarbonsäuren mit cyclischen, bicyclischen und verwandten Ringsystemen ersetzt ist.

The synthesis of a series of new thalidomide analogues is described in which the phthalic acid portion is substituted by other non-aromatic dicarboxylic acids with cyclic, bicyclic, and related ring systems.

Wie eingehende Studien über die Zusammenhänge zwischen chemischer Struktur und biologischer Aktivität bei Thalidomid (**1**) und verwandten Verbindungen gezeigt haben¹, ist die bekannte embryotoxische Nebenwirkung dieses ansonsten durch sehr bemerkenswerte Vorzüge ausgezeichneten Schlafmittels vornehmlich an die aromatische Phthalimid-Struktur gebunden; die Rolle des Glutarimid-Anteils beim Zustandekommen des Effekts ist dagegen noch weitgehend ungeklärt, wenngleich seine Beteiligung erwiesen ist. Während jedoch die für die teratogene Wirkung maßgeblichen Strukturelemente mit ziemlicher Sicherheit festgestellt werden konnten, liegen über die strukturellen Voraussetzungen für die zentraldämpfende Aktivität von **1** nur sehr spärliche Hinweise vor: es sind lediglich gewisse Anzeichen dafür vorhanden, daß die N-substituierte Glutarimid-Struktur hier die Funktion der pharmakophoren Gruppe ausübt¹.

Wenn auch in den vergangenen Jahren das Hauptaugenmerk der Thalidomid-Forschung auf die Aufklärung des Mechanismus der teratogenen

¹ Zusammenfassende Übersicht: *H. Koch*, *Sci. pharm.* [Wien], **34**, 257 (1966).



1

Aktivität von **1** gerichtet war und dies sicher auch bis zur befriedigenden Lösung dieses Problems in Zukunft bleiben wird, so mag es dennoch interessant erscheinen, sich auch mit den pharmakologischen Eigenschaften von **1** zu beschäftigen, umso mehr als zum Beispiel über den Mechanismus der zentral dämpfenden Wirkung von **1** praktisch nichts bekannt ist. Hier könnte ein Studium der Beziehungen zwischen chemischer Struktur und sedativer Wirkung ähnlich fruchtbringend werden wie es dies bei der Erforschung der strukturellen Voraussetzungen für die teratogene Wirkung gewesen ist¹. Darüber hinaus scheint es auch für die präparative organische Chemie eine lohnende Aufgabe zu sein, weiteres Material für die pharmakologische und toxikologische Forschung bereitzustellen, das einerseits zusätzliche Einsichten in die Beziehungen zwischen chemischer Struktur und teratogener Wirkung liefern kann, andererseits aber auch die Möglichkeit offen läßt, ein Präparat zu finden, welches die vorteilhaften therapeutischen Effekte von **1** besitzt, ohne dessen nachteilige embryotoxische und neurotoxische Nebenwirkungen aufzuweisen.

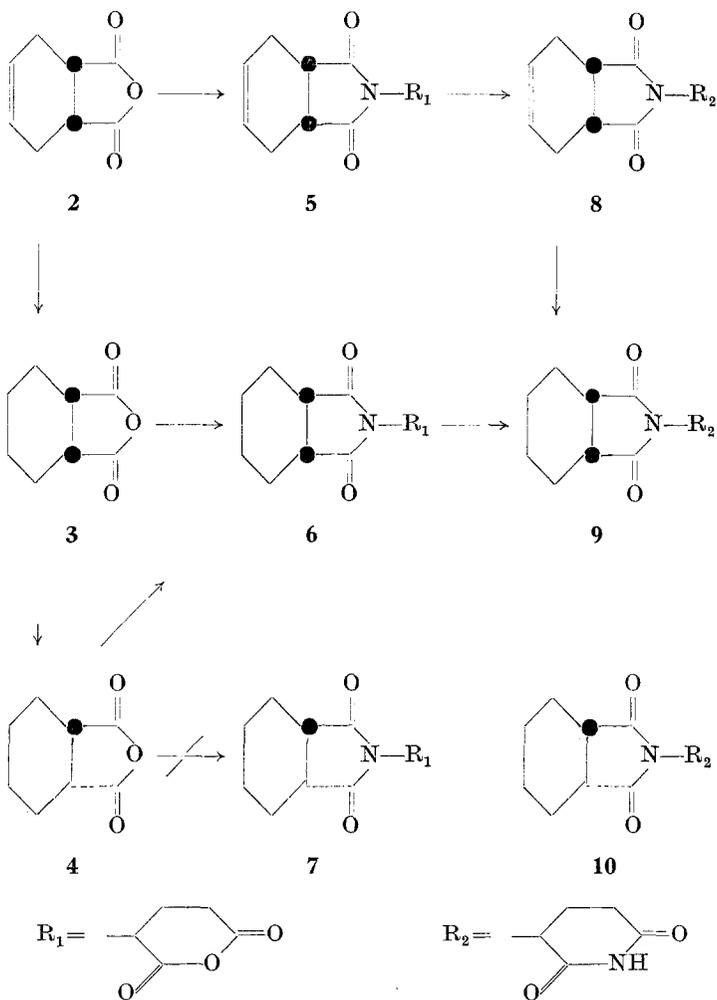
Wir haben als Teil einer geplanten Versuchsreihe zur systematischen Abwandlung des Thalidomid-Moleküls zunächst verschiedene Analoga von **1** hergestellt, bei denen die Phthalsäure durch andere, nichtaromatische, Dicarbonsäuren mit cyclischen, bicyclischen und verwandten Ring-systemen ersetzt ist. Solche Dicarbonsäuren sind als Reaktionsprodukte von *Diels—Alder*-Synthesen leicht zugänglich oder können aus solchen bequem dargestellt werden.

Die einfachste Verbindung dieser Reihe, das Hexahydrothalidomid **9**, ist schon früher von anderer Seite beschrieben worden². Obzwar dort Angaben über die Art der Herstellung der Verbindung **9** fehlen, ist doch aus einem Hinweis an anderer Stelle³, daß ihre Darstellung durch Hydrierung von **1** erfolgte, und aus unseren eigenen Erfahrungen (s. weiter unten) zu schließen, daß es sich bei dem untersuchten Präparat^{2, 3} um das von der *cis*-Hexahydrophthalsäure abzuleitende Stereoisomere gehandelt haben muß.

Wir haben dieselbe Verbindung (**9**), ausgehend von Δ^4 -Cyclohexen-1,2-*cis*-dicarbonsäureanhydrid (**2**) bzw. dem gesättigten Anhydrid **3**, auf den nachstehenden Wegen dargestellt:

² H. M. Wuest, E. B. Sigg und I. Fratta, *Life Sci.* **3**, 721 (1964).

³ R. L. Smith, S. Fabro, H. Schumacher und R. T. Williams, in: *A Symposium on Embryopathic Activity of Drugs*, London, 1965, S. 204.



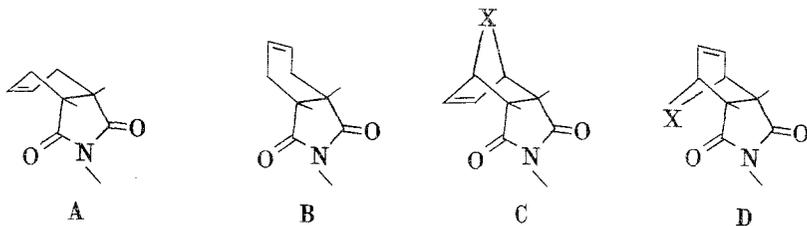
Wie man sich anhand von Molekülmodellen leicht überzeugen kann, weisen die Verbindungen **8**, **9** und **10** eine von **1** sehr verschiedenartige Raumerfüllung auf, ein Umstand, auf den bei **9** bereits hingewiesen worden ist³. Dabei erscheint es gleichgültig, ob man für den Cyclohexanring Sessel- oder Wannenform anzunehmen geneigt ist⁴. Offensichtlich wird aber durch den Übergang von der planaren Konfiguration des Phthalimidrestes in **1** zu der gefalteten Molekülform von **9** die Befähigung, mit bestimmten Zellrezeptoren oder Fermenten in Wechselwirkung zu treten,

⁴ Vgl. hierzu *E. L. Eliel*, *Stereochem. of Carbon Compounds*, New York, 1962, S. 276.

aufgehoben, worauf vermutlich auch das Verschwinden der teratogenen Wirksamkeit zurückzuführen ist¹.

Im Zusammenhang mit diesem Problem erscheint auch die Feststellung der biologischen Wirkungen des konfigurationsisomeren *trans*-Hexahydrothalidomids (**10**) von Interesse. Unsere Versuche, die Verbindung **10** auf analogem Wege herzustellen, verliefen aber nicht in der gewünschten Richtung: Bei der Umsetzung des *trans*-Hexahydrophthal säureanhydrids (**4**) unter den gleichen Versuchsbedingungen entsteht unter Umlagerung die Verbindung **6**. Dieses Verhalten steht allerdings im Einklang mit Erfahrungen, welche bereits vor längerer Zeit bei Versuchen zur Darstellung des nicht substituierten *trans*-Hexahydrophthalimids gemacht worden waren^{5, 6}. Wir sind gegenwärtig damit beschäftigt, die Bedingungen für eine Synthese von **10** auf einem anderen Wege zu erarbeiten.

Über die bevorzugte Konformation des Cyclohexanrings in der Verbindung **9** wurden bisher nur Vermutungen geäußert³. Für die ungesättigte Verbindung **8** kann aus Gründen der Ringspannung nur Wannenform angenommen werden; auch unter dieser Einschränkung sind hier allerdings noch immer zwei ineinander übergehende Konformere (**A** und **B**) zu erwarten, welche sich gegenüber den in Frage kommenden biologischen Systemen unterschiedlich verhalten könnten. Durch die Einführung der Brücken **X** (in **C** und **D**) lassen sich diese beiden Formen fixieren, denn die entstehenden bicyclischen Systeme sind starr gebaut.



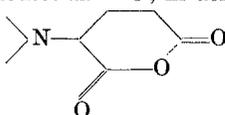
Einige der von uns synthetisierten Brücken-Analoga des Thalidomids entsprechen den beiden isomeren Formen **C** und **D**; in den weiteren Verbindungen sind andere Brückenglieder und verschiedene Substituenten enthalten, so daß eine breite Variationsmöglichkeit besteht und eine näherungsweise Feststellung der optimalen strukturellen Voraussetzungen für eine eventuelle pharmakologische Wirkung zu erwarten ist. In einigen Verbindungen wurden auch die endocyclischen Doppelbindungen aushydriert.

⁵ W. Hüchel und H. Müller, Ber. dtsh. Chem. Ges. **64**, 1981 (1931).

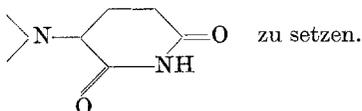
⁶ R. Stoermer und H. J. Steinbeck, Ber. dtsh. Chem. Ges. **65**, 413 (1932).

Verbindungen mit Brücken-Ringsystemen

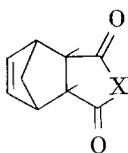
In den Formeln mit dem Subskript **a** bedeutet X = O; in den mit **b** bezeichneten Verbindungen ist für X der Rest



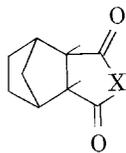
und in denen mit **c** für X der Rest



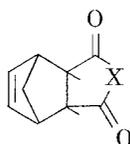
zu setzen.



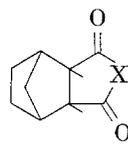
11 a,b,c



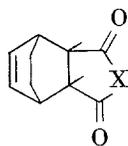
12 a,b,c



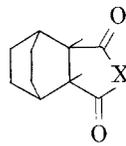
13 a,b,c



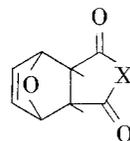
14 a,b,c



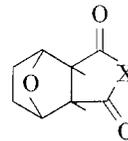
15 a,b,c



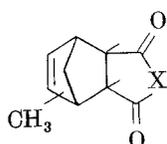
16 c



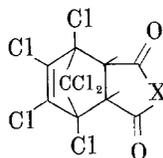
17a



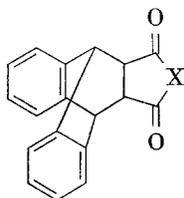
18 a,b,c



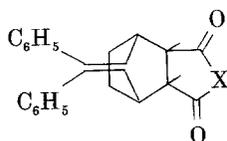
19 a,b,c



20 a,b,c



21 a,b,c



22 a,b,c

Als Ausgangsprodukte für unsere Synthesen verwendeten wir die bekannten *Diels—Alder*-Addukte von Maleinsäureanhydrid mit Bu-

tadien (2)^{7, 16}, Cyclopentadien (11a)^{8, 9}, Cyclohexadien (15a)¹⁰, Furan (17a)¹¹, Methylcyclopentadien (19a)^{12, 13, 16}, Hexachloreyclopentadien (20a)^{14, 15, 17}, Anthracen (21a)¹⁸ und Diphenylfulven¹⁹. Das Anhydrid der *cis*-Hexahydrophthalsäure (3)¹⁶ kann durch Hydrierung von 2 hergestellt werden; zur Darstellung des *trans*-Hexahydrophthalsäureanhydrids (4) aus 3 benutzten wir ein Verfahren, das wir schon früher an dem bicyclischen Dicarbonsäureanhydrid 11a mit Erfolg angewendet hatten²⁰ und das gegenüber älteren Umlagerungsmethoden²¹ wesentliche Vorteile bietet. Die *exo*-Form des Cyclopentadien—Maleinsäure-Addukts (13a) wurde durch thermische Umlagerung von 11a hergestellt²². Die ringgesättigten bicyclischen Anhydride 12a, 14a und 18a wurden in üblicher Weise durch katalytische Hydrierung aus den ungesättigten Addukten bereitet. Von den beiden stereoisomeren Addukten des Maleinsäureanhydrids an Diphenylfulven¹⁹ wurde nur die leichter zu gewinnende *endo*-Form hergestellt; für die folgende Umsetzung wurde das daraus durch partielle Hydrierung erhältliche stabilere Dihydroderivat 22a verwendet. Ebenso wurde von dem Addukt 17a nur die

⁷ O. Diels und K. Alder, Ann. Chem. **460**, 113 (1928); Ber. dtsh. Chem. Ges. **62**, 2087 (1929).

⁸ O. Diels und K. Alder, Ann. Chem. **460**, 111 (1928); K. Alder und G. Stein, Ann. Chem. **514**, 3 (1934).

⁹ HIMIC ANHYDRIDE® der Hitachi Ltd., Tokyo, Japan.

¹⁰ O. Diels und K. Alder, Ann. Chem. **460**, 115 (1928); K. Alder und G. Stein, Ann. Chem. **514**, 15 (1934).

¹¹ O. Diels und K. Alder, Ber. dtsh. Chem. Ges. **62**, 557 (1929).

¹² V. A. Mironov, E. V. Sobolev und A. N. Elizarova, Dokl. Akad. Nauk SSSR **146**, 1098 (1962), Chem. Abstr. **58**, 6707 (1963); Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim. **1963**, 1607; Chem. Abstr. **59**, 15184 (1963); Tetrahedron [London] **19**, 1939 (1963).

¹³ METHYL NADIC ANHYDRIDE® der Allied Chemical Corporation, New York, USA.

¹⁴ E. A. Prill, J. Amer. Chem. Soc. **69**, 62 (1947); S. Herzfeld, R. E. Lidov und H. Bluestone, Amer. Pat. 2 606 910 (1942); Chem. Abstr. **47**, 8775 (1953).

¹⁵ CHLORENDIC ANHYDRIDE® der Velsicol Chem. Corp., Chicago (Ill.), USA.

¹⁶ Der Allied Chem. Corp. danken wir für die Überlassung von Versuchsmengen der Verbindungen 2, 3 und 19 a.

¹⁷ Der Velsicol Chem. Corp. danken wir für die Überlassung der Verbindung 20 a.

¹⁸ O. Diels und K. Alder, Ann. Chem. **486**, 191 (1931); E. Clar, Ber. dtsh. Chem. Ges. **64**, 2194 (1931); P. Yates und P. Eaton, J. Amer. Chem. Soc. **82**, 4436 (1960).

¹⁹ O. Diels und K. Alder, Ber. dtsh. Chem. Ges. **62**, 2081 (1929); K. Alder, F. W. Chambers und W. Trimborn, Ann. Chem. **566**, 44 (1950).

²⁰ H. Koch, J. Koilan und H. Markut, Mh. Chem. **96**, 1657 (1965).

²¹ A. v. Baeyer, Ann. Chem. **245**, 173 (1888); W. Hüchel und E. Goth, Ber. dtsh. Chem. Ges. **58**, 447 (1925).

²² D. Craig, J. Amer. Chem. Soc. **73**, 4889 (1951).

Dihydroverbindung (18a) weiter umgesetzt, nachdem Vorversuche gezeigt hatten, daß 17a bei der hohen Reaktionstemperatur eine tiefgreifende Veränderung erleidet.

Die Umsetzung der Dicarbonsäureanhydride mit L(+)-Glutaminsäure nach einem für die Darstellung von Phthalylglutaminsäure angegebenen Verfahren²³ lieferte die entsprechenden acylierten Glutaminsäuren, welche ohne Isolierung in die Anhydride übergeführt wurden. Die Acylierungsreaktion verlief in allen Fällen unter vollständiger Racemisierung der Glutaminsäure, so daß in sämtlichen beschriebenen Produkten Racemate zu sehen sind. Sowohl die Dicarboximido-glutarsäureanhydride als auch die -glutarimide werden durch wäßrige 0,1*n*-NaOH bereits in der Kälte langsam, rascher beim Erwärmen, verseift, wobei in kurzer Zeit 2—3 Mol Alkali verbraucht werden; es werden also 3 Imid- bzw. Amidbindungen rasch hydrolytisch gespalten. Die Hydrolyse der vierten Bindung erfordert dagegen längeres Kochen. Qualitativ gleichen die neuen Thalidomid-Analoga in diesem Verhalten dem Thalidomid, die Hydrolysebeständigkeit ist aber, speziell bei den bicyclischen Abkömmlingen, bedeutend größer als bei diesem²⁴.

Alle dargestellten Thalidomid-Analoga sowie sämtliche kristallisierten Zwischenprodukte wurden IR-spektroskopisch und dünnschichtchromatographisch²⁴ auf Identität und Reinheit geprüft. Die pharmakologische Auswertung der Produkte ist zur Zeit im Gange²⁵. Über die Ergebnisse dieser Untersuchungen wird gegebenenfalls an anderer Stelle berichtet werden.

Herrn *Roland Horvath* danken wir für technische Assistenz bei den Versuchen.

Experimenteller Teil

3-(Δ^4 -Cyclohexen-1,2-*cis*-dicarboximido)-piperidin-2,6-dion (8)

40 g 2¹⁶ und 38 g L(+)-Glutaminsäure wurden in 120 ml absol. Pyridin bis zur vollständigen Auflösung unter Rückfluß gekocht. Danach wurde das Pyridin im Vak. abdestilliert, der Rückstand mit 120 ml Ac₂O kurz aufgeköcht und hierauf die flüchtigen Anteile im Vak. entfernt. Die zurückbleibende zähe Masse lieferte beim Anreiben mit Äther das Anhydrid 5 in kristalliner Form, Schmp. 166—167° (aus Eisessig).

C₁₃H₁₃NO₅. Ber. N 5,32. Gef. N 5,27.

* Die Schmelzpunktsbestimmungen wurden im *Kofler*-Apparat (Thermometerablesung) ausgeführt.

²³ *F. E. King* und *D. A. A. Kidd*, *J. Chem. Soc.* **1949**, 3317.

²⁴ Unveröffentlichte eigene Versuche.

²⁵ Herrn Professor *O. Kraupp* danken wir für die Durchführung der Versuche.

12 g **5** wurden mit 6 g Harnstoff im Ölbad 30 Min. auf 180° erhitzt. Die erkaltete Masse wurde in *DMF* gelöst. Die Lösung schied beim vorsichtigen Zusetzen von Wasser das Imid **8** als farbloses Kristallisat aus. Schmp. 194 bis 195°.

$C_{13}H_{14}N_2O_4$. Ber. C 59,53, H 5,38, N 10,68.
Gef. C 59,62, H 5,37, N 10,59.

Hydrierung: **8** wurde in *DMF* gelöst und unter Verwendung von Pd-Kohle als Katalysator bei Raumtemp. und unter Normaldruck in H_2 -Atmosphäre gerührt. Sobald die ber. H_2 -Menge absorbiert war, wurde abgebrochen, filtriert und das Lösungsmittel im Vak. abdestilliert. Der Rückstand wurde aus wenig *DMF*—Wasser umkristallisiert: feine Nadeln (**9**), Schmp. 180—181°.

$C_{13}H_{16}N_2O_4$. Ber. N 10,60. Gef. N 10,66.

3-(Cyclohexan-1,2-cis-dicarboximido)-piperidin-2,6-dion (**9**)

30 g **3**¹⁶ und 29 g L(+)-Glutaminsäure wurden wie oben beschrieben umgesetzt und aufgearbeitet. Dabei wurde das Anhydrid **6** in farblosen Nadeln erhalten, Schmp. 171—172°.

$C_{13}H_{15}NO_5$. Ber. N 5,28. Gef. N 5,26.

Das Anhydrid **6** wurde in der gleichen Weise wie **5** in das Imid (**9**) übergeführt. Schmp. 180—181° (Lit.² Schmp. 180—180,5°).

$C_{13}H_{16}N_2O_4$. Ber. C 59,08, H 6,10, N 10,60.
Gef. C 58,92, H 6,17, N 10,51.

Die Substanz erwies sich durch Mischschmp. und IR-Spektrum als identisch mit der durch Hydrierung von **8** erhaltenen.

Cyclohexan-1,2-trans-dicarbonsäure-anhydrid (**4**)

100 g **3** wurden unter Rühren in eine Lösung von 30 g Na in 500 ml absol. Äthanol eingetragen und 4 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wurde der Alkohol abdestilliert und der Rückstand in Wasser aufgenommen. Die alkal. Lösung wurde zur Entfernung neutraler Verunreinigungen ausgeäthert, dann mit Aktivkohle behandelt und filtriert. Beim nachfolgenden Ansäuern schied sich die *trans*-Dicarbonsäure als feinkristalliner Niederschlag ab. Ausb. 109 g, Schmp. 218—220° (Lit.²⁶ Schmp. 215—221°).

$C_8H_{12}O_4$. Äquivalentgew. Ber. 86,09. Gef. 86,10.

Die freie *trans*-Säure wurde in der üblichen Weise mit Acetylchlorid in das Anhydrid (**4**) übergeführt. Farblose Kristalle, Schmp. 141—142° (Lit.²⁶ Schmp. 142°), Ausb. 94% d. Th.

$C_8H_{10}O_3$. Äquivalentgew. Ber. 77,08. Gef. 77,00.

Umsetzung von **4** mit Glutaminsäure in Pyridin

30,8 g **4** wurden mit 29,4 g L(+)-Glutaminsäure in 100 ml Pyridin, wie bei **8** beschrieben, umgesetzt und in derselben Weise aufgearbeitet. Das dabei erhaltene Produkt (33,9 g) zeigte den Schmp. 170—172° und erwies sich durch Mischschmp. und IR-Spektrum als identisch mit **6**.

²⁶ O. Diels und K. Alder, Ann. Chem. **460**, 115 (1928); Ber. dtsch. Chem. Ges. **62**, 560 (1929).

3-(1,4-Endomethylen- Δ^5 -cyclohexan-2,3-endo-cis-dicarboximido)-piperidin-2,6-dion (**11 c**)

52,5 g *endo-cis*-Anhydrid **11 a**⁹ und 44,8 g L(+)-Glutaminsäure wurden 2 Stdn. mit 150 ml absol. Pyridin gekocht. Nach dem Erkalten wurde filtriert und im Vak. eingedampft. Der ölige Rückstand wurde 5 Min. mit 100 ml Ac_2O zum Sieden erhitzt und neuerlich im Vak. eingedampft. Bereits während des Eindampfens kristallisierte das Anhydrid **11 b** aus. Ausb. 53 g; aus den Mutterlaugen kristallisierten nach Zugabe von Äther noch weitere Anteile aus. Schmp. 175—176°.

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

27 g **11 b** wurden mit 12 g Harnstoff 30 Min. auf 180° erhitzt. Die glasige Masse wurde unter Erwärmen in *DMF* gelöst, filtriert und vorsichtig mit Wasser versetzt. Das kristallin ausgeschiedene **11 c** wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Ausb. 18 g, Schmp. 235—236°.

$C_{14}H_{14}N_2O_4$. Ber. C 61,31, H 5,15, N 10,22.
Gef. C 61,54, H 5,03, N 10,29.

Hydrierung: **11 c** wurde, wie bei **8** beschrieben, hydriert. Das dabei erhaltene 3-(1,4-Endomethylen-cyclohexan-2,3-endo-cis-dicarboximido)-piperidin-2,6-dion (**12 c**) bildet farblose Kristalle. Schmp. 235—236°.

$C_{14}H_{16}N_2O_4$. Ber. N 10,14. Gef. N 10,21.

3-(1,4-Endomethylen- Δ^5 -cyclohexan-2,3-exo-cis-dicarboximido)-piperidin-2,6-dion **13 c**

36 g *exo-cis*-Anhydrid **13 a**²² und 32,4 g L(+)-Glutaminsäure wurden wie bei **11 c** beschrieben umgesetzt. Ausb. 39 g Anhydrid **13 b**. Schmp. 214—216°. Ein Gemenge von **11 b** und **13 b** schmilzt bereits ab 160°.

$C_{14}H_{13}NO_3$. Ber. N 5,09. Gef. N 5,06.

20 g **13 b** und 9 g Harnstoff wurden in der gleichen Weise wie bei **11 c** umgesetzt. Das Produkt wurde aus *DMF*—Wasser kristallisiert und zur weiteren Reinigung aus Eisessig umkristallisiert. **13 c** bildet farblose Kristalle. Schmp. 241—243°. Mischschmp. mit **11 c** 230—235°.

$C_{14}H_{14}N_2O_4$ Ber. C 61,31, H 5,15, N 10,22.
Gef. C 61,10, H 5,08, N 10,19.

Hydrierung: **13 c** wurde, wie bei **8** beschrieben, hydriert. Das erhaltene 3-(1,4-Endomethylen-cyclohexan-2,3-exo-cis-dicarboximido)-piperidin-2,6-dion **14 c** schmilzt bei 259—260°.

$C_{14}H_{16}N_2O_4$. Ber. N 10,14. Gef. N 10,05.

3-(1,4-Endomethylen-cyclohexan-2,3-endo-cis-dicarboximido)-piperidin-2,6-dion **12 c**

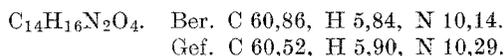
52,5 g **12 a** (Schmp. 168°, durch katalyt. Hydrierung von **11** in Eisessig dargestellt) und 44,8 g L(+)-Glutaminsäure wurden in der bei **11 c** beschriebenen Weise zur Reaktion gebracht und das Produkt mit Ac_2O in das Anhydrid **12 b** übergeführt. Ausb. 65 g, Schmp. 214—216°.

$C_{14}H_{15}NO_5$. Ber. N 5,05. Gef. N 5,12.

20 g **12 b** wurden mit 9 g Harnstoff in der beschriebenen Weise zum Imid **12 c** umgesetzt; Schmp. 234—236°.

In einem anderen Versuch wurden 5 g **12 b** in 30 ml konz. NH_3 eingetragen. Nach mehrstg. Stehen wurde die Lösung eingedampft und der glasige Rückstand mit 30 ml Ac_2O 1 Stde. zum Sieden erhitzt. Danach wurde im Vak. eingedampft und der Rückstand aus *DMF*—Wasser kristallisiert. Schmp. 235 bis 236°.

Beide Produkte erwiesen sich durch Mischschmp. und IR-Spektren als miteinander und mit dem durch Hydrierung von **11 c** erhaltenen Produkt identisch.



3-(1,4-Endomethylen-cyclohexan-2,3-exo-cis-dicarboximido)-piperidin-2,6-dion
14c

6 g **14a** (Schmp. 80—82°, durch katalyt. Hydrierung von **13a** in wäbr. NaOH und nachfolgende Behandlung des Hydrierungsproduktes mit Acetylchlorid dargestellt) wurden mit 5,1 g $\text{L}(+)$ Glutaminsäure in der gleichen Art wie bei **11 c** beschrieben umgesetzt. Das Produkt wurde mit Acetanhydrid behandelt, von den flüchtigen Anteilen im Vak. befreit und ohne weitere Reinigung mit 4 g Harnstoff 30 Min. auf 180° erhitzt. Die glasige Masse wurde mit Wasser angerieben wobei sie kristallin wurde. Umkristallisation aus *DMF*—Wasser. Schmp. 259—261°.

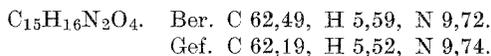


3-(1,4-Endoäthylen- Δ^5 -cyclohexen-2,3-endo-cis-dicarboximido)-piperidin-2,6-dion (**15c**)

Aus 50 g **15 a**¹⁰ und 41,5 g $\text{L}(+)$ Glutaminsäure wurde in der bei **11 c** beschriebenen Weise das Anhydrid **15 b** dargestellt. Farbloses Kristallisat. Schmp. 246—248°.



29 g **15 b** wurden mit 12 g Harnstoff 1 Stde. auf 190—200° erhitzt. Das Produkt wurde in *DMF*—Wasser unter Aufkochen gelöst; beim Abkühlen kristallisierte **15 c** farblos aus, das abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet wurde. Ausb. 19 g, Schmp. 240—242°.



Hydrierung: **15 c** wurde in *DMF* gelöst und, wie bei **8** beschrieben, hydriert. Das erhaltene 3-(1,4-Endoäthylen-cyclohexan-2,3-dicarboximido)-piperidin-2,6-dion **16 c** bildet farblose Kristalle. Schmp. 248—250°.



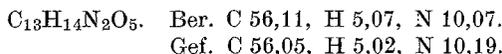
3-(1,4-Endoxo-cyclohexan-2,3-exo-cis-dicarboximido)-piperidin-2,6-dion (**18c**)

21 g **18 a**¹¹ und 18,3 g $\text{L}(+)$ Glutaminsäure wurden in 100 ml Pyridin bis zur Auflösung gekocht, das Pyridin hierauf im Vak. entfernt, der Rückstand in verd. H_2SO_4 aufgenommen und die Lösung erschöpfend mit Äther extrahiert. Nach dem Abdestillieren des Äthers verblieb ein zähes Öl, das nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte. Es wurde mit 40 ml Ac_2O aufgekocht,

wobei das Anhydrid **18 b** als farbloses Kristallinat anfiel. Ausb. 19,7 g, Schmp. 219—220°.



16 g **18 b** wurden mit 10 g Harnstoff in der beschriebenen Weise zum Imid umgesetzt. Ausb. 13 g, Schmp. 329—330°.



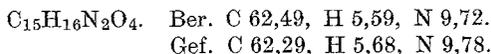
3-(Methyl-1,4-endomethylen- Δ^5 -cyclohexen-2,3-dicarboximido)-piperidin-2,6-dion (**19 c**)

Das handelsübliche **19 a**^{12,13} wurde im Vak. fraktioniert und die bei 140—142° (10 Torr) siedende Fraktion, n_D^{20} 1,5067, d_4^{20} 1,225, für die weiteren Versuche verwendet.

35,6 g **19 a** und 29,4 g L(+)Glutaminsäure wurden in der beschriebenen Weise zur Reaktion gebracht und in das Anhydrid **19 b** übergeführt. Farblose Kristalle, Schmp. 172—173°.

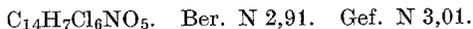


19 b wurde durch Erhitzen mit Ammoncarbonat in das Imid **19 c** übergeführt. Farblose Kristalle, Schmp. 204—208°.



3-(1,4,5,6,7,7-Hexachlor-1,4-endomethylen- Δ^5 -cyclohexen-2,3-endo-cis-dicarboximido)-piperidin-2,6-dion (**20 c**)

41,2 g **20 a**¹⁵ und 16,3 g L(+)Glutaminsäure wurden in 100 ml Pyridin bis zur Auflösung gekocht. Die dunkle Lösung wurde anschließend filtriert und im Vak. eingedampft. Der glasharte dunkle Rückstand wurde in wäsr. NaHCO_3 -Lösung aufgenommen und zur Entfernung des restlichen Pyridins und neutraler Verunreinigungen wiederholt ausgeäthert, hierauf mit Aktivkohle behandelt, filtriert und mit verd. H_2SO_4 angesäuert. Das abgeschiedene ölige Produkt wurde wieder in Äther aufgenommen, wobei noch anwesende dunkle Beimengungen ausflockten und leicht abgetrennt werden konnten. Die hellgelbe äther. Lösung wurde über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und eingedampft. Der Rückstand wurde mit 60 ml Ac_2O aufgeköcht und anschließend im Vak. auf das halbe Volumen eingengt. Nach 24stdg. Stehen hatte sich eine derbe Kristallkruste abgeschieden, welche abgetrennt wurde. Durch vorsichtige Zugabe von Benzol zur Mutterlauge konnten noch weitere Anteile zur Kristallisation gebracht werden. Ausb. ca. 25 g **20 b**. Zur Analyse wurde ein Teil aus Benzol—Cyclohexan umkristallisiert. Schmp. 235—240°.



18 g **20 b** wurden mit 10 g Harnstoff fein verrieben und dann im Ölbad 30 Min. auf 200—220° erhitzt. Die erkaltete Masse wurde in *DMF* gelöst; beim Versetzen mit Wasser schied sich zuerst ein öliges Niederschlag ab, der alsbald erstarrte und sich zu einem grauen Pulver zerreiben ließ. Zur Abtrennung der dunklen Beimengungen wurde das Produkt im Soxhlet-Apparat mit

Äther extrahiert, wobei das Imid **20 c** in reiner Form anfiel. Ausb. 14 g, Schmp. 266—268°.

$C_{14}H_8Cl_6N_2O_4$. Ber. C 34,96, H 1,68, Cl 44,24, N 5,82.
Gef. C 34,90, H 2,07, Cl 43,75, N 5,67.

3-(5,6;7,8-Dibenzo-bicyclo[2.2.2]octan-2,3-dicarboximido)-piperidin-2,6-dion (**21 c**)

55,3 g **21 a**¹⁸ (Schmp. 264°) und 29,4 g L(+)Glutaminsäure wurden wie bei **11 c** beschrieben zum Anhydrid **21 b** umgesetzt. Ausb. 58 g, Schmp. 283—285°.

$C_{23}H_{17}NO_5$. Ber. N 3,62. Gef. N 3,69.

38,7 g **21 b** wurden mit 12 g Harnstoff 45 Min. auf 200° erhitzt. Die halb-feste Masse wurde noch heiß in *DMF* gelöst und vorsichtig mit Wasser ver-setzt. Der ausgeschiedene Niederschlag wurde abgesaugt, gut mit Wasser aus-gewaschen und aus Eisessig umkristallisiert. **21 c** bildet glänzende Blättchen vom Schmp. 283—284°. Eine Mischung von **21 b** und **21 c** schmilzt bereits ab 235°.

$C_{23}H_{18}N_2O_4$. Ber. C 71,49, H 4,70, N 7,25.
Gef. C 71,18, H 4,54, N 7,27.

3-(7-Diphenylmethylen-1,4-endomethylen-cyclohexan-2,3-endo-cis-dicarbox-imido)-piperidin-2,6-dion (**22 c**)

15 g **22 a** (Schmp. 212°, aus dem Addukt von Diphenylfulven und Malein-säureanhydrid durch partielle Hydrierung dargestellt¹⁹ und 6,7 g L(+)Glut-aminsäure wurden wie bei **11 c** beschrieben, umgesetzt. Das Produkt wurde durch Ac_2O in das Anhydrid **22 b** übergeführt. Schmp. 254—256°.

$C_{27}H_{23}NO_5$. Ber. N 3,17. Gef. N 3,22.

12 g **22 b** wurden mit 3,5 g Harnstoff, wie bei **11 c** beschrieben, zur Reak-tion gebracht. Umkristallisation aus *DMF*. Schmp. 210—212°.

$C_{27}H_{24}N_2O_4$. Ber. C 73,62, H 5,49, N 6,36.
Gef. C 73,20, H 5,35, N 6,23.