

Substituierte Thienylglykolsäure-cis-3,3,5-trimethylcyclohexylester

Substituted cis-3,3,5-Trimethylcyclohexyl Thienylglycolates

Bernard Unterhalt und Peter Gores

Institut für Pharmazeutische Chemie der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster, Hittorfstr. 58-62, D-4400 Münster

Eingegangen am 16. Juni 1989

Die Anwendung des Bioisosterieprinzips auf den Arzneistoff Cyclandelat (Spasmocyclon[®], Nati[®]) hatte zur Herstellung heteroanaloger Ester geführt; die pharmakologische Prüfung zweier Verbindungen, die wie Cyclandelat Diastereomergemische waren, ergab einen schwachen calcium-antagonistischen Effekt¹⁾.

Es lag nahe, substituierte Thienylglykolsäure-cis-3,3,5-trimethylcyclohexylester aufzubauen, um u.U. ein besseres Wirkprofil zu erhalten. Zur Synthese der Verbindungen 4a-h wurde der im Formelschema dargestellte vierstufige Weg beschritten.

Die Ester 4a-h (Tab.1) sind teilweise kristallisierende Öle, die wegen ihrer Zersetzlichkeit bei höherer Temp. durch SC an Kieselgel mit CH₂Cl₂ und evtl. CH₂Cl₂/MeOH (9:1) gereinigt wurden.

Verbindung 4g zeigt am flußkonstant perfundierten Meer-schweinchenherzen nach Langendorff einen schwach kontraktionskraftsenkenden und koronardilatierenden Effekt. Darüber hinaus ist 4g mäßig frequenzsenkend, während im Vergleich dazu Cyclandelat schwach positiv inotrop wirkt bei weitgehender Koronargefäß- und Frequenzneutralität²⁾.

Dem Fonds der Chemie danken wir für die finanzielle Unterstützung unserer Arbeit.

Experimenteller Teil

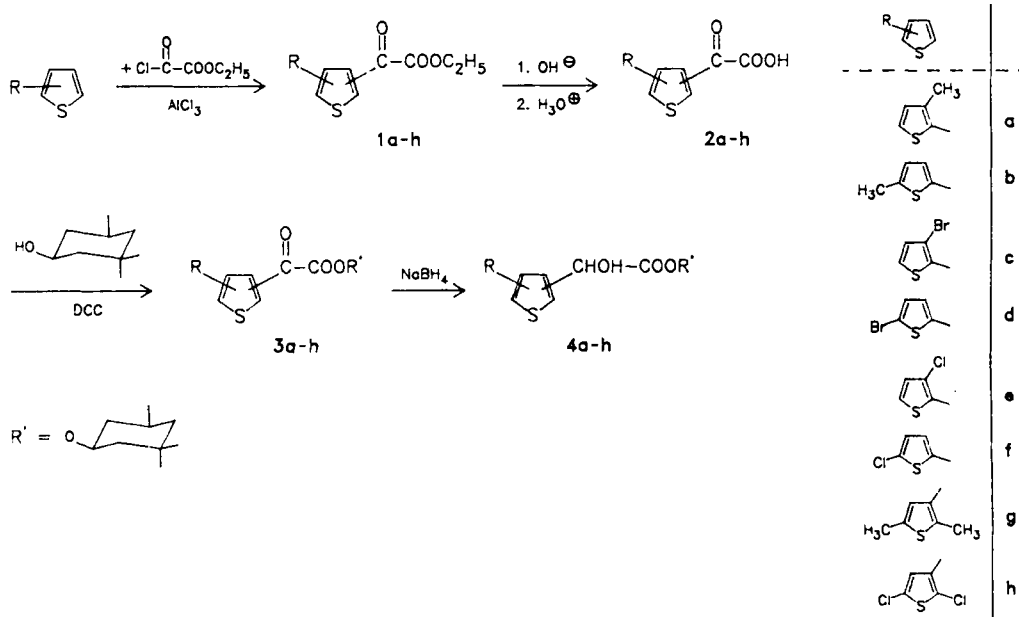
Allgemeine Angaben s. Lit.¹⁾

Thienylglyoxylsäure-ethylester 1a-h; Thienylglyoxylsäuren 2a-h

Allgemeine Herstellungsvorschrift^{2,3)}: Zu einer Mischung von 0.05 mol subst. Thiophen und 10.3 g (0.075 mol) Oxalsäure-chlorid-ethylester wird unter Rühren eine Lösung von 10.0 g (0.075 mol) AlCl₃ in 20 ml Nitromethan unter Außenkühlung in der Weise hinzutropft, daß die Temp. 10°C nicht übersteigt. Man rührt je 1 h bei dieser Temp. und bei Raumtemp., gießt den Kolbeninhalt in etwa 200 ml Eiswasser, trennt die org. Phase ab und extrahiert die wäßrige Phase zweimal mit je 25 ml Et₂O. Die vereinigten Extrakte werden mit H₂O, 10 proz. NaHCO₃-Lösung und nochmals mit H₂O gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, vom Lösungsmittel befreit und i. Feinvak. destilliert (Tab.2).- 0.025 mol 1a-h werden in etwa 50 ml 1,4-Dioxan gelöst und mit 10 ml 20 proz. KOH versetzt. Nach 24 h Rühren engt man zur Trockne ein, löst in H₂O und extrahiert zweimal mit je 20 ml Et₂O. Die wäßrige Phase wird vorsichtig unter Eiskühlung mit konz. HCl angesäuert, die ausgefallene Säure dreimal mit wenig Et₂O extrahiert, über Na₂SO₄ getrocknet, vom Et₂O befreit und aus Et₂O/n-Hexan umkristallisiert (Tab.2).

Thienylglykolsäure-cis-3,3,5-trimethylcyclohexylester (4a-h) (Tab.1)

Die Herstellung erfolgt aus den substituierten Thienylglyoxylsäure-cis-3,3,5-trimethylcyclohexylestern 3a-h, die nach Lit.¹⁾ aus 2a-h und cis-3,3,5-Trimethylcyclohexanol über die sc Reinigung der Rohprodukte mit CH₂Cl₂ bzw. Et₂O/Petrolether (1:1 bis 1:3) erhalten werden [63-96% Ausb.], durch Reduktion mit NaBH₄ bei pH 6-8 in Acetonitril/H₂O (1+1).



²⁾ Herrn Dr. S. Hebis, Bayer-AG Wuppertal, danken wir für diese Untersuchungen.

Tab. 1: Thienylglykolsäureester 4a-h

Verb.	Ausb. ^{a)} (%)	Schmp. (°C)	Summenf.	Mol- masse	C		H		S	
					ber.	gef.	ber.	gef.	ber.	gef.
4a	61		C ₁₆ H ₂₄ O ₃ S	296.4	64.8	64.2	8.16	8.09	10.8	11.3
4b	64					64.3		8.00		10.9
4c	79		C ₁₅ H ₂₁ BrO ₃ S	361.3	49.9	50.1	5.86	5.98	8.9	9.4
4d	51	45-53 (gelbe Nadeln)				50.1		6.09		9.0
4e	68		C ₁₅ H ₂₁ ClO ₃ S	316.9	56.9	56.6	6.68	6.74	10.1	10.3
4f	61	49-56 (farbl.Nadeln)				56.9		6.56		9.9
4g	67	74-85 (farbl.Krist.)	C ₁₇ H ₂₆ O ₃ S	310.5	65.8	65.2	8.44	8.65	10.3	10.4
4h	69	69-77 (farbl.Krist.)	C ₁₅ H ₂₀ Cl ₂ O ₃ S	351.3	51.2	51.5	5.74	5.95	9.1	8.7

^{a)} letzte Stufe

Tab. 2: Thienylglyoxylsäure-ethylester 1 und Thienylglyoxylsäuren 2

Verb.	Ausb. (%)	Sdp./Torr Schmp. °C	Summenf.	Mol- Masse	C		H		S	
					ber.	gef.	ber.	gef.	ber.	gef.
1a	64	116/1.2 94-95/0.5 ²⁾	C ₉ H ₁₀ O ₃ S	198.2						
2a	75	146 (147) ⁴⁾	C ₇ H ₆ O ₃ S	170.2	49.4	49.5	3.55	3.70	18.8	19.2
1b	64	100/0.3	C ₉ H ₁₀ O ₃ S	198.2	54.5	54.5	5.09	5.02	16.2	15.7
2b	77	100 (104) ⁴⁾	C ₇ H ₆ O ₃ S	170.2	49.4	49.5	3.55	3.64	18.8	18.5
1c	47	117/0.3 ^{a)}	C ₈ H ₇ BrO ₃ S	263.1	36.5	36.4	2.68	2.72	12.2	12.5
2c	76	125	C ₆ H ₃ BrO ₃ S	235.1	30.7	30.7	1.29	1.32	13.6	13.7
1d	69	69 (70-71) ⁵⁾	C ₈ H ₇ BrO ₃ S	263.1	36.5	36.7	2.68	2.67	12.2	11.8
2d	84 ^{***)}	109 (121-22) ⁵⁾	C ₆ H ₃ BrO ₃ S	235.1	30.7	31.0	1.29	1.24	13.6	13.4
1e	65	106/0.4	C ₈ H ₇ ClO ₃ S	218.7	43.9	43.4	3.23	3.16	14.7	15.2
2e	94	125	C ₆ H ₃ ClO ₃ S	190.6	37.8	37.8	1.59	1.62	16.8	16.6
1f	71	103/0.3 ^{****)}	C ₈ H ₇ ClO ₃ S	218.7	43.9	43.9	3.23	3.36	14.7	14.8
2f	71 ^{****)}	101	C ₆ H ₃ ClO ₃ S	190.6	37.8	37.5	1.59	1.42	16.8	16.8
1g	82	110/1.0	C ₁₀ H ₁₂ O ₃ S	212.3	56.6	55.9	5.70	5.61	15.1	15.6
2g	66	77 (85-86.5) ⁶⁾	C ₈ H ₈ O ₃ S	184.2	52.2	52.2	4.38	4.39	17.4	17.8
1h	77	103/0.5 110/0.8 ²⁾	C ₈ H ₇ Cl ₂ O ₃ S	254.1	37.8	37.7	2.78	2.34	12.6	13.0
2h	43 ^{****)}	66	C ₆ H ₂ Cl ₂ O ₃ S	225.1	32.0	32.0	0.90	0.86	14.3	14.6

^{a)} Schmp. 26°C;^{**)} beim Stehenlassen an der Luft Halbhydrat;^{***)} Schmp. 43°C; 43-45°C²⁾;^{****)} beim Stehenlassen an der Luft Monohydrat.

Die Diastereomeren-Gemische sind in den ¹³C-NMR-Spektren (CDCl₃, 22.63 MHz) an der Doppelung der Signale für C-2 und C-6 (43.2-43.5 und 43.6-43.8 ppm: C-2; 39.4-39.8 und 40.0-40.2 ppm: C-6) zu erkennen¹⁾.

Literatur

- 1 B. Unterhalt und P. Gores, Arch.Pharm. (Weinheim), im Druck [Ph 654]; Diss. P. Gores, Münster 1986.
- 2 R.G. Micetich, Org.Prep.Proc. 2, 249 (1970); C.A. 75, 35079 (1971); s. auch D. Geffken, Chem.-Ztg. 111, 245 (1987); zur Herstellung mit Oxalsäuredichlorid s. B. Yomtov, Belg. BE 896 054; C.A. 99, 194 806 (1983).
- 3 B. Unterhalt und G.-A. Hanewacker, Arch.Pharm. (Weinheim) 321, 749 (1988).
- 4 F. Clémence, O. Le Martret, R. Foureaux, G. Plassard und M. Dagnaux, Eur.J.Med.Chem. - Chim.Ther. 9, 390 (1974); C.A. 82, 132 794 (1975).
- 5 I.I. Lapkin, Y.P. Dormidontov und T.A. Bidman, Khim.Geterotsikl.Soedin. 1968, 801; C.A. 70, 106 287 (1969).
- 6 M. Hatanaka und T. Ishimaru, J.Med.Chem. 16, 978 (1973).

[KPh512]