

Thalidomid-Analoga, 3. Mitt.*

Von

H. Koch, J. Kotlan, E. Farkouh und M. Lindner

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

(Eingegangen am 20. Juli 1970)

Thalidomide Analogues

For the evaluation of possible structure—activity relationships in the series of bridged thalidomide analogues 36 open-chain and shortended congeners of the test substance “K 2004” (2) have been synthesized. The pharmacological evaluation of these compounds revealed in no case any significant sedative activity. This leads to the conclusion that the intact glutarimide structure must be essential for the sleep-inducing activity of 1 and 2.

Zur Untersuchung möglicher Struktur—Wirkungs-Beziehungen in der Reihe der verbrückten Thalidomid-Analoga wurden 36 offenkettige und verkürzte Abkömmlinge der Testsubstanz „K 2004“ (2) synthetisiert. Die pharmakologische Untersuchung der hergestellten Verbindungen ergab in keinem Falle eine signifikante sedative Aktivität. Dies legt den Schluß nahe, daß die intakte Glutarimid-Struktur bei 1 und 2 für das Zustandekommen der schlafinduzierenden Wirkung unentbehrlich ist.

Bei Untersuchungen an verschiedenen, dem Schlafmittel Thalidomid (α -Phthalimidoglutarimid, 1) nahestehenden Verbindungen^{1, 2} hatten wir festgestellt, daß der Ersatz des aromatischen Phthalimid-Restes in 1 durch andere cyclische und bicyclische Dicarboximido-Gruppen zu Wirkstoffen führt, welche einen ähnlichen sedativen Effekt³ hervorrufen wie 1, bei denen aber embryotoxische und teratogene Nebenwirkungen nicht mehr nachzuweisen sind⁴.

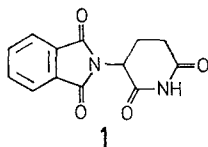
* Herrn Prof. Dr. M. Pailer zum 60. Geburtstag gewidmet.

¹ 1. Mitt.: H. Koch und J. Kotlan, Mh. Chem. **97**, 1648 (1966); 2. Mitt.: H. Koch, J. Kotlan und H. Braun, Mh. Chem. **98**, 702 (1967).

² H. Koch, Scientia Pharm. [Wien] **34**, 257 (1966).

³ O. Kraupp u. Mitarb., unveröffentlicht.

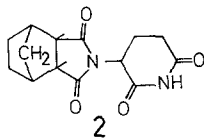
⁴ L. Stockinger und H. Koch, Arzneimittel-Forsch. **19**, 167 (1969).



Diese und andere Beobachtungen veranlaßten uns² zu dem Schluß, daß die sog. pharmakophore Gruppe von **1** im Glutarimidring liegen muß und daß die zentraldämpfende Wirkung (nicht jedoch der teratogene Effekt) an die intakte Glutarimid-Struktur geknüpft ist. Zur experimentellen Prüfung dieser Vorhersage hatten wir auch Veränderungen an diesem Molekülteil vorgenommen. Die Ringverengung zu Succinimidabkömmlingen¹ sowie die Substitution des Imidwasserstoffs durch kleine Alkylgruppen¹ und größere, zum Teil ihrerseits substituierte Reste⁵ führte zu Verbindungen, bei denen die sedative Wirksamkeit stark herabgesetzt oder völlig verlorengegangen ist; einzelne Substanzen weisen sogar erregende Wirkungskomponenten auf³.

In der vorliegenden Arbeit liefern wir nun einen weiteren Beitrag zur Kenntnis der Zusammenhänge zwischen chemischer Struktur und zentraldämpfender Wirkung bei den Thalidomid-Analogen.

Um die besondere Rolle des Glutarimidringes für das Zustandekommen des schlafinduzierenden Effektes in dieser Verbindungsreihe näher zu untersuchen, haben wir eine Testsubstanz* (**2**), die bei der orientierenden pharmakologischen Prüfung eine gute Wirksamkeit gezeigt hatte³, weiter abgewandelt. Formal wurde dabei so vorgegangen, daß der Glutarimidring in **2** (hydrolytisch) geöffnet und die resultierenden Abkömmlinge schrittweise um jeweils eine C₁-Einheit (Carboxyl- bzw. Methylengruppe) verkürzt wurden.

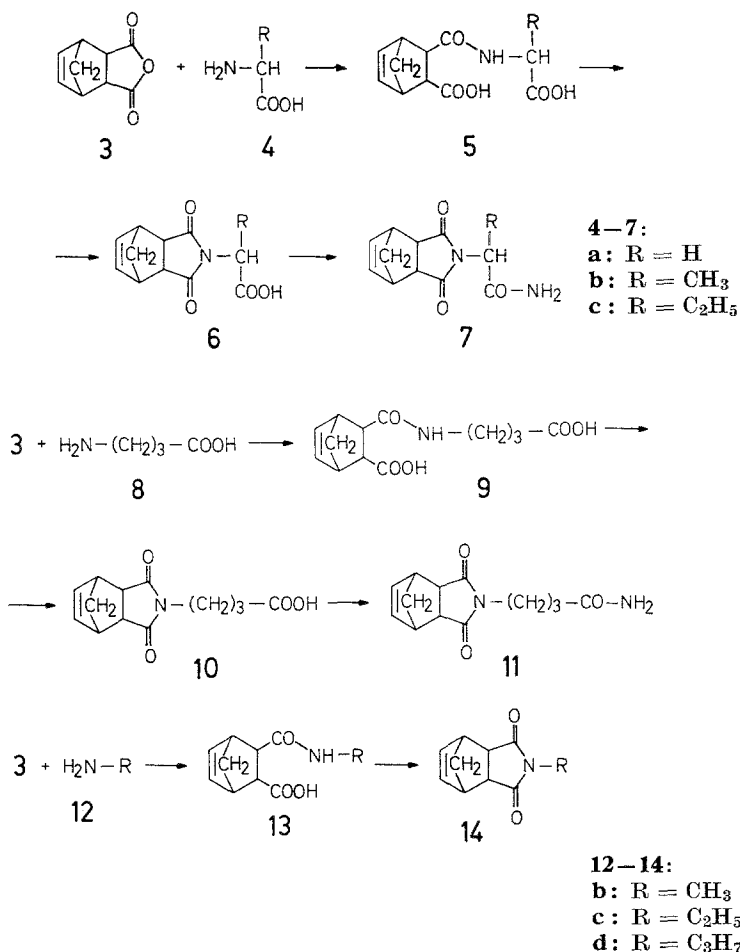


Praktisch verlief die Synthese so, daß die α -Aminosäuren (**4**), die γ -Aminosäure **8** und die Amine **12** mit Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2,3-*cis*-dicarbonsäureanhydrid (**3**) acyliert wurden. Die intermediär auftretenden Amido(di)carbonsäuren (**5**, **9**, **13**) wurden zu den Imiden

* Die Verbindung **2** erscheint bei den biologischen Prüfungen⁴ unter der Code-Bezeichnung „K 2004“.

⁵ Eigene Versuche (unveröffentlicht).

(6, 10, 14) cyclisiert und die noch verbliebenen freien Carboxylgruppen (in 6 und 10) über die entsprechenden Säurechloride mit Ammoniak in die Amide (7, 11) übergeführt. Die ringgesättigten Verbindungen wurden in analoger Weise dargestellt. In einigen Fällen wurden die ungesättigten Verbindungen katalytisch hydriert.



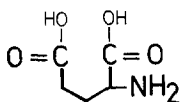
Auch die entsprechenden ringgesättigten (hydrierten) Abkömmlinge sind im experimentellen Teil beschrieben; sie erhalten um 100 größere Formelnummern als die im Schema enthaltenen Cyclohexene.

Die Acylierung der Aminosäuren 4 mit 3 in absol. Pyridin verlief in allen Fällen glatt. Die Zwischenprodukte 5 konnten direkt isoliert werden, wenn die Umsetzung bei Raumtemperatur vorgenommen wurde.

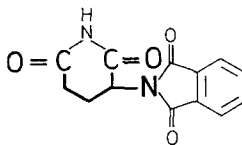
Da die Acylierung aber in der Kälte relativ langsam vor sich geht, wurde bei größeren Ansätzen unter Rückfluß gekocht. Dabei verlief die Reaktion wohl rasch, es kam aber teilweise spontan zum Ringschluß und bei der Aufarbeitung der Produkte fielen vorwiegend die Imid-säuren (**6**, **10**) an; allerdings konnten aus ihnen die Amidodicarbonsäuren (**5**, **9**) durch partielle Verseifung mit NaOH leicht dargestellt werden.

Die Umsetzung von **3** mit den Aminen **12** in trockenem Benzol lieferte glatt die Amid-säuren **13**, die in einer zweiten Stufe zu den Imiden **14** cyclisiert wurden. Bei der Umsetzung der Amine mit den bicyclischen Anhydriden bei höherer Temperatur und ohne Lösungsmittel bildeten sich die Imide **14** in einer Stufe.

Die Wirkung von Thalidomid (**1**) auf das Zentralnervensystem wird mit einem bisher noch ungeklärten Antagonismus zu einer oder mehreren natürlichen Aminosäuren wie Glutamin(säure), Asparagin(säure) und γ -Aminobuttersäure, denen Transmitterfunktion zugeschrieben wird⁶, in Zusammenhang gebracht. Diese Auffassung ist auch in einer neueren Übersichtsarbeit angedeutet⁷. Tatsächlich stehen die genannten Aminosäuren dem Thalidomid und seinen Abkömmlingen (z. B. **2**) strukturell sehr nahe, worauf schon früher^{1, 2} hingewiesen worden war.



Glutamat
(Transmitter)



Thalidomid
(Antagonist)

Es ist durchaus möglich, daß der aktive Metabolit von **1** (und ebenso von **2**) ein unnatürlicher Abkömmling der Glutaminsäure ist, und es wäre demnach zu erwarten, daß auch andere Derivate der Glutaminsäure, insbesondere solche Verbindungen, die noch Teilstrukturen von **1** bzw. **2** enthalten, eine gewisse Wirkung auf das Zentralnervensystem erkennen lassen.

Tatsächlich jedoch lieferten die durchgeführten Tierversuche³ keine Anhaltspunkte für eine ausgeprägte pharmakologische Wirkung bei den in dieser Arbeit beschriebenen Verbindungen. Bei der Öffnung des Glutarimidrings und beim schrittweisen Abbau der verbleibenden Seitenkette entstehen Verbindungen, die keine oder nur eine wesentlich

⁶ L. Salganicoff und E. DeRobertis, J. Neurochem. **12**, 287 (1965).

⁷ G. F. Domagk und H. P. Zippel, Naturwiss. **57**, 154 (1970).

schwächere (insignifikante) sedative Wirkung zeigen als die Stammverbindung 2.

Die qualitative und quantitative Wirksamkeit biologisch aktiver Verbindungen wird hauptsächlich von zwei Faktoren bestimmt:

1. Von der molekularen Struktur des Wirkstoffs, besonders auch von den sterischen Verhältnissen, welche eine mehr oder minder gute Zupassung des Wirkstoffmoleküls zu einem spezifischen Rezeptor im Organismus ermöglichen und damit die innere Aktivität (intrinsic activity) des Wirkstoffs bestimmen;

2. von der Permeabilität der zahlreichen membranartigen Barrieren im Organismus für die betreffenden Verbindungen, welche deren Zugänglichkeit zu den spezifischen Rezeptoren und damit die Konzentration der Wirkstoffmoleküle am Wirkort determinieren.

Die in den üblichen pharmakologischen Tests zutage tretende „Unwirksamkeit“ einer bestimmten Verbindung muß deshalb nicht unbedingt auf dem Fehlen einer „inneren Aktivität“ beruhen; sie kann auch in einer ungenügenden Penetrationsfähigkeit der Substanz ihre Ursache haben. Ein Stoff, der nicht oder nur mangelhaft resorbiert wird, kann im Organismus keine besondere Wirkung entfalten.

Es ist auffallend, daß gerade das Thalidomid (1), das in Wasser relativ schwer löslich ist und auch in Fettlösungsmitteln eine sehr geringe Löslichkeit aufweist⁸ (also einen ungünstigen Verteilungskoeffizienten haben dürfte), aus dem Intestinaltrakt sehr gut und rasch resorbiert wird⁹. Im Organismus unterliegt es einem schnellen hydrolytischen Abbau, wobei durchwegs gut wasserlösliche Metaboliten entstehen^{9, 10}. Bei der embryotoxischen Wirkung von 1 wird sogar angenommen, daß das (unversehrte) Thalidomid-Molekül die „Transport-Form“ für den eigentlichen, noch unbekannten teratogenen Faktor (wahrscheinlich einer der Metaboliten von 1) darstellt². Der von uns synthetisierte Thalidomid-Abkömmling 2 kommt in seinem Lösungsverhalten und in

⁸ W. Kunz, H. Keller und H. Mückter, *Arzneimittel-Forsch.* **6**, 426 (1956); G. F. Somers, *Brit. J. Pharmacol.* **15**, 111 (1960).

⁹ J. W. Faigle, H. Keberle, W. Riess und K. Schmid, *Experientia* **18**, 389 (1962); R. Beckmann, *Arzneimittel-Forsch.* **12**, 1095 (1962); **13**, 185 (1963); *Arch. exp. Pathol.* **245**, 90 (1963); H. Schumacher, R. L. Smith und R. T. Williams, *Brit. J. Pharmacol.* **25**, 324, 338 (1965); S. Fabro, D. Hague und R. L. Smith, *Biochem. J.* **103**, 26 P (1967); S. Fabro, R. L. Smith und R. T. Williams, *Brit. J. Pharmacol.* **104**, 565, 570 (1967); D. E. Hague, S. Fabro und R. L. Smith, *J. Pharm. Pharmacol.* **19**, 603 (1967); H. Schumacher, D. Blake und J. R. Gillette, *J. Pharmacol. exp. Therap.* **160**, 201 (1968).

¹⁰ R. Beckmann und H. H. Kampf, *Arzneimittel-Forsch.* **11**, 45 (1961); R. L. Smith, R. A. D. Williams und R. T. Williams, *Life Sci.* **1**, 333 (1962); M. Fiedler und W. Heine, *Acta biol. med. Germanica* **13**, 1 (1964).

der spontanen Hydrolyse in vitro dem originalen Thalidomid (**1**) sehr nahe⁵.

Diese Tatsache sowie die völlige Unwirksamkeit der offenkettigen und verkürzten Analoga von **2** im Tierversuch³ läßt den Gedanken aufkommen, daß die Atomfolge —CO—NH—CO— für den Mechanismus der Resorption und/oder Penetration von **1** und **2** (und ähnlichen Verbindungen^{1, 2}) notwendig sein könnte. Dieses Strukturelement kommt auch in vielen physiologischen Verbindungen vor, für die ein aktiver Transportprozeß (Carrier-Mechanismus) anzunehmen ist¹¹. Es könnten demnach **1**, **2** und ähnliche Moleküle durch ihre Wechselwirkung mit einem entsprechenden Bestandteil der Cyto membran (Carrier-Enzym) die Passage physiologischer Verbindungen (Transmitter, Cofaktoren etc.) stören und auf diese Weise ihre Wirkung entfalten.

Nach unseren bisherigen Erfahrungen³ und denen anderer Autoren¹² hat es den Anschein, als ob die Teilstruktur —CO—NH—CO— für das Zustandekommen des dämpfenden (oder erregenden) Effektes auf das Zentralnervensystem unbedingt erforderlich wäre. Von den 12 möglichen Metaboliten von **1** besitzt nur das α -Aminoglutarimid, jedoch keines der anderen Hydrolyseprodukte von **1**, eine verlängernde Wirkung auf den durch Hexobarbital induzierten Schlaf bei Ratten¹². Und bloß das α -Aminoglutarimid besitzt wie **1** diese Teilstruktur!

Auf jeden Fall geht aus den an den vorliegenden Verbindungen gewonnenen Erfahrungen eindeutig hervor, daß die intake Glutarimid-Struktur eine entscheidende Rolle beim Zustandekommen der schlaf-induzierenden Wirkung von **1** und **2** spielen muß. Die näheren Ursachen dieses Effektes, vor allem aber der molekulare Wirkungsmechanismus von **1** und **2**, bleiben vorerst weiter im Dunkeln.

Neben den pharmakologischen und teratologischen Untersuchungen an den von uns synthetisierten Verbindungen sind noch weitere Studien an biologischen Objekten vorgesehen. Der Vollständigkeit halber muß festgehalten werden, daß die Verbindung **14 b** schon früher in einer Arbeit über antimikrobielle Agentien beschrieben worden ist, ohne daß über eine derartige Wirksamkeit konkrete Angaben gemacht wurden¹³. Die gleiche Verbindung (sowie auch **14 c** und **14 d**) werden ferner in mehreren Patentschriften als Insect-Repellents¹⁴, Insektizide¹⁵ und

¹¹ K. Ring, Angew. Chem. **82**, 343 (1970).

¹² R. T. Williams, H. Schumacher, S. Fabro und R. L. Smith, in: Embryopathic Activity of Drugs (Hrsg. J. M. Robson, F. M. Sullivan und R. L. Smith), London 1965, S. 180.

¹³ H. M. Walton, J. Org. Chem. **22**, 315 (1957).

¹⁴ L. D. Goodhue und K. E. Cantrel, US-Pat. 2 824 822 (1958); K. E. Cantrel, US-Pat. 2 946 717 (1960).

¹⁵ A. Schulz und O. Stichnoth, DB-Pat. 1 086 704 (1960).

Pyrethrum-Synergisten¹⁶ genannt; hier fehlen ebenfalls jegliche Hinweise auf die genannten Aktivitäten.

Experimenteller Teil

Das Anhydrid **3** und sein (ringesättigtes) Dihydroderivat **103** wurden früher beschrieben¹. Alle dargestellten Produkte, welche asymmetrische C-Atome enthalten, sind Racemate. Die Schmelzpunkte wurden in einem „Electrothermal“-Schmelzpunktsapparat im zugeschmolzenen Röhrchen bestimmt und sind unkorrigiert.

Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-endo-3-endo-dicarboximido-essigsäure (6 a)

66 g **3** und 30 g **4 a** wurden in 200 ml absol. Pyridin bis zur vollständigen Auflösung unter Rückfluß gekocht. Danach wurde das Pyridin im Vak. abdestilliert, der Rückstand mit 150 ml Ac_2O kurz aufgeköcht, gekühlt und die Kristalle abgesaugt und getrocknet. Aus der Mutterlauge wurden durch Einengen weitere Anteile gewonnen. Nach Umkristallisation aus wäßr. Äthanol Ausb. 85 g, Schmp. 151°.

$C_{11}H_{11}NO_4$. Ber. N 6.33. Gef. N 6.56.

Äquivalentgew. Ber. 221.2. Gef. 222.5.

2-endo-Carboxy-bicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-endo-carboxamido-essigsäure (5 a)

10.0 g **6 a** wurden portionenweise unter Eiskühlung in 46 ml 2*n*-NaOH klar gelöst und 3 Stdn. bei Raumtemp. stengelassen, dann mit HCl auf pH 2 angesäuert und über Nacht im Eisschrank gekühlt. Das ausgeschiedene Kristallinat wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Vak. über $CaCl_2$ getrocknet. Schmp. 154—155° (Aufschäumen).

$C_{11}H_{13}NO_5$. Ber. N 5.86. Gef. N 5.62.

Äquivalentgew. Ber. 119.6, Gef. 121.0.

Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-endo-3-endo-dicarboximido-acetamid (7 a)

15 g **6 a** wurden mit 50 ml $SOCl_2$ am Wasserbad bis zum Aufhören der Gasentwicklung erhitzt, dann überschüss. $SOCl_2$ im Vak. abdestilliert. Das weiße kristallisierte Säurechlorid wurde ohne weitere Reinigung in Benzol gelöst und in die Lösung unter Rühren und Kühlung NH_3 bis zur Sättigung eingeleitet. Das Amid **7 a** wurde abgesaugt und aus Wasser umkristallisiert. Ausb. 12.5 g, Schmp. 174°.

$C_{11}H_{12}N_2O_3$. Ber. C 59.99, H 5.49, N 12.72.

Gef. C 59.92, H 5.47, N 12.67.

Bicyclo[2.2.1]heptan-2-endo-3-endo-dicarboximido-essigsäure (106 a)

44 g **103** und 20 g **4 a** wurden in Pyridin, wie bei **6 a** beschrieben, umgesetzt. Beim Umkristallisieren des Produktes aus wäßr. Äthanol fiel die Säure **106 a** als Monohydrat an, das bei raschem Erhitzen ab 85° unter Zersetzung schmilzt.

$C_{11}H_{13}NO_4 \cdot H_2O$. Äquivalentgew. Ber. 241.2. Gef. 242.0.

¹⁶ V. Sutoris, Chem. Zvesti **19**, 379 (1965).

Beim Trocknen über P_2O_5 (Trockenpistole) entsteht die wasserfr. Säure **106 a** vom Schmp. 170° .

$C_{11}H_{13}NO_4$. Ber. C 59.18, H 5.87, N 6.28.
Gef. C 59.09, H 5.93, N 6.30.
Äquivalentgew. Ber. 223.2, Gef. 223.3.

2-endo-Carboxy-bicyclo[2.2.1]heptan-3-endo-carboxamido-essigsäure (105 a)

10.0 g **106 a** (Monohydrat) wurden mit 41.5 ml 2*n*-NaOH, wie bei **5 a** angegeben, hydrolytisch gespalten. **105 a** schmilzt bei $160\text{--}161^\circ$ unter Aufschäumen.

$C_{11}H_{15}NO_5$. Ber. N 5.81. Gef. 5.51.
Äquivalentgew. Ber. 120.6, Gef. 120.0.

Bicyclo[2.2.1]heptan-2-endo-3-endo-dicarboximido-acetamid (107 a)

25 g **106 a** wurden, wie bei **7 a** angegeben, mit $SOCl_2$ behandelt und anschließend mit NH_3 umgesetzt. Ausb. 21 g, Schmp. $184\text{--}185^\circ$.

$C_{11}H_{14}N_2O_3$. Ber. C 59.44, H 6.35, N 12.61.
Gef. C 59.28, H 6.36, N 12.60.

Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-endo-3-endo-dicarboximido-(1-methyl-essigsäure) (6b)

55 g **3** und 30 g *d,l*-**4 b** wurden in absol. Pyridin, wie unter **6 a** angeführt, umgesetzt. Ausb. 65 g, Schmp. $94\text{--}95^\circ$.

$C_{12}H_{13}NO_4$. Ber. N 5.95. Gef. N 5.82.
Äquivalentgew. Ber. 235.2, Gef. 238.0.

2-endo-Carboxy-bicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-endo-carboxamido-(1-methyl-essigsäure) (5 b)

10.0 g **6 a** wurden mit 40.0 ml 2*n*-NaOH, wie unter **5 a** angegeben, behandelt und aufgearbeitet. Ausb. 7.5 g, Schmp. 139° .

$C_{12}H_{15}NO_5$. Ber. N 5.53. Gef. N 5.47.
Äquivalentgew. Ber. 126.6, Gef. 128.0.

Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-endo-3-endo-dicarboximido-(1-methyl-acetamid) (7b)

50 g **6 b** wurden mit 300 ml $SOCl_2$ am Wasserbad erhitzt, im Vak. eingedampft, der Rückstand in absol. Äther gelöst und die Lösung unter Rühren und Kühlung mit NH_3 gesättigt; dann wurde abgesaugt, mit warmem Wasser extrahiert und der Rückstand aus wäßr. Äthanol umkristallisiert. Ausb. 42 g, Schmp. 220° .

$C_{12}H_{14}N_2O_3$. Ber. C 61.52, H 6.02, N 11.96.
Gef. C 61.52, H 6.01, N 11.91.

2-endo-Carboxy-bicyclo[2.2.1]heptan-3-endo-carboxamido-(1-methyl-essigsäure) (105 b)

2.4 g (0.01 Mol) **106 b** wurden unter Eiskühlung in 10.0 ml 2*n*-NaOH gelöst und 1 Stde. bei Raumtemp. stehengelassen. Dann wurde mit 2*n*-HCl auf pH 2 angesäuert und über Nacht im Eisschrank gekühlt. **105 b** wurde

abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Vak. über CaCl_2 getrocknet. Schmp. 139° .

$\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_5$. Äquivalentgew. Ber. 127.6. Gef. 125.0.

Bicyclo[2.2.1]heptan-2-endo-3-endo-dicarboximido-(1-methyl-essigsäure)
(106 b)

55 g **103** und 30 g *d,l*-**4 b** wurden in 200 ml absol. Pyridin, wie unter **6 a** beschrieben, zur Reaktion gebracht. Bei der Behandlung mit Ac_2O kristallisierte sehr reines **106 b** aus. Zur Analyse wurde aus Wasser umkristallisiert. Ausb. 71 g, Schmp. $155\text{--}156^\circ$.

$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_4$. Ber. C 60.75, H 6.37, N 5.91.

Gef. C 60.78, H 6.40, N 5.92.

Äquivalentgew. Ber. 237.2, Gef. 239.8.

Bicyclo[2.2.1]heptan-2-endo-3-endo-dicarboximido-(1-methyl-acetamid) (107 b)

40 g **106 b** wurden in der bei **7 b** angegebenen Weise in das Amid übergeführt. Ausb. 35 g, Schmp. $250\text{--}251^\circ$.

$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$. Ber. C 61.00, H 6.83, N 11.86.

Gef. C 59.97, H 6.79, N 11.30.

Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-endo-3-endo-dicarboximido-(1-äthyl-essigsäure) (6 c)

50 g **3** und 31 g *d,l*-**4 c** wurden in 200 ml absol. Pyridin, wie bei **6 a** beschrieben, umgesetzt. Ausb. 73 g, Schmp. $101\text{--}102^\circ$.

$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_4$. Ber. C 62.64, H 6.07, N 5.62.

Gef. C 62.80, H 6.11, N 5.68.

Äquivalentgew. Ber. 249.3, Gef. 248.5.

2-endo-Carboxy-bicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-endo-carboxamido-(1-äthyl-essigsäure) (5 c)

10 g **6 c** wurden unter Rühren in 40.0 ml 2*n*-NaOH eingetragen und 4 Stdn. bei Raumtemp. stengelassen. Dann wurde mit HCl auf pH 2 angesäuert und im Eisschrank gekühlt. Die Kristalle wurden abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Ausb. 7.5 g, Schmp. 125° (Zers.).

$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_5$. Äquivalentgew. Ber. 133.6. Gef. 134.5.

Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-endo-3-endo-dicarboximido-(1-äthyl-acetamid) (7 c)

45 g **6 c** wurden in der bei **7 a** angegebenen Weise zum Amid umgesetzt. Ausb. 38 g; aus wädr. Äthanol: Schmp. 188° .

$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$. Ber. C 62.88, H 6.50, N 11.29.

Gef. C 62.52, H 6.47, N 11.24.

Bicyclo[2.2.1]heptan-2-endo-3-endo-dicarboximido-(1-äthyl-essigsäure) (106 c)

50 g **103** und 31 g *d,l*-**4 c** wurden in 200 ml absol. Pyridin, wie bei **6 a** beschrieben, umgesetzt. Ausb. 75 g, Schmp. $118\text{--}120^\circ$.

$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_4$. Ber. C 62.13, H 6.82, N 5.58.

Gef. C 62.20, H 6.88, N 5.65.

Äquivalentgew. Ber. 251.3, Gef. 250.5.

2-endo-Carboxy-bicyclo[2.2.1]heptan-3-endo-carboxamido-(1-äthyl-essigsäure) (105 c)

Durch partielle Hydrolyse von **106 c** in der unter **105 b** angegebenen Weise. Schmp. 134—135° (Zers.).

$C_{13}H_{19}NO_5$. Ber. N 5.20. Gef. N 5.35.

Äquivalentgew. Ber. 134.6. Gef. 136.6.

Bicyclo[2.2.1]heptan-2-endo-3-endo-dicarboximido-(1-äthyl-acetamid) (107 c)

45 g **106 c** wurden in der bei **7 a** beschriebenen Weise in das Amid übergeführt. Ausb. 41.5 g, Schmp. 180—181°.

$C_{13}H_{18}N_2O_3$. Ber. C 62.38, H 7.25, N 11.19.

Gef. C 62.51, H 7.29, N 11.24.

2-endo-Carboxy-bicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-endo-carboxamido-buttersäure (9)

16 g **3** und 10 g **8** wurden mit 50 ml absol. Pyridin unter häufigem Umschwenken 2 Tage bei Raumtemp. stehengelassen. Dann wurde filtriert und die Lösung bei möglichst niedriger Temp. im Vak. eingedampft. Der ölige Rückstand wurde in wenig Wasser gelöst, mit H_2SO_4 auf pH 2 angesäuert und im Eisschrank über Nacht gekühlt. Die Kristalle wurden abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Exsicc. über $CaCl_2$ getrocknet. Ausb. etwa 11 g, Schmp. ab 80° unter Aufschäumen.

$C_{13}H_{17}NO_5$. Ber. N 5.24. Gef. N 5.37.

Äquivalentgew. Ber. 133.6, Gef. 131.8.

Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-endo-3-endo-dicarboximido-buttersäure (10)

50 g **3** und 31 g **8** wurden in 200 ml absol. Pyridin, wie bei **6 a** beschrieben, umgesetzt. Ausb. 69 g, Schmp. 97—98°.

$C_{13}H_{15}NO_4$. Ber. N 5.62. Gef. N 5.56.

Äquivalentgew. Ber. 249.3, Gef. 249.0.

Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-endo-3-endo-dicarboximido-butynamid (11)

35 g **10** wurden mit 100 ml $SOCl_2$ am Wasserbad bis zum Aufhören der Gasentwicklung unter Rückfluß gekocht und anschließend im Vak. vom überschüss. $SOCl_2$ befreit. Der Rückstand wurde in Benzol gelöst und die Lösung unter Rühren und Kühlung mit NH_3 gesättigt. Das ausgeschiedene Produkt wurde abgesaugt, an der Luft getrocknet und danach in Wasser gelöst. Die wäßr. Lösung wurde erschöpfend mit Äther extrahiert; aus dem Ätherextrakt kristallisierte **11** in langen, derben Nadeln aus. Schmp. 110°.

$C_{13}H_{16}N_2O_3$. Ber. C 62.88, H 6.50, N 11.29.

Gef. C 62.42, H 6.45, N 11.20.

2-endo-Carboxy-bicyclo[2.2.1]heptan-3-endo-carboxamido-buttersäure (109)

24 g **103** und 15 g **8** wurden in 80 ml absol. Pyridin unter gelegentlichem Umschwenken 3 Tage bei Raumtemp. stehengelassen. Aufarbeitung, wie bei **9** angegeben. Schmp. 133—134° (Zers.).

$C_{13}H_{19}NO_5$. Ber. N 5.20. Gef. N 5.28.

Äquivalentgew. Ber. 134.6, Gef. 137.0.

Bicyclo[2.2.1]heptan-2-endo-3-endo-dicarboximido-buttersäure (110)

30 g **103** und 18.5 g **8** wurden in 80 ml absol. Pyridin, wie unter **6 a** beschrieben, umgesetzt. Umkristallisation aus Wasser, Ausb. 36.5 g, Schmp. 96°.

$C_{13}H_{17}NO_4$. Ber. N 5.58. Gef. N 5.67.

Äquivalentgew. Ber. 251.3, Gef. 249.5.

Bicyclo[2.2.1]heptan-2-endo-3-endo-dicarboximido-butyramid (111)

25 g **110** wurden in der gleichen Weise, wie bei **11** angegeben, in das Amid übergeführt. Ausb. 18.5 g, Schmp. 104—105°.

$C_{13}H_{18}N_2O_3$. Ber. C 62.38, H 7.25, N 11.19.

Gef. C 62.12, H 7.24, N 11.29.

N-Methyl-bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-endo-3-endo-dicarboximid (14 b)

5 g **13 b** wurden im Ölbad 30 Min. auf 140° erhitzt. Nach dem Erkalten wurde der Kristallkuchen zerrieben, mit $NaHCO_3$ -Lösung und Wasser gewaschen und getrocknet. Umkristallisation aus Isopropylalkohol, Ausb. 3.2 g, Schmp. 106° (Lit.¹⁷: Schmp. 105—106°). $C_{10}H_{11}NO_2$.

2-endo-(N-Methyl-carboxamido)-bicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-endo-carbonsäure (13 b)

In eine Lösung von 10 g **3** in 100 ml absol. Benzol wurde unter Rühren und Eiskühlung trockenes Methylamin bis zur Sättigung eingeleitet. Der Niederschlag wurde abgesaugt, an der Luft getrocknet, in Wasser aufgenommen, ein geringfügiger unlöslicher Anteil abfiltriert, die Lösung mit HCl auf pH 2 angesäuert und im Eisschrank gekühlt. 8 g **13 b**, Schmp. 155°.

$C_{10}H_{13}NO_3$. Äquivalentgew. Ber. 195.2. Gef. 196.3.

N-Methyl-bicyclo[2.2.1]heptan-2-endo-3-endo-dicarboximid (114 b)

5 g **103** wurden unter Einleiten von trockenem Methylamin im Ölbad 30 Min. auf 140° erhitzt. Nach dem Erkalten wurde in Äther gelöst, die Lösung mit $NaHCO_3$ und Wasser gewaschen, getrocknet und im Vak. eingedampft. Schmp. 78° (aus wäßr. Methanol).

$C_{10}H_{13}NO_2$. Ber. N 7.82. Gef. N 7.81.

2-endo-(N-Methyl-carboxamido)-bicyclo[2.2.1]heptan-3-endo-carbonsäure (113 b)

4 g **13 b** wurden in Methanol mit Pd-Kohle unter Normaldruck hydriert. Nach beendeter Wasserstoffaufnahme wurde die Lösung filtriert und im Vak. zur Trockene gebracht. Ausb. 4 g, Schmp. 191—192° (Zers.).

$C_{10}H_{15}NO_3$. Äquivalentgew. Ber. 197.2. Gef. 198.0.

N-Äthyl-bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-endo-3-endo-dicarboximid (14 c)

20 g **3** wurden unter Einleiten von Äthylamin im Ölbad geschmolzen und anschließend 30 Min. auf 140° erhitzt. Aufarbeitung, wie unter **114 b** ange-

¹⁷ C. F. Culberson und P. Wilder, J. Org. Chem. **25**, 1358 (1960).

geben. Ausb. 20 g, Schmp. 77—78° (Lit.¹⁸: Schmp. 78—79°, Lit.¹⁹: Schmp. 77—79°). $C_{11}H_{13}NO_2$.

2-endo-(N-Äthyl-carboxamido)-bicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-endo-carbonsäure
(13 c)

5.0 g **14 c** wurden in 10 ml Äthanol und 12.0 ml 2*n*-NaOH mehrere Stdn. am Wasserbad erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde im Vak. etwas eingengt, mit HCl auf pH 2 angesäuert und im Eisschrank kristallisieren gelassen. Ausb. 4.7 g, Schmp. 122°.

$C_{11}H_{15}NO_3$. Äquivalentgew. Ber. 209.2. Gef. 209.6.

N-Äthyl-bicyclo[2.2.1]heptan-2-endo-3-endo-dicarboximid (114 c)

5 g **14 c** wurden in Äthanol gelöst und mittels Pd-BaSO₄ hydriert. Nachdem die ber. Menge H₂ absorbiert war, wurde filtriert und im Vak. eingedampft. Der ölige Rückstand wurde aus einem Kugelrohr destilliert (Badtemp. 140—150°, 10 Torr); Schmp. 50—51°.

$C_{11}H_{15}NO_2$. Ber. N 7.25. Gef. N 7.18.

2-endo-(N-Äthyl-carboxamido)-bicyclo[2.2.1]heptan-3-endo-carbonsäure (113c)

2.5 g **13 c** wurden in Methanol unter Verwendung von Pd-BaSO₄ hydriert. Nach beendeter H₂-Aufnahme wurde filtriert und im Vak. ohne Erwärmen eingengt, Schmp. 170° (Zers.).

$C_{11}H_{17}NO_3$. Äquivalentgew. Ber. 211.3. Gef. 211.6.

N-(n-Propyl)-bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-endo-3-endo-dicarboximid (14 d)

16.4 g **3** und 6.0 g **12 d** wurden 30 Min. (Ölbad) auf 140° erhitzt. Nach dem Erkalten wurde der Kolbeninhalt mit NaHCO₃-Lösung bis zum Aufhören der CO₂-Entwicklung am Wasserbad digeriert, der Niederschlag abgesaugt und getrocknet. Ausb. 10 g, Schmp. 76° (aus Äthanol); Lit.²⁰: Schmp. 73.5°. $C_{12}H_{15}NO_2$.

2-endo-(N-n-Propyl-carboxamido)-bicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-endo-carbonsäure (13 d)

Zu einer Lösung von 16.4 g **3** in 100 ml absol. Benzol wurde unter Rühren und Eiskühlung eine Lösung von 11.8 g **12 d** in 50 ml Benzol zugetropft. Aufarbeitung, wie unter **13 b** beschrieben. Ausb. 16 g, Schmp. 114—115°.

$C_{12}H_{17}NO_3$. Äquivalentgew. Ber. 223.3. Gef. 222.0.

N-(n-Propyl)-bicyclo[2.2.1]heptan-2-endo-3-endo-dicarboximid (114 d)

16.6 g **3** und 6.0 g **5 a** wurden, wie unter **14 d** angegeben, umgesetzt und aufgearbeitet. Umkristallisation aus wäßr. Methanol und Sublimation im Vak. ergaben Kristalle, Schmp. 35—36°.

$C_{12}H_{17}NO_2$. Ber. N 6.76. Gef. N 6.66.

¹⁸ E. J. Prill, US-Pat. 2 524 136 (1950).

¹⁹ H. W. Arnold und N. E. Searle, US-Pat. 2 462 835 (1949).

²⁰ M. Furdik, V. Sutoris und J. Drábek, Acta Fac. Rer. natur. Univ. Comenianae [Bratislava], Chim., **3**, 99 (1959); Chem. Zbl. **1964**, 36-0852.

2-endo-N-(n-Propyl)-carboxamido-bicyclo[2.2.1]heptan-3-endo-carbon-säure (113 d)

3 g **13 d** wurden unter Zusatz der ber. Menge NaHCO_3 in Wasser gelöst und mit Pd-Kohle als Katalysator hydriert. Nach beendeter H_2 -Aufnahme wurde filtriert, mit HCl auf pH 2 angesäuert und im Eisschrank gekühlt. Nach dem Absaugen wurde mit Wasser gewaschen. Ausb. 2.3 g, Schmp. 148—150°.

$\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}_3$. Äquivalentgew. Ber. 225.3. Gef. 226.5.