



SCHWEIZERISCHE Eidgenossenschaft
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑪ CH 679 581 A5

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

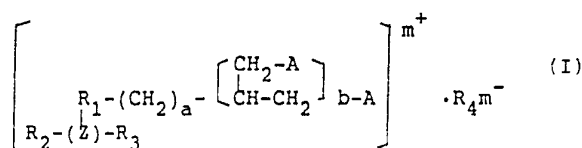
⑤① Int. Cl.⁵: C 07 C 211/63
C 07 C 209/12
C 07 C 209/20
A 61 K 31/14

⑫ **PATENTSCHRIFT** A5

⑳ Gesuchsnummer:	1173/90	㉗ Inhaber:	Tobishi Yakuhin Kogyo Kabushiki Kaisha, Chiyoda-ku/Tokyo (JP)
㉑ Anmeldungsdatum:	05.04.1990	㉘ Erfinder:	Kimura, Masayasu, Toyama-shi/Toyama (JP) Naito, Kenji, Akishima-shi/Tokyo (JP) Sakuma, Osamu, Tama-shi/Tokyo (JP) Morita, Tadashi, Kashiwa-shi/Chiba (JP)
㉓ Priorität(en):	10.04.1989 JP 1-87889	㉙ Vertreter:	Dietlin & Cie S.A., Genève
㉔ Patent erteilt:	13.03.1992		
㉕ Patentschrift veröffentlicht:	13.03.1992		

⑤④ **Quaternäre Ammoniumverbindungen mit muskelentspannender Wirkung.**

⑤⑦ Quaternäre Ammoniumverbindung mit Muskelentspannungswirkung, die durch die Formel (I) aufweist:



eine ganze Zahl von 1 bis 8 ist, b 0 oder 1 ist, m eine ganze Zahl von 1 bis 4 ist und (Z) einen dreiwertigen Benzolring, einen dreiwertigen Naphthalinring, ein dreiwertiges Diphenyl- oder ein dreiwertiges Ethanradikal ist.

worin R₁ eine Methylengruppe, eine niedere Alkylenoxygruppe, eine niedere Alkenylengruppe, eine niedere Alkynylengruppe, -CO-, -COO-, eine niedere Alkylencarbonyloxygruppe, -CH(OR₅)-, eine niedere Alkylencarbonylgruppe, eine durch Hydroxy substituierte niedere Alkylengruppe, -O-, -S-, -SO- oder -SO₂- darstellt; R₂ ein Wasserstoffatom, eine durch Hydroxy substituierte niedere Alkylgruppe, eine Aldehydgruppe, eine niedere Alkylcarbonylgruppe, -NO₂, oder -NHR₆ darstellt; R₃ ein Wasserstoffatom oder die Gruppe -R₁-(CH₂)_a-[CH(CH₂A)-CH₂]_b-A darstellt; R₄ ein Anion darstellt; R₅ eine Acetylgruppe darstellt; R₆ ein Wasserstoffatom oder eine Acetylgruppe darstellt; A eine quaternäre Ammoniumgruppe darstellt; a

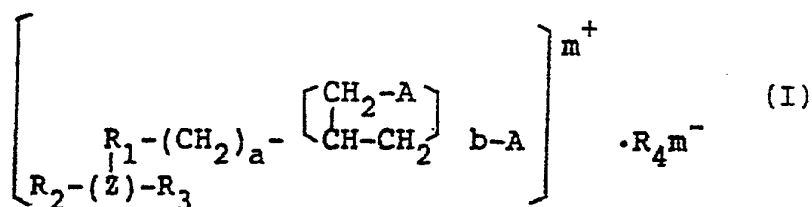
Beschreibung

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf neue quaternäre Ammoniumverbindungen mit muskelentspannender Wirkung, auf Verfahren zu deren Herstellung und auf pharmazeutische Zusammensetzungen, die diese Verbindungen enthalten. Die erfindungsgemässen Verbindungen sind für die Entspannung des Muskels vor der Einführung eines Tracheotomie-Schlauchs (tracheotomy tube) oder vor einem Einschnitt vorteilhaft.

Es sind zwei Muskelentspannungsmittel bekannt, und zwar der konkurrierende (antagonistische Acetylcholin-Rezeptor)-Typ und der depolarisierende Typ. Die Mittel vom konkurrierenden Typ umfassen d-Tubocurarin, Pancuroniumbromid, Alcuroniumchlorid und ähnliche, als Mittel vom depolarisierenden Typ wird jedoch nur Succinylcholin (Suxamethonium) verwendet. Die Mittel vom konkurrierenden Typ sind im allgemeinen deshalb nachteilig, da sie keine unmittelbare Wirkung haben. Die Mittel vom depolarisierenden Typ weisen eine unmittelbare Wirkung auf, sie sind jedoch deshalb von Nachteil, da sie bei der Verabreichung oft eine vorübergehende frühzeitige Kontraktion hervorrufen und nach der Operation Muskelschmerzen und Muskelbelastung hervorrufen.

Folglich ist es Aufgabe der vorliegenden Erfindung, Muskelentspannungsmittel vom depolarisierenden Typ zu schaffen, die eine sofortige Wirkung aufweisen und die obengenannten Nachteile nicht zeigen.

Die vorliegende Erfindung schafft eine quaternäre Ammoniumverbindung, die durch die Formel (I) dargestellt wird:



worin R_1 eine Methylengruppe, eine niedere Alkylengruppe, eine niedere Alkenylengruppe, eine niedere Alkylengruppe, $-\text{CO}-$, $-\text{COO}-$, eine niedere Alkylencarbonyloxygruppe, $-\text{CH}(\text{OR}_5)-$, eine niedere Alkylencarbonylgruppe, eine durch Hydroxy substituierte niedere Alkylengruppe, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{SO}-$ oder $-\text{SO}_2-$ ist,

R_2 ein Wasserstoffatom, eine durch Hydroxy substituierte niedere Alkylgruppe, eine Aldehydgruppe, eine niedere Alkylcarbonylgruppe, $-\text{NO}_2$, oder $-\text{NHR}_6$ ist,

R_3 ein Wasserstoffatom oder die Gruppe $-\text{R}_1(\text{CH}_2)_a[\text{CH}(\text{CH}_2\text{A})-\text{CH}_2]_b-\text{A}$ darstellt,

R_4 ein Anion darstellt,

R_5 eine Acetylgruppe darstellt,

R_6 ein Wasserstoffatom oder eine Acetylgruppe darstellt,

A eine quaternäre Ammoniumgruppe darstellt,

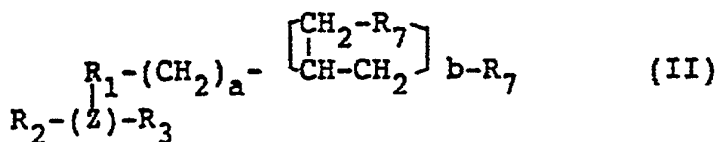
a eine ganze Zahl von 1 bis 8 ist,

b 0 oder 1 ist,

m eine ganze Zahl von 1 bis 4 ist und

(Z) einen dreiwertigen Benzolring, einen dreiwertigen Naphthalinring, ein dreiwertiges Diphenyl- oder ein dreiwertiges Ethanradikal ist.

Darüber hinaus liefert die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung (I), das den Schritt der Reaktion der Verbindung der Formel (II):

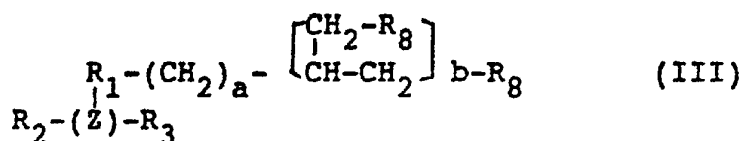


worin die Symbole die gleiche Bedeutung aufweisen, wie es bei der Formel (I) definiert ist,

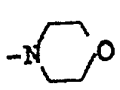
R_3 ein Wasserstoffatom oder die Gruppe $-\text{R}_1(\text{CH}_2)_a[\text{CH}(\text{CH}_2\text{R}_7)-\text{CH}_2]_b-\text{R}_7$ darstellt,

R_7 ein Halogenatom oder eine reaktive Estergruppe, wie eine Sulfonylgruppe, darstellt, und die anderen Symbole die gleichen Bedeutungen wie oben definiert aufweisen, mit einem tertiären Amin umfasst.

Die vorliegende Erfindung liefert ebenfalls ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung (I), welches die Schritte der Reaktion eines tertiärenamins, das durch die Formel (III) dargestellt wird:



worin R_3 ein Wasserstoffatom oder die Gruppe $-R_1-(CH_2)_a-[CH(CH_2R_8)-CH_2]_b-R_8$ darstellt,

R_8 eine tertiäre Aminogruppe, wie  oder  darstellt und die anderen Symbo-

le die gleichen Bedeutungen wie bei der Formel (I) definiert aufweisen, mit einem Halogenalkyl oder einem reaktiven Derivat eines Alkohols umfasst.

Ausserdem liefert die vorliegende Erfindung eine pharmazeutische Zusammensetzung zur Muskelentspannung, die die Verbindung (I) zusammen mit einem üblichen pharmazeutischen Träger umfasst.

Um die gewünschten Verbindungen zu erhalten, die die obengenannten Anforderungen erfüllen, wurden verschiedene quaternäre Ammoniumverbindungen mit unterschiedlichen Abständen zwischen den Ammoniumgruppen, unterschiedlichen Substituentenarten und unterschiedlichen Typen des Kettenanteils synthetisiert.

In der Verbindung (I) ist das Anion, das das quaternäre Ammonium bildet, zum Beispiel ein anorganisches Ion, wie Chlorid, Bromid, Jodid, Sulfat, Sulfid oder Phosphat, oder ein organisches Ion, wie Tosylat, Citrat, Succinat, Malat oder ähnliche. Verbindungen in Form dieser Salze werden vorteilhaft einfach isoliert und gereinigt und haben hervorragende pharmakologische Wirkungen und eine einfache Formulierung.

In der Formel (I) wird die quaternäre Ammoniumgruppe A z.B. aus Trialkylammonium, wie Trimethylammonium, Triethylammonium, Methyl-diethylammonium oder Tripropylammonium; gesättigtem cyclischem Ammonium, wie N-Methylmorpholin-, N-Methylmorpholin- oder Tropinderivaten; ungesättigtem cyclischem Ammonium, wie Pyridin, Chinolin oder Thiazolin oder ähnlichen gebildet.

Die niedere Alkylenoxygruppe R_1 ist z.B. Methylenoxy, Ethylenoxy oder Propylenoxy.

Die niedere Alkenylengruppe R_1 ist z.B. eine Vinylengruppe oder eine Propenylengruppe.

Die niedere Alkylengruppe R_1 ist z.B. eine Ethylengruppe.

Die niedere Alkylencarbonyloxygruppe R_1 ist z.B. Methylencarbonyloxy, Ethylencarbonyloxy oder Propylencarbonyloxy.

Die niedere Alkylencarbonylgruppe R_1 ist z.B. Methylencarbonyl, Ethylencarbonyl, Propylencarbonyl oder Isopropylencarbonyl.

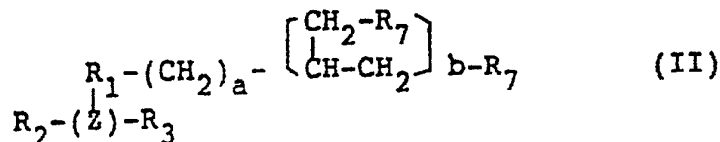
Die durch Hydroxy substituierte niedere Alkylengruppe R_1 ist z.B. Ethylen mit einer Hydroxygruppe, in der 2-Stellung, bezogen auf (Z), und Propylen mit einer Hydroxygruppe in der 3-Stellung, bezogen auf (Z).

Die durch Hydroxy substituierte niedere Alkylgruppe R_2 , ist z.B. Hydroxymethyl, 1-Hydroxyethyl, 2-Hydroxyethyl, 1-Hydroxypropyl, 2-Hydroxypropyl, 3-Hydroxypropyl, 1-Hydroxybutyl, 2-Hydroxybutyl oder ähnliche.

Die niedere Alkylcarbonylgruppe R_2 ist z.B. Methylcarbonyl, Ethylcarbonyl, Propylcarbonyl, Isopropylcarbonyl oder ähnliche.

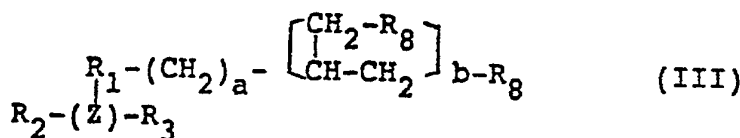
Bei einer bevorzugten Ausführungsform stellt R_1-CH_2- , $-CH_2O-$, $-C\equiv C-$, $-CO-$, $-COO-$, $-CH_2CH_2COO-$, $-CH(OR_5)-$, $-CH_2CO-$, $-CH_2CH(OH)-$, $-O-$, $-S-$, $-SO-$ oder $-SO_2-$ dar und R_2 stellt $-H$, $-CH_2OH$, $-CH(CH_3)OH$, $-CH(C_2H_5)OH$, $-CHO$, $-COC_2H_5$, $-NO_2$ oder $-NHR_6$ dar.

Nach der Ausführungsform (A) zur Herstellung der Verbindung (I) reagiert eine Verbindung der Formel (II)



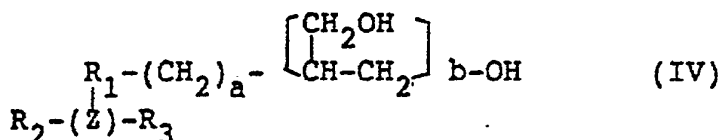
worin R_7 ein Halogenatom, wie Fluor, Chlor, Brom oder Jod oder reaktive Estergruppe, wie p-Toluolsulfonyloxy, Methansulfonyloxy, Benzolsulfonyloxy oder Sulfonyloxy darstellt, mit dem korrespondierenden tertiären Amin.

Nach einer weiteren Ausführungsform (B) reagiert ein tertiäres Amin der Formel (III)



worin R_8 ein tertiäres Aminradikal darstellt, mit einem Halogenalkyl oder einem reaktiven Derivat, wie einem reaktiven Ester, eines Alkohols.

Bei der Ausführungsform (A) kann das Ausgangsmaterial (II) hergestellt werden, indem ein Alkohol der Formel (IV)



worin alle Symbole die gleiche Bedeutung aufweisen, wie es bei der Formel (I) definiert ist, mit einem Halogenierungsmittel oder einem Veresterungsmittel umgesetzt werden.

Das Halogenierungsmittel ist z. B. Phosphortribromid, Bromwasserstoff, Phosphorpentabromid, Triphenylphosphit/Cholin, Triphenylphosphin/Kohlenstofftetrabromid, Thionylbromid, Chlorwasserstoff, Phosphorylchlorid, Phosphortrichlorid, Phosphorpentachlorid, Triphenylphosphit/Brom, Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, Thionylchlorid oder ähnliche.

Das Veresterungsmittel ist z.B. p-Toluolsulfonylchlorid, Methansulfonylchlorid oder das Sulfonylanhydrid davon.

Die Reaktion des Ausgangsmaterials (IV) und des Halogenierungsmittels oder des Veresterungsmittels wird ohne Lösungsmittel oder vorzugsweise in Gegenwart eines Lösungsmittels durchgeführt, z.B. Methylenchlorid, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Benzol, Toluol, Ether, wie Ethylether oder Dioxan, Tetrahydrofuran, Pyridin, Triethylamin oder ähnliche. Die Veresterungsreaktion wird wahlweise in Gegenwart eines Dehalogenierungsmittels, z.B. einer organischen Base, wie Triethylamin oder Pyridin, vorzugsweise bei einer Temperatur zwischen Raumtemperatur und 100°C 1 bis 2 h lang durchgeführt.

Bei der Reaktion der Verbindung (II) mit dem tertiären Amin wird dieses tertiäre Amin entsprechend dem quaternären Ammoniumanteil A ausgewählt und ist z.B. ein Trialkylamin, wie Trimethylamin, Triethylamin, Methyl-diethylamin oder Tripropylamin; ein gesättigtes cyclisches Amin, wie ein niederes N-Alkylpiperidin, wie N-Methylpiperidin, ein niederes N-Alkylmorpholin, wie N-Methylmorpholin, oder Tropinderivate; ein ungesättigtes cyclisches Amin, wie Pyridin, Chinolin oder Thiazolin oder ähnliche.

Die Reaktion der Verbindung (II) mit dem tertiären Amin wird ohne Lösungsmittel oder vorzugsweise in Gegenwart eines Lösungsmittels, z.B. eines Alkohols, wie Methanol oder Ethanol, eines halogenierten Alkans, wie Methylenchlorid oder Tetrachlorkohlenstoff oder Dimethylformamid oder eines anderen üblichen Lösungsmittels bei einer Temperatur zwischen Raumtemperatur und 100°C 1 bis 20 h lang durchgeführt.

Es muss darauf hingewiesen werden, dass die Ausgangsverbindungen (IV) bekannt sind oder durch an sich bekannte herkömmliche Verfahren, z.B. die in den Bezugsbeispielen beschriebenen Verfahren, hergestellt werden können.

Bei der Ausführungsform (B) kann das Ausgangsmaterial (III) durch Reaktion der oben beschriebenen aktiven Verbindung (II) mit dem korrespondierenden sekundären Amin hergestellt werden.

Dieses sekundäre Amin wird entsprechend dem quaternären Ammoniumanteil A in der Formel (I) ausgewählt und ist z.B. ein niederes Dialkylamin, wie Dimethylamin, Diethylamin oder Methylethylamin, ein gesättigtes cyclisches Amin, wie Piperidin, Morpholin oder Pyridin.

Die Reaktion der Verbindung (II) mit dem sekundären Amin wird ohne Lösungsmittel oder vorzugsweise in Gegenwart eines Lösungsmittels, z.B. eines Alkohols, wie Methanol oder Ethanol, eines Ethers, wie Ethylether oder Tetrahydrofuran, eines Halogenalkyls, wie Methylenchlorid oder Chloroform, eines Ketons, wie Aceton, Dimethylformamid oder einer Mischung davon mit Wasser bei einer Temperatur zwischen Raumtemperatur und 100°C 1 bis 20 h lang durchgeführt.

Bei der Reaktion der Verbindung (III) mit dem Halogenalkyl oder dem reaktiven Derivat eines Alkohols werden das Halogenalkyl und das reaktive Derivat des Alkohols entsprechend dem quaternären Ammoniumanteil A in der Formel (II) ausgewählt.

Das Halogenalkyl ist z. B. Methyljodid, Ethyljodid, Propyljodid, Ethylbromid, Propyljodid, das reaktive Alkoholderivat ist vorzugsweise ein reaktiver Ester des korrespondierenden Alkohols, z.B. ein Sulfonatester, wie ein Methansulfonatester, Benzolsulfonatester, p-Toluolsulfonatester oder ähnliche.

Die Reaktion der Verbindung (III) und des Halogenalkyls oder des reaktiven Alkoholderivats wird ohne Lösungsmittel oder vorzugsweise in Gegenwart eines Lösungsmittels, wie eines Alkohols, wie Methanol oder Ethanol, eines Halogenalkyls, wie Methylenchlorid oder Chloroform oder Dimethylformamid bei einer Temperatur zwischen Raumtemperatur und 100°C 1 bis 20 h lang durchgeführt.

Beispiele

Unter Bezugnahme auf die folgenden Beispiele und Bezugsbeispiele wird die vorliegende Erfindung weiter erläutert.

- 5 Bei diesen Beispielen und Bezugsbeispielen wurde der Schmelzpunkt durch ein Schmelzpunktanalysegerät, Yamato MP-21 (Yamato Kagaku, Japan) nach dem Kapillarverfahren (nicht geeicht) gemessen; ^1H -NMR wurde durch ein Analysegerät für die kernmagnetische Resonanz vom Typ JEOL-JNM-EX200 (Nippon Denshi, Japan) gemessen, und das Molekulargewicht wurde mit einem Massenspektrometer vom Typ JMS-D300 (Nippon Denshi, Japan) bestimmt.

10

Bezugsbeispiel 1.
1,4-Bis(4-hydroxybutyl)benzol

- 15 Zuerst wurden 16,5 g p-Dijodbenzol und 8,0 g 3-Butin-1-ol in 200 ml Triethylamin gelöst, 0,35 g Bis(triphenylphosphin)palladium (II) chlorid und 0,19 g Kupfer (I) jodid wurden zugegeben, und die Reaktionsmischung wurde 3 h lang bei Raumtemperatur unter einer Stickstoffgasströmung gerührt. Nachdem die Reaktion abgeschlossen war, wurde das unlösliche Material abfiltriert, und das Filtrat wurde bei reduziertem Druck verdampft. Dem Rückstand wurde eine kleine Menge Ethylacetat zugegeben, die dann bei reduziertem Druck verdampft wurde. Dem Rückstand wurde Wasser zugesetzt, und die Mischung
- 20 wurde mit 100 ml Ethylacetat extrahiert. Dieser Extrakt wurde mit einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Auf der anderen Seite wurde das oben erhaltene unlösliche Material mit 1 n HCl angesäuert und mit 100 ml Ethylacetat extrahiert, und dieser Extrakt wurde mit einer gesättigten, wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Diese Ethylacetatschicht wurde mit der oben erhaltenen Ethylacetatschicht kombiniert, und die Mischung wurde bei reduziertem Druck verdampft, um 10,2 g 1,4-Bis(4-hydroxy-1-butyl)benzol als gelben Rückstand zu erhalten.

- 10,2 g des oben erhaltenen gelben Rückstandes wurden in 300 ml Methanol gelöst und 3,0 g 5% Palladium auf Kohlenstoff wurden zugegeben. Die katalytische Reduktion wurde bei Raumtemperatur bei atmosphärischem Druck durchgeführt. Wenn nach 2 h 4,3 l des Wasserstoffs absorbiert waren, war die Reaktion beendet, der Katalysator wurde abfiltriert, und das Lösungsmittel wurde bei reduziertem Druck entfernt. Dem Rückstand wurde Wasser zugegeben, die Mischung wurde mit 100 ml Chloroform extrahiert, und der Extrakt wurde mit einer gesättigten, wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde bei reduziertem Druck entfernt, um 11,5 g 1,4-Bis(4-hydroxybutyl)benzol als blassgelbe Kristalle zu erhalten.

- 35 ^1H -NMR (CDCl_3 , Delta ppm): 1,40–1,79 (10H, m), 2,61 (4H, t, $J = 7 \text{ s}^{-1}$), 3,52–3,71 (4H, m), 7,11 (4H, s).

Bezugsbeispiel 2.
1,4-Bis(4-brombutyl)benzol

- 40 Zu 11,5 g 1,4-Bis(4-hydroxybutyl)benzol wurden 7,05 g Phosphortribromid unter Eiskühlung zugegeben, und die Mischung wurde 2 h lang bei 80°C gerührt. Der Reaktionsmischung wurde Eis zugegeben, und nach der Auflösung und dem Aussalzen wurde die Reaktionsmischung mit 100 ml Chloroform extrahiert, mit einer gesättigten, wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel wurde bei reduziertem Druck entfernt, um 15,2 g des Rückstands zu erhalten. Dieser Rückstand wurde dann auf einer Kieselgelkolonne angewendet und mit Chloroform eluiert, um die erste Fraktion zu erhalten, aus der 13,1 g 1,4-Bis(4-brombutyl)benzol als blassgelbe Kristalle erhalten wurden.

- 45 ^1H -NMR (CDCl_3 , Delta ppm): 1,65–1,99 (8H, m), 2,63 (4H, t, $J = 8 \text{ s}^{-1}$), 3,43 (4H, t, $J = 7 \text{ s}^{-1}$), 7,11 (4H, s).

50

Bezugsbeispiel 3.
1,4-Bis(4-dimethylaminobutyl)benzol

- 55 Zu 20 ml Ethanol wurden 3,48 g 1,4-Bis(4-brombutyl)benzol und 9 ml 50% Dimethylamin zugegeben, und die Mischung wurde 3,5 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernung des Lösungsmittels bei reduziertem Druck und dem Zusatz von Chloroform wurde die Mischung bei reduziertem Druck verdampft und Wasser zugegeben, und die Mischung wurde mit 1 n Chlorwasserstoffsäure angesäuert und mit Chloroform gewaschen. Nach dem Alkalisieren mit 10% Natriumhydroxid und dem Aussalzen wurde mit 100 ml Chloroform extrahiert, mit Wasser und einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel bei reduziertem Druck entfernt, um 2,70 g der gewünschten Verbindung als blassgelbe Flüssigkeit zu erhalten.

- 60 ^1H -NMR (CDCl_3 , Delta ppm): 1,36–1,80 (8H, m), 2,09–2,38 (12H + 4H, m), 2,61 (4H, t, $J = 7 \text{ s}^{-1}$), 7,10 (4H, s).

65

Beispiel 1.

1,4-Bis(4-trimethylammonibutyl)benzoldijodid

3,1 g 1,4-Bis(4-dimethylaminobutyl)benzol und 7,2 g Methyljodid wurden in 50 ml absolutem Methanol gelöst, und die Reaktionsmischung wurde unter Rückfluss 2,5 h lang erwärmt. Nach dem Abschluss der Reaktion wurde die Mischung bei reduziertem Druck verdampft. Den resultierenden Kristallen wurde Methanol zugegeben, die Kristalle wurden durch Filtration aufgefangen, mit Wasser gewaschen und bei reduziertem Druck getrocknet, um 3,47 g der gewünschten Verbindung als blassgelbe Kristalle zu erhalten.

Schmelzpunkt: 245°C

¹H-NMR (DMSO-d₆, Delta ppm): 1,40–1,81 (8H, m), 2,59 (4H, t, J = 7 s⁻¹), 3,07 (18H, s), 3,21–3,39 (4H, m), 7,15 (4H, s).

Bezugsbeispiel 4.

1,4-Bis(3-dimethylaminopropoxy)benzol

Zuerst wurden zu einer Lösung von 2,3 g metallischem Natrium in 35 ml absolutem Methanol gelöst, eine Lösung von 2,2 g Hydrochinon in 15 ml absolutem Methanol und eine Lösung von 7,9 g 3-Dimethylaminopropylchloridhydrochlorid in 10 ml absolutem Methanol zugegeben, und die Mischung wurde 5 h lang unter Rückfluss erwärmt. Nachdem die Reaktion abgeschlossen war, wurde die Mischung bei reduziertem Druck verdampft, und nach Zugabe von Wasser zum resultierenden Rückstand wurde mit 10%igem Natriumhydroxid alkalisiert, mit Natriumchlorid ausgesalzt und mit 100 ml Chloroform extrahiert, der Extrakt wurde mit gesättigtem Natriumchlorid gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde bei reduziertem Druck entfernt, um eine rötliche Flüssigkeit zu erhalten, die in 1 n Chlorwasserstoffsäure gelöst wurde, diese Lösung wurde mit Chloroform gewaschen, mit 1 n Natriumhydroxid alkalisiert und mit 100 ml Chloroform extrahiert. Dieser Extrakt wurde mit einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel wurde bei reduziertem Druck verdampft, um 0,60 g der gewünschten Verbindung als rötlich-braune Flüssigkeit zu erhalten.

¹N-NMR (CDCl₃, Delta ppm): 1,93 (4H, m), 2,28 (12H, s), 2,48 (4H, t, J = 8 s⁻¹), 3,98 (4H, t, J = 7 s⁻¹), 6,82 (4H, s).

Bezugsbeispiel 5.

1,4-Bis(3-trimethylammoniopropoxy)benzoldijodid

Zuerst wurden 0,6 g 1,4-Bis(3-dimethylaminopropoxy)benzol und 4,2 g Methyljodid in 20 ml absolutem Methanol gelöst, und die Lösung wurde unter Rückfluss 2 h lang erwärmt. Nach dem Abschluss der Reaktion wurde die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur abgekühlt, und die resultierenden Kristalle wurden durch Filtration aufgefangen, mit Methanol gewaschen und im Vakuum getrocknet, um 0,7 g eines blassgelben Produktes zu erhalten.

Schmelzpunkt: 255°C

¹H-NMR (DMSO-d₆, Delta ppm): 2,03–2,25 (4H, m), 3,12 (18H, s), 3,41–3,59 (4H, m), 4,02 (4H, t, J = 6 s⁻¹), 6,93 (4H, s).

Bezugsbeispiel 6.

1,4-Bis(4-dimethylaminobutyl)benzol

Unter einem Stickstoffstrom wurden zu 70 ml absolutem Tetrahydrofuran 1,58 g metallisches Magnesium zugegeben, gefolgt von einer tropfenweisen Zugabe von 1,13 g 1,2-Dibromethan. Beim Start der Reaktion wurde tropfenweise eine Lösung von 7,0 g 3-(N,N-Dimethylamino)propylchlorid in 30 ml absolutem Tetrahydrofuran zugegeben, und die Mischung wurde unter Rückfluss 1 h lang erwärmt. Auf der anderen Seite wurden unter Stickstoffstrom 5,74 g Terephthaloyldichlorid in 40 ml absolutem Tetrahydrofuran gelöst, die Lösung wurde mit Trockeneis/Methanol auf -70°C abgekühlt, und nachdem die oben hergestellte Lösung des Grignard-Reagens in Tetrahydrofuran 2 h lang tropfenweise zugegeben wurde, wurde die Mischung über Nacht gerührt. Dieser Reaktionsmischung wurden Methanol und 1 n Chlorwasserstoffsäure zugesetzt, um die festen Materialien aufzulösen, das organische Lösungsmittel wurde bei reduziertem Druck entfernt, und die restliche wässrige Schicht wurde mit 6 n Chlorwasserstoffsäure angesäuert, mit Chloroform gewaschen, mit 10%igem Natriumhydroxid alkalisiert und mit 100 ml Chloroform extrahiert. Der Extrakt wurde mit einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet, und nach der Entfernung des Lösungsmittels bei reduziertem Druck wurde der Rückstand der Kieselgelchromatographie mit Chloroform/Methanol (9:1) als Eluent unterzogen, um 1,38 g der gewünschten Verbindung als hellgelbe Flüssigkeit aus der zweiten Fraktion zu erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃, Delta ppm): 1,95 (4H, m), 2,23 (12H, s), 2,38 (4H, t, J = 7 s⁻¹), 3,08 (4H, t, J = 7 s⁻¹), 8,05 (4H, s).

Beispiel 2.

1,4-Bis(4-trimethylammonibutryl)benzoldijodid

0,28 g 1,4-Bis(4-dimethylaminobutryl)benzol und 1,42 g Methyljodid wurden in 5 ml absolutem Methanol gelöst, und die Lösung wurde 2 h lang unter Rückfluss erwärmt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wurden die resultierenden Kristalle durch Filtration aufgefangen, mit Methanol gewaschen und im Vakuum getrocknet, um 0,27 g der in der Überschrift genannten Verbindung als blassgelbes Kristall zu erhalten.

Schmelzpunkt: 282°C (zersetzt)

¹H-NMR (DMSO-d₆, Delta ppm): 2,07 (4H, m), 3,12 (18H, s), 3,13–3,43 (8H, m), 8,13 (4H, s).

Bezugsbeispiel 7.

1,4-Bis(4-dimethylamino-1-hydroxybutyl)benzol

Unter einer Stickstoffströmung wurden zu 5 ml absolutem Tetrahydrofuran 0,73 g metallisches Magnesium zugegeben, gefolgt von einer tropfenweisen Zugabe von 0,56 g 1,2-Dibromethan, und beim Start der Reaktion wurde eine Lösung von 3,1 g 3-(N,N-Dimethylamino)propylchlorid in 5 ml absolutem Tetrahydrofuran tropfenweise zugegeben. Die Mischung wurde 1 h lang unter Rückfluss erwärmt, danach auf Raumtemperatur abgekühlt, zu dieser Reaktionsmischung wurde eine Lösung von 1,47 g Terephthalaldehyd in absolutem Tetrahydrofuran tropfenweise zugegeben. Nach einer weiteren einstündigen Erwärmung unter Rückfluss wurde Chloroform zugegeben. Das Lösungsmittel wurde bei reduziertem Druck entfernt, und der Rückstand wurde mit 6 n Chlorwasserstoffsäure angesäuert, bei Raumtemperatur 20 min lang gerührt und filtriert. Das Filtrat wurde mit Chloroform gewaschen, mit 10%igem Natriumhydroxid alkalisiert, mit Natriumchlorid ausgesalzt und mit 100 ml Chloroform extrahiert. Der Extrakt wurde mit einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck verdampft, um 2,76 g des Rückstands zu erhalten. Der Rückstand wurde mit Chloroform/Triethylamin (10:1) auf einer Kieselgelkolonne verwendet, und aus der Methanol-Eluatfraktion wurden 0,4 g der in der Überschrift genannten Verbindung als farblose Kristalle erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃, Delta ppm): 1,55–2,06 (8H, m), 2,28 (12H, s), 2,38 (4H, m), 4,69 (2H, m), 7,35 (4H, s).

Beispiel 3.

1,4-Bis(1-hydroxy-4-trimethylaminobutyl)benzoldijodid

Zuerst wurden 0,21 g 1,4-Bis(4-dimethylamino-1-hydroxybutyl)benzol und 1,0 g Methyljodid in 4 ml absolutem Methanol gelöst. Die Lösung wurde unter Rückfluss 2 h lang erwärmt, auf Raumtemperatur abgekühlt und über Nacht im Gefrierapparat stengelassen. Die resultierenden Kristalle wurden durch Filtration aufgefangen, mit Aceton und Methanol gewaschen und im Vakuum getrocknet, um 0,22 g der in der Überschrift genannten Verbindung als blassgelbe Kristalle zu erhalten.

Schmelzpunkt: 243°C (zersetzt);

¹H-NMR (DMSO-d₆, Delta ppm) : 1,47–1,90 (8H, m), 3,07 (18H, s), 3,25–3,43 (4H, m), 4,58 (2H, m), 5,29 (2H, d, J = 4 s⁻¹), 7,32 (4H, s).

Bezugsbeispiel 8.

1,4-Bis(1-acetoxy-4-dimethylaminobutyl)benzol

0,24 g 1,4 Bis(4-dimethylamino-1-hydroxybutyl)benzol, 1,02 g Essigsäureanhydrid und 0,08 g Pyridin wurden zu einer homogenen Lösung vermischt, die danach 7 h lang bei Raumtemperatur gerührt wurde. Nach dem Zusatz von Chloroform wurde die Mischung bei reduziertem Druck verdampft, und nach der Zugabe von Toluol wurde bei reduziertem Druck verdampft, durch Zusatz von 10%igem Natriumhydroxid alkalisiert und mit 50 ml Chloroform extrahiert. Der Extrakt wurde mit einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck verdampft, um 0,27 g der in der Überschrift genannten Verbindung als hellgelbe Flüssigkeit zu erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃, Delta ppm): 1,30–1,99 (8H, m), 2,08 (6H, s), 2,18 (12H, s), 2,20–2,32 (4H, m), 5,74 (2H, t, J = 7 s⁻¹), 7,30 (4H, s).

Beispiel 4.

1,4-Bis(1-acetoxy-4-trimethylammonibutyl)benzoldijodid

Zuerst wurden 0,24 g 1,4-Bis(1-actoxy-4-dimethylaminobutyl)benzol und 1,42 g Methyljodid in 5 ml absolutem Methanol gelöst, und die Lösung wurde 2 h lang unter Rückfluss erwärmt und auf Raumtemperatur abgekühlt. Die resultierenden Kristalle wurden durch Filtration aufgefangen, mit Methanol gewaschen und bei reduziertem Druck getrocknet, um 0,21 g der in der Überschrift genannten Verbindung als blassgelbe Kristalle zu erhalten.

Schmelzpunkt: 254°C (zersetzt);

¹H-NMR (DMSO-d₆, Delta ppm): 1,78 (8H, m), 2,10 (6H, s), 3,04 (18H, s), 3,33 (4H, m), 5,70 (2H, m), 7,39 (4H, s).

Bezugsbeispiel 9.

1,4-Bis(3-dimethylaminopropyl)benzol

Zu 1,60 g 1,4-Bis(3-brompropyl)benzol wurden 2,62 ml Ethanol und danach 2,62 ml einer 50%igen wässrigen Dimethylaminolösung zugegeben, und die Mischung wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Die resultierende farblose Flüssigkeit wurde mit 50 ml Benzol verdünnt, mit einer 5%igen wässrigen Natriumbicarbonatlösung, zweimal mit Wasser und danach mit einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck verdampft, um 960 mg der in der Überschrift genannten Verbindung als farblose Flüssigkeit zu erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , Delta ppm): 1,77 (4H, m), 2,22 (12H, s), 2,29 (4H, t, $J = 7,3 \text{ s}^{-1}$), 2,60 (4H, t, $J = 7,8 \text{ s}^{-1}$), 7,10 (4H, s).

Beispiel 5.

1,4-Bis(3-trimethylammoniopropyl)benzoldijodid

248 g 1,4-Bis(3-dimethylaminopropyl)benzol wurden in 2,5 ml absolutem Methanol gelöst, zu dieser Mischung wurden 1,42 g Methyljodid tropfenweise zugegeben. Die Mischung wurde 135 min lang bei Raumtemperatur in einem dunklen Raum gelassen und 1 h lang unter Rückfluss erwärmt, um eine hellgelbe Lösung zu erhalten. Diese Lösung liess man abkühlen, und die resultierenden Kristalle wurden durch Filtration aufgefangen, mit Methanol gewaschen und bei reduziertem Druck getrocknet, um 358 mg der in der Überschrift genannten Verbindung als hellgelbes Kristall zu erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O , Delta ppm): 2,0–2,3 (4H, m), 2,73 (4H, t, $J = 7,3 \text{ s}^{-1}$), 3,09 (18H, s), 3,2–3,4 (4H, m), 7,29 (4H, s);

UV (max): 222 nm

Bezugsbeispiel 10.

1,4-Bis(3-diethylaminopropyl)benzol

Zu 1,60 g 1,4-Bis(3-brompropyl)benzol wurden 3,66 ml Ethanol, 1,83 ml Wasser und 1,83 g Diethylamin zugegeben, und die Mischung wurde 2 h lang bei 80°C gerührt, um eine homogene hellbraune Lösung zu erhalten. Diese wurde dann mit 50 ml Benzol verdünnt, nacheinander mit einer 5%igen wässrigen Natriumbicarbonatlösung, zweimal mit Wasser und mit einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck verdampft, um 1,23 g der in der Überschrift genannten Verbindung als blassgelbe Flüssigkeit zu erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , Delta ppm): 1,00 (12H, t, $J = 7,2 \text{ s}^{-1}$), 1,7–1,9 (4H, m), 2,4–2,7 (16H, m), 7,10 (4H, s).

Beispiel 6.

1,4-Bis(3-triethylammoniopropyl)benzoldijodid

304 mg 1,4-Bis(3-diethylaminopropyl)benzol wurden in 2,5 ml absolutem Methanol gelöst, und nach der tropfenweisen Zugabe von 1,56 g Ethyljodid wurde die Mischung 1,5 h lang im Dunklen unter Rückfluss gehalten. Nach dem Abkühlen wurde das Ethanol teilweise bei reduziertem Druck entfernt, die resultierenden Kristalle wurden filtriert, schnell mit Ethanol gewaschen und im Vakuum getrocknet, um 461 mg der in der Überschrift genannten Verbindung als farblose Kristalle zu erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O , Delta ppm): 1,18 (18H, brt, $J = 7,1 \text{ s}^{-1}$), 1,9–2,1 (4H, m), 2,72 (4H, t, $J = 7,2 \text{ s}^{-1}$), 3,1–3,3 (16H, m), 7,30 (4H, s).

Beispiel 7.

1,4-Bis[3-(1-methyl-1-piperidino)propyl]benzoldibromid

Zuerst wurden 320 mg 1,4-Bis(3-brompropyl)benzol in 2,0 ml Ethanol gelöst, 365 Mikroliter N-Methylpiperidin wurden tropfenweise zugegeben, und die Mischung wurde 5 h lang unter Rückfluss gehalten, abgekühlt und bei reduziertem Druck konzentriert. Nach der Zugabe von Aceton wurde die Mischung stehengelassen. Das Kristallisationsprodukt wurde abfiltriert, schnell mit Aceton gewaschen und bei reduziertem Druck getrocknet, um 435 mg der in der Überschrift genannten Verbindung als farbloses Kristall zu erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O , Delta ppm): 1,5–1,7 (4H, m), 1,81 (8H, brs), 2,0–2,1 (4H, m), 2,72 (4H, t, $J = 7,3 \text{ s}^{-1}$), 2,99 (6H, s), 3,2–3,4 (12H, m), 7,29 (4H, s).

Beispiel 8.

1,4-Bis[3-(1-pyridino)propyl]benzoldibromid

Zuerst wurden 320 mg 1,4-Bis(3-brompropyl)benzol in 5,0 ml Ethanol gelöst, 202 Mikroliter Pyridin wurden zugegeben, die Mischung wurde 18 h lang unter Rückfluss gehalten. Nach dem Abkühlen wurden der Reaktionsmischung 20 ml Ethylether zugegeben. Die resultierenden Feststoffe wurden aus Etha-

nol/Ethylether rekristallisiert, um 215 mg der in der Überschrift genannten Verbindung als farbloses Kristall zu erhalten.

¹H-NMR (DMSO-d₆, Delta ppm): 2,1–2,4 (4H, m), 2,5–2,7 (4H, m), 4,68 (4H, t, J = 7,3 s⁻¹), 7,13 (4H, s), 8,16 (4H, dd, J = 5,4, 7,8 s⁻¹), 8,61 (2H, t, J = 7,8 s⁻¹), 9,14 (4H, d, J = 5,4 s⁻¹).

5

Bezugsbeispiel 11.

1,4-Bis(4,4-diethoxycarbonylbutyl)benzol

Zuerst wurden 483 mg metallisches Natrium in 21 ml absolutem Ethanol gelöst, 6,72 g Diethylmalonat wurden tropfenweise zugegeben, und die Mischung wurde 5 min lang unter Rückfluss gehalten. Nach dem Abkühlen wurde der Lösung eine Mischung von 3,2 g 1,4-Bis(3-brompropyl)benzol und Diethylmalonat tropfenweise 5 min lang zugegeben, und die Mischung wurde 40 min lang unter Rückfluss gehalten, um eine weisse Suspension zu erhalten. Nach dem Abkühlen und der Zugabe von 21 ml Eiswasser wurde die Mischung mit 1 n Chlorwasserstoffsäure auf pH = 7,0 eingestellt, und das Ethanol wurde bei reduziertem Druck entfernt, um eine wässrige Schicht zu erhalten, die danach zweimal mit jeweils 100 ml Benzol extrahiert wurde. Dieser Extrakt wurde mit einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck verdampft, um das Lösungsmittel zu entfernen, und danach wurde das gesamte nichtreagierte Diethylmalonat bei reduziertem Druck bei 140°C entfernt, um 4,74 g der in der Überschrift genannten Verbindung als farblose Flüssigkeit zu erhalten.

20

¹H-NMR (CDCl₃, Delta ppm): 1,25 (12H, t, J = 7,1 s⁻¹), 1,5–1,7 (4H, m), 1,8–2,0 (4H, m), 2,60 (4H, t, J = 7,7 s⁻¹), 3,33 (2H, t, J = 7,4 s⁻¹), 4,18 (8H, q, J = 7,1 s⁻¹), 7,07 (4H, s).

Bezugsbeispiel 12.

25

1,4-Bis(5-hydroxypentyl)benzol

Zu 3,35 g 1,4-Bis(4,4-diethoxycarbonylbutyl)benzol wurden 20 ml Essigsäure und 20 ml konzentrierte Chlorwasserstoffsäure zugegeben, und die Mischung wurde 19 h lang unter Rückfluss gehalten und abgekühlt. Das auskristallisierte Produkt wurde filtriert, mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Zu 1,70 g der so erhaltenen farblosen Kristalle wurden 12 ml Ethanol und 0,61 ml konzentrierte Schwefelsäure zugegeben, und die Mischung wurde 405 min lang unter Rückfluss gehalten. Nach dem Abkühlen wurde die Reaktionsmischung auf Eiswasser gegossen, die Mischung wurde mit 10%igem Natriumhydroxid auf pH = 7,0 eingestellt und bei reduziertem Druck verdampft, um das Ethanol-Lösungsmittel zu entfernen, danach wurde mit 100 ml Ethylacetat extrahiert. Der Extrakt wurde mit einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck verdampft, um 2,01 g einer hellgelben Flüssigkeit zu erhalten.

35

¹H-NMR (CDCl₃, Delta ppm): 1,24 (6H, t, J = 7,1 s⁻¹), 1,5–1,8 (8H, m), 2,31 (4H, brt), 2,59 (4H, brt), 4,12 (4H, q, J = 7,1 s⁻¹), 7,08 (4H, s).

40

Danach wurden 2,0 g der so erhaltenen hellgelben Flüssigkeit in 10 ml absolutem Tetrahydrofuran gelöst, dieser Lösung wurde tropfenweise unter Rühren bei 50 bis 60°C eine Suspension von 342 mg Lithiumaluminiumhydrid in 24 ml absolutem Tetrahydrofuran zugegeben. Die Mischung wurde 1 h unter Rückfluss gehalten, danach mit Eis gekühlt, und danach wurden tropfenweise nacheinander 0,5 ml Wasser, 0,5 ml 5%iges Natriumhydroxid und 1,5 l Wasser zugegeben, die Mischung wurde bei Raumtemperatur 1 h lang gerührt. Das resultierende unlösliche Material wurde abfiltriert, und das Lösungsmittel wurde bei reduziertem Druck entfernt, um 1,47 g der in der Überschrift genannten Verbindung als farbloses kristallines Pulver zu erhalten.

45

¹H-NMR (CDCl₃, Delta ppm): 1,3–1,7 (14H, m), 2,59 (4H, t, J = 7,6 s⁻¹), 3,63 (4H, t, J = 6,5 s⁻¹), 7,08 (4H, s).

50

Bezugsbeispiel 13.

1,4-Bis(5-brompentyl)benzol

Zu 1,45 g 1,4-Bis(5-hydroxypentyl)benzol wurden unter Eiskühlung 451 Mikroliter Phosphortribromid zugegeben, und die Mischung wurde 1 h lang bei 80°C gerührt. Nach der Abkühlung und der Zugabe von Eiswasser wurde die Mischung mit 100 ml Ethylacetat extrahiert, und der Extrakt wurde nacheinander mit einer 5%igen wässrigen Natriumbicarbonatlösung, Wasser und einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel wurde bei reduziertem Druck verdampft. Der Rückstand wurde durch Kieselgelkolonnenchromatographie gereinigt, wobei Benzol/Hexan (5:1) als Eluent verwendet wurden, um 1,70 g der in der Überschrift genannten Verbindung als farblose Flüssigkeit zu erhalten.

55

60

¹H-NMR (CDCl₃, Delta ppm): 1,4–1,8 (8H, m), 1,8–2,0 (4H, m), 2,59 (4H, brt), 3,40 (4H, t, J = 6,8 s⁻¹), 7,09 (4H, s).

65

Bezugsbeispiel 14.

1,4-Bis(5-dimethylaminopentyl)benzol

- 5 Zu einer Lösung 376 mg 1,4-Bis(5-brompentyl)benzol, gelöst in 0,5 ml Ethanol, wurden 523 Mikroliter einer 50%igen wässrigen Dimethylaminlösung zugegeben, und die Mischung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nachdem die Reaktion beendet war, wurden der Reaktionsmischung 10 ml Benzol und 5 ml einer 5%igen wässrigen Natriumbicarbonatlösung zugegeben, und die Mischung wurde getrennt. Die organische Schicht wurde nacheinander mit Wasser und einer gesättigten, wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck verdampft.

- 10 Der Rückstand wurde über Nacht stehengelassen, um 248 mg eines farblosen Kristalls zu erhalten.
¹H-NMR (CDCl₃, Delta ppm): 1,3–1,7 (12H, m), 2,22 (12H, s), 2,2–2,3 (4H, m), 2,58 (4H, t, J = 7,7 s⁻¹), 7,08 (4H, s).

Beispiel 9.

- 15 1,4-Bis(5-trimethylammoniopentyl)benzoldijodid

- Zu einer Lösung von 237 mg 1,4-Bis(5-dimethylaminopentyl)benzol in 2 ml absolutem Methanol wurden 486 Mikroliter Methyljodid zugegeben, und die Mischung wurde danach bei Raumtemperatur 5 h lang gerührt und konzentriert. Diesem Konzentrat wurde Aceton zugegeben, um Kristalle zu bilden. Diese wurden filtriert, mit Aceton gewaschen und bei reduziertem Druck getrocknet, um 422 mg der in der Überschrift genannten Verbindung als farbloses Kristall zu erhalten.

- 20 ¹H-NMR (D₂O, Delta ppm): 1,3–1,5 (4H, m), 1,5–1,9 (8H, m), 2,63 (4H, brt), 3,08 (18H, s), 3,2–3,3 (4H, m), 7,23 (4H, s).

Bezugsbeispiel 15.

1,4-Bis(5-diethylaminopentyl)benzol

- Zu 376 mg 1,4-Bis(5-brompentyl)benzol wurden 1,0 ml Ethanol und 0,5 ml Wasser und danach 516 Mikroliter Diethylamin zugegeben, und die Mischung wurde 2 h lang unter Rückfluss gehalten. Dieser Reaktionsmischung wurden 15 ml Ethylacetat und 5 ml einer 5%igen wässrigen Natriumbicarbonatlösung zugegeben, und die Mischung wurde getrennt. Die organische Schicht wurde mit Wasser und einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck verdampft, um 312 mg der in der Überschrift genannten Verbindung als hellgelbe Flüssigkeit zu erhalten.

- 35 ¹H-NMR (CDCl₃, Delta ppm): 1,02 (12H, t, J = 7,2 s⁻¹), 1,1–1,8 (12H, m), 2,3–2,7 (16H, m), 7,08 (4H, s).

Beispiel 10.

1,4-Bis(5-triethylammoniopentyl)benzoldijodid

- 40 Zu einer Lösung von 312 mg 1,4-Bis(5-diethylaminopentyl)benzol in 2 ml absolutem Ethanol wurden 696 Mikroliter Ethyljodid zugegeben. Die Mischung wurde 3 h lang unter Rückfluss gehalten und nach dem Abkühlen verdampft, um das Ethanol zu entfernen. Der hellgelbe Ölrückstand wurde mit 1 ml Aceton verdünnt und mit 0,5 ml Ethylacetat verrührt. Das Kristallisationsprodukt wurde filtriert, nacheinander mit Aceton und Hexan gewaschen und bei reduziertem Druck getrocknet, um 450 mg der in der Überschrift genannten Verbindung als hellgelbes Kristall zu erhalten.

- 45 ¹H-NMR (D₂O, Delta ppm): 1,23 (18H, brt), 1,3–1,5 (4H, m), 1,5–1,8 (8H, m), 2,63 (4H, brt), 3,0–3,2 (4H, m), 3,24 (12H, q, J = 7,1 s⁻¹), 7,23 (4H, s).

Beispiel 11.

- 50 1,4-Bis[4-(1-methyl-1-piperidino)pentyl]benzoldibromid

- Zu einer Lösung von 376 mg 1,4-Bis(5-brompentyl)benzol in 2 ml absolutem Ethanol wurden 365 µl N-Methylpyridin zugegeben, und die Mischung wurde 5 h lang unter Rückfluss gehalten. Nach der Konzentration bei reduziertem Druck und der Zugabe von Aceton wurde die Mischung über Nacht stehengelassen. Das Produkt wurde filtriert und aus Ethanol (0,5 ml)-Aceton (2 ml) rekristallisiert, um 4,55 mg der in der Überschrift genannten Verbindung als farbloses Kristall zu erhalten.

- 55 ¹H-NMR (D₂O, Delta ppm): 1,3–1,5 (4H, m), 1,5–2,0 (20H, m), 2,63 (4H, t, J = 7,5 s⁻¹), 2,99 (6H, s), 3,2–3,4 (12H, m), 7,23 (4H, s).

Bezugsbeispiel 16.

1,4-Bis(2-chlorethoxymethyl)benzol

- 60 Zu 5,0 g p-Xylylendichlorid wurden 25 ml 2-Chlorethanol zugegeben, und die Mischung wurde 24 h lang unter Rückfluss gehalten. Nach der Reaktion wurde das 2-Chlorethanol bei reduziertem Druck bei 100°C entfernt. Der Rückstand wurde auf einer Kieselgelkolonne verwendet und mit Hexan/Chloroform

(1:1) als Eluent eluiert, und die relevante Fraktion wurde durch Destillation weiter gereinigt, um 2,44 g der in der Überschrift genannten Verbindung als farblose Flüssigkeit zu erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , Delta ppm): 3,6–3,8 (8H, m), 4,59 (4H, s), 7,34 (4H, s).

5 Bezugsbeispiel 17.

1,4-Bis(2-dimethylaminoethoxymethyl)benzol

10 Zu 240 mg 1,4-Bis(2-chlorethoxymethyl)benzol wurden 477 Mikroliter einer 50%igen wässrigen Dimethylaminlösung und 0,5 ml Ethanol zugegeben, und die Mischung wurde 3,5 h lang bei 100°C in einem abgedichteten Rohr erwärmt. Dieser Reaktionsmischung wurden 20 ml Ethylacetat und 5 ml einer 5%igen wässrigen Natriumbicarbonatlösung zugegeben. Die Ethylacetatschicht wurde abgetrennt, mit einer gesättigten, wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck verdampft, um 205 mg der in der Überschrift genannten Verbindung als farblose Flüssigkeit zu erhalten.

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , Delta ppm): 2,26 (12H, s), 2,53 (4H, t, $J = 5,8 \text{ s}^{-1}$), 3,54 (4H, t, $J = 5,8 \text{ s}^{-1}$), 4,53 (4H, s), 7,32 (4H, s).

Beispiel 12.

1,4-Bis(2-trimethylammonioethoxymethyl)benzoldijodid

20

Zu einer Lösung von 200 mg 1,4-Bis(2-dimethylaminoethoxymethyl)benzol in 2 ml absolutem Methanol wurden 598 Mikroliter Methyljodid unter Rühren bei Raumtemperatur zugegeben, und nach Bildung des unlöslichen Materials wurde die Mischung 1 h lang unter Rückfluss gehalten. Nach dem Abkühlen wurde das unlösliche Material filtriert, mit Methanol gewaschen und bei reduziertem Druck getrocknet, um 25 335 mg der in der Überschrift genannten Verbindung als hellgelbes Kristall zu erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O , Delta ppm): 3,18 (18H, s), 3,62 (4H, brt), 3,1–4,1 (4H, m), 4,65 (4H, s), 7,47 (4H, s).

Bezugsbeispiel 18.

1,4-Bis[4,4-bis(hydroxymethyl)butyl]benzol

30

Zuerst wurden 525 mg Lithiumaluminiumhydrid zu 30 ml absolutem Tetrahydrofuran zugegeben, danach wurden 20 ml einer Lösung von 2,39 g 1,4-Bis(4,4-diethoxycarbonylbutyl)benzol in absolutem Tetrahydrofuran tropfenweise unter Rühren bei Raumtemperatur zugegeben, und die Mischung wurde 1 h lang unter Rückfluss gehalten. Nach der Zugabe von 4 ml Ethylacetat unter Eiskühlung wurde die Reaktionsmischung 10 min lang gerührt. Der Mischung wurden weiterhin nacheinander 0,5 ml Wasser, 0,5 ml einer 15%igen wässrigen Natriumhydroxidlösung und 1,5 ml Wasser zugegeben, und die Mischung wurde 1 h lang gerührt. Nach dem Abfiltrieren des unlöslichen Materials wurde das Filtrat bei reduziertem Druck verdampft. Der so erhaltene ölige Rückstand wurde auf einer Kieselgelkolonne verwendet und mit Chloroform/ Ethanol (5:1) eluiert, um 350 mg der in der Überschrift genannten Verbindung als farblores Kristall zu erhalten.

El Masse m/z : 310 (M^+);

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, Delta ppm): 1,2–1,4 (4H, s), 1,4–1,7 (6H, m), 2,50 (4H, brt), 3,3–3,4 (8H, m), 4,26 (4H, t, $J = 5,1 \text{ s}^{-1}$), 7,07 (4H, s).

45 Bezugsbeispiel 19.

1,4-Bis[4,4-bis(bromomethyl)butyl]benzol

50

Zu 337 mg 1,4-Bis[4,4-bis(hydroxymethyl)butyl]benzol wurden 168 Mikroliter Phosphortribromid zugeben, und, nachdem die Mischung 75 min lang bei 80°C gerührt wurde, wurden 20 ml Ethylacetat und 10 ml Eiswasser zugeben. Die abgetrennte organische Schicht wurde mit Wasser, einer 5%igen wässrigen Natriumbicarbonatlösung und einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck verdampft. Der ölige Rückstand wurde auf einer Kieselgelkolonne verwendet und mit Benzol/Hexan (1:9) eluiert, um 151 mg der in der Überschrift genannten Verbindung als farblose Flüssigkeit zu erhalten.

55

El Masse m/z : 558 (M^+);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , Delta ppm): 1,4–1,8 (8H, m), 1,9–2,1 (2H, m), 2,06 (4H, t, $J = 7,5 \text{ s}^{-1}$), 3,47 (4H, dd, $J = 6,1, 10,3 \text{ s}^{-1}$), 3,59 (4H, dd, $J = 4,2, 10,3 \text{ s}^{-1}$), 7,09 (4H, s).

Bezugsbeispiel 20.

1,4-Bis[4,4-bis(dimethylaminomethyl)butyl]benzol

60

Zu 150 mg 1,4-Bis[4,4-bis(bromomethyl)butyl]benzol in einem Kolben wurden 283 Mikroliter 50%iges Dimethylamin und 0,5 ml Ethanol zugegeben, und der Kolben wurde an der Oberseite mit einem Gummiballon versehen. Die Mischung im Kolben wurde 1 h lang bei 70°C gerührt, und der Reaktionsmischung wurden 65 20 ml Ethylacetat und 5 ml einer 5%igen wässrigen Natriumbicarbonatlösung zugegeben. Die abgetrenn-

te organische Schicht wurde mit einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck verdampft, um 72 mg der in der Überschrift genannten Verbindung als hellgelbe Flüssigkeit zu erhalten.

El Masse m/z: 418 (M⁺);

5 ¹H-NMR (CDCl₃, Delta ppm): 1,3–1,5 (4H, m), 1,5–1,8 (6H, m), 2,1–2,3 (8H, m), 2,19 (18H, s), 2,57 (4H, brt), 7,09 (4H, s).

Beispiel 13.

1,4-Bis[4,4-bis(trimethylammoniomethyl)butyl]benzoltetrajodid

10

Zu einer Lösung von 73 mg 1,4-Bis[4,4-bis(dimethylaminomethyl)butyl]benzol in 1 ml Methanol wurden 318 Mikroliter Methyljodid zugegeben, und die Mischung wurde 1 h lang unter Rückfluss gehalten und danach abgekühlt. Das Kristallisationsprodukt wurde filtriert, mit Methanol und Aceton gewaschen und bei reduziertem Druck getrocknet, um 107 mg der in der Überschrift genannten Verbindung als gelbes Kristall zu erhalten.

15

¹H-NMR (D₂O, Delta ppm): 1,76 (8H, brs), 2,5–2,8 (6H, m), 3,19 (36H, s), 3,3–3,6 (8H, m), 7,26 (4H, s).

Bezugsbeispiel 21.

Ethyl-4-phenylbutylat

20

Zu einer Lösung von 16,4 g 4-Phenylbutylsäure in 200 ml Ethanol wurden tropfenweise bei Raumtemperatur unter Rühren 10 ml konzentrierte Schwefelsäure zugegeben, und die Reaktionsmischung wurde 4 h lang unter Rückfluss gehalten. Die Reaktionsmischung wurde auf 200 ml Eiswasser gegossen, mit 10%igem Natriumhydroxid auf pH = 7,5 eingestellt und bei reduziertem Druck verdampft, um das Ethanol zu entfernen. Die restliche Lösung wurde mit 300 ml Ethylacetat extrahiert, und der Extrakt wurde nacheinander dreimal mit Wasser und einmal mit einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck verdampft, um 18,5 g der in der Überschrift genannten Verbindung als farblose Flüssigkeit zu erhalten.

25

¹H-NMR (CDCl₃, Delta ppm): 1,25 (3H, t, J = 7,1 s⁻¹), 1,9–2,1 (2H, m), 2,32 (2H, t, J = 7,6 s⁻¹), 2,65 (2H, t, J = 7,5 s⁻¹), 4,12 (2H, q, J = 7,1 s⁻¹), 7,1–7,4 (5H, m).

30

Bezugsbeispiel 22.

4-Phenylbutanol

35

Zu einer Suspension von 266 mg Lithiumaluminiumhydrid in 10 ml absolutem Tetrahydrofuran wurde eine Lösung von 1,92 g Ethyl-4-phenylbutylat in 10 ml absolutem Tetrahydrofuran bei einer Temperatur von 50 bis 60°C 10 min lang tropfenweise zugegeben, und die Mischung wurde danach 1 h lang unter Rückfluss gehalten. Nach Kühlung mit Eis wurden 0,27 ml Wasser, 0,27 ml einer 15%igen Natriumhydroxidlösung und 0,81 ml Wasser nacheinander unter Rühren zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur 1 h lang gerührt, filtriert, um das unlösliche Material zu entfernen, und verdampft, um 1,49 g der in der Überschrift genannten Verbindung als farblose Flüssigkeit zu erhalten.

40

¹H-NMR (CDCl₃, Delta ppm): 1,30 (1H, brs), 1,5–1,8 (4H, m), 2,65 (2H, t, J = 7,3 s⁻¹), 3,65 (2H, t, J = 6,1 s⁻¹), 7,1–7,4 (5H, m).

Bezugsbeispiel 23.

45

N,N-Dimethyl-4-phenylbutylamin

Zu 1,50 g 4-Phenylbutanol wurden 385 Mikroliter Phosphortribromid unter Eiskühlung zugegeben, und die Mischung wurde 5 min lang bei Raumtemperatur gerührt und danach 1 h lang bei 80°C. Der Reaktionsmischung wurden 20 ml Eiswasser und 30 ml Ethylacetat zugegeben. Die abgetrennte organische Schicht wurde nacheinander mit Wasser, einer 5%igen wässrigen Natriumbicarbonatlösung und einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck verdampft, um einen öligen Rückstand zu erhalten. Dieser Rückstand wurde auf einer Kieselgelkolonne verwendet und mit Hexan/Benzol (6:1) eluiert, um 1,94 g (4-Brombutyl)benzol als farblose Flüssigkeit zu erhalten.

50

55

Zu 426 mg dieser farblosen (4-Brombutyl)benzol-Flüssigkeit wurden 1,05 ml einer 50%igen wässrigen Dimethylaminlösung und 1 ml Ethanol zugegeben, und die Mischung wurde 520 min lang bei Raumtemperatur gerührt. Dieser Reaktionsmischung wurden 30 ml Ethylacetat und 10 ml einer 5%igen wässrigen Natriumbicarbonatlösung zugegeben. Die abgetrennte organische Schicht wurde mit einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck verdampft, um den Rückstand zu erhalten. Diesem Rückstand wurden 20 ml Benzol zugegeben, und danach wurde mit Wasser und einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck verdampft, um 287 mg der in der Überschrift genannten Verbindung als farblose Flüssigkeit zu erhalten.

60

¹H-NMR (CDCl₃, ppm): 1,2–1,7 (4H, m), 2,20 (6H, s), 2,26 (2H, t, J = 7,3 s⁻¹), 2,63 (2H, t, J = 7,4 s⁻¹), 7,1–7,3 (5H, m).

65

Bezugsbeispiel 24.

N,N,N-Trimethyl-4-phenylbutylammoniumjodid

Zu einer Lösung von 287 mg N,N-Dimethyl-4-phenylbutylamin in 3 ml absolutem Methanol wurden 505 Mikroliter Methyljodid bei Raumtemperatur unter Rühren zugegeben, und die Mischung wurde 6,5 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Diese Reaktionsmischung wurde bei reduziertem Druck konzentriert und nach der Zugabe von Ethylacetat stehengelassen, damit sich die Kristalle bilden konnten. Die Kristalle wurden filtriert, mit Ethylacetat gewaschen und bei reduziertem Druck getrocknet, um 439 mg der in der Überschrift genannten Verbindung als farbloses Kristall zu erhalten.

¹H-NMR (D₂O, ppm): 1,6–1,9 (4H, m), 2,71 (2H, brt), 3,05 (9H, s), 3,30 (2H, brt), 7,2–7,5 (5H, brs).

Bezugsbeispiel 25.

4-Phenylbutylaldehyd

Zuerst wurden 3,84 g Ethyl-4-phenylbutylat in 40 ml absolutem n-Hexan gelöst, und nach dem Abkühlen mit Trockeneis/Aceton wurden über einen Zeitraum von 15 min bei –60°C 28 ml 1 m Diisobutylaluminiumhydrid in n-Hexan tropfenweise unter Rühren zu dieser Mischung zugegeben, und die Mischung wurde bei der gleichen Temperatur 70 min lang gerührt. Weiterhin wurden der Reaktionsmischung nacheinander tropfenweise bei der gleichen Temperatur 3 ml Ethanol/3 ml n-Hexan, 3,6 ml Ethanol und 3,3 ml Wasser/6,6 ml Ethanol zugegeben, die Mischung konnte sich dann auf Raumtemperatur erwärmen, indem das Kühlbad entfernt wurde. Die Reaktionsmischung wurde mit 1 n und 6 n Chlorwasserstoffsäure auf pH = 3,0 eingestellt, um den grössten Teil des unlöslichen Materials zu entfernen. 100 ml n-Hexan wurden der Reaktionsmischung zugegeben, und die Schichten wurden getrennt. Die n-Hexanschicht wurde mit Wasser und einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck verdampft, um ein farbloses Öl zu erhalten. Dieses Öl wurde auf einer Kieselgelkolonne verwendet und mit Hexan/Ethylacetat (20:1) eluiert, um 2,11 g der in der Überschrift genannten Verbindung als farblose Flüssigkeit zu erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃, Delta ppm): 1,9–2,1 (2H, m), 2,45 (2H, d, t, J = 1,5, 7,4 s⁻¹), 2,66 (2H, t, J = 7,4 s⁻¹), 7,1–7,4 (5H, m), 9,75 (1H, t, J = 1,5 s⁻¹).

Bezugsbeispiel 26.

Ethyl-8-phenyl-4-octenoat

Zuerst wurden 207 mg metallisches Natrium in 4 ml absolutem Ethanol gelöst und das Ethanol verdampft, um Natriumethoxidpulver zu erhalten, dem danach auf einmal eine Lösung von 4,75 g Ethoxycarbonylpropyltriphenylphosphoniumbromid in 15 ml absolutem Dimethylformamid unter Rühren zugegeben wurden. Diese Mischung wurde 1,5 h lang gerührt, und nachdem 5 min lang bei 5°C tropfenweise eine Lösung von 1,04 g 4-Phenylbutylaldehyd in 5 ml absolutem Dimethylformamid zugegeben wurden, wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Dieser Reaktionsmischung wurden 100 ml n-Hexan und 30 ml Wasser zugegeben und die resultierenden Schichten wurden getrennt, und die wässrige Lösung wurde mit 20 ml n-Hexan extrahiert. Diese n-Hexanschichten wurden kombiniert, mit Wasser und einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck verdampft, um einen öligen Rückstand zu erhalten. Dieser Rückstand wurde auf einer Kieselgelkolonne verwendet und mit n-Hexan/Ethylacetat (50:1) eluiert, um 831 mg der in der Überschrift genannten Verbindung als farblose Flüssigkeit zu erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃, Delta ppm): 1,25 (3H, t, J = 7,1 s⁻¹), 1,6–1,8 (2H, m), 2,0–2,2 (2H, m), 2,33 (4H, brs), 2,62 (2H, t, J = 7,8 s⁻¹), 4,12 (2H, t, J = 7,1 s⁻¹), 5,3–5,5 (2H, m), 7,1–7,4 (5H, m).

Bezugsbeispiel 27.

8-Phenyl-octanol

Zuerst wurden 831 mg Ethyl-8-phenyl-4-octenoat in 17 ml absolutem Ethanol gelöst, und nach der Zugabe von 83 mg 5% Palladium auf Kohlenstoff wurde die Mischung bei Raumtemperatur 80 min lang unter Wasserstoffgasströmung gerührt. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators wurde das Filtrat verdampft, um 795 mg Ethyl-8-phenyl-octenoat als farblose Flüssigkeit zu erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃, Delta ppm): 1,25 (3H, t, J = 7,1 s⁻¹), 1,32 (6H, brs), 1,5–1,7 (4H, m), 2,28 (2H, t, J = 7,4 s⁻¹), 2,60 (2H, t, J = 7,7 s⁻¹), 4,12 (2H, t, J = 7,1 s⁻¹), 7,1–7,4 (5H, m).

Danach wurden 795 mg der so erhaltenen Flüssigkeit in 5 ml absolutem Tetrahydrofuran gelöst, und nach der tropfenweisen Zugabe einer Suspension von 122 mg Lithiumaluminiumhydrid in 5 ml absolutem Tetrahydrofuran unter Rühren bei Raumtemperatur wurde die Mischung bei derselben Temperatur 160 min lang gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Eis gekühlt, und nachdem nacheinander tropfenweise 122 Mikroliter Wasser, 122 Mikroliter einer 15%igen wässrigen Natriumhydroxidlösung und 365 Mikroliter Wasser zugegeben wurden, wurde 100 min lang gerührt, filtriert, um das unlösliche Material zu entfernen, und bei reduziertem Druck verdampft, um 825 mg des rohen 8-Phenyl-octanols als farbloses Öl zu erhalten.

Bezugsbeispiel 28.
(8-Bromooctyl)benzol

5 Zu 825 mg des im Bezugsbeispiel 27 erhaltenen rohen 8-Phenyl-octanols wurden unter Eiskühlung 154 Mikroliter Phosphortribromid zugegeben, und die Mischung wurde 1 h lang unter Rühren auf 80°C erwärmt. Dieser Mischung wurden 30 ml Ethylacetat und 10 ml Eiswasser zugegeben. Die abgetrennte organische Schicht wurde mit Wasser, einer 5%igen wässrigen Natriumbicarbonatlösung und einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck verdampft. Der resultierende ölige Rückstand wurde auf einer Kieselgelkolonne verwendet und mit Hexan eluiert, um 681 mg der in der Überschrift genannten Verbindung als farblose Flüssigkeit zu erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃, Delta ppm): 1,34 (8H, brs), 1,5–1,7 (2H, m), 1,8–2,0 (2H, m), 2,61 (2H, t, J = 7,7 s⁻¹), 3,41 (2H, t, J = 6,8 s⁻¹), 7,1–7,4 (5H, m).

15 Bezugsbeispiel 29.
N,N-Dimethyl-8-phenyloctylamin

20 Zu 538 mg (8-Bromooctyl)benzol wurden 1 ml Ethanol und 1,05 ml einer 50%igen wässrigen Diethylaminlösung zugegeben, und die Mischung wurde 7,5 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Dieser Mischung wurden 30 ml Ethylacetat und 5 ml einer wässrigen 5%igen Natriumbicarbonatlösung zugegeben, und die resultierenden Schichten wurden getrennt. Die organische Schicht wurde mit Wasser und einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck verdampft. Der Rückstand wurde auf einer Kieselgelkolonne verwendet und mit Chloroform/Methanol (9:1) eluiert, um die Verunreinigungen zu beseitigen, die am Beginn bei der Dünnschichtchromatographie erschienen. Auf diese Weise wurden 378 mg der in der Überschrift genannten Verbindung als farblose Flüssigkeit erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃, Delta ppm): 1,31 (8H, brs), 1,3–1,5 (2H, m), 1,5–1,7 (2H, m), 2,21 (6H, s), 2,23 (2H, t, J = 7,3 s⁻¹), 2,60 (2H, t, J = 7,7 s⁻¹), 7,1–7,4 (5H, m).

30 Beispiel 14.
N,N,N-Trimethyl-8-phenyloctylammoniumjodid

35 Zu einer Lösung von 193 mg N,N-Dimethyl-8-phenyloctylamin in 1,5 ml absolutem Methanol wurden tropfenweise 2,58 Mikroliter Methyljodid zugegeben, und die Mischung wurde 6,5 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Zugabe von 3 ml Ethylacetat wurde die Mischung 30 min lang unter Eiskühlung gerührt. Das resultierende Kristall wurde filtriert, mit Ethylacetat gewaschen und bei reduziertem Druck getrocknet, um 238 mg der in der Überschrift genannten Verbindung als farbloser Kristall zu erhalten.

¹N-NMR (DMSO-d₆, Delta ppm): 1,30 (8H, brs), 1,5–1,8 (4H, m), 2,75 (2H, brt), 3,03 (9H, s), 3,2–3,4 (2H, m), 7,1–7,4 (5H, m).

40 Beispiel 15.
N,N,N-Trimethyl-8-phenyloctylammonium-p-tosylat

45 Zu einer Lösung von 184 mg N,N-Dimethyl-8-phenyloctylamin in 1,58 ml absolutem Methanol wurden bei Raumtemperatur 368 mg Methyltosylat zugegeben, die Mischung wurde 4 h lang gerührt und konzentriert. Die resultierenden Kristalle wurden filtriert, mit Ethylacetat gewaschen und bei reduziertem Druck getrocknet, um 315 mg der in der Überschrift genannten Verbindung als farbloser Kristall zu erhalten.

¹H-NMR D₂O, ppm): 0,9–1,3 (8H, m), 1,3–1,6 (4H, m), 2,19 (3H, s), 2,52 (2H, brt), 3,04 (11H, brs), 7,0–7,1 (7H, m), 7,74 (2H, d, J = 8,1 s⁻¹).

50 Bezugsbeispiel 30.
1,3-Bis[4-(2-tetrahydropyranyloxy)butyl]benzol

55 Zu 17,5 ml absolutem n-Hexan wurden tropfenweise 530 mg m-Xylol und 1,40 g Kalium-t-butoxid zugegeben, gefolgt von einer 5 min langen Zugabe von 8,4 ml einer 1,6 m Lösung von n-Butyllithium in n-Hexan unter Rühren bei Raumtemperatur, und die Mischung wurde 1 h lang unter Rückfluss gehalten, um eine orange Suspension zu erhalten. Diese Reaktionsmischung wurde mit Trockeneis/Aceton gekühlt, und nach der Zugabe einer Lösung von 3,35 g 2-(3-Brompropyloxy)tetrahydropyran in absolutem n-Hexan auf einmal unter Rühren wurde weitere 5 min lang gerührt, auf Raumtemperatur erwärmt und bei der gleichen Temperatur über Nacht gerührt. Zu der so erhaltenen hellgelben Suspension wurden 20 ml Eiswasser und 50 ml n-Hexan zugegeben. Die abgetrennte organische Schicht wurde mit Wasser und einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck verdampft, um das Lösungsmittel zu entfernen. Der resultierende ölige Rückstand wurde auf einer Kieselgelkolonne verwendet und mit Hexan/Ethylacetat (20:1) eluiert, um 913 mg der in der Überschrift genannten Verbindung als farblose Flüssigkeit zu erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , ppm): 1,4–1,9 (20H, m), 2,61 (4H, brt), 3,3–3,6 (4H, m), 3,7–4,0 (4H, m), 4,57 (2H, brt), 6,9–7,2 (4H, m).

Bezugsbeispiel 31.

5 1,3-Bis(4-hydroxybutyl)benzol

Zu einer Lösung von 822 mg 1,3-Bis[4-(2-tetrahydropyranyloxy)butyl]benzol in 3 ml Ethanol wurden 1,5 ml 6 n Chlorwasserstoffsäure zugeben, und nachdem 7 h lang bei Raumtemperatur gerührt wurde, wurden 30 ml Ethylacetat und 10 ml Eiswasser zugegeben. Die abgetrennte organische Schicht wurde mit 10 einer 5%igen wässrigen Natriumbicarbonatlösung, Wasser und einer gesättigten Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck verdampft, um das Lösungsmittel zu entfernen. Der resultierende ölige Rückstand wurde auf einer Kieselgelkolonne verwendet und mit Chloroform/Methanol (100:1) eluiert, um 264 mg der in der Überschrift genannten Verbindung als farblose Flüssigkeit zu erhalten.

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , Delta ppm): 1,47 (2H, brs), 1,5–1,8 (8H, m), 2,62 (4H, t, $J = 7,2 \text{ s}^{-1}$), 3,65 (4H, t, $J = 6,4 \text{ s}^{-1}$), 6,9–7,2 (4H, m).

Bezugsbeispiel 32.

20 1,3-Bis(4-brombutyl)benzol

Zu 264 mg 1,3-Bis(4-hydroxybutyl)benzol wurden 92 Mikroliter Phosphortribromid unter Eiskühlung zugegeben, und die Mischung wurde 1 h lang bei 80°C gerührt und nach der Zugabe von Eiswasser mit 50 ml Ethylacetat extrahiert. Der Extrakt wurde mit einer 5%igen wässrigen Natriumbicarbonatlösung, Wasser und einer gesättigten, wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck verdampft. Der ölige Rückstand wurde auf einer Kieselgelkolonne als farblose Flüssigkeit zu erhalten.

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , Delta ppm): 1,7–2,0 (8H, m), 2,62 (4H, t, $J = 7,3 \text{ s}^{-1}$), 3,42 (4H, t, $J = 6,5 \text{ s}^{-1}$), 6,9–7,2 (4H, m).

30 Bezugsbeispiel 33.

1,3-Bis(4-dimethylaminobutyl)benzol

Zu 288 mg 1,3-Bis(4-brombutyl)benzol wurden 0,7 ml Ethanol und 695 Mikroliter einer 50%igen wässrigen Dimethylaminlösung zugegeben, und die Mischung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Dieser Reaktionsmischung wurden 30 ml Ethylacetat und 10 ml einer 5%igen wässrigen Natriumbicarbonatlösung zugegeben. Die abgetrennte organische Schicht wurde mit Wasser und einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck verdampft, um 187 mg der in der Überschrift genannten Verbindung als hellgelbe Flüssigkeit zu erhalten.

40 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , Delta ppm): 1,4–1,7 (8H, m), 2,21 (12H, s), 2,27 (4H, brt), 2,59 (4H, t, $J = 7,5 \text{ s}^{-1}$), 6,9–7,2 (4H, m).

Beispiel 16.

45 1,3-Bis(4-trimethylammonibutyl)benzoldijodid

Zuerst wurden 187 mg 1,3-Bis(4-dimethylaminobutyl)benzol in 2 ml absolutem Methanol gelöst, und nach der Zugabe von 422 Mikroliter Methyljodid wurde die Mischung 4 h lang bei Raumtemperatur gerührt und konzentriert. Nach der Zugabe von 1 ml Aceton wurde das resultierende Kristall filtriert, mit Aceton gewaschen und bei reduziertem Druck getrocknet, um 348 mg der in der Überschrift genannten Verbindung als farbloses Kristall zu erhalten.

50 $^1\text{H-NMR}$ (D_2O , Delta ppm): 1,6–1,9 (8H, m), 2,70 (4H, brt), 3,08 (18H, s), 3,33 (4H, brt), 7,1–7,4 (4H, m).

55 Bezugsbeispiel 34.

1,2-Bis(4-hydroxybutyl)benzol

Zu 17,5 ml absolutem n-Hexan wurden 530 mg o-Xylol und 1,40 g Kalium-t-butoxid zugegeben, gefolgt von einer 5 min langen tropfenweisen Zugabe von 8,4 ml 1,6 m n-Butyllithium in n-Hexan unter Rühren bei Raumtemperatur, und die Mischung wurde 1 h unter Rückfluss gehalten, um eine Zinnoberrot-gefärbte Suspension zu erhalten. Diese Suspension wurde mit Trockeneis/Aceton abgekühlt, und nachdem eine Lösung von 4,46 g 2-(3-Brompropyloxy)tetrahydropyran in 2,5 ml absolutem n-Hexan unter Rühren auf einmal zugegeben wurde, wurde weitere 5 min lang gerührt, auf Raumtemperatur erwärmt und über Nacht gerührt. Zu der so erhaltenen gelben Suspension wurden 20 ml Eiswasser und 50 ml n-Hexan zugegeben. Die organische Schicht wurde abgetrennt, mit Wasser und einer gesättigten wässrigen Natri-

umchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck verdampft. Der resultierende ölige Rückstand wurde auf einer Kieselgelkolonne verwendet und mit Hexan/Ethylacetat (20:1) eluiert, um 747 mg rohes 1,2-Bis[4-(2-tetrahydropyranyloxy)butyl]benzol als farblose Flüssigkeit zu erhalten.

- 5 Zu einer Lösung von 747 mg des rohen Produktes in 3 ml Ethanol wurden unter Rühren 1,5 ml 6 n Chlorwasserstoffsäure zugegeben, und die Mischung wurde weitere 7 h lang gerührt. Dieser Mischung wurden 30 ml Ethylacetat und 10 ml Eiswasser zugegeben. Die organische Schicht wurde abgetrennt, mit einer 5%igen wässrigen Natriumbicarbonatlösung, Wasser und einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck verdampft, um das Lösungsmittel zu entfernen. Der resultierende Rückstand wurde auf einer Kieselgelkolonne angewendet und mit Chloroform/Methanol (100:1) eluiert, um 174 mg der in der Überschrift genannten Verbindung als farblose Flüssigkeit zu erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃, Delta ppm): 1,5–1,8 (10H, m), 2,65 (4H, brt), 3,68 (3H, brt), 7,13 (4H, brs).

- 15 Bezugsbeispiel 35.
1,2-Bis(4-brombutyl)benzol

- 20 Zu 174 mg 1,2-Bis(4-hydroxybutyl)benzol wurden unter Eiskühlung 60 Mikroliter Phosphortribromid zugegeben, die Mischung wurde 1 h lang bei 80°C gerührt und danach abgekühlt und nach der Zugabe von 10 ml Eiswasser mit 50 ml Ethylacetat extrahiert. Der Extrakt wurde nacheinander mit einer 5%igen wässrigen Natriumbicarbonatlösung, Wasser und einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck verdampft. Der Rückstand wurde auf einer Kieselgelkolonne mit Hexan/Benzol (10:1) eluiert, um 189 mg der in der Überschrift genannten Verbindung als farblose Flüssigkeit zu erhalten.

- 25 ¹H-NMR (CDCl₃, Delta ppm): 1,6–2,0 (8H, m), 2,64 (4H, brt), 3,45 (4H, t, J = 6,6 s⁻¹), 7,14 (4H, s).

Bezugsbeispiel 36.
1,2-Bis(4-dimethylaminobutyl)benzol

- 30 Zu 189 mg 1,2-Bis(4-brombutyl)benzol wurden 1,1 ml Ethanol und 565 Mikroliter einer 50%igen wässrigen Dimethylaminlösung zugegeben, und die Mischung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Dieser Reaktionsmischung wurden 30 ml Ethylacetat und 10 ml einer 5%igen wässrigen Natriumbicarbonatlösung zugegeben. Die organische Schicht wurde abgetrennt, mit Wasser und einer gesättigten Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck verdampft, um 125 mg der in der Überschrift genannten Verbindung als farblose Flüssigkeit zu erhalten.

35 ¹H-NMR (CDCl₃, Delta ppm): 1,5–1,7 (8H, m), 2,22 (12H, s), 2,28 (4H, brt), 2,62 (4H, brt), 7,12 (4H, brs).

- Beispiel 17.
40 1,2-Bis(4-trimethylammonibutyl)benzoldijodid

Zuerst wurden 125 mg 1,2-Bis(4-dimethylaminobutyl)benzol in 1,5 ml absolutem Methanol gelöst, und nach der Zugabe von 280 Mikroliter Methyljodid wurde die Mischung bei Raumtemperatur 3,5 h lang gerührt und bei reduziertem Druck konzentriert. Nach der Zugabe von 0,75 ml Aceton wurde die Mischung stehengelassen. Die resultierenden Kristalle wurden filtriert, mit Aceton gewaschen und bei reduziertem Druck getrocknet, um 217 mg der in der Überschrift genannten Verbindung als farbloser Kristall zu erhalten.

45 ¹H-NMR (D₂O, Delta ppm): 1,5–2,0 (8H, m), 2,76 (4H, brt), 3,10 (18H, s), 3,3–3,4 (4H, m), 7,2–7,4 (4H, m).

- 50 Bezugsbeispiel 37.
1,4-Bis(4-diethylaminobutyl)benzol

- 55 Zuerst wurden 1,05 g 1,4-Bis(4-brombutyl)benzol und 1,1 g Diethylamin in absolutem Ethanol gelöst, und die Mischung wurde 1 h lang unter Rückfluss gehalten und danach bei reduziertem Druck verdampft, um das Lösungsmittel zu entfernen. Nach der Zugabe von Chloroform wurde die Mischung bei reduziertem Druck verdampft. Nach der Zugabe von Ethylacetat wurde die Mischung mit 15 ml 1 n Chlorwasserstoffsäure extrahiert. Der wässrige Extrakt wurde mit 10%igem Natriumhydroxid alkalisiert und mit insgesamt 70 ml Chloroform extrahiert. Der organische Extrakt wurde mit Wasser und einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck verdampft, um 0,70 g der in der Überschrift genannten Verbindung als farblose Flüssigkeit zu erhalten.

60 ¹H-NMR (CDCl₃, Delta ppm): 1,01 (12H, t, J = 7 s⁻¹), 1,35–1,69 (8H, m), 2,30–2,65 (16H, m), 7,09 (4H, s).

- 65

Beispiel 18.

1,4-Bis(triethylammoniumbutyl)benzoldijodid

5 Zuerst wurden 0,56 g 1,4-Bis(diethylaminobutyl)benzol und 2,1 g Ethyljodid in 7 ml absolutem Ethanol gelöst, und die Mischung wurde 4 h lang unter Rückfluss gehalten. Nach Entfernung des Lösungsmittels bei reduziertem Druck und der Zugabe von Aceton und einer kleinen Menge Ethanol wurde die Mischung 30 min lang bei Raumtemperatur gerührt. Die resultierenden Kristalle wurden filtriert, mit Aceton gewaschen und bei reduziertem Druck getrocknet, um 0,335 g der in der Überschrift genannten Verbindung als hellgelbe Kristalle zu erhalten.

10 Schmelzpunkt: 221°C

¹H-NMR (D₂O, Delta ppm): 1,01–1,42 (8H, m), 1,50–1,85 (8H, m), 2,56–2,79 (4H, m), 2,96–3,45 (16H, m), 7,27 (4H, s).

Beispiel 19.

1,4-Bis[4-(1-methyl-1-piperidinio)butyl]benzoldibromid

20 Zuerst wurden 0,35 g 1,4-Bis(4-brombutyl)benzol und 0,5 g N-Methylpiperidin in 5 ml absolutem Ethanol gelöst, die Lösung wurde 9 h lang unter Rückfluss gehalten und bei reduziertem Druck verdampft. Dem Rückstand wurden Aceton und eine kleine Menge Ethanol zugegeben, und die Mischung wurde bei Raumtemperatur 30 min lang gerührt. Die resultierenden Kristalle wurden filtriert, mit Aceton gewaschen und bei reduziertem Druck getrocknet, um 0,47 g der in der Überschrift genannten Verbindung als farbloses Kristall zu erhalten.

Schmelzpunkt: 244°C

25 ¹H-NMR (D₂O, Delta ppm): 1,53–1,95 (20H, m), 2,09 (4H, t, J = 5 s⁻¹), 2,98 (6H, s), 3,14–3,40 (12H, m), 7,26 (4H, s).

Bezugsbeispiel 38.

1,4-Bis(5-carboxypentyl)benzol

30 Zuerst wurden 483 mg metallisches Natrium in 21 ml absolutem Ethanol gelöst, und nach der tropfenweisen Zugabe von 6,72 g Diethylmalonat unter Eiskühlung wurde die Mischung 5 min lang unter Rückfluss gehalten. Nach Abkühlung wurde eine Mischung von 3,48 g 1,4-Bis(4-brombutyl)benzol und 1,12 g Diethylmalonat tropfenweise bei Raumtemperatur zugegeben, und die Mischung wurde 50 min lang unter Rückfluss gehalten. Der resultierenden weissen Suspension wurden nach Abkühlung 21 ml Eiswasser zugegeben. Die Mischung wurde mit 1 n Chlorwasserstoffsäure auf pH = 7,0 eingestellt und bei reduziertem Druck verdampft, um das Ethanol zu entfernen. Die wässrige Schicht wurde zweimal mit 50 ml Benzol extrahiert, und der Extrakt wurde mit einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck verdampft, um das Lösungsmittel zu entfernen, und danach wurde das verbleibende Diethylmalonat auf 140°C erwärmt. Dem so erhaltenen farblosen Öl wurden 30 ml Essigsäure und 30 ml konzentrierte Chlorwasserstoffsäure zugegeben, und die Mischung wurde 20 h lang unter Rückfluss gehalten und danach abgekühlt. Das resultierende Kristall wurde filtriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet, um 2,11 g der in der Überschrift genannten Verbindung als farbloses Kristall zu erhalten.

45 ¹H-NMR (DMSO-d₆, Delta ppm): 1,1–1,4 (4H, m), 1,4–1,6 (8H, m), 2,19 (4H, s, J = 7,1 s⁻¹), 2,51 (4H, brt), 7,07 (4H, s), 11,99 (2H, brs).

Bezugsbeispiel 39.

1,4-Bis(6-hydroxyhexyl)benzol

50 Zu 2,10 g 1,4-Bis(5-carboxypentyl)benzol wurden 13 ml Ethanol und 0,69 ml konzentrierte Schwefelsäure zugegeben, und die Mischung wurde 400 min lang unter Rückfluss gehalten. Die Reaktionsmischung wurde in 60 ml Eiswasser gegossen und mit 10%iger NaOH auf pH = 7,0 eingestellt, bei reduziertem Druck verdampft, um das Ethanol zu entfernen, und mit insgesamt 100 ml Ethylacetat extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser und einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck verdampft, um 2,60 g eines farblosen Öls zu erhalten. Eine Lösung von 2,50 g dieses Öls in 20 ml absolutem Tetrahydrofuran wurde unter Rühren tropfenweise einer Suspension von 367 mg Lithiumaluminiumhydrid in 21 ml absolutem Tetrahydrofuran zugegeben, die auf 60°C erwärmt worden war, und die Mischung wurde 1 h lang unter Rückfluss gehalten. Nach dem Abkühlen wurden der Reaktionsmischung unter Eiskühlung nacheinander 0,37 ml Wasser, 0,37 ml 15%iges Natriumhydroxid und 1,1 ml Wasser zugegeben, und das Ganze wurde bei Raumtemperatur 1 h lang gerührt. Die Mischung wurde filtriert, um die unlöslichen Materialien zu entfernen, und bei reduziertem Druck verdampft. Der Rückstand wurde auf einer Kieselgelkolonne verwendet und mit Chloroform/Methanol (50:1) eluiert, um 1,36 g der in der Überschrift genannten Verbindung als farbloses Kristall zu erhalten.

65 ¹H-NMR (CDCl₃, Delta ppm): 1,2–1,7 (18H, m), 2,58 (4H, brt), 3,63 (4H, brt), 7,08 (4H, s).

Bezugsbeispiel 40.

1,4-Bis(6-dimethylaminohexyl)benzol

5 Zu 1,30 g 1,4-Bis(6-hydroxyhexyl)benzol wurden 360 Mikroliter Phosphortribromid unter Eiskühlung zugegeben, und die Mischung wurde bei Raumtemperatur 5 min lang und bei 80°C 70 min lang gerührt und nach dem Abkühlen und der Zugabe von Eiswasser zweimal mit 50 ml Ethylacetat extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser, einer 5%igen, wässrigen Natriumbicarbonatlösung, Wasser und mit einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck verdampft. Der resultierende Rückstand wurde auf einer Kieselgelkolonne verwendet und mit Benzol/Hexan (3:1) eluiert, um 1,63 g 1,4-Bis(6-bromhexyl)benzol als farblose Flüssigkeit zu erhalten.

10 ¹H-NMR (CDCl₃, Delta ppm): 1,22–1,96 (16H, m), 2,59 (4H, t, J = 7,0 s⁻¹), 3,40 (4H, t, J = 7,0 s⁻¹), 7,10 (4H, s).

Danach wurden 0,40 g der so erhaltenen farblosen Flüssigkeit und 0,9 ml einer 50%igen, wässrigen Dimethylaminlösung einer Mischung aus 2 ml Ethanol und 0,5 ml Chloroform zugegeben. Diese Mischung wurde bei Raumtemperatur 2 h gerührt und bei reduziertem Druck verdampft, um das Lösungsmittel zu entfernen. Dem Rückstand wurde Chloroform zugegeben, das dann bei reduziertem Druck verdampft wurde, und nach der Zugabe von Ethylacetat wurde die Mischung mit 15 ml 1 n Chlorwasserstoffsäure extrahiert. Der wässrige Extrakt wurde mit 10%igem Natriumhydroxid alkalisiert und mit insgesamt 80 ml Chloroform extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser und einer wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck verdampft, um 0,33 g der in der Überschrift genannten Verbindung als hellgelbe Flüssigkeit zu erhalten.

20 ¹H-NMR (CDCl₃, Delta ppm): 1,24–1,69 (16H, m), 2,11–2,30 (12H + 4H, m), 2,58 (4H, t, J = 7,0⁻¹), 7,1 (4H, s).

25 Beispiel 20.

1,4-Bis(6-trimethylammoniohexyl)benzoldijodid

30 Zuerst wurden 0,35 g 1,4-Bis(6-dimethylaminohexyl)benzol und 1,42 g Methyljodid in 5 ml absolutem Methanol gelöst, und die Mischung wurde 2 h lang unter Rückfluss gehalten, auf Raumtemperatur abgekühlt und weiter mit Eis/Natriumchlorid gekühlt. Die resultierenden Kristalle wurden filtriert, mit Methanol gewaschen und bei reduziertem Druck getrocknet, um 0,353 g der in der Überschrift genannten Verbindung als hellgelbe Kristalle zu erhalten.

Schmelzpunkt: 223°C

35 ¹N-NMR (D₂O, Delta ppm): 1,20–1,82 (16H, m), 2,59 (4H, t, J = 7,0 s⁻¹), 3,08 (18H, s), 31,6–3,36 (4H, m), 7,20 (4H, s).

Bezugsbeispiel 41.

1,4-Bis(6-diethylaminohexyl)benzol

40 Zuerst wurden 0,42 g 1,4-Bis(6-Bromhexyl)benzol und 0,44 g Diethylamin in 5 ml absolutem Ethanol gelöst, und die Mischung wurde 2 h lang unter Rückfluss gehalten. Nach der Entfernung des Lösungsmittels bei reduziertem Druck und der Zugabe von Chloroform wurde die Mischung bei reduziertem Druck verdampft. Der Rückstand wurde mit 1 n Chlorwasserstoffsäure angesäuert, mit Chloroform gewaschen, mit 10%igem Natriumhydroxid alkalisiert, dem Aussalzen unterzogen und mit insgesamt 80 ml Chloroform extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser und einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck verdampft, um 0,37 g der in der Überschrift genannten Verbindung als hellgelbe Flüssigkeit zu erhalten.

45 ¹H-NMR (CDCl₃, Delta ppm): 1,05 (12H, t, J = 7,0 s⁻¹), 1,15–1,71 (16H, m), 2,31–2,63 (16H, m), 7,08 (4H, s).

50 Beispiel 21.

1,4-Bis(5-triethylammoniohexyl)benzoldijodid

55 Zuerst wurden 300 mg 1,4-Bis(6-diethylaminohexyl)benzol in 3 ml absolutem Ethanol gelöst, und nach der Zugabe von 616 Mikroliter Ethyljodid wurde die Mischung bei Raumtemperatur 30 min lang gerührt, 1,5 h lang unter Rückfluss gehalten und danach abgekühlt. Die Mischung wurde bei reduziertem Druck verdampft und nach der Zugabe von 3 ml Aceton bei reduziertem Druck verdampft. Der Rückstand wurde in 1,5 ml Aceton gelöst, und die Lösung wurde in einem Gefrierapparat 2 Tage lang stengelassen. Das resultierende Kristall wurde durch Filtration aufgefangen, mit Ethylacetat gewaschen und bei reduziertem Druck getrocknet, um 490 mg der in der Überschrift genannten Verbindung als farbloser Kristall zu erhalten.

Schmelzpunkt: 153–155°C;

60 ¹H-NMR (D₂O, Delta ppm): 1,23 (18H, brt), 1,35 (8H, brs), 1,58 (8H, brs), 2,58 (4H, brt), 3,0–3,2 (4H, m), 3,23 (12H, brq), 7,18 (4H, s).

65

Beispiel 22.

1,4-Bis[6-(1-methyl-1-piperidino)hexyl]benzoldibromid

5 Zuerst wurden 0,28 g 1,4-Bis(6-bromhexyl)benzol und 0,5 g N-Methylpiperidin in 4 ml absolutem Ethanol gelöst, und die Mischung wurde 2 h lang unter Rückfluss gehalten und bei reduziertem Druck verdampft, um das Lösungsmittel zu entfernen. Nach der Zugabe von Aceton und anschliessend von Ethanol wurde das Ganze 3 Tage in einem Gefrierapparat stehengelassen. Das resultierende Kristall wurde durch Filtration aufgefangen, mit Aceton gewaschen und bei reduziertem Druck getrocknet, um 0,125 g der in der Überschrift genannten Verbindung als farbloses Kristall zu erhalten.

10 Schmelzpunkt: 205°C;

¹H-NMR (D₂O, Delta ppm): 1,27–1,95 (28H, m), 2,61 (4H, t, J = 7,0 s⁻¹), 2,99 (6H, s), 3,17–3,36 (12H, m), 7,25 (4H, s).

Bezugsbeispiel 42.

15 1,4-Bis(4-brombutyl)-2-nitrobenzol

Zu 1 ml 60%iger Salpetersäure wurde unter Eiskühlung 1 ml 97%ige Schwefelsäure zugegeben, und die Mischung wurde 10 min lang gerührt. Nach der Zugabe von 0,42 g 1,4-Bis(4-brombutyl)benzol wurde das Ganze bei Raumtemperatur 1 h lang gerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf Eis gegossen und mit insgesamt 60 ml Chloroform extrahiert. Der Extrakt wurde mit einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck verdampft, um das Lösungsmittel zu entfernen. Der Rückstand wurde auf einer Kieselgelkolonne verwendet und mit Chloroform/Hexan (1:1) eluiert. Von der ersten Fraktion wurden 0,43 g der in der Überschrift genannten Verbindung als hellgelbe Flüssigkeit erhalten.

25 ¹H-NMR (CDCl₃, Delta ppm): 1,60–2,02 (8H, m), 2,70 (2H, t, J = 7,0 s⁻¹), 2,88 (2H, t, J = 7,0 s⁻¹), 3,34–3,50 (4H, m), 7,28 (1H, d, J = 7,0 s⁻¹), 7,37 (1H, dd, J = 7,0, 2,0 s⁻¹), 7,73 (1H, d, J = 2,0 s⁻¹).

Bezugsbeispiel 43.

30 1,4-Bis(4-dimethylaminobutyl)-2-nitrobenzol

Zu 2 ml Ethanol wurden 0,42 g 1,4-Bis(4-brombutyl)-2-nitrobenzol und 0,9 ml einer 50%igen wässrigen Dimethylaminlösung zugegeben, und die Mischung wurde bei Raumtemperatur 4 h lang gerührt und bei reduziertem Druck verdampft. Nach der Zugabe von Chloroform wurde die Mischung bei reduziertem Druck verdampft, danach wurde Ethylacetat zugegeben, und das Ganze wurde mit 15 ml 1 n Chlorwasserstoffsäure extrahiert. Der wässrige Extrakt wurde mit 10%igem Natriumhydroxid alkalisiert und danach mit insgesamt 60 ml Chloroform extrahiert. Der organische Extrakt wurde mit Wasser und einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck verdampft, um 0,28 g der in der Überschrift genannten Verbindung als hellgelbe Flüssigkeit zu erhalten.

40 ¹H-NMR (CDCl₃, Delta ppm): 1,42–1,76 (8H, m), 2,13–2,36 (12H + 4H, m), 2,69 (2H, t, J = 7,0 s⁻¹), 2,88 (2H, t, J = 7,0 s⁻¹), 7,25 (1H, d, J = 8,0 s⁻¹), 7,33 (1H, dd, J = 8,0, 1,0 s⁻¹), 7,72 (1H, d, J = 1,0 s⁻¹).

Beispiel 23.

45 1,4-Bis(4-trimethylammonibutyl)-2-nitrobenzoldijodid

Zuerst wurden 0,5 g 1,4-Bis(4-dimethylaminobutyl)-2-nitrobenzol und 2,0 g Methyljodid in 10 ml absolutem Methanol gelöst, und die Lösung wurde 2 h lang unter Rückfluss gehalten. Nach Abkühlung wurden die resultierenden Kristalle durch Filtration gewonnen, mit Ethanol gewaschen, bei reduziertem Druck getrocknet und danach in 1 ml Wasser gelöst. Die wässrige Lösung wurde gefriergetrocknet bzw. durch Sublimation getrocknet, um 0,164 g der in der Überschrift genannten Verbindung als hygroskopische, hellgelbe, amorphe Substanz zu erhalten.

50 ¹H-NMR (D₂O, Delta ppm): 1,58–1,98 (8H, m), 2,63–2,99 (4H, m), 3,10 (9H, s), 3,12 (9H, s), 3,25–3,43 (4H, m), 7,44 (1H, d, J = 8,0 s⁻¹), 7,53 (1H, dd, J = 8,0, 1,0 s⁻¹), 7,88 (1H, d, J = 1,0 s⁻¹).

Bezugsbeispiel 44.

55 2-Amino-1,4-bis(4-dimethylaminobutyl)benzol

Zu einer Lösung von 3,5 g 1,4-Bis(4-dimethylaminobutyl)-2-nitrobenzol in 120 ml Methanol wurden 9 ml 6 n Chlorwasserstoffsäure und 1,5 g 5% Palladium/Kohlenstoff zugegeben. Die katalytische Reduktion wurde bei atmosphärischem Druck und Raumtemperatur durchgeführt. Als nach 1 h etwa 710 ml Wasserstoff absorbiert waren, war die Reaktion beendet, und die Reaktionsmischung wurde filtriert, um den Katalysator zu entfernen, und bei reduziertem Druck verdampft. Nach der Zugabe von Chloroform wurde die Mischung erneut bei reduziertem Druck verdampft. Der Rückstand wurde mit 10%igem Natriumhydroxid alkalisiert, dem Aussalzen unterzogen und zweimal mit 50 ml Chloroform extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser und einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesi-

umsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde bei reduziertem Druck entfernt, um 2,7 g der in der Überschrift genannten Verbindung als hellbraune Flüssigkeit zu erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , Delta ppm): 1,40–1,71 (8H, m), 2,18–2,60 (12H + 8H, m), 3,60 (2H, brs), 6,47–6,58 (2H, m), 6,93 (1H, d, $J = 7,0 \text{ s}^{-1}$).

Bezugsbeispiel 45.

2-Acetylamino-1,4-bis(4-dimethylaminobutyl)benzol

Zu 1 ml Essigsäureanhydrid wurden 0,58 g 2-Amino-1,4-bis-(4-dimethylaminobutyl)benzol zugegeben, und die Lösung wurde 2,5 h lang bei 50°C gerührt. Nach der Zugabe von 8 ml 5%igem Natriumcarbonat wurde die Mischung 5 h lang bei Raumtemperatur gerührt, mit 10%igem Natriumhydroxid alkalisiert, dem Aussalzen unterzogen und mit insgesamt 70 ml Chloroform extrahiert. Der Extrakt wurde mit einer gesättigten, wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Kaliumcarbonat getrocknet und bei reduziertem Druck verdampft, um 0,56 g der in der Überschrift genannten Verbindung als hellbraune Kristalle zu erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , Delta ppm): 1,38–1,75 (8H, m), 2,10–2,39 (19H, m), 2,42–2,68 (4H, m), 6,81–7,12 (2H, m), 7,65 (1H, s).

Beispiel 24.

2-Acetylamino-1,4-bis(4-trimethylammonibutyl)benzoldijodid

Zuerst wurden 0,55 g 2-Acetylamino-1,4-bis(4-dimethylaminobutyl)benzol und 2,0 g Methyljodid in 5 ml absolutem Methanol gelöst, und die Lösung wurde 2,5 h unter Rückfluss gehalten und bei reduziertem Druck verdampft. Nach der Zugabe von Methanol und anschließend Aceton wurde die Mischung 2 Wochen in einem Gefrierapparat belassen. Das resultierende Kristall wurde durch Filtration aufgefangen, mit Aceton gewaschen und bei reduziertem Druck getrocknet, um 0,13 g der in der Überschrift genannten Verbindung als hellgelbes Kristall zu erhalten.

Schmelzpunkt: 223°C;

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O , Delta ppm): 1,42–1,96 (8H, m), 2,24 (3H, s), 2,48–2,84 (4H, m), 3,10 (18H, s), 3,22–3,48 (4H, m), 7,19 (1H, s), 7,28 (1H, d, $J = 7,0 \text{ s}^{-1}$), 7,38 (1H, d, $J = 7,0 \text{ s}^{-1}$).

Bezugsbeispiel 46.

1,4-Bis[4-(p-toluolsulfonyloxy)-1-butinyl]benzol

Zu einer Lösung von 1,71 g 1,4-Bis(4-hydroxy-1-butinyl)benzol in 10 ml Pyridin wurden 3,05 g p-Toluolsulfonylchlorid zugegeben, und die Mischung wurde 1 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Zugabe von 10 ml Tetrahydrofuran wurde die Mischung bei Raumtemperatur 1 h lang gerührt und filtriert. Das Filtrat wurde bei reduziertem Druck verdampft und nach der Zugabe von Wasser zweimal mit 50 ml Chloroform extrahiert. Der Extrakt wurde mit einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck verdampft. Der Rückstand wurde auf einer Kieselgelkolonne verwendet und mit Chloroform/Hexan (1:1) eluiert, um 1,80 g der in der Überschrift genannten Verbindung als hellgelbes Kristall zu erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , Delta ppm): 2,44 (6H, s), 2,80 (4H, t, $J = 7,0 \text{ s}^{-1}$), 4,19 (4H, t, $J = 7,0 \text{ s}^{-1}$), 7,17–7,45 (8H, m), 7,82 (4H, d, $J = 8,0 \text{ s}^{-1}$).

Bezugsbeispiel 47.

1,4-Bis(4-dimethylamino-1-butinyl)benzol

Zu einer Mischung von 20 ml Ethanol und 30 ml Chloroform wurden 1,8 g 1,4-Bis[4-(p-toluolsulfonyloxy)-1-butinyl]benzol und 9 ml 50%iges Dimethylamin zugegeben, die Mischung wurde 20 h lang bei Raumtemperatur gerührt und bei reduziertem Druck verdampft. Nach Zugabe von Chloroform wurde die Mischung bei reduziertem Druck verdampft. Dem Rückstand wurde Wasser zugegeben, und die Mischung wurde mit 1 n Chlorwasserstoffsäure angesäuert, mit Chloroform gewaschen, mit 10%igem Natriumhydroxid alkalisiert, um das Aussalzen durchzuführen, und mit insgesamt 70 ml Chloroform extrahiert. Der Extrakt wurde mit einer gesättigten Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck verdampft, um 0,43 g der in der Überschrift genannten Verbindung als hellgelbe Flüssigkeit zu erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , Delta ppm): 2,32 (12H, s), 2,51–2,55 (8H, m), 7,31 (4H, s).

Beispiel 25.

1,4-Bis(4-trimethylammonio-1-butinyl)benzoldijodid

Zuerst wurden 0,4 g 1,4-Bis(dimethylamino-1-butinyl)benzol und 2,13 g Methyljodid in 7 ml absolutem Methanol gelöst, und die Lösung wurde 2 h unter Rückfluss gehalten. Die Mischung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und einen Monat lang in einem Gefrierapparat gelassen. Das resultierende Kristall

wurde durch Filtration aufgefangen, mit Aceton gewaschen und bei reduziertem Druck getrocknet, um 0,38 g der in der Überschrift genannten Verbindung als hellgelbes Kristall zu erhalten.

Schmelzpunkt: 240°C;

¹H-NMR (D₂O, Delta ppm): 3,08 (4H, t, J = 7,0 s⁻¹), 3,23 (18H, s), 3,66 (4H, t, J = 7,0 s⁻¹), 7,47 (4H, s).

Bezugsbeispiel 48.

1,4-Bis(4-dimethylaminobutyl)benzol

Zu einer Lösung von 2,01 g Lithiumaluminiumhydrid in 24 ml Tetrahydrofuran wurde bei Raumtemperatur 10 min lang tropfenweise eine Lösung von 7,04 g Aluminiumchlorid in 36 ml Ethylether zugegeben, und nach 10 min langem Rühren wurde eine Lösung von 5,09 g 1,4-Bis(3-cyanopropyl)benzol in 48 ml Tetrahydrofuran tropfenweise 30 min lang zugegeben, und die Mischung wurde 5 h lang gerührt. Der Reaktionsmischung wurden nacheinander 2,0 ml Wasser, eine 15%ige wässrige Natriumhydroxidlösung und eine Lösung von 6,34 g Natriumhydroxid in 6 ml Wasser zugegeben. Die Mischung wurde 30 min lang gerührt, um die Verunreinigungen zu entfernen, und mit Tetrahydrofuran gewaschen. Das gewaschene Filtrat wurde bei reduziertem Druck konzentriert, zweimal mit Tetrahydrofuran und zweimal mit Chloroform kdestilliert und bei reduziertem Druck getrocknet, um 5,36 g 1,4-Bis(4-aminobutyl)benzol als gelbe Flüssigkeit zu erhalten.

Dieses Produkt stimmt in den NMR-Werten mit der Verbindung überein, die in J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 3125 (81) beschrieben ist.

Zu 4,84 g des oben erhaltenen 1,4-Bis(4-aminobutyl)benzols wurden 8,4 ml Ameisensäure und 7,9 ml einer 37%igen, wässrigen Formaldehydlösung zugegeben, und die Mischung wurde 8 h lang unter Rückfluss gehalten und danach abgekühlt. Nach der Zugabe von 0,5 ml konzentrierter Chlorwasserstoffsäure wurde die Mischung bei 100°C und reduziertem Druck verdampft, um die überschüssige Ameisensäure und Wasser zu entfernen. Der Rückstand wurde mit einer 10%igen wässrigen Natriumhydroxidlösung auf pH = 12 alkalisiert, mit Natriumchlorid ausgesalzt und dreimal mit 100 ml Chloroform extrahiert. Der kombinierte Extrakt wurde mit einer gesättigten, wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet, bei reduziertem Druck verdampft und bei reduziertem Druck getrocknet, um 6,34 g der in der Überschrift genannten Verbindung als orange gefärbte Flüssigkeit zu erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃, Delta ppm): 1,55 (8H, m), 2,22 (12H, s), 2,29 (4H, brt), 2,59 (4H, t, J = 7,5 s⁻¹), 7,09 (4H, s).

Bezugsbeispiel 49.

1,4-Bis(6-diethylaminoethyl)-2-nitrobenzol

Unter Eiskühlung wurden zu 2 ml 60%iger Salpetersäure 2 ml 97%iger Schwefelsäure zugegeben, und nach 10 min langem Rühren wurden 2,3 g 1,4-Bis(6-bromhexyl)benzol zugegeben. Nach 5 h langem Rühren unter Eiskühlung wurden 20 g Eis und danach Wasser zugegeben, und die Mischung wurde mit 100 ml und 50 ml Chloroform extrahiert. Die Extrakte wurden kombiniert, mit einer gesättigten, wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck verdampft, um 2,0 g eines Rückstands zu erhalten. Dieser Rückstand wurde auf einer Kieselgelkolonne verwendet und mit Chloroform/Hexan (3:7) eluiert. Von der ersten Fraktion wurden 1,80 g 1,4-Bis(6-bromhexyl)-2-nitrobenzol als hellgelbe Flüssigkeit erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃, Delta ppm): 1,20–1,97 (16H, m), 2,68 (2H, t, J = 7 s⁻¹), 2,86 (2H, t, J = 7 s⁻¹), 3,42 (4H, t, J = 7 s⁻¹), 7,25 (1H, d, J = 8 s⁻¹), 7,33 (1H, dd, J = 8,2 s⁻¹), 7,70 (1H, d, J = 2 s⁻¹).

Zu einer Lösung von 0,9 g der so erhaltenen hellgelben Flüssigkeit in einer Mischung aus 10 ml Ethanol und 3 ml Chloroform wurden 0,73 g Diethylamin zugegeben, und die Mischung wurde 2 h lang unter Rückfluss gehalten. Die Reaktionsmischung wurde bei reduziertem Druck verdampft und nach der Zugabe von Ethylacetat mit 20 ml und 10 ml 1 n Chlorwasserstoffsäure extrahiert. Der kombinierte Extrakt wurde mit 10%igem Natriumhydroxid alkalisiert und danach zweimal mit 50 ml Ethylacetat extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser und einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck verdampft, um 0,60 g der in der Überschrift genannten Verbindung als hellgelbe Flüssigkeit zu erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃, Delta ppm): 1,03 (12H, t, J = 7 s⁻¹), 1,15–1,72 (16H, m), 2,25–2,71 (14H, m), 2,84 (2H, t, J = 7 s⁻¹), 7,23 (1H, d, J = 8 s⁻¹), 7,32 (1H, dd, J = 8,2 s⁻¹), 7,68 (1H, d, J = 2 s⁻¹).

Beispiel 26.

1,4-Bis(6-triethylammoniohexyl)-2-nitrobenzoldijodid

Zuerst wurden 600 mg 1,4-Bis(6-diethylaminoethyl)-2-nitrobenzol in 7 ml absolutem Ethanol gelöst, und nach der Zugabe von 2,18 g Ethyljodid bei Raumtemperatur unter Rühren wurde die Mischung 3 h lang unter Rückfluss gehalten und danach abgekühlt. Die Reaktionsmischung wurde bei reduziertem Druck verdampft, mit 3 ml Aceton verdünnt und nach der Zugabe von 1 ml Ethylacetat über Nacht im Gefrierapparat stehengelassen. Die resultierenden Kristalle wurden durch Filtration aufgefangen, mit

Aceton/Ethylacetat (1:1) gewaschen und bei reduziertem Druck getrocknet, um 555 mg der in der Überschrift genannten Verbindung als hellgelbe Kristalle zu erhalten.

Schmelzpunkt: 115°C–117°C (zersetzt);

¹H-NMR (D₂O, Delta ppm): 1,27 (18H, brt), 1,39 (8H, brs), 1,64 (8H, brs), 2,68 (2H, brt), 2,82 (2H brt), 3,15 (4H, brt), 3,28 (12H, brq), 7,40 (1H, d, J = 7,6 s⁻¹), 7,50 (1H, brd), 7,75 (1H, brs).

Bezugsbeispiel 50.

1,4-Bis(6-ethoxycarbonyl-3-hexenyl)benzol

Zuerst wurden 2,78 g 1,4-Bis(2-ethoxycarbonyl)benzol in 40 ml absolutem Toluol gelöst, die Lösung wurde mit Trockeneis/Aceton auf –65°C abgekühlt, und es wurde unter Rühren 25 min lang eine Lösung von 1 m Diisobutylammoniumhydrid in 24 ml Toluol tropfenweise zugegeben, und die Mischung wurde weiter 2 h lang bei –70°C gerührt. Danach wurden in dieser Reihenfolge tropfenweise 2,5 ml Ethanol/2,5 ml Toluol, 3 ml Ethanol und 2,75 ml Wasser/5,5 ml Ethanol zugegeben, und nach der Entfernung des Kühlbades konnte sich die Mischung unter Rühren auf Raumtemperatur erwärmen. Nach der Zugabe von 10 ml Wasser wurde die Mischung mit 6 n Chlorwasserstoffsäure auf einen pH-Wert von nicht mehr als 3 eingestellt. Die organische Schicht wurde abgetrennt, mit Wasser und einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck verdampft. Der Rückstand wurde auf einer Kieselgelkolonne verwendet und mit Hexan/Ethylacetat (6:1) eluiert, um 988 mg 1,4-Bis(2-formylethyl)benzol als farbloser Kristall zu erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃, Delta ppm): 2,7–2,8 (4H, m), 2,8–3,0 (4H, m), 7,12 (4H, s), 9,82 (2H, t, J = 1,4 s⁻¹).

Natriumethoxid, hergestellt aus 292 mg Natrium, wurde in 22 ml absolutem Dimethylformamid gelöst, dieser Lösung wurden auf einmal unter einer Stickstoffströmung bei Raumtemperatur 6,76 g Ethoxycarbonylpropyltriphenylphosphoniumbromid zugegeben, und die Mischung wurde 2 h lang gerührt. Zu dieser Mischung wurde bei 5°C 5 min lang tropfenweise eine Lösung von 966 mg des oben erhaltenen farblosen Kristalls in 7,3 ml absolutem Dimethylformamid zugegeben. Danach wurde die Mischung 30 min lang unter Eiskühlung und danach über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, auf 100 ml Wasser/50 ml Ethylacetat gegossen und filtriert, um das unlösliche Material zu entfernen. Die wässrige Schicht wurde abgetrennt und mit 50 ml Ethylacetat extrahiert. Der kombinierte Extrakt wurde zweimal mit Wasser und mit einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und bei reduziertem Druck verdampft. Der Rückstand wurde auf einer Kieselgelkolonne angewendet und mit Chloroform eluiert, um 707 mg der in der Überschrift genannten Verbindung als farblose Flüssigkeit zu erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃, Delta ppm): 1,25 (6H, t, J 0 7,1 s⁻¹), 2,2–2,4 (12H, m), 2,63 (4H, brt), 4,12 (4H, q, J = 7,1 s⁻¹), 5,3–5,5 (4H, m), 7,10 (4H, s).

Bezugsbeispiel 51.

1,4-Bis(7-bromheptyl)benzol

Zuerst wurden 707 mg 1,4-Bis(6-ethoxycarbonyl)-3-hexenylbenzol in 14 ml Ethanol gelöst, und nach der Zugabe von 70 mg 5% Palladium/Kohlenstoff wurde die Mischung unter einem Wasserstoffstrom bei Raumtemperatur 2 h lang gerührt, filtriert, um den Katalysator zu entfernen, und bei reduziertem Druck konzentriert, um 601 mg 1,4-Bis(6-ethoxycarbonylhexyl)benzol als farblose Flüssigkeit zu erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃, Delta ppm): 1,25 (6H, t, J = 7,1 s⁻¹), 1,34 (8H, brs), 1,61 (8H, brs), 2,28 (4H, t, J = 7,5 s⁻¹), 2,56 (4H, t, J = 7,6 s⁻¹), 4,12 (4H, q, J = 7,1 s⁻¹), 7,07 (4H, s).

Eine Lösung von 601 mg der so erhaltenen farblosen Flüssigkeit in absolutem Tetrahydrofuran wurde unter Rühren 25 min lang bei 50°C bis 60°C tropfenweise einer Suspension von 82 mg Lithiumaluminiumhydrid in 4,5 ml absolutem Tetrahydrofuran zugegeben, und die Mischung wurde 3 h lang unter Rückfluss gehalten.

Während dieser Reaktion wurden in zwei Anteilen 82 mg Lithiumaluminiumhydrid zugegeben, um die Reaktion zu beenden. Nach der Zugabe von 250 Mikroliter Wasser, 250 Mikroliter 15%iges Natriumhydroxid und 750 Mikroliter Wasser unter Eiskühlung wurde die Mischung bei Raumtemperatur 2 h lang gerührt und filtriert, um das unlösliche Material zu entfernen. Das Filtrat wurde bei reduziertem Druck verdampft, und nach der Zugabe von 119 µl Phosphortribromid bei Raumtemperatur wurde die Mischung 1 h lang bei 80°C gerührt. Nach dem Abkühlen und der Zugabe von Eiswasser wurde die Mischung mit 50 ml Ethylacetat extrahiert. Der Extrakt wurde nacheinander mit Wasser, einer 5%igen wässrigen Natriumbicarbonatlösung, Wasser und einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und bei reduziertem Druck verdampft. Der Rückstand wurde auf einer Kieselgelkolonne angewendet und mit Hexan/Benzol (10:1) eluiert, um 332 mg der in der Überschrift genannten Verbindung als farbloser Kristall zu erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃, Delta ppm): 1,35 (12H, brs), 1,60 (4H, brs), 1,7–1,9 (4H, m), 2,57 (4H, brt), 3,39 (4H, t, J = 6,8 s⁻¹), 7,08 (4H, s).

Bezugsbeispiel 52.

1,4-Bis(7-diethylaminoheptyl)benzol

Zu einer Lösung von 150 mg 1,4-Bis(7-bromheptyl)benzol in 0,35 ml Ethanol und 0,18 ml Wasser wurden 181 Mikroliter Diethylamin zugegeben, und die Mischung wurde 2 h unter Rückfluss gehalten. Nach der Zugabe von 50 ml Ethylacetat wurde die Mischung mit einer 5%igen wässrigen Natriumbicarbonatlösung, Wasser und einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und bei reduziertem Druck verdampft, um 97 mg der in der Überschrift genannten Verbindung als hellbraune Flüssigkeit zu erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , Delta ppm): 1,01 (12H, t, $J = 7,1 \text{ s}^{-1}$), 1,32 (12H, brs), 1,41 (4H, brs), 1,59 (4H, brs), 2,39 (4H, brt), 2,51 (8H, q, $J = 7,1 \text{ s}^{-1}$), 2,57 (4H, brt), 7,07 (4H, s).

Beispiel 27.

1,4-Bis(7-triethylammonioheptyl)benzoldijodid

Zu einer Lösung von 97 mg 1,4-Bis(7-diethylaminoheptyl)benzol in 1 ml absolutem Ethanol wurden 187 Mikroliter Ethyljodid zugegeben, und die Mischung wurde 3 h lang unter Rückfluss gehalten und bei reduziertem Druck verdampft. Nach der Zugabe von Aceton wurde die Mischung konzentriert und eine Woche im Gefrierapparat stehengelassen, um 152 mg der in der Überschrift genannten Verbindung als hellbraune Kristalle zu erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O , Delta ppm): 1,29 (18H, brt), 1,30 (12H, brs), 1,55 (8H, brs), 2,53 (4H, brt), 3,07 (4H, brs), 3,25 (12H, brq), 7,13 (4H, brs).

Bezugsbeispiel 53.

1,4-Bis(3-hydroxypropylthio)benzol

Zuerst wurden 1,03 g p-Dichlorbenzol in 35 ml absolutem Hexamethylphosphorsäureamid gelöst, und nach der Zugabe von 2,06 g Natriumisopropylmercaptan wurde die Mischung 4 h bei 80°C gerührt. Danach wurde die Reaktionsmischung auf 100°C erwärmt und nach einer 15 min langen Zugabe von 419 mg metallischem Natrium in zehn Anteilen wurde 3 h lang gerührt, um eine dunkelrote Suspension zu erhalten. Nach Eiskühlung und 3 min langer tropfenweiser Zugabe von 3,06 g 3-Brompropanol in 2 ml absolutem Hexamethylphosphorsäureamid wurde die Mischung bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Die resultierende gelbe Suspension wurde in 300 ml Eiswasser gegossen und nacheinander mit 100 ml, 50 ml und 50 ml Ethylether extrahiert. Die Extrakte wurden kombiniert, mit Wasser, einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung und Wasser gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und bei reduziertem Druck verdampft. Das erhaltene orange Öl wurde auf einer Kieselgelkolonne angewendet und mit Hexan/Ethylacetat (2:1) eluiert, um 1,04 g der in der Überschrift genannten Verbindung als farbloses Kristall zu erhalten.

El Masse m/z : 258 (M^+);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , Delta ppm): 1,60 (2H, brs), 1,8–2,0 (4H, m), 3,02 (4H, t, $J = 7,1 \text{ s}^{-1}$), 3,75 (4H, t, $J = 6,1 \text{ s}^{-1}$), 7,27 (4H, s).

Bezugsbeispiel 54.

1,4-Bis(3-dimethylaminopropylthio)benzol

Zu 640 mg 1,4-Bis(3-hydroxypropylthio)benzol wurden unter Eiskühlung 191 Mikroliter Phosphortribromid zugegeben, und die Mischung wurde 2 h lang bei 80°C gerührt und nach der Zugabe von Eiswasser mit 50 ml Ethylacetat extrahiert. Der Extrakt wurde zweimal mit Wasser, einer 3%igen wässrigen Natriumbicarbonatlösung, Wasser und mit einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und bei reduziertem Druck verdampft, um das Lösungsmittel zu entfernen. Der Rückstand wurde auf einer Kieselgelkolonne angewendet und mit Hexan/Ethylacetat (50:1) eluiert, um 719 mg 1,4-Bis-(3-brompropylthio)benzol als farblose Flüssigkeit zu erhalten.

El Masse m/z : 382 (M^+)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , Delta ppm): 2,0–2,2 (4H, m), 3,05 (4H, t, $J = 7,0 \text{ s}^{-1}$), 3,52 (4H, t, $J = 6,3 \text{ s}^{-1}$), 7,28 (4H, s).

Zu einer Lösung von 191 mg der erhaltenen Flüssigkeit in 260 Mikroliter Ethanol wurden unter Rühren bei Raumtemperatur tropfenweise 260 Mikroliter einer 50%igen wässrigen Dimethylaminlösung zugegeben, und die Mischung wurde 7 h lang gerührt. Nach der Zugabe von 10 ml einer 5%igen wässrigen Natriumbicarbonatlösung wurde die Mischung mit 50 ml Benzol extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser und einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und danach bei reduziertem Druck verdampft, um 125 mg der in der Überschrift genannten Verbindung als farblose Flüssigkeit zu erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , Delta ppm): 1,7–1,9 (4H, m), 2,20 (12H, s), 2,37 (4H, t, $J = 7,2 \text{ s}^{-1}$), 2,92 (4H, t, $J = 7,2 \text{ s}^{-1}$), 7,25 (4H, s).

Beispiel 28.

1,4-Bis(3-trimethylammoniopropylthio)benzoldijodid

Zu einer Lösung von 124 mg 1,4-Bis(dimethylaminopropylthio)benzol, in 1 ml absolutem Methanol gelöst, wurden bei Raumtemperatur unter Rühren tropfenweise 248 Mikroliter Methyljodid zugegeben und 2 h lang gerührt, und die Mischung wurde 30 min lang unter Rückfluss gehalten und danach abgekühlt. Die resultierenden Kristalle wurden durch Filtration aufgefangen, mit Methanol und Aceton gewaschen und bei reduziertem Druck getrocknet, um 190 mg der in der Überschrift genannten Verbindung als farbloser Kristall zu erhalten.

Schmelzpunkt: 247°C–248°C (zersetzt):

¹H-NMR (D₂O, Delta ppm): 2,0–2,2 (4H, brn), 3,0–3,1 (4H, m), 3,08 (18H, s), 3,4–3,5 (4H, m), 7,45 (4H, s).

Bezugsbeispiel 55.

1,4-Bis(3-dimethylaminopropylsulfinyl)benzol

Zuerst wurden 191 mg 1,4-Bis(3-brompropylthio)benzol in 2,5 ml absolutem Methylenchlorid gelöst, und nach der Zugabe von 190 mg m-Chlorperbenzoesäure unter Rühren und Eiskühlung wurde die Mischung 2 h lang unter Eiskühlung gerührt. Nach der Zugabe von 10 ml 5%igem Natriumbicarbonat wurde die Reaktionsmischung mit 50 ml Chloroform extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser und einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und bei reduziertem Druck verdampft. Der Rückstand wurde auf einer Kieselgelkolonne verwendet und mit Ethylacetat eluiert, um 207 mg 1,4-Bis(3-brompropylsulfinyl)benzol als farbloser Kristall zu erhalten.

El Masse m/z: 414 (M⁺);

¹H-NMR (CDCl₃, Delta ppm): 2,1–2,3 (2H, m), 2,3–2,5 (2H, m), 2,8–3,0 (2H, m), 3,0–3,2 (2H, m), 3,4–3,6 (4H, m), 7,81 (4H, s).

Zu einer Suspension von 207 mg der so erhaltenen farblosen Kristalle in 0,5 ml Ethanol wurden unter Rühren bei Raumtemperatur 0,5 ml einer 50%igen wässrigen Dimethylaminlösung zugegeben, und die Mischung wurde 3 h lang gerührt, um eine farblose Lösung zu erhalten. Nach der Zugabe von 10 ml einer 5%igen wässrigen Natriumbicarbonatlösung wurde die Reaktionsmischung mit 30 ml, 20 ml und 20 ml Chloroform extrahiert. Die kombinierten Extrakte wurden mit einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und bei reduziertem Druck verdampft, um 88 mg der in der Überschrift genannten Verbindung als farblose Kristalle zu erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃, Delta ppm): 1,7–2,1 (4H, m), 2,18 (12H, s), 2,3–2,5 (4H, m), 2,7–3,1 (4H, m), 7,78 (4H, s).

Beispiel 29.

1,4-Bis(3-trimethylammoniopropylsulfinyl)benzoldijodid

Zu einer Lösung von 88 mg 1,4-Bis(3-dimethylaminopropylsulfinyl)benzol in 1 ml absolutem Methanol wurden bei Raumtemperatur unter Rühren tropfenweise 159 Mikroliter Methyljodid zugegeben. Diese Mischung wurde 3 h lang gerührt, 30 min lang unter Rückfluss gehalten, danach abgekühlt und bei reduziertem Druck konzentriert. Nach der Zugabe von 0,5 ml Aceton wurde die Mischung 1 h lang stehen gelassen. Das resultierende Kristall wurde durch Filtration aufgefangen, mit Aceton und Hexan gewaschen und bei reduziertem Druck getrocknet, um 120 mg der in der Überschrift genannten Verbindung als farbloser Kristall zu erhalten.

Schmelzpunkt: 172°C–174°C (zersetzt):

¹H-NMR (D₂O, Delta ppm): 2,0–2,5 (4H, m), 3,1–3,3 (4H, m), 3,14 (18H, s), 3,4–3,6 (4H, m), 7,96 (4H, s).

Bezugsbeispiel 56

1,4-Bis(3-dimethylaminopropylsulfonyl)benzol

Zuerst wurden 150 mg 1,4-Bis(3-brompropylthio)benzol in 5 ml trockenem Methylenchlorid gelöst, und nach der Zugabe von 339 mg m-Chlorperbenzoesäure unter Rühren und Eiskühlung wurde die Mischung unter Eiskühlung 30 min lang und danach 40 min lang bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Zugabe von 50 ml Chloroform wurde die Reaktionsmischung mit einer 5%igen wässrigen Natriumbicarbonatlösung, Wasser und einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und bei reduziertem Druck verdampft, um 174 mg 1,4-Bis(3-brompropylsulfonyl)benzol als farbloser Kristall zu erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃, Delta ppm): 2,2–2,4 (4H, m), 3,34 (4H, brt), 3,50 (4H, t, J = 6,2 s⁻¹), 8,16 (4H, s).

Danach wurden 174 mg des so erhaltenen Kristalls in 0,5 ml Ethanol suspendiert, und nach der Zugabe von 0,5 ml einer 50%igen wässrigen Dimethylaminlösung wurde die Mischung über Nacht gerührt. Nach der Zugabe von 1 ml Tetrahydrofuran wurde die klare Lösung 7 h lang weitergerührt. Nach der Zugabe von Wasser wurde die Reaktionsmischung zweimal mit 20 ml und 10 ml Benzol extrahiert. Der Extrakt wur-

de mit einer gesättigten, wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und bei reduziertem Druck verdampft, um 119 mg der in der Überschrift genannten Verbindung als farbloses Kristall zu erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃, Delta ppm): 1,8–2,0 (4H, m), 2,15 (12H, s), 2,33 (4H, t, J = 6,6 s⁻¹), 3,22 (4H, brt), 8,13 (4H, s).

Beispiel 30.

1,4-Bis(3-trimethylammoniopropylsulfonyl)benzoldijodid

Zu einer Lösung von 119 mg 1,4-Bis(3-dimethylaminopropylsulfonyl)benzol in 1 ml absolutem Methanol wurden unter Rühren bei Raumtemperatur tropfenweise 197 Mikroliter Methyljodid zugegeben, und die Mischung wurde 1,5 h lang gerührt, 30 min unter Rückfluss gehalten und abgekühlt. Nach der Zugabe von 1 ml Aceton wurde die Reaktionsmischung 30 min lang gerührt. Das resultierende Kristall wurde durch Filtration aufgefangen, mit Aceton gewaschen und bei reduziertem Druck verdampft, um 193 mg der in der Überschrift genannten Verbindung als hellgelbe Kristalle zu erhalten.

Schmelzpunkt: 102°C–105°C (zersetzt);

¹H-NMR (D₂O, Delta ppm): 2,2–2,4 (4H, m), 3,15 (18H, s), 3,4–3,7 (8H, m), 8,29 (4H, s).

Bezugsbeispiel 57.

2,6-Bis(bromomethyl)naphthalin

Zu 5,84 g Dikalium-2,6-naphthalindicarbonat wurden 14,6 ml Thionylchlorid zugegeben, und die Mischung wurde 5 h lang unter Rückfluss gehalten und abgekühlt. Die Mischung wurde bei reduziertem Druck verdampft, um das Thionylchlorid zu entfernen, und nach der Zugabe von 45 ml Ethanol wurde die Mischung 90 min lang unter Rückfluss gehalten. Nach der Abkühlung wurden die resultierenden Kristalle durch Filtration aufgefangen und bei reduziertem Druck getrocknet, um 4,91 g Diethyl-2,6-naphthalindicarboxylat als farbloses Kristall zu erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃, Delta ppm): 1,46 (6H, t, J = 7,1 s⁻¹), 4,46 (4H, q, J = 7,1 s⁻¹), 7,99 (2H, d, J = 8,6 s⁻¹), 8,13 (2H, dd, J = 1,7, 8,6 s⁻¹), 8,63 (2H, d, J = 1,7 s⁻¹).

Zu einer Lösung von 1,67 g des oben beschriebenen Kristalls in 25 ml absolutem Tetrahydrofuran wurden 10 min lang bei Raumtemperatur unter Rühren 327 mg Lithiumaluminiumhydrid in kleinen Anteilen zugegeben, und die Mischung wurde bei Raumtemperatur 40 min lang gerührt. Dieser Reaktionsmischung wurden nacheinander unter Eiskühlung 0,33 ml Wasser, 0,33 ml 15%iges Natriumhydroxid und 1 ml Wasser zugegeben, und die Mischung wurde bei Raumtemperatur 50 min lang gerührt, filtriert, um das unlösliche Material zu entfernen, und bei reduziertem Druck konzentriert. Die resultierenden rohen Kristalle wurden in 8 ml heissem Tetrahydrofuran gelöst, und nach der Zugabe von 16 ml Ethylacetat wurde die Mischung über Nacht stehengelassen. Die resultierenden Kristalle wurden durch Filtration aufgefangen, mit Ethylacetat gewaschen und bei reduziertem Druck getrocknet. Die erhaltenen Kristalle wurden in 20 ml absolutem Tetrahydrofuran suspendiert und nach der tropfenweisen Zugabe von 498 Mikroliter Phosphortribromid bei Raumtemperatur unter Rühren wurde die Mischung 9 h lang unter Rückfluss gehalten, bei Erwärmung filtriert, um das unlösliche Material zu entfernen, und bei reduziertem Druck konzentriert. Nach der Zugabe von 5 ml Ethylacetat wurde die Mischung 30 min lang stehengelassen. Die resultierenden Kristalle wurden durch Filtration aufgefangen, mit Ethylacetat gewaschen und bei reduziertem Druck getrocknet, um 1,21 g der in der Überschrift genannten Verbindung als farblose Kristalle zu erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃, Delta ppm): 4,66 (4H, s), 7,52 (2H, dd, J = 1,5, 8,6 s⁻¹), 7,81 (2H, d, J = 8,6 s⁻¹), 7,82 (2H, d, J = 1,5 s⁻¹).

Bezugsbeispiel 58.

2,6-Bis(2-carboxyethyl)naphthalin

Zuerst wurden 228 mg metallisches Natrium in 10 ml absolutem Ethanol gelöst, und nach der Zugabe von 3,02 g Diethylmalenat wurde die Mischung 5 min lang unter Rückfluss gehalten und abgekühlt. Nach der Zugabe von 504 mg Diethylmalonat und anschliessend 1,41 g 2,6-Bis(bromomethyl)naphthalin auf einmal wurde die Mischung 2 h lang unter Rückfluss gehalten. Nach der Abkühlung und der Zugabe von 20 ml Eiswasser wurde die Reaktionsmischung mit 1 n Chlorwasserstoffsäure auf pH = 6,0 eingestellt und zweimal mit 100 ml Benzol extrahiert. Die Extrakte wurden kombiniert, mit Wasser und einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und bei reduziertem Druck verdampft. Dem resultierenden hellgelben Öl wurden 15 ml Essigsäure und 15 ml konzentrierte Chlorwasserstoffsäure zugegeben, und die Mischung wurde 23 h lang unter Rückfluss gehalten, abgekühlt und konzentriert. Nach der Zugabe von 5 ml Wasser wurden die resultierenden Kristalle durch Filtration aufgefangen, mit Wasser gewaschen und in Luft und danach bei reduziertem Druck getrocknet, um 1,136 g der in der Überschrift genannten Verbindung als farbloses Kristall zu erhalten.

¹H-NMR (DMSO-d₆, Delta ppm): 2,61 (4H, t, J = 7,4 s⁻¹), 2,97 (4H, t, J = 7,4 s⁻¹), 7,37 (2H, dd, J = 1,5, 8,4 s⁻¹), 7,66 (2H, brs), 7,75 (2H, d, J = 8,4 s⁻¹), 12,13 (2H, brs).

Bezugsbeispiel 59.

2,6-Bis(3-hydroxypropyl)naphthalin

5 Zuerst wurden 1,10 g 2,6-Bis(2-carboxyethyl)naphthalin in 8 ml Ethanol gelöst, und nach der tropfenweisen Zugabe von 0,4 ml konzentrierter Schwefelsäure wurde die Mischung 6 h unter Rückfluss gehalten und abgekühlt. Nach der Zugabe von 30 ml Eiswasser und 50 ml Ethylacetat wurde die Mischung mit 10%igem Natriumhydroxid auf pH = 8,0 eingestellt. Die abgetrennte wässrige Schicht wurde mit 50 ml Ethylacetat extrahiert. Die Ethylacetatschichten wurden kombiniert, mit einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und bei reduziertem Druck verdampft. Der Rückstand wurde auf einer Kieselgelkolonne angewendet und mit Hexan/Chloroform (1:1) eluiert, um die Diethylesterverbindung als farbloses Kristall zu erhalten. Zu einer Suspension von 120 mg Lithiumaluminiumhydrid in 5 ml absolutem Tetrahydrofuran wurde 3 min lang tropfenweise eine Lösung des obengenannten Kristalls in 10 ml absolutem Tetrahydrofuran zugegeben, und die Mischung wurde 80 min lang unter Rückfluss gehalten. Nach Abkühlung wurden der Reaktionsmischung nacheinander 15 0,12 ml Wasser, 0,12 ml 15%iges Natriumhydroxid und 0,36 ml Wasser zugegeben. Die Mischung wurde 1,5 h lang bei Raumtemperatur gerührt, filtriert und bei reduziertem Druck verdampft, um 429 mg der in der Überschrift genannten Verbindung als farbloses Kristall zu erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃, ppm): 1,45 (2H, brs), 1,9–2,1, (4H, m), 2,86 (4H, t, J = 7,7 s⁻¹), 3,71 (4H, t, J = 6,3 s⁻¹), 7,32 (2H, dd, J = 1,5, 8,3 s⁻¹), 7,60 (2H, brs), 7,71 (2H, d, J = 8,3 s⁻¹).

Bezugsbeispiel 60.

2,6-Bis(3-dimethylaminopropyl)naphthalin

25 Zu 420 mg 2,6-Bis(3-hydroxypropyl)naphthalin wurden 133 Mikroliter Phosphortribromid zugegeben, und die Mischung wurde 2 h lang bei 80°C gerührt und abgekühlt. Nach der Zugabe von 10 ml Eiswasser wurde die Mischung mit 50 ml Ethylacetat extrahiert. Der Extrakt wurde mit einer 5%igen wässrigen Natriumbicarbonatlösung, Wasser und einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und bei reduziertem Druck verdampft. Der Rückstand wurde auf einer Kieselgelkolonne angewendet und mit Hexan/Benzol (10:1) eluiert, um 314 mg 2,6-Bis(3-brompropyl)naphthalin als farbloses Kristall zu erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃, Delta ppm): 2,2–2,3 (4H, m), 2,93 (4H, t, J = 7,3 s⁻¹), 3,42 (4H, t, J = 6,6 s⁻¹), 7,32 (2H, dd, J = 1,6, 8,3 s⁻¹), 7,61 (2H, brs), 7,73 (2H, d, J = 8,3 s⁻¹).

35 Zu einer Suspension von 150 mg des obengenannten Kristalls in 1 ml Ethanol wurden 424 Mikroliter 50%iges Dimethylamin zugegeben, und die Mischung wurde 24 h lang bei Raumtemperatur gerührt, um eine hellgelbe Lösung zu erhalten. Diese Lösung wurde bei reduziertem Druck verdampft, um das Ethanol zu entfernen, und nach der Zugabe von 20 ml Wasser wurde die Mischung mit 50 ml Benzol extrahiert. Der Extrakt wurde mit einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und bei reduziertem Druck verdampft, um 98 mg der in der Überschrift genannten Verbindung als farbloses Kristall zu erhalten.

40 ¹H-NMR (CDCl₃, Delta ppm): 1,8–2,0 (4H, m), 2,23 (12H, s), 2,32 (4H, brt), 2,78 (4H, t, J = 7,6 s⁻¹), 7,31 (2H, dd, J = 1,5, 8,3 s⁻¹), 7,58 (2H, brs), 7,70 (2H, d, J = 8,3 s⁻¹).

Beispiel 31.

2,6-Bis(3-trimethylammoniopropyl)naphthalindijodid

45 Zuerst wurden 98 mg 2,6-Bis(3-dimethylaminopropyl)naphthalin in 1 ml absolutem Methanol gelöst, und nach der Zugabe von 205 µl Methyljodid unter Eiskühlung und Rühren wurde die Mischung 2 h lang bei Raumtemperatur gerührt und 30 min lang unter Rückfluss gehalten. Nach Abkühlung und Zugabe von 3 ml Aceton wurde die Reaktionsmischung 5 min lang gerührt. Die resultierenden Kristalle wurden durch Filtration aufgefangen, mit Aceton gewaschen und bei reduziertem Druck getrocknet um 117 mg der in der Überschrift genannten Verbindung als farbloses Kristall zu erhalten.

Schmelzpunkt: oberhalb 270°C;

¹H-NMR (D₂O, ppm): 2,2–2,4 (4H, m), 2,91 (4H, t, J = 7,2 s⁻¹), 3,08 (18H, s), 3,3–3,4 (4H, m), 7,50 (2H, brd), 7,79 (2H, brd), 7,90 (2H, d, J = 8,1 s⁻¹).

Bezugsbeispiel 61.

2,6-Bis(3-diethylaminopropyl)naphthalin

60 Zu einer Lösung von 132 mg 2,6-Bis(3-brompropyl)naphthalin in 1 ml absolutem Ethanol wurden bei Raumtemperatur unter Rühren tropfenweise 368 Mikroliter Diethylamin zugegeben, und die Mischung wurde 2,5 h lang unter Rückfluss gehalten und danach abgekühlt. Die Reaktionsmischung wurde bei reduziertem Druck verdampft und nach der Zugabe von 20 ml Wasser mit 50 ml Benzol extrahiert. Der Extrakt wurde mit einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und bei reduziertem Druck verdampft, um 78 mg der in der Überschrift genannten Verbindung als hellgelbe Flüssigkeit zu erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃, Delta ppm): 1,01 (12H, t, J = 7,1 s⁻¹), 1,8–2,0 (4H, m), 2,49 (4H, brt), 2,53 (8H, q, J = 7,1 s⁻¹), 2,76 (4H, t, J = 7,6 s⁻¹), 7,30 (2H, dd, J = 1,5, 8,3 s⁻¹), 7,58 (2H, brs), 7,69 (2H, d, J = 8,3 s⁻¹).

Beispiel 32.

5 2,6-Bis(3-triethylammoniumpropyl)naphthalindijodid

Zu einer Lösung von 78 mg 2,6-Bis(3-diethylaminopropyl)naphthalin in 1 ml absolutem Ethanol wurden 176 Mikroliter Ethyliodid zugegeben, und die Mischung wurde 140 min lang unter Rückfluss gehalten und abgekühlt. Nach der Zugabe von 2 ml Aceton wurde die Mischung 20 min lang gerührt. Die resultierenden Kristalle wurden durch Filtration aufgefangen, mit Aceton gewaschen und bei reduziertem Druck getrocknet, um 117 mg der in der Überschrift genannten Verbindung als farbloses Kristall zu erhalten.

Schmelzpunkt: 248°C–250°C (zersetzt);

¹H-NMR (D₂O, Delta ppm): 1,15 (18H, brt), 2,0–2,2 (4H, m), 2,91 (4H, brt), 3,1–3,3 (16H, m), 7,50 (2H, brd), 7,79 (2H, brs), 7,90 (2H, d, J = 8,3 s⁻¹).

15

Bezugsbeispiel 62.

2-(5-Brompentyloxy)tetrahydropyran

Zu 31,2 g 1,5-Pentandiol wurden 380 mg p-Toluolsulfonsäuremonohydrid und unter Eiskühlung und Rühren 20 min lang tropfenweise 8,4 g Dihydropyran zugegeben, und die Mischung wurde 3,5 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Zugabe von 300 ml Chloroform wurde die Mischung mit einer 2%igen wässrigen Natriumbicarbonatlösung, Wasser und einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und bei reduziertem Druck verdampft. Der Rückstand wurde auf einer Kieselgelkolonne angewendet und mit Hexan/Ethylacetat (3:1) eluiert, um 6,0 g 2-(5-Hydroxypentyloxy)tetrahydropyran als farblose Flüssigkeit zu erhalten.

Zu einer Lösung von 1,88 g der farblosen Flüssigkeit, 1,62 ml Pyridin und 6,64 g Tetrabrommethan in 20 ml absolutem Ethylether wurden unter Eiskühlung und Rühren auf einmal 5,25 g Triphenylphosphin zugegeben, und die Mischung wurde 5 min lang unter Eiskühlung gerührt und danach über Nacht bei Raumtemperatur. Nach der Zugabe von 20 ml Ethylether wurde die Mischung gerührt, filtriert, um das resultierende unlösliche Material zu entfernen und mit 100 ml Ethylether gewaschen. Die Ethyletherschichten wurden kombiniert, mit Wasser und einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und bei reduziertem Druck verdampft. Der Rückstand wurde auf einer Kieselgelkolonne angewendet, mit Hexan/Ethylacetat (20:1) eluiert, um 2,32 g der in der Überschrift genannten Verbindung als farblose Flüssigkeit zu erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃, Delta ppm): 1,4–1,7 (10H, m), 1,7–2,0 (2H, m), 3,3–3,6 (2H, m), 3,42 (2H, t, J = 6,7 s⁻¹), 3,7–4,0 (2H, m), 4,57 (1H, brs).

Bezugsbeispiel 63.

1,4-Bis(5-hydroxypentylthio)benzol

40

Eine Lösung von 169 mg metallischem Natrium in 5 ml absolutem Ethanol wurde bei reduziertem Druck verdampft, um das Ethanol zu entfernen. Das resultierende Natriumethoxid wurde in 17,5 ml absolutem Hexamethylphosphorsäuretriäthylamid gelöst, und dieser Mischung wurden unter Eiskühlung und Rühren 497 mg 1,4-Benzoldithiol und danach 2 min lang tropfenweise 2,20 g 2-(5-Brompentyloxy)tetrahydropyran zugegeben. Diese Mischung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, in 200 ml Eiswasser gegossen, mit Natriumchlorid gesättigt und zweimal mit 100 ml Ethylether extrahiert. Die Ethyletherextrakte wurden kombiniert, mit einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und bei reduziertem Druck verdampft. Der resultierende Rückstand wurde auf einer Kieselgelkolonne angewendet und mit Hexan/Ethylacetat (20:3) eluiert, um 1,02 g 1,4-Bis[5-(2-tetrahydropyranyloxy)pentylthio]benzol als hellgelbe Flüssigkeit zu erhalten.

Zu einer Suspension dieses Produktes in 6 ml Methanol wurden bei Raumtemperatur unter Rühren 10 mg p-Toluolsulfonsäuremonohydrid zugegeben, und die Mischung wurde 3 h lang gerührt. Nach der Zugabe von 50 ml Chloroform wurde die Mischung mit einer 5%igen wässrigen Natriumbicarbonatlösung und einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und bei reduziertem Druck verdampft, um 642 mg der in der Überschrift genannten Verbindung als farbloses Kristall zu erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃, Delta ppm): 1,4–1,8 (14H, m), 2,90 (4H, t, J = 7,1 s⁻¹), 3,60 (4H, brt), 7,24 (4H, s).

Bezugsbeispiel 64.

60 1,4-Bis(5-dimethylaminopentylthio)benzol

Zu 640 mg 1,4-Bis(5-hydroxypentylthio)benzol wurden unter Eiskühlung und Rühren 157 Mikroliter Phosphorsäuretribromid zugegeben, und die Mischung wurde 10 min lang bei Raumtemperatur und danach 1 h lang bei 80°C gerührt. Nach dem Abkühlen und der Zugabe von 20 ml Eiswasser wurde die Mischung mit 50 ml Ethylacetat extrahiert. Der Extrakt wurde mit einer gesättigten, wässrigen Natriumchlorid-

ridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und bei reduziertem Druck verdampft. Der Rückstand wurde auf einer Kieselgelkolonne angewendet und mit Hexan/Ethylacetat (50:1) eluiert, um 533 mg 1,4-Bis(5-brompentylthio)benzol als farbloses Kristall zu erhalten.

Zu einer Lösung dieses Kristalls in 3 ml in absolutem Ethanol wurden 1,25 ml Diethylamin zugegeben, und die Mischung wurde 2 h lang unter Rückfluss gehalten und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Zugabe von 15 ml einer 5%igen wässrigen Natriumbicarbonatlösung wurde die Mischung mit 50 ml Benzol extrahiert. Der Extrakt wurde mit einer gesättigten, wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert und bei reduziertem Druck verdampft, um 510 mg der in der Überschrift genannten Verbindung als schwach rötliche Flüssigkeit zu erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , Delta ppm): 1,01 (12H, t, $J = 7,1 \text{ s}^{-1}$), 1,45 (8H, brs), 1,5–1,7 (4H, m), 2,40 (4H, brt), 2,50 (8H, q, $J = 7,1 \text{ s}^{-1}$), 2,89 (4H, t, $J = 7,3 \text{ s}^{-1}$), 7,23 (4H, s).

Beispiel 33.

1,4-Bis(5-triethylammoniopentylthio)benzoldijodid

Zuerst wurden 510 mg 1,4-Bis(5-diethylaminopentylthio)benzol in 5 ml absolutem Ethanol gelöst, und nach der Zugabe von 960 Mikroliter Ethyljodid wurde die Mischung 4 h lang unter Rückfluss gehalten, danach abgekühlt und bei reduziertem Druck verdampft, um das Ethanol zu entfernen. Nach der Zugabe von 5 ml Aceton wurde die Mischung bei Raumtemperatur 3 h lang gerührt und über Nacht im Gefrierapparat stengelassen. Die resultierenden Kristalle wurden durch Filtration aufgefangen, mit Aceton gewaschen und bei reduziertem Druck getrocknet, um 519 mg der in der Überschrift genannten Verbindung als hellgraue Kristalle zu erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O , Delta ppm): 1,24 (18H, brt), 1,4–1,6 (4H, m), 1,6–1,8 (8H, m), 2,9–3,2 (8H, m), 3,24 (12H, brq), 7,36 (4H, s).

Bezugsbeispiel 65.

4,4'-Bis(3-hydroxypropyl)biphenyl

Zu einer Lösung von 9,20 g 4,4'-Dijodbiphenyl und 2,47 g Propargylalkohol in 90 ml Triethylamin wurden bei Raumtemperatur 140 mg Di(triphenylphosphin). Palladiumdichlorid und 76 mg Kupfer(I)-jodid zugegeben, und die Mischung wurde 24 h lang gerührt. Nach einer weiteren Zugabe von 0,90 g Propargylalkohol wurde die Mischung weitere 6 h lang gerührt, in Wasser gegossen, mit 6 n Chlorwasserstoffsäure auf pH = 6 eingestellt und dreimal mit 200 ml Tetrahydrofuran extrahiert. Der Extrakt wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck konzentriert. Das Konzentrat wurde auf einer Kieselgelkolonne angewendet und mit Chloroform/Methanol (20:1) eluiert, um 4,5 g 4,4'-Bis(3-hydroxy-1-propenyl)biphenyl als braune Kristalle zu erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, Delta ppm): 4,33 (4H, d, $J = 6,1 \text{ s}^{-1}$), 5,36 (2H, t, $J = 6,1 \text{ s}^{-1}$), 7,52 (4H, d, $J = 8,3 \text{ s}^{-1}$), 7,72 (4H, d, $J = 8,3 \text{ s}^{-1}$).

Zu einer Lösung von 2,32 g der so erhaltenen Kristalle in 200 ml 1,4-Dioxan wurden 2,3 g 5% Palladium auf Kohlenstoff zugegeben, und die Mischung wurde unter einem Wasserstoffstrom 1,5 h lang gerührt. Die Reaktionsmischung wurde filtriert, um den Katalysator zu entfernen, und bis zur Trockenheit bei reduziertem Druck verdampft, um 2,09 g der in der Überschrift genannten Verbindung als schwachgraues Pulver zu erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, Delta ppm): 1,6–1,8 (4H, m), 2,64 (4H, t, $J = 7,6 \text{ s}^{-1}$), 3,43 (4H, dd, $J = 6,4, 5,1 \text{ s}^{-1}$), 4,49 (2H, t, $J = 5,1 \text{ s}^{-1}$), 7,26 (4H, d, $J = 8,3 \text{ s}^{-1}$), 7,54 (4H, d, $J = 8,3 \text{ s}^{-1}$).

Bezugsbeispiel 66.

4,4'-Bis(3-dimethylaminopropyl)biphenyl

Zu 2,09 g 4,4'-Bis(3-hydroxypropyl)biphenyl wurden bei Raumtemperatur 0,60 ml Phosphortribromid zugegeben, und die Mischung wurde 2 h lang bei 80°C gerührt, in eine gesättigte wässrige Natriumbicarbonatlösung gegossen und mit 100 ml Chloroform und dreimal mit 100 ml Chloroform/Tetrahydrofuran (1:1) extrahiert. Der Extrakt wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck konzentriert. Der resultierende Rückstand wurde auf einer Kieselgelkolonne angewendet und mit Hexan/Benzol (20:1) eluiert, um 2,09 g 4,4'-Bis(3-brompropyl)diphenyl als farbloses Kristall zu erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , Delta ppm): 2,1–2,3 (4H, m), 2,82 (4H, t, $J = 7,3 \text{ s}^{-1}$), 3,43 (4H, t, $J = 6,7 \text{ s}^{-1}$), 7,26 (4H, d, $J = 8,3 \text{ s}^{-1}$), 7,51 (4H, d, $J = 8,3 \text{ s}^{-1}$).

Zu einer Lösung von 515 mg der so erhaltenen Kristalle in 4 ml Ethanol wurden bei Raumtemperatur 0,68 ml einer 50%igen wässrigen Dimethylaminlösung zugegeben, und die Mischung wurde 2 h lang gerührt. Nach der Zugabe von 6 ml Tetrahydrofuran wurde die Mischung 1 h lang gerührt. Nach einer weiteren Zugabe von 0,68 ml einer 50%igen wässrigen Dimethylaminlösung wurde die Mischung 2 h lang bei 80°C im Reaktionskolben gerührt, der mit einem Gummiballon ausgestattet war. Nach Abkühlung wurde die Reaktionsmischung bei reduziertem Druck konzentriert, es wurde eine 5%ige wässrige Natriumbicarbonatlösung zugegeben, und die Mischung wurde dreimal mit 50 ml Benzol extra-

hiert. Der Extrakt wurde mit einer 5%igen wässrigen Natriumbicarbonatlösung und einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, bei reduziertem Druck bis zur Trockenheit konzentriert und im Vakuum getrocknet, um 340 mg der in der Überschrift genannten Verbindung als farbloses Öl zu erhalten.

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , ppm): 1,7–1,9 (4H, m), 2,24 (12H, s), 2,32 (4H, t, $J = 7,4 \text{ s}^{-1}$), 2,67 (4H, t, $J = 7,8 \text{ s}^{-1}$), 7,25 (4H, d, $J = 8,3 \text{ s}^{-1}$).

Beispiel 34.

4,4'-Bis(3-trimethylammoniopropyl)biphenyldijodid

10

Zu einer Lösung von 340 mg 4,4'-Bis(3-dimethylaminopropyl)biphenyl in 3 ml Methanol wurden 0,65 ml Methyljodid zugegeben, und die Mischung wurde 2 h lang bei Raumtemperatur in der Dunkelheit unter einem Stickstoffstrom gerührt, 1 h lang unter Rückfluss gehalten, abgekühlt und 1 h lang in einem Gefrierapparat gekühlt. Die resultierenden Kristalle wurden durch Filtration aufgefangen, mit Methanol, Aceton und n-Hexan gewaschen und bei reduziertem Druck getrocknet, um die primären Kristalle zu erhalten. Das Filtrat wurde wie oben beschrieben behandelt, um die sekundären Kristalle zu erhalten. Die Kristalle wurden kombiniert und aus 1 ml Methanol rekristallisiert, mit Methanol, Aceton und n-Hexan gewaschen und bei reduziertem Druck getrocknet, um 393 mg der in der Überschrift genannten Verbindung als farbloses Kristall zu erhalten.

15

20

Schmelzpunkt: 252°C – 254°C ;

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O , Delta ppm): 2,1–2,3 (4H, m), 2,80 (4H, t, $J = 7,3 \text{ s}^{-1}$), 3,10 (18H, s), 3,3–3,4 (4H, m), 7,43 (4H, d, $J = 8,3 \text{ s}^{-1}$), 7,69 (4H, d, $J = 8,3 \text{ s}^{-1}$).

Bezugsbeispiel 67.

25

4,4'-Bis(3-diethylaminopropyl)biphenyl

Eine Lösung von 515 mg 4,4'-Bis(3-brompropyl)biphenyl und 0,95 g Diethylamin in 1,3 ml Ethanol wurde 2 h lang in einem mit einem Ballon ausgestatteten Kolben unter Rückfluss gehalten, abgekühlt und bei reduziertem Druck konzentriert. Diesem Konzentrat wurde eine 5%ige wässrige Natriumbicarbonatlösung zugegeben, die Mischung wurde dreimal mit 50 ml Benzol extrahiert. Der Extrakt wurde mit einer 5%igen wässrigen Natriumbicarbonatlösung und einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, bei reduziertem Druck konzentriert und im Vakuum getrocknet, um 420 mg der in der Überschrift genannten Verbindung als gelbes Öl zu erhalten.

30

35

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , Delta ppm): 1,02 (12H, t, $J = 7,1 \text{ s}^{-1}$), 1,7–1,9 (4H, m), 2,4–2,7 (16H, m), 7,25 (4H, d, $J = 8,3 \text{ s}^{-1}$), 7,50 (4H, d, $J = 8,3 \text{ s}^{-1}$).

Beispiel 35.

4,4'-Bis(3-triethylammoniopropyl)biphenyldijodid

40

Zu einer Lösung von 400 mg 4,4'-Bis(3-diethylaminopropyl)biphenyl in Ethanol wurden 0,84 ml Ethyljodid zugegeben, und die Mischung wurde 3 h lang unter Rückfluss gehalten. Nach einer weiteren Zugabe von 0,42 ml Methyljodid wurde die Mischung 2 h unter Rückfluss gehalten und bei reduziertem Druck konzentriert. Dem Konzentrat wurden 5 ml Aceton und 50 ml Ethylacetat zugegeben. Die resultierenden Kristalle wurden durch Filtration aufgefangen, mit Ethanol, Aceton und n-Hexan gewaschen und bei reduziertem Druck getrocknet. Das erhaltene schwachgelbe Pulver wurde aus 10 ml Ethanol rekristallisiert, um 475 mg der in der Überschrift genannten Verbindung als schwachgelbe Kristalle zu erhalten.

45

50

Schmelzpunkt: 260°C – 262°C ;

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O , Delta ppm): 1,1–1,3 (18H, m), 1,9–2,1 (4H, m), 2,78 (4H, t, $J = 6,8 \text{ s}^{-1}$), 3,1–3,3 (16H, m), 7,43 (4H, d, $J = 8,3 \text{ s}^{-1}$), 7,69 (4H, d, $J = 8,3 \text{ s}^{-1}$).

Bezugsbeispiel 68.

7-Octin-1-ol

55

Zu einer Lösung von 14,37 g 6-Chlor-1-hexanol und 10,39 g Dihydropyran in 30 ml Methylenchlorid wurden 0,95 g p-Toluolsulfonsäuremonohydrat zugegeben, und die Mischung wurde 18 h lang bei Raumtemperatur gerührt, in 50 ml gesättigter, wässriger Natriumbicarbonatlösung gegossen, 10 min lang gerührt und dreimal mit 100 ml Chloroform extrahiert. Die Extrakte wurden kombiniert, mit einer gesättigten wässrigen Natriumbicarbonatlösung und einer gesättigten, wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, bei reduziertem Druck konzentriert und im Vakuum getrocknet. Das so erhaltene orangegefärbte Öl wurde im Vakuum destilliert, um 17,43 g 2-(6-Chlorhexyloxy)-tetrahydropyran als farbloses Öl zu erhalten.

60

Siedepunkt: 108°C – 110°C (2 mmHg ($2,66 \cdot 10^2 \text{ Pa}$))

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , ppm): 1,2–1,9 (14H, m), 3,3–4,0 (6H, m), 4,58 (1H, brs).

65

Zu einer Lösung von 6,8 g eines Lithiumacetylidethylenliaminkomplexes in 30 ml Dimethylsulfoxid wurde 20 min lang bei Raumtemperatur unter einem Stickstoffstrom tropfenweise eine Lösung von 11,03 g

des oben erhaltenen farblosen Öls in Dimethylsulfoxid zugegeben, und die Mischung wurde 4 h lang gerührt, in Eiswasser gegossen, mit Natriumchlorid ausgesalzt und dreimal mit 100 ml Ethylether extrahiert. Die Extrakte wurden kombiniert, über Magnesiumsulfat getrocknet, bei reduziertem Druck konzentriert und im Vakuum getrocknet, um 9,46 g 2-(7-Octinyloxy)tetrahydropyran als gelbes Öl zu erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , Delta ppm): 1,2–2,3 (17H, m), 3,3–4,0 (4H, m), 4,57 (1H, brs).

Zu einer Lösung von 9,46 g des so erhaltenen Öls in 20 ml Methanol wurden 0,5 g p-Toluolsulfonsäuremonohydrat zugegeben, und die Mischung wurde 19 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Zugabe von Wasser wurde die Reaktionsmischung dreimal mit 100 ml Ethylacetat extrahiert. Der kombinierte Extrakt wurde mit einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, bei reduziertem Druck konzentriert und im Vakuum getrocknet. Das resultierende gelbe Öl wurde im Vakuum destilliert, um 4,18 g der in der Überschrift genannten Verbindung als farbloses Öl zu erhalten.

Siedepunkt: 78°C–80°C (2 mmHg (2,66.10² Pa))

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , Delta ppm): 1,2–2,3 (11H, m), 3,65 (2H, t, $J = 7,6 \text{ s}^{-1}$).

Bezugsbeispiel 69.

1,4-Bis(8-hydroxyoctyl)benzol

Eine Lösung von 3,30 g 1,4-Jodbenzol, 2,77 g 7-Octin-1-ol, 70 mg Di(triphenylphosphin). Palladiumdichlorid und 38 mg Kupfer(I)-jodid in 40 ml Triethylamin wurde 17 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Nach der weiteren Zugabe von 0,50 g 7-Octin-1-ol, 70 mg Di(triphenylphosphin). Palladiumdichlorid und 40 mg Kupfer(I)-jodid wurde die Reaktionsmischung 24 h lang gerührt. Nach der weiteren Zugabe von 0,50 g 7-Octin-1-ol wurde die Mischung 5 h lang gerührt, nach der Zugabe von 170 mg Kupfer(I)-jodid wurde die Mischung 2,5 h lang gerührt, und nach der Zugabe von 0,2 g 7-Octin-1-ol und 130 mg Di(triphenylphosphin). Palladiumdichlorid wurde die Reaktionsmischung schliesslich 18 h lang gerührt. Die Reaktionsmischung wurde filtriert, um das unlösliche Material zu entfernen, bei reduziertem Druck konzentriert und nach der Zugabe von Wasser dreimal mit 100 ml Ethylacetat extrahiert. Der Extrakt wurde mit einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, bei reduziertem Druck konzentriert. Der Rückstand wurde auf einer Kieselgelkolonne angewendet und mit Chloroform/Methanol (100:1 bis 50:1) eluiert, um 1,39 g 1,4-Bis(8-hydroxy-1-octinyl)benzol als hellbraunes Pulver zu erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , Delta ppm): 1,2–1,7 (16H, m), 2,41 (4H, t, $J = 6,8 \text{ s}^{-1}$), 3,66 (4H, q, $J = 6,4 \text{ s}^{-1}$), 7,29 (4H, s).

Zu einer Lösung von 1,93 g des oben erhaltenen 1,4-Bis(8-hydroxy-1-octinyl)benzols in 100 ml Ethanol wurden 0,56 g 5% Palladium auf Kohlenstoff zugegeben, und die Mischung reagierte 1 h lang unter Wasserstoffstrom und wurde filtriert, um den Katalysator zu entfernen. Das Filtrat wurde bei reduziertem Druck konzentriert und im Vakuum getrocknet, um 1,84 g der in der Überschrift genannten Verbindung als farbloses Kristall zu erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , Delta ppm): 1,1–1,6 (24H, m), 2,4–2,6 (4H, m), 3,1–3,3 (4H, m), 4,32 (2H, brt), 7,06 (4H, s).

Bezugsbeispiel 70.

1,4-Bis(8-diethylaminoctyl)benzol

Zu 1,84 g 1,4-Bis(8-hydroxyoctyl)benzol wurden 0,42 ml Phosphortribromid zugegeben, die Mischung wurde 2,5 h lang bei 80°C gerührt, in Eiswasser gegossen und dreimal mit 50 ml Ethylacetat extrahiert. Die Extrakte wurden kombiniert, mit einer gesättigten, wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck konzentriert. Der Rückstand wurde auf einer Kieselgelkolonne angewendet und mit n-Hexan/Benzol (20:1) eluiert, um 2,13 g 1,4-Bis(8-bromooctyl)benzol als farbloses Kristall zu erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , Delta ppm): 1,2–1,9 (24H, m), 2,56 (4H, t, $J = 7,5 \text{ s}^{-1}$), 3,40 (4H, t, $J = 6,8 \text{ s}^{-1}$), 7,08 (4H, s).

Eine Lösung von 924 mg der oben erhaltenen Kristalle und 1,46 g Diethylamin in 2 ml Ethanol wurde 3,5 h unter Rückfluss gehalten, abgekühlt und bei reduziertem Druck konzentriert. Nach der Zugabe einer 5%igen wässrigen Natriumbicarbonatlösung wurde die Mischung dreimal mit 100 ml Benzol extrahiert. Der Extrakt wurde mit einer 5%igen wässrigen Natriumbicarbonatlösung und einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, bei reduziertem Druck konzentriert und im Vakuum getrocknet, um 820 mg der in der Überschrift genannten Verbindung als gelbes Öl zu erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , Delta ppm): 1,03 (12H, t, $J = 7,3 \text{ s}^{-1}$), 1,1–1,7 (24H, m), 2,41 (4H, t, $J = 7,5 \text{ s}^{-1}$), 2,53 (4H, brt), 2,53 (8H, q, $J = 7,3 \text{ s}^{-1}$), 7,08 (4H, s).

Beispiel 36.

1,4-Bis(8-triethylammoniooctyl)benzoldijodid

Zu einer Lösung von 223 mg 1,4-Bis(8-diethylaminoctyl)benzol in 1 ml Ethanol wurden 0,40 ml Ethyljodid zugegeben, und die Mischung wurde 2 h unter Rückfluss gehalten, bei reduziertem Druck konzentriert und weiter bei reduziertem Druck getrocknet. Dem Rückstand wurden 3 ml Ethylacetat zugegeben, um den Rückstand zu verfestigen. Dem Feststoff wurden 3 ml Aceton zugegeben, und das Ganze wurde 10 min lang gerührt und filtriert. Die resultierenden Kristalle wurden mit Ethylacetat und n-Hexan gewaschen und bei reduziertem Druck getrocknet, um 315 mg der in der Überschrift genannten Verbindung als gelbe Kristalle zu erhalten.

Schmelzpunkt: 122°C–127°C;

¹H-NMR (D₂O, Delta ppm): 1,1–1,7 (42H, m), 2,52 (4H, brt), 3,0–3,4 (16H, m), 7,07 (4H, s).

Bezugsbeispiel 71.

2,2'-Ethylenbis[2-(3-dimethylaminopropyl)-m-dithian]

Unter Stickstoffstrom wurden 2,66 g 2,2'-Ethylenbis(m-dithian) in 70 ml absolutem Tetrahydrofuran suspendiert, und nachdem unter Rühren bei –28 bis –23°C 10 min lang tropfenweise 7,69 ml 1,6 m n-Butyllithium in n-Hexan zugegeben wurden, wurde die Mischung bei der gleichen Temperatur 1,5 h lang gerührt. Nach einer fünfminütigen tropfenweisen Zugabe von 1,46 g 3-Dimethylaminopropylchlorid bei –5 bis –3°C wurde die Mischung unter Eiskühlung 1 h lang gerührt. Die Reaktionsmischung wurde erneut auf –28°C gekühlt, und nach der Zugabe der gleichen Menge n-Butyllithium und 3-Dimethylaminopropylchlorid wie oben wurde bei Raumtemperatur über Nacht weiter gerührt.

Die so erhaltene schwachgelbe Flüssigkeit wurde eisgekühlt, und nach der Zugabe von 30 ml Eiswasser wurde das Tetrahydrofuran bei reduziertem Druck verdampft, und die Mischung wurde mit 100 ml und 50 ml Chloroform extrahiert. Die Extrakte wurden kombiniert, mit einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und bei reduziertem Druck verdampft. Der Rückstand wurde auf eine Kieselgelkolonne angewendet und mit Chloroform/Methanol/Triethylamin (100:50:1) eluiert, um 1,03 g der in der Überschrift genannten Verbindung als schwachgelbe Flüssigkeit zu erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃, Delta ppm): 1,6–1,8 (8H, m), 1,8–2,1 (8H, m), 2,22 (12H, s), 2,2–2,3 (4H, brt), 2,7–3,0 (8H, m).

Bezugsbeispiel 72.

1,10-Bis(dimethylamino)-4,7-decandion

Zuerst wurden 695 mg 2,2'-Ethylenbis[2-(3-dimethylamino-propyl)m-dithian] in 24 ml absolutem Methanol und 6 ml absolutem Tetrahydrofuran gelöst, und nachdem 2 min lang unter Rühren bei Raumtemperatur tropfenweise eine Lösung von 3,12 g Thallium(III)-nitrattrihydrat in 18 ml absolutem Methanol zugegeben wurde, wurde die Mischung 30 min lang gerührt, filtriert, um das unlösliche Material zu entfernen, und bei reduziertem Druck verdampft, um das Lösungsmittel zu entfernen. Nach der Zugabe von 30 ml Wasser wurde die Mischung mit 100 ml und 50 ml Chloroform extrahiert. Die Extrakte wurden kombiniert, mit einer gesättigten, wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und bei reduziertem Druck verdampft. Der Rückstand wurde auf einer Kieselgelkolonne angewendet und mit Chloroform/Methanol/Triethylamin (80:20:1) eluiert, um 178 mg der in der Überschrift genannten Verbindung als schwachgelbe Flüssigkeit zu erhalten.

El Masse m/z: 256 (M⁺);

¹H-NMR (CDCl₃, ppm): 1,6–1,8 (4H, m), 2,20 (12H, s), 2,25 (4H, brt), 2,50 (4H, t, J = 7,3 s⁻¹), 2,69 (4H, s).

Beispiel 37.

4,7-Dioxodecamethylenbis(trimethylammonium)dijodid

Zu einer Lösung von 79 mg 1,10-Bis(dimethylamino)-4,7-decandion in 0,8 ml absolutem Methanol wurden unter Rühren bei Raumtemperatur 192 Mikroliter Methyljodid zugegeben, und die Mischung wurde 3 h lang gerührt, 20 min lang unter Rückfluss gehalten. Nach der Zugabe von 2 ml Aceton unter Erwärmung wurde die Reaktionsmischung über Nacht unter Rühren in einem Gefrierapparat stehengelassen. Danach wurde das resultierende Kristall durch Filtration aufgefangen, mit Aceton gewaschen und bei reduziertem Druck getrocknet, um 140 mg der in der Überschrift genannten Verbindung als farbloses Kristall zu erhalten.

Schmelzpunkt: 180°C–182°C;

¹H-NMR (D₂O, Delta ppm): 1,9–2,1 (4H, m), 2,72 (4H, t, J = 2,7 s⁻¹), 2,81 (4H, s), 3,12 (18H, s), 3,2–3,4 (4H, m).

Bezugsbeispiel 73.

1,10-Bis(dimethylamino)-4,7-decandiol

Zu einer Lösung von 95 mg 1,10-Bis(dimethylamino)-4,7-decandiol in 3 ml Methanol wurden unter Eiskühlung 36 mg Natriumborhydrid zugegeben, und die Mischung wurde 1 h lang gerührt, und nach der Zugabe von 5 ml Aceton wurde bei reduziertem Druck konzentriert. Nach der Zugabe von 5 ml Chloroform wurde die Mischung erneut bei reduziertem Druck konzentriert. Nach der Zugabe von 5 ml Chloroform wurde die Mischung filtriert, um das unlösliche Material zu entfernen, bei reduziertem Druck konzentriert und weiter bei konzentriertem Druck getrocknet, um 79 mg der in der Überschrift genannten Verbindung als gelbes Öl zu erhalten, die eine Syn/Anti(1:1)-Mischung umfasst.

¹H-NMR (CDCl₃, Delta ppm): 1,3–2,4 (28H, m), 3,51 (2H, brs), 7,14 (1H, brs), 7,26 (1H, brs).

Beispiel 38.

4,7-Dihydroxydecamethylenbis(trimethylammonium)dijodid

Zu einer Lösung von 79 mg 1,10-Bis(dimethylamino)-4,7-decandiol in 1 ml Methanol wurden 0,2 ml Methyljodid zugegeben, und die Mischung wurde im Dunklen 3 h bei Raumtemperatur gerührt und danach 1,5 h unter Rückfluss gehalten. Die Reaktionsmischung wurde bei reduziertem Druck bis zur Trockenheit konzentriert, im Vakuum getrocknet und mit 10 ml Ethylacetat verfestigt. Das farblose Pulver wurde durch Filtration aufgefangen, in 0,5 ml Methanol und 0,5 ml Aceton gelöst und bei reduziertem Druck konzentriert und im Vakuum getrocknet, um 42 mg der in der Überschrift genannten Verbindung als farbloses Kristall zu erhalten, die eine Syn/Anti-Mischung umfasst.

Schmelzpunkt: 206°C–208°C;

¹H-NMR (D₂O, Delta ppm): 1,4–2,0 (12H, m), 3,12 (18H, s), 3,34 (4H, t, J = 8,5 s⁻¹), 3,70 (2H brs).

Bezugsbeispiel 74.

Ethyl-p-(4-brombutyl)benzoat

Zu 50 ml Triethylamin wurden 5,52 g Ethyl-p-jodbenzoat, 1,54 g 3-Butin-1-ol, 41 mg Kupfer(I)-jodid und 77 mg Bis(triphenylphosphin)palladiumchlorid gegeben, und die Mischung wurde 2,5 h lang unter Stickstoffstrom gerührt. Nach der Zugabe von 50 ml Ethylacetat wurde die Mischung filtriert, um den Niederschlag zu entfernen, dreimal mit 30 ml Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck verdampft, um 4,4 g Ethyl-p-(4-hydroxy-1-butinyl)benzoat als farbloses Öl zu erhalten.

Danach wurden 4,4 g des oben erhaltenen Öls zusammen mit 1,2 g 5% Palladium auf Kohlenstoff in 50 ml Methanol in einer Wasserstoffatmosphäre gerührt, um 4,3 g Ethyl-p-(4-hydroxybutyl)benzoat zu erhalten. Zu diesem Produkt wurden unter Eiskühlung 2,0 g Phosphortribromid zugegeben, und die Mischung wurde 1,5 h lang auf 80°C erwärmt. Diese Reaktionsmischung wurde in 50 ml Eiswasser gegossen und zweimal mit 50 ml Ethylacetat extrahiert. Der Extrakt wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, bei reduziertem Druck verdampft. Der Rückstand wurde auf einer Kieselgelkolonne angewendet und mit Chloroform/Hexan (1:1) eluiert, um 5,0 g der in der Überschrift genannten Verbindung als farbloses Öl zu erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃, Delta ppm): 1,38 (3H, t, J = 7,1 s⁻¹), 1,85 (4H, m), 2,69 (2H, t, J = 7,1 s⁻¹), 3,41 (2H, t, J = 6,4 s⁻¹), 4,36 (2H, q, J = 7,1 s⁻¹), 7,25 (2H, d, J = 8,3 s⁻¹), 7,98 (2H, d, J = 8,3 s⁻¹).

Beispiel 39.

2-Dimethylaminoethyl-p-(4-dimethylaminobutyl)benzoatbis(methyljodid)

Zuerst wurden 4,2 g des im Bezugsbeispiel 74 erhaltenen Öls in 30 ml Ethanol gelöst, und nach der Zugabe von 26 ml einer wässrigen 50%igen Dimethylaminlösung wurde die Mischung 4 h lang bei Raumtemperatur gerührt und bei reduziertem Druck konzentriert. Nach der Zugabe von 50 ml Wasser wurde die Mischung dreimal mit 20 ml Ethylacetat extrahiert. Der Extrakt wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck verdampft, um 3,0 g Ethyl-p-(4-dimethylaminobutyl)benzoat zu erhalten.

Zu 2,68 g dieser Verbindung wurden 10,7 ml 1 n Natriumhydroxid zugegeben, und die Mischung wurde 12 h bei 70°C gerührt und bei reduziertem Druck verdampft, um das Wasser zu entfernen. Der Rückstand wurde in Gegenwart von Phosphorpentoxid bei reduziertem Druck getrocknet, um 2,58 g eines farblosen Pulvers zu erhalten.

1,9 g dieses Pulvers wurden in 30 ml Dimethylformamid suspendiert und nach der Zugabe von 1,25 g Dimethylaminoethylchlorid wurde die Mischung 4 h lang bei 60°C gerührt. Nach Abkühlung und Zugabe von 50 ml Ethylacetat wurde die Mischung zweimal mit 20 ml Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck verdampft, um 1,0 g 2-Dimethylaminoethyl-p-(4-dimethylaminobutyl)benzoat zu erhalten. Dem so erhaltenen Ester wurden 7 ml Methanol und 2,1 ml Methyljodid zugegeben, und die Mischung wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Die resultierenden Kristalle wurden durch Filtration aufgefangen, mit Methanol gewaschen und bei reduziertem Druck getrocknet, um 1,65 g der in der Überschrift genannten Verbindung als schwachgelbe Kristalle zu erhalten.

Schmelzpunkt: 248°C (zersetzt);
 IR (KBr) cm^{-1} : 2960, 1715, 1275
 $^1\text{H-NMR}$ (D_2O , Delta ppm): 1,75 (4H, m), 2,80 (2H, brt), 3,07 (6H, s), 3,28 (6H, s), 3,10–3,40 (4H, m), 3,90 (2H, m), 7,45 (2H, d, $J = 8,3 \text{ s}^{-1}$), 8,0 (2H, d, $J = 8,3 \text{ s}^{-1}$).

5

Bezugsbeispiel 75.
 Methyl-p-(3-bromopropylthio)benzoat

Zu 40 ml Chloroform wurden 4,0 g Methyl-4-mercaptobenzoat, 3,3 g 3-Brom-1-propanol und 2,38 g Triethylamin zugegeben, und die Mischung wurde 1 h lang gerührt und dann bei reduziertem Druck verdampft. Nach der Zugabe von 50 ml Ethylacetat wurde die Mischung mit jeweils 30 ml Wasser, 1 n Chlorwasserstoffsäure und einer gesättigten, wässrigen Natriumbicarbonatlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck verdampft. Der Rückstand wurde auf einer Kieselgelkolonne angewendet und mit Chloroform/Methanol (100:3) eluiert, um 3,6 g Methyl-p-(3-hydroxypropylthio)benzoat als farbloses Kristall zu erhalten.

Zu 3,0 g dieser Kristalle wurden 1,44 g Phosphortribromid zugegeben, und die Mischung wurde 2 h lang auf 80°C erwärmt, in 50 ml Eiswasser gegossen und dreimal mit 20 ml Ethylacetat extrahiert. Der Extrakt wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck verdampft. Der Rückstand wurde auf einer Kieselgelkolonne angewendet und mit Chloroform/Hexan (1:1) eluiert, um 3,0 g der in der Überschrift genannten Verbindung als farbloses Öl zu erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , Delta ppm): 2,1–2,3 (2H, m), 3,15 (2H, t, $J = 7,0 \text{ s}^{-1}$), 2,53 (2H, t, $J = 6,5 \text{ s}^{-1}$), 3,9 (3H, s), 7,28 (2H, d, $J = 8,0 \text{ s}^{-1}$), 7,93 (2H, d, $J = 8,0 \text{ s}^{-1}$).

Beispiel 40

Dimethylaminoethyl-p-(3-dimethylaminopropylthio)benzoatbis(methyljodid)

Zuerst wurden 3,0 g des im Bezugsbeispiel 75 erhaltenen Öls in 30 ml Methanol gelöst, und nach der Zugabe von 18 ml einer 50%igen wässrigen Dimethylaminlösung wurde die Mischung bei Raumtemperatur 5 h lang gerührt und danach bei reduziertem Druck verdampft. Nach der Zugabe von 30 ml Wasser wurde die Mischung zweimal mit 20 ml Ethylacetat extrahiert. Der Extrakt wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck verdampft, um 2,2 g Methyl-p-(3-dimethylaminopropylthio)benzoat als farbloses Öl zu erhalten. Diesem Öl wurden 8,7 ml 1 n Natriumhydroxid zugegeben, und die Mischung wurde 2 h lang bei 80°C gerührt und bei reduziertem Druck verdampft. Der Rückstand wurde in Gegenwart von Phosphorpentoxid bei reduziertem Druck getrocknet, um 2,4 g Natrium-p-(3-dimethylaminopropylthio)benzoat als Pulver zu erhalten. 2,0 g dieses Pulvers und 1,2 g 2-Dimethylaminoethylchlorid wurden in 30 ml Dimethylformamid gegeben. Die Mischung wurde bei 60°C 4 h lang gerührt und nach der Zugabe von 100 ml einer wässrigen Natriumchloridlösung wurde dreimal mit 30 ml Ethylacetat extrahiert. Der Extrakt wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck verdampft, um 1,7 g 2-Diethylamino-ethyl-p-(3-dimethylaminopropylthio)benzoat als farbloses Öl zu erhalten. Zu 1,0 g dieses Produktes wurden 7 ml Methanol und 4,5 g Methyljodid zugegeben, und die Mischung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das resultierende Kristall wurde durch Filtration aufgefangen, es wurden 1,37 g der in der Überschrift genannten Verbindung als farbloses Kristall erhalten.

Schmelzpunkt: 240°C–242°C;

IR (KBr) cm^{-1} : 1710, 1590, 1270, 1110

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O , ppm): 2,1–2,3 (2H, m), 3,08 (9H, s), 3,18 (4H, t, $J = 6,8 \text{ s}^{-1}$), 3,28 (9H, s), 3,5 (2H, m), 3,9 (2H, m), 7,5 (2H, d, $J = 8,5 \text{ s}^{-1}$), 7,98 (2H, d, $J = 8,5 \text{ s}^{-1}$).

Bezugsbeispiel 76.

Methyl-p-(6-bromhexyl)dihydrocinnamat

Zu 40 ml Triethylamin wurden 3,68 g Methyl-p-jodidhydrocinnamat, 1,49 g 5-Hexin-1-ol, 40 ml Kupfer(I)-jodid und 77 mg Bis(triphenylphosphin)Palladiumchlorid zugegeben, und die Mischung wurde 2,5 h lang in einer Stickstoffströmung gerührt. Nach Zugabe von 50 ml Ethylacetat wurde die Mischung filtriert, um den resultierenden Niederschlag zu entfernen, dreimal mit 30 ml Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck verdampft, um 4,0 g Methyl-p-(6-hydroxy-1-hexinyl)dihydrocinnamat als Öl zu erhalten. 4,0 g dieses Öles wurden mit 1,2 g 5% Palladium auf Kohlenstoff in 50 ml Methanol in einer Wasserstoffatmosphäre gerührt, um 2,41 g Methyl-p-(6-hydroxyhexyl)dihydrocinnamat zu erhalten. Dieser Verbindung wurden 1,0 g Phosphortribromid unter Eiskühlung zugegeben, und die Mischung wurde 2 h lang auf 80°C erwärmt, in 50 ml Eiswasser gegossen. Die Mischung wurde zweimal mit 50 ml Ethylacetat extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck verdampft, um den Rückstand zu erhalten, der dann auf einer Kieselgelkolonne angewendet und mit Chloroform/Hexan (1:1) eluiert wurde, um 2,1 g der in der Überschrift genannten Verbindung als farbloses Öl zu erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , Delta ppm): 1,2–1,7 (6H, m), 1,8–1,9 (2H, m), 2,5–2,7 (4H, m), 2,92 (2H, t, $J = 7,0 \text{ s}^{-1}$), 3,4 (2H, t, $J = 7,0 \text{ s}^{-1}$), 3,67 (3H, s), 7,1 (4H, s).

Beispiel 41.

2-Diethylaminoethyl-p-(6-diethylaminohexyl)dihydrocinnamatbis(ethyljodid)

Zu 10 ml Methanol wurden 2,1 g Methyl-p-(6-bromhexyl)dihydrocinnamat und 4,67 g Diethylamin zugegeben, und die Mischung wurde 5 h lang unter Rückfluss gehalten. Das Lösungsmittel wurde bei reduziertem Druck verdampft, 50 ml Ethylacetat wurden dem Rückstand zugegeben, und die Mischung wurde zweimal mit 20 ml Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck verdampft, um 1,73 g Methyl-p-(6-diethylaminohexyl)dihydrocinnamat als farbloses Öl zu erhalten. Zu 1,5 g dieses Öls wurden 4,7 ml einer 1 n wässrigen Natriumhydroxidlösung zugegeben, die Mischung wurde 3 h lang unter Erwärmung auf 85°C gerührt, und das Wasser wurde bei reduziertem Druck verdampft, um einen Rückstand zu erhalten, der dann in Gegenwart von Phosphorpentaoxid bei reduziertem Druck getrocknet wurde, um 1,5 g Natrium-p-(6-diethylaminohexyl)dihydrocinnamat zu erhalten. Zu 20 ml Dimethylformamid wurden 1,4 g des obengenannten Salzes und 0,86 g Diethylaminoethylchlorid zugegeben, und die Reaktionsmischung wurde 4 h lang bei 60°C gerührt. Nach der Zugabe von 50 ml einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung wurde die Reaktionsmischung dreimal mit 20 ml Ethylacetat extrahiert, und der Extrakt wurde dreimal mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck verdampft, um 1,43 g 2-Diethylaminoethyl-p-(6-diethylaminohexyl)dihydrocinnamat als Rückstand zu erhalten. Danach wurden 1 g dieser Verbindung und 6 ml Ethyljodid zu 7 ml Ethanol gegeben, und die Mischung wurde 8 h unter Rückfluss gehalten und im Gefrierapparat stengelassen. Die resultierenden Kristalle wurden durch Filtration gewonnen, zweimal mit 10 ml Ethanol gewaschen und in Gegenwart von Phosphorpentaoxid bei reduziertem Druck getrocknet, um 0,8 g der in der Überschrift genannten Verbindung als farbloses Kristall zu erhalten.

Schmelzpunkt: 131°C bis 133°C;

IR (KBr) cm^{-1} : 2960, 1730, 1450, 1240;

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O , Delta ppm): 1,15–1,30 (18H, m), 1,3–1,45 (4H, m), 1,50–1,70 (4H, m), 2,64 (2H, t, $J = 7,8 \text{ s}^{-1}$), 2,75 (2H, brt, $J = 6,1 \text{ s}^{-1}$), 2,93 (2H, brt, $J = 6,1 \text{ s}^{-1}$), 3,0–3,3 (14H, m), 3,4–3,5 (2H, m), 4,3–4,4 (2H, m), 7,22 (4H, s).

Beispiel 42.

1,4-Bis(6-triethylammoniohexyl)benzoldichlorid

Zuerst wurden 2,75 g der im Beispiel 21 erhaltenen Kristalle in 50 ml Wasser gelöst, und die Lösung wurde durch eine Kolonne geleitet, die mit 50 ml eines Ionenaustauscherharzes vom Typ «Dowex 1-X8» (Dow Chemical, USA) gefüllt war, um eine Durchlaufaktion zu erhalten. Diese Fraktion wurde bei reduziertem Druck konzentriert, und das Konzentrat wurde einer Gefriertrocknung bzw. Sublimationstrocknung unterzogen, um 2,0 g eines amorphen Pulvers zu erhalten. Dieses Pulver wurde in 25 ml Aceton pulverisiert und bei Raumtemperatur 24 h lang gerührt, um ein Kristall zu bilden, das dann durch Filtration gewonnen, mit Aceton gewaschen und bei reduziertem Druck getrocknet wurde, um 1,56 g der in der Überschrift genannten Verbindung als farbloses Kristall zu erhalten.

Schmelzpunkt: 166°C bis 169°C (zersetzt);

NMR (D_2O) ppm: 1,22 (6H, t, $J = 7,3 \text{ s}^{-1}$), 1,23 (6H, t, $J = 7,3 \text{ s}^{-1}$), 1,24 (6H, t, $J = 7,3 \text{ s}^{-1}$), 1,37 (8H, brs), 1,62 (8H, brs), 2,60 (4H, t, $J = 7,4 \text{ s}^{-1}$), 3,10 (4H, m), 3,24 (12H, q, $J = 7,3 \text{ s}^{-1}$), 7,22 (4H, s).

Pharmakologische Untersuchung

Um den Vorteil der erfindungsgemässen Verbindungen zu demonstrieren, wurden die Muskelentspannungswirkung und die Muskelentspannungswirkung bei diabetischen Bedingungen bestimmt.

Muskelentspannungswirkung (IC_{50})

Zur Herstellung neuromuskulärer Präparate wurde 6 bis 10 Wochen alten ddY-Mäusen mit einem Gewicht von 27,0 bis 42,0 g der Kopf abgetrennt, sie wurden zur Ader gelassen und der hemiinterseptale Neuromuskel wurde entfernt. Dieses Präparat wurde unter Anwendung einer Belastung von 1 g in einer Krebs-Henseleit-Lösung bei $36 \pm 1^\circ\text{C}$ aufgehängt, durch ein gemischtes Gas aus Kohlendioxid/Sauerstoff (5:95) geleitet wurde, durch Platinelektroden wurde auf den Nerv ein elektrischer Schock angewandt (0,4 bis 0,5 V, 0,2 Hz (s^{-1}), 1,0 n sec), und die resultierende kurze Kontraktionsreaktion wurde durch einen isometrischen Messwandler (Nippon Koden Sha, Japan) angezeigt und durch ein biophysigraphisches System (San-Ei, Japan) aufgezeichnet. Der Durchschnittswert der Höhe von 12 Kontraktionswerten, die vor der Verabreichung der Testverbindung in 1 min erhalten wurden, wurde als Kontrollwert verwendet. Die Testverbindung wurde in Intervallen von 2 min akkumulativ verabreicht, und die Kontraktionshöhe bei 2 min nach jeder Verabreichung wurde mit dem Kontrollwert verglichen, um den Prozentsatz der Hemmung zu berechnen. Zur Sicherung der Zuverlässigkeit dieser Versuche wurden üblicherweise bei jeder Verabreichung vier Messungen verwendet. Der IC_{50} -Wert wurde auf einer Linie erhalten, die durch das Verfahren mit mindestens Wasser aus einem Bereich von 10 bis 60% Hemmung in einer logarithmischen Dosierungs-Hemmungs-Kurve linearisiert wurde.

	Beispiel Nr. (* Bezugsbeispiel (Nr.))	IC ₅₀ (90% Zuverlässigkeit) Mikromol
5	1	22,8 (20,0–26,0)
	5*	77,7 (70,3–86,0)
10	2	26,0 (22,3–30,0)
	3	209 (190–228)
	4	450 (405–499)
	9*	1290 (938–1760)
15	5	556 (481–644)
	6	176 (160–194)
	7	119 (103–138)
	8	207 (177–242)
20	9	31,5 (28,1–35,3)
	10	11,2 (9,59–13,1)
	11	60,7 (47,8–77,2)
	12	750 (679–829)
25	13	1440 (1370–1530)
	24*	146 (137–154)
	15	252 (221–288)
30	16	531 (454–622)
	17	59,7 (57,3–62,2)
	18	52,4 (45,7–60,0)
	19	95,9 (82,6–111)
35	20	15,9 (13,4–19,0)
	21	6,81 (6,41–7,23)
	22	17,3 (15,9–18,9)
	23	12,7 (11,1–14,7)
40	24	84,5 (78,9–90,6)
	25	110 (89,0–137)
	26	4,52 (4,12–4,97)
	27	5,96 (5,70–6,23)
45	28	3,89 (3,24–4,68)
	29	5,46 (4,80–6,21)
	30	9,44 (8,73–10,2)
50	31	186 (156–221)
	32	79,1 (74,1–84,1)
	33	1,50 (1,40–1,60)
	34	132 (117–148)
55	35	24,9 (23,5–26,5)
	36	114 (97,2–134)
	Succinylcholin	25,2 (22,2–28,7)
60	Decamethonium	101 (85,1–119)

Muskelentspannungswirkung bei Diabetisbedingungen IC₅₀

Alloxanmonohydrat (Nakarai Kagaku, Japan) wurde in einer Dosis von 85 mg/kg der Hüftvene von ddY-Mäusen mit einem Alter von 4 bis 5 Wochen verabreicht, und der Blutglucosewert wurde durch ein Glucoseanalysegerät beginnend vom 28. Tag von der Verabreichung des Alloxan (Bechmann Typ II) beobachtet. Es wurden 8 bis 11 Wochen alte Mäuse mit einem Gewicht von 19,0 bis 36,0 g und einem Blutglucosewert von 310 bis 460 mg/dl ausgewählt und zur Herstellung der neuromuskulären Präparate wie oben beschrieben verwendet. Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle aufgeführt.

10

15

20

25

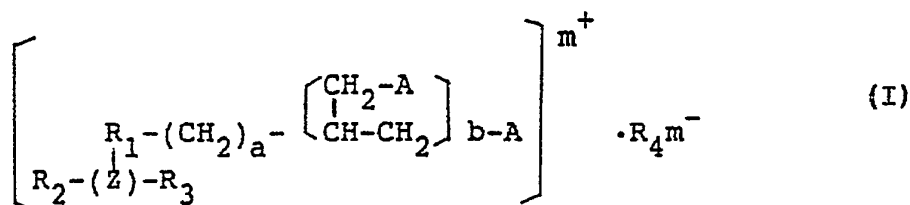
Beispiel Nr. (* Bezugsbeispiel Nr.)	IC ₅₀ (90% Zuverlässigkeit) Mikromol
1	25,9 (21,7–30,8)
5*	107 (97,5–116)
2	32,7 (28,6–37,3)
18	51,1 (48,0–54,5)
20	21,7 (20,1–23,5)
21	7,66 (6,93–8,45)
22	21,8 (20,9–22,6)
23	11,9 (10,7–13,2)
Succinylcholin	19,3 (17,4–21,4)
Decamethonium	131 (123–141)

30 Patentansprüche

1. Quaternäre Ammoniumverbindung, gekennzeichnet durch die Formel (I)

35

40



45

50

55

60

65

worin R₁ -CH₂-, eine niedere Alkylengruppe, eine niedere Alkenylengruppe, eine niedere Alkynylengruppe, -CO-, -COO-, eine niedere Alkylencarbonyloxygruppe, -CH(OR₅)-, eine niedere Alkylencarbonylgruppe, eine durch Hydroxy substituierte niedere Alkylengruppe, -O-, -S-, -SO- oder -SO₂- darstellt,

R₂ ein Wasserstoffatom, eine durch Hydroxy substituierte niedere Alkylgruppe, eine Aldehydgruppe, eine niedere Alkylcarbonylgruppe, -NO₂, oder -NHR₆ darstellt,

R₃ ein Wasserstoffatom oder die Gruppe -R₁-(CH₂)_a-[CH(CH₂A)-CH₂]_b-A darstellt,

R₄ ein Anion darstellt,

R₅ eine Acetylgruppe darstellt,

R₆ ein Wasserstoffatom oder eine Acetylgruppe darstellt,

A eine quaternäre Ammoniumgruppe darstellt,

a eine ganze Zahl von 1 bis 8 ist,

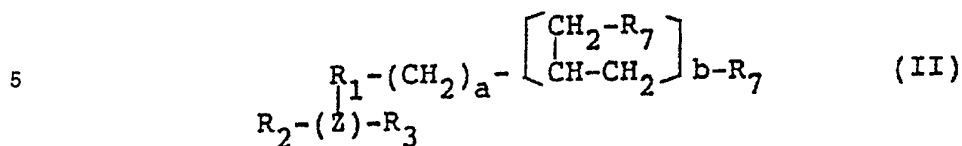
b 0 oder 1 ist,

m eine ganze Zahl von 1 bis 4 ist und

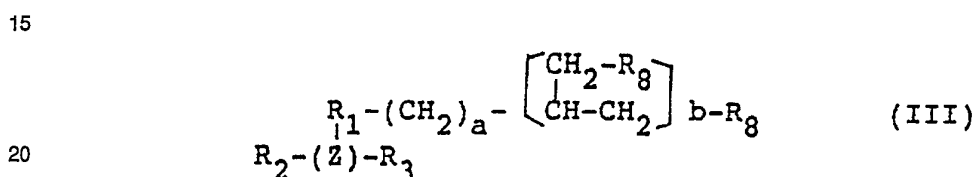
(Z) einen dreiwertigen Benzolring, einen dreiwertigen Naphthalinring, ein dreiwertiges Diphenyl- oder ein dreiwertiges Ethanradikal darstellt.

2. Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R₁ -CH₂-, -CH₂O-, -C≡C-, -CO-, -COO-, -CH₂CH₂COO-, -CH(OR₅)-, -CH₂CO-, -CH₂CH(OH)-, -O-, -S-, -SO- oder -SO₂ darstellt, R₂ ein Wasserstoffatom, -CH₂OH, -CH(CH₃)OH, -CH(C₂H₅)OH, -CHO, -COC₂H₅, -NO₂ oder -NHR₆ darstellt und die anderen Symbole die gleiche Bedeutung wie in der Formel (I) aufweisen.

3. Verfahren zur Herstellung der Verbindung (I) nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch den Schritt der Reaktion einer Verbindung der Formel (II)



10 worin R_3 ein Wasserstoffatom oder die Gruppe $-R_1-(CH_2)_a-[CH(CH_2R_7)-CH_2]_b-R_7$ darstellt,
 R_7 ein Halogenatom oder eine reaktive Estergruppe darstellt und
 die anderen Symbole die gleiche Bedeutung wie in der Formel (I) aufweisen, mit einem tertiären Amin.
 4. Verfahren zur Herstellung der Verbindung (I) nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch den Schritt
 der Reaktion eines tertiärenamins der Formel (III)



25 worin R_3 ein Wasserstoffatom oder die Gruppe $-R_1-(CH_2)_a-[CH(CH_2R_8)-CH_2]_b-R_8$ darstellt,
 R_8 eine tertiäre Aminogruppe darstellt und
 die anderen Symbole die gleiche Bedeutung wie in der Formel (I) aufweisen,
 mit einem Halogenalkyl oder einem reaktiven Derivat eines Alkohols.
 5. Pharmazeutische Zusammensetzung zur Muskelentspannung, dadurch gekennzeichnet, dass sie
 eine Verbindung (I) nach Anspruch 1 und einen pharmazeutischen Träger umfasst.

30

35

40

45

50

55

60

65