

Prom. Nr. 3031

Synthese einiger substituierter Glutarimide

Von der
EIDGENÖSSISCHEN TECHNISCHEN
HOCHSCHULE IN ZÜRICH

zur Erlangung
der Würde eines Doktors der Naturwissenschaften
genehmigte

PROMOTIONSARBEIT

vorgelegt von
HERBERT MÜHLE
dipl. Apotheker
von Reiden (Kanton Luzern)

Referent: Herr Prof. Dr. J. Büchi
Korreferent: Herr Prof. Dr. E. Hardegger

Juris-Verlag Zürich
1961

Leer - Vide - Empty

**Meiner lieben Mutter
in Dankbarkeit**

Leer - Vide - Empty

Meinem hochverehrten Lehrer,

Herrn Prof. Dr. Dr. h. c. J. Büchi,

möchte ich für das der vorliegenden Arbeit stets entgegengebrachte rege Interesse und die grosszügige Förderung und Unterstützung herzlich danken.

Herrn Dr. H. Braunschweiger bin ich für wertvolle Anregungen und viele Ratschläge bei der praktischen Arbeit zu grossem Dank verpflichtet.

Leer - Vide - Empty

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A) EINLEITUNG	9
B) ALLGEMEINER TEIL	10
1. Uebersicht der auf das Zentralnervensystem wirksamen Succinimide, Glutarimide und Malonimide	10
1.1. Allgemeines	10
1.2. 2,5-Dioxo-pyrrolidine (Succinimide)	11
1.2.1. Chemische und therapeutische Uebersicht der in den Arzneischatz eingeführten Derivate	11
1.2.2. Zusammenhang zwischen Konstitution und Wirkung	12
1.3. 2,6-Dioxo-piperidine (Glutarimide)	20
1.3.1. Chemische und therapeutische Uebersicht der in den Arzneischatz eingeführten Derivate	20
1.3.2. Zusammenhang zwischen Konstitution und Wirkung	21
1.4. Azetidin-2,4-dione (Malonimide)	30
2. Problemstellung	31
C) SPEZIELLER TEIL	32
1. Arbeitsplan und Reaktionsschema	32
2. Theoretischer Teil	35
2.1. Synthese der 1-Phenylamino- und 1-(2-Pyridyl-amino)-4,4-dialkyl-glutarimide	35
2.1.1. Herstellung der 2,2-Dialkyl-glutarsäuren	35
2.1.2. Herstellung von 2-Pyridylhydrazin und N ₁ -Benzylphenylhydrazin	37
2.1.3. Herstellung der Endprodukte	37
2.2. Versuche zur Synthese von 1-p-Aethoxyphenyl-3-amino- resp. 3-piperidino-glutarimid	48
2.2.1. Vorangehende Einführung der Aminogruppe	48
2.2.2. Nachträgliche Einführung des basischen Restes	52

D) EXPERIMENTELLER TEIL	57
1. Synthese der 1-Phenylamino- und 1-(2-Pyridylamino)-4, 4-dialkyl-glutarimide und N ₁ -Derivate	57
1.1. Synthese der 2, 2-Dialkyl-glutarsäuren	57
1.2. Synthese der 2, 2-Dialkyl-glutarsäureanhydride	59
1.3. Herstellung von 2-Pyridylhydrazin und N ₁ -Benzyl-phenylhydrazin	60
1.4. Synthese der 1-Phenylamino-4, 4-dialkyl-glutarimide	61
1.5. Synthese der 1-(2-Pyridylamino)-4, 4-dialkyl-glutarimide	65
1.6. Synthese der N ₁ -Derivate der 1-Phenylamino-4, 4-dialkyl-glutarimide	67
2. Versuche zur Synthese von 1-p-Aethoxyphenyl-3-amino- resp. 3-piperidino-glutarimid	72
2.1. Vorangehende Einführung der Aminogruppe	72
2.2. Nachträgliche Einführung des basischen Restes	75
E) ZUSAMMENFASSUNG	79
F) LITERATURVERZEICHNIS	80

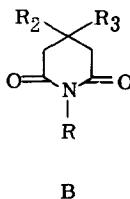
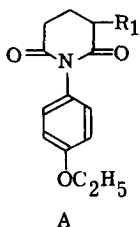
A) EINLEITUNG

Die Behandlung der epileptischen Anfälle geschah früher fast ausschliesslich mit Brompräparaten und Phenobarbital. Diese hatten aber den Nachteil, die sensorischen und motorischen Zentren zu beeinflussen, so dass als unangenehme Nebenerscheinungen Stumpfheit und Lethargie auftraten¹⁾. Man versuchte deshalb Verbindungen herzustellen, die nur sehr schwach hypnotisch wirken, aber dennoch spezifisch die motorischen Zentren beeinflussen.

Mit der Einführung der Hydantoine und Oxazolidine erreichte man in dieser Hinsicht gegenüber den früheren Behandlungsmethoden einen grossen Fortschritt. Durch das sehr unterschiedliche Ansprechen der Epileptiker auf das gleiche Anticonvulsivum, Gewöhnung an ein anfänglich gut wirksames, dann aber sich erschöpfendes Mittel, sind neue, den erwähnten Anforderungen entsprechende Präparate für die ärztliche Behandlung der Epilepsie wichtig²⁾. Da die Pathogenese der epileptischen Krampfanfälle noch weitgehend ungeklärt ist, muss man bei der Herstellung und pharmakologischen Prüfung neuer Substanzen weitgehend empirisch vorgehen.

In den letzten 10 Jahren wurde das Gebiet der Dicarbonsäureimide in dieser Richtung eingehend erforscht. So fand man z. B. in der Klasse der 2,5-Dioxy-pyrrolidine (Succinimide) neue, wertvolle anticonvulsiv wirkende Substanzen. Die Klasse der 2,6-Dioxy-piperidine (Glutarimide) ist, wie der nächste Abschnitt zeigt, in pharmakologischer Hinsicht recht vielfältig. Neben der krampfhemmenden Aktivität tritt bei einigen Verbindungen eine ausgesprochen sedativ-hypnotische Wirkung in Erscheinung. Durch geeignete Substitution können aber andererseits die hypnotischen Eigenschaften durch zentralerregende verdrängt werden.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, in 1-Stellung des Glutarimides einen Phenazetin- (A) und Phenylamino-Rest (B) einzuführen und deren Einfluss auf die pharmakologische Wirkung abzuklären. Wir nahmen an, dass durch Einführung dieser



Substituenten die analgetische Wirksamkeit in den Vordergrund trete. Ferner studierten wir die Einführung von R₁, R₂ und R₃ in verschiedenartig N-substituierte Glutarimide (B).

B) ALLGEMEINER TEIL

1. Uebersicht der auf das Zentralnervensystem wirksamen Succinimide, Glutarimide und Malonimide

1.1. Allgemeines

Unter Epilepsie (Fallsucht) unterscheidet man nach Lennox³⁾ folgende hauptsächlichste Erscheinungsformen:

- Grand mal:** Häufig mit vorausgehender Aures, Beginn unter initialem Aufschrei mit klonischen Krämpfen, häufig zuerst lokalisiert, später allgemein; Bewusstseinsverlust.
- Petit mal:** Initiale Bewusstseinsstörungen ohne Vorzeichen und ohne späteres Erinnern. Das Unvermögen, normal zu antworten, plötzliches Hinstürzen, Aufwärtsrollen der Augen sind deutliche Anzeichen.
- Affektepilepsie:** Bei erregbaren Menschen mit stark schwankender Gemütslage, vor allem bei Psychopathen, kommen vereinzelt, bald mehr hysterisch gefärbte, bald epilepsieähnliche Krampfanfälle mit Bewusstseinsstörungen vor.
- Myoclonische Anfälle:** Rasch aufeinanderfolgende Krämpfe oder stossweises Zucken in den Extremitäten; Bewusstsein vorhanden.
- Friedmann'sche Krankheit:** Gehäufte, kleine Anfälle im Kindesalter, mit Verdrehen der Augen, ohne Bewusstlosigkeit, von selbst heilend.

Bei der epileptischen Krankheit treten neben den erwähnten typischen Anfällen vielfach die schwerer zu erfassenden Mischformen auf. So ist es z. B. mitunter ziemlich schwierig, Petit mal-Anfälle von andern leichten epilepten Formen zu unterscheiden. Oft gelingt es dann, auf elektroenzephalographischem Wege den vorherrschenden Typ des Anfalles zu bestimmen.

Zur medikamentösen Behandlung von Grand mal haben sich vor allem die Hydantoine (II) und Pyrimidone (IV) bewährt. Weniger hinreichend ist aber die Beeinflussung von Petit mal. Bis heute wurden bei diesem schwierigen Krankheitsbild vor allem die Oxazolidine (I) und teilweise auch die Acetylarnstoffe angewendet.

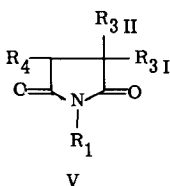
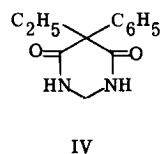
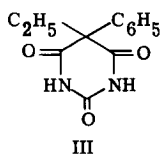
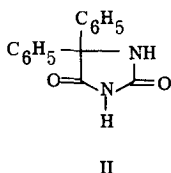
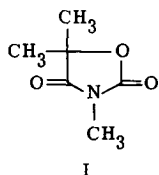
Die pharmakologische Prüfung neuer Substanzen auf ihre anticonvulsive Aktivität wird im allgemeinen nach folgendem Verfahren⁴⁾ vorgenommen: Durch

Injektion von Ueberdosen von Metrazol (Pentamethylentetrazol) oder durch den elektrischen Strom erzeugt man am Versuchstier künstlich Krämpfe. Die antagonistische Wirkung wird dann so geprüft, dass am Versuchstier die prophylaktische perorale Verabreichung der zu untersuchenden Verbindung die Tiere vor einem maximalen Schock (Metrazol- oder Elektroschock) mit tonischen Streckkrämpfen der Hinterextremität 50- resp. 100%ig (Elektroschock) schützt. PD_{50} resp. PD_{100} entspricht also der mittleren schützenden Dosis in mg/kg. Die Wirksamkeit einer Substanz gegen Elektro- oder Metrazolschock erlaubt nicht, zwischen Stoffen, die gegen Grand mal oder Petit mal wirksam sind, zu differenzieren; z. B. wirkt 3, 5, 5-Trimethyl-oxazolidin-2, 4-dion (Tridion[®] Abott), ein Mittel gegen Petit mal, in Dosen von 500 mg/kg gegen Metrazolkrämpfe, Phenobarbital, das gegen Grand mal verwendet wird, in Dosen von 50 mg/kg⁵). Diphenylhydantoin (Epanutin[®] Parke Davis), wirksam bei Grand mal, zeigt einen hohen Schutzindex gegen Elektroschock; Oxazolidine aber, nützlich gegen Petit mal, haben nur etwa 1/4 der Schutzkraft. Beide Verbindungen sind aber gute Antagonisten gegen Metrazolkrämpfe⁶). Die genaue Differenzierung bleibt somit der klinischen Prüfung vorbehalten.

1.2. 2, 5-Dioxo-pyrrolidine (Succinimide)

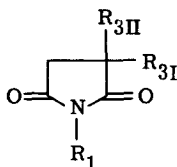
1.2.1. Chemische und therapeutische Uebersicht der in den Arzneischatz eingeführten Derivate

Die strukturmässige Verwandtschaft der 2, 5-Dioxo-pyrrolidine (V) mit den Oxazolidinen (I) z. B. 3, 5, 5-Trimethyl-oxazolidin-2, 4-dion (Tridion[®] Abott), Hydan-toinen wie Diphenylhydantoin (II), Phenobarbital (III) und Pyrimidonen wie z. B. 5-Phenyl-5-äthyl-hexahydropyrimidin-4, 6-dion (Mysolin[®] JcJ) veranlasste Miller und Mitarb. 7), 8), 9), 10) eine Anzahl dieser Verbindungen zur Prüfung als Antiepi-pleptica herzustellen.



R₁ = H, Alkyl
R_{3I} = Alkyl, Phenyl
R_{3II} = H, Alkyl
R₄ = H, Alkyl

Bei der durch Chen^{11), 12)} vorgenommenen pharmakologischen Prüfung zeigten viele der dargestellten Substitutionsprodukte von V eine gute krampfhemmende Wirkung. Als besonders wirksam erwiesen sich im experimentellen Metrazol- und Elektroschock 1-Methyl-3-phenyl-2, 5-dioxo-pyrrolidin (VII) und 1, 3-Dimethyl-3-phenyl-2, 5-dioxo-pyrrolidin (VIII). VII ist unter dem Namen Milontin[®] (Parke Davis) in den Arzneischatz eingeführt worden. Es eignet sich besonders zur Kontrolle



VI	R ₁ = H-	R _{3I} = C ₂ H ₅ -	R _{3II} = CH ₃ -
VII	CH ₃ -	C ₆ H ₅ -	H-
VIII	CH ₃ -	C ₆ H ₅ -	CH ₃ -

der Petit mal-Epilepsie¹³⁾. VIII, Celontin[®] (Parke Davis), beeinflusst mehr psychomotorische oder gemischt epileptische Anfälle¹⁴⁾. 3-Methyl-3-äthyl-succinimid (VI) wurde als Versuchspräparat PM 671 klinisch geprüft und hatte eine spezifisch gerichtete Wirkung gegen Petit mal-Epilepsie¹⁴⁾.

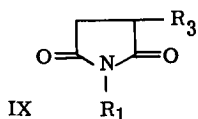
1.2.2. Zusammenhang zwischen Konstitution und Wirkung

Durch Einführung verschiedener Substituenten in verschiedenen Stellungen wurde das 2, 5-Dioxo-pyrrolidin-Grundgerüst arzneimittelsynthetisch eingehend bearbeitet.

1.2.2.1. N-Alkyliert und 3-monosubstituierte 2, 5-Dioxopyrrolidine: Durch Aenderung des Methyl- und Phenylrestes einerseits und Substitution des Phenylkernes andererseits in VI versuchte Miller^{7), 8), 9), 10)} den Einfluss dieser Reste auf die anticonvulsive Wirkung abzuklären. Die in Tabelle 1 aufgeführten Verbindungen sind von Chen¹²⁾ pharmakologisch geprüft worden. Die Wirksamkeit gegen Metrazolschock wurde von ihm nicht in PD₅₀ angegeben, sondern durch eine bestimmte Zahl. 4+/125 zeigt an, dass eine Gruppe von 5 Ratten gegen Metrazolkrämpfe bei 125 mg/kg Testsubstanz vollständig geschützt wird. Aus Tabelle 1 ist ersichtlich, dass die aufgeführten Substanzen Metrazolkrämpfe viel besser beheben als den Elektroschock. Ersatz des Phenyl- durch einen Alkylrest in IX führt zu erheblich schlechterer Wirkung. Entalkylierung am N-Atom zeigt deutlichen Wirkungsverlust. Höhere Alkylreste in 1-Stellung sind für die Wirkung ungünstig. Mit der Einführung eines Methoxyl- oder Chlorphenyl-Substituenten nimmt die krampfhemmende Wirkung wieder leicht zu.

Durch 4-Alkylierung von IX gelangte Miller^{8), 9)} zu 1, 3, 4-monosubstituierten Succinimiden von der allgemeinen Formel X. Tabelle 2 zeigt die Beeinflussung der

Tabelle 1

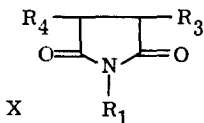


R₁ = H, Alkyl
R₃ = Alkyl, Aryl

Pharmakologische Wirkung einiger 1,3-substituierter Succinimide

R ₁	R ₃	Wirkung gegen Metrazol in mg/kg	Wirkung gegen Elektroschock in mg/kg; PD ₅₀	Literatur
H-	C ₂ H ₅ -	0/500	---	9)
CH ₃ -	CH ₃ -	+/250	---	9)
C ₂ H ₅ -	CH ₃ -	+/125	---	9)
C ₃ H ₇ -	CH ₃ -	3+/250	---	9)
H-	C ₆ H ₅ -	+/125	300	7)
H-	o-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	4+/125	---	10), 20)
H-	o-HO-C ₆ H ₄ -	4+/125	ca. 400	10), 20)
H-	p-HO-C ₆ H ₄ -	2+/500	---	10), 20)
H-	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	3+/500	---	10), 17)
H-	o-Cl-C ₆ H ₄ -	4+/125	ca. 100	10), 17)
H-	p-Cl-C ₆ H ₄ -	4+/125	<400> 200	10), 17)
CH ₃ -	C ₆ H ₅ -	4+/125	255	7)
CH ₃ -	o-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	3+/125	---	10)
CH ₃ -	o-HO-C ₆ H ₄ -	4+/125	---	10), 20)
CH ₃ -	p-HO-C ₆ H ₄ -	+/500	---	10), 20)
CH ₃ -	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	0/500	---	10), 17)
CH ₃ -	o-Cl-C ₆ H ₄ -	2+/125	ca. 150	10), 17)
CH ₃ -	p-Cl-C ₆ H ₄ -	2+/125	<400> 200	10)
C ₂ H ₅ -	C ₆ H ₅ -	+/125	400	7)
C ₂ H ₅ -	o-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	+/500	---	10)
C ₂ H ₅ -	p-HO-C ₆ H ₄ -	0/500	---	10), 20)
C ₂ H ₅ -	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	2+/250	---	10), 17)
C ₂ H ₅ -	o-Cl-C ₆ H ₄ -	2+/125	ca. 400	10), 17)
C ₂ H ₅ -	p-Cl-C ₆ H ₄ -	0/500	<200> 100	10), 17)
C ₃ H ₇ -	C ₆ H ₅ -	+/250	---	7)
i-C ₃ H ₇ -	C ₆ H ₅ -	2+/125	800	7)
i-C ₃ H ₇ -	o-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	+/250	---	10)
i-C ₃ H ₇ -	p-Cl-C ₆ H ₄ -	0/500	<400> 200	10)
CH ₂ =CH-CH ₂ -	C ₆ H ₅ -	4+/125	246	7)
CH ₂ =CH-CH ₂ -	o-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	+/125	---	10)
CH ₂ =CH-CH ₂ -	o-Cl-C ₆ H ₄ -	+/500	ca. 140	10)
CH ₂ =CH-CH ₂ -	p-Cl-C ₆ H ₄ -	0/500	ca. 200	7)
C ₄ H ₉ -	C ₆ H ₅ -	+/250	400	10)
i-C ₄ H ₉ -	C ₆ H ₅ -	+/250	400	10)
HO-CH ₂ CH ₂ -	C ₆ H ₅	+/250	500	10)

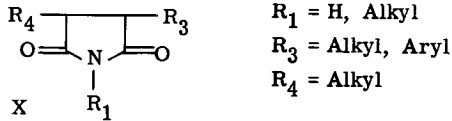
Tabelle 2



R₁ = H, Alkyl
 R₃ = Alkyl, Aryl
 R₄ = Alkyl

Pharmakologische Wirkung einiger 1, 3, 4-substituierter Succinimide

R ₁	R ₃	R ₄	Wirkung gegen Metrazolschock in mg/kg	Wirkung gegen Elektroschock in mg/kg; PD ₅₀	Literatur
H-	CH ₃ -	CH ₃ -	+/500	---	9), 15)
CH ₃ -	CH ₃ -	CH ₃ -	+/251	---	9), 15)
C ₂ H ₅ -	CH ₃ -	CH ₃ -	3+/250	---	9), 15)
C ₃ H ₇ -	CH ₃ -	CH ₃ -	3+/125	---	9), 15)
H-	C ₆ H ₅ -	CH ₃ -	4+/125	400	8)
CH ₃ -	C ₆ H ₅ -	CH ₃ -	4+/125	<400> 200	8)
C ₂ H ₅ -	C ₆ H ₅ -	CH ₃ -	+/125	>400	8)
i-C ₃ H ₇ -	C ₆ H ₅ -	CH ₃ -	3+/125	>400	8)
CH ₂ =CH-CH ₂ -	C ₆ H ₅ -	CH ₃ -	4+/125	ca. 200	8)
H-	C ₆ H ₅ -	C ₂ H ₅ -	4+/125	<200> 100	8)
CH ₃ -	C ₆ H ₅ -	C ₂ H ₅ -	4+/125	<200> 100	8)
C ₂ H ₅ -	C ₆ H ₅ -	C ₂ H ₅ -	2+/125	<400> 200	8)
CH ₂ =CH-CH ₂ -	C ₆ H ₅ -	C ₂ H ₅ -	3+/125	>400	8)
H-	C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ -	+/500	ca. 100	8)
CH ₃ -	C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ -	3+/100	<400> 200	8)
C ₂ H ₅ -	C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ -	0/500	---	8)
i-C ₃ H ₇ -	C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ -	0/500	---	8)
CH ₂ =CH-CH ₂	C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ -	0/500	---	8)
C ₄ H ₉ -	C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ -	0/500	---	8)
s-C ₄ H ₉ -	C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ -	0/500	---	8)



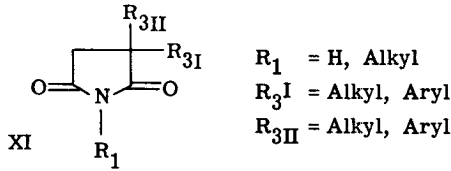
pharmakologischen Wirkung durch den Substituenten in 4-Stellung. Aus der Tabelle 2 ist zu entnehmen, dass auch 1, 3, 4-monosubstituierte 2, 5-Dioxo-pyrrolidine (X) gute Metrazol Antagonisten sind. Mit zunehmender Grösse des Alkylrestes in 4-Stellung ist eine beträchtliche Abnahme der Wirkung festzustellen. 1-Aethyl-3, 4-diphenyl-succinimid und deren N-Homologe sind sowohl gegen Metrazolkrämpfe als auch gegen den Elektroschock unwirksam.

1. 2. 2. 2. N-Alkylierte und in 3-Stellung disubstituierte 2, 5-Dioxo-pyrrolidine: Durch Einführung eines weiteren Substituenten in 1-Methyl-3-phenyl-2, 5-dioxo-pyrrolidin (VI) erhielt Miller^{7), 9), 10)} die ebenfalls gut wirksamen 1, 3, 3-trisubstituierten Succinimide der allgemeinen Formel XI. Die in Tabelle 3 aufgeführten Verbindungen haben zum Teil hervorragende Wirksamkeit gegen den Metrazolschock. Sind in XI R_{3I} und R_{3II} niedere Alkylreste, am besten Methyl und Aethyl, so ist die Wirkung sehr gut. Die mit PM 671 und 680 bezeichneten Präparate (Parke Davis) wurden der klinischen Prüfung zugewiesen. Sie sind wirksam zur Kontrolle von Petit mal-Epilepsie¹⁴⁾. Ist in XI $R_{3I} = \text{Phenyl}$, so muss, wie aus Tabelle 3 zu entnehmen ist, R_1 und R_{3II} ein niederer Alkylrest sein, damit die Wirkung nicht teilweise verloren geht. 3, 3-Diphenyl-Derivate von XI haben schlechte anticonvulsive Eigenschaften. Marshall und Vallance²¹⁾ untersuchten ebenfalls einige Succinimide von der allgemeinen Formel XI auf anticonvulsive Eigenschaften und verglichen die Wirksamkeit mit 3-Allyl-5-methyl-oxazolidin-2, 4-dion (Aloxidon).

Nur sehr wenige Substanzen der Tabelle 4 sind dem Aloxidon gleichwertig oder überlegen. 3-Methyl-3-benzyl-succinimid hat ungefähr dieselbe Aktivität wie die Vergleichsubstanz; bei N-Alkylierung sinkt die Wirksamkeit beträchtlich. Ueberlegen ist nur, wie schon Chen¹¹⁾ gefunden hat, 1, 3-Dimethyl-3-phenyl-2, 5-dioxo-pyrrolidin (Celontin[®]), das 2, 4 mal stärker wirkt als Aloxidon.

Durch Substitution von XI in 4-Stellung erhielt Miller^{8), 9)} anticonvulsiv wirksame Verbindungen der allgemeinen Formel XII. Aus Tabelle 5 ist zu entnehmen, dass mit der Einführung eines 4-Alkylsubstituenten in XI die Wirkung gegen Metrazolschock nicht beeinflusst wird.

Tabelle 3



Pharmakologische Wirkung einiger 1, 3, 3-substituierter Succinimide

R_1	R_{3I}	R_{3II}	Wirkung gegen Metrazol in mg/kg	Wirkung gegen Elektroschock in mg/kg; PD ₅₀	Literatur
H-	CH ₃	CH ₃ -	+/250	---	9), 18)
H-	CH ₃ -	C ₂ H ₅ -	4+/125	---	PM 671
H-	CH ₃ -	C ₄ H ₉ -	4+/125	---	9), 18)
H-	C ₂ H ₅ -	C ₄ H ₉ -	4+/125	---	9), 18)
CH ₃ -	CH ₃ -	CH ₃ -	+/250	---	9)
CH ₃ -	CH ₃ -	C ₂ H ₅ -	4+/125	---	PM 680
CH ₃ -	CH ₃ -	C ₄ H ₉ -	4+/125	---	9), 18)
CH ₃ -	C ₂ H ₅ -	C ₂ H ₅ -	4+/125	---	9)
C ₂ H ₅ -	CH ₃ -	CH ₃ -	3+/125	---	9), 19)
C ₂ H ₅ -	CH ₃ -	C ₂ H ₅ -	2+/125	---	9)
C ₂ H ₅ -	C ₂ H ₅ -	C ₂ H ₅ -	0/500	---	9)
C ₃ H ₇ -	CH ₃ -	C ₂ H ₅ -	3+/125	---	9)
i-C ₃ H ₇ -	CH ₃ -	CH ₃ -	0/500	---	9)
H-	C ₆ H ₅ -	CH ₃ -	4+/125	120	7)
H-	o-Cl-C ₆ H ₄ -	CH ₃ -	4+/125	<100> 50	10)
H-	p-Cl-C ₆ H ₄ -	CH ₃ -	3+/125	ca. 100	10)
CH ₃ -	C ₆ H ₅ -	CH ₃ -	4+/125	120	7)
CH ₃ -	o-Cl-C ₆ H ₄ -	CH ₃ -	3+/125	ca. 100	10)
CH ₃ -	p-Cl-C ₆ H ₄ -	CH ₃ -	+/500	ca. 100	10)
C ₂ H ₅ -	C ₆ H ₅ -	CH ₃ -	4+/125	400	7), 16)
C ₂ H ₅ -	o-Cl-C ₆ H ₄ -	CH ₃ -	+/125	<200> 100	10)
C ₂ H ₅ -	p-Cl-C ₆ H ₄ -	CH ₃ -	+/500	<400> 200	10)
C ₃ H ₇ -	C ₆ H ₅ -	CH ₃ -	4+/125	400	7)
i-C ₃ H ₇ -	C ₆ H ₅ -	CH ₃ -	2+/250	400	7)
CH ₂ =CH-CH ₂ -	C ₆ H ₅ -	CH ₃ -	4+/125	300	7)
CH ₂ =CH-CH ₂ -	p-Cl-C ₆ H ₄ -	CH ₃ -	0/500	ca. 200	10)
C ₄ H ₉ -	C ₆ H ₅ -	CH ₃ -	2+/250	>400	7)
H-	C ₆ H ₅ -	C ₂ H ₅ -	4+/125	60	7)
CH ₃ -	C ₆ H ₅ -	C ₂ H ₅ -	4+/125	100	7)
C ₂ H ₅ -	C ₆ H ₅ -	C ₂ H ₅ -	+/250	300	7)
CH ₂ =CH-CH ₂ -	C ₆ H ₅ -	C ₂ H ₅ -	+/500	400	7)
H-	C ₆ H ₅ -	C ₃ H ₇ -	2+/125	200	7)
CH ₃ -	C ₆ H ₅ -	C ₃ H ₇ -	+/500	300	7)
CH ₂ =CH-CH ₂ -	C ₆ H ₅ -	C ₃ H ₇ -	0/500	>400	7)
H-	C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ -	0/500	45	7)
CH ₃ -	C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ -	0/500	200	7)
C ₂ H ₅ -	C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ -	0/500	500	7)
C ₃ H ₇ -	C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ -	0/500	500	7)
CH ₂ =CH-CH ₂ -	C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ -	0/500	500	7)
C ₄ H ₉ -	C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ -	0/500	500	7)

Tabelle 4

Pharmakologische Eigenschaften einiger 1,3,3-substituierter Succinimide
nach Marshall und Vallance 21)






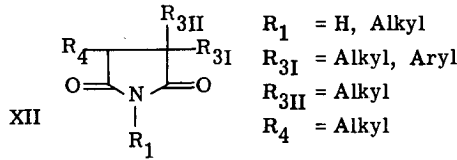
R ₁	R _{3I}	R _{3II}	PD ₅₀ Test- substanz	PD ₅₀ Aloxidon	PD Aloxidon/ PD Testsubstanz
H-	H-	H-	> 510	210	<0,4
CH ₂ =CH-CH ₂ -	H-	H-	280	160	0,6
H-	C ₆ H ₅ -CH ₂ -	CH ₃ -	165	145	0,9
CH ₃ -	C ₆ H ₅ -	CH ₃ -	<150	220	>1,5
CH ₃ -	C ₆ H ₅ -CH ₂ -	CH ₃ -	220	145	0,7
CH ₂ =CH-CH ₂ -	C ₆ H ₅ -CH ₂ -	CH ₃ -	<510	145	<0,3
C ₆ H ₅ -	CH ₃ -	CH ₃ -	220	150	0,7
C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ -CH ₂ -	CH ₃ -	<510	180	<0,4
C ₆ H ₅ -			>510	150	<0,3
C ₆ H ₅ -CH ₂ -			340	150	0,4
C ₆ H ₅ -CH ₂ -	CH ₃ -	CH ₃ -	150	140	0,9
	CH ₃ -	CH ₃ -	>510	170	<0,3
			>510	150	<0,3

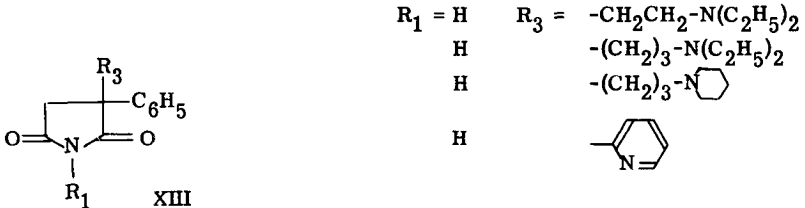
Tabelle 5



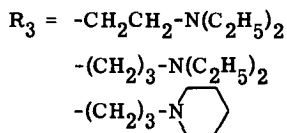
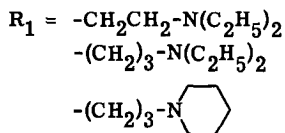
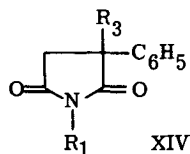
Pharmakologische Wirkung einiger 1,3,3,4-substituierter Succinimide der allgemeinen Formel XII

R ₁	R _{3I}	R _{3II}	R ₄	Wirkung gegen Me-trazol in mg/kg	Wirkung gegen Elektro-schock in mg/kg; PD ₅₀	Literatur
H-	C ₂ H ₅ -	C ₂ H ₅ -	CH ₃ -	4+/125	---	9), 22)
CH ₃ -	C ₂ H ₅ -	C ₂ H ₅ -	CH ₃ -	4+/125	---	9), 22)
C ₂ H ₅ -	C ₂ H ₅ -	C ₂ H ₅ -	CH ₃ -	+/500	---	9), 22)
H-	C ₆ H ₅ -	CH ₃ -	CH ₃ -	4+/125	100	8), 23)
CH ₃ -	C ₆ H ₅ -	CH ₃ -	CH ₃ -	4+/125	150	8), 23)
C ₂ H ₅ -	C ₆ H ₅ -	CH ₃ -	CH ₃ -	2+/125	<400 > 200	8), 24)
CH ₂ =CH-CH ₂ -	C ₆ H ₅ -	CH ₃ -	CH ₃ -	+/125	>400	8), 24)
H-	C ₆ H ₅ -	C ₂ H ₅ -	CH ₃ -	4+/125	<100 > 50	8)
CH ₃ -	C ₆ H ₅ -	C ₂ H ₅ -	CH ₃ -	4+/125	200	8)
C ₂ H ₅ -	C ₆ H ₅ -	C ₂ H ₅ -	CH ₃ -	2+/250	---	8)
CH ₂ =CH-CH ₂ -	C ₆ H ₅ -	C ₂ H ₅ -	CH ₃ -	2+/500	---	8)

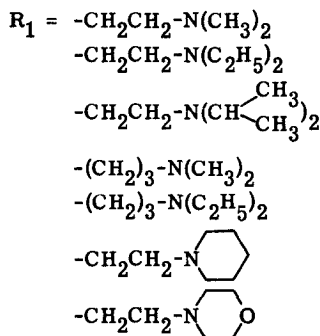
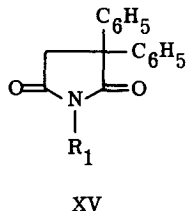
1.2.2.3. Basisch substituierte 2,5-Dioxo-pyrrolidine: N-(2-Diäthylamino-äthyl)-2,5-dioxo-pyrrolidin soll nach Hromatka²⁵⁾ muskelentspannende Eigenschaften haben. Durch Aminoalkylierung von 3-Phenyl-succinimid in 3-Stellung erhielten Hoffmann und Mitarb.^{26), 27)} Verbindungen mit anticonvulsiven Eigenschaften (XIII).



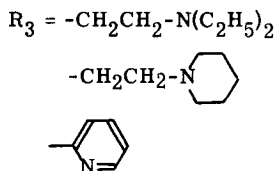
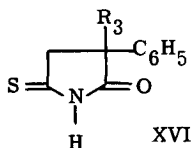
Die quaternären Produkte der 1,3-bis-Aminoalkyl-3-phenyl-2,5-dioxo-pyrrolidine (XIV) haben nach den gleichen Autoren²⁶⁾ curareartige Wirksamkeit.



In einem amerikanischen Patent²⁸⁾ werden tertiär 1-Amino-alkyl-3,3-diphenyl-2,5-dioxo-pyrrolidine (XV) beschrieben; sie besitzen lokalanästhetische Eigenschaften.



1.2.2.4. 2-Oxo-5-thioke-to-pyrrolidine: Durch Umsetzung von XIII mit Phosphorpentasulfid stellte Hoffmann und Mitarb.²⁹⁾ 3-Phenyl-3-(2-diäthylamino-äthyl)2-oxo-5-thioke-to-pyrrolidine dar (XVI).



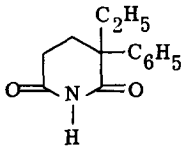
Auch diese Verbindungen haben anticonvulsive Aktivität²⁹⁾.

1.3. 2,6-Dioxo-piperidine (Glutarimide)

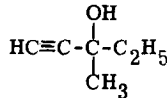
1.3.1. Chemische und therapeutische Uebersicht der in den Arzneischatz eingeführten Derivate

Die nahe chemische Verwandtschaft der 2,6-Dioxo-piperidine mit den Succinimiden findet sich in ihren pharmakologischen Eigenschaften wieder. Vor allem die 3,3-disubstituierten 2,6-Dioxo-piperidine zeichnen sich in dieser Beziehung aus. Neben guter anticonvulsiver Wirkung gegen verschiedene, künstlich erzeugte Krampfarten sind aber vor allem die schlafmachenden Eigenschaften hervorstechend. Dadurch stehen sie, vom pharmakologischen Standpunkt aus, dem Phenobarbital näher als den Succinimiden.

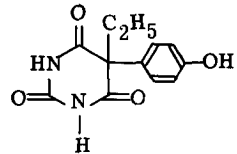
Als besonders sedativ-hypnotisch wirksam wurde das von Hoffmann und Mitarb.³⁰⁾ dargestellte 3-Aethyl-3-phenyl-2,6-dioxo-piperidin (XVII), bekannt als Doriden[®] (Ciba), gefunden. Nach Meier³¹⁾ liegt Doriden[®] in seiner hypnotischen



XVII



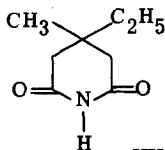
XVIII



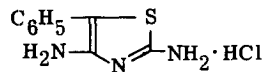
XIX

Wirkung zwischen Phenobarbital und 3-Methyl-pentin-1-ol-3 (XVIII). Es ist ungefähr halb so stark wirksam wie Phenobarbital und von erheblich kürzerer Dauer. XVII wird im Organismus, im Gegensatz zu Phenobarbital, das zum p-Hydroxy-phenobarbital (XIX) biologisch oxydiert wird³²⁾, durch Eliminierung der Aethylgruppe zum pharmakologisch inaktiven 3-Phenyl-glutarimid abgebaut^{33), 34)}.

Das schon längere Zeit bekannte 4-Methyl-4-äthyl-2,6-dioxo-piperidin (XX), Megimid[®] (Nicholas), wurde von Shaw^{35), 36)} pharmakologisch geprüft und als zentralerregendes Mittel erkannt. So gelang es ihm, durch abwechselnde Gaben von Phenobarbital und Megimid[®] beim Kaninchen ein dauernder Wechsel von Wach- und Schlafzuständen hervorzurufen. Frey und Mitarb.³⁷⁾ gelangten zum gleichen Ergebnis, jedoch mit der Einschränkung, dass XX kein spezifischer Barbitursäure-



XX



XXI

antagonist ist, wie von Shaw³⁵⁾ ursprünglich angenommen wurde. Denn bei Schlafmitteln, die nicht zu den Barbituraten gehören, wie z. B. Doriden[®], 3-Methylpentynol (XVIII), konnte ebenfalls eine gute Weckwirkung festgestellt werden. Die analeptische Wirksamkeit von 4-Methyl-4-äthyl-glutarimid ist nach den genannten Autoren ungefähr doppelt so gross wie die von Pentamethylentetrazol (Cardiazol[®] Knoll). Sowohl Shaw³⁸⁾ wie auch La Barre³⁹⁾ stellten fest, dass der analgetische Effekt von Morphin durch Megimid[®] nicht aufgehoben wird, wohl aber die depressive Wirkung auf Atmung und Kreislauf.

Klinisch wird 4-Methyl-4-äthyl-glutarimid meistens zusammen mit 2,4-Diamino-5-phenyl-thiazol (XXI), das ebenfalls ein schwaches Analepticum ist, angewendet⁴⁰⁾.

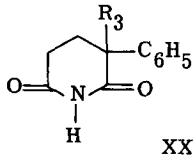
1.3.2. Zusammenhang zwischen Konstitution und Wirkung

1.3.2.1. 3-Substituierte 2,6-Dioxo-piperidine: Hoffmann, Gross, Tripod und Meier⁴¹⁾ variierten im 3-Aethyl-3-phenyl-2,6-dioxo-piperidin (XVII) die beiden in 3-Stellung stehenden Substituenten, um ihren Einfluss auf die pharmakologische Wirkung zu studieren. Die pharmakologische Prüfung³¹⁾ der sedativ-hypnotischen Eigenschaften erfolgte durch Beobachtung der Haltezeit von Mäusen auf einem langsam rotierenden Glasstab. Normalerweise sind die Tiere fähig, sich etwa 2 Minuten auf dem Glasstab zu halten. Bei Verabreichung von hypnotischen Substanzen ist mit der gestörten Bewegungskoordination eine Verkürzung der Haltzeit verbunden. Als Mass für die Sedation wurde diejenige Dosis gewählt, welche eine 40-50%ige Verkürzung der Haltezeit bewirkte (ED₅₀). Tabelle 6 gibt die durch Abwandlung des Aethylrestes von XXII erhaltenen Resultate wieder: Ersatz der Aethylgruppe durch H führt zu unwirksamen Substanzen, durch Isopropyl- und höher molekulare Reste zu erheblicher Wirkungseinbusse. Das Maximum der Wirkung liegt bei R₃ = CH₃- oder C₂H₅-. Ist in XXII R₃ = C₆H₅-, wird die sedative Komponente stärker beeinflusst als die krampfhemmende.

Tabelle 7 zeigt die Wirkung bei Aenderung des Phenylrestes von 3-Aethyl-3-phenyl-glutarimid (XII). 3-Aethyl-3-(p-aminophenyl)-glutarimid ist von allen untersuchten Substanzen am stärksten anticonvulsiv wirksam. Aus der Tabelle ist auch zu entnehmen, dass die sedativen und anticonvulsiven Eigenschaften einer Verbindung nicht voneinander abhängig sind.

Die Einführung eines Aminoalkylrestes in XXIII ergab interessante pharmakologische Resultate⁴³⁾.

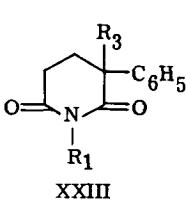
Tabelle 6



$R_3 = \text{H},$
 Alkyl,
 Aryl,
 Alicyclisch

Pharmakologische Wirkung einiger 3-substituierter 3-Phenylglutarimide
 der allgemeinen Formel XXII

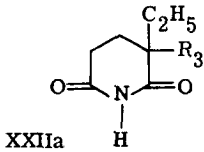
R_3	DL ₅₀	Wirkung gegen Elektroschock in mg/kg; PD ₁₀₀	Wirkung gegen Metrazol in mg/kg; PD ₅₀	Wirkung gegen Strychnin; PD ₅₀	Sedation; ED ₅₀	Literatur
H-	1200	200;ϕ	400	300	200;ϕ	33), 41)
CH ₃ -	500	100	40	80	100	30), 41)
C ₂ H ₅ -	500	100	30	30	50	30), 41)
i-C ₃ H ₇ -	700	200	100	200	200	30), 41)
	> 3000	200;ϕ	> 3000	---	1000;ϕ	30), 41)
C ₆ H ₅ -	1750	200	60	---	500	30), 41)
	1500	200	500	---	200	30), 41)
	1000	---	400	---	300	30), 41)



$R_1 = \text{H}$ $R_3 =$ -CH₂CH₂-N(CH₃)₂
 XXIV -CH₂CH₂-N(C₂H₅)₂
 -(CH₂)₃-N(C₂H₅)₂
 -CH₂CH₂-NH-
 -CH₂CH₂-NH-


3-(2-Diäthylaminoäthyl)-3-phenyl-2, 6-dioxo-piperidin (XXIV) hat weder sedative noch hypnotische Eigenschaften, sondern ist ein starkes Parasympatholyticum⁴⁴⁾. Seine Wirkung steht der des Atropins sehr nahe. XXIV antagonisiert die zentralen und peripheren Effekte des Acetylcholins und Pilocarpins⁴⁵⁾. Unter der Markenbezeichnung

Tabelle 7



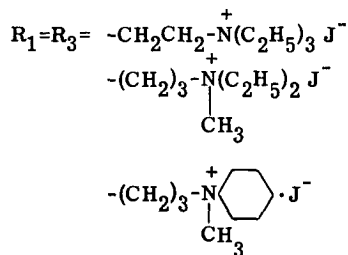
R₃ = H,
Alkyl,
Aryl,
Alicyclisch

Pharmakologische Wirkung einiger 3-substituierter 3-Aethyl-glutarimide
der allgemeinen Formel XXIIa

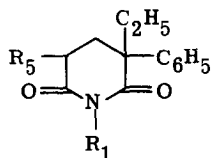
R ₃	DL ₅₀	Wirkung gegen Elektro- schock in mg/kg; PD ₁₀₀	Wirkung gegen Metra- zol in mg/kg; PD ₅₀	Wirkung gegen Strych- nin; PD ₅₀	Seda- tion; ED ₅₀	Literatur
C ₂ H ₅ -	>1000	200;ϕ	80	---	200	30), 41)
p-Cl-C ₆ H ₄ -	2500	>200	40	60	200	30), 41)
p-H ₂ N-C ₆ H ₄ -	600	15	30	100	100	30), 41)
	2000	200;ϕ	500	1000	500	30), 41)

Aturban[®] (Ciba) wird es zur symptomatischen Behandlung von extrapyramidalen Störungen und ihren vegetativen Begleiterscheinungen (Parkinson'sche Krankheit) verwendet.

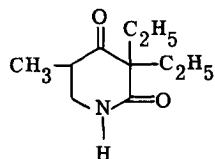
Wie in der Reihe der 2, 5-Dioxo-pyrrolidine sind die quaternären Produkte der 1, 3-bis-Aminoalkyl-Derivate von XXIII curareartig wirksam⁴³⁾.



Die weitere arzneimittelsynthetische Abwandlung von 3-Aethyl-3-phenyl-glutarimid (XVII) durch Hoffmann und Mitarb.⁴¹⁾ führte zu 1, 3, 5-substituierten Glutarimiden (XXVI). XXVI hat eine gewisse strukturelle Aehnlichkeit mit dem von Schni-



XXVI



XXVII

der und Mitarb. ⁴⁶⁾ hergestellten 2,4-Dioxo-3,3-diäthyl-piperidin (XXVII), das als Noludar[®] (Roche) bekannt wurde. Noludar[®] ist ein mildes Einschlafmittel.

Tabelle 8

Pharmakologische Wirkung einiger 1,3,5-substituierter Glutarimide der allgemeinen Formel XXVI

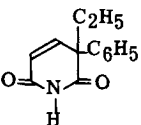
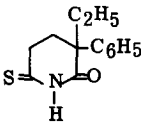
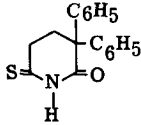
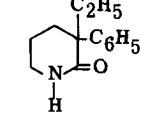
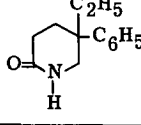
R ₁	R ₅	DL ₅₀	Wirkung gegen Elektroschock in mg/kg; PD ₁₀₀	Wirkung gegen Metrazol in mg/kg; PD ₅₀	Wirkung gegen Strychnin; PD ₅₀	Sedation; ED ₅₀	Literatur
CH ₃ -	H-	1000	200	75	180	200	41)
CH ₂ =CH-CH ₂ -	H-	2000	200	200	> 200	150	41)
H-	CH ₃ -	800	200	30	100	100	41)
CH ₃ -	CH ₃ -	1600	> 200	100	---	---	41)

Wie aus Tabelle 8 hervorgeht, tritt durch N-Alkylierung von XXVI eine leichte Wirkungseinbuße bei der hypnotischen Wirkung ein.

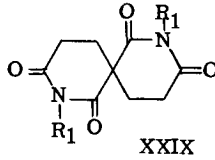
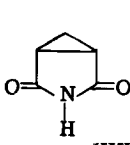
In Tabelle 9 sind verschiedene weitere Abwandlungsprodukte von 3-Aethyl-3-phenyl-glutarimid (XVII) aufgeführt:

Tabelle 9

Pharmakologische Wirkung verschiedener Abwandlungsprodukte von Doriden®

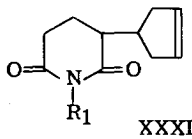
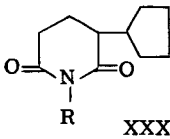
Verbindung	DL ₅₀	Wirkung gegen Elektroschock in mg/kg; PD ₁₀₀	Wirkung gegen Metrazol in mg/kg; PD ₅₀	Wirkung gegen Strychnin; PD ₅₀	Sedation; ED ₅₀	Literatur
	1500	200	30	200	300	47)
	>1000	---	250	1000	1000	48)
	> 3000	200;ϕ	3000;ϕ	---	200;ϕ	49)
	> 1000	100	25	200	80	47)
	1500	> 500	130	---	200	47)

Aus der Tabelle 9 ist ersichtlich, dass durch die Einführung einer 4, 5-Doppelbindung in XXVI die sedative Aktivität vermindert wird. Die ähnlich gebaute Verbindung 3, 3-Diäthyl-2, 4-dioxo-tetrahydropyridin (Persedon® Roche) hat hingegen gute schlafmachende Eigenschaften⁵⁰⁾. Interessant ist, dass man durch Hydrierung der Oxo-Gruppe in 6-Stellung zu ähnlicher pharmakologischer Wirkung wie im Doriden® gelangt, während Ersatz der 2-Keto-Gruppe durch eine CH₂-Gruppe weniger günstig war. Verbindungen vom Typus XXVIII und XXIX zeigen keine nennenswerte pharmakologische Aktivität^{41), 48)}.



R₁ = H,
Alkyl,
Aminoalkyl

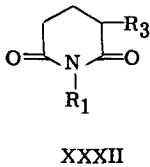
3-Cyclopentyl- oder 3-(3-Cyclopentenyl)-2,6-dioxo-piperidine (XXX und XXXI) werden in einem Patent der Cassella Farbwerke AG, Mainkur⁵¹⁾ beschrieben. Den Verbindungen werden anticonvulsive und sedative Eigenschaften zugeschrieben.



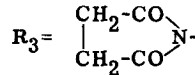
R = H-
C₂H₅-
C₄H₉-
C₆H₅-
C₆H₅-CH₂-

R₁ = H-
C₄H₉-
C₆H₅-
C₆H₅-CH₂-

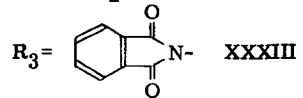
Durch Substitution von XXXII mit einem Dicarbonsäureimidrest in 3-Stellung⁵²⁾ gelangte man zu gut sedativ wirkenden Verbindungen. Als Dicarbonsäureimidrest



R₁ = H-



R₁ = H-



C₂H₅-

C₃H₇-

CH₂=CH-CH₂-

C₆H₅-

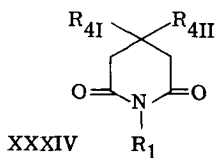
haben sich vor allem Bernsteinsäure- und Phthalimid bewährt. 3-Phthalimido-2,6-dioxopiperidin (XXXIII) ist unter dem Namen Softenon[®] (Chemie Grünenthal) in den Handel gebracht worden. Nach Mückter⁵³⁾ hat es schwächere hypnotische Wirkung als Doriden[®]. Die kleinste schlafmachende Dosis beträgt 100 mg/kg Maus. Die akute Toxizität ist so gering, dass sie nicht bestimmt werden konnte (< 5000 mg/kg subcutan oder oral, ca. 1500 mg/kg intraperitoneal). Die genannten Verbindungen haben keine anticonvulsive Wirkung.

1.3.2.2. 4-Substituierte 2,6-Dioxo-piperidine: Die gute analeptische Wirksamkeit von 4-Methyl-4-äthyl-glutarimid (XX) veranlasste Sommers⁵⁴⁾, eine grössere Anzahl von 4,4- und zum Teil auch N-substituierten Glutarimiden pharmakologisch zu untersuchen. Neben der analeptischen Aktivität wurden auch die sedativ-hypnotische und anticonvulsive Wirkung in der Prüfung miteinbezogen. Aus Tabelle 10 ist ersichtlich, dass mit der Verlängerung des Alkylrestes in 4-Stellung eine hypnotische Wirkung auftritt. Dosen von 0,5 g sollen nach Sommers⁵⁴⁾ eine Schlafdauer von 5 Stunden bewirken. 4-Methyl-4-äthyl-glutarimid (XX) antagonisiert ihre Wirkung. Die Einführung eines spirocyclischen Fünfringes an Stelle der Alkylreste in XXXIV bewirkt analeptische Aktivität, die homologen Sechs- und Siebenringe aber sind Krampfgifte. N-Alkylierung von XXXIV hebt die zentralerregenden Eigenschaften auf. Insgesamt ist also die analeptische Wirksamkeit im Megimid[®] ziemlich spezifisch auf niedrigere Alkylreste beschränkt.

Marshall und Vallance⁵⁵⁾ untersuchten einige Verbindungen vom Typ XXXIV auf krampfhemmende Wirkung und verglichen sie, wie in der Klasse der 2,5-Dioxo-pyrrolidine, mit 3-Allyl-5-methyl-oxazolidin-2,4-dion (Aloxidon). In Tabelle 11 sind die Resultate zusammengestellt. Die getesteten Substanzen sind, wie das Verhältnis Versuchssubstanz/3-Allyl-5-methyl-oxazolidin-2,4-dion zeigt, sedativ und anticonvulsiv unwirksam.

1-Alkylaminoalkyl-Derivate von XXXIV, wie z. B. 1-(2-Diäthyl-aminoäthyl)-4,4-diäthyl-2,6-dioxo-piperidin, haben keine anticonvulsive Aktivität; sie sind vielmehr Krampfgifte⁵⁶⁾.

Tabelle 10



R₁ = H,
Alkyl,
Aryl

R₄ = Alkyl,
Aryl,
Cycloaliphatisch

Pharmakologische Wirkung einiger 4,4-substituierter Glutamide nach Shaw³⁶⁾ und Sommers⁵⁴⁾

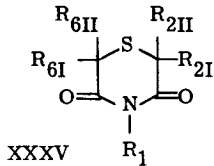
R ₁ -	R _{4I}	R _{4II}	DL ₅₀	Pharmakologische Eigenschaften
H-	CH ₃ -	H-		Convulsion bei 20-50 mg/kg
H-	CH ₃ -	C ₃ H ₇ -		Analeptisch wirksam wie Megimid
H-	CH ₃ -	C ₄ H ₉ -	600 mg/kg	Hypnotisch wirksam bei 150 mg/kg
H-	CH ₃ -	i-C ₄ H ₉ -		Convulsion bei 20-50 mg/kg
H-	CH ₃ -	n-C ₅ H ₁₁ -	600 mg/kg	Hypnotisch wirksam bei 150 mg/kg
H-	CH ₃ -	n-C ₆ H ₁₃ -	600 mg/kg	Hypnotisch wirksam bei 150 mg/kg
H-	CH ₃ -	n-C ₇ H ₁₅ -	600 mg/kg	Keine Wirkung
H-	C ₂ H ₅ -	H-		Convulsion bei 20-50 mg/kg
H-	C ₂ H ₅ -	C ₂ H ₅ -	20 mg/kg	Analeptisch wirksam wie Megimid
H-	C ₃ H ₇ -	C ₃ H ₇ -		
H-	C ₆ H ₅ -	H-		
H-			75 mg/kg	Analeptisch wirksam wie Megimid
H-				Convulsion in Dosen von 20 mg/kg
H-				Convulsion bei 20-50 mg/kg
CH ₃ -	C ₂ H ₅ -	CH ₃ -		Analeptisch unwirksam
C ₂ H ₅ -	C ₂ H ₅ -	C ₂ H ₅ -		Analeptisch unwirksam
C ₆ H ₅ -	C ₂ H ₅ -	CH ₃ -		Analeptisch unwirksam

Tabelle 11

Wirkung einiger 4,4-substituierter Glutarimide gegen Metrazolschock nach Marshall und Vallance⁵⁵⁾

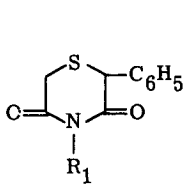
R ₁	R _{4I}	R _{4II}	Wirkung Versuchssubstanz gegen Metrazol; PD ₅₀	Wirkung Aloxidon gegen Metrazol; PD ₅₀	PD ₅₀ Versuchssubstanz/Aloxidon
H-	C ₆ H ₅ -	H-	340	110	0,3
CH ₃ -	C ₆ H ₅ -	H-	380	150	0,4
C ₆ H ₅ -CH ₂	C ₆ H ₅ -	H-	> 510	120	< 0,2
CH ₃ -	CH ₃ -	CH ₃ -	510	130	0,3
CH ₂ =CH-CH ₂ -	CH ₃ -	CH ₃ -	240	130	0,5
C ₆ H ₅ -	CH ₃ -	CH ₃ -	> 510	150	< 0,3

1.3.2.3. 3,5-Thiamorpholin-dione: Barkenbus und Panzera⁵⁷⁾ stellten wegen der strukturellen Aehnlichkeit mit den 2,5-Dioxo-pyrrolidinen und den 2,6-Dioxopiperidinen einige verschieden substituierte 3,5-Thiamorpholindione der allgemeinen Formel XXXV her. Die Autoren hofften, durch Einführung von Schwefel in 4-Stellung des Glutarimids zu anticonvulsiv oder sedativ-hypnotisch wirksamen Stoffen zu gelangen.

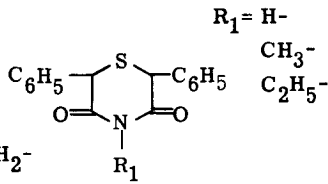


R₁ = H, Alkyl
 R₂ = H, Aryl
 R₆ = H, Aryl

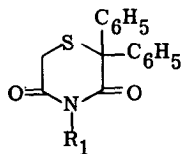
Mit Ausnahme von 4-Methyl-2,2-diphenyl-3,5-thiamorpholin-dion (XXXVIII), das nur sehr schwach gegen Metrazolschock schützte, fand man eine pharmakologische Aktivität vor allem in der 2-Phenyl-3,5-thiamorpholin-dion-Reihe (XXXVI). Das 4-Methyl- und 4-Allyl-Derivat von XXXVI zeigte bei einer Dosis von 400 mg/kg 80%igen Schutz



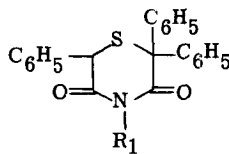
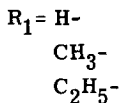
R₁ = H-
 CH₃-
 C₂H₅-
 C₃H₇-
 CH₂=CH-CH₂-
 C₄H₉-



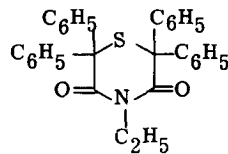
gegen Metrazolkrämpfe (geprüft an Ratten), aber keinen gegen Elektroschock. Das 4-Aethyl-Derivat von XXXVI hatte eine 60%ige, das 4-n-Butyl-Derivat eine 20%ige Schutzwirkung gegen Elektroschock bei 400 mg/kg. Bei allen untersuchten Verbindungen war keine sedativ-hypnotische Wirkung festzustellen.



XXXVIII



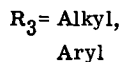
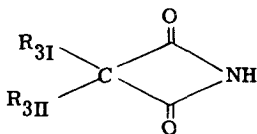
XXXIX



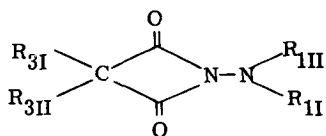
XL

1. 4. Azetidin-2, 4-dione (Malonimide)

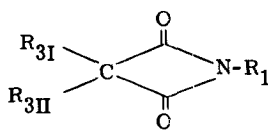
In einer kürzlich erschienenen Publikation haben Testa und Mitarb. ⁵⁸⁾ Malonimide der allgemeinen Formel XLI beschrieben; sie haben sedativ-hypnotische Wirkung.



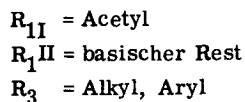
Jucker und Mitarb. ⁵⁹⁾ gelangten durch Umsetzung von disubstituierten Malonylchloriden mit basischen Hydrazinen zu 1, 3, 3-trisubstituierten Azetidin-2, 4-dionen (XLII und XLIII). Verbindungen vom Typus XLII, wobei $R_{1II} = \text{-}(4\text{-Piperidyl})$ ist, haben



XLII



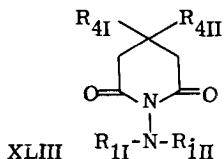
XLIII



hervorragende antiphlogistische Wirkung. Als besonders wirksam wurde 1- $\{[N\text{-}N'\text{-}i\text{-Propyl-piperidyl-(4')\text{-}N\text{-}acetyl\text{-}amino]\text{-}3,3\text{-diäthyl-azetidin-2,4-dion}$ gefunden. Es ist im Formalinarthrites-Test dem Phenylbutazon stark überlegen.

2. Problemstellung

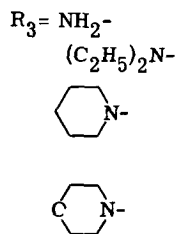
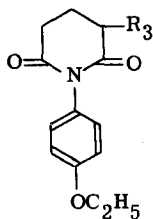
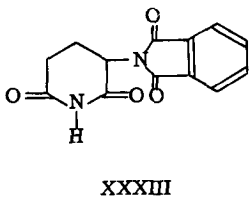
Auf Grund der im allgemeinen Teil besprochenen pharmakologischen Eigenschaften der 2,6-Dioxo-piperidine schien es uns interessant, den Einfluss eines Phenylamino- resp. (2-Pyridyl)-amino-Restes am N-Atom des 4,4-dialkylierten Glutarimids auf die pharmakologische Wirkung zu untersuchen. Wir stellten deshalb einige Verbindungen der allgemeinen Formel XLIII her.



R_{1I} = Phenyl, 2-Pyridyl
 R_{1II} = H, Acetyl, Benzyl, Piperidinoacetyl
 R_4 = H, Alkyl, Phenyl, spirocyclisch

Jucker und Mitarb.⁵⁹⁾ haben, wie bereits erwähnt, durch eine ähnliche Substitution, allerdings mit basischen Hydrazinen, bei den Azetidin-2,4-dionen eine gute antiphlogistische Wirkung erreicht. Wir hofften durch Einführung von Hydrazinen im Glutarimid zu Verbindungen mit analgetischer oder sedativ-hypnotischer Wirkung zu gelangen.

Die guten sedativen Eigenschaften von 3-Phthalimido-glutarimid (Softenon® Grünenthal) veranlassten uns ferner zu versuchen, ähnlich gebaute Verbindungen mit



einem Phenetidinrest in 1- und einem basischen Rest in 3-Stellung (XLIV) darzustellen. Da XLIV gewisse Aehnlichkeit mit der Glutaminsäure resp. dem Glutamin aufweist (wie übrigens auch XXXIII), versprochen wir uns interessante pharmakologische Eigenschaften.

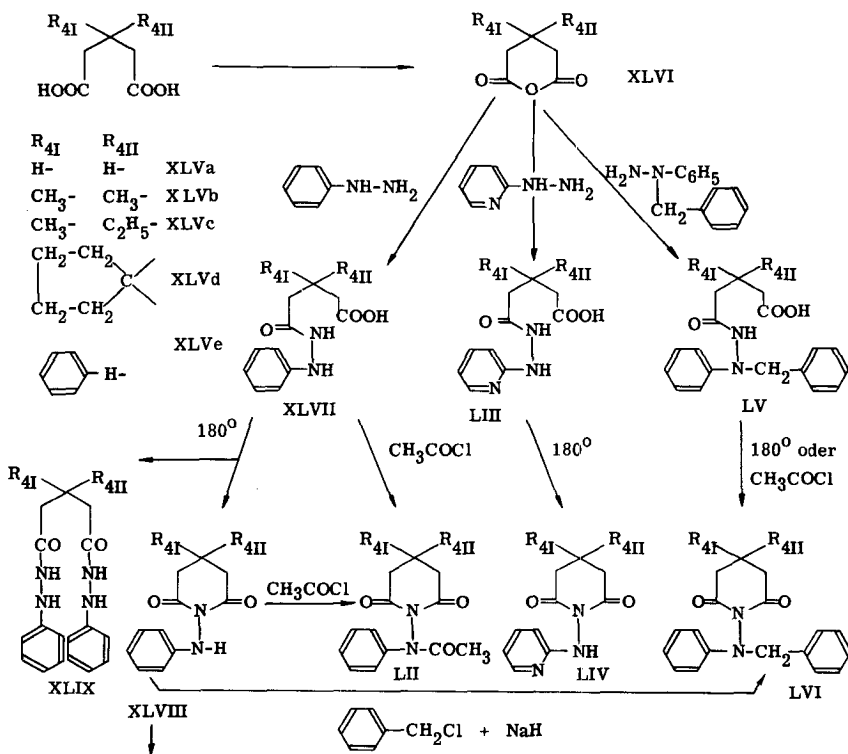
C) SPEZIELLER TEIL

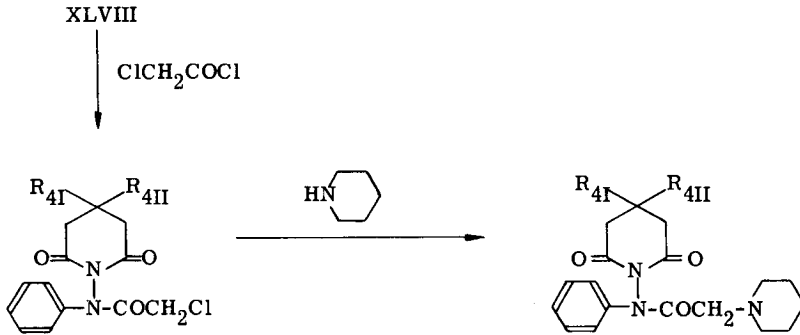
1. Arbeitsplan und Reaktionsschema

Um die uns interessierenden Verbindungen darzustellen, gingen wir nach folgendem Plan vor:

1.1. Synthese der 1-Phenylamino- und 1-(2-Pyridylamino)-4,4-dialkylglutarimide (allgemeine Formel XLIII)

Reaktionsschema 1





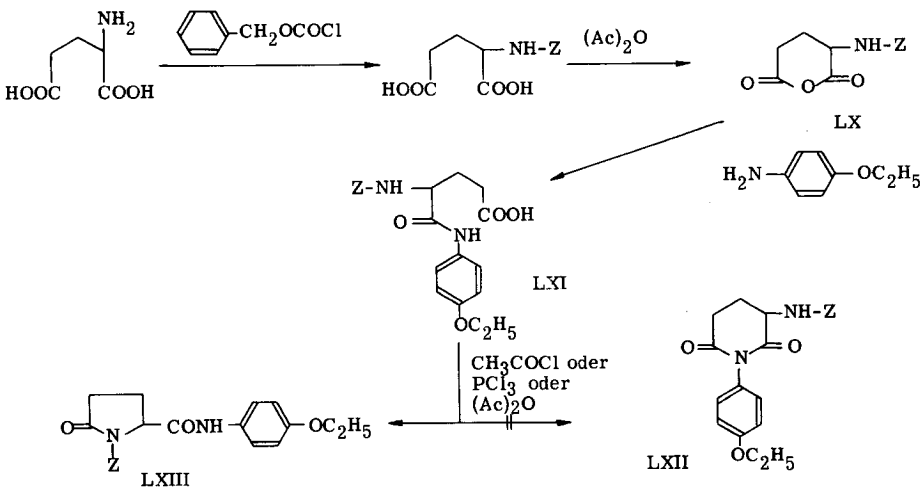
1.2. Syntheseveruche von 1-p-Aethoxyphenyl-3-amino-glutarimid und dessen Derivate (allgemeine Formel XLII)

Die Syntheseveruche wurden auf zwei verschiedenen Wegen unternommen:

1.2.1. Vorangehende Einföhrung des Aminorestes

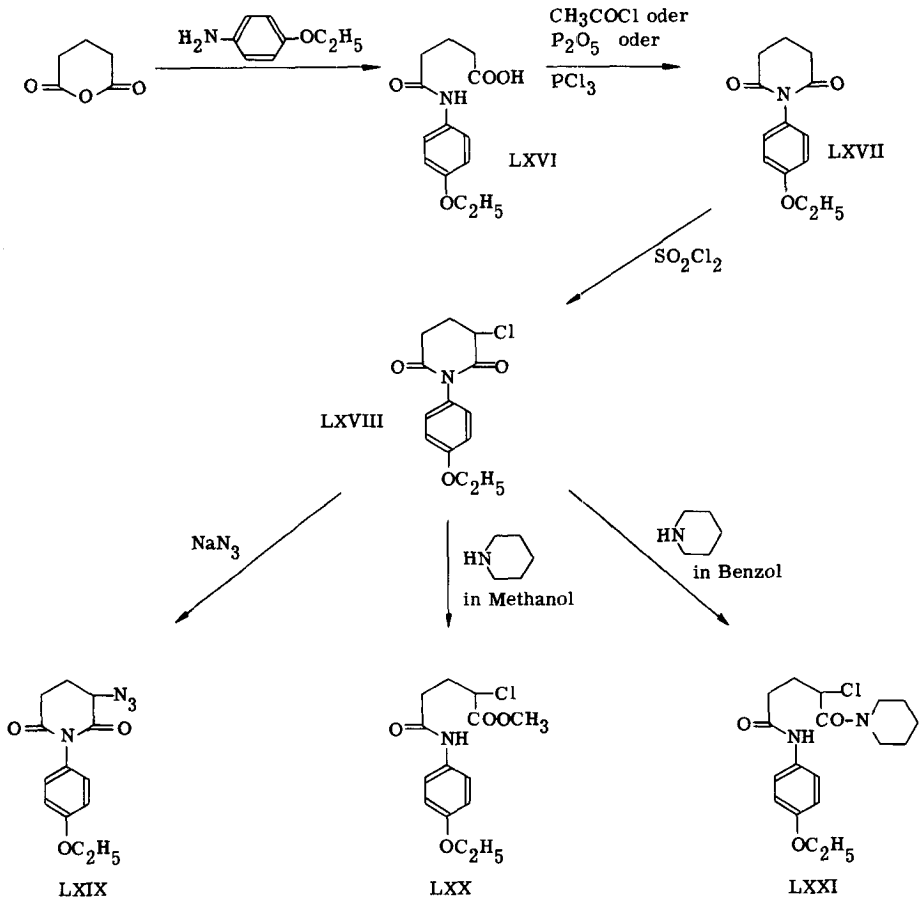
Ausgehend von der Glutaminsäure wird der Syntheseveruch durch die Formelbilder LVIII-LXIV veranschaulicht. Z = Carbobenzyloxyrest.

Reaktionsschema 2 a



1.2.2. Nachträgliche Einführung des basischen Restes

Reaktionsschema 2 b

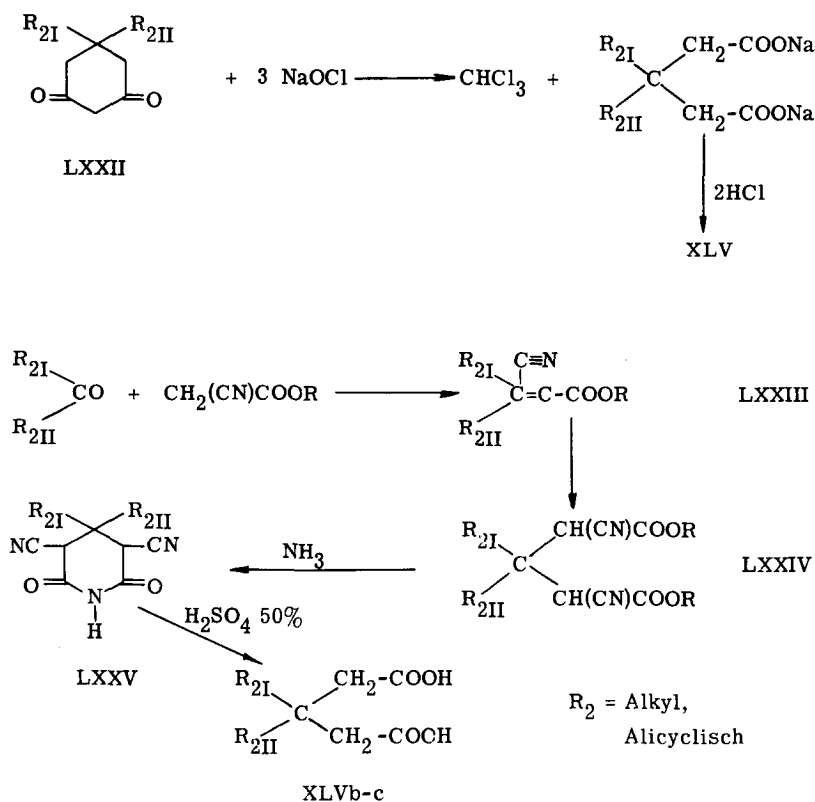


2. Theoretischer Teil

2.1. Synthese der 1-Phenylamino- und 1-(2-Pyridylamino)-4,4-dialkyl-glutarimide

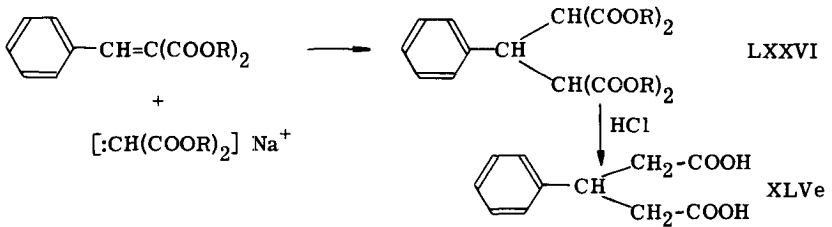
Gemäss Reaktionsschema 1 benötigten wir für die Synthesen als Ausgangsmaterial die 2,2-dialkylierten Glutarsäuren XLVb-d und 2-Phenyl-glutarsäure (XLVe).

2.1.1. Darstellung der 2,2-Dialkyl-glutarsäuren (XLVb-e): Diese Verbindungen sind in der Literatur beschrieben. 2,2-Dialkyl-glutarsäuren werden am besten entweder durch Oxydation von 5,5-Dialkyl-1,3-cyclohexan-dion (LXXII) mit Natriumhypochlorit⁶⁰⁾ oder durch Kondensation von aliphatischen oder alicyclischen Ketonen mit Cyanessigester in einer ammoniakalischen absolut alkoholischen



Lösung erhalten^{61), 62), 63)}. Die Kondensation besteht primär aus einer einfachen Koevenagel Reaktion zwischen Keton und Cyanessigester, gefolgt von einer Michael-Addition eines zweiten Mols Cyanessigester an den primär gebildeten Alkyldicyanessigester (LXXIII). Unter dem Einfluss des Ammoniaks geht 1, 3-Dicyano-3, 3-dialkyl-glutarsäurediäthylester (LXXIV) in das cyclische 3, 5-Dicyano-4, 4-dialkyl-glutarimid LXXV ("Guareschi-Imid") über^{64), 65)}. Energische Hydrolyse von LXXV mit 50%iger Schwefelsäure liefert die entsprechenden Glutarsäuren. Auf diese Weise stellten wir 2, 2-Dimethyl- (XLVb), 2-Methyl-2-äthyl- (XLVc) und 2-Spirocyclopentyl-glutarsäure (XLVd) her. Die Ausbeuten, bezogen auf Ausgangsmaterial, betragen ungefähr 45%.

2-Phenyl-glutarsäure (XLVe) ist von verschiedenen Autoren beschrieben worden^{66), 67), 68), 69)}. Sowohl Michael und Ross⁶⁶⁾ als auch Paden und Adkins⁶⁷⁾ kondensierten Benzylidenmalonester⁷⁰⁾ unter Anwendung katalytischer Mengen Natriumalkoholat mit einem weiteren Mol Malonester zum 2-Phenyl-1, 1', 3, 3'-propan-tetracarboxylsäurediäthylester (LXXVI). Durch Behandeln mit starker Salz-



säure erhält man unter gleichzeitiger Decarboxylierung in guter Ausbeute XLVe. Mallard und Wilson⁶⁹⁾ kondensierten Zimtsäureamid unter Anwendung molekularer Mengen Alkoholat zum 3-Cyano-4-phenyl-glutarimid und erhielten nach Verseifung mit 50%iger Schwefelsäure ebenfalls 2-Phenyl-glutarsäure.

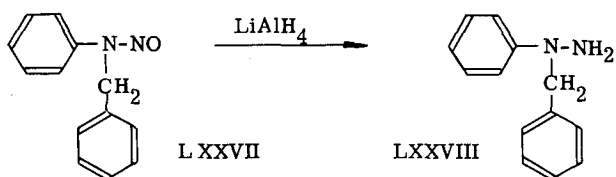
Wir verwendeten zur Darstellung von 2-Phenyl-glutarsäure die Methode von Michael⁶⁶⁾ modifiziert nach Connor⁷¹⁾, indem wir vor der Kondensation zuerst katalytische Mengen Natriummalonester (ca. 5%) herstellten.

Die Anhydride der Glutarsäuren (XLVa, b, c, d, e) stellten wir nach den üblichen Methoden entweder mit Acetanhydrid oder nach Fieser⁷²⁾ mit Acetylchlorid her. Allgemein erhielten wir mit Acetylchlorid reinere Produkte in besseren Ausbeuten als mit Essigsäureanhydrid. Mit Ausnahme von 2-Methyl-2-äthyl-glutarsäureanhydrid (XLVIc) sind alle Anhydride kristallin.

2.1.2. Herstellung von 2-Pyridylhydrazin und N₁-Benzyl-N₁-phenyl-hydrazin (LXXVIII)

2-Pyridylhydrazin ist nach Fargher und Furness⁷⁷⁾ durch mehrstündiges Kochen von 2-Chlor-pyridin und Hydrazinhydrat leicht zugänglich.

N₁-Benzyl-N₁-phenyl-hydrazin (LXXVIII) kann auf verschiedene Arten erhalten werden. Während Antrich⁷³⁾ N-Benzyl-N-nitroso-anilin (LXXVII) bei niedriger Temperatur mit Zink und Essigsäure zu LXXVIII reduzierte, setzte Michaelis⁷⁴⁾ Natriumphenylhydrazin in benzolischer Lösung mit Benzylchlorid um. Keine dieser Methoden lieferte LXXVIII in guter Ausbeute. Mit Zink und Essigsäure werden die gebildeten Hydrazine teilweise zu den entsprechenden sekundären Aminen reduziert. Hingegen



gelingt es mit Lithiumalanat⁷⁵⁾, die Nitrosoverbindung LXXVII fast quantitativ in das entsprechende Hydrazin überzuführen. Um einen Ueberschuss des Reduktionsmittels zu vermeiden, gab man die stöchiometrische Menge⁷⁶⁾ Lithiumalanat (titriert), gelöst in absolutem Aether, zur Nitrosoverbindung.

2.1.3. Herstellung der Endprodukte

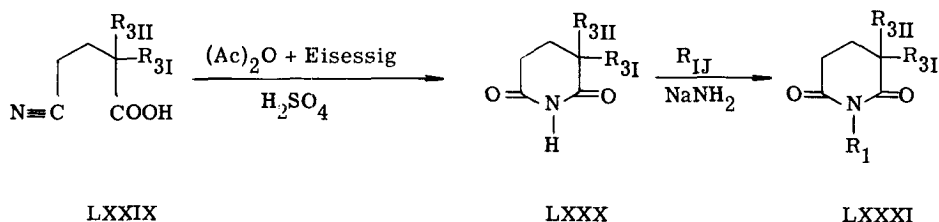
2.1.3.1. Methoden zur Herstellung von Dicarbonsäureimiden: Allgemein werden Dicarbonsäureimide in der Weise hergestellt, dass aliphatische Dicarbonsäuren, besonders Bernstein- und Glutarsäure, mit Ammoniak, primären Aminen oder Verbindungen, die solche zu bilden vermögen, zur Reaktion gebracht, unter Austritt von Wasser cyclisieren.

Hoey und Lester⁷⁸⁾ untersuchten die Imidbildung der Glutarsäure mit aliphatischen und aromatischen Aminen. Durch mehrstündiges Erhitzen der Säure und des Amins in einer Destillationsflasche auf 180° erhielten sie vorwiegend die Diamide, ebenso bei Anwendung von p-Cymen, welches das bei der Reaktion entstandene Wasser azeotrop entfernt. Bei einigen aliphatischen Aminen konnten sie die Imide nur in schlechter Ausbeute isolieren; mit Isopropylamin und n-Amylamin z. B. bildeten sich N-Isopropyl- resp. N-n-Amyl-glutarimid in 20 resp. 25%iger Ausbeute. Heptylamin, Anilin, o-Toluyllamin und 2-Pyridylamin ergaben bei der gleichen Reaktion vor allem die entsprechenden Diamide.

Paden und Adkins⁷⁹⁾ stellten einige N-substituierte Glutarimide durch Erhitzen von Glutarsäure mit aliphatischen Aminen auf 250° in Ausbeuten von 40-60% her. Auf gleiche Art gelang ihnen auch die Synthese von N-Benzyl- und N-Phenyl-4, 4-dimethylglutarimid.

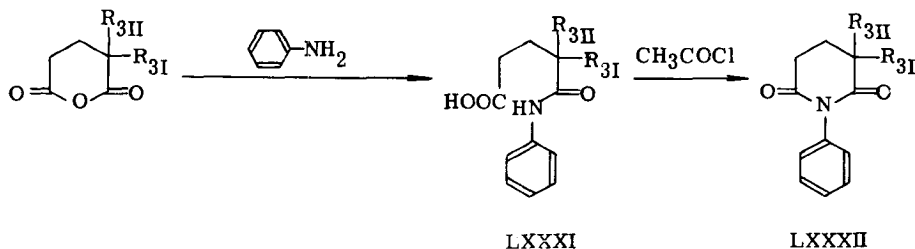
An Stelle der Dicarbonsäuren verwendet man meistens deren funktionelle Derivate wie z. B. Säureanhydride, Säurechloride, Ester, Nitrile oder Säureamide. Der Ringschluss gelingt dann vielseitiger und in besseren Ausbeuten. Als Cyclisierungsmittel kommen vor allem Erhitzen auf höhere Temperaturen, Schwefelsäure, Acetylchlorid, Acetanhydrid u. s. w. in Frage.

Hoffmann und Mitarb.^{30), 43), 47), 48)} erhielten 3-Alkyl-3-phenylglutarimide



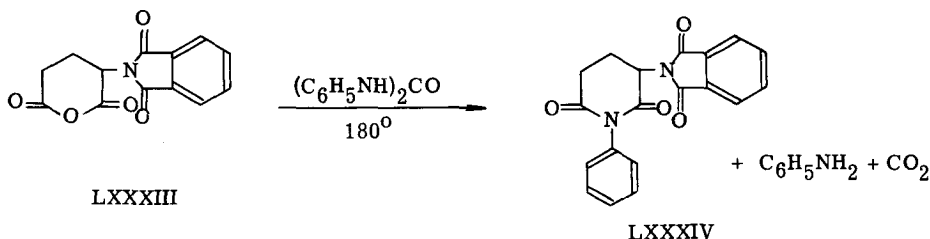
vom Typ LXXX durch 10 Min. langes Erhitzen der Nitrilcarbonsäuren LXXIX mit Schwefelsäure in Eisessig-Acetanhydrid in befriedigender Ausbeute. Die Reaktion beruht auf der intermediären Bildung des Säureamids, das unter Austritt von Wasser zu LXXX cyclisiert wird. In gleicher Weise konnten auch die Dinitrile und Nitrilcarbonsäureester von LXXIX zum Ringschluss verwendet werden. Im Falle der Nitrilcarbonsäureester wurde die Reaktionszeit allerdings auf 45 Minuten erhöht. Die Methode hat sich auch bewährt, wenn R₃₁ ein Aminoalkyl- resp. 2-Pyridyl-Rest ist. N-Alkyl- oder Aminoalkylreste wurden in LXXX nachträglich mit einem Alkyl- resp. Aminoalkylhalogenid und Natriumamid als Kondensationsmittel in einem inerten Lösungsmittel eingeführt (LXXXI).

Die N-Phenyl-Derivate der 3, 3-disubstituierten Glutarimide (LXXXII) sind am besten nach dem Verfahren von Salmon - Legagneur⁸⁰⁾ zugänglich. Darnach wer-



den die Anhydride (z. B. 2, 2-Diphenyl-glutarsäureanhydrid) mit Anilin oder andern aromatischen Aminen in benzolischer Lösung zu den 2, 2-disubstituierten Glutarsäuremonoaniliden (LXXXI) umgesetzt, und diese durch kurzes Erwärmen mit Acetylchlorid in die Imide (LXXXII) übergeführt.

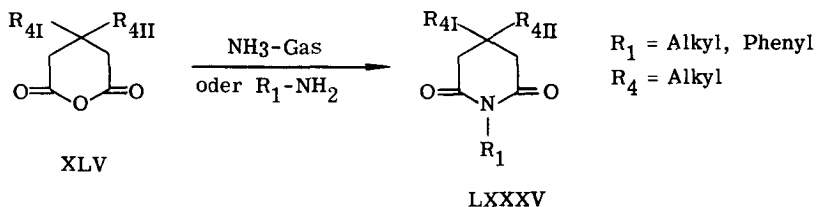
3-Phthalimido-2, 6-dioxo-piperidin (XXXIII) synthetisiert man nach einem Patent der Chemie Grünenthal⁵²⁾ durch Einleiten von trockenem Ammoniak in das geschmolzene 3-Phthalimido-glutarsäureanhydrid bei 210° oder durch Zusammenschmelzen desselben mit Harnstoff oder Thioharnstoff auf 180°. Dabei wird unter Freisetzung von einem Mol Ammoniak und Kohlendioxyd das Anhydrid LXXXIII direkt in 3-Phthalimido-



glutarimid umgewandelt. Die N-Alkyl-Verbindungen waren nach verschiedenen, zum Teil bereits erwähnten, Methoden zugänglich. N-Propyl-3-phthalimido-glutarimid z. B. wurde durch Kondensation von 3-Phthalimido-glutarsäurediäthylester und Propylamin mit Natriumalkoholat in absolutem Xylol hergestellt. Im gleichen Patent wurde eine interessante Reaktion zur Synthese des 1-Phenyl-3-phthalimido-glutarimids (LXXXIV) beschrieben. Ähnlich wie bei der Synthese von 3-Phthalimido-glutarimid mit Harnstoff, wurde 1 Mol 3-Phthalimido-glutarsäureanhydrid (LXXXIII) mit einem Mol Diphenylharnstoff bei 180° zusammengeschmolzen. Theoretisch sollte man ein Mol Anilin und Kohlendioxyd und 1 Mol 1-Phenyl-3-phthalimido-glutarimid (LXXXIV) erhalten. Da aber Anilin schwerflüchtig ist und nicht aus dem Reaktionsgemisch entfernt werden kann, wird, nach eigenen Erfahrungen (siehe Synthese von 1-p-Aethoxyphenyl-glutarimid), das Imid von der freigesetzten Base (z. B. Anilin) unter Bildung des entsprechenden Dianilids wieder aufgespalten. Besser bewährt hat sich die Methode von Manske⁸¹⁾. Darnach verwendet man auf ein Mol Harnstoff zwei Mole des entsprechenden Anhydrides.

3-Cyclopentyl-glutarimide (XXX) und deren N-Substitutionsprodukte⁵¹⁾ wurden, wie weiter unten genau beschrieben, durch Erhitzen der Anhydride mit den aliphatischen oder aromatischen Aminen auf 210-230° in 50-60%iger Ausbeute synthetisiert.

4, 4-Dialkyl-glutarimide (LXXXV) sind von Benica, Mallard und Wilson^{82), 83), 84)} beschrieben worden. Zur Synthese verwendeten sie eine ähnliche Methode wie Paden und Mitarb.⁷⁹⁾. Durch Einleiten von trockenem Ammoniak in die ge-



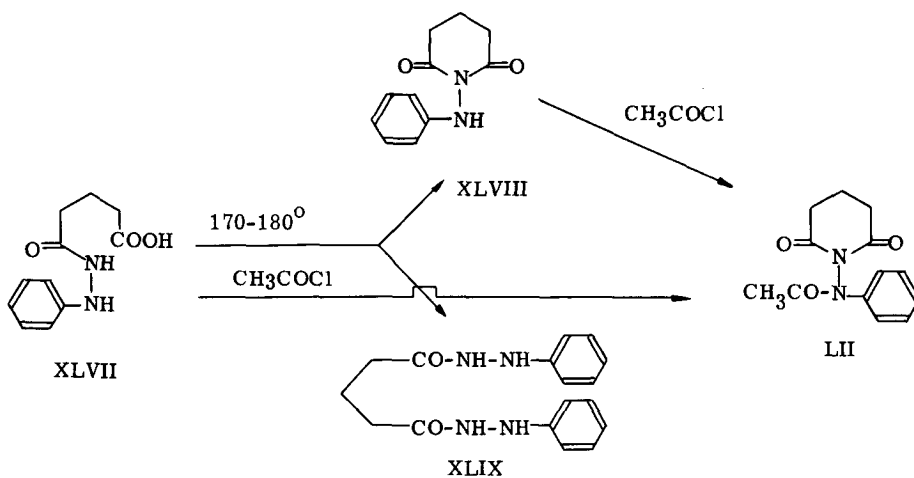
schmolzenen Anhydride bei 200⁰ bildeten sich in 50-60%iger Ausbeute die gewünschten 4,4-Dialkyl-glutarimide (LXXXV). Ebenso brauchbar war die Reaktion, wenn an Stelle des Ammoniaks primäre aliphatische Amine zur Anwendung gelangten. Die N-Phenyl-Derivate von LXXXV erhielten sie durch mehrstündiges Kochen der 2,2-Dialkyl-glutar-säureanhydride mit Anilin in Xylol. Das entstandene Reaktionswasser wurde kontinuierlich entfernt. Kyugi Abe⁸⁵⁾ stellte 1-Methyl-4,4-dialkyl-glutarimide durch mehrstündiges Kochen der Anhydride XLV mit N-Methyl-formamid her. Nach einem Patent der Cilag AG⁸⁶⁾ sind 1-Alkyl-2,6-dioxo-piperidine der allgemeinen Formel LXXXV auch mit Hilfe eine Alkylhalogenides und Natriumalkoholat zugänglich.

2.1.3.2. Synthese von 1-Phenylamino-glutarimid (XLVIII): In der Literatur konnten wir keine Hinweise über die Synthese von N-Alkyl- oder N-Arylamino-4,4-dialkyl-glutarimiden finden. Nur die Synthese von 1-Phenylamino-2,5-dioxo-pyrrolidin⁸⁷⁾ und einigen weiteren Derivaten dieser Körperklasse ist beschrieben. 1-Phenylamino-succinimid wurde von Hötte^{87), 88)} durch Erhitzen von Bernsteinsäureanhydrid und Phenylhydrazin auf höhere Temperaturen hergestellt.

Die Methoden, die sich zur Synthese von Succinimiden bewährt haben, sind nicht ohne weiteres auf die Glutarimide übertragbar. Im allgemeinen bilden sich die Succinimide viel leichter als die entsprechenden Glutarimide⁸⁹⁾. 1-p-Aethoxyphenyl-2,5-dioxo-pyrrolidin z. B. ist in guter Ausbeute durch Erhitzen von Bernsteinsäureanhydrid und p-Phenetidin auf 180⁰ zugänglich. Die gleiche Methode versagt aber, wenn an Stelle von Bernsteinsäure-Glutarsäureanhydrid verwendet wird. Man kann in diesem Falle nur Glutarsäure-bis-p-phenetidid isolieren. Aehnlich liegen die Verhältnisse im Falle der Hydrolyse. Glutarimide sind im allgemeinen gegen hydrolytische Agentien (Säure, Alkali) viel empfindlicher als die 2,5-Dioxo-pyrrolidine⁸⁹⁾.

Für die Herstellung von 1-Phenylamino-2,6-dioxo-piperidin (XLVIII) kommen vor allem die im vorhergehenden Abschnitt besprochenen Synthesemethoden für Dicarbonsäureimide in Betracht. Am aussichtsreichsten schien uns die von Wilson und Mit-

arb. 82), 83), 84) bei der Synthese von 1-Phenyl-4,4-dialkyl-glutarimiden angewendete Methode, weil die Reaktion an Hand des abgeschiedenen Wassers genau verfolgt werden kann. Direktes Erhitzen von Glutarsäureanhydrid und Phenylhydrazin wollten



wir vermeiden, um Nebenreaktionen so weit als möglich auszuschalten. Aus diesem Grunde haben wir Glutarsäureanhydrid nach Salmon-Legagneur⁸⁰⁾ in benzolischer Lösung zu Glutarsäure-monophenylhydrazid (XLVII) aufgespalten und isoliert. An diesem Zwischenprodukt haben wir die Cyclisierungsmöglichkeiten zum Imid XLVIII nach den folgenden Methoden eingehend untersucht:

2.1.3.2.1. Durch Erhitzen in absolutem Xylol unter Rückfluss und mit dazwischengeschaltetem Wassertrenner: Glutarsäure-monophenylhydrazid (XLVII) wurde in absolutem Xylol nach der oben erwähnten Methode solange erhitzt, bis sich im Wassertrenner die theoretisch berechnete Menge Wasser abgeschieden hatte (ca. 4 Stunden). Nach dem Aufarbeiten konnten wir eine Substanz isolieren, die bei 217° schmolz. Da der Schmelzpunkt gegenüber dem bei Glutarimiden üblichen abnormal hoch war, lag die Vermutung nahe, dass die erhaltene Substanz mit dem in der Literatur beschriebenen Glutarsäure-bis-phenylhydrazid⁸⁷⁾ identisch sei. Das durch drei Stunden langes Kochen von Glutarsäurediäthylester und Phenylhydrazin in benzolischer Lösung hergestellte Vergleichspräparat zeigte bei der Mischschmelzprobe keine Depression. 1-Phenylamino-glutarimid konnten wir aber auf diese Weise nicht erhalten.

2.1.3.2.2. Durch trockenes Erhitzen: Glutarsäure-monophenylhydrazid (XLVII) wird in einem Langhalsrundkolben allmählich auf 170-180^o erhitzt und 12-14 Minuten bei dieser Temperatur gehalten. Nach kurzer Zeit schieden sich am obern Ende des Kolbens Wassertröpfchen ab, ein Zeichen, dass die Reaktion eingesetzt hatte. Nach dem Aufarbeiten erhielt man durch Kristallisation aus viel Alkohol 2 Fraktionen. Die erste, in Alkohol viel schwerer lösliche Fraktion, bestand aus dem höher schmelzenden Glutarsäure-bis-phenylhydrazid (XLIX) (ungefähr 40%), die zweite aus einem Gemisch von XLIX und 1-Phenylamino-glutarimid. Durch erneute fraktionierte Kristallisation aus Alkohol konnten wir 1-Phenylamino-glutarimid (XLVIII) in 35%iger Ausbeute rein gewinnen. XLVIII kristallisiert in schönen langen Prismen und ist in Alkohol wesentlich besser löslich als das höherschmelzende Nebenprodukt XLIX. Reihenversuche bewiesen, dass längeres Erhitzen auf höhere Temperaturen die Bildung von Glutarsäure-bis-phenylhydrazid erheblich begünstigt. So erhielten wir z. B. durch dreissig Min. langes Erhitzen von XLVII auf 210-225^o 1-Phenylamino-glutarimid nur in 10%iger Ausbeute. Ausserdem war die Isolierung durch fraktionierte Kristallisation bei so schlechter Ausbeute mit erheblichen Schwierigkeiten verbunden. Nach dieser Methode gelang es uns nicht, das Imid XLVIII in besseren Ausbeuten herzustellen.

2.1.3.2.3. Mit Acetylchlorid: Bei der Anwendung dieses Cyclisierungsmittels erwarteten wir von vornherein, dass ein Teil des gebildeten Imides gleichzeitig auch am noch unsubstituierten Stickstoffatom acetyliert werde. Immerhin waren wir der Ansicht, dass der Ringschluss primär und leichter erfolge als die Acetylierung am N₁-Atom. Dies war aber nicht der Fall, denn die Acetylierung geht ungefähr ebenso rasch wie der Ringschluss. Durch kurzes Erwärmen von XLVII mit Acetylchlorid erhielt man ein Gemisch von ungefähr gleichen Teilen 1-Phenylamino- und 1-(N-Acetyl-N-phenylamino)-glutarimid (XLVIII und LII). Die Trennung durch fraktionierte Kristallisation gelang nur sehr mühsam. Durch längeres Einwirken von Acetylchlorid auf Glutarsäure-monophenylhydrazid bildete sich die Acetylverbindung von 1-Phenylamino-glutarimid (LII) in 75%iger Ausbeute.

2.1.3.2.4. Mit Phosphorpentoxyd: Die Anwendung von Phosphorpentoxyd als Cyclisierungsmittel erwies sich in diesem speziellen Fall als ungeeignet, weil XLVII in den für diese Reaktion brauchbaren Lösungsmitteln Benzol oder Xylol viel zu wenig löslich ist. Neben viel harzigen Nebenprodukten konnten wir 1-Phenylamino-glutarimid nur in 5%iger Ausbeute isolieren.

2.1.3.2.5. Mit Schwefelsäure: Obwohl Hoffmann und Mitarb.³⁰⁾ diese Methode nie zur Herstellung von N-substituierten Glutarimiden verwendet hatten, versuchten wir auch diese Methode. Denn Schwefelsäure ist im allgemeinen in hervorragender Weise geeignet, wasserentziehend zu wirken. Nach 15 Min. langem Kochen von XLVII mit konz. Schwefelsäure in Eisessig+Acetanhydrid 1+1 lag nur Ausgangsmaterial vor. Erhöhung der Schwefelsäurekonzentration auf die doppelte Menge und Verlängerung der Reaktionszeit auf 45 Min. führte in 6%iger Ausbeute zum gesuchten Imid XLVIII. Die Methode scheint also vor allem bei Verwendung von Nitrilcarbon-säuren resp. Nitrilcarbon-säureester des Typs LXXXI zum Erfolg zu führen.

2.1.3.2.6. Mit Hilfe von Säurechloriden: Zur Synthese von 1-Phenylamino-glutarimid haben wir als letzte Methode noch die Anwendung von Glutarylchlorid⁵⁹⁾ untersucht. Glutarylchlorid und Phenylhydrazin in benzolischer Lösung gab man zur berechneten Menge Triäthylamin in Benzol. Aus dem Reaktionsgemisch konnten wir nur Glutarsäure-bis-phenylhydrazid und Ausgangsmaterial (Glutarsäure) aufarbeiten.

Im IR-Spektrum (Figur 1) hat 1-Phenylamino-glutarimid, ähnlich wie Glu-

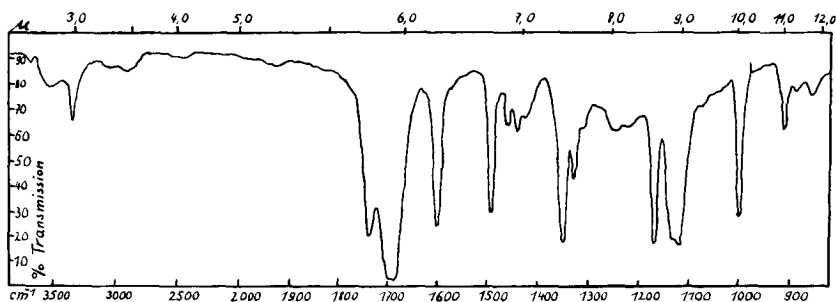
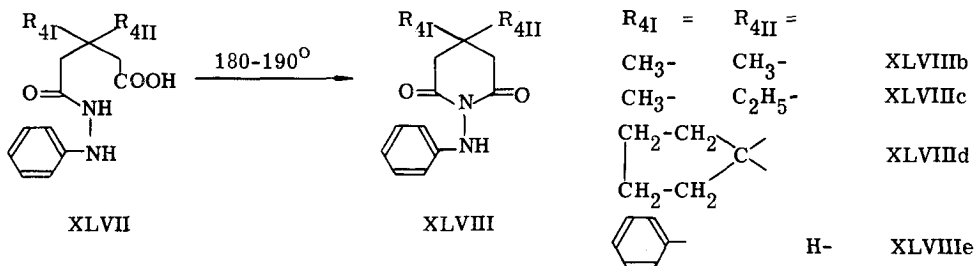


Fig. 1: IR-Spektrum von 1-Phenylamino-2,6-dioxo-piperidin in Chloroform

tarimid, eine ausgeprägte N-H-Bande bei 2,98 μ . Die stark asymmetrische C=O-Valenzbande des Glutarimids bei ca. 1710 cm^{-1} wird durch N-Substitution⁹⁰⁾ in 2 gut ausgeprägte Einzelbanden mit Maxima bei 1700 cm^{-1} (5,88 μ , intensiv) und 1746 cm^{-1} (5,72 μ , schwach) aufgespalten.

2.1.3.3. Synthese der 1-Phenylamino-4,4-dialkyl-2,6-dioxopiperidine (XLVIIIb, c, d, e): Zur Herstellung dieser Verbindungen gingen wir genau gleich vor wie bei der Synthese von 1-Phenylamino-glutarimid. Die 2,2-dialkylierten Glutarsäureanhydride XLVIb-e wurden mit Phenylhydrazin nach der bekannten Methode zu den entsprechenden Phenylhydrazidsäuren XLVIIb-e aufgespalten und wenn immer möglich isoliert. Auf Grund der Erfahrungen, die wir beim Ringschluss von XLVII



zum Imid XLVIII gesammelt hatten, beschränkten wir uns auf die Anwendung der zweiten Methode. Dabei machten wir die Feststellung, dass die 2,2-Dialkyl-glutarsäure-monophenylhydrazide XLVIIb-e viel weniger zur Bildung von höher schmelzenden Nebenprodukten vom Typ XLIX neigen. Sie sind auch viel weniger empfindlich gegen höhere Temperaturen. So erhielten wir z. B. nach 20 Min. langem Erhitzen von XLVIIb auf 190-200° 1-Phenylamino-4,4-dimethyl-glutarimid in 50-60%iger Ausbeute. Einzig 1-Phenylamino-4-methyl-4-äthyl-glutarimid (XLVIIIc) bereitete uns einige Schwierigkeiten. Die Phenylhydrazidsäure XLVIIc fiel als Oel an und konnte nicht zur Kristallisation gebracht werden. Wir entschlossen uns deshalb, das Oel durch 15 Min. langes Erhitzen auf 190° direkt ins Imid XLVIIIc überzuführen. Bei diesen Bedingungen lag nach der Aufarbeitung nur Ausgangsmaterial vor. Erst durch Steigerung der Temperatur auf 210-220° und Ausdehnung der Reaktionszeit auf 30-35 Minuten gelangten wir zum Ziele. Die Ausbeute gegenüber dem 4,4-Dimethyl-Derivat war aber um 15-20% schlechter.

Bei der Aufarbeitung der hergestellten Imide XLVIIIb-e wurde der in Alkohol schwer lösliche Rückstand (wahrscheinlich XLIXb-e) abfiltriert und, ohne näher zu untersuchen, verworfen.

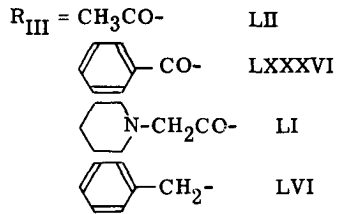
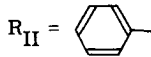
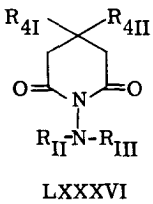
Die synthetisierten 1-Phenylamino-4,4-dialkyl-glutarimide XLVIIIb-e kristallisieren aus Alkohol meistens in schönen, langen Prismen. Der Schmelzpunkt liegt im allgemeinen ungefähr 20-30° höher als der der entsprechenden Phenylhydrazid-säuren. Durch 30 Min. langes Kochen mit 10%igem methanolischem Kaliumhydroxyd wird der Imidring aufgespalten und man kann die 2,2-Dialkylglutarsäure-monophenylhydrazide zurückgewinnen.

2.1.3.4. Synthese der 1-(2-Pyridylamino)-4,4-dialkyl-glutarimide LIVb, c, d und e: Wie aus dem Reaktionsschema 1 zu entnehmen ist, wurde zur Synthese dieser Verbindungen die Reaktionsfolge benutzt, die sich zur Herstellung der 1-Phenylamino-4,4-dialkyl-glutarimide gut bewährt hatte. Die durch Aufspaltung der Anhydride erhaltenen 2,2-Dialkyl-glutarsäure-(2-pyridyl)-monohydrazide LIIBb-e sind gut kristallisierte Verbindungen. Wir konnten sie nach der zweiten Methode in guter Ausbeute

in die 1-(2-Pyridylamino)-4,4-dialkyl-glutarimide überführen. So isolierten wir z. B. nach 15 Min. langem Erhitzen von LIIIb auf 190° 1(2-Pyridylamino)-4,4-dimethyl-glutarimid in 75%iger Ausbeute. Bei allen hergestellten Verbindungen dieser Reihe konnten wir nie die Bildung von höher schmelzenden Nebenprodukten beobachten, wie das bei den Phenyl-Derivaten der Fall war. Sie kristallisieren aus Alkohol in feinen Nadeln, weshalb wir auf die Herstellung der Hydrochloride verzichteten.

2.1.3.5. Synthese der N₁-Derivate der 1-Phenylamino-4,4-dialkyl-glutarimide (allgemeine Formel LXXXVI): Zur Synthese dieser Substanzen standen uns zwei Möglichkeiten offen:

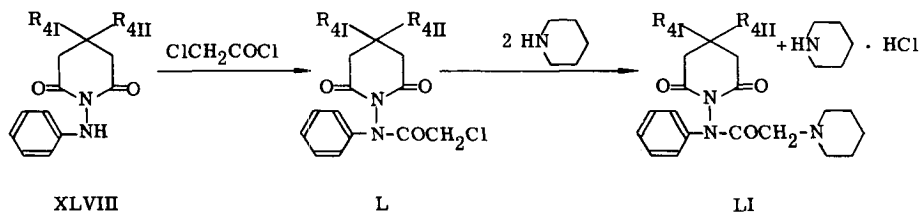
- Umsetzung der N₁-disubstituierten Hydrazine (z. B. N₁-Benzyl-N₁-phenyl-hydrazin) mit den 2,2-dialkylierten Glutarsäureanhydriden XLVIa-e zu den 2,2-Dialkyl-glutarsäure-monophenylhydraziden LVa-e und anschließende Cyclisierung zu LXXXVI.
- Nachträgliche Einführung der Reste R₁ in den 1-Phenylamino-4,4-dialkyl-glutarimiden XLVIIIa-e.



2.1.3.5.1. Herstellung der N₁-Acetyl-, Benzoyl- und Piperidinoacetyl-Derivate der 1-Phenylamino-4,4-dialkylglutarimide (LIa-d, LIIa, b, LXXXVIa, b): Um diese Verbindungen herzustellen, wählten wir das zweite Verfahren d. h. die Reste R₁ wurden nachträglich mit Hilfe der Säurechloride in 1-Phenylamino-4,4-dialkyl-glutarimid eingeführt. Durch mehrstündiges Kochen der Imide XLVIIIa, b mit überschüssigem Acetyl- resp. Benzoylchlorid in benzolischer Lösung erhielten wir die gewünschten Verbindungen LIIa, b und LXXXVIa und b in 60%iger Ausbeute. Die Chlorwasserstoffentwicklung verlief ziemlich träge, was darauf hinweist, dass das am N₁-Atom stehende Wasserstoffatom sehr schwer als Proton ablösbar ist. Eine bedeutende Rolle wird dabei auch eine gewisse sterische Hinderung spielen. Um die oben genannten Ausbeuten zu erzielen mussten wir die Reaktionszeit auf 10 Stunden erhöhen. Interessant war dagegen die Feststellung, dass die N₁-Acetyl-Derivate von LXXXVI in 75%iger Ausbeute durch 45 Min. langes Kochen von Glutarsäure- resp. 2,2-Dialkyl-glutarsäure-monophenylhydrazid mit überschüssigem Acetylchlorid erhalten werden können. Unter gleichzeitiger Acetylierung wird auch der Ring geschlossen. Nach diesem Verfahren stellten wir denn auch diese Verbindungen her. Die am N₁-Atom durch

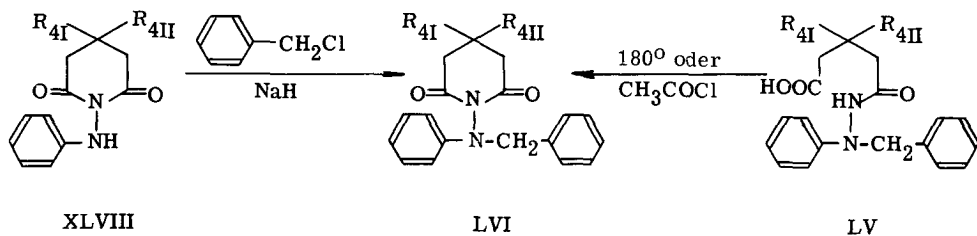
einen Acetyl- oder Benzoyl-Rest substituierten 1-Phenylamino-glutarimide sind in Alkohol besser löslich als die entsprechenden unsubstituierten Präparate. Deshalb gelingt die Reinigung durch fraktionierte Kristallisation verhältnismässig leicht.

Synthese der Piperidinoacetyl-Derivate LIa-d: Büchi und Perazzi⁹¹⁾ hatten bei der Synthese von N₁-Dimethylaminoacetyl-N₂-acetyl-N₂-methyl-phenylhydrazin festgestellt, dass es ungünstig ist, die genannten Verbindungen durch direktes Einwirken von Dimethylaminoacetylchlorid auf N₂-Acetyl-N₂-methyl-phenylhydrazin herzustellen. Sie synthetisierten die gesuchte Verbindung in guter Ausbeute über das Chloracetylderivat. Aus diesem Grunde wählten wir von vornherein das zweistufige Verfahren und stellten durch längeres Einwirken von Chloracetylchlorid auf die 1-Phenyl-



amino-4,4-dialkyl-glutarimide die Chloracetyl-Derivate La-d her. Sie sind aus Benzol-Petroläther leicht kristallin zu erhalten. Ausser 1-(N-Chloracetyl-N-phenylamino)-4,4-dimethyl-glutarimid (Lb) charakterisierten wir keine der Verbindungen des Typs L näher, sondern setzten sie sofort mit Piperidin um. Die Umsetzung gelang am besten in absolut benzolischer Lösung und unter Anwendung von zwei Mol Piperidin. Ein Mol der Base bindet dann den freigesetzten Chlorwasserstoff. An Hand des abgeschiedenen Piperidinhydrochlorids konnten wir die Reaktion genau verfolgen. Zuerst liess man das Chloracetyl-Derivat L und Piperidin in der Kälte reagieren und vervollständigte dann die Reaktion durch 30 Min. langes Erwärmen auf dem Wasserbade. Die 1-(N-Piperidinoacetyl-N-phenylamino)-4,4-dialkyl-glutarimide sind als Basen zähflüssige Oele, die wir weder kristallisieren noch destillieren konnten. Wir führten deshalb die Basen LIa-d in die besser kristallisierenden Hydrochloride über. Die Ausbeuten betragen im allgemeinen 50-60%.

2.1.3.5.2. Herstellung der N₁-Benzyl-Derivate LVIIb und c: Diese Verbindungen konnten wir nach dem zweiten Verfahren nicht in befriedigender Ausbeute herstellen. Wir führten die Versuche zur Einführung eines Benzylrestes in 1-Phenylamino-glutarimid mit Benzylchlorid resp. Benzylbromid und verschiedenen Kondensations- und Lösungsmitteln durch. Mit Natriumhydrid in absolutem Xylol konnten wir das Benzylderivat in 5%iger Ausbeute rein erhalten. Bei der Anwendung von Natriumalkoholat oder Natriumamid als Kondensationsmittel in absolutem Dioxan lag nach der Reaktion



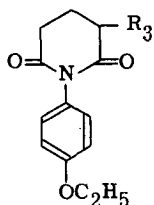
nur Ausgangsmaterial vor. Schon Büchi und Perazzi⁹¹⁾ haben in ihrer Arbeit über N_1 -mono- N_2 -disubstituierte Phenylhydrazine darauf hingewiesen, dass dem am N_1 -Atom stehenden Wasserstoffatom keine sauren Eigenschaften mehr zukommen. Mit Natriumhydrid, der stärksten bekannten Base, in Dioxan konnten sie das betreffende Phenylhydrazin aminoalkylieren.

Wir führten die Kondensationsversuche so durch, dass das 1-Phenylamino-glutarimid zuerst zwei Stunden mit Natriumhydrid in absolutem Xylol unter Rückfluss gekocht wurde, damit sich das Natriumsalz bilden konnte. Das Gemisch wurde mit dem Vibromischer gut umgerührt. Dann wurde die stöchiometrische Menge Benzylchlorid tropfenweise zugegeben und das Reaktionsgemisch weitere 5 Stunden unter Rückfluss gehalten. Nach dem Aufarbeiten konnten wir dann schliesslich das Benzylderivat durch fraktionierte Kristallisation rein gewinnen. Natriumhydrid ist also nicht imstande, das am N_1 -Atom noch vorhandene Wasserstoffatom abzulösen und mit 1-Phenylamino-glutarimid ein Natriumsalz zu bilden. Das Benzylhalogenid reagiert dann mit dem Kondensationsmittel und als Endprodukt erhielt man nur Natriumchlorid und Toluol.

Gut hat sich dagegen das erste Verfahren bewährt. Die Glutarsäureanhydride XLVIb, c wurden mit N_1 -Benzyl-phenylhydrazin zu den entsprechenden Hydrazidsäuren LVb und c aufgespalten und diese nach der zweiten Methode zu den Imiden LVIb und c cyclisiert. Die Ausbeuten betragen ungefähr 60-65%. Wurden die Hydrazidsäuren LVb, c kurze Zeit mit überschüssigem Acetylchlorid behandelt, erhielt man ebenfalls die 1-(N-Benzyl-N-phenylamino)-4,4-dialkyl-glutarimide. Die Anwendung von Phosphorpenoxyd als Cyclisierungsmittel war für N_1 -disubstituierte Hydrazide ungünstig. Zum Teil trat Zersetzung ein, zum Teil fand überhaupt keine Reaktion statt.

2.2. Versuche zur Synthese von 1-p-Aethoxyphenyl-3-aminoglutarimid
und dessen Derivate (LVIII-LXVIII)

Für die Synthese der Verbindungen von der allgemeinen Formel XLIV schien uns der im Reaktionsschema 2a aufgezeigte Weg für gegeben, wenn R_3 eine Amino- oder Dimethylaminogruppe ist. Dagegen sahen wir für die Einführung ringgeschlossener Basen, wie z. B. Piperidin oder Morpholin, das Verfahren nach Reaktionsschema 2b als aussichtsreicher an. Sollte die erste Methode versagen, bestand immerhin noch die Möglichkeit, mit geeigneten Mitteln über die 3-Halogenverbindung LXVIII zu LXII zu gelangen.



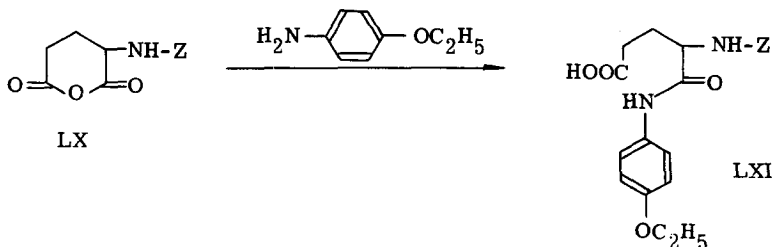
XLIV

2.2.1. Vorangehende Einführung der Amino-Gruppe

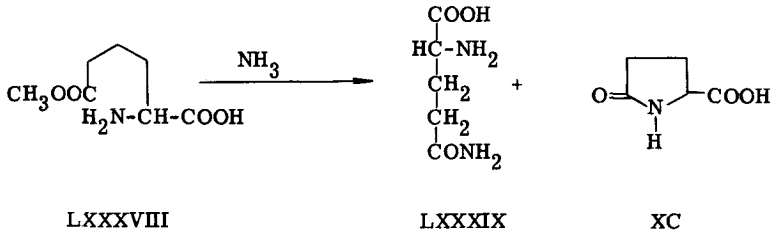
Als Ausgangsmaterial war L(+)-Glutaminsäure (LVIII) gegeben. Zum Schutze der Aminogruppe wählten wir nach Bergmann und Zervas⁹²⁾ den Carbobenzyloxyrest (abgekürzt Z-). Er hat gegenüber andern Schutzgruppen wie z. B. Phthalimido- oder Tosylrest den Vorteil, wieder leicht abspaltbar zu sein. Der Tosylrest aktiviert ausserdem noch durch seine stark ungesättigte Sulfonylgruppe den ungeschützten Aminwasserstoff.

Das Anhydrid der N-Z-L(+)-Glutaminsäure (LX) stellten wir nach den üblichen Methoden mit Acetanhydrid her. Bei der Solvolyse von LX findet je nach den Bedingungen (Reagens, Lösungsmittel) Reaktion an der α - oder γ -Carboxylgruppe statt, oder man erhält ein Isomerengemisch. Basen ergeben nach Melville⁹³⁾ vorwiegend die α -Amide, bedingt durch die geringere Elektronendichte am α -Carboxyl⁹⁴⁾. N-Phthalyl-glutaminsäureanhydrid dagegen wird nach King und Kidd⁹⁵⁾ durch Basen fast ausschliesslich am γ -Carboxyl aufgespalten.

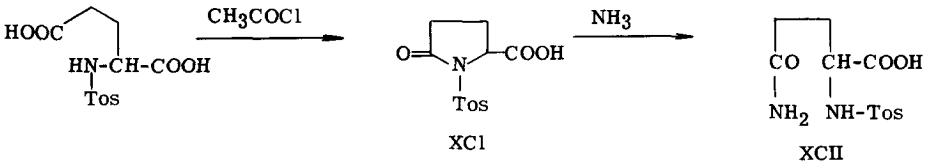
Bei der Umsetzung von N-Z-L(+)-Glutaminsäureanhydrid in Benzol erhält man somit vorwiegend das α -Phenetidid der N-Z-L(+)-Glutaminsäure (LXI).



Cyclisierungsversuche von LXI zu 1-p-Aethoxyphenyl-3-amino-2,6-dioxo-piperidin (LXII): Beechham⁹⁶⁾ hat die Erfahrung gemacht, dass es infolge der grossen Ringschlusstendenz der meisten γ - und δ -Aminocarbonsäuren und Ester nicht gelingt z. B. den Halbester LXXXVIII der Glutaminsäure mit Ammoniak in Glutamin



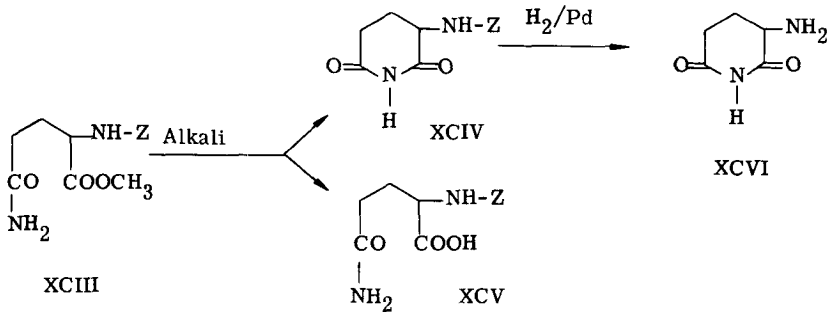
(LXXXIX) überzuführen. Neben 3% von LXXXIX entsteht über 90% Pyrrolidon-(5)-carbonsäure(2). Nach Harington⁹⁷⁾ geht N-Tosyl-glutaminsäure durch Behandeln mit Acetylchlorid ebenfalls leicht in N-Tosyl-pyrrolidoncarbonsäure (XCI) über. Swan und Du Vigneaud⁹⁸⁾ erhielten beim Behandeln von XCI mit wässrigem



Ammoniak N-Tosyl-glutamin (XCII). Die N-CO-Bindung ist durch den Sulfonylrest ausgesprochen labil geworden.

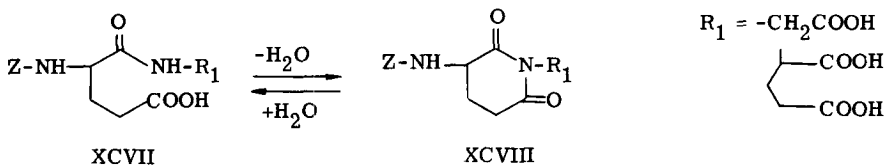
Sonderheimer und Holley^{99), 100)} erhielten andererseits bei der Verseifung von N-Z-L(+)-Glutaminmethylester (XCIII) mit wässrigem Alkali nicht das erwartete

N_1 -Z-Glutamin XCV, sondern ein Gemisch von XCIV und XCV. Die Reaktion gelang besser im Falle des N_1 -Z-Asparginmethylesters, weil das gebildete Succinimid durch



wässriges Alkali nicht so rasch hydrolysiert wird wie XCIV. Die Reaktion geht bei Anwendung von Natriummethanolat in Benzylalkohol und bei Zimmertemperatur besser. Hydrogenolyse des Carbobenzyloxyrestes führte zu dem nicht sehr stabilen 3-Amino-DL-glutarimid (XCVI). Stabiler ist das Hydrochlorid. Anstelle von XCIII kann auch der α -isomere N_1 -Z-Isoglutaminmethylester verwendet werden.

Kovacs und Mitarb.¹⁰¹⁾ wandelten die strukturisomeren Dipeptide α -L-(+)-Glutamyl-glycin (XCVII) und γ -L-(+)-Glutamyl-glycin durch kurzes Erwärmen

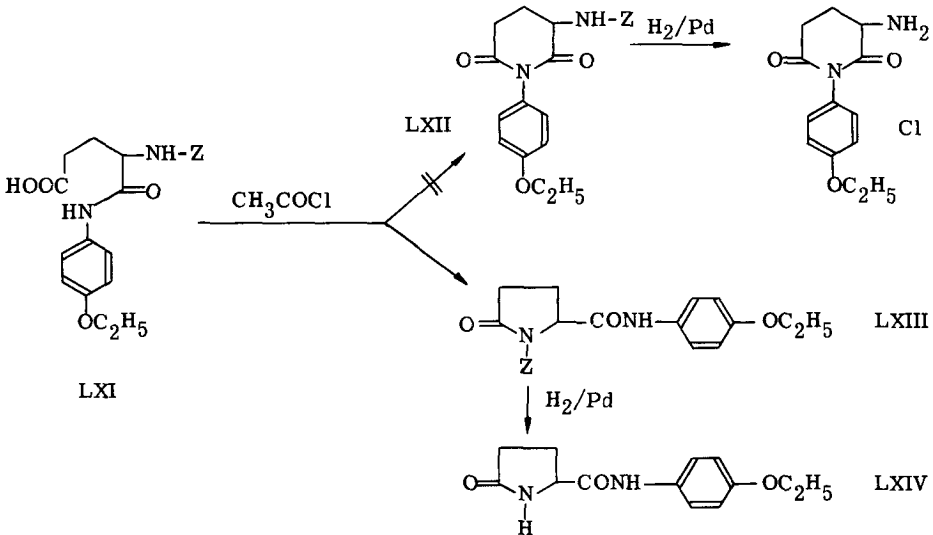


mit Acetanhydrid in die ringgeschlossenen Anhydroverbindungen XCVIII (2,6-Dioxopiperidine) um.

Auf Grund dieser Tatsachen führten wir das α -Phenetid der N-Z-L-(+)-Glutaminsäure (LXI) mit Diazomethan in den entsprechenden Methylester über und versuchten die Cyclisierung nach Sonderheimer^{99), 100)}. Mit Natriummethanolat in Benzylalkohol bei Zimmertemperatur und unter Ansetzen von Vakuum während 20 Min. konnten wir nach dem Aufarbeiten nur Ausgangsmaterial isolieren. Wurde die Temperatur erhöht und Benzylalkohol weggelassen, erhielt man eine ölige Substanz, die weder kristallisiert noch destilliert werden konnte. Nach den Analysenwerten lag wahrscheinlich N-Z-L-(+)-Glutaminsäure-bis-p-phenetidid vor. Wir untersuchten die Substanz nicht eingehender.

Durch kurzes Digerieren von LXI mit Acetylchlorid konnten wir nach dem Aufarbeiten eine neue Substanz isolieren, die der Bruttoformel LXII entsprach. Nach

Hydrogenolyse des Carbobenzyloxyrestes erhielten wir eine ziemlich gut wasserlösliche Verbindung, die aber bei der Mikrotitration mit 0,1n-HCl keinen Potentialsprung



zeigte und bei der die gebräuchlichsten Methylierungsreaktionen (z. B. nach Leukart oder reduktiv mit Formaldehyd und Palladiumkohle) versagten.

Im IR-Spektrum fehlt die für N-substituierte Glutarimide charakteristisch gesplattete C=O-Valenzbande bei 1700 cm^{-1} . Sichtbar ist im IR-Spektrum (Figur 2) eine NH-Strech-Bande bei 3300 cm^{-1} , eine C=O-Bande bei 1720 cm^{-1} (wahrscheinlich von

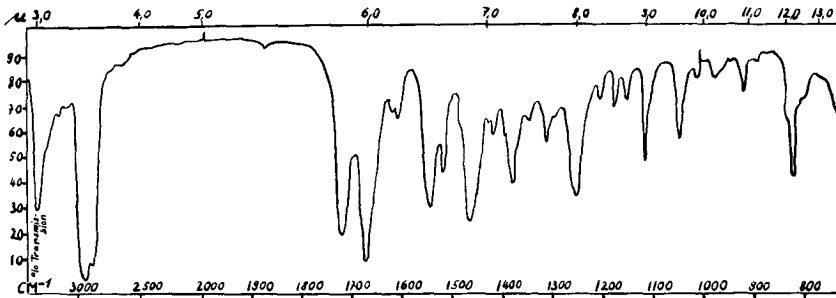


Fig. 2: IR-Spektrum von Pyrrolidon-(5)-carbonsäure-(2)-phenetidid in Nujol

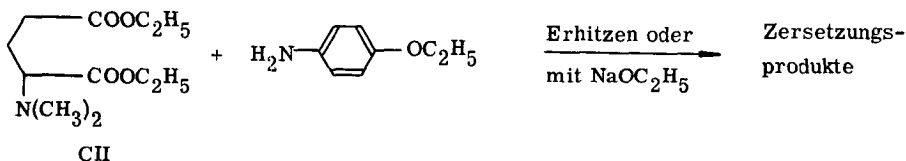
Amid-II-Bande) und eine spitzige, für 1,4-disubstituierte Benzolringe charakteristische Bande bei 820 cm^{-1} .

Auf Grund dieser Befunde muss man der Verbindung die Konstitution LXIX zuschreiben. Das Vergleichspräparat, dargestellt aus Pyrrolidon-(5)-carbonsäure-(2), Phenetidin und Dicyclohexylcarbodiimid, zeigte bei der Mischschmelzprobe keine Depression mit LXIV und hatte das gleiche IR-Spektrum.

Wie wir schon früher bei der Synthese von 1-Phenylamino-2, 6-dioxo-piperidin die Erfahrung gemacht hatten, sind aromatische Amide gegenüber den aliphatischen viel schwerer in die Imide überführbar. Die Reaktionsträgheit des Amidwasserstoffes wirkt sich in der Weise aus, dass das noch freie, reaktionsfähigere Aminwasserstoffatom mit der γ -Carboxylgruppe unter Bildung eines fünfer Ringes reagiert.

Orientierende Vorversuche über die Abspaltmöglichkeit des Phthalylrestes in 1-Phenyl-3-phthalimido-glutarimid mit Hydrazinhydrat nach Sheehan¹⁰²⁾ und mit Phenylhydrazin nach Boissonas¹⁰³⁾ verliefen unbefriedigend. Wir konnten in keinem Falle eine definierte Verbindung isolieren, die CI entsprochen hätte.

Ebensowenig gelang es, über N-Dimethylamino-L(+)-glutaminsäure resp. dessen Ester CII 1-p-Aethoxyphenyl-3-dimethylamino-glutarimid herzustellen. Wir erhielten sowohl beim Erhitzen von CII mit Phenetidin als auch beim Kondensationsversuch mit

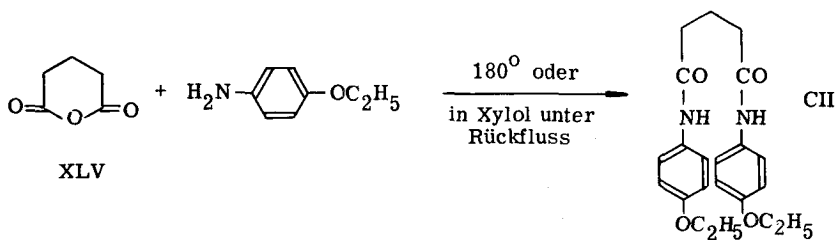


Natriumalkoholat nur Zeretzungsprodukte, die wir nicht näher untersuchten. N-Dimethylamino-L(+)-glutaminsäure bildet ausserdem kein Anhydrid. Hier brachen wir die Versuche in dieser Reihe ab und untersuchten die Synthesemöglichkeiten nach Reaktionsschema 2b.

2.2.2. Nachträgliche Einführung des basischen Restes

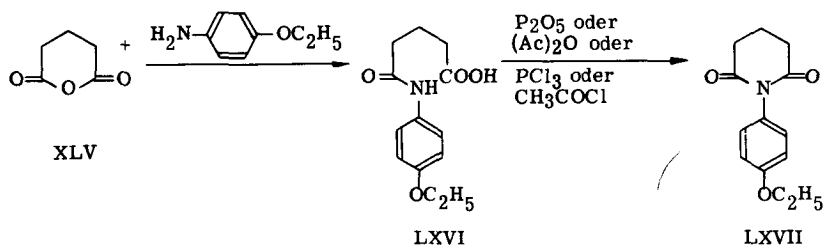
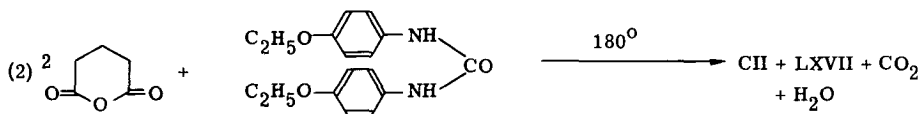
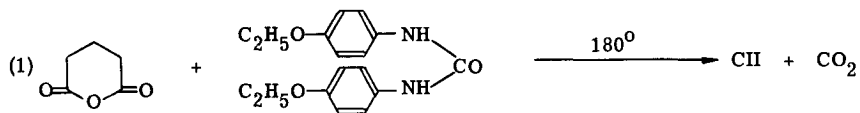
Dazu war, wie aus dem Reaktionsschema 2b hervorgeht, die Synthese von 1-p-Aethoxyphenyl-3-halogen-2, 6-dioxo-piperidin (LXVIII) als zentrales Zwischenprodukt notwendig.

2.2.2.1. Synthese von 1-p-Aethoxyphenyl-glutarimid (LXVII): Die Herstellung von LXVII ist schon von van Zanden¹⁰⁴⁾ beschrieben worden. Er erhitzte Glutarsäureanhydrid und p-Phenetidin 20 Min. lang auf 180° und konnten aus dem Reaktionsprodukt LXVII in schlechter Ausbeute isolieren. Die Reproduktion dieses Versuches gelang uns nicht. Wir konnten nach dieser Methode nur Glutarsäure-bis-phenetidid



(CII) isolieren, das wir auf Grund der früher gemachten Erfahrungen auch erwarteten. Zum gleichen Ergebnis gelangten wir beim Kochen von XLV und Phenetidin in Xylol unter Rückfluss und mit dazwischengeschaltetem Wassertrenner. Die gleiche Reaktion gelingt aber, wenn man Bernsteinsäureanhydrid und p-Phenetidin verwendet, und man erhält das schon lange bekannte N-p-Aethoxyphenyl-succinimid (Pyran tin)¹⁰⁵.

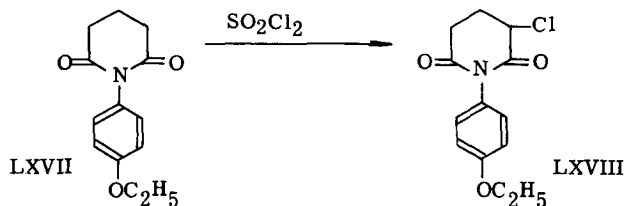
Die Anwendung von Di-p-phenetidin-harnstoff, ähnlich wie es bereits mit Di-phenylharnstoff für 1-Phenyl-3-phthalimido-glutarimid beschrieben ist, zur Darstellung von LXVII führte ebenfalls nicht zum Ziele. Als einziges Produkt erhielten wir CII (Gleichung 1). Das Verfahren nach Manske⁸¹⁾ lieferte uns, wenn auch in schlechter Ausbeute, die gesuchte Verbindung LXVII. Zur Cyclisierung von LXVI zu LXVII



eignet sich, wie schon Auwers¹⁰⁶⁾ bei andern Glutarimiden zeigte, Acetylchlorid in hohem Masse. Wir erhielten nach dieser Methode Ausbeuten bis zu 90%. An zweiter Stelle ist Phosphortrichlorid zu erwähnen. 30 Min. langes Kochen von LXVI mit Phosphortrichlorid in Benzol gab LXVII in 60%iger Ausbeute. Weniger geeignet war Phosphorpenoxyd und Essigsäureanhydrid.

2.2.2.2. Halogenierung von 1-p-Aethoxyphenyl-glutarimid: Unseres Wissens ist eine Halogenverbindung in 3-Stellung des unsubstituierten oder N-Phenyl-substituierten Glutarimids in der Literatur nicht beschrieben. Hoffmann und Mitarb.⁴⁷⁾ haben durch Einwirken von Brom bei höherer Temperatur auf 3-Aethyl-3-phenyl-glutarimid das 3-Aethyl-3-phenyl-5-brom-glutarimid hergestellt. Bei der analogen Reaktion mit 1-p-Aethoxyphenyl-glutarimid konnten wir nur höher bromierte Substanzen isolieren. Teilweise trat auch Verkohlung ein. Andererseits erhielten wir beim Einwirken von Brom und rotem Phosphor auf LXVI regelmässig Verbindungen mit 3% höherem Bromgehalt als berechnet. Sehr wahrscheinlich entstand bei dieser Reaktion ein Gemisch von LXVII, 1-p-Aethoxy-phenyl-3-brom-glutarimid und 1-p-Aethoxy-phenyl-3,5-dibrom-glutarimid. Durch fraktionierte Kristallisation gelingt es nicht, die beiden bromhaltigen Komponenten voneinander zu trennen. Dementsprechend war der Schmelzpunkt der Analysenpräparate unscharf. In den Mutterlaugen konnte nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Alkohol LXVII in schlechter Ausbeute rein erhalten werden. Aehnlich war das Ergebnis, wenn Brom und 1-p-Aethoxyphenyl-glutarimid in Eisessig und unter Belichtung zur Reaktion gebracht wurden.

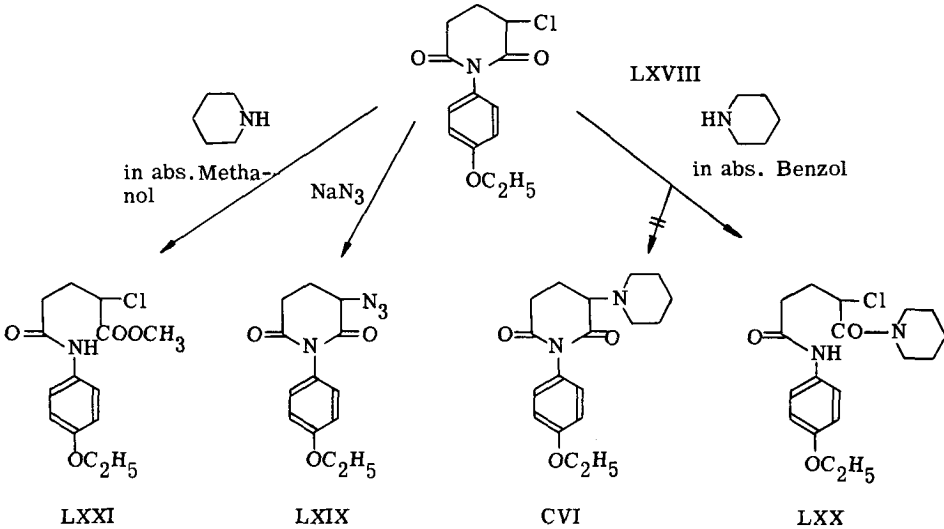
Hingegen gelingt es mit Hilfe von Sulfurylchlorid in Chloroform als Lösungsmittel, 1-p-Aethoxyphenyl-glutarimid (LXVII) in 55%iger Ausbeute in 1-p-Aethoxy-



phenyl-3-chlor-glutarimid (LXVIII) überzuführen. Da LXVIII in Aethanol viel schwerer löslich ist als LXVII können die beiden Komponenten durch fraktionierte Kristallisation leicht voneinander getrennt werden.

2.2.2.3. Versuche, LXVIII in CV und CVI überzuführen: 1-p-Aethoxyphenyl-3-amino-glutarimid (CV) versuchten wir, ähnlich wie Brenner¹⁰⁷⁾ bei seiner eleganten Lysinsynthese, über die 3-Azidoverbindung LXIX herzustellen. Da das Azidion

schon in neutraler Lösung nucleophil angreift, hofften wir, ohne mit Ringöffnung rechnen zu müssen, einen glatten Umsatz zu erzielen. Nach 24 Stunden langem Kochen von LXVIII mit Natriumazid in wässrig-alkoholischer Lösung konnten wir in



sehr schlechter Ausbeute eine Substanz isolieren, die nach den C, H-Analysenwerten LXIX ungefähr entsprach, aber nur die Hälfte Stickstoff enthielt. Bei der Lassaigne-Probe konnte noch Chlor nachgewiesen werden. Infolge der schlechten Ausbeute, die wir durch Anwendung anderer Lösungsmittel (Dimethylformamid, höhere Alkoholkonzentration) nicht zu steigern vermochten, verzichteten wir auf eine weitere Reinigung. Beim Reduktionsversuch mit Raney-Nickel in Methanol differierten die C, H, N-Analysenwerte der erhaltenen Substanz um ca. 0,8-1% von den berechneten. Auf jeden Fall gelang es uns nicht auf diesem Wege 1-p-Aethoxyphenyl-3-amino-glutarimid (CV) herzustellen.

Die Reaktion zwischen LXVIII und cyclischen Basen z. B. Piperidin verlief unter Aufspaltung des Glutarimidringes. Durch 2 Std. langes Kochen der 3-Chlorverbindung LXVIII mit zwei Molen Piperidin in absolutem Methanol entstand der Methyl-ester des γ -Chlorglutarsäurephenetidids (LXXI). Wurde die gleiche Reaktion in absolutem Benzol durchgeführt, konnte man eine Verbindung isolieren, die keine basischen Eigenschaften hatte. Wahrscheinlich wird sich unter Ringspaltung das Piperidid des γ -Chlor-glutarsäurephenetidids (LXX) gebildet haben.

Die Umsetzung von LXVIII mit Phthalimid-Kalium in absolutem Xylol oder nach Sheehan¹⁰⁸⁾ in Dimethylformamid verlief ergebnislos. In beiden Fällen konnte das

Ausgangsmaterial fast quantitativ zurückgewonnen werden. Die sehr schwache Reaktionsfähigkeit des Chloratoms in LXVIII äussert sich auch darin, dass eine Umhalogenierung nach Finkelstein¹⁰⁹⁾ mit Natriumjodid in Aceton unmöglich war.

Das Ergebnis der Umsetzungsversuche von LXVIII mit Natriumazid und Piperidin war ziemlich überraschend. Vor allem durch die Anwendung von Natriumazid hofften wir, die 3-Azidoverbindung in guter Ausbeute herstellen zu können und dementsprechend dann auch die 3-Aminoverbindung. Ob durch die schwach alkalische Reaktion von Natriumazid der Glutarimidring teilweise geöffnet wurde, konnten wir nicht feststellen. Brenner¹⁰⁷⁾ hat bei der analogen Reaktion mit 3-Chlor-caprolactam keine Spaltung der Lactamgruppierung beobachtet. Wir sind der Ansicht, dass das Chloratom in 1-p-Aethoxyphenyl-glutarimid sehr reaktionsträge ist und deshalb, vor allem bedingt durch die empfindliche Imidgruppierung im Molekül, ungeeignet unter milden Bedingungen substituierbar zu sein. Das gleiche gilt auch für die Reaktion mit Piperidin. Nur wird durch das Piperidin die Säureimid-Bindung gespalten und man erhält dann das entsprechende Säureamid.

D) EXPERIMENTELLER TEIL

Die Analysen wurden im Mikrolabor der organisch-chemischen Abteilung der ETH von Herrn W. Manser ausgeführt.

Die IR-Spektren verdanken wir Herrn Dr. Cl. Béguin, spektral-analytisches Laboratorium der Dr. A. Wander A.G., Bern.

1. Synthese der 1-Phenylamino- und 1-(2-Pyridylamino)- 4,4-dialkyl-glutarimide und deren N₁-Derivate (XLV bis LXXXVII)

1.1. Synthese der 2,2-dialkylierten Glutarsäuren XLVa, b, c, d, e

1.1.1. 2,2-Dimethyl-glutarsäure (XLVb)

3,5-Dicyano-4,4-dimethyl-glutarimid (LXXIIIb): In einen 200 g absoluten Alkohol enthaltenden Weithalsrundkolben, versehen mit Gas-Einleitungs- und Ableitungsrohr, leitete man bei -5° so lange trockenes Ammoniak ein, bis das Gewicht des Kolbens um 17 g (1 Mol) zugenommen hatte. Dann gab man die ammoniakalische Lösung zu einem auf -5° abgekühlten Gemisch von 29 g (0,5 Mol) trockenem Aceton und 113 g (1 Mol) frisch destilliertem Cyanessigester. Das ganze wurde gut verschlossen 4 Stunden bei -4° stehen gelassen. Nach dieser Zeit begann sich ein voluminöser, weisser Niederschlag (Ammoniumsalz des "Guareschi-Imides") abzuscheiden. Man liess dann noch 2 Tage im Kühlschrank stehen. Der Niederschlag wurde gut abgenutscht und mehrmals mit kleinen Portionen absolutem Aether gewaschen, um überschüssiges Keton und Cyanessigester zu entfernen. Der Niederschlag wurde in möglichst wenig siedendem Wasser (ungefähr 380 ml) gelöst. Nach dem Ansäuern mit konz. Salzsäure fiel das 3,5-Dicyano-4,4-dimethyl-glutarimid (LXXIIIb) in schönen weissen Nadeln aus. Die Ausbeute betrug 70 g (73% der Theorie).

Verseifung zur 2,2-Dimethyl-glutarsäure (XLVb): 70 g 3,5-Dicyano-4,4-dimethyl-glutarimid und 350 ml 50%ige Schwefelsäure wurden zusammen am Rückfluss erhitzt. Nach einigen Stunden bildete sich ein Niederschlag von 3,5-Dicarboxylamido-4,4-dimethyl-glutarimid, der sich durch starkes Stossen und Schäumen bemerkbar machte. Bei diesem Stand der Hydrolyse musste man sehr vorsichtig weiter erhitzen. Nach etwa 20 Stunden wurde die Lösung wieder klar. Man führte das Erhitzen noch 5

Stunden weiter. Beim Abkühlen schied sich die 2, 2-Dimethyl-glutarsäure in langen Prismen aus. Nach einmaligem Umkristallisieren aus konz. Salzsäure (oder Benzol) war die Säure genügend rein und hatte einen Smp. von 98-100^o (Literatur 101-102^o). Die Ausbeute betrug 49 g (71% der Theorie).

1.1.2. 2-Methyl-2-äthyl-glutarsäure (XLVc)

XLVc wurde in genau gleicher Weise, wie oben beschrieben, hergestellt.

Aus 36 g (0,5 Mol) Methyl-äthylketon und 113 g (1 Mol) Cyanessigester erhielt man 75 g 3, 5-Dicyano-4-methyl-4-äthyl-glutarimid (LXXIVc) und nach der Hydrolyse mit 50%iger Schwefelsäure 52 g 2-Methyl-2-äthyl-glutarsäure (51% der theoretischen Gesamtausbeute). Zur Reinigung wurde einmal aus Benzol umkristallisiert. Smp. 84^o (Literatur 86^o).

1.1.3. 2-Spirocyclopentyl-glutarsäure (XLVd)

XLVd wurde, wie oben beschrieben, hergestellt.

Aus 37 g (0,5 Mol) Cyclopentanon und 113 g (1 Mol) Cyanessigester erhielt man 88 g 3, 5-Dicyano-4-spirocyclopentyl-glutarimid (LXXIVd) und nach der Hydrolyse 47 g 2-Spirocyclopentyl-glutarsäure (45% der theoretischen Gesamtausbeute). Smp. 173-175^o (literatur 179^o).

1.1.4. 2-Phenyl-glutarsäure (XLVe)

Benzylidenmalonester: 26,5 g (0,25 Mol) frisch destillierter Benzaldehyd und 40 g (0,25 Mol) Malonester wurden zusammen mit 2 g Piperidin 5 Stunden stehen gelassen und anschliessend noch 4 Stunden erwärmt. Nach dem Erkalten nahm man das Reaktionsgemisch in Aether auf und wusch zuerst zweimal mit je 100 ml 2n-Salzsäure und anschliessend mit Natriumbicarbonat. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat und Abdestillieren des Aethers unterwarf man den Rückstand der Vakuumdestillation. Nach einem kleinen Vorlauf, der aus Benzaldehyd und Malonester bestand, erhielt man den Benzylidenmalonester als Hauptfraktion bei 175^o/11 mm (Literatur 185^o/12 mm). Nach längerem Stehen im Kühlschrank wurde er kristallin. Smp. 27-28^o. Ausbeute 46 g (76% der Theorie).

Kondensation des Benzylidenmalonesters zum 2-Phenyl-1, 1', 3, 3'-propan-tetra-carbonsäurediäthylester: In einem Dreihalskolben mit Rührer, Tropftrichter und Rückflusskühler gab man 1,5 g Natriumdraht und 400 ml absoluten Aether. Unter gutem Rühren liess man 30 g frisch destillierten Malonester zutropfen. Nach ca. 5 Stun-

den hatte sich der grösste Teil des Natriums in Natriummalonester umgesetzt. Nun tropfte man 45 g (0,18 Mol) Benzylidenmalonester, gelöst in 150 ml absolutem Aether, zu. Unter schwacher Wärmeentwicklung kam die Reaktion in Gang. Man rührte über Nacht weiter, säuerte mit 2n-Essigsäure an und wusch anschliessend mehrmals mit Natriumbicarbonat und Wasser. Den Aetherrückstand, ein ziemlich zähflüssiges Oel, destillierte man am Hochvakuum. Die Hauptfraktion ging bei 185-187⁰/0,1 mm über. Ausbeute 50,5 g (71% der Theorie).

Verseifung des 2-Phenyl-1,1',3,3'-propan-tetracarbonsäure-diäthylesters (LXXV) zu 2-Phenyl-glutarsäure (XLVe): 50 g LXXV wurden mit 300 ml Salzsäure 1:1 36 Stunden am Rückfluss erhitzt. Nach dieser Zeit konnte keine CO₂-Entwicklung mehr festgestellt werden. Nach dem Erkalten kristallisierte die Säure spontan aus. Auf diese Weise erhielt man 19 g 2-Phenyl-glutarsäure. Die Salzsäurelösung wurde noch 3 mal mit je 100 ml Aether extrahiert, wodurch man noch 2,5 g XLVe gewinnen konnte. Nach einmaligem Umkristallisieren aus Benzol war die Säure genügend rein. Smp. 140-141⁰ (Literatur 139-140⁰). Ausbeute 21 g (72% der Theorie).

1.2. Synthese der Glutarsäureanhydride (XLVIa, b, c, d und e)

1.2.1. Glutarsäureanhydrid (XLVIa)

Man kochte 60 g Glutarsäure mit 250 ml Essigsäureanhydrid 2 Std. lang unter Rückfluss. Das überschüssige Acetanhydrid wurde am Vakuum sorgfältig entfernt und der Rückstand im Wurstkolben destilliert. Bei 151⁰/10 mm ging das Anhydrid über. Smp. 56⁰. Ausbeute 47 g (90% der Theorie).

1.2.2. 2,2-Dimethyl-glutarsäureanhydrid (XLVIb)

Mit Acetanhydrid: 40 g (0,25 Mol) 2,2-Dimethyl-glutarsäure wurden mit 150 ml Acetanhydrid 3 Std. lang unter Rückfluss gekocht. Dabei trat teilweise Verkohlung ein. Nach Entfernung des überschüssigen Essigsäureanhydrids extrahierte man mit Benzol. Auf Zusatz von Petroläther trat Kristallisation ein. Ausbeute 15 g (41% der Theorie).

Mit Acetylchlorid: 20 g (0,1 Mol) XLVb kochte man 3 Std. lang mit 150 ml Acetylchlorid unter Rückfluss. Aufarbeiten wie oben. Kristallisation aus Benzol-Petroläther. Smp. 120⁰ (Literatur 122-123⁰). Ausbeute 14,5 g (83% der Theorie).

1.2.3. 2-Methyl-2-äthyl-glutarsäureanhydrid (XLVIc)

40 g (0,23 Mol) XLVc wurden, wie oben beschrieben, mit 150 ml Acetylchlorid unter Rückfluss gekocht. Aufarbeitung wie beim 2,2-Dimethyl-Derivat. Da der Rückstand nicht kristallin war, wurde er destilliert. Die Hauptfraktion erhielt man bei 153⁰/20 mm (Literatur 185⁰/20 mm). Ausbeute 30 g (83% der Theorie).

3,780 mg Substanz ergaben 8,545 mg CO₂ und 2,573 mg H₂O

C ₈ H ₁₂ O ₃	Ber.	C 61,52%	H 7,75%
156,18	Gef.	C 61,69%	H 7,62%

1.2.4. 2-Spirocyclopentyl-glutarsäureanhydrid (XLVIId)

40 g XLVd, entsprechend 0,22 Mol, wurden wie oben beschrieben, mit 150 ml Acetylchlorid behandelt. Die Aufarbeitung war gleich wie bei XLVIb. Umkristallisation aus Petroäther. Smp. 162-164⁰ (Literatur 164-165⁰). Ausbeute 28 g (76% der Theorie).

1.2.5. 2-Phenyl-glutarsäureanhydrid (XLVIe)

45 g (0,2 Mol) XLVe wurden nach der obigen Methode mit 150 ml Acetylchlorid behandelt. Die Aufarbeitung blieb gleich. Umkristallisation aus Benzol und wenig Petroläther. Smp. 125⁰. Ausbeute 36 g (85% der Theorie).

1.3. Synthese von 2-Pyridylhydrazin und N₁-Benzyl-phenylhydrazin (LXXVII)

1.3.1. 2-Pyridylhydrazin

35 g (0,31 Mol) 2-Chlorpyridin und 100 g (2 Mol) Hydrazinhydrat wurden zusammen 4 Stunden am Rückfluss gekocht. Nach dem Erkalten wurde das Ganze mit Aether extrahiert. Hydrazinhydrat, Hydrazinhydrochlorid und 2-Pyridylhydrazin-hydrochlorid blieben im Rückstand. Das Hydrazinhydrat wurde am Vakuum entfernt, der Rückstand mit Kaliumhydroxyd alkalisch gemacht und mit Aether extrahiert. Die Aetherextrakte wurden vereinigt, gewaschen und getrocknet. Nach Entfernung des Aethers fraktionierte man am Vakuum. 2-Pyridylhydrazin destillierte bei 140⁰/20 mm oder 93⁰/0,2 mm. Smp. 44⁰ (Literatur 46⁰). Ausbeute 23 g (34% der Theorie). 2-Pyridylhydrazin färbte sich an der Luft rasch rot.

1.3.2. N₁-Benzyl-phenylhydrazin (LXXVII)

N-Benzyl-nitroso-anilin: 36 g (0,2 Mol) käufliches N-Benzylanilin wurden in 300 ml Eisessig gelöst. Man kühlte mit einer Eis-Kochsalzmischung und tropfte unter gutem Rühren 14,8 g (0,21 Mol) Natriumnitrit in 50 ml Wasser zu. Dann rührte man noch 2 Stunden weiter. Auf Zusatz von viel Wasser fiel die Nitrosoverbindung kristallin aus. Nach einmaligem Umkristallisieren aus Methanol wurde das Produkt am Vakuum gut getrocknet. Smp. 57-58⁰. Ausbeute 36 g (88% der Theorie).

Reduktion des Nitroso-Derivates zum Hydrazin LXXVII: In einem Dreihalskolben mit Rührer, Tropftrichter und Rückflusskühler löste man 36 g (0,2 Mol) der Nitrosoverbindung in 400 ml absolutem Aether und liess vorsichtig innerhalb 1 1/2 Std. 380 ml einer 0,63 mol. ätherischen LiAlH₄-Lösung zufließen. Man rührte dann noch eine Stunde weiter, zersetzte das Reaktionsprodukt zuerst mit 20 ml Wasser und dann mit Seignette-Salz. Die Aetherschicht wurde abgetrennt und der Rückstand noch 3 mal mit je 100 ml Aether extrahiert. Die vereinigten Aetherauszüge wurden gewaschen und getrocknet. Nach Entfernung des Aethers erhielt man N₁-Benzyl-phenylhydrazin als hellgelbes Oel. Das Produkt wurde nicht weiter gereinigt, sondern direkt verwendet. Smp. des Hydrochlorids 165-167⁰. Ausbeute 30 g (89% der Theorie).

1.4. Synthese der 1-Phenylamino-4,4-dialkyl-glutarimide (XLVIIIa, b, c, d und e)

1.4.1. 1-Phenylamino-glutarimid (XLVIIIa)

Glutarsäure-monophenylhydrazid (XLVIIa): Zu 57 g (0,5 Mol) Glutarsäureanhydrid (XLVa), gelöst in 400 ml absol. Benzol, gab man unter Rühren tropfenweise 55 g (0,5 Mol) frisch destilliertes Phenylhydrazin in 100 ml Benzol zu. Unter Wärmeentwicklung kommt die Reaktion in Gang. Zeitweise wurde mit Eiswasser gekühlt. Kurze Zeit, nachdem alles Phenylhydrazin zugetropft war, fiel Glutarsäure-monophenylhydrazid (XLVIIa) kristallin aus. Zur Vervollständigung der Reaktion liess man noch 1 Stunde bei gewöhnlicher Temperatur stehen. Der Niederschlag wurde scharf abgutscht, zweimal mit je 50 ml Benzol gewaschen und aus wenig Alkohol umkristallisiert. Smp. 121-123⁰. Ausbeute 89,7 g (89% der Theorie).

Cyclisierung von Glutarsäure-monophenylhydrazid (XLVIIa) zu 1-Phenylamino-glutarimid (XLVIIIa):

Durch Erhitzen in Xylol: In einen Rundkolben gab man 23 g (0,1 Mol) XLVIIa und 150 ml absol. Xylol. Man erhitzte das Gemisch solange an einem mit Rückflusskühler versehenen Wasserabscheider, bis sich die berechnete Menge Was-

ser (1,8 g) abgeschieden hatte. Dies war nach ca. 3 Stunden der Fall. Man erhitzte dann noch eine Stunde weiter. Im ganzen fand man im Wassertrenner 2 g Wasser. Das Xylol wurde am Vakuum entfernt, der Rückstand in 300 ml Essigester aufgenommen und dreimal mit je 30 ml 2n-Natriumcarbonatlösung ausgeschüttelt. Die Essigesterschicht wurde neutral gewaschen und getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels verblieb ein kristalliner Rückstand, der zweimal aus viel Alkohol umkristallisiert wurde. Man erhielt 7,9 g plättchenartige Kristalle (40% der Theorie), die bei 217-218^o scharf schmolzen. Es handelte sich um Glutarsäure-bis-phenylhydrazid (XLIXa). Der Sodateil wurde mit Salzsäure auf pH 2 eingestellt und dreimal mit 50 ml Essigester extrahiert. Aus dem Rückstand konnte man durch fraktionierte Kristallisation aus Benzol 4,1 g Glutarsäure zurückgewinnen.

Darstellung von Glutarsäure-bis-phenylhydrazid (XLIX) als Vergleichspräparat: 5 g (0,03 Mol) Glutarsäuredimethylester und 6,5 g (0,06 Mol) Phenylhydrazin wurden in benzolischer Lösung 4 Stunden lang unter Rückfluss gekocht. Das Benzol entfernte man am Vakuum und nahm den Rückstand in viel Alkohol auf. Beim Abkühlen kristallisierte Glutarsäure-bis-phenylhydrazid (XLIX) in grossen Plättchen aus. Smp. 216-217^o. Ausbeute 6,5 g (70% der Theorie).

Der Mischschmelzpunkt der beiden, auf verschiedenen Wegen, erhaltenen Substanzen zeigte keine Depression.

Durch trockenes Erhitzen: 10 g (0,05 Mol) Glutarsäure-monophenylhydrazid wurden in einem Rundkolben im Oelbad langsam auf 140^o erhitzt. Man hielt das Oelbad 5 Min. bei dieser Temperatur und steigerte dann allmählich auf 170 bis 180^o. Nach 12 bis 13 Min. liess man langsam abkühlen. Den Rückstand nahm man in 100 ml heissem Alkohol auf. Nach kurzer Zeit kristallisierte ein Teil des Glutarsäure-bis-phenylhydrazids (XLIX) aus. Man filtrierte und engte das Filtrat auf 80 ml ein. Dabei konnte man weitere Mengen von XLIX gewinnen. Nach dem Einengen des Filtrates auf 50 ml kristallisierte das gewünschte 1-Phenylamino-glutarimid (XLVIIIa) in grossen Prismen aus, zum Teil noch verunreinigt mit geringen Mengen XLIX. Zur Entfernung des restlichen Glutarsäure-bis-phenylhydrazids musste man noch einmal fraktioniert kristallisieren. Im ganzen erhielt man 3,9 g Glutarsäure-bis-phenylhydrazid (XLIX) vom Smp. 216-217^o (40% bezogen auf das Ausgangsmaterial) und 3,5 g 1-Phenylamino-glutarimid (XLVIIIa) (36% der Theorie) vom Smp. 143-145^o. Zur Analyse wurde zweimal aus Alkohol umkristallisiert. Smp. 144-145^o.

3,428 mg Substanz ergaben 8,115 mg CO₂ und 1,850 mg H₂O

C₁₁H₁₂O₂N₂
204,22

Ber.	C 64,61%	H 5,93%
Gef.	C 64,69%	H 6,03%

Mit Acetylchlorid: 10 g (0,05 Mol) Glutarsäure-mono-phenylhydrazid und 25 g (0,32 Mol) Acetylchlorid liess man unter häufigem Schütteln 5 Min. stehen. Dabei erhielt man eine fast klare Lösung. Man erwärmte 8 bis 10 Min. unter Rückfluss und entfernte nach dem Erkalten das überschüssige Acetylchlorid sorgfältig am Vakuum. Das zurückgebliebene Oel wurde in 150 ml Chloroform aufgenommen und dreimal mit 20 ml 2n-Sodalösung ausgeschüttelt. Nach Entfernung des Lösungsmittels verblieb ein öliges Rückstand, der nach kurzer Zeit kristallisierte. Man löste ihn in ca. 30 ml Alkohol und liess kristallisieren. Auf diese Weise erhielt man 0,9 g (9,8% der Theorie) 1-Phenylamino-glutarimid vom Smp. 144-145^o. Die Mutterlauge der Kristallisation aus Alkohol wurde zur Trockene eingedampft, wobei ein öliges Rückstand, der nach kurzer Zeit kristallisierte, erhalten wurde. Er wurde aus wenig 70%igem Alkohol umkristallisiert und war nicht mit XLVIIIa identisch, sondern 1-(N-Acetyl-N-phenylamino)-glutarimid (LIIa). Smp. 129-131^o. Ausbeute 1,1 g (10,4% der Theorie). Das Analysenpräparat wurde zweimal aus 70%igem Alkohol umkristallisiert, wobei der Smp. auf 130-131^o stieg.

3,500 mg Substanz ergaben 8,134 mg CO₂ und 1,824 mg H₂O

C ₁₃ H ₁₄ O ₃ N ₂	Ber.	C 63,40%	H 5,73%
246,26	Gef.	C 63,43%	H 5,84%

Mit Schwefelsäure: 10 g (0,05 Mol) Glutarsäure-monophenylhydrazid wurden in 30 ml Eisessig-Acetanhydrid 1+1 mit 15 ml konz. Schwefelsäure 45 Min. unter Rückfluss erhitzt. Dabei trat zum Teil Verfärbung auf. Nach dem Erkalten entfernte man das Lösungsmittel am Vakuum, stellte mit 2n-Natronlauge auf pH 8-9 ein und extrahierte dreimal mit je 50 ml Essigester. Man wusch mit Wasser neutral, trocknete und destillierte das Lösungsmittel ab. Den Rückstand nahm man in 10 ml heissem Alkohol auf und liess im Kühlschrank kristallisieren. Man erhielt 0,4 g (4% der Theorie) 1-Phenylamino-glutarimid vom Smp. 144-145^o.

1.4.2. 1-Phenylamino-4,4-dimethyl-glutarimid (XLVIIIb)

Zu 10 g (0,07 Mol) 2,2-Dimethyl-glutarsäureanhydrid liess man, wie oben beschrieben, 7,6 g (0,072 Mol) Phenylhydrazin zutropfen und erhielt 15,1 g (86% der Theorie) 2,2-Dimethyl-glutarsäure-monophenylhydrazid (XLVIIb) vom Smp. 100-103^o.

10 g XLVIIb wurden in einem Rundkolben langsam auf 150^o erwärmt. Nach 5 Min. steigerte man die Temperatur allmählich auf 180-190^o und hielt das Oelbad während 16-20 Min. bei dieser Temperatur. Dann liess man langsam abkühlen. Das Reaktionsprodukt wurde in 40 ml heissem Alkohol aufgenommen. Man filtrierte vom unlöslichen Rückstand ab und verwarf ihn. Das Filtrat wurde nun auf 30 ml eingengt, wodurch nach kurzer Zeit 1-Phenylamino-4,4-dimethyl-glutarimid in nadelförmigen

Kristallen ausfiel. Auf diese Weise erhielt man 5 g dieser Verbindung. Durch Aufarbeiten der Mutterlaugen konnte man noch 1 g gewinnen. Smp. 111-115^o. Ausbeute 6 g (63% der Theorie). Zur Analyse wurde noch zweimal aus 75%igem Alkohol umkristallisiert, wodurch der Smp. auf 114-115^o stieg.

3, 378 mg Substanz ergaben 8, 300 mg CO₂ und 2, 130 mg H₂O

3, 568 mg Substanz ergaben bei 23^o/731 mm Hg 0, 389 ml N₂

C ₁₃ H ₁₆ O ₂ N ₂ 232, 27	Ber.	C 67, 22%	H 6, 94%	N 12, 06%
	Gef.	C 67, 06%	H 7, 07%	N 12, 09%

1. 4. 3. 1-Phenylamino-4-methyl-4-äthyl-glutarimid (XLVIIIc)

Zu 15, 6 g (0, 1 Mol) 2-Methyl-2-äthyl-glutarsäureanhydrid (XLVIc) gab man, wie oben beschrieben, tropfenweise 11 g (0, 103 Mol) Phenylhydrazin zu und erhielt nach dem Aufarbeiten 21, 3 g (79, 2% der Theorie) 2-Methyl-2-äthyl-glutarsäure-monophenylhydrazid (XLVIIc). Dies war ein Oel, das sich nicht zur Kristallisation bringen liess. Es wurde deshalb ohne weitere Reinigung weiterverarbeitet.

15 g des Oeles wurden in einem Rundkolben allmählich auf 160^o erwärmt und 5 Min. bei dieser Temperatur gehalten. Dann erhitzte man während 30 bis 35 Min. auf 210-220^o. Nach dem Abkühlen wurde die Schmelze in Chloroform aufgenommen und dreimal mit je 10 ml 2n-Sodalösung ausgeschüttelt. Nach Entfernen des Chloroforms wurde der Rückstand in 60%igem Alkohol gelöst. Nach kurzer Zeit erhielt man nadelförmige Kristalle vom Smp. 94-97^o. Die Ausbeute betrug 6, 1 g (43% der Theorie). Zur Analyse wurde die Substanz dreimal aus 60%igem Alkohol umkristallisiert. Smp. 99-101^o.

3, 641 mg Substanz ergaben 9, 083 mg CO₂ und 2, 374 mg H₂O

3, 336 mg Substanz ergaben bei 23^o/726 mm Hg 0, 345 ml N₂

C ₁₄ H ₁₈ O ₂ N ₂ 246, 30	Ber.	C 68, 27%	H 7, 37%	N 11, 37%
	Gef.	C 68, 08%	H 7, 30%	N 11, 39%

1. 4. 4. 1-Phenylamino-4-spirocyclopentyl-glutarimid (XLVIIIId)

15, 1 g (0, 09 Mol) 2-Spirocyclopentyl-glutarsäureanhydrid (XLVIId) und 10, 8 g (0, 1 Mol) Phenylhydrazin wurden nach der üblichen Methode zur Reaktion gebracht. Man erhielt 18, 6 g 2-Spirocyclopentyl-glutarsäure-monophenylhydrazid vom Smp. 112-113^o.

15 g XLVIIIId wurden in einem Rundkolben während 20 Min. auf 190-200^o erhitzt. Die erkaltete Schmelze wurde in Chloroform aufgenommen und wie das 4-Methyl-4-

äthyl-Derivat aufgearbeitet. 1-Phenylamino-4-spirocyclopentyl-glutarimid kristallisierte aus Alkohol in schönen Prismen. Smp. 127-130^o. Ausbeute 9,8 g (68,5% der Theorie). Zur Analyse wurde die erhaltene Substanz zweimal aus Alkohol umkristallisiert. Smp. 131-132^o.

3,957 mg Substanz ergaben 10,091 mg CO₂ und 2,465 mg H₂O

C ₁₅ H ₁₈ O ₂ N ₂	Ber.	C 69,74%	H 7,02%
258,43	Gef.	C 69,60%	H 6,97%

1.4.5. 1-Phenylamino-4-phenyl-glutarimid (XLVIIIId)

Aus 19,0 g (0,1 Mol) 2-Phenyl-glutarsäureanhydrid (XLVIId) und 11 g (0,103 Mol) Phenylhydrazin erhielt man nach der üblichen Methode 23 g (77% der Theorie) 2-Phenyl-glutarsäure-monophenylhydrazid vom Smp. 116-120^o.

15 g 2-Phenyl-glutarsäure-monophenylhydrazid (XLVIIe) wurden, wie oben beschrieben, 20 Min. auf 180-190^o erhitzt. Die Aufarbeitung des Reaktionsgemisches blieb sich gleich wie oben. Durch Kristallisation aus Alkohol erhielt man 9,7 g (68% der Theorie) 1-Phenylamino-4-phenyl-glutarimid vom Smp. 135-138^o. Zur Analyse wurde das Präparat zweimal aus Alkohol umkristallisiert. Die Substanz schmolz dann scharf bei 137-138^o.

3,940 mg Substanz ergaben 10,544 mg CO₂ und 1,984 mg H₂O

C ₁₇ H ₁₆ O ₂ N ₂	Ber.	C 72,84%	H 5,75%
280,56	Gef.	C 73,00%	H 5,64%

1.5. Synthese der 1-(2-Pyridylamino)-4,4-dialkyl-glutarimide (LIVb, c, d und e)

1.5.1. 1-(2-Pyridylamino)-4,4-dimethyl-glutarimid (LIVb)

Zu 14,2 g (0,1 Mol) 2,2-Dimethyl-glutarsäureanhydrid (XLVIb) liess man, unter Verwendung der gleichen Apparatur und unter den gleichen Bedingungen wie bei den 1-Phenylamino-4,4-dialkyl-glutarimiden XLVIIIa-e, 11 g (0,1 Mol) 2-Pyridylhydrazin zutropfen. 2,2-Dimethyl-glutarsäure-mono-(2-pyridyl)-hydrazid (LIIIb) schied sich in Benzol ölig ab. Nach Zugabe von wenig Aceton trat Kristallisation ein. Man erhielt 19,2 g (77% der Theorie) vom Smp. 145-147^o.

15 g 2,2-Dimethyl-glutarsäure-mono-(2-pyridyl)-hydrazid wurden in einem Rundkolben 5 Min. auf 150^o erhitzt. Dann wurde die Temperatur langsam auf 210^o gesteigert. Nach 20 Min. liess man abkühlen, nahm die Schmelze in 200 ml Chloroform auf

und entfernte die sauren Anteile durch dreimaliges Ausschütteln mit je 20 ml 2n-Sodalösung. Nach dem Abdestillieren des Chloroforms verblieb ein öliger Rückstand, der nach kurzer Zeit kristallisierte. Durch Umkristallisieren aus Alkohol erhielt man 10,2 g (71% der Theorie) 1-(2-Pyridylamino)-4,4-dimethyl-glutarimid vom Smp. 190-195°. Zur Analyse wurde die Substanz zweimal aus Alkohol umkristallisiert, wobei der Smp. auf 196° stieg.

3,582 mg Substanz ergaben 8,113 mg CO₂ und 2,083 mg H₂O

3,202 mg Substanz ergaben bei 22°/725 mm Hg 0,522 ml N₂

C ₁₂ H ₁₅ O ₂ N ₃	Ber.	C 61,78%	H 6,48%	N 18,02%
233,36	Gef.	C 61,82%	H 6,50%	N 18,03%

1.5.2. 1-(2-Pyridylamino)-4-methyl-4-äthyl-glutarimid (LIVc)

Zu 15,6 g (0,1 Mol) 2-Methyl-2-äthyl-glutarsäureanhydrid liess man nach der üblichen Methode 11 g (0,1 Mol) 2-Pyridylhydrazin zutropfen. Man erhielt 20,2 g (79% der Theorie) 2-Methyl-2-äthyl-glutarsäure-mono-(2-pyridyl)-hydrazid (LIIIc) vom Smp. 108-111°.

10 g 2-Methyl-2-äthyl-glutarsäure-mono-(2-pyridyl)-hydrazid wurden in einem Rundkolben 25 Min. auf 220° erhitzt. Die Aufarbeitung war genau gleich wie beim 4,4-Dimethyl-Derivat. Durch Kristallisation aus Benzol-Petroläther erhielt man 5,4 g (66% der Theorie) 1-(2-Pyridylamino)-4-methyl-4-äthyl-glutarimid vom Smp. 134-137°. Zur Analyse wurde das Präparat zweimal aus Benzol-Petroläther umkristallisiert. Smp. 137-138°.

3,692 mg Substanz ergaben 8,397 mg CO₂ und 2,249 mg H₂O

C ₁₃ H ₁₇ O ₂ N ₃	Ber.	C 63,14%	H 6,93%
247,32	Gef.	C 63,15%	H 6,93%

1.5.3. 1-(2-Pyridylamino)-4-spirocyclopentyl-glutarimid (LIVd)

15,1 g (0,1 Mol) 2-Spirocyclopentyl-glutarsäureanhydrid und 11 g (0,1 Mol) 2-Pyridylhydrazin ergaben nach der Reaktion 18,25 g (75% der Theorie) 2-Spirocyclopentyl-glutarsäure-mono-(2-pyridyl)-hydrazid.

Die Hydrazidsäure wurde durch 20 Min. langes Erhitzen auf 210° cyclisiert. Aufarbeitung wie üblich. Durch Kristallisation aus Alkohol erhielt man 5,8 g (62% der Theorie) 1-(2-Pyridylamino)-4-spirocyclopentyl-glutarimid vom Smp. 168-171°. Zur Analyse wurde die Substanz zweimal aus Alkohol umkristallisiert, wobei der Smp. auf 172-173° stieg.

3, 539 mg Substanz ergaben 8, 397 mg CO₂ und 2, 097 mg H₂O

3, 406 mg Substanz ergaben bei 240/722 mm Hg 0, 507 ml N₂

C ₁₄ H ₁₇ O ₂ N ₃	Ber.	C 64, 84%	H 6, 61%	N 16, 21%
259, 58	Gef.	C 64, 75%	H 6, 57%	N 16, 25%

1. 5. 4. 1-(2-Pyridylamino)-4-phenyl-glutarimid (LIVe)

Aus 15 g (0, 08 Mol) 2-Phenyl-glutarsäureanhydrid und 8, 7 g (0, 08 Mol) 2-Pyridyl-hydrazin erhielt man 17, 2 g (73% der Theorie) 2-Phenyl-glutarsäure-(2-pyridyl)-hydrazid (LIIIe) vom Smp. 159-163^o.

10 g davon wurden in einem Rundkolben 20 Min. auf 210^o erhitzt. Nach dem Erkalten wurde, wie beim 4, 4-Dimethyl-Derivat beschrieben, aufgearbeitet. Durch Kristallisation aus Alkohol erhielt man 5, 7 g (61% der Theorie) prismenförmige Kristalle vom Smp. 196-200^o. Zur Analyse wurde das Präparat dreimal aus wenig Alkohol umkristallisiert, wodurch der Smp. auf 201-203^o stieg.

3, 979 mg Substanz ergaben 9, 961 mg CO₂ und 1, 984 mg H₂O

C ₁₆ H ₁₅ O ₂ N ₃	Ber.	C 68, 31%	H 5, 38%
281, 68	Gef.	C 68, 32%	H 5, 47%

1. 6. Synthese der N₁-Derivate der 1-Phenylamino-4, 4-dialkyl-glutarimide (LIH, LXXXVIa, b, LIa-d, LVIIb, c)

1. 6. 1. 1-(N-Acetyl-N-phenylamino)-glutarimid (LII)

Nach der 1. Methode: 8, 1 g (0, 04 Mol) Glutarsäure-monophenylhydrazid (XLVII) und 30 ml Acetylchlorid wurden zusammen 5-10 Min. stehen gelassen, wobei fast vollständige Lösung eintrat. Nun erwärmte man 45 Min. unter Rückfluss. Das überschüssige Acetylchlorid wurde am absteigenden Kühler abdestilliert und zuletzt am Vakuum vollständig entfernt. Das zurückgebliebene Oel kristallisierte nach kurzer Zeit. Es wurde in 100 ml Chloroform aufgenommen und durch Ausschütteln mit 2n-Sodalösung von den sauren Anteilen befreit. Dann wurde das Chloroform abdestilliert und der ölige Rückstand aus 70%igem Alkohol umkristallisiert. Man erhielt auf diese Weise 7, 2 g (75% der Theorie) 1-(N-Acetyl-N-phenylamino)-glutarimid vom Smp. 130-131^o.

Nach der 2. Methode: 5 g (0, 03 Mol) 1-Phenylamino-glutarimid und 6 g Acetylchlorid wurden zusammen solange in absolut benzolischer Lösung unter Rückfluss ge-

kocht, bis sich kein Chlorwasserstoff mehr entwickelte. Nach 8-10 Std. ist die Reaktion beendet gewesen. Benzol und überschüssiges Acetylchlorid wurden am Vakuum sorgfältig entfernt, der Rückstand wurde in Chloroform aufgenommen und mit Natriumbicarbonat entsäuert. Durch Kristallisation aus 70%igem Alkohol erhielt man 3,1 g (65% der Theorie) 1-(N-Acetyl-N-phenylamino)-glutarimid vom Smp. 130-131^o. Die beiden Präparate gaben bei der Mischschmelzprobe keine Depression und waren mit dem früher beschriebenen Präparat identisch.

1.6.2. 1-(N-Benzoyl-N-phenylamino)-glutarimid (LXXXVIa)

5 g (0,025 Mol) 1-Phenylamino-glutarimid und 4,5 g (0,036 Mol) Benzoylchlorid wurden in absolut benzolischer Lösung 8 Std. unter Rückfluss erwärmt. Nach dieser Zeit war die Chlorwasserstoff-Entwicklung beendet. Die Aufarbeitung blieb sich gleich wie beim Acetylderivat. Durch Umkristallisation aus Alkohol erhielt man 5,3 g (70% der Theorie) 1-(N-Benzoyl-N-phenylamino)-glutarimid vom Smp. 178-181^o. Zur Analyse wurde dreimal aus Alkohol umkristallisiert, wobei der Smp. auf 183-184^o stieg.

3,500 mg Substanz ergaben 9,025 mg CO₂ und 1,639 mg H₂O

C ₁₈ H ₁₆ O ₃ N ₂	Ber. C 70,11%	H 5,23%
308,32	Gef. C 70,36%	H 5,24%

1.6.3. 1-(N-Benzoyl-N-phenylamino)-4,4-dimethyl-glutarimid (LXXXVIIb)

4 g (0,017 Mol) 1-Phenylamino-4,4-dimethyl-glutarimid (XLVIIIb) und 4,2 g (0,03 Mol) Benzoylchlorid wurden wie oben zur Reaktion gebracht. Durch Umkristallisation aus Alkohol erhielt man 4,2 g (74% der Theorie) 1-(N-Benzoyl-N-phenylamino)-4,4-dimethyl-glutarimid vom Smp. 166-167^o. Nach einmaligem Umkristallisieren aus Alkohol wurde das Präparat zur Analyse gegeben.

3,630 mg Substanz ergaben 9,508 mg CO₂ und 1,995 mg H₂O

3,690 mg Substanz ergaben bei 23^o/727 mm Hg 0,278 ml N₂

C ₂₀ H ₂₀ O ₃ N ₂	Ber. C 71,41%	H 5,99%	N 8,33%
336,38	Gef. C 71,48%	H 6,15%	N 8,31%

1.6.4. Synthese der 1-(N-Phenyl-N-piperidinoacetyl-amino)-4,4-dialkyl-glutarimide (LIa-d)

1.6.4.1. 1-(N-Phenyl-N-piperidinoacetyl-amino)-glutarimid (LIa): 5 g (0,025 Mol) 1-Phenylamino-glutarimid und 3,5 g (0,028 Mol) Chloracetylchlorid wurden in absolut benzolischer Lösung 8 Std. am Rückfluss gekocht. Nach dieser Zeit war die Chlorwasserstoffentwicklung beendet. Das Benzol und überschüssige Chloracetylchlorid wurden am Vakuum entfernt. Den Rückstand nahm man in 100 ml Chloroform auf und entsäuerte mit Natriumbicarbonatlösung. Nach dem Abdestillieren des Chloroforms erhielt man ein Oel, das nach kurzer Zeit kristallisierte. Durch Umkristallisation aus Benzol und wenig Petroläther konnte man 4,4 g (69% der Theorie) 1-(N-Chloracetyl-N-phenylamino)-glutarimid vom Smp. 120-122^o gewinnen. Das Chloracetylderivat wurde ohne weitere Reinigung zur weitererem Umsetzung verwendet.

4 g (0,058 Mol) 1-(N-Chloracetyl-N-phenylamino)-glutarimid und 2,7 g (0,038 Mol) Piperidin wurden in 50 ml absol. Benzol 30 Min. stehen gelassen. Während dieser Zeit begann die Abscheidung des Piperidinhydrochlorides. Dann erwärmte man noch 30 Min. unter Rückfluss. Das abgeschiedene Piperidinhydrochlorid (2,19 g, ber. 2,39 g) wurde abfiltriert und das Benzol am Vakuum abgedampft. Als Rückstand verblieb ein zähflüssiges Oel, das nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte. Die erhaltene Base wurde deshalb ins Hydrochlorid übergeführt. Das Oel wurde in Benzol gelöst, und in der Kälte mit trockenem Chlorwasserstoff gesättigt. Man destillierte das Benzol ab, löste den Rückstand in Aceton-Aethanol und gab bis zur beginnenden Kristallisation Aether zu. Man erhielt 4,2 g (72% der Theorie) 1-(N-Phenyl-N-piperidino-acetyl-amino)-glutarimid-hydrochlorid vom Smp. 211-214^o (Zers.). Zur Analyse wurde das Hydrochlorid mehrmals aus Aceton-Aethanol-Aether umkristallisiert, wodurch der Smp. auf 214-216^o stieg.

3,702 mg Substanz ergaben 7,992 mg CO₂ und 2,154 mg H₂O

C ₁₈ H ₂₄ O ₃ N ₃ Cl	Ber.	C 59,09%	H 6,61%
365,74	Gef.	C 58,91%	H 6,51%

1.6.4.2. 1-(N-Phenyl-N-piperidinoacetyl-amino)-4,4-dimethyl-glutarimid (LIb): Aus 5 g (0,022 Mol) 1-Phenylamino-4,4-dimethyl-glutarimid (XLVIIIb) und 3,5 g (0,028 Mol) Chloracetylchlorid erhielt man, wie oben beschrieben, nach Umkristallisation aus Benzol-Petroläther 5,2 g (73% der Theorie) 1-(N-Chloracetyl-N-phenylamino)-4,4-dimethyl-glutarimid vom Smp. 137-138^o. Zur Analyse wurde einmal aus Benzol-Petroläther umkristallisiert, wobei sich der Smp. nicht veränderte.

4,110 mg Substanz verbrauchten 1,344 ml 0,01n-Hg (ClO₄)₂

Ber.	Cl 11,48%
Gef.	Cl 11,59%

5 g (0,0162 Mol) 1-(N-Chloracetyl-N-phenylamino)-4,4-dimethyl-glutarimid und 2,76 g (0,032 Mol) Piperidin wurden wie oben zur Reaktion gebracht und aufgearbeitet. Die angefallene Base Lib wurde sofort in das Hydrochlorid übergeführt. Man konnte 4,3 g (71% der Theorie) 1-(N-Phenyl-N-piperidinoacetyl-amino)-4,4-dimethyl-glutarimid vom Smp. 210-213^o (Zers.) isolieren. Zur Analyse wurde dreimal aus Aceton-Aethanol-Aether umkristallisiert.

3,635 mg Substanz ergaben 8,131 mg CO₂ und 2,383 mg H₂O

C ₂₀ H ₂₈ O ₃ N ₃ Cl	Ber.	C 60,98%	H 7,17%
393,77	Gef.	C 61,03%	H 7,25%

1.6.4.3. 1-(N-Phenyl-N-piperidinoacetyl-amino)-4-methyl-4-äthyl-glutarimid (Lic): 5 g (0,019 Mol) 1-Phenylamino-4-methyl-4-äthyl-glutarimid und 3,5 g (0,028 Mol) Chloracetylchlorid wurden nach der üblichen Methode zur Reaktion gebracht. Durch Umkristallisation aus Benzol-Petroläther erhielt man 5,5 g (64% der Theorie) 1-(N-Chloracetyl-N-phenylamino)-4-methyl-4-äthyl-glutarimid.

5 g (0,0155 Mol) 1-(N-Chloracetyl-N-phenylamino)-4-methyl-4-äthyl-glutarimid und 2,64 g (0,031 Mol) Piperidin wurden unter den üblichen Bedingungen reagieren gelassen. Die Base wurde sofort in das Hydrochlorid übergeführt. Die Umsetzung ergab 4,9 g (75% der Theorie) 1-(N-Phenyl-N-piperidinoacetyl-amino)-4-methyl-4-äthyl-glutarimid-hydrochlorid vom Smp. 193-195^o. Zur Analyse wurde zweimal aus Aceton-Aethanol-Aether umkristallisiert.

3,595 mg Substanz ergaben 8,101 mg CO₂ und 2,360 mg H₂O

C ₂₁ H ₃₀ O ₃ N ₃ Cl	Ber.	C 61,83%	H 7,41%
407,67	Gef.	C 61,50%	H 7,34%

1.6.4.4. 1-(N-Phenyl-N-piperidinoacetyl-amino)-4-spirocyclopentyl-glutarimid (LId): Aus 5 g (0,0194 Mol) 1-Phenylamino-4-spirocyclopentyl-glutarimid (XLVIIIId) und 3,5 g (0,028 Mol) Chloracetylchlorid wurde nach der üblichen Methode 1-(N-Chloracetyl-N-phenylamino)-4-spirocyclopentyl-glutarimid dargestellt. Ausbeute 4,8 g (74% der Theorie).

4,5 g des Chloracetylderivates und 2,3 g (0,027 Mol) Piperidin ergaben unter den üblichen Bedingungen 4,3 g (76% der Theorie) 1-(N-Phenyl-N-piperidinoacetyl-amino)-4-spirocyclopentyl-glutarimid vom Smp. 218-220^o. Zur Analyse wurde das Hydrochlorid dreimal aus Aceton-Aethanol-Aether umkristallisiert. Smp. 220-221^o.

3,618 mg Substanz ergaben 8,354 mg CO₂ und 2,376 mg H₂O

C ₂₂ H ₃₀ O ₃ N ₃ Cl	Ber.	C 62,92%	H 7,20%
419,86	Gef.	C 63,01%	H 7,34%

1.6.5. Synthese der 1-(N-Benzyl-N-phenylamino)-4,4-dialkyl-glutarimide (LVib und c)

1.6.5.1. 1-(N-Benzyl-N-phenylamino)-4,4-dimethyl-glutarimid (LVib): Nach der 1. Methode: In einen Dreihalskolben mit Vibromischer, Tropftrichter und Rückflusskühler gab man 4 g (0,017 Mol) 1-Phenylamino-4,4-dimethyl-glutarimid, 0,41 g Natriumhydrid und 50 ml absol. Xylol. Das Gemisch wurde 2-3 Std. unter gutem Vibrieren am Rückfluss gekocht. Dann gab man tropfenweise 2,16 g Benzylchlorid in 10 ml absol. Xylol zu und kochte das ganze für weitere 4 Std.

Nach dem Erkalten filtrierte man vom ausgeschiedenen Natriumchlorid ab und entfernte das Xylol am Vakuum. Man erhielt ein Oel, das nach kurzer Zeit kristallisierte. Durch fraktionierte Kristallisation aus 75%igem Alkohol konnte man die erhaltene Substanz in 2 Fraktionen auftrennen:

In eine 1. Fraktion: 0,5 g Kristalle vom Smp. 150-160°

In eine 2. Fraktion: 2,7 g Kristalle vom Smp. 105-112°

Durch Umkristallisation aus wenig Alkohol stieg der Smp. der 2. Fraktion auf 113-115° und konnte als Ausgangsmaterial identifiziert werden.

Die 1. Fraktion, zur Hauptsache aus 1-(N-Benzyl-N-phenyl-amino)-4,4-dimethyl-glutarimid (LVib) bestehend, wurde dreimal aus Alkohol umkristallisiert, wodurch der Smp. auf 165-166° stieg. Zur Analyse wurde noch einmal aus Alkohol umkristallisiert. Ausbeute an reinem Produkt 0,3 g (5,5% der Theorie).

3,701 mg Substanz ergaben 10,084 mg CO₂ und 2,307 mg H₂O

3,430 mg Substanz ergaben bei 23°/718 mm Hg 0,273 ml N₂

C ₂₀ H ₂₂ O ₂ N ₂	Ber. C 74,51%	H 6,88%	N 8,69%
322,44	Gef. C 74,36%	H 6,98%	N 8,66%

Nach der 2. Methode: Aus 10 g (0,07 Mol) 2,2-Dimethyl-glutarsäureanhydrid und 14 g (0,071 Mol) N₁-Benzyl-phenylhydrazin erhielt man unter den üblichen Bedingungen 18,5 g (72% der Theorie) 2,2-Dimethyl-glutarsäure-mono-(N₁-benzyl)-phenylhydrazid (LVb) vom Smp. 84-87°.

10 g davon wurden in einem Rundkolben 20 Min. auf 220-230° erhitzt. Nach dem Erkalten wurde durch Ausschütteln mit Sodalösung aus Chloroform von den sauren Anteilen befreit. Durch Umkristallisation aus Alkohol konnte man 7 g (75% der Theorie) prismenförmige Kristalle vom Smp. 165-166° gewinnen. Die beiden, nach verschiedenen Methoden erhaltenen Präparate waren identisch.

Die Cyclisierung von 2,2-Dimethyl-glutarsäure-mono-(N₁-benzyl)-phenylhydrazid zum Imid LVib gelang auch mit der 10-fachen Menge Acetylchlorid in 15 Min. unter Rückfluss. Die Aufarbeitung war gleich wie oben. Ausbeute 70% der Theorie.

1.6.5.2. 1-(N-Benzyl-N-phenylamino)-4-methyl-4-äthyl-glutarimid (LVic): Aus 10 g (0,07 Mol) 2-Methyl-2-äthyl-glutarsäureanhydrid und 13,2 g (0,073 Mol) N₁-Benzyl-phenylhydrazin erhielt man unter den üblichen Bedingungen 13,5 g (74% der Theorie) 2-Methyl-2-äthyl-glutarsäure-mono-(N₁-benzyl)-phenylhydrazid. Da das erhaltene Reaktionsprodukt ölig war und nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte, wurde es sofort durch 20 Min. langes Erhitzen auf 220° cyclisiert. Die Aufarbeitung wurde gleich wie beim 4,4-Dimethyl-Derivat vorgenommen. Durch Umkristallisation aus 80%igem Alkohol erhielt man 9,1 g (56% der Theorie) 1-(N-Benzyl-N-phenylamino)-4-methyl-4-äthyl-glutarimid vom Smp. 112-113°.

3,334 mg Substanz ergaben 9,150 mg CO₂ und 2,151 mg H₂O

C ₂₁ H ₂₄ O ₂ N ₂	Ber.	C 74,96%	H 7,19%
336,52	Gef.	C 74,91%	H 7,22%

2. Versuche zur Synthese von 1-p-Aethoxyphenyl-3-amino-glutarimid (LXII) und 1-p-Aethoxyphenyl-3-piperidino-glutarimid (CVI)

2.1. Syntheseversuch mit vorangehender Einführung der Aminogruppe

2.1.1. L(+)-N-Carbobenzyloxy-glutaminsäure (LIX)

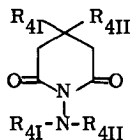
50 g (0,36 Mol) L(+)-Glutaminsäure und 45 g Magnesiumoxyd wurden in einem Dreihalskolben durch gutes Rühren in 450 ml Wasser gut aufgeschlämmt und mit 300 ml Aether überschichtet. Dann gab man unter Kühlung tropfenweise 85 g (0,5 Mol) Chlorkohlensäurebenzylester zu. Der Ansatz wurde noch 3 Std. weiter gerührt. Man machte mit konz. Salzsäure stark sauer und trennte die Aetherschicht ab. Der wässrige Rückstand wurde dreimal mit je 200 ml Essigester extrahiert. Die nicht wässrigen Anteile wurden vereinigt, getrocknet und eingedampft. Der ölige Rückstand kristallisierte nach kurzer Zeit. Das Produkt wurde aus Essigester-Petroläther umkristallisiert. Smp. 116-119°. Ausbeute 81 g (80% der Theorie).

2.1.2. L(+)-N-Z-Glutaminsäureanhydrid (LX)

40 g (0,15 Mol) LIX und 140 ml Acetanhydrid wurden 10 Min. unter Rückfluss gekocht. Nach dem Eindampfen verblieb ein Oel, das, aus Benzol-Petroläther umkristallisiert, den Smp. 90-94° (Literatur 94°) ergab. Ausbeute 36 g (92% der Theorie).

Tabelle 12

Übersicht über die hergestellten 1-Phenylamino- und 1-(2-Pyridylamino)-
4,4-dialkyl-glutarimide und Derivate



R _{1I}	R _{1II}	R _{4I}	R _{4II}	Smp.	Analysen			
					berechnet		gefunden	
					C%	H%	C%	H%
C ₆ H ₅	H-	H-	H-	144 ^o	64,69	5,93	64,61	6,03
C ₆ H ₅ -	CH ₃ CO-	H-	H-	130 ^o	63,40	5,73	63,43	5,84
C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ CO-	H-	H-	183 ^o	70,11	5,23	70,36	5,24
C ₆ H ₅	N-CH ₂ CO-	H-	H-	*212 ^o	59,09	6,61	58,91	6,51
C ₆ H ₅ -	H-	CH ₃ -	CH ₃ -	115 ^o	67,22	6,94	67,06	7,07
	H-	CH ₃ -	CH ₃ -	196 ^o	61,78	6,48	61,82	6,50
C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ CO-	CH ₃ -	CH ₃ -	167 ^o	71,41	5,99	71,48	6,15
C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ CH ₂ -	CH ₃ -	CH ₃ -	165 ^o	74,51	6,88	74,36	6,98
C ₆ H ₅ -	N-CH ₂ CO-	CH ₃ -	CH ₃ -	*212 ^o	60,98	7,17	61,03	7,25
C ₆ H ₅ -	H-	CH ₃ -	C ₂ H ₅ -	100 ^o	68,27	7,37	68,08	7,30
	H-	CH ₃ -	C ₂ H ₅ -	137 ^o	63,14	6,93	63,15	6,93
C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ -CH ₂ -	CH ₃ -	C ₂ H ₅ -	113 ^o	74,96	7,19	74,91	7,22
C ₆ H ₅ -	N-CH ₂ CO-	CH ₃ -	C ₂ H ₅ -	*195 ^o	61,83	7,41	61,50	7,34
C ₆ H ₅ -	H-			132 ^o	69,74	7,02	69,60	6,97
	H-			172 ^o	64,84	6,61	64,75	6,57
C ₆ H ₅ -	N-CH ₂ CO-			*220 ^o	62,92	7,20	63,01	7,34
C ₆ H ₅ -	H-	C ₆ H ₅ -	H-	138 ^o	72,84	5,75	73,00	5,64
	H-	C ₆ H ₅ -	H-	202 ^o	68,31	5,38	68,32	5,47

* Als Hydrochloride

2.1.3. α -p-Phenetidid der L(+)-N-Carbobenzyloxy-glutaminsäure (LXI):

20 g (0,075 Mol) L(+)-N-Z-Glutaminsäureanhydrid wurden in 250 ml Benzol gelöst und unter Rühren gab man allmählich 10,5 g (0,075 Mol) p-Phenetidin zu. Es entstand dabei ein voluminöser Niederschlag, der scharf abgenutscht und zweimal mit 20 ml Petroläther gewaschen wurde. Das Produkt wurde als solches weiterverarbeitet. Smp. 185-186°. Ausbeute 24 g (80% der Theorie).

2.1.4. Cyclisierungsversuche

2.1.4.1. N-Carbobenzyloxy-1-pyrrolidon-(5)-carbonsäure-(2)-phenetidid (LXIII): 10 g (0,025 Mol) α -p-Phenetidid der L(+)-N-Carbobenzyloxy-glutaminsäure (LXI) wurden 3 Min. mit 50 ml Acetylchlorid stehen gelassen, wobei fast vollständige Lösung eintrat. Dann wurde noch 10 Min. auf 30-40° erwärmt. Das überschüssige Acetylchlorid wurde am Vakuum sorgfältig entfernt, der Rückstand in Chloroform aufgenommen und zweimal mit n-Sodalösung ausgeschüttelt. Nach dem Eindampfen blieb eine kristalline Substanz zurück, die aus Alkohol umkristallisiert scharf bei 168-170° schmolz. Ausbeute 6,8 g (73% der Theorie). Zur Analyse wurde eine Probe noch einmal aus Aethanol umkristallisiert, wobei der Smp. konstant blieb.

3,580 mg Substanz ergaben 8,611 mg CO₂ und 1,836 mg H₂O

C ₂₁ H ₂₂ O ₅ N ₂	Ber.	C 65,95%	H 5,80%
382,42	Gef.	C 65,69%	H 5,75%

Zum gleichen Ergebnis kam man, wenn an Stelle von Acetylchlorid Phosphor-trichlorid oder Acetanhydrid verwendet wurde. Die Aufarbeitung des Cyclisationsproduktes erfolgte wie oben beschrieben.

2.1.4.2. 1-Pyrrolidon-(5)-carbonsäure-(2)-phenetidid (LXIV): 5 g LXIII wurden in einem Dreihalskolben mit Rührer, Gaseinleitungs- und ableitungsrohr in 100 ml Methanol gelöst und mit 3 ml Eisessig und 1 g Pd-Kohle versetzt. Man hydrierte mit durchperlendem Wasserstoff solange, bis in Bariumhydroxydlösung keine Carbonatfällung mehr festzustellen war. Hierauf wurde vom Katalysator abfiltriert und eingedampft. Der Rückstand wurde aus Benzol-Petroläther umkristallisiert. Smp. 196-197°. Ausbeute 2,6 g (79% der Theorie).

Zur Analyse wurde eine Probe noch einmal aus Benzol-Petroläther umkristallisiert und 5 Std. bei 90° im Hochvakuum getrocknet.

3,397 mg Substanz ergaben 7,832 mg CO₂ und 1,952 mg H₂O

C ₁₃ H ₁₆ O ₃ N ₂	Ber.	C 62,89%	H 6,50%
248,24	Gef.	C 62,91%	H 6,43%

Vergleichspräparat: 20 g L(+)-Glutaminsäure wurden in einem Rundkolben auf 180° erhitzt. Die noch flüssige Schmelze wurde unter gutem Umrühren in 20 ml Wasser gegossen. Nach 24 Std. langem Stehen im Kühlschrank trat Kristallisation ein. Man konnte auf diese Weise 13,2 g (76% der Theorie) 1-Pyrrolidon-(5)-carbonsäure-(2) vom Smp. 180-182° gewinnen.

5 g 1-Pyrrolidoncarbonsäure, 5,3 g p-Phenetidin und 8 g Dicyclohexylcarbodiimid wurden in 75 ml Dimethylformamid gelöst und über Nacht stehen gelassen. Man filtrierte vom abgeschiedenen Dicyclohexylharnstoff (7,5 g) ab und verdampfte das Filtrat zur Trockene. Der Rückstand wurde zweimal aus Benzol-Petroläther umkristallisiert. Smp. 196-197°. Ausbeute an 1-Pyrrolidon-(5)-carbonsäure-(2)-p-phenetidid 8,4 g (91% der Theorie).

Die beiden Präparate zeigten bei der Mischschmelzprobe keine Depression. Die IR-Spektren der beiden Substanzen waren identisch.

2.2. Nachträgliche Einführung des basischen Restes

2.2.1. 1-p-Aethoxyphenyl-glutarimid (LXVII)

Durch Zusammenschmelzen: 5 g Glutarsäureanhydrid und 6,6 g Di-p-phenetidiharnstoff wurden in einem Rundkolben bei 180-190° zusammengeschmolzen. Nach 20 Min. liess man abkühlen, nahm den Rückstand in 150 ml Chloroform auf und entfernte die sauren Anteile durch dreimaliges Ausschütteln mit 2n-Sodalösung. Nach dem Eindampfen erhielt man eine Substanz vom Smp. 226-228°, die den Analysenwerten entsprechend nur Glutarsäure-bis-p-phenetidid sein konnte. Zur Analyse wurde noch einmal aus Alkohol umkristallisiert.

3,150 mg Substanz ergaben 7,896 mg CO₂ und 1,997 mg H₂O

3,194 mg Substanz ergaben bei 22°/724 mm Hg 0,220 ml N₂

C ₂₁ H ₂₆ O ₄ N ₂	Ber.	C 68,09%	H 7,07%	N 7,56%
370,48	Gef.	C 68,41%	H 7,09%	N 7,60%

Durch Erhitzen von Glutarsäureanhydrid und p-Phenetidin in Xylol unter Rückfluss und mit dazwischengeschaltetem Wassertrenner, oder durch trockenes Erhitzen von Glutarsäure-mono-p-phenetidid auf 180°, konnten wir jedesmal nur Glutarsäure-bis-p-phenetidid isolieren.

Mit Acetylchlorid: Zu 10 g (0,08 Mol) Glutarsäureanhydrid, gelöst in 200 ml Benzol, gab man portionenweise 12,5 g (0,086 Mol) p-Phenetidin in 50 ml Benzol. Unter Erwärmung kam die Reaktion in Gang und nach kurzer Zeit fiel das gebildete Glutarsäure-mono-p-phenetidid (LXVI) als voluminöser Niederschlag aus. Er wurde abgenutscht, zweimal mit 50 ml Benzol gewaschen und getrocknet. Smp. 136-137^o. Ausbeute 20 g (91% der Theorie). Zur Analyse wurde eine Probe zweimal aus 70%igem Alkohol umkristallisiert.

3,685 mg Substanz ergaben 8,357 mg CO₂ und 2,230 mg H₂O

C ₁₃ H ₁₇ O ₄ N	Ber.	C 62,14%	H 6,82%
251,35	Gef.	C 61,87%	H 6,77%

15 g Glutarsäure-mono-p-phenetidid und 50 ml Acetylchlorid wurden 5 Min. stehen gelassen und dann 15-18 Min. unter Rückfluss erwärmt. Das überschüssige Acetylchlorid wurde am absteigenden Kühler abdestilliert und die letzten Reste am Vakuum entfernt. Das verbliebene Oel, das nach kurzer Zeit kristallisierte, wurde in 200 ml Chloroform aufgenommen und dreimal mit 2n-Sodalösung ausgeschüttelt. Man dampfte das Chloroform ab und kristallisierte den Rückstand aus Alkohol um. Smp. 162-163^o. Ausbeute 11 g (80% der Theorie).

Zur Analyse wurde eine Probe noch einmal aus Alkohol umkristallisiert, wobei sich der Smp. nicht veränderte.

3,935 mg Substanz ergaben 8,796 mg CO₂ und 2,080 mg H₂O

C ₁₃ H ₁₅ O ₃ N	Ber.	C 66,93%	H 6,48%
233,26	Gef.	C 66,81%	H 6,48%

Mit Phosphorpentoxyd: In einem Dreihalskolben mit Vibromischer und Rückflusskühler löste man 10 g Glutarsäure-mono-p-phenetidid in 250 ml absol. Benzol. Dann gab man 20 g Phosphorpentoxyd zu und kochte 3 Std. unter Rückfluss und gutem Vibrieren. Nach dieser Zeit wurde das Lösungsmittel abgegossen und eingedampft. Aufarbeitung wie oben. Man erhielt 4 g (44% der Theorie) 1-p-Aethoxyphenyl-glutarimid.

2.2.2. 1-p-Aethoxyphenyl-3-chlor-glutarimid (LXVIII)

10 g 1-p-Aethoxyphenyl-glutarimid (LXVIII) wurden in einem Schliffdrehalskolben mit Rührer, Tropftrichter und Rückflusskühler in 100 ml trockenem Chloroform gelöst. Bei 35-40^o tropfte man innerhalb einer Stunde 6 g Sulfurylchlorid in 20 ml Chloroform zu. Die Entwicklung von Schwefeldioxyd und Chlorwasserstoff war ein Zeichen dafür, dass die Reaktion begonnen hatte. Nachdem alles Sulfurylchlorid

zugegeben war, wurde noch 2 Stunden unter Rückfluss gekocht. Man entsäuerte dann auf die übliche Weise mit Sodalösung. Nach dem Eindampfen des Chloroforms wurde der Rückstand zweimal aus Alkohol fraktioniert kristallisiert. Man erhielt 6,5 g (57% der Theorie) 1-p-Aethoxyphenyl-3-chlor-glutarimid vom Smp. 181-183°.

Zur Analyse wurde noch einmal aus Alkohol umkristallisiert.

3,438 mg Substanz ergaben 7,345 mg CO₂ und 1,618 mg H₂O

C ₁₃ H ₁₄ O ₃ NC1	Ber.	C 58,32%	H 5,27%
267,71	Gef.	C 58,30%	H 5,26%

2.2.3. Versuche zur Synthese von 1-p-Aethoxyphenyl-3-amino- resp. 3-piperidino-glutarimid (LXII und CVI)

2.2.3.1. 1-p-Aethoxyphenyl-3-azido-glutarimid (LXIX): 5 g (0,018 Mol) LXVIII wurden in 75 ml Alkohol gelöst, mit einer Lösung von 1,5 g (0,023 Mol) Natriumazid in 10 ml Wasser versetzt und 30 Std. unter Rückfluss gekocht. Dann wurde das Lösungsmittel abgedampft, das überschüssige Natriumazid in Wasser gelöst und die organische Substanz zweimal mit 50 ml Chloroform extrahiert. Der Chloroformteil bestand zum grössten Teil aus Ausgangsmaterial (ca. 80%). Der in Chloroform unlösliche Teil vom Smp. 180-190° wurde dreimal aus Alkohol umkristallisiert. Beim Aufschluss nach Lassaigne konnte Chlor noch schwach nachgewiesen werden. Wir konnten die Substanz durch Umkristallisieren nicht weiter reinigen. Ausbeute 0,4 g (8% der Theorie).

Zur Analyse wurde eine Probe noch einmal aus Alkohol umkristallisiert. Smp. 198-200°.

3,390 mg Substanz ergaben 7,029 mg CO₂ und 1,784 mg H₂O

1,327 mg Substanz ergaben bei 25°/734 mm Hg 0,138 ml N₂

C ₁₃ H ₁₄ O ₃ N ₄	Ber.	C 56,93%	H 5,15%	N 20,43%
247,56	Gef.	C 56,58%	H 5,88%	N 10,98%

Die unbrauchbare Stickstoffanalyse ist auf den Chlorgehalt zurückzuführen. Verlängerung der Reaktionszeit und Erhöhung der Natriumazidkonzentration verbesserte die Verhältnisse nicht wesentlich. Dass ein Teil unseres Reaktionsproduktes wirklich aus dem Azid-Derivat bestand, geht sowohl aus dem N-Wert der Analyse, als auch durch den Nachweis der Stickstoffabspaltung beim Berühren mit Raney-Nickel hervor. Auch die Analyse des Reduktionsversuches war unbrauchbar.

2.2.3.2. Umsetzung von 1-p-Aethoxyphenyl-3-chlor-glutarimid (LXVIII) mit Piperidin: 3 g 1-p-Aethoxyphenyl-3-chlor-glutarimid wurden mit 1,8 g Piperidin 8 Std. in 75 ml absol. Aethanol unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen kristallisierte eine Substanz aus, die abgenutscht und näher untersucht wurde. Smp. 124-125°. Ausbeute 0,9 g (26% der Theorie). Die erhaltene Substanz hatte weder basische noch saure Eigenschaften.

Die Ergebnisse der Elementaranalyse passen ziemlich gut auf die Summenformel $C_{15}H_{20}O_4NCl$.

3,580 mg Substanz ergaben 7,462 mg CO_2 und 1,964 mg H_2O

3,560 mg Substanz ergaben bei 24°/722 mm Hg 0,151 ml N_2

3,100 mg Substanz verbrauchten 1,966 ml 0,005 n-Hg $(ClO_4)_2$

$C_{15}H_{20}O_4NCl$	Ber.	C 57,38%	H 6,42%	N 4,46%	Cl 11,30%
313,76	Gef.	C 56,90%	H 6,14%	N 4,63%	Cl 11,24%

E) ZUSAMMENFASSUNG

1. Es wird eine Uebersicht über die therapeutisch verwendeten Arzneimittel aus der Klasse der 2, 5-Dioxo-pyrrolidine (Succinimide) und der 2, 6-Dioxo-piperidine (Glutarimide) gegeben.
2. In beiden Körperklassen werden an Hand der pharmakologischen Prüfungsergebnisse die Zusammenhänge zwischen Konstitution und Wirkung aufgezeigt.
3. Es wird eine Uebersicht über die Methoden zur Synthese von Glutarimiden gegeben.
4. Es wird die Synthese einer grösseren Anzahl bisher nicht bekannter N-substituierter 4, 4-Dialkyl-glutarimide beschrieben:
 - 1-Phenylamino-glutarimid,
 - 1-(N-Acetyl-N-phenylamino)-glutarimid,
 - 1-(N-Benzoyl-N-phenylamino)-glutarimid,
 - 1-(N-Phenyl-N-piperidinoacetyl-amino)-glutarimid,
 - 1-Phenylamino-4, 4-dimethyl-glutarimid,
 - 1-(2-Pyridylamino)-4, 4-dimethyl-glutarimid,
 - 1-(N-Benzoyl-N-phenylamino)-4, 4-dimethyl-glutarimid,
 - 1-(N-Benzyl-N-phenylamino)-4, 4-dimethyl-glutarimid,
 - 1-(N-Phenyl-N-piperidinoacetyl-amino)-4, 4-dimethyl-glutarimid,
 - 1-Phenylamino-4-methyl-4-äthyl-glutarimid,
 - 1-(2-Pyridylamino)-4-methyl-4-äthyl-glutarimid,
 - 1-(N-Benzyl-N-phenylamino)-4-methyl-4-äthyl-glutarimid,
 - 1-(N-Phenyl-N-piperidinoacetyl-amino)-4-methyl-4-äthyl-glutarimid,
 - 1-Phenylamino-4-spirocyclopentyl-glutarimid,
 - 1-(2-Pyridylamino)-4-spirocyclopentyl-glutarimid,
 - 1-(N-Phenyl-N-piperidinoacetyl-amino)-4-spirocyclopentyl-glutarimid,
 - 1-Phenylamino-4-phenyl-glutarimid und
 - 1-(2-Pyridylamino)-4-phenyl-glutarimid.
5. Es ist uns nicht gelungen, 1-p-Aethoxyphenyl-3-amino-glutarimid herzustellen. Bei vorangehender Einführung der Aminogruppe konnten wir nur Pyrrolidon-(5)-carbonsäure-(2)-p-phenetidid isolieren. Bei nachträglicher Einführung des basischen Restes wurde der Imidring aufgespalten. Im Verlaufe dieses Syntheseweges haben wir erstmals 1-p-Aethoxyphenyl-3-chlor-glutarimid hergestellt.

F) LITERATURVERZEICHNIS

- 1) S. Davidson und J. D. Sutherland, Brit. med. J., 2, 720 (1939).
- 2) R. Vossen, Dtsch. med. Wschr., 83, 1227 (1958).
- 3) W. G. Lennox, J. amer. med. Ass., 114, 1347 (1940).
- 4) T. J. Putnam, H. H. Merrit, Science, N. Y., 85, 525 (1937).
- 5) G. Everett, K. Richards, J. Lab. Clin. Med., 31, 1330 (1946).
- 6) E. A. J. Swinyard, J. amer. pharm. Ass. (Sci. Ed.), 38, 201 (1941).
- 7) C. A. Miller, L. M. Long, J. amer. chem. Soc., 73, 4897 (1951).
- 8) C. A. Miller, L. M. Long, J. amer. chem. Soc., 73, 5608 (1951).
- 9) C. A. Miller, L. M. Long, J. amer. chem. Soc., 75, 373 (1953).
- 10) C. A. Miller, L. M. Long, J. amer. chem. Soc., 75, 6256 (1953).
- 11) G. Chen, B. Bohner, J. Pharmacol. exper. Therap., 117, 142 (1956).
- 12) G. Chen, R. Portman, A. Ensor, C. J. Bratton, J. Pharmacol. exper. Therap., 103, 54, 69 (1951).
- 13) F. T. Zimmermann, Arch. Neurol. u. Psychiat., 66, 156 (1951).
- 14) R. Vossen, Dtsch. med. Wschr., 83, 1227 (1958).
- 15) Parke Davis AG., EP. 730'910 (1955).
- 16) Parke Davis AG., USP. 2'643'257 (1954).
- 17) Parke Davis AG., EP. 725'945 (1955).
- 18) Parke Davis AG., EP. 726'069 (1955).
- 19) Parke Davis AG., EP. 726'837 (1955).
- 20) Parke Davis, EP., 726'208 (1955).
- 21) P. G. Marshall, K. Vallance, J. Pharm. Pharmacol, 6, 740 (1954).
- 22) Parke Davis AG., EP. 725'812 (1955).
- 23) Parke Davis AG., EP. 685'504 (1954).
- 24) Parke Davis AG., EP. 685'505 (1954).
- 25) O. Hromatka, C. Skopalik, Monatsh., 84, 919 (1953).
- 26) Ciba AG., Schw.P. 303'078 (1955).
- 27) Ciba AG., USP. 2'727'897 (1957).
- 28) USP. 2'745'836 (1956).
- 29) Ciba AG., Schw.P. 313'054 (1956).
- 30) E. Tagmann, K. Hoffmann, E. Sury, Helv. chim. Acta, 35, 1541 (1952).
- 31) F. Gross, J. Tripod, R. Meier, Schw. med. Wschr., 85, 305 (1956).
- 32) T. H. C. Butler, Science N. Y., 120, 494 (1954).
- 33) K. Hoffmann, J. Kebrle, H. J. Schmid, Helv. chim. Acta, 40, 387 (1957).
- 34) J. Kebrle, K. Hoffmann, Helv. chim. Acta, 39, 767 (1956).
- 35) F. H. Shaw und G. Bentley, Nature, London, 169, 712 (1952).

- 36) F. H. Shaw, S. E. Simon, N. Cass, A. Shatman, J. R. Anstee, E. R. Nelson, Nature, London, 174, 402 (1954).
- 37) H. H. Frey, E. W. Hushahn, K. Soering, Arzneim.-Forsch., 6, 683 (1956).
- 38) F. H. Shaw, N. Cass, N. M. Whyte, Brit.med.J., 1, 1283 (1955).
- 39) J. La Barre, J. J. Desmarez, Compt.rend.soc.biol., 150, 1627 (1956).
- 40) P. Gruner, A. Moll, Med.Klin., 52, 344 (1957).
- 41) K. Hoffmann, F. Gross, J. Tripod, Verh.d.Naturf.-Ges. Basel, 67, 479 (1956).
- 42) Ciba AG., USP. 2'664'424 (1954).
- 43) E. Tagmann, E. Sury, K. Hoffmann, Helv.chim.Acta, 35, 1235 (1952).
- 44) Ciba AG., USP. 2'673'205 (1954).
- 45) K. Hartmann, Schw.med.Wschr., 88, 474 (1958).
- 46) O. Schnider, H. Frick, A. H. Lutz, Experientia, 10, 135 (1954).
- 47) E. Tagmann, E. Sury, K. Hoffmann, Helv.chim.Acta, 36, 1809 (1953).
- 48) E. Tagmann, E. Sury, K. Hoffmann, Helv.chim.Acta, 37, 185 (1954).
- 49) Ciba AG., EP. 712'787 (1954).
- 50) DRP. 637'385.
- 51) Cassella Farbwerke AG., EP. 768'840 (1957).
- 52) Chemie Grönenthal AG., EP. 768'821 (1956).
- 53) W. Kunz, H. Keller, H. Mückter, Arzneim.-Forsch., 6, 426 (1956).
- 54) T. C. Somers, Nature, London, 178, 996 (1957).
- 55) P. G. Marshall, K. Vallance, J. Pharm. Pharmacol., 7, 406 (1956).
- 56) J. H. Slater, J. F. Leary, E. J. Pribyl, J.amer.pharm.Ass.(sci.Ed.) 43, 547 (1946).
- 57) C. Barkenbus, P. Panzera, J.org.Chem., 20, 237 (1956).
- 58) E. Testa, L. Fontanella, G. F. Cristiani, L. Mariani, Helv.chim. Acta, 42, 1918 (1959).
- 59) A. Ebnöther, E. Jucker, E. Rissi, J. Rutschmann, E. Schreier, R. Steiner, R. Süess, A. Vogel, Helv.chim. Acta, 42, 918 (1959).
- 60) Org. Synth., Coll.Vol., 2, 200 (1943).
- 61) G. Guareschi, L. Grande, Chem.Zbl., 544, 1898II.
- 62) G. Guareschi, L. Grande, Chem.Zbl., 439, 1899II.
- 63) Org. Synth., 31, 40 (1951).
- 64) A. Vogel, Practical org. Chemistry, third Ed., 876.
- 65) W. S. Benica, Ch. Wilson, J.amer.pharm.Ass.(sci.Ed.), 39, 450 (1950).
- 66) A. Michael, J. Ross, J.amer.chem.Soc., 52, 4598 (1930).
- 67) J. H. Paden, H. Adkins, J.amer.chem.Soc., 58, 2498 (1936).
- 68) J. Kötz, A. Stahlmann, J.pr.(2) 15, 162 (1901).
- 69) B. G. Mallard, Ch. Wilson, J.amer.pharm.Ass. (sci.Ed.), 46, 176 (1957).

- 70) D. Liebermann, Ber.dtsch.chem.Ges., 27, 290 (1898).
- 71) R. Connor, W. M. McClellan, J.org.Chem., 3, 570 (1939).
- 72) F. Fieser, E. L. Martin, Org.Synth. II, 560 (1943).
- 73) B. Antrich, Liebigs Ann.Chem., 227, 361.
- 74) A. Michaelis, P. Philips, Liebigs Ann.Chem., 252, 286.
- 75) V. M. Micovic, M. Mihailovic, "Lithium Aluminium Hydrid in org. Chemistry", S. 98 (Belgrad 1955).
- 76) R. Fellkin, Bull.Soc.chim.France, 1951, 347.
- 77) R. G. Fargher, R. Furness, J.chem.Soc., 1915, 690.
- 78) G. B. Hoey, Chas.Lester, J.amer.chem.Soc., 73, 4473 (1951).
- 79) H. J. Paden, H. Adkins, J.amer.chem.Soc., 58, 2498 (1936).
- 80) F. Salmon-Legagneur, Bull.Soc.chim.France, 1952, 994.
- 81) R. H. F. Manske, J.amer.chem.Soc., 51, 1202 (1929).
- 82) B. G. Mallard, Ch. Wilson, J.amer.pharm.Ass. (sci.Ed.), 43, 246 (1954).
- 83) B. G. Mallard, Ch. Wilson, J.amer.pharm.Ass.(sci.Ed.), 43, 547 (1954).
- 84) R. Adams, D. C. Blomstrom, J.amer.chem.Soc., 73, 2375 (1953).
- 85) Kyuji Abe, J.pharm.Soc. (Japan), 77, 118 (1957).
- 86) Cilag AG., Schw.P. 289'201 (1953).
- 87) M. Hötte, J.pr.(2) 35, 294 (1921).
- 88) E. Jolles, Gazz.chim.ital., 66, 717 (1936).
- 89) S. G. Sircar, J.chem.Soc., 1927, 600.
- 90) J. Kebrle, K. Schmid, K. Hoffmann, J. P. Vuilleumier, K. Bernhard, Helv.chim.Acta, 42, 417 (1959).
- 91) G. Perazzi, Diss. ETH Nr. 2612 (1957).
- 92) M. Bergmann, L. Zervas, Ber.dtsch.chem.Ges., 65, 1192 (1932).
- 93) J. Melville, Biochem.J., 29, 179 (1935).
- 94) T. Wieland, Liebigs Ann.Chem., 569, 122 (1950).
- 95) F. E. King, D. A. A. Kidd, J.chem.Soc., 1949, 3315.
- 96) A. F. Beechham, J.amer.chem.Soc., 76, 4615 (1954).
- 97) C. R. Harington, J.chem.Soc., 1940, 706.
- 98) J. M. Swan, V. du Vigneaud, J.amer.chem.Soc., 76, 3110 (1954).
- 99) E. Sonderheimer, R. Holley, J.amer.chem.Soc., 76, 2467 (1954).
- 100) E. Sonderheimer, R. Holley, J.amer.chem.Soc., 79, 3767 (1957).
- 101) J. Kovacs, K. Medzikrodsky, V. Bruckner, Naturwissenschaften, 1954, 450.
- 102) J. C. Sheehan, J.amer.chem.Soc., 74, 382 (1952).
- 103) R. A. Boissonas, Helv.chim.Acta, 35, 2235 (1952).
- 104) J. M. van Zanden, Recu.Trav.chim.Pays-Bas, 58, 181 (1936).
- 105) Friedländer, 3, 912.
- 106) K. von Auwers, Liebigs Ann.Chem., 443, 313.

- 107) M. Brenner, H. R. Rickenbacher, *Helv. chim. Acta*, 41, 181 (1958).
109) J. C. Sheehan, R. Bollhofer, *J. amer. chem. Soc.*, 72, 2786 (1950).
110) J. Finkelstein, *Ber. dtsch. chem. Ges.*, 43, 1528 (1910).

Lebenslauf

Am 8. Dezember 1930 wurde ich als Sohn des Dr. Josef Mühle und der Martha, geborene Hediger in Luzern geboren.

Nach Beendigung der Primarschulen in Zug und Luzern besuchte ich die Kantonschule in Luzern, wo ich im Jahre 1951 die eidgenössische Maturitätsprüfung des Typus A bestand. Im Herbst des gleichen Jahres begann ich an der Eidgenössischen Technischen Hochschule mit dem Studium der Pharmazie und bestand im Herbst 1957 die pharmazeutische Fachprüfung. Im Frühjahr 1958 begann ich unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. J. Büchi am Pharmazeutischen Institut der Eidgenössischen Technischen Hochschule in Zürich mit der vorliegenden Arbeit und beendete sie im Frühjahr 1960.