

Prom. Nr. 2230

Synthese einiger α -acylierter Diäthylacetamide

VON DER
EIDGENÖSSISCHEN TECHNISCHEN HOCHSCHULE
IN ZÜRICH

ZUR ERLANGUNG DER WÜRDE EINES
DOKTORS DER TECHNISCHEN WISSENSCHAFTEN

GENEHMIGTE
PROMOTIONSARBEIT

VORGELEGT VON

Peter Schneeberger

dipl. Ing.-Chem. ETH
von Ochlenberg (Bern)

Referent: Herr Prof. Dr. J. Büchi

Korreferent: Herr Priv. Doz. Dr. E. Hardegger



Zürich 1953
Dissertationsdruckerei Leemann AG

D. Zusammenfassung

1. Die Analgetica Morphin, Dromoran, Dolantin, Cliradon, Nisental und Amidon wurden auf Grund der Angaben in der Literatur besprochen.
2. Die Literatur über die Chemie und Pharmakologie neuer Amidon-ähnlicher Verbindungen und die in dieser Verbindungsklasse bestehenden Beziehungen zwischen chemischer Konstitution und analgetischer Wirkung wurden zusammengestellt. Außerdem wurde die Frage nach allgemeineren Zusammenhängen zwischen Konstitution und Wirkung in der Stoffgruppe der Analgetica diskutiert.
3. Einige substituierte Acetamide, die mit den von uns dargestellten Verbindungen chemisch eng verwandt sind, wurden angeführt und deren pharmakologische Eigenschaften — soweit hierüber Literatur gefunden werden konnte — besprochen.
4. Die in der Literatur beschriebenen Methoden zur Darstellung der β -Ketoester, die wir für unsere Synthesen benötigten, wurden zusammengestellt.
5. Folgende acht α -acylierte Diäthylacetamide, von denen nur das erste in der Literatur beschrieben ist, wurden synthetisiert und zur pharmakologischen Vorprüfung gegeben:

α, α -Diäthyl- α -acetyl-acetamid	Smp. 122—123°
α, α -Diäthyl- α -propionyl-acetamid	Smp. 124—125°
α, α -Diäthyl- α, n -butyryl-acetamid	Smp. 96—97°
α, α -Diäthyl- α -isobutyryl-acetamid	Smp. 142—143°
α, α -Diäthyl- α, n -valeryl-acetamid	Smp. 95—96°
α, α -Diäthyl- α -isovaleryl-acetamid	Smp. 111,5—112,5°
α, α -Diäthyl- α, n -caproyl-acetamid	Smp. 68—69°
α, α -Diäthyl- α -hexahydrobenzoyl-acetamid	Smp. 147—148°

6. Im Verlaufe der Synthese der vorerwähnten α -acylierten Diäthylacetamide wurden die nachstehenden dreizehn Zwischenprodukte von uns erstmals dargestellt:

α -Äthyl-propionyl-essigsäure-methylester	Sdp. ₁₁ 81—85°
α -Äthyl-isobutyryl-essigsäure-methylester	Sdp. ₁₁ 83—88°
α -Äthyl-n-valeryl-essigsäure-methylester	Sdp. ₁₁ 97—102°
α -Äthyl-isovaleryl-essigsäure-methylester	Sdp. ₁₁ 93—98°
α -Äthyl-n-caproyl-essigsäure-methylester	Sdp. ₁₁ 113—118°
α -Äthyl-hexahydrobenzoyl-essigsäure-methylester	Sdp. ₁₀ 131—133°
α -Äthyl- α -propionyl-acetamid	Smp. 105—106°
α -Äthyl- α ,n-butyryl-acetamid	Smp. 101—102°
α -Äthyl- α -isobutyryl-acetamid	Smp. 127—128°
α -Äthyl- α ,n-valeryl-acetamid	Smp. 103—104°
α -Äthyl- α -isovaleryl-acetamid	Smp. 122,5°
α -Äthyl- α ,n-caproyl-acetamid	Smp. 119,5—120,5°
α -Äthyl- α -hexahydrobenzoyl-acetamid	Smp. 133—134°

7. Es wurden einige erfolglose Versuche zur Herstellung des α , α -Diäthyl- α -benzoyl-acetamids und des α , α -Diäthyl- α -acetylaceturids unternommen.

8. Die pharmakologische Vorprüfung der acht α -acylierten Diäthylacetamide ergab, daß nur drei, die Propionyl-, Isobutyryl- und Hexahydrobenzoyl-Verbindung, eine analgetische Wirkung auszuüben vermögen. Das wirksamste dieser drei Präparate ist die Hexahydrobenzoyl-Verbindung. Diese ist ungefähr gleich stark analgetisch wirksam wie Pyramidon, aber viermal weniger toxisch.