

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

Leer - Vide - Empty

MEINEN LIEBEN ELTERN
IN DANKBARKEIT GEWIDMET

Leer - Vide - Empty

Meinem verehrten Lehrer

Herrn Prof. Dr. J. Büchi

möchte ich für sein stetes Interesse und sein Wohlwollen,
das er der vorliegenden Arbeit entgegenbrachte, herzlich danken.

Dem leider zu früh verstorbenen

Herrn Dr. R. Lieberherr

spreche ich für seine praktischen Ratschläge meinen herzlichen Dank aus.

Leer - Vide - Empty

Inhaltsverzeichnis

A. Einleitung	9
B. Allgemeiner Teil	11
I. Allgemeines über Analgetica	11
II. Morphin und verwandte Analgetica	12
1. Morphin	12
2. Dromoran	14
3. Dolantin	17
4. Cliradon	20
5. Nisentil	22
6. Amidon	25
III. Beziehungen zwischen chemischer Konstitution und analgetischer Wirkung bei den Amidon-ähnlichen Verbindungen.	30
1. Basisch substituierte Diphenyl-essigsäure-äthylester	31
2. Basisch substituierte Diphenylmethane mit einer Keto- gruppe	33
3. Basisch substituierte Diphenylmethane mit einer alkoholi- schen Funktion	37
4. Basisch substituierte Diphenylmethane mit verschiedenen Resten	40
5. Amidon-ähnliche Verbindungen mit substituierten und ersetzten Phenylresten	42
IV. Substituierte Acetamide	49
V. Problemstellung	56
C. Spezieller Teil	58
I. Theoretische Betrachtungen über die Synthesen	58
1. Darstellung der α, α -Diäthyl- α -acyl-acetamide	58
a) Darstellung der β -Ketoester	60
b) Darstellung der α -Äthyl-acyl-essigsäure-methylester	68
c) Darstellung der α -Äthyl- α -acyl-acetamide	69
d) Darstellung der α, α -Diäthyl- α -acyl-acetamide	70

2. Versuche zur Darstellung von α,α -Diäthyl- α -acyl-acet- ureiden.	73
Methode A	74
Methode B	75
II. Experimenteller Teil	77
1. Darstellung der α,α -Diäthyl- α -acyl-acetamide	77
a) Darstellung der Säurechloride.	77
b) Darstellung der β -Ketoester	79
c) Darstellung der α -Äthyl-acyl-essigsäure-methylester	86
d) Darstellung der α -Äthyl- α -acyl-acetamide	90
e) Darstellung der α,α -Diäthyl- α -acyl-acetamide.	94
2. Versuche zur Darstellung von α,α -Diäthyl- α -acetyl-acet- ureid.	103
Methode A	103
Methode B	105
III. Pharmakologischer Teil	106
D. Zusammenfassung	110

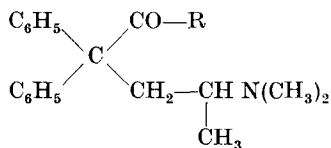
A. Einleitung

Die Bekämpfung des Schmerzes, der als ein subjektives Bewußtseinsphänomen zu betrachten ist, ist im Laufe der Zeit eine wichtige Aufgabe der Medizin geblieben. Ein analgetisches Mittel, das schon lange vor unserer Zeitrechnung bekannt gewesen ist, ist das Opium, der konzentrierte Milchsafte der Samenkapseln verschiedener Mohnarten (*Papaver somniferum* u. a.). Die schmerzlindernde Wirkung dieses Pflanzensaftes wird durch das Morphin, das Hauptalkaloid des Opiums, hervorgerufen. Im Jahre 1806 konnte das Morphin von dem deutschen Apotheker *Sertürner* erstmals aus dem Opium isoliert werden. Erst viele Jahre später fand es Eingang in die Therapie und ist seither eine Hauptwaffe des Arztes in seinem Kampf gegen den Schmerz geblieben. Da jedoch das Morphin sehr nachteilige Nebenwirkungen besitzt, ist man bestrebt, ein von diesen Mängeln befreites Analgeticum mit gleich guter oder besserer Wirkung zu finden. Zur Erreichung dieses Zieles werden von der arzneimittelsynthetischen Forschung die folgenden drei Wege beschritten:

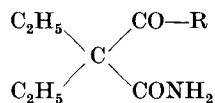
1. Chemische Umwandlung des natürlichen Morphins.
2. Totalsynthese von Verbindungen mit möglichst Morphin-ähnlicher Struktur.
3. Synthese einfacher Teilstücke des Morphinmoleküls und deren systematische Abwandlung.

Dilaudid, Metopon und Permonid sind Spitzenprodukte, die auf dem ersten Weg, Dolantin, Cliradon, Nisentil und Amidon solche, die auf dem dritten Weg erhalten wurden. Die aus der zweiten Forschungsrichtung hervorgegangenen Verbindungen, wie z. B. das Dromoran, verdanken ihre Herstellung vor allem den Vorarbeiten zur Totalsynthese des Morphins, die seit *Liebig's* Zeiten angestrebt wird und die nun kürzlich in Amerika gelungen ist.

Die Bemühungen zur Entwicklung besserer Analgetica sind bis heute insofern erfolgreich gewesen, als die meisten dieser neuen Stoffe bedeutend wirksamer sind als Morphin und weniger nachteilige sekundäre Wirkungen aufweisen. Hingegen ist die Suchtgefahr immer noch in beschränktem Maße vorhanden.



I
Amidone



II
 α -Acylierte Diäthylacetamide

In der vorliegenden Arbeit bemühten wir uns, insofern einen Beitrag zur Auffindung geeigneter Analgetica zu leisten, indem wir in Anlehnung an die chemische Struktur der Amidone (I) einige α -acylierte Diäthylacetamide (II) synthetisierten und der pharmakologischen Vorprüfung zuführten.

B. Allgemeiner Teil

I. Allgemeines über Analgetica

Analgetica sind Wirkstoffe, die dank einer besonderen chemischen Struktur die Schmerzempfindung herabsetzen oder völlig ausschalten, ohne jedoch schlafmachend zu wirken oder das Bewußtsein sowie die Motilität zu stören. Verbindungen wie Aspirin, Phenacetin, Antipyrin, Pyramidon, Atophan usw. sind nach *Fourneau*¹ keine „wahren Analgetica“, sondern nur „Antalgetica“. Sie vermögen zwar den Schmerz zu mildern, aber ihre Wirkung ist im allgemeinen geringer als diejenige des Morphins und seiner Derivate. Viele dieser Stoffe sind zudem ausgesprochene Antipyretica. Wir verstehen somit unter „wahren Analgetica“ nur das Morphin und seine Abkömmlinge.

Die Analgetica üben, pharmakologisch betrachtet, eine lähmende Wirkung auf das Zentralnervensystem, vor allem auf das Schmerzempfindungszentrum aus. Nach *Ebbecke*² befindet sich dieses Schmerzempfindungszentrum im Stammhirn (Hypothalamus und Thalamus), was sich experimentell beweisen läßt. So können im Tierversuch bei faradischer Reizung des Stammhirns heftige Schmerzäußerungen lautlich, motorisch und mit allen zugehörigen Sympathicussymptomen festgestellt werden. Ferner ist ein Hund, dessen Großhirn entfernt wurde, ausgesprochen schmerzempfindlich. Das Stammhirn ist auch der Hauptangriffspunkt für die Narcotica und Hypnotica. *Schueler, Groß* und *Holland*³ sowie *Slomka* und *Schueler*⁴ sind dagegen der Ansicht, daß sich die Wirkung des Morphins und seiner Abkömmlinge nicht nur auf das Zentralnervensystem, sondern auch auf das autonome Nervensystem erstreckt.

¹ *Fourneau*, Chim. et Ind. **39**, 1043 (1938).

² *Ebbecke*, Arzneimittel-Forschung, **49** (1951).

³ *Schueler, Groß* und *Holland*, J. Am. Pharm. Ass. Sci. Ed. **33**, 74 (1949).

⁴ *Slomka* und *Schueler*, J. Am. Pharm. Ass. Sci. Ed. **40**, 47 (1951).

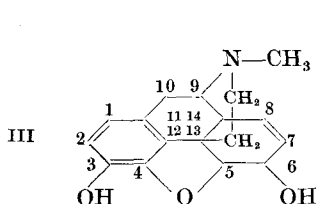
Der Wirkungsmechanismus der Analgetica konnte bis heute noch nicht abgeklärt werden. Sie üben im Gegensatz zu den meisten Narcotica nur eine geringe Wirkung aus auf den Sauerstoffverbrauch der Gehirngewebe und auf das Cholinesterase-System. Dagegen vermögen sie nach neueren Auffassungen die Verwertbarkeit der Aminosäuren und anderer wichtiger Stoffwechselprodukte durch bestimmte Nervenzellen zu blockieren^{5,6}.

Obwohl die Analgetica nur der symptomatischen Behandlung dienen, werden sie sehr häufig angewendet und sind daher bis heute eine wichtige therapeutische Stoffgruppe geblieben.

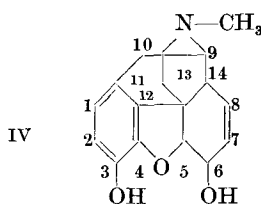
II. Morphin und verwandte Analgetica

1. Morphin

Im Jahre 1806 gelang es dem deutschen Apotheker *Sertürner*, das Morphin, das Hauptalkaloid des Opiums, zu isolieren. Erst viel später, nämlich 1923, wurde seine Konstitution von *Gulland* und *Robinson*⁷ aufgeklärt und die Strukturformel (III) aufgestellt, die 1927 von *Schöpf*⁸ bestätigt wurde. Eine andere Schreibweise (IV) ist diejenige nach *Schaumann*⁹ bzw. *Bergel* und *Mitarbeitern*¹⁰:



Schreibweise nach *Gulland* und *Robinson*⁷
sowie *Schöpf*⁸



Schreibweise nach *Schaumann*⁹ sowie
Bergel und *Mitarbeitern*¹⁰

⁵ *Pfeiffer, Santos-Martinez* und *Sherrod*, Fed. Proc. **7**, 248 (1948).

⁶ *Macdonald*, J. Pharm. Pharmacol. **1**, 569 (1949); C. 1950, I, 1249.

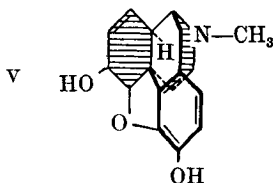
⁷ *Gulland* und *Robinson*, Soc. **123**, 980 (1923) und Proc. Lit. Phil. Soc. Manchester **69**, 79 (1924).

⁸ *Schöpf*, A. **452**, 211 (1927).

⁹ *Schaumann*, Arch. exptl. Path. Pharmacol. **196**, 109 (1940).

¹⁰ *Bergel, Haworth, Morrison* und *Rinderknecht*, Soc., 261 (1944).

In Formel III wird der Phenantren-Baustein, in Formel IV der Hydroisochinolin-Baustein hervorgehoben. Obwohl in beiden Fällen eine zweidimensionale Darstellung des Morphinmoleküls vorliegt, ist selbstverständlich eine dreidimensionale, d. h. räumliche Anordnung vorhanden, die nach *Bergel* und *Morrison*¹¹ wie folgt wiedergegeben werden kann:



Schreibweise nach *Bergel* und *Morrison*¹¹

Nach den Resultaten von *Schöpf* und *Pfeifer*¹² sowie *Grewe*¹³, steht der Benzolring und der mit ihm verknüpfte hydroaromatische Ring beinahe in einem rechten Winkel zu dem praktisch in einer Ebene liegenden, teilweise hydrierten Isochinolinskelett, während die Äther-Sauerstoff-Brücke in cis-Stellung angeordnet ist. Dieser besondere räumliche Molekülbau ist wahrscheinlich mitverantwortlich für die analgetische Wirkung.

Wie wir schon in der Einleitung erwähnten, ist es den Amerikanern vor kurzem gelungen, das Morphin auf totalsynthetischem Wege herzustellen und damit den letzten Beweis für die Konstitution dieses Alkaloids zu erbringen. Im Rahmen dieser kurzen Besprechung des Morphins beabsichtigen wir nicht auf dessen vielstufige Synthese einzugehen und verweisen daher auf die Publikationen von *Gates*¹⁴ sowie *Gates* und *Tschudi*¹⁵.

Das Morphin wird in der Regel als Chlorhydrat angewendet. Gewöhnliche therapeutische Dosen (10—20 mg) setzen die Schmerzempfindung weitgehend herab. Leider haben nun aber die gründliche pharmakologische Prüfung und die praktischen Erfahrungen gezeigt, daß es kein ideales Analgeticum ist. Die Hindernisse, die

¹¹ *Bergel* und *Morrison*, *Quart. Rev.* **2**, 349 (1948).

¹² *Schöpf* und *Pfeifer*, *A.* **483**, 157 (1930).

¹³ *Grewe*, *Naturwiss.* **33**, 333 (1946).

¹⁴ *Gates*, *Am. Soc.* **72**, 228 (1950).

¹⁵ *Gates* und *Tschudi*, *Am. Soc.* **72**, 4839 (1950) und **74**, 1109 (1952).

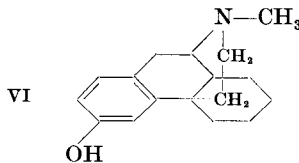
seiner unbeschränkten therapeutischen Anwendung im Wege stehen, sind folgende unerwünschte Nebenwirkungen:

1. Es lähmt die Atmung.
2. Es erzeugt Übelkeit und Erbrechen.
3. Es verursacht Konstipation.
4. Es führt zu Gewöhnung und Sucht (chronischem Morphinismus).
5. Es verursacht Ausschläge und Hautreizungen.
6. Es ist gefährlich für empfängliche Patienten und Kleinkinder.

Infolge dieser großen Nachteile des Morphins wird ein Analgeticum gesucht, das gleich gut oder besser wirksam ist, aber weniger unerwünschte Nebenwirkungen besitzt.

2. Dromoran

Ein in Amerika im Handel befindliches Analgeticum mit Morphin-ähnlichen Eigenschaften ist das Dromoran. Diese Verbindung, der die folgende Formel (VI) zukommt, kann nach *Schnider*



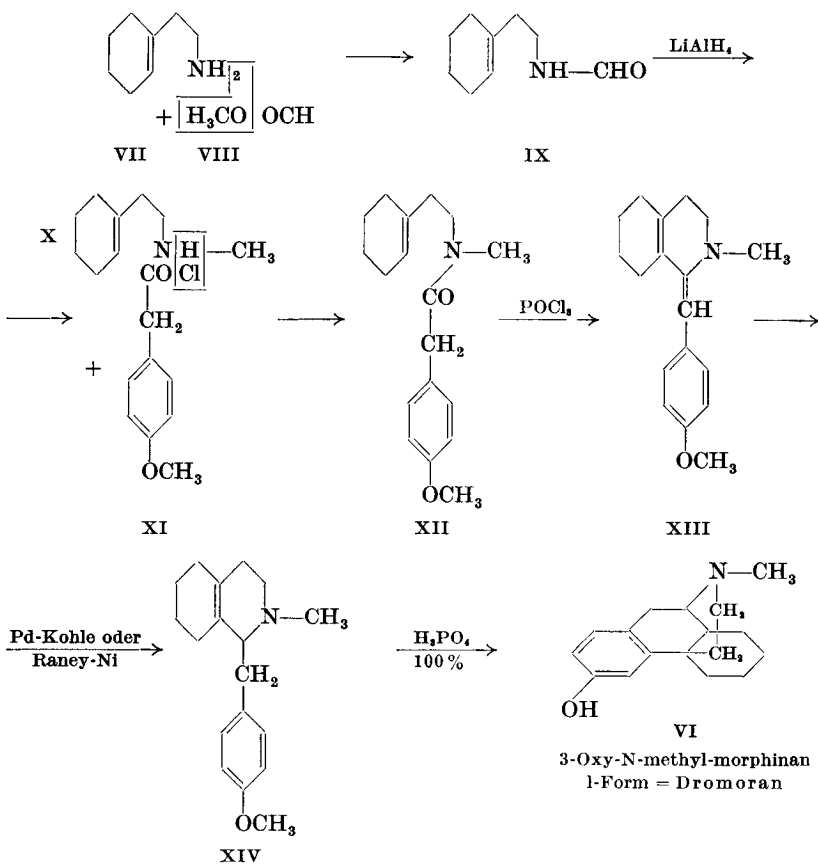
1-3-Oxy-N-methyl-morphinan = Dromoran

und *Hellerbach*¹⁶ auf dem nachstehenden Weg synthetisiert werden: Cyclohexen-(1')-yl-äthylamin (VII) wird durch Umsetzung mit Ameisensäure-methylester (VIII) in das 1-Formylamino-2-cyclohexen-(1')-yl-äthan (IX) übergeführt, welches mit Lithiumaluminiumhydrid zu 1-Methylamino-2-cyclohexen-(1')-yl-äthan (X) reduziert wird. Dieses wird mit p-Methoxyphenyl-essigsäurechlorid (XI) unter Bildung von p-Methoxyphenylessigsäure-N-(cyclohexen-(1')-yl-äthyl)-N-methylamid (XII) acyliert, das beim Erwärmen mit Phosphoroxchlorid unter Wasserabspaltung 1-(p-Methoxybenzyliden)-2-methyl-1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8-octahydro-isochinolin (XIII) liefert. Das letztgenannte Zwischenprodukt wird mit Palladiumkohle oder *Raney-Nickel* zum 1-(p-Methoxybenzyl)-2-methyl-1, 2, 3, 4, 5, 6, 7,

¹⁶ *Schnider und Hellerbach*, Helv. **34**, 2218 (1951).

8-octahydro-isochinolin (XIV) reduziert, das sich durch Erwärmen mit 100%iger Phosphorsäure in das gewünschte 3-Oxy-N-methylmorphinan (Dromoran, VI) überführen läßt. Dromoran schmilzt bei 251—253° und Dromoran-Bromhydrat bei 192—194°.

*Synthese des Dromorans nach Schnider und Hellerbach*¹⁶



Die pharmakologische Untersuchung des Dromorans ist von *Randall* und *Lehmann*¹⁷ durchgeführt worden. Die vergleichende Bestimmung der analgetischen Wirkung an Ratten ergab, daß die Verbindung auf subcutanem Wege 4mal wirksamer ist als Morphin

¹⁷ *Randall* und *Lehmann*, J. Pharmacol. Exp. Therap. **99**, 163 (1950).

und auf peroralem Wege 1,5 mal wirksamer als Amidon. Außerdem besitzt Dromoran eine zwei- bis dreimal längere Wirkungsdauer als Morphin. Das intravenös verabreichte Präparat hemmt die Atmung unanästhetisierter Kaninchen drei- bis viermal stärker als Morphin. Diese Nebenwirkung soll jedoch nach *Howard*¹⁸ weniger ausgeprägt sein als beim Amidon. Während Dromoran auf den Hundedarm spasmolytisch wirkt, erweist es sich am isolierten Kaninchendarm als inaktiv. Im Laufe der Behandlung von Ratten mit dem neuen Analgeticum macht sich eine Gewöhnung, die sich ungefähr gleich schnell wie beim Morphin entwickelt, bemerkbar.

Dromoran ist an verschiedenen Tierarten drei- bis sechsmal toxischer als Morphin, aber nur etwa halb so toxisch wie Amidon. Zum Beispiel wird für die Maus bei subcutaner Verabreichung eine Toxizität (LD/50) von 153 mg/kg angegeben (Morphin: 360 mg/kg, Amidon: 48 mg/kg). Zur Ermittlung der chronischen Toxizität wurden während dreizehn Wochen täglich 3 mg/kg Dromoran an Ratten subcutan verabreicht. Nach abgelaufener Behandlungszeit ließ sich eine schwache Verminderung der Wachstumsgeschwindigkeit der Versuchstiere feststellen. Die Abnahme des mittleren Gewichtes betrug 12%. Veränderungen des Blutes oder abnormale histologische Veränderungen wurden nicht beobachtet. Der Sicherheitsfaktor (therapeutischer Index = Verhältnis von akuter Toxizität zu analgetischer Wirkung) des Dromorans ist ungefähr gleich groß wie derjenige des Morphins, aber doppelt so groß wie derjenige des Amidons.

Rechenberg und *Zeerleder*¹⁹ haben das Dromoran der klinischen Prüfung unterzogen. Diese führte zu dem Ergebnis, daß sich akute Schmerzen mit dem neuen Mittel erfolgreicher bekämpfen lassen als chronische. Die analgetische Wirkung tritt nach 10—20 Minuten ein und dauert 3—8 Stunden. Von den Autoren wird die atemfrequenzsenkende Wirkung hervorgehoben. Die übrigen, für das Morphin typischen Nebenwirkungen treten dagegen nur in geringem Maße und nur bei 20% der Patienten in Erscheinung. Es ergab sich ferner, daß therapeutische Dosen keine Sucht verursachen, das Präparat von den Patienten auffallend gut vertragen wird und die

¹⁸ *Howard*, Modern Drug Encyclopedia and Therapeutic Index, 5. Ausg., New York (1952).

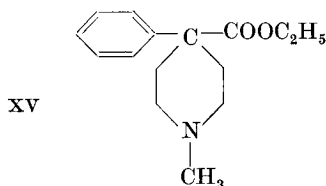
¹⁹ *Rechenberg* und *Zeerleder*, Schweiz. med. Wschr. **81**, 1086 (1951).

Möglichkeit der peroralen Applikation gegeben ist. Zusammenfassend läßt sich sagen, daß mit dem Dromoran ein Analgeticum gefunden wurde, das im Vergleich zu Morphin eine stärkere und längere analgetische Wirkung, schwächere Nebenwirkungen und den Vorteil der peroralen Applikation besitzt.

Es gelang, die optischen Isomeren des Dromorans mit Hilfe von d-Weinsäure zu trennen. Die pharmakologische Untersuchung der beiden Isomeren durch *Fromherz*²⁰ zeigte, daß die l-Form bei gleichbleibender Toxizität doppelt so stark und lang analgetisch und respirationshemmend wirksam ist wie das Razemat, wogegen die d-Form bei ähnlicher Toxizität praktisch keine analgetische und respirationshemmende Wirkung ausübt.

3. Dolantin

Das 1939 von *Eisleb* und *Schaumann*^{21, 22} dargestellte, pharmakologisch geprüfte und zunächst als Spasmolyticum gedachte Dolantin (XV) besitzt folgende Struktur:



1-Methyl-4-phenyl-piperidin-4-carbonsäure-äthylester = Dolantin

Das Chlorhydrat dieser Base ist nach zweijähriger klinischer Erprobung in Deutschland unter dem Namen Dolantin, in England unter der Bezeichnung Pethidin und in Amerika als Demerol in den Handel gebracht worden. Ebenso sind Isonipeccain und Meperidin gebräuchliche Markennamen dieses Präparates.

Das Dolantin wird heute nach zahlreichen patentgeschützten Verfahren hergestellt. Wir beabsichtigen nicht, auf alle diese Verfahren einzugehen, sondern beschränken uns auf die Besprechung von zwei Synthesen.

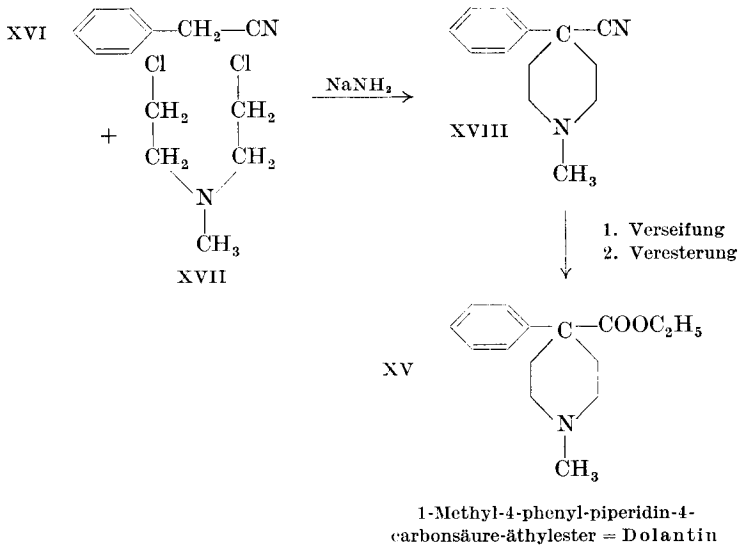
²⁰ *Fromherz*, Arch. int. Pharmacodyn. Thérap. **85**, 387 (1951).

²¹ *Eisleb*, B. **74**, 1433 (1941).

²² *Eisleb* und *Schaumann*, Dtsch. med. Wschr. **65**, 967 (1939).

Nach *Eisleb*²¹ läßt sich das Dolantin wie folgt darstellen: Benzylcyanid (XVI) wird mit Methyl-di-(2-chloräthyl)-amin (XVII) in Gegenwart von Natriumamid zum 1-Methyl-4-phenyl-4-cyanopiperidin (XVIII) kondensiert und dieses entweder direkt oder unter Isolierung der intermediären Säure in Dolantin (XV) übergeführt.

*Synthese des Dolantins nach Eisleb*²¹



Da das benutzte Methyl-di-(2-chloräthyl)-amin (XVII) ein starkes Hautgift ist, wurde dieses Verfahren durch ein solches verdrängt, das mit dem viel weniger gefährlichen Benzyl-di-(2-chloräthyl)-amin arbeitet und daher betriebstechnisch größere Bedeutung hat. Diese Synthese verläuft zunächst analog wie die eben besprochene: Benzylcyanid wird mit Benzyl-di-(2-chloräthyl)-amin zum 1-Benzyl-4-phenyl-4-cyanopiperidin kondensiert, das Nitril verseift und die gebildete Säure verestert. Dann wird die Benzylgruppe des 1-Benzyl-4-phenyl-piperidin-4-carbonsäure-äthylesters durch Hydrierung in Gegenwart von Formaldehyd eliminiert und durch eine Methylgruppe ersetzt²³.

²³ B.I.O.S., Final Report No. 766, item Nos. 22 and 24, p. 60.

Im Unterschied zu den beiden angeführten Synthesen werden bei den übrigen, hier nicht beschriebenen Verfahren, vor allem der Aufbau des Piperidinringes und die Methylierung anders durchgeführt.

Dolantin wird meistens als Chlorhydrat angewendet. Dieses ist ein farb- und geruchloses kristallines Produkt mit eigentümlichem, zuerst säuerlichem und dann sehr bitterem Geschmack. Es schmilzt bei 187—188° (unkorr.). Das Chlorhydrat löst sich gut in Wasser. Die wässrige Lösung reagiert schwach sauer (p_H 5,2—5,5). Da das Dolantin über eine Estergruppe verfügt, wird es in wässriger Lösung nach und nach zur unwirksamen Carbonsäure verseift.

Schaumann^{9, 22} sowie *Barlow* und *Mitarbeiter*²⁴ haben das Dolantin einer eingehenden pharmakologischen Prüfung unterzogen. Wir halten nur die Resultate dieser Untersuchungen fest. Nach *Barlow* und *Mitarbeitern*²⁴ ist die zentralanalgetische Wirkung des Dolantins ein wenig geringer als diejenige des Morphins, dagegen bedeutend stärker als diejenige des Kodeins. Mit der analgetischen Wirkung geht eine spasmolytische einher. In stark verdünnter Lösung lähmt es die Eingeweidemusculatur, die Bronchien, die Ureter und den Uterus. Es übt nur eine schwache sedative Wirkung aus, vermag jedoch die Wirkung anderer Sedativa zu potenzieren, was seine Verwendung als Pränaroticum ermöglicht. Im Gegensatz zum Morphin fehlt eine narcotische Wirkung. Dagegen wirkt es beruhigend auf das Atemzentrum und mildert den Hustenreiz, beides Eigenschaften, die an Morphin und Kodein erinnern.

Bei der Anwendung des Dolantins können sich einige nachteilige Nebenwirkungen bemerkbar machen. So erzeugt es Schwindel, was bei 60% der mit diesem Mittel behandelten Patienten festgestellt werden konnte. Während man Übelkeit und Erbrechen weniger beobachtet, werden gelegentlich profuse Schweiße und Euphorie hervorgerufen. Leider führt es ebenfalls zur Gewöhnung und Sucht, wenn auch weniger rasch und nicht in dem Ausmaße wie das Morphin.

Nach *Schaumann*⁹ beträgt die an Mäusen nach subcutaner Verabreichung bestimmte Toxizität (LD/50) des Dolantins 150 mg/kg (LD/50 des Morphins nach Tabelle 1, S. 22: 200—400 mg/kg). Es

²⁴ *Barlow* und *Mitarbeiter*, Proc. Soc. exp. Biol. Med. **49**, 11 (1942).

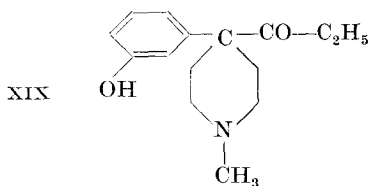
wird größtenteils in der Leber abgebaut; nur kleine Anteile werden unzersetzt im Urin ausgeschieden.

Auf Grund der bisherigen klinischen Erfahrungen eröffnen sich dem Dolantin drei therapeutische Anwendungsgebiete. Im Vordergrund steht die Anwendung als Analgeticum. Außerdem kann es mit Erfolg als Spasmolyticum oder Pränarcoticum verwendet werden.

Die Entdeckung des Dolantins gab den Anstoß zu vielen synthetischen Arbeiten, die darauf verwendet wurden, das Dolantinmolekül erschöpfend zu modifizieren und dadurch nach Möglichkeit seine pharmakologischen Eigenschaften zu verbessern und gleichzeitig die Zusammenhänge zwischen chemischer Konstitution und analgetischer Wirkung aufzuklären.

4. Cliradon

Das Cliradon, das folgende Struktur (XIX) besitzt, ist zuerst in Deutschland als Ketobemidon (Höchst 10720) und später auch in Amerika als Win 1539 in den Handel gebracht worden. In der Schweiz wird das Produkt von der Ciba unter dem Markennamen Cliradon abgesetzt.



1-Methyl-4-m-oxyphenyl-piperidin-4-äthylketon = Cliradon

Dieses Cliradon kann nach folgender Methode hergestellt werden²⁵: m-Methoxy-benzylcyanid wird mit Methyl-di-(2-chloräthyl)-amin unter Verwendung von Natriumamid als Kondensationsmittel zum 1-Methyl-4-(m-methoxyphenyl)-4-cyano-piperidin kondensiert (siehe Reaktionsschema zur Dolantin-Synthese S. 18), dann das Nitril mit Äthylmagnesiumbromid ins Äthylketon umgewandelt und schließlich die Methoxygruppe mit Bromwasserstoff aufgespal-

²⁵ I. G., F. P. 897 453.

ten. Da dieses Verfahren durch Patente geschützt ist, wendet die Ciba eine andere, von *Kägi* und *Miescher*²⁶ ausgearbeitete Synthese an. Diese geht auch von m-Methoxy-benzyleyanid aus, doch wird hier der Piperidinring, im Unterschied zum vorerwähnten Verfahren, stufenweise aufgebaut.

Das Chlorhydrat des Cliradons ist ein farb- und geruchloses Kristallpulver von bitterem Geschmack und schmilzt bei 198—199° (unkorr.). Es ist leicht löslich in Wasser, dagegen schwer löslich in organischen Lösungsmitteln wie Äthanol, Aceton oder Benzol.

Cliradon ist von *Groß* und *Meier*²⁷ pharmakologisch und von *Bernstein*²⁸ klinisch geprüft worden. *Groß* und *Meier*²⁷ stellten fest, daß schon eine Dosis von 0,5 mg/kg an der Maus eine nachweisbare analgetische Wirkung hervorzurufen vermag. Wird die Dosis bis auf 2,0 mg/kg gesteigert, dann nimmt sowohl die Intensität als auch die Dauer der Wirkung zu. Das Maximum der Wirkung wird 45—60 Minuten nach der Injektion erreicht. Die Schwellendosis ist niedriger, seine Wirkung also stärker als diejenige des Morphins. 1,75 mg Cliradon entsprechen 3,0 mg Morphin.

Die Nebenwirkungen des Cliradons lassen sich kurz folgendermaßen beschreiben. Der Blutdruck wird nur unwesentlich beeinflußt, und eine entsprechende Gefäßwirkung konnte an der Katze nicht nachgewiesen werden. Dagegen ließ sich an diesem Tier eine verstärkte Durchblutung des Herzmuskels feststellen. Cliradon übt wie Morphin auf die Atmung eine depressive Wirkung aus, die sich sowohl auf die Frequenz, als auch auf das Atemvolumen erstreckt. Da besonders die Atmung narcotisierter Tiere gehemmt wird, läßt sich das Präparat als Pränarcotikum, vor allem mit den selbst atemhemmenden Barbituraten, nur in beschränktem Umfange verwenden. Auf den Darm wirkt Cliradon günstiger als Morphin. Cliradon ist spasmolytisch weniger wirksam als Dolantin. Bei besonders empfindlichen Patienten kann das neue Mittel wie Dolantin Übelkeit und Schwindel erzeugen.

Zur Frage einer allfälligen Suchtwirkung des Cliradons möchten wir bemerken, daß *Bernstein*²⁸ bei der klinischen Prüfung keine sicheren Fälle von Sucht beobachtet hat. Das völlige Fehlen dieser

²⁶ *Kägi* und *Miescher*, *Helv.* **32**, 2489 (1949).

²⁷ *Groß* und *Meier*, *Schweiz. med. Wschr.* **79**, 1154 (1949).

²⁸ *Bernstein*, *Schweiz. med. Wschr.* **79**, 1159 (1949).

unerwünschten Nebenwirkung ist jedoch noch nicht erwiesen, weil die Beobachtungszeit noch zu kurz ist.

Die Toxizität des Cliradons ist, wie diejenige des Morphins, je nach Tierart verschieden. Die an vier Tierarten bestimmten mittleren Letaldosen (LD/50) des Cliradons sowie des Morphins, Dolantins und Amidons sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt:

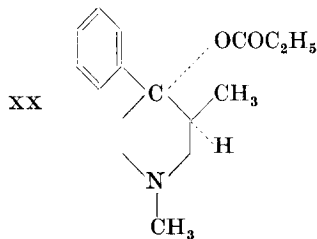
Tabelle 1. Mittlere Letaldosen von Morphin, Dolantin, Cliradon und Amidon nach Groß und Meier²⁷

Tierart	Morphin mg/kg	Dolantin mg/kg		Cliradon mg/kg		Amidon mg/kg	
	s. c.	i. v.	s. c.	i. v.	s. c.	i. v.	s. c.
Maus	200—400	60	150	18	60	17,3	33,7
Kaninchen	400—800	30	150	50	150		
Katze	40—80				10		
Hund	210				25		

Wie der vorhergehenden Tabelle entnommen werden kann, ist die Katze gegenüber Cliradon am empfindlichsten, dann folgen der Hund, die Maus und das ziemlich große Dosen vertragende Kaninchen. Interessant ist die zwischen Morphin und Cliradon bestehende Parallelität der Empfindlichkeit. Dolantin und Cliradon sind größenordnungsmäßig etwa gleich toxisch, während das noch zu besprechende Amidon toxischer, aber auch viel wirksamer ist.

5. Nisentil

Nisentil, dem die nachstehende chemische Konstitution (XX)

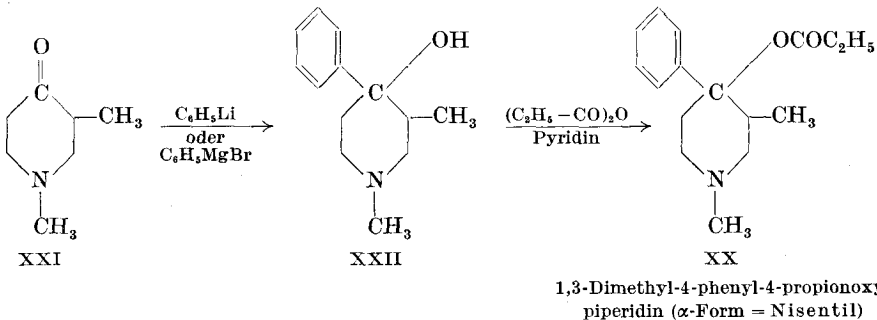


d 1- α -1,3-Dimethyl-4-phenyl-4-propionoxy-piperidin = Nisentil (α -Form = cis-Form)

zukommt, ist ein Analgeticum, das wie das Cliradon aus dem Dolantin entwickelt worden ist. Das Chlorhydrat des Nisentils befindet sich in Amerika im Handel.

Die Verbindung kann nach *Ziering* und *Lee*²⁹ folgendermaßen synthetisiert werden: 1,3-Dimethyl-piperidin-4-on (XXI) wird mit Phenyllithium oder Phenylmagnesiumbromid in Äther zum 1,3-Dimethyl-4-phenyl-4-oxy-piperidin (XXII) umgesetzt und dieses durch Kochen mit Propionsäureanhydrid in Gegenwart von Pyridin in das 1,3-Dimethyl-4-phenyl-4-propionoxy-piperidin (α -Form = Nisentil, XX) übergeführt.

*Synthese des Nisentils nach Ziering und Lee*²⁹



Diese Synthese wird dadurch kompliziert, daß sich bei der Umsetzung von 1,3-Dimethyl-piperidin-4-on mit Phenyllithium eine Mischung der diastereomeren Alkohole bildet. Nach fünftägigem Stehen dieses Gemisches kristallisiert ein Teil der α -Form aus. Andererseits wird durch Destillation der Mutterlauge eine Mischung der α - und β -Form erhalten. Während das α -Isomere beim Kochen mit Propionsäureanhydrid in Gegenwart von Pyridin Nisentil liefert, führt die Acylierung der Mischung der beiden isomeren Alkohole zu den entsprechenden isomeren Propionoxy-Verbindungen, deren Chlorhydrate durch fraktionierte Kristallisation aus methanolhaltigem Aceton getrennt werden. Man kann auch auf die teilweise Isolierung der α -Form des intermediären Alkohols verzichten und das isomere Gemisch am Schluß der Synthese trennen. Der Schmelzpunkt des Nisentil-Chlorhydrats beträgt 214—215°.

²⁹ *Ziering* und *Lee*, *J. Org. Chem.* **12**, 911 (1947).

Der Publikation von *Randall* und *Lehmann*³⁰ über die pharmakologische Untersuchung des Nisentils entnehmen wir, daß die an Ratten bestimmte analgetische Wirkung nach subcutaner Verabreichung 0,97 (Morphin = 1) und nach peroraler Verabreichung 1,4 (Amidon = 1) beträgt. Die β -Form (trans-Form) des d1-1,3-Dimethyl-4-phenyl-4-propionoxy-piperidins besitzt dagegen subcutan verabreicht die 5,5-fache analgetische Wirkung des Morphins und peroral verabreicht die 4,2-fache Wirkung des Amidons.

Über die übrigen pharmakologischen Eigenschaften des Nisentils ist folgendes zu sagen: An Kaninchen zeigte sich, daß es die Atemfrequenz und das Atemvolumen ungefähr gleich stark vermindert wie das Morphin. Intravenös injiziert verursacht das Präparat auch eine geringe Abnahme des Blutdruckes und Verlangsamung der Herzfrequenz. Bei wiederholter Verabreichung des Mittels nimmt jedoch die Stärke dieser depressiven Wirkungen nach und nach ab. Nisentil wirkt auf den isolierten Kaninchen- oder Meerschweinchen-darm schwach spasmolytisch. Im Gegensatz hierzu verursacht es an Hunden nach intravenöser Injektion eine sofortige Steigerung des Darm-Tonus. Die Wirkung auf den Darm ist somit „in vivo“ eine andere als „in vitro“.

Randall und *Lehmann*³⁰ haben auch einen Gewöhnungs-Test durchgeführt. Zu diesem Zwecke wurden während sieben Wochen täglich 6 mg/kg Nisentil an Ratten subcutan verabreicht. Im Laufe dieses Versuches machte sich beim Morphin schon nach einer Woche eine schwache und nach sieben Wochen eine sehr starke Gewöhnung bemerkbar, während beim Nisentil erst nach sieben Wochen eine geringe Gewöhnung in Erscheinung trat. Die während dieses Testes durchgeführte Kontrolle des Wachstums zeigte, daß das durchschnittliche Gewicht der behandelten Ratten am Ende des Versuches 15% niedriger war als das der Kontrolltiere. Nach Ansicht der Autoren dürfte jedoch dieser Gewichtsverlust auf die verminderte Futtereinnahme zurückzuführen sein. Nach abgelaufener Versuchszeit wurden keine bedeutenden Veränderungen des Blutes oder pathologischen Veränderungen der Organe beobachtet.

Die Bestimmung der Toxizität (LD/50) des Nisentils an Mäusen ergab bei subcutaner Applikation einen Wert von 115 mg/kg

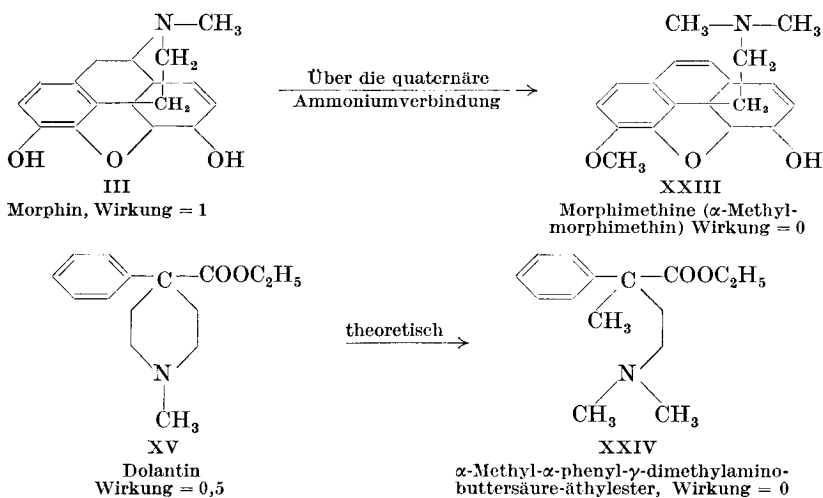
³⁰ *Randall* und *Lehmann*, J. Pharmacol. Exp. Therap. **93**, 314 (1948).

(Morphin: 360 mg/kg, Amidon: 48 mg/kg). Nisentil ist demnach toxischer als Morphin, aber weniger toxisch als Amidon.

Lee und Hasegawa³¹, die das Nisentil am Menschen untersuchten, geben bekannt, daß die Analgesie bei einer Dosis von 20 mg/kg 1¹/₂ Stunden dauert, wogegen die gleiche Menge Morphin nur eine Stunde wirksam ist. Die wichtigsten Nebenwirkungen sind Übelkeit, Erbrechen und Reizwirkungen, die in der Reihenfolge Morphin, Dromoran und Nisentil in abnehmender Stärke auftreten. Nach Howard¹⁸ eignet sich das Nisentil vor allem zur Linderung von Geburtsschmerzen.

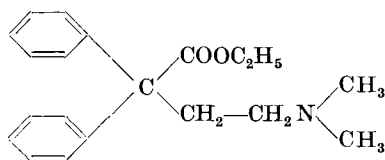
6. Amidon

Die Entdeckung des Amidons und seiner Derivate geht auf Untersuchungen zurück, die der Abklärung der Frage dienten, ob nur Stoffe mit einem Piperidinring oder auch offenkettige basische Verbindungen analgetisch wirksam sind. Diese Frage hatte sich schon beim Morphin (III) gestellt. Dort zeigte sich allerdings, daß die aus Morphin (III) durch Öffnung des Piperidinringes dargestellten Morphimethine (XXIII) analgetisch unwirksam sind. Gleiche Versuche wurden auch beim Dolantin (XV) gemacht. Doch auch hier weist die Verbindung mit geöffnetem Piperidinring, der α -Methyl- α -phenyl- γ -dimethylamino-buttersäure-äthylester (XXIV), keine analgetische Wirkung mehr auf:



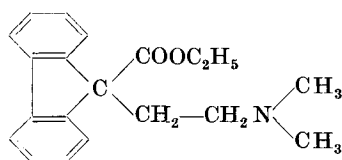
³¹ Lee und Hasegawa, J. Pharmacol. Exp. Therap. **98**, 20 (1950).

Trotz dieses anfänglichen Mißerfolges gelangte die Forschergruppe von Höchst dadurch, daß sie die α -Methylgruppe der letztgenannten Verbindung (XXIV) durch einen Phenylrest ersetzte, zu analgetisch gut wirksamen Stoffen. So besitzen die zwei folgenden Vertreter dieser Körperklasse, der α, α -Diphenyl- γ -dimethylamino-buttersäure-äthylester (XXV) und der 9-Dimethylaminoäthyl-fluoren-9-carbonsäure-äthylester (XXVI) nach *Bockmühl* und *Ehrhart*³² analgetische und spasmolytische Eigenschaften:



XXV

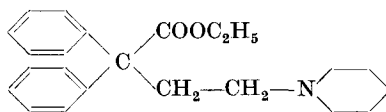
α, α -Diphenyl- γ -dimethylamino-buttersäure-äthylester



XXVI

9-Dimethylaminoäthyl-fluoren-9-carbonsäure-äthylester

Eine weitere Verbindung dieser Klasse (XXVII), die an Stelle der Dimethylamino-Gruppe einen Piperidinring enthält, wurde von *McDonald* und *Woolfe*³³ pharmakologisch geprüft:



XXVII

α, α -Diphenyl- γ -piperidino-buttersäure-äthylester, Wirkung = 0,5 (Dolantin = 1)

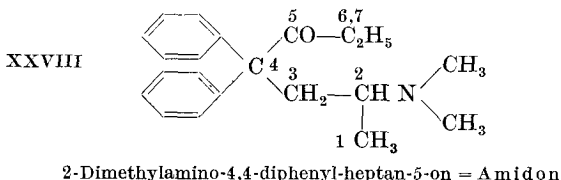
Diese Autoren stellten fest, daß sie halb so stark analgetisch wirksam ist wie Dolantin.

Wir sehen somit, daß durch den Austausch der α -Methylgruppe im aufgespaltenen Dolantin gegen einen Phenylrest gut wirksame Analgetica erhalten werden. Allerdings stellte es sich heraus, daß auch in dieser Reihe die Ketone stärker wirken als die Ester. Die neuesten analgetischen Mittel der 2-Dimethylamino-4,4-diphenylheptan-5-on-Reihe sind bedeutend stärker wirksam als Morphin und besitzen weniger unerwünschte Nebenwirkungen.

³² *Bockmühl* und *Ehrhart* (I. G.), D.R.P. 710227 (1941) und 711069 (1941).

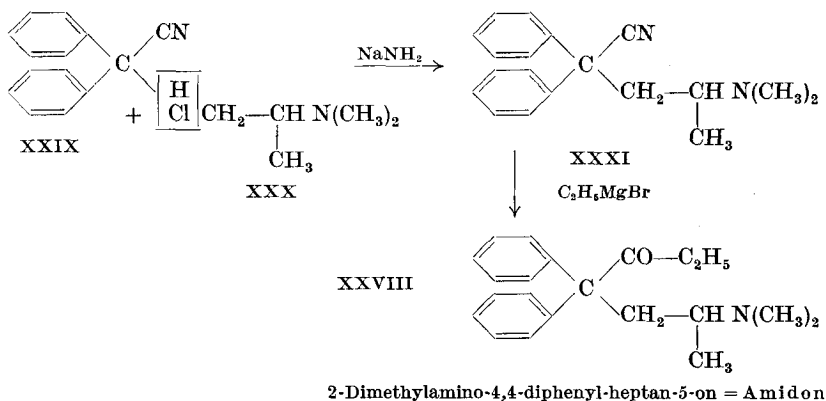
³³ *McDonald* und *Woolfe*, Brit. J. Pharmacol. **1**, 7 (1946).

Die wichtigste Verbindung dieser Reihe, das Amidon (XXVIII), im Ausland unter den Markennamen Methadon, Dolophin, Adanon, Miadon, Physepton, Polamidon und in der Schweiz als Heptonal und Ketalgin im Handel, besitzt folgende Struktur:



Es kann nach *Schönhöfer*³⁴ auf dem nachstehenden Wege hergestellt werden: Diphenylacetonitril (XXIX) wird mit 2-Dimethylamino-1-chlor-propan (XXX) in Gegenwart von Natriumamid kondensiert und das gebildete basische Nitril (XXXI) mit Äthylmagnesiumbromid über die Ketimid-Zwischenstufe ins gewünschte Äthylketon (Amidon, XXVIII) umgewandelt.

*Synthese des Amidons nach Schönhöfer*³⁴

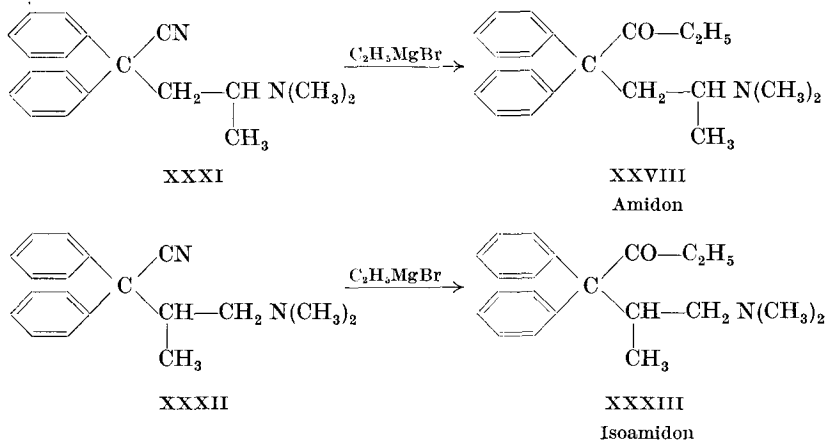


Bei der Nacharbeitung dieses Verfahrens fanden *Schultz, Robb* und *Sprague*³⁵, daß bei der Umsetzung von Diphenylacetonitril (XXIX) mit 2-Dimethylamino-1-chlor-propan (XXX) eine Mischung der beiden isomeren Aminonitrile XXXI und XXXII

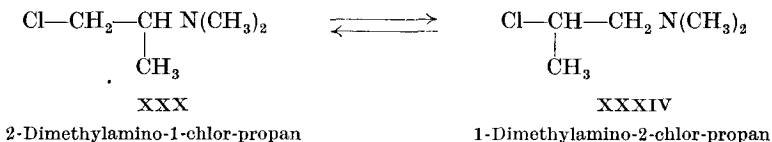
³⁴ *Schönhöfer*, Pharm. Reports 116, No. 24, 52.

³⁵ *Schultz, Robb* und *Sprague*, Am. Soc. 69, 188 (1947).

entsteht. Diese liefern bei der nachfolgenden Umsetzung mit Äthylmagnesiumbromid Amidon (XXVIII) bzw. Isoamidon (XXXIII):



Die Bildung dieses isomeren Gemisches ist nach *Schultz* und *Mitarbeitern*^{36, 37} darauf zurückzuführen, daß das 2-Dimethylamino-1-chlor-propan (XXX), als freie Base oder als Chlorhydrat, in der Hitze unbeständig ist, sich teilweise in das thermisch stabile 1-Dimethylamino-2-chlor-propan (XXXIV) umlagert und dann auch als solches reagiert:



Diese Umlagerung scheint auch in der andern Richtung zu verlaufen, liefern doch, wie die vorgenannten Autoren mitteilen, beide Chloramine bei der Umsetzung mit Diphenylacetonitril die gleiche Mischung der isomeren Aminonitrile.

Amidon wird als Chlorhydrat angewendet. Dieses ist eine weiße, kristalline und bitter schmeckende Substanz, die gut löslich in Wasser und Alkohol, aber unlöslich in Äther ist. Smp. 236—236,5°.

³⁶ *Schultz, Robb und Sprague, Am. Soc. 69, 2454 (1947).*

³⁷ *Schultz und Sprague, Am. Soc. 70, 48 (1948).*

Es besitzt die 5—10fache analgetische Wirkung des Dolantins³⁸ (vgl. Tab. 3, S. 35). Nach *Scott, Kohlstaedt* und *Chen*³⁹ beträgt die Schwellendosis des Amidons an der Ratte 1 mg/kg (Dolantin: 8 mg/kg) und am Menschen 5 mg (Dolantin: 100—150 mg). *Isbell* und *Wikler*⁴⁰ beobachteten, daß am Menschen 2,5—5 mg Amidon die Schmerzreizschwelle stärker erhöhen als 10 mg Morphin. Das Amidon ist also analgetisch bedeutend wirksamer, aber auch toxischer als Morphin und Dolantin.

Was die Nebenwirkungen des Amidons anbetrifft, so beobachteten *Scott* und *Chen*⁴¹ an Hunden wie auch an Menschen, daß analgetische Dosen wie Morphin die Atmung und das Hustenreizzentrum zu lähmen vermögen. Auch die Wirkung auf die Darmmuskulatur ist dieselbe wie beim Morphin. Dagegen ließ sich am Menschen keine nennenswerte Änderung des Blutdruckes, Pulses oder Elektrokardiogrammes feststellen. Im Vergleich zu Morphin hat Amidon den großen Vorteil, nicht so rasch Gewöhnung zu erzeugen, was *Scott* und *Chen*⁴¹ an Hunden zeigen konnten. Während bei Verabreichung von Morphin nach 22 Tagen starke Gewöhnung eingetreten war, machte sich eine solche bei Amidon erst nach 56 Tagen bemerkbar. Die Behandlung besonders empfindlicher Patienten mit diesem Analgeticum kann von einigen unerwünschten Nebenreaktionen, wie Schwindelgefühlen, Übelkeit, Erbrechen oder Schläfrigkeit begleitet sein. Die Frage, ob dem Amidon auch suchterzeugende Eigenschaften zuzuschreiben sind, ist noch nicht restlos abgeklärt. Immerhin ist festgestellt, daß therapeutische Dosen bei Menschen, die nicht morphinsüchtig sind, keine Euphorie verursachen. Da jedoch Gewöhnung und Sucht eine Rolle spielen, ist Amidon unter die Betäubungsmittel eingereiht worden.

Wie aus der von *Groß* und *Meier*²⁷ veröffentlichten Tabelle (S. 22) hervorgeht, ergab die Bestimmung der Toxizität (LD/50) des Amidons an der Maus nach subcutaner Verabreichung einen Wert von 33,7 mg/kg (Morphin: 200—400 mg/kg, Dolantin: 150 mg/kg).

³⁸ U.S.A. Office of the Publication Board, Department of Commerce, Report No. PB—981.

³⁹ *Scott, Kohlstaedt* und *Chen*, *Anesthesia and Analgesia*, 12 (1947).

⁴⁰ *Isbell* und *Wikler*, durch J. Krantz und J. Carr, *Pharmacologic Principles of Medical Practice*, Verlag Williams & Wilkins Co., Baltimore (1949).

⁴¹ *Scott* und *Chen*, *J. Pharmacol. Exp. Therap.* **87**, 63 (1946).

*Everett*⁴² teilt mit, daß Amidon eine sehr starke lokalanästhetische Wirkung besitzt. Seine Reizwirkungen schließen allerdings die praktische Verwendung als Lokalanästhetikum vorläufig noch aus.

Das Amidon ist eine optisch aktive Verbindung, deren Asymmetriezentrum das C₂-Atom ist. *Thorp, Walton* und *Ofner*⁴³ versuchten die isomeren Ketone zu trennen, was ihnen jedoch nicht gelang. Hingegen konnten sie die Vorstufe des Amidons, das d1-Nitril mit Hilfe von d-Weinsäure in die optischen Antipoden auftrennen und diese durch Umsetzung mit Äthylmagnesiumbromid in l- und d-Amidon überführen. Die pharmakologische Untersuchung des l- und d-Amidons, wie auch des auf gleichem Wege zugänglichen l- und d-Isoamidons ergab, daß die l-Verbindungen analgetisch bedeutend wirksamer sind als die d-Verbindungen. Einem später erschienenen Referat von *Thorp*⁴⁴ entnehmen wir, daß die Wirkung auf das Zentralnervensystem von der l-Form des Amidons hervorgerufen wird. Dagegen sind die toxische, spasmolytische und lokalanästhetische Wirkung keine spezifischen Eigenschaften eines optischen Isomeren, sondern Funktionen der allgemeinen Struktur des Amidons.

III. Beziehungen zwischen chemischer Konstitution und analgetischer Wirkung bei den Amidon-ähnlichen Verbindungen

Ein Teilproblem der arzneimittelsynthetischen Forschung ist die Herstellung von einfachen Molekülbausteinen natürlicher Alkaloide. Dieses Arbeitsprinzip hat schon häufig zum Erfolg geführt und ist daher auch auf das Morphin übertragen worden. Hier zeigte sich allerdings, daß eine solche Bearbeitung nicht leicht ist, weil im Molekül des Morphins infolge der komplizierten Ringverknüpfungen zahlreiche Bausteine vorliegen, die hergestellt und systematisch abgewandelt werden müssen. Viele der bis heute dargestellten und pharmakologisch geprüften Abkömmlinge des Morphins sind von *Grewe*⁴⁵ sowie *Bergel* und *Morrison*¹¹ bereits zusammengestellt

⁴² *Everett*, *Anesthesiol.* **9**, 115 (1948); *C. A.* **42**, 5110 g (1948).

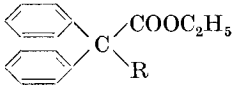




⁴³ *Thorp, Walton* und *Ofner*, *Nature* **160**, 605 (1947).

⁴⁴ *Thorp*, *Brit. J. Pharmacol.* **4**, 98 (1949).

⁴⁵ *Grewe*, *Angew. Ch.* **59**, 194 (1947).

worden. Während die meisten dieser Verbindungen sehr schwach oder überhaupt nicht analgetisch wirksam sind, besitzen zwei Typen, der Dolantin- und Amidon-Typus, vorzügliche analgetische Eigenschaften. Diese beiden Grundkörper sind systematisch modifiziert worden. Über einige in den letzten Jahren zur Weiterentwicklung des Amidon-Typus geleistete Arbeiten, die im Hinblick auf unser Dissertationsthema in erster Linie interessieren dürften, werden wir anschließend eine Übersicht geben und werden die in dieser Verbindungsklasse bestehenden Zusammenhänge zwischen chemischer Konstitution und analgetischer Wirkung besprechen.

Tabelle 2

Basisch substituierte Diphenyl-essigsäure-äthylester						
						
Nr.	R	Toxizität LD/50 mg/kg	Analgetische Wirkung		Aktivitäts- index *)	Literatur
			Dolantin = 1	Dosis mg/kg		
1	-CH ₂ -CH ₂ N(CH ₃) ₂		0,66—1			38, 46**
2	-CH ₂ -CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂		0—0,33			32, 46
3	-CH ₂ -CH ₂ -N 		stark			32
4	-CH ₂ -CH ₂ -N 		1			32, 38, 46
5	-CH ₂ -CH ₂ -N 	257	1	12,5	20	32, 38, 46, 47
6	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂		0			46
7	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -N 		0,15			38
8	-CH ₂ -CH(CH ₃)N(CH ₃) ₂	49,3		20	2,5	47
	Amidon	28,6	5—10	12,5	2,3	38, 47

* Aktivitätsindex = $\frac{\text{Dos. tox.}}{\text{Dos. eff. min.}}$

** Den mit fetten Ziffern angegebenen Literaturstellen wurden die pharmakologischen Daten entnommen.

⁴⁶ Dupré, Elks, Hems, Speyer und Evans, Soc., 500 (1949).

⁴⁷ Speeter, Byrd, Cheney und Binkley, Am. Soc. 71, 57 (1949).

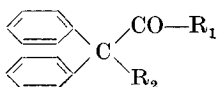






Zu Tabelle 2 sind folgende Bemerkungen zu machen:

1. Das Dimethylaminoäthyl-Derivat (Nr. 1) ist analgetisch wirksamer als das Diäthylaminoäthyl-Derivat (Nr. 2).
2. Durch den Ersatz der Dialkylaminogruppe durch einen Piperidin- oder Morpholinring wird eine Steigerung der analgetischen Wirkung erreicht. (Vgl. Nrn. 1 und 2 mit Nrn. 4 und 5.)
3. Die Verlängerung der basischen Seitenkette um ein C-Atom hat bei der Diäthylaminoäthyl-Verbindung (Nr. 2) den völligen Verlust, bei der Piperidinoäthyl-Verbindung (Nr. 4) eine starke Abnahme der Wirkung zur Folge. (Vgl. Nr. 2 mit Nr. 6 und Nr. 4 mit Nr. 7.)
4. Verbindung 8 ist weniger wirksam, aber auch weniger toxisch als das entsprechende Äthylketon (Amidon). Die Aktivitätsindizes dieser beiden Produkte sind ungefähr gleich groß.
5. Die Präparate 2—5 sind nach *Bockmühl* und *Ehrhart*³² nicht nur analgetisch, sondern auch stark spasmolytisch wirksam.

Aus Tabelle 3 ist ersichtlich, daß die Äthylketone die stärkste Wirkung zeigen. In der Reihe dieser Äthylketone bestehen zwischen chemischer Konstitution und analgetischer Wirkung folgende Zusammenhänge:

1. Der Ersatz der Dimethylaminogruppe in Verbindung 18 durch eine Diäthyl-, Di-n-propyl-, Di-n-butyl-, Allyl-methyl-, Diallyl- oder Benzyl-methyl-aminogruppe hat eine starke Abnahme der Wirkung zur Folge. (Vgl. Nr. 18 mit Nrn. 19—24.)
2. Als sehr günstig erweist sich der Ersatz der Dimethylaminogruppe durch einen Pyrrolidin-, Piperidin- oder Morpholinring. (Vgl. z. B. Nr. 18 mit Nrn. 26, 27 und 32.)
3. Die Mehrzahl der Methyl-piperidinoäthyl- und Methyl-morpholinoäthyl-Verbindungen (Nrn. 28—31, 33 und 34) ist weniger wirksam als die entsprechenden unsubstituierten Produkte (Nrn. 27 und 32).
4. Die Verlängerung der geraden basischen Kette von zwei auf drei oder vier C-Atome führt zu einem völligen Verlust der Wirkung. (Vgl. Nrn. 19, 27 und 32 mit Nrn. 35, 37 bzw. 38 und 39.)

Tabelle 3

Basisch substituierte Diphenylmethane mit einer Ketogruppe 								
Nr.	R ₁	R ₂	Toxi- zität LD/50 mg/kg	Analgetische Wirkung			Akti- vitäts- index	Literatur
				Mor- phin = 1	Dolan- tin = 1	Dosis mg/kg		
9	-CH ₃	-CH ₂ N(CH ₃) ₂						48
10	-CH ₃	-CH ₂ -N 						48
11	-CH ₃	-CH ₂ -N  O						48
12	-CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ N(CH ₃) ₂			0-0,33			46
13	-CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -N  O			0,5-1			46
14	-CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -N 	45	0				49
15	-CH ₃	-CH(CH ₃)-CH ₂ -N 	30	0,2				49
16	-CH ₃	-CH ₂ -CH(CH ₃)N(CH ₃) ₂	57			20	3	47
17	-CH ₃	-CH ₂ -CH(CH ₃)-N 	15	0,2				49
18	-C ₂ H ₅	-CH ₂ -CH ₂ N(CH ₃) ₂			1			38, 39, 46, 50, 51, 52
19	-C ₂ H ₅	-CH ₂ -CH ₂ N(C ₂ H ₄) ₂	30	0,1	0,66-1			46, 49
20	-C ₂ H ₅	-CH ₂ -CH ₂ N(C ₃ H _{7-n}) ₂			0-0,33			46
21	-C ₂ H ₅	-CH ₂ -CH ₂ N(C ₄ H _{9-n}) ₂			0-0,33			46
22	-C ₂ H ₅	-CH ₂ -CH ₂ N(C ₃ H ₅)CH ₃ *			schwach			53
23	-C ₂ H ₅	-CH ₂ -CH ₂ N(C ₃ H ₅) ₂ *			schwach			53
24	-C ₂ H ₅	-CH ₂ -CH ₂ N(CH ₂ -C ₆ H ₅)CH ₃			0			46
25	-C ₂ H ₅	-CH ₂ -CH ₂ N(CH ₂ -C ₆ H ₅) ₂ **						46

* Die analgetische Wirkung der Verbindung 22 beträgt $\frac{1}{2}$, diejenige der Verbindung 23 $\frac{1}{8}$ der Wirkung des Ketons 18⁵³.

** Diese Verbindung konnte nicht geprüft werden, weil sie zu schlecht löslich ist⁴⁶.

⁴⁸ Jilek und Protiva, Chem. Listy Vědu Průmysl, Prag, **44**, 49 (1950); C. 1951, I, 2724.




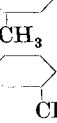
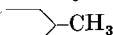
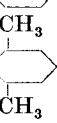


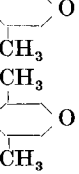





⁴⁹ Ofner und Walton, Soc., 2158 (1950).

⁵⁰ Scott, Robbins und Chen, Science **104**, 587 (1946).

⁵¹ Prescott, Ransom, Thorp und Wilson, Lancet **256**, 340 (1949).

⁵² Rieß und Tönjes, Med. Mschr. **5**, 415 (1951); C. 1951, II, 3063.

⁵³ Morrison und Rinderknecht, Soc., 1478 (1950).










Nr.	R ₁	R ₂	Toxi- zität LD/50 mg/kg	Analgetische Wirkung			Akti- vitäts- index	Literatur
				Mor- phin = 1	Dolan- tin = 1	Dosis mg/kg		
26	-C ₂ H ₅	-CH ₂ -CH ₂ -N 	79		4		5,3	38, 46
27	-C ₂ H ₅	-CH ₂ -CH ₂ -N 			2-3	15		38, 46, 47
28	-C ₂ H ₅	-CH ₂ -CH ₂ -N 			0			46
29	-C ₂ H ₅	-CH ₂ -CH ₂ -N 			0-0,33			46
30	-C ₂ H ₅	-CH ₂ -CH ₂ -N 	114		3		7	46
31	-C ₂ H ₅	-CH ₂ -CH ₂ -N 			0-0,33			46
32	-C ₂ H ₅	-CH ₂ -CH ₂ -N 			7	15		38, 39, 46, 47, 50, 54
33	-C ₂ H ₅	-CH ₂ -CH ₂ -N 	40		1,5		3,1	46
34	-C ₂ H ₅	-CH ₂ -CH ₂ -N 			1,5			46
35	-C ₂ H ₅	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -N(C ₂ H ₅) ₂			0			46
36	-C ₂ H ₅	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -N(C ₃ H _{7-n}) ₂					54	
37	-C ₂ H ₅	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -N 	25	0			4	49
38	-C ₂ H ₅	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -N 			0			46
39	-C ₂ H ₅	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -N 			0			46
40	-C ₂ H ₅	-CH(CH ₃)-CH ₂ -N(CH ₃) ₂ (Isoamidon)	25		5-10		3,1	38, 47, 51, 55, 56, 57
41	-C ₂ H ₅	-CH(CH ₃)-CH ₂ -N(C ₂ H ₅) ₂		0,6				49
42	-C ₂ H ₅	-CH(CH ₃)-CH ₂ -N 	25	1,0			4	38, 49, 51, 55
43	-C ₂ H ₅	-CH(CH ₃)-CH ₂ -N 		194		50		47

⁵⁴ *Aktiebolaget Pharmacia* (Melander, Sundbeck und Willstaedt), Schwed. P. 128376 (1950); C. 1951, I, 2932.

⁵⁵ Pharm. Weekbl. **84**, 265 (1949).

⁵⁶ *Sherrod, Kaiser, Santos-Martinez und Pfeiffer*, Fed. Proc. **7**, 255 (1948).

⁵⁷ *Luduena, Miller, Ananenko und Frick*, Fed. Proc. **7**, 241 (1948).

Nr.	R ₁	R ₂	Toxi- zität LD/50 mg/kg	Analgetische Wirkung			Akti- vitäts- index	Literatur
				Mor- phin = 1	Dolan- tin = 1	Dosis mg/kg		
44	-C ₂ H ₅	-CH ₂ -CH(CH ₃)N(CH ₃) ₂ (Amidon)	28,6		5-10	12,5	2,3	34-37, 38 39-44, 47 , 50, 51, 53-60
45	-C ₂ H ₅	-CH ₂ -CH(CH ₃)N(C ₂ H ₅) ₂	25	1,0				49
46	-C ₂ H ₅	-CH ₂ -CH(CH ₃)-N 			> 1			39, 50 , 54
47	-C ₂ H ₅	-CH ₂ -CH(CH ₃)-N 	15	2,4				49
48	-C ₂ H ₅	-CH ₂ -CH(CH ₃)-N  O (Phenaxodon)	131		5-10	12,5	10,5	38 , 47 , 61, 62, 63, 64 , 65
49	-C ₃ H ₇	-CH ₂ -CH ₂ N(CH ₃) ₂			0,66			46
50	-C ₃ H ₇	-CH ₂ -CH ₂ -N  O			1			46
51	-C ₃ H ₇	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -N 	40	0				49
52	-C ₃ H ₇	-CH(CH ₃)-CH ₂ -N 	30	0,25				49
53	-C ₃ H ₇	-CH ₂ -CH(CH ₃)-N 	30	0				49
54	-C ₆ H ₅	-CH ₂ -CH ₂ N(CH ₃) ₂			< 1			38 , 46
55	-C ₆ H ₅	-CH ₂ -CH ₂ -N 			< 1			38
56	-C ₆ H ₅	-CH ₂ -CH ₂ -N  O			< 1			38

⁵⁸ Brode und Hill, Am. Soc. **69**, 724 (1947).

⁵⁹ Easton, Gardner und Stevens, Am. Soc. **69**, 976 (1947).

⁶⁰ Ehrhart, Angew. Ch. **61**, 433 (1949).

⁶¹ Glaxo Lab. Ltd. (Hems und Elks), E. P. 627280 (1949), C. A. **44**, 3535i (1950) und A. P. 2513173 (1950), C. 1951, I, 1498.

⁶² Merck (Wilson), A. P. 2508322 (1950); C. 1951, I, 498.

⁶³ Flataker und Winter, Fed. Proc. **8**, 47 (1949).

⁶⁴ Holland, Am. J. Pharm. **121**, 418 (1949).

⁶⁵ Basil, Edge und Somers, Brit. J. Pharmacol. **5**, 125 (1950).

5. Die Verbindungen, die an der basischen Seitenkette eine Methylgruppe in β -Stellung zum quaternären C-Atom tragen (Nrn. 44—48), zeigen im allgemeinen eine stärkere Wirkung als diejenigen mit einer Methylgruppe in α -Stellung (Nrn. 40—43) und als die entsprechenden Präparate mit gerader basischer Kette (Nrn. 18, 19, 26, 27 und 32).

In der Reihe der Methylketone haben das Dimethylaminomethyl-, Piperidinomethyl- und Morpholinomethyl-Derivat (Nrn. 9—11) nach *Jílek* und *Protiva*⁴⁸ verglichen mit Atropin und Benadryl nur eine geringe spasmolytische Wirkung. Ob diese Verbindungen auch analgetisch wirksam sind, wird nicht mitgeteilt.

Prescott und *Mitarbeiter*⁵¹ geben bekannt, daß das 1-Dimethylamino-3,3-diphenyl-hexan-4-on (Nr. 18), das Isoamidon (Nr. 40) und das Piperidino-Analogon des Isoamidons (Nr. 42) am Kaninchen und am Menschen geringere Nebenwirkungen zeigen und vor allem die Atmung weniger stark lähmen als Morphin, Dolantin und Amidon. Verbindung 18 ist klinisch auf die Verwendbarkeit als Analgeticum bei Geburten geprüft worden. Das Präparat übt keine depressive Wirkung auf die Atmung des Neugeborenen aus, aber es hat den Nachteil, daß seine Wirkung von sehr kurzer Dauer ist. Gleiche klinische Versuche sind mit dem Piperidino-Analogons des Isoamidons (Nr. 42) im Gange.

Das bereits erwähnte 1-Dimethylamino-3,3-diphenyl-hexan-4-on (Nr. 18), das nach *Rieß* und *Tönjes*⁵² zentralanalgetisch wirkt und die Erregbarkeit des Husten- und Atemzentrums deutlich herabsetzt, wird, kombiniert mit dem Kreislaufmittel Suprifin, von Höchst als Hustenmittel unter dem Namen Ticarda in den Handel gebracht.

Isoamidon (Nr. 40) ist an der Ratte halb so stark analgetisch wirksam wie Amidon. Die therapeutischen Indizes dieser beiden Präparate sind jedoch ungefähr die gleichen⁵⁷.

Nach Feststellungen von *Scott*, *Kohlstaedt* und *Chen*³⁹ ist das 2-Pyrrolidino-4,4-diphenyl-heptan-5-on (Nr. 46) ungefähr gleich stark analgetisch wirksam wie Cliradon und Amidon.

Größere therapeutische Bedeutung hat das 2-Morpholino-4,4-diphenyl-heptan-5-on (Phenaxodon, Heptalgin oder Heptazon, Nr. 48) erlangt. Laut Tabelle ist diese Verbindung analgetisch

Tabelle 4

Nr.		R ₁	R ₂	Toxi- zität LD/ 50 mg/ kg	Analgetische Wirkung		Akti- vi- täts- index	Lite- ratur
					Dolantin =1	Dosis mg/ kg		
<i>Basisch substituierte Diphenylmethane mit einer alkoholischen Funktion</i>								
57	-OH	-CH ₂ -CH ₂ NH-CH ₃			nicht > 1			66
58	-OH	-CH ₂ -CH ₂ N(CH ₃) ₂			nicht > 1			66
59	-OH	-CH ₂ -CH ₂ N(CH ₂ -C ₆ H ₅)CH ₃			nicht > 1			66
60	-OH	-CH ₂ -CH ₂ -N O			0			67
61	-OH	-CH(CH ₃)-CH ₂ N(CH ₃) ₂			nicht > 1			66
62	-OCOCH ₃	-CH ₂ -CH ₂ N(CH ₃) ₂			nicht > 1			66
63	-OCOCH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -N O			0			67
64	-OCOC ₂ H ₅	-CH ₂ -CH ₂ N(CH ₃) ₂			nicht > 1			66
65	-OCOC ₂ H ₅	-CH ₂ -CH ₂ -N O			0			67
66	-OCOC ₃ H _{7-n}	-CH ₂ -CH ₂ -N O			0			67
67	-OCO- (Nicotinot)	-CH ₂ -CH ₂ N(CH ₃) ₂			nicht > 1			66
68	-CH ₂ OH	-CH ₂ -CH ₂ -N O			inaktiv bei 75 mg/kg			47
69	-CH ₂ OH	-CH ₂ -CH(CH ₃)N(CH ₃) ₂	120			50	2	47
70	-CH ₂ OCOCH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -N O	175			60	3	47
71	-CH(OH)C ₂ H ₅	-CH ₂ -CH ₂ N(CH ₃) ₂			inaktiv bei 30 mg/kg			47
72	-CH(OH)C ₂ H ₅	-CH ₂ -CH ₂ -N O	450	0,5				47,68
73	-CH(OH)C ₂ H ₅	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ N(CH ₃) ₂	185			75	2,5	47
74	-CH(OH)C ₂ H ₅	-CH(CH ₃)-CH ₂ N(CH ₃) ₂			inaktiv bei 50 mg/kg			47,69
75	-CH(OH)C ₂ H ₅	-CH ₂ -CH(CH ₃)N(CH ₃) ₂	76,0			12,5	6	47,70
76	-CH(OH)C ₂ H ₅	-CH ₂ -CH(CH ₃)-N O	—			—	—	47






⁶⁶ Morrison und Rinderknecht, Soc., 1510 (1950).

⁶⁷ Beckett und Linnell, J. Pharm. Pharmacol. **2**, 427 (1950); C. 1951, I, 3489.

⁶⁸ Beckett und Linnell, J. Pharm. Pharmacol. **2**, 418 (1950); C. 1951, I, 3488.

⁶⁹ May und Mosettig, J. Org. Chem. **13**, 663 (1948).

⁷⁰ May und Mosettig, J. Org. Chem. **13**, 459 (1948).

Nr.	R ₁	R ₂	Toxi- zität LD/ 50 mg/ kg	Analgetische Wirkung		Akti- vi- täts- index	Lite- ratur
				Dolantin = 1	Dosis mg/ kg		
77	-CH(OCOCH ₃)C ₂ H ₅	-CH ₂ -CH ₂ -N  O	300	3			47,68
78	-CH(OCOCH ₃)C ₂ H ₅	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ N(CH ₃) ₂	110		25	4,5	47
79	-CH(OCOCH ₃)C ₂ H ₅	-CH(CH ₃)-CH ₂ N(CH ₃) ₂	44,5		4,0	11	47,69
80	-CH(OCOCH ₃)C ₂ H ₅	-CH ₂ -CH(CH ₃)N(CH ₃) ₂	13,8	5-10	1,0	14	47,56, 70
81	-CH(OCOCH ₃)C ₂ H ₅	-CH ₂ -CH(CH ₃)N  O	79,8	5-10	2,0	40	47,56
82	-CH(OCOC ₂ H ₅)C ₂ H ₅	-CH ₂ -CH ₂ -N  O	800	0,2			68
83	-CH(OCOC ₂ H ₅)C ₂ H ₅	-CH(CH ₃)-CH ₂ N(CH ₃) ₂					69
84	-CH(OCOC ₂ H ₅)C ₂ H ₅	-CH ₂ -CH(CH ₃)N(CH ₃) ₂	35,0		7,6	5	47,70
85	-CH(OCOC ₂ H ₅)C ₂ H ₅	-CH ₂ -CH(CH ₃)N(CH ₃) ₂	39,6		10,0	4	47
86	-CH(OCOC ₆ H ₅)C ₂ H ₅	-CH ₂ -CH ₂ -N  O	—	0			68
87	-CH(OCOC ₆ H ₅)C ₂ H ₅	-CH ₂ -CH(CH ₃)N(CH ₃) ₂	206		50	4	47
88	-CH[OCOC ₆ H ₄ (NH ₂)(p)]C ₂ H ₅	-CH ₂ -CH ₂ -N  O	800	0			68
89	-CH(OCOCH ₂ -C ₆ H ₅)C ₂ H ₅	-CH ₂ -CH(CH ₃)N(CH ₃) ₂	76,0		20,0	3,8	47
90	-CH(OCONHC ₆ H ₅)C ₂ H ₅	-CH ₂ -CH(CH ₃)N(CH ₃) ₂	134		100	1,3	47
91	-CH(OCOCH ₃)C ₃ H ₇	-CH(CH ₃)-CH ₂ N(CH ₃) ₂					56

gleich wirksam, aber weniger toxisch als Amidon. Im Gegensatz dazu teilen *Basil, Edge* und *Somers*⁶⁵ mit, daß das Phenaxodon an der Ratte 3,8mal wirksamer als Morphin und 2,9mal wirksamer als Amidon sei, während *Flataker* und *Winter*⁶³ sowie *Holland*⁶⁴ feststellten, daß das gleiche Präparat an Hunden nur halb so wirksam ist wie Amidon. Im Vergleich zu Amidon besitzt Phenaxodon weniger unerwünschte Nebenwirkungen und eine geringere Toxizität. Zudem verfügt es über eine gewisse spasmolytische und sedative Wirkung.

Wir haben folgende Bemerkungen zu Tabelle 4 zu machen:

1. Keine der angeführten Verbindungen, deren alkoholische Funktion sich direkt am quaternären C-Atom befindet (Nrn. 57—67), übertrifft das Dolantin in der Wirkung. Einige (Nrn. 60, 63, 65 und 66) sind analgetisch unwirksam.

2. Zur Entfaltung einer analgetischen Wirkung besser geeignet sind die sekundären Carbinole und ihre Derivate (Nrn. 71—91). In dieser Reihe liegt das Maximum der Wirkung bei den Acetylderivaten mit verzweigter basischer Seitenkette (Nrn. 79—81). Die dem Phenaxodon (Tab. 3, Nr. 48) entsprechende Verbindung, das 2-Morpholino-4,4-diphenyl-5-acetoxy-heptan (Nr. 81) besitzt den höchsten Aktivitätsindex aller von *Speeter* und *Mitarbeitern*⁴⁷ hergestellten Amidon-ähnlichen Verbindungen.

3. Die Überführung des Isoamidons (Tab. 3, Nr. 40) in das Carbinol 74 führt zu einem beinahe vollständigen Verlust der analgetischen Wirkung. Durch Acetylierung oder Propionylierung der Hydroxylgruppe wird die Wirkung zum Teil wieder hergestellt. Diejenige der Acetylverbindung (Nr. 79) wird mit $\frac{1}{2}$, diejenige der Propionylverbindung (Nr. 83) mit $\frac{1}{4}$ bezogen auf Isoamidon angegeben⁶⁹.

4. Bei den Präparaten mit einer sekundären alkoholischen Funktion erweist sich der Ersatz der Dimethylaminogruppe durch die Morpholinogruppe als vorteilhaft. (Vgl. Nr. 71 mit Nr. 72 und Nr. 80 mit Nr. 81.)

5. Auch in dieser Gruppe von Verbindungen ist die Anwesenheit einer Methylgruppe in der basischen Seitenkette, vor allem in β -Stellung zum quaternären C-Atom, für das Zustandekommen einer analgetischen Wirkung wichtig. (Vgl. Nr. 75 mit Nrn. 71 und 74, Nr. 80 mit Nr. 79 und Nr. 81 mit Nr. 77.)

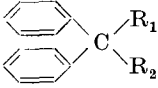








6. Nach *Sherrod* und *Mitarbeitern*⁵⁶ sind die Präparate 80, 81 und 91 von Interesse wegen ihrer hohen therapeutischen Indizes und langen Dauer der analgetischen Wirkung. Diesen Verbindungen kommt auch eine spasmolytische Wirkung, ähnlich derjenigen des Amidons, zu.

Wir bemerken zu Tabelle 5:

1. Das Piperidinoäthyl-diphenyl-methan (Nr. 92) und das Piperidinoäthyl-diphenyl-acetamid (Nr. 104) sind nach *Ehrhart*⁶⁰ spasmolytisch besonders wirksam.

2. *Ofner* und *Walton*⁴⁹ geben bekannt, daß die zweibasischen Verbindungen und ihre Acetylivate (Nrn. 94—97) wie auch die Ketimide 100—102 praktisch unwirksam sind.



Tabelle 5

<i>Basisch substituierte Diphenylmethane mit verschiedenen Resten</i>					
					
Nr.	R ₁	R ₂	Toxizität LD/50 mg/kg	Analgetische Wirkung Morphin = 1	Lite- ratur
92	-H	-CH ₂ -CH ₂ -N 			60
93	-H	-CH ₂ -CH ₂ -N  O			68
94	-CH ₂ NH ₂	-CH(CH ₃)-CH ₂ N(CH ₃) ₂	100	0	49
95	-CH ₂ NH ₂	-CH ₂ -CH(CH ₃)N(CH ₃) ₂	50	0	49
96	-CH ₂ NH-COCH ₃	-CH(CH ₃)-CH ₂ N(CH ₃) ₂	110	0	49
97	-CH ₂ NH-COCH ₃	-CH ₂ -CH(CH ₃)N(CH ₃) ₂	80	0	49
98	-C(=NCOCH ₃)CH ₃	-CH ₂ -CH(CH ₃)N(CH ₃) ₂			56
99	-C(=NH)C ₂ H ₅	-CH(CH ₃)-CH ₂ N(CH ₃) ₂			56
100	-C(=NH)C ₂ H ₅	-CH(CH ₃)-CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	12	0	49
101	-C(=NH)C ₂ H ₅	-CH(CH ₃)-CH ₂ -N 	20	0	49
102	-C(=NH)C ₃ H ₇	-CH(CH ₃)-CH ₂ -N 	40	0	49
103	-COOH	-CH ₂ -CH(CH ₃)N(CH ₃) ₂			56
104	-CONH ₂	-CH ₂ -CH ₂ -N 			60
105	-CONH ₂	-CH ₂ -CH(CH ₃)N(CH ₃) ₂	34,7	schwach	71
106	-SO ₂ -CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -N 		++*	72
107	-SO ₂ -CH ₃	-CH ₂ -CH(CH ₃)N(CH ₃) ₂		++	72
108	-SO ₂ -C ₂ H ₅	-CH ₂ -CH ₂ N(CH ₃) ₂		++	72
109	-SO ₂ -C ₂ H ₅	-CH ₂ -CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂		++	72
110	-SO ₂ -C ₂ H ₅	-CH ₂ -CH ₂ -N 		++	72
111	-SO ₂ -C ₂ H ₅	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -N 			72

* ++ entspricht ungefähr der Wirkung des Dolantins.

⁷¹ Cazort, J. Pharmacol. Exp. Therap. **100**, 325 (1950).

⁷² Klenk, Suter und Archer, Am. Soc. **70**, 3846 (1948).

Nr.	R ₁	R ₂	Toxizität LD/50 mg/kg	Analgetische Wirkung Morphin = 1	Lite- ratur
112	-SO ₂ -C ₂ H ₅	-CH ₂ -CH(CH ₃)N(CH ₃) ₂		+ + + *	72, 73
113	-SO ₂ -C ₂ H ₅	-CH ₂ -CH(CH ₃)-N 		+ + +	72
114	-SO ₂ -C ₃ H ₇	-CH ₂ -CH(CH ₃)N(CH ₃) ₂		+	72
115	-SO ₂ -C ₆ H ₄ (CH ₃)(p)	-CH ₂ -CH ₂ -N 		0	72
116	-SO ₂ -C ₆ H ₄ (CH ₃)(p)	-CH ₂ -CH(CH ₃)N(CH ₃) ₂		0	72

* + entspricht ungefähr der Wirkung des Pyramidons.

+ + + entspricht ungefähr der Wirkung des Amidons.

3. Das 2-Dimethylamino-4,4-diphenyl-5-hexyliden-acetylimin (Nr. 98) besitzt nach *Sherrod* und *Mitarbeitern*⁵⁶ einen hohen therapeutischen Index, eine lange dauernde analgetische Wirkung und eine spasmolytische Wirkung, ähnlich derjenigen des Amidons.

4. Das Ketimid 99 ist ungefähr gleich stark spasmolytisch wirksam wie Amidon⁵⁶.

5. *Sherrod* und *Mitarbeiter*⁵⁶ teilen mit, daß das Chlorhydrat der α, α -Diphenyl- γ -dimethylamino-valeriansäure (Nr. 103) auf den Darm des anästhetisierten Hundes eine Atropin-ähnliche Wirkung ausübt. Auch dem Amid dieser Säure (Nr. 105) kommt nach *Cazort*⁷¹ eine derartige Wirkung zu. Es hemmt oder unterbindet am Menschen die Speichelsekretion, verursacht am Kaninchen Pupillenerweiterung (Mydriasis) und wirkt auf den isolierten Kaninchendarm spasmolytisch. Dagegen vermag es an der Katze nach intravenöser Injektion von 10 mg/kg keine starken Wirkungen auf das Zentralnervensystem auszuüben.
















6. Unter den von *Klenk*, *Suter* und *Archer*⁷² hergestellten Benzhydriylsulfonen (Nrn. 106—116) kommt den Äthylverbindungen mit einem Dimethylaminoisopropyl- oder Piperidinoisopropyl-Rest (Nrn. 112 und 113) die stärkste analgetische Wirkung zu. Das Sulfon 112 ist ungefähr gleich wirksam, aber nur halb so toxisch wie Amidon. *Tullar*, *Wetterau* und *Archer*⁷³ gelang es, die optischen Isomeren dieser Base zu trennen. Dabei zeigte sich, daß das linksdrehende Salz 20mal stärker analgetisch wirkt als die d-Form.

⁷³ *Tullar*, *Wetterau* und *Archer*, Am. Soc. **70**, 3959 (1948).

Tabelle 6

















Amidon-ähnliche Verbindungen mit substituierten und ersetzten Phenylresten					$\begin{array}{c} R_1 \quad R_3 \\ \diagdown \quad / \\ C \\ / \quad \diagdown \\ R_2 \quad R_4 \end{array}$		
Nr.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Toxi- zität LD/ 50 mg/ kg	Anal- getische Wirkung Dolantin =1	Lite- ra- tur
117		-C ₆ H ₅	-COOC ₂ H ₅	-CH ₂ -CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂		0,33	74
118		-C ₆ H ₅	-COOC ₂ H ₅	-CH ₂ -CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂		0	74
119		-C ₆ H ₅	-COOC ₂ H ₅	-CH ₂ -CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂		0	74
120			-COOC ₂ H ₅	-CH ₂ -CH ₂ -N		stark	32
121			-COOC ₂ H ₅	-CH ₂ -CH ₂ -N		stark	32
122		-C ₆ H ₅	-COOC ₂ H ₅	-CH ₂ -CH ₂ -N		4	74
123		-C ₆ H ₅	-COOC ₂ H ₅	-CH ₂ -CH ₂ -N		0	74
124		-C ₆ H ₅	-COOC ₂ H ₅	-CH(CH ₃)-CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂		0	74
125		-C ₆ H ₅	-COOC ₂ H ₅	-CH(CH ₃)-CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂		0	74

⁷⁴ Brown, Cook und Heilbron, Soc. (Suppl. Issue No. 1), 111 (1949); C. A. 44, 145f (1950).

Nr.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Toxi- zität LD/ 50 mg/ kg	Anal- getische Wirkung Dolantin = 1	Lite- ra- tur
126		-C ₆ H ₅	-COOC ₂ H ₅	-CH(CH ₃)-CH ₂ -N  O			74
127		-C ₆ H ₅	-COOC ₂ H ₅	-CH(CH ₃)-CH ₂ -N  O		0	74
128			-CO-C ₂ H ₅	-CH ₂ -CH ₂ N(CH ₃) ₂			54
129		-C ₆ H ₅	-CO-C ₂ H ₅	-CH ₂ -CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂			74
130	-C ₆ H ₄ (CH ₃)(o)	-C ₆ H ₄ (CH ₃)(o)	-CO-C ₂ H ₅	-CH ₂ -CH ₂ -N  O		0	46
131	-C ₆ H ₄ (CH ₃)(p)	-C ₆ H ₅	-CO-C ₂ H ₅	-CH ₂ -CH ₂ -N  O		0	46
132	-C ₆ H ₄ (OCH ₃)(p)	-C ₆ H ₅	-CO-C ₂ H ₅	-CH ₂ -CH ₂ -N  O			46
133		-C ₆ H ₅	-CO-C ₂ H ₅	-CH ₂ -CH ₂ -N  O			74
134		-C ₆ H ₅	-CO-C ₂ H ₅	-CH(CH ₃)-CH ₂ -N  O			74
135	-C ₆ H ₄ (CH ₃)(p)	-C ₆ H ₅	-CO-C ₂ H ₅	-CH ₂ -CH(CH ₃)N(CH ₃) ₂			75
136	-C ₆ H ₄ (OCH ₃)(p)	-C ₆ H ₅	-CO-C ₂ H ₅	-CH ₂ -CH(CH ₃)N(CH ₃) ₂			75
137	-C ₆ H ₄ (Cl)(p)	-C ₆ H ₄ (Cl)(p)	-CO-C ₂ H ₅	-CH ₂ -CH(CH ₃)N(CH ₃) ₂	60	0	76
138	-C ₆ H ₄ (Br)(p)	-C ₆ H ₅	-CO-C ₂ H ₅	-CH ₂ -CH(CH ₃)N(CH ₃) ₂			75
139			-CO-C ₂ H ₅	-CH ₂ -CH(CH ₃)N(CH ₃) ₂	62	schwach	75
140	-CH ₂ -C ₆ H ₅	-C ₆ H ₅	-CO-C ₂ H ₅	-CH ₂ -CH(CH ₃)N(CH ₃) ₂			75
141	-CH ₂ -C ₆ H ₄ (Cl)(p)	-C ₆ H ₄ (Cl)(p)	-CO-C ₂ H ₅	-CH ₂ -CH(CH ₃)N(CH ₃) ₂	60	0	76
142	-C ₆ H ₄ (CH ₃)(p)	-C ₆ H ₅	-CO-C ₂ H ₅	-CH ₂ -CH(CH ₃)-N 			54

⁷⁵ Shapiro, J. Org. Chem. **14**, 839 (1949).

⁷⁶ Weiß, Cordasco und Reiner, Am. Soc. **71**, 2650 (1949).

Nr.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Toxi- zität LD/ 50 mg/ kg	Anal- getische Wirkung Dolantin =1	Lite- ra- tur
143	-C ₆ H ₄ (CH ₃)(o)	-C ₆ H ₅	-OH	-CH ₂ -CH ₂ N(CH ₃) ₂		nicht > 1	66
144	-CH ₂ -C ₆ H ₅	-C ₆ H ₅	-OH	-CH ₂ -CH ₂ N(CH ₃) ₂		nicht > 1	66
145	-C ₆ H ₄ (CH ₃)(o)	-C ₆ H ₄ (CH ₃)(o)	-OH	-CH ₂ -CH ₂ -N  O		0	67
146			-OH	-CH ₂ -CH(CH ₃)N(CH ₃) ₂			77
147			-OH	-CH ₂ -CH(CH ₃)N(C ₂ H ₅) ₂			77
148			-OH	-CH ₂ -CH(CH ₃)-N 			77
149			-OH	-CH ₂ -CH(CH ₃)-N 			77
150			-OH	-CH ₂ -CH(CH ₃)-N  O			77
151	-C ₆ H ₄ (CH ₃)(o)	-C ₆ H ₄ (CH ₃)(o)	-OCOCH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -N  O		0	67
152	-C ₆ H ₄ (CH ₃)(o)	-C ₆ H ₅	-OCOC ₂ H ₅	-CH ₂ -CH ₂ N(CH ₃) ₂		nicht > 1	66
153	-C ₆ H ₄ (CH ₃)(o)	-C ₆ H ₄ (CH ₃)(o)	-OCOC ₂ H ₅	-CH ₂ -CH ₂ -N  O		0	67
154	-C ₆ H ₁₁ *	-C ₆ H ₅	-CH(OH)C ₂ H ₅	-CH ₂ -CH(CH ₃)N(CH ₃) ₂	103		47

* Nach *Speeter und Mitarbeitern*⁴⁷ beträgt die minimale analgetische Dosis dieser Verbindung 15 mg/kg und der Aktivitätsindex 7.

Zu Tabelle 6 sind folgende Bemerkungen zu machen:

Der Ersatz eines aromatischen Restes durch einen heterocyclischen Rest ändert nach *Ehrhart*⁶⁰ den Wirkungscharakter derart, daß die antihistaminische Wirkung in den Vordergrund tritt.

⁷⁷ *Adamson und Green, Nature* **165**, 122 (1950).

1. Äthylester

a) Der Thienyl-phenyl-ester 117 besitzt ungefähr die gleiche, der Thienyl-phenyl-ester 122 sogar eine stärkere analgetische Wirkung als die entsprechenden Diphenylester (Tab. 2, Nrn. 2 bzw. 5).

b) Unter den Thienyl-phenyl-estern ist die Morpholinoäthyl-Verbindung (Nr. 122) wirksamer als die Diäthylaminoäthyl-Verbindung (Nr. 117).

c) Beim Ersatz eines Phenylrestes durch einen 4-Methyl-thiazyl- oder 4-Phenyl-thiazyl-Rest geht — soweit Vergleiche möglich sind — die analgetische Wirkung verloren. (Vgl. Nrn. 118 und 119 mit Nr. 2 und Nr. 123 mit Nr. 5.)

d) Die analgetische Wirkung der Verbindungen 4 und 5 (Tab. 2) bleibt erhalten, wenn ihre Phenylreste durch einen Diphenylen-Rest ersetzt werden. (Vgl. Nr. 4 mit Nr. 120 und Nr. 5 mit Nr. 121.)

2. Äthylketone

a) Das Di-o-tolyl-, p-Tolyl-phenyl-, Di-p-chlorphenyl- und p-Chlorbenzyl-p-chlorphenyl-keton (Nrn. 130, 131, 137 und 141) sind im Gegensatz zu den entsprechenden Diphenylketonen (Tab. 3, Nrn. 32 und 44) analgetisch unwirksam.

b) Die Diphenylen-Verbindung 139 ist im Vergleich zu Amidon nur schwach analgetisch wirksam. Sie besitzt dagegen eine spasmolytische Wirkung ungefähr von der Stärke des Papaverin-Chlorhydrates⁷⁵.

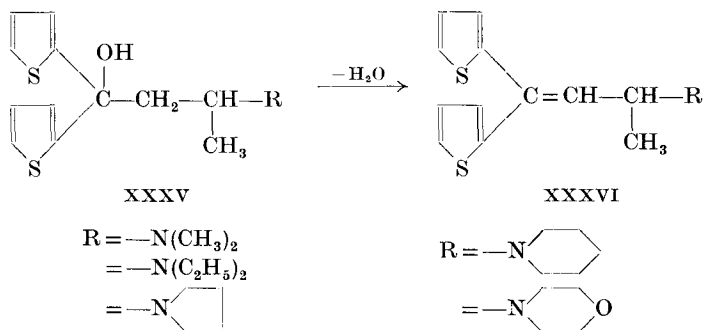
3. Verbindungen mit einer alkoholischen Funktion

a) Die Di-o-tolyl-Verbindungen (Nrn. 145, 151 und 153) sind wie die entsprechenden Diphenyl-Verbindungen (Tab. 4, Nrn. 60, 63 und 65) analgetisch unwirksam.

b) Die o-Tolyl-phenyl-Verbindungen (Nrn. 143 und 152) und die Benzyl-phenyl-Verbindung (Nr. 144) weisen gegenüber den entsprechenden Diphenyl-Verbindungen (Tab. 4, Nrn. 58 und 64) und gegenüber Dolantin hinsichtlich Wirkung keine Vorteile auf.

c) Die von *Adamson* und *Green*⁷⁷ hergestellten Aminocarinole (Nrn. 146—150) sind starke Spasmolytica und Lokal-

anästhetica. Von diesen Aminocarbinolen (XXXV), die nur Zwischenprodukte sind, gelangten die Verfasser durch Wasserabspaltung zu den entsprechenden Aminobutenen (XXXVI):



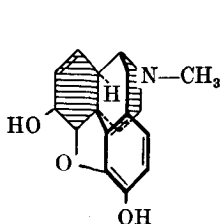
Unter diesen neuen Präparaten besitzen diejenigen mit einer Dimethylamino-, Diäthylamino- und Piperidinogruppe eine analgetische Wirkung von der Stärke des Morphins, ohne jedoch die gastro-intestinalen Störungen herbeizuführen. Sie sind zudem ziemlich stark antihistaminisch, spasmolytisch und lokalanästhetisch wirksam. Zwischen diesen Verbindungen und dem Amidon besteht eine gewisse Analogie, indem auch diese neuen Stoffe bedeutend weniger wirksam sind, wenn die Methyl-Seitenkette fehlt. Andererseits hat die Einführung der Morpholinogruppe, die bei den Amidonen die stärkste Wirkung hervorruft, in dieser Verbindungsreihe eine Abnahme der analgetischen Wirkung zur Folge, beträgt doch die Wirkung der Morpholino-Verbindung nur 0,3 (Morphin = 1). Nach Ansicht der Autoren kann es jedoch sein, daß diese Divergenz bei der Untersuchung der Substanz an anderen Tierarten nicht so ausgeprägt ist. Während sich beim Amidon noch gewisse strukturelle Beziehungen zum Morphin nachweisen lassen¹¹, dürfte dies bei den vorliegenden Dithienyl-amino-butenen schwierig sein.

d) Die Cyclohexyl-phenyl-Verbindung (Nr. 154) ist weniger wirksam, aber auch weniger toxisch als die entsprechende Diphenyl-Verbindung (Tab. 4, Nr. 75). Beide haben ungefähr den gleichen Aktivitätsindex⁴⁷.

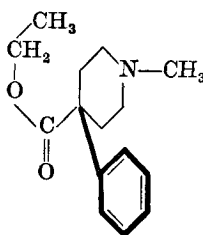
Nachdem wir in verschiedenen Gruppen Amidon-ähnlicher Verbindungen die Einflüsse chemischer Veränderungen auf die analgetische Wirkung besprochen haben, stellt sich nun die Frage nach

allgemeineren Zusammenhängen zwischen chemischer Konstitution und analgetischer Wirkung. Dazu ist zu sagen, daß sich in den letzten Jahren eine deutliche Tendenz bemerkbar gemacht hat, die analgetische Wirkung einiger neuerer synthetischer Analgetica mit Beziehungen zu gewissen im Morphinmolekül vorhandenen strukturellen Merkmalen zu erklären, und zwar im besonderen mit dem Vorhandensein und der ähnlichen räumlichen Anordnung eines tertiären Stickstoffatoms, eines quaternären Kohlenstoffatoms und eines aromatischen Kerns. Diese Erklärung wird durch die folgenden Beispiele veranschaulicht:

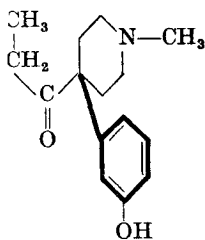
Räumliche Anordnung der Analgetica-Moleküle



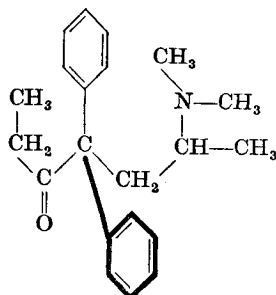
V
Morphin



XXXVII
Dolantin



XXXVIII
Cliradon



XXXIX
Amidon

Wie die Strukturformel des Dolantins (XXXVII) erkennen läßt, trägt dessen quaternäres Kohlenstoffatom eine Carbäthoxy-Gruppe, welche den hydroaromatischen Ring des Morphins (V) andeutet. Bei der Überführung der Carbäthoxy-Gruppe des Dolan-

tins (XXXVII) in die isomere Propionoxy-Gruppe zeigt es sich, daß deren Carbonyl-Sauerstoffatom räumlich genau die cis-Lage des Morphin-Äthersauerstoffs einnimmt, während die beiden Äthyl-Kohlenstoffatome den C₆- und C₇-Atomen des Morphins (V) entsprechen. Selbst beim Amidon (XXXIX), das kaum chemische Beziehungen zum Morphin (V) besitzt, lassen sich Ähnlichkeiten in der räumlichen Anordnung des Moleküls nachweisen. Die Funktion der zweiten Phenylgruppe scheint darin zu bestehen, der Dimethylaminoisopropyl-Seitenkette jene räumliche Anordnung aufzuzwingen, wie sie im Morphin (V), Morphinon und den Phenylpiperidinen vorgezeichnet und für die Wirkung wesentlich ist.

Die Ansicht, daß die räumliche Anordnung der Atomgruppierungen im Molekül ein sehr wichtiger Faktor zur Erzielung einer analgetischen Wirkung ist, wird auch durch die Beobachtung, wonach starke Unterschiede in der Wirkung zwischen geometrischen und optischen Isomeren bestehen, gestützt. So haben wir gesehen, daß die β -Form (trans-Form) des d-1-1,3-Dimethyl-4-phenyl-4-propionoxy-piperidins analgetisch bedeutend wirksamer ist als die α -Form (cis-Form = Nisentil) (siehe S. 24). Ebenso kommt den l-Isomeren des Dromorans, Amidons, Isoamidons und des Sulfon-Analogons des Amidons eine erheblich stärkere analgetische Wirkung zu als den d-Formen (siehe S. 17, 30 bzw. 41).

Es ist jedoch bemerkenswert, daß die vorgenannte Hypothese erst aufgestellt worden ist, nachdem die analgetische Wirkung der Verbindungen bereits entdeckt war. Zudem übergeht die Hypothese stillschweigend viele Fälle, wo die strukturellen Voraussetzungen für das Zustandekommen einer analgetischen Wirkung (tertiäres Stickstoffatom, quaternäres Kohlenstoffatom und aromatischer Kern in Morphin-ähnlicher räumlicher Anordnung) gegeben sind, aber keine oder nur eine geringe analgetische Wirkung beobachtet wird. Im gegenwärtigen Zeitpunkt ist es also nicht möglich, auf die Frage, welche Faktoren für die Entfaltung der analgetischen Wirkung tatsächlich verantwortlich sind, eine klare und eindeutige Antwort zu geben. Bei der Entwicklung besserer synthetischer Analgetica wird man daher weiterhin auf eine empirische Arbeitsweise angewiesen sein. Immerhin glauben *Bergel* und *Morrison*¹¹, daß durch systematisch ausgedehnte physikalisch-chemische Untersuchungen, wie vergleichende kristallographische

Studien mit Hilfe von X-Strahlen, Messungen der Atomabstände und Auswertung der elektrostatischen Effekte der funktionellen Gruppen eine vollständigere Aufklärung des Problems erreicht werden kann. Da überdies nicht nur die chemischen und physikalischen Eigenschaften des Arzneimittels, sondern auch diejenigen der Zellsubstanzen, mit denen es in Wechselwirkung tritt, für die Wirkung ausschlaggebend sind, wird ein intensiveres Studium der Biochemie der Analgetica als notwendig erachtet.

IV. Substituierte Acetamide

In der Folge werden wir einige substituierte Acetamide zusammenstellen, die vor allem deshalb ein gewisses Interesse verdienen, weil sie chemisch eng verwandt sind mit den von uns dargestellten Säureamiden. *Enezian*⁷⁸ hat bereits einige derartige Verbindungen angeführt. Wir werden diese zum Teil ebenfalls in unsere Tabelle aufnehmen.

Die Mehrzahl dieser Säureamide übt eine hypnotische oder sedative Wirkung aus, während einige spasmolytisch wirksam sind. Verschiedene, insbesondere α, α -disubstituierte Acetamide, scheinen dagegen pharmakologisch nicht untersucht worden zu sein.

Die Verbindungen dieses Typs verdanken ihre physiologische Wirkung vor allem der Anwesenheit einer Säureamid-Gruppe im Molekül. Je nach Wahl der Substituenten am α -Kohlenstoffatom des Acetamids kann die Wirkung der Produkte verstärkt oder abgeschwächt werden, d. h. werden Hypnotica bzw. Sedativa erhalten⁷⁹. Unter diesen Amiden gibt es auch solche, die analgetisch wirksam sind⁸⁰.

Was die Darstellung der in der nachstehenden Tabelle angeführten substituierten Acetamide anbetrifft, so verweisen wir auf die zitierten Literaturstellen. Dagegen möchten wir die pharmakologischen Eigenschaften dieser Verbindungen — soweit hierüber Literatur gefunden werden konnte — folgendermaßen beschreiben:

⁷⁸ *Enezian*, Diss. ETH, Zürich (1952).

⁷⁹ *Nelson, Lyster und Cartland*, J. Am. Pharm. Ass. Sci. Ed. **30**, 180 (1941).

⁸⁰ *Volwiler und Tabern*, Am. Soc. **58**, 1354 (1936).

Tabelle 7

Substituierte Acetamide					$\begin{array}{c} R_1 \quad R_3 \\ \diagdown \quad / \\ C \\ / \quad \diagdown \\ R_2 \quad CONH-R_4 \end{array}$
Nr.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Literatur
155	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	-CH ₃	-H	81, 82
156	-C ₃ H ₅	-C ₃ H ₅	-CH ₃	-H	83
157	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	-H	81, 82
158	-C ₃ H ₅	-C ₃ H ₅	-C ₂ H ₅	-H	83
159	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	-C ₃ H _{7-n}	-H	82, 84
160	-C ₃ H ₅	-C ₃ H ₅	-C ₃ H _{7-n}	-H	83
161	-C ₃ H ₅	-C ₃ H ₅	-C ₃ H _{7-i}	-H	83
162	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	-C ₄ H _{9-n}	-H	82
163	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	-C ₃ H ₅	-H	85, 86, 87, 88, 89, 90, 91
164	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	-C ₆ H ₅	-H	92, 93, 94
165	-C ₃ H _{7-n}	-C ₃ H _{7-n}	-C ₆ H ₅	-H	94
166	-C ₃ H _{7-n}	-C ₃ H ₅	-C ₆ H ₅	-H	94
167	-C ₃ H ₅	-C ₃ H ₅	-C ₆ H ₅	-H	94
168	-CH ₃	-H	-CO-CH ₃	-H	95
169	-CH ₃	-CH ₃	-CO-CH ₃	-H	95

⁸¹ Haller und Bauer, C. r. **148**, 129 (1909).⁸² Junkmann, Arch. exptl. Path. Pharmacol. **186**, 552 (1937).⁸³ Ziegler, D. R. P. 611374 (1935); *Frdl.* **20**, 778 (1935).⁸⁴ Carter und Slater, Soc., 132 (1946).⁸⁵ Höchst (Bockmühl und Schwarz), D.R.P. 412820 (1925); *Frdl.* **15**, 1479 (1928).⁸⁶ I. G., H. P. 122356 (1926).⁸⁷ Leffkowitz, Therapie der Gegenwart **69**, 60 (1928); C. 1928, I, 1679.⁸⁸ Wimplinger, Dtsch. med. Wschr. **54**, 311 (1928).⁸⁹ Levinger, Dtsch. med. Wschr. **54**, 271 (1928).⁹⁰ Marx, Dtsch. med. Wschr. **55**, 1258 (1929).⁹¹ Girndt, Schmerz, Narkose, Anästhesie **3**, 81 (1930); C. 1930, II, 3168.⁹² Bayer, D.R.P. 248777 (1912); *Frdl.* **10**, 1165 (1913).⁹³ Bodroux und Taboury, Bl. [4] **7**, 671 (1910).⁹⁴ Lumière und Perrin, C. r. **183**, 617 (1926).⁹⁵ LaForge, Cosgrove, Keller und Johnsen, J. Am. Pharm. Ass. Sci. Ed. **41**, 303 (1952).

Nr.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Literatur
170	-CH ₃	-C ₃ H _{7-n}	-CO-CH ₃	-H	96
171	-C ₂ H ₅	-H	-CO-CH ₃	-H	95, 97, 98
172	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	-CO-CH ₃	-H	95, 96, 99
173	-C ₂ H ₅	-C ₄ H _{9-i}	-CO-CH ₃	-H	99
174	-C ₂ H ₅	-C ₃ H ₅	-CO-CH ₃	-H	95
175	-C ₂ H ₅	-CH ₂ -C ₆ H ₅	-CO-CH ₃	-H	99
176	-C ₃ H _{7-n}	-H	-CO-CH ₃	-H	95
177	-C ₃ H _{7-n}	-C ₃ H _{7-n}	-CO-CH ₃	-H	95, 99
178	-C ₃ H _{7-i}	-H	-CO-CH ₃	-H	95
179	-C ₄ H _{9-i}	-H	-CO-CH ₃	-H	95
180	-C ₃ H ₅	-C ₃ H ₅	-CO-CH ₃	-H	99
181	-C ₂ H ₅	-H	-CO-CH ₃	-H	100
182	-Cl	-C ₃ H _{7-n}	-CO-CH ₃	-H	95
183	-Cl	-C ₄ H _{9-i}	-CO-CH ₃	-H	95
184	-CH ₃	-H	-CO-CH ₃	-CO-NH-C ₆ H ₅	95
185	-CH ₃	-CH ₃	-CO-CH ₃	-CO-NH-C ₆ H ₅	95
186	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	-CO-CH ₃	-CO-NH-C ₆ H ₅	95
187	-C ₃ H _{7-n}	-C ₃ H _{7-n}	-CO-CH ₃	-CO-NH-C ₆ H ₅	95
188	-H	-H	-CO-CH ₃	-C ₆ H ₄ (OC ₂ H ₅)(p)	95
189	-C ₂ H ₅	-H	-CO-CH ₃	-C ₆ H ₄ (OC ₂ H ₅)(p)	95
190	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	-CO-CH ₃	-C ₆ H ₄ (OC ₂ H ₅)(p)	95
191	-C ₃ H _{7-n}	-H	-CO-CH ₃	-C ₆ H ₄ (OC ₂ H ₅)(p)	95
192	-C ₃ H _{7-n}	-C ₃ H _{7-n}	-CO-CH ₃	-C ₆ H ₄ (OC ₂ H ₅)(p)	95
193	-Cl	-C ₃ H _{7-n}	-CO-CH ₃	-C ₆ H ₄ (OC ₂ H ₅)(p)	95
194	-C ₆ H ₅	-H	-CO-C ₂ H ₅	-H	100
195	-C ₆ H ₅	-H	-CO-C ₃ H _{7-n}	-H	100
196	-C ₆ H ₅	-H	-CO-C ₄ H _{9-i}	-H	100
197	-C ₂ H ₅	-H	-CO-C ₆ H ₅	-H	101, 102

⁹⁶ Meyer, M. 28, 2 (1907).

⁹⁷ Peters, A. 257, 339 (1890).

⁹⁸ Meyer, M. 27, 1083 (1906).

⁹⁹ Lumière und Perrin, Bl. [4] 35, 1024 (1924).

¹⁰⁰ Schreiber, Ann. chim. [12] 2, 117 (1947).

¹⁰¹ Dorsch und McElvain, Am. Soc. 54, 2960 (1932).

¹⁰² Abrams und Kipping, Soc., 1990 (1934).

Nr.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Literatur
198	-C ₆ H ₅	-H	-CO-C ₆ H ₅	-H	103, 104, 105
199	-C ₆ H ₅	-H	-CO-CH ₂ -C ₆ H ₅	-H	103, 106, 107
200	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	-COOH	-H	108
201	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	-COOC ₂ H ₅	-H	108, 109, 110, 111
202	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	-CONH ₂	-H	108, 109, 112, 113, 114, 115
203	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	-OH	-H	116, 117
204	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	-Cl	-H	118, 119, 120
205	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	-Br	-H	119, 120, 121
206	-C ₂ H ₅	-C ₃ H ₇ -i	-Br	-H	122

- ¹⁰³ *Walther und Schickler*, J. pr. [2] **55**, 314 bzw. 354 (1897).
¹⁰⁴ *Atkinson, Ingham und Thorpe*, Soc. **91**, 593 (1907).
¹⁰⁵ *Cordier und Moreau*, C. r. **223**, 510 (1946).
¹⁰⁶ *Staudinger*, B. **44**, 539 (1911).
¹⁰⁷ *Cordier und Moreau*, C. r. **217**, 199 (1943).
¹⁰⁸ *Conrad und Zart*, A. **340**, 335 (1905).
¹⁰⁹ *Merck*, D.R.P. 162280 (1905); *Frdl.* **3**, 1071 (1908).
¹¹⁰ *Schering*, D.R.P. 182045 (1907); *Frdl.* **3**, 1114 (1908).
¹¹¹ *Dumesnil*, Bl. [4] **31**, 687 (1922).
¹¹² *Böttcher*, Ch. Z. **30**, 272 (1906) und B. **39**, 1596 (1906).
¹¹³ *Meyer*, B. **39**, 200 (1906).
¹¹⁴ *Rinkes*, R. **46**, 271 (1927).
¹¹⁵ *Fischer und Dilthey*, B. **35**, 854 (1902).
¹¹⁶ *Mannich und Zernik*, Arch. Pharm. **246**, 180 (1908).
¹¹⁷ *Verhulst*, Bl. Soc. chim. Belg. **39**, 563 (1930).
¹¹⁸ *Specia*, E.P. 209706 (1924).
¹¹⁹ *Champouillon*, Med. Diss., Lyon (1923).
¹²⁰ *Capdevielle*, Med. Diss., Montpellier (1925).
¹²¹ *Kalle*, D.R.P. 158220 (1905); *Frdl.* **7**, 650 (1905).
¹²² *Knoll* (Hildebrandt und Leube), D.R.P. 533313 (1931), *Frdl.* **16**, 3074 (1931) und Dtsch. Apoth. Z. **44**, 384 (1929).

1. Die vier angeführten α,α -Diäthyl- α -alkyl-acetamide (Nrn. 155, 157, 159 und 162) wurden von *Junkmann*⁸² an Kaninchen geprüft. Alle sind hypnotisch und auch schwach spasmolytisch wirksam. Die hypnotische Wirkung erreicht ein Maximum beim Triäthylacetamid und Diäthyl-n-propyl-acetamid (Nrn. 157 bzw. 159). Das letztgenannte ist ebenso wirksam wie das Triäthylacetamid, aber weniger giftig. Das Diäthyl-n-butyl-acetamid (Nr. 162) hat wieder dieselbe Wirkung wie das Diäthyl-methyl-acetamid (Nr. 155).

*Junkmann*⁸², der noch zahlreiche weitere Trialkylacetamide untersuchte, gibt über die Zusammenhänge zwischen chemischer Konstitution und analgetischer Wirkung in dieser Gruppe von Verbindungen folgendes bekannt:

„Es ergab sich, daß die mehrfach mit Alkylen substituierten Acetamide ausgesprochene Schlafmittel sind. Im allgemeinen sind die mit drei Alkylen substituierten Produkte stärker wirksam als die mit nur zwei Alkylen besetzten. Ein Optimum der Wirksamkeit findet sich, wenn alle drei Substituenten nur je zwei bis drei C-Atome besitzen. Bei Einführung höherer Alkyle läßt die Schlafwirkung sehr rasch nach, und es werden mit zunehmender Wasserunlöslichkeit narcotisch unwirksame Verbindungen erhalten. Die Einführung eines oder noch mehr von zwei oder drei ungesättigten Alkylen statt gesättigter Alkyle bewirkt im Molekül der Acetamide eine Steigerung der narcotischen Wirkung und eine Erhöhung der therapeutischen Breite.“

„Alle untersuchten substituierten Acetamide besitzen eine gewisse periphere, wahrscheinlich direkt muskulär angreifende, spasmolytische Wirkung. Diese Wirkung ist im Gegensatz zur Schlafwirkung bei den Acetamiden mit ungesättigten Substituenten schwach. Ihre Intensität nimmt mit zunehmender Länge der in das Acetamid eintretenden Alkyle langsamer zu als die Schlafwirkung. Die stärkste spasmolytische Wirksamkeit wird bei narcotisch unwirksamen Produkten mit 12—17 C-Atomen gefunden. Noch weitere Verlängerung der substituierenden gesättigten Alkyle führt rasch auch zum Verlust der spasmolytischen Wirkung. Letztere geht ziemlich parallel der Verringerung der Oberflächenspannung Wasser-Luft, die durch die einzelnen Substanzen hervorgerufen wird.“

2. Das α, α -Diäthyl- α -allyl-acetamid (Novonal, Nr. 163) bewährte sich als leichtes Schlafmittel, das nicht zur Gewöhnung führt und keine unangenehmen Nebenwirkungen hat^{87, 88, 89, 90}. Novonal ist 1,1 mal wirksamer als Veronal⁹¹.

3. Trisubstituierte Acetamide, die zwei Allylgruppen am α -Kohlenstoffatom tragen (Nrn. 156, 158, 160 und 161), zeigen, wie Vergleichsversuche an Kaninchen ergaben, gegenüber dem α, α -Diäthyl- α -allyl-acetamid (Novonal, Nr. 163) und den übrigen Schlafmitteln eine erheblich stärkere Wirksamkeit. Es zeigte sich ferner, daß bei diesen Verbindungen, im Gegensatz zu den Barbitursäuren, zwischen der kleinsten schlafmachenden Dosis und der vollnarcotischen eine große therapeutische Breite besteht⁸³.

In diesem Zusammenhang möchten wir auf den Einfluß hinweisen, den die Acetylierung der Alkyl-, Alkylalkenyl- und Alkenylacetamide auf ihre hypnotische Wirkung hat. Während die Ausgangsstoffe Einschläferungsmittel, d. h. rasch und für kurze Zeit stark wirksame Stoffe sind, zeichnen sich ihre Acetylderivate durch eine milde und langanhaltende Wirkung aus, wie sie für Sedativa charakteristisch ist¹²³.

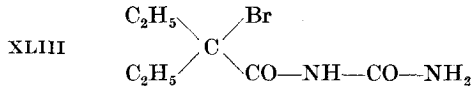
4. Die α, α -Dialkyl- α -phenyl-acetamide (Nrn. 164—167) besitzen nach *Bayer*⁹² wertvolle hypnotische, sedative und antipyretische Eigenschaften. Die Verbindungen sind fast geschmacklos, werden vom Magen gut vertragen und beeinflussen den Appetit nicht. *Lumière* und *Perrin*⁹⁴, die solche Verbindungen ebenfalls herstellten, beurteilen dagegen ihre therapeutischen Eigenschaften weniger günstig. Die Substanzen erwiesen sich zwar bei Verabreichung an Hunde deutlich hypnotisch, aber die wirksame Dosis liegt zu nahe bei der toxischen Dosis, verschiedene dieser Amide sind nicht frei von ungünstigen sekundären Wirkungen und ihre Wirkung tritt verspätet ein. Diese Nachteile werden dem Vorhandensein eines aromatischen Kerns im Molekül zugeschrieben. In beiden Referaten wird mitgeteilt, daß die höheren Homologen (Dipropyl-, Propyl-allyl- und Diallyl-Derivat) hypnotisch wirksamer sind als die niedereren Homologen (Dimethyl- und Diäthyl-Derivat).

5. *Lumière* und *Perrin*⁹⁹ teilen mit, daß die von ihnen dargestell-

¹²³ *Schering-Kahlbaum* (Junkermann und von Schiekh), D.R.P. 581830 (1933); *Frdl.* **20**, 779 (1935).

ten fünf α,α -disubstituierten Acetessigsäureamide (Nrn. 172, 173, 175, 177 und 180) zum Teil hypnotische Eigenschaften besitzen. Nach den Angaben dieser Autoren ist die Diäthyl-Verbindung (Nr. 172) deutlich hypnotisch wirksam, die Di-n-propyl-Verbindung (Nr. 177) wirksam, die Diallyl-Verbindung (Nr. 180) wenig wirksam, die Äthyl-isobutyl-Verbindung (Nr. 173) sehr schwach wirksam und die Äthyl-benzyl-Verbindung (Nr. 175) unwirksam. Weitere 21 Derivate des Acetessigsäureamids (Nrn. 168, 169, 171, 172, 174, 176—179 und 182—193), darunter auch solche mit Substituenten an der Säureamid-Gruppe, sind kürzlich von *La Forge* und *Mitarbeitern*⁹⁵ dargestellt und der pharmakologischen Prüfung zugeführt worden. Die Bestimmung der hypnotischen oder sedativen Wirkung an Kaninchen nach oraler Verabreichung der Substanzen ergab, daß nur fünf der Verbindungen (Nrn. 168, 172, 174, 177 und 178) eine merkliche depressive Wirkung auf das Zentralnervensystem zeigen. Diese wirksamen Präparate sind einfache α -Alkyl- oder α,α -Dialkyl-acetessigsäureamide. Die Einführung eines α -Halogens (Nrn. 182, 183 und 193), die bei aliphatischen Amiden vielfach eine Verbesserung der sedativen Wirkung zur Folge hat, erweist sich nicht als vorteilhaft. Ebenso hebt die Umwandlung der Acetessigsäureamide in die entsprechenden N-Phenyl-acetoacetyl-harnstoffe (Nrn. 184—187) die sedativen Eigenschaften vollständig auf und in einem Fall (Nr. 187) ergibt sie ein Reizmittel. Obschon einige aliphatische Acyl-p-phenetidide sedative und analgetische Eigenschaften besitzen, vermag keines der eng verwandten Acetoacet-p-phenetidide (Nrn. 188—193) eine sedative Wirkung auszuüben, und Analgesie wurde nur bei einem (Nr. 188) beobachtet. Die vergleichende Untersuchung des α,α -Dipropyl-acetessigsäureamids (Nr. 177) und des α,α -Dipropyl-acetamids läßt den Schluß zu, daß die Einführung der β -Acetyl-Gruppe in aliphatische Amide, denen sedative oder milde hypnotische Eigenschaften zukommen, diese Eigenschaften nicht verstärkt, sondern eher abschwächt.

6. Das Diäthylmalonsäure-äthylester-amid (Diäthylmalonamidsäure-äthylester, Nr. 201) und das Diäthylmalonamid (Nr. 202) werden zur Herstellung der Diäthylbarbitursäure (Veronal) verwendet. Sie sind unseres Wissens pharmakologisch nicht geprüft worden.



α, α -Diäthyl- α -brom-acetureid = Adalin

Unter den Verbindungen der allgemeinen Formel XL war nur das α, α -Diäthyl-acetessigsäureamid in der Literatur zu finden (siehe Tab. 7). Da dieses nach *Lumière* und *Perrin*⁹⁹ in einer Reihe weiterer α, α -disubstituierter Acetessigsäureamide hypnotisch am wirksamsten ist, wurde in den selbstbereiteten Verbindungen die Diäthyl-Gruppierung beibehalten.

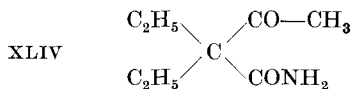
Von den herzustellenden Substanzen erwarten wir eine Wirkung auf das Zentralnervensystem (analgetisch, hypnotisch oder sedativ).

C. Spezieller Teil

I. Theoretische Betrachtungen über die Synthesen

1. Darstellung der α, α -Diäthyl- α -acyl-acetamide

Die Synthese der α, α -Diäthyl- α -acyl-acetamide ist keine einfache, da Verbindungen, deren Säureamid-Gruppe an ein tertiäres Kohlenstoffatom gebunden ist, herzustellen sind. Immerhin zeigte sich beim Literaturstudium, daß auf diesem Gebiet schon gewisse Vorarbeiten geleistet worden sind. So haben *Meyer*⁹⁶ sowie *Lumière* und *Perrin*⁹⁹ die Darstellung des ersten Präparates unserer eigenen Reihe, des α, α -Diäthyl- α -acetyl-acetamids (XLIV),



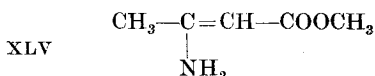
α, α -Diäthyl- α -acetyl-acetamid (α, α -Diäthyl-acetessigsäureamid)

bereits beschrieben. Die vorgenannten Autoren stellten diese Verbindung folgendermaßen her: Acetessigester wurde durch Kochen mit Äthyljodid und Natriumäthylat in Äthanol in das Monoäthyl-derivat übergeführt, dieses mit konzentriertem wässrigem Ammoniak amidiert und das gebildete α -Äthyl- α -acetyl-acetamid nochmals äthyliert. Während *Meyer*^{96, 98} nur eine Vorschrift zur Herstellung des α -Äthyl- α -acetyl-acetamids⁹⁸ und des α, α -Diäthyl- α -acetyl-acetamids⁹⁶ auf dem vorerwähnten Wege veröffentlicht, fehlen im Referat von *Lumière* und *Perrin*⁹⁹ genaue Angaben völlig. Keiner der genannten Autoren vermittelt also eine zusammenhängende Beschreibung aller Stufen der vom Acetessigester ausgehenden Synthese.

Was die Reihenfolge der Amidierung und Äthylierung des Acetessigesters anbelangt, sind die folgenden drei Möglichkeiten denkbar:

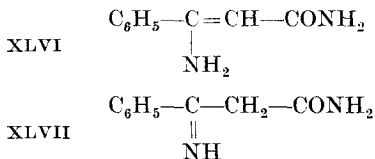
1. Amidierung und anschließende Einführung der beiden Äthylgruppen.
2. Einführung einer Äthylgruppe, Amidierung und nochmalige Äthylierung.
3. Einführung der beiden Äthylgruppen und anschließende Amidierung.

Im ersten Falle, bei der Amidierung des unsubstituierten Acetessigsäure-methylesters, werden nach *Meyer*⁹⁶ 8% β -Amino-crotonsäure-methylester (XLV) als Nebenprodukt gebildet. Diese



Nebenreaktion wird im zweiten Falle, d. h. bei der Amidierung des α -Äthyl-acetessigsäure-methylesters, nicht beobachtet. Die dritte Möglichkeit fällt außer Betracht, da der α, α -Diäthyl-acetessigsäure-äthylester, wie *Peters*⁹⁷ und *Meyer*⁹⁸ feststellten, sehr wahrscheinlich aus sterischen Gründen mit Ammoniak nicht reagiert. Der letztgenannte Autor gelangte auf Grund seiner weiteren Untersuchungen zum Schluß, daß sich nur solche Alkylderivate des Acetessigesters, die mindestens ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe in α -Stellung enthalten, amidieren lassen. Daher erweist sich der von uns eingeschlagene zweite Weg als der richtige.

Ein sehr ähnliches chemisches Verhalten gegenüber Ammoniak zeigen auch der Benzoylessigester und seine Alkylderivate. So liefert die Behandlung des Benzoyl-essigsäure-äthylesters mit konzentriertem wässrigem Ammoniak nach *Guareschi*¹²⁴ ausschließlich β -Amino-zimtamid (XLVI), nach *Abrams* und *Kipping*¹⁰² dagegen das tautomere β -Imino- β -phenyl-propionamid (XLVII):



Aus beiden Verbindungen entsteht beim Kochen mit Wasser Benzoylacetamid. Ferner teilen *Abrams* und *Kipping*¹⁰² mit, daß die

¹²⁴ *Guareschi*, C. 1904, II, 905 und 1905, II, 685.

Amidierung des α -Äthyl-benzoyl-essigsäure-äthylesters (α -Benzoyl-buttersäure-äthylesters) ohne Bildung der entsprechenden β -Imino-Verbindung verläuft und daß sich der α, α -Dimethyl-benzoyl-essigsäure-äthylester (α -Benzoyl-isobuttersäure-äthylester) nicht in das entsprechende Amid überführen läßt.

In einem Vorversuch stellten wir fest, daß sich das α, α -Diäthyl- α -acetyl-acetamid (XLIV) nach der von *Meyer*⁹⁶ sowie *Lumière* und *Perrin*⁹⁹ angegebenen Methode herstellen ließ. Da sich die γ -Homologen des Acetessigesters nach *Karrer*¹²⁵ chemisch gleich verhalten wie der Acetessigester selbst, kam für die Synthese der α -acylierten Diäthylacetamide folgender Weg in Frage:

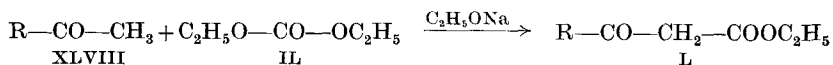
- a) Darstellung der β -Ketoester.
- b) Darstellung der α -Äthyl-acyl-essigsäure-methylester.
- c) Darstellung der α -Äthyl- α -acyl-acetamide.
- d) Darstellung der α, α -Diäthyl- α -acyl-acetamide.

(Siehe Reaktionsschema S. 72.)

a) Darstellung der β -Ketoester

In der Folge werden wir eine Anzahl Methoden, die sich zur Darstellung der β -Ketoester eignen, zusammenstellen.

1. Nach *Wallingford*, *Homeyer* und *Jones*¹²⁶ lassen sich die β -Ketoester (L) durch Kondensation von Alkyl-methyl-ketonen (XLVIII) mit Diäthylcarbonat (IL) in Gegenwart von Natrium-äthylat herstellen; Ausbeute 60—66%:



Modifikationen dieser Methode sind die Verfahren von *Levine* und *Hauser*¹²⁷ sowie *Zellars* und *Levine*¹²⁸, in denen anstatt Natrium-äthylat Natriumamid, bzw. Lithiumamid als Kondensationsmittel dienen. Die Methode von *Levine* und *Hauser*¹²⁷ soll, wie *Anderson* und *Mitarbeiter*¹²⁹ bemerken, manchmal zu lästigen Estergemischen führen.

¹²⁵ *Karrer*, Lehrbuch der organischen Chemie, 11. Aufl., 306 (1950).

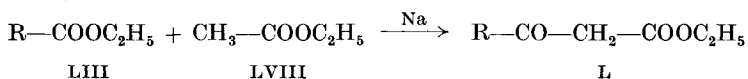
¹²⁶ *Wallingford*, *Homeyer* und *Jones*, Am. Soc. **63**, 2252 (1941).

¹²⁷ *Levine* und *Hauser*, Am. Soc. **66**, 1768 (1944).

¹²⁸ *Zellars* und *Levine*, J. Org. Chem. **13**, 160 (1948).

¹²⁹ *Anderson*, *Halverstadt*, *Miller* und *Roblin*, Am. Soc. **67**, 2197 (1945).

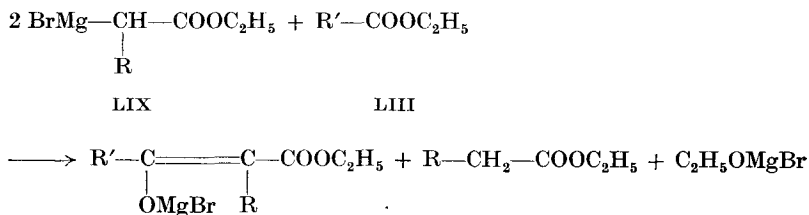
betrachten ist. Carbonsäureester (LIII) werden mit Essigester (LVIII) in Gegenwart von Natrium kondensiert; Ausbeute: nur 13—28 %:



Dieses Verfahren scheint in der aromatischen Reihe interessanter zu sein, gelang es doch *Décombe*¹³⁵, so den Benzoyl-essigsäure-äthylester in 70 %iger Ausbeute herzustellen.

Auch in neuerer Zeit werden Synthesen von β -Ketoestern und α -substituierten β -Ketoestern durch Kondensation von Carbonsäureestern in der Literatur beschrieben. Diese Methoden unterscheiden sich vor allem durch die Art des benutzten Kondensationsmittels. *Royals*¹³⁶ verwendet Natriummethylat, *Shivers, Dillon* und *Hauser*¹³⁷ verwenden Natriumamid, *Swamer* und *Hauser*¹³⁸ Natriumhydrid, *Hudson, Dick* und *Hauser*¹³⁹ Triphenylnatrium und *Hauser* und *Walker*¹⁴⁰ Diäthylaminomagnesiumbromid.

5. Nach *Montagne* und *Roch*¹⁴¹ sowie *Montagne*¹⁴² werden β -Ketoester (L) und α -substituierte β -Ketoester (LVII) durch Kondensation der Magnesium-Derivate von α -Brom-carbonsäureestern (LIX) mit Carbonsäureestern (LIII), die zugleich als Lösungsmittel dienen, erhalten:



¹³⁵ *Décombe*, Ann. chim. [10] **18**, 92 (1932).

¹³⁶ *Royals*, Am. Soc. **70**, 489 (1948).

¹³⁷ *Shivers, Dillon* und *Hauser*, Am. Soc. **69**, 119 (1947).

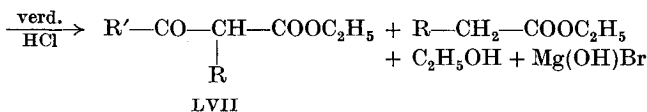
¹³⁸ *Swamer* und *Hauser*, Am. Soc. **72**, 1352 (1950).

¹³⁹ *Hudson, Dick* und *Hauser*, Am. Soc. **60**, 1960 (1938).

¹⁴⁰ *Hauser* und *Walker*, Am. Soc. **69**, 295 (1947).

¹⁴¹ *Montagne* und *Roch*, Bl. [5] **10**, 193 (1943).

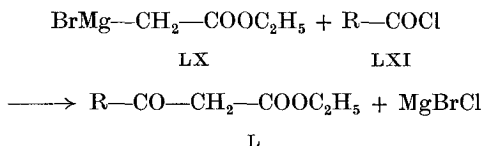
¹⁴² *Montagne*, Bl. 63 (1946).



Bei der Synthese einfacher unsubstituierter aliphatischer β -Ketoester wird eine Ausbeute von 11–30% und bei der Darstellung monosubstituierter aliphatischer β -Ketoester eine solche von 65–86% erreicht.

Sommelet und *Hamel*¹⁴³ stellen auf diese Weise den Acetessigester her, wobei sie jedoch an Stelle von Bromessigester Chloressigester verwenden.

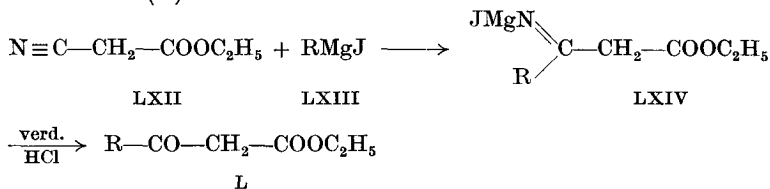
6. *Meyer* und *Tögel*¹⁴⁴ schlagen vor, die β -Ketoester (L) durch Umsetzung des Magnesium-Derivates von Bromessigester (LX) mit einem Säurechlorid (LXI) herzustellen; Ausbeute: nicht über 38%:



Die Methode eignet sich nur zur Darstellung des Acetessigesters gut.

Das gleiche Verfahren liefert nach *Sommelet* und *Hamel*¹⁴³ den Benzoylessigester neben Benzoeester und α -Benzoyl-acetessigester. Die vorgenannten Autoren verwenden auch in diesem Fall Chloressigester an Stelle von Bromessigester.

7. *Blaise*¹⁴⁵ gelangt durch Umsetzung von Cyanessigester (LXII) mit Alkylmagnesiumjodid (LXIII) und Zersetzung des Reaktionsproduktes (LXIV) mit verdünnter Salzsäure zu den gewünschten β -Ketoestern (L):



¹⁴³ *Sommelet* und *Hamel*, Bl. [4] **29**, 545 (1921); C. 1922, I, 1400.

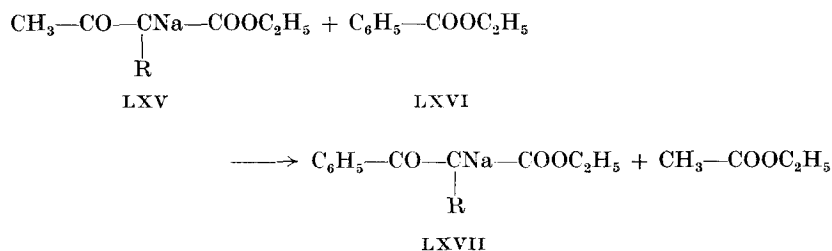
¹⁴⁴ *Meyer* und *Tögel*, A. **347**, 71 (1906).

¹⁴⁵ *Blaise*, C. r. **132**, 38, 978 (1901).

Der Propionyl-essigsäure-äthylester wird in 70 %iger Ausbeute erhalten. Je länger der Alkylrest ist, desto niedriger wird die Ausbeute.

Das Verfahren von *Willstätter* und *Clarke*¹⁴⁶ unterscheidet sich von dem vorerwähnten dadurch, daß ein größerer Überschuß an Alkyljodid angewendet und eine längere Reaktionszeit eingehalten wird. Ausbeute (Propionyl-essigsäure-äthylester): 60 %. Die von *Anderson* und *Mitarbeitern*¹²⁹ veröffentlichte Methode zur Darstellung des Propionyl-essigsäure-äthylesters ist eine Nachbildung des von *Willstätter* und *Clarke*¹⁴⁶ modifizierten Verfahrens von *Blaise*¹⁴⁵. Ausbeute: 58 %.

8. Eine weitere, von *McElvain* und *Weber*¹⁴⁷ ausgearbeitete Methode, die zur Darstellung des Benzoylessigesters und seiner Monoalkyl-Derivate (LXVII) in Frage kommt, besteht darin, die Natriumverbindungen des Acetessigesters oder seiner Monoalkyl-Derivate (LXV) mit Benzoesäureester (LXVI) umzusetzen. Dabei findet ein Austausch der Acyl-Gruppen statt:



Der Benzoyl-essigsäure-äthylester wird in 33—44 %iger und der α -Äthyl-benzoyl-essigsäure-äthylester in 61 %iger Ausbeute erhalten.

9. Nach *Bouveault* und *Bongert*¹⁴⁸ lassen sich die β -Ketoester (L) durch Umsetzung von Natriumacetessigester (LXVIII) mit einem Säurechlorid (LXI) und anschließende Spaltung des entstandenen Acyl-Derivates (LXIX) mit Ammoniakgas gewinnen:

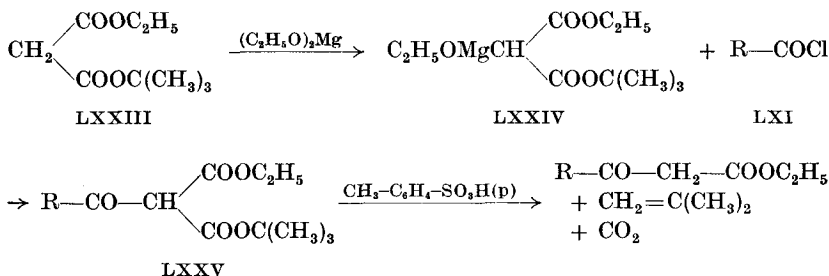
¹⁴⁶ *Willstätter* und *Clarke*, B. **47**, 298 (1914).

¹⁴⁷ *McElvain* und *Weber*, Am. Soc. **63**, 2192 (1941).

¹⁴⁸ *Bouveault* und *Bongert*, Bl. [3] **27**, 1044, 1090 (1902).

Der Reaktionsmechanismus der Zersetzung des acylierten Malonesters (LXXII) ist noch nicht genau abgeklärt.

11. *Breslow, Baumgarten und Hauser*¹⁵² stellen die β -Ketoester (L) durch Acylierung des Magnesium-Derivates des Malonsäure-äthyl-tert.-butylesters (LXXIV) und nachfolgendes Erhitzen des gebildeten Zwischenproduktes (LXXV) mit p-Toluolsulfosäure her; Ausbeute: 35—70 %:



*Anderson und Mitarbeiter*¹²⁹ bemerken, daß diese Methode vor allem in Betracht fällt, wenn nur geringe Mengen β -Ketoester benötigt werden. Die Anwendung des Verfahrens, das in guter Ausbeute ein einheitliches Produkt liefert, wird durch die relative Unzugänglichkeit des Malonsäure-äthyl-tert.-butylesters (LXXIII) eingeschränkt.

Von den angeführten Methoden wählten wir zur Darstellung des n-Butyryl-, Isobutyryl-, n-Valeryl-, Isovaleryl-, n-Caproyl- und Hexahydrobenzoyl-essigsäure-äthylesters vor allem wegen der leichten Zugänglichkeit der Ausgangsmaterialien das von *Anderson und Mitarbeitern*¹²⁹ verbesserte Verfahren 9. Bei der erstmaligen Anwendung dieser Methode stellten wir fest, daß die in der Vorschrift angegebene Äthermenge (595 cem pro Mol Acetessigester = 4,5fache Menge des Acetessigesters) ungenügend ist. Es bildete sich ein derart dicker Brei von Natriumacetessigester, daß wir die Äthermenge auf das 10fache des angesetzten Acetessigesters erhöhen mußten. Die gewünschten β -Ketoester wurden in 32—50 % iger Ausbeute erhalten.

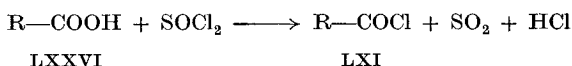
Methode 9 ist, wie wir schon bei deren Besprechung bemerkten, zur Synthese des Propionyl-essigsäure-äthylesters nicht

¹⁵² *Breslow, Baumgarten und Hauser, Am. Soc. 66, 1286 (1944).*

geeignet. Daher stellten wir diesen Ester nach dem Verfahren 7 her, wobei wir uns an die Vorschrift von *Anderson* und *Mitarbeitern*¹²⁹ hielten. Wir erreichten eine Ausbeute von 62% (*Anderson* und *Mitarbeiter*¹²⁹: 58%). Da eine völlige Trennung des Propionylestergesters vom Ausgangsprodukt, dem Cyanessigester, durch fraktionierte Destillation infolge zu geringer Unterschiede im Siedepunkt nicht möglich ist, reinigten wir den Ester nach *Décombe*¹³⁵ über das Magnesiumsalz. Diese Reinigungsmethode arbeitete mit einer Ausbeute von 48,5%. Die Gesamtausbeute betrug somit 30%.

Nach Äußerungen von *Décombe*¹³⁵ ist bei der Synthese des Benzoyl-essigsäure-äthylesters nach Methode 9 eine schlechte Ausbeute zu erwarten, weil die Spaltung des α -Benzoyl-acetessigsäure-äthylesters nur unvollständig im gewünschten Sinne verläuft. Daher wurde dieses Zwischenprodukt statt mit Ammoniakgas nach der Vorschrift von *Shriner*, *Schmidt* und *Roll*¹⁵³ mit einer wässrigen Lösung von Ammoniak und Ammoniumchlorid gespalten. Die Benzoylierung des Acetessigesters verlief mit 79%iger Ausbeute und die Spaltung des intermediären α -Benzoyl-acetessigesters mit 54%iger Ausbeute (*Shriner*, *Schmidt* und *Roll*¹⁵³: 77—78%). Die Gesamtausbeute betrug demnach 42,5%.

Die zur Synthese der β -Ketoester benötigten Säurechloride (LXI) wurden aus den entsprechenden Säuren (LXXVI) durch Chlorierung mit Thionylchlorid der folgenden Gleichung gemäß erhalten:



Zur Darstellung der aliphatischen Säurechloride (n-Butyryl-, Isobutyryl-, n-Valeryl-, Isovaleryl- und n-Caproylchlorid) verwendeten wir zum Teil die von *Helferich* und *Schäfer*¹⁵⁴ für das n-Butyrylchlorid gegebene Vorschrift, während zur Herstellung des Hexahydrobenzoylchlorids die Vorschrift von *Wieland*, *Schapiro* und *Metzger*¹⁵⁵ diente. Außerdem zogen wir die Arbeit von *Meyer*¹⁵⁶ zu Rate.

¹⁵³ *Shriner*, *Schmidt* und *Roll*, *Org. Synth.* **18**, 33 (1938).

¹⁵⁴ *Helferich* und *Schäfer*, *Org. Synth.*, Coll. Vol. I, dtsh. Ausg. 141 (1937).

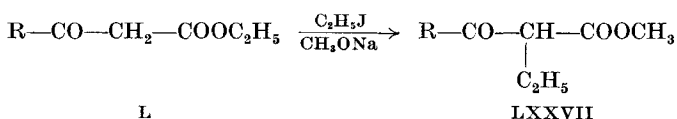
¹⁵⁵ *Wieland*, *Schapiro* und *Metzger*, *A.* **513**, 103 (1934).

¹⁵⁶ *Meyer*, *M.* **22**, 415 (1901).

Was die Darstellung der aliphatischen Säurechloride anbetrifft, so wurde in allen Fällen ein 10 % iger Überschuß an Thionylchlorid angewendet. Ein größerer Überschuß ist, wenn reines, in Ampullen geliefertes Thionylchlorid verwendet wird, nicht notwendig und auch nicht angezeigt, da sich vor allem das n-Butyryl und Isobutyrylchlorid vom überschüssigen Thionylchlorid wegen zu geringer Unterschiede im Siedepunkt durch Destillation schlecht trennen lassen. Dagegen dürfte bei der Darstellung des Hexahydrobenzoylchlorids ein größerer Überschuß (150%) vorteilhaft sein, da hier das Thionylchlorid nicht nur Reaktionskomponente, sondern auch Lösungsmittel für die feste Hexahydrobenzoesäure (Cyclohexancarbonsäure) ist. Die Ausbeute betrug 82,5—91%.

b) Darstellung der α -Äthyl-acyl-essigsäure-methylester

Die α -Äthyl-acyl-essigsäure-methylester (LXXVII) wurden nach dem Verfahren, das von *Peters*¹⁵⁷ zur Synthese des α -Äthylacetessigsäure-methylesters angewendet worden war, dargestellt. Dieses Verfahren besteht darin, daß die Acyl-essigsäure-äthylester (β -Ketoester) mit Äthyljodid und Natriummethylat in Methanol äthyliert und gleichzeitig umgeestert werden:



Die Umesterung wurde vorgenommen, weil die Methylester bei der nachfolgenden Amidierung nach *Meyer*¹⁵⁸ sowie *Gordon, Miller* und *Day*¹⁵⁹ mit Ammoniak rascher reagieren als die Äthylester.

Aus der Vorschrift von *Peters*¹⁵⁷ geht nicht hervor, wieviel überschüssiges Äthyljodid zugesetzt und wie der α -Äthylacetessigsäure-methylester aufgearbeitet wurde. Wegen der Flüchtigkeit des Äthyljodids verwendeten wir in allen Fällen einen 100 % igen Überschuß. Was die Aufarbeitung des Reaktionsproduktes anbelangt, so liegt es auf der Hand, wie in diesem Falle vorzugehen ist: der Alkohol

¹⁵⁷ *Peters*, A. **257**, 355 (1890).

¹⁵⁸ *Meyer*, M. **27**, 31 (1906).

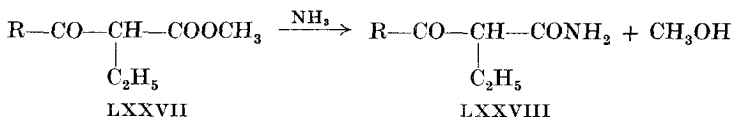
¹⁵⁹ *Gordon, Miller* und *Day*, Am. Soc. **70**, 1946 (1948).

und das überschüssige Äthyljodid werden abdestilliert, der Rückstand zur Auflösung des Natriumjodids in der Kälte mit wenig Wasser versetzt und der Ester ausgeäthert.

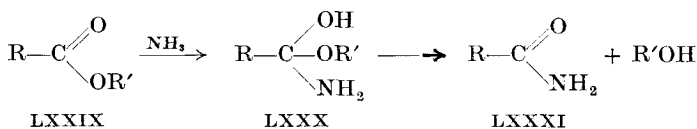
Acht Verbindungen ließen sich nach dieser Methode in 73,5—81 %iger Ausbeute und eine, die Benzoyl-Verbindung, nur in 54—56 %iger Ausbeute herstellen.

c) Darstellung der α -Äthyl- α -acyl-acetamide

Die α -Äthyl- α -acyl-acetamide (LXXVIII) gewannen wir nach der von *Meyer*⁹⁸ zur Herstellung des α -Äthyl- α -acetyl-acetamids (α -Äthyl-acetessigsäureamids) angegebenen Methode aus den entsprechenden α -Äthyl-acyl-essigsäure-methylestern (LXXVII) durch Schütteln mit konzentriertem wässrigem Ammoniak bei Raumtemperatur:



Die Bildung der Säureamide (LXXXI) aus den Estern (LXXIX) hat man sich nach *Meyer*¹⁵⁸ in zwei Phasen verlaufend zu denken: primär entsteht das Additionsprodukt LXXX, das dann unter Abspaltung von Alkohol zerfällt:



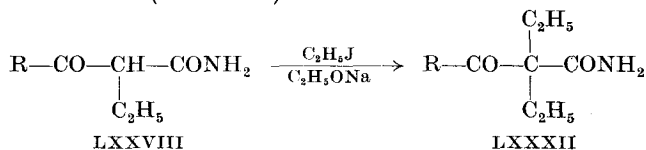
Über zwei wichtige Punkte, nämlich die Menge des verwendeten Ammoniaks und die Reaktionsdauer, macht *Meyer*⁹⁸ nur ungenaue Angaben. Zunächst schreibt er lediglich, daß der α -Äthyl-acetessigsäure-methylester während „einiger“ Stunden mit „viel“ Ammoniak behandelt wurde, und in der Folge bemerkt er unter anderem: „... wenn man weniger Ammoniak (etwa das zehnfache Volumen) nimmt ...“ Daraus kann immerhin geschlossen werden, daß der vorgenannte Autor mehr als die 10fache Menge Ammoniak verwendet hat. Vorversuche unsererseits ergaben, daß die 10- oder 15fache Menge ungenügend ist. Es dauerte zu lange, bis der Ester völlig

gelöst und damit amidiert war. Daher verwendeten wir in allen Versuchen die 20fache Menge. Unter diesen Bedingungen ist die Amidierung, wie wir feststellten, nach 24stündigem Schütteln praktisch beendet. Die Ausbeute variierte zwischen 40 und 63%.

La Forge und *Mitarbeiter*⁹⁵, deren Publikation erst nach Beendigung unserer praktischen Arbeiten erschienen ist, haben nach der gleichen Methode einige monoalkylierte Acetessigsäureamide hergestellt. Während diese Autoren bei der Synthese des α -Äthylacetessigsäureamids eine Ausbeute von nur 13% erreichten, gelang es uns, die gleiche Verbindung in 63%iger Ausbeute darzustellen. Die von *La Forge* und *Mitarbeitern*⁹⁵ erhaltene schlechte Ausbeute dürfte unserer Ansicht nach darauf zurückzuführen sein, daß bei der Amidierung zu wenig konzentriertes Ammoniak (nur die 4fache Menge) verwendet worden war.

d) Darstellung der α, α -Diäthyl- α -acyl-acetamide

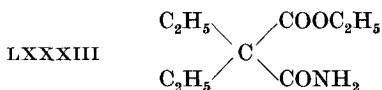
Die Äthylierung der auf dem vorerwähnten Wege erhaltenen α -Äthyl- α -acyl-acetamide (LXXVIII) mit Äthyljodid und Natriumäthylat in Äthanol lieferte uns die gewünschten α, α -Diäthyl- α -acyl-acetamide (LXXXII):



Dabei hielten wir uns an die von *Meyer*⁹⁶ veröffentlichte Vorschrift zur Darstellung des α, α -Diäthyl- α -acetyl-acetamids. Diese Methode wurde von uns insofern abgeändert, als wir die Reaktionsprodukte anders aufarbeiteten. *Meyer*⁹⁶ dampft die Reaktionslösung partiell ein, setzt wenig Wasser zu und läßt erkalten, worauf das Amid auskristallisiert. Im Gegensatz hierzu fanden wir, daß die Verbindungen reiner und in besserer Ausbeute erhalten werden, wenn die Reaktionslösung zur Trockene verdampft, der Rückstand zur Auflösung des Natriumjodids mit wenig Wasser versetzt und das Säureamid ausgeäthert wird. Die Ausbeute betrug 44—66%.

Der allfällige Einwand, bei der eben besprochenen Reaktion könnte sich die einzuführende Äthylgruppe anstatt mit dem

α -Kohlenstoffatom mit dem Stickstoffatom der α -Äthyl- α -acyl-acetamide verbinden, muß entschieden zurückgewiesen werden. Nach Meyer⁹⁶, Lumière und Perrin⁹⁹ sowie La Forge und Mitarbeitern⁹⁵ werden nur die Verbindungen mit quaternärem Kohlenstoffatom und freier Säureamid-Gruppe erhalten. Außerdem ist auch das entsprechende Malonester-Derivat, das Diäthyl-malonsäure-äthylester-amid (LXXXIII) von Schering¹¹⁰ durch Äthylierung



Diäthyl-malonsäure-äthylester-amid (Diäthyl-malonamidsäure-äthylester)

von Malonsäure-äthylester-amid mit Äthyljodid und Natrium-äthylat in Äthanol dargestellt worden. Auch hier wurde also in Gegenwart einer Säureamid-Gruppe äthyliert. In diesem Patent wird ausdrücklich vermerkt, daß dabei kein stickstoffäthyliertes Produkt gebildet wird. Unserer Ansicht nach werden die α -ständigen Wasserstoffatome dieser Verbindungen durch die beiden benachbarten Carbonylgruppen derart aktiviert, daß beim bloßen Erhitzen auf dem Wasserbade eine Äthylierung nur an dieser Stelle stattfindet.

Das α,α -Diäthyl- α -benzoyl-acetamid ließ sich nach der Methode von Meyer⁹⁶ nicht darstellen. In der Hoffnung, durch Anwendung eines besseren Verfahrens zum Ziele zu gelangen, wandten wir uns der von Wallingford, Thorpe und Homeyer¹⁶⁰ beschriebenen Alkylierungsmethode zu. Das Charakteristische dieser Methode, die sich besonders zur Alkylierung von Malonestern, aber auch von β -Keto- und α -Cyanestern eignet, besteht darin, daß Alkylcarbonate als Reaktionsmedien verwendet werden. Als Vorteile sind zu werten, daß die Bildung des Metall-Derivates bis zur Vollständigkeit erzwungen und die Abspaltung einer Carbalkoxy-Gruppe des Malonesters oder dessen Alkyl-Derivate durch Alkoholyse vermieden werden kann. Den vorgenannten Autoren gelang es, mit Hilfe dieser Methode einige neue, mit den herkömmlichen Verfahren unerhältliche Malonester, so z. B. den Di-sek.-butyl-malonester, darzustellen. Aber auch diese neue Alkylierungsmethode befähigte uns nicht, das α,α -Diäthyl- α -benzoyl-acetamid darzu-

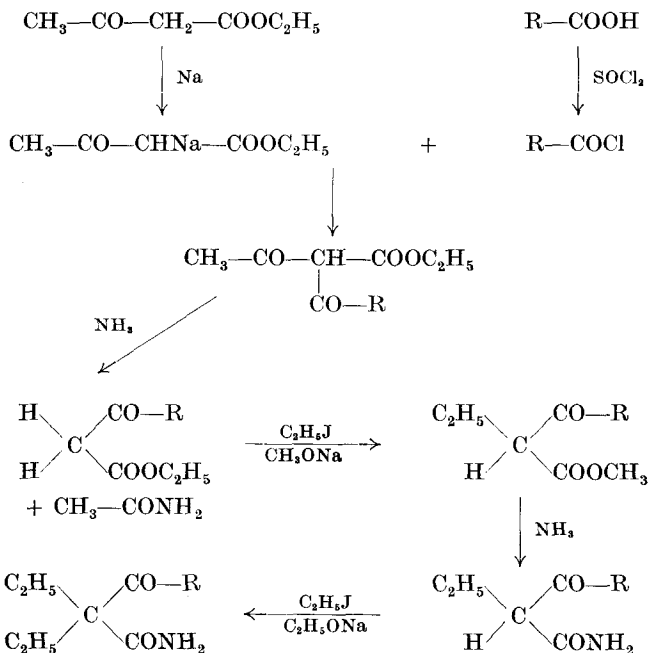
¹⁶⁰ Wallingford, Thorpe und Homeyer, Am. Soc. 64, 580 (1942).

stellen. Sehr wahrscheinlich ist die Azidität der CH-Gruppe zwischen den beiden Carbonylen infolge des elektronenspendenden Effektes des Phenylrestes auf die benachbarte Carbonylgruppe herabgesetzt.

Gewisse Schwierigkeiten bei der Äthylierung des α -Äthyl- α -benzoyl-acetamids wurden erwartet, weil sowohl *Hope* und *Perkin*¹⁶¹ als auch *Billon*¹⁶² festgestellt hatten, daß sich der entsprechende α -Äthyl-benzoyl-essigsäure-äthylester schwer äthylieren ließ. Von den erstgenannten Autoren konnte der gewünschte α, α -Diäthyl-benzoyl-essigsäure-äthylester nur in 20 %iger Ausbeute und vom letztgenannten Autor sogar nur in 10 %iger Ausbeute dargestellt werden.

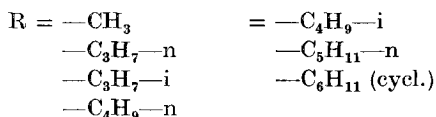
Nach diesen theoretischen Betrachtungen über die Darstellung der α -acylierten Diäthylacetamide führen wir noch das nachstehende Reaktionsschema, das den Synthesegang veranschaulichen soll, an:

Synthese der α -acylierten Diäthylacetamide

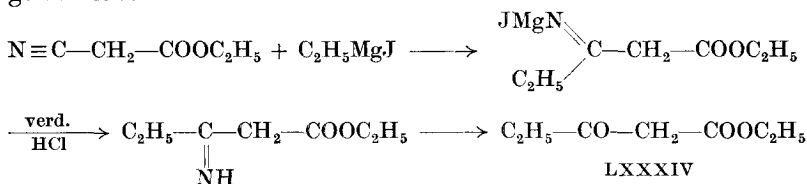


¹⁶¹ *Hope* und *Perkin*, Soc. **95**, 2042 (1909).

¹⁶² *Billon*, Ann. chim. [10] **7**, 380 (1927).



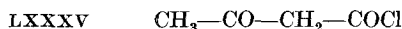
In Abweichung von diesem Syntheseweg wurde der zur Darstellung der Propionyl-Verbindung ($R = -\text{C}_2\text{H}_5$) benötigte Propionyl-essigsäure-äthylester (LXXXIV) nach der folgenden Methode gewonnen:



Dieser Ester wurde in der oben beschriebenen Weise weiterverarbeitet.

2. Versuche zur Darstellung von α, α -Diäthyl- α -acyl-acetureiden

Säureureide (Acylharnstoffe) werden meistens aus den entsprechenden Säurechloriden durch Umsetzung mit Harnstoff hergestellt. Es wäre daher naheliegend, zu versuchen, die α, α -Diäthyl- α -acyl-acetureide in analoger Weise durch Umsetzung der α, α -Diäthyl- α -acyl-acetylchloride mit Harnstoff zu gewinnen. Über die Darstellung und Eigenschaften der Chloride von β -Ketosäuren oder α -alkylierten β -Ketosäuren ist indessen auffallend wenig Literatur

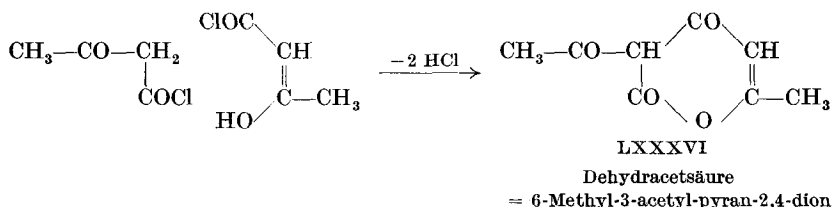


zu finden. Das einfachste β -Ketosäurechlorid, das Acetessigsäurechlorid (LXXXV), ist von *Hurd* und *Kelso*¹⁶³ aus Acetylketen durch Anlagerung von Chlorwasserstoff und von *Brintzinger* und *Ziegler*¹⁶⁴ aus Diketen durch Spaltung mit konzentrierter Salzsäure erhalten worden. Dieses Säurechlorid ist jedoch nach *Hurd* und *Kelso*¹⁶³ bei Temperaturen über -20° unbeständig. Es reagiert

¹⁶³ *Hurd* und *Kelso*, Am. Soc. **62**, 1548 (1940).

¹⁶⁴ *Brintzinger* und *Ziegler*, B. **81**, 381 (1948).

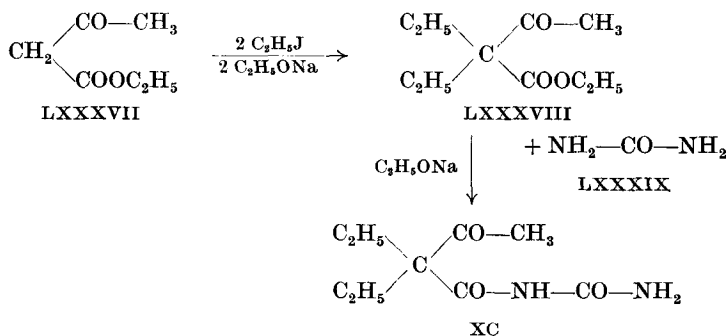
entsprechend dem nachstehenden Formelschema mit sich selbst und liefert unter Abspaltung von Chlorwasserstoff und Ringschluß Dehydracetsäure (LXXXVI):



Aus diesem Verhalten des Acetessigsäurechlorids muß geschlossen werden, daß die Chloride der β -Ketosäuren sehr unbeständige Verbindungen sind. Zudem sind bekanntlich auch die β -Ketosäuren selbst instabil und gehen unter Abspaltung von Kohlendioxyd leicht in die entsprechenden Ketone über. Aus diesen Gründen kommt die Herstellung der α, α -Diäthyl- α -acyl-acetureide auf dem besprochenen Wege nicht in Frage. Infolgedessen mußten andere Synthesemöglichkeiten erforscht werden. So versuchten wir — leider erfolglos — zunächst die erste der gewünschten Verbindungen, das α, α -Diäthyl- α -acetyl-acetureid, nach den folgenden zwei Methoden darzustellen:

Methoden A

Acetessigsäure-äthylester (LXXXVII) wurde durch Äthylierung mit Äthyljodid und Natriumäthylat in den α, α -Diäthyl-acetessigsäure-äthylester (LXXXVIII) übergeführt und dieser anschließend mit Harnstoff (LXXXIX) in Gegenwart von Natriumäthylat kondensiert:



Während wir den α, α -Diäthyl-acetessigsäure-äthylester (LXXXVIII) nach der Vorschrift von *Conrad* und *Limpach*¹⁶⁵ darstellten, führten wir die nachfolgende Kondensation dieses Esters mit Harnstoff (LXXXIX) unter ähnlichen Bedingungen durch, wie sie von *Waser*¹⁶⁶ zur Synthese des Veronals (Diäthylbarbitursäure) aus Diäthyl-malonsäure-diäthylester und Harnstoff angegeben werden.

Diese Versuche führten zu dem Ergebnis, daß sich der α, α -Diäthyl-acetessigsäure-äthylester (LXXXVIII), der nach dem vorerwähnten Verfahren in 74 % iger Ausbeute erhalten worden war, mit Harnstoff (LXXXIX) nicht kondensieren ließ. Statt der gewünschten Verbindung wurden geringe Mengen Diäthylacetamid als Spaltprodukt isoliert. Was die Bildungsweise dieses Amids anbelangt, so sind die folgenden zwei Möglichkeiten denkbar:

1. Primär wurde der Acetylrest des Diäthylacetessigesters (LXXXVIII) abgespalten und der entstandene Diäthylessigester durch das Ammoniak, das von der parallel verlaufenden Zersetzung des Harnstoffs (LXXXIX) geliefert wurde, amidiert.
2. Das gewünschte Produkt, das α, α -Diäthyl- α -acetyl-acetureid (XC), hat sich tatsächlich gebildet, aber, da es nicht hitze- und alkalibeständig ist, bald nach seiner Entstehung unter Abspaltung des Acetyl- und Carbamylrestes zersetzt.

In diesem Zusammenhang möchten wir darauf hinweisen, daß *Cope* und *McElvain*¹⁶⁷ die gleiche Beobachtung an einem disubstituierten Malonester, dem Diphenylmalonester, machten. Dieser Ester ließ sich mit Harnstoff in Gegenwart von alkoholfreiem Natriumäthylat bei 170° nicht kondensieren, sondern wurde unter Bildung von Diphenylessigsäure und Diphenylacetamid gespalten.

Methode B

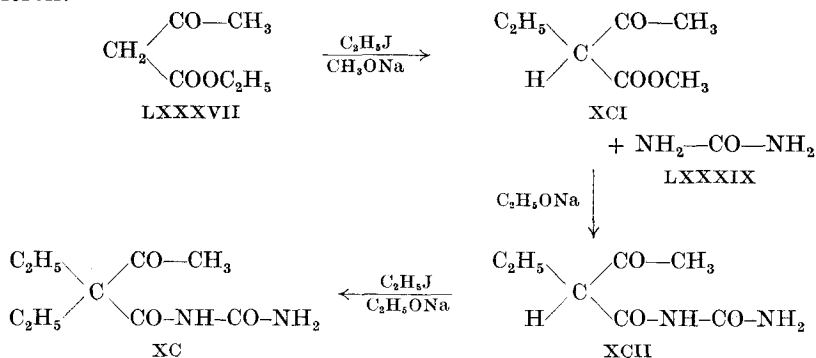
Zuerst stellten wir nach der früher beschriebenen Methode (siehe S. 68) den α -Äthyl-acetessigsäure-methylester (XCI) her, versuchten diesen mit Harnstoff (LXXXIX) unter Verwendung

¹⁶⁵ *Conrad* und *Limpach*, A. **192**, 153 (1878).

¹⁶⁶ *Waser*, Synthese der organischen Arzneimittel, 195 (1928).

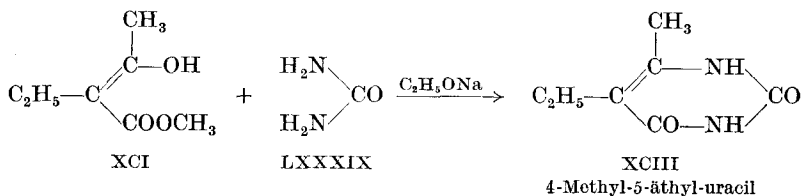
¹⁶⁷ *Cope* und *McElvain*, Am. Soc. **54**, 4319 (1932).

von Natriumäthylat als Kondensationsmittel zu kondensieren und beabsichtigten schließlich, das entstandene α -Äthyl- α -acetyl-acetureid (XCII) mit Äthyljodid und Natriumäthylat zu äthylieren:



Zu dieser Synthese möchten wir bemerken, daß allerdings untersucht werden müßte, ob bei der am Schluß durchzuführenden Äthylierung etwa ein stickstoffäthyliertes Produkt gebildet wird.

Die Ausführung der erwähnten Kondensation ließ erkennen, daß der α -Äthyl-acetessigsäure-methylester (XCI) mit Harnstoff (LXXXIX) nur schwer reagiert und daß die Umsetzung nicht im gewünschten Sinne verläuft. Wir erhielten nämlich, wie das nachstehende Reaktionsschema zeigt, an Stelle des erwarteten α -Äthyl- α -acetyl-acetureids (XCII) in 6%iger Ausbeute 4-Methyl-5-äthyl-uracil (XCIII):



In Übereinstimmung mit unseren Versuchsergebnissen haben auch *Behrend*¹⁶⁸, *Ernert* und *Behrend*¹⁶⁹ sowie *Wheeler* und *Merriam*¹⁷⁰ beobachtet, daß mono- und disubstituierte Acetessigester

¹⁶⁸ *Behrend*, A. **229**, 16 (1885).

¹⁶⁹ *Ernert* und *Behrend*, A. **258**, 362 (1890).

¹⁷⁰ *Wheeler* und *Merriam*, Am. **29**, 478 (1903).

mit Harnstoff keine oder nur schwierig Kondensationsprodukte liefern. Allerdings beabsichtigten diese Autoren, substituierte Uracile herzustellen.

Sicher sind mit diesen Versuchen die Synthesemöglichkeiten der α -acylierten Diäthylaceturide nicht erschöpft. Wir vermuten jedoch, daß diese Ureide instabile Verbindungen sind. Zu ihrer Herstellung dürfte daher nur eine Methode, die ein Arbeiten unter sehr milden Bedingungen gestattet, in Frage kommen.

II. Experimenteller Teil

Sämtliche Schmelzpunkte wurden im *Kofler*-Block bestimmt und wurden korrigiert. Die Siedepunkte wurden ebenfalls korrigiert. Fräulein *E. Kunz* an der Organisch-technischen Abteilung und Herrn *W. Manser* an der Organisch-analytischen Abteilung des Chemischen Instituts der ETH in Zürich sei an dieser Stelle für die gewissenhafte Ausführung der Mikroanalysen bestens gedankt.

1. Darstellung der α, α -Diäthyl- α -acyl-acetamide

a) Darstellung der Säurechloride

Alle aliphatischen Säurechloride wurden in Anlehnung an die Vorschrift von *Helferich* und *Schäfer*¹⁵⁴ nach der Methode, die wir am Beispiel des *n*-Butyrylchlorids beschreiben werden, dargestellt. Zur Herstellung des Hexahydrobenzoylchlorids benutzten wir dagegen die Vorschrift von *Wieland*, *Schapiro* und *Metzger*¹⁵⁵.

n-Butyrylchlorid. In einen Dreihalskolben 500 ccm mit aufgesetztem Rückflußkühler und Tropftrichter gaben wir 149 g Thionylchlorid (aus Ampullen, 10% Überschuß). Während dieses mit einem Wasserbade kühl gehalten wurde, tropften wir innerhalb einer Stunde 100 g *n*-Buttersäure langsam zu. Am Anfang der Reaktion wurde der Kolben einige Male geschüttelt, um eine bloße Überschiebung des Thionylchlorids mit Buttersäure zu verhindern. Als das Zutropfen der Säure beendet war, wurde das Reaktionsgemisch im Verlaufe einer halben Stunde auf Siedetemperatur erhitzt und schließlich 1 Stunde gekocht. Nach dieser Zeit hatte die Entwicklung von Chlorwasserstoff und Schwefeldioxyd praktisch aufgehört.

Das dunkelbraune rohe Säurechlorid wurde hierauf in einem *Claisen*-Kolben 200 ccm unter Feuchtigkeitsausschluß destilliert. So erhielten wir eine klare und farblose Flüssigkeit vom Sdp. 98—102° (*Lange*¹⁷¹: 101—102°). Ausbeute: 109,9 g = 91%.

Isobutyrylchlorid

Ansatz: 100 g Isobuttersäure
149 g Thionylchlorid

Sdp. 89—99° (*Lange*¹⁷¹: 92°), Ausbeute: 99,8 g = 82,5%.

n-Valerylchlorid

Ansatz: 100 g n-Valeriansäure
128 g Thionylchlorid

Sdp. 119—126° (*Lange*¹⁷¹: 127—128°), Ausbeute: 98,9 g = 84%.

Isovalerylchlorid

Ansatz: 100 g Isovaleriansäure
128 g Thionylchlorid

Sdp. 111—119° (*Lange*¹⁷¹: 114—115°), Ausbeute: 102,3 g = 86,5%.

n-Caproylchlorid

Ansatz: 100 g n-Caprönsäure
113 g Thionylchlorid

Sdp. 145—153° (*Lange*¹⁷¹: 153—154°), Ausbeute: 100,9 g = 87%.

Hexahydrobenzoylchlorid. In einem Rundkolben 500 ccm mit Rückflußkühler, der oben ein Chlorcalcium-Röhrchen trug, gaben wir zu 100 g Hexahydrobenzoesäure (Cyclohexancarbonsäure), die wir zur Erleichterung des Abfüllens durch Einstellen in heißes Wasser geschmolzen hatten, 232 g Thionylchlorid (aus Ampullen, 150% Überschuß). Dann wurde die Reaktion, die schon bei Raumtemperatur unter Entwicklung von Chlorwasserstoff und Schwefeldioxyd einsetzte, $\frac{3}{4}$ Stunden durch Erwärmen mit einem Wasserbade gut in Gang gehalten. Schließlich erhitzen wir noch $\frac{1}{4}$ Stunde im siedenden Wasserbade. Nach beendeter Chlorierung wurde das

¹⁷¹ *Lange*, Handbook of Chemistry, 6. Aufl. (1946).

überschüssige Thionylchlorid in einem *Claisen*-Kolben 200 ccm unter Atmosphärendruck und unter Ausschluß der Luftfeuchtigkeit abdestilliert. Während der Destillation steigerten wir die Temperatur des Ölbadens nach und nach von 110° auf 170° (Sdp. des Hexahydrobenzoylchlorids nach Literatur: 179—180°), ließen nachher erkalten und unterwarfen das zurückgebliebene Säurechlorid im gleichen Destillationskolben der Vakuumdestillation. Diese lieferte eine gelbliche Flüssigkeit vom Sdp.₁₀ 64—67° (*Wieland*, *Schapiro* und *Metzger*¹⁵⁵: Sdp._{10,5} 69°). Ausbeute: 95 g = 83 %.

Anmerkung: Hexahydrobenzoylchlorid besitzt einen fäkalienartigen Geruch, der an Kleidern und Schuhen außerordentlich anhaftet. Ein sehr vorsichtiges Arbeiten mit dieser Substanz und eine sofortige Zersetzung aller Rückstände mit Lauge werden daher dringend empfohlen.

b) Darstellung der β -Ketoester

Den Propionyl-essigsäure-äthylester stellten wir nach Methode 7 (siehe S. 63) und die *n*-Butyryl-, Isobutyryl-, *n*-Valeryl-, Isovaleryl-, *n*-Caproyl- und Hexahydrobenzoyl-essigsäure-äthylester nach Methode 9 (siehe S. 64) dar, wobei wir uns an die entsprechenden Vorschriften von *Anderson* und *Mitarbeitern*¹²⁹ hielten. Wir werden die letztgenannte Methode am Beispiel des *n*-Butyryl-essigsäure-äthylesters beschreiben. Die Synthese des Benzoyl-essigsäure-äthylesters gestaltete sich so, daß wir nach dem von *Anderson* und *Mitarbeitern*¹²⁹ beschriebenen Verfahren 9 zunächst den α -Benzoyl-acetessigsäure-äthylester herstellten und diesen anschließend nach der Vorschrift von *Shriner*, *Schmidt* und *Roll*¹⁵³ mit einer wässrigen Lösung von Ammoniak und Ammoniumchlorid spalteten.

Propionyl-essigsäure-äthylester. In einem Dreihalskolben 1 l mit Rührer, Rückflußkühler und Tropftrichter wurden 21,5 g mit absolutem Äther überschichtete und einem Körnchen Jod versehene Magnesiumspäne unter Rühren tropfenweise mit einer Lösung von 152 g Äthyljodid (10% Überschuß) in 140 ccm absolutem Äther versetzt, während die Temperatur des Reaktionsgemisches mit einem kalten Wasserbade auf ungefähr 30° gehalten wurde. Als das Halogenid zugefügt war, tropften wir unter fortwährendem Rühren

40 g destillierten und mit 40 ccm absolutem Äther verdünnten Cyanessigsäure-äthylester zu der schwarzen Lösung des Äthylmagnesiumjodids (150% Überschuß). Die Temperatur des Reaktionsgemisches wurde auf 25—30° gehalten. Nach beendetem Zutropfen des Cyanessigesters ließen wir das homogene, dunkelgrüne und schwach viskose Öl 6 Stunden stehen. Hierauf zersetzten wir den *Grignard*-Komplex mit einer Mischung von 140 ccm gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung, 140 g Eis und 67 ccm konzentrierter Salzsäure. Der gebildete Ester wurde ausgeäthert, wobei wir nach einmaligem Extrahieren mit Äther der wässrigen Schicht nochmals 28 ccm konzentrierte Salzsäure zusetzten. Die Ätherauszüge wurden vereinigt und während 3 Stunden mit 110 ccm 10%iger Salzsäure bei Zimmertemperatur kräftig gerührt, um jeglichen β -Iminoester zu hydrolysieren. Dann trennten wir die wässrige Schicht ab und wuschen sie zweimal mit frischem Äther. Die ätherischen Lösungen wurden zuerst mit Wasser, dann mit 2n Natriumbicarbonat-Lösung und schließlich wieder mit Wasser gewaschen, mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und durch Watte filtriert. Dann wurde der Äther auf dem Wasserbade abdestilliert und die zurückgebliebene Flüssigkeit durch Destillation in einem *Vigreux*-Kolben gereinigt. Sdp.₁₁ 75—78° (*Anderson* und *Mitarbeiter*¹²⁹: Sdp._{8,5} 77—77,5°, *Willstätter* und *Clarke*¹⁴⁶: Sdp.₁₁ 78°, *Franke* und *Kroupa*¹⁷²: Sdp.₉ 72—75°). Ausbeute: 31,7 g = 62% (*Anderson* und *Mitarbeiter*¹²⁹: 58%).

Da der Propionylessigester vom Ausgangsprodukt, dem Cyanessigester, durch fraktionierte Destillation nicht völlig getrennt werden kann, weil die Siedepunkte zu nahe beieinander liegen, reinigten wir den erhaltenen Ester nach *Décombe*¹³⁵ über das Magnesiumsalz. Für diese Reinigungsoperation benötigten wir eine Lösung der folgenden Zusammensetzung:

38 g	MgCl ₂ oder 81 g MgCl ₂ · 6 H ₂ O
32 g	NH ₄ Cl
68 g	NH ₃ 25%
200 ccm	H ₂ O bzw. 157 ccm H ₂ O.

Zur Herstellung des Magnesiumsalzes wurden 31,7 g Propionylessigsäure-äthylester in einer Pulverflasche mit 82 ccm der oben

¹⁷² *Franke* und *Kroupa*, M. **69**, 193 bzw. 196 (1936).

erwähnten Lösung (250 ccm Lösung pro Mol Ester + 50% Überschuß) versetzt. Es entstand sofort eine weiße Fällung. Die Mischung wurde während einer Viertelstunde in der Schüttelmaschine geschüttelt, um die Salzbildung zu vervollständigen. Dann saugten wir das farblose Produkt ab, wuschen es mit wenig Wasser und zersetzten es im Scheidetrichter mit 25%iger Schwefelsäure. Der wieder in Freiheit gesetzte Ester wurde sofort ausgeäthert, die ätherische Lösung neutral gewaschen, der Äther auf dem Wasserbade abdestilliert und der Rückstand in einem *Vigreux*-Kolben 50 ccm destilliert. Sdp.₁₀ 71—74°, Ausbeute: 15,4 g = 48,5%, Gesamtausbeute: 30%.

n-Butyryl-essigsäure-äthylester. In einen Dreihalskolben 2 l, der mit einem Rührer, einem langen Rückflußkühler und einem Tropftrichter versehen war, füllten wir 1 l absoluten Äther (10fache Menge des Esters) sowie 18,5 g in Xylol pulverisiertes Natrium (5% Überschuß) ein und gaben auf einmal 100 g frisch destillierten Acetessigester (Sdp.₁₁ 63—68°) zu. Dann wurde das Gemisch während 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, wobei sich nach und nach ein dicker weißer Brei von Natriumacetessigester bildete. Nach erfolgter Umsetzung tropften wir 81,8 g *n*-Butyrylchlorid (theoretische Menge) bei Zimmertemperatur im Verlaufe einer Stunde zu. In dem Maße, wie der Natriumacetessigester verbraucht wurde, schied sich Natriumchlorid aus. Als das Säurechlorid zugefügt war, erwärmten wir die Mischung 3 Stunden unter fortwährendem Rühren mit einem Wasserbade von 40—45°, so daß der Äther eben siedete, und ließen nachher über Nacht stehen. Dann wurde das Gemisch zur Entfernung des ausgefallenen Natriumchlorids im Scheidetrichter mit Wasser ausgeschüttelt, die ätherische Lösung einmal mit Wasser nachgewaschen, mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, durch Watte filtriert und auf dem Wasserbade eingengt, bis das ursprüngliche Volumen der Lösung (1 l) erreicht war. Hierauf wurde in dem zur Acylierung des Natriumacetessigesters benutzten Dreihalskolben während 2½ Stunden unter kräftigem Rühren ein mittelstarker Strom von Ammoniakgas durch die mit Eiswasser gekühlte klare gelbe ätherische Lösung des α -*n*-Butyrylacetessigesters geleitet. Die Behandlung mit Ammoniak hatte eine sofortige Trübung der Lösung und spätere Ausscheidung eines rötlichen Öls (hauptsächlich Acetamid) zur Folge. Während der letzten

Viertelstunde wurde die Temperatur der Mischung auf 25° gehalten. Nach beendeter Spaltung wuschen wir das Reaktionsgemisch im Scheidetrichter sofort mit Wasser neutral. Dann wurde die ätherische Lösung fünfmal mit 10 %iger Salzsäure ausgeschüttelt (vermutlich zur Zersetzung des gebildeten β -Iminoesters), wobei wir einen Farbumschlag von gelb nach rot beobachteten (β -Ketoester werden durch Spuren Eisenchlorid, die in der Salzsäure gelöst sind, rot gefärbt). Nachdem wir die ätherische Lösung mit Wasser, 2n Natriumbicarbonat-Lösung und wieder mit Wasser neutral gewaschen hatten, destillierten wir den Äther auf dem Wasserbade weitgehend ab, schüttelten die konzentrierte Lösung zur Abtrennung des Acetessigesters fünfmal mit gesättigter Natriumbisulfit-Lösung aus (Butyrylessigester bildet keine Bisulfitverbindung), fügten wieder ein wenig Äther zu und wuschen mit Wasser, 2n Natriumbicarbonat-Lösung und wieder mit Wasser neutral. Hierauf trockneten wir mit wasserfreiem Natriumsulfat, filtrierten durch Watte, destillierten den Äther ab und saugten die leichtflüchtigen Bestandteile am Vakuum unter Erwärmen im Wasserbade ab. So erhielten wir 66,9 g rote Flüssigkeit, die wir in einem *Claisen*-Kolben 200 ccm destillierten. Sdp.₁₀ 85—92° (*Anderson* und *Mitarbeiter*¹²⁹: Sdp.₁₅ 93—94°, *Fischer*, *Goldschmidt* und *Nüßler*¹⁴⁹: Sdp.₁₀ 84—88°). Ausbeute: 50,6 g = 41,5% (*Anderson* und *Mitarbeiter*¹²⁹: 39%).

Isobutyryl-essigsäure-äthylester

Ansatz: 100 g Acetessigester
 18,5 g Natrium
 1 l absoluter Äther
 81,8 g Isobutyrylchlorid

Nach dem Abdestillieren des Äthers auf dem Wasserbade verblieben 83,8 g gelbes Rohprodukt, das wir durch Destillation in einem *Claisen*-Kolben 200 ccm reinigten. Die klare farblose Fraktion von 66,6 g und dem Sdp.₁₁ 78—84° wurde noch ein zweites Mal in einem *Claisen*-Kolben 100 ccm destilliert. Sdp.₁₁ 79—83° (*Anderson* und *Mitarbeiter*¹²⁹: Sdp.₁₅ 89—93°, *Moureu* und *Delange*¹³⁰: Sdp.₁₀ 76—78°). Ausbeute: 61,3 g = 50,5% (*Anderson* und *Mitarbeiter*¹²⁹: 41%).

n-Valeryl-essigsäure-äthylester

Ansatz: 100 g Acetessigester
18,5 g Natrium
1 l absoluter Äther
92,6 g *n*-Valerylchlorid

Die in üblicher Weise durchgeführte Aufarbeitung lieferte 92,7 g rotes Rohprodukt. In einer ersten Destillation fingen wir die bei 98—108° (10 mm) siedende, schwach trübe und gelbliche Fraktion von 55,3 g auf. Diese wurde nochmals destilliert. Sdp.₁₁ 98—104° (*Anderson* und *Mitarbeiter*¹²⁹: Sdp.₉ 97—101°, *Decombe*¹³⁵: Sdp.₁₃ 107—108°). Ausbeute: 41,7 g = 31,5% (*Anderson* und *Mitarbeiter*¹²⁹: 40%).

Isovaleryl-essigsäure-äthylester

Ansatz: 100 g Acetessigester
18,5 g Natrium
1 l absoluter Äther
92,6 g Isovalerylchlorid

Die erhaltene rote Flüssigkeit (115,8 g) wurde zur Reinigung der Destillation unterworfen. Wir trennten die bei 95—105° (11 mm) siedende klare farblose Fraktion von 67,8 g ab und destillierten diese noch ein zweites Mal. Sdp.₁₁ 92—98° (*Wallingford* und *Homeyer*¹⁷³: Sdp.₁₄ 95—99°). Ausbeute: 44,2 g = 33%.

n-Caproyl-essigsäure-äthylester

Ansatz: 80 g Acetessigester
14,8 g Natrium
800 ccm absoluter Äther
82,6 g *n*-Caproylchlorid

Eine erste Destillation des in üblicher Weise erhaltenen Rohprodukts (76,9 g) lieferte 54,1 g einer gelblichen Fraktion vom Sdp.₁₁ 114—121°. Diese wurde nochmals destilliert. Sdp.₁₁ 114—119° (*Franke* und *Kroupa*¹⁷²: Sdp.₁₁ 116—119°, *Vila*¹⁷⁴: Sdp.₁₁ 113—117°). Ausbeute: 46,2 g = 40%.

¹⁷³ *Wallingford* und *Homeyer*, A. P. 2367632 (1945); C. A. **39**, 4334⁴ (1945).

¹⁷⁴ *Vila*, Ion 7, 150 (1947); C. A. **42**, 2933c (1948).

Hexahydrobenzoyl-essigsäure-äthylester

Ansatz: 80 g Acetessigester
14,8 g Natrium
800 ccm absoluter Äther
90 g Hexahydrobenzoylchlorid

Beim Einleiten von Ammoniakgas in die ätherische Lösung des intermediären α -Hexahydrobenzoyl-acetessigesters schieden sich außer dem rötlichen Öl (hauptsächlich Acetamid) noch 12,4 g eines festen farblosen Nebenproduktes aus, das wir abfiltrierten und mit wenig Wasser und viel Äther wuschen. Das Filtrat wurde wie früher aufgearbeitet. Dabei erübrigte sich das Ausschütteln der ätherischen Lösung des Esters mit gesättigter Natriumbisulfatlösung, da der Acetessigester leicht durch Destillation abgetrennt werden konnte. Nach dem Abdestillieren des Äthers verblieb eine rote Flüssigkeit, aus der sich nach einigem Stehen nochmals 0,2 g des vorerwähnten kristallinen farblosen Stoffes abschieden. Zur Vervollständigung der Ausscheidung wurde in Eis gestellt, das Produkt abfiltriert und das rote Filtrat (91 g) destilliert. Wir erhielten 59,7 g gelbliche Flüssigkeit vom Sdp.₁₀ 132—139°, die wir nochmals destillierten. Sdp.₁₀ 133—138° (*Anderson* und *Mitarbeiter*¹²⁹; Sdp.₁₀ 133—134°, *Wahl* und *Meyer*¹⁷⁵; Sdp.₁₃ 138—142°). Ausbeute: 46,9 g = 38,5% (*Anderson* und *Mitarbeiter*¹²⁹: 40%).

Das bei der Spaltung des α -Hexahydrobenzoyl-acetessigesters mit Ammoniakgas gebildete Nebenprodukt war das erwartete Hexahydrobenzamid (Cyclohexancarbonsäureamid). Davon isolierten wir im ganzen 12,6 g = 16%, bezogen auf Acetessigester. Zur Analyse wurde eine Probe der Substanz zunächst zweimal aus Äthanol-Wasser umkristallisiert (farblose Blättchen vom Smp. 184—185°) und anschließend einmal im Vakuum der Wasserstrahlpumpe und einmal im Hochvakuum bei 140° sublimiert. Smp. 184—185° (*Anderson* und *Mitarbeiter*¹²⁹: 184—185°).

Zur Ausführung dieser wie auch aller folgenden Vakuumsublimationen diente ein selbstgebauter Apparat, der aus einem weiten Saugrohr, in das ein mit Gummiring versehenes und wassergekühltes enges Saugrohr eingepaßt war, bestand. Die zu sublimierende Substanz wurde mit einem Ölbad erhitzt.

¹⁷⁵ *Wahl* und *Meyer*, Bl. [4] 3, 959 (1908).

3,676 mg Substanz gaben 8,878 mg CO₂ und 3,338 mg H₂O

C ₇ H ₁₃ ON	Ber. C 66,10%	H 10,30%
(127, 182)	Gef. C 65,90%	H 10,16%

Benzoyl-essigsäure-äthylester

1. α -Benzoyl-acetessigsäure-äthylester

Ansatz: 80 g Acetessigester
14,8 g Natrium
800 ccm absoluter Äther
86,4 g Benzoylchlorid

Nach der in üblicher Weise vorgenommenen Benzoylierung des Acetessigesters wurde das Reaktionsgemisch zur Entfernung des ausgeschiedenen Natriumchlorids im Scheidetrichter mit Wasser ausgeschüttelt, dann mit 2n Natriumbicarbonat-Lösung und wieder mit Wasser neutral gewaschen. Hierauf trockneten wir die ätherische Lösung mit wasserfreiem Natriumsulfat, filtrierten durch Watte und destillierten den Äther auf dem Wasserbade ab. Die rückständige klare gelbe Flüssigkeit (139,2 g) wurde durch Destillation gereinigt. Wir destillierten möglichst rasch, um eine Zersetzung des Esters zu vermeiden. Sdp.₁₁ 166—171° (Literatur: Sdp.₁₁ 169°, geringe Zersetzung). Ausbeute: 113,8 g = 79%.

2. Spaltung des α -Benzoyl-acetessigsäure-äthylesters

In einem *Erlenmeyer*-Kolben 1 l lösten wir 62,2 g Ammoniumchlorid in 292 ccm Wasser und erwärmten die Lösung auf der Heizplatte auf 42°. Dann setzten wir 20 ccm konzentriertes Ammoniak (d = 0,90) sowie 113,8 g α -Benzoyl-acetessigsäure-äthylester rasch zu und schüttelten kräftig. Die Temperatur der Mischung wurde nun während genau 10 Minuten auf 42° gehalten. Dann kühlten wir durch Einstellen in Eis rasch ab und ätherten den gebildeten Ester sofort aus. Nach der üblichen Behandlung der ätherischen Lösung konnten durch Abdampfen des Äthers auf dem Wasserbade 104,9 g klare gelbe Flüssigkeit, aus der sich nach kurzem Stehen eine kristalline Verbindung abzuscheiden begann, gewonnen werden. Wir vervollständigten die Ausscheidung durch Kühlung mit Eis,

filtrierten das Nebenprodukt ab und wuschen es mit wenig Äther. Das Filtrat wurde destilliert und die bei 153—161° (11 mm) siedende Fraktion von 62,4 g aufgefangen. Diese wurde einer nochmaligen Destillation unterzogen. Sdp.₁₀ 149—159° (Literatur: Sdp.₁₀₋₁₂ 147—149° und Sdp.₂₀ 165—175°). Ausbeute: 50,4 g = 54%. Ausbeute, bezogen auf Acetessigester: 42,5%.

Das erwähnte farblose Nebenprodukt hatte einen Schmelzpunkt von 126—127° und erwies sich als identisch mit Benzamid (Mischschmelzprobe). Davon erhielten wir 3,7 g = 6,3%, bezogen auf α -Benzoyl-acetessigester.

Anmerkung: Die Mitteilung von *Shriner, Schmidt und Roll*¹⁵³, wonach größere Ansätze als 58,5 g (0,25 Mol) α -Benzoyl-acetessigester bei der Hydrolyse niedrigere Ausbeuten ergeben, wurde durch den eigenen Versuch bestätigt. Größere Mengen α -Benzoyl-acetessigester müssen daher in mehreren Ansätzen zu 58,5 g (0,25 Mol) verarbeitet werden, wenn die von den Autoren angegebene Ausbeute von 77—78% erreicht werden soll.

c) Darstellung der α -Äthyl-acyl-essigsäure-methylester

Der Vorschrift zur Darstellung der α -Äthyl-acyl-essigsäure-methylester liegt das Verfahren von *Peters*¹⁵⁷, das eine Äthylie- rung und gleichzeitige Umesterung des Acetessigesters ermöglicht, zugrunde. Wir werden diese Methode, die wir verbessert haben, am Beispiel des α -Äthyl-acetessigsäure-methylesters beschreiben.

α -Äthyl-acetessigsäure-methylester. In einem *Erlenmeyer*-Kolben mit aufgesetztem Chlorcalcium-Röhrchen lösten wir unter Kühlung mit Wasser 4,41 g Natrium (theoretische Menge) in 150 g absolutem Methanol (6fache Menge des Esters). Diese Lösung sowie 25 g frisch destillierter Acetessigsäure-äthylester wurden in einen Dreihalskolben 500 ccm, der mit einem Rückflußkühler und einem kleinen Tropftrichter versehen war, eingefüllt. Wir ließen vorerst 2 Stunden bei Raumtemperatur stehen, erhitzen anschließend auf dem Wasserbade zum Sieden und tropften langsam 30 g Äthyljodid (theoretische Menge) zu. Nach zweistündigem Sieden gaben wir nochmals 30 g Äthyljodid (100% Überschuß) in einem Guß zu, kochten weitere 3 Stunden und ließen das Reaktionsgemisch über Nacht stehen. Wir beobachteten keine Ausscheidung von Natriumjodid.

Nach erfolgter Umsetzung wurde das überschüssige Äthyljodid und das Lösungsmittel in einem Rundkolben auf dem Wasserbade aus der gelblichen Reaktionslösung, die gegen zuvor mit Wasser befeuchtetes rotes Lackmuspapier neutral reagierte, abdestilliert und die letzten Anteile Lösungsmittel am Vakuum abgesaugt. Als Rückstand erhielten wir ein gelbes, mit Natriumjodid vermischtes Öl. Wir setzten zur Auflösung des Natriumjodids wenig Wasser zu und ätherten den α -Äthyl-acetessigsäure-methylester aus. Die ätherischen Lösungen wurden einmal mit Wasser gewaschen und mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdampfen des Äthers auf dem Wasserbade verblieb eine gelbe Flüssigkeit, die wir in einem *Hickmann*-Kolben 30 ccm destillierten. Es wurde ein klares und farbloses Produkt vom Sdp.₁₄ 79—80° erhalten. Bei der Destillation einer Probe dieses Esters unter Atmosphärendruck beobachteten wir einen Sdp. von 182° (unkorr.) (*Peters*¹⁵⁷: 180—184°, uncorr.). Ausbeute: 20,7 g = 75%.

Anmerkung: Nach *Michael*¹⁷⁶ entstehen bei der Einwirkung eines Alkyljodids auf Acetessigester in Gegenwart von Natriumalkoholat neben dem Monoalkyl-Derivat stets kleinere Mengen Dialkyl-Derivat. Dieses Gemisch kann durch fraktionierte Destillation nicht restlos getrennt werden. Um in unserem Falle die Bildung von unerwünschtem α, α -Diäthyl-acetessigsäure-methylester nach Möglichkeit zurückzudrängen, wurde durch langsames Zutropfen des ersten Anteils Äthyljodid (theoretische Menge) dafür gesorgt, daß vor allem zu Beginn der Reaktion ein Unterschuß an Äthyljodid vorhanden war.

α -Äthyl-propionyl-essigsäure-methylester

Ansatz: 15,4 g Propionyl-essigsäure-äthylester
 2,46 g Natrium
 92 g absolutes Methanol
 33,4 g Äthyljodid, zugesetzt in 2 Anteilen zu 16,7 g

Erhaltene Menge Rohprodukt: 15 g. Sdp.₁₁ 81—85°. Ausbeute: 12,4 g = 73,5%.

¹⁷⁶ *Michael*, B. 33, 2087 (1905).

α-Äthyl-n-butyryl-essigsäure-methylester

Ansatz: 25 g n-Butyryl-essigsäure-äthylester
3,63 g Natrium
150 g absolutes Methanol
49,2 g Äthyljodid, zugesetzt in 2 Anteilen zu 24,6 g

Erhaltene Menge Rohprodukt: 24,9 g. Sdp.₁₀ 88—93°. Ausbeute: 21,2 g = 78%.

Der *α*-Äthyl-n-butyryl-essigsäure-methylester (*α*,n-Butyryl-n-buttersäure-methylester) ist auch von *Montagne* und *Roch*¹⁴¹ sowie *Royals*¹³⁶ auf anderem Wege dargestellt worden. Der Siedepunkt wird mit 101—104° (20 mm) bzw. 85—90° (9—7 mm) angegeben.

α-Äthyl-isobutyryl-essigsäure-methylester

Ansatz: 25 g Isobutyryl-essigsäure-äthylester
3,63 g Natrium
150 g absolutes Methanol
49,2 g Äthyljodid, zugesetzt in 2 Anteilen zu 24,6 g

Erhaltene Menge Rohprodukt: 24,2 g. Sdp.₁₁ 83—88°. Ausbeute: 22,1 g = 81%.

α-Äthyl-n-valeryl-essigsäure-methylester

Ansatz: 25 g n-Valeryl-essigsäure-äthylester
3,34 g Natrium
150 g absolutes Methanol
45,4 g Äthyljodid, zugesetzt in 2 Anteilen zu 22,7 g

Erhaltene Menge Rohprodukt: 23,4 g. Sdp.₁₁ 97—102°. Ausbeute: 20,1 g = 74%.

α-Äthyl-isovaleryl-essigsäure-methylester

Ansatz: 25 g Isovaleryl-essigsäure-äthylester
3,34 g Natrium
150 g absolutes Methanol
45,4 g Äthyljodid, zugesetzt in 2 Anteilen zu 22,7 g

Erhaltene Menge Rohprodukt: 24 g. Sdp.₁₁ 93—98°. Ausbeute: 21,2 g = 78,5%.

α -Äthyl-n-caproyl-essigsäure-methylester

Ansatz: 25 g n-Caproyl-essigsäure-äthylester
3,09 g Natrium
150 g absolutes Methanol
42 g Äthyljodid, zugesetzt in 2 Anteilen zu 21 g

Erhaltene Menge Rohprodukt: 24,5 g. Sdp.₁₁ 113—118°. Ausbeute: 20,7 g = 77%.

α -Äthyl-hexahydrobenzoyl-essigsäure-methylester

Ansatz: 25 g Hexahydrobenzoyl-essigsäure-äthylester
2,90 g Natrium
150 g absolutes Methanol
39,4 g Äthyljodid, zugesetzt in 2 Anteilen zu 19,7 g

Erhaltene Menge Rohprodukt: 25,4 g. Sdp.₁₀ 131—133°. Ausbeute: 19,7 g = 74%.

α -Äthyl-benzoyl-essigsäure-methylester

Erster Ansatz: 25 g Benzoyl-essigsäure-äthylester
2,99 g Natrium
150 g absolutes Methanol
40,6 g Äthyljodid, zugesetzt in 2 Anteilen zu 20,3 g

Erhaltene Menge Rohprodukt: 23,5 g. Sdp.₁₁ 146—147°. Ausbeute: 14,5 g = 54%.

Da die Ausbeute an α -Äthyl-benzoyl-essigsäure-methylester um ungefähr 20% niedriger als erwartet ausgefallen war, wurde eine weitere Menge dieser Verbindung hergestellt.

Zweiter Ansatz: 17,3 g Benzoyl-essigsäure-äthylester
2,07 g Natrium
104 g absolutes Methanol
28,2 g Äthyljodid, zugesetzt in 2 Anteilen zu 14,1 g

Erhaltene Menge Rohprodukt: 15,7 g. Sdp.₁₁ 146—147°. Ausbeute: 10,4 g = 56%. Die aus den beiden Versuchen erhaltenen Mengen Ester wurden vereinigt und nochmals destilliert. Sdp.₁₀ 143—144°. Erhalten: 21,1 g.

Auch *Levine* und *Hauser*¹²⁷, *Royals*¹³⁶ sowie *Swamer* und *Hauser*¹³⁸ haben den α -Äthyl-benzoyl-essigsäure-methylester (α -Benzoyl-n-buttersäure-methylester) auf anderem Wege hergestellt. Nach diesen Autoren beträgt der Siedepunkt der Verbindung 154—155° (13 mm) bzw. 115—120° (1 mm) bzw. 132—134° (4 mm).

d) Darstellung der α -Äthyl- α -acyl-acetamide

Zur Herstellung der α -Äthyl- α -acyl-acetamide diene die Methode von *Meyer*⁹⁸. Diese wird von uns am Beispiel des α -Äthyl- α -acetyl-acetamids (α -Äthyl-acetessigsäureamids) beschrieben werden.

α -Äthyl- α -acetyl-acetamid. In einer Flüssigkeitsflasche 1 l wurden 20,7 g α -Äthyl-acetessigsäure-methylester mit 415 g konz. wässrigem Ammoniak ($d = 0,90$, 20fache Menge des Esters) 24 Stunden in der Schüttelmaschine geschüttelt. Im Verlaufe der Reaktion löste sich das farblose Öl im Ammoniak vollständig auf. Nach beendeter Amidierung wurde die Lösung in einem Rundkolben im Vakuum auf dem Wasserbade vollständig eingedampft. Es verblieb ein fester, nahezu farbloser Rückstand, den wir aus Benzol unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisierten. So erhielten wir ein farbloses nadelförmiges Produkt vom Smp. 95—96° (Smp. nach *Peters*⁹⁷: 96°, nach *Meyer*⁹⁸: 95—96° und nach *La Forge* und *Mitarbeitern*⁹⁵: 98—99°). Ausbeute: 11,8 g = 63% (*La Forge* und *Mitarbeiter*⁹⁵: 13%).

Im Gegensatz zur Acetyl- und Propionyl-Verbindung schieden sich die n-Butyryl-, Isobutyryl-, n-Valeryl-, Isovaleryl-, n-Caproyl- und Hexahydrobenzoyl-Verbindungen während der Reaktion teilweise aus. In diesen Fällen wurde das Reaktionsgemisch nach 24stündigem Schütteln filtriert, der Rückstand mit Wasser gewaschen und das Filtrat in der oben beschriebenen Weise aufgearbeitet. Bei der Darstellung der Benzoyl-Verbindung konnte auf das Eindampfen des Filtrates verzichtet werden, da sich dieses Produkt nach beendeter Amidierung praktisch quantitativ ausgeschieden hatte.

α -Äthyl- α -propionyl-acetamid

Ansatz: 12,4 g α -Äthyl-propionyl-essigsäure-methylester
250 g konz. Ammoniak ($d = 0,90$)

Die übliche Aufarbeitung lieferte 9 g farbloses Rohprodukt, das durch einmalige Kristallisation aus Wasser gereinigt wurde. Nach Kühlung der stark eingedampften wässrigen Lösung mit Eis kristallisierte das Amid in kleinen farblosen Nadeln vom Smp. 102—105°. Ausbeute: 6,3 g = 56%. Eine im ganzen viermal umkristallisierte Probe der Substanz besaß einen Schmelzpunkt von 105—106°.

α-Äthyl-α,n-butyryl-acetamid

Ansatz: 21,2 g α-Äthyl-n-butyryl-essigsäure-methylester
425 g konz. Ammoniak (d = 0,90)

Wir konnten durch Filtration der ammoniakalischen Lösung 1,2 g und durch Eindampfen des Filtrates im Vakuum 15,1 g, im ganzen also 16,3 g Rohprodukt gewinnen. Dieses wurde einmal aus Äthanol-Wasser umkristallisiert. So erhielten wir nur bei starker Vergrößerung erkennbare farblose Nadeln vom Smp. 101—102°. Ausbeute: 12 g = 62%. Zur Analyse gelangte ein dreimal aus Äthanol-Wasser umkristallisiertes und im Vakuum (10 mm) bei 97° sublimiertes Präparat, das bei 101—102° schmolz.

3,762 mg Substanz gaben 8,416 mg CO₂ und 3,193 mg H₂O

C ₈ H ₁₅ O ₂ N	Ber. C 61,12%	H 9,62%
(157, 208)	Gef. C 61,05%	H 9,52%

α-Äthyl-α-isobutyryl-acetamid

Ansatz: 22,1 g α-Äthyl-isobutyryl-essigsäure-methylester
442 g konz. Ammoniak (d = 0,90)

Der nach der Reaktion ausgeschiedene Anteil des Amids betrug 5,4 g und der in Lösung gebliebene 10,6 g. Durch zweimalige Kristallisation des Rohproduktes (16 g) aus Äthanol-Wasser erhielten wir eine farblose nadelförmige Verbindung. Nach einmaliger Reinigung beobachteten wir einen Schmelzpunkt von 123—125° und nach zweimaliger Reinigung einen solchen von 127—128°. Ausbeute: 8,9 g = 44%. Zur Analyse wurde eine Probe der Substanz zweimal im Vakuum (11 mm) bei einer Badtemperatur von 122° sublimiert. Smp. 127—128°.

3,700 mg Substanz gaben 8,288 mg CO₂ und 3,181 mg H₂O

C ₈ H ₁₅ O ₂ N	Ber. C 61,12%	H 9,62%
(157, 208)	Gef. C 61,13%	H 9,62%

α -Äthyl- α ,n-valeryl-acetamid

Ansatz: 19,3 g α -Äthyl-n-valeryl-essigsäure-methylester
390 g konz. Ammoniak (d = 0,90)

Durch Filtration des Reaktionsgemisches ließen sich 9,4 g und durch Eindampfen des Filtrates im Vakuum 5,8 g Amid gewinnen. Die ganze Menge Rohprodukt von 15,2 g wurde einmal aus Äther-Petroläther umkristallisiert. Die so erhaltenen farblosen Nadeln schmolzen bei 102—103°. Ausbeute: 10,7 g = 60%. Zur Analyse wurde ein kleiner Teil der Verbindung durch zweimalige Kristallisation aus Äther-Petroläther und zweimalige Sublimation im Vakuum (11 mm) bei 98° weiter gereinigt. Smp. 103—104°.

3,822 mg Substanz gaben 8,840 mg CO₂ und 3,409 mg H₂O
 $C_9H_{17}O_2N$ Ber. C 63,12% H 10,01%
(171, 234) Gef. C 63,12% H 9,98%

α -Äthyl- α -isovaleryl-acetamid

Ansatz: 21,2 g α -Äthyl-isovaleryl-essigsäure-methylester
425 g konz. Ammoniak (d = 0,90)

Die Amidierung lieferte 15,5 g Rohprodukt, wovon 10,2 g durch Filtration des Reaktionsgemisches und 5,3 g durch Eindampfen des Filtrates im Vakuum erhalten worden waren. Durch einmalige Kristallisation aus Äthanol-Wasser konnten wir farblose Nadeln, die bei 121,5—122,5° schmolzen, gewinnen. Kleine Mengen des Amids ließen sich auch aus Äther-Petroläther umkristallisieren. Ausbeute: 11,5 g = 59%. Das Analysenpräparat wurde durch zweimalige Sublimation einer Probe der Substanz im Vakuum (11 mm) bei 118° hergestellt. Smp. 122,5°.

3,632 mg Substanz gaben 8,399 mg CO₂ und 3,255 mg H₂O
 $C_9H_{17}O_2N$ Ber. C 63,12% H 10,01%
(171, 234) Gef. C 63,10% H 10,03%

α -Äthyl- α ,n-caproyl-acetamid

Ansatz: 20,7 g α -Äthyl-n-caproyl-essigsäure-methylester
415 g konz. Ammoniak (d = 0,90)

Da wir nach dem Abfiltrieren und Waschen des ausgeschiedenen Amids, das sich im Verlaufe der Umsetzung zu großen Kugeln zusammengeballt hatte, im Filtrat noch kleinere Mengen Ester feststellen konnten, wurde das Gemisch nochmals 4 Stunden in der Schüttelmaschine geschüttelt. Hierauf saugten wir die erneut gebildeten geringen Mengen Amid ab, wuschen mit Wasser und dampften das Filtrat im Vakuum auf dem Wasserbade ein. Durch Filtration des Reaktionsgemisches wurden 15 g und durch Eindampfen des Filtrates 1,6 g, im ganzen also 16,6 g Rohprodukt erhalten. Daraus ließen sich durch einmalige Kristallisation aus Äthanol-Wasser 11,7 g = 61% farblose Nadeln, die bei 114,5—116,5° schmolzen, isolieren. Das so gewonnene Produkt war zum Weiterverarbeiten genügend rein. Zur Analyse gelangte ein zweimal aus Äthanol-Wasser umkristallisiertes und im Hochvakuum bei 110° sublimiertes Präparat vom Smp. 119,5—120,5°. Die Verbindung ließ sich im Vakuum der Wasserstrahlpumpe nicht sublimieren.

3,672 mg Substanz gaben 8,721 mg CO₂ und 3,391 mg H₂O

C ₁₀ H ₁₉ O ₂ N	Ber. C 64,83%	H 10,34%
(185, 260)	Gef. C 64,81%	H 10,33%

α-Äthyl-α-hexahydrobenzoyl-acetamid

Ansatz: 19,7 g α-Äthyl-hexahydrobenzoyl-essigsäure-methylester

394 g konz. Ammoniak (d = 0,90)

Wie im vorhergehenden Versuch, so ließen sich auch hier nach dem Absaugen des ausgeschiedenen Amids im Filtrat noch geringe Mengen Ester feststellen. Daher wurde das Gemisch nochmals 4 Stunden in der Schüttelmaschine geschüttelt und anschließend in der üblichen Weise aufgearbeitet. Die Filtration des Reaktionsgemisches lieferte 12,2 g mit Ölspuren durchsetztes Rohprodukt und die Aufarbeitung des Filtrates 3,5 g rohes Amid. Zur Reinigung wurde die gesamte Menge (15,7 g) einmal aus Äther-Petroläther umkristallisiert. Während die so erhaltenen farblosen Nadeln unscharf zwischen 116 und 120° schmolzen, besaß eine durch einmalige Kristallisation aus Äthanol-Wasser gereinigte, nadelförmige Probe der Verbindung einen scharfen Schmelzpunkt von 133—134°. Ausbeute: 7,3 g = 40%. Zur Analyse wurde der aus Äthanol-Wasser

umkristallisierte Anteil der Substanz im Hochvakuum durch Erhitzen auf 100° sublimiert. Smp. 133—134°. Das Amid konnte im Vakuum der Wasserstrahlpumpe nicht sublimiert werden.

3,742 mg Substanz gaben 9,188 mg CO₂ und 3,260 mg H₂O

C ₁₁ H ₁₉ O ₂ N	Ber. C 66,97%	H 9,71%
(197, 270)	Gef. C 67,01%	H 9,75%

α-Äthyl-α-benzoyl-acetamid

Ansatz: 21,1 g α-Äthyl-benzoyl-essigsäure-methylester
430 g konz. Ammoniak (d = 0,90)

Nach beendeter Umsetzung erhielten wir durch Filtration des Reaktionsgemisches 17,3 g mit Ölsuren behaftetes rohes Amid. Da sich die Verbindung praktisch quantitativ ausgeschieden hatte, erübrigte sich das Eindampfen des Filtrates. Das Rohprodukt wurde durch einmalige Kristallisation aus Äthanol gereinigt. Aus der ziemlich stark eingeeengten und fast auf Raumtemperatur abgekühlten alkoholischen Lösung kristallisierte die Substanz in farblosen Nadeln, die bei 153—154° schmolzen. Ausbeute: 8,4 g = 43%. Löslichkeit in Wasser bei 25°: 42 mg pro 100 ccm. Zur Analyse gelangte eine zweimal aus Äthanol umkristallisierte und im Hochvakuum bei einer Badtemperatur von 110° sublimierte Probe vom Smp. 153—153,5°. Nach unseren Feststellungen läßt sich die Substanz im Vakuum der Wasserstrahlpumpe nicht sublimieren.

3,794 mg Substanz gaben 9,604 mg CO₂ und 2,317 mg H₂O

C ₁₁ H ₁₃ O ₂ N	Ber. C 69,09%	H 6,85%
(191, 222)	Gef. C 69,08%	H 6,83%

Das α-Äthyl-α-benzoyl-acetamid ist in der Literatur beschrieben. *Dorsch* und *Mc Elvain*¹⁰¹ erhielten die Verbindung aus dem α-Benzoyl-butyronitril und *Abrams* und *Kipping*¹⁰² aus dem α-Äthyl-benzoyl-essigsäure-äthylester (α-Benzoyl-n-buttersäure-äthylester) durch Schütteln mit konzentriertem wässrigem Ammoniak in 42%iger Ausbeute. Nach den erstgenannten Autoren schmilzt das Amid bei 148—149°, nach den letztgenannten bei 155°.

e) Darstellung der α,α-Diäthyl-α-acyl-acetamide

Die α,α-Diäthyl-α-acyl-acetamide wurden nach der von uns hinsichtlich Aufarbeitung der Reaktionsprodukte abgeänderten

Vorschrift von *Meyer*⁹⁶ dargestellt. Wir werden diese Methode am Beispiel des α, α -Diäthyl- α -acetyl-acetamids (α, α -Diäthyl-acetessigsäureamids) beschreiben.

α, α -Diäthyl- α -acetyl-acetamid. In einem Rundkolben 250 ccm mit Rückflußkühler lösten wir 11,8 g α -Äthyl- α -acetyl-acetamid (α -Äthyl-acetessigsäureamid) in 71 ccm absolutem Äthanol (6fache Menge des Amids in ccm) und gaben eine unter Kühlung mit Wasser hergestellte Lösung von 2,21 g Natrium (5% Überschuß) in 48 ccm absolutem Äthanol (4fache Menge des Amids in ccm) sowie 11 ccm Äthyljodid (50% Überschuß) zu. Diese Lösung wurde unter Feuchtigkeitsausschluß 2 Stunden bei Raumtemperatur stehen gelassen und anschließend 3 Stunden auf dem Wasserbade gekocht. Hierauf fügten wir nochmals 11 ccm Äthyljodid (im ganzen also einen Überschuß von 200%) zu, hielten noch 10 Minuten im Sieden und ließen nachher erkalten und über Nacht stehen. Dann wurde die klare gelbe Reaktionslösung, die gegen zuvor mit Wasser befeuchtetes Lackmuspapier neutral reagierte, am Vakuum auf dem Wasserbade zur Trockene verdampft, der feste Rückstand mit wenig Wasser versetzt und das gebildete Amid mit Äther extrahiert. Wir wuschen die ätherischen Lösungen einmal mit Wasser, trockneten mit wasserfreiem Natriumsulfat, filtrierten durch Watte und destillierten den Äther auf dem Wasserbade ab. Aus dem Rohprodukt (12,7 g) wurden durch dreimalige Kristallisation aus Wasser lange farblose Nadeln, die bei 122—123° schmolzen, erhalten. (Smp. nach *Meyer*⁹⁶, *Lumière* und *Perrin*⁹⁹ sowie *La Forge* und *Mitarbeitern*⁹⁵: 122—123°.) Ausbeute: 8,1 g = 56,5%. In einem Vorversuch hatten wir unter den gleichen Bedingungen bei einem Ansatz von 3,5 g α -Äthyl- α -acetyl-acetamid eine Ausbeute von 2,2 g = 51,5% erreicht (*Meyer*⁹⁶: 80%, *La Forge* und *Mitarbeiter*⁹⁵: 47%). Zur Analyse wurde eine Probe der Substanz faserfrei präpariert. Smp. 122—123°.

15,89 mg Substanz gaben 35,59 mg CO₂ und 13,68 mg H₂O

C ₈ H ₁₅ O ₂ N	Ber. C 61,12%	H 9,62%
(157, 208)	Gef. C 61,12%	H 9,63%

Für die pharmakologische Vorprüfung unserer Präparate wurden zahlenmäßige Angaben über deren Löslichkeit in Wasser verlangt. Diese wurde folgendermaßen bestimmt: In einem *Erlenmeyer*-Kolben versetzten wir eine pulverisierte Probe der Substanz mit

einer genau abgemessenen Menge Wasser (je nach Löslichkeit der Verbindung 50 oder 100 ccm) und ließen 2 Stunden bei 25° unter gelegentlichem Schütteln stehen, wobei wir für einen Überschuß an festem Stoff sorgten. Dann wurde die Mischung filtriert, das Filtrat in einem tarierten Langhalskolben im Vakuum auf dem Wasserbade vollständig eingedampft und der Rückstand getrocknet und gewogen. Im vorliegenden Falle lösten sich in 100 ccm Wasser bei 25° 2,590 g Amid.

α,α-Diäthyl-α-propionyl-acetamid

Ansatz: 5,3 g α-Äthyl-α-propionyl-acetamid in
 32 ccm absolutem Äthanol
 0,90 g Natrium in
 21 ccm absolutem Äthanol
 9 ccm Äthyljodid, zugesetzt in 2 Anteilen zu 4,5 ccm

Nach der üblichen Aufarbeitung verblieben 5,7 g Rohprodukt, das wir zur Reinigung zweimal aus Wasser umkristallisierten. Das Amid schied sich in Form von farblosen Prismen, die bei 124—125° schmolzen, ab. Ausbeute: 3,8 g = 60%. Löslichkeit in Wasser bei 25°: 612 mg pro 100 ccm. Zur Analyse wurde eine Probe der Verbindung im Vakuum der Wasserstrahlpumpe bei 119° und anschließend im Hochvakuum bei 80° sublimiert. Smp. 124—125°.

3,780 mg Substanz gaben 8,730 mg CO₂ und 3,358 mg H₂O

C ₉ H ₁₇ O ₂ N	Ber. C 63,12%	H 10,00%
(171, 234)	Gef. C 63,03%	H 9,94%

α,α-Diäthyl-α,n-butyryl-acetamid

Ansatz: 11 g α-Äthyl-α,n-butyryl-acetamid in
 66 ccm absolutem Äthanol
 1,69 g Natrium in
 44 ccm absolutem Äthanol
 17 ccm Äthyljodid, zugesetzt in 2 Anteilen zu 8,5 ccm

Der nach dem Abdampfen des Äthers verbliebene Rückstand von 11,8 g wurde durch dreimalige Kristallisation aus Äthanol-Wasser gereinigt. So konnte ein in kleinen farblosen Nadeln kri-

stallisierendes Produkt, das einen Schmelzpunkt von 95—96° besaß, gewonnen werden. Ausbeute: 7,9 g = 61%. Löslichkeit in Wasser bei 25°: 488 mg pro 100 ccm. Zur Analyse gelangte ein dreimal aus Äthanol-Wasser umkristallisiertes und zweimal im Vakuum (10 mm) bei einer Badtemperatur von 92° sublimiertes, nadelförmiges Präparat vom Smp. 96—97°.

3,662 mg Substanz gaben 8,702 mg CO₂ und 3,364 mg H₂O

C ₁₀ H ₁₉ O ₂ N	Ber. C 64,83%	H 10,34%
(185, 260)	Gef. C 64,85%	H 10,28%

α, α-Diäthyl-α-isobutyryl-acetamid

Ansatz: 8,7 g α-Äthyl-α-isobutyryl-acetamid in
 52 ccm absolutem Äthanol
 1,34 g Natrium in
 35 ccm absolutem Äthanol
 13,4 ccm Äthyljodid, zugesetzt in 2 Anteilen zu 6,7 ccm

Das erhaltene gelbliche Rohprodukt (9,3 g) lieferte zweimal aus Äther-Petroläther umkristallisiert eine erste nadelförmige Fraktion von 5,1 g und dem Smp. 141—142°. Durch Aufarbeitung der Mutterlaugen ließen sich noch 3,2 g eines Produktes, das einen sehr unscharfen, schon bei 103° beginnenden Schmelzpunkt besaß, gewinnen. Diese unreine Fraktion wurde aus Äthanol-Wasser umkristallisiert. Auf diese Weise erhielten wir noch 1,7 g einer Verbindung, die in nur bei starker Vergrößerung erkennbaren, farblosen Prismen vom Smp. 141—143° kristallisierte und sich als identisch mit dem schon gewonnenen Produkt erwies. (Mischschmelzprobe.) Ausbeute: 6,8 g = 66%. Löslichkeit in Wasser bei 25°: 138 mg pro 100 ccm. Zur Analyse wurde eine Probe des aus Äthanol-Wasser umkristallisierten Anteils der Verbindung im Vakuum der Wasserstrahlpumpe bei 137° und anschließend im Hochvakuum bei 90° sublimiert. Smp. 142—143°.

3,814 mg Substanz gaben 9,060 mg CO₂ und 3,525 mg H₂O

3,548 mg Substanz gaben 0,237 ccm N₂ (21°/736 mm)

C ₁₀ H ₁₉ O ₂ N	Ber. C 64,83%	H 10,34%	N 7,56%
(185, 260)	Gef. C 64,83%	H 10,34%	N 7,51%

α, α -Diäthyl- α, n -valeryl-acetamid

Ansatz: 10,2 g α -Äthyl- α, n -valeryl-acetamid in
61 ccm absolutem Äthanol
1,44 g Natrium in
41 ccm absolutem Äthanol
14,4 ccm Äthyljodid, zugesetzt in 2 Anteilen zu 7,2 ccm

Vorversuche ergaben, daß durch Kristallisation des gewonnenen Rohproduktes (11 g) aus Äthanol-Wasser ein weniger schön kristallines, aber reineres Präparat erhalten wird als durch Kristallisation aus Äther-Petroläther. Daher wurde Äthanol-Wasser zur Reinigung vorgezogen und die Verbindung dreimal aus diesem Lösungsmittelgemisch umkristallisiert. Dabei setzten wir der stark eingengten alkoholischen Lösung der Substanz das Wasser erst in der Kälte zu. Das Säureamid schied sich in Form von kleinen farblosen Nadeln, die nach dreimaliger Kristallisation bei 94—96° schmolzen, ab. Ausbeute: 7,6 g = 64%. Löslichkeit in Wasser bei 25°: 71 mg pro 100 ccm. Das Analysenpräparat wurde durch zweimalige Sublimation eines Teils der Substanz im Hochvakuum bei 90° hergestellt. Smp. 95—96°. Die Verbindung ließ sich im Vakuum der Wasserstrahlpumpe nicht sublimieren.

3,760 mg Substanz gaben 9,126 mg CO₂ und 3,530 mg H₂O
 $C_{11}H_{21}O_2N$ Ber. C 66,29% H 10,62%
(199, 286) Gef. C 66,24% H 10,51%

α, α -Diäthyl- α -isovaleryl-acetamid

Ansatz: 11,2 g α -Äthyl- α -isovaleryl-acetamid in
67 ccm absolutem Äthanol
1,58 g Natrium in
45 ccm absolutem Äthanol
15,8 ccm Äthyljodid, zugesetzt in 2 Anteilen zu 7,9 ccm

Zur Reinigung kristallisierten wir das erhaltene Rohprodukt (12,1 g) zweimal aus Äthanol-Wasser um, wobei wir die Hauptmenge des Wassers erst in der Kälte, als sich schon Kristalle gebildet hatten, zufügten. So ließ sich eine farblose nadelförmige Verbindung vom Smp. 111,5—113,5° gewinnen. Ausbeute: 8,5 g = 65%. Löslichkeit in Wasser bei 25°: 78 mg pro 100 ccm. Zur Analyse wurde eine Probe der Substanz durch zweimalige Sublimation im Hochvakuum bei 108° weiter gereinigt. Smp. 111,5—112,5°.

3,763 mg Substanz gaben 9,156 mg CO₂ und 3,568 mg H₂O

C ₁₁ H ₂₁ O ₂ N	Ber. C 66,29%	H 10,62%
(199, 286)	Gef. C 66,40%	H 10,61%

α, α-Diäthyl-α, n-caproyl-acetamid

Ansatz: 11,2 g α-Äthyl-α, n-caproyl-acetamid in
67 ccm absolutem Äthanol
1,46 g Natrium in
45 ccm absolutem Äthanol
14,6 ccm Äthyljodid, zugesetzt in 2 Anteilen zu 7,3 ccm

Die in der üblichen Weise ausgeführte Äthylierung lieferte 11,1 g mit Öl behaftetes Rohprodukt, das wir durch zweimalige Kristallisation aus Äther-Petroläther in ein farbloses nadelförmiges Präparat vom Smp. 69—71° überführten. Ausbeute: 7,8 g = 60,5%. Löslichkeit in Wasser bei 25°: 82 mg pro 100 ccm. Zur Analyse gelangte eine im Hochvakuum bei 66° sublimierte und bei 68—69° schmelzende Probe der Substanz. Dieses Amid sublimierte bedeutend langsamer als die Vorstufe und als die niedereren Homologen.

12,827 mg Substanz gaben 31,69 mg CO₂ und 12,60 mg H₂O

C ₁₂ H ₂₃ O ₂ N	Ber. C 67,56%	H 10,87%
(213, 312)	Gef. C 67,42%	H 10,99%

α, α-Diäthyl-α-hexahydrobenzoyl-acetamid

Ansatz: 6,8 g α-Äthyl-α-hexahydrobenzoyl-acetamid in
41 ccm absolutem Äthanol
0,84 g Natrium in
28 ccm absolutem Äthanol
8,4 ccm Äthyljodid, zugesetzt in 2 Anteilen zu 4,2 ccm

Der nach dem Abdestillieren des Äthers verbliebene, nahezu farblose, nadelförmige Rückstand (6,9 g) wurde zur Reinigung zweimal aus Äthanol-Wasser umkristallisiert. Wir setzten der ziemlich stark eingedampften, auf Raumtemperatur abgekühlten und geimpften alkoholischen Lösung der Substanz das gleiche Volumen kaltes Wasser aus einem Tropftrichter langsam zu, wobei sich das Amid in Form von kleinen farblosen Nadeln abschied. Nach zweimaliger Kristallisation beobachteten wir einen Schmelzpunkt von

147—148°. Die übliche Aufarbeitung der Mutterlaugen lieferte keine weiteren Mengen des gewünschten Produktes vom Smp. 147—148° mehr. Ausbeute: 3,4 g = 44%. Löslichkeit in Wasser bei 25°: 24 mg pro 100 ccm. Zur Analyse wurde eine Probe der Verbindung zweimal im Hochvakuum durch Erhitzen auf 140° sublimiert. Das zum Teil nadelförmige Sublimat schmolz bei 147—148°.

3,750 mg Substanz gaben 9,551 mg CO₂ und 3,492 mg H₂O

C ₁₃ H ₂₃ O ₂ N	Ber. C 69,29%	H 10,29%
(225, 322)	Gef. C 69,51%	H 10,42%

Versuche zur Darstellung von α, α -Diäthyl- α -benzoyl-acetamid

Erster Versuch

Zunächst versuchten wir, das α -Äthyl- α -benzoyl-acetamid nach der bisherigen Methode zu äthylieren.

Ansatz: 2 g α -Äthyl- α -benzoyl-acetamid in
 40 ccm absolutem Äthanol
 0,26 g Natrium in
 8 ccm absolutem Äthanol
 2,6 ccm Äthyljodid, zugesetzt in 2 Anteilen zu 1,3 ccm

Da das α -Äthyl- α -benzoyl-acetamid in Äthanol weniger gut löslich ist als die übrigen α -Äthyl- α -acyl-acetamide, mußten wir in diesem Versuch mehr Lösungsmittel als bisher verwenden (20fache Menge des Amids in ccm).

Die übliche Aufarbeitung lieferte ein nahezu farbloses, nadel-förmiges Rohprodukt (1,8 g), aus dem sich durch zweimalige Kristallisation aus Äthanol eine in kleinen farblosen Nadeln kristallisierende Verbindung vom Smp. 153—154° gewinnen ließ. Diese Substanz war, wie die Bestimmung des Schmelzpunktes und Mischschmelzpunktes erkennen ließ, identisch mit dem Ausgangsmaterial.

Zweiter Versuch

In diesem zweiten Versuch gelangte die Alkylierungsmethode von Wallingford, Thorpe und Homeyer¹⁶⁰ zur Anwendung.

Die zur Ausführung der Äthylierung benutzte Apparatur bestand aus einem Dreihalskolben 500 ccm, dessen mittlere Öffnung mit

einem Rührer versehen war und in dessen eine seitliche Öffnung ein dünnes Thermometer und ein gebogenes Glasrohr, das in einen absteigenden *Liebig*-Kühler mündete, eingesetzt waren. Als Vorlage diente eine Saugflasche. Zum Rühren verwendeten wir einen Vibrator, der ein einwandfreies Abdestillieren des Alkohols aus der teils festen, teils flüssigen Reaktionsmischung ermöglichte.

Im Dreihalskolben lösten wir unter Kühlung mit Eiswasser 1,6 g unter Petrol abgewogenes und zerschnittenes Kalium (10% Überschuß) in 30 ccm absolutem Äthanol. Die entstandene Lösung von Kaliumäthylat wurde hierauf unter schwachem Erwärmen und Rühren am Vakuum zur Trockene verdampft und der Rückstand mit einer Lösung von 6,8 g α -Äthyl- α -benzoyl-acetamid in 350 ccm frisch destilliertem Diäthylcarbonat (Sdp. 123—128°) versetzt. Nach der Zugabe der Lösung des Amids konnten wir weder in der Kälte noch in der Wärme eine Klärung des Reaktionsgemisches beobachten. In der Folge wurden die noch vorhandenen geringen Mengen Alkohol und diejenigen, welche sich bei der Metallierung gebildet hatten, unter kräftigem Rühren unter Atmosphärendruck quantitativ abdestilliert. (Da es bei der Anwendung von partiellem Vakuum trotz intensivem Rühren ständig Siedeverzüge gab, wurde auf die Zuhilfenahme des Vakuums verzichtet.) Wir destillierten so lange, bis reines Diäthylcarbonat vom Sdp. 123° überzugehen begann. Als dies der Fall war, wurde das Gemisch erkalten gelassen und die Destillationsvorrichtung durch einen Rückflußkühler, der mit einem Chlorcalcium-Röhrchen versehen war, ersetzt. Dann gaben wir 4,1 ccm frisch destilliertes Äthylbromid (Sdp. 37—38°) zu, erhitzen die Mischung während 2 Stunden unter kräftigem Rühren auf 110°, fügten nach dieser Zeit wieder 4,1 ccm Äthylbromid zu und steigerten hierauf die Temperatur des Ölbadens auf 145°, so daß das Ganze richtig zum Sieden kam. Anschließend wurde 8 Stunden gekocht, wobei wir nach 4 Stunden nochmals 4,1 ccm Äthylbromid (im ganzen also einen Überschuß von 350%) zusetzten.

Nach beendeter Reaktion wurde das gegen Lackmus neutral reagierende Gemisch filtriert. Wir erhielten 3,2 g farblosen Rückstand, den wir als Kaliumbromid identifizierten. Das Filtrat, eine klare gelbe Lösung, wurde im Vakuum auf dem Wasserbade vollständig eingedampft. Es verblieb ein gelber, mit einem Öl von Ester-artigem Geruch vermischter Rückstand. Da sich aus 1,6 g

Kalium theoretisch 4,86 g Kaliumbromid bilden sollten, sich aber nur 3,2 g durch Filtration des Reaktionsgemisches hatten gewinnen lassen, mußte auch in dem durch Eindampfen des Filtrates erhaltenen Rückstand noch Kaliumbromid zugegen sein. Wir gaben daher zur Auflösung dieses Salzes wenig Wasser zu und ätherten die organischen Verbindungen aus. Der Äther wurde auf dem Wasserbade abdestilliert und das erhaltene gelbe nadelförmige und wiederum mit einem Öl vermischte Rohprodukt durch Kristallisation aus Äthanol gereinigt. Auf diese Weise konnten wir 0,8 g einer in kleinen farblosen Nadeln kristallisierenden Verbindung vom Smp. 153—154° gewinnen. Diese war identisch mit dem Ausgangsprodukt (Mischschmelzprobe). Nach der Aufarbeitung der Mutterlauge verblieben 3,6 g Öl, das wir in einem *Hickmann*-Kolben 10 ccm destillierten. Das bei 95—120° (11 mm) übergegangene gelbe Produkt (1,7 g) wurde einer nochmaligen Destillation unterworfen. Diese lieferte 1,5 g farblose Flüssigkeit von Ester-artigem Geruch und dem Sdp.₁₁ 92—102°. Die erhaltene Verbindung dürfte Benzoesäureäthylester gewesen sein. (Literatur: Sdp.₁₀ 87,2°.) Wir bestimmten noch den Brechungsindex n_D^{20} und fanden hiefür einen Wert von 1,5092 (Literatur: n_D^{20} 1,5010). Da wir vermuteten, daß sich geringe Mengen des gewünschten Produktes in dem nach der ersten Destillation verbliebenen, verhältnismäßig großen Rückstand befinden könnten, wurde dieser im Hochvakuum destilliert. Wir fingen 1,3 g gelbes zähflüssiges Öl vom Sdp._{0,03–0,07} 126—140°, das nach kurzem Stehen kristallisierte, auf. Eine aus Äther-Petroläther umkristallisierte Probe dieser Substanz besaß einen Schmelzpunkt von 153—154° und erwies sich auf Grund der Mischschmelzprobe als identisch mit dem Ausgangsmaterial. Wir haben somit im ganzen 2,1 g = 31% des Ausgangsproduktes zurückgewinnen können. Außerdem sind 1,5 g Benzoesäureäthylester isoliert worden. Das sind 40% der Menge, die sich theoretisch durch Zersetzung von 4,7 g α -Äthyl- α -benzoyl-acetamid bilden kann.

Auch mit Hilfe der beschriebenen Alkylierungsmethode ist es uns also nicht gelungen, eine zweite Äthylgruppe in das Molekül des α -Äthyl- α -benzoyl-acetamids einzuführen.

Die von uns dargestellten α -acylierten Diäthylacetamide werden mit den zugehörigen Schmelzpunkten und Analysenresultaten in der folgenden Tabelle zusammengestellt:

Tabelle 8

<i>α-Acylierte Diäthylacetamide</i>			$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \diagdown \\ \text{C} \\ \text{C}_2\text{H}_5 \diagup \end{array} \begin{array}{l} \text{CO-R} \\ \text{CONH}_2 \end{array}$					
Nr.	R	Schmelzpunkte	Mikroanalysen					
			% C ber.	% C gef.	% H ber.	% H gef.	% N ber.	% N gef.
I	-CH ₃	122—123°	61,12	61,12	9,62	9,63		
II	-C ₂ H ₅	124—125°	63,12	63,03	10,00	9,94		
III	-C ₃ H _{7-n}	96—97°	64,83	64,85	10,34	10,28		
IV	-C ₃ H _{7-i}	142—143°	64,83	64,83	10,34	10,34	7,56	7,51
V	-C ₄ H _{9-n}	95—96°	66,29	66,24	10,62	10,51		
VI	-C ₄ H _{9-i}	111,5—112,5°	66,29	66,40	10,62	10,61		
VII	-C ₅ H _{11-n}	68—69°	67,56	67,42	10,87	10,99		
VIII	-C ₆ H ₁₁ (cycl.)	147—148°	69,29	69,51	10,29	10,42		

2. Versuche zur Darstellung von α, α -Diäthyl- α -acetyl-acetureid

Methode A

Vorerst stellten wir nach der Vorschrift von *Conrad* und *Limpach*¹⁶⁵ den α, α -Diäthyl-acetessigsäure-äthylester her und versuchten nachher, diesen mit Harnstoff unter ähnlichen Bedingungen, wie sie von *Waser*¹⁶⁶ zur Synthese des Veronals (Diäthylbarbitursäure) aus Diäthyl-malonsäure-diäthylester und Harnstoff angegeben werden, zu kondensieren.

a) Darstellung des α, α -Diäthyl-acetessigsäure-äthylesters

In einem Rundkolben 500 ccm mit Rückflußkühler versetzten wir eine unter Kühlung mit Wasser hergestellte Lösung von 5,3 g Natrium in 64 g absolutem Äthanol mit 30 g Acetessigsäure-äthylester und 35,9 g Äthyljodid. Dann wurde das Gemisch 2 Stunden auf dem Wasserbade gekocht. Nach dieser Zeit fügten wir nochmals eine Lösung von 5,3 g Natrium in 64 g absolutem Äthanol

sowie 71,8 g Äthyljodid (100% Überschuß) zu und kochten weiter, bis das Reaktionsgemisch gegen zuvor mit Wasser befeuchtetes Lackmuspapier neutral reagierte. Als dies nach 4stündigem Erhitzen der Fall war, wurden das überschüssige Äthyljodid und das Äthanol auf einer Calotte abdestilliert und die letzten Anteile des Lösungsmittels am Vakuum unter Erwärmen im Wasserbade entfernt. Den Rückstand versetzten wir zur Auflösung des Natriumjodids mit wenig Wasser und nahmen das rötliche Öl in Äther auf. Dann wurde die ätherische Lösung mit Wasser gewaschen, mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und der Äther auf dem Wasserbade abdestilliert. Der rückständige rohe Ester wurde durch Destillation in einem *Vigreux*-Kolben gereinigt. So erhielten wir ein gelbes Produkt vom Sdp.₁₂ 90—95° (Literatur: Sdp.₁₄ 103,5°). Ausbeute: 31,8 g = 74%.

b) *Kondensation des α,α -Diäthyl-acetessigsäure-äthylesters mit Harnstoff*

In einem Rundkolben 250 ccm mit Rückflußkühler lösten wir unter Kühlung mit Wasser 0,93 g Natrium (1,5 Grammatome pro Mol Ester) in 30 g absolutem Äthanol (6fache Menge des Esters), fügten 5 g α,α -Diäthyl-acetessigsäure-äthylester sowie 1,94 g Harnstoff (20% Überschuß) hinzu und erhitzen das Gemisch auf dem Wasserbade zum Sieden. Während 10 Minuten blieb die Mischung völlig klar. Dann trübte sie sich plötzlich, und eine feste Verbindung begann sich abzuscheiden. Nach 5stündigem Kochen wurde der Niederschlag abgesaugt, mit absolutem Äthanol gewaschen und getrocknet. Wir vermuteten zuerst, die ausgefallene Verbindung sei das Natriumsalz des α,α -Diäthyl- α -acetyl-acetureids, aus dem sich das Ureid selbst durch Ansäuern der wässrigen Lösung gewinnen ließe. Die Untersuchung des Rückstandes ergab jedoch, daß dieser zur Hauptsache aus Natriumcarbonat bestand. Wir sahen uns daher genötigt, auch das Filtrat zu untersuchen. Dieses wurde zunächst im Vakuum auf dem Wasserbade zur Trockene verdampft. So erhielten wir einen mit Öl verunreinigten, festen Rückstand. Diesen versetzten wir mit wenig Wasser und ätherten die alkalische wässrige Lösung aus. Nach dem Abdestillieren des Äthers auf dem Wasserbade verblieben sehr geringe Mengen eines nadelförmigen Produktes, die wir aus Äther-Petroläther umkristallisierten. Die in

Form von kleinen farblosen Nadeln erhaltene Verbindung besaß nach einmaliger Kristallisation einen Schmelzpunkt von 110—113°. Zur Analyse gelangte ein dreimal aus Äther-Petroläther umkristallisiertes und am Hochvakuum getrocknetes Präparat vom Smp. 111—112°. Infolge Substanzmangel hatten wir auf eine weitere Reinigung des Produktes verzichten müssen. Der Schmelzpunkt und das nachfolgende Analysenresultat beweisen, daß es sich bei der fraglichen Verbindung um Diäthylacetamid gehandelt hat (Smp. nach *Newbery*¹⁷⁷: 112°).

3,730 mg Substanz gaben 8,585 mg CO ₂ und 3,646 mg H ₂ O		
C ₆ H ₁₃ ON	Ber. C	62,57%
(115, 172)	Gef. C	62,81%
	H	11,37%
	H	10,94%

Durch Extraktion der genau neutralisierten wässrigen Lösung mit Äther ließen sich ebenfalls geringe Mengen Diäthylacetamid gewinnen, während durch Ausäthern der angesäuerten wässrigen Lösung Spuren einer braunen, stechend riechenden, organischen Säure, die sich durch Zersetzung des Diäthylacetessigesters gebildet hatten, erhalten wurden.

Methode B

Wir versuchten zunächst den α -Äthyl-acetessigsäure-methylester, den wir nach der früher beschriebenen Methode erhalten hatten (siehe S. 86), durch Kondensation mit Harnstoff in das α -Äthyl- α -acetyl-acetureid überzuführen und beabsichtigten daraus durch Äthylierung das gewünschte α, α -Diäthyl- α -acetyl-acetureid herzustellen.

Kondensation des α -Äthyl-acetessigsäure-methylesters mit Harnstoff

In einem Rundkolben 250 cm mit Rückflußkühler fügten wir zu einer Lösung von 6,5 g Natrium (3 Grammatome pro Mol Ester) in 82 g absolutem Methanol (6fache Menge des Esters) 13,6 g α -Äthyl-acetessigsäure-methylester sowie 6,8 g Harnstoff (20% Überschuß) und kochten das Gemisch 4 Stunden auf dem Wasserbade. Nach dieser Zeit wurde die trübe Lösung im Vakuum auf dem Wasserbade vollständig eingedampft. Es verblieb ein klebriger

¹⁷⁷ *Newbery*, Soc. **127**, 304 (1925).

bräunlicher Rückstand. Diesen versetzten wir mit wenig Wasser und schüttelten die alkalische wässrige Lösung sechsmal mit frischem Äther aus. Nach dem Waschen und Trocknen der ätherischen Lösungen wurde der Äther auf dem Wasserbade abgedampft. Das verbliebene Rohprodukt (0,9 g) wurde zur Analyse einmal aus Äther-Petroläther sowie dreimal aus Wasser umkristallisiert und anschließend im Hochvakuum getrocknet. Die so erhaltenen kleinen farblosen Nadeln schmolzen bei 243—244° (236—237° unkor.). Der Schmelzpunkt dieser Verbindung und das nachfolgende Analysenresultat bestätigen, daß die ausgeführte Kondensation statt das gewünschte α -Äthyl- α -acetyl-acetureid 4-Methyl-5-äthyluracil geliefert hat. Rohausbeute: 0,9 g = 6%.

3,748 mg Substanz gaben 7,502 mg CO₂ und 2,156 mg H₂O

C ₇ H ₁₀ O ₂ N ₂	Ber. C 54,56%	H 6,54%
(154, 166)	Gef. C 54,62%	H 6,44%

Das 4-Methyl-5-äthyluracil ist auch von *Byk*¹⁷⁸, *Wheeler* und *Merriam*¹⁷⁰ sowie *Johnson* und *Bailey*¹⁷⁹ nach anderen Methoden dargestellt worden. Diese Autoren geben einen — wahrscheinlich unkorrigierten — Schmelzpunkt von 236—238° bzw. 237° bzw. 236—237° an.

III. Pharmakologischer Teil

Die pharmakologische Vorprüfung unserer Präparate wurde in verdankenswerter Weise von der wissenschaftlichen Forschungsabteilung der Firma Dr. A. Wander AG in Bern durchgeführt.

Zur Bestimmung der pharmakologischen Wirkungen der von uns dargestellten α -acylierten Diäthylacetamide dienten die folgenden Methoden:

1. Toxizität

Die LD/50, d. h. die kleinste Dosis, welche notwendig ist, um 50% der Versuchstiere zu töten, wurde an Mäusen nach oraler Verabreichung der Substanz ermittelt. Der gefundene Wert wurde mit Pyramidon, dessen LD/50 430 mg/kg beträgt, verglichen.

¹⁷⁸ *Byk*, B. **36**, 1916 (1903).

¹⁷⁹ *Johnson* und *Bailey*, Am. Soc. **35**, 1013 (1913).

2. Analgetische Wirkung

Prinzip: Bei langsam ansteigender Bodentemperatur des Becherglases, in dem sich eine Maus befand, wurde die Zeit gemessen, bis das Tier reagierte.

Reagenzien und Tiere: Weiße Mäuse beiderlei Geschlechts im Gewicht von 20—25 g. Fünf Tiere pro Gruppe. Prüfsubstanz als Aufschwemmung in 2% Gummi arabicum, in der Regel 100 mg/kg p.o. Pyramidon als Vergleichssubstanz (brauchte nicht immer mitgeführt zu werden).

Ausführung: Pro dosi wurden mindestens fünf Mäuse verwendet. Diese wurden einzeln in Bechergläser, die mit einem Gitter verschlossen wurden, gesetzt. Jedes Becherglas wurde einzeln auf eine Zink- oder Bleiplatte gestellt, die in einem Wasserbad von 60° stand und vom Wasser eben noch einige Millimeter überflutet wurde. Die Zeit von diesem Moment bis zur Reaktion des Tieres wurde gemessen. Als positive Reaktion wurde nur eine deutliche Schmerzreaktion gewertet, wie Abheben der Hinterpfoten, Sprung, Lecken der Hinterpfoten, nicht aber Lecken der Vorderpfoten oder Schnauzwischen. Diese Reaktionszeit wurde dreimal vor der peroralen Eingabe der Prüfsubstanz zur Zeit 30, 15 und 0 Minuten gemessen. Nur Tiere, die jedesmal innerhalb 6—12 Sekunden reagierten, wurden verwendet. Nach der Verabreichung des Mittels wurde nach 15, 30, 45, 60, 90 und 120 Minuten gemessen, für jede dieser Zeiten die durchschnittliche Reaktionszeit berechnet und in % der zur Zeit 0 gemessenen Reaktionszeit aufgetragen.

Auswertung: Die Beurteilung der Wirksamkeit des untersuchten Präparates geschah durch Vergleich mit der Wirkung von 100 mg/kg Pyramidon, das gewöhnlich eine Verlängerung der Reaktionszeit um 150—200% verursachte. Diese Wirkung wurde mit zwei Kreuzen (+ +), eine stärkere Wirkung (Verlängerung der Reaktionszeit > 200%) mit drei Kreuzen (+ + +) und eine schwächere Wirkung (Verlängerung der Reaktionszeit < 150%) mit einem Kreuz (+) bezeichnet.

3. Sedative Wirkung

Eine erste Prüfung auf sedative Wirkung wurde gleichzeitig mit derjenigen auf analgetische Wirkung vorgenommen. Zeigten die

mit einer Substanz, in der Regel 100 mg/kg, peroral behandelten Mäuse während des Analgesie-Tests Schläfrigkeit und Aktivitätsverlust, dann wurde der eigentliche Test auf sedative Wirkung angeschlossen. Dieser bestand darin, daß jedes Tier nach peroraler Eingabe eines Viertels der LD/50 des Untersuchungsmaterials in ein liegendes Zylinderglas gebracht und seine Reaktionsfähigkeit in bestimmten Zeitabständen geprüft wurde.

4. Spasmolytische Wirkung

Die spasmolytische Wirkung wurde am isolierten Dünndarm von Meerschweinchen bestimmt. Zur Charakterisierung dieser Wirkung wurde die Konzentration des Untersuchungsmaterials in Mol/Liter, welche nötig war, um die krampferregende Wirkung gleicher Volumina der folgenden Lösungen gerade aufzuheben, als negativer Logarithmus angegeben:

1. Acetylcholin-Lösung der Konzentration $10^{-7.4}$ Mol/Liter.
2. Histamin-Lösung der Konzentration $10^{-7.4}$ Mol/Liter.
3. Bariumchlorid-Lösung der Konzentration 10^{-4} Mol/Liter.

Die Ergebnisse der pharmakologischen Vorprüfung unserer Präparate werden in der folgenden Tabelle zusammengestellt.

Von den acht Endprodukten, die in der nachstehenden Tabelle angeführt sind, ist nur die Acetyl-Verbindung (Nr. I) in der Literatur beschrieben. Dieses Säureamid ist von *Meyer*⁹⁶, *Lumière* und *Perrin*⁹⁹ sowie *La Forge* und *Mitarbeitern*⁹⁵ dargestellt worden. In zwei dieser Publikationen werden zudem Angaben über seine pharmakologischen Eigenschaften gemacht. So besitzt es nach *Lumière* und *Perrin*⁹⁹ eine deutliche hypnotische Wirkung. Auch *La Forge* und *Mitarbeiter*⁹⁵ teilen mit, daß diese Verbindung an Kaninchen nach oraler Verabreichung in Dosen von 1000 mg/kg milde sedativ wirksam ist.

Wie unserer Zusammenstellung entnommen werden kann, vermögen von den acht α -acylierten Diäthylacetamiden nur drei, die Propionyl-, Isobutyryl- und Hexahydrobenzoyl-Verbindung (Nrn. II, IV und VIII), eine analgetische Wirkung auszuüben. Das wirksamste dieser drei Produkte ist die Hexahydrobenzoyl-Verbindung (Nr. VIII). Diese ist ungefähr gleich stark analgetisch wirksam wie Pyramidon, aber viermal weniger toxisch.

Tabelle 9

<i>Ergebnisse der pharmakologischen Vorprüfung der α-acylierten Diäthylacetamide</i>					$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \diagdown \\ \text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{CO-R} \\ \diagdown \text{CONH}_2 \end{array} \\ \text{C}_2\text{H}_5 \diagup \end{array}$		
Nr.	R	Toxizität LD/50 Maus, peroral mg/kg	Anal- getische Wirkung 100 mg/kg	Sedative Wirkung 100 mg/kg	Spasmolytische Wirkung		
					Acetyl- cholin	Histamin	Barium- chlorid
	Pyramidon Benadryl Trasentin	430	++	—	6,4 6,4	8,2 5,8–5,2	4,6 4,6
I	—CH ₃	> 800	—	—	< 4	< 4	< 4
II	—C ₂ H ₅	1000	+	⊖*	< 4	< 4	< 4
III	—C ₃ H ₇ -n	ca. 375	⊖	⊖	< 4	< 4	< 4
IV	—C ₃ H ₇ -i	1400	+	—	< 5	< 5	< 5
V	—C ₄ H ₉ -n	ca. 1000	—	—	< 4	< 4	< 4
VI	—C ₄ H ₉ -i	ca. 2000	—	—	< 4	< 4	< 4
VII	—C ₅ H ₁₁ -n	ca. 2000	—	—	< 4	< 4	< 4
VIII	—C ₆ H ₁₁ (cycl.)	> 1600	+ (+)	—	< 5	< 5	< 5

* ⊖ bedeutet, daß dieses Präparat auch in größeren Dosen als 100 mg/kg unwirksam ist

D. Zusammenfassung

1. Die Analgetica Morphin, Dromoran, Dolantin, Cliradon, Nisentil 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.

Curriculum vitae

Ich wurde am 14. März 1923 in Herzogenbuchsee als Sohn des Ernst Schneeberger und der Klara geb. Schmid geboren und bin Bürger von Ochlenberg (Bern). In Herzogenbuchsee besuchte ich die Primar- und Sekundarschule und trat anschließend ins Gymnasium Burgdorf ein, wo ich im Herbst 1943 die Maturitätsprüfung (Typus B) bestand. In der Folge begann ich an der Eidgenössischen Technischen Hochschule in Zürich Chemie zu studieren. Im Herbst 1949 erhielt ich, nachdem mein Studium durch Aktivdienst zeitlich ungünstig beeinflußt worden war, das Diplom als Ingenieur-Chemiker. Nach einem durch Militärdienst bedingten Unterbruch begann ich im Sommer 1950 die vorliegende Promotionsarbeit am Pharmazeutischen Institut der ETH unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. J. Büchi und beendigte sie im Winter 1952/53.