

1-Oxo-2-azaindolizidin (XXII)

10 g (XXI) wurden in 250 ccm absol. Äthanol gelöst, mit ca. 15 g alkoholfuchtem Raney-Nickel versetzt und bei 120° hydriert. Nach einer Aufheizzeit von 10 Minuten wurde bei 120° und 109 atü 20 Min. unter Schütteln hydriert, dann ohne Heizung noch weitere 20 Min. geschüttelt. Nach dem Abkühlen wurde der Katalysator abfiltriert und der Alkohol abdestilliert. Das Destillat wurde mit konz. Salzsäure angesäuert und zur Trockne eingedampft. Es hinterblieb ein kristalliner Rückstand. Schmp. 190—192° (Mischschmp. mit Anilinhydrochlorid: 192—196°).

Der nach dem Abdestillieren des Alkohols verbleibende Rückstand wurde i. Vak. weiter eingengt. Die ausgeschiedenen Kristalle von (XXII) wurden abgesaugt und das Filtrat destilliert. Sdp. 177—190°; Ausbeute: 2 g (50% d. Th.). Beim Versetzen mit konz. Salzsäure schied sich Anilinhydrochlorid in farblosen Kristallen ab. Schmp. 191—195°.

Die abfiltrierten Kristalle, Schmp. 120—121° (aus Ligroin); Ausbeute 3 g (50% d. Th.), waren in Ligroin und Xylol in der Kälte wenig, in der Hitze besser lösl.; lösl. in Äthanol, Chloroform, Wasser, Benzol, absol. Dioxan; weniger lösl. in Äther.

$C_7H_{12}N_2O$ (140,2)	Ber.: C 59,97	H 8,63	N 19,98
	Gef.: „ 59,92	„ 8,62	„ 20,01

2-Azaminophenylindolizidin (XXIII)

5 g (XXI) wurden mit 2 g $LiAlH_4$ in 250 ccm absol. Äther analog (II) umgesetzt. Reaktionszeit 9 Stdn. Zähflüssiges Öl, Sdp._{1,5} 134—144°, das zu langen, nadelförmigen Kristallen erstarrte. Schmp. 85—85,5° (aus Dimethylformamid-Wasser); Ausbeute: 2,9 g (62% d. Th.).

$C_{13}H_{19}N_3$ (217,3)	Ber.: C 71,85	H 8,81	N 19,34
	Gef.: „ 70,57	„ 8,68	„ 19,20

1-Oxo-2-azaminophenyl-3-phenylindolizidin (XXIV)

2 g (XIX) wurden mit 1 g Benzaldehyd in 70 ccm Xylol 30 Min. zum Sieden erhitzt. Das Xylol wurde abdestilliert. Der Rückstand erstarrte beim Erkalten kristallin. Beim Behandeln mit Petroläther blieb (XXIV) in feinen Kristallen zurück. Schmp. 144,5—145° (in wenig Chloroform gelöst, mit Petroläther ausgefällt); Ausbeute: 2 g (71% d. Th.). Sehr gut lösl. in Chloroform und Aceton; lösl. in Äther, Äthanol, Dioxan.

$C_{19}H_{21}ON_3$ (307,4)	Ber.: C 74,22	H 6,88	N 13,67
	Gef.: „ 73,96	„ 7,03	„ 13,55

Dem Fonds der Chemie danken wir für die Bereitstellung von Mitteln zur Durchführung dieser Arbeit.

Anschrift: Prof. Dr. K. Winterfeld, Direktor des Pharmazeutischen Instituts der Universität Bonn/Rh., Kreuzbergweg 26.

1843. G. Ehrhart*), I. Hennig und E. Lindner

 α -Hydroxycarbonsäureamide

Aus den pharmazeutisch-wissenschaftlichen Laboratorien der Farbwerke Hoechst A.G.

(Eingegangen am 21. Juli 1959)

Nachdem wir unter den Amiden der β -Hydroxybuttersäure analgetisch und nar-
kotisch wirksame Verbindungen — je nach Substitution des Amidrestes — ge-
funden hatten, haben wir u. a. auch die Stellung der Hydroxygruppe der Butter-
säure variiert und die entsprechenden Amide auf ihre pharmakologische Wirkung
geprüft.

*) Herrn Prof. Dr. H. P. Kaufmann zum 70. Geburtstag.

Während die pharmakologische Wirkung sich wenig unterscheidet, wenn die Hydroxygruppe in β - oder γ -Stellung angeordnet ist, zeigte dagegen die Einführung einer Hydroxygruppe in α -Stellung ein wesentlich anderes Bild: α -Hydroxybuttersäureamide haben offensichtlich eine erregende Komponente. Daraufhin wurden α -Hydroxycarbonsäureamide von uns näher untersucht, über das Ergebnis dieser Arbeiten sei im folgenden kurz berichtet.

Bei der Durchsicht der bisherigen Literatur begegneten uns nur wenige Arbeiten über α -Hydroxycarbonsäureamide. Außer einer Arbeit von Barré¹⁾, auf die wir weiter unten noch zurückkommen werden, haben Rekker und Nauta²⁾, Spielman³⁾ und Davies und Hook⁴⁾ aliphatisch substituierte α -Hydroxy-isobuttersäureamide beschrieben, jedoch nicht pharmakologisch untersucht. Es sei auch hingewiesen auf kürzlich erschienene Arbeiten von Shapiro und Mitarbeitern^{5a)}, die analeptisch wirksame Amide mit d- α -Methyl-phenäthylamin als Aminkomponente herstellten, wobei aber das Amin selbst bekanntlich analeptisch wirkt („Amphetamin“) und die Überführung in ein Amid lediglich die Beseitigung schädigender Nebenwirkungen bezweckt. Neuerdings^{5b)} wurden von den gleichen Autoren basisch substituierte Glykol- und Milchsäure-amide sowie Oxazolidindione beschrieben, unter denen Verbindungen mit lähmender Wirkung auf das Nervensystem gefunden wurden.

Wir haben die in den Tabellen 1 bis 4 aufgeführten Verbindungen hergestellt und pharmakologisch geprüft. Sie sind in den Tabellen nach chemischen Gesichtspunkten angeordnet, lassen sich aber — auch nach ihrer Herstellungsweise — in zwei Gruppen gliedern:

I. Verbindungen mit einer CH-OH-Gruppe in α -Stellung

Buttersäure-, Valeriansäure- und Isovaleriansäure-Derivate

- a) freie OH-Gruppe,
- b) acylierte OH-Gruppe.

II. Verbindungen mit einer R-C-OH-Gruppe in α -Stellung

α -Alkylbuttersäure-, α -Alkyl-valeriansäure- und -isovaleriansäure-Derivate

- a) freie OH-Gruppe,
- b) acylierte OH-Gruppe,

wobei unter R ein niederer Kohlenwasserstoffrest zu verstehen ist.

¹⁾ R. Barré, Ann. Chim. 10 [9], 204 (1928).

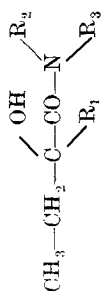
²⁾ R. F. Rekker und W. Th. Nauta, Rec. 40, 241 (1951).

³⁾ M. A. Spielman, J. Amer. chem. Soc. 66, 1244 (1944).

⁴⁾ J. S. H. Davies und W. H. Hook, J. chem. Soc. [London], 1950, 30.

^{5a)} S. L. Shapiro, S. M. Rose und L. Freedman, J. Amer. chem. Soc. 80, 6065 (1958); ^{5b)} 81, 3083 (1959).

Tabelle I

 α -Hydroxybuttersäureamide

Nr.	R ₁	R ₂	R ₃	K _p (mm)	Smp.	Meth. d. Herst. *)	Summen- formel	C		H		N	
								ber.	gef.	ber.	gef.	ber.	gef.
1	H	H	C ₂ H ₅	73—76° (0,03)	45°	S (V)	C ₆ H ₁₃ NO ₂	54,9	54,5	10,0	9,8	10,7	10,5
2	H	H		—	56°	S (V)	C ₇ H ₁₅ NO ₂	57,9	58,1	10,4	10,4	9,7	9,6
3	H	H		—	59°	S (V)	C ₈ H ₁₇ NO ₂	60,3	60,4	10,8	10,6	8,8	8,7
4	H	H		108—110° (0,2)	—	S (V)	C ₁₁ H ₂₃ NO ₂	65,6	65,6	11,5	11,6	7,0	7,0
5	H	H		—	83°	S (V)	C ₁₀ H ₁₉ NO ₂	64,8	65,1	10,3	10,4	7,6	7,5
6	H	H		—	128°	S (V)	C ₁₀ H ₁₇ N ₂ O ₂	61,8	61,9	7,3	7,2	14,4	14,4
7	H	CH ₃	CH ₃	118—120° (17)	—	S (V)	C ₆ H ₁₃ NO ₂	54,9	55,2	10,0	10,0	10,7	10,8

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Nr.	R ₁	R ₂	R ₃	Kp (mm)	Smp.	Meth. d. Herst. *)	Summen- formel	C		H		N	
								ber.	gef.	ber.	gef.	ber.	gef.
8	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	119—121° (15)	—	S (V)	C ₈ H ₁₇ NO ₂	60,3	60,4	10,8	10,7	8,8	9,0
9	H	nC ₄ H ₉	nC ₄ H ₉	88—90° (0,15)	—	S (V)	C ₁₂ H ₂₅ NO ₂	66,9	66,9	11,7	11,7	6,5	6,5
10	H	isoC ₄ H ₉	isoC ₄ H ₉	75—77° (0,25)	—	S (V)	C ₁₂ H ₂₅ NO ₂	66,9	67,3	11,7	11,5	6,5	6,5
11	C ₂ H ₅	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{C}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	—	82°	G	C ₁₀ H ₂₁ NO ₂	64,1	64,1	11,3	11,1	7,5	7,4
12	H		pyrrolidino	88—90° (0,1)	—	S**)	C ₈ H ₁₅ NO ₂	61,1	61,0	9,6	9,5	8,9	8,8

*) S: *α*-Acetoxycarbonsäurechlorid + Amin $\text{HN} \begin{array}{l} \diagup \text{R}_2 \\ \diagdown \text{R}_3 \end{array}$

S (V): *α*-Acetoxycarbonsäurechlorid + Amin $\text{HN} \begin{array}{l} \diagup \text{R}_2 \\ \diagdown \text{R}_3 \end{array}$, anschließend alkalische Verseifung des *α*-Acetoxysteres.

S (Ac): *α*-Acetoxycarbonsäurechlorid + Amin $\text{HN} \begin{array}{l} \diagup \text{R}_2 \\ \diagdown \text{R}_3 \end{array}$, Verseifung und anschließend Acylierung der *α*-Hydroxygruppe mit einem Carbonsäurechlorid.

G: Oxalester-amid + Grignard-Verbindung R₁MgBr.

G (Ac): Oxalester-amid + Grignard-Verbindung R₁MgBr, anschließend Acylierung der *α*-Hydroxygruppe mit einem Carbonsäurechlorid.

**) *α*-Hydroxybuttersäure-methylester + Pyrrolidin.

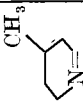
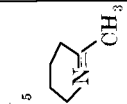
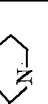
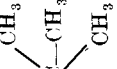
Tabelle 2

 α -Acyloxybuttersäureamide

Nr.	R	R ₁	R ₂	R ₃	Kp (mm)	Smp.	Meth. d. Herst. *)	Summen- formel	C		H		N	
									ber.	gef.	ber.	gef.	ber.	gef.
13	COCH ₃	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	137—140° (20)	—	S	C ₁₀ H ₁₉ NO ₃	59,7	59,4	9,5	9,5	7,0	7,0
14	COCH ₂ CH ₃	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	70—75° (0,2)	—	S (Ac)	C ₁₁ H ₂₁ NO ₃	61,4	61,6	9,8	9,8	6,5	6,5
15	CO—CH CH ₃	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	117—122° (7)	—	S (Ac)	C ₁₂ H ₂₃ NO ₃	62,9	63,0	10,1	10,4	6,1	5,9
16	CO—CH=CHCH ₃ CH ₃	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	92—94° (0,15)	—	S (Ac)	C ₁₂ H ₂₁ NO ₃	63,4	63,5	9,3	9,3	6,2	6,3
17	CO—CH ₂ —CH CH ₃	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	88—90° (0,3)	—	S (Ac)	C ₁₃ H ₂₅ NO ₃	64,2	64,0	10,4	10,5	5,8	5,9
18	COCH ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ OH	135—140° (0,02)	—	S	C ₈ H ₁₅ NO ₄	50,8	50,6	8,0	8,0	7,4	7,4
19	COCH ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	—	85—86°	S	C ₁₀ H ₁₉ NO ₃	59,7	59,5	9,5	9,5	7,0	6,8
20	COCH ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	—	93—94°	S	C ₁₃ H ₂₅ NO ₃	64,2	64,2	10,4	10,4	5,8	5,6
21	COCH ₃	H	H	piperidino	100° (0,4)	—	S	C ₁₁ H ₁₉ NO ₃	62,0	61,5	9,0	9,0	6,6	6,4

*) Siehe Tabelle 1.

Tabelle 2 (Fortsetzung)

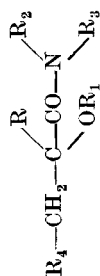
Nr.	R	R ₁	R ₂	R ₃	Kp (mm)	Smp.	Meth. d. Herst. *)	Summen- formel	C		H		N	
									ber.	gef.	ber.	gef.	ber.	gef.
22	COCH ₃	H	H		—	88°	S	C ₁₂ H ₁₆ N ₂ O ₃	61,0	61,4	6,8	7,1	11,9	11,8
23	COCH ₃	H	H		117° (0,3)	—	S	C ₁₁ H ₁₄ N ₂ O ₃	59,4	59,1	6,4	6,4	12,6	12,6
24	COCH ₃	H	H		—	86°	S	C ₁₄ H ₂₀ N ₂ O ₃	63,6	63,4	7,6	7,6	10,6	10,4
25	COCH ₃	H			—	76—77°	S	C ₁₆ H ₁₇ N ₃ O ₃	64,2	63,9	5,7	5,9	14,0	14,0
26	COCH ₃	H	H		—	75°	S	C ₁₂ H ₁₆ N ₂ O ₃	61,0	61,0	6,8	6,8	11,9	11,9
27	COCH ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	66° (0,3)	—	G (Ac)	C ₁₂ H ₂₃ NO ₃	62,9	62,7	10,1	10,5	6,1	6,0
28	COCH ₂ CH ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	80° (0,4)	—	G (Ac)	C ₁₃ H ₂₅ NO ₃	64,2	64,3	10,4	10,8	5,8	5,9
29	COCH ₃	C ₂ H ₅	H		—	62°	G (Ac)	C ₁₂ H ₂₃ NO ₃	62,9	62,6	10,1	10,0	6,1	6,0

*) Siehe Tabelle 1.

Tabelle 3
 α -Hydroxy- und α -Acyloxy-isovaleriansäureamide

Nr.	R	R ₁	R ₂	R ₃	Kp. (mm)	Smp.	Meth. d. Herst. *)	Summen- formel	C		H		N	
									ber.	gef.	ber.	gef.	ber.	gef.
30	H	H	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{C} - \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	—	125°	S (V)	C ₃ H ₉ NO ₂	62,4	62,5	11,1	10,8	8,1	8,1
31	H	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	63—65° (0,4)	—	S (V)	C ₃ H ₉ NO ₂	62,4	62,0	11,1	10,8	8,1	8,0
32	COCH ₃	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	67° (0,1)	—	S	C ₁₁ H ₂₁ NO ₃	61,4	61,3	9,8	9,7	6,5	6,5
33	COCH ₂ CH ₃	H	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{C} - \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	—	82—83°	S (Ac)	C ₁₂ H ₂₃ NO ₃	62,9	63,0	10,1	10,1	6,1	5,9
34	COCH ₃	H	H	$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \\ \text{C} - \text{C}_2\text{H}_5 \\ \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	—	72°	S	C ₁₄ H ₂₇ NO ₃	65,3	65,6	10,6	10,6	5,4	5,5
35	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	70—80° (0,05)	93—94°	G	C ₁₂ H ₂₅ NO ₂	66,9	66,5	11,7	11,3	6,5	6,4
36	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{C} - \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	—	132°	G	C ₁₂ H ₂₅ NO ₂	66,9	67,1	11,7	11,4	6,5	6,7
37	COCH ₃	H	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{C} - \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	—	72—73°	S	C ₁₁ H ₂₁ NO ₃	61,4	61,2	9,8	9,8	6,5	6,4

*) Siehe Tabelle 1.

Tabelle 4
α-Hydroxy- und α-Acyloxy-carbonsäureamide

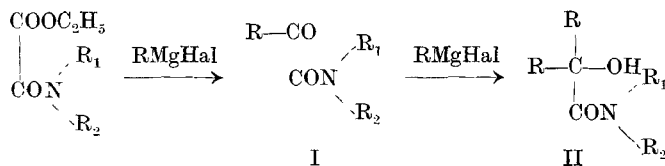
Nr.	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Kp (mm)	Smp.	Meth. d. Herst. *)	Summen- formel	C		H		N	
										ber.	gef.	ber.	gef.	ber.	gef.
38	H	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	68—70° (0,3)	—	S (V)	C ₉ H ₁₃ NO ₂	62,4	62,1	11,1	11,2	8,1	8,0
39	H	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₃ H ₇	80° (0,3)	—	S (V)	C ₁₀ H ₂₁ NO ₂	64,1	63,9	11,3	11,1	7,5	7,3
40	C ₃ H ₇	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	73° (0,05)	—	G	C ₁₂ H ₂₅ NO ₂	66,9	66,8	11,7	11,6	6,5	6,1
41	C ₃ H ₇	H	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{C}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	C ₂ H ₅	—	90—91°	G	C ₁₂ H ₂₅ NO ₂	66,9	66,4	11,7	11,6	6,5	6,5
42	C ₃ H ₇	COCH ₂ CH ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	80—86° (0,1)	—	G (Ac)	C ₁₅ H ₂₉ NO ₃	66,4	66,8	10,8	10,7	5,2	5,1
43	H	COCH ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅		115° (0,05)	—	S	C ₁₅ H ₂₁ NO ₃	68,4	68,3	8,0	8,1	5,3	5,0

*) Siehe Tabelle 1.

Die Herstellungsweise der genannten Verbindungen folgte allgemein üblichen Methoden. Zur Darstellung von α -Hydroxy- und α -Acetoxycarbonsäureamiden nach I. setzt man α -Acetoxycarbonsäurechloride mit den betreffenden Aminen um, die erhaltenen α -Acetoxycarbonsäureamide können, am besten durch alkalische Verseifung, in α -Hydroxyverbindungen überführt werden. Zur Herstellung von α -Acyloxycarbonsäureamiden mit höherem Acylrest führt man diesen Acylrest in die α -Hydroxysäure ein, überführt ins Chlorid und läßt letzteres mit den entsprechenden Aminen reagieren. Wir haben auch öfters das α -Hydroxycarbonsäureamid nachträglich acyliert (siehe Versuchsteil).

Da bekanntlich α -Hydroxysäuren aus α -Brom-carbonsäuren bzw. deren Bromiden hergestellt werden, wäre es am einfachsten, diese α -Bromcarbonsäurebromide direkt mit dem gewünschten Amin umzusetzen und das entstandene α -Bromcarbonsäureamid nachträglich zu verseifen. Jedoch bereitet die Verseifung des Br bei Amiden, im Gegensatz zu den Säuren, Schwierigkeiten. Trotz zahlreicher Variationen (Lösungsmittel, Zeit, Temperatur, alkalisches Agens) erhielten wir bei diesen Verseifungsversuchen nie reine Präparate: bei milderer Reaktionsbedingungen war ein Teil der Bromverbindung nicht verseift, bei energischeren spaltete sich bereits Wasser ab und es entstanden nebenher ungesättigte Carbonamide. Auch die direkte Umsetzung der Bromamide mit Acetaten (in wasserfreien oder wasserhaltigen Lösungsmitteln) führte bei den Amiden, im Gegensatz zu den Säuren, nicht zu einheitlicher Umsetzung. Wir blieben deshalb bei dem zwar umständlicheren, aber sicheren Weg.

Die Darstellung der Verbindungen nach II., Carbonsäureamiden mit der $R-\overset{|}{\underset{|}{C}}-OH$ -Gruppierung, lehnt sich an ein von Barré¹⁾ durchgeführtes Verfahren an. Wir haben aus Oxaldiäthylester und dem gewünschten Amin das Oxalsäureäthylesterhalbamid hergestellt und dieses mit einem großen Überschuß Grignard-Verbindung $RMgHal$ längere Zeit unter Rückfluß in Benzol gekocht.



Die Zwischenstufe I stellt das α -Oxocarbonsäureamid dar, das durch Reduktion (etwa katalytisch mittels *Raney*-Nickel) glatt in die in α -Stellung unverzweigten α -Hydroxycarbonsäureamide überführbar ist. Jedoch stellte schon Barré fest, daß I, welches bei milden Reaktionsbedingungen vorwiegend entsteht, sich nicht quantitativ von nebenher entstandenem II durch Fraktionierung trennen läßt. Eine Trennung durch Abfangen von I mittels Keton-Reagentien (etwa mit Semicarbazon) führt bei der Spaltung des Semicarbazids zur Zerstörung des gesamten Moleküls. Wir können Barrés Angaben bestätigen.

Die Einführung von 2 Isopropylresten an der CO-Gruppe des Oxalesterhalb-amids geht erheblich schwerer als diejenige von 2 Äthylresten, die Ausbeuten an II sinken zu Gunsten von I.

Die Acylierung der tert. OH-Gruppe in den α -verzweigten Carbonsäureamiden erfolgt aus sterischen Gründen erwartungsgemäß schwerer als die der sekundären OH-Gruppe. So gelang es bei den Verbindungen 35 und 36 nicht, auch nur einen Acetylrest unter den üblichen Acetylierungsbedingungen einzuführen. Verbindung 40 läßt sich zwar acetylieren und propionylieren, letzteres ist jedoch nur noch mit Propionylchlorid, nicht mehr mit Propionsäureanhydrid durchführbar.

Sämtliche in den Tabellen aufgeführten Carbonamide wurden pharmakologisch geprüft. Darüber hinaus haben wir auch einige der bisher in der Literatur beschriebenen, am Amidstickstoff aliphatisch substituierten α -Hydroxycarbonsäureamide in die pharmakologische Prüfung einbezogen.

Jede Substanz wurde in ihrer Wirkung auf die normale Atmung des Kaninchens untersucht. Die atmungsanaleptische Wirkung wurde bei Kaninchen bestimmt, deren Atmung durch 8 mg/kg Morphin i. v., oder 3 mg/kg „Polamidon“ i. v. oder durch 30 mg/kg „Pernocton“ i. v. gedämpft wurde. Wegen der Streuung der Wirkung wurden immer mehrere Tiere in jeder Gruppe zu den Untersuchungen herangezogen.

An Mäusen und Hunden wurde außerdem die Beeinflussung der Motilität und des Verhaltens der Tiere nach Injektion der Substanzen beobachtet.

Jeder der drei zur Atmungs-dämpfung benutzten Stoffe Morphin, Polamidon und Pernocton (näheres s. experimenteller Teil) gilt als Vertreter einer Gruppe klinisch häufig verwendeter Analgetica und Narkotica. Die den Kaninchen injizierte Dosis war so bemessen, daß es zu einer starken, aber nicht lebensbedrohenden Verminderung des Atemvolumens und der Atemfrequenz kam. Die Natur der atemlähmenden Wirkung dieser Stoffe ist der Gegenstand der Untersuchung mehrerer Autoren gewesen (*Cushny*⁶⁾, *Bucher*⁷⁾ ⁸⁾ ⁹⁾, *Fischlewitz*¹⁰⁾, *Rickenbach* und *Meier*¹¹⁾). Diese Substanzen wirken auf die in der Brücke gelegenen Hemmungszentren der Atmung ein, so daß es zu einer Verstärkung der expiratorischen Vagusafferenzen kommt. Die Expiration wird dadurch verstärkt und verlängert, die Atemfrequenz verlangsamt. Diese Wirkung findet sich besonders stark beim Morphin ausgeprägt. Außerdem haben diese Stoffe aber auch eine lähmende Wirkung auf die in der *Formatio reticularis* im caudalen Teil des Bodens des 4. Ventrikels gelegenen die Atmung steuernden Ganglienzellen. Auch hierdurch wird die Expirationsdauer verlängert. Die Tiefe der einzelnen Atemzüge nimmt zwar in-

⁶⁾ A. R. *Cushny*, J. Pharmacol. (Amer.) 4, 363 (1913).

⁷⁾ K. *Bucher*, Reflektorische Beeinflußbarkeit der Lungenatmung, Springer-Verlag Wien 1952, 47.

⁸⁾ K. *Bucher*, Helvet. physiol. Acta 2, 5 (1944).

⁹⁾ K. *Bucher*, Verh. d. Schweiz. Physiol. Juni 1942.

¹⁰⁾ J. *Fischlewitz*, Helvet. physiol. Acta 6, 455 (1948).

¹¹⁾ K. *Rickenbach* und R. *Meier*, Helvet. physiol. Acta 6, 863 (1948).

folge des verminderten Gasaustausches und der dadurch steigenden Kohlensäurekonzentration im Blute zu, das Atemvolumen pro Minute wird aber durch die starke Atemfrequenzsenkung bedeutend vermindert. Die Dosierung der atemdämpfenden Pharmaka wurde so gewählt, daß es, wie es z. B. nach Injektion von kleinen Dosen Morphin der Fall ist, nicht nur zu einer Verstärkung der expiratorischen Vagusafferenzen kam, sondern auch zu einer Dämpfung der in der *Formatio reticularis* gelegenen Atmungssubstrate.

Zu den am stärksten die Atmungsdämpfung nach Injektion der drei genannten Stoffe antagonistisch beeinflussenden Substanzen gehörte das α -Aethyl- α -propionoxybuttersäureäthylamid (Verb. 28, Tabelle 2). 5 mg/kg der i. v. injizierten Substanz führten zu einer Steigerung des Atemvolumens und in geringerem Maße auch der Atemfrequenz des normalen unbeeinflussten Kaninchens. Eine nochmalige i. v. Injektion von 10 mg/kg steigerte vor allem das Atemvolumen noch weiter. Allerdings traten kurz nach der Injektion Krämpfe auf. Auch weitere 10 mg/kg i. v. wurden noch überlebt, ohne die Atmung nun noch weiter zu beeinflussen. Es kam bei der Überdosierung nicht zu einem Umschlag in eine Atemlähmung, wie dies bei manchen atemanregenden Stoffen beobachtet wird. Die durch 8 mg/kg Morphin i. v. gedämpfte Atmung konnte bei manchen Tieren bereits durch die i. v. Injektion von 5 mg/kg der Substanz 28 wieder auf die vor der Morphininjektion vorhandenen Größen des Atemvolumens und der -frequenz gebracht werden. Bei anderen Tieren waren bis zu 20 mg/kg i. v.

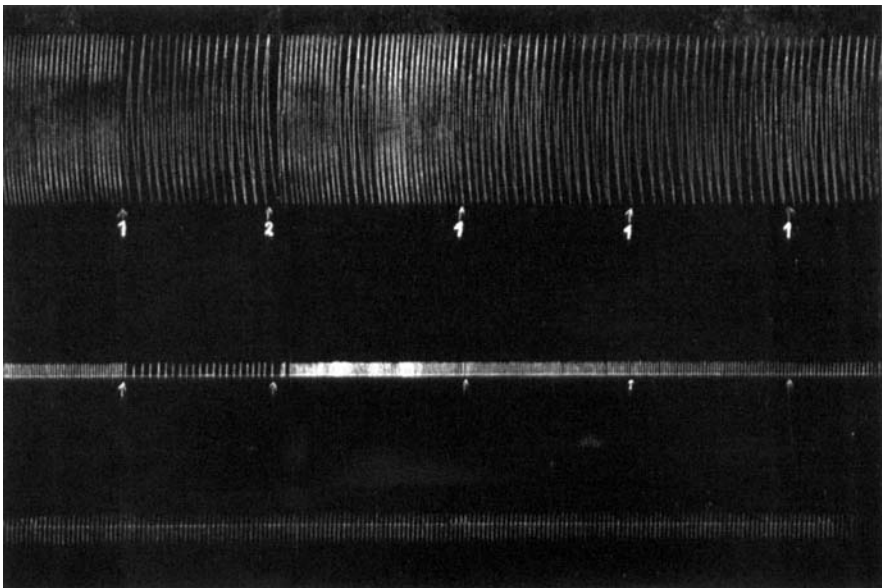


Abb. 1

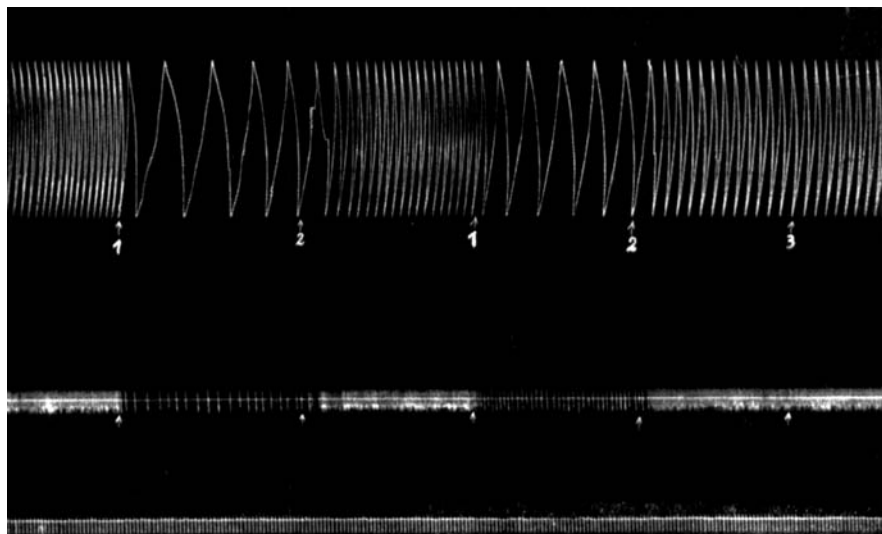


Abb. 2

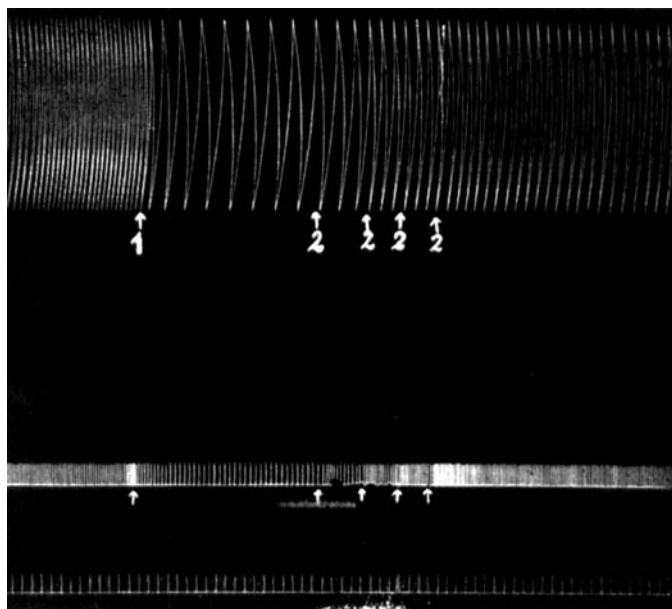


Abb. 3

der Substanz notwendig, um die normale Atmung wiederherzustellen (Abb. 1). 10–15 mg/kg i. v. der Substanz 28 beseitigten die durch 3 mg/kg „Polamidon“ i. v. bewirkte Atmungsämpfung (Abb. 2). Am schwersten ist gewöhnlich die durch Barbiturate hervorgerufene Senkung der Atmung zu beeinflussen. Meist sind sehr viel höhere Dosen zur Anregung der Atmung erforderlich als nach Morphin oder Polamidon. Die durch 30 mg/kg „Pernocton“ i. v. gedämpfte Atmung konnte gewöhnlich mit 20–30 mg/kg der Substanz 28 i. v. normalisiert werden. Wenn dies nicht gelang, so kam es aber doch zu einer beträchtlichen Anregung (Abb. 3). Z. B. fand sich als Durchschnittswert bei 3 Kaninchen eine Atemfrequenz von 262/Minute, also eine Hechelatmung, die sich durch das Einsetzen der Tiere in die ungewohnte Apparatur erklären läßt. Das Atemvolumen betrug im Durchschnitt 1212 ccm/Min. Nach intravenöser Injektion von 30 mg/kg Pernocton sank die Atemfrequenz auf 48 pro Minute, das Atemvolumen auf 560 ccm pro Minute. Nach der Injektion von 20 mg/kg der Verb. 28 i. v. stiegen Atemfrequenz und Atemvolumen sofort beträchtlich an, um dann einige Minuten später wieder etwas abzunehmen. Die Atmung stellte sich dann auf folgende Durchschnittswerte ein: Atemfrequenz 90 pro Minute, Atemvolumen 1153 ccm/Minute. Das normale Atemvolumen wurde also wieder erreicht, die Atemfrequenz blieb, auch wenn man von der Hechelatmung absieht, unter dem Normalwert. Wurde die Atmung durch erneute Injektion der gleichen Dosis „Pernocton“ wieder gedämpft, so hoben wiederum 20–30 mg/kg i. v. der Substanz 28 die Dämpfung auf. Genauso konnte auch eine zweite Dosis Morphin oder „Polamidon“ durch die Injektion von 10–15 mg/kg der Substanz 28 i. v. unwirksam gemacht werden.

Eine gleich starke atmungsanaleptische Wirkung zeigte das α -Propion-hydroxy- α -propyl-valeriansäure-diaethylamid (Verb. 42, Tabelle 4). Die Dosis, die zur Aufhebung der Atmungsbremsung durch die drei genannten Stoffe notwendig war, glich weitgehend den von Substanz 28 benötigten Mengen.

Auch das α -Isopropyl α -hydroxy-isovaleriansäure-diaethylamid (Verb. 35, Tabelle 3) zeigte gute atmungsanaleptische Wirkungen. Zum Unterschied von den Substanzen 28 und 42 ließ sich die Morphinatmungsämpfung schlechter beeinflussen als die Dämpfung durch „Polamidon“ und „Pernocton“. Die gegenüber „Pernocton“ wirksame Dosis lag mit 20 mg/kg i. v. besonders niedrig. Die gleiche Dosis war gegenüber „Polamidon“ wirksam, während gegenüber Morphin 35 mg/kg i. v. benötigt wurden.

Das α -Acetoxy α -aethyl-buttersäuretertiär-butylamid (Verb. 29, Tabelle 2) unterscheidet sich von den drei oben behandelten Analeptics vor allem durch die Tertiär-Butylamid-Gruppe. Es zeigte ebenfalls eine gute atmungsanaleptische Wirkung, die allerdings gegenüber der „Pernocton“-Dämpfung der Atmung schwächer war als die der drei erwähnten Analeptica. 65 mg/kg i. v. wirkten zwar steigend auf Atemvolumen und -frequenz, stellten aber die Ausgangswerte nicht wieder her. Gegenüber der Dämpfung durch „Polamidon“ waren 15–20 mg/kg i. v., gegenüber Morphin 25 mg/kg i. v. der Substanz 29 zur Wiederherstellung der normalen Atmung nötig.

Bei einigen der hier aufgeführten Verbindungen war besonders beim Hund eine psychisch enthemmende Wirkung zu beobachten, die sich vor allem in Bewegungs- und Spieldrang äußerte. Diese Wirkung geht aber nicht mit der atmungsanaleptischen parallel. Die besten Atmungsanaleptica dieser Verbindungsklasse sind weitgehend frei von der psychisch stimulierenden Wirkung.

Über die Toxizität der vier abgehandelten Verbindungen an der Maus gibt Tabelle 5 Aufschluß. Wegen der sehr schlechten Wasserlöslichkeit wurden die Verbindungen 29, 35 und 42 für alle Versuche in möglichst hoher Konzentration in Propylenglykol gelöst. Der Einfluß des Lösungsmittels ist auf diese Weise gering. Verb. 28 wurde nur bei Versuchen an Hunden in Propylenglykol gelöst, da die Wasserlöslichkeit von nur 1% die Injektion zu großer Flüssigkeitsmengen nötig gemacht hätte.

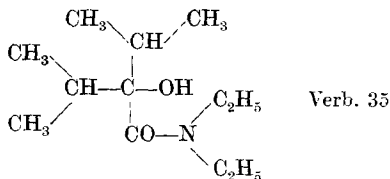
Tabelle 5: Toxizität an der Maus

Präp.-Nr.	% Gehalt der Lösung	Dos. let. 50 bei i. v. Injektion in mg/kg
28	1% in H ₂ O	40
29	5% in Propylenglykol	100
35	5% in Propylenglykol	60
42	10% in Propylenglykol	50

Die Blutdruckwirksamkeit der vier Substanzen war recht gering. In einer Dosis von 5 bis 10 mg/kg i. v. wirkten sie bei Hunden und Katzen in „Pernocton“-Narkose mäßig stark und kurzdauernd blutdrucksenkend. Ein Teil dieser Wirkung war auf das Lösungsmittel zurückzuführen. Nach Injektion der Substanz 28 wurde die Drucksenkung oft von einer leichten, wenige Minuten dauernden Blutdrucksteigerung gefolgt, öfters trat nur diese Blutdrucksteigerung auf.

Wenn auch die Zahl der untersuchten Verbindungen für Erörterungen über den Zusammenhang zwischen Konstitution und Wirkung nicht ausreicht — soweit solche Überlegungen überhaupt berechtigt sind — so drängen sich einige Folgerungen doch geradezu auf.

In der Reihe der α -Hydroxy-carbonsäureamide nimmt die atmungsanaleptische Wirkung zu, wenn sich in α -Stellung von Carbonsäurediäthyl- oder -tert. butylamiden außer der Hydroxygruppe eine Äthyl- oder Propylgruppe am Kohlenstoff befindet. Wird die OH-Gruppe mit Essigsäure oder Propionsäure verestert, so steigert sich die Wirkung weiter, wie wir in verschiedenen Fällen deutlich beobachten konnten (z. B. Verb. 31—32 oder 8—13). Bei den stärksten Atmungsanaleptica dieser Reihe (28 und 42) liegen acylierte α -Hydroxy-carbonsäureamide vor. Verb. 35 erreicht fast schon die Wirkungsstärke von 28 und 42; es liegt nahe, daß diese Wirkung durch Acylierung weiterhin verstärkt werden konnte. Jedoch ist uns die Veresterung der Verb. 35, wie oben erwähnt, nicht gelungen.



Aus den pharmakologischen Untersuchungen der verzweigten und unverzweigten α -Hydroxy-carbonsäureamide haben wir den Eindruck gewonnen, daß je „verknäuelter“ das Molekül ist, umso mehr sich die atemungsanaleptische Wirkung verstärkt.

Experimenteller Teil

Beispiel für Methode S: α -Acetoxy-buttersäure-tert.-butylamid

41,2 g (0,25 Mol) α -Acetoxy-buttersäurechlorid werden in 150 ccm Äther gelöst. Unter Rühren und Kühlen werden 40,2 g (0,55 Mol) tert. Butylamin, gelöst in 100 ccm Äther, zugetropft. Nach einstündigem Nachrühren wird das tert. Butylaminhydrochlorid abgesaugt und mit Äther gewaschen. Die vereinigten Filtrate werden mit wenig mit Kochsalz gesättigtem Wasser durchgeschüttelt. Die Ätherlösung wird mit Natriumsulfat getrocknet und der Äther verdampft. Der kristalline Rückstand (42 g) wird aus Essigester umkristallisiert. Schmp. 85–86°. Analyse: s. Tabelle 1, Verb. 3.

Beispiel für Methode S (V): α -Hydroxybuttersäure-tert.-butylamid

30 g des α -Acetoxy-buttersäure-tert. butylamids werden mit 150 ccm 2 n Natronlauge und 70 ccm Alkohol 30 Minuten auf dem Dampfbad erwärmt. Der Alkohol wird im Vakuum abdestilliert, die wäßrige Lösung anschließend ausgeäthert. Nach Trocknen mit Natriumsulfat wird die ätherische Lösung eingedampft. Der feste Rückstand (24 g) wird aus Essigester umkristallisiert. Schmp. 59–60°. Analyse: s. Tabelle 2, Verb. 19.

Bei sehr leicht wasserlöslichen Amiden empfiehlt es sich, vor dem Ausäthern festes Kaliumcarbonat oder Natriumchlorid bis zur Sättigung der wäßrigen Lösung zuzugeben.

Beispiel für Methode S(Ac):

a) α -Isobutyroxy-buttersäurediäthylamid

40 g α -Hydroxybuttersäure-diäthylamid werden mit 30 ccm Pyridin und 30 g Isobuttersäurechlorid versetzt. Es tritt Erwärmung und Bildung eines gelbbraunen Niederschlags ein. Nach mehrstündigem Stehen wird mit Wasser versetzt, wobei der Niederschlag in Lösung geht. Das abgesetzte Öl wird in Äther aufgenommen und der Ätherrückstand im Vakuum destilliert. Es werden 35 g α -Isobutyroxy-buttersäure-diäthylamid vom Kp, 117–122° als farbloses Öl erhalten. Analyse: s. Tabelle 2, Verb. 15.

b) α -Propion-oxyisovaleriansäure-tert.-butylamid

30 g α -Hydroxyisovaleriansäure-tert.-butylamid werden mit 30 ccm Propionylchlorid auf dem Dampfbad erwärmt. Nach etwa 1 Stunde ist die Salzsäureentwicklung beendet. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingengt. Der kristalline Rückstand wird aus Essigester umkristallisiert. Es werden 30 g α -Propion-oxyisovaleriansäure-tert.-butylamid vom Schmp. 82–83° erhalten. Analyse: s. Tabelle 3, Verb. 33.

Beispiel für Methode G: α -Propyl- α -hydroxy-valeriansäure-tert.-butylamid

Zu einer Grignard-Lösung, bereitet aus 33 g Magnesium und 240 g n-Propyljodid in Äther, werden 300 ccm Benzol zugegeben. Man destilliert solange am absteigenden

Kühler, bis der Siedepunkt des Lösungsmittelgemisches auf 70° gestiegen ist. Nun werden 45 g Oxalsäure-äthylester-N,N-diäthylamid (hergestellt nach¹⁾) 10 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen wird mit 30%iger wäßriger Essigsäure angesäuert, die Benzolschicht abgetrennt und die wäßrige Lösung mehrmals ausgeäthert. Die vereinigten Benzol- und Ätherlösungen werden mit Natriumsulfat getrocknet und die Lösungsmittel abdestilliert. Der halb feste Rückstand wird im Vakuum destilliert. Die bei 93–95° (0,01 mm) übergehende Fraktion erstarrt beim Abkühlen. Das α -Propyl- α -hydroxyvaleriansäure-tert.-butylamid schmilzt bei 89–90°. Analyse: s. Tabelle 4, Verb. 41.

Die Acylierung der α -Hydroxygruppen [Methode G(Ac)] kann wie oben beschrieben durchgeführt werden.

Oxalsäure-äthylester-N-tert.-butylamid (analog Barré¹⁾)

300 g Oxalsäure-diäthylester werden mit 150 g tert. Butylamin etwa 50 Stunden unter Rückfluß gekocht, wobei die Badtemperatur zunächst auf 90° gehalten, nach einigen Stunden auf 110° gesteigert wird. Nach fraktionierter Destillation werden 230 g Oxalsäure-äthylester-N-tert.-butylamid vom Kp₄ 105–108° erhalten.

C: ber. 55,5	gef. 55,8	H: ber. 8,7	gef. 8,5
N: ber. 8,1	gef. 8,0		

Die Untersuchung der Wirkung der hier aufgeführten Substanzen auf die Atmung erfolgte beim Kaninchen. Den Tieren wurde eine Gummimaske über die Schnauze gezogen. Diese Maske saß auf einem zweischenkeligen Rohr, dessen einer Schenkel in kurzer Entfernung von der Maske ein Ausatemventil trug, um den toten Raum und damit die CO₂-Konzentration möglichst klein zu halten. Der zweite Schenkel stand mit einer *Gilde-meisterschen* Gasuhr in Verbindung, aus der das Kaninchen die Luft ansaugte. Jede volle Umdrehung der Gasuhr schloß einen Stromkreis und wurde mit einem Schreibhebel auf einem Russkymographion aufgezeichnet. Im Nebenschluß des Rohres, das zur Gasuhr führte, lag eine *Mareysche* Kapsel, die auf ihrer Gummimembran ein Metallhütchen trug, das bei jeder durch jeden Atemzug bedingten Bewegung der Gummimembran einen Stromkreis schloß. Der Stromstoß bewirkte die Weiterbewegung des Zahnrades eines Arbeitssammlers. Der mit dem Zahnrad verbundene Schreiber zeichnete die Atemfrequenz auf dem Russkymographion auf. Es war auf diese Weise möglich, Atemvolumen und Atemfrequenz des Kaninchens zu messen.

Erl. *U. Weirich* danken wir für die ausgezeichnete Unterstützung bei der Durchführung der chemischen Versuche.

Zusammenfassung

Es wird über Darstellung und Wirkungsweise einer Reihe von α -Hydroxycarbonsäureamiden berichtet. Es fand sich eine starke atmungsanaleptische Wirkung sowohl bei dem α -Äthyl α -propionoxybuttersäurediäthylamid wie bei dem 2-Propionoxy- α -propyl-valeriansäure-diäthylamid(I) und dem α -Isopropyl- α -hydroxy-isovaleriansäure-diäthylamid. Auch das α -Acetoxy- α -äthyl-buttersäure-tertiär-butylamid war stark atmungsanaleptisch wirksam.

Anschrift: Prof. Dr. Dr. Ehrhart, Farbwerke Hoechst, Frankfurt/Main-Hoechst.