

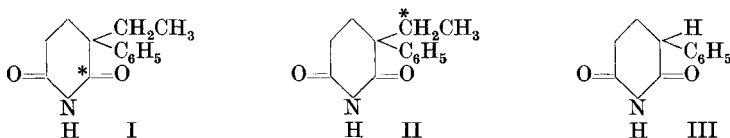
70. Über das Verhalten von α -Phenyl- α -äthyl-glutarimid im Tierkörper. I. Aktivitäts-Verteilung und -Ausscheidung nach Gaben ^{14}C -signierter Verbindungen an Ratten

von Karl Bernhard, M. Just, J. P. Vuilleumier und G. Brubacher.

(26. I. 56.)

Kebrle & Hoffmann haben kürzlich über das Stoffwechselverhalten substituierter Glutarimide berichtet und u. a. beobachtet, dass eine als Schlafmittel wirksame Verbindung, das α -Phenyl- α -äthyl-glutarimid oder Doriden¹⁾ vom Hund in einem allerdings nur geringen Ausmasse in α -Phenyl-glutarimid (III) übergeführt wird²⁾.

In der vorliegenden Arbeit berichten wir in Weiterführung ähnlicher Untersuchungen, das Schicksal von Schlafmitteln betreffend³⁾, über Retention und Ausscheidung des α -Phenyl- α -äthyl-glutarimides im Rattenorganismus. Es standen uns einerseits eine von *J. Kebrle*⁴⁾ hergestellte ringsignierte Verbindung I, andererseits ein von *H. Schmid & K. Schmid*⁵⁾ synthetisiertes, seitenkettensigniertes Doriden II zur Verfügung. Die Darstellung und biologische Prüfung des letzteren erschien im Hinblick auf die bereits erwähnte Abspaltung der Äthyl-Seitenkette wünschenswert.



Wurde zwei männlichen Ratten mittleren Gewichtes eine zum Schläfe zwingende Menge ^{14}C -Doriden I per os appliziert, so liess sich diese Aktivität in Versuchen von $15\frac{1}{2}$ -stündiger Dauer zu 91,2 und 89,8% wieder auffinden. Aus Tab. 1 ist ersichtlich, dass nach dieser Zeit rund 73% der aufgenommenen Aktivität eliminiert wurden, wobei die Ausscheidung über die Galle in den Magen-Darm-Traktus von der gleichen Grössenordnung war wie diejenige mit dem Harn.

¹⁾ Schutzmarke der CIBA-Aktiengesellschaft, Basel.

²⁾ *J. Kebrle & K. Hoffmann*, Int. Kongress für Biochemie, Brüssel, 1954; *Experientia* **12**, 21 (1956).

³⁾ *K. Bernhard, G. Brubacher & A. H. Lutz*, *Helv.* **37**, 1839 (1954).

⁴⁾ Forschungslaboratorien der CIBA-Aktiengesellschaft, Basel, Pharmazent. Abt.

⁵⁾ Chemisches Institut der Universität Zürich.

Tabelle 1.

Perorale Verabreichung von Verbindung I an Ratten. Ausgeschiedene und retinierte Aktivitäten in % der applizierten Aktivität nach 15,5 Std.

	Tier		Mittel A und B
	A	B	
Ausscheidung			
Ausatmungsluft.	1,3	1,2	1,25
Harn	40,9	33,0	37,0
Faeces	3,0	0,2	1,6
Inhalt des Magen-Darm-Traktus	27,4	39,6	35,5
Total	72,6	74,0	73,3
Retention			
Leber	1,48	1,42	1,45
Niere	0,38	0,19	0,28
Gehirn-Rückenmark.	0,09	0,10	0,10
Magen-Darm-Traktus	8,16	7,68	7,92
Übrige Körperanteile	8,45	6,43	7,44
Total	18,56	15,82	17,19

Die Organe und das Blut erwiesen sich mit Ausnahme der Leber und des Verdauungstraktus als kaum oder nur geringfügig aktiv (vgl. Tab. 2), indessen konnte in der Expirationskohlendensäure eine nicht zu vernachlässigende, auf eine Veratmung des Doridens hinweisende Aktivität festgestellt werden.

Tabelle 2.

Perorale Verabreichung von Verbindung I an Ratten. Aktivitäten der Organe und des Blutes usw. nach 15,5 Std.

Organe	Spez. Aktivität*) c/min · mg		Totale Aktivität c/min	
	Tier A	Tier B	Tier A	Tier B
Leber	360	303	7,90 · 10 ⁵	6,50 · 10 ⁵
Niere	685	302	2,05 · 10 ⁵	0,87 · 10 ⁵
Gehirn-Rückenmark.	101	96	0,49 · 10 ⁵	0,46 · 10 ⁵
Magen-Darm	1785	1825	43,7 · 10 ⁵	35,3 · 10 ⁵
Depotfett	195	182	—	—
Blut (bez. auf Frischblut) . . .	43	43	—	—

*) Bezogen auf Trockensubstanz.

Zur Charakterisierung der im Harn vorliegenden Ausscheidungsprodukte führten wir zum Nachweis unveränderten Doridens einen Isotopenverdünnungsversuch durch. Zwei aktiven Harnen zugesetztes

inaktives α -Phenyl- α -äthyl-glutarimid wurde durch ätherische Extraktion zurückgewonnen und chromatographisch an Aluminiumoxyd gereinigt. Es wies eine spezifische Aktivität von 312 bzw. 978 c/min/mg auf (0,58% bzw. 2,13% der Aktivität der zugefügten Menge). Die Papierchromatographie unter Verwendung von Butanol-Eisessig-Wasser (4:1:5) liess zwei aktive Flecken von Rf 0,48 und 0,86 erkennen, während ein Vergleichschromatogramm mit aktivem Doriden einen Rf-Wert von 0,93 ergab. Es dürften im Harne daher nur geringe Mengen unveränderten Doridens vorliegen.

Die Ausscheidung durch die Galle erwies sich in Versuchen an Gallenfistel-Ratten als beträchtlich, indem bei zwei Tieren auf diesem Wege im Verlaufe von 66,5 Std. 85,4 und 62,9% der peroral applizierten Aktivität eliminiert wurden (Tab. 3).

Tabelle 3.

Perorale Verabreichung von Verbindung I an Gallenfistel-Ratten. Aktivitäten der Galle.

Männliche Ratten (300 g)	Versuchsdauer Std.	Galle		
		Menge mg	Aktivität	
			Gesamt c/min	in % der appl. Menge
Tier C	0—17	13710	188,0 · 10 ⁵	75,0
	17—44	13620	16,7 · 10 ⁵	6,66
	44—66,5	7620	9,22 · 10 ⁵	3,67
Tier D	0—17	8865	140,5 · 10 ⁵	55,9
	17—41	11300	14,0 · 10 ⁵	5,57
	41—66,5	9530	3,46 · 10 ⁵	1,38

Die papierchromatographische Analyse solcher Galle liess neben einem schwach aktiven Flecken (Rf = 0,92), der möglicherweise durch unverändertes Material verursacht wurde, zwei stark aktive Flecken (Rf 0,2 bzw. 0,37) erkennen. Als mobile Phase wurde Butanol-Eisessig-Wasser (4:1:5) gewählt und aufsteigend chromatographiert. Fig. 1 zeigt das Papierchromatogramm der Galle von Tier D und von nicht aktiver Galle, der ¹⁴C-Doriden zugesetzt wurde. Zur weiteren Charakterisierung ihrer Aktivität wurde in einem Isotopenverdünnungsexperiment einem bekannten Anteil aktiver Galle gewöhnliches Doriden zugefügt. Durch Aktivitätsbestimmungen in dem wieder isolierten und gereinigten α -Phenyl- α -äthyl-glutarimid konnte berechnet werden, dass maximal 1,35% der Applikationsdosis in der Galle, die 55,9% der Gesamtaktivität enthielt, als unverändertes Doriden vorlagen. Nach erschöpfender Extraktion aktiver Galle verteilte sich ihre Aktivität ziemlich gleichmässig auf die ätherische und die verbleibende wässrige Phase.

Wir haben in der Folge zur Bestimmung der Halbwertszeit Versuche längerer Dauer durchgeführt und Ratten von etwa 200 g Gewicht wiederum in Olivenöl gelöstes Doriden mit der Schlund-

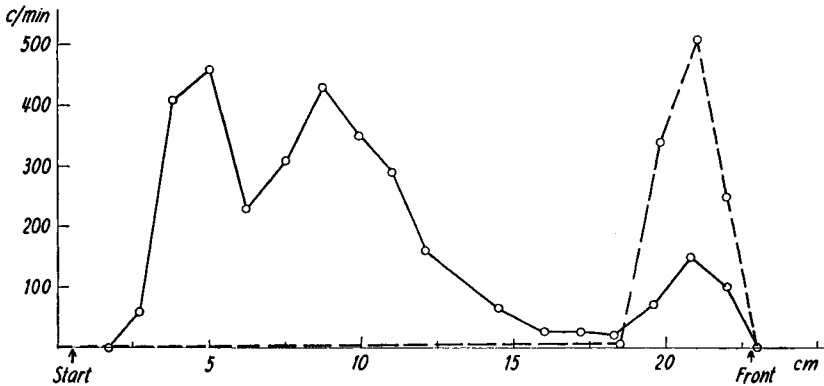


Fig. 1.

Papierchromatogramm der Galle.

- Galle nach peroraler Gabe von signiertem Doriden.
- - - Inaktive Galle nach Zusatz von radioaktivem Doriden.

sonde verabreicht (vgl. Tab. 4). Im Verlaufe von 210 Std. wurden ohne Berücksichtigung der Exspirationskohlenäure 86,7, 83,2, 94,1, 80,7, 88,9 und 95,2% der aufgenommenen Aktivität wieder ausgeschieden. Daraus lassen sich Halbwertszeiten von 31, 34, 35, 26 und

Tabelle 4.

Aktivitäten von Harn, Faeces usw. in % der applizierten Aktivität nach einmaligen peroralen Gaben von Verbindung I.

	Zeit Std.	Tiere					
		E	F	G	H	I	K
Harn	0— 17	18,1	5,61	36,4	5,54	30,7	50,5
	17— 41	30,8	55,9	41,8	46,5	27,5	29,4
	41— 89	8,95	8,72	3,46	7,99	9,60	4,12
	89—161	2,07	0,96	0,50	1,08	2,75	0,65
	161—209	1,15	0,40	0,47	0,37	0,70	0,30
Total		61,07	65,9	82,63	61,48	71,25	84,97
Faeces	0— 41	11,5	—	7,77	0,04	7,48	5,84
	41— 89	5,38	4,70	1,16	7,82	4,03	0,58
	89—161	0,66	1,07	0,32	0,36	1,54	0,52
	161—210	0,16	—	—	—	—	0,40
Total		17,70	5,77	9,25	8,22	13,05	7,34
Futterabfälle	0— 17	6,69	4,24	1,81	9,57	3,12	2,89
	17—210	1,23	1,60	0,41	1,38	1,52	—

15 Std. berechnen. Im Anschluss an diese Versuche wurden die Tiere E, F und K gesamthhaft aufgearbeitet. Wir gewannen durch Extraktion die Gesamt-Lipide und durch Behandlung des weitgehend zerkleinerten, extrahierten Materials mit verdünnter Salzsäure wasser- bzw. salzsäurelösliche Anteile. Die Ergebnisse der Aktivitätsbestimmungen des nach feuchter Veraschung dieser Proben gewonnenen Bariumcarbonates ergeben sich aus Tab. 5.

Tabelle 5.

Aktivitäten der Gesamt-Lipide usw. aus den Tierkörpern 210 Std. nach peroralen Gaben von Verbindung I.

	Tiere		
	E	F	K
Gesamtlipide, g	14,38	17,37	17,41
Aktivität, c/min	$6,0 \cdot 10^5$	$8,8 \cdot 10^5$	nicht messbar
Wasser- bzw. Salzsäurelösliches, g . .	43,7	33,8	21,1
Aktivität, c/min	nicht messbar	nicht messbar	nicht messbar
Salzsäureunlösliches, g	23,1	15,34	9,66
Aktivität, c/min	nicht messbar	nicht messbar	nicht messbar

Nach peroralen Gaben der seitenkettensignierten Verbindung II an männliche Ratten liessen sich in kurzfristigen Versuchen analoge Ausscheidungen und Retentionen, wie wir sie unter gleichen Bedingungen mit Verbindung I erhalten haben, erkennen (Tab. 6). Insgesamt konnten bei diesen Versuchen 88,9, 90,0, 97,3 und 89,1% der applizierten Aktivität wieder aufgefunden werden.

Langfristige Versuche mit Verbindung II bestätigten gleichfalls das unter entsprechenden Bedingungen für die Verbindung I festgestellte Verhalten (Tab. 7). Sie gaben Auskunft über das Verbleiben von 96,3 und 95,6% der applizierten Aktivität. Wir haben dabei die Aktivität der Expirationskohlendensäure bei einer Versuchsdauer von 218 Std. während der ersten Tage kontinuierlich, dann periodisch bestimmt. Aus Fig. 2 gehen die diesbezüglichen Resultate hervor. Auch bei diesen langfristigen Versuchen haben wir die Ratten zum Schluss aufgearbeitet, indessen keine Aktivität mehr nachweisen können. Die Halbwertszeiten betragen 23 und 20 Std.

Wenn wir die Tiere nach oralen Gaben der signierten Verbindungen nach 15 Std. töteten, so liess sich wie bereits erwähnt im Inhalt des Magen-Darm-Traktus stets eine bemerkenswerte Aktivität nachweisen. Dieselbe wurde indessen nicht durch unresorbiertes Ausgangsmaterial, vielmehr zufolge Ausscheidung eines aktiven Abbauproduk-

Tabelle 6.

Perorale Verabreichung von Verbindung II an Ratten. Ausgeschiedene und retinierte Aktivitäten in % der applizierten Aktivität nach 15,5 Std.

	Tier			
	L	M	N	O
Ausscheidung				
Ausatmungsluft	1,02	2,63	2,72	4,59
Harn	30,7	37,4	30,0	30,5
Faeces	0,55	0,29	0,87	0,0
Inhalt des Magen-Darm-Traktus	28,6	30,9	50,6*)	48,8*)
Total	50,87	71,22	84,19	83,89
Retention				
Leber.	0,59	1,14	1,01	0,65
Niere	0,16	0,20	0,29	0,22
Gehirn-Rückenmark	0,12	0,07	0,0	0,0
Magen-Darm-Traktus.	18,78	14,23	—	—
Übrige Körperanteile	8,40	3,17	11,8	4,33
Total	28,05	18,81	13,10	5,20
*) Inkl. Magen-Darm-Traktus.				

Tabelle 7.

Aktivitäten von Exspirationskohlenensäure, Harn, Faeces usw. in % der applizierten Aktivität nach einmaligen Gaben von Verbindung II.

	Zeit Std.	Tier			
		P		Q	
		Fractionen	total	Fractionen	total
Ausscheidung					
Ausatmungskohlenensäure	0-218		5,70		4,91
Harn	0- 24	47,1		49,1	
	24- 44	32,1		19,9	
	44- 71	3,91		4,54	
	71- 96	0,75		2,01	
	96-119	0,09		0,37	
	119-167	0,20		0,60	
	167-218	0,20	84,1	0,05	76,6
Faeces	0- 24	0,02		1,19	
	24- 44	3,71		12,4	
	44- 71	2,28		0,1	
	71- 96	0		0,41	
	96-119	0		0	
	119-218	0	6,0	0	14,1
Futterrückstände			0,43		0
Retention					
Lipide und salzsäurewässrige Extrakte aus dem Tierkörper			0		0

tes mit der Galle bedingt. Offenbar wird dasselbe wieder rückresorbiert, indem die Faeces nur wenig Aktivität aufweisen, die Aktivitätsausscheidung mit dem Harn aber weitergeht und im wesentlichen erst nach etwa 3 Tagen beendet ist. Wir versuchten festzustellen, ob im Darm ein bakterieller Abbau stattfindet, der für die Aktivität der Exspirationskohlenensäure verantwortlich wäre. Nach Dekapitation der Ratten wurde zum Darminhalt Verbindung II gefügt und nach Homogenisierung in einem aliquoten Teil die Aktivität bestimmt. Andere Anteile schüttelten wir bei 37° in Warburg-Gefässen oder bebrüteten sie 2 bzw. 5 Tage bei 37°. Es traten dabei keine Aktivitätsverluste ein.

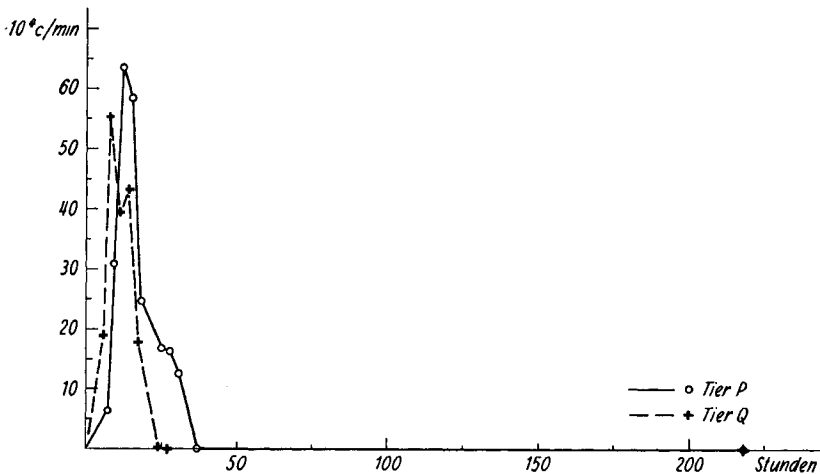


Fig. 2.

Aktivität der Exspirationskohlenensäure.

Auch die 15 Std. nach oralen Gaben von Verbindung II im Darmtraktus nachgewiesene Aktivität blieb unter solchen Bedingungen unverändert.

Um über die Verteilung des Doridens im Tierkörper nach sehr kurzer Zeit etwas zu erfahren, haben wir zwei Ratten eine wässrig-alkoholische Lösung der Verbindung I intraperitoneal injiziert und die Tiere nach 20 Min. getötet. Dieses Vorgehen musste gewählt werden, weil bei der sehr geringen Wasserlöslichkeit des α -Phenyl- α -äthylglutarimides eine intravenöse Applikation Schwierigkeiten bot. Unmittelbar nach der intraperitonealen Injektion zeigten die Ratten schwere Gleichgewichtsstörungen, gefolgt von tiefer Narkose und beschleunigter Atmung. Ein Kontrolltier, dem wir eine analoge Menge des Lösungsmittels, d. h. des wässrigen Alkohols injizierten, reagierte nicht mit solchen Erscheinungen. Aus der Tab. 8 sind die für die einzelnen Organe gemessenen bzw. berechneten spezifischen und relative spezifischen Aktivitäten ersichtlich.

Tabelle 8.

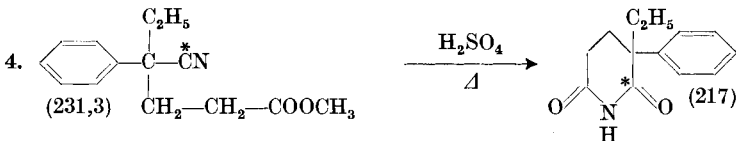
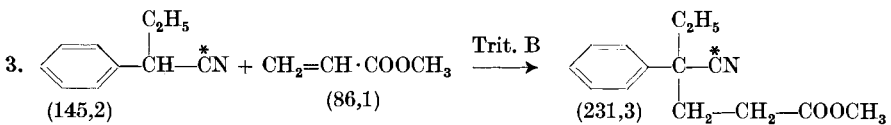
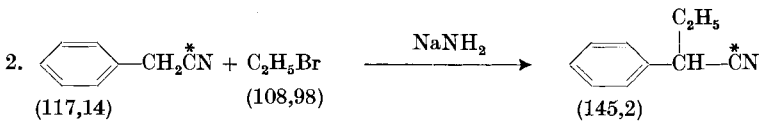
Intraperitoneale Injektion von Verbindung I. Spezifische und relative spezifische Aktivitäten der Organe nach 20 Min.

Organ	Spez. Aktivität c/min·mg bezogen auf				Relative spez. Aktivität*)	
	Frischsubstanz		Trockensubstanz		Tier R	Tier S
	Tier R	Tier S	Tier R	Tier S		
Blut	77,6	59,0	—	—	71	76
Leber	264	173	913	494	241	222
Gehirn	123	124	520	522	112	159
Rückenmark	143	115	421	340	131	149
Magen-Darm-Traktus . .	346	235	1210	1065	316	302
Depotfett	1350	289	1580	348	1240	372

*) Rel. spez. Aktivität = $\frac{\text{spezifische Aktivität}}{\text{total appl. Akt.}} \times \text{Körpergew.} \times 100.$

Experimentelles.

A. Ringsigniertes α -Phenyl- α -äthyl-glutarimid (^{14}C -Doriden).



1. Benzylcyanid- ^{14}C : 50 mg K^{14}CN werden mit 1,72 ml Wasser in ein 20-ml-Kölbchen gebracht, dann gibt man 2,5 g inaktives KCN hinzu und erwärmt die Mischung einige Min. auf dem Wasserbad. Zur noch warmen Suspension (das KCN ist nur partiell gelöst) gibt man unter Umschwenken in vier Portionen eine Lösung von 4,4 g Benzylchlorid in 4,4 ml Alkohol, erwärmt 4 Std. unter Rückfluss, kühlt in Eiswasser und filtriert. Den Filtrerrückstand wäscht man sorgfältig mit 20 ml Alkohol. Vom vereinigten Filtrat wird letzterer soweit als möglich wieder abdestilliert und das zurückbleibende, schwach

bräunliche Öl bei 100–120° (Luftbad)/10 mm destilliert. Es resultierten 3,82 g (93%) farbloses Öl.

2. Phenyl-äthyl-acetonitril-[¹⁴C]: Die 3,82 g radioaktives Benzylcyanid werden in 7,5 ml abs. Äther gelöst und unter Köhlen mit kaltem Wasser und Röhren mit einer Suspension von 1,47 g NaNH₂ in 4,3 ml Benzol tropfenweise versetzt. Nach 1 Std. Röhren bei Zimmertemperatur tropft man 3,92 g Äthylbromid, gelöst in 2 ml Äther, zu und erwärmt 4 Std. unter Rückfluss. Zur roten Lösung werden 4 ml Wasser zugefügt und, nach kurzem Röhren, 25 ml Äther. Die Ätherschicht wird abgetrennt, mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand gab bei 100–120° (Luftbad)/10–11 mm 4,22 g (89%) farbloses Öl.

3. γ -Phenyl- γ -cyano-[¹⁴C]-capronsäure-methylester: Die 4,22 g des oben beschriebenen Nitrils werden in 5 ml abs. Dioxan gelöst und unter Röhren tropfenweise mit 3,8 g Acrylsäure-methylester versetzt. Während des Zutropfens wird von Zeit zu Zeit tropfenweise Triton B (52-proz.) zur Reaktionsmischung gefügt (total 350 λ). Nach dreistündigem Erwärmen bei 80° entfernt man das Dioxan im Vakuum und nimmt den Rückstand in Äther auf. Die ätherische Lösung wird mit wenig Wasser gewaschen und nach dem Trocknen vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand bei 160–180° (Luftbad)/12 mm destilliert ergibt 5,38 g zähflüssiges Öl (80%).

4. ¹⁴C- α -Phenyl- α -äthyl-glutarimid: Die 5,38 g radioaktiver Nitrilester werden in 11,5 ml Eisessig gelöst, mit 6,5 ml 85-proz. Schwefelsäure versetzt und 2½ Std. im Ölbad von 90° erwärmt. Nach Abkühlen entfernt man weitgehend die Essigsäure im Vakuum und verrührt den Rückstand mit 60 ml Benzol und 30 ml Wasser. Die Benzolschicht wird abgetrennt, mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand, bei 90–120° (Luftbad)/0,05 mm destilliert, ergab 3,8 g (80%) farbloses Öl, das beim Stehen kristallisierte. Zur weiteren Reinigung wurde viermal aus Isopropanol umkristallisiert. Smp. 84–87°.

B. Seitenketten-signiertes α -Phenyl- α -äthyl-glutarimid (¹⁴C-Doriden). Die Synthese erfolgt, ausgehend von inaktivem Benzylcyanid und Äthyljodid-[1-¹⁴C], analog der vorstehenden Vorschrift. Infolge des hier zehnmal kleineren Ansatzes konnte das erhaltene Roh-Doriden durch Destillation nicht genügend gereinigt werden. Es wurde daher in Benzol-Pentan (2:1) gelöst und durch Aluminiumoxyd (*Brockmann*, neutral, mit Essigester und Methanol gewaschen und bei 105° getrocknet) filtriert. Auf diese Weise erhält man in gleicher Ausbeute wie oben schön kristallisiertes α -Phenyl- α -äthyl-glutarimid vom Smp. 84–87°.

C. Die Tierversuche. Die spezifische Aktivität der verwendeten Verbindung I betrug $1,40 \cdot 10^6$ c/min·mg, diejenige von Verbindung II (2 Präparate) $2,46 \cdot 10^6$ und $5,12 \cdot 10^6$ c/min·mg.

Die Applikation erfolgte peroral als ölige Lösung (Olivöl), wobei pro Dosis etwa 0,7–0,9 ml mit der Schlundsonde gegeben wurden. Das Gewicht der Tiere und die verabreichten Doriden-Mengen sind aus Tab. 9 ersichtlich. Die Nahrungsaufnahme war sehr beschränkt, Glucoselösung und Wasser standen ad libitum zur Verfügung.

Von den getöteten Tieren wurden Leber, Niere, Gehirn und Rückenmark sowie der Magen-Darm-Traktus herauspräpariert. Letzteren haben wir sorgfältig vom Inhalt getrennt und ausgewaschen. Ferner gewannen wir Proben von Depotfett aus der Nierenregion. Die quantitativ gesammelten Harne wurden auf ein bekanntes Volumen gebracht unter Zugabe von wenig KOH bis zu leicht alkalischer Reaktion. Je 2 ml solcher Verdünnungen brachten wir durch langsames Eindunsten im Exsikkator über Schwefelsäure zum Trocknen, fügten etwas „Träger“-Doriden hinzu und gewannen nach feuchter Veraschung Bariumcarbonat. Organe, Faeces, Inhalt des Magen-Darm-Traktus usw. wurden homogenisiert und im Vakuum bei Zimmertemperatur über P₂O₅ getrocknet. Die praktizierte schonende Trocknung verlief, wie wir uns durch Kontrollversuche überzeugten, ohne Verluste an aktivem Material.

Tabelle 9.

Gewichte der Ratten, applizierte Doriden-Mengen und Aktivitäten.

Tier			Doriden			
Bez.	Gew. g	Ge- schlecht	mg	mg/kg	mM/kg	Appl. Akt. c/min
A	175	m	38,2	218	1,0	535 · 10 ⁵
B	175	m	32,7	187	0,86	457 · 10 ⁵
C	300	m	17,9	60	0,28	251 · 10 ⁵
D	300	m	17,9	61	0,28	251 · 10 ⁵
E	215	m	36,5	170	0,78	514 · 10 ⁵
F	190	w	36,5	192	0,88	514 · 10 ⁵
G	170	m	20,0	118	0,54	280 · 10 ⁵
H	200	w	20,0	100	0,46	280 · 10 ⁵
I	200	m	10,8	54	0,25	151 · 10 ⁵
K	195	w	10,8	55	0,26	151 · 10 ⁵
L	171	m	37,1	218	1,0	609 · 10 ⁵
M	180	m	33,6	187	0,86	552 · 10 ⁵
N	210	m	45,8	218	1,0	574 · 10 ⁵
O	225	m	42,1	187	0,86	522 · 10 ⁵
P	180	m	39,2	218	1,0	449 · 10 ⁵
Q	175	m	32,7	187	0,86	375 · 10 ⁵
R	225	m	18,6	83	0,38	246 · 10 ⁵
S	255	m	14,9	59	0,27	198 · 10 ⁵

Diskussion der Ergebnisse.

Peroral verabreichtes ring- oder seitenketten-signiertes α -Phenyl- α -äthyl-glutarimid wird im Organismus der Ratte keinesfalls weitgehend abgebaut, vielmehr nach einer offenbar nur geringfügigen Veränderung vielleicht gepaart ausgeschieden. Die Halbwertszeiten betragen für Dosen von etwa 0,8 mM/kg Körpergewicht, die durchaus zur Schlafwirkung ausreichen, etwa 26 Std. Die Hauptmenge, nämlich 61,1, 65,9, 82,6, 61,5, 71,3, 85,0 (Tiere E–K) bzw. 84,1 und 76,6% (Ratte P und Q) der applizierten Aktivität lässt sich im Harn nachweisen; die Aktivität der Organe und des Tierkörpers, d. h. der Lipoidextrakte und salzsauren Hydrolysate, ist nach 9 Tagen sehr gering oder überhaupt Null. α -Phenyl- α -äthyl-glutarimid oder seine Umwandlungsprodukte werden weder in den Organen noch in den Fettdepots angereichert. Bei der Fettlöslichkeit dieser Verbindung konnte letztere Möglichkeit nicht zum vorneherein ausgeschlossen werden. Die Verteilung der Aktivität zwischen Blut und Depotfett war indessen auf Grund der Ergebnisse der intraperitonealen Injektion deutlich zugunsten der Fettphase verschoben. Nach 20 Min. betrug die relative spezifische Aktivität des Depotfettes im Mittel 805 gegenüber 73,5 für das Blut, 232 für die Leber, 136 für das Gehirn, 140 für das Rückenmark und 309 für den Magen-Darm-Traktus.

Bemerkenswert ist die umfassende Ausscheidung eines wieder rückresorbierbaren Umwandlungsproduktes durch die Galle. Nach 15 Std. weist der Darmtraktus eine Aktivität auf wie der Harn. In der Galle wie im Harn sind auf Grund von Isotopenverdünnungsversuchen nur unwesentliche Mengen unveränderten α -Phenyl- α -äthylglutarimids vorhanden.

Etwa 5 Std. nach erfolgter Applikation erweist sich die Expirationssäure als aktiv. Diese Aktivität erreicht nach 8–10 Std. ihr Maximum, um rasch wiederum auf Null zurückzukehren. Vielleicht führen unsere weiteren Untersuchungen über die Natur der Ausscheidungsprodukte im Harn zu einer Erklärung dieses Verhaltens.

Das ringsignierte und das seitenkettensignierte Produkt verhalten sich im Stoffwechsel hinsichtlich Aktivitäts-Verteilung und Ausscheidung gleich. Eine Abspaltung der Seitenkette dürfte bei den gewählten Dosierungen im Organismus der Ratte nicht eintreten. Sie hätte sich durch Aktivitätsverschiedenheiten, z. B. des Harnes und der Expirationssäure, anzeigen müssen. Die Versuche gaben in den meisten Fällen Auskunft über das Verbleiben von mindestens 90% der applizierten Aktivität.

SUMMARY.

The metabolism of α -phenyl- α -ethylglutarimide ("Doriden"), a soporific, labelled with ^{14}C either in the ring or in the side-chain, has been studied in the rat.

Active carbon dioxide could be detected after about 5 hours in the expired air, though the activity amounted to only 2–4% of that administered parenterally. After a very short time, the contents of the intestine exhibited marked activity, a degradation product being excreted through the bile. A reabsorption took place, however, since the activity in the faeces in extended experiments was rather low (average 11.8%), the bulk of the activity (about 80%) being found in the urine. The activity of the organs (liver, kidneys, brain, spinal cord) was slight after 15 hours, and not measurable after a longer period.

The half life of α -phenyl- α -ethylglutarimide, administered to rats in doses of 0.5–1 mM, averages about 26 hours.

Although "Doriden" is fat soluble and can be detected in depot fat within 20 minutes after parenteral administration, no accumulation occurs. The compound obviously becomes changed within a short time, and is almost entirely excreted in the urine, probably as a conjugate. Our experiments do not argue in favour of the loss of the ethyl side-chain.

Physiologisch-chemisches Institut der Universität Basel.