

**253. α -Substituierte Dopacetamide als Hemmer
der Catechol-O-methyl-transferase und der enzymatischen
Hydroxylierung aromatischer Aminosäuren
In den Catecholamin-Metabolismus eingreifende Substanzen**

2. Mitteilung

von A. Carlsson, H. Corrodi und B. Waldeck

(6. VI. 63)

1. Einleitung. – In der 1. Mitteilung dieser Reihe¹⁾ berichteten wir über die Synthese von 3,4-Dihydroxyphenylacetamid (III, H 13/49), für welches wir den Namen Dopacetamid vorschlagen möchten, und einiger Derivate, welche kompetitive Hemmer der Catechol-O-methyl-transferase (COMT) sind. In dieser Arbeit wird die Synthese von α -substituierten Dopacetamiden beschrieben, welche viel kräftigere Hemmer der COMT sind. Die biochemischen Resultate, die mit diesen Substanzen erhalten wurden, geben einen Einblick in die Bedeutung der COMT im Säugetierorganismus. Ausgehend von einer in der 1. Mitteilung¹⁾ beschriebenen, dort noch nicht gedeuteten Beobachtung, gelang es uns, eine Nebenwirkung dieser Substanzgruppe aufzuspüren. Sie hemmen nämlich gleichzeitig die enzymatische Hydroxylierung von L-Phenylalanin zu L-Tyrosin, L-Tyrosin zu L-Dopa und L-Tryptophan zu L-5-Hydroxytryptophan, d. h. die geschwindigkeitsbestimmenden Stufen in der Biosynthese der Catecholamine und des Serotonins (5-Hydroxytryptamin). Die biochemischen Versuche wurden meistens mit dem wirksamsten Derivat H 22/54 (α -Propyldopacetamid, XV, R = n -C₃H₇) ausgeführt.

BELLEAU²⁾ beschrieb kürzlich die COMT-hemmenden Eigenschaften des 4-Methyltropolons (XXXIII). Es schien uns interessant, eine Kombination des Tropolonringes mit einer Acetamid-Seitenkette zu prüfen; wir verwendeten dazu das 4-Tropolonacetamid (XXXII). Diese erstmals 1952 von HAWORTH *et al.*³⁾ beschriebene Substanz ist ein kräftiger Hemmer der COMT und hat weniger toxische Nebenwirkungen als das 4-Methyltropolon.

Die Catecholgruppierung der Dopacetamide ist sowohl für die COMT- wie auch für die Hydroxylase-hemmende Aktivität unerlässlich, denn einige monohydroxylierte Phenylacetamide erwiesen sich hier als gänzlich wirkungslos.

2. Synthese. – Formelschema 1 gibt den Weg der Synthese der α -alkylsubstituierten Dopacetamide aus (käuflichem) Homoveratronitril (I)⁴⁾ an. Dopacetamid (III) liess sich äusserst einfach darstellen, indem I durch Erhitzen mit Pyridinhydrochlorid⁵⁾ zu 3,4-Dihydroxyphenylacetnitril (II)⁶⁾ entmethyliert wurde,

¹⁾ 1. Mitteilung: A. CARLSSON, M. LINDQVIST, S. FILA-HROMADKO & H. CORRODI, *Helv.* **45**, 270 (1962).

²⁾ B. BELLEAU & J. BURBA, *Biochim. biophysica Acta* **54**, 195 (1961).

³⁾ W. D. CROW, R. D. HAWORTH & P. R. JEFFRIES, *J. chem. Soc.* **1952**, 3705.

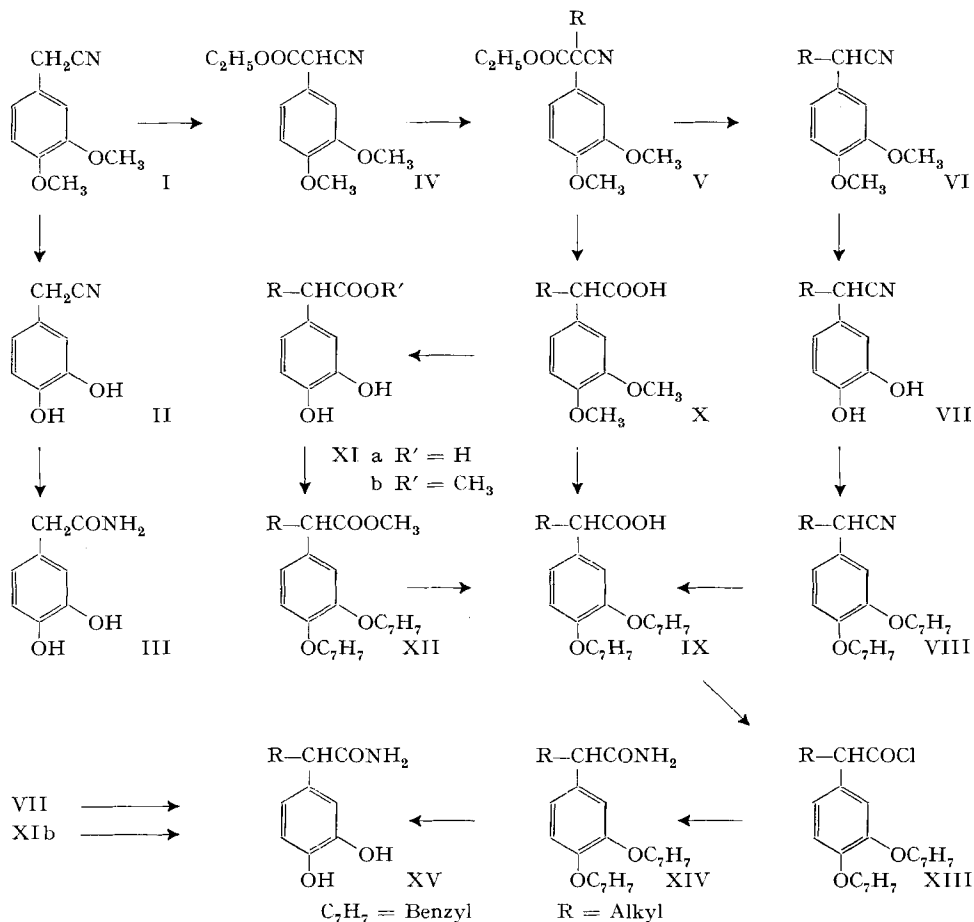
⁴⁾ FLUKA AG, Buchs SG, Schweiz.

⁵⁾ Methode nach V. PREY, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **74**, 1219 (1941).

⁶⁾ Vgl. andern Syntheseweg: R. TRAVE, *Gazz. chim. ital.* **80**, 502 (1950).

welches in konz. Salzsäure quantitativ in III überging. In Anlehnung an diese Methode wurde I in die entsprechenden α -Alkylnitrile VI übergeführt. Zur Vermeidung von Dialkylierung wurde I mit Natriumäthylat zum Cyanessigester IV⁷⁾ umgewandelt und dieser dann zu V alkyliert. Hydrolyse von V mit Kaliumhydroxid in Äthanol gab in guter Ausbeute VI, welches mit Pyridin-hydrochlorid zum entsprechenden α -Alkyl-3,4-dihydroxyphenylacetonitril VII demethyliert wurde. Die direkte Verseifung von VII zu den gesuchten Amiden XV gab trotz vielfältiger Abänderung der Versuchsbedingungen nur sehr schlechte Ausbeuten, wobei die Amide

Formelschema 1



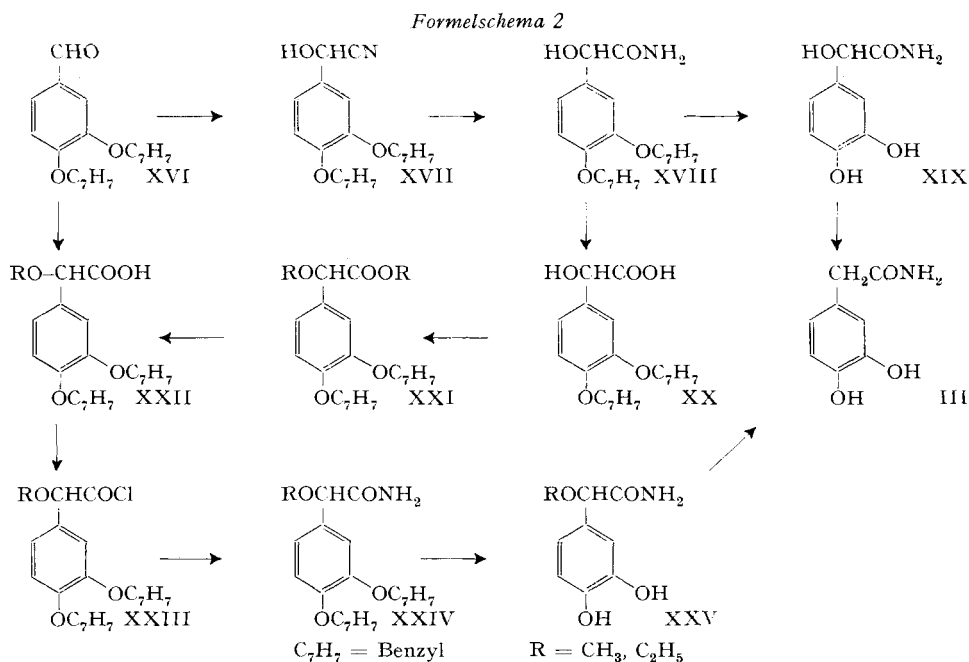
immer mit dem Ausgangsmaterial verunreinigt waren. Daher wurden die Dihydroxynitrile VII über die Dibenzylcyanide VIII zu den Dibenzylsäuren IX verseift. Ausgehend vom Cyanessigester V konnte IX auch über X, XIa, XIb und XII erhalten werden, wobei die Dimethoxysäuren zu den Dihydroxysäuren XIa mit Jodwasserstoffsäure entmethyliert wurden. Die Dihydroxymethylester XIb (R = Alkyl)

7) F. LEONARD, A. WAJNGUT, M. KLEIN & C. M. SMITH, *J. org. Chemistry* 26, 4062 (1961).

liessen sich nur in sehr schlechten Ausbeuten durch Ammonolyse in die Amide überführen, ganz im Gegensatz zum unsubstituierten Derivat XIb (R = H).

Die Dibenzylloxysäuren IX wurden über die Säurechloride XIII in die Dibenzyl-oxyamide XIV umgewandelt, welche katalytisch zu den gewünschten Dihydroxyamiden XV hydriert wurden. Bemerkenswert an dem Synthesegang war, dass sich die 9 Stufen von I über VI, VIII und XIV zu XV mit einer Gesamtausbeute von 52% durchführen liessen, was einer Durchschnittsausbeute von 92% pro Stufe entspricht. α -Propyldopacetamid (H 22/54, XV, R = n -C₃H₇) konnte so bequem in Kilogrammengen hergestellt werden⁸⁾.

α -Hydroxydopacetamid (3,4-Dihydroxymandelamid, XIX), α -Methoxydopacetamid (XXV, R = CH₃) und α -Äthoxydopacetamid (XXV, R = C₂H₅) wurden aus 3,4-Dibenzyloxybenzaldehyd (XVI) nach Formelschema 2 synthetisiert. Über das



Cyanhydrin XVII wurde auf bekannte Weise das 3,4-Dibenzyloxymandelamid (XVIII)⁹⁾ erhalten, welches sich katalytisch zu XIX hydrieren liess. Mittels der eleganten, von uns leicht modifizierten Methode von REEVE¹⁰⁾ zur Synthese von α -Methoxyphenylelessigsäuren erhielt man aus XVI α -Methoxy- und α -Äthoxy-3,4-dibenzyl-oxy-phenylelessigsäure (XXII), welche auch durch Alkylierung von 3,4-Dibenzyl-oxy-mandelsäure (XX)⁹⁾ mit Methyljodid bzw. Äthyljodid und Silberoxid und Verseifung des intermediär gebildeten Esters XXI zugänglich waren, was deren Konstitution bewies. α -Propoxyphenylelessigsäure konnte jedoch auf keinem der beiden

⁸⁾ Ausgeführt von Mag. A. SIKKAR.

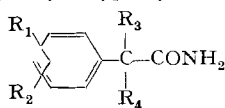
⁹⁾ N. W. BRISTOW, J. chem. Soc. 1957, 513.

¹⁰⁾ W. REEVE & C. W. WOODS, J. Amer. chem. Soc. 82, 4062 (1960); W. REEVE & E. I. COMPERE, *ibid.* 83, 2755 (1961).

Wege erhalten werden. Die Umsetzung von XXII zu den Säurechloriden XXIII ist heikel; die Reaktion mit Thionylchlorid musste bei 0° in Gegenwart einer katalytischen Menge Pyridin ausgeführt werden, und beim nachfolgenden Eindampfen durfte 20° nicht überschritten werden, da sonst Verharzung eintrat. Umsetzung der Säurechloride zu den Amiden XXIV und deren katalytische Hydrierung verliefen glatt. Die Konstitution der α -Alkoxyamide XXV und des 3,4-Dihydroxymandelamides (XIX) wurde dadurch bestätigt, dass sie sich katalytisch bei 50° in Gegenwart einer Spur Perchlorsäure zu Dopacetamid (III) hydrieren liessen.

Als Vertreter der α,α -Dialkyldopacetamide wurde das α -(3,4-Dihydroxyphenyl)-isobutyramid (XXIX) hergestellt. Dazu wurde 3,4-Dimethoxyhydratropanitril (XXVI) mit Phenylnatrium¹¹⁾ und Methyljodid zum α -(3,4-Dimethoxyphenyl)-iso-

Tabelle 1. Schmelzpunkt, Analyse und COMT-Hemmvermögen der synthetisierten Dopacetamide und einiger Hydroxyphenylacetamide¹⁴⁾



Code Nr.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Smp. °C un-korr.	Bruttoformel	Analyse				COMT-hemmende Aktivität ^{a)}
							ber. C%	H%	gef. C%	H%	
H 13/49	4-OH	3-OH	H	H	147°	C ₈ H ₉ O ₃ N	57,48	5,43	57,41	5,46	2
H 22/21	4-OH	3-OH	CH ₃	H	147°	C ₉ H ₁₁ O ₃ N	59,66	6,12	59,38	6,39	1
H 22/41	4-OH	3-OH	C ₂ H ₅	H	139°	C ₁₀ H ₁₃ O ₃ N	61,52	6,71	61,72	6,91	0,8
H 22/54	4-OH	3-OH	<i>n</i> -C ₃ H ₇	H	141°	C ₁₁ H ₁₅ O ₃ N	63,14	7,23	62,96	7,16	0,5
H 22/59	4-OH	3-OH	<i>iso</i> -C ₃ H ₇	H	b)	C ₁₁ H ₁₅ O ₃ N	63,14	7,23	63,41	7,49	1
H 22/58	4-OH	3-OH	<i>n</i> -C ₄ H ₉	H	132°	C ₁₂ H ₁₇ O ₃ N	64,55	7,68	64,19	7,81	0,8
H 22/98	4-OH	3-OH	<i>iso</i> -C ₄ H ₉	H	182°	C ₁₂ H ₁₇ O ₃ N	64,55	7,68	64,28	7,78	0,8
H 22/93	4-OH	3-OH	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃	H	127°	C ₁₄ H ₂₁ O ₃ N	66,90	8,42	66,90	8,54	–
H 22/44	4-OH	3-OH	CH ₃	CH ₃	139°	C ₁₀ H ₁₃ O ₃ N	61,52	6,71	61,33	6,82	1
H 17/53	4-OH	3-OH	OH	H	130°	C ₈ H ₉ O ₄ N	52,46	4,95	52,03	4,65	–
H 17/87	4-OH	3-OH	CH ₃ O	H	196°	C ₉ H ₁₁ O ₄ N + 1/2H ₂ O	52,42	5,86	52,42	5,82	1
H 22/07	4-OH	3-OH	C ₂ H ₅ O	H	157°	C ₁₀ H ₁₃ O ₄ N	56,86	6,20	56,55	6,10	1
H 17/88	H	3-OH	H	H	114°	C ₈ H ₉ O ₂ N	63,56	6,00	63,55	6,06	–
H 22/55	H	3-OH	CH ₃ O	H	b)	C ₉ H ₁₁ O ₃ N	59,66	6,12	59,99	6,40	–
H 22/43	4-OH	H	CH ₃ O	H	156°	C ₉ H ₁₁ O ₃ N	59,66	6,12	59,48	6,23	–
4-Tropolonacetamid											0,5

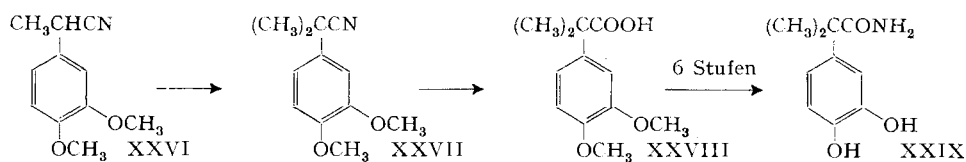
^{a)} Dosis in g/kg (i. p.), welche in Mäusen notwendig ist, um im Test mit Nialamid und L-Dopa den 3-Methoxytyramingehalt des Gehirns auf 0,1 μ g/g oder darunter zu senken (siehe 3.1).

^{b)} kristallisierte bisher nicht.

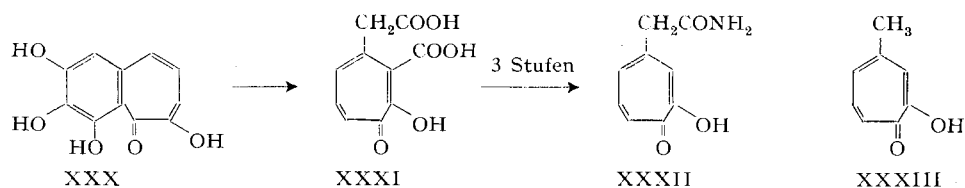
¹¹⁾ Natriumhydrid oder Natriumamid in flüssigem Ammoniak oder Toluol gab keine zufriedenstellenden Ausbeuten. Für die einfache Darstellungsmethode von Phenylnatrium danken wir Doc. A. BRÄNDSTRÖM, AB HÄSSLE, Göteborg.

¹⁴⁾ Verwendete Abkürzungen: Dopamin = 3,4-Dihydroxyphenyläthylamin, Dopa = 3,4-Dihydroxyphenylalanin, MAO = Monoaminoxidase, COMT = Catechol-O-methyl-transferase, Nialamid = N-Benzyl- β -isonicotinylhydrazino-propionamid, i. v. = intravenös, i. p. = intraperitoneal.

butyronitril (XXVII) umgesetzt, welches nur unter sehr energischen Bedingungen zur α -(3,4-Dimethoxyphenyl)-isobuttersäure (XXVIII) verseifbar war. Die weiteren Umsetzungen zum α,α -Dimethyldopacetamid (XXIX) verliefen analog Formelschema 1.



4-Tropolonacetamid (XXXII) wurde aus der durch Oxydation von Purpurogallin (XXX) zugänglichen Tropolon-3-carbonsäure-4-essigsäure (XXXI)¹²⁾ auf bekannte Weise hergestellt⁸⁾¹³⁾. Die Oxydation von Purpurogallin zu XXXI gab



nur bei genauer Einhaltung der im Versuchsteil beschriebenen Bedingungen annehmbare und reproduzierbare Ausbeuten. Dennoch blieb die Herstellung von XXXII in grösseren Mengen ein schwer zu bemeisterndes Problem.

In Tabelle 1 sind die synthetisierten Dopacetamide und einige Hydroxyphenylacetamide aufgeführt.

3. Biochemische Untersuchungen¹⁴⁾. - 3.1. *Bestimmung der COMT-hemmenden Aktivität nach dem in der 1. Mitteilung¹⁾ erwähnten Test.* α -Propyldopacetamid (H 22/54) und 4-Tropolonacetamid waren in diesem Test die wirksamsten Substanzen (vgl. Tabelle 1). In Tabelle 2 sind die Analysendaten eines solchen Versuches mit steigenden Dosen H 22/54 aufgeführt.

Tabelle 2. *Analysenwerte für Dopamin, Noradrenalin, 3-Methoxytyramin und Normetanephrin im Mäusegehirn im Versuch mit Nialamid (0,1 g/kg i. p.), 30 Min. später H 22/54 (i. p.), weitere 30 Min. später 7,5 mg/kg L-Dopa (i. p.). 1 Std. später wurden die Tiere getötet.*

	Dopamin	Noradrenalin	3-Methoxytyramin	Normetanephrin
Kontrollen	2,23 $\mu\text{g/g}$	0,72 $\mu\text{g/g}$	0,83 $\mu\text{g/g}$	0,11 $\mu\text{g/g}$
H 22/54 0,1 g/kg	2,34 $\mu\text{g/g}$	0,69 $\mu\text{g/g}$	1,06 $\mu\text{g/g}$	0,02 $\mu\text{g/g}$
H 22/54 0,3 g/kg	2,04 $\mu\text{g/g}$	0,97 $\mu\text{g/g}$	0,28 $\mu\text{g/g}$	0,02 $\mu\text{g/g}$
H 22/54 0,5 g/kg	2,81 $\mu\text{g/g}$	0,88 $\mu\text{g/g}$	0,11 $\mu\text{g/g}$	0,00 $\mu\text{g/g}$

Bei gewissen Versuchen wurden die Mäuse 24 Std. vorher mit 5 mg/kg Reserpin (i. p.) behandelt und so die Catecholaminspeicher (Granula) im Gehirn und in den

¹²⁾ R. D. HAWORTH & J. D. HOBSON, J. chem. Soc. 1951, 561; T. NOZOE, Y. KITAHARA, K. DOI, S. MASAMUNE, M. ENDO, M. ISHII & S. JEKYUN, Sci. Rep. Tohoku Univ. 38, 257 (1954).

¹³⁾ T. NOZOE, Y. KITAHARA, K. DOI, M. FUNAMIZU & T. TERASAWA, Tohoku Daigaku Hi-Sui Yoeki Kagaku Kenkyusho Hokoku 10, 199 (1961).

adrenergen Nervenden entleert. Dann gab Behandeln mit dem Monoaminoxidasehemmer (MAO-Hemmer) Nialamid [N-Benzyl- β -isonicotinylhydrazino-propionamid], H 22/54 und L-Dopa die in Tabelle 3 aufgeführten Analysenwerte.

Tabelle 3. *Analysenwerte für Dopamin, Noradrenalin, 3-Methoxytyramin und Normetanephrin im Mäusegehirn.*

Gleiche Versuchsordnung wie in Tabelle 2, mit dem Unterschied, dass die Mäuse 24 Std. vorher mit 5 mg/kg Reserpin vorbehandelt wurden.

	Dopamin	Noradrenalin	3-Methoxytyramin	Normetanephrin
Kontrollen	0,40 $\mu\text{g/g}$	0,07 $\mu\text{g/g}$	0,45 $\mu\text{g/g}$	0,01 $\mu\text{g/g}$
H 22/54 0,3 g/kg	0,73 $\mu\text{g/g}$	0,12 $\mu\text{g/g}$	0,12 $\mu\text{g/g}$	0,01 $\mu\text{g/g}$
H 22/54 0,5 g/kg	0,91 $\mu\text{g/g}$	0,12 $\mu\text{g/g}$	0,06 $\mu\text{g/g}$	0,00 $\mu\text{g/g}$

3.2. *Effekt von MAO- und COMT-Hemmung auf die Aufnahme von Noradrenalin-[7- ^3H] im Herzen und Skelettmuskel von normalen und reserpinbehandelten Mäusen.* Normale oder reserpinbehandelte Mäuse wurden mit dem MAO-Hemmer Nialamid, dem COMT-Hemmer H 22/54 oder beiden kombiniert vorbehandelt, und dann wurde 1 mg/kg Noradrenalin-[7- ^3H] (i. v.) administriert. Nach 30 Min. wurden die Tiere getötet und Noradrenalin-[7- ^3H] im Herzen und Oberschenkelmuskel, sowie Normetanephrin-[7- ^3H] im Oberschenkelmuskel bestimmt¹⁵⁾ (Resultate s. Fig. 1).

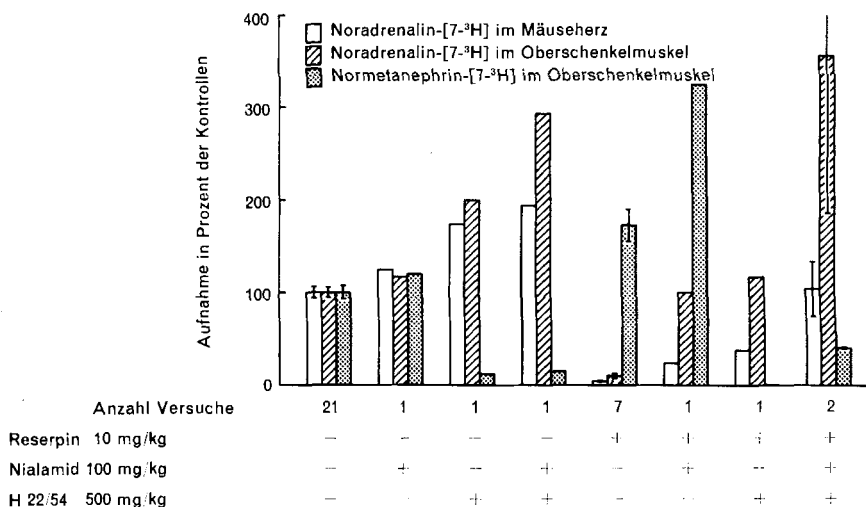


Fig. 1. *Effekt von MAO- und COMT-Hemmung auf die Aufnahme von Noradrenalin-[7- ^3H] im Herzen und Skelettmuskel von normalen und reserpinbehandelten Mäusen*

Die Drogen wurden i. p. zu folgenden Zeiten vor i. v.-Injektion von Noradrenalin-[7- ^3H] (1 $\mu\text{g/g}$) gegeben: Reserpin 17 Std., Nialamid 2 Std., und H 22/54 $\frac{1}{2}$ Std. $\frac{1}{2}$ Std. später wurden die Tiere getötet. Die Aufnahme im Gewebe der Kontrolltiere wurde zu 100% gesetzt. Kontrollwerte: Herz: Noradrenalin $2,37 \pm 0,14$ ng/g; Oberschenkelmuskel: Noradrenalin $0,117 \pm 0,006$ ng/g, Normetanephrin $0,079 \pm 0,005$ ng/g.

¹⁵⁾ A. CARLSSON & B. WALDECK, Acta pharmacol. toxicol. Scand., 20, 47 (1963).

Hemmung der MAO erhöhte die Aufnahme von Noradrenalin-[7-³H] in normalen Tieren in Übereinstimmung mit AXELROD *et al.*¹⁶⁾ nicht signifikant. Eine erhöhte Aufnahme gab dagegen H 22/54, hauptsächlich wegen Hemmung der Leber-COMT¹⁵⁾. Ob eine Kombination von MAO- und COMT-Hemmung eine weitere Steigerung verursachte, konnte noch nicht eindeutig abgeklärt werden.

In reserpinbehandelten Mäusen dagegen wurde die Aufnahme von Noradrenalin-[7-³H] durch Nialamid ca. 8mal und durch H 22/54 ca. 11mal erhöht, während eine Kombination der beiden Drogen eine Steigerung über das Niveau der Kontrollen hinaus bewirkte. Blockierung des spezifischen Einlagerungsmechanismus durch Reserpinbehandlung scheint die Bedeutung der MAO für die Inaktivierung der Catecholamine zu erhöhen.

Der Gehalt an Normetanephrin-[7-³H] stieg unter dem Einfluss von Reserpin signifikant an ($P < 0,005$), wahrscheinlich wegen der verminderten Aufnahme im Gewebe, wodurch Noradrenalin-[7-³H] in vermehrter Masse der COMT ausgesetzt wurde. Eine noch kräftigere Steigerung wurde bei gleichzeitiger Hemmung der MAO erhalten. H 22/54 hemmte in Übereinstimmung mit der im Gehirn von Mäusen und Kaninchen¹⁷⁾ gemachten Beobachtungen (siehe 3.1.) die Bildung von Normetanephrin-[7-³H] effektiv.

3.3. *Versuche an narkotisierten Katzen.* Von FOLKOW und Mitarb.¹⁸⁾ wurde in narkotisierten Katzen die Reaktion der Nickhaut auf intraportal und intravenös injiziertes Noradrenalin studiert. Es zeigte sich, dass intraportal 3–4mal so viel Noradrenalin gegeben werden muss, um die gleiche Kontraktion der Nickhaut zu erhalten, wie sie durch intravenöses Noradrenalin verursacht wird. In Übereinstimmung mit Mäuseversuchen¹⁵⁾ wurden also ungefähr 75% des Noradrenalins bei der ersten Passage durch die Leber inaktiviert¹⁹⁾. Bei Vorbehandlung der Katze mit einem COMT-Hemmer (H 13/49; 0,8 g/kg i. v.) wurde dieser Unterschied jedoch ausgeglichen, d. h. Noradrenalin erzeugte in derselben Dosis sowohl intraportal wie auch intravenös appliziert fast die gleiche Kontraktion der Nickhaut.

In narkotisierten Katzen bewirkte Hemmung der COMT durch 0,8 g/kg H 13/49 oder 0,1 g/kg H 22/54 (i. v.) nach kurzer Zeit Blutdrucksteigerung und maximale Kontraktion der durch postganglionäre Denervierung gegen Catecholamine hypersensibilisierten Nickhaut. Die andere, nicht denervierte Nickhaut (Kontrolle) verhielt sich völlig normal. Elektrische Stimulierung dieser intakten Nickhaut via Sympathicus mit variierenden Frequenzen gab die gleiche Reaktion wie vor der COMT-Hemmung, was dafür spricht, dass die COMT bei den Nervenden des peripheren adrenergen Systems nicht von ausschlaggebender Bedeutung ist.

Diese einige Stunden andauernden Reaktionen beruhten auf der beträchtlichen Steigerung des Noradrenalin-Gehaltes im Blut des Tieres, hervorgerufen durch das Diffundieren des bei Sympathicusaktivität an den Nervenden freigesetzten Neurotransmitters ins Blut. Da die Leber-COMT gehemmt war, stieg der Noradrenalin-

¹⁶⁾ J. AXELROD, G. HERTTING & R. W. PATRICK, *J. Pharmac. exp. Therap.* 134, 325 (1961).

¹⁷⁾ J. HÄGGENDAL, *Acta physiol. scand.* 1963, im Druck.

¹⁸⁾ A. CARLSSON, H. CORRODI, B. FOLKOW & J. HÄGGENDAL; Methodik und Resultate werden anderswo publiziert.

¹⁹⁾ Vgl. G. HERTTING & E. H. LABROSSE, *J. biol. Chemistry* 237, 2291 (1962).

Spiegel des Blutes rasch auf das Fünffache des Ruhewertes an, was zur Kontraktion der sensibilisierten Nickhaut und zur Blutdrucksteigerung führte²⁰⁾.

Blutanalysen gaben folgendes Resultat: Noradrenalin-Gehalt, Ruhewert in normaler Katze 0,3 $\mu\text{g/l}$ Blut, nach COMT-Hemmung durch 0,8 g/kg H 13/49 (i.v.) 1,5 $\mu\text{g/l}$. Dieser Versuch ermöglicht es, auf einfache Weise die Duration von COMT-Hemmern zu bestimmen und sichtbar zu machen¹⁸⁾.

3.4. *Hemmung der Phenylalanin-, Tyrosin- und Tryptophan-hydroxylase durch Dopacetamide.* Wir haben schon berichtet¹⁾, dass eine hohe Dosis (2 g/kg) H 13/49, welche vollständige Hemmung der COMT im Mäusegehirn verursacht, die zentrale Stimulierung, welche durch einen MAO-Hemmer in Mäusen hervorgerufen wird, nicht potenziert, sondern im Gegenteil unterdrückt. In den Gehirnen dieser Tiere wies der Gehalt an Catecholaminen wie auch an 5-Hydroxytryptamin nicht die nach MAO-Hemmung charakteristische Steigerung auf. In Figur 2 ist ein solches Analysenergebnis für H 22/54 und H 22/58 graphisch dargestellt.

Nach einmaliger Administrierung von H 22/54 sank der 5-Hydroxytryptamin-Gehalt des Gehirnes in Mäusen, Ratten und Kaninchen im Verlauf von 3 Std. auf 50% des Normalwertes, und auch die Werte für Dopamin und Noradrenalin waren erniedrigt (Tabelle 4).

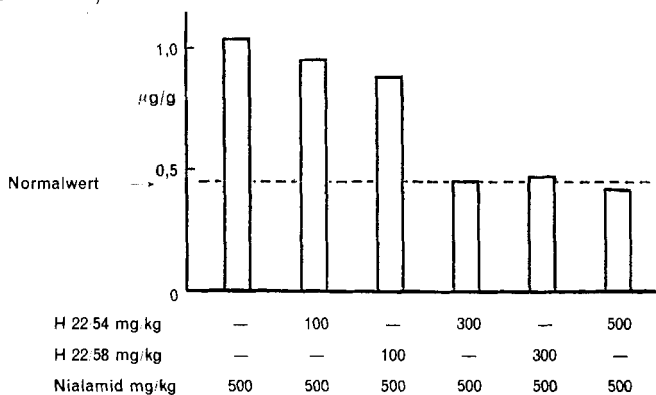


Fig. 2. Blockade der Akkumulation von 5-Hydroxytryptamin im Mäusegehirn durch Dopacetamide nach MAO-Hemmung

30 Min. nach dem Dopacetamid wurde Nialamid (0,5 g/kg i. p.) gegeben, und weitere 2 Std. später wurden die Tiere getötet

Tabelle 4. Analysenwerte für Dopamin, Noradrenalin und 5-Hydroxytryptamin im Mäusegehirn 3 Std. nach Administrierung von H 22/54 (i. p.)

	Dopamin	Noradrenalin	5-Hydroxytryptamin
Kontrollen	1,06 $\mu\text{g/g}$	0,53 $\mu\text{g/g}$	0,46 $\mu\text{g/g}$
H 22/54 0,1 g/kg	1,23 $\mu\text{g/g}$	0,41 $\mu\text{g/g}$	0,54 $\mu\text{g/g}$
H 22/54 0,3 g/kg	0,94 $\mu\text{g/g}$	0,42 $\mu\text{g/g}$	0,35 $\mu\text{g/g}$
H 22/54 0,5 g/kg	0,72 $\mu\text{g/g}$	0,30 $\mu\text{g/g}$	0,20 $\mu\text{g/g}$

Die COMT-hemmende Komponente der Substanzen wirkte hier wahrscheinlich der Senkung des Catecholamingehaltes entgegen.

²⁰⁾ N. E. ANDÉN & T. MAGNUSSON, unveröffentlichte Beobachtung.

Da die Dopacetamide die Decarboxylase, die L-Dopa in Dopamin und L-5-Hydroxytryptophan in 5-Hydroxytryptamin überführt, nicht hemmen, muss angenommen werden, dass in der Biosynthese der Catecholamine die Stufe L-Tyrosin \rightarrow L-Dopa und in der Biosynthese von 5-Hydroxytryptamin die Stufe L-Tryptophan \rightarrow L-5-Hydroxytryptophan blockiert wird. In Vorversuchen konnte *in vitro* mit isolierten Enzymsystemen eine Hemmung der Phenylalanin-hydroxylase und der Tryptophan-hydroxylase der Leber gefunden werden²¹⁾. Schwierigkeiten in der Isolierung und Charakterisierung der Tyrosin-hydroxylase verunmöglichten bisher *in-vitro*-Versuche mit diesem Enzym. Es kann jedoch mit guten Gründen angenommen werden, dass die Dopacetamide alle drei Enzyme, die L-Phenylalanin, L-Tyrosin und L-Tryptophan zu den entsprechenden hydroxylierten Derivaten L-Tyrosin, L-Dopa, bzw. L-5-Hydroxytryptophan oxydieren, hemmen.

Dass die Senkung des Catecholamin- und 5-Hydroxytryptamin-Gehaltes im Gehirn unter dem Einfluss von z. B. H 22/54 nicht auf einem schwachen Reserpin-effekt (Freisetzung der Amine aus den Speicher-Granula) beruht, ergibt sich daraus, dass auch der Metabolit von 5-Hydroxytryptamin, die 5-Hydroxyindolylessigsäure, im gleichen Mass und mit der gleichen Geschwindigkeit absinkt. Dass die Dopacetamide keine Blockierung der Aminosäureaufnahme im Gehirn bewirken und auf diese Weise den Amingehalt senken, ist aus der Potenzierung des Dopaeffektes klar ersichtlich.

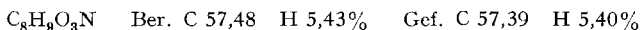
Auch in dieser Testserie ist das α -Propyldopacetamid (H 22/54) am aktivsten; 4-Tropolonacetamid dagegen ist wenig wirksam.

Frl. A-CH. LILLJEGIST und den Herren G. HALLHAGEN, A. SIKKAR, R. SVAHN und V. TARKKANEN möchten wir für die Mithilfe bei den Versuchen, und Doc. A. BRÄNDSTRÖM für viele Diskussionen danken.

Experimenteller Teil ²²⁾

3,4-Dihydroxyphenylacetonitril (II): 50 g Homoveratronitril (I) wurden mit 150 g Pyridin-hydrochlorid 5 Std. im Ölbad auf 210° erhitzt. Nachher wurde im Vakuum der grösste Teil des Pyridin-hydrochlorides abdestilliert, der Rückstand in 200 ml Wasser gelöst und fünfmal mit Essigester extrahiert. Nach üblicher Aufarbeitung wurde aus Benzol-Essigester umkristallisiert. Smp. 125–126° (Lit.⁶⁾ 127°; Ausbeute 42 g.

3,4-Dihydroxyphenylacetamid (III): 36,8 g II wurden unter Umrühren in 180 ml konz. Salzsäure gelöst. Nach 5 Std. Stehen bei 20° wurde die Lösung mit Aktivkohle behandelt, filtriert und im Vakuum eingedampft. Der ölige Rückstand wurde in 100 ml warmem Wasser gelöst. Beim Abkühlen kristallisierte das Amid. Umkristallisation aus Wasser. Smp. 149–151°.

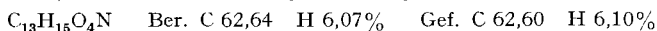


3,4-Dimethoxyphenyl-cyanessigsäure-äthylester (IV): 7,5 g Natrium wurden portionenweise zu 500 ml siedendem absolutem Diäthylcarbonat gegeben, wobei das Metall unter lebhafter Kohlenmonoxid-Entwicklung als Natriumäthylat in Lösung ging. Dann wurden langsam 54 g Homoveratronitril (I), gelöst in 150 ml Diäthylcarbonat, zugetropft und weitere 3 Std. zum Sieden erhitzt, wobei das entstehende Äthanol über eine Kolonne fortlaufend abdestilliert wurde. Das Reaktionsgemisch wurde auf 1 kg Eis gegossen, die alkalische Phase abgetrennt, einmal mit Äther

²¹⁾ Versuche ausgeführt von Dr S. Ross, AB ASTRA, Södertälje. Einzelheiten und Resultate werden anderswo veröffentlicht werden.

²²⁾ Die Smp. wurden auf dem KOFLER-Block bestimmt und sind nicht korrigiert. Übliche Aufarbeitung bedeutet: Aufnahme des Reaktionsgemisches im Wasser, Extraktion mit einem organischen Lösungsmittel, Trocknen über Na_2SO_4 und Eindampfen in Vakuum.

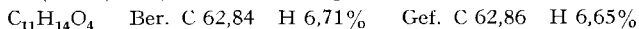
ausgeschüttelt, angesäuert und wie üblich aufgearbeitet. Der Rückstand, ein gelbes Öl, wurde destilliert: Sdp. 170°/0,3 Torr. Ausbeute 76 g. Nach längerem Stehen kristallisierte die Substanz.



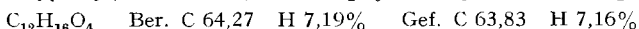
α -Alkyl- α -(3, 4-Dimethoxyphenyl)-cyanessigsäure-äthylester (V). – Methylderivat (V, R = CH₃): Das Gemisch einer Lösung von 7,0 g Natrium in 250 ml absolutem Äthanol, 73,3 g Cyanessigester IV und 65,0 g Methyljodid wurde 3 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach Verdampfen des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand zwischen eiskalter 2 N Natronlauge und Äther verteilt. Die Ätherlösung wurde wie üblich aufgearbeitet. Das zurückbleibende Öl wurde ohne weitere Reinigung verwendet. Ausbeute 67,2 g.

Alle anderen alkylierten Cyanessigester V wurden auf die gleiche Weise hergestellt.

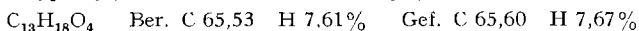
α -Alkyl-3, 4-dimethoxyphenlessigsäuren (X). – α -(3, 4-Dimethoxyphenyl)-propionsäure (X, R = CH₃): Eine Lösung von 50 g Kaliumhydroxid und 67,2 g Cyanessigester V (R = CH₃) in 300 ml Äthanol wurde zum Sieden erhitzt. Nach einer Std. war die Ausfällung von Kaliumcarbonat beendet, und nach Zusatz von 100 ml 50-proz. Kalilauge wurde über Nacht gekocht, bis die Ammoniakentwicklung beendet war. Nach Eindampfen im Vakuum wurde der Rückstand in Wasser gelöst und die Säure in üblicher Weise isoliert. Umkristallisation aus Essigester-Petroläther. Smp. 62–64° (Lit. ²³): 50°; Ausbeute 43,5 g.



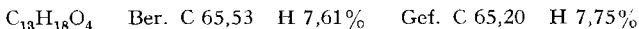
α -(3, 4-Dimethoxyphenyl)-buttersäure (X, R = C₂H₅): analog aus V, R = C₂H₅. Smp. 78°.



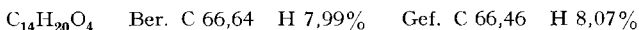
α -(3, 4-Dimethoxyphenyl)-valeriansäure (X, R = n-C₃H₇): analog aus V, R = n-C₃H₇. Smp. 85°.



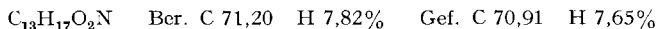
α -(3, 4-Dimethoxyphenyl)-isovaleriansäure (X, R = iso-C₃H₇): analog aus V, R = iso-C₃H₇. Smp. 85°.



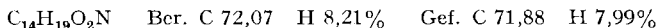
α -(3, 4-Dimethoxyphenyl)-capronsäure (X, R = n-C₄H₉): analog aus V, R = n-C₄H₉. Smp. 72–74°.



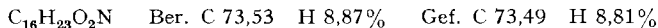
α -Alkyl-3, 4-dimethoxyphenylacetonitrile (VI). – α -(3, 4-Dimethoxyphenyl)-valeronitril (VI, R = n-C₃H₇): Zu einer Lösung von 73 g Kaliumhydroxid in 400 ml Äthanol wurden 162 g V (R = n-C₃H₇) gegeben und unter Rückfluss gekocht. Nach 2 Std. wurde vom ausgefallenen Kaliumcarbonat abfiltriert und die alkoholische Lösung im Vakuum eingedampft. Nach üblicher Aufarbeitung wurde das Nitril destilliert: Sdp. 140°/0,1 Torr. Ausbeute 107 g.



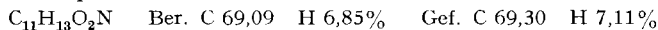
α -(3, 4-Dimethoxyphenyl)-isocapronitril (VI, R = iso-C₄H₉): analog aus V, R = iso-C₄H₉. Sdp. 150–160°/0,25 Torr.



α -(n-Hexyl)-3, 4-dimethoxyphenylacetonitril (VI, R = n-C₆H₁₃): analog aus V, R = n-C₆H₁₃. Sdp. 180–182°/0,2 Torr.



α -Alkyl-3, 4-dihydroxyphenylacetonitrile (VII). – α -(3, 4-Dihydroxyphenyl)-valeronitril (VII, R = n-C₃H₇): 107 g Dimethoxynitril VI (R = n-C₃H₇) und 325 g Pyridin-hydrochlorid wurden 5 Std. in einem offenen Kolben auf 210° erhitzt (Ölbadtemp. 220°). Nach dem Erkalten wurde mit 1 kg Eis behandelt und das Gemisch mit Essigester ausgeschüttelt. Nach üblicher Aufarbeitung wurde der Rückstand destilliert: Sdp. 195–200°/0,2 Torr. Ausbeute 80 g. Umkristallisation aus Äther-Petroläther. Smp. 69°.



α -Isobutyl-3, 4-dihydroxyphenylacetonitril (VII, R = iso-C₄H₉): analog aus VI, R = iso-C₄H₉. Sdp. 195°/0,1 Torr. Kristallisierte bisher nicht.

α -(n-Hexyl)-3, 4-dihydroxyphenylacetonitril (VII, R = n-C₆H₁₃): analog aus VI, R = n-C₆H₁₃. Sdp. 215°/0,1 Torr. Kristallisierte bisher nicht.

²³) J. A. D. JEFFREYS, J. chem. Soc. 1955, 79.

α -Alkyl-3,4-dibenzylxyphenylacetonitrile (VIII). – α -(3,4-Dibenzylxyphenyl)-valeronitril (VIII, $R = n\text{-C}_3\text{H}_7$): Eine Lösung von 34,5 g VII ($R = n\text{-C}_3\text{H}_7$) und 51,5 ml Benzylchlorid in 225 ml absolutem Äthanol wurde unter Umrühren 3 Std. mit 70 g Pottasche unter Rückfluss erhitzt. Nachdem von den anorganischen Salzen abfiltriert war, wurde die Lösung im Vakuum eingedunstet und der Rückstand aus Äther-Petroläther umgelöst. Ausbeute 52,1 g. Smp. 65–66°.

$\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{O}_2\text{N}$ Ber. C 80,83 H 6,78% Gef. C 80,81 H 6,82%

α -Isobutyl-3,4-dibenzylxyphenylacetonitril (VII, $R = \text{iso-C}_4\text{H}_9$): analog aus VII, $R = \text{iso-C}_4\text{H}_9$. Smp. 57°.

$\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{O}_2\text{N}$ Ber. C 81,01 H 7,06% Gef. C 80,62 H 7,15%

α -(*n*-Hexyl)-3,4-dibenzylxyphenylacetonitril (VIII, $R = n\text{-C}_6\text{H}_{13}$): analog aus VII, $R = n\text{-C}_6\text{H}_{13}$. Bisher nicht kristallisierendes, zähes Öl.

α -Alkyl-3,4-dibenzylxyphenylelessigsäuren (IX) aus den Dimethoxysäuren X. – 3,4-Dibenzylxy-hydratropsäure (IX, $R = \text{CH}_3$): 12 g roter Phosphor und 187 ml Jodwasserstoffsäure ($d = 1,7$) wurden 1 Std. unter Rückfluss gekocht, bis die Säure wasserhell war. Dann wurden 39,2 g 3,4-Dimethoxy-hydratropsäure (X, $R = \text{CH}_3$) zugesetzt und weitere 3 Std. unter Rückfluss gekocht, wobei die Temperatur des Kühlwassers so gehalten wurde, dass das entstandene Methyljodid entweichen konnte. Im Rotationsverdampfer wurde dann die Jodwasserstoffsäure im Vakuum entfernt und der Rückstand zweimal in je 100 ml Wasser aufgenommen und wieder eingedampft. Nach dem letzten Eindampfen wurde der Rückstand in 200 ml Wasser gelöst, vom Phosphor abfiltriert und dreimal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten Essigesterextrakte wurden mit 50 ml 30-proz. Natriumhydrogensulfid-Lösung geschüttelt und dann wie üblich aufgearbeitet. Die erhaltene ölige Rohsäure wurde direkt weiterverarbeitet. 32 g nicht kristallisierte Säure (XIa, $R = \text{CH}_3$) wurden durch Kochen mit 300 ml Methanol und 30 ml konz. Schwefelsäure verestert. Der Methyl ester wurde durch Ausgießen des Reaktionsgemisches auf Wasser und Extrahieren mit Äther gewonnen. Umkristallisation aus Aceton-Petroläther. Smp. 102°. Ausbeute 30 g.

$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_4$ Ber. C 61,21 H 6,17% Gef. C 60,98 H 6,18%

Die entsprechenden Methyl ester (XIb) der andern α -Alkyl-3,4-dihydroxyphenylelessigsäuren kristallisierten nicht und wurden ohne Reinigung benzyliert.

12,1 g 3,4-Dihydroxy-hydratropsäure-methylester (XIb, $R = \text{CH}_3$), 22 g Benzylchlorid und 30 g Pottasche wurden in 100 ml Äthanol 3 Std. unter Rückfluss gekocht und wie üblich aufgearbeitet. Die Benzylxyester kristallisierten alle nicht. Die zähen Öle wurden ohne weitere Reinigung zu den Säuren verseift.

26 g roher 3,4-Dibenzylxy-hydratropsäure-methylester (XII, $R = \text{CH}_3$) wurden durch 4stdg. Kochen mit 100 ml Äthanol und 30 g Kaliumhydroxid verseift. Übliche Aufarbeitung gab 23 g Säure, welche aus Essigester-Petroläther umkristallisiert wurde. Smp. 97°.

$\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{O}_4$ Ber. C 76,22 H 6,12% Gef. C 76,00 H 6,13%

α -(3,4-Dibenzylxyphenyl)-buttersäure (IX, $R = \text{C}_2\text{H}_5$): analog aus X, $R = \text{C}_2\text{H}_5$. Smp. 87–89°.

$\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{O}_4$ Ber. C 76,57 H 6,43% Gef. C 76,49 H 6,52%

α -(3,4-Dibenzylxyphenyl)-valeriansäure (IX, $R = n\text{-C}_3\text{H}_7$): analog aus X, $R = n\text{-C}_3\text{H}_7$. Smp. 100–102°.

$\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{O}_4$ Ber. C 76,90 H 6,71% Gef. C 76,96 H 6,70%

α -(3,4-Dibenzylxyphenyl)-isovaleriansäure (IX, $R = \text{iso-C}_3\text{H}_7$): analog aus X, $R = \text{iso-C}_3\text{H}_7$. Smp. 145–147°.

$\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{O}_4$ Ber. C 76,90 H 6,71% Gef. C 76,76 H 6,67%

α -(3,4-Dibenzylxyphenyl)-capronsäure (IX, $R = n\text{-C}_4\text{H}_9$): analog aus X, $R = n\text{-C}_4\text{H}_9$. Smp. 105–107°.

$\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{O}_4$ Ber. C 77,20 H 6,98% Gef. C 76,71 H 6,96%

α -Alkyl-3,4-dibenzylxyphenylelessigsäuren (IX) aus den Dibenzylxynitriren VIII. – α -(3,4-Dibenzylxyphenyl)-valeriansäure (IX, $R = n\text{-C}_3\text{H}_7$): Eine Lösung von 58 g Nitril VIII ($R = n\text{-C}_3\text{H}_7$) und 100 g Kaliumhydroxid in 200 ml Äthylcellosolve, 50 ml Wasser und 50 ml Äthylenglykol wurde 24 Std. bis zum Aufhören der Ammoniakentwicklung unter Rückfluss gekocht. Die Säure wurde auf übliche Weise aufgearbeitet, aus Essigester-Petroläther umgelöst und war identisch mit dem oben erwähnten Produkt. Smp. 100–101°.

α -Isobutyl-3,4-dibenzylxyphenylelessigsäure (IX, R = iso-C₄H₉): analog aus VIII, R = iso-C₄H₉. Smp. 102°.

C₂₆H₂₈O₄ Ber. C 77,20 H 6,98% Gef. C 77,31 H 6,96%

α -(n-Hexyl)-3,4-dibenzylxyphenylelessigsäure (IX, R = n-C₆H₁₃): analog aus VIII, R = n-C₆H₁₃. Smp. 114°.

C₂₈H₃₂O₄ Ber. C 77,75 H 7,46% Gef. C 77,77 H 7,55%

α -Alkyl-3,4-dibenzylxyphenylacetamide (XIV). – 3,4-Dibenzylxy-hydratropamid (XIV, R = CH₃): Eine Lösung von 17,9 g Säure IX (R = CH₃) in 100 ml Chloroform und 30 ml Thionylchlorid wurde 2 Std. unter Rückfluss erhitzt und im Rotationsverdampfer eingedampft. Das zurückbleibende ölige Säurechlorid XIII (R = CH₃) wurde in 100 ml Dioxan gelöst und unter Eiskühlung und Umrühren zu einem Gemisch von 100 ml Dioxan und 50 ml konz. Ammoniaklösung gegeben. Nach 1 Std. bei 20° wurde mit 300 ml Wasser verdünnt, das auskristallisierte Amid filtriert und aus Methanol-Wasser umgelöst. Smp. 124°.

C₂₃H₂₃O₃N Ber. C 76,43 H 6,41% Gef. C 76,35 H 6,48%

α -(3,4-Dibenzylxyphenyl)-butyramid (XIV, R = C₂H₅): analog aus Säure IX, R = C₂H₅. Smp. 122–124°.

C₂₄H₂₅O₃N Ber. C 76,77 H 6,71% Gef. C 76,78 H 6,70%

α -(3,4-Dibenzylxyphenyl)-valeramid (XIV, R = n-C₃H₇): analog aus Säure IX, R = n-C₃H₇. Smp. 146–147°.

C₂₅H₂₇O₃N Ber. C 77,09 H 6,99% Gef. C 76,66 H 6,91%

α -(3,4-Dibenzylxyphenyl)-isovaleramid (XIV, R = iso-C₃H₇): analog aus Säure IX, R = iso-C₃H₇. Smp. 142°.

C₂₅H₂₇O₃N Ber. C 77,09 H 6,99% Gef. C 76,77 H 6,96%

α -(3,4-Dibenzylxyphenyl)-capronamid (XIV, R = n-C₄H₉): analog aus Säure IX, R = n-C₄H₉. Smp. 148–150°.

C₂₆H₂₉O₃N Ber. C 77,39 H 7,24% Gef. C 77,37 H 7,24%

α -Isobutyl-3,4-dibenzylxyphenylacetamid (XIV, R = iso-C₄H₉): analog aus Säure IX, R = iso-C₄H₉. Smp. 128–129°.

C₂₆H₂₉O₃N Ber. C 77,39 H 7,24% Gef. C 77,12 H 6,94%

α -(n-Hexyl)-3,4-dibenzylxyphenylacetamid (XIV, R = n-C₆H₁₃): analog aus Säure IX, R = n-C₆H₁₃. Smp. 82°.

C₂₈H₃₃O₃N Ber. C 77,92 H 7,71% Gef. C 77,92 H 7,68%

α -Alkyl-3,4-dihydroxyphenylacetamide (α -Alkyldopacetamide) (XV). – 3,4-Dihydroxy-hydratropamid (XV, R = CH₃): 9,0 g Dibenzylxyamid XIV (R = CH₃) wurden in 250 ml Äthanol in Gegenwart von 1 g Pd-Kohle (10-proz.) katalytisch hydriert. Die Wasserstoffabsorption kam nach 15 Min. zum Stillstand (1205 ml, ber. 1200 ml). Filtrierung, Verdampfen des Lösungsmittels und Umkristallisation aus Wasser gab farblose Kristalle vom Smp. 147°.

C₉H₁₁O₃N Ber. C 59,66 H 6,12% Gef. C 59,38 H 6,39%

Alle andern Dopacetamide wurden auf die gleiche Weise hergestellt. Smp. und analytische Daten sind in Tab. 1 aufgeführt.

3,4-Dihydroxymandelamid (XIX). – 5,4 g 3,4-Dibenzylxymandelamid⁹⁾ wurden in 100 ml Äthanol in Gegenwart von 0,5 g Pd-Kohle (10-proz.) hydriert. Nach Aufnahme von 680 ml (30 Min.) kam die Hydrierung zum Stillstand (ber. 713 ml). Filtrierung, Verdampfen des Lösungsmittels und Umkristallisation aus Aceton-Petroläther. Smp. 130°.

C₉H₉O₄N Ber. C 52,46 H 4,95% Gef. C 52,03 H 4,65%

α -Methoxy- und α -Äthoxy-3,4-dihydroxyphenylacetamid (XXV). – α -Methoxy-3,4-dibenzylxyphenylelessigsäure (XXII, R = CH₃): Eine Lösung von 15,9 g 3,4-Dibenzylxybenzaldehyd (XVI) in 50 ml Methanol, 50 ml Dioxan und 16 g Bromoform wurde unter Umrühren langsam mit einer Lösung von 14 g Kaliumhydroxid in 55 ml Methanol versetzt, wobei durch leichte Kühlung die Temp. unter 40° gehalten wurde. Nach kurzer Zeit begann die Ausfällung von Kaliumbromid. Nach 12 Std. bei 20° wurde filtriert und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde

in Wasser gelöst, ausgeäthert und die wässrige Schicht angesäuert. Das ausgefallene Öl wurde durch Ätherextraktion gewonnen und kristallisierte aus Essigester-Petroläther. Smp. 116°. Ausbeute 11 g. $C_{23}H_{22}O_5$ Ber. C 73,00 H 5,86% Gef. C 72,81 H 5,84%

α -Äthoxy-3,4-dibenzoyloxyphenylessigsäure (XXII, $R = C_2H_5$): analog der Methoxysäure aus Aldehyd XVI, mit dem Unterschied, dass an Stelle von Methanol Äthanol als Lösungsmittel für den Aldehyd und für das Kaliumhydroxid verwendet wurde. Smp. 100–101°. Ausbeute 6,5 g.

$C_{24}H_{24}O_5$ Ber. C 73,45 H 6,16% Gef. C 73,43 H 6,08%

α -Methoxy-3,4-dibenzoyloxyphenylacetamid (XXIV, $R = CH_3$): 15 g Säure XXII ($R = CH_3$) wurden in 40 ml eiskaltem Thionylchlorid gelöst und bei 0° mit 3 Tropfen Pyridin versetzt. Nach 1 Std. bei 0° und 2 Std. bei 20° wurde die klare Lösung im Rotationsverdampfer bei einer Badtemp. von 25° eingeeengt. Das ölige Säurechlorid XXIII ($R = CH_3$) wurde in 50 ml Dioxan gelöst und unter Kühlung zu einem Gemisch von 30 ml konz. Ammoniaklösung und 50 ml Dioxan gegeben. Nach 1 Std. bei 20° wurde mit 100 ml Wasser verdünnt, das auskristallisierte Amid filtriert und aus Methanol-Wasser umgelöst. Smp. 124°.

$C_{22}H_{23}O_4N$ Ber. C 73,19 H 6,14% Gef. C 73,06 H 6,10%

α -Äthoxy-3,4-dibenzoyloxyphenylacetamid (XXIV, $R = C_2H_5$): auf gleiche Weise wie das Methoxyamid aus Säure XXII ($R = C_2H_5$). Smp. 119°.

$C_{24}H_{25}O_4N$ Ber. C 73,63 H 6,44% Gef. C 73,27 H 6,17%

α -Methoxy-3,4-dihydroxyphenylacetamid (XXV, $R = CH_3$): 3,77 g Dibenzoyloxyamid XXIV ($R = CH_3$) wurden in 100 ml Äthanol in Gegenwart von 0,4 g Pd-Kohle (10-proz.) katalytisch hydriert. Nach 5 Min. kam die Hydrierung nach Aufnahme von 482 ml (ber. 480 ml) Wasserstoff zum Stehen. Filtrieren, Eindunsten und Umkristallisieren aus Wasser gab 1,69 g Kristalle vom Smp. 196°, welche auch nach Trocknen im Hochvakuum bei 50° $\frac{1}{2}$ Mol. Kristallwasser zurückhielten. $C_9H_{11}O_4N + \frac{1}{2}H_2O$ Ber. C 52,42 H 5,86% Gef. C 52,42 H 5,82%

α -Äthoxy-3,4-dihydroxyphenylacetamid (XXV, $R = C_2H_5$): analog dem Methoxyamid aus Dibenzoyloxyamid XXIV ($R = C_2H_5$). Smp. 157°.

$C_{10}H_{14}O_4N$ Ber. C 56,86 H 6,20% Gef. C 56,56 H 6,10%

Hydrierung von α -Hydroxy- und α -Methoxy-3,4-dihydroxyphenylacetamid (XIX, bzw. XXV) zu 3,4-Dihydroxyphenylacetamid (III). – Eine Lösung von 0,01 Mol. XIX oder XXV ($R = CH_3$) in 50 ml Äthanol und 0,2 ml 70-proz. Perchlorsäure wurde bei 50° in Gegenwart von 0,3 g Pd-Kohle (10-proz.) katalytisch hydriert. In 2 Std. wurden 245 ml (ber. 240 ml) Wasserstoff absorbiert. Die Lösung wurde filtriert, auf 10 ml eingeeengt, mit 30 ml Wasser verdünnt und dreimal mit Essigester ausgeschüttelt. Der durch übliche Aufarbeitung gewonnene Rückstand wurde aus Wasser umkristallisiert, zeigte einen Smp. von 147° und war identisch mit auf anderem Wege hergestelltem III.

α , α -Dimethyl-3,4-dihydroxyphenylacetamid (XXIX). – *Methylierung von 3,4-Dimethoxyhydratropnitril mit Phenylnatrium¹¹ und Methyljodid zu XXVII*: 11,8 g einer 50-proz. Suspension von Natrium in Paraffin wurden mit 150 ml Petroläther versetzt und zum Sieden erhitzt. Durch Zugabe von 1 Tropfen Butanol wurde das äusserst fein verteilte Metallpulver angeätzt. Unter ständigem Kochen wurde tropfenweise 14,4 g Chlorbenzol zugesetzt. Nach Zugabe der ersten Tropfen muss man sich überzeugen, dass die Reaktion in Gang gekommen ist, bevor man weiteres Chlorbenzol zusetzt, da sonst die Reaktion explosionsartig starten kann. Schwarzfärbung der Suspension und starkes Aufkochen des Petroläthers bei jedem Tropfen Chlorbenzol sind Zeichen dafür, dass die Reaktion in Gang gekommen ist. Nach Zugabe des Chlorbenzols wurde noch 30 Min. unter Rückfluss gekocht. (Durch Behandeln mit fester Kohlensäure unter Toluol, Isolierung und Wägung der Benzoesäure kann die Ausbeute an Phenylnatrium bestimmt werden. Sie liegt zwischen 95 und 100%.) Zu der obigen Suspension von Phenylnatrium in siedendem Petroläther wurden 22,5 g Nitril XXVI, gelöst in 20 ml Toluol, tropfenweise zugefügt und das Gemisch 30 Min. unter Rückfluss erhitzt. Dann wurde gekühlt und 23 g Methyljodid tropfenweise zugefügt, wobei eine kräftige Reaktion erfolgte. Nachher wurde 1 Std. unter Rückfluss gekocht und das Gemisch schliesslich unter einer Kohlensäureatmosphäre auf Wasser gegossen. Das dimethylierte Nitril wurde durch übliche Aufarbeitung gewonnen. Sdp. 120–140°/0,4 Torr. Ausbeute 12,3 g.

$C_{12}H_{15}O_2N$ Ber. C 70,22 H 7,37% Gef. C 70,11 H 7,33%

α -(3,4-Dimethoxyphenyl)-isobuttersäure (XXVII): Eine Lösung von 12,2 g α -(3,4-Dimethoxyphenyl)-isobutyronitril (XXVII) und 12 g Kaliumhydroxid in 50 ml Äthylenglykol wurde 14 Std. unter Rückfluss erhitzt, bis die Ammoniakentwicklung beendet war. Die Säure wurde auf übliche Weise isoliert. Umkristallisation aus Essigester-Petroläther. Smp. 95°. Ausbeute 9,0 g.

$C_{12}H_{16}O_4$ Ber. C 64,27 H 7,19% Gef. C 63,81 H 7,41%

Die weiteren Stufen (Demethylierung, Veresterung, Benzylierung und Verseifung des Dibenzylxyesters) verliefen wie beim α -Methylderivat (IX, R = CH₃). Die Zwischenprodukte wurden nicht isoliert.

α -(3,4-Dibenzylxyphenyl)-isobuttersäure: Smp. 124–125°.

$C_{24}H_{24}O_4$ Ber. C 76,57 H 6,43% Gef. C 76,50 H 6,50%

α -(3,4-Dibenzylxyphenyl)-isobutyramid: analog dem Hydratropamid XIV (R = CH₃) aus der Säure über das Säurechlorid. Smp. 118–120°. Umkristallisation aus Methanol-Wasser.

$C_{24}H_{25}O_3N$ Ber. C 76,77 H 6,71% Gef. C 76,44 H 6,69%

α -(3,4-Dihydroxyphenyl)-isobutyramid (XXIX): Katalytische Hydrierung des Dibenzylxyamides mit Pd-Kohle. Umkristallisiert aus Wasser. Smp. 139°.

$C_{10}H_{13}O_3N$ Ber. C 61,52 H 6,71% Gef. C 61,33 H 6,82%

Oxydation von Purpurogallin (XXX) zu Tropolon-3-carbonsäure-4-essigsäure (XXXI). – Genaue Einhaltung der Vorschrift ist nötig für gute Reproduzierbarkeit¹².

Eine Lösung von 60 g Purpurogallin und 400 g Kaliumhydroxid in 1 l Wasser wird unter Umrühren auf 85° erwärmt und langsam mit 80 ml 30-proz. Wasserstoffperoxid versetzt, wobei die Temp. zwischen 85° und 90° bleiben muss. Diese Operation nimmt etwa 10 Min. in Anspruch. Nachher wird sofort gekühlt, mit 20 g Natriumhydrogensulfid versetzt und mit 18N Schwefelsäure angesäuert, wobei die Temp. unter 40° bleiben soll. Die braunschwarze Lösung wird mit 1 l Methyläthylketon umgerührt; ein grosser Teil des Kaliumsulfates fällt dabei aus. Es wird abfiltriert und mit Methyläthylketon gewaschen. Das Filtrat wird fünfmal mit Methyläthylketon extrahiert, die vereinigten Extrakte über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der braunschwarze Rückstand wird mit Essigester gewaschen, aus Wasser (Aktivkohle) und dann aus Methanol-Essigester umkristallisiert: Gelbe Kristalle vom Smp. 166–168° (Zers.). Der in der Lit.³⁾¹³ erwähnte Smp. von 183° (Zers.) konnte nur durch mehrfache, verlustreiche Umkristallisation erreicht werden. Für die weiteren Umsetzungen ist das niedriger schmelzende Produkt jedoch genügend rein. Ausbeute 30 g.

SUMMARY

A series of α -substituted 3,4-dihydroxyphenylacetamides (dopacetamides) was synthesized and screened for catechol-O-methyl-transferase (COMT) inhibiting activity. The α -propyl-3,4-dihydroxyphenylacetamide (H 22/54) was found to be most potent. 4-Tropolone-acetamide was also shown to be a potent inhibitor of COMT. The dopacetamides also block the biosynthesis of catecholamines and 5-hydroxytryptamine, most probably by inhibiting enzymatic hydroxylation of L-phenylalanine, L-tyrosine and L-tryptophan.

Using COMT inhibitors alone and in combination with a monoamine-oxidase (MAO) inhibitor under various experimental conditions and in different species (mice, rabbits, and cats), the following general conclusions on the physiological importance of COMT may be drawn:

COMT and MAO appear to be the two most important enzymes responsible for the metabolism of catecholamines in the mammalian organism. Inhibition of both enzymes considerably retards the degradation of these amines. The two enzymes appear to serve different functions. Additional evidence in support of our earlier concept is presented, that COMT is mainly responsible for the degradation of extracellular catecholamines, whereas MAO primarily serves to control the breakdown

of the catecholamines present in the amine-forming cells. Thus, while COMT is mainly responsible for the metabolism of intravenously injected catecholamines, the newly formed catecholamines are largely metabolized by MAO.

The O-methylation of catecholamines (by COMT) takes place mainly in the liver. Local destruction at the adrenergic nerve endings seems to be of minor importance. It appears that the adrenergic transmitter released at nerve endings is partly taken up again by the nerve endings, while the rest is largely carried away by the blood and finally metabolized by the liver COMT. The central nervous system forms an exception, however, because of the blood-brain barrier, through which the catecholamines do not easily penetrate. Consequently, both COMT and MAO are of importance for the local destruction of catecholamines in this organ.

Pharmakologisches Institut der Universität Göteborg und
Forschungslaboratorien der AB HÄSSLE, Göteborg, Sverige

254. Polarographie an Festelektroden I. Gleichspannungspolarographie von Blei an intermittierend polarisierten Festelektroden

von E. Schmidt, P. Moser und W. Riesen

(8. VIII. 63)

1. Einleitung

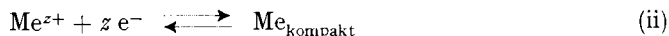
Im Gegensatz zum Diffusionsmechanismus der herkömmlichen Amalgamvoltammetrie scheidet sich bei der Polarographie metallischer Depolarisatorsysteme (i) an Festelektroden das Reduktionsprodukt Me an der Phasengrenze Elektrolyt/Elektrode



in Form einer Oberflächenschicht ab, deren Struktur das elektrochemische Verhalten der Elektrode bestimmt. Im Grenzfall verschwindender gegenseitiger Löslichkeit und (oder) vernachlässigbarer Geschwindigkeit der Volumendiffusion im festen Zustand beschränkt sich die gegenseitige Beeinflussung von Schicht und Unterlage auf eine Sorptionszone begrenzter Tiefenausdehnung, so dass ein Sättigungswert y_s der pro Flächeneinheit niedergeschlagenen Substanzmenge (y) in der Größenordnung von Monoschichten¹⁾ existiert, nach dessen Überschreitung der Überzug gegenüber dem Elektrolyten die Eigenschaften einer kompakten Reinphase besitzt (*gesättigte* Bedeckung):

$$a_{\text{Me}} = 1 \quad \text{für } y \geq y_s \quad a_{\text{Me}}: \text{Aktivität des Niederschlags} \quad (\text{i})$$

und die polarographische Stromstärke ohne Berücksichtigung kapazitiver Effekte lediglich vom Depolarisatortransport in der Lösung und der Kinetik der Reaktion (ii) (= Abscheidung auf identischer Unterlage) abhängt.



¹⁾ M. L. NICHOLS, J. Amer. chem. Soc. 57, 267 (1935).