

6. 5,5-Methyl-äthyl-2,4-dioxo-oxazolidin.

$$c = 0,00721; x_a = 0,680.$$

$x$	$P_H$	$K \times 10^7$
0,176	5,47	11,9
0,237	5,66	11,8
0,296	5,80	12,2
0,359	5,91	13,7
0,419	6,06	14,0
0,478	6,34	10,8
Mittelwert: $K = 12,7 \times 10^{-7}$ .		

7. 5,5-Diäthyl-2,4-dioxo-oxazolidin.

$$c = 0,00446; x_a = 0,446.$$

$x$	$P_H$	$K \times 10^7$
0,115	5,22	21,0
0,172	5,50	19,8
0,230	5,77	18,1
0,288	6,03	17,0
0,350	6,32	17,5
Mittelwert: $K = 19,8 \times 10^{-7}$ .		

Die Messungen zeigen, dass die 5,5-Dialkyl-2,4-dioxo-oxazolidine stärkere Säuren sind als die entsprechenden Thiazolidine. Innerhalb der Reihen steigt mit der Zahl der in 5-Stellung in Form von Alkylen eingeführten Kohlenstoffatome die Acidität. Die Diallyl-Verbindung ist saurer als die entsprechende Dipropyl-Verbindung.

Basel, Anstalt für anorganische Chemie.

116. Zur Kenntnis der Eigenschaften isosterer und strukturähnlicher Verbindungen. VIII.

Über die narkotischen Eigenschaften einiger Derivate des 2,4-Dioxo-thiazolidins und des 2,4-Dioxo-oxazolidins

von H. Erlenmeyer.

(24. VII. 38.)

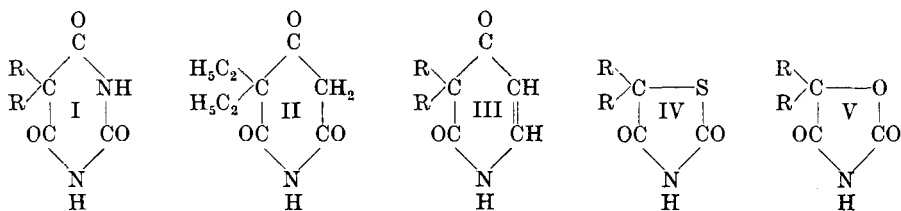
Wir gingen seinerzeit von der Frage aus, ob eine Verbindung, die aus der Formel einer Dialkyl-barbitursäure (I) durch Ersatz einer NH-Gruppe durch die isostere  $CH_2$ -Gruppe abzuleiten war, noch narkotische Eigenschaften besitzt, und stellten für eine solche Untersuchung die Verbindung (II), ein 5,5-Diäthyl-2,4,6-trioxo-piperidin her<sup>1)</sup>. Die pharmakologische Prüfung<sup>2)</sup> ergab deutliche aber schwache

<sup>1)</sup> H. Erlenmeyer und H. v. Meyenburg, *Helv.* **20**, 1388 (1937).

<sup>2)</sup> Für die Unterstützung der hier mitgeteilten Untersuchungen, insbesondere für die biologische Prüfung der Verbindungen, sei auch an dieser Stelle der *Gesellschaft für Chemische Industrie* in Basel unser Dank ausgesprochen.

narkotische Eigenschaften. Für 3,3-Dialkyl-2,4-dioxo-tetrahydro-pyridin-Verbindungen (III) geben *F. Hoffmann-La Roche*<sup>1)</sup> schlafmachende Wirkung an.

Die bekannte und theoretisch begründete Verwandtschaft des Pyridins mit den Fünfringen Thiazol und Oxazol führte uns bei einer Fortsetzung unserer Arbeiten zu Versuchen, geminal substituierte Dialkylverbindungen von 2,4-Dioxo-thiazolidinen (IV)<sup>2)</sup> und 2,4-Dioxo-oxazolidinen (V)<sup>3)</sup> herzustellen und auf ihre narkotischen Eigenschaften zu prüfen.



Die gemeinsam mit *H. v. Meyenburg* und *A. Kleiber* gewonnenen Stoffe unter Einbeziehung einiger schon beschriebener Präparate<sup>4)</sup> sind mit ihren untersuchten chemischen und biologischen Eigenschaften in den folgenden Tabellen zusammengestellt.

Tabelle I bringt die Schmelzpunkte und die Dissoziationskonstanten<sup>5)</sup> einiger dieser sauer reagierenden Verbindungen.

Tabelle I.

	Schmelzpunkte	Dissoziationskonstanten $K \times 10^7$
$(\text{CH}_3)_2 : \text{C} \cdot \text{S} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{CO} \dots$	80	2,30
$(\text{C}_2\text{H}_5)_2 : \text{C} \cdot \text{S} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{CO} \dots$	76	3,84
$(\text{C}_3\text{H}_7)_2 : \text{C} \cdot \text{S} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{CO} \dots$	72	4,30
$(\text{C}_3\text{H}_5)_2 : \text{C} \cdot \text{S} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{CO} \dots$	90,5	7,99
$\text{C}_2\text{H}_5(\text{C}_6\text{H}_5) : \text{C} \cdot \text{S} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{CO} \dots$	138,5	—
$(\text{CH}_3)_2 : \text{C} \cdot \text{O} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{CO} \dots$	75	7,79
$\text{CH}_3(\text{C}_2\text{H}_5) : \text{C} \cdot \text{O} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{CO} \dots$	31	12,7
$(\text{C}_2\text{H}_5)_2 : \text{C} \cdot \text{O} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{CO} \dots$	flüssig (Sdp. 277°)	19,8

<sup>1)</sup> *F. Hoffmann-La Roche & Co. A.G.*, D.R.P. 634284, 634285; C. 1936, II, 4144

<sup>2)</sup> Schweiz. Patentanmeldung Okt. 1936; Helv. 20, 1388 (1937).

<sup>3)</sup> *H. Erlenmeyer* und *A. Kleiber*, Helv. 21, 111 (1938).

<sup>4)</sup> Siehe *H. Erlenmeyer* und *H. v. Meyenburg*, loc. cit.; über die biologische Wirkung des Diäthyl-rhodanins wurde bereits von *Leonard* in einer im Chem. Zentralblatt nicht referierten Mitteilung (Medd. K. Vetenskapsakad. Nobelinst. 4, Nr. 14, S. 1, 1921) berichtet. — Über die Darstellung von 5,5-Phenyl-alkyl-2,4-dioxo-oxazolidinen siehe *Soc. Chimique des Usines du Rhône*, E.P. 159153.

<sup>5)</sup> Siehe voranstehende Mitteilung VII.

Tabelle II gibt die an Kaninchen ermittelten Dos. min. und Dos. max. in g Substanz auf kg Tiergewicht an. Als Vergleichssubstanzen sind Luminal-Natrium und Dial angegeben.

Tabelle II.

Substanzen	per os		subcutan		intravenös	
	min.	max.	min.	max.	min.	max.
$(\text{CH}_3)_2 : \overbrace{\text{C} \cdot \text{S} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{CO}}$ . . . . .	0,25	1,5	—	—	0,1	1,0
$(\text{C}_2\text{H}_5)_2 : \overbrace{\text{C} \cdot \text{S} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{CO}}$ . . . . .	0,1	0,75	0,05	0,5	0,05	0,5
$(\text{C}_3\text{H}_7)_2 : \overbrace{\text{C} \cdot \text{S} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{CO}}$ . . . . .	0,1	0,75	0,05	0,5	0,0125	0,15
$(\text{CH}_2 : \text{CH} \cdot \text{CH}_2)_2 : \overbrace{\text{C} \cdot \text{S} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{CO}}$	0,1	0,75	—	—	—	—
$\text{C}_6\text{H}_5(\text{C}_2\text{H}_5) : \overbrace{\text{C} \cdot \text{S} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{CO}}$ . . . . .	—	—	—	—	~0,025	>0,2
$(\text{C}_2\text{H}_5)_2 : \overbrace{\text{C} \cdot \text{S} \cdot \text{CO} \cdot \text{N}(\text{CH}_3)\text{CO}}$ . . . . .	0,1	0,5	—	—	—	—
$(\text{CH}_3)_2 : \overbrace{\text{C} \cdot \text{S} \cdot \text{CS} \cdot \text{NH} \cdot \text{CO}}$ . . . . .	0,1	0,75	—	—	—	—
$(\text{C}_2\text{H}_5)_2 : \overbrace{\text{C} \cdot \text{S} \cdot \text{CS} \cdot \text{NH} \cdot \text{CO}}$ . . . . .	0,1	1,0	—	—	—	—
$\text{CH}_3(\text{C}_2\text{H}_5) : \overbrace{\text{C} \cdot \text{O} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{CO}}$ . . . . .	—	—	—	—	0,05	>0,5
$(\text{C}_2\text{H}_5)_2 : \overbrace{\text{C} \cdot \text{O} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{CO}}$ . . . . .	0,25	2,0	—	—	—	—
Luminal-Natrium . . . . .	0,08	0,175	0,025	0,15	0,025	0,15
Dial . . . . .	0,025	0,15	0,025	0,1	0,01	0,075

Tabelle III zeigt die narkotische Wirkung bei oraler Verabreichung. Jede Dosis wurde bei jeder Verbindung an sechs Kaninchen geprüft. In den meisten Fällen wurde  $\frac{1}{2}$  und  $\frac{1}{4}$  der letalen Dosis untersucht. Die Buchstaben A—D in der Tabelle entsprechen den Intensitäten<sup>1)</sup> der narkotischen Wirkung.

Tabelle IV und Tabelle V zeigen die Ergebnisse entsprechender Untersuchungen bei intravenöser (IV) und subkutaner (V) Verabreichung. Zur Prüfung gelangten hierbei nur die wirksameren Verbindungen.

Die Tabellen zeigen, dass von den ausführlich untersuchten Verbindungen 5,5-Diäthyl-2,4-dioxo-thiazolidin und die entsprechende 5,5-Dipropyl-Verbindung am stärksten wirken. Die Wirkung entspricht in der Stärke etwa der Wirkung der Diäthyl-barbitursäure.

<sup>1)</sup> Es bedeutet A schwache Narkose, B mittlere Narkose, C starke Narkose und D sehr starke Narkose.

Tabelle III.

Substanz	Dos.	Beginn der Wirkung	Intensität der Wirkung						Normal nach Stunden
			Be-ginn	1h	2h	4h	6h	8h	
$(\text{CH}_3)_2 : \text{C} \cdot \text{S} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{CO} \dots$	0,75	20'	A	B	B	A	—	—	7
	0,35	20'	—	A	—	—	—	—	2
$(\text{C}_2\text{H}_5)_2 : \text{C} \cdot \text{S} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{CO} \dots$	0,375	20'	A	B	C	C	B	B	10—12
	0,187	20'	A	A	A	A	A	—	8
$(\text{C}_3\text{H}_7)_2 : \text{C} \cdot \text{S} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{CO} \dots$	0,375	20'	A	B	B	B	A	—	8
	0,187	20'	A	B	A	A	—	—	8
$(\text{C}_3\text{H}_5)_2 : \text{C} \cdot \text{S} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{CO} \dots$	0,375	20'	A	B	B	B	B	A	10—12
$(\text{CH}_3)_2 : \text{C} \cdot \text{S} \cdot \text{CS} \cdot \text{NH} \cdot \text{CO} \dots$	0,5	20'	—	—	A	A	A	—	8
	0,25	20'	—	A	A	A	—	—	5½
$\text{CH}_3(\text{C}_2\text{H}_5) : \text{C} \cdot \text{O} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{CO} \dots$	1,0	18'	A	B	A	A	—	—	>8
$(\text{C}_2\text{H}_5)_2 : \text{C} \cdot \text{O} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{CO} \dots$	2,0	15'	A			D			>8
	0,5	45'	—	A	A	—			>7
Dial . . . . .	0,075	20'	B	C	C	C	C	C	12
	0,037	20'	A	B	B	—	—	—	3½

Tabelle IV.

Substanz	Dos.	Beginn der Wirkung	Intensität der Wirkung						Normal nach Stunden
			Be-ginn	1h	2h	4h	6h	8h	
$(\text{CH}_3)_2 : \text{C} \cdot \text{S} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{CO} \dots$	0,5	sof.	B	B	B	B	A	—	7
$(\text{C}_2\text{H}_5)_2 : \text{C} \cdot \text{S} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{CO} \dots$	0,25	sof.	D	C	C	C	B	A	8½
	0,125	sof.	B	A	A	—	—	—	4
$(\text{C}_3\text{H}_7)_2 : \text{C} \cdot \text{S} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{CO} \dots$	0,075	sof.	C	B	B	—	—	—	4
	0,038	sof.	B	A	—	—	—	—	2
$\text{CH}_3(\text{C}_2\text{H}_5) : \text{C} \cdot \text{O} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{CO} \dots$	0,5	sof.	A	A	A	A	A		7½

Tabelle V.

Substanz	Dos.	Beginn der Wirkung	Intensität der Wirkung						Normal nach Stunden
			Be-ginn	1h	2h	4h	6h	8h	
$(\text{C}_2\text{H}_5)_2 : \text{C} \cdot \text{S} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{CO} \dots$	0,25	20'	A	C	C	C	C	B	10—12
	0,125	20'	A	A	A	—	—	—	4
$(\text{C}_3\text{H}_7)_2 : \text{C} \cdot \text{S} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{CO} \dots$	0,25	20'	A	C	C	C	B	A	9—10
	0,125	20'	A	C	C	B	—	—	6