

100-MHz.-Protonen-Doppelresonanz-Spektren von **1** und **2** erlauben eine Identifizierung aller für die heptacyclischen Strukturen und ihre Stereochemie charakteristischen Wasserstoffatome.

Abschliessend werden Massenspektren von Fruticosin und seinen Derivaten kurz diskutiert.

Organisch-Chemisches Institut
der Universität Zürich

LITERATURVERZEICHNIS

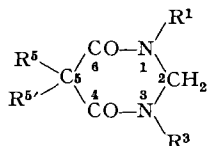
- [1] A. BHATTACHARYA, D. Sc. Thesis, University of Calcutta, 1956; A. CHATTERJEE & A. DEB, *Sci. Culture* **28**, 195 (1962).
- [2] T. R. GOVINDACHARI, S. RAJAPPA & N. VISWANATHAN, *J. sci. ind. Res. (India)* **20 B**, 557 (1961).
- [3] T. R. GOVINDACHARI, B. R. PAI, S. RAJAPPA, N. VISWANATHAN, W. G. KUMP, K. NAGARAJAN & H. SCHMID, *Helv.* **46**, 572 (1963).
- [4] A. GUGGISBERG, T. R. GOVINDACHARI, K. NAGARAJAN & H. SCHMID, *Helv.* **46**, 679 (1963).
- [5] A. R. BATTERSBY & H. GREGORY, *J. chem. Soc.* **1963**, 22.
- [6] T. R. GOVINDACHARI, B. R. PAI, S. RAJAPPA, N. VISWANATHAN, W. G. KUMP, K. NAGARAJAN & H. SCHMID, *Helv.* **45**, 1146 (1962); **46**, 572 (1963).
- [7] T. R. GOVINDACHARI, K. NAGARAJAN & H. SCHMID, *Helv.* **46**, 433 (1963).
- [8] J. D. ALBRIGHT & L. GOLDMAN, *J. Amer. chem. Soc.* **87**, 4214 (1965).
- [9] D. SCHUMANN, B. W. BYCROFT & H. SCHMID, *Experientia* **20**, 202 (1964); W. KLYNE, R. J. SWAN, B. W. BYCROFT, D. SCHUMANN & H. SCHMID, *Helv.* **48**, 443 (1965).
- [10] A. GUGGISBERG, A. A. GORMAN & H. SCHMID, in Vorbereitung; vgl. H. SCHMID, Vortrag, gehalten am Symposium über Chemie und Stereochemie der Steroid- und Indol-Alkaloide, Smoleniče (ČSSR), 14.–18. Sept. 1965.
- [11] H. R. GOLDSCHMID & A. S. PERLIN, *Canad. J. Chemistry* **38**, 2280 (1960).
- [12] CH. KUMP, J. J. DUGAN & H. SCHMID, *Helv.* **49**, 1237 (1966).
- [13] M. HESSE, H. HILTEBRAND, CH. WEISSMANN, W. VON PHILIPSBORN, K. BERNAUER, H. SCHMID & P. KARRER, *Helv.* **44**, 2211 (1961).
- [14] A. A. BOTHNER-BY in «Advances in Magnetic Resonance», Vol. 1, S. 218, Academic Press 1965.
- [15] M. HESSE, W. VETTER & H. SCHMID, *Helv.* **48**, 674 (1965).
- [16] M. HESSE & U. RENNER, *Helv.* **49**, 1875 (1966).
- [17] A. R. BATTERSBY, Privatmitteilung.
- [18] G. SPITELLER, A. CHATTERJEE, A. BHATTACHARYA & A. DEB, *Mh. Chem.* **93**, 1220 (1962).
- [19] K. BIEMANN, «Mass Spectrometry», McGraw Hill, New York 1962, S. 332.
- [20] H. MÜLLER, M. HESSE, P. WASER, H. SCHMID & P. KARRER, *Helv.* **48**, 320 (1965).

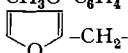
270. Synthese und pharmakologische Wirkung einiger 4,6-Dioxo-hexahydro-pyrimidin-Derivate

von J. Büchi, H. Braunschweiger, M. Kira und H. Lauener

(8. VIII. 65)

1. Einleitung und Problemstellung. – Mysoline® (ICI), das 5-Phenyl-5-äthyl-Derivat Ia von 2,6-Dioxo-hexahydropyrimidin, erwies sich als wirksames Antiepilepticum [1]. Dies gab Anlass zur einlässlichen chemischen Bearbeitung dieser Verbindungsklasse und zu ihrer pharmakologischen Überprüfung. Es wurden meist in Stellung 5 substituierte Derivate hergestellt; einige wenige besitzen Alkylreste in 1- und/oder 3-Stellung (s. Tab.).

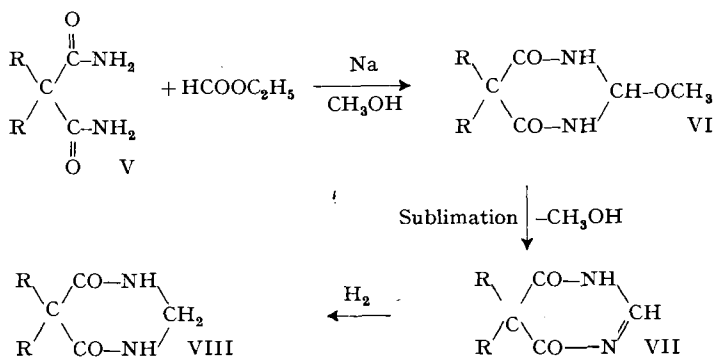


| | R ⁵ | R ^{5'} | R ¹ | R ³ | |
|-------|--|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|-----------------------|
| Ia | C ₆ H ₅ - | C ₂ H ₅ - | H- | H- | Mysoline® |
| Ib | C ₂ H ₅ - | C ₂ H ₅ - | H- | H- | |
| IIa | H- | H- | C ₆ H ₅ - | C ₆ H ₅ - | Butazolidin®-Analoges |
| IIb | C ₄ H ₉ - | H- | C ₆ H ₅ - | C ₆ H ₅ - | |
| IIc | C ₆ H ₅ - | H- | C ₆ H ₅ - | H- | |
| IId | C ₄ H ₉ - | C ₂ H ₅ - | C ₆ H ₅ - | C ₆ H ₅ - | |
| III d | C ₆ H ₅ -CH ₂ - | H- | C ₆ H ₅ - | C ₆ H ₅ - | |
| III e | CH ₃ O-C ₆ H ₄ -CH ₂ - | H- | C ₆ H ₅ - | C ₆ H ₅ - | |
| III f |  -CH ₂ - | H- | C ₆ H ₅ - | C ₆ H ₅ - | |

Wir stellten unter anderen folgende Derivate, die neu sind, her: die 1,3-Diphenyl-4,6-dioxo-hexahydro-pyrimidine IIa, IIb und IId, III d-III f, die 1-[Pyridyl-(2)]-thio-barbitursäuren IVa-IVc und das 1-[Pyridyl-(2)]-5-phenyl-4,6-hexahydro-pyrimidin (IVe). Auf Grund ihrer chemischen Verwandtschaft mit den Barbituraten und den 3,5-Dioxopyrazolidinen erwarteten wir bei diesen Verbindungen interessante pharmakologische Eigenschaften.

2. Reaktionsfolge. – Als erster Vertreter der 4,6-Dioxo-hexahydro-pyrimidine war das 5,5-Diäthyl-Derivat Ib schon vor Entwicklung von Mysoline® Ia durch elektrolytische Reduktion der 5,5-Diäthylbarbitursäure [2] und durch Reduktion der 5,5-Diäthyl-thio-barbitursäure mit Natriumamalgam [3] erhalten worden.

Die direkte Synthese der 4,6-Dioxo-hexahydro-pyrimidine durch Umsetzung von Malonylchloriden mit Methylendiamin lässt sich nicht realisieren [4]. Dagegen führt die Kondensation von disubstituierten Malonsäurediamiden V mit Ameisensäure oder Formamid zu den entsprechenden Hexahydropyrimidinen [5]. Die Kondensation mit Ameisensäureestern ergibt zuerst die 2-Alkoxy-4,6-dioxo-hexahydro-pyrimidine VI oder direkt durch Alkoholabspaltung die Tetrahydro-Verbindungen VII, welche noch zu den Hexahydropyrimidinen VIII [6] reduziert werden müssen. Diese Reaktionen versagen aber bei der Synthese von N-substituierten Derivaten, weil die Substitu-

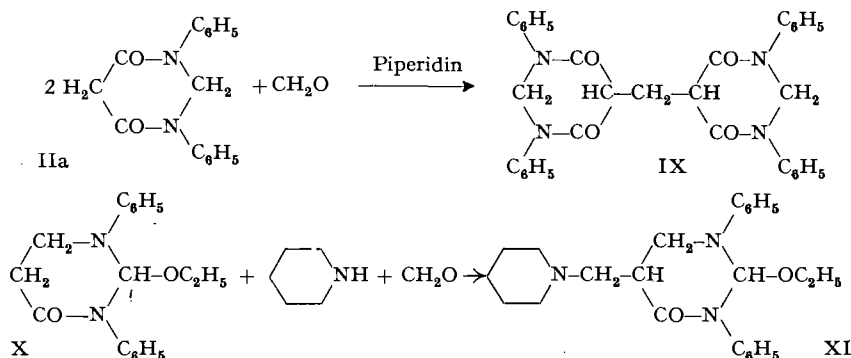


tionen am Amidstickstoff der Malonsäurediamide die Ringschlussreaktion verhindern [7].

Für unsere Zwecke erwies sich der Weg über die entsprechenden Thiobarbitursäure-Derivate und deren Reduktion zu den substituierten 4,6-Dioxo-hexahydro-pyrimidinen [7] als begehbar. In einigen Fällen, wo die Reduktion in alkoholischer Lösung unter Verwendung von weniger aktiven Katalysatoren zur Anwendung gebracht wird, entstehen allerdings die 2-Alkoxyderivate [6], welche erst durch weitere Reduktion die Dioxo-hexahydro-pyrimidine ergeben. Die Reduktion der Thiobarbitursäure wird gewöhnlich in kochender alkoholischer Lösung mit RANEY-Nickel durchgeführt [7] [8]. 5-Substituierte 2-Thiobarbitursäuren lassen sich nach dieser Methode gut reduzieren; auch die nichtsubstituierte Thiobarbitursäure und ihr 1,3-Diphenyl-derivat konnten nach dieser Methode umgesetzt werden [9]. Die Ausbeuten an Diphenylderivat IIa waren allerdings gering.

Die Stammverbindung der von uns hergestellten Stoffreihe, das 1,3-Diphenyl-4,6-dioxo-hexahydro-pyrimidin (IIa), gewannen wir durch Entschwefelung von 1,3-Diphenyl-2-thiobarbitursäure [10] mit RANEY-Nickel in Alkohol nach STANEK & SIDLO [9]. Wegen der geringen Löslichkeit dieser Säure in Alkohol versuchten wir auch, ihr Natriumsalz mit RANEY-Nickel zu entschwefeln. Dabei erhielten wir aber nicht das gewünschte IIa, sondern neben Malonsäuredianilid zwei bisher unbekannte Verbindungen $C_{16}H_{14}O_2N_2$ vom Smp. 170° bzw. $C_{18}H_{20}O_2N_2$ vom Smp. 179° . Die IR.-Absorptionsspektren der beiden Verbindungen weisen keine für eine $-NH$ -Gruppe charakteristische Absorptionsbande auf, was für beide die Möglichkeit einer offenen Struktur ausschliesst. Die erstere Verbindung darf wohl als 1,3-Diphenyl-2,4-dioxo-hexahydro-pyrimidin, also ein Hydrouracil-Derivat betrachtet werden. Bei der zweiten dürfte es sich um 1,3-Diphenyl-2-äthoxy-4-oxo-hexahydro-pyrimidin (X) handeln.

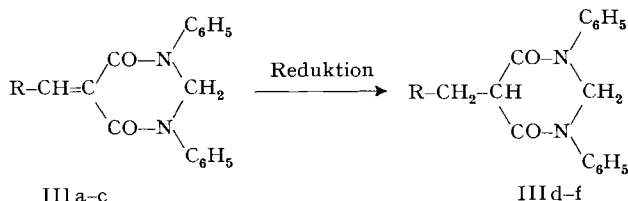
1,3-Diphenyl-4,6-dioxo-hexahydro-pyrimidin (IIa) und 1,3-Diphenyl-2-äthoxy-hexahydro-pyrimidin-4-on (X) besitzen den gleichen Smp., ihr Misch-Smp. ergab aber eine Depression von ca. 20° . Beide Substanzen wurden mit Formaldehyd und Piperidin behandelt. Dabei ergab IIa die erwartete Verbindung IX, während X in guter Ausbeute die MANNICH-Base XI lieferte.



Die elektrolitische Reduktion von Barbitursäure zu Hydrouracil wurde schon in der Literatur erwähnt [11]; die Entschwefelung von 1,3-Diphenylthiobarbitursäure mit wenig aktivem RANEY-Nickel in Alkohol ergab die 2-Alkoxy-Verbindung [6].

In gleicher Weise wie IIa wurde das bisher nicht bekannte 5-*n*-Butyl-1,3-diphenyl-4,6-dioxo-hexahydro-pyrimidin (IIb) durch Entschwefelung von 5-*n*-Butyl-1,3-diphenyl-2-thiobarbitursäure gewonnen, die in Anlehnung an eine Vorschrift zur Herstellung von 1,3-Diphenyl-2-thiobarbitursäure [10] durch Kondensation von *n*-Butylmalonsäure mit *N,N*-Diphenyl-thioharnstoff in Gegenwart von Acetylchlorid glatt erhalten wurde. Die Ausbeute von ca. 70% bei der Entschwefelung war hingegen wesentlich höher als bei der Reduktion der in 5-Stellung nicht substituierten 1,3-Diphenyl-2-thiobarbitursäure mit ca. 30%. Die Reduktion der bisher unbekanntenen 1,5-Diphenyl-2-thiobarbitursäure führte in 30% Ausbeute zum 1,5-Diphenyl-4,6-dioxo-hexahydro-pyrimidin (IIIc).

1,3-Diphenyl-4,6-dioxo-hexahydro-pyrimidin (IIa) liess sich mit den entsprechenden Aldehyden in Pyridin [12] fast quantitativ in 5-Benzyliden, 5-*p*-Methoxybenzyliden und 5-Furfuryliden-1,3-diphenyl-4,6-dioxo-hexahydro-pyrimidin IIIa bzw. IIIb und IIIc überführen. Die Reduktion dieser Verbindungen mit Pd-Kohle führte glatt zu den entsprechenden 5-Benzyl-, 5-(*p*-Methoxybenzyl)- und 5-Furfuryl-Derivaten IIIId bzw. IIIe und IIIf. Auch die Entschwefelung der 5-Benzyliden-1,3-diphenyl-2-thiobarbitursäure ergab in guter Ausbeute 5-Benzyl-1,3-diphenyl-4,6-dioxo-hexahydro-pyrimidin (IIIId).



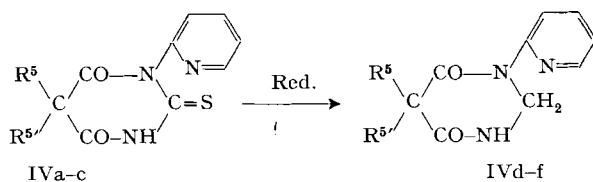
IIIa-c

IIIId-f

IIIa (R = C₆H₅) → IIIId; IIIb (R = *p*-CH₃O-C₆H₅) → IIIe; IIIc (R = α-Furyl) → IIIf

Die in 5-Stellung unsubstituierten und monosubstituierten 1,3-Diphenyl-4,6-dioxo-hexahydro-pyrimidine sind unlöslich in verdünnter Natronlauge. Sie lassen sich aber leicht mit Alkylhalogeniden in Gegenwart von Alkoholaten in die entsprechenden 5-substituierten Derivate überführen. So wurde das 5-Butyl-1,3-diphenyl-4,6-dioxo-hexahydro-pyrimidin (IIb) mit Äthyljodid und Natriumäthylat zur 5-Äthyl-5-butyl-Verbindung IIId umgesetzt.

Die Kondensation von 2-Pyridyl-thioharnstoff [13] und Malonsäure-diäthylester in absolutem Alkohol und in Gegenwart von Natriumäthylat führte zu der bisher nicht bekannten 1-[Pyridyl-(2)]-thiobarbitursäure (IVa). Analog wurde 1-[Pyridyl-(2)]-5-phenyl-thiobarbitursäure (IVb) durch Kondensation von Phenylmalonsäure-



IVa-c

IVd-f

| | IVa | IVb | IVc | (IVd) | IVe | (IVf) |
|-----------------|-----|-------------------------------|-------------------------------|---------------------|-------------------------------|----------------------------------|
| R ⁵ | H | C ₆ H ₅ | C ₆ H ₅ | R ⁵ (H) | C ₆ H ₅ | (C ₆ H ₅) |
| R ^{5'} | H | H | C ₂ H ₅ | R ^{5'} (H) | H | (C ₂ H ₅) |

äthylester und (2-Pyridyl)-thioharnstoff gewonnen. IVb liess sich mit Äthyljodid und Natriumäthylat in die 1-[Pyridyl-(2)]-5-phenyl-5-äthyl-thiobarbitursäure (IVc) überführen. Bei der Behandlung der Säuren IVa–IVc mit RANEY-Nickel gelang die Entschwefelung nur bei der 5-Phenylthiobarbitursäure IVb, die IVe lieferte.

3. Experimenteller Teil. – Die Smp. sind auf dem KOFLER-Block bestimmt und nicht korrigiert. Die Elementaranalysen wurden von Herrn Dr. H. LEHNER im wissenschaftlichen Forschungsinstitut der Dr. A. WANDER AG, Bern, ausgeführt.

a) *5-n-Butyl-1,3-diphenyl-2-thiobarbitursäure*. 45 g (0,2 Mol) Diphenylthioharnstoff + 32 g (0,2 Mol) *n*-Butylmalonsäure wurden mit 36 ml Acetylchlorid unter Rückfluss auf dem Wasserbad 1 Std. erhitzt. Das nach dem Abkühlen feste Reaktionsprodukt wurde unter kaltem Wasser zerkleinert, abgenutscht, mit kaltem Wasser so oft gewaschen, bis das Filtrat nicht mehr sauer reagierte und in ca. 300 ml 5-proz. Natriumhydroxidlösung gelöst. Die Lösung wurde von noch vorhandenem Diphenylthioharnstoff durch Ausschütteln mit Äther befreit und dann mit 5-proz. Salzsäure angesäuert. Das ausgeschiedene gelbe Produkt wurde abgenutscht, mit kaltem Wasser neutral gewaschen, im Vakuum getrocknet und aus Alkohol umkristallisiert. 45 g (64% der Th.) gelbe Nadeln vom Smp. 175°. Zur Analyse wurde eine Probe viermal aus Alkohol umkristallisiert.

| | | | | |
|-----------------------|--------------|--------|--------|---------|
| $C_{20}H_{20}O_2N_2S$ | Ber. C 68,19 | H 5,68 | N 7,97 | S 9,08% |
| (362,4) | Gef. „ 67,80 | „ 5,65 | „ 7,86 | „ 8,79% |

b) *Entschwefelung der substituierten Thiobarbitursäuren mit RANEY-Nickel.* – *1,3-Diphenyl-4,6-dioxo-hexahydro-pyrimidin (IIa)*: 10 g 1,3-Diphenylthiobarbitursäure [10] in 1 l heissem abs. Alkohol wurden mit einer 30-proz. Suspension von RANEY-Nickel (150 ml entspr. 45 g RANEY-Nickel) 1 Std. unter Rückfluss erhitzt. Darauf wurde die Lösung durch Celite vom RANEY-Nickel abfiltriert, eingedampft und der Rückstand zweimal aus Chloroform-Alkohol umkristallisiert. 2,7 g weisse Nadeln vom Smp. 179°.

5-n-Butyl-1,3-diphenyl-4,6-dioxo-hexahydro-pyrimidin (IIb): Herstellung aus obiger Thiobarbitursäure analog wie IIa. Aus Eisessig umkristallisiert; Ausbeute ca. 70%; Smp. 160°.

| | | | | | | |
|----------------------------|--------------|--------|---------|--------------|--------|---------|
| $C_{20}H_{22}O_2N_2$ (322) | Ber. C 74,52 | H 6,88 | N 8,69% | Gef. C 74,56 | H 6,87 | N 8,76% |
|----------------------------|--------------|--------|---------|--------------|--------|---------|

1,5-Diphenyl-4,6-dioxo-hexahydro-pyrimidin (IIc): Herstellung aus der entsprechenden Thiobarbitursäure analog wie IIa. Aus Äthanol umkristallisiert; Ausbeute ca. 30%, Smp. 268°.

| | | | | | | |
|----------------------------|--------------|--------|----------|--------------|--------|----------|
| $C_{16}H_{14}O_2N_2$ (266) | Ber. C 72,16 | H 5,30 | N 10,52% | Gef. C 72,65 | H 4,97 | N 10,32% |
|----------------------------|--------------|--------|----------|--------------|--------|----------|

5-n-Butyl-5-äthyl-1,3-diphenyl-4,6-dioxo-hexahydro-pyrimidin (IIId): Zu einer kochenden, gut gerührten Lösung von 3,22 g 5-n-Butyl-1,3-diphenyl-4,6-dioxo-hexahydro-pyrimidin in 15 ml abs. Äthanol, welche 250 mg Natrium enthielt, wurde eine Lösung von 1,70 g Äthyljodid in 5 ml abs. Äthanol innert 4 Std. getropft. Nach 3 Std. Erhitzen unter Rückfluss wurde die erkaltete Lösung in 100 ml Wasser gegossen, das ausgefallene Produkt abgenutscht und zweimal aus Äthanol umkristallisiert. Smp. 134°; Ausbeute 2,4 g (75%).

| | | | | | | |
|----------------------------|--------------|--------|---------|--------------|--------|---------|
| $C_{22}H_{26}O_2N_2$ (350) | Ber. C 75,42 | H 7,43 | N 8,00% | Gef. C 75,34 | H 7,45 | N 7,93% |
|----------------------------|--------------|--------|---------|--------------|--------|---------|

1,3-Diphenyl-4-oxo-hexahydro-pyrimidin bzw. 2-Äthoxy-Derivat (X): 10 g 1,3-Diphenylthiobarbitursäure wurden in einer Lösung von 0,72 g Natrium in 1 l abs. Alkohol, durch Kochen unter Rückfluss gelöst. Dann wurde wie für IIa mit RANEY-Nickel behandelt und eingedampft. Der Rückstand wurde mit kaltem Wasser versetzt, abgenutscht und getrocknet. Dann wurde einmal aus heissem Chloroform und zweimal aus Chloroform-Äthanol bis zum konstanten Smp. von 179° umkristallisiert; Ausbeute 2 g *1,3-Diphenyl-2-äthoxy-4-oxo-hexahydro-pyrimidin (X)*.

| | | | | | | |
|------------------------------|--------------|--------|---------|--------------|--------|---------|
| $C_{18}H_{20}O_2N_2$ (296,4) | Ber. C 72,95 | H 6,80 | N 9,45% | Gef. C 73,30 | H 6,40 | N 9,59% |
|------------------------------|--------------|--------|---------|--------------|--------|---------|

Die Aufarbeitung der Mutterlauge ergab 3 g *1,3-Diphenyl-2,4-dioxo-hexahydro-pyrimidin*, welches zur Analyse viermal aus Alkohol umkristallisiert wurde; weisse Nadeln vom Smp. 170°.

| | | | | | | |
|------------------------------|--------------|--------|----------|--------------|--------|----------|
| $C_{16}H_{16}O_2N_2$ (266,0) | Ber. C 72,16 | H 5,30 | N 10,52% | Gef. C 72,32 | H 5,31 | N 10,56% |
|------------------------------|--------------|--------|----------|--------------|--------|----------|

Reaktionen mit Formaldehyd-Piperidin

c) *MANNICH-Reaktionen.* – *Di-[1,3-diphenyl-2,4-dioxo-hexahydro-pyrimidyl-(5)]-methan (IX)*: 1,0 g 1,3-Diphenyl-4,6-dioxo-hexahydro-pyrimidin (IIa) + 25 ml Äthanol + 0,4 ml Formal-

dehydrlösung 38% + 0,4 ml Piperidin wurden 3 Std. unter Rückfluss erhitzt. Die anfallenden Kristalle wurden abgenutscht und mit wenig Alkohol gewaschen. Smp. 250° (Zers.).

$C_{33}H_{26}O_4N_4$ (544,0) Ber. C 72,78 H 5,18 N 10,29% Gef. C 72,93 H 5,43 N 10,22%

1,3-Diphenyl-2-äthoxy-4-oxo-5-piperidinomethyl-hexahydro-pyrimidin (XI): 1,0 g 1,3-Diphenyl-2-äthoxy-4-oxo-hexahydro-pyrimidin (X) + 25 ml Äthanol + 0,4 ml Formaldehyd (38%) + 0,4 ml Piperidin wurden 7 Std. unter Rückfluss erhitzt. Anschliessend wurde im Vakuum abgedampft, der Rückstand in Äther aufgenommen und die ätherische Lösung mit kalter 1N-Salzsäure ausgeschüttelt. Aus letzterer Lösung wurde die Base mit Natronlauge freigesetzt, abgenutscht und mit Wasser neutral gewaschen. Aus Methanol 0,9 g farblose Nadeln vom Smp. 156°.

$C_{24}H_{20}O_2N_3$ (391) Ber. C 73,62 H 7,47 N 10,73% Gef. C 73,63 H 7,43 N 10,72%

d) Kondensation von 1,3-Diphenyl-4,6-dioxo-hexahydro-pyrimidin (IIa) mit Aldehyden zu den Verbindungen IIIa–IIIc. Je 2 g IIa wurden in 10 ml Pyridin [12] mit 2 g des entsprechenden Aldehyds über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Nach Beseitigung des Pyridins im Vakuum kristallisierte man aus Chloroform-Alkohol. Ausbeuten beinahe quantitativ.

5-Benzyliden-Derivat IIIa: Smp. 186°.

$C_{23}H_{18}O_2N_2$ (354) Ber. C 77,95 H 5,12 N 7,91% Gef. C 77,89 H 5,14 N 8,03%

5-(p-Methoxybenzyliden)-Derivat IIIb: Smp. 197°.

$C_{24}H_{20}O_3N_2$ (384) Ber. C 74,98 H 5,24 N 7,29% Gef. C 74,79 H 5,40 N 7,21%

5-Furfuryliden-Derivat IIIc: Smp. 170°.

$C_{21}H_{16}O_3N_2$ (344) Ber. C 73,24 H 4,68 N 8,14% Gef. C 72,83 H 4,70 N 8,16%

e) Hydrierung der Aralkyliden-Derivate IIIa–IIIc zu IIId–III f. 1 g Substanz (IIIa, IIIb resp. IIIc) + 20 ml Dioxan + 100 mg 10-proz. Palladium/Kohle wurden bis zur Beendigung der Wasserstoffaufnahme (2–6 Std.) geschüttelt. Die Lösung wurde vom Katalysator abfiltriert, eingedampft und der Rückstand aus Chloroform-Alkohol umkristallisiert. Ausbeuten fast quantitativ.

5-Benzyl-Derivat III d: Smp. 182°.

$C_{23}H_{20}O_2N_2$ (356) Ber. C 77,50 H 5,70 N 7,86% Gef. C 77,44 H 5,66 N 7,77%

5-(p-Methoxybenzyl)-Derivat III e: Smp. 197°.

$C_{24}H_{22}O_3N_2$ (386) Ber. C 74,59 H 5,74 N 7,25% Gef. C 74,48 H 5,96 N 6,99%

5-(α -Furfurylidyl)-Derivat III f: Smp. 178°.

$C_{21}H_{18}O_3N_2$ (346) Ber. C 72,82 H 5,24 N 8,09% Gef. C 72,66 H 5,41 N 7,79%

f) Pyridyl-(2)-Derivate. – 1-[Pyridyl-(2)]-thioarbitursäure (IVa): 16 g (0,1 Mol) Malonsäure-diäthylester wurden zu einer Lösung von 2,5 g (0,1 Mol) Natrium in 60 ml abs. Alkohol gegeben. Nach Zusatz von 15,3 g (0,1 Mol) (2-Pyridyl)-thioharnstoff [13] wurde die Lösung unter kräftigem Rühren 36 Std. unter Rückfluss erhitzt. Das ausgefallene Natriumsalz wurde abgenutscht, mit wenig abs. Alkohol gewaschen und bei 60° getrocknet (21 g; Ausbeute beinahe quantitativ). Aus der Lösung des Salzes in 100 ml Wasser wurde die Säure mit der berechneten Menge 1N-Salzsäure (100 ml) ausgefällt, abgenutscht, mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Die Säure ist unlöslich in den üblichen Lösungsmitteln. Zur Analyse wurde eine Probe in kalter 1N-Natronlauge gelöst, die Lösung filtriert und mit der berechneten Menge 1N-Salzsäure versetzt. Die ausgeschiedene Säure wurde abgenutscht und mit Wasser und mit Alkohol gewaschen. Smp. 157° (Zers.).

$C_9H_7O_2N_3S$ Ber. C 48,87 H 3,19 N 19,00 S 14,47%
(221) Gef. „ 48,88 „ 3,30 „ 19,12 „ 14,28%

1-[Pyridyl-(2)]-5-phenyl-thioarbitursäure (IVb): Die Kondensation verlief wie bei der Herstellung von 1-[Pyridyl-(2)]-thioarbitursäure (IVa). Da das Natriumsalz in Alkohol löslich war, wurde der Alkohol zum grössten Teil abdestilliert, der Rückstand nach dem Abkühlen in 100 ml Wasser aufgenommen, die Lösung vom ausgeschiedenen Ausgangsmaterial abfiltriert, mit Äther ausgeschüttelt und dann mit der berechneten Menge 1N Salzsäure angesäuert. Ausbeute ca. 50%. Aus Methanol gelbe Kristalle vom Smp. 276° (Zers.).

$C_{15}H_{11}O_2N_3S$ Ber. C 60,60 H 3,73 N 14,14 S 10,76%
(297,3) Gef. „ 60,17 „ 3,78 „ 14,37 „ 10,85%

1-[Pyridyl-(2)]-5-phenyl-5-äthyl-thiobarbitursäure (IVc): Zu einer Lösung von 2,3 g (0,1 Mol) Natrium in 100 ml abs. Alkohol wurden unter Rühren 29,7 g (0,1 Mol) 1-[Pyridyl-(2)]-5-phenyl-thiobarbitursäure (IVb) gegeben. Es wurde gerührt bis das Ganze in Lösung gegangen war. Zu der zum Sieden gebrachten Lösung wurde eine Lösung von 15,6 g Äthyljodid in 50 ml abs. Alkohol innerhalb 6 Std. getropft und das Ganze weitere 10 Std. unter Rühren rückfließend erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das ausgeschiedene Produkt abgenutscht, mit wenig Alkohol gewaschen, dann mit ca. 50 ml Alkohol aufgekocht, nach dem Erkalten abgenutscht und getrocknet: 21 g (65%). Aus viel Alkohol farblose Kristalle vom Smp. 244° (Zers.).

$C_{17}H_{15}O_2N_3S$ (315) Ber. C 62,75 H 4,65 S 9,85% Gef. C 62,32 H 4,70 S 10,02%

Entschwefelung der 1-[Pyridyl-(2)]-5-phenyl-thiobarbitursäure (IVb) zu 1-[Pyridyl-2]-5-phenyl-4,6-dioxo-hexahydro-pyrimidin (IVe): Ausgeführt nach der für 1,3-Diphenyl-4,6-dioxo-hexahydro-pyrimidin (IIa) beschriebenen Methode. Ausbeute 20%, Smp. 194° (Zers.).

$C_{15}H_{13}O_2N_3$ (267) Ber. C 67,40 H 4,90 N 15,72% Gef. C 67,76 H 4,74 N 15,80%

4. Pharmakologische Prüfung¹⁾. – Es wurden die Diphenyl-dioxo-pyrimidine IIa und b, sowie die N-Pyridyl-thiobarbitursäuren IVa, b und c auf einige pharmakologische Wirkungen geprüft.

Bei der Maus werden oral über 2 g/kg vertragen. IIa und b erzeugten in diesen Dosen gesteigerte Erregbarkeit, während IVa, b und c kaum Verhaltensveränderungen bewirkten. Auch intravenös verabreicht sind die Verbindungen wenig toxisch (LD₅₀ 150–210 mg/kg). Eine derjenigen der Barbitursäuren analoge narkotische Wirkung konnte nicht festgestellt werden.

Am maximalen Elektroschock der Ratte auf antikonvulsive Wirkung geprüft, zeigten sich IIb, IVa, b und c – im Gegensatz zu Mysolin® (Ia) – als wirkungslos.

Eine orientierende Prüfung von IIa und IVe auf antiphlogistische Wirkung beim Kaolin-Pfotenödem der Maus verlief negativ.

ZUSAMMENFASSUNG

In Abwandlung der Molekel des antiepileptisch wirksamen Mysoline® [5-Phenyl-5-äthyl-2,6-dioxo-hexahydro-pyrimidin (Ia)] wurden neue 1- und 3-substituierte Phenyl- und Pyridyl-Derivate synthetisiert.

Die pharmakologische Prüfung der neuen Derivate ergab, dass die 1- und 3-Substitution von Mysoline® die charakteristischen Wirkungen auf das Zentralnervensystem zum Verschwinden bringt.

Pharmazeutisches Institut
Eidg. Technische Hochschule Zürich
Forschungsinstitut der
Dr. A. Wander AG Bern

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] J. Y. BOGUE & H. C. CARRINGTON, Brit. J. Pharmacol. 8, 230 (1953); R. HANDLEY & A. STEWART, Lancet I, 742 (1952).
- [2] J. TAFEL & H. THOMPSON, Ber. deutsch. chem. Ges. 40, 4491 (1907).
- [3] A. EINHORN & H. DIESBACH, Ber. deutsch. chem. Ges. 40, 4902 (1907).
- [4] A. EINHORN, Liebigs Ann. Chem. 343, 207 (1905).
- [5] U.S. Patente 2676176 (20. April 1954); 2.576.279 (27. Nov. 1951); 2.636.730 (5. Mai 1953).

¹⁾ Ausgeführt in der pharmakologischen Abteilung des Forschungsinstitutes der Dr. A. WANDER AG, Bern, unter der Leitung von Herrn Dr. H. LAUENER.

- [6] U.S. Patent, 2666056 (12. Jan. 1954); Brit. Patent, 710266 (9. Juni 1954).
 [7] U.S. Patent, 2576279, (27. Nov. 1951); W. R. BOON, H. C. CARRINGTON, N. GREENHALG & C. H. VASEY, J. chem. Soc. 1954, 3263.
 [8] H. ADKINS & H. BILICA, J. Amer. chem. Soc. 70, 695 (1948).
 [9] J. STANEK & J. SIDLO, Chem. Listy 47, 471 (1953), Chem. Abstr. 48, 3370 (1954); Českoslov. Farmac. 2, 117 (1953), Chem. Abstr. 49, 6123 (1955).
 [10] I. DASS & S. DUTT, Proc. Indian Acad. Sci. 8, 158 (1938).
 [11] J. TAFEL & A. WEINSCHENK, Ber. deutsch. chem. Ges. 33, 3383 (1900).
 [12] E. JOLLES, Gazz. chim. ital. 68, 488 (1938).
 [13] A. FAIRFULL & D. PEAK, J. Chem. Soc. 1955, 796.

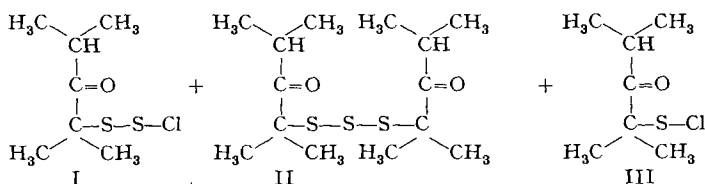
271. Reaktionen von Diisopropylketon mit Schwefelchloriden

von M. Harris und J. Feisst

(10. II. 66)

Bei der Reaktion von Schwefelchloriden mit verschiedenen einfachen Ketonen entstehen höchst unangenehm riechende Verbindungen und spröde Harze unbekannter Struktur. So ergeben z. B. Aceton und Schwefelchloride je nach Molverhältnis dunkelgefärbte, spröde, tiefschmelzende Harze. Zum besseren Verständnis solcher Reaktionen wurde die Einwirkung von Schwefelchloriden auf Diisopropylketon näher untersucht. Diese Verbindung besitzt nur zwei aktive Wasserstoffatome; damit ist die Möglichkeit einer Bildung von linearen Polymeren oder cyclischen Produkten gegeben.

Diskussion der Resultate. – *Reaktion von Dischwefeldichlorid mit Diisopropylketon.* Sämtliche Reaktionen wurden durch Zutropfen von Dischwefeldichlorid zu einer Lösung von Diisopropylketon in Chloroform bei 50–60° mit etwas Aluminiumchlorid als Katalysator ausgeführt. Nach beendeter Chlorwasserstoffentwicklung wurden die Reaktionsprodukte fraktioniert destilliert. Ausgehend von äquimolaren Mengen Dischwefeldichlorid und Diisopropylketon wurden drei Reaktionsprodukte erhalten:



Das Hauptprodukt, (2,4-Dimethyl-3-oxo-2-pentyl)-dischwefelchlorid (I), welches in einer Ausbeute von 60% entsteht, ist eine unangenehm riechende, orange Flüssigkeit. Das Trisulfid II ist eine farblose kristalline Substanz vom Smp. 64–65°. Sie wird wahrscheinlich durch Zersetzung von I bei der Reaktion oder beim Destillieren gebildet:

