

Tabelle 2

Methode Nr.	Santoningehalt der einzelnen Phasen					
	harz. Rückstand		Adsorp.-mittel		Mutterlauge	
	mg	% (a)	mg	% (a)	mg	% (a)
2	0	0	—	—	24	11,9 (b)
3	53	26	5	2,4	12,2	6
6	8	4	15,4	7,6	19,2	9,5
4	0	0	3,6	1,8	15,6	7,7
5	8	4	0	0	98,8	49

(a) Relativ zu dem Ergebnis der Methode ¹⁰⁾, siehe Seite 529.

(b) Im Filtrat, außerdem noch 8,6 mg (4,2% der Gesamtmenge) im ammoniakalischen Waschwasser des Endproduktes.

Zusammenfassung

Gravimetrische Santoninbestimmungsmethoden in Drogen, von *Janot*²⁾, *Qazilbash*³⁾ bzw. ⁶⁾, *Kassner*⁴⁾ und DAB. 6⁵⁾ wurden mit Hilfe der papierchromatographischen Trennung und der kolorimetrischen Bestimmungsmethode der Verfasser ¹⁰⁾ sowie durch Adsorptionschromatographie an einer aus Aluminiumoxyd und Aktivkohle bestehender Säule und polarimetrischen Messungen kontrolliert, die Ergebnisse sind in den Tabellen 1 und 2 zusammengestellt. Wie daraus zu ersehen ist, geben die Methoden ²⁾ bzw. ⁴⁾ von der Vergleichsbasis + 22 bzw. — 2,5% abweichende Werte, während die anderen Methoden bei Berücksichtigung des Korrekturbetrages richtige Resultate liefern.

Anschrift: Prof. Dr. *Rasim Tulus*, Inst. f. analyt. Chemie u. Toxikologie, Universität, Istanbul.

1617. E. Testa und R. Ettore

Fünfgliedrige, pharmakologisch wirksame Heterocyklen

Aus dem Forschungslaboratorium der Lepetit SpA. — Milano

(Eingegangen am 29. April 1957)

Seitdem vor ungefähr fünfzig Jahren die antiepileptische Wirkung des Phenobarbitals¹⁾ entdeckt wurde, hat sich die Forschung eingehend mit der Herstellung immer neuer, bartitursäureähnlicher Verbindungen befaßt. Unter anderem wurden die Abkömmlinge der Hydantoin-Reihe^{3) 4)} und des Oxazolidin-2,4-dions^{5) 6)} speziell untersucht. Von diesen Verbindungen sind heute schon einige in die Praxis eingeführt. In die Gruppe dieser heterocyclischen Verbindungen gehören auch die

¹⁾ *Hauptmann*, Münchener med. Wschr. 59, 1907 (1912).

²⁾ *G. Spaccarelli* und *von V. Braitenberg*, Rec. Prog. in Medicina 19, 419 (1955).

³⁾ *C. J. Putnam* und *H. H. Merritt*, Science 85, 525 (1937).

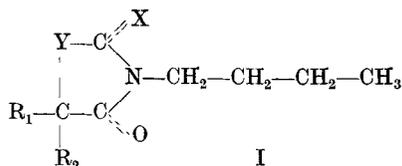
⁴⁾ *R. E. Nitz*, *W. Persch* und *A. Schmidt*, Arzneimittel-Forsch. 5, 357 (1955).

⁵⁾ *Butler*, J. Neurol. Neurosurg. and Psychiat. 57, 15 (1952).

⁶⁾ *Lennox*, J. Amer. med. Assoc. 129, 1069 (1945).

sehr ähnlichen Thiazolidin-2,4-dione, die im allgemeinen weniger wirksam sind als die entsprechenden Oxazolidin-2,4-dione⁷⁾.

Wir fanden es deshalb von Interesse, einige heterocyclische Verbindungen der allgemeinen Formel:



herzustellen, in denen X Sauerstoff oder Schwefel, R₁ Wasserstoff, Methyl- oder Phenylgruppe, R₂ Methyl- oder Phenylgruppe und Y = NR (Hydantoinderivate) O (Oxazolidinderivate) oder S (Thiazolidinderivate) bedeuten.

Alle Verbindungen I haben wir durch Alkylierung der entsprechenden, am Stickstoff nicht substituierten Derivate erhalten. Die Alkylierung des Oxazolidin-2,4-dions wurde von *Davies* u. Mitarb.⁸⁾ sowie von *Rekker* u. Mitarb.⁹⁾¹⁰⁾ eingehend untersucht. Je nach Reaktionsbedingung erhält man dabei die 3-Alkylderivate oder die 4-Enoläther des Oxazolidindions (O-Alkylderivate). *Rekker* u. Mitarb.¹⁰⁾ stellten das gewünschte Produkt durch Reaktion des geeigneten Alkylisocyanats mit den α -Hydroxy-substituierten aliphatischen Carbonsäureestern her.

Eine brauchbare Methode zur Alkylierung des Hydantoins wurde für die Darstellung des 5,5-Dimethyl-3-benzylhydantoin beschrieben¹¹⁾. Man versetzt 5,5-Dimethylhydantoin mit Benzylchlorid in Gegenwart von Natriumcarbonat in wäßriger Lösung. *Davies* u. Mitarb.⁸⁾ haben einige 3,5,5-Trialkyl-oxazolidin-2,4-dione dargestellt, indem sie 5,5-Dialkyl-oxazolidin-2,4-dion mit einem Alkylhalid in Gegenwart von Kaliumbicarbonat und in wasserfreiem Aceton reagieren ließen. Mit dieser Methode haben wir die Verbindung I durch Alkylierung mit n-Butylbromid in guten Ausbeuten erhalten.

In der Hydantoin-Reihe I (X = O, Y = NR) haben wir die 1,5-Diphenyl- und die 5,5-Diphenyl-substituierten Derivate dargestellt. Was die Ausgangssubstanzen anbetrifft, so erhielten wir das 1,5-Diphenylhydantoin durch Reaktion der α -Anilinophenyllessigsäure mit Kaliumcyanat und anschließendem Ringschluß des gebildeten Säureureids¹²⁾ durch Salzsäure. Das 5,5-Diphenylhydantoin wurde durch Kondensation des Benzils mit Harnstoff in alkoholischer Kaliumhydroxydlösung hergestellt¹³⁾. Wird bei diesem Verfahren Harnstoff durch Thioharnstoff¹⁴⁾ ersetzt,

⁷⁾ *G. P. Marshall* und *D. K. Vallance*, *J. Pharmacy Pharmacol.* 6, 740 (1954).

⁸⁾ *J. S. H. Davies* und *W. H. Hook*, *J. chem. Soc. [London]* 30 (1950).

⁹⁾ *R. F. Rekker*, *H. Verleur* und *W. Th. Nauta*, *Recueil. Trav. chim. Pays-Bas* 70, 1 (1951).

¹⁰⁾ *R. F. Rekker*, *A. C. Faber*, *D. H. E. Tom*, *H. Verleur* und *W. Th. Nauta*, *ibid.* 70, 113 (1949).

¹¹⁾ *T. H. Jordan* und *S. Ginsberg*, *J. Amer. chem. Soc.* 71, 2258 (1949).

¹²⁾ *G. Homberg*, *Finska Kemistsamhandlets Medd.* 59, 25 (1950); *C. A.* 46, 8651 (1952).

¹³⁾ *H. Biltz*, *Ber. dtsh. chem. Ges.* 41, 1379 (1908) und 44, 411 (1911).

¹⁴⁾ *H. Biltz*, *Ber. dtsh. chem. Ges.* 42, 1787 (1909).

so erhält man das 5,5-Diphenyl-2-thiohydantoin, das anschließend nach der oben beschriebenen Alkylierungsmethode N-butyliert wurde (I, X = S, Y = NH, R₁ = R₂ = C₆H₅).

Von den Oxazolidinabkömmlingen (I, X = Y = O) haben wir das 5,5-Dimethyl- und das 5,5-Diphenyl-Derivat synthetisiert. Die Ausgangssubstanzen — 5,5-Dimethyloxazolidin-2,4-dion und 5,5-Diphenyloxazolidin-2,4-dion — wurden nach *Stoughton*¹⁵⁾ durch Kondensation des Dimethylglykolsäureäthylesters bzw. Diphenylglykolsäureäthylesters mit Harnstoff in Gegenwart von Natriumäthylat hergestellt.

Endlich haben wir auch 5,5-Dimethylthiazolidin-2,4-dion durch Erhitzen des α -Bromisobuttersäuremethylesters mit Kaliumrhodanid und Ringschluß des erhaltenen α -Thiocyanbuttersäuremethylesters mit Salzsäure bekommen¹⁶⁾. Das 5,5-Diphenylthiazolidin-2,4-dion wurde durch Reaktion des α -Chlor- α,α -diphenylessigsäureäthylesters mit Kaliumrhodanid und anschließendem Ringschluß des entstandenen α -Thiocyanesters mit Anilin zu-3-Phenylimino-5,5-diphenylthiazolidin-2,4-dion und Erhitzen dieses Letzern mit Salzsäure dargestellt¹⁷⁾. Beide Thiazolidin-2,4-dione wurden anschließend zu den gewünschten Verbindungen butyliert (I, X = O, Y = S).

Tabelle 1

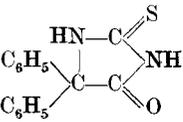
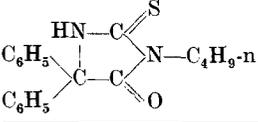
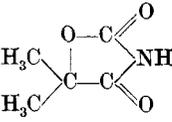
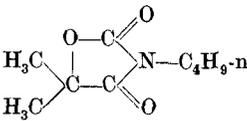
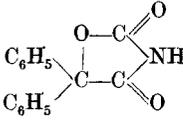
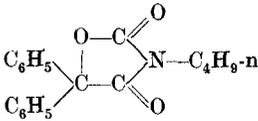
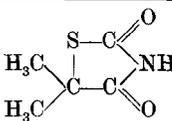
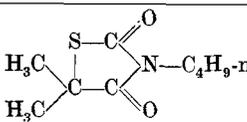
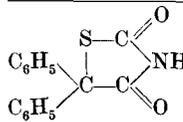
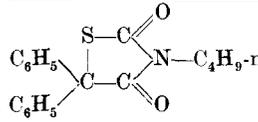
Formel	Schmp.	Analyse	Lit. Angabe
$ \begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5-\text{N}-\text{C} \begin{array}{l} \nearrow \text{O} \\ \searrow \text{NH} \end{array} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}-\text{C} \begin{array}{l} \nearrow \text{O} \\ \searrow \text{O} \end{array} \end{array} $	204—206°	Ber. für C ₁₅ H ₁₂ N ₂ O ₂ : N 11,11% Gef. N 11,06%	12
$ \begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5-\text{N}-\text{C} \begin{array}{l} \nearrow \text{O} \\ \searrow \text{N}-\text{C}_4\text{H}_9-n \end{array} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}-\text{C} \begin{array}{l} \nearrow \text{O} \\ \searrow \text{O} \end{array} \end{array} $	90—92°	Ber. für C ₁₉ H ₂₀ N ₂ O ₂ : N 9,08% Gef. N 9,05%	—
$ \begin{array}{c} \text{HN}-\text{C} \begin{array}{l} \nearrow \text{O} \\ \searrow \text{NH} \end{array} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5-\text{C} \begin{array}{l} \nearrow \text{O} \\ \searrow \text{O} \end{array} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array} $	286°		13
$ \begin{array}{c} \text{HN}-\text{C} \begin{array}{l} \nearrow \text{O} \\ \searrow \text{N}-\text{C}_4\text{H}_9-n \end{array} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5-\text{C} \begin{array}{l} \nearrow \text{O} \\ \searrow \text{O} \end{array} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array} $	135—37°	Ber. für C ₁₉ H ₂₀ N ₂ O ₂ : N 9,08% Gef. N 9,11%	—

¹⁵⁾ L. W. Stoughton, J. Amer. chem. Soc. 63, 2376 (1941).

¹⁶⁾ H. L. Wheeler und B. Barnes, Amer. chem. J. 24, 60 (1900).

¹⁷⁾ H. L. Wheeler und J. B. Johnson, J. Amer. chem. Soc. 24, 680 (1902).

Fortsetzung der Tabelle 1

Formel	Schmp.	Analyse	Lit. Angabe
	235°		14
	153—54°	Ber. für C ₁₉ H ₂₀ N ₂ O ₂ S: N 8,64% Gef. N 8,75%	—
	76—77°		15
	93°/1 mm (Siedepunkt)	Ber. für C ₉ H ₁₅ NO ₂ S: N 7,56% Gef. N 7,22%	8
	129—30°		15
	86—87°	Ber. für C ₁₉ H ₁₉ NO ₂ S: N 4,53% Gef. N 4,50%	—
	242°		16
	95—96°/1 mm (Siedepunkt)	Ber. für C ₉ H ₁₅ NO ₂ S: N 6,95% Gef. N 6,97%	—
	144—45°		17
	62—63° 212—14°/1 mm (Siedepunkt)	Ber. für C ₁₉ H ₁₉ NO ₂ S: N 4,30%, S 9,82% Gef. N 4,39%, S 10,12%	

In Tabelle 1 sind alle synthetisierten Produkte zusammengefaßt. Die erhaltenen Verbindungen wurden Ratten intraperitoneal in 10%iger Gummiarabikum-Suspension zugeführt*). Die Wirksamkeit dieser Substanzen als Schutz gegen den durch maximalen Elektroschock (110 V, 50 mA, Dauer 0,2 Sek.) hervorgerufenen Kramp fzustand wurde, beginnend 30 Minuten nach Verabreichung von 400 mg/kg der Produkte während 1½ Stunden geprüft. 1,5-Diphenyl-Hydantoin, 5,5-Dimethyl-3-n-butylthiazolidin-2,4-dion und 5,5-Dimethyl-3-n-butyloxazolidin-2,4-dion schützen fünf auf fünf behandelte Tiere, während 1,5-Diphenyl-3-n-butylhydantoin bei zwei auf fünf Tieren wirksam war. Sechs Stunden nach der Verabreichung der Substanzen wurde kein Exitus festgestellt, doch zeigten alle behandelten Tiere eine bemerkenswerte Depression.

Da die hergestellten Verbindungen eine gewisse strukturelle Ähnlichkeit mit dem antirheumatisch wirkenden Phenylbutazon¹⁸⁾¹⁹⁾ aufweisen, haben wir unsere Heterocyclen auf eine ähnliche Wirkung untersucht. Keine der Verbindungen besitzt aber eine bemerkenswerte antirheumatische Aktivität.

Experimenteller Teil

5,5-Diphenyl-3-n-butylhydantoin

In einem 4-Halskolben von 500 ccm mit Rührer, Scheidetrichter, Rückflußkühler und Thermometer gibt man 12,6 g 5,5-Diphenylhydantoin (0,05 mol) und 5 g Kaliumcarbonat in 100 ccm wasserfreiem Aceton. Unter Rühren läßt man aus dem Scheidetrichter langsam 8,9 g (0,065 mol) Butylbromid zufließen. Danach läßt man die Lösung unter ständigem Rühren für sechs Stunden am Rückfluß kochen.

Man filtriert die heiße Lösung und wäscht den Niederschlag, der aus Kaliumbromid und Kaliumcarbonat besteht, mit wasserfreiem Aceton. Nach Eindampfen der Acetonlösung erhält man einen Rückstand von weißen Kristallen, der aus Aethanol-Wasser (2:1) umkristallisiert wird.

Ausbeute: 7,8 g.

Schmp.: 135—37°.

Anmerkung: Bei dem 5,5-Dimethyl-3-n-butyloxazolidin-2,4-dion, dem 5,5-Dimethyl- und dem 5,5-Diphenyl-3-n-butylthiazolidin-2,4-dion erhält man nach dem Eindampfen der Acetonlösung ein Öl, das in einem Claisenkolben destilliert wird.

Das 5,5-Diphenyl-3-n-butylthiazolidin-2,4-dion kristallisiert beim Stehen nach einigen Tagen.

Zusammenfassung

Es wird die Synthese einiger heterocyclischer Verbindungen beschrieben. Von den hergestellten Produkten zeigen einige eine nennenswerte antiepileptische Wirkung.

Frl. Dr. Anita Wittgens drücken wir an dieser Stelle für die fleißige Mithilfe bei der Redaktion dieser Arbeit unseren besten Dank aus.

*) Wir verdanken Herrn Dr. Giulio Maffii, Leiter der Pharmakologischen Abteilung der Lepetit S. p. A., die hier wiedergegebenen pharmakologischen Versuche.

¹⁸⁾ W. C. Kuzell und R. W. Schaffarzick, Bull. Rheum. Dis. 3, 23 (1952).

¹⁹⁾ A. Hemming und W. C. Kuzell, Antib. Chemoth. 3, 634 (1953).