

Prom. Nr. 2346

Synthesen
in der 2,3-Benzo-5,7-dioxo-4,5,6,7-
tetrahydro-1,4-diazepin-Reihe

Von der
Eidgenössischen Technischen
Hochschule in Zürich
zur Erlangung
der Würde eines Doktors der Naturwissenschaften
genehmigte

PROMOTIONSARBEIT

vorgelegt von
HENRI DIETRICH
dipl. sc. nat. ETH
von Basel

Referent: Herr Prof. Dr. J. Büchi
Korreferent: Herr P.-D. Dr. E. Hardegger

Juris-Verlag Zürich
1955

Meinem verehrten Lehrer,

Herrn Prof. Dr. J. Büchi,

möchte ich für sein stetes Interesse und Wohlwollen, das er der vorliegenden Arbeit entgegenbrachte, herzlich danken.

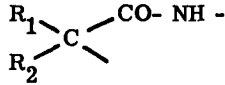
Inhaltsverzeichnis

A. Einleitung	5
B. Allgemeiner Teil	6
I. Pharmaka des zentralen Nervensystems	6
a) Physiologie des zentralen Nervensystems	6
b) Arzneimittelklassen mit zentraler Wirkung	7
c) Wirkungstheorien	8
II. Konstitution und Wirkung amidartiger Verbindungen	11
a) Säureamide	11
b) Säureureide	15
c) N-heterocyclische Fünfringe	17
d) N-heterocyclische Sechsringe	21
e) Höhere N-heterocyclische Ringe	26
III. Problemstellung und Arbeitsplan	27
C. Spezieller Teil	30
I. Theoretische Betrachtungen über die Synthesen	30
a) Synthesemöglichkeiten der o-Phenylmalonamide	30
b) Darstellung der mono- und disubstituierten Malon- säurediäthylester	38
c) Ringschlussreaktionen	40
d) Alkylierungsreaktionen	41
II. Experimenteller Teil	44
a) Darstellung der mono- und disubstituierten Malonester	44
b) Kondensation der Malonester mit o-Phenylendiamin	49
c) Alkylierung der Kondensationsprodukte	55
d) Pharmakologische Eigenschaften der neuen Verbindungen	61
D. Zusammenfassung	65

Leer - Vide - Empty

A. EINLEITUNG

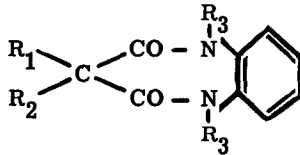
Sehr viele synthetische Arzneimittel mit zentral beruhigender Wirkung zeigen die folgende allgemeine Konstitution (1):




so z. B. die Säureamide, Säureureide, Barbitursäuren, Hydantoine, Pyrazolone und Pyrazolidione, Hydrourazile, Oxazolidindione.

Wenn auch die Barbitursäurereihe sehr weitgehend bearbeitet worden ist und gewisse Aussagen über Konstitution und Wirkung gemacht werden können, so gelten diese Regeln nicht mehr unbedingt, wenn irgend eine Aenderung am Barbitursäurering selbst vorgenommen wird.

Ausgehend von der Beobachtung, dass Verbindungen obiger Konstitution analgetisch, hypnotisch oder sedativ wirken, untersuchten wir nachstehende neue Verbindungsklasse, unter Berücksichtigung der Erkenntnisse bei den Barbitursäuren.



R_1 -, z. Teil R_2 -, R_3 -alkylierte 2,3-Benzo- 5,7-dioxo- 4,5,6,7-tetrahydro- 1,4- diazepine

Die formelle Analogie zur Barbitursäurereihe ist offensichtlich, indem hier die $>\text{CO}$ - Gruppierung durch die  - Gruppe ersetzt wurde, was zu den bisher noch nicht untersuchten 7 - Ring-Derivaten führte.

Die Grundsubstanz, das 2,3-Benzo- 5,7-dioxo- 4,5,6,7- tetrahydro- 1,4- diazepin (o-Phenylmalonamid), wurde erstmals von R. MEYER (2) synthetisiert.

(1) RASANEN, JENKINS, J. Am. Pharm. Ass. 38, 599 (1949)

(2) MEYER, A. 327, 1 (1903)

B. ALLGEMEINER TEIL

I. Pharmaka des zentralen Nervensystems

a) Physiologie des zentralen Nervensystems

In jedem Lebewesen herrscht ein mannigfaltiges, aber sinnvolles Zusammenspiel unzähliger chemischer und physikalischer Vorgänge, die ständigen Veränderungen unterworfen sind. Bleibt der immerwährende Wechsel im normalen Rahmen, so spricht man vom physiologischen Gleichgewicht. Dieses ist aber sehr leicht zu stören durch Einflüsse verschiedenster (physikalischer und chemischer) Art, so z. B. schon durch rasche Temperatur- und Luftdruckschwankungen. Jede Störung des physiologischen Gleichgewichtes erstreckt sich früher oder später auch auf das zentrale Nervensystem. Daher hat das Nervensystem, insbesondere das zentrale, in der Forschung so grosse Bedeutung erlangt. Auch wenn man über die normalen Funktionen noch sehr Ungenaues weiss, so ist es doch gelungen, das Nervensystem in einer gewünschten Richtung weitgehend zu beeinflussen. Heute kennt man eine Menge natürlicher und synthetischer Arzneistoffe, die diesem Zwecke dienen.

Betrachten wir als Grundlage unserer weiteren Ausführungen kurz das zentrale Nervensystem. Es besteht aus Rückenmark, verlängertem Mark und Gehirn.

Das Rückenmark besteht aus der grauen Substanz, die von der weissen Substanz umgeben ist. Diese enthält Nervenfasern und dient der Reizleitung. In der grauen Substanz befinden sich Ganglien-Zellen. Im Rückenmark liegen Reflexzentren, z. B. der Körpermuskulatur, der Harn- und Kotentleerung.

Das verlängerte Mark, die Medulla oblongata, ist das Verbindungsstück zwischen Rückenmark und Hirn. Es enthält die lebenswichtigen Zentren der Atmung, der Herz- und Gefässsteuerung. Eine Lähmung dieser Reflexzentren führt rasch zum Tod. Daneben finden sich hier weitere Reflexzentren für Lidschluss, Speichel- und Tränensekretion, Niesen, Husten, Saugen, Schlucken, Erbrechen.

Im Hirnstamm liegen das Schlaf- und das Schmerzzentrum. Das

Kleinhirn ist Gleichgewichtszentrum, und im Grosshirn haben die Bewusstseinsvorgänge Denken, Wollen, Fühlen ihren Sitz. Diese Empfindungssphären sind in der Rinde lokalisiert und ziemlich gut bekannt. Das Gehirn enthält am meisten Ganglienzellen und hat die beste Blutzufuhr. Verschiedene Reflexe mit Zentren im Rückenmark und der Medulla können vom Hirn aus beeinflusst werden.

Von der Reizleitung ist bekannt, dass ihre Geschwindigkeit von der Temperatur abhängt, und weitgehend den Gesetzen der chemischen Kinetik folgt. Daraus hat man auf den chemischen Charakter der Reizleitung geschlossen.

Das ganze Nervensystem zeichnet sich durch seinen hohen Lipoidgehalt aus.

Von diesen Tatsachen leiten sich gewisse Anforderungen an die physikalisch-chemischen Eigenschaften der Wirksubstanzen ab. Darauf werden wir bei der Darlegung der Wirkungstheorien zurückkommen.

b) Arzneimittelklassen mit zentraler Wirkung

Die zentral wirksamen Arzneimittel lassen sich nun in zwei grosse Klassen einteilen, je nach dem, ob sie anregend oder lähmend wirken. Weiter erhalten wir eine feinere Einteilung derselben, wenn sie eine deutlich spezifische Wirkung auf ein oder mehrere Zentren zeigen. Ihre Wirkung auf andere Zentren ist oft unerwünscht. Es ergibt sich folgende Einteilung:

Depressiva	Exzitantia
Sedativa	Zentrale Analeptika
Hypnotika	
Analgetika	Koffein-Strychnin
Narkotika	Weckamine

Depressiva und Exzitantia wirken antagonistisch, was von besonderer Bedeutung ist und bei Schlafmittelvergiftungen und Narkosezwischenfällen ausgenutzt wird.

Wir wollen uns hier auf die Depressiva beschränken und die einzelnen Klassen kurz behandeln.

Von den Sedativa wird lediglich eine Beruhigung des überregten Nervensystems verlangt, was durch eine leichte Anlähmung der Grosshirnrinde bewirkt wird. Stärkere Lähmung derselben, das Schlafzentrum inbegriffen, durch Hypnotika führt zu Schlaf. Der Patient soll aber sofort wieder geweckt werden können und das volle Bewusstsein wieder erlangen. Die depressive Wirkung des Schlafmittels soll rasch einsetzen und mehrere Stunden andauern, nach dem Erwachen aber keine üblen Nachwirkungen zeigen. Es soll nicht giftig sein und nicht zur Gewöhnung führen.

Die Analgetika haben das Schmerzzentrum zu beeinflussen, ohne schlafmachende Wirkung zu zeigen. Diese Forderung ist schwer zu erfüllen, da gewöhnlich mehrere Zentren im Grosshirn gleichzeitig gelähmt werden. Trotzdem hat man dieses Ziel erreicht, indem man Kombinationspräparate mit einem geeigneten Exzitantium, meistens Koffein, verwendet.

Das Narkotikum endlich soll die Hirn- und Rückenmarkzentren lähmen, ohne aber die lebenswichtigen der Medulla zu beeinflussen. Das Ziel ist somit eine vollständige Bewusstlosigkeit, Schmerzunempfindlichkeit und Ausschaltung der willkürlichen und unwillkürlichen Muskelreflexe ohne Beeinträchtigung der Herz- und Atemtätigkeit. Ein gutes Narkotikum zeigt bei seiner Anwendung kein ausgeprägtes Exzitationsstadium, aber ein breites Toleranzstadium, d. h. einen grossen Unterschied zwischen narkotischer und tödlicher Dosis. Es hat eine rasche Wirkung und wird vom Körper sehr rasch ausgeschieden oder durch Abbau unwirksam gemacht.

c) Wirkungstheorien

Für ein Arzneimittel ist nicht nur dessen Einwirkung am Erfolgsorgan wesentlich, sondern sein Schicksal vom Eintritt in den Körper bis zu dessen Wiederaustritt. So muss man z. B. bei peroraler Verabreichung immer die Verhältnisse im Magen und Darm berücksichtigen, die ein gutes Mittel vollkommen zu zerstören vermögen. Andererseits kann es auch im Körper derart verändert werden, dass erst dann eine Wirkung eintritt. Abgesehen von diesen möglichen Veränderungen, die wir nicht näher untersuchen werden, muss die Wirksubstanz für folgende Vorgänge im Körper geeignet sein:

Resorption, Transport und Verteilung im Körper, Anreicherung am Wir-

kungsort mit Auslösung der Wirkung, Abtransport vom Wirkungsort mit Wiederherstellung der ursprünglichen Zellfunktion, Ausscheidung der Substanz, bzw. ihrer Abbauprodukte.

Die verschiedenen Narkose-Theorien befassen sich nun mit den physikalisch-chemischen Eigenschaften der Wirksubstanzen und versuchen damit die oben angegebenen Teilvorgänge zu erklären. Dabei bedeutet Narkose hier allgemein eine durch chemische Substanzen hervorgerufene, reversible Reaktionslosigkeit von Zellen, also nicht nur derjenigen des zentralen Nervensystems (3).

Die Lipoidtheorie nach MEYER (4) und OVERTON (5) sagt aus: Eine Substanz wird sich dann im lipoidreichen Nervensystem anreichern, ihre Wirkung wird dort am ehesten eintreten und am stärksten sein, wenn sie ausgesprochen lipophil ist. Für den Transport in der Körperflüssigkeit, Wasser, muss sie aber auch eine gewisse Wasserlöslichkeit zeigen. Somit ist für den Uebergang der Substanz von der Körperflüssigkeit ins Nervensystem der Verteilungsgrad zwischen Wasser und Lipoid massgebend, der in vitro an einem Wasser-Olivenöl-System bestimmt werden kann. Je grösser der Verteilungskoeffizient Lipoid : Wasser ist, desto grösser ist die narkotische Wirkung. Sehr viele Arbeiten haben diese Theorie bestätigt, doch hat z. B. WINTERSTEIN (3) mit der Narkose lipoidfreier Mechanismen eine Ausnahme gezeigt.

Die Haftdrucktheorie von TRAUBE (6) ist umfassender, als die Lipoidtheorie. Stoffe mit guter Oberflächenaktivität müssen sich an der Oberfläche einer Phase anreichern. Im Körper hat daher ihre Anreicherung an den Grenzflächen Gewebsflüssigkeit - Zellmembran zu erfolgen, wodurch die narkotische Wirkung zustande kommen soll. Durch diese Theorie wird wiederum nur der Transport der Narkotika erklärt, während über den eigentlichen Wirkungsmechanismus nichts ausgesagt wird. Daher erweiterte WARBURG (7) die Theorie von TRAUBE in seiner Verdrängungstheorie. Die Narko-

(3) WINTERSTEIN, Die Narkose, Springer, Berlin (1926)

(4) MEYER, Arch. exp. Path. Pharm. 42, 109 (1899)

(5) OVERTON, Studien über die Narkose, Jena 1901

(6) TRAUBE, Arch. ges. Physiol. 153, 276 (1913)

160, 51 (1915)

161, 530 (1915)

(7) WARBURG, Biochem. Z. 119, 134 (1921)

tika verdrängen durch ihre Adsorption in den Grenzflächen funktionell wichtige Stoffe, während nach HOEBER (8) und WINTERSTEIN (3) die Narkotika durch ihre Anwesenheit in den Zellgrenzflächen die Struktur und Funktion der Zellmembran verändern. Sie konnten zeigen, dass bei geringer Konzentration die Permeabilität der Zellmembran vermindert, bei toxischen Dosen dagegen erhöht wird. Ein weiterer Grund für die Narkose könnte nach MEYERHOF (9) in der Veränderung der Zellkolloide durch Koagulation liegen. Tatsächlich vermögen sie durch Narkotika zu koagulieren, doch erst bei Konzentrationen, die bei der Narkose in Wirklichkeit nie vorkommen. Geringere Konzentrationen führen zur Flockenbildung und vermögen den Quellungsgrad der Zellkolloide zu beeinflussen. BANCROFT und RICHTER (10) verfeinerten die Messmethoden und zeigten wirklich eine ultramikroskopische Flokkulation und eine Viskositätsänderung mit Narkotika-Konzentrationen, die der Wirklichkeit ziemlich entsprechen.

Alle diese Theorien vermögen den eigentlichen Mechanismus der Narkose nicht restlos befriedigend zu erklären. Sicher ist aber, dass gewisse physikalisch-chemische Eigenschaften der Substanzen für die Narkose, sei es auch nur zur Ueberwindung des Antransportweges zu den entsprechenden Zentren, wichtig sind. Dies mag erklären, warum ganz verschiedene chemische Stoffklassen dieselbe Wirkung ausüben. Trotzdem darf man erwarten, dass gewisse Stoffe auch rein chemisch zu wirken vermögen. So ist es auch nicht ausgeschlossen, dass in Zukunft ein natürlicher, schlafmachender Stoff aus dem Gehirn extrahiert und rein dargestellt werden kann.

Im Zusammenhang mit unserer Arbeit ist die Theorie von KLOSA (11) noch interessant. Die Versuche von HESSE (12), dem es durch faradische Reizung des 3. Ventrikels gelang, Schlaf zu erzeugen, dienen ihm als wertvolle Stütze für seine Theorie. Darnach sollen Amide, Urethane, Hydantoine, Barbiturate dank ihrer Fähigkeit, in mehreren tautomeren Formen aufzutreten, auf die Nerven- und Gehirns substanz elektromere Reize ausüben, die einen beruhigenden Einfluss erzeugen. Es scheint also, dass die besonderen

(8) HOEBER, Pflüger's Arch. Physiol. 120, 492 (1907)

(9) MEYERHOF, Pflüger's Arch. Physiol. 157, 251 (1914)

(10) BANCROFT und RICHTER, J. Physical Chem. 35, 215 (1931)

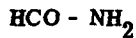
(11) KLOSA, Arch. Pharm. 1952, 449

(12) HESSE, Klin. Wschr. 1933, 129

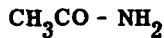
Tautomeriemöglichkeiten, bzw. auch unter physiologischen Bedingungen Mesomeriefreudigkeit, es sind, welche eine günstige Selektivität zum Schlafzentrum des Nervensystems mit sich bringen. Werden gut wirksame Barbitursäurederivate an beiden Stickstoffatomen alkyliert, so verlieren sie die hypnotische Wirksamkeit. Dieses Beispiel würde die Theorie von KLOSA bestätigen, da N,N'-dialkylierte Barbiturate keine Tautomeriemöglichkeit mehr haben.

II. Konstitution und Wirkung amidartiger Verbindungen

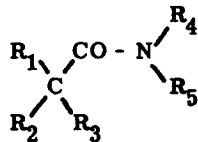
Das einfachste Säureamid, das Formamid



wirkt krampferregend und jede depressive Wirkung fehlt. Substitution am Stickstoff erhöht die Krampfwirkung. Das Acetamid ist die einfachste Verbindung mit



der von uns geforderten hypnophoren Konstitution. Es zeigte schon geringe sedative Wirkung. Die Abwandlung des Acetamids nach der folgenden Formel



führt uns rein schematisch zu unzähligen Körperklassen, die zum Teil sehr eingehend untersucht worden sind. Darunter finden wir dann auch häufig als Hypnotika, Sedativa und Analgetika verwendete Arzneimittel. Es ist im Rahmen dieser Arbeit nicht möglich, alle denkbaren Verbindungen, die sich formell auf obige allgemeine Formel zurückführen lassen, zu erfassen. Trotzdem wollen wir versuchen, an Hand der herausgegriffenen Beispiele die möglichen Zusammenhänge zwischen Konstitution und Wirkung herauszuschälen.

a) Säureamide

Zeigt das Acetamid schon geringe sedative Wirkung, so hat das Butyramid (Monoäthylacetamid) schon eine stärkere sedative Wirkung, die bei weiterer Alkylierung des α -C noch gesteigert wird. α -Halogenierte, dialkylierte und trialk-

kylierte Acetamide sind ältere, aber auch heute noch verwendete gute Sedativa und milde Hypnotika, die wir in Tab. 1 zusammengestellt haben.

Tabelle 1

$\begin{array}{c} R_1 \\ \diagdown \\ C - CO - NH_2 \\ \diagup \\ R_2 \\ \\ R_3 \end{array}$ Säureamide als therapeutisch verwendete Sedativa und Hypnotika						
Nr.	R ₁	R ₂	R ₃	Name	Wirkung	Toxizität
1	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	-Cl	Declonal	hypnot. rasch, tief	gering
2	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	-Br	Neuronal	hypnot. rasch, tief	gering
3	-C ₂ H ₅	-iC ₃ H ₇	-Br	Neodorm	sedativ	gering
4	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	-C ₃ H ₅	Novonal	hypnot. mild	gering

Auffallend ist die grosse Wirkungsverstärkung durch Halogenen, insbesondere Brom, in α -Stellung der substituierten Acetamide. Das Brom wirkt hier aber nicht wie das Bromanion des Natriumbromids, da die Brom-Derivate nicht ionisieren.

In der Tab. 2 zeigen wir an einigen weiteren Beispielen die relativ gute hypnotische Wirkung der Säureamide, die erst bei viel grösseren Alkylresten abnimmt, indem die Wasserlöslichkeit zu gering wird (13).

Tabelle 2

$\begin{array}{c} R_1 \\ \diagdown \\ CH - CO - NH_2 \\ \diagup \\ R_2 \end{array}$ Hypnotische Aktivität von α -disubstituierten Acetamiden						
Nr	R ₁	R ₂	MLD mg/kg	MHD mg/kg	Therap. Ind. = $\frac{MLD}{MHD}$	
5	-C ₂ H ₅	-C ₄ H ₉	350	100	3,5	
6	-C ₂ H ₅	-C ₅ H ₁₁	400	100	4,0	
7	-C ₂ H ₅	-C ₆ H ₁₃	>450	150	>3,0	
8	-C ₂ H ₅	-CH ₂ -C ₆ H ₅	425	175	2,4	
9	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₄ C ₆ H ₅	325	120	2,7	
10	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₄ C ₆ H ₁₁	500	>500	-	

(intraperitoneale Injektion an Ratten)

(13) NELSON und CARTLAND, J. Am. Pharm. Ass. 30, 180 (1941)

Tab. 3 lässt erkennen, dass die Alkylierung am Stickstoff die hypnotische Wirkung verringert, die Verbindungen dafür aber convulsiv wirken. Die letztgenannte Wirkung wird abgeschwächt, wenn der am Stickstoff stehende Alkylrest eine Hydroxylgruppe trägt (Nr. 14), oder wenn die α -Stellung durch einen β -Cyclohexyläthylrest substituiert ist (13).

Tabelle 3

$\begin{array}{l} R_1 \\ \diagdown \\ CH - CO - NH - R_3 \\ \diagup \\ R_2 \end{array}$ N - subst. α - disubst. Acetamide							
Nr	R ₁	R ₂	R ₃	MLD mg/kg	MHD mg/kg	Therap. Ind.	Bemerkg.
11	-C ₂ H ₅	-C ₄ H ₉	-H	350	100	3.5	-
12	-C ₂ H ₅	-C ₄ H ₉	-CH ₃	300	150	2.0	convulsiv
13	-C ₂ H ₅	-C ₄ H ₉	-C ₂ H ₅	250	200	1,25	convulsiv
14	-C ₂ H ₅	-C ₄ H ₉	-C ₂ H ₄ OH	500	300	1,6	-
15	-C ₂ H ₅	-C ₄ H ₉	-C ₄ H ₉	300	convulsiv

(Intraperitoneale Injektion an Ratten)

SCHNEEBERGER (14) gibt eine gute Zusammenstellung mit Literaturangaben über α -trisubstituierte Acetamide.

Im Zusammenhang mit unserer Arbeit möchten wir noch auf Tab. 4 hinweisen, die einige Angaben über Acetanilide, d. h. mit aromatischen Resten N-substituierte Acetamide, enthält. Sie sind alle mehr oder weniger toxisch, da ihr Grundstoff das Anilin ein starkes Blutgift ist.

(14) SCHNEEBERGER, Synthese einiger α -acylierter Diäthylacetamide Diss. ETH Nr. 2230, (1953); Helv. Chim. Acta 36, 1402 (1953)

Tabelle 4

$R_1 - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{NH} - R_2$		Einige therapeut. Acetanilide					
Nr.	R_1	R_2	Name	Anti-pyrese	Anal-gesie	Depres-sion	Toxizi-tät
16	-H	-CO-CH ₃	Antifebrin	++	++	-	1:6,5
17	-OH	-CO-CH ₃	Acetamidophenol	++	++	±	+
18	-OCH ₃	-CO-CH ₃	Methacetin	+++	+++	+	+
19	-OC ₂ H ₅	-CO-CH ₃	Phenacetin	++	++	+	±
20	-OCH ₂ CH=CH ₂	-CO-CH ₃	Allyloxyacetani-lid	++	+	++	+

Die umfangreichen Untersuchungsergebnisse über Acetamide, die wir unmöglich alle hier aufzählen können, möchten wir bezüglich der Zusammenhänge zwischen Konstitution und Wirkung wie folgt zusammenfassen (vergl. auch (14, 15)):

1. Unter den α -di- und trisubstituierten Acetamiden (13, 15) mit total 4 - 12 C in α - Stellung für die hypnotische und total 12 - 17 C in α - Stellung für die spasmolytische Wirkung finden sich sehr gute Sedativa, gute Hypnotika und auch Analgetika und Spasmolytika von geringer Toxizität.
2. α -Halogenierung, besonders Bromierung, erhöht die hypnotische Wirkung.
3. Ein oder zwei ungesättigte α -Alkylreste erhöhen die hypnotische Wirkung und vermindern die Toxizität, während die spasmolytische Wirkung verringert wird.
4. N-Alkylierung verringert die hypnotische und bewirkt die convulsive Wirkung.
5. N-Hydroxyalkylierung oder α -Cyclohexyläthylierung vermindern die convulsive Wirkung, die bei N-Alkylierung auftritt.

(15) JUNKMANN, Arch. Path. Pharmakol. 186, 552 (1937)
195, 175 (1940)

6. α -Acyl- oder Carbalkoxy-Gruppen vermindern die Wirkung (14).
7. α -Disubstituierte α -Anilino-acetamide rufen keine hypnotische und spasmolytische und nur geringe analgetische Wirkung hervor (16).
8. α -Disubstituierte α -Carbäthoxy-essigsäure-däthylaminoäthylamide und disubstituierte Malonsäure- bis (diäthylaminoäthylamide) zeigen keine oder nur geringe analgetische, hypnotische und spasmolytische Wirkungen (17).
9. Aromatisch substituierte Acetanilide sind gute Antipyretika und Analgetika.

b) Säureureide

In Tabelle 5 stellen wir die therapeutisch gebrauchten Ureide zusammen.

Tabelle 5

$\begin{array}{l} R_1 \\ R_2 \\ R_3 \end{array} \begin{array}{l} \diagup \\ \rightarrow \\ \diagdown \end{array} C - CO - NH - CO - NH - R_4$ Therapeut. verwendete Carbonsäureureide							
Nr	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Name	Wirkung	Toxizität
21	-C ₃ H ₅	-C ₃ H ₇ ⁱ	-H	-H	Sedormid	rasch sedat. hypn.	gering
22	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	-Br	-H	Carbromal	sedat. hypn.	gering
23	-H	-C ₃ H ₇ ⁱ	-Br	-H	Bromural	sedat. hypn.	gering
24	-H	-C ₃ H ₇ ⁱ	-J	-H	Jodival	sedativ	gering
25	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	-Br	-COCH ₃	Abasin	hypn. analg.	gering
26	-H	-C ₃ H ₇ ⁱ	-Br	-COCH(C ₃ H ₅) ₂	Dormen	hypn. analg.	gering

NELSON und CARTLAND (13) haben 31 weitere Acetylureide untersucht.

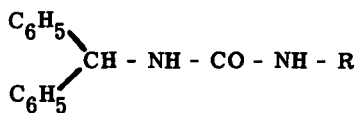
(16) PFIFFNER, Synthese einiger Acetamide mit basischen α -Substituenten. Diss. ETH 1953

(17) ENEZIAN, Synthèse de nouveaux dérivés hypnotiques des acides dialcylmaloniques. Diss. ETH 1952; Helv. Chim. Acta 35, 75 (1951)

Wir geben ohne weiteres Tatsachenmaterial die folgende Zusammenfassung über die aufgefundenen Zusammenhänge zwischen der Konstitution und Wirkung, da vieles schon aus Tab. 5 ersichtlich ist und die Verhältnisse weitgehend den Amiden entsprechen.

1. Die Ureide sind gute Sedativa und milde Hypnotika ohne stärkere Nebenwirkungen; einige sind gute Antiepileptika z. B. das Phenacetylureid und das 2-Phenylbutyrylureid.
2. Ungesättigte und verzweigte α -Alkylreste begünstigen die gute Wirkung (Sedormid Nr. 21).
3. α -Halogenierung erhöht die Wirkung.
4. N-Alkylierung ergibt eine convulsive Wirkung, die im Gegensatz zu den substituierten Amiden auch beim N-Hydroxyalkyl-Derivat vorhanden ist.
5. N,N'-Diacylierte Harnstoffe sind Verbindungen, die in der Wirkung den Barbitursäuren (A bas in Nr. 25, D o r m e n Nr. 26) besonders bei intravenöser Verabreichung (18) sehr nahe kommen, und auch analgetisch wirken.

Obwohl, wie wir gezeigt haben, bei den Acetamiden als auch bei den Acetureiden sehr gute Sedativa, milde Hypnotika und Analgetika zu finden sind, werden sie heute nur noch dort verwendet, wo besonders mild wirkende, möglichst von unerwünschten Nebenerscheinungen freie Verbindungen notwendig sind. Sonst werden sie durch die viel stärker wirksamen Barbiturate ersetzt. Dass sie aber trotzdem noch ein gewisses Interesse beanspruchen, zeigt ein neueres Patent (19) auf Verbindungen vom folgenden Typus:



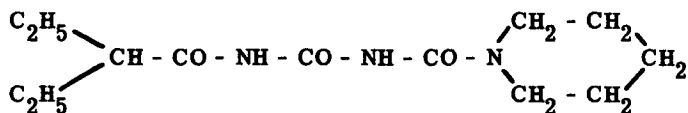
R = Formyl, Acetyl, Benzoyl, Chloracetyl, Butyryl.

Derivate dieser Konstitution werden als Sedativa, Hypnotika und Analgetika beschrieben.

(18) STOUGHTON, J. org. Chem. 2, 520 (1937)

(19) HOFFMANN-LA ROCHE, A. P. 2'560'522 (10. 7. 51), Ref. C 1953, 2488

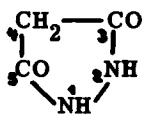
Hier möchten wir auch noch auf die Arbeiten von HILL und DEGNAN (20) über Dialkylacetyl-biureide hinweisen. Sie zeigen, dass verzweigte Reste im Acylradikal die Wirkung erhöhen, ebenso eine Alkylierung in 5-Stellung des Biurets. Die Wirkung der dargestellten Verbindungen lässt sich mit der des Veronal-Natrium vergleichen, bei erstaunlich geringer Toxizität. Am besten wirksam ist das



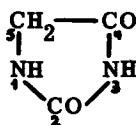
1-Diäthylacetyl-5,5-cyclopentamethylen-biuret.

c) N-heterocyclische Fünfringe

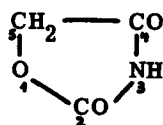
Wir wollen hier folgende Verbindungs-Klassen erwähnen:



Pyrazolidindione



Hydantoine



Oxazolidindione

und nur darauf hinweisen, dass unter den Pyrazolonen ebenfalls analgetisch und narkotisch wirkende Verbindungen zu finden sind (Antipyrin, Pyramidon, Novalgin). Ihre Hauptwirkung ist aber antipyretisch. Eine sehr gute Uebersicht über die bekannten Verbindungen und über Konstitution und Wirkung derselben finden sich bei URSPRUNG (21).

3,5-Dioxo-pyrazolidine (Pyrazolidindione)

Obwohl heute viele 3,5-Dioxopyrazolidine bekannt sind, findet sich in der Literatur nach AMMANN (22) nur wenig über ihre pharmakologischen Eigenschaften. Einzig das Natriumsalz des 1,2-Diphenyl-4-n-butyl-3,5-dioxopyrazolidin wird kombiniert mit 1-Phenyl-2,3-dimethyl-4-dimethylamino-5-

(20) HILL und DEGNAN, Am. Soc. 62, 1595, (1940)

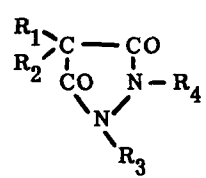
(21) URSPRUNG, Synthesen in der Pyrazolonreihe, Diss. ETH 1948.
Helv. Chim. Acta 32, 984 (1949)

(22) AMMANN, Synthesen in der 3,5-Dioxo-Pyrazolidin-Reihe Diss. ETH
Nr. 2124, (1952); Helv. Chim. Acta 36, 75 (1953)

pyrazolon (Pyramidon) unter dem Namen Irgapyrin als Analgetikum und Antipyretikum, aber auch als Antirheumatikum verwendet.

Wir geben hier eine Uebersicht über die Untersuchungen von AMMANN (22).

Tabelle 6

					Pharmakologische Wirkung von 3,5 - Dioxo-pyrazolidinen (geprüft an weissen Mäusen).			
Nr	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Toxizität LD/50 in mg/kg p. o.	Analgesie 100 mg/kg p. o.	Sed. Wirkg. 1/4 der LD/50	Antipyret. Wirkg. 100 mg/kg p. o.
Test Pyramidon					900	++	-	+
27	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	H	>4000	+(+)	-	-
28	n-C ₄ H ₉	n-C ₄ H ₉	H	H	>1600	++	+	-
29	H	H	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	800	+	-	-
30	n-C ₄ H ₉	H	C ₆ H ₅	H	1000	++	-	-
31	n-C ₄ H ₉	H	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅ CH ₂	>1600	++	-	-
32	n-C ₄ H ₉	C ₆ H ₅ CH ₂	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅ CH ₂	-	++	-	-
33	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅ CH ₂	3200	++	-	+
34	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅ CH ₂	C ₆ H ₅ CH ₂	800	-	-	-
35	C ₂ H ₅	i-C ₅ H ₁₁	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅ CH ₂	>2000	-	-	-

Die 4,4-Dialkyl-Derivate (Nr. 27, 28) zeigen eine dem Pyramidon ebenbürtige analgetische Wirkung, bei bis fünfmal geringerer Toxizität. Das 1,2-Diphenyl-Derivat (Nr. 29) ist sowohl giftiger als auch weniger wirksam als Pyramidon. Die analgetische Wirkung bleibt beim Uebergang vom Derivat Nr. 30 zu Nr. 31 und 32 erhalten, während die Toxizität abnimmt. Den besten therapeutischen Index scheint Nr. 33 zu haben. Der Ersatz der N-Phenyl-Gruppe in Nr. 33 durch einen zweiten Benzylrest (Nr. 34) bringt die analgetische Wirkung vollständig zum Verschwinden und die Toxizität wird vier mal grösser.

Das von AMMANN (22) (24 Verbindungen) geförderte Tatsachenmaterial ist viel zu klein und die Wirkungen sind viel zu unterschiedlich -neben gut wirkenden Verbindungen (z. Bsp. Nr.33) finden sich nach kleinen Aenderungen in der Substitution ähnliche aber unwirksame (Bsp. Nr. 35) und wesentlich giftigere (Bsp. Nr. 34) Derivate- als dass man genauere abschliessende Aussagen über die Zusammenhänge zwischen Konstitution und Wirkung machen könnte. Bemerkenswert ist aber trotzdem die ausserordentlich geringe Toxizität der meisten von AMMANN (22) dargestellten Verbindungen und das Fehlen einer sedativen Wirkung. Die antipyretische Unwirksamkeit der hergestellten 3,5-Dioxo-pyrazolidine steht im Gegensatz zu den Beobachtungen von DOX (23).

Hydantoine

Die Hydantoine zeigen im allgemeinen nur eine sehr geringe oder keine hypnotische Wirkung. Dafür erkannte man ihre günstige anticonvulsive Eigenschaft. Eine systematische Prüfung der Hydantoine auf ihre Wirkung beim Elektroschock an Katzen verdankt man MERRITT und PUTNAM (24). Trotzdem die Hydantoine die bei der Behandlung der Epilepsie sehr erwünschten Eigenschaften zeigen, in den gebräuchlichen therapeutischen Dosen wohl stark anticonvulsiv aber kaum hypnotisch zu wirken, sind wegen ihrer Toxizität nur sehr wenige in den Arzneimittelschatz aufgenommen worden. Wir geben die bekannteren Präparate in Tab. 7 wieder.

Tabelle 7

$ \begin{array}{c} R_1 \quad \text{NH} \quad \text{CO} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{C} \\ \diagup \quad \diagdown \\ R_2 \quad \text{CO} \quad \text{N} - R_3 \end{array} $				Pharmakologische Wirkung einiger Hydantoine		
Nr	R ₁	R ₂	R ₃	Name	Wirkung	Toxizität
36	-C ₂ H ₅	-C ₆ H ₅	H	Nirvanol	sedat. hypnot. anticonvulsiv	gross
37	-C ₆ H ₅	-C ₆ H ₅	H	Dilantin	keine depress. Wi; sehr gut anticonvulsiv	gering
38	-CO-CHBr-CH(CH ₃) ₂	H	H	Archibromin	sedat. hypnot.	
39	-CO-CHJ-CH(CH ₃) ₂	H	H	Archijodin	sedat. hypnot.	
40	-C ₂ H ₅	-C ₆ H ₅	CH ₃	Mesantoin	keine hypnot., gut anticonvuls.	mässig
41	-C ₂ H ₅	-C ₆ H ₅	-COCH ₃	Acetylnirvanol	wie Nirvanol	geringer

(23) DOX, Am. Soc. 54, 3674 (1932)

(24) MERRITT und PUTNAM, Arch. Neurol. Psychiatr. 39, 1003 (1938)
42, 1053 (1939)

Seiner grossen Toxizität und Nebenwirkungen wegen hat das Nirvanol (Nr. 36) wieder stark an Bedeutung verloren. FISCHER und STAUB (25) berichten von Nebenerscheinungen wie Oedeme und Fieber und MERRITT und PUTNAM (26) von Schwindel, Halluzinationen und Tremor. KRESBACH und KNORR (27) beschreiben eine Knochenmarkschädigung durch das dem Nirvanol verwandte Phenyl-methyl-hydantoin. Am besten hat sich auch bei schweren Fällen von Epilepsie das Dilantin (Nr. 37) bewährt. Die bei grossen Dosen in Einzelfällen auftretenden Nebenerscheinungen verschwinden, wenn die Therapie mit geringeren Substanzmengen fortgesetzt wird (28).

Die spärlichen Aussagen über die Zusammenhänge zwischen Konstitution und Wirkung genügen nicht, um sichere Voraussagen machen zu können. Allerdings scheinen spirocyclisch und O-heterocyclisch substituierte Hydantoine gänzlich unwirksam zu sein.

Oxazolidindione

STOUGHTON (29) prüfte 5,5-Dialkyl-2,4-oxazolidindione auf ihre anästhetische und hypnotische Wirkung und fand, dass die Natriumsalze intravenös weissen Mäusen injiziert bemerkenswert anästhetisch wirken, gewöhnlich aber nur für kurze Zeit. Am wirksamsten fand er Verbindungen mit total 8-19 C-Atomen in der 5,5-Stellung. Das 5,5-Dipropyl-oxazolidindion wies eine starke hypnotische Wirkung von langer Dauer auf ohne Anästhesie. Stark verzweigte Seitenketten in 5-Stellung bewirkten oft Konvulsion. ERLLENMEYER (30) untersuchte die 3,5,5-Trialkyl-2,4-oxazolidindione auf ihre hypnotische Eigenschaften. Es zeigte sich aber nachträglich, dass sie wie die Hydantoine ausgesprochene krampflösende Eigenschaften zeigen. Das Tridion = 3,5,5-Trimethyl-2,4-oxazolidindion ist die therapeutisch interessanteste Verbindung dieser Klasse. Bei geringer Toxizität zeigt sie auch analgetische Eigenschaften wie etwa das Aspirin oder Aminoantipyrin. In therapeutischen Dosen beruhigt es wie Natriumbromid.

(25) FISCHER und STAUB, *Helv. physiol. Acta* 3, 135 (1945)

(26) MERRITT und PUTNAM, *J. Am. med. Ass.* 111, 1068 (1938)

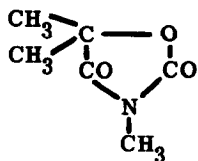
(27) KRESBACH und KNORR, *Klin. Med.* 7, 346 (1952)

(28) CHEYMOL, *J. Pharm. Chim.* 2, 305 (1942)

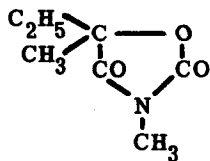
(29) STOUGHTON, *Am. Soc.* 63, 2376 (1941)

(30) ERLLENMEYER, *Helv. Chim. Acta* 21, 1013 (1938)

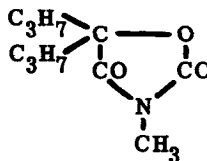
In der Wirkung ähnlich sind das **Paradion** = 3,5-Dimethyl-5-äthyl-2,4-oxazolidindion und das **Propazon** = 3-Methyl-5,5-dipropyl-2,4-oxazolidindion.



Tridion



Paradion

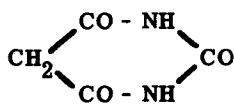


Propazon

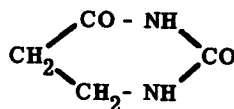
Die entsprechenden Thiazolidindione sind unwirksam.

d) N-heterocyclische Sechsringe

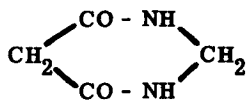
Wir behandeln die folgenden Verbindungs-Klassen:



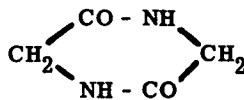
Barbitursäuren



Dihydrourazile



2,3-Dihydro-4,6-pyrimidindione



2,5-Diketopiperazine

Barbitursäuren

Viele hundert Barbitursäuren sind bekannt und ständig kommen noch neue dazu. In der Literatur finden sich sehr gute Zusammenstellungen der vielen therapeutisch verwendeten Barbiturate, so z. B. bei Enezian (17). Es erübrigt sich somit dies hier zu wiederholen, und wir werden lediglich die Zusammenhänge zwischen Konstitution und Wirkung zusammenstellen und auf die verschiedenen Wirkungstypen hinweisen. Doch gerade bei dieser ausserordentlich gut bearbeiteten Klasse zeigt es sich, wie schwierig dies ist; denn es gelingt lediglich verallgemeinernde Regeln aufzustellen; Ausnahmen finden sich auch hier.

Die Beziehung zwischen der Konstitution und Wirkung lassen sich wie folgt umschreiben:

1. Die Barbitursäure und ihre 5-Monoalkyl-Derivate sind unwirksam. Die Dimethyl-barbitursäure wirkt schlecht.
2. Alle 5,5-Dialkyl-barbitursäuren wirken hypnotisch, bei denen jeder Alkylrest mindestens 2 C-Atome hat und die Summe aller am C₅ stehenden Reste 8 nicht übersteigt. Ausnahmen sind *Rutonal* = 5-Methyl-5-phenyl-barbitursäuren, *Evipan* = 1-Methyl-5-methyl-5-cyclohexenyl-barbitursäuren und a. m.
3. Ein Substituent in 5-Stellung darf aromatisch sein (31). Beispiel: *Phenobarbital* = 5-Phenyl-5-äthyl-barbitursäure.
4. Verzweigte, ungesättigte und bromierte Alkylgruppen erhöhen die Wirkung (32). *Somnifen* = 5-Allyl-5-i-propyl-barbitursäure, *Dial* = 5,5-Diallyl-barbitursäure, *Noctal* = 5-(β -Bromallyl)-5-i-propyl-barbitursäure.
5. Die Einführung von polaren Gruppen in die Alkylreste zerstört die Wirkung, so Amino-, Oxy-, Alkoxy-, Carboxyl- und Carbonyl-Gruppen (33).
6. 5-Spirocyclisch substituierte Barbitursäuren zeigen mit steigendem Molekulargewicht zunehmende narkotische Wirkung und sich rasch vergrößernde Toxizität (34, 35).
7. 1,5-Disubstituierte Barbitursäuren sind wenig untersucht, ihre Wirkungen sind gering (36).
8. 1,3,5-Trisubstituierte Barbitursäuren sind therapeutisch ungeeignet, da ihre hypnotische Wirkung zu gering ist (37).
9. 1-Methyl-5,5-disubstituierte Barbitursäuren sind intensiv, rasch und kurz wirkende Schlafmittel. Je grösser der Substituent in 1-Stellung ist, desto geringer wird die hypnotische Wirkung (38) und sie fehlt gänzlich, wenn

(31) DOX, Am. Soc. 45, 253 (1923); 46, 2843 (1924)

(32) BOEDECKER, Arch. exper. Pathol. 139, 353, 357 (1929)

(33) SHONLE, Am. Soc. 52, 2449 (1930)

(34) COPE und KOVACIC und BURG, Am. Soc. 71, 3658 (1949)

(35) LEUENBERGER, Versuche zur Herstellung spirocyclischer Barbitursäuren, Diss. ETH 1951

(36) ROSEN und SANDBERG, Acta Chem. Scand. 4, 666 (1950)

(37) COPE, Am. Soc. 63, 356 (1941)

(38) TABERN, Am. Soc. 58, 1354 (1936)

der Substituent in der 1-Stellung eine Oxyalkyl-, Halogenalkyl-, Acyl- oder Halogenacyl-Gruppe ist (39, 40).

10. 1,3 sauer, basisch oder neutral substituierte 5,5-disubstituierte Barbitursäuren wirken nicht mehr hypnotisch (40).
11. 5,5-Dialkyl-2-thio-barbitursäuren wirken anästhetisch (38).

Therapeutisch gehören die verschiedenen Barbitursäuren zu folgenden Wirkungstypen, welche sich durch unterschiedliche Resorptions-, Abbau- und Ausscheidungsgeschwindigkeiten auszeichnen:

a) Dauerschlafmittel werden peroral nur langsam resorbiert, die Wirkung beginnt nach 1-2 Stunden und dauert 8-12 Stunden. Die Ausscheidung aus dem Körper geht nur langsam vor sich, oft erstreckt sie sich über die Zeitdauer von 8 Tagen.

Beispiele:	Veronal	5,5-Diäthyl-barbitursäure
	Ipral	5-äthyl-5-isopropyl-barbitursäure
	Neonal	5-äthyl-5-n-butyl-barbitursäure
	Luminal	5-äthyl-5-phenyl-barbitursäure

b) Einschlaf- und Dauerschlafmittel setzen mit der Wirkung nach 25-50 Minuten ein und gewähren einen Schlaf von 2-8 Stunden. Sie werden rascher abgebaut und ausgeschieden.

Beispiele:	Dial	5,5-Diallyl-barbitursäure
	Allonal	5-Allyl-5-isopropyl-barbitursäure
	Amytal	5-Aethyl-5-isoamyl-barbitursäure

c) Einschlafmittel sind sehr rasch, d.h. in 20-30 Minuten, und kurze Zeit, während 2-3 Stunden wirksam. Sie dienen zur Einleitung des natürlichen Schlafes, der sonst wegen Uebermüdung, Erregung oder aus andern Gründen nicht zu finden ist.

Beispiel: Evipan 1,5-Dimethyl-5-cyclohexenyl-barbitursäure

d) Kurz- und Basisnarkotika werden zur Einleitung einer Aethernarkose verwendet oder aber auch allein für kleinere operative Eingriffe. Die Wirkung tritt bei intravenöser Injektion in einigen Minuten ein und ist von kurzer Dauer.

(39) AUSTIN, Am. Soc. 63, 3360 (1941)

(40) SANDBERG, Acta physiol. Scand. 24, 149, (1951) Sv. Farm. Tidskr. 56, 70 (1952)

(41) TABERN und VOLWILER, Am. Soc. 57, 1961 (1935); 58, 1355 (1936)

Beispiele: Evipan-Natrium	Natriumsalz von 1,3-Dimethyl-5-cyclohexenyl-barbitursäure.
Narconumal	1-Methyl-5-allyl-5-isopropyl-barbitursäure.
Eunarcon	1-Methyl-5-isopropyl-5-(β -bromallyl)-barbitursäure.

e) Antiepileptika lösen die epileptischen Krämpfe. Luminal = Phenyl-äthyl-barbitursäure gleicht in der hypnotischen Wirkung dem Veronal, ist aber gleichzeitig ein gutes Antiepileptikum. Besser ist für letztern Zweck das Prominal = 1-Methyl-5-äthyl-5-phenyl-barbitursäure, da es bei krampflösenden Dosen noch keine hypnotische Wirkung zeigt.

Dihydrourazile

Die Dihydrourazile sind von den Chemikern der Firma MERCK (42) dargestellt und dort auf ihre hypnotischen Eigenschaften untersucht worden. Aus dem einschlägigen Patent ist folgendes ersichtlich:

1. Hydrourazil sowie die in 5- und 6-Stellung monoalkylierten Substitutionsprodukte sind hypnotisch unwirksam.
2. in 5-Stellung durch 2 Kohlenwasserstoffreste substituierte Hydrourazile sind hypnotisch wirksam.
3. 5,5- und in Stellungen 1-, resp. 3- oder 6-trisubstituierte Urazile sind ebenfalls wirksam, besonders gut die am Stickstoff 1 oder 3 substituierten.
4. Einige Vertreter zeigen die Wirkung von Veronal, aber eine grössere therapeutische Breite.
5. Die Wasserlöslichkeit ist grösser als bei den Barbitursäuren.

Dihydropyrimidindione

Die 2,3-Dihydro-4,6-pyrimidindione wurden von BOON, CARRINGTON und VASEY (43) synthetisiert und geprüft. Es wurden folgende Verbindungen untersucht:

(42) MERCK, DRP. 606 349 (1934)

(43) BONN, CARRINGTON und VASEY, USP. 2'576'279; 2'578'847

Tabelle 8

$ \begin{array}{c} \text{R}_1 \quad \text{CO} - \text{NH} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{C} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{R}_2 \quad \text{CO} - \text{N} \\ \quad \quad \quad \\ \quad \quad \quad \text{R}_3 \end{array} $		
1, 5, 5-substituierte 2,3-Dihydro-4, 6-pyrimidindione		
R_1	R_2	R_3
-C ₆ H ₅	-CH ₃	-H
-C ₆ H ₅	-C ₃ H ₇ ⁿ	-H
-C ₆ H ₅	-C ₃ H ₇ ⁱ	-H
-C ₆ H ₅	-C ₃ H ₅	-H
-C ₆ H ₅	-CH ₃	-CH ₃
-C ₆ H ₅	-CH ₃	-C ₃ H ₇
-C ₆ H ₅	-C ₂ H ₅	-CH ₃
-C ₆ H ₅	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅
-C ₆ H ₅	-C ₂ H ₅	-C ₃ H ₇
-C ₆ H ₅	-C ₃ H ₇	-CH ₃
-C ₆ H ₁₁ (cyclo)	-C ₃ H ₇	-H
-C ₃ H ₅	-C ₃ H ₅	-H

Diese Verbindungen zeigen so gute krampflösende Eigenschaften, dass sie zur wirksamen Beeinflussung der Epilepsie geeignet sind. Inzwischen ist das 5-Phenyl-5-äthyl-2, 3-dihydro-4,6-pyrimidindion unter dem Namen Mysoline durch die Imperial Chemical Ltd. in den Handel gebracht worden.

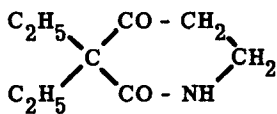
2, 5-Diketopiperazine

Das 2, 5-Diketopiperazin, das dem Dihydrourazil und dem Dihydro-4, 6-pyrimidindion isomer ist, wurde von ROSENMUND (44) untersucht. Er fand, dass das 3, 3-Diäthyl- und das 3, 3-Diäthyl-6-methyl-6-äthyl-Derivat hypnotisch unwirksam sind.

(44) ROSENMUND, B. 42, 4470 (1909)

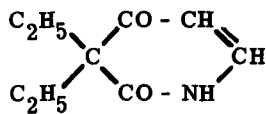
2,4 - Diketo - 3,3 - dialkyl - piperidine (45) und

2,4 - Diketo - 3,3 - dialkyl - tetrahydropyridine (46) zeigen ebenfalls eine gewisse strukturelle Aehnlichkeit mit den Barbitursäuren. In diese Klassen gehören das Sedulon, ein leichtes Sedativum mit spezieller Wirkung auf das Hustenzentrum, sowie das Persedon, ein rasch und kurz wirkendes Hypnotikum. Beide sind gebräuchliche Arzneimittel.



Sedulon

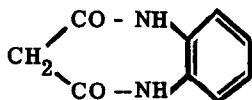
2,4-Diketo-3,3-diäthyl
piperidin



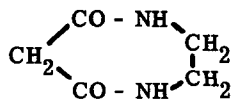
Persedon

2,4-Dioxo-3,3-diäthyl-
tetrahydropyridin

e) Höhere N-heterocyclische Ringe



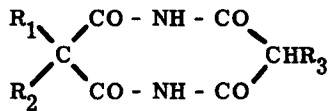
o-Phenylenmalonamid



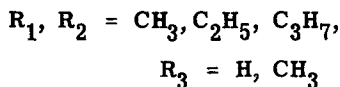
Aethylenmalonamid

Das bekannte o-Phenylenmalonamid sowie das 6-Methyl-Derivat wurde pharmakologisch nicht untersucht; unsere Arbeit wird sich damit befassen. Mit den entsprechenden Aethylenmalonamiden beschäftigt sich BOSSHARDT (47).

Hingegen hat REMFRY (48) in den substituierten Malonylmalonamiden Achtringe aus Malonsäurediamid und substituierten Malonestern synthetisiert, von denen er eine hypnotische Wirkung erwartete, die aber nicht vorhanden ist.



Malonylmalonamide



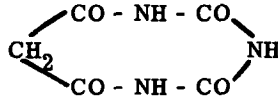
Unseres Erachtens würde das bis anhin unbekannte cyclische Malonylbiuret

(45) USP. 2'151'047 (1939)

(46) USP. 2'090'068, 2'090'237 (1937)

(47) BOSSHARDT, persönliche Mitteilung

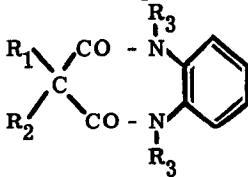
(48) REMFRY, J. Chem. Soc. 99, 615 (1911)



strukturell und chemisch viel mehr der Barbitursäure gleichen, als die von REMFRY (48) dargestellten Verbindungen. Als cyclische Biureide sind sie den cyclischen Ureiden (Barbiturate) ebenso verwandt, wie die offen Biureide den offenen Ureiden. Somit wäre es nicht ausgeschlossen, nach all dem in diesem Kapitel gesagten, in dieser Klasse neue hypnotische und analgetische Mittel zu finden. Die Variationsmöglichkeiten durch Substitution wären noch grösser als bei den Barbitursäuren. Allerdings dürften die Synthesen Schwierigkeiten bereiten, da man von den thermisch instabilen Ammoniakdicarbonsäureestern oder aber vom ebenso instabilen Biuret ausgehen müsste.

III. Problemstellung und Arbeitsplan

Wie in der Einleitung kurz erwähnt, befasst sich diese Arbeit mit dem heterocyclischen Siebenring



$R_1, R_2, R_3 = \text{H oder Alkyl}$

Da der Grundkörper und ähnlich gebaute Siebenringe in der Literatur zu finden sind, wollen wir hier zuerst kurz die vorkommenden oder möglichen Benennungen zusammenstellen:

- a) o-Phenylmalonamid ,
- b) Malonyl-o-phenylendiamid ,
- c) 2,3-Benzo-5,7-dioxo-4,5,6,7-tetrahydro-1,4-diazepin,
- d) 2,4-Dioxo-1,5-diazabenzepin,
- e) 1,4-Diaza-2,3-benzo-cyclohepten-(2)-dion-(5,7).

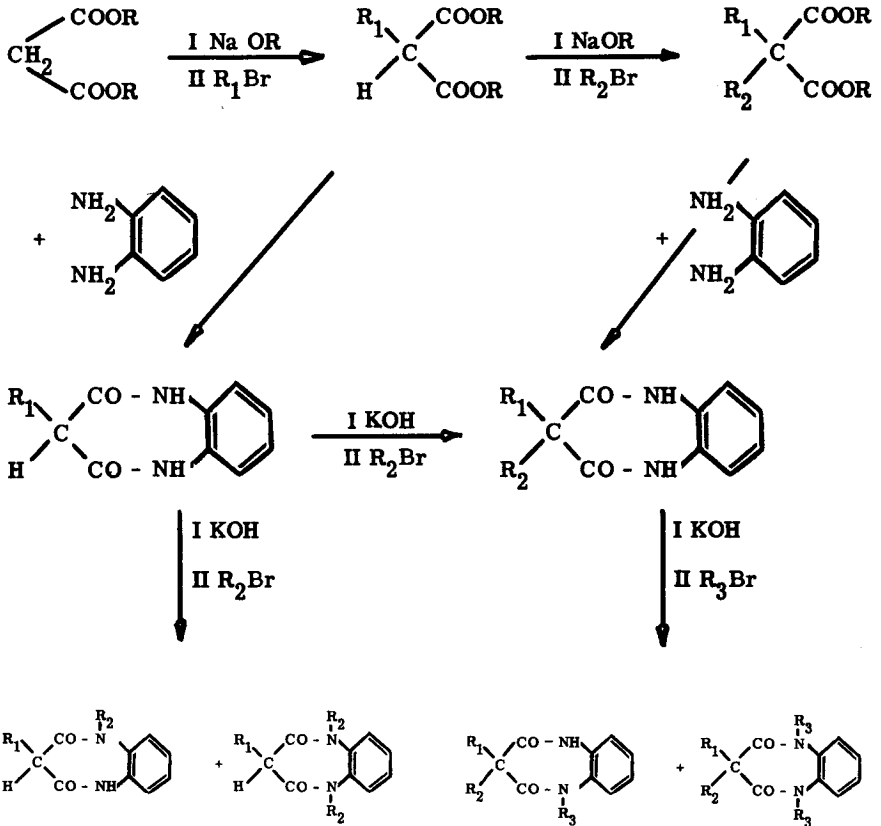
Wir werden die Bezeichnungen a)b) und hauptsächlich c) verwenden, im experimentellen Teil aber auch der Kürze wegen "Diazepin" schreiben, worunter wir dann natürlich das entsprechende Derivat verstehen.

Unser Ziel war es:

1. Eine gangbare Methode zur Synthese des Siebenringes zu finden.
2. Homologe Reihen der in 6-Stellung mono- und dialkylierten Verbindungen herzustellen.
3. Eine Methode zur nachträglichen Alkylierung des Siebenringes auszuarbeiten.
4. Einen neuen Beweis dafür zu erbringen, dass die Alkylierung am Stickstoff erfolgt.
5. Eine homologe Reihe N,N'-dialkylierter Verbindungen darzustellen.
6. Die Resultate der pharmakologischen Prüfung im Zusammenhang mit der chemischen Konstitution unserer neuen Verbindungen zu diskutieren.

Wir arbeiteten nach folgendem

Reaktionsschema:



Die Zusammenstellung der synthetisierten Verbindungen findet sich auf Seite 60.

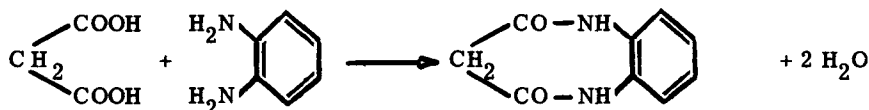
C. SPEZIELLER TEIL

I. Theoretische Betrachtungen über die Synthesen

a) Synthesemöglichkeiten

Bei unseren Substanzen, den 6-substituierten 2,3-Benzo-5,7-dioxo-4,5,6,7-tetrahydro-1,4-diazepine (*o*-Phenylmalonamide) handelt es sich um cyclische Dicarbonsäurediamide. Von den vielen Synthesemöglichkeiten für Säureamide kommen für diese nur die folgenden in Frage:

1. Freie Malonsäure und Amin:



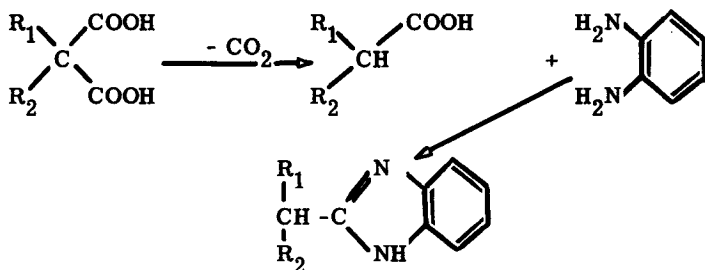
Diese Synthese wurde von MEYER (2) benutzt. Durch einfaches Erhitzen der beiden Komponenten ohne Lösungs- und Kondensationsmittel auf dem Wasserbad erhielt er die gewünschte Verbindung in sehr schlechter Ausbeute. Nebenprodukte wurden nicht aufgearbeitet.

SHRINER und BOERSMAN (49) verwendeten als Kondensationsmittel 4 n Salzsäure bei 130°. Auf 1 Mol Malonsäure müssen 2 Mol *o*-Phenylendiamin verwendet werden; die Ausbeute an *o*-Phenylmalonamid beträgt dann 60 % der Theorie. Beim äquimolekularen Ansatz erhält man unter denselben Bedingungen nach PHILLIPS (50) 2-Amino-malonsäureanilid.

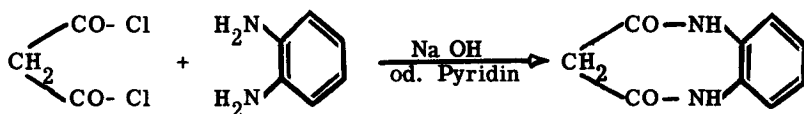
Für 6,6-Dialkyl-Derivate eignet sich diese aber u. E. nicht, da bei der zur Kondensation benötigten hohen Reaktionstemperatur die substituierten, nichtveresterten Malonsäuren decarboxylieren, was in salzsaurem Milieu noch katalytisch beschleunigt wird, und 2-substituierte Benzimidazole entstehen würden:

(49) SHRINER und BOERSMAN, Am. Soc. 66, 1810 (1944)

(50) PHILLIPS, J. Chem. Soc. 172, 2393 (1928)

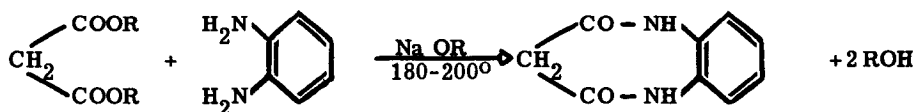


2. Malonsäurechlorid und Amin:



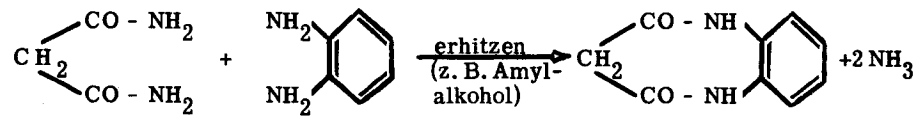
Diese Kondensation wurde von MEYER ebenfalls versucht. Er verwirft sie aber, da eine Schmiere entsteht, die nicht gereinigt werden könne. Man muss annehmen, dass dabei z. B. lange Ketten und grosse Ringe von unbestimmten Molekulargewicht entstehen.

3. Malonsäureester und Amin:



Bekanntlich geht die Bereitschaft eines Esters zur Aminolyse mit der Geschwindigkeit seiner alkalischen Verseifung parallel einher. Sterische Hindernisse bei alkylierten Malonsäureestern können sich somit bemerkbar machen(51). Wir benutzen diese Methode unter Verwendung von Natrium-alkoholat als Katalysator, da die Malonester am leichtesten darstellbar und dabei keine teuren Zwischenstufen notwendig waren.

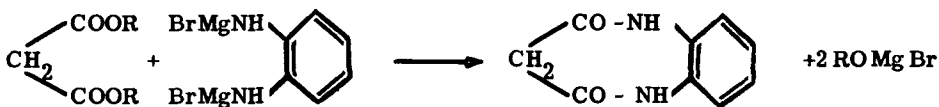
4. Malonsäurediamid und Amin:



(51) HOUBEN und WEYL, Methoden der org. Chemie, Bd. 8, S. 658 (4. Aufl.)

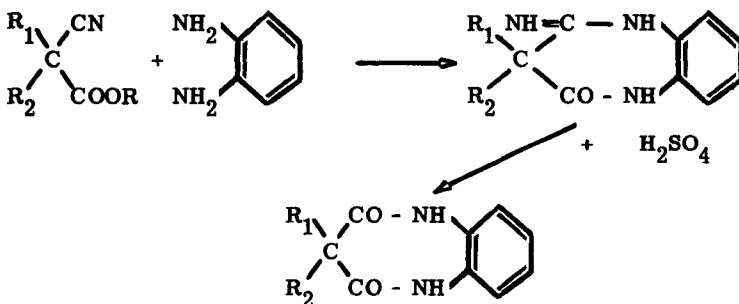
Auch diese Methode verspricht Erfolg, wurde von uns aber nicht versucht.

5. Malonsäureester und Arylaminomagnesiumhalogenide:

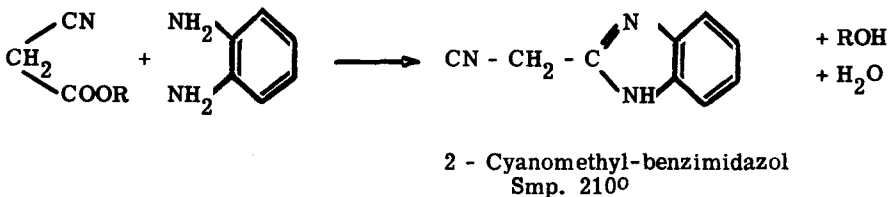


Diese Methode wurde noch nie versucht, würde aber wahrscheinlich auch zum Ziele führen.

Die 3. Methode ist die bei der Barbitursäuresynthese bevorzugte. In Anlehnung an weitere Verfahren zur Synthese der Barbitursäure stellt sich natürlich sofort die Frage, ob unsere Verbindungen nicht auch aus den entsprechenden substituierten Cyanessigestern erhältlich wären:



Dies ist nun nicht der Fall wie die Arbeiten von COPELAND und DAY (52) an nichtsubstituierten Cyanessigestern zeigten:

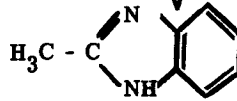
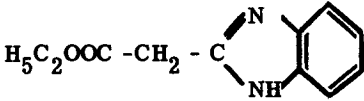


(52) COPELAND, DAY, J. Am. Chem. Soc. 65, 1072 (1943)



2-Cyanomethyl-benzimidazol
Smp. 210°

Benzimidazolyl-(2)-essigsäure
Smp. 116°

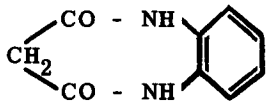


Benzimidazolyl-(2)-essigsäure-
reäthylester Smp. 128 - 129°

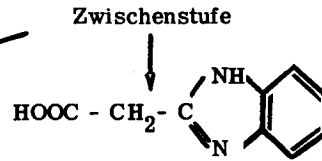
2-Methylenbenzimidazol
Smp. 176°

Erstaunlicherweise reagiert die Cyangruppe des Cyanessigesters bei der Kondensation mit o-Phenylendiamin nicht. Das erhaltene 2-Cyanomethylbenzimidazol lässt sich zur Benzimidazolyl-2-essigsäure verseifen. Diese ist ein Strukturisomeres zum o-Phenylmalonamid und kann verestert werden.

Die Kondensation der freien Malonsäure mit o-Phenylendiamin kann theoretisch zum gewünschten 7 - Ring oder zum Benzimidazol-Derivat führen. Beide Verbindungen ergeben dasselbe Analysenresultat.



o- Phenylmalonamid



Benzimidazolyl-(2)-essigsäure

Es entstand auch eine längere Kontraverse (53, 54, 55, 56,) um welche Verbindung es sich bei Meyer (2) in Wirklichkeit handle. Chemisch müssen diese Verbindungen verschieden sein:

Die Benzimidazolyl-(2)-essigsäure muss sowohl salzsäure- als auch lauge-löslich sein, da sie ein Hydrochlorid bzw. ein Na-Salz zu bilden vermag. Sie decarboxyliert bei höherer Temperatur und lässt sich auch verestern. Das o-Phenylmalonamid bildet sicher kein Hydrochlorid mehr, d. h. ist nicht mehr salzsäurelöslich. Es ist auch nicht laugelöslich und lässt sich nicht verestern. Das Reaktionsprodukt ist nun weder in verdünnter Salzsäure noch in Natronlauge löslich.

Durch die Arbeit von COPELAND und DAY ist für die erhaltene Verbindung endgültig die Formel der Benzimidazolyl-(2)-essigsäure mit dem Smp. 116^o ausgeschlossen. Ihr hoher Schmelzpunkt von 360^o C und die absolute Unlöslichkeit in Wasser, Alkohol und Aether liessen aber ein polymeres Produkt vermuten. Doch auch diese Möglichkeit wurde durch die Molekulargewichtsbestimmung des NN'-Dimethyl-o-Phenylmalonamids durch SHRINER und BOERSMAN (49) ausgeschlossen. Der 7-Ring kann heute als gesichert betrachtet werden.

Die Siebenringe aus o-Phenylendiamin und Malonester entstehen wesentlich leichter, als die entsprechenden aus Aethylendiamin, weil das aliphatische Diamin freie Drehbarkeit zeigt. Seine Aminogruppen sind nicht durch eine Doppelbindung fixiert und neigen daher eher zur Kettenbildung als das aromatische. Mit o-Phenylendiamin sind gut kristalline Verbindungen zu erhalten, während mit Aethylendiamin eine gallertige Masse erhalten wird und die Reaktion entsprechend der Nylonsynthese zur Polymerisation neigt (57).

GLOTZ (58) gibt das UV-Spektrum des unsubstituierten o-Phenylmalonamids. Es zeigt ein Maximum bei 290 m μ , das den CO-Gruppen zuzuschreiben ist, während das Maximum um 220 m μ schon vom Benzolring bewirkt wird.

(53) MEYER, LUEDERS, A. 415, 29-50 (1918)

(54) MEYER, MAYER, A. 327, 26 (1903), A. 347, 17 (1906)

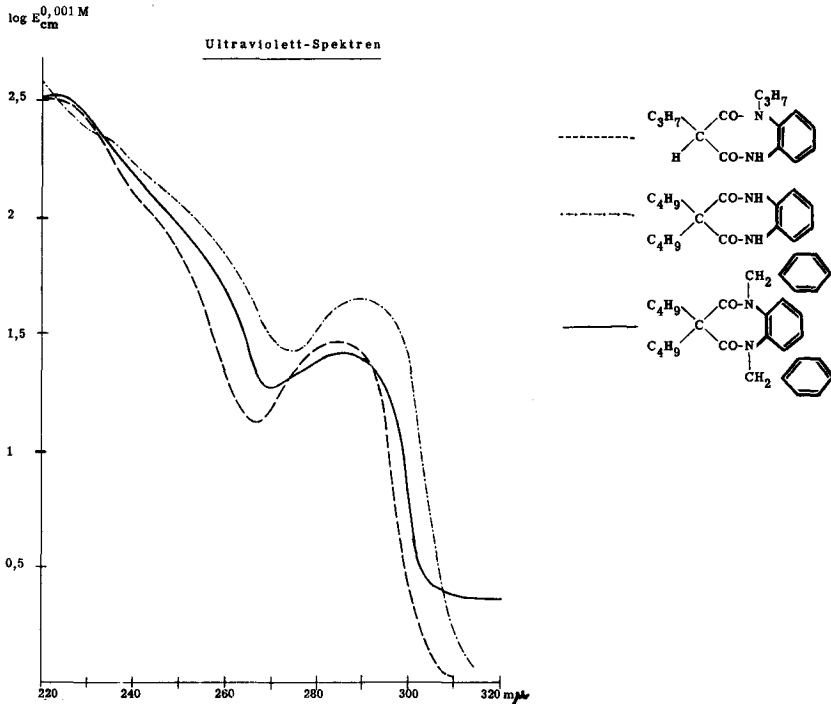
(55) PHILLIPS, J. Chem. Soc. 1928, 2398, 3134,
J. Am. Chem. Soc. 64, 187 (1942)

(56) SHRINER, UPSON, J. Am. Chem. Soc. 63, 2277 (1941)
64, 187 (1942)

(57) BOSSHARDT, persönliche Mitteilung.

(58) GLOTZ, Bull. soc. chim. France (5) 3, 511 (1936)

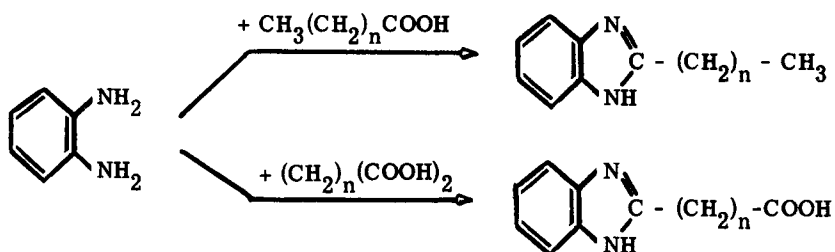
LAUENER (59) nahm die UV-Spektren einiger von uns dargestellten Substanzen in Aethanol auf. Wir rechneten zum besseren Vergleich die erhaltenen $E_{cm}^{1\%}$ - Werte um in $\log E_{cm}^{0,001 M}$ und geben die erhaltenen Kurven wieder.



Das Maximum der Absorption für das 6-Propyl-N-n-propyl-Derivat liegt bei 284 $m\mu$, dasjenige des 6,6-Di-n-butyl-Derivat bei 287,5 $m\mu$ und für das vollständig alkylierte 6,6-Di-n-butyl-N,N'-dibenzyl-Derivat bei 285 $m\mu$. Die Unterschiede hinsichtlich Verschiebung der Absorptionsmaxima sind zu gering, als dass sie darauf hindeuten würden, die eine oder die andere der nicht vollständig alkylierten Verbindungen liege in einer tautomeren Form vor.

(59) Herrn E. LAUENER von der Fa. Dr. A. Wander AG. danken wir hier für die Durchführung der Messungen.

Monocarbonsäuren und höhere Dicarbonsäuren, sowie deren Ester geben beim Ringschluss Benzimidazol-Derivate ().

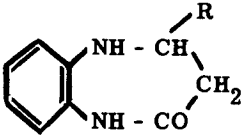
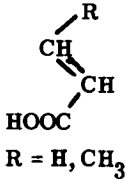
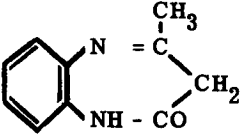
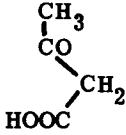
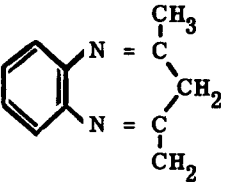
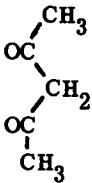
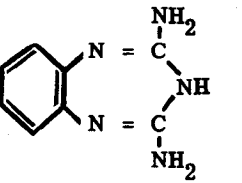
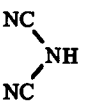
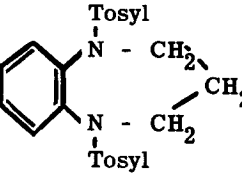
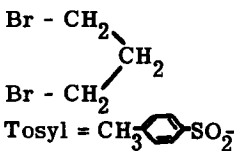



Nur von der Bernsteinsäure ist noch bekannt, dass ihre Kondensation mit o-Phenylendiamin in 4-n HCl neben dem Benzimidazol-Derivat auch den entsprechenden höheren (8-)Ring in schlechter Ausbeute ergibt (61). Die von MEYER (2) beschriebenen höheren Ringe (bis 14- Ring) erwiesen sich als Benzimidazol-Derivate.

Als Kondensationsprodukt von β -Ketoestern und auch von α, β -ungesättigten Säuren mit o-Phenylendiamin kann ein analoger 7-Ring gebildet werden, wie aus der nachfolgenden Uebersicht über die bekannten Siebenringe aus o-Phenylendiamin ersichtlich ist:

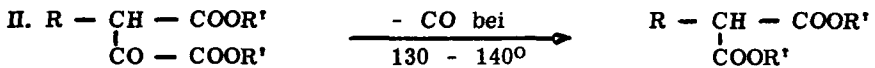
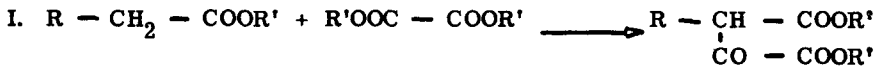
(60) WRIGHT, Chem. Review, 48, 401 (1951)

(61) PHILLIPS, J. Chem. Soc. 1928, 2398

Kond. produkt	aus o-Phenylendiamin und	Literatur
	 <p>R = H, CH₃</p>	<p>C. B. BACHMAN, L. V. HENSLEY, Am. Soc. 71, 1985 (1949) W. RIED, G. URLASS, B. 86, 1101 (1953)</p>
		<p>W. A. SEXTON, J. Chem. Soc. 303 (1942)</p>
		<p>J. THIELE, G. STEIMMIG, B 40, 955 (1907)</p>
		<p>R. M. ACHESON, F. E. KING, Nature 160, 53 (1947)</p>
	 <p>Tosyl = CH₃--SO₂</p>	<p>H. STETTLER, B. 86, 161, 197, 380 (1953)</p>

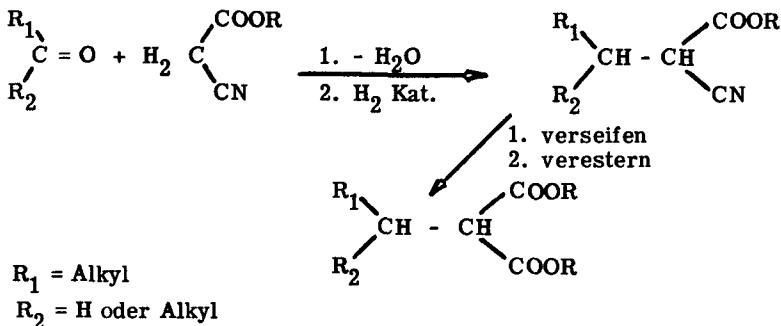
b) Darstellung der mono- und disubstituierten Malonester

Monoalkylmalonester lassen sich darstellen durch Reaktion des Alkylhalogenids mit dem Natriumsalz des Malonesters, entstanden durch Umsetzen mit Natriumalkoholat in absolutem Alkohol. Leider entsteht dabei aber immer ein Gemisch von Malonester, Monoalkyl- und Dialkylmalonester, das durch fraktionierte Destillation nur schwer zu trennen ist. Eine Umgehung dieser Schwierigkeit ist möglich durch die sogenannte Esterkondensation mit Oxal-ester (62):



Der bei der Esterkondensation gebildete Oxalofettsäureester (Stufe I) ist thermolabil und zerfällt bei Temperaturen über 120°C (Stufe II) in monosubstituierten Malonester und Kohlenmonoxyd. Auf diese Weise wird in der Technik der Phenylmalonester hergestellt.

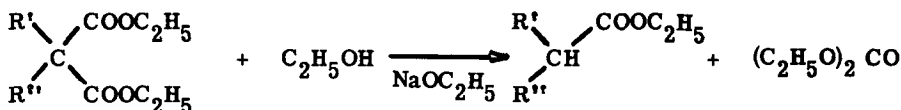
Ebenso eindeutig verläuft die Kondensation einer Keto- oder Aldehydverbindung mit Cyanessigester unter gleichzeitiger katalytischer Hydrierung (63). Verseifen des erhaltenen Monoalkylcyanessigesters und anschließende Veresterung ergibt den gewünschten, einheitlichen Malonester.



(62) WISLICENUS, B. 27, 796 (1894), COX, ELVAIN, Org. Synth. 17, 56 (1937)

(63) ALEXANDER u. COPE, Am. Soc. 66, 886 (1944)

Symmetrische Dialkylmalonester lassen sich auch über das Dinatriumsalz des Malonesters in abs. Alkohol mit Alkylhalogenid darstellen, so der Dimethyl- (64) und der Diäthylmalonester (65). Schwieriger sind die unsymmetrischen Malonester zu synthetisieren. Die Einführung eines zweiten Restes ist bei Monoalkylmalonester, deren Alkylrest verzweigt ist, besonders stark sterisch gehindert. Die Ausbeuten lassen sich aber verbessern, wenn man nach WALLINGFORD (66) mit trockenem Natriumalkoholat in Diäthylcarbonat als Lösungsmittel arbeitet. Dabei wird die Bildung des Natriumsalzes des Monoalkylmalonesters begünstigt und anschliessend auch die folgende Spaltung des Esters durch Alkohol stark unterbunden:



Wir stellten unsere mono- und disubstituierten Malonester, soweit sie nicht käuflich waren, nach der üblichen Methode mit Natriumalkoholat in absolutem Alkohol oder nach WALLINGFORD (66) in Diäthylcarbonat dar, müssen aber nachträglich die Esterkondensation nach WISLICENUS zur Darstellung reiner Monoalkylmalonester empfehlen. Der Reindarstellung der Malonester ist besondere Aufmerksamkeit zu schenken, weil die Kondensationsprodukte mit o-Phenylendiamin schwierig zu reinigen sind. So zeigte sich z. B. erst nach der Kondensation, dass der scheinbar reine Monomethylmalonester immer noch unsubstituierten und dimethylierten Malonester enthält. Dieselbe Schwierigkeit hatten wir bei der Darstellung des Dimethyl-o-phenylenmalonamids zu überwinden, da das Kondensationsprodukt auch Spuren von Monomethyl-o-phenylenmalonamid enthält. Die Trennung nach der Kondensation war in beiden Fällen nicht leicht.

(64) TORNE, J. Chem. Soc. 39, 543

(65) CONRAD, A. 204, 138 (1880)

(66) WALLINGFORD, Am. Soc. 64, 580 (1942)

c) Ringschluss-Reaktionen

Das o-Phenylmalonamid als Grundsubstanz stellten wir aus der Malonsäure und o-Phenylendiamin nach den Angaben von SHRINER und BOERSMAN (35) in 4 n-HCl mit gutem Erfolg her. Indem wir reinste Ausgangsstoffe verwendeten, erhielten wir analysenreines Produkt nach blossem Waschen mit Wasser, Alkohol und Aether.

Diese einfache Methode versuchten wir auch mit dem Diäthylmalonsäurediäthylester. Es war nun aber keineswegs erstaunlich, dass wir kein Diäthylmalonyl-o-phenylendiamid erhielten, erwähnt doch SHRINER (36), dass mit Malonester eine wesentliche schlechtere Ausbeute erhalten wird, als mit der freien Säure.

Uns interessierte es daher, ob die gut zugänglichen Ester nicht trotzdem zur Kondensation verwendet werden können. Da man bei der Barbitursäure-, Pyrazolidindion-Synthese und anderen Ringschlüssen Natriumalkoholat als geeignetes Kondensationsmittel gefunden hat, versuchten wir es damit. Doch führte die Kondensation von Diäthylmalonsäurediäthylester und o-Phenylendiamin mit Natriumalkoholat scheinbar nicht ans Ziel. Wir erhielten nach mehrstündigem Erhitzen auf 180° eine zähe, braunschwarze Schmiere, die kaum zu reinigen war. Daher wiederholten wir den Versuch diesmal im Stickstoffstrom, um eine Oxydation des o-Phenylendiamins möglichst zu verhüten. So erhielten wir ein, wenn auch immer noch unansehnlich braunschwarz gefärbtes, etwas reineres Rohprodukt, das sich in viel Alkohol mit Aktivkohle entfärben, umkristallisieren liess und als Diäthyl-Derivat erwies. Analog stellten wir die anderen Verbindungen her.

Schwierigkeiten bei der Reinigung bieten die in 6-Stellung monoalkylierten (Methyl, Aethyl, Propyl, Butyl) und das 6,6-Dimethyl-o-Phenylmalonamid, da sie sehr schlecht löslich sind. Einzig in viel Pyridin gelingt es, dieselben umzukristallisieren. Von den 6-Monoalkyl-Derivaten kann man keine 0,1 %ige Lösung in siedendem Alkohol herstellen. Die höher alkylierten Derivate lösen sich schon ziemlich gut in heissem Aethanol. Alle 6-alkylierten Verbindungen sind sehr schlecht löslich in Aether, Dioxan und auch in Wasser. Die Löslichkeit in 100 ccm H₂O von 20° C übersteigt in keinem Falle 10 mg.

Wir untersuchten auch den Einfluss des Natriumalkoholates als Kondensationsmittel. Bei der Verwendung von trockenem Alkoholat an Stelle von in

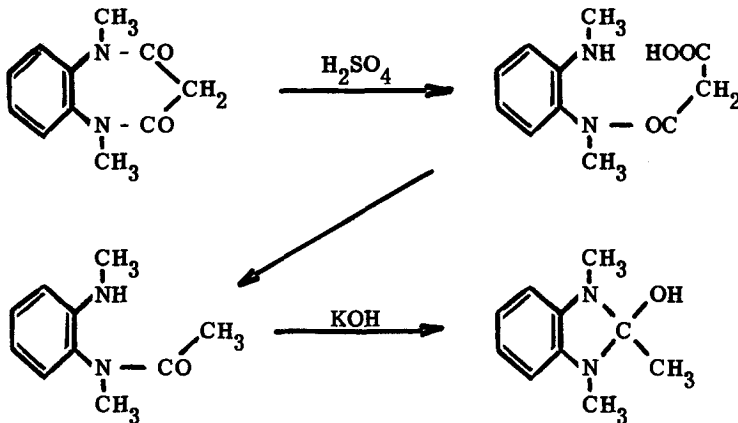
Alkohol gelöstem konnten wir keinen Unterschied in der Ausbeute feststellen. Ebenso wenig zeigte sich eine Verminderung der Ausbeute bei der Kondensation mit 1 Mol Alkoholat statt mit 2 Mol. Es wirkt katalytisch.

Langes Kochen erhöht die Ausbeute, besonders bei den schwer verseifbaren Malonestern, doch scheint nach 4-5 stündigem Erhitzen auf 180° - 200° ein Gleichgewicht erreicht zu sein. Genaue Messungen wurden keine gemacht.

Am Beispiel des Diäthyl-o-phenylenmalonamids versuchten wir das entsprechende Benzimidazol-Derivat als Nebenprodukt zu isolieren. Wir erhielten kein Benzimidazol-Derivat, konnten aber Ausgangsprodukt zurückgewinnen.

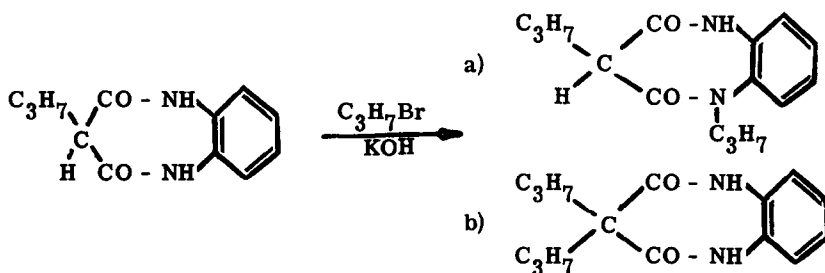
d) Alkylierungsreaktion

Wie wir schon früher erwähnten, interessierte es uns, ob eine nachträgliche Alkylierung des Siebenrings (analog zur Barbitursäure) am Methylenkohlenstoff (6-Stellung) oder aber am Stickstoff stattfindet. SHRINER und BOERSMAN (49) alkylierten das o-Phenylmalonamid in Alkohol und Natriumalkoholat mit einem grossen Ueberschuss an Methyljodid. Durch Verseifen des erhaltenen Dimethylderivates hofften sie entweder Dimethylmalonsäure oder N, N'-Dimethyl-o-phenyldiamin zu erhalten. Die Reaktion nahm aber folgenden Verlauf:



Das erhaltene Verseifungsprodukt konnten sie durch die Synthese über das 2-Methylbenzimidazol identifizieren. Damit bewiesen sie, dass die Alkylierung am Stickstoff und nicht am C_6 erfolgte.

Wir bewiesen dasselbe an Hand der nachstehenden Reaktion:



Die Propylierung von 6-Monopropyl-o-phenylenmalonamid kann zu a) oder b) führen. Das Derivat b), 6,6-Dipropyl-o-phenylenmalonamid haben wir bereits direkt durch Ringschluss gewonnen. Es zeigt einen Smp. von $252,5^{\circ}$. Erhalten wurde aber eine andere Verbindung vom Smp. $131-133^{\circ}$, welche a) entspricht. Die Alkylierung erfolgt also am Stickstoff.

Wir wiederholten diesen Beweis mit dem 6-Monobutyl-o-phenylenmalonamid bei dem ebenfalls eindeutig die Alkylierung am Stickstoff erfolgte. Dieses Resultat ist somit im Gegensatz zur Alkylierung der C_5 -Monoalkyl-Barbitursäuren, bei denen die Alkylgruppe nicht an den Stickstoff, sondern ans C_5 tritt.

Die analysenreine Verbindung vom Fall a) zeigt keine optische Drehung, sie liegt als Racemat vor.

Wir versuchten die Alkylierung in Aether und auch in Dioxan am Natriumsalz der Mono- und Dialkyl-o-phenylenmalonamide, gebildet aus Natriumamid. Dies misslang, voraussichtlich wegen der sehr schlechten Löslichkeit der "Diazepine" in Aether und Dioxan.

Die Alkylierung gelingt einfach durch Lösen der Ausgangssubstanz mit der stöchiometrischen Menge Kalilauge in siedendem, absolutem Alkohol. Nach dem Erkalten der Lösung gibt man die entsprechende Menge Alkylbromid zu (in der Kälte, um das Verseifen desselben zu unterdrücken). Nach dreiwöchigem Stehenlassen bei Zimmertemperatur kann das Alkylierungsprodukt aufgearbeitet werden, indem der Alkohol abdestilliert, der letzte Rest am Vakuum abgesaugt und die zurückbleibenden Kristalle oder die glasartige Masse mit destilliertem Wasser vom gebildeten Kaliumbromid und der überschüssigen Kalilauge befreit wird. Durch fraktioniertes Umkristallisieren aus Alkohol gewinnt man das gewünschte Produkt. Leider erhält man aber gewöhnlich neben Ausgangsprodukt, das N-monoalkylierte und gleichzeitig das N,N'-dialkylierte Produkt.

Eine restlose Trennung in die einzelnen Fraktionen ist schwierig, die Angabe einer praktischen Ausbeute daher nicht möglich.

Bei den höheren N,N'-dialkylierten Derivaten (Propyl, Butyl) zeigen sich grössere Löslichkeitsunterschiede. 6,6-dialkylierte Derivate sind Ligroin unlöslich, sobald aber zusätzlich eine Dialkylierung am Stickstoff stattgefunden hat, zeigen sie gute Ligroinlöslichkeit. So ist z. B. 6,6-Diäthyl-2,3-benzo-5,7-dioxo-4,5,6,7-tetrahydro-1,4-diazepin ligroinunlöslich, das N-Propyl-6,6-diäthyl-Derivat mässig und das N,N'-Dipropyl-6,6-diäthyl-Derivat dagegen gut löslich. Hier gelingt die Trennung recht gut.

Säureamide sind im Allgemeinen hochschmelzende, gut kristalline Verbindungen. Eine Alkylierung am Stickstoff erniedrigt aber den Schmelzpunkt beträchtlich (67). Diese bekannte Erscheinung zeigen auch unsere Verbindungen. Das 6-n-Butyl-o-phenylenmalonamid schmilzt bei 311⁰, das 6,6-Di-n-butyl-Derivat schmilzt bei 236⁰, während das N-n-Butyl-6-n-butyl-Verbindung einen Schmelzpunkt von 136-137,5⁰ zeigt.

(67) HOUBEN und WEYL, Methoden d. org. Chemie, Bd. 8, S. 653, (4. Aufl.)

II. Experimenteller Teil

Alle Schmelzpunkte sind auf dem Block bestimmt und nicht korrigiert worden. Die Analysen wurden von Frl. E. Kunz und Hrn. Schneller im Mikrolabor der org.-techn. Abt. der ETH, sowie von Hrn. Dr. H. Lehner im Mikrolabor der Firma Dr. A. Wander A. G. ausgeführt.

a) Darstellung der mono- und disubstituierten Malonester

Monomethyl-malonsäure-diäthylester: In einem 500 ccm Rundkolben, versehen mit Rückflusskühler und Calciumchloridrohr, wurden 150 ccm absoluter Alkohol mit 14,5 gr Natrium versetzt. Gegen das Ende der Reaktion wurde zum Sieden erhitzt, bis alles Natrium gelöst war. Hierauf wurde durch Absaugen des überschüssigen Alkohols am Vakuum trockenes, weisses Natriumalkoholat hergestellt und anschliessend in 100 ccm Diäthylcarbonat gelöst. Zu dieser Lösung wurden 100 gr Malonsäurediäthylester gegeben. In der Kälte wurden vorsichtig 100 gr Methyljodid zugetropft, wobei das Reaktionsgemisch zum Sieden kam und sich sofort Na J ausschied. Zur Beendigung der Reaktion wurde während 4 Stunden am Rückfluss gekocht. Das neutrale Reaktionsgemisch wurde mit Eiswasser versetzt und gründlich ausgeäthert. Nach dem Trocknen und Abdampfen des Aethers wurde der Ester durch zweimalige Destillation vom Diäthylcarbonat getrennt und gereinigt. Die Ausbeute an reinem Monomethylmalonsäurediäthylester ($Kp_{11 \text{ mm}}^{81^{\circ}}$; $n_D^{18,5} 1,4135$) betrug 101,5 gr = 93 % der Theorie.

Monoäthyl-malonsäure-diäthylester: Wir verwendeten das Handelsprodukt (Fluka) $Kp_{15 \text{ mm}}^{95-97^{\circ}}$.

Mono-n-propyl-malonsäure-diäthylester: In einem 500 ccm Rundkolben mit Rückflusskühler und Calciumchloridrohr wurde zum Natriumalkoholat aus 170 ccm absolutem Alkohol und 14,6 gr Natrium 102 gr Malonsäurediäthylester gegeben, zum Sieden erhitzt und über Nacht stehen gelassen. Hierauf wurden langsam 78,4 gr n-Propylbromid zugetropft und gleichzeitig zum Sieden erhitzt. Nach weiteren 6 Stunden Kochen war die Reaktion beendet; das gebildete Natriumbromid wurde abgenutscht und mit Aether gewaschen. Nach

dem Abdestillieren von Aether und Alkohol wurde durch dreimalige fraktionier-
te Destillation 107 gr reiner Mono-n-propylmalonsäurediäthylester (Kp_{13} mm
102-105⁰; $n_D^{19,5}$ 1,4208) erhalten = 82,5 % der Theorie.

Mono-i-propyl-malonsäure-diäthylester: Diese Verbindung
konnten wir von der Firma Hoffmann-La Roche erhalten. Kp_{14} mm 101-103⁰.

Monoallyl-malonsäure-diäthylester: In einem 500 ccm Rund-
kolben, versehen mit Rückflusskühler und Calciumchloridröhrchen, wurden 112 gr
Malonsäurediäthylester zum Natriumalkoholat aus 16 gr Natrium und 250 ccm
absol. Alkohol gegeben. Anschliessend wurden portionenweise 85 gr Allylbromid
zugefügt. Nach 2-stündigem Stehenlassen wurde noch während 4 Stunden zum Sie-
den erhitzt, hierauf der Alkohol abdestilliert. Der letzte Alkoholrest wurde am
Wasserstrahlvakuum abgesaugt. Durch Ausschütteln mit Aether und Wasser er-
hielten wir aus der getrockneten Aetherphase nach dreimaligem fraktionierten
Destillieren 54 gr reinen Monoallylmalonester (Kp_{13} mm 109-112⁰) = 39 % der
Theorie.

Mono-n-butyl-malonsäure-diäthylester: In einem 500 ccm
Rundkolben mit Rückflusskühler und Calciumchloridrohr wurde zum Natrium-
alkoholat (11,5 gr Natrium und 150 ccm abs. Alkohol) 80 gr Malonester gege-
ben, zum Sieden erhitzt und über Nacht stehen gelassen. Nach kurzem Erhitzen
auf 120⁰ wurde in der Wärme 68,5 gr n-Butylbromid zugetropft und anschliessend
6 Stunden zum Sieden erhitzt. Hierauf wurde das gebildete Natriumbromid abge-
nutscht und mit Aether gewaschen. Nach dem Abdestillieren von Aether und Alko-
hol wurde durch zweimalige fraktionierte Destillation 91 gr reiner Mono-n-bu-
tylmalonester (Kp_{15} mm 123-127⁰) erhalten = 84 % der Theorie.

Dimethyl-malonsäure-diäthylester: In der üblichen Apparatur
stellten wir aus 51,5 gr Monomethylmalonester und Natriumalkoholat (10,2 gr
Natrium und 120 ccm absol. Alkohol) die Natriumverbindung her, zu der wir
dann in der Kälte portionenweise 42 gr Methyljodid gaben. Das Reaktionsgemisch
erwärmte sich und die Ausscheidung von Natriumjodid zeigte das Fortschreiten
der Reaktion an. Nach 2-stündigem Stehenlassen erhitzten wir noch während
4 Stunden zum Sieden. Nach der üblichen Aufarbeitung, abdestillieren des Alkohols,
ausschütteln mit Aether und Wasser erhielten wir durch mehrmaliges fraktionier-
tes Destillieren 35 gr reinen Dimethylmalonester (Kp 193-94⁰ C, $n_D^{19,4}$ 1,4132)
= 64 % der Theorie.

Diäthyl-malonsäure-diäthylester: Wir verwendeten das Handelsprodukt (Siegfried). $Kp_{760\text{ mm}} 223^{\circ}\text{C}$.

Di-n-propyl-malonsäure-diäthylester: Das trockene Natriumalkoholat (7 gr Natrium und 100 ccm absol. Alkohol) wurde in 200 ccm absol. Diäthylcarbonat gelöst und darauf 61 gr Mono-n-propyl-malonester zugegeben und rasch auf 100° erhitzt. Zum so gebildeten Natriumderivat des Esters gaben wir in der Kälte 37 gr n-Propylbromid und liessen das Reaktionsgemisch über Nacht stehen. Dann kochten wir während 9 Stunden am Rückfluss auf $120-140^{\circ}$, gaben weitere 7 ccm n-Propylbromid zu und kochten weitere 4 Stunden, worauf das Gemisch neutral reagierte. Hierauf nutschten wir das gebildete Natriumbromid ab, wuschen es mit absol. Aether und destillierten den Aether, das Diäthylcarbonat vom gebildeten Ester ab. Durch mehrmaliges Destillieren erhielten wir 65,5 gr reinen Di-n-propyl-malonester ($Kp_{13\text{ mm}} 112-16^{\circ}$) = 89,5 % der Theorie.

Diallyl-malonsäure-diäthylester: Zum trockenen Natriumalkoholat (10,4 gr Natrium und 150 ccm abs. Alkohol) gaben wir 100 ccm absol. Diäthylcarbonat und 60 gr Monoallylmalonester und erhitzen während 1 Stunde zum Sieden. Zum gebildeten Natriummalonester gaben wir hierauf portionenweise 54 gr Allylbromid. Alsdann wurde das Reaktionsgemisch während 8 Stunden auf 140° erhitzt. Wir schüttelten das Gemisch zur Aufarbeitung aus Aether und Wasser aus, destillierten den Aether von der getrockneten Aetherphase ab, trennten das Diäthylcarbonat und das überschüssige Allylbromid durch Destillation und reinigten hierauf den zurückbleibenden Ester durch mehrmaliges fraktioniertes Destillieren. So erhielten wir 67,5 gr reinen Diallylmalonester ($Kp_{21\text{ mm}} 133,5^{\circ}$) = 93,8 % der Theorie.

Di-n-butyl-malonsäure-diäthylester: Das trockene Natriumalkoholat (6 gr Natrium und 90 ccm absol. Alkohol) wurde in 200 ccm absol. Diäthylcarbonat gelöst. Dann fügten wir 54 gr Mono-n-butylmalonester zu und erhitzen kurz auf 140° . In der Wärme liessen wir alsdann 34 gr n-Butylbromid langsam zutropfen, und kochten anschliessend während 5 Stunden am Rückfluss. Hierauf gab man weitere 10 gr Butylbromid zu und erhitzte nochmals 5 Stunden zum Sieden. Dann nutschten wir das gebildete Natriumbromid ab, wuschen es

mit absol. Aether und destillierten den Aether, das Diäthylcarbonat und das überschüssige Butylbromid vom gebildeten Ester ab. Durch mehrmaliges Destillierten erhielten wir 60 gr reinen Ester ($Kp_{14mm}^{153-154^{\circ}}$) = 88 % der Theorie.

Aethyl-i-propyl-malonsäure-diäthylester: Zum trocknen Natriumalkoholat (2,3 Natrium und 50 ccm absol. Alkohol) wurde 100 ccm Diäthylcarbonat und 20,2 gr Isopropylmalonester gegeben. Nach kurzem Erhitzen auf 110° zur Bildung des Natriummalonesters wurde der gebildete Alkohol am Vakuum abgesaugt. Hierauf gaben wir 10 gr Aethyljodid portionenweise zu und erhitzen anschliessend während $6\frac{1}{2}$ Stunden zum Sieden. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht stehen gelassen, alsdann fügten wir weitere 5 gr Aethyljodid zu und kochten nochmals 9 Stunden. Wir schüttelten das Reaktionsgemisch zur Aufarbeitung mit Aether und Wasser aus, trockneten die Aetherphase und destillierten Aether, Diäthylcarbonat und überschüssiges Aethyljodid ab. Der zurückbleibende Ester wurde mehrmals destilliert und wir erhielten 20 gr reinen Ester ($Kp_{12mm}^{103-105}$) = 87 % der Theorie.

Aethyl-n-amy-malonsäure-diäthylester: Zum trocknen Natriumalkoholat (8 gr Natrium und 100 ccm absol. Alkohol) wurden 100 ccm Diäthylcarbonat und 62 gr Monoäthylmalonester gegeben. Nach kurzem Erhitzen auf 145° liessen wir das Gemisch über Nacht stehen. Der gebildete Alkohol wurde abgesaugt, 50 gr n-Amylbromid zum Natriummalonester gegeben, kurz zum Sieden erhitzt, worauf die Reaktion lebhaft in Gang geriet. Wir liessen das Gemisch 12 Stunden ohne zu erwärmen ausreagieren, gaben hierauf weitere 8,5 gr n-Amylbromid zu und kochten während 9 Stunden auf 125° . Zur Aufarbeitung nutschten wir das gebildete Natriumbromid ab, wuschen es mit absol. Aether und destillierten dann den Aether, das Diäthylcarbonat und das überschüssige Amylbromid ab. Durch fraktionierte Destillation erhielten wir den reinen Ester 65 gr ($Kp_{13\text{ mm}}^{131^{\circ}}$) = 76 % der Theorie.

Aethyl-i-amy-malonsäure-diäthylester: Zum trocknen Natriumalkoholat (8 gr Natrium und 100 ccm absol. Alkohol) gaben wir 100 ccm Diäthylcarbonat und 63 gr Monoäthylmalonester und erhitzen $\frac{1}{2}$ Stunde zum Sieden. Zum gebildeten Natriummalonester liessen wir in der Wärme (100° C)

langsam 52,5 gr i-Amylbromid zutropfen und erhitzen anschliessend während 9 Std. zum Sieden. Nach dem Erkalten arbeiteten wir auf, indem wir mit Wasser und Aether ausschüttelten, aus der getrockneten Aetherphase den Aether, das Diäthylcarbonat und das überschüssige Amylbromid abdestillierten und den zurückbleibenden Ester mehrmals fraktioniert destillierten. Wir erhielten 50 gr Ester ($Kp_{11 \text{ mm}} 125-30^{\circ}$, $n_D^{18,7} 1,4311$) = 58 % der Theorie.

b) Kondensation der Malonester mit o-Phenylendiamin

2, 3-Benzo- 5, 7-dioxo-4, 5, 6, 7-tetrahydro-4-diazepin: 5, 4 gr (0,05 Mol) reinstes o-Phenylendiamin und 2, 6 gr (0,025 Mol) reinste Malonsäure wurden mit 25 ccm 4n-Salzsäure in einem Rundkolben mit Rückflusskühler während 3 Stunden auf 125-30⁰ erhitzt. Schon nach 10 Min. fiel kristallines o-Phenylmalonamid aus. Nach dem Abkühlen wurde der Niederschlag abgenutscht, mit Wasser Alkohol und Aether gewaschen und getrocknet. Man erhielt 2, 9 gr = 66 % der Theorie reines weisses o-Phenylmalonamid, das weder in kalter Salzsäure, noch in Natronlauge, noch in irgend einem organischen Lösungsmittel löslich war. Ein kleiner Teil wurde im Hochvakuum bei 0,08 mm Hg und 240⁰ zur Analyse sublimiert (Smp. ca. 350⁰).

3, 760 mg Substanz ergaben 8, 431 mg CO₂ und 1, 504 mg H₂O

C ₉ H ₈ O ₂ N ₂	Ber. C 61,36 %	H 4,58 %
(176,170)	Gef. C 61,19 %	H 4,48 %

6-Methyl-2, 3-benzo-5, 7-dioxo-4, 5, 6, 7-tetrahydro-1, 4-diazepin: In einem 500 ccm Rundkolben mit Rückflusskühler, Gaseinleitrohr und Calciumchloridrohr wurde zum Natriumalkoholat aus 13, 2 gr Natrium und 150 ccm absolutem Alkohol 31 gr technisches o-Phenylendiamin gegeben. Hierauf sog man den überschüssigen Alkohol am Vakuum ab, gab 50 gr Monomethylmalonsäurediäthylester zu und kochte während 4 Stunden bei 180-200⁰ unter ständiger Stickstoffzufuhr. Nach dem Erkalten wurde der Kolbeninhalt auf Eis geschüttet und mit wenig konz. Salzsäure angesäuert. Hierauf nutschte man den unlöslichen Niederschlag ab, wusch mit dest. Wasser nach, bis das Waschwasser neutral reagierte. Durch Kochen des in viel Pyridin gelösten Produktes mit Aktivkohle wurde es entfärbt und nach 5-maligem Umkristallisieren aus Pyridin erhielten wir 24 gr reines Endprodukt = 44 % der Theorie, mit dem Zersetzungspunkt von 326⁰.

8, 328 mg Substanz ergaben 19, 340 mg CO₂ und 4, 017 mg H₂O

C ₁₀ H ₁₀ O ₂ N ₂	Ber. C 63,15 %	H 5,30 %
(190,196)	Gef. C 63,37 %	H 5,40 %

6- Aethyl-2, 3- benzo-5, 7- dioxo-4, 5, 6, 7- tetrahydro-1, 4- diazepin: Zum Natriumalkoholat aus 4 gr Natrium und 50 ccm absolutem Alkohol in einem 500 ccm Rundkolben mit Rückflusskühler, Gaseinleitrohr und Calciumchloridrohr wurden 18 gr o-Phenylendiamin und 31 gr Monoäthylmalonsäurediäthylester gegeben. Die Mischung wurde unter ständiger Stickstoffzufuhr während 4 Stunden auf 180-200^o erhitzt, wobei von Zeit zu Zeit der gebildete Alkohol nach dem Abkühlen am Wasserstrahlvakuum abgesaugt wurde. Nach beendeter Reaktion wurde das erkaltete, feste Reaktionsgemisch auf Eis geschüttet, mit wenig konz. Salzsäure angesäuert, der unlösliche Niederschlag abgutscht und mit dest. Wasser neutral gewaschen. Die Reinigung des braunen Rohproduktes gelang wiederum durch Entfärben der in Pyridin gelösten Substanz. Durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Pyridin erhielten wir 23,3 gr rein weisses Produkt (= 66,6 % der Theorie), dessen Zersetzungspunkt bei ca. 300^o lag.

12,865 mg Substanz ergaben 30,49 mg CO₂ und 6,84 mg H₂O

C ₁₁ H ₁₂ O ₂ N ₂	Ber. C 64,69 %	H 5,92 %
(204,222)	Gef. C 64,68 %	H 5,95 %

6-n-Propyl-2, 3- benzo-5, 7- dioxo-4, 5, 6, 7- tertahydro-1, 4- diazepin: In der üblichen Apperatur wurde das Natriumalkoholat (4 gr Natrium und 60 ccm absoluter Alkohol) mit 18 gr o-Phenylendiamin und 34 gr Mono-n-propylmalonsäurediäthylester versetzt, 4 Stunden in Stickstoffatmosphäre gekocht (180-200^o) und wie üblich aufgearbeitet. Das Rohprodukt wurde mit Aktivkohle entfärbt und ebenfalls mehrmals aus Pyridin umkristallisiert, in dem es schon sehr gut löslich war. Die Löslichkeit in Alkohol war noch ziemlich schlecht. Wir erhielten 19,5 gr reines, weisses Diazepin-Derivat = 53,7 % der Theorie, das bei 285^o schmolz.

9,659 mg Substanz ergaben 23,417 mg CO₂ und 5,605 mg H₂O

C ₁₂ H ₁₄ O ₂ N ₂	Ber. C 66,03 %	H 6,47 %
(218,248)	Gef. C 66,12 %	H 6,49 %

6-Allyl-2, 3- benzo-5, 7- dioxo-4, 5, 6, 7- tetrahydro-1, 4- diazepin: Zum trockenem Natriumalkoholat (4,6 gr Natrium und 70 ccm

absol. Alkohol) in der üblichen Apparatur wurde 20 gr Monoallylmalonsäure-diäthylester und 10,8 gr o-Phenylendiamin gegeben. Nach 90 stündigem Kochen bei 180-200^o wurde das Reaktionsprodukt abgekühlt, auf Eis geschüttet und mit wenig konz. Salzsäure zersetzt, neutralisiert und der braune Niederschlag abgenutscht und mit Aether gewaschen. Das Rohprodukt wurde in Alkohol mit Aktivkohle entfärbt und mehrmals aus Alkohol umkristallisiert. Wir erhielten 10,5 gr = 48,6 % der Theorie des gewünschten Produktes. Das analysenreine Diazepin-Derivat zersetzte sich bei 282^o.

3,860 mg Substanz ergaben 9,432 mg CO₂ und 1,896 mg H₂O

C ₁₂ H ₁₂ O ₂ N ₂	Ber. C 66,65 %	H 5,59 %
(216,232)	Gef. C 66,68 %	H 5,50 %

6-n-Butyl-2,3-benzo-5,7-dioxo-4,5,6,7-tetrahydro-1,4-diazepin: In der üblichen Apparatur wurde das Natriumalkoholat (4 gr Natrium und 60 ccm absol. Alkohol) mit 18 gr o-Phenylendiamin und 36 gr Monon-butylmalonsäurediäthylester 4 Stunden in Stickstoffatmosphäre auf 180-200^o erhitzt. Nach dem Abkühlen und Absaugen des gebildeten Alkohols wurde wie oben aufgearbeitet. Die Lösung des Rohproduktes in Pyridin wurde mit Aktivkohle entfärbt, anschliessend mehrmals aus Pyridin umkristallisiert. Die Löslichkeit in Pyridin ist sehr gut und in Alkohol schon ziemlich gut. Wir erhielten 18 gr Diazepin-Derivat = 46,6 % der Theorie, das bei 311^o schmilzt.

8,591 mg Substanz ergaben 21,158 mg CO₂ und 5,366 mg H₂O

C ₁₃ H ₁₆ O ₂ N ₂	Ber. C 67,22 %	H 6,94 %
(232,274)	Gef. C 67,21 %	H 6,99 %

6,6-Dimethyl-2,3-benzo-5,7-dioxo-4,5,6,7-tertahydro-1,4-diazepin: In der üblichen Apparatur wurden das Natriumalkoholat (8,7 gr Natrium und 120 ccm absolutem Alkohol) mit 20,6 gr o-Phenylendiamin und 35,5 gr Dimethylmalonsäurediäthylester während 5 Stunden in Stickstoffatmosphäre auf 180-200^o erhitzt, von Zeit zu Zeit der gebildete Alkohol in der Kälte abgesaugt. Das Reaktionsprodukt schütteten wir auf Eis, säuerten mit wenig konz. Salzsäure an, nutschten den festen Niederschlag ab und wuschen mit destillier-

tem Wasser neutral. Das trockene Produkt entfärbten wir mit Aktivkohle in Pyridin und erhielten nach 5-maligem Umkristallisieren 21 gr reines Diazepin-Derivat = 54,5 % der Theorie, vom Schmelzpunkt 313-315⁰.

4,383 mg Substanz ergaben 10,38 mg CO₂ und 2,38 mg H₂O

4,067 mg Substanz ergaben bei 28⁰ C, 719 mm, 0,523 ccm N₂

C₁₁H₁₂O₂N₂ Ber. C 64,69 % H 5,92 % N 13,72 %

(204,222) Gef. C.64,63 % H 6,02 % N 13,80 %

6,6 - Diäthyl-2,3-benzo-5,7-dioxo-4,5,6,7-tetrahydro-1,4-diazepin: Zum Natriumalkoholat (11,5 gr Natrium und 300 ccm absolutem Alkohol) wurde 27 gr o-Phenylendiamin und 54 gr Diäthylmalonsäurediäthylester in der üblichen Apparatur, nachdem der überschüssige Alkohol abdestilliert und am Vakuum abgesogen worden war, im Stickstoffstrom während 4 Stunden auf 180-200⁰ erhitzt. Nach beendeter Reaktion wurde der gebildete Alkohol am Vakuum abgesaugt. Hierauf schütteten wir das feste Reaktionsprodukt auf Eis, säuerten mit konz. Salzsäure an, nutschten das unlösliche Produkt ab und wuschen es mit dest. Wasser neutral. Mit Aether wurde es nachgewaschen und getrocknet. Das Rohprodukt wurde nach dem Entfärben mit Aktivkohle 4-mal aus Alkohol umkristallisiert und ergab 25 gr Diazepin-Derivat = 43% der Theorie mit dem Schmelzpunkt 262-264⁰.

13,065 mg Substanz ergaben 32,19 mg CO₂ und 8,12 mg H₂O

4,586 mg Substanz ergaben bei 30⁰, 717 mm, 0,519 ccm N₂

C₁₃H₁₆O₂N₂ Ber. C 67,21 % H 6,94 % N 12,06 %

(232,274) Gef. C 67,24 % H 6,96 % N 12,03 %

6,6 - Dipropyl-2,3-benzo-5,7-dioxo-4,5,6,7-tetrahydro-1,4-diazepin: In der üblichen Apparatur wurde das Natriumalkoholat (4,6 gr Natrium und 100 ccm absol. Alkohol) mit 5,4 gr o-Phenylendiamin und 12,2 gr Di-n-propylmalonsäurediäthylester in Stickstoffatmosphäre während 4 Stunden gekocht (180-200⁰). Hierauf arbeiteten wir das Reaktionsprodukt wie gewohnt auf, entfärbten es und kristallisierten mehrmal aus Alkohol um. Wir erhielten 3 gr reines Diazepin-Derivat (= 43,3 % der Theorie) das bei 252,5⁰ schmolz.

9,997 mg Substanz ergaben 25,38 mg CO₂ und 6,98 mg H₂O

C ₁₅ H ₂₀ O ₂ N ₂	Ber.	C 69,20 %	H 7,74 %
(260,326)	Gef.	C 69,28 %	H 7,81 %

6,6-Diallyl-2,3-benzo-5,7-dioxo-4,5,6,7-tetrahydro-1,4-diazepin: Zum trockenen Natriumalkoholat (13 gr Natrium und 200 ccm absol. Alkohol) wurde in der üblichen Apparatur 30,4 gr o-Phenylendiamin und 67,5 gr Diallylmalonsäurediäthylester gegeben. Während 80 Stunden wurde das Gemisch im Stickstoffstrom auf 160-180^o erhitzt und von Zeit zu Zeit nach dem Abkühlen der gebildete Alkohol am Vakuum abgesaugt. Wie üblich arbeiteten wir das Reaktionsgemisch auf und kristallisierten das Rohprodukt aus Alkohol um. Wir erhielten dabei 25 gr = 34,8 % der Theorie reines Diazepin-Derivat vom Schmelzpunkt 239,5-240,5^o.

3,642 mg Substanz ergaben 9,364 mg CO₂ und 2,031 mg H₂O

C ₁₅ H ₁₆ O ₂ N ₂	Ber.	C 70,29 %	H 6,29 %
(256,294)	Gef.	C 70,17 %	H 6,24 %

6,6-Dibutyl-2,3-benzo-5,7-dioxo-4,5,6,7-tetrahydro-1,4-diazepin: Das trockene Natriumalkoholat (4 gr Natrium und 60 ccm absol. Alkohol), 18 gr o-Phenylendiamin und 35,3 gr Di-n-butylmalonsäurediäthylester wurden wie üblich im Stickstoffstrom während 5 1/2 Stunden auf 180-190^o erhitzt, der gebildete Alkohol abgesaugt und wie gewohnt aufgearbeitet. Mehrmaliges Umkristallisieren aus Alkohol ergab 17,5 gr = 36,4 % der Theorie, reines Diazepin-Derivat, das bei 236^o schmolz.

4,047 mg Substanz ergaben 10,490 mg CO₂ und 3,038 mg H₂O

C ₁₇ H ₂₄ O ₂ N ₂	Ber.	C 70,80 %	H 8,39 %
(288,378)	Gef.	C 70,73 %	H 8,40 %

6-Aethyl-6-i-propyl-2,3-benzo-5,7-dioxo-4,5,6,7-tetrahydro-1,4-diazepin: In der üblichen Apparatur wurde das trockene Natriumalkoholat (2gr Natrium und 40 ccm absol. Alkohol) mit 3,05 gr o-Phenylendiamin und 6,5 gr Aethyl-i-propylmalonsäurediäthylester während

4 Stunden im Stickstoffstrom auf 180-190^o erhitzt und hierauf wie üblich gearbeitet, entfärbt und aus Alkohol umkristallisiert. Wir erhielten 2,4 gr = 34,5 % der Theorie rein weisses Diazepin-Derivat, das bei 269^o schmolz.

11,234 mg Substanz ergaben 28,01 mg CO₂ und 7,38 mg H₂O

C ₁₄ H ₁₈ O ₂ N ₂	Ber.	C 68,27 %	H 7,37 %
(246,300)	Gef.	C 68,04 %	H 7,35 %

6-Aethyl-6-n-nyl-2,3-benzo-5,7-dioxo-4,5,6,7-tetrahydro-1,4-diazepin: In der üblichen Apparatur wurde das trockene Natriumalkoholat (8 gr Natrium und 120 ccm absol. Alkohol), 42,3 gr Aethyl-n-nylmalonsäurediäthylester und 18 gr o-Phenylendiamin in Stickstoffatmosphäre während 18 Stunden auf 180-200^o erhitzt. Anschliessend saugten wir den gebildeten Alkohol am Vakuum ab, zersetzten das Reaktionsgemisch mit Eis und wenig konz. Salzsäure und nutschten den unlöslichen Niederschlag rasch ab. Nach den Waschen desselben mit Wasser und anschliessend mit wenig Aether entfärbten wir das getrocknete Rohprodukt mit Aktivkohle in Alkohol und kristallisierten mehrmals aus Alkohol um. Wir erhielten 20 gr (= 43,8 % der Theorie) reines Diazepin-Derivat, das bei 243,5^o schmolz.

4,292 mg Substanz ergaben 11,034 mg CO₂ und 3,143 mg H₂O

C ₁₆ H ₂₂ O ₂ N ₂	Ber.	C 70,04 %	H 8,08 %
(274,352)	Gef.	C 70,16 %	H 8,19 %

6-Aethyl-6-i-nyl-2,3-benzo-5,7-dioxo-4,5,6,7-tetrahydro-1,4-diazepin: Zum trocknen Natriumalkoholat (8,9 gr Natrium und 100 ccm abs. Alkohol) gaben wir in die übliche Apparatur 50 gr Aethyl-i-nylmalonsäurediäthylester und 20,9 gr o-Phenylendiamin, kochten am Rückfluss im Stickstoffstrom während 15 Stunden bei 180-200^o und erhielten nach der gewohnten Aufarbeitung und Reinigung durch Entfärben mit Aktivkohle und Umkristallisieren aus Alkohol 22,4 gr Diazepin-Derivat vom Schmelzpunkt 254-55^o (Ausbeute: 40,7 % der Theorie).

7,945 mg Substanz ergaben 20,395 mg CO₂ und 5,646 mg H₂O

C ₁₆ H ₂₂ O ₂ N ₂	Ber.	C 70,04 %	H 8,08 %
(274,352)	Gef.	C 70,05 %	H 7,95 %

c) Alkylierung der Kondensationsprodukte

N-n-Propyl-6-n-propyl-2,3-benzo-5,7-dioxo-4,5,6,7-tetrahydro-1,4-diazepin: In einem 500 ccm Rundkolben lösten wir 9 gr Mono-n-propylmalonyl-o-phenylendiamid und 3,5 gr Kalilauge in 480 ccm absol. Alkohol, indem wir kurz zum Sieden erhitzen. Erst nach dem Erkalten gaben wir 5,07 gr n-Propylbromid zu, um das Verseifen desselben möglichst zu verhindern. Hierauf liessen wir das Ganze während 3 Wochen bei Zimmertemperatur reagieren. Alsdann destillierten wir den Alkohol weg und saugten den Rest am Vakuum bei ca 80° ab. Das feste Produkt wurde mehrmals mit Wasser gewaschen, um die überschüssige Kalilauge und das gebildete Kaliumbromid zu entfernen. Aus Alkohol umkristallisiert, erhielten wir weisse Nadeln, die bei 131-133° C schmolzen. Daneben konnten wir Ausgangsprodukt und ein weiteres bei ca 90° nicht sauber schmelzendes Produkt aufarbeiten. Beim tiefer schmelzenden Produkt handelt es sich um das N,N' dipropylierte Derivat, das wir aber nicht analysenrein erhalten haben. Das bei 131-33° schmelzende konnte als N-Mono-n-propyl-Derivat analysiert werden:

3,922 mg Substanz ergaben 9,95 mg CO ₂ und 2,71 mg H ₂ O	
3,255 mg Substanz ergaben bei 29°, 716 mm, 0,329 ccm N ₂	
C ₁₅ H ₂₀ O ₂ N ₂	Ber. C 69,20 % H 7,74 % N 10,76 %
(260,33)	Gef. C 69,23 % H 7,73 % N 10,76 %

N-n-Butyl- und N,N'-Di-n-butyl-6-n-butyl-2,3-benzo-5,7-dioxo-4,5,6,7-tetrahydro-1,4-diazepin: Wir lösten 8,5 gr Mono-n-butylmalonyl-o-phenylendiamid und 3,04 gr Kalilauge in 400 ccm absol. Alkohol durch kurzes Erhitzen. Nach dem Erkalten wurde 5 gr n-Butylbromid zugegeben und das Reaktionsgemisch während 3 Wochen bei Zimmertemperatur stehengelassen. Hierauf destillierten wir den Alkohol ab, entfernten den Rest bei 80° am Vakuum, und beseitigten aus dem zurückbleibenden festen Produkt

die überschüssige Kalilauge und das gebildete Kaliumbromid durch mehrmaliges Waschen mit Wasser. Durch fraktioniertes Umkristallisieren aus Ligoïn erhielten wir wiederum drei Produkte, nämlich Ausgangsprodukt, das N-Mono-n-butyl-Derivat vom Schmelzpunkte 136-37^o und das N,N'-Di-n-butyl-Derivat, das bei 96-97^o schmolz.

N-Mono-n-butyl-Derivat:

3,581 mg Substanz ergaben 9,31 mg CO₂ und 2,67 mg H₂O

4,034 mg Substanz ergaben bei 22^o, 720 mm, 0,358 ccm N₂

C ₁₇ H ₂₄ O ₂ N ₂	Ber.	C 70,80 %	H 8,39 %	N 9,71 %
(288,378)	Gef.	C 70,95 %	H 8,34 %	N 9,73 %

N,N'-Di-n-butyl-Derivat:

3,670 mg Substanz ergaben 9,82 mg CO₂ und 3,09 mg H₂O

4,317 mg Substanz ergaben bei 22^o, 720 mm, 0,328 ccm N₂

C ₂₁ H ₃₂ O ₂ N ₂	Ber.	C 73,21 %	H 9,36 %	N 8,13 %
(344,483)	Gef.	C 73,02 %	H 9,42 %	N 8,33 %

N,N'-Dimethyl-6,6-diäthyl-2,3-benzo-5,7-dioxo-4,5,6,7-tetrahydro-1,4-diazepin: 7 gr Diäthylmalonyl-o-phenylen-diamid und 3,4 gr Kalilauge wurden in 200 ccm absol. Alkohol durch kurzes Erhitzen gelöst. Hierauf gaben wir in der Kälte 11 gr Methyljodid zu und liessen das Gemisch während drei Wochen bei Zimmertemperatur reagieren. Alsdann arbeiteten wir wie oben auf, konnten aber die drei entstandenen Produkte nicht gut trennen und genügend rein erhalten.

N,N'-Dimethyl-Derivat + 1/2 H₂O:

11,967 mg Substanz ergaben 29,10 mg CO₂ und 8,00 mg H₂O

C ₁₅ H ₂₀ O ₂ N ₂ · 1/2 H ₂ O	Ber.	C 66,88 %	H 7,85 %
(269,33)	Gef.	C 66,36 %	H 7,48 %

N,N' Diäthyl-6,6-diäthyl-2,3-benzo-5,7-dioxo-4,5,6,7-tetrahydro-1,4-diazepin: 7 gr Diäthylmalonyl-o-phenylendiamid und 3,4 gr Kalilauge wurden in 200 ccm absol. Alkohol durch kurzes Erhitzen gelöst. Hierauf gaben wir in der Kälte 13 gr Aethyljodid zu und liessen das Gemisch wiederum drei Wochen bei Zimmertemperatur reagieren. Doch auch in diesem Beispiel konnten wir nach der üblichen Aufarbeitung nicht die analysenreinen Alkylierungsprodukte erhalten.

N,N' - Di-n-propyl-6,6-diäthyl-2,3-benzo-5,7-dioxo-4,5,6,7-tetrahydro-1,4-diazepin: 7 gr Diäthyl-malonyl-o-phenylendiamid und 3,4 gr Kalilauge wurden in 200 ccm absol. Alkohol durch kurzes Erhitzen gelöst. Hierauf gaben wir in der Kälte 10 gr Propylbromid zu und liessen das Gemisch drei Wochen bei Zimmertemperatur reagieren. Nach der üblichen Aufarbeitung konnten wir neben wenig Ausgangsprodukt durch fraktioniertes Umkristallisieren aus Alkohol analysenreines Dialkylierungsprodukt neben unreinem Monoalkylierungsprodukt erhalten. Das reine N,N'-Di-n-propyl-Derivat schmolz bei 89-90°.

4,132 mg Substanz ergaben 10,95 mg CO₂ und 3,30 mg H₂O

3,990 mg Substanz ergaben bei 22°, 720 mm, 0,321 ccm N₂

C₁₉H₂₈O₂N₂ Ber. C 72,11 % H 8,92 % N 8,85 %

(316,430) Gef. C 72,31 % H 8,94 % N 8,82 %

N,N'-Di-n-butyl-6,6-diäthyl-2,3-benzo-5,7-dioxo-4,5,6,7-tetrahydro-1,4-diazepin: 7 gr Diäthyl-malonyl-o-phenylendiamid und 3,4 gr Kalilauge wurden in 200 ccm absol. Alkohol durch kurzes Erhitzen gelöst. Hierauf gaben wir in der Kälte 12 gr n-Butylbromid zu und liessen das Gemisch drei Wochen bei Zimmertemperatur reagieren. Wir arbeiteten wie gewohnt auf und erhielten durch fraktioniertes Umkristallisieren aus Ligroin neben wenig Ausgangsprodukt die beiden N-alkylierungsprodukte. Das N-Mono-n-butyl-Derivat schmolz bei 144-46°, das N,N'-Di-n-butyl-Derivat bei 90-92°.

Mono-n-butyl-Derivat:

3,510 mg Substanz ergaben 9,11 mg CO₂ und 2,58 mg H₂O

5,344 mg Substanz ergaben 22⁰, 720 mm, 0,479 ccm N₂

C₁₇N₂₄O₂N₂ Ber. C 70,80 % H 8,39 % N 9,71 %

(288,378) Gef. C 70,83 % H 8,23 % N 9,83 %

N,N'-Di-n-butyl-Derivat:

3,732 mg Substanz ergaben 10,01 mg CO₂ und 3,11 mg H₂O

5,890 mg Substanz ergaben bei 22⁰, 720 mm, 0,441 ccm N₂

C₂₁H₃₂O₂N₂ Ber. C 73,21 % H 9,36 % N 8,13 %

(344,482) Gef. C 73,20 % H 9,35 % N 8,21 %

N,N'-dibenzyl-6,6-diäthyl-2,3-benzo-5,7-dioxo-4,5,6,7-tetrahydro-1,4-diazepin: 7 gr Diäthylmalonyl-o-phenylen-diamid und 3,4 gr Kalilauge wurden in 200 ccm absol. Alkohol durch kurzes Erhitzen gelöst. Hierauf gaben wir in der Kälte 14 gr Benzylbromid zu und liessen das Gemisch während drei Wochen bei Zimmertemperatur reagieren. Wir arbeiteten wie gewohnt auf und erhielten das N,N'-Dibenzyl-Derivat durch Umkristallisieren aus Alkohol. Es schmolz bei 133-34⁰.

4,062 mg Substanz ergaben 11,66 mg CO₂ und 2,55 mg H₂O

4,644 mg Substanz ergaben bei 23⁰, 721 mm, 0304 ccm N₂

C₂₇H₂₈O₂N₂ Ber. C 78,60 % H 6,84 % N 6,78 %

(412,510) Gef. C 78,28 % H 7,02 % N 7,16 %

N,N'-Dibenzyl-6,6-di-n-butyl-2,3-benzo-5,7-dioxo-4,5,6,7-tetrahydro-1,4-diazepin: 2,9 gr Di-n-Butyl-malonyl-o-phenylen-diamid und 1,5 gr Kalilauge wurden in 100 ccm absol. Alkohol durch kurzes Erhitzen gelöst und nach dem Erkalten das Benzylbromid (3,5 gr)

zugegeben. Nach dreiwöchigem Stehenlassen bei Zimmertemperatur arbeiteten wir das Reaktionsgemisch wie gewohnt auf und erhielten durch fraktioniertes Umkristallisieren aus Alkohol das N,N'-Dibenzyl-Derivat, das bei 122-23⁰ schmolz.

4,978 mg Substanz ergaben 14,46 mg CO₂ und 3,46 mg H₂O

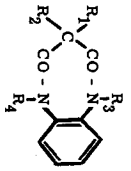
6,040 mg Substanz ergaben bei 26⁰, 713 mm, 0345 ccm N₂

C₃₁H₃₆O₂N₂ Ber. C 79,45 % H 7,74 % N 5,98 %

(468,758) Gef. C 79,27 % H 7,78 % N 6,12 %

Die von uns dargestellten Verbindungen sind in Tab. 9 zusammengestellt.

Tabelle 9



1,3,5,5 substituierete 2,3-Benzo-5,7-dioxo
4,5,6,7-tetrahydro-1,4-diazepine

Nr	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Ausbeute in %	Smp. °C	A n a l y s e n					
							rel. %	C Ber. %	H ber. %	rel. %	N ber. %	rel. %
1	H	H	H	H	66	350	61,19	61,36	4,48	4,58	-	-
2	CH ₃	H	H	H	44	326	63,37	63,15	5,40	5,30	-	-
3	C ₂ H ₅	H	H	H	66,6	300	64,68	64,69	5,95	5,92	-	-
4	n-C ₃ H ₇	H	H	H	53,7	285	66,12	66,03	6,49	6,47	-	-
5	C ₃ H ₅	H	H	H	48,6	282	66,68	66,65	5,50	5,59	-	-
6	n-C ₄ H ₉	H	H	H	46,6	311	67,21	67,22	6,99	6,94	-	-
7	CH ₃	CH ₃	H	H	54,4	315	64,63	64,69	6,02	5,92	13,80	13,72
8	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	H	43	264	67,24	67,21	6,96	6,94	12,03	12,06
9	n-C ₃ H ₇	n-C ₃ H ₇	H	H	43,3	252,5	69,28	69,20	7,81	7,74	-	-
10	C ₃ H ₅	C ₃ H ₅	H	H	34,8	240,5	70,17	70,29	6,24	6,29	-	-
11	n-C ₄ H ₉	n-C ₄ H ₉	H	H	36,4	236	70,73	70,80	8,40	8,39	-	-
12	C ₂ H ₅	1-C ₃ H ₇	H	H	34,5	269	68,04	68,27	7,35	7,37	-	-
13	C ₂ H ₅	n-C ₅ H ₁₁	H	H	43,8	243,5	70,16	70,04	8,19	8,08	-	-
14	C ₂ H ₅	1-C ₅ H ₁₁	H	H	40,7	255	70,05	70,04	7,95	8,08	-	-
15	n-C ₃ H ₇	H	n-C ₃ H ₇	H	-	133	69,23	69,20	7,73	7,74	10,76	10,76
16	n-C ₄ H ₉	H	n-C ₄ H ₉	H	-	137	70,95	70,80	8,34	8,39	9,73	9,71
17	n-C ₄ H ₉	H	n-C ₄ H ₉	n-C ₄ H ₉	-	97	73,02	73,21	9,42	9,36	8,33	8,13
18	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃ /1/2 H ₂ O	-	143	66,36	66,88	7,48	7,85	10,4	10,9
19	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	n-C ₃ H ₇	n-C ₃ H ₇	-	90	72,31	72,11	8,94	8,92	8,82	8,85
20	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	n-C ₄ H ₉	H	-	146	70,83	70,80	8,23	8,39	9,83	9,71
21	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	n-C ₄ H ₉	n-C ₄ H ₉	-	92	73,20	73,21	9,35	9,36	8,21	8,13
22	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	-	134	78,28	78,60	7,02	6,84	7,16	6,78
23	n-C ₄ H ₉	n-C ₄ H ₉	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	-	123	79,27	79,45	7,78	7,74	6,12	5,98

d) Pharmakologische Eigenschaften der neuen Verbindungen

Die pharmakologischen Untersuchungen der hergestellten Verbindungen sind in verdankenswerter Weise durch Herrn Dr. E. Eichenberger von der wissenschaftlichen Forschungsabteilung der Dr. A. Wander A.G. in Bern durchgeführt worden. Für die freundliche Erlaubnis zur Veröffentlichung der pharmakologischen Resultate möchte ich herzlich danken.

Die hergestellten Verbindungen wurden an weissen Mäusen beiderlei Geschlechts im Gewicht von 20 - 25 gr auf ihre analgetische und sedative Wirkung untersucht.

Die Prüfung der analgetischen Wirkung erfolgte nach dem nachstehenden Verfahren:

Prinzip: Bei langsam ansteigender Bodentemperatur des Becherglases, in dem sich eine Maus befindet, wurde die Zeit gemessen, bis das Tier reagiert.

Reagenzien und Tiere: Weisse Mäuse beiderlei Geschlechts im Gewicht von 20 - 25 g. 5 Tiere pro Gruppe. Prüfsubstanz als Aufschlemmung in 2 % Gummi arabicum, in der Regel 100 mg/kg p.o.. Pyramidon als Vergleichssubstanz (braucht nicht immer mitgeführt zu werden).

Ausführung: Pro dosi wurden mindestens 5 Mäuse verwendet. Diese wurden einzeln in Bechergläser, die mit einem Gitter verschlossen sind, gesetzt. Jedes Becherglas wurde nun einzeln auf eine Zink- oder Bleiplatte gestellt, die in einem Wasserbad von 60° C stand und vom Wasser noch einige mm überflutet wurde. Die Zeit von diesem Moment bis zur Reaktion des Tieres wurde gemessen. Als positive Reaktion wurde nur eine deutliche Schmerzreaktion gewertet, wie Abheben der Hinterpfoten, Lecken der Hinterpfoten, Sprung, nicht aber Lecken der Vorderpfoten oder Schnauzwischen. Diese Reaktionszeit wurde dreimal vor der peroralen Eingabe der Prüfsubstanz zu den Zeiten 30, 15 und 0 min. gemessen. Nur Tiere, die jedesmal innerhalb 6 - 12 Sekunden reagierten, wurden verwendet. Nach Eingabe des Mittels wurde nach 15, 30, 45, 60, 90 und 120 Minuten gemessen, für jede Zeit die durchschnittliche Reaktionszeit berechnet und in % der zur Zeit 0 gemessenen Reaktionszeit = 100 % aufgetragen.

Auswertung: Die Beurteilung erfolgte durch Vergleich mit der Wirkung von 100 mg/kg Pyramidon, das gewöhnlich eine Verlängerung der Reaktionszeit von 100 auf 150-200 % verursacht. Diese Wirkung wird als ++ bezeichnet. Stärker als Pyramidon, d. h. > 200 % = +++, schwächer als Pyramidon, d. h. < 150 % = +. Genauere Wertbestimmung des Präparates erfolgte durch Variation der Dosis.

Die Prüfung auf sedative Wirkung erfolgte gleichzeitig mit derjenigen auf analgetische Wirkung. Zeigten die mit 100 mg/kg p.o. der Prüfsubstanz behandelten Tiere während des Analgesietestes Schläfrigkeit und Aktivitätsverlust, so wurde der eigentliche Test auf sedative Wirkung angeschlossen. Zu diesem Zweck wurden die Tiere nach Applikation der Prüfsubstanz in einer Dosis von $\frac{1}{4}$ der Letaldosis (LD/50) in liegende Zylindergefäße gebracht und ihre Reaktionsfähigkeit nach bestimmten Zeitabständen geprüft.

Die Toxizität der Verbindungen wurde auf die übliche Weise bei der Maus durch perorale Gaben bestimmt, wobei die 50 %-ige letale Dosis als Toxizitätsmass dient.

Diskussion der pharmakologischen Prüfergebnisse

Ein unerwartetes Resultat zeigt das unsubstituierte o-Phenylmalonamid (Tab. 10, Nr. 1), das bei einer geringen Toxizität eine gute, mit Pyramidon vergleichbare analgetische Wirkung hat. Ueberraschend ist dieses Resultat nicht nur, weil in Analogie zur Barbitursäure keine Wirkung erwartet wurde, sondern auch, weil diese Substanz praktisch in sämtlichen üblichen organischen Lösungsmittel, sowie in verdünnten Säuren und Laugen unlöslich ist. Naheliegend ist daher die Vermutung, dass das Molekül in vivo gespalten wird, d. h. dem durch eine Ringöffnung entstandenen o-Amino-malonsäureanilid oder dem durch anschliessende Decarboxylierung gebildeten o-Aminoacetanilid diese analgetische Wirkung zuzuschreiben wäre. Phillips⁵⁰⁾ beschreibt das o-Amino-malonsäureanilid als Zwischenprodukt bei der Bildung des Siebenringes, doch konnten wir leider in mehreren Versuchen nach seinen Angaben diese Substanz nicht erhalten und der pharmakologischen Prüfung zuführen. Ebenso gut wirksam ist das 6,6-Diäthylderivat (Nr. 8) bei noch geringerer Toxizität als Nr. 1. Während bei den 5,5-dialkylierten Barbitursäuren durch zusätzliche N,N'-Dialkylie-

Tabelle 10

Pharmakologische Wirkung von 6-alkylierten 2,3-Benzo-5,7-dioxo-4,5,6,7-tetrahydro-1,4-diazepinen

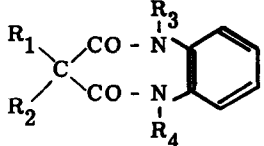
			Analgesie 100 mg/kg	Toxizität LD/50 in
Nr.	R ₁	R ₂	p. o.	mg/kg p. o.
Pyramidon			++	900
1	H	H	++	> 1600
2	CH ₃	H	(+)	
3	C ₂ H ₅	H	+	
4	C ₃ H _{7-n}	H	-	
5	C ₃ H ₅	H	+	
6	C ₄ H _{9-n}	H	-	
7	CH ₃	CH ₃	+-	> 2000
8	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	++	
9	C ₃ H _{7-n}	C ₃ H _{7-n}	(+)	
10	C ₃ H ₅	C ₃ H ₅	+	
11	C ₄ H _{9-n}	C ₄ H _{9-n}	-	
12	C ₂ H ₅	C ₃ H _{7-i}	+	
13	C ₂ H ₅	C ₅ H _{11-n}	(+)	
14	C ₂ H ₅	C ₅ H _{11-i}	+	

Sämtliche Verbindungen zeigen keine sedative Wirkung bei einer Dosis von 100 mg/kg.

Während die pharmakologische Wirkung verloren geht, ist dies in unserer Stoffgruppe nicht der Fall (Nr. 18 und 22 sind nahezu gleichwertig mit Nr. 8, während Nr. 23 besser wirksam ist als Nr. 11). Dies entspricht ungefähr den Verhältnissen bei den Pyrazolidindionen (vergl. Tab. 6, Nr. 27 und 33).

Tabelle 11

Pharmakologische Wirkung von 6- und N-alkylierten 2,3-Benzo-5,7-dioxo-4,5,6,7-tetrahydro-1,4-diazepin

					Analgesie	Toxizität
Nr.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	p. o.	LD/50 in mg/kg p. o.
Pyramidon					++	900
15	C ₃ H ₇ -n	H	C ₃ H ₇ -n	H		
16	C ₄ H ₉ -n	H	C ₄ H ₉ -n	H	-	
17	C ₄ H ₉ -n	H	C ₄ H ₉ -n	C ₄ H ₉ -n		
18	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C H ₃	C H ₃	++	>2000
19	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₃ H ₇ -n	C ₃ H ₇ -n		
20	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₄ H ₉ -n	H	(+)	
21	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₄ H ₉ -n	C ₄ H ₉ -n	+	
22	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅	+(+)	>1600
23	C ₄ H ₉ -n	C ₄ H ₉ -n	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅	+	

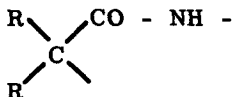
Sämtliche getesteten Verbindungen zeigen keine sedative Wirkung bei einer Dosis von 100 mg/kg..

Obwohl das geprüfte Material nicht umfassend genug ist, um endgültige Aussagen zu machen, möchten wir die in Tab. 10 und 11 zusammengestellten Resultate etwa wie folgt auslegen:

6-Monoalkylderivate sind schwach analgetisch wirksam und verlieren mit zunehmender Kettenlänge rasch jegliche Wirkung. Die entsprechenden 6,6-Dialkylderivate sind ein wenig besser wirksam. Ungesättigte Reste verbessern die Wirkung geringfügig. Zusätzliche Alkylierung an beiden Stickstoffatomen kann die Wirkung erhöhen oder vermindern. Keine Verbindung wirkt sedativ. Interessant ist die geringe Toxizität, verglichen mit Pyramidon.

D. ZUSAMMENFASSUNG

1. Wir gaben einen Ueberblick über die Zusammenhänge zwischen Konstitution und Wirkung auf das zentrale Nervensystem an Beispielen von Verbindungen der allgemeinen Konstitution



2. Es wurden die Beweise zusammengestellt, dass das unlösliche, hochschmelzende Kondensationsprodukt aus Malonsäure und o-Phenylendiamin ein Siebenring ist, und eine kurze Zusammenstellung der bekannten Siebenringe aus o-Phenylendiamin gegeben.

3. Die Synthesen des unsubstituierten und monomethylierten o-Phenylmalonamids wurden wiederholt, um diese Substanzen der pharmakologischen Prüfung zuzuführen.

4. Wir stellten die Synthesemöglichkeiten zusammen, bearbeiteten die Kondensation von o-Phenylendiamin und Malonsäurediäthylestern mit Natriumalkoholat und stellten 12 neue 6-alkylierte Derivate her.

5. Ein neuer Beweis dafür wurde erbracht, dass die nachträgliche Alkylierung in diesen Siebenringen am Stickstoff und nicht wie bei der Barbitursäure am Methylenkohlenstoff erfolgt. 9 neue N-alkylierte Verbindungen wurden synthetisiert.

6. Wir diskutierten die pharmakologischen Ergebnisse und verglichen sie mit denjenigen der Barbitursäuren.

Curriculum vitae

Ich wurde am 3. Februar 1928 in Zürich als Bürger von Basel geboren. Die Primar- und Sekundarschule besuchte ich in Thalwil. Auf Wunsch meiner Eltern trat ich hierauf in die Kantonale Handelsschule in Zürich ein. Doch nach einem Jahr wechselte ich, meinen Neigungen entsprechend, in die 2. Klasse der Kantonalen Oberrealschule, wo ich auch im Herbst 1946 das Reifezeugnis Typus C erhielt. Alsdann immatrikulierte ich mich als Studierender der Abteilung für Naturwissenschaften an der Eidgenössischen Technischen Hochschule, wo ich im Frühjahr 1951 mit dem Abschlussdiplom in Chemie-Physik abschloss. Schon während dem Studium zwang mich der Militärdienst zu Unterbrüchen, und nach dem Diplom besuchte ich die Offiziersschule, sodass ich erst im Herbst 1951 als Doktorand am Pharmazeutischen Institut der Eidgenössischen Technischen Hochschule die vorliegende Arbeit begann. Gleichzeitig wirkte ich an der Töchterschule der Stadt Zürich während einem Jahr als Hilfslehrer für Chemie. Unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. J. Büchi konnte ich meine Promotionsarbeit im Winter 1953/54 abschliessen.