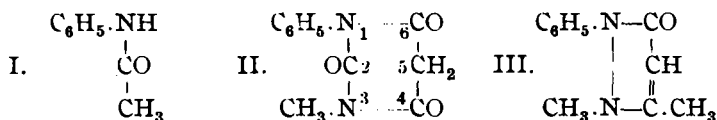


25. B. Hepner und S. Frenkenberg:
Untersuchungen über *N,N'*-substituierte Pyrimidin- und Purin-
Derivate, I. Mitteil.: *N,N'*-substituierte Barbitursäuren.

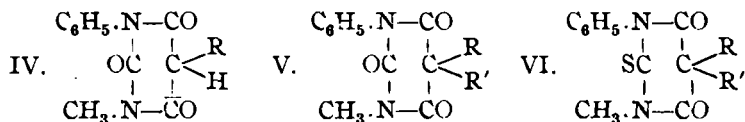
(Eingegangen am 23. November 1931.)

Es ist seit langem bekannt, daß die Kombination von antipyretischen und hypnotischen Stoffen in Form von Mischungen¹⁾ bzw. Additionsverbindungen²⁾ zu analgetisch wirkenden Präparaten führt. So wurden schon vor vielen Jahren ein Additionsprodukt³⁾ von Pyramidon und Butyrylchloral-Hydrat unter dem Namen Trigemin⁴⁾ und neuerdings auf Grund der Arbeiten von E. Starkenstein zahlreiche Präparate, bestehend aus Pyramidon und *C,C*-alkylierten Barbitursäuren, wie Veramon¹⁾ 2) 5) (Veronal + Pyramidon) und Allonal⁶⁾ (Allyl-isopropyl-barbitursäure + Pyramidon) als analgetisch wirkende Mittel in die Therapie eingeführt.

Von diesem Gesichtspunkt ausgehend, haben wir versucht, auf rein synthetischem Wege, durch Einführung von hypnotisch wirkenden Gruppen in ein antipyretisches Mittel dem letzteren analgetische Eigenschaften zu verleihen. Zu diesem Zwecke mußte ein Antipyretikum, mit einem dem Antipyrin und Veronal möglichst ähnlich gebauten Grundkörper, synthetisiert werden. Bei der Suche nach dem neuen antipyretischen Mittel fiel unsere Auswahl auf die bis jetzt unbekannte *N,N'*-Phenylmethyl-barbitursäure (II), die auf Grund ihrer Konstitution im pharmakologischen Sinne zwischen Acetanilid (I) und Antipyrin (III) zu stehen schien.



Unsere Voraussetzungen wurden durch die pharmakologischen Untersuchungen von Prof. Dr. Loewe, Heidelberg, bestätigt, denn es hat sich erwiesen, daß der *N,N'*-Phenylmethyl-barbitursäure antipyretische Eigenschaften zukommen, und daß ihre Substitution mit hypnotisch wirkenden Gruppen am C-Atom zur Entstehung von analgetischen Mitteln führt.



¹⁾ S. Herzog, Ber. Dtsch. Pharmazeut. Ges. **33**, 57 [1923]; C. G. Santesson, Arch. exp. Path. Pharmacol. **118**, 313 [1926]; Else Käer u. S. Löwe, Schmerz, Narkose, Anaesthetie **2**, 323; C. **1930**, I 2762.

²⁾ E. Starkenstein, Ber. Dtsch. Pharmazeut. Ges. **33**, 51 [1923]; P. Pfeiffer, Ztschr. physiol. Chem. **146**, 98; C. **1925**, II 1966, **1926**, II 1787; P. Pfeiffer u. O. Angern, Ztschr. physiol. Chem. **154**, 276; C. **1926**, II 1039; H. Reinhold u. M. Kirchseisen, Arch. Pharmaz. u. Ber. Dtsch. Pharmazeut. Ges. **263**, 513.

³⁾ P. Pfeiffer u. R. Saydel, Ztschr. physiol. Chem. **178**, 97; C. **1928**, II 2360.

⁴⁾ Dtsch. Reichs-Pat. 150799; C. **1903**, II 899.

⁵⁾ E. Starkenstein, Therapeut. Halbmonatshäfte **35**, 629 [1921]; Engl. Pat. 158558; C. **1922**, II 417; Schweiz. Pat. 91247; C. **1921**, II 1039.

⁶⁾ C. **1926**, I 1230.

Als Ausgangsmaterial für die Herstellung der *N,N'*-Phenyl-methyl-barbitursäure diente der *symm.* Phenyl-methyl-harnstoff, für dessen Gewinnung eine technisch brauchbare Methode ausgearbeitet wurde, über welche später berichtet werden soll. Die Kondensation des Phenyl-methyl-harnstoffs mit Malonsäure zur Verbindung II wurde am besten ohne Lösungsmittel analog der Beschreibung des Dtsch. Reichs-Pat. 175415 für die Kondensation von substituierten Harnstoffen mit Cyan-essigsäure mittels Essigsäure-anhydrids durchgeführt.

Die Herstellung der mono-*C*-alkylierten Derivate IV erfolgte durch alkalische Kondensation des Harnstoffs mit monosubstituierten Malonsäure-estern⁷⁾, jedoch mit dem Unterschiede, daß man nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels mehrere Stunden im Ölbad auf 120–130° erhitzte, wodurch günstigere Ausbeuten erzielt wurden. Weniger befriedigend verlief in unserem Falle die für die Herstellung des Veronals beschriebene Methode⁸⁾ der analogen Kondensation mit *C,C*-disubstituierten Malonsäure-estern. Die Verbindungen V wurden daher durch Kondensation des Phenyl-methyl-harnstoffs mit disubstituierten Malonsäure-chloriden durchgeführt⁹⁾. Mit dem entsprechenden Thio-harnstoff führte die analoge Kondensation zu den *C,C*-Disubstitutionsprodukten der 2-Thio-barbitursäure (V).

Der Firma C. F. Boehringer & Söhne, G. m. b. H., Mannheim-Waldhof, erlauben wir uns, unseren Dank für die wertvolle Unterstützung bei der Ausführung der vorliegenden Arbeit auszudrücken.

Beschreibung der Versuche.

1-Phenyl-3-methyl-barbitursäure (II).

150 g Phenyl-methyl-harnstoff (1 Mol.) und 104 g Malonsäure (1 Mol.), beide scharf getrocknet, werden mit 240 g Essigsäure-anhydrid (2.4 Mol.) vermischt und langsam auf 70° erwärmt. Das Reaktionsprodukt verflüssigt sich und wird 2–3 Stdn. bei dieser Temperatur gehalten, dann unter stark vermindertem Druck vom Eisessig und Essigsäure-anhydrid befreit. Man behandelt den Rückstand nochmals mit 100 g Anhydrid, erwärmt einige Stunden auf 70° und destilliert das Anhydrid im Vakuum ab. Die zurückbleibende, dickflüssige Masse wird mit 10-proz. Natronlauge aufgenommen und einige Stunden in der Kälte stehen gelassen. Aus der vom unveränderten Harnstoff abfiltrierten alkalischen Lösung wird dann die *N,N'*-Phenyl-methyl-barbitursäure mittels Salzsäure in Form von Öltröpfchen gefällt, die bei einigem Stehen sich in eine teigförmige Masse verwandeln. Im Verlauf von einigen Tagen scheiden sich aus der sauren Mutterlauge weitere Krystalle in reichlichen Mengen aus. Man löst 2-mal aus wenig Alkohol um, wobei man die alkohol. Lösung mit einem Krystall impft. Weiße Krystalle, Schmp. 118–122°. Ausbeute 70%.

4.67 mg Sbst.: 10.35 mg CO₂, 2.06 mg H₂O. — 2.671 mg Sbst.: 0.302 ccm N (22°, 759 mm).

C₁₁H₁₀O₃N₂. Ber. C 60.55, H 4.58, N 12.84. Gef. C 60.44, H 4.90, N 12.84.

⁷⁾ Dtsch. Reichs-Pat. 146948.

⁸⁾ Dtsch. Reichs-Pat. 146496; E. Fischer u. A. Dilthey, B. **35**, 844 [1902].

⁹⁾ Dtsch. Reichs-Pat. 146949.

Die Substanz löst sich in heißem Wasser, leicht in heißem Alkohol und Benzol, schwer in Äther, ziemlich leicht in Aceton. In Alkalien, Ammoniak und Alkalicarbonaten ist sie unter Bildung der entsprechenden Salze löslich. Mit konz. Schwefelsäure und pulv. Kaliumbichromat gibt sie eine rotviolette Färbung, die bei Wasser-Zusatz verschwindet (Gruppenreaktion für 1-Phenyl-3-methyl-harnstoff und seine Derivate). Mit Natriumnitrit und Essigsäure bildet sich eine kirschrote Nitroverbindung (*N, N'*-Phenyl-methyl-violursäure), die an anderer Stelle beschrieben wird.

5-Monoalkyl-substituierte *N, N'*-Phenyl-methyl-barbitursäuren (IV).

N, N'-Phenyl-methyl-5-*n*-propyl-barbitursäure ($R = C_3H_7$): 23 g Natrium (1 Mol.)¹⁾ werden in 300 g absol. Alkohol gelöst und mit 202 g (1 Mol.) *n*-Propyl-malonsäure-diäthylester und 150 g (1 Mol.) Phenyl-methyl-harnstoff versetzt. Man erwärmt das Gemisch 5 Std. auf 110°, löst dann die sirup-artige Masse in Wasser, filtriert, fällt das freie Barbitursäure-Derivat mit Salzsäure und krystallisiert aus Alkohol um. Schmp. 106°. Ausbeute 80%. Die 5-*n*-Propyl-*N, N'*-phenyl-methyl-barbitursäure bildet farblose, sehr voluminöse Krystalle, die in Wasser schwer, in Alkohol leichter, in Äther und Aceton sehr leicht löslich sind. Von Alkalien und Alkalicarbonaten wird die Säure unter Bildung der entsprechenden Salze gelöst.

2.919, 3.032 mg Sbst.: 0.279, 0.294 ccm N (25.5°, 756 mm; 22°, 751 mm).

$C_{16}H_{18}O_5N_2$. Ber. N 10.76. Gef. N 10.59, 10.84.

Analog wurden erhalten: 5-Äthyl-*N, N'*-phenyl-methyl-barbitursäure ($R = C_2H_5$). Farblose, voluminöse Krystalle. Schmp. 81°. Löslich in Alkohol, Äther, Chloroform, Aceton usw. In Alkalien und Alkalicarbonaten unter Bildung der entsprechenden Salze löslich.

2.968 mg Sbst.: 0.294 ccm N (22°, 751 mm).

$C_{13}H_{14}O_5N_2$. Ber. N 11.3. Gef. N 11.1.

5-Allyl-*N, N'*-phenyl-methyl-barbitursäure ($R = CH_2.CH:CH_2$): Farblose, voluminöse Krystalle. Schmp. 107–108°. Löslichkeit ähnlich der der anderen Monoalkylderivate.

2.975 mg Sbst.: 0.282 ccm N (22°, 751 mm).

$C_{14}H_{14}O_5N_2$. Ber. N 10.85. Gef. N 10.60.

Die Verbindung entfärbt Bromlösung. Aus der Formel wurde ein Verbrauch von zwei Atomen Brom entsprechend der einen Doppelbindung erwartet. Beim quantitativen Versuch, der ebenso, wie die Bestimmung der Jodzahl nach Winkler¹⁰⁾ ausgeführt wurde, hat sich aber ein genau doppelt so großer Verbrauch von Brom herausgestellt.

0.1296 g Sbst. verbraucht. 20.1 ccm $\frac{1}{10}$ -*n*. KBrO₃.

Bromjodzahl nach Winkler: Gef. 197.0, ber. für eine Doppelbindung: 98.45.

Diese Erscheinung ist auf die Substitution des letzten freien Wasserstoffatoms des Pyrimidin-Kernes in 5-Stellung durch Brom zurückzuführen. In der Tat zeigten auch andere gesättigte Monosubstitutionsprodukte, wie die nächstbeschriebene Verbindung, einen entsprechenden Mehrverbrauch von Brom.

5-Isopropyl-*N, N'*-phenyl-methyl-barbitursäure ($R = CH(CH_3)_2$): Farblose Nadeln. Schmp. 91°. Löslichkeit ähnlich der der anderen Monoalkylderivate.

2.982 mg Sbst.: 0.282 ccm N (23°, 751 mm).

$C_{13}H_{16}O_5N_2$. Ber. N 10.76. Gef. N 10.54.

¹⁰⁾ I. W. Winkler, Ztschr. Untersuch. Nahr.- u. Genußmittel 49, 277 [1925].

Bromjodzahl nach Winkler: 0.1987 g Sbst. verbraucht. 15.1 ccm $\frac{1}{10}$ -n. KBrO₃-Ber. 97.7, gef. 96.7.

5.5-Disubstituierte *N,N'*-Phenyl-methyl-barbitursäuren (V).

[Diäthyl-malonyl]-*N,N'*-phenyl-methyl-harnstoff ($R = R' = C_2H_5$): 196 g Diäthyl-malonylchlorid (1 Mol.) und 150 g Phenyl-methyl-harnstoff (1 Mol.) werden 5—6 Stdn. im Ölbade auf 120° erwärmt. Wird die fast abgekühlte Masse mit Wasser zerrieben und einige Stunden stehen gelassen, so erstarrt sie nach dem Impfen krystallinisch. Nach 2-maligem Umlösen aus wenig Alkohol liegt der Schmp. bei 87°. Ausbeute 90%. Der [Diäthyl-malonyl]-*N,N'*-phenyl-methyl-harnstoff bildet in Wasser sehr schwer, in Alkohol, Äther, Aceton, Benzol, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Triacetin dagegen leicht lösliche Krystalle. Die Verbindung zeigt keinen Säure-Charakter und ist in Alkalien fast unlöslich. Eine Bromlösung wird nicht entfärbt.

4.54 mg Sbst.: 10.89 mg CO₂, 2.63 mg H₂O. — 2.83 mg Sbst.: 0.265 ccm N (23°, 759 mm).

C₁₅H₁₈O₃N₂. Ber. C 65.68, H 6.57, N 10.22. Gef. C 65.42, H 6.44, N 10.59.

[Di-*n*-propyl-malonyl]-*N,N'*-phenyl-methyl-harnstoff ($R = R' = C_3H_7$): Farblose, derbe Krystalle, Schmp. 89°. Löslichkeit — auch bei den folgenden drei Stoffen — ähnlich der der Diäthylverbindung.

4.725 mg Sbst.: 11.74 mg CO₂, 3.12 mg H₂O. — 2.235 mg Sbst.: 0.265 ccm N (22°, 762 mm).

C₁₇H₂₂O₃N₂. Ber. C 68.0, H 7.33, N 9.33. Gef. C 67.82, H 7.41, N 9.28.

[Diallyl-malonyl]-*N,N'*-phenyl-methyl-harnstoff ($R = R' = CH_2:CH.CH_2$): Farblose, schöne Prismen. Schmp. 96.5°. Entfärbt Bromlösung.

4.637 mg Sbst.: 11.56 mg CO₂, 2.46 mg H₂O. — 2.642 mg Sbst.: 0.224 ccm N (20°, 743 mm).

C₁₇H₁₈O₃N₂. Ber. C 68.9, H 6.06, N 9.45. Gef. C 68.8, H 5.89, N 9.46.

[Phenyl-äthyl-malonyl]-*N,N'*-phenyl-methyl-harnstoff ($R = C_6H_5$, $R' = C_2H_5$): Farblose Krystalle. Schmp. 104°.

4.550 mg Sbst.: 11.845 mg CO₂, 2.28 mg H₂O. — 3.038 mg Sbst.: 0.231 ccm N (23°, 753 mm).

C₁₉H₁₈O₃N₂. Ber. C 70.81, H 5.59, N 8.58. Gef. C 70.98, H 5.57, N 8.57.

[Allyl-*n*-propyl-malonyl]-*N,N'*-phenyl-methyl-harnstoff ($R' = C_3H_5$, $R' = C_3H_7$): Farblose, schöne Krystalle, Schmp. 97°. Entfärbt Bromlösung.

2.947 mg Sbst.: 0.247 ccm N (23°, 751 mm). — C₁₇H₂₀O₃N₂. Ber. N 9.33. Gef. N 9.34.

Jodbromzahl nach Winkler: 0.157 g Sbst.: 10.55 ccm $\frac{1}{10}$ -n. KBrO₃. — Ber. 84.67, gef. 85.02.

[Diäthyl-malonyl]-*N,N'*-phenyl-methyl-thioharnstoff: Aus je 1 Mol. Phenyl-methyl-thioharnstoff und Diäthyl-malonsäurechlorid: Grünlich-gelbe, glänzende Krystalle aus Alkohol. Schmp. 110°.

3.02 mg Sbst.: 0.248 ccm N (24°, 765 mm). — 11.448 mg Sbst.: 9.12 mg BaSO₄.

C₁₅H₁₈O₂N₂S. Ber. N 9.65, S 11.03. Gef. N 9.27, S 10.94.

Warschau, Laboratorium Gebr. Hepner.