

- 2 M. L. Gujral, P. N. Saxena and R. S. Tewari, *Indian Med. Res. Mem.* **43**, 647 (1955).
- 3 C. Bianchi and A. David, *J. Pharm. Pharmacol.* **12**, 501 (1960).
- 4 V.S. Misra and S. Dhar, *J. Indian Chem. Soc.* **55**, 111 (1978).
- 5 L.A. Errede, J.J. McBrady and H.T. Orien, *J. Org. Chem.* **41**, 1765 (1976).
- 6 A. Bloom and A.R. Day, *J. Org. Chem.* **4**, 16 (1939).
- 7 B. R. Baker, M. V. Querry, A. F. Kadish and J. H. Williams, *J. Org. Chem.* **17**, 35 (1952).
- 8 F. Russo, and M. Ghelardoni, *C. A.* **66**, 18696 (1967).
- 9 S.S. Joshi and I.R. Gambhir, *J. Org. Chem.* **26**, 3714 (1961).
- 10 H.N. Verma and L.P. Awasthi, *Geobios* **5**, 207 (1978).

[Ph 487]

Arch. Pharm. (Weinheim) **315**, 706–716 (1982)

Barbitursäurederivate, 30. Mitt.¹⁾

Synthese racem. und optisch aktiver basisch substituierter Barbitursäuren⁺

Joachim Knabe* und Jörg Reinhardt**

Fachrichtung Pharmazeutische Chemie der Universität des Saarlandes, Im Stadtwald,
6600 Saarbrücken

Eingegangen am 8. September 1981

Durch Kondensation von monoalkylierten Malonestern mit N-monosubstituierten Harnstoffen wurden die 5-monoalkylierten Barbitursäuren **1** erhalten, die zu den 5-Brombarbitursäuren **2** umgesetzt wurden. Aus **2** wurden durch nucleophile Substitution mit Stickstoffbasen die basisch substituierten Barbitursäuren **3–5** hergestellt. Von den 27 synthetisierten Racematen konnten 17 mit Camphersulfonsäure in die Enantiomere gespalten werden.

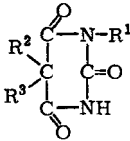
Derivatives of Barbituric Acid, XXX: Synthesis of Racemic and Optically Active Barbituric Acids Carrying Basic Substituents

Monoalkylated malonates were condensed with N-monosubstituted ureas to yield the 5-monosubstituted barbituric acids **1**, which were reacted to the 5-bromobarbituric acids **2**. From **2** the barbituric acids **3–5** having basic substituents were obtained by nucleophilic substitution with N-bases. From the 27 racemates obtained, 17 were resolved into the enantiomers with camphersulfonic acid.

Im Gegensatz zu den herkömmlichen Barbitursäuren fanden solche mit heterozyklischen Substituenten in 5-Stellung bisher vergleichsweise wenig Interesse. Die Einführung stickstoffhaltiger Substituenten in 5-Position ergab anfangs pharmakologisch unwirksame Verbindungen²⁾. Erst die Darstellung von Barbitursäuren, bei denen das N-Atom eines basischen Substituenten direkt mit dem C-5 verknüpft ist, führte zu pharmakologisch wirksamen Produkten. Eine Reihe von Barbitursäuren dieser Art wurde zwischen 1930 und 1960, vor allem von Gebauer³⁾⁴⁾⁵⁾ und Goldhahn⁶⁾⁷⁾, synthetisiert.

⁺) Herrn Prof. Dr. Engelbert Graf zum 60. Geburtstag gewidmet.

Neben hypnotischen wurden auch anästhetische und spasmolytische Eigenschaften bei diesen basisch substituierten Barbitursäuren aufgefunden. Im Jahre 1936 wurde die 5-Ethyl-5-piperidinobarbitursäure unter dem Namen Eldoral® als mildes Hypnoticum in den Handel gebracht. Optisch aktive basisch substituierte Barbitursäuren wurden bisher nicht hergestellt. Uns interessierten die Enantiomere basisch substituierter Barbitursäuren im Hinblick auf ihre zentralnervösen Eigenschaften im Vergleich mit den bei den Enantiomeren herkömmlicher Barbiturate gefundenen Wirkungsunterschieden⁸⁾.



	1	2	3	4	5
$R^3 =$	H	Br			
a:		$R^1 =$ CH ₃		$R^2 =$ CH ₃	
b:		C ₂ H ₅		CH ₃	
c:				CH ₃	
d:		CH ₃		C ₂ H ₅	
e:		C ₂ H ₅		C ₂ H ₅	
f:				C ₂ H ₅	
g:		CH ₃		C ₃ H ₇	
h:		C ₂ H ₅		C ₃ H ₇	
i:				C ₃ H ₇	

Abb. 1: Synthetisierte Barbitursäuren 1-5

Es wurden die in Abb. 1 wiedergegebenen 27 racem. basisch substituierten Barbitursäuren synthetisiert. Als am geeignetsten hierzu erwies sich der Weg über die 1,5-disubstituierten Barbitursäuren 1, die durch basische Kondensation von monoalkylierten Malonestern mit N-monosubstituierten Harnstoffen erhalten wurden⁹⁾¹⁰⁾. Die Säuren 1 wurden in wäßrig-alkoholischer Lösung bromiert, wobei die 5-Brombarbitursäuren 2 in sehr guten Ausbeuten in kristalliner Form anfielen¹¹⁾¹²⁾ (Tab. 1). Aus 2 wurden durch nucleophile Substitution mit Piperidin, Pyrrolidin oder Dimethylamin die basisch substituierten Barbitursäuren 3-5 synthetisiert¹³⁾¹⁴⁾ (Tab. 2). Die spektralen Daten der Barbitursäuren 1-5 sind in Tab. 3 zusammengestellt.

Tab. 1: 1,5-Dialkylbarbitursäuren 1 und 5-Brombarbitursäuren 2

Nr.	Name*	Aus- beute % d. Th.	Schmp.°	Summenformel (Mol.-Masse)	Ber.:		
					Gef.:	C	H
1g	1-Methyl-5-propyl-B.	81	69–70+	C ₈ H ₁₂ N ₂ O ₃ (184,22)	52,2 52,2	6,58 6,53	15,2 15,1
1h	1-Ethyl-5-propyl-B.	91	57–58	C ₉ H ₁₄ N ₂ O ₃ (198,25)	54,5 54,4	7,13 7,02	14,1 14,2
2a	5-Brom-1-methyl- 5-methyl-B.	89	147–148	C ₆ H ₇ BrN ₂ O ₃ (235,06)	30,7 30,6	3,02 2,92	11,9 11,8
2b	5-Brom-1-ethyl- 5-methyl-B.	91	121–123	C ₇ H ₉ BrN ₂ O ₃ (249,09)	33,8 34,1	3,65 3,73	11,2 11,1
2c	5-Brom-1-cyclo- hexyl-5-methyl-B.	92	164–165	C ₁₁ H ₁₅ BrN ₂ O ₃ (303,19)	43,6 43,3	5,00 5,10	9,2 9,4
2d	5-Brom-1-methyl- 5-ethyl-B.	90	130–134 ⁺⁺	C ₇ H ₉ BrN ₂ O ₃ (249,09)	33,8 33,8	3,65 3,65	11,2 11,3
2e	5-Brom-1-ethyl- 5-ethyl-B.	92	101–103	C ₈ H ₁₁ BrN ₂ O ₃ (263,12)	36,5 36,7	4,22 4,10	10,6 10,5
2f	5-Brom-1-cyclo- hexyl-5-ethyl-B.	88	187–191	C ₁₂ H ₁₇ BrN ₂ O ₃ (317,22)	45,4 45,5	5,41 5,34	8,8 8,8
2g	5-Brom-1-methyl- 5-propyl-B.	91	154–155	C ₈ H ₁₁ BrN ₂ O ₃ (263,12)	36,5 36,6	4,22 4,09	10,7 10,5
2h	5-Brom-1-ethyl- 5-propyl-B.	89	68–80	C ₉ H ₁₃ BrN ₂ O ₃ (277,15)	39,0 39,0	4,74 4,70	10,1 10,1
2i	5-Brom-1-cyclo- hexyl-5-propyl-B.	90	119	C ₁₃ H ₁₉ BrN ₂ O ₃ (331,25)	47,1 47,2	5,79 5,77	8,5 8,6

* B.: Barbitursäure; ⁺ Lit.¹⁹): Schmp. 74°; ⁺⁺ Lit.¹²): Schmp. 110°

Von den synthetisierten 27 racem. basisch substituierten Barbitursäuren konnten 17 mit Camphersulfonsäure in die Enantiomere gespalten werden. Die Daten der optisch aktiven basisch substituierten Barbitursäuren sind in Tab. 4 zusammengefaßt. In der folgenden Mitt. werden wir über die Bestimmung der enantiomeren Reinheit und der absoluten Konfiguration berichten.

Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie für die Förderung dieser Untersuchungen.

Tab. 2: Basisch substituierte Barbitursäuren 3-5

Nr.	Name*	Aus- beute % d. Th.	Schmp.°	Summenformel (Mol.-Masse)	Ber.: Gef.:		
					C	H	N
3c	1-Cyclohexyl-5-methyl- 5-piperidino-B.	74	118-120	C ₁₆ H ₂₅ N ₃ O ₃ (307,44)	62,5 62,4	8,21 8,13	13,7 13,5
3f	1-Cyclohexyl-5-ethyl- 5-piperidino-B.	72	192-193	C ₁₇ H ₂₇ N ₃ O ₃ (321,47)	63,5 63,2	8,48 8,33	13,1 12,8
3g	1-Methyl-5-propyl- 5-piperidino-B.	79	148	C ₁₃ H ₂₁ N ₃ O ₃ (267,37)	58,4 58,7	7,93 7,79	15,7 15,4
3h	1-Ethyl-5-propyl- 5-piperidino-B.	68	138-139	C ₁₄ H ₂₃ N ₃ O ₃ (281,40)	59,8 59,6	8,26 8,16	14,9 14,7
3i	1-Cyclohexyl-5-propyl- 5-piperidino-B.	74	119-120	C ₁₈ H ₂₉ N ₃ O ₃ (335,50)	64,4 64,5	8,73 8,64	12,5 12,6
4a	1-Methyl-5-methyl- 5-pyrrolidino-B.	81	133	C ₁₀ H ₁₅ N ₃ O ₃ (225,28)	53,3 53,0	6,72 6,72	18,7 18,9
4b	1-Ethyl-5-methyl- 5-pyrrolidino-B.	79	91-98	C ₁₁ H ₁₇ N ₃ O ₃ (239,31)	55,2 55,5	7,18 7,31	17,6 17,4
4c	1-Cyclohexyl-5-methyl- 5-pyrrolidino-B.	69	111-112	C ₁₅ H ₂₃ N ₃ O ₃ (293,41)	61,4 61,2	7,92 7,80	14,3 14,2
4d	1-Methyl-5-ethyl- 5-pyrrolidino-B.	73	150-151	C ₁₁ H ₁₇ N ₃ O ₃ (239,31)	55,2 54,9	7,18 7,07	17,6 17,4
4e	1-Ethyl-5-ethyl- 5-pyrrolidino-B.	65	134-136	C ₁₂ H ₁₉ N ₃ O ₃ (253,34)	56,9 56,6	7,57 7,43	16,6 16,9
4f	1-Cyclohexyl-5-ethyl- 5-pyrrolidino-B.	72	155-156	C ₁₆ H ₂₅ N ₃ O ₃ (307,44)	62,5 62,8	8,21 8,09	13,7 13,7
4g	1-Methyl-5-propyl- 5-pyrrolidino-B.	76	160-161	C ₁₂ H ₁₉ N ₃ O ₃ (253,34)	56,9 56,6	7,57 7,43	16,6 16,7
4h	1-Ethyl-5-propyl- 5-pyrrolidino-B.	66	161-162	C ₁₃ H ₂₁ N ₃ O ₃ (267,37)	58,4 58,3	7,93 7,85	15,7 15,7
4i	1-Cyclohexyl-5-propyl- 5-pyrrolidino-B.	71	136-139	C ₁₇ H ₂₇ N ₃ O ₃ (321,47)	63,5 63,3	8,48 8,40	13,1 13,2
5a	1-Methyl-5-methyl- 5-dimethylamino-B.	64	170-172	C ₈ H ₁₃ N ₃ O ₃ (199,24)	48,2 48,3	6,59 6,54	21,1 20,9

Fortsetzung Tab. 2

Nr.	Name*	Ausbeute Schmp. ^o		Summenformel (Mol.-Masse)	Ber.: Gef.:		
		% d. Th.			C	H	N
5b	1-Ethyl-5-methyl- 5-dimethylamino-B.	71	108	C ₉ H ₁₅ N ₃ O ₃ (213,27)	50,7 50,4	7,10 7,25	19,7 19,5
5c	1-Cyclohexyl-5-methyl- 5-dimethylamino-B.	77	123–125	C ₁₃ H ₂₁ N ₃ O ₃ (267,37)	58,4 58,3	7,93 7,88	15,7 15,7
5d	1-Methyl-5-ethyl- 5-dimethylamino-B.	69	164–165	C ₉ H ₁₅ N ₃ O ₃ (213,27)	50,7 50,9	7,10 7,08	19,7 19,8
5e	1-Ethyl-5-ethyl- 5-dimethylamino-B.	81	148–150	C ₁₀ H ₁₇ N ₃ O ₃ (227,30)	52,8 53,1	7,55 7,46	18,5 18,5
5f	1-Cyclohexyl-5-ethyl- 5-dimethylamino-B.	80	173	C ₁₄ H ₂₃ N ₃ O ₃ (281,40)	59,8 59,6	8,26 8,26	14,9 15,2
5g	1-Methyl-5-propyl- 5-dimethylamino-B.	76	134–136	C ₁₀ H ₁₇ N ₃ O ₃ (227,30)	52,8 52,9	7,55 7,40	18,5 18,4
5h	1-Ethyl-5-propyl- 5-dimethylamino-B.	73	123	C ₁₁ H ₁₉ N ₃ O ₃ (241,33)	54,8 54,9	7,95 7,86	17,4 17,3
5i	1-Cyclohexyl-5-propyl- 5-dimethylamino-B.	71	129–130	C ₁₅ H ₂₅ N ₃ O ₃ (295,43)	61,0 61,0	8,55 8,45	14,2 14,2

* Barbitursäure

Experimenteller Teil

Allg. Angaben vgl.¹⁵⁾

Synthese der 1,5-Dialkylbarbitursäuren 1

Zu einer Lösung von 0,4 mol Na in 400 ml absol. Ethanol wurden unter Rühren je 0,1 mol monoalkylierter Malonester und N-monosubstituierter Harnstoff zugegeben. Anschließend wurde 12 h unter Rückfluß erhitzt, das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand in Eiswasser gelöst. Diese Lösung wurde mit HCl auf pH 1 gestellt, wobei sich **1** größtenteils kristallin abschied. Die Mutterlauge wurde mit CH₂Cl₂ extrahiert und **1** aus Methanol/Wasser umkristallisiert. Daten von **1g** und **1h** s. Tab. 1 und 3. **1a**, **1b** s.¹⁶⁾, **1c**, **1f**, **1i** s.⁹⁾, **1d** s.¹⁷⁾, **1e** s.¹⁸⁾.

Synthese der 1,5-Dialkyl-5-brombarbitursäuren 2

0,1 mol **1** wurde in 150 ml Wasser und 50 ml Ethanol gelöst. Zu der auf 40° erwärmten Lösung wurden unter Rühren 0,11 mol Brom langsam zugetropft. **2** wurde aus Methanol umkristallisiert. Daten von **2** s. Tab. 1 und 3.

Tab. 3: Spektrale Daten der Barbitursäuren 1-5

Nr.	IR (KBr) cm^{-1}	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) =
1h	3230, 3100 (NH), 1770, 1730, 1690 (CO)	9,6 (s; NH), 3,9 (q; 2H CH_2), 3,5 (t; 1H, CH), 2,4-1,8 (m; 2H CH_2), 1,8-0,7 (m; 5H CH_2CH_3), 1,2 (t; 3H CH_3)
2a	3220, 3110 (NH), 1770, 1720-1700 (CO)	*11,65 (s; NH), 3,15 (s; 3H NCH_3), 2,0 (s; 3H CCH_3)
2b	3280 (NH), 1740, 1690 (CO)	9,3 (breit; NH), 4,0 (q; 2H CH_2), 2,1 (s; 3H CCH_3), 1,25 (t; 3H CH_3)
2c	3210, 3090 (NH), 1770, 1730, 1690 (CO)	*11,0 (s; NH), 4,9-4,1 (m; 1H aliph.), 2,8-0,8 (m; 10H aliph.), 2,05 (s; 3H CH_3)
2d	3280, 3140 (NH), 1760, 1730, 1700 (CO)	8,3 (breit; NH), 3,35 (s; 3H NCH_3), 2,6 (q; 2H CH_2), 0,85 (t; 3H CH_3)
2e	3210, 3100 (NH), 1760, 1730, 1700 (CO)	9,6 (s; NH), 4,0 (q; 2H CH_2), 2,6 (q; 2H CH_2), 1,25 (t; 3H CH_3), 0,95 (t; 3H CH_3)
2f	3240, 3140 (NH), 1760, 1730, 1690 (CO)	9,1 (s; NH), 4,8-4,2 (m; 1H aliph.), 2,55 (q; 2H CH_2), 2,8-0,8 (m; 10H aliph.), 0,9 (t; 3H CH_3)
2g	3230, 3140 (NH), 1760, 1730, 1690 (CO)	*11,7 (s; NH), 3,3 (s; 3H NCH_3), 2,7-2,3 (m; 2H CH_2), 1,5-0,7 (m; 5H CH_2CH_3)
2h	3240, 3140 (NH), 1760, 1730, 1690 (CO)	9,4 (s; NH), 3,95 (q; 2H CH_2), 2,7-2,3 (m; 2H CH_2), 1,6-0,7 (m; 5H CH_2CH_3), 1,25 (t; 3H CH_3)
2i	3220, 3120 (NH), 1770, 1740, 1700 (CO)	9,4 (s; NH), 4,8-4,2 (m; 1H aliph.), 2,7-0,8 (m, 17H aliph.)
3c	3220 (NH), 1730-1700 (CO)	8,85 (breit; NH), 4,8-4,3 (m; 1H aliph.), 2,8-2,3 (m; 4H heterozykl.), 2,8-0,9 (m; 16H aliph. u. heterozykl.), 1,55 (s; 3H CCH_3)
3f	3250, 3140 (NH), 1750, 1730, 1670 (CO)	8,9 (breit; NH), 4,9-4,2 (m; 1H aliph.), 2,8-2,3 (m; 4H heterozykl.), 2,8-0,8 (m; 16H aliph. u. heterozykl.), 2,1 (q; 2H CH_2), 0,85 (t; 3H CH_3)
3g	3200, 3120 (NH), 1750, 1710, 1690 (CO)	9,5 (breit; NH), 3,3 (s; 3H NCH_3), 2,8-2,4 (m; 4H heterozykl.), 2,3-1,9 (m; 2H CH_2), 1,9-0,7 (m; 11H heterozykl. u. CH_2CH_3)

Fortsetzung Tab. 3

Nr.	IR (BKr) cm^{-1}	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) =
3h	3200 (NH), 1750, 1720, 1695 (CO)	8,35 (s; NH), 4,0 (q; 2H CH_2), 2,8–2,3 (m, 4H heterozykl.), 2,3–0,7 (m; 13H heterozykl. u. $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,2 (t; 3H CH_3)
3i	3200 (breit; NH), 1750, 1710, 1690 (CO)	8,9 (breit; NH), 4,9–4,3 (m; 1H aliph.), 2,9–2,3 (m; 4H heterozykl.), 2,8–0,7 (m; 23H heterozykl. u. aliph.)
4a	3180 (NH), 1750, 1730, 1700 (CO)	9,65 (breit; NH), 3,3 (s; 3H NCH_3), 3,05–2,6 (m; 4H heterozykl.), 2,0–1,6 (m; 4H heterozykl.), 1,75 (s; 3H CCH_3)
4b	3240 (NH), 1740, 1700 (CO)	9,1 (breit; NH), 3,9 (q; 2H CH_2), 3,1–2,6 (m; 4H heterozykl.), 2,0–1,5 (m; 4H heterozykl.), 1,55 (s; 3H CCH_3), 1,2 (t; 3H CH_3)
4c	3180 (breit; NH), 1750, 1720, 1690 (CO)	9,5 (breit; NH), 4,9–4,2 (m; 1H aliph.), 3,15–2,6 (m; 4H heterozykl.), 2,9–0,9 (m; 14H aliph. u. heterozykl.), 1,65 (s; 3H CCH_3)
4d	3205 (NH), 1760, 1725, 1700 (CO)	9,85 (s; NH), 3,35 (s; 3H CH_3), 3,1–2,6 (m; 4H heterozykl.), 2,3 (q; 2H CH_2), 2,0–1,5 (m; 4H heterozykl.), 0,9 (t; 3H CH_3)
4e	3200 (breit; NH), 1750, 1715, 1690 (CO)	9,4 (breit; NH), 3,95 (q; 2H CH_2), 3,1–2,6 (m; 4H heterozykl.), 2,2 (q; 2H CH_2), 2,0–1,5 (m; 4H heterozykl.), 1,2 (t; 3H CH_3), 0,85 (t; 3H CH_3)
4f	3180 (breit; NH), 1715, 1690 (CO)	9,25 (breit; NH), 4,9–4,3 (m; 1H aliph.), 3,1–2,6 (m; 4H heterozykl.), 2,8–0,8 (m; 14H aliph. u. heterozykl.), 2,2 (q; 2H CH_2), 0,8 (t; 3H CH_3)
4g	3190 (NH), 1750, 1715, 1690 (CO)	9,55 (breit; NH), 3,3 (s; 3H NCH_3), 3,1–2,6 (m; 4H heterozykl.), 2,5–2,0 (m; 2H CH_2), 2,0–1,6 (m; 4H heterozykl.), 1,5–0,7 (m; 5H CH_2CH_3)
4h	3200 (NH), 1750, 1720, 1700 (CO)	9,3 (s; NH), 3,95 (q; 2H CH_2), 3,1–2,6 (m; 4H heterozykl.), 2,4–2,0 (m; 2H CH_2), 2,0–1,5 (m; 4H heterozykl.), 1,5–0,7 (m; 5H CH_2CH_3), 1,2 (t; 3H CH_3)
4i	3200 (NH), 1750, 1710, 1690 (CO)	9,4 (breit; NH), 4,9–4,3 (m; 1H aliph.), 3,0–2,5 (m; 4H heterozykl.), 2,8–0,6 (m; 21 H aliph. u. heterozykl.)

Fortsetzung Tab. 3

Nr.	IR (KBr) cm^{-1}	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) =
5a	3200 (schwach; NH), 1720, 1700 (CO)	*11,2 (breit; NH), 3,2 (s; 3H NCH_3), 2,4 (s; 6H $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 1,6 (s; 3H CCH_3)
5b	3220 (breit; NH), 1750, 1715, 1690 (CO)	8,85 (breit; NH), 3,95 (q; 2H CH_2), 2,48 (s; 6H $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 1,7 (s; 3H CCH_3), 1,25 (t; 3H CH_3)
5c	3220 (breit; NH), 1725, 1700 (CO)	9,2 (breit; NH), 4,85–4,2 (m; 1H aliph.), 2,7–0,8 (m; 10H aliph.), 2,45 (s; 6H $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 1,65 (s; 3H CCH_3)
5d	3210, 3020 (NH), 1715, 1690 (CO)	9,5 (breit; NH), 3,4 (s; 3H NCH_3), 2,47 (s; 6H $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2,2 (q; 2H CH_2), 0,9 (t; 3H CH_3)
5e	3200, 3000 (NH), 1755, 1720, 1695 (CO)	10,3 (breit; NH), 3,98 (q; 2H CH_2), 2,47 (s; 6H $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2,2 (q; 2H CH_2), 1,25 (t; 3H CH_3), 0,9 (t; 3H CH_3)
5f	3200 (breit; NH), 1715, 1690 (CO)	7,5 (breit; NH), 4,9–4,3 (m; 1H aliph.), 2,45 (s; 6H $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2,8–0,8 (m; 10H aliph.), 2,15 (q; 2H CH_2), 0,85 (t; 3H CH_3)
5g	3200 (breit; NH), 1750, 1715, 1695 (CO)	9,5 (breit; NH), 3,3 (s; 3H NCH_3), 2,45 (s; 6H $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2,3–1,9 (m; 2H CH_2), 1,5–0,7 (m; 5H CH_2CH_3)
5h	3200 (NH), 1750, 1720, 1690 (CO)	8,8 (breit; NH), 3,95 (q; 2H CH_2), 2,45 (s; 6H $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2,3–1,9 (m; 2H CH_2), 1,25 (t; 3H CH_3), 1,5–0,7 (m; 5H CH_2CH_3)
5i	3200 (breit; NH), 1715, 1690 (CO)	9,55 (s; NH), 4,9–4,2 (m; 1H aliph.), 2,8–0,7 (m; 17H aliph.), 2,45 (s; 6H $\text{N}(\text{CH}_3)_2$)

* Lösungsmittel: d_6 -DMSO.

Tab. 4: Optisch aktive basisch substituierte Barbitursäuren 3–5

Nr.	Eingesetzte Menge (mol)	Campher-sulfon-säure (mol)	Schmp. des diastereomeren Salzes $^\circ$	Ausbeute % d. Th.	Schmp $^\circ$	$[\alpha]_D^{20}$, EtOH
(+) 3a	0,064	0,038	227–229	46	129	9,0 (c = 1,451)
(–) 3a	0,043 x	0,035	228	40	129–130	9,3 (c = 1,362)
(+) 3b	0,081	a) 0,048	226–228	27	98–99	6,9 (c = 1,287)
(–) 3b	0,062 x	a) 0,048	228	34	99	7,1 (c = 1,127)

Nr.	Eingesetzte Menge (mol)	Campher-sulton-säure (mol)	Schmp. des diastereome-ren Salzes ^o	Ausbeute % d. Th.	Schmp ^o	$[\alpha]_D^{20}$, EtOH
(+) 3c	0,060	0,036	234-235	28	122-124	10,9 (c = 1,025)
(-) 3c	0,047 x	0,036	234	34	123-125	10,5 (c = 1,254)
(+) 3d	0,085 a)	0,050	213-214	35	75- 76	11,4 (c = 1,078)
(-) 3d	0,060 x a)	0,050	214	39	75- 77	11,4 (c = 1,274)
(+) 3e	0,080	0,048	208	24	99-101	6,8 (c = 1,014)
(-) 3e	0,063 x	0,048	207-208	30	100-102	6,8 (c = 1,165)
(+) 3f	0,040 b)	0,024	233-235	29	175-176	4,4 (c = 1,098)
(-) 3f	0,031 x c)	0,024	234	39	174-175	4,3 (c = 1,173)
(+) 4a	0,050	0,030	256-258	37	138-141	8,2 (c = 1,032)
(-) 4a	0,035 x	0,030	258	34	137-139	8,8 (c = 1,263)
(+) 4b	0,074	0,044	258-260	42	118-121	4,8 (c = 1,265)
(-) 4b	0,054 x	0,044	260-262	47	120-122	4,7 (c = 1,327)
(+) 4c	0,034	0,020	255	32	118-120	4,6 (c = 1,036)
(-) 4c	0,025 x	0,020	256	27	118-120	4,7 (c = 1,241)
(+) 4f	0,055 x d)	0,040	240-241	15	129-132	3,5 (c = 1,145)
(-) 4f	0,066	0,040	241	17	128-131	3,6 (c = 1,231)
(+) 4h	0,057 x	0,042	xx	22	120-123	4,3 (c = 1,324)
(-) 4h	0,070	0,042	xx	28	120-123	4,4 (c = 1,268)
(+) 5a	0,076 x	0,050	234	22	161-163	7,9 (c = 1,327)
(-) 5a	0,095	0,050	234-235	21	162-164	8,2 (c = 1,165)
(+) 5b	0,035 x	0,031	236-237	39	74- 75	8,8 (c = 1,326)
(-) 5b	0,051	0,031	237	48	74- 76	8,8 (c = 1,364)
(+) 5d	0,092	0,055	217	24	147-148	9,6 (c = 1,214)
(-) 5d	0,073 x	0,055	215-217	28	146-148	9,3 (c = 1,128)
(+) 5g	0,067 x	0,041	215	24	113-115	7,8 (c = 1,298)
(-) 5g	0,080	0,041	215-217	21	114-115	7,7 (c = 1,433)
(+) 5h	0,036 x	0,027	185	26	89- 91	4,2 (c = 1,184)
(-) 5h	0,045	0,027	186-190	29	92- 94	6,9 (c = 1,428)
(+) 5i	0,043 x	0,041	237-239	56	134-136	6,3 (c = 1,283)
(-) 5i	0,066	0,041	238-239	53	135-137	6,4 (c = 1,263)

x: angereichert; xx: hygroskopisch

Lösungsmittel: a) EtOH, b) MeOH/Aceton, c) MeOH/Isopropanol, d) MeOH/EtOH

Synthese der 5-Piperidinobarbitursäuren 3

Analog¹³ wurde 0,1 mol **2** bei 20° unter Rühren in 0,4 mol Piperidin und 1,5 mol Wasser gelöst und die sich allmählich rot färbende Lösung 3 h bei 40° gerührt. Nach Abkühlen wurde mit verd. Essigsäure auf pH 8 gestellt, wobei sich die Verbindungen **3** als Harze abschieden. Kristallisation aus Methanol/Wasser. Daten von **3** s. Tab. 2 und 3. **3a**, **3b**, **3d** und **3e** s. ⁶).

Synthese der 5-Pyrrolidinobarbitursäuren 4

0,1 mol **2** wurde in 0,4 mol Pyrrolidin und 1,5 mol Wasser gelöst und die schwach rot gefärbte Lösung unter Rühren 3 h auf 50° erhitzt. Nach Abkühlen wurde mit verd. Essigsäure auf pH 7 gestellt, wobei sich die Verbindungen **4** schleimig abschieden. Kristallisation aus Methanol/Wasser. Daten von **4** s. Tab. 2 und 3.

Synthese der 5-Dimethylaminobarbitursäuren 5

0,1 mol **2** wurde in 45 ml 40proz. Dimethylaminlösung gelöst und die Lösung 12 h bei 60° gerührt. Nach Abkühlen wurde mit verd. Essigsäure auf pH 7 gestellt, wobei sich die Verbindungen **5** harzig abschieden. Kristallisation aus Methanol/Wasser. Daten von **5** s. Tab. 2 und 3.

Racematspaltung der basisch substituierten Barbitursäuren 3-5

Zur Racematspaltung wurden die Barbitursäuren **3-5** und (+)- bzw. (-)-Camphersulfonsäure im molaren Verhältnis 1:0,55, soweit nicht anders angegeben, in Methanol gelöst, die Lösung mit Ether versetzt. Das abgeschiedene diastereomere Salz wurde dreimal aus Methanol/Ether umkristallisiert und anschließend mit NaHCO₃ zerlegt und die optisch aktive Barbitursäure mit Ether bzw. CH₂Cl₂ extrahiert. Umkristallisation aus Methanol/Wasser. Daten der optisch aktiven Barbitursäuren **3-5** s. Tab. 4.

Literatur

** Aus der Dissertation *J. Reinhardt*, Saarbrücken 1981.

- 1 29. Mitt.: J. Knabe und W. Wunn. Arch. Pharm. (Weinheim) 313, 93 (1980).
- 2 R. Gebauer, Jahrbuch Heyden 1940, 131.
- 3 Chem. Fabrik v. Heyden (Erf. R. Gebauer); Engl. Pat. 414293 (5.1.1934); C. 1934/II, 3987.
- 4 Chem. Fabrik v. Heyden (Erf. R. Gebauer); D.R.P. 606048 (8.3.1934); C. 1935/I, 1093.
- 5 Chem. Fabrik v. Heyden (Erf. R. Gebauer); D.R.P. 646931 (9.4.1936); C. 1937/II, 3039.
- 6 H. Goldhahn, Acta Chim. Acad. Sci. Hung. 18, 395 (1959).
- 7 H. Goldhahn, Acta Chim. Acad. Sci. Hung. 18, 395 (1959).
- 8 J. Knabe, W. Rummel, H.P. Büch und N. Franz, Arzneim. Forsch. 28 (II), 1048 (1978).
- 9 S. Senda, H. Izumi und H. Fujimura, Arzneim. Forsch. 17, 1519 (1967).
- 10 E. Fischer und A. Dilthey, Justus Liebigs Ann. Chem. 335, 334 (1904).
- 11 R. Gindicelli, H. Najer, P. Chabrier und E. Joannic-Voisinet, Ann. Pharm. Fr. 15, 533 (1957).
- 12 H. Aspelund, Acta Acad. Abo. Ser. B 10, 20 (1936).
- 13 VEB Chem. Werke Radebeul (Erf. H. Goldhahn), D.B.P. 1090668 (13. Okt. 1960); C.A. 55, 19968 (1961).
- 14 Chem. Fabrik v. Heyden (Erf. R. Gebauer), D.R.P. 648062 (31.3.1937); C.A. 31, 7069 (1937).
- 15 J. Knabe und W. Fürst, Arch. Pharm. (Weinheim) 312, 86 (1979).
- 16 G.A. Neville, H.W. Avdovich und A.W. By, Can. J. Chem. 48, 2274 (1970).

