

J. Knabe und D. Strauß*)

Synthese von optisch aktiven N-Methylbarbituraten

12. Mitt. Barbitursäurederivate¹⁾

Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität des Saarlandes
(Eingegangen am 9. Februar 1971)

Es wird gezeigt, daß durch Kondensation eines Antipoden eines disubstituierten Cyanessigesters mit N-Methylharnstoff der eine Barbituratantipode und durch Kondensation mit Dicyandiamid und nachfolgende Methylierung der andere hergestellt werden kann.

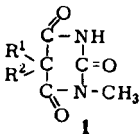
Die Racematspaltung einiger disubstituierter Cyanessigsäuren wird beschrieben.

The Synthesis of Optically Active N-Methylbarbiturates

It is shown, that by condensation of one antipode of a disubstituted cyanoacetic ester with methyl urea the one barbiturate antipode, and by condensation with dicyanodiamide followed by methylation the other is obtained.

The resolution of some disubstituted cyanoacetic acids into the optical antipodes is described.

Nachdem sich gezeigt hatte, daß die optischen Antipoden des Hexobarbitals (**1a**) und des Methylphenobarbitals (**1b**) unterschiedliche pharmakologische Wirkung besitzen²⁾ und daß im Fall des Hexobarbitals der (+)-, im Falle des Methylphenobarbitals der (–)-Antipode die stärkere narkotische Wirksamkeit besitzt, wurden für weitere pharmakologische Untersuchungen größere Mengen der Antipoden benötigt; außerdem sollte eine Barbituratreihe geschaffen werden, in welcher jeweils ein Substituent am C-5 geändert ist. Dazu sollten die bis dahin unbekannten Antipoden der 1-Methyl-5-äthyl-5-(1'-cyclohexenyl)-barbitursäure (Methylcyclobarbital = **1c**) und der 1,5-Dimethyl-5-phenylbarbitursäure (Methyleudan = **1d**) gewonnen werden, so daß sich folgende Reihe ergibt:

		R ¹	R ²
	1a Hexobarbital	Methyl-	1'Cyclohexenyl-
	1b Methylphenobarbital	Äthyl-	Phenyl-
	1c Methylcyclobarbital	Äthyl-	1'Cyclohexenyl-
	1d Methyleudan	Methyl-	Phenyl-

* Teil der Dissertation D. Strauß, Saarbrücken, 1969.

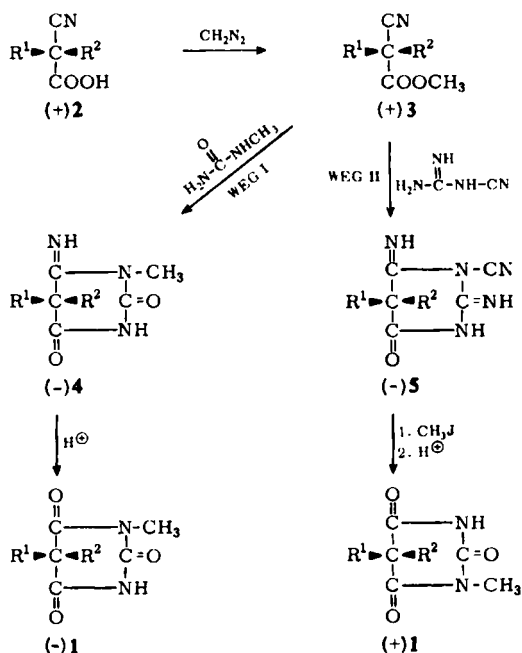
1 11. Mitt.: J. Knabe und C. Urbahn, Tetrahedron Letters (London) 1970, 2117.

2 G. Wahlström, Life Sci. 5, 1781 (1966); W. Rummel, U. Brandenburger und H. Büch, Med. Pharmacol. exp. (Basel) 16, 496 (1967); H. Büch, W. Buzello, O. Neurohr und W. Rummel, Biochem. Pharmacol. 17, 2391 (1968).

Synthese optisch aktiver N-Methylbarbiturate

Zur Ablösung der an Arbeitszeit und Material aufwendigen Racematspaltung N-methylierter Barbiturate³⁾ wurde daher nach einem allgemein anwendbaren rationellen Syntheseverfahren gesucht. Es bot sich die Synthese optisch aktiver N-methylierter Barbiturate aus optisch aktiven Cyanessigestern an, wobei frühere Befunde über eine gerichtete Kondensation von Methylharnstoff mit Cyanessigestern⁴⁾⁵⁾ überprüft und die Untersuchungen auch auf die Kondensation mit Dicyandiamid ausgedehnt werden sollten.

Über die Synthese beider Hexobarbital-Antipoden aus (+)-Methyl-cyclohexenyl-cyanessigsäuremethylester[(+)-**3a**] haben wir bereits kurz berichtet⁶⁾. Die auch auf andere N-Methylbarbiturate übertragbare Synthese verläuft nach folgendem Schema:



Die Racematspaltung erfolgt auf der Stufe der Cyanessigsäuren, die aus den Estern durch alkalische Hydrolyse gewonnen und anschließend wieder mit Diazomethan verestert werden. Aus den (+)-Cyanessigestern (**3**) entstehen bei der Kondensation

3 J. Knabe und K. Philipson, Arch. Pharmaz. 299, 231 (1966); dort weitere Lit.

4 E. C. Kleiderer und H. A. Shonle, J. Amer. chem. Soc. 56, 1772 (1934); W. J. Doran, J. org. Chemistry 25, 1737 (1960).

5 M. Conrad und A. Zart, Liebigs Ann. Chem. 340, 326 (1905).

6 J. Knabe und D. Strauß, Angew. Chem. 80, 483 (1968); Angew. Chem. Internat. Edit. 7, 463 (1968).

mit Methylharnstoff die (–)-Iminobarbitursäuren (4), die bei saurer Hydrolyse die (–)-Barbiturate (1) ergeben. Werden die (+)-Cyanessigester dagegen mit Dicyandiamid kondensiert, so entstehen die (–)-Cyandiiminobarbitale (5), aus denen nach Methylierung der sekundären Amidgruppe und anschließender Hydrolyse die (+)-Barbiturate (1) erhalten werden.

Wir haben damit ein Syntheseverfahren in der Hand, das es erlaubt, durch Variation des Syntheseweges aus dem gleichen Cyanessigester-Antipoden beide Barbiturat-Antipoden herzustellen oder aus beiden Cyanessigester-Antipoden den pharmakologisch wirksameren Barbiturat-Antipoden zu gewinnen. Die aus dem optisch aktiven Ester über die beiden Kondensationswege erreichten Drehbeträge sind für Hexobarbital (1a) gleich; für Methylphenobarbital (1b) und Methylcyclobarbital (1c) werden bei der Kondensation mit Dicyandiamid Barbiturate etwas geringerer optischer Reinheit erhalten. Im Falle des Methyleudans (1d) sind die Unterschiede so groß, daß nur die Kondensation beider Ester-Antipoden mit Methylharnstoff die Methyleudan-Antipoden in genügend hoher optischer Reinheit liefert. Die Ursachen für diese partielle Racemisierung sollen noch untersucht werden.

Einen Überblick über die Syntheseprodukte vermittelt Tab. 1.

Die besten Ausbeuten bei der Kondensation wurden bei Verwendung von 5 Mol Methylharnstoff und 1,5 – 2 Mol Na-Methylat pro Mol Ester erhalten.

Voraussetzung für eine erfolgreiche Durchführung des oben angegebenen Syntheseverfahrens ist eine genügende Stabilität der als Ausgangsprodukte dienenden Cyanessigsäuren, die die für die Racematspaltung erforderlichen Arbeitsgänge gestattet. Diese Voraussetzung ist in allen untersuchten Fällen erfüllt, jedoch nimmt die Neigung zur Decarboxylierung in der Reihenfolge $2c < 2a < 2b < 2d$ deutlich zu, so daß bei der Racematspaltung von 2b und 2d bestimmte Vorsichtsmaßregeln beachtet werden müssen.

Auch die Ester besitzen eine unterschiedliche Stabilität. So tritt bei der Kondensation von 3b und 3d mit Dicyandiamid ein Nebenprodukt auf, das als 1-Cyano-2-carbomethoxy-iminoharnstoff identifiziert wurde. Seine Bildung erfolgt aus Dicyandiamid und dem Esterzersetzungsprodukt Dimethylcarbonat; dies erklärt auch die vergleichsweise niedrigeren Ausbeuten bei der Synthese von Methylphenobarbital (1b) und Methyleudan (1d). Die racemischen Cyanessigsäuren 2 wurden aus den entsprechenden Estern durch Verseifung mit 10proz. methanol. Kalilauge bei Raumtemperatur gewonnen. Sie sind farblose kristalline Substanzen von schwach muffigem Geruch, die beim Erhitzen leicht decarboxylieren. Bei längerer Aufbewahrung tritt bereits bei Raumtemperatur Zersetzung ein.

Racematspaltung der Cyanessigsäuren 2

Die erste optisch aktive Cyanessigsäure wurde von Fischer und Flatau⁷⁾ beschrieben. Die Spaltung aliphatisch disubstituierter Cyanessigsäuren beschrieben Kleiderer und

7 E. Fischer und E. Flatau, Ber. dtsch. chem. Ges. 42, 2961 (1909).

Tabelle 1: Konstanten der Kondensationsprodukte mit Methylharnstoff bzw. mit Dicyandiamid

Verbindung	$[\alpha]_D^{20}$	Schmp.	Schmp. des Racemats
(+) 3a	+ 46,8°	Öl	Öl
Kondensiert mit Methylharnstoff = Weg I			
(-) 4a	- 12,3°	160 – 161°	130 – 131°
(-) 1a	- 11,9°	155°	146 – 147°
Kondensiert mit Dicyandiamid = Weg II			
(-) 5a	- 58,3°	261 – 262° Zers.	284,5° Zers.
(+) 1a	+ 11,8°	153 – 155°	146 – 147°
(+) 3b	+ 38,2°	Öl	Öl
Kondensiert mit Methylharnstoff = Weg I			
(-) 4b	- 114,5°	160 – 161°	140 – 141°
(-) 1b	- 8,5°	101°	178 – 181°
Kondensiert mit Dicyandiamid = Weg II			
(-) 5b	(- 252,0°)	(184 – 187° Zers.) nicht analysenrein	(193°)
(+) 1b	+ 8,2°	101°	178 – 181°
(+) 3c	+ 66,6°	Öl	Öl
Kondensiert mit Methylharnstoff = Weg I			
(+) 4c	+ 7,3°	102 – 103°	116°
(-) 1c	- 7,5°	122 – 124°	110 – 111°
Kondensiert mit Dicyandiamid = Weg II			
(-) 5c	- 38,2°	267 – 269° Zers.	269° Zers.
(-)-N-Methyl(-)5c	- 41,7°	ab 176° Zers.	-
(+) 1c	+ 6,1°	121 – 123°	110 – 111°
(-) 3d	- 30,4°	Öl 20°	Öl 30°
Kondensiert mit Methylharnstoff = Weg I			
(+) 4d		nicht isoliert	
(+) 1d	+ 15,0°	141 – 143°	154 – 156°
(+) 3d	+ 30,9°	Öl	Öl
(-) 4d	- 120,5°	143 – 145°	142 – 143°
(-) 1d	- 15,1°	141 – 143°	154 – 156°

Shonle⁴⁾ sowie Kenyon und Ross⁸⁾. Die von uns eingesetzten Cyclohexenylalkylcyanessigsäuren **2a** und **2c** bildeten mit organischen Basen (vgl. Tab. 2) Salze, die bei Raumtemperatur mehrere Tage stabil waren.

Die entsprechenden Salze der Phenyl-alkylcyanessigsäuren **2b** und **2d** erlitten dagegen bereits beim Umkristallisieren bei Raumtemperatur Zersetzung, weswegen ohne weitere Umkristallisation daraus die optisch aktiven Cyanessigsäuren gewonnen wurden.

Als Spaltbase erwies sich in einigen Fällen ein Zwischenprodukt der Chloramphenicol-Synthese, D-(–)-threo- und L-(+)-threo-1-(4'-Nitrophenyl)-2-amino-propandiol- (1,3), als gut geeignet.

Die Ergebnisse der Racematspaltung der Cyanessigsäuren sind in Tab. 2 zusammengestellt.

Tabelle 2: Disubstituierte optisch aktive Cyanessigsäuren und deren Ester

Verbindung	Spaltbase	Antipode $[\alpha]_D$:	Schmp.	Me-Ester $[\alpha]_D$
2a	Chinin	+ 32,7°	Öl	+ 46,9°
	Codein	1) + 30,9° 2) – 32,8°	Öl Öl (19 – 22°)	+ 45,7° – 47,9°
	(–)threo-B*)	+ 30,8°	Öl	
	(+)threo-B	– 31,0°	Öl	
2b	Codein	+ 16,5°	88 – 90°	+ 38,2°
	Chinin	– 17,0°	89 – 91°	– 37,7°
2c	Codein	+ 50,9°	67 – 68°	+ 66,6°
	Chinin	– 51,4°	68 – 69°	– 66,9°
2d	(–)threo-B*)	+ 7,6°	65 – 68°	
	(+)threo-B	– 8,4°	65 – 67°	
	Brucin	+ 8,2°	66 – 68°	+ 30,9°
	Codein	– 8,7°	65 – 67°	– 30,4°

* D-(–)-threo- und L-(+)-threo-1-(4'-Nitrophenyl)-2-amino-propandiol-1,3 = threo-Base

Wir danken dem Fonds der chemischen Industrie und der deutschen Forschungsgemeinschaft für die Förderung dieser Untersuchungen, den Farbenfabriken Bayer AG und der Firma C. F. Boehringer und Söhne, Mannheim, für die Überlassung von Chemikalien. D. S. dankt der deutschen Forschungsgemeinschaft für ein Stipendium.

8 J. Kenyon und W. A. Ross, J. chem. Soc. (London) 1951, 3407.

Beschreibung der Versuche

I) Barbituratsynthese mit Methylharnstoff (Weg I)

0,1 Mol Cyanessigester und 0,5 Mol Methylharnstoff werden in der 1,5fachen Gewichtsmenge absol. Methanol bei 50° und unter Rühren tropfenweise mit 0,15 – 0,2 Mol 10proz. NaOCH₃-Lsg. versetzt. Anschließend wird 90 Min. unter Rückfluß erhitzt, das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand mit Äther und Eiswasser in einen Schütteltrichter überführt. Die alkalische wäßrige Phase wird durch Ausschütteln mit Äther und Petroläther von Verunreinigungen befreit, mit Eisessig angesäuert und sofort mit NaHCO₃-Lsg. im Überschuß versetzt. Dabei fällt die 6-Iminobarbitursäure entweder in fester Form aus und kann abfiltriert werden, oder als Öl, welches mit Äther oder Chloroform extrahiert wird. Die isolierte Iminobarbitursäure wird entweder durch Umkristallisation gereinigt oder sofort mit der 10fachen Menge 20proz. H₂SO₄ unter Rückfluß zur Barbitursäure verseift.

II) Barbituratsynthese mit Dicyandiamid (Weg II)

0,1 Mol Cyanessigester und 0,11 Mol Dicyandiamid werden in der 1,5fachen Gewichtsmenge absol. Methanol auf 50° erwärmt, wie unter I) beschrieben mit 10proz. NaOCH₃-Lsg. versetzt und aufgearbeitet. Dabei fällt die 1-Cyano-2,6-diimino-barbitursäure in fester Form an, die aus verd. Methanol umkristallisiert wird. Die gereinigte Cyan-diiminobarbitursäure = x g wird in 5x ml absol. Methanol und der äquimolaren Menge 10proz. NaOCH₃-Lsg. gelöst und bei Raumtemperatur mit einer 50proz. Lsg. von x ml Dimethylsulfat oder x ml Methyljodid in absol. Methanol tropfenweise versetzt und anschließend bei 50° 4 Std. gerührt; dann zieht man das Lösungsmittel i. Vak. ab.

Wurde Dimethylsulfat verwendet, so versetzt man die rohe Methylcyan-diiminobarbitursäure sofort mit der 10fachen Menge 25proz. H₂SO₄ und verseift 3 Std. unter Rückfluß zur Barbitursäure; wurde Methyljodid verwendet, so überführt man den Rückstand zur Entfernung von Jod mit kalter verd. NaHSO₃-Lsg. auf eine Fritte und wäscht kurz nach. Anschließend verseift man zur Barbitursäure.

III) Herstellung der optischen Antipoden von 1a, 1b, 1c, 1d

Die spez. Drehungen der optisch aktiven Verbindungen sind in Tab. 3 und 4 zusammengestellt.

(–) und (+)Hexobarbital (1a)

Bei der Kondensation von 7,7 g (+) 3a, $[\alpha]_D^{20} = +46,8^\circ$, nach Verfahren I) (–) 6-Imino-hexobarbital (4a). Nach Umkristallisation aus verd. Äthanol Schmp. 160 – 161°.

C ₁₂ H ₁₇ N ₃ O ₂ (235,3)	Ber.: C 61,3	H 7,28	N 17,9
	Gef.: C 61,0	H 7,34	N 18,1

(–) 4a wurde zu 6,8 g (–) 1a (73 % d. Th.) verseift, das nach Umkristallisation aus verd. Äthanol bei 155° schmolz.

C ₁₂ H ₁₆ N ₂ O ₃ (236,3)	Ber.: C 61,0	H 6,83	N 11,9
	Gef.: C 60,9	H 6,80	N 11,9

6,4 g (+) 3a, $[\alpha]_D^{20} = +46,8^\circ$, lieferte nach Verfahren II) 6,1 g (–) 5a (75,5 % d. Th.), das bei 261 – 262° (Zers.) schmolz.

C ₁₂ H ₁₅ N ₅ O (245,3)	Ber.: C 58,8	H 6,16	N 28,6
	Gef.: C 58,9	H 6,22	N 28,0

4,9 g (–) **5a**, $[\alpha]_D^{20} = -58,3^\circ$, wurden mit 5 ml Methyljodid methyliert und das Reaktionsprodukt verseift. Nach Umkristallisation aus verd. Äthanol erhielt man 4,2 g (+) **1a** (89,3 % d. Th.) vom Schmp. 153 – 155°.

$C_{12}H_{16}N_2O_3$ (236,3)

Ber.: C 61,0

H 6,83

N 11,9

Gef.: C 60,8

H 6,76

N 11,8

(–) und (+) *Methylphenobarbital* (**1b**)

6 g (+) **3b**, $[\alpha]_D^{20} = +38,2^\circ$, lieferten nach Verfahren I) (–) **4b**, das nach Umkristallisation aus Benzol bei 160 – 161° schmolz.

$C_{13}H_{15}N_3O_2$ (245,3)

Ber.: C 63,7

H 6,16

N 17,1

Gef.: C 63,5

H 6,23

N 17,4

(–) **4b** ergab nach Verseifung und Umkristallisation aus verd. Methanol 2,8 g (–) **1b** (40 % d. Th.) vom Schmp. 101°.

$C_{13}H_{14}N_2O_3$ (246,3)

Ber.: C 63,4

H 5,73

N 11,4

Gef.: C 63,2

H 5,75

N 11,7

Nach Verfahren II) konnten aus 7 g (+) **3b**, $[\alpha]_D^{20} = +38,2^\circ$, 4 g (–) **5b** (47 % d. Th.) vom Schmp. 184 – 187° erhalten werden. Davon wurden 2,5 g mit 2,5 ml Methyljodid methyliert und verseift. Nach Umkristallisation aus verd. Äthanol erhielt man 1,7 g (+) **1b** (68 % d. Th.) vom Schmp. 101°.

$C_{13}H_{14}N_2O_3$ (246,3)

Ber.: C 63,4

H 5,73

N 11,4

Gef.: C 63,5

H 5,79

N 11,4

(–) und (+) *Methylcyclobarbital* (**1c**)

Bei der Kondensation von 3,5 g (+) **3c**, $[\alpha]_D^{20} = +66,6^\circ$, nach Verfahren I) konnten 3,5 g (+) **4c** (83 % d. Th.) vom Schmp. 102 – 103° erhalten werden.

$C_{13}H_{19}N_3O_2$ (249,3)

Ber.: C 62,6

H 7,68

N 16,9

Gef.: C 62,4

H 7,71

N 17,1

3,5 g (+) **4c** wurden zu 3,3 g (–) **1c** (94 % d. Th.) verseift. Nach Umkristallisation aus verd. Methanol Schmp. 122 – 124°.

$C_{13}H_{18}N_2O_3$ (250,3)

Ber.: C 62,4

H 7,25

N 11,2

Gef.: C 62,2

H 7,23

N 11,7

7 g (+) **3c**, $[\alpha]_D^{20} = +66,6^\circ$, lieferten nach Verfahren II) 7 g (–) **5c** (82 % d. Th.) vom Schmp. 267 – 269° (Zers.).

$C_{13}H_{17}N_5O$ (259,3)

Ber.: C 60,2

H 6,61

N 27,0

Gef.: C 60,1

H 6,71

N 26,9

3,9 g (–) **5c**, $[\alpha]_D^{20} = -38,2^\circ$, wurden mit 4 ml Dimethylsulfat methyliert und anschließend verseift. Nach Umkristallisation aus verd. Methanol wurden 3 g (+) **1c** (80 % d. Th.) vom Schmp. 121 – 123° erhalten.

$C_{13}H_{18}N_2O_3$ (250,3)

Ber.: C 62,4

H 7,25

N 11,2

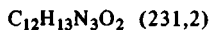
Gef.: C 62,0

H 7,16

N 11,4

(–) *Methyleudan* (**1d**)

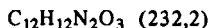
Nach dem Verfahren I) wurden aus 5,4 g (+) **3d**, $[\alpha]_D^{20} = +30,9^\circ$, 3,6 g (–) **4d** (52 % d. Th.) erhalten. Nach Umkristallisation aus Benzol/Petroläther Schmp. 143 – 145°.



Ber.: C 62,3 H 5,67 N 18,2

Gef.: C 61,7 H 5,66 N 18,6

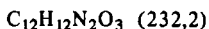
2,5 g (–) **4d**, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -120,5^\circ$, wurden zu (–) **1d** verseift, das aus der Reaktionslösung mit CHCl_3 extrahiert wurde. Nach Umkristallisation aus verd. Methanol wurden 2,2 g (–) **1d** (88 % d. Th.) vom Schmp. 141 – 143° erhalten.



Ber.: C 62,1 H 5,21 N 12,1

Gef.: C 62,0 H 5,08 N 12,1

Bei der Kondensation von 4,2 g (–) **3d**, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -30,4^\circ$ mit 7,5 g Methylharnstoff wurden 2,4 g (+) **1d** (46,5 % d. Th.) vom Schmp. 141 – 143° erhalten.



Ber.: C 62,1 H 5,21 N 12,1

Gef.: C 61,9 H 5,27 N 11,7

IV) Gewinnung der optisch aktiven Cyanessigsäuren 2a – 2d und der Ester 3a – 3d aus den entsprechenden racem. Cyanessigsäuren)*

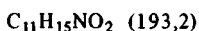
Die spez. Drehungen von (+) **2a** – **2d** und (+) **3a** – **3d** sind in Tab. 5 zusammengefaßt.

(+) 2a mit Chinin

0,3 Mol racem. **2a** und 0,3 Mol Chinin wurden in 250 ml absol. Methanol gelöst, 200 ml absol. Äther zugesetzt und 6 Std. bei +4° stehengelassen. Nach Zugabe von weiteren 225 ml Äther und 36stdg. Stehen bei –30° erhielten wir 80 g Diastereomerensalz, das aus Methanol/Äther umkristallisiert wurde.

54 g umkristallisiertes Diastereomerensalz ergaben bei der Zerlegung mit verd. H_2SO_4 18 g (+) **2a** (92,5 % d. Th.) als farbloses Öl.

Die Veresterung mit ätherischer Diazomethanlg. ergab quantitativ (+) **3a** vom Sdp. 114°/3 Torr.

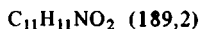


Ber.: C 68,4 H 7,82 N 7,3

Gef.: C 68,3 H 7,87 N 7,3

(+) 2b mit Codein

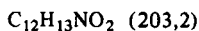
In Anlehnung an ein Verfahren von Cram und Haberfield⁹⁾ wurden 52,7 g racem. **2b** und 52,7 g Codein bei Raumtemp. in 2,8 l verd. Methanol gelöst und 48 Std. bei –30° stehengelassen. Die ausgefallenen Kristalle wurden abgesaugt, aus 4 l 50proz. Methanol umkristallisiert und anschließend mit H_3PO_4 zerlegt: 15,1 g (+) **2b** (57,2 % d. Th.), das nach Umkristallisation aus Benzol/Petroläther bei 88 – 90° schmolz.



Ber.: C 69,8 H 5,86 N 7,4

Gef.: C 69,9 H 5,82 N 7,3

Mit ätherischer Diazomethanlg. entstand aus (+) **2b**, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +16,5^\circ$ quantitativ (+) **3b** vom Sdp. 112°/1 Torr.



Ber.: C 70,9 H 6,45 N 6,9

Gef.: C 70,8 H 6,41 N 7,0

(+) 2c mit Codein

31,7 g Codein und 19,3 g racem. **2c** wurden unter leichtem Erwärmen in verd. Methanol gelöst und 14 Std. bei +4° stehengelassen. Die ausgefallenen Kristalle wurden aus verd. Methanol um-

* Gewinnung der weiteren in Tab. 2 aufgeführten optischen Antipoden s. Diss. D. Strauß, Saarbrücken 1969.

9 D. J. Cram und P. Haberfield, J. Amer. chem. Soc. 83, 2354 (1961).

kristallisiert und mit H_3PO_4 zerlegt: 6 g (+) 2c (62 % d. Th.); nach Umkristallisation aus Benzol/Petroläther Schmp. 67 – 68°.

$\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ (193,2)	Ber.: C 68,4	H 7,82	N 7,3
	Gef.: C 68,3	H 7,91	N 7,6

Die Veresterung von (+) 2c, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +50,9^\circ$, mit äther. Diazomethanlsg. ergab quantitativ (+) 3c vom Sdp. 108 – 110°/1,5 Torr.

$\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ (207,3)	Ber.: C 69,5	H 8,27	N 6,8
	Gef.: C 68,9	H 8,27	N 6,5

(+) 2d mit Brucin

40 g racem. 2d wurden in 150 ml absol. Äther gelöst und mit einer Lösung von 40 g Brucin in 150 ml absol. Methanol gemischt. Nach 24 Std. bei – 30° wurden 50 ml absol. Äther zugefügt, nach weiteren 24 Std. das ausgefallene Diastereomerensalz abfiltriert, aus Methanol/Äther umkristallisiert und mit Salzsäure zerlegt: 5,5 g (+) 2d (27,5 % d. Th.); nach Umkristallisation aus Benzol/Petroläther Schmp. 66 – 68°.

$\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}_2$ (175,2)	Ber.: C 68,6	H 5,18	N 8,0
	Gef.: C 68,3	H 5,13	N 8,0

Mit äther. Diazomethanlsg. entstand aus (+) 2d, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +8,2^\circ$, quantitativ (+) 3d vom Sdp. 102°/0,8 Torr.

$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_2$ (189,2)	Ber.: C 69,8	H 5,86	N 7,4
	Gef.: C 69,7	H 5,74	N 7,4

Tabelle 3: Spezifische Drehungen der optisch aktiven 1-Methyl-6-imino-5,5-dialkyl-barbitursäuren und 1-Cyano-3-methyl-2,6-diimino-5,5-dialkyl-barbitursäuren

$[\alpha]_{\text{nm}}^{20}$	(–) 4a	(–) 4b	(+) 4c	(–) 4d
589	– 12,3°	– 114,5°	+ 7,3°	– 120,5°
578	– 13,0°	– 120,5°	+ 7,5°	– 126,9°
546	– 15,4°	– 141,0°	+ 7,9°	– 148,6°
436	– 35,2°	– 276,7°	+ 8,5°	– 298,3°
405	– 48,8°	– 362,8°	+ 6,3°	– 386,5°
365	– 82,4°	– 538,7°	– 2,6°	– 610,7°
$[\alpha]_{\text{nm}}^{20}$	(–) 5a	(–) 5c		
589	– 58,3°	– 38,2°		
578	– 62,0°	– 40,2°		
546	– 73,9°	– 47,1°		
436	– 168,7°	– 105,6°		
405	– 237,7°	– 148,1°		
365	– 435,5°	– 273,1°		

Tabelle 4: Spezifische Drehungen der N-Methylbarbitursäuren **1a** – **1d**

$[\alpha]_{\text{nm}}^{20}$	(–) 1a	(–) 1b	(–) 1c	(–) 1d
589	– 11,9°	– 8,5°	– 7,5°	– 15,1°
578	– 12,4°	– 8,8°	– 7,8°	– 15,7°
546	– 14,0°	– 9,8°	– 8,6°	– 17,6°
436	– 24,4°	– 16,5°	– 14,2°	– 30,5°
405	– 29,8°	– 19,7°	– 17,3°	– 37,4°
365	– 40,0°	– 26,0°	– 23,3°	– 51,0°

$[\alpha]_{\text{nm}}^{20}$	(+) 1a	(+) 1b	(+) 1c	(+) 1d
589	+ 11,8°	+ 8,2°	+ 6,1°	+ 15,0°
578	+ 12,3°	+ 8,5°	+ 6,4°	+ 15,8°
546	+ 14,1°	+ 9,7°	+ 7,6°	+ 18,2°
436	+ 24,6°	+ 16,6°	+ 13,1°	+ 31,6°
405	+ 29,9°	+ 20,3°	+ 15,6°	+ 38,5°
365	+ 41,0°	+ 26,5°	+ 20,5°	+ 52,1°

Tabelle 5: Spezifische Drehungen der optisch aktiven Cyanessigsäuren **2a** – **2d** und deren Methylester **3a** – **3d**

$[\alpha]_{\text{nm}}^{20}$	(+) 2a	(+) 2b	(+) 2c	(+) 2d	(–) 2d
589	+ 32,7°	+ 16,5°	+ 50,9°	+ 8,2°	– 8,7°
578	+ 34,3°	+ 17,2°	+ 53,5°	+ 8,5°	– 9,2°
546	+ 36,7°	+ 19,2°	+ 61,9°	+ 9,5°	– 10,0°
436	+ 72,8°	+ 33,0°	+ 114,3°	+ 16,3°	– 16,3°
405	+ 90,3°	+ 39,0°	+ 142,6°	+ 19,1°	– 19,6°
365	+ 126,0°	+ 50,7°	+ 200,5°	+ 24,9°	– 25,9°

$[\alpha]_{\text{nm}}^{20}$	(+) 3a	(+) 3b	(+) 3c	(+) 3d	(–) 3d
589	+ 46,9°	+ 38,2°	+ 66,6°	+ 30,9°	– 30,4°
578	+ 49,0°	+ 40,0°	+ 70,0°	+ 32,3°	– 31,9°
546	+ 56,4°	+ 45,9°	+ 80,8°	+ 36,9°	– 36,8°
436	+ 102,7°	+ 84,8°	+ 149,1°	+ 66,5°	– 67,5°
405	+ 127,0°	+ 101,8°	+ 185,9°	+ 80,9°	– 83,8°
365	+ 176,6°	+ 143,7°	+ 260,6°	+ 113,9°	– 117,1°

(-)- 2d mit Codein

95 g racem. **2d** und 95 g Codein wurden bei Raumtemp. in 740 ml absol. Methanol gelöst und bei -30° im Verlauf von 48 Std. mit 900 ml absol. Äther in mehreren Anteilen versetzt. Nach weiteren 24 Std. wurde das ausgefallene Diastereomerensalz abfiltriert, bei Raumtemp. in 1,5 l Methanol gelöst und bei -30° auskristallisieren gelassen. Schließlich wurde das umkristallisierte Diastereomerensalz mit H_3PO_4 zerlegt. Es lieferte 9 g **(-)- 2d** (19,5 % d. Th.); nach Umkristallisation aus Benzol/Petroläther Schmp. $65 - 67^{\circ}$.

$\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}_2$ (175,2)	Ber.: C 68,6	H 5,18	N 8,0
	Gef.: C 68,3	H 5,37	N 8,0

Die Veresterung von **(-)- 2d**, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -8,7^{\circ}$, mit äther. Diazomethanls. ergab quantitativ **(-)- 3d** vom Sdp. $106^{\circ}/1$ Torr.

$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_2$ (189,2)	Ber.: C 69,8	H 5,86	N 7,4
	Gef.: C 69,9	H 5,78	N 7,2

Anschrift: Prof. Dr. J. Knabe, 66 Saarbrücken, Im Stadtwald

[Ph 10]

G. Zinner, N.-P. Lüpke und U. Dybowski

Über N-(mono)-Hydroxyaminalc und ihre Reaktion mit Iso(thio)cycansäureestern

48. Mitt. über Hydroxylamin-Derivate¹⁾

Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie der Technischen Universität Braunschweig
(Eingegangen am 11. Februar 1971)

Die aus N-subst. Hydroxylaminen, Formaldehyd und sek. Aminen erhaltenen N-(mono)-Hydroxyaminalc **1** ergeben beim Behandeln mit Isocycansäureestern die entsprechend carbamoylierten Amine **9** und ein Formaldehydnitron (**8**, **10**) bzw. ein N,N'-Dihydroxyaminal **2**. Bei der Anwendung von 2 Mol Isocycansäureester werden die entsprechend substituierten 1.2.4-Oxadiazolidone-(5) **11** als Produkte einer Cycloaddition der Isocycansäureester mit den intermediär gebildeten Nitronen isoliert. Einwirkung von Isothiocycansäureestern führt zu thiocarbamoylierten Aminen (**12**) und **2**.

Reaction of N-(mono)-Dihydroxyaminals with Iso(thio)cycanates

N-(mono)-Hydroxyaminals **1** were prepared from N-substituted hydroxylamines, formaldehyde and secondary amines. Treatment with isocycanates gives the carbamoylated amines **9**, and the corresponding methylene nitron (**8**, **10**) or N,N'-dihydroxyaminal **2**. However, by treatment with 2 moles of isocycanates 1.2.4-oxadiazolidones-(5) **11** are formed as cycloaddition-products of nitroncs with isocycanates. Reaction with isothiocycanates leads to thiocarbamoylated amines (**12**) and **2**.

1 47. Mitt.: G. Zinner und U. Dybowski, Arch. Pharmaz. 304, 877 (1971).