

Arch. Pharm. (Weinheim) 320, 719–723 (1987)

Barbitursäurederivate, 37. Mitt.¹⁾

Racemate und Enantiomere von Barbituraten mit basischer Seitenkette am Stickstoff

Joachim Knabe* und Peter Lampen^{†)}

Fachrichtung Pharmazeutische Chemie der Universität des Saarlandes, Im Stadtwald,
D-6600 Saarbrücken
Eingegangen am 4. November 1986

Durch basische Alkylierung von Norhexobarbital (**1**) und Phenobarbital (**2**) mit β -Chlorethylaminen werden die am N-1 basisch alkylierten Barbiturate **3a–3c** und **4a–4d** hergestellt. Durch Spaltung mit Binaphthylphosphorsäure werden aus racem. **4a–4d** die Enantiomere erhalten; bei den Racematen **3a–3c** erfolgt keine Racematspaltung, sondern nur Anreicherung eines Enantiomers.

Derivatives of Barbituric Acid, XXXVII: Racemates and Enantiomers of Barbiturates with a Basic Side Chain on Nitrogen

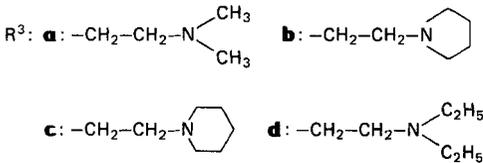
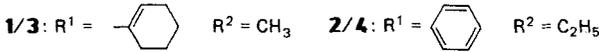
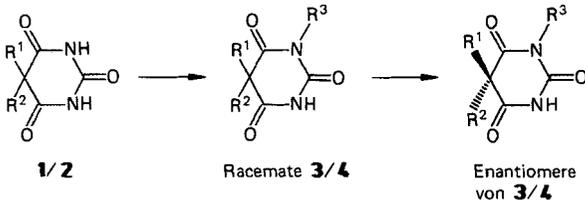
Basic alkylation of norhexobarbital (**1**) and phenobarbital (**2**) with β -chloroethylamines yielded the barbiturates **3a–3c** and **4a–4d** with a basic side chain on N-1. From racem. **4a–4d** the enantiomers are obtained by resolution with binaphthylphosphoric acid; from racem. **3a–3c** no resolution but enrichment of one enantiomer is achieved.

Versuche zur Narkosepotenzierung mit Phenothiazinderivaten wurden zuerst von *Konzett*²⁾, *Winter*³⁾ und etwas später mit großem Erfolg von *Laborit*⁴⁾ unternommen. Hierdurch kam es zu einem bedeutenden Aufschwung der Narkoseprämedikation und zu einer Verminderung der benötigten Menge an Narkotikum. *Stille*⁵⁾ zeigte, daß die zur Narkosepotenzierung verwendeten basisch substituierten Phenothiazine durch am N basisch substituierte Barbiturate ersetzt werden können. 1956 wurde das 1-Diethylaminoethylphenobarbital als Mittel zur Narkosepotenzierung als Hexamid[®] in die Therapie eingeführt. Hexamid[®] ist eine chirale Verbindung, und im Rahmen unserer Untersuchungen zur Stereospezifität der Arzneistoffwirkung sollten am N basisch substituierte Barbiturate der Phenobarbital- und der Norhexobarbitalreihe als Racemate und Enantiomere synthetisiert und auf narkosepotenzierende Eigenschaften, insbesondere auf unterschiedliche Wirksamkeit der Enantiomere, geprüft werden.

Die Synthese der N basisch substituierten Barbiturate erfolgte durch basische Alkylierung von Norhexobarbital und Phenobarbital⁶⁾. Man erhält dabei die Racemate, deren Spaltung in die Enantiomere aufgrund der basischen Stickstofffunktion unproblematisch verlaufen sollte.

Die N-Aminoethylierung der N,N'-unsubstituierten Barbitursäuren **1/2** zu den Barbituraten **3a–3c** und **4a–4d** wurde in Anlehnung an bekannte Vorschriften^{6, 7, 8)} optimiert: Die Umsetzung mit den verschiedenen tertiären β -Chlorethylaminen verlief am besten in Toluol/K₂CO₃ mit einem zweifach molaren Überschuß an Norhexobarbital

^{†)} Aus der Dissertation P. Lampen, Saarbrücken 1986.



bzw. Phenobarbital. Überschüssige Barbitursäure wurde bei der Aufarbeitung zurückgewonnen. Die Ausbeuten an den N-Aminoethylbarbituraten, bezogen auf das eingesetzte β -Chlorethylamin, lagen bei diesem Vorgehen zwischen 76 und 85 %.

Die Racematspaltung der 1-Aminoethylphenobarbitalderivate **4a–4d** gelang mit Binnaphthylphosphorsäure (BNP)⁹, die sich in unserem Arbeitskreis als Spaltreagens für Basen vielfach bewährt hat. Auch die 1-Aminoethylnorhexobarbitalderivate **3a–3c** lieferten mit BNP kristalline Salze, doch die Drehwerte der daraus erhaltenen optisch aktiven Barbitursäuren ließen erkennen, daß bei den Racematen **3a–3c** die Spaltung unvollständig verlaufen war. Dieses Phänomen einer Enantiomerenanreicherung statt einer Spaltung wurde schon häufiger bei Versuchen zur Racematspaltung beobachtet^{10, 11}. Es wird vermutet, daß die Enantiomere der Racemate **3a–3c** in einem konstanten Verhältnis mit dem Spaltreagens kristallisieren. Die Verwendung von Camphersulfonsäure führte im Falle der Racemate **3a–3c** zum gleichen Ergebnis. In Tab. 1 sind die Bedingungen und die Ergebnisse der Racematspaltungen zusammengefaßt.

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

Experimenteller Teil

1. Allg. Angaben, vgl.¹⁾

Standardfließmittel zur DC-Kontrolle: 2-Propanol/Methylenchlorid/25proz. NH_3 (5:4:1). – $^1\text{H-NMR}$ -Spektren: Die Kopplungskonstanten lagen in den erwarteten Bereichen.

2. Racem. 5,5-disubstituierte 1-Aminoethylbarbiturate **3a–3c** und **4b**

Allgemeine Arbeitsvorschrift: 0.1 mol Norhexobarbital bzw. Phenobarbital und 6.9 g (0.05 mol) wasserfreies K_2CO_3 wurden in 400 ml absol. Toluol suspendiert und nach Zugabe von 0.05 mol des tert. Aminoethylchlorids in 50 ml absol. Toluol 5 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen wurde mit 100 ml eisge-

Tab. 1: Lösungsmittel, Spaltsäuren und Ausbeuten bei der Racematspaltung der 1-Aminoethylbarbiturate **3a–3c** und **4a–4d** und spezifische Drehungen der erhaltenen Enantiomere

Verbdg.	Lösungsmittel	Spaltsäure	$[\alpha]_D^{20}$ (EtOH)	Ausb. [%]
(+)	–	–	–	–
3a (–)	Essigester	(+)-CSA	– 7.0	–
(–)	Ethanol/Ether	(+)-BNP	– 7.2	–
3b (+)	Ethanol	(–)-BNP	+ 8.7	–
(–)	–	–	–	–
3c (+)	Ethanol	(–)-BNP	+ 5.1	–
(–)	Essigester	(+)-CSA	– 5.2	–
4a (+)	Ethanol	(+)-BNP	+ 29.0	31
(–)	Ethanol	(–)-BNP	– 28.6	35
4b (+)	Ethanol	(+)-BNP	+ 32.8	61
(–)	Ethanol	(–)-BNP	– 33.2	57
4c (+)	Ethanol	(+)-BNP	+ 19.5	54
(–)	Ethanol	(–)-BNP	– 19.8	57
4d (+)	Ethanol	(+)-BNP	+ 30.2	68
(–)	Ethanol	(–)-BNP	– 29.9	65

kühler 1N-NaOH ausgeschüttelt und die alkalische Phase mit Ether gewaschen. Nach Ansäuern mit 2N-HCl auf etwa pH 1 wurde überschüssige Barbitursäure mit Ether (Phenobarbital) bzw. CH_2Cl_2 (Norhexobarbital) extrahiert. Die saure wäßrige Phase wurde mit 10proz. Na_2CO_3 -Lösung auf etwa pH 10 eingestellt und das N-basisch substituierte Barbiturat mit Ether ausgeschüttelt. Nach Trocknen der org. Phase über Na_2SO_4 wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Kristallin anfallende 1-Aminoethylbarbiturate wurden umkristallisiert; ölige Produkte wurden, wenn sie nicht in dc-reiner Form vorlagen, sc gereinigt. SC: Kieselgel 70–230 mesh (Merck) 90×3 cm, MeOH. Die substanzhaltige Fraktion wurde bei 40° i. Vak. zur Trockne eingengt und der Rückstand in absol. Ether aufgenommen. Zur Entfernung von Kieselgelpartikeln wurde die Lösung über eine Glasfritte abgenutscht und der Ether i. Vak. abgezogen. Die Hydrochloride wurden durch Aufleiten von trockenem HCl-Gas auf eine ether. Lösung des N-Aminoethylbarbiturates erhalten und umkristallisiert. Die IR-Daten beziehen sich auf die Hydrochloride [s. theoret. Teil].

3a: Aus 13.3 g (0.06 mol) Norhexobarbital und 3.2 g (0.03 mol) Dimethylaminoethylchlorid; Ausb.: 6.7 g (76 % d. Th.); Schmp. 67° (Ether/Petrolether); – IR (KBr): 3430 (breit, NH), 2940 (CH), 1740, 1710, 1685 (CO) cm^{-1} ; – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 11.6 (breit, 1H, NH); 5.6 (mc, 1H olefin.); 4.00 (m, 2H, CH_2); 2.75 (m, 2H, CH_2); 2.35 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 2.2–1.3 (m, 8H, 4 CH_2); 1.5 (s, 3H, CH_3); – UV (0.1 N-NaOH): λ max (log ϵ) = 243 (3.93), 215 (3.93) nm; Hydrochlorid: Schmp. $244\text{--}245^\circ$ (EtOH). $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$ (293.4) Ber. C 61.4 H 7.90 N 14.3 Gef. C 61.3 H 7.86 N 14.0.

3b: Aus 8.9 g (0.04 mol) Norhexobarbital und 2.7 g (0.02 mol) (1-Pyrrolidyl)-ethylchlorid; Ausb.: 5.1 g (80 % d. Th.); Schmp. 155° (MeOH); – IR (KBr): 3430 (breit, NH), 2930 (CH), 1745, 1710, 1690 (CO) cm^{-1} ; – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 12.25 (breit, 1H, NH); 5.6 (mc, 1H olefin.); 4.05 (m, 2H, CH_2); 3.2–2.3 (m, 6H, 3 CH_2); 2.2–1.3 (m, 12H, 6 CH_2); 1.5 (s, 3H, CH_3); – UV (0.1 N-NaOH): λ max (log ϵ) = 243 (3.91), 215 (3.90) nm; Hydrochlorid: Schmp. $213\text{--}214^\circ$ (EtOH). $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3$ (319.4) Ber. C 63.9 H 7.89 N 13.2, Gef. C 63.9 H 7.95 N 13.1.

3c: Aus 13.3 g (0.06 mol) Norhexobarbital und 4.4 g (0.03 mol) (1-Piperidyl)-ethylchlorid; Ausb.: 7.7 g (77 % d. Th.); Schmp. 150° (MeOH); - IR (KBr): 3420 (breit, NH), 2940 (CH), 1745, 1715, 1685 (CO) cm^{-1} ; - $^1\text{H-NMR}$: Bruker AW 80 CW, 28°, (CDCl_3 ; TMS i. Stand.): δ (ppm) = 8.4 (breit; 1H, NH), 5.9 (mc; 1H, olef.), 4.25–3.75 (m; 2H, CH_2), 2.7–2.3 (m; 6H, 3 CH_2), 2.25–1.8 (m; 4H, 2 CH_2), 1.8–1.15 (m; 10H, 5 CH_2), 1.6 (s; 3H, CH_3); - UV (0.1 N-NaOH): λ max (log ϵ) = 243 (3.90), 215 (3.95) nm; Hydrochlorid: Schmp. 246–248° (EtOH). $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3$ (333.4) Ber. C 64.8 H 8.16 N 12.6, Gef. C 64.7 H 8.07 N 12.7.

4b: Aus 23.2 g (0.01 mol) Phenobarbital und 6.7 g (0.05 mol) (1-Pyrrolidyl)-ethylchlorid; Ausb.: 13.1 g (80 % d. Th.); Schmp. 115° (EtOH); Hydrochlorid: Schmp. 259–261° (MeOH/Ether), Lit.¹²⁾ 256–258°. Barbiturate **4a** vgl.¹³⁾, **4c** vgl.¹⁴⁾, **4d** vgl.⁶⁾.

3. Racematspaltung der 1-Aminoethyl-5-ethyl-5-phenylbarbiturate **4a–4d**

Allgemeine Vorschrift: a mol des N-basisch substituierten Barbiturates wurden mit b mol (+)- bzw. (-)-Binaphthylphosphorsäure (BNP) in c ml EtOH unter Erhitzen gelöst. Nach Abkühlen auf Raumtemp. wurde die Lösung 24 h bei 4° aufbewahrt, das gebildete Diastereomerensalz zweimal aus EtOH umkristallisiert, in 1proz. NH_3 -Lösung suspendiert und das optisch aktive 1-Aminoethylbarbiturat mit Ether extrahiert. Nach Trocknen der org. Phase über Na_2SO_4 wurde das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen. Weitere Aufarbeitung vgl. Allg. Vorschrift 2.

(+)**4a** Ansatz: a = 9.1 g (0.03 mol) **4a**, b = 6.3 g (0.018 mol) (+)-BNP, c = 200 ml; Schmp. (D.S.*) 192–193°; Ausb.: 1.4 g (31 % d. Th.) hochviskoses Öl; $[\alpha]_D^{20} = +29.0$ (c = 0.43; EtOH); Hydrochlorid: Schmp. 267–269° (MeOH); $[\alpha]_D^{20} = +25.5$ (c = 0.25; MeOH). $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$ (303.4) Ber. C 63.3 H 6.98 N 13.9 Gef. C 63.2 H 7.01 N 13.5.

(-)**4a** Ansatz: a = 6.9 g (0.023 mol) (-)-angereichertes **4a**, b = 5.6 g (0.016 mol) (-)-BNP, c = 170 ml; Schmp. (D.S.) 192–193°; Ausb.: 1.4 g (ca. 35 % d. Th.) hochviskoses Öl; $[\alpha]_D^{20} = -28.6$ (c = 0.52; EtOH); Hydrochlorid: Schmp. 266–269° (MeOH); $[\alpha]_D^{20} = -25.5$ (c = 0.23; MeOH). $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$ (303.4) Ber. C 63.3 H 6.98 N 13.9 Gef. C 63.4 H 7.04 N 13.8.

* D.S. = Diastereomeres Salz

(+)**4b** Ansatz: a = 5.9 g (0.018 mol) (+)-angereichertes **4b**, b = 4.9 g (0.014 mol) (+)-BNP, c = 2000 ml; Schmp. (D.S.) 187–188°; Ausb.: 2.4 g (ca. 61 % d. Th.); Schmp. 118° (MeOH); $[\alpha]_D^{20} = +32.8$ (c = 0.71; EtOH); Hydrochlorid: Schmp. 276–278° (MeOH); $[\alpha]_D^{20} = +22.6$ (c = 0.26; MeOH). $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$ (329.4) Ber. C 65.6 H 7.04 N 12.8 Gef. C 65.7 H 7.11 N 12.7.

(-)**4b** Ansatz: a = 9.2 g (0.028 mol) **4b**, b = 5.9 g (0.017 mol) (-)-BNP, c = 2500 ml; Schmp. (D.S.) 187–188°; Ausb.: 2.6 g (57 % d. Th.); Schmp. 118° (MeOH); $[\alpha]_D^{20} = -33.2$ (c = 0.65; EtOH); Hydrochlorid: Schmp. 276–279° (MeOH); $[\alpha]_D^{20} = -23.0$ (c = 0.24; MeOH). $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$ (329.4) Ber. C 65.6 H 7.04 N 12.8 Gef. C 65.7 H 7.19 N 12.9.

(+)**4c** Ansatz: a = 10.3 g (0.03 mol) **4c**, b = 6.3 g (0.018 mol) (+)-BNP, c = 1100 ml; Schmp. (D.S.) 222–223°; Ausb.: 2.8 g (54 % d. Th.); Schmp. 151° (EtOH); $[\alpha]_D^{20} = +19.5$ (c = 0.71; EtOH); Hydrochlorid: Schmp. 279–280° (MeOH); $[\alpha]_D^{20} = +27.9$ (c = 0.31; MeOH). $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3$ (343.4) Ber. C 66.4 H 7.34 N 12.2 Gef. C 66.6 H 7.33 N 12.2.

(-)**4c** Ansatz: a = 6.9 g (0.02 mol) (-)-angereichertes **4c**, b = 5.5 g (0.016 mol) (-)-BNP, c = 1000 ml; Schmp. (D.S.) 223°; Ausb.: 2.6 g (ca. 57 % d. Th.); Schmp. 151° (EtOH); $[\alpha]_D^{20} = -19.8$ (c = 0.94; EtOH); Hydrochlorid: Schmp. 279–281° (MeOH); $[\alpha]_D^{20} = -28.3$ (c = 0.37; MeOH). $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3$ (343.4) Ber. C 66.4 H 7.34 N 12.2 Gef. C 66.6 H 7.12 N 12.4.

(+)**4d** Ansatz: a = 9.9 g (0.03 mol) **4d**, b = 6.3 g (0.018 mol) (+)-BNP, c = 1300 ml; Schmp. (D.S.) 248°; Ausb.: 3.4 g (68 % d. Th.) hochviskoses Öl; $[\alpha]_D^{20} = +30.2$ (c = 0.66; EtOH); Hydrochlorid: Schmp. 243–244° (EtOH); $[\alpha]_D^{20} = +27.3$ (c = 0.35; MeOH). C₁₈H₂₅N₃O₃ (331.4) Ber. C 65.2 H 7.60 N 12.7 Gef. C 65.1 H 7.62 N 12.7.

(-)**4d** Ansatz: a = 5.6 g (0.017 mol) (-)-angereichertes **4d**, b = 5.2 g (0.015 mol) (-)-BNP, c = 1200 ml; Schmp. (D.S.) 248°; Ausb.: 2.8 g (ca. 65 % d. Th.) hochviskoses Öl; $[\alpha]_D^{20} = -29.9$ (c = 0.58; EtOH); Hydrochlorid: Schmp. 242–244° (EtOH); $[\alpha]_D^{20} = -27.0$ (c = 0.31; MeOH). C₁₈H₂₅N₃O₃ (331.4) Ber. C 65.2 H 7.60 N 12.7 Gef. C 65.1 H 7.54 N 12.7.

Literatur

- 1 36. Mitt.: J. Knabe, H. P. Büch und G. A. Kirsch, Arch. Pharm. (Weinheim) 320, 323 (1987).
- 2 H. Konzett, Arch. Exp. Pathol. Pharmacol. 188, 349 (1938).
- 3 C. A. Winter, J. Pharmacol. 94, 7 (1948).
- 4 H. Laborit, Presse Med. 60, 1455 (1952).
- 5 G. Stille, I. Brunckow und H. Kröger, Arzneim. Forsch. 6, 482 (1956).
- 6 H. Wunderlich, Pharmazie 12, 327 (1957).
- 7 W. Voigtländer, Chem. Tech. (Leipzig) 11, 323 (1959).
- 8 H. Wunderlich, Dtsch. Pat. (DDR) 20360 (23. 11. 1960); C. A. 56, 4778c (1962).
- 9 J. Jacques, C. Fouquey und R. Viterbo, Tetrahedron Lett. 1971, 4617.
- 10 M. Matell, Ark. Kemi 8, 79 (1955).
- 11 J. Reinhardt, Dissertation, Saarbrücken 1981.
- 12 Z. Fujinaga, Japan. Pat. 9242 (25. 7. 1962); C. A. 59, 5178c (1963).
- 13 W. Chiti und R. Selleri, Farmaco, Ed. Sci. 9, 617 (1954).
- 14 Z. Fujinaga und B. Negishi, Yakugaku Zasshi 80, 919 (1960); C. A. 59, 5178c (1963).

[Ph 266]