

Abdestillieren des Alkohols i. Vak. wird mit konz. Essigsäure angesäuert und in Eiswasser gegossen. Der gelbe Niederschlag wird aus Ethanol/H₂O umkristallisiert.

Gelbe Kristalle (Ethanol/H₂O), Schmp. 210.4°, Ausb. 40 % d. Th. – C₂₄H₁₉ClO₅ (422.8) Ber. C 69.8 H 4.60 Gef. C 68.8 H 4.40. – IR (KBr): 3420, 3090, 2980, 2560, 1655 (s), 1650 (s), 1640 (s), 1630, 1575, 1560 (s), 1490, 1475, 1395, 1370, 1340, 1325, 1280, 1255, 1220, 1210, 1180, 1150, 1105, 1090, 1080, 1015, 1000, 870, 835, 810, 760 cm⁻¹. – ¹H-NMR/60 MHz (CDCl₃-100 %): δ (ppm) = 12.50 (s, 1H, OH, austauschbar), 7.38 (s, 5H, arom.), 7.12 (s, 4H, arom.), 7.0–6.5 (bs, 1H, OH, austauschbar), 6.52 (d, 1H, J = 2 Hz, H-4), 4.60 (d, 1H, J = 8 Hz, H-7), 4.14 und 4.11 (2 · q, 2H, J = 7 Hz, -O-CH₂-CH₃), 3.72 (dd, 1H, J = 8/2 Hz, H-7a), 1.20 (t, 3H, J = 7 Hz, -O-CH₂-CH₃). – MS (80 eV, 160°): m/z = 424/422 (38/100 %, M⁺), 378 (35), 377 (31), 376 (94), 351 (20), 350 (21), 349 (57), 348 (22), 320 (12), 308 (19), 304 (17), 273 (11), 265 (26), 260 (27), 259 (16), 258 (80), 257 (10), 231 (12), 230 (18), 229 (15), 228 (14), 223 (19), 215 (11), 212 (11), 202 (14), 165 (13), 152 (14), 145 (11), 139 (28), 128 (16), 127 (17), 118 (18), 113 (14), 105 (16), 102 (11), 101 (17), 91 (13), 90 (34), 89 (27), 85 (17), 83 (23), 77 (12), 75 (11), 63 (15).

Literatur

- 1 K. Rehse und J. Lehmke, Arch. Pharm. (Weinheim), im Druck.
- 2 K. Rehse und D. Rütter, Arch. Pharm. (Weinheim) 317, 262 (1984).
- 3 K. Rehse und F. Brandt, Arch. Pharm. (Weinheim) 317, 54 (1984).
- 4 O. Diels, J. Sielisch und E. Müller, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 39, 1334 (1906).
- 5 W. Wislicenus und F. Melms, Justus Liebigs Ann. Chem. 436, 101 (1924).
- 6 L. P. Zalukaev und I. K. Anokhina, Zh. Org. Khim. 3, 1312 (1967); C. A. 67, 99887n (1967).
- 7 L. P. Zalukaev und I. K. Anokhina, Zh. Obshch. Khim. 34, 840 (1964); C. A. 60, 15791f (1964).
- 8 K. Rehse und J. Tenczer, Arch. Pharm. (Weinheim) 313, 773 (1980).
- 9 K. Rehse und J. Tenczer, Arch. Pharm. (Weinheim) 313, 841 (1980).

[Ph 812]

Arch. Pharm. (Weinheim) 317, 789–796 (1984)

Barbitursäurederivate, 34. Mitt.¹⁾

Synthese chiraler Barbiturat-Mannichbasen

Joachim Knabe^{*)+)} und Wolfgang Schmitt⁺⁺⁾

Fachrichtung Pharmazeutische Chemie der Universität des Saarlandes, Im Stadtwald,
6600 Saarbrücken
Eingegangen am 21. Juni 1983

Durch Kondensation von Monoalkylmalonestern sowie von 2-Chlorcarbonyl-2-phenylketen mit N,N'-disubstituierten Harnstoffen wurden die 1,3,5-trisubstituierten Barbitursäuren **1** synthetisiert, die nach verschiedenen Verfahren in die chiralen Barbiturat-Mannichbasen **5–7** verwandelt wurden. Die besten Ausbeuten ergab die Umsetzung der Barbitursäuren **1** mit den Methyleniminiumchloriden **2–4** in siedendem Acetonitril. Zahlreiche Versuche zur Spaltung der Barbiturat-Mannichbasen **5–7** in die Enantiomere verliefen erfolglos.

^{+) Herrn Prof. Dr. Woldemar Schneider, Freiburg, mit den besten Wünschen zum 65. Geburtstag gewidmet.}

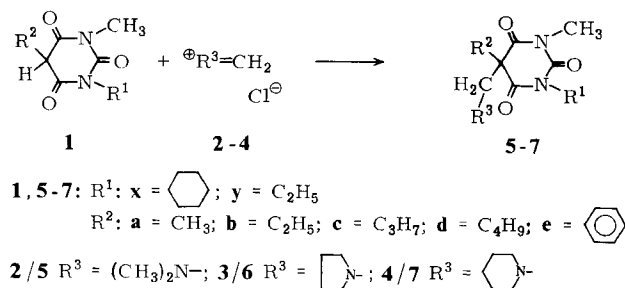
Derivatives of Barbituric Acid, XXXIV: Synthesis of Chiral Barbiturate Mannich Bases

By condensation of monoalkylated malonates and of 2-chlorocarbonyl-2-phenylketene with *N,N'*-disubstituted ureas the 1,3,5-trisubstituted barbituric acids **1** were synthesized. They were transformed into the chiral barbiturate *Mannich* bases **5-7** by various methods. The best yields were obtained by reacting the barbituric acids **1** with the methyleniminium chlorides **2-4** in boiling acetonitrile. Attempts to resolve the barbiturate *Mannich* bases **5-7** into the enantiomers failed.

Die Barbitursäure kann rein formal Mono-, Bis- und Tris-Barbiturat-*Mannich*basen bilden. Aminoalkylierung mit überschüssigem Formaldehyd und Piperidin führte bei der 5-Ethylbarbitursäure jedoch nur zur *N-C-Bis-Mannichbase*²⁾. Über Mono- und Bis-*N-Mannich*basen verschiedener Barbiturate berichtete Werner³⁾, der auch auf deren mögliche cytotatische Wirkung hinwies und später Untersuchungen über deren immunsuppressive Effekte publizierte⁴⁾⁵⁾. Sladowska⁶⁾ berichtete über Synthesen von 5-C-Barbiturat-*Mannich*basen und deren antiinflammatorische Wirkung.

Wir haben chirale *Mannich*basen von 1,3,5-trisubstituierten Barbitursäuren synthetisiert in der Absicht, sie in die Enantiomere zu spalten, die auf eine eventuelle unterschiedliche pharmakologische Wirkung geprüft werden sollten.

Die 1,3,5-trisubstituierten Barbitursäuren **1** wurden durch Kondensation von *N,N'*-Dialkylharnstoffen mit Monoalkylmalonestern⁷⁻⁹⁾ bzw. 2-Chlorcarbonyl-2-phenylketen¹⁰⁾ in hoher Ausbeute erhalten. Die Aminoalkylierung der trisubstituierten Barbitursäuren **1** kann nach verschiedenen Verfahren erfolgen. Nach Sladowska⁶⁾ gelingt sie mit Formaldehyd und Amin in Ethanol. Dabei beträgt die Reaktionsdauer allerdings mehr als 24 Std., und die Ausbeuten schwanken stark und liegen nur selten über 50 %. Diese Nachteile vermeidet die Aminoalkylierung mit Methyleniminiumsalzen, die auf zwei Wegen geschehen kann: Lösen des Na-Salzes der Barbitursäuren **1**, das mit Natriummethanolat erhalten wird, in DMF und Zutropfen dieser Lösung bei Raumtemperatur zu einer Suspension der Methyleniminiumchloride **2-4** in DMF. Nach Abziehen des Lösungsmittels, Zugabe von Wasser und Extraktion erhält man direkt die *Mannich*basen **5-7**. Der zweite Weg besteht in der Umsetzung der Barbitursäuren **1** mit den Methyleniminiumchloriden **2-4** in siedendem Acetonitril. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur kristallisieren auf Etherzusatz die *Mannich*basen **5-7** als Hydrochloride aus, die aus Ethanol/Ether umkristallisiert werden. Dieser letzte Weg liefert die besten Ausbeuten.



Die benötigten Methyleniminiumchloride **2-4** wurden durch Spaltung der entsprechenden Aminale in Ether mit Acetylchlorid nach Böhme¹¹⁾¹²⁾ hergestellt.

Die Racematspaltung der *Mannichbasen* 5–7 gelang in keinem Falle. Als Lösungsmittel wurden Acetonitril, Nitromethan, Aceton und Gemische dieser Solventien mit Ether verwendet, als Spaltsäuren Dibenzoylweinsäure, Binaphtholphosphorsäure⁽¹³⁾⁽¹⁴⁾, Camphersulfonsäure, Äpfelsäure, Ascorbinsäure und Mentholschwefelsäurehalbester. Zwar wurden in einzelnen Fällen kristalline Salze erhalten, die sich auch umkristallisieren ließen, sie zeigten jedoch bei der Zerlegung in keinem Falle eine Anreicherung eines Enantiomers. Wie spektralphotometrische Untersuchungen ergaben, erfolgt in protischen Lösungsmitteln reversible Rückspaltung. Das Gleichgewicht zwischen *Mannichbase* auf der einen Seite und Barbiturat-anion und Methyleniminiumion auf der anderen stellt sich jedoch erst nach etwa 20 Std. ein, denn erst ab diesem Zeitpunkt kann keine weitere Zunahme der Extinktion der für das Barbiturat-anion spezifischen Bande bei 270 nm festgestellt werden. Daher kann man einerseits eine langsame Racemisierung in protischen Lösungsmitteln erwarten, andererseits sind infolge des relativ großen Raumbedarfs der unpolaren Substituenten des Barbituratrings die Unterschiede der Lösungseigenschaften der diastereomeren Salze aus den Enantiomeren und den optisch aktiven Säuren wohl zu gering, um eine Racematspaltung zu ermöglichen.

Über die Ergebnisse der pharmakologischen Prüfung der synthetisierten racem. Barbiturat-*Mannichbasen* soll in der folgenden Mitt. berichtet werden.

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

Experimenteller Teil

Allg. Angaben vgl.⁽¹⁵⁾.

Synthesen der racem. Barbiturat-*Mannichbasen*

Synthesen der Barbitursäuren 1

Synthesen mit Alkoholat – Allgemeine Vorschrift

Zu einer Lösung von 58 g (2,5 mol) Natrium in 1 l absol. Ethanol wurden 1 mol N-N'-Dialkylharnstoff und 1 mol Alkylmalonsäurediethylester gegeben. Es wurde 24 h unter Rückfluß erhitzt, dann das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand mit 600 g Eis und 250 ml konz. HCl versetzt. Kristallin anfallende Barbitursäuren wurden aus Ethanol/Wasser umkristallisiert, ölig anfallende mit Methylenchlorid aus der salzsauren wäßrigen Phase extrahiert. Nach Trocknen mit MgSO₄ wurde das Methylenchlorid i. Vak. entfernt und der Rückstand aus Ethanol/Wasser kristallisiert bzw. i. Vak. fraktioniert.

1-Cyclohexyl-3,5-dimethylbarbitursäure (1ax)

Aus 70 g (0,4 mol) Methylmalonester und 63 g (0,4 mol) N-Cyclohexyl-N'-methylharnstoff 61 g (83 % d. Th.) **1ax**, Schmp. 83°. IR (KBr) 2950, 2880 (CH), 1680 (CO) cm⁻¹. NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 4,5 (m; 1H, alicycl.), 3,95 (q; 1H, heterocycl.), 3,3 (s; 3H, NCH₃), 2,6–1,0 (m; 10H, alicycl.), 1,55 (d; 3H, CCH₃). C₁₂H₁₈N₂O₃ (238,3) Ber. C 60,5 H 7,61 N 11,8 Gef. C 60,2 H 7,52 N 11,9.

1-Cyclohexyl-5-ethyl-3-methylbarbitursäure (1bx)

Aus 75 g (0,4 mol) Ethylmalonester und 63 g (0,4 mol) N-Cyclohexyl-N'-methylharnstoff 81 g (86 %

d. Th.) **1bx**, Schmp. 53°. IR (KBr) 2960, 2800 (CH), 1710, 1670 (CO) cm^{-1} . NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 4,6 (m; 1H, alicycl.), 3,4 (t; 1H, heterocycl.), 3,3 (s; 3H, N-CH₃), 2,6–1,0 (m; 12H, alicycl. und aliphath.), 0,95 (t; 3H, CH₂-CH₃). C₁₃H₂₀N₂O₃ (252,3) Ber. C 61,9 H 7,99 N 11,1 Gef. C 62,2 H 7,89 N 10,8.

1-Cyclohexyl-3-methyl-5-propylbarbitursäure (**1cx**)

Aus 81 g (0,4 mol) n-Propylmalonester und 63 g (0,4 mol) N-Cyclohexyl-N'-methylharnstoff 84 g (79 % d. Th.) **1cx**, Schmp. 42°. IR (KBr) 2950, 2885 (CH), 1700 (CO) cm^{-1} . NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 4,6 (m; 1H, alicycl.), 3,4 (t; 1H, heterocycl.), 3,2 (s; 3H, N-CH₃), 2,5–0,7 (m; 17H, alicycl. und aliphath.). C₁₄H₂₂N₂O₃ (266,34) Ber. C 63,1 H 8,33 N 10,5 Gef. C 63,4 H 8,43 N 10,3.

5-Butyl-1-cyclohexyl-3-methylbarbitursäure (**1dx**)

Aus 86 g (0,4 mol) n-Butylmalonester und 63 g (0,4 mol) N-Cyclohexyl-N'-methylharnstoff 86 g (77 % d. Th.) **1dx**, Schmp. 39°. IR (KBr) 2960, 2880 (CH), 1680 (CO) cm^{-1} . NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 4,6 (m; 1H, alicycl.), 3,4 (t; 1H, heterocycl.), 3,2 (s; 3H, N-CH₃), 2,5–0,8 (m; 19H, alicycl. und aliphath.). C₁₅H₂₄N₂O₃ (280,37) Ber. C 64,3 H 8,63 N 10,0 Gef. C 64,0 H 8,59 N 9,8.

1-Ethyl-3,5-dimethylbarbitursäure (**1ay**)

Aus 44 g (0,25 mol) Methylmalonester und 26 g (0,25 mol) N-Ethyl-N'-methylharnstoff 37 g (80 % d. Th.) **1ay**, Schmp. 77°. IR (KBr) 3000, 2860 (CH), 1670 (CO) cm^{-1} . NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 4,0 (q; 2H, N-CH₂-CH₃), 3,6 (q; 1H, heterocycl.), 3,4 (s; 3H, N-CH₃), 1,6 (d; 3H, C-CH₃), 1,2 (t; 3H, N-CH₂-CH₃). C₈H₁₂N₂O₃ (184,2) Ber. C 52,2 H 6,57 N 15,2 Gef. C 52,0 H 6,49 N 15,2.

1,5-Diethyl-3-methylbarbitursäure (**1by**)

Aus 47 g (0,25 mol) Ethylmalonester und 26 g (0,25 mol) N-Ethyl-N'-methylharnstoff 39 g (79 % d. Th.) **1by**, Sdp._{0,01} 104°. IR (Film, NaCl) 3000, 2890 (CH), 1690 (CO) cm^{-1} . NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 4,0 (q; 2H, N-CH₂-CH₃), 3,4 (t; 1H, heterocycl.), 3,25 (s; 3H, N-CH₃), 2,2 (m; 2H, C-CH₂-CH₃), 1,2 (t; 3H, N-CH₂-CH₃), 0,9 (t; 3H, C-CH₂-CH₃). C₉H₁₄N₂O₃ (198,23) Ber. C 54,5 H 7,12 N 14,1 Gef. C 54,5 H 6,99 N 14,0.

Synthese von 1-Cyclohexyl-3-methyl-5-phenylbarbitursäure (**1ex**)

72 g (0,4 mol) 2-Chlorcarbonyl-2-phenylketen¹⁰⁾ wurden in 200 ml Chloroform gelöst. Dann wurde eine Lösung von 43 g (0,4 mol) N-Cyclohexyl-N'-methylharnstoff in Chloroform zugetropft und 4 h am Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemp. wurde das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand aus Methanol/Aceton umkristallisiert. Ausb. 80 g (60 % d. Th.), Schmp. 141°. IR (KBr) 2940, 2850 (CH), 1670 (CO) cm^{-1} . NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 7,3 (m; 5H, aromath.), 4,1 (m; 2H, heterocycl. und alicycl.), 3,3 (s; 3H, N-CH₃), 2,6–1,0 (m; 10H, alicycl.). C₁₇H₂₀N₂O₃ (300,36) Ber. C 68,0 H 6,71 N 9,3 Gef. C 68,2 H 6,80 N 9,1.

Aminomethylierung der Barbitursäuren **1**

1. Synthese der Mannichbasen aus dem Natriumsalz der Barbitursäuren **1**

Allgemeine Vorschrift: In 100 ml wasserfreiem Methanol wurde 0,1 mol Natrium gelöst, 0,1 mol Barbitursäure **1** zugefügt und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der Rückstand wurde in DMF gelöst und zu einer Suspension von 0,1 mol Methyleniminiumsals in 100 ml DMF getropft. Nach beendeter Zugabe wurde noch 1 h bei Raumtemp. gerührt und dann das DMF abdestilliert. Zum Rückstand wurden 150 ml CH₂Cl₂ und 150 ml Wasser gegeben. Die organische Phase wurde

abgetrennt, mit Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert. Ölige Basen wurden in 100 ml wasserfreiem Ether gelöst und mit trockenem HCl-Gas die Hydrochloride gefällt, die aus Ethanol/Ether umkristallisiert wurden.

1-Cyclohexyl-5-dimethylaminomethyl-5-ethyl-3-methylbarbitursäure (5bx)

Aus 12,6 g (0,05 mol) **1bx** und 4,7 g (0,05 mol) Dimethylmethyleniminiumchlorid (**2**) 14,4 g (93 % d. Th.) **5bx**, Schmp. 45°. IR (KBr) 2960, 2880, 2800 (CH), 1680 (CO) cm^{-1} . NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 4,7 (m; 1H, alicycl.), 3,35 (s; 3H, heterocycl. N-CH₃), 2,9 (s; 2H, N-CH₂-), 2,2 (s; 6H, -N(CH₃)₂), 1,0–2,5 (m; 12H, alicycl. und aliphatic), 0,8 (t; 3H, CH₂-CH₃). $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3$ (309,42) Ber. C 62,1, H 8,80 N 13,6 Gef. C 61,8 H 8,74 N 13,3.

1-Cyclohexyl-5-dimethylaminomethyl-3-methyl-5-phenylbarbitursäure (5ex)

Aus 15,0 g (0,05 mol) **1ex** und 4,7 g (0,05 mol) **2** 14,5 g (73 % d. Th.) **5ex**-Hydrochlorid, Schmp. 192°. IR (KBr) 2950, 2860 (CH), 2250 (NH), 1760 (CO) cm^{-1} . NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 12,4 (m; 1H, NH), 7,4 (m; 5H, arom.), 4,6 (m; 1H, alicycl.), 3,7 (d; 2H, N-CH₂-), 3,35 (s; 3H, heterocycl. N-CH₃), 3,1 (d; 6H, N(CH₃)₂), 2,5–1,0 (m; 10H, alicycl.). $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_3\text{Cl}$ (393,92) Ber. C 61,0 H 7,16 N 10,7 Gef. C 61,0 H 7,27 N 10,5.

1-Cyclohexyl-3-methyl-5-phenyl-5-pyrrolidinomethylbarbitursäure: (6ex)

Aus 15,0 g (0,05 mol) **1ex** und 6,3 g (0,05 mol) **3** 14,6 g (70 % d. Th.) **6ex**-Hydrochlorid, Schmp. 185°. IR (KBr) 2990, 2890 (CH), 2350 (NH), 1700 (CO) cm^{-1} . NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 12,3 (m; 1H, NH), 7,4 (m; 5H, arom.), 4,6 (m; 1H, alicycl.), 3,9 (m; 2H, heterocycl.), 3,8 (d; 2H, N-CH₂-), 3,3 (s; 3H, NCH₃), 3,2 (m; 2H, heterocycl.), 2,5–1,0 (m; 14H, heterocycl. und alicycl.). $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_3\text{Cl}$ (419,95) Ber. C 62,9 H 7,20 N 10,0 Gef. C 62,9 H 7,33 N 9,7.

1-Cyclohexyl-3-methyl-5-phenyl-5-piperidinomethylbarbitursäure: (7ex)

Aus 15,0 g (0,05 mol) **1ex** und 6,7 g (0,05 mol) **4** 18 g (83 % d. Th.) **7ex**-Hydrochlorid, Schmp. 194°. IR (KBr) 2960, 2860 (CH), 2800 (NH), 1680 (CO) cm^{-1} . NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 12,2 (m; 1H, NH), 7,3 (m; 5H, arom.), 4,6 (m; 1H, alicycl.), 3,8 (m; 2H, heterocycl.), 3,6 (d; 2H, NCH₂-), 3,3 (s; 3H, NCH₃), 3,1 (m; 2H, heterocycl.), 2,5–1,0 (m; 16H, alicycl. und heterocycl.). $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_3\text{Cl}$ (433,98) Ber. C 63,7 H 7,43 N 9,7 Gef. C 63,7 H 7,43 N 9,4.

2. Darstellung mit Methyleniminiumchlorid in Acetonitril

Allgemeine Vorschrift: In 100 ml wasserfreiem Acetonitril wurden 0,05 mol Methyleniminiumchlorid und 0,05 mol **1** suspendiert. Anschließend wurde 1 h am Rückfluß erhitzt. Nachdem die Reaktionslösung auf Raumtemp. abgekühlt war, wurde bis zur beginnenden Trübung Ether zugefügt. Nach 4 h bei –26° wurde das kristalline Hydrochlorid abgesaugt und aus Ethanol/Ether umkristallisiert.

1-Cyclohexyl-3,5-dimethyl-5-dimethylaminomethylbarbitursäure (5ax)

Aus 14,3 g (0,06 mol) **1ax** und 5,6 g (0,06 mol) **2** 14,7 g (74 % d. Th.) **5ax**-Hydrochlorid, Schmp. 199°. IR (KBr) 2960, 2880 (CH), 2500, 2400 (NH), 1680 (CO) cm^{-1} . NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 12,0 (m; 1H, NH), 4,6 (m; 1H, alicycl.), 3,7 (d; 2H, NCH₂-), 3,35 (s; 3H, heterocycl. NCH₃), 3,1 (d; 6H, N(CH₃)₂), 1,5 (s; 3H, CCH₃), 2,6–1,0 (m; 10H, alicycl.). $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_3\text{Cl}$ (331,85) Ber. C 54,3 H 7,90 N 12,7 Gef. C 54,0 H 7,95 N 12,5.

1-Cyclohexyl-5-dimethylaminomethyl-5-ethyl-3-methylbarbitursäure (5bx)

Aus 15,0 g (0,06 mol) **1bx** und 5,6 g (0,06 mol) **2** 16,0 g (77 % d. Th.) **5bx**-Hydrochlorid, Schmp. 192°. IR (KBr) 2950, 2860 (CH), 2500, 2400 (NH), 1680 (CO) cm^{-1} . NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 12,2 (m; 1H, NH), 4,7 (m; 1H, alicycl.), 3,7 (d; 2H, NCH_2), 3,35 (s; 3H, heterocycl. NCH_3), 2,9 (d; 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2,5–1,0 (m; 12H, alicycl., CH_2CH_3), 0,9 (t; 3H, CH_2CH_3). $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_3\text{Cl}$ (345,88) Ber. C 55,6 H 8,16 N 12,1 Gef. C 55,9 H 8,25 N 12,3.

1-Cyclohexyl-5-dimethylaminomethyl-3-methyl-5-propylbarbitursäure (5cx)

Aus 16,0 g (0,06 mol) **1cx** und 5,6 g (0,06 mol) **2** 14,0 g (65 % d. Th.) **5cx**-Hydrochlorid, Schmp. 182°. IR (KBr) 2930, 2860 (CH), 2680, 2500, 2420 (NH), 1690 (CO) cm^{-1} . NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 11,9 (m; 1H, NH), 4,6 (m; 1H, alicycl.), 3,5 (d; 2H, NCH_2), 3,3 (s; 3H, heterocycl. NCH_3), 2,7 (d; 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2,5–0,7 (m; 17H, aliph. und alicycl.). $\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_3\text{Cl}$ (359,90) Ber. C 56,7 H 8,40 N 11,7 Gef. C 56,6 H 8,30 N 11,9.

5-Butyl-1-cyclohexyl-5-dimethylaminomethyl-3-methylbarbitursäure (5dx)

Aus 17,0 g (0,06 mol) **1dx** und 5,6 g (0,06 mol) **2** 15,3 g (68 % d. Th.) **5dx**-Hydrochlorid, Schmp. 204°. IR (KBr) 2960, 2880 (CH), 2360 (NH), 1690 (CO) cm^{-1} . NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 12,0 (m; 1H, NH), 4,6 (m; 1H, alicycl.), 3,7 (d; 2H, NCH_2), 3,3 (s; 3H, heterocycl. NCH_3), 2,9 (d; 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2,4–0,7 (m; 19H, alicycl. und aliph.). $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_3\text{Cl}$ (373,92) Ber. C 57,8 H 8,63 N 11,2 Gef. C 57,5 H 8,74 N 11,0.

1-Cyclohexyl-3.5-dimethyl-5-pyrrolidinomethylbarbitursäure (6ax)

Aus 28,6 g (0,12 mol) **1ax** und 15,0 g (0,12 mol) **3** 31,0 g (72 % d. Th.) **6ax**-Hydrochlorid, Schmp. 189°. IR (KBr) 2950, 2870 (CH), 2400 (NH), 1680 (CO) cm^{-1} . NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 12,0 (m; 1H, NH), 4,6 (m; 1H, alicycl.), 3,7 (m; 2H, heterocycl.), 3,7 (d; 2H, NCH_2), 3,3 (s; 3H, NCH_3), 3,2 (m; 2H, heterocycl.), 1,5 (s; 3H, CCH_3), 2,4–1,0 (m; 14H, alicycl. und heterocycl.). $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_3\text{Cl}$ (357,88) Ber. C 57,1 H 7,89 N 11,7 Gef. C 56,9 H 7,74 N 11,6.

1-Cyclohexyl-3-methyl-5-propyl-5-pyrrolidinomethylbarbitursäure (6cx)

Aus 16,0 g (0,06 mol) **1cx** und 7,3 g (0,06 mol) **3** 16,0 g (70 % d. Th.) **6cx**-Hydrochlorid, Schmp. 192°. IR (KBr) 2960, 2880 (CH), 2400 (NH), 1680 (CO) cm^{-1} . NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 12,0 (m; 1H, NH), 4,6 (m; 1H, alicycl.), 3,7 (d; 2H, NCH_2), 3,65 (m; 2H, heterocycl.), 3,3 (s; 3H, NCH_3), 3,2 (m; 2H, heterocycl.), 2,6–0,7 (m; 21H, heterocycl., alicycl. und aliph.). $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_3\text{Cl}$ (385,95) Ber. C 59,1 H 8,36 N 10,9 Gef. C 58,9 H 8,37 N 10,8.

5-Butyl-1-cyclohexyl-3-methyl-5-pyrrolidinomethylbarbitursäure (6dx)

Aus 16,8 g (0,06 mol) **1dx** und 7,3 g (0,06 mol) **3** 14,0 g (58 % d. Th.) **6dx**-Hydrochlorid, Schmp. 184°. IR (KBr) 2950, 2880 (CH), 2400 (NH), 1680 (CO) cm^{-1} . NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 11,9 (m; 1H, NH), 4,7 (m; 1H, alicycl.), 3,7 (d; 2H, NCH_2), 3,7 (m; 2H, heterocycl.), 3,3 (s; 3H, heterocycl. NCH_3), 3,2 (m; 2H, heterocycl.), 2,5–0,7 (m; 23H, heterocycl., alicycl. und aliph.). $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_3\text{Cl}$ (399,97) Ber. C 60,1 H 8,57 N 10,5 Gef. C 59,9 H 8,48 N 10,2.

1-Cyclohexyl-3.5-dimethyl-5-piperidinomethylbarbitursäure (7ax)

Aus 14,3 g (0,06 mol) **1ax** und 8,0 g (0,06 mol) **4** 15,0 g (67 % d. Th.) **7ax**-Hydrochlorid, Schmp. 206°. IR (KBr) 2960, 2880 (CH), 2600, 2450 (NH), 1680 (CO) cm^{-1} . NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 12,7 (m; 1H, NH), 4,6 (m; 1H, alicycl.), 3,7 (m; 2H, heterocycl.), 3,6 (d; 2H, NCH_2), 3,4 (s; 3H, NCH_3), 3,1 (m;

2H, heterocycl.), 1,5 (s; 3H, CCH₃), 2,5–1,0 (m; 16H, heterocycl. und alicycl.). C₁₈H₃₀N₃O₃Cl (371,92) Ber. C 58,1 H 8,13 N 11,3 Gef. C 58,4 H 8,15 N 11,1.

1-Cyclohexyl-3-methyl-5-piperidinomethyl-5-propylbarbitursäure (**7cx**)

Aus 16,0 g (0,06 mol) **1cx** und 8,0 g (0,06 mol) **4** 15,1 g (63 % d. Th.) **7cx**-Hydrochlorid, Schmp. 194°. IR (KBr) 2970, 2880 (CH), 2440 (NH), 1700 (CO) cm⁻¹. NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 12,6 (m; 1H, NH), 4,6 (m; 1H, alicycl.), 3,7 (m; 2H, heterocycl.), 3,6 (d; 2H, NCH₂), 3,4 (s; 3H, NCH₃), 3,1 (m; 2H, heterocycl.), 2,6–0,8 (m; 23H, heterocycl., alicycl. und aliph.). C₂₀H₃₄N₃O₃Cl (399,97) Ber. C 60,1 H 8,57 N 10,5 Gef. C 60,1 H 8,55 N 10,2.

5-Butyl-1-cyclohexyl-3-methyl-5-piperidinomethylbarbitursäure (**7dx**)

Aus 16,8 g (0,06 mol) **1dx** und 8,0 g (0,06 mol) **4** 13,4 g (54 % d. Th.) **7dx**-Hydrochlorid, Schmp. 187°. IR (KBr) 2970, 2890 (CH), 2600, 2450, 2360 (NH), 1680 (CO) cm⁻¹. NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 11,9 (m; 1H, NH), 4,6 (m; 1H, alicycl.), 3,7 (m; 2H, heterocycl.), 3,6 (d; 2H, NCH₂), 3,35 (s; 3H, NCH₃), 3,2 (m; 2H, heterocycl.), 2,5–0,7 (m; 25H, heterocycl., alicycl. und aliph.). C₂₁H₃₆N₃O₃Cl (413,99) Ber. C 60,9 H 8,77 N 10,2 Gef. C 60,6 H 8,62 N 10,4.

3,5-Dimethyl-1-ethyl-5-piperidinomethylbarbitursäure (**7ay**)

Aus 9,2 g (0,05 mol) **1ay** und 6,7 g (0,05 mol) **4** 13,4 g (84 % d. Th.) **7ay**-Hydrochlorid, Schmp. 207°. IR (KBr) 2950, 2880 (CH), 2600, 2400 (NH), 1680 (CO) cm⁻¹. NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 12,1 (m; 1H, NH), 3,9 (q; 2H, heterocycl. NCH₂CH₃), 3,6 (d; 2H, NCH₂C), 3,6 (m; 2H, heterocycl.), 3,35 (s; 3H, NCH₃), 3,1 (m; 2H, heterocycl.), 2,4–1,1 (m; 6H, heterocycl.), 1,5 (s; 3H, CCH₃), 1,3 (t; 3H, heterocycl. NCH₂CH₃). C₁₄H₂₄N₃O₃Cl (317,8) Ber. C 52,9 H 7,61 N 13,2 Gef. C 53,0 H 7,53 N 13,1.

1,5-Diethyl-3-methyl-5-piperidinomethylbarbitursäure (**7by**)

Aus 10,0 g (0,05 mol) **1by** und 6,7 g (0,05 mol) **4** 13,1 g (79 % d. Th.) **7by**-Hydrochlorid, Schmp. 169°. IR (KBr) 2950, 2870 (CH), 2600, 2350 (NH), 1680 (CO) cm⁻¹. NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 11,9 (m; 1H, NH), 3,9 (q; 2H, heterocycl. NCH₂CH₃), 3,7 (m; 2H, heterocycl.), 3,6 (d; 2H, heterocycl. NCH₂C), 3,35 (s; 3H, NCH₃), 3,1 (m; 2H, heterocycl.), 2,5–1,4 (m; 8H, heterocycl. CCH₂CH₃), 1,3 (t; 3H, heterocycl. NCH₂CH₃), 0,95 (t; 3H, CCH₂CH₃). C₁₅H₂₆N₃O₃Cl (331,8) Ber. C 54,3 H 7,90 N 12,7 Gef. C 54,4 H 7,84 N 12,7.

3. Synthesen der Mannichbasen aus Formaldehyd und sekundärem Amin

Allgemeine Vorschrift: 0,1 mol **1bx** wurden in 150 ml Ethanol gelöst und 17 ml 30proz. Formaldehydlösung und 0,11 mol sekundäres Amin zugegeben. Die Reaktionsmischung erwärmte sich. Nach 24 h bei Raumtemp. wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt, der ölige Rückstand in Ether gelöst, die Lösung auf –15° abgekühlt und mit trockenem HCl-Gas gesättigt. Das ausgefallene Hydrochlorid wurde aus Ethanol/Ether umkristallisiert.

1-Cyclohexyl-5-ethyl-3-methyl-5-pyrrolidinomethylbarbitursäure (**6bx**)

Aus 10,0 g (0,04 mol) **1bx**, 6,8 ml 30proz. Formaldehydlösung und 4,0 g (0,05 mol) Pyrrolidin 6,8 g (46 % d. Th.) **6bx**-Hydrochlorid, Schmp. 182°. IR (KBr) 2960, 2880 (CH), 2420 (NH), 1680 (CO) cm⁻¹. NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 12,1 (m; 1H, NH), 4,6 (m; 1H, alicycl.), 3,8 (m; 2H, heterocycl.), 3,7 (d; 2H, NCH₂), 3,35 (s; 3H, NCH₃), 3,2 (m; 2H, heterocycl.), 2,5–0,9 (m; 16H, heterocycl., alicycl. und aliph.), 1,0 (t; 3H, CH₂CH₃). C₁₈H₃₀N₃O₃Cl (371,92) Ber. C 58,1 H 8,13 N 11,3 Gef. C 58,3 H 8,19 N 11,3.

1-Cyclohexyl-5-ethyl-3-methyl-5-piperidinomethylbarbitursäure (7bx)

Aus 40 g (0,16 mol) **1bx**, 27 ml 30proz. Formaldehydlösung und 16 g (0,18 mol) Piperidin 46,2 g (75 % d. Th.) **7bx**-Hydrochlorid, Schmp. 205°. IR (KBr) 2960, 2880 (CH), 2500, 2400 (NH), 1680 (CO) cm^{-1} . NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 12,2 (m; 1H, CH), 4,6 (m; 1H, alicycl.), 3,6 (m; 2H, heterocycl.), 3,5 (d; 2H, NCH_2), 3,3 (s; 3H, NCH_3), 3,1 (m; 2H, heterocycl.), 2,5–0,9 (m; 18H, heterocycl., alicycl. und aliphatic.), 0,9 (t; 3H, CH_2CH_3). $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_3\text{Cl}$ (385,95) Ber. C 59,1 H 8,36 N 10,9 Gef. C 59,4 H 8,50 N 10,7.

Versuche zur Racematspaltung der Mannichbasen 5, 6 und 7

5,6 g (0,02 mol) **7by** und 4,6 g (0,02 mol) (+)-10-Campfersulfonsäure wurden in 45 ml Aceton unter Erwärmen gelöst. Nach 4 h bei Raumtemp. wurde auf -20° abgekühlt, und nach weiteren 14 h wurden die ausgefallenen Kristalle abgesaugt. Ausb. 7,2 g, Schmp. $160\text{--}175^\circ$. Die Kristalle wurden aus Aceton/Ether 10 : 1 umkristallisiert. Nach 16 h bei 4° wurde der kristalline Niederschlag abfiltriert. Ausb. 1,1 g, Schmp. $162\text{--}170^\circ$. Er wurde in 50 ml Methylenchlorid gelöst. Zur Freisetzung der Mannichbase wurde mehrmals mit wäßriger Hydrogencarbonatlösung geschüttelt, die organische Phase mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert. Ausb. 0,51 g Öl. Es wurde in 10,0 ml Ethanol aufgenommen und sofort die Drehung gemessen. Weder im sichtbaren noch im UV-Bereich war eine Drehung zu beobachten, die größer als die Fehlergrenze des verwendeten Polarimeters war. $\Delta\alpha = \pm 0,002^\circ$.

Literatur

⁺⁺) Aus der Dissertation W. Schmitt, Saarbrücken 1982.

33. Mitt.: J. Knabe und L. Schamber, Arch. Pharm. (Weinheim) 315, 878 (1982).
- H. J. Roth, K. Jäger und R. Brandes, Arch. Pharm. (Weinheim) 298, 885 (1965).
- W. Werner und H. Fritsche, Arch. Pharm. (Weinheim) 302, 188 (1969).
- J. Güttner, W. Zschiesche und W. Werner, Chemotherapy 19, 47 (1973).
- J. Güttner, H. Heinecke, W. Küchler und W. Werner, Chemotherapy 19, 305 (1973).
- H. Sladowska, Farmaco Ed. Sci. 32, 866 (1977).
- S. Senda, H. Izumi und H. Fujimura, Arzneim. Forsch. 17, 1519 (1967).
- E. Fischer und A. Diltney, Justus Liebigs Ann. Chem. 335, 334 (1904).
- G. A. Neville, H. W. Ardovich und A. W. By, Can. J. Chem. 48, 2274 (1970).
- S. Nakanishi und K. Butler, Org. Prep. Proced. Int. 7, 155 (1975).
- H. Böhme und H. G. Viehe, Adv. Org. Chem., Vol. 9, Part 1, 1. Aufl., S. 107, Verlag John Wiley & Sons, New York 1976.
- H. Böhme und K. Hartke, Chem. Ber. 93, 1305 (1960).
- S. H. Wilen, A. Collet und J. Jacques, Tetrahedron 33, 2725 (1977).
- J. Jacques, C. Fouquey und R. Viterbo, Tetrahedron Lett. 1971, 4617.
- J. Knabe und W. Fürst, Arch. Pharm. (Weinheim) 312, 86 (1979).

[Ph 813]