*1,3,4,4a,5,10b-Hexahydro-[1]benzopyrano[4,3-d][2,1,3]-thiadiazin-2,2-dioxid* (7)

0,5 g 6 wurden mit 50 mg Pd/C (10 %) in 50 ml Eisessig hydriert. Nach Aufnahme von 6 Äquiv. Wasserstoff wurde filtriert, die Lösung i. Vak. eingeengt und der Rückstand aus Aceton/Petroläther umkristallisiert. Farblose Nadeln vom Schmp. 238–240°; Ausbeute: 60 % d. Th. IR (KBr): 3240 und 3300 $cm^{-1}$ (NH). $C_{10}H_{12}N_2O_3S$ (240,1) Ber.: C 49,99 H 5,03 N 11,66; Gef.: C 49,87 H 5,05 N 11,89

Anschrift: Dr. J. Dusemund, Königin-Luise-Str. 2/4, 1 Berlin 33 [Ph 733]

Arch. Pharm. (Weinheim) *310*, 421–427 (1977)

Joachim Knabe, Horst P. Büch*, Volker Gradmann und Ingrid Wolff*

**Barbitursäurederivate, 23. Mitt.**[1)]

# Chirale 1-Methyl-5-butyl-5-phenylbarbitursäure, Enantiomere mit entgegengesetzter zentralnervöser Wirkung

Fachrichtungen Pharmazeutische Chemie sowie Pharmakologie und Toxikologie* der Universität des Saarlandes.
(Eingegangen am 1. Juli 1976).

Es wird über die Synthese des Racemats und der Enantiomere von 1-Methyl-5-butyl-5-phenylbarbitursäure (**1d**) sowie über die tierexperimentelle Untersuchung der zentralnervösen Wirkung der Substanzen berichtet. Die R (–)-Barbitursäure und das Racemat wirken narkotisch, die S (+)-Verbindung verursacht einen pentetrazolähnlichen Krampfanfall.

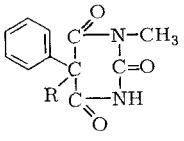
**Chiral 1-Methyl-5-butyl-5-phenylbarbituric Acid, Enantiomers with Opposite CNS Activities**

The synthesis of the racemate and the enantiomers of 1-methyl-5-butyl-5-phenylbarbituric acid (**1d**) and the central nervous activities of the substances in animal experiments are reported. The *(R)* (–)-compound and the racemate are anesthetically acitive, the *(S)* (+)-compound like pentetrazol causes convulsions.

1 22. Mitt.: J. Knabe, H.P. Büch, N. Franz und I. Wolff, Arch. Pharm (Weinheim) *309*, 681 (1976).

© Verlag Chemie, GmbH, Weinheim 1977

Wie wir früher gefunden haben[2], hängt die narkotische Wirkungsstärke optisch aktiver 1-Methyl-5-alkyl-5-phenylbarbitursäuren entscheidend von der Natur des Alkylrestes ab. Tab. 1 vermittelt eine Übersicht über die Ergebnisse der pharmakologischen Prüfung.



**1**

**Tabelle 1:** *Zentralnervöse Wirkung homologer chiraler Barbiturate.*

| Verbindung | R | narkotisch wirksamer* (Dauer der Seitenlage) |
|---|---|---|
| **1 a** | $CH_3$ | S (+) |
| **1 b** | $C_2H_5$ | R (−) |
| **1 c** | $C_3H_7$ | R (−) [S (+) konvulsiv] |

*) Drehung der Enantiomere in Äthanol bei 589 nm

Interessanterweise ist das S (+)-Enantiomer von **1c** nicht narkotisch, sondern konvulsiv wirksam. Im Racemat kommt die konvulsive Wirkung des S (+)-Enantiomers nicht zur Geltung. Um diese homologe Reihe fortzusetzen, haben wir das Racemat und die Enantiomere von 1-Methyl-5-butyl-5-phenylbarbitursäure (**1d**, R = $C_4H_9$) synthetisiert. Die Synthese erfolgte wie üblich aus den disubstituierten Cyanessigestern durch Kondensation mit Methylharnstoff über die 6-Iminobarbitursäuren. Butylphenylcyanessigester wurde am besten durch Alkylierung von Phenylcyanessigester mit Butyljodid erhalten. Die Verseifung des Esters gelingt mit 1N NaOH in verdünntem Äthanol bei Raumtemperatur in quantitativer Ausbeute, sofern ein Ansatz von 0,2 Mol Ester nicht überschritten wird. Die Racematspaltung der disubstituierten Cyanessigsäure erfolgte mit Threobase[3] in Methanol/Äther. Bei der Umkristallisation der diastereomeren Salze mußte die Temperatur unter 35° gehalten werden, da sonst merkliche Zersetzung eintrat.

Ein Vergleich der molaren Drehwerte von **1d** und der Synthesezwischenprodukte mit den entsprechenden Verbindungen aus der Synthese von **1a** ergab Übereinstimmung der Änderung der molaren Drehungsbeträge (Abb. 1), so daß (+)-**1d** wie (+)-**1a** S-Konfiguration besitzen muß. Dies wird durch die fast deckungsgleichen ORD- und CD-Spektren von (+)-**1d** und S(+)-**1c** bestätigt (Abb. 2 und 3).

2 H.P. Büch, F. Schneider-Affeld, W. Rummel und J. Knabe, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. *277*, 191 (1973).

3 Threobase = threo-2-Amino-1-phenyl-propandiol (1,3).

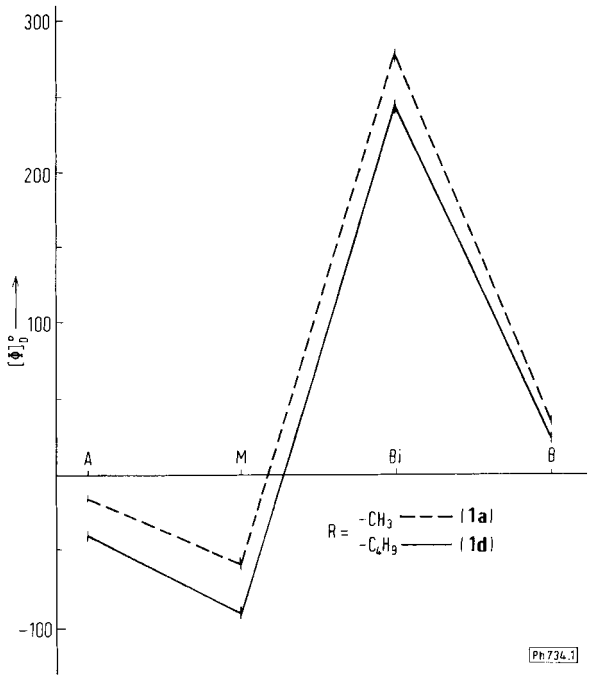



**Abb. 1:** Änderung der Drehung bei der Synthese von (+)-**1d** (B) aus (−)-Butyl-phenylcyanessigsäure (A) über den Methylester (M) und das Iminobarbiturat (Bi) im Vergleich zur analogen Synthese von S (+)-Methyleudan (**1a**).

**Tab. 2:** *Physikalische Konstanten der Syntheseprodukte*

| Verbindung | | $[\alpha]_D$ (°) Äthanol | Schmp.° Sdp.°/Torr | Konfiguration |
|---|---|---|---|---|
| Butylphenylcyanessigsäure | (+) | +18,3 (20)* | 80–81 | S |
| | (−) | −18,6 (20)** | 81 | R |
| | Rac. | – – – | 71–72 | |
| Methylester | (+) | +39,2 (20) | 112/0,03 | S |
| | (−) | −39,0 (21) | 114/0,05 | R |
| Iminobarbitursäure | (+) | +89,5 (20) | 122 | R |
| | (−) | −89,9 (20) | 122 | S |
| | Rac. | – – – | 139–140 | |
| **1d** | (+) | + 7,7 (21) | 85–86 | S |
| | (−) | − 7,8 (21) | 85–86 | R |
| | Rac. | – – – | 95–96 | |

Spaltbase: * L (+)-Threobase ** D (−)-Threobase

Die enantiomere Reinheit der optisch aktiven Barbiturate **1d** betrug nach Untersuchungen mit Lanthaniden-Shiftreagenzien[4] mindestens 96 %, entsprechend einem Enantiomerenverhältnis von mindestens 98 : 2.

In Tab. 2 sind die physikalischen Konstanten der Syntheseprodukte zusammengestellt.

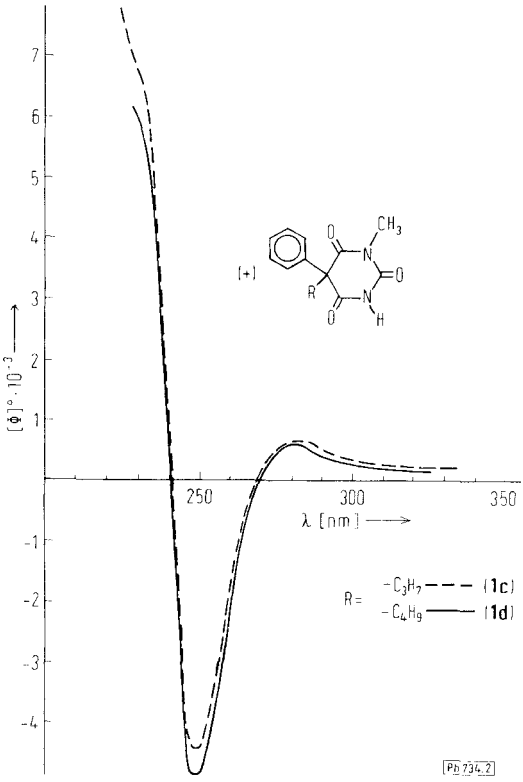



**Abb. 2:** ORD-Spektren von (+)-**1d** und S(+)-**1c**.

## Pharmakologische Untersuchungen

Die pharmakologische Prüfung an weiblichen Wistar-Ratten ergab, daß nach i. v. Applikation nur das Racemat und das R (−)-Enantiomer der 1-Methyl-5-butyl-5-phenylbarbitursäure (**1d**) narkotisch wirksam sind. Gemessen an der Dauer der Seitenlage ist die narkotische Wirkungsstärke von R (−)-**1d** etwa gleich derjenigen von R (−)-**1c**, racemisches **1d** ist narkotisch wirksamer als das Racemat von **1c**[2]: nach i. v. Injektion von 75 mg/kg befinden sich die Ratten nach Gabe von R (−)-**1d** etwa 11 Min., nach

4 Über diese Untersuchungen wird in der nächsten Mitteilung berichtet.

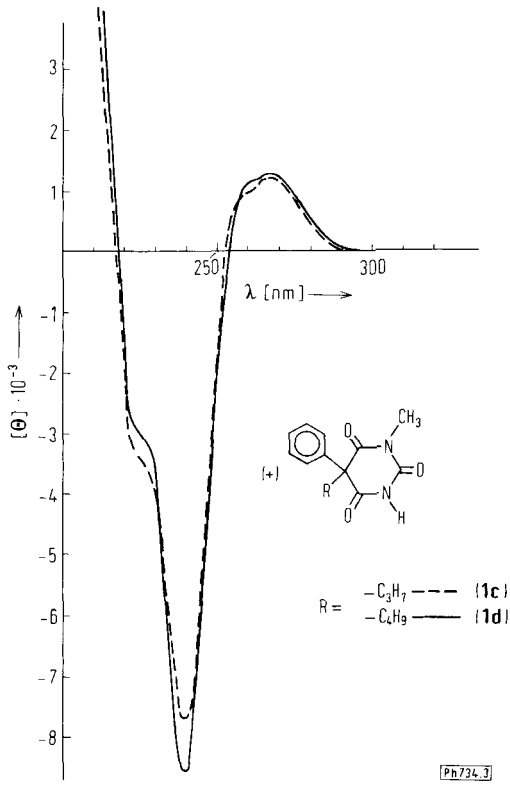



**Abb. 3:** CD-Spektren von (+)-1d und S(+)-1c.

Gabe von racemischem **1d** etwa 6 Min. in Seitenlage. Die narkotische Wirkungsstärke von R (−)-**1d** ist also etwa doppelt so hoch wie diejenige von racemischem **1d**. Die $LD_{50}$ liegt mit 75 mg/kg beim R (−)-**1d** niedriger als beim R (−)-**1c** (87–100 mg/kg).

Wie beim S (+)-**1c** wird auch bei i. v. Applikation von S (+)-**1d** ein pentetrazolähnliches Krampfgeschehen ausgelöst. S (+)-**1d** ist jedoch, gemessen an der Dosis, bei der 100 % der Tiere krampfen ($CD_{100}$ = < 50 mg/kg) stärker konvulsiv wirksam als S (+)-**1c** ($CD_{100}$ = 75 mg/kg)[2] (vgl. Tab. 3).

Wir danken dem Fonds der Chemie für die Förderung dieser Untersuchungen.

## Experimenteller Teil

*n-Butylphenylcyanessigsäureäthylester*

Zu 378 g (2 mol) Phenylcyanessigester und 552 g (3 mol) n-Butyljodid wurde bei 40° eine Lösung von 46 g Na in 840 ml Äthanol zugetropft (5 h). Die Mischung wurde über Nacht bei 40° gerührt und in 3 l 5proz. $H_2SO_4$ gegeben. Der Ester wurde in Äther geschüttelt, die Lösung mit $Na_2SO_3$-

**Tab. 3:** *Narkotische bzw. konvulsive Wirkung des Racemats und der Enantiomere von 1-Methyl-5-butyl-5-phenylbarbitursäure* **(1d)**

| i. v. mg/kg | S-(+)-Enantiomer | Dauer der Seitenlage (Sek.) | |
|---|---|---|---|
| | | R-(−)-Enantiomer | Racemat |
| 25 | kurzer Streckkrampf, danach unkoordinierte Bewegungen; | 120 ± 40 | keine Seitenlage |
| | n = 12 | n = 8 | n = 7 |
| 50 | ausgeprägtes Krampfgeschehen, zuerst tonische Krampfphase, dann Kloni; | 275 ± 70 | 124 ± 30 |
| | n = 9 | n = 8 | n = 4 |
| 75 | lange anhaltender Streckkrampf, Seitenlage, Schnappatmung, dann Kloni, frequente Atmung; | 660 ± 120 | 340 ± 60 |
| | n = 11 | n = 7 | n = 8 |
| | * | ** | *** |

* 3 von insgesamt 14
** 7 von insgesamt 14
*** 4 von insgesamt 12

} Versuchstieren starben kurze Zeit nach der Injektion

Lösung und Wasser gewaschen und nach Trocknen über $Na_2SO_4$ destilliert. $Sdp._{0,1}$ 107–110°, Ausbeute 440 g (90 % d. Th.).

*n-Butylphenylcyanessigsäure*

49 g (0,2 mol) Butylphenylcyanessigester wurden nach[5] mit äthanol. 1N NaOH verseift. Ausbeute 40 g (92 % d. Th.), Schmp. 71–72° (Lit.[5] 62–64°).

*Racematspaltung*

60 g (0,275 mol) racemische bzw. mit einem Enantiomer angereicherte Säure wurden mit 42 g (0,25 mol) Threobase bei 30° in Methanol gelöst und mit der doppelten Menge Äther versetzt. Das bei −25° auskristallisierte Salz wurde dreimal aus Methanol/Äther umkristallisiert (Schmp. 90,4°), mit 10proz. HCl zerlegt, die Säure mit Äther aufgenommen, gereinigt und aus Benzol/Petroläther umkristallisiert. Mit L(+)-Threobase ergab die Spaltung 11,2 g (37,3 % d. Th.) (+)-Butylphenylcyanessigsäure, mit D (−)-Threobase 9 g (30 % d. Th.) (−)-Säure.

5 J. Redel, J.P. Martinaud und J. Roquet, Bull. Soc. Chim. Fr. *1959*, 1641.

| | |
|---|---|
| $C_{13}H_{15}NO_2$ (217,3) | Ber.: C 71,9 H 6,96 N 6,5 |
| (+)-Säure | Gef.: C 71,8 H 7,03 N 6,2 |
| (−)-Säure | Gef.: C 71,6 H 6,94 N 6,4 |

*Optisch aktive Butylphenylcyanessigsäuremethylester*

Die optisch aktiven Cyanessigsäuren wurden in Äther mit ätherischer Diazomethanlösung bis zur bleibenden Gelbfärbung versetzt und die Methylester destilliert. Ausbeute 95 % d. Th.

| | |
|---|---|
| $C_{14}H_{17}NO_2$ (231,3) | Ber.: C 72,7 H 7,41 N 6,1 |
| (+)-Ester | Gef.: C 73,0 H 7,39 N 6,3 |
| (−)-Ester | Gef.: C 73,0 H 7,41 N 5,9 |

*Racemische und optisch aktive 1-Methyl-5-butyl-5-phenyl-6-iminobarbiturate*

Zu 0,02 mol Butylphenylcyanessigsäureäthylester bzw. optisch aktivem Methylester und 0,08 mol Methylharnstoff in 15 ml absol. Methanol wurden bei 50–60° 0,026 Äquiv. Na als 10proz. Methylatlösung zugetropft (90 min.). Danach wurde 3 h auf 50° gehalten, die Mischung auf Eis gegeben, die Neutralstoffe extrahiert, mit Eisessig neutralisiert, mit $NaHCO_3$-Lösung alkalisiert, die Iminobarbitursäure mit $CHCl_3$ aufgenommen, das Lösungsmittel abgezogen und das Produkt aus Methanol/Wasser umkristallisiert. Ausbeute Racemat 53 % d. Th., (+)-Enantiomer 44 % d. Th., (−)-Enantiomer 49 % d. Th.. Aus (+)-Ester wurde die (−)-Iminobarbitursäure erhalten.

| | |
|---|---|
| $C_{15}H_{19}N_3O_2$ (273,3) | Ber.: C 65,9 H 7,01 N 15,4 |
| Racemat | Gef.: C 65,9 H 6,99 N 15,0 |
| (+)-Enantiomer | Gef.: C 65,5 H 7,15 N 15,2 |
| (−)-Enantiomer | Gef.: C 65,5 H 7,15 N 15,0 |

*Racemische und optisch aktive Barbitursäuren* **1d**

Die 6-Iminobarbiturate wurden mit der 20fachen Gewichtsmenge 4N $H_2SO_4$ 1 h auf 100–110° erhitzt, die Barbiturate mit $CHCl_3$ extrahiert, über $Na_2SO_4$ getrocknet, das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand aus Benzol/Petroläther umkristallisiert. Ausbeute 89–95 % d. Th..

| | |
|---|---|
| $C_{15}H_{18}N_2O_3$ (274,3) | Ber.: C 65,7 H 6,61 N 10,2 |
| Racemat | Gef.: C 65,7 H 6,71 N 10,0 |
| (+)-Enantiomer | Gef.: C 65,9 H 6,55 N 10,0 |
| (−)-Enantiomer | Gef.: C 65,4 H 6,54 N 9,9 |

*Spezifische Drehungen:* Lichtelektrisches Präzisionspolarimeter LEP A2, Carl Zeiss; absol. Äthanol. *Schmp.:* Kofler-Heiztisch-Mikroskop. *ORD-Spektren:* Cary-Spektralpolarimeter, Modell 60; 25°; Küvettenlänge 1; 0,5; 0,2; 0,1 cm; absol. Methanol. *CD-Spektren:* Dichrograph, Modell CD 185, Roussel-Jouan, Paris; Raumtemp.; Küvettenlänge 1; 0,5; 0,2; 0,1 cm; absol. Methanol.

*Injektionslösungen*

Die Enantiomere und das Racemat von **1d** wurden in der äquimolaren Menge Natronlauge gelöst und mit 0,9proz. NaCl-Lösung verdünnt, so daß die Injektionslösung je nach Dosierung 0,5–1,5 % Barbiturat enthielt. Unabhängig von der Dosis wurde so die applizierte Lösungsmenge konstant gehalten (= 0,5 ml/100 g Ratte).

---

Anschrift: Prof. Dr. J. Knabe, Im Stadtwald, 6600 Saarbrücken. [Ph 734]