

Tabelle 3
Veränderungen des Gehaltes an Vitamin C in Blättern (mg in 100 g)

Lage der Blätter	Uhrzeiten der Sammlung der Blätter bei schönem Wetter					Uhrzeiten der Sammlung der Blätter bei bewölktem Himmel				
	4	8	12	16	20	4	8	12	16	20
südlich	157	163	189	168	160	119	115	108	100	91
mittel	132	140	156	147	134	102	97	89	72	68
nördlich	101	109	118	113	107	79	71	65	56	43

Aus der Tabelle ist zu ersehen, daß die Ascorbinsäure an den nach Süden ausgerichteten Blättern, gesammelt bei schönem Wetter, sich am stärksten anreichert. In den Blättern, die bei bewölktem Himmel gesammelt wurden, ist der Gehalt an Ascorbinsäure zwischen 4 und 8 Uhr konstant, um nachher abzusinken, so daß um 20 Uhr die Werte viel niedriger sind als um 4 Uhr morgens.

Anschrift: Dr. P. Petcu, Cluj, Str. Alverna nr. 6 (S. R. Rumänien)

[Ph 555]

J. Knabe und W. Geismar

Barbitursäurederivate

4. Mitt.: Die relative Konfiguration von opt. aktivem Pentobarbital, Vinylbital und Thiopental^{1) 2)}

Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität des Saarlandes

(Eingegangen am 31. Januar 1968)

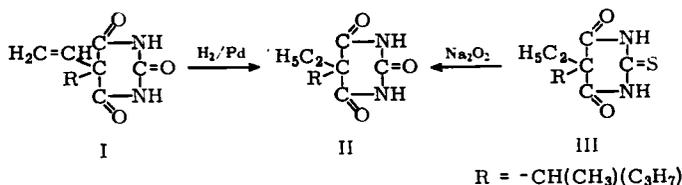
Durch Überführung von (—)-Vinylbital in (—)-Pentobarbital und von (+)-Thiopental in (+)-Pentobarbital wird gezeigt, daß (—)-Pentobarbital, (—)-Vinylbital und (—)-Thiopental gleiche Konfiguration besitzen.

By conversion of (—)-Vinylbital into (—)-Pentobarbital and of (+)-Thiopental into (+)-Pentobarbital it has been shown, that (—)-Pentobarbital, (—)-Vinylbital and (—)-Thiopental all have the same configuration.

Racem. Vinylbital (I) konnten wir durch katalytische Hydrierung an Pd/Kohle in Methanol glatt in Pentobarbital (II) verwandeln, dessen Identität durch Elementaranalyse, DC und IR-Spektrum sichergestellt wurde. Die Überführung von racem. Thiopental (III) in Pentobarbital gelang in guten Ausbeuten mit Natriumperoxid in wäßriger Lösung.

¹⁾ Teilergebnis der Dissertation W. Geismar, Saarbrücken 1968. Vorgetragen auf der Hauptversammlung der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft am 2. 10. 1967 in Würzburg.

²⁾ 3. Mitt.: J. Knabe und K. Philipson, Arch. Pharmaz. 299, 231 (1966).



Durch Übertragung dieser einfachen Reaktionen auf die entsprechenden optisch aktiven Barbitursäurederivate sollte sich leicht feststellen lassen, ob die Verbindungen I—III, die ein Asymmetriezentrum in einer C-5-Seitenkette besitzen, gleich konfiguriert sind.

Optisch aktives Vinylbital (I) und Pentobarbital (II) wurde in unserem Arbeitskreis schon früher über die diastereomeren N-Methylchininiumsalze gewonnen. Beim Versuch diese Methode²⁾ 3) auf das Thiobarbiturat Thiopental (III) zu übertragen, gelang lediglich in bescheidener Ausbeute die Gewinnung von rechtsdrehendem Thiopental über das kristalline N-Methylchininium-(+)-thiopental, da dabei auch bei Variation der Versuchsbedingungen größere Mengen an Zersetzungsprodukten auftraten.

Die Umsetzungen der optisch aktiven Verbindungen hatten folgendes Ergebnis:

(—)-Vinylbital, $[\alpha]_{589}^{20} = -12,67^\circ$, Schmp. 94—96°, ergab bei der katalytischen Hydrierung mit Pd/Kohle (—)-Pentobarbital mit einer spezifischen Drehung*) von $[\alpha]_{589}^{20} = -12,03^\circ$ und dem Schmp. 108—109°. Das auf diese Weise erhaltene (—)-Pentobarbital weist eine fast viermal so starke Drehung auf wie das früher durch Racematspaltung erhaltene²⁾: $[\alpha]_{589}^{20} = -3,05^\circ$. Dieses optisch reinere Pentobarbital ergibt in KBr ein IR-Spektrum, das sich deutlich von dem Spektrum des racem. Pentobarbital unterscheidet. Die IR-Spektren beider Produkte in CHCl₃ sind dagegen deckungsgleich, womit ihre strukturelle Identität bewiesen ist. Die Verschiedenheit der IR-Spektren von racem. und (—)-Pentobarbital in KBr ist ein Hinweis darauf, daß es sich bei der optisch inaktiven Substanz ähnlich wie bei racem. Methylphenobarbital²⁾ 4) um eine racem. Verbindung handelt.

(+)-Thiopental, $[\alpha]_{589}^{20} = +5,41^\circ$, Schmp. 152—153°, ergab bei Behandlung mit Natriumperoxid in wäßriger Lösung (+)-Pentobarbital mit einer spezifischen Drehung von $[\alpha]_{589}^{20} = +6,49^\circ$, Schmp. 125—126°. Die relativ geringe optische Reinheit des erhaltenen Pentobarbitals, die auf die niedrige optische Reinheit des eingesetzten (+)-Thiopentals zurückzuführen sein dürfte, mindert nicht den Aussagewert des Versuches. Der Befund, daß linksdrehendes Vinylbital bei der Hydrierung (—)-Pentobarbital und daß rechtsdrehendes Thiopental bei der Entschwefelung (+)-Pentobarbital gibt, liefert den Beweis, daß (—)-Vinylbital, (—)-Pentobarbital

*) Die Drehungen wurden im LEP A 2 der Fa. Carl Zeiss in abs. Äthanol gemessen.

2) J. Knabe und R. Kräuter, Arch. Pharmaz. 298, 1 (1965).

4) J. Knabe, R. Kräuter und K. Philpison, Tetrahedron Letters (London) 1965, 571.

und (—)-Thiopental die gleiche Konfiguration besitzen. Zur Bestimmung der absoluten Konfiguration sind weitere Untersuchungen erforderlich.

Wir danken dem Fonds der Chemie für die Förderung unserer Arbeiten und der Deutschen Forschungsgemeinschaft für die Beschaffung eines lichtelektrischen Präzisionspolarimeters und eines Beckman Spektralphotometers IR 5. Für die Überlassung von Chemikalien danken wir den Firmen *Abbott Laboratories* (Pentobarbital), *Boehringer u. Söhne*, Mannheim (Chinin), *Byk Gulden Lomberg* (Vinylbital) und *Promonta* (Thiopental).

W. G. dankt der Deutschen Forschungsgemeinschaft für ein Stipendium.

Beschreibung der Versuche

1. Gewinnung von (+)-Thiopental (III)

14,85 g Thiopental wurden in 245,0 ml titrierter methanol. N-Methylchininiumhydroxid-lösung²⁾ gelöst und etwa 1750 ml Äther allmählich zugegeben, wobei innerhalb 24 Std. 3,5 g Kristalle anfielen. Nach Zusatz von weiteren 1000 ml Äther fielen innerhalb 48 Std. nochmals 8 g Kristalle an. Nach Umkristallisation aus Methanol/Äther wurden 6,3 g N-Methyl-chininium-(+)-thiopental erhalten, Schmp. nach Trocknen i. Vak. 134°.

$C_{32}H_{44}N_4O_4S$ (580,7)	Ber.: C 66,18	H 7,64
	Gef.: C 66,02	H 7,62

6,3 g des Salzes vom Schmp. 134° wurden in Methanol gelöst, mit 2 n H_2SO_4 versetzt und die Lösung ausgeäthert. Nach Kristallisation aus wenig Methanol, das bis zur Trübung mit 2 n H_2SO_4 versetzt wurde, fielen 2,6 g (+)-Thiopental, Schmp. 152—153°, an. Ausbeute 35% d. Th. (ber. auf Thiopental).

$C_{11}H_{18}N_2O_2S$ (242,3)	Ber.: C 54,53	H 7,49
	Gef.: C 54,72	H 7,72

Spezifische Drehung

$c = 5,10$, 1 dm Rohr, $t = 20^\circ$, abs. Äthanol.

$\alpha_{578} = + 0,290^\circ$	$[\alpha]_{578}^{20} = + 5,69^\circ$
$\alpha_{546} = + 0,335^\circ$	$[\alpha]_{546}^{20} = + 6,57^\circ$
$\alpha_{436} = + 0,510^\circ$	$[\alpha]_{436}^{20} = + 10,00^\circ$

2. Umwandlung von racem. und (—)-Vinylbital (I) in Pentobarbital (II)

1 g racem. I wurde in Methanol mit Pd/Kohle (0,2 g $PdCl_2$ /1 g Kohle) 2 Std. unter H_2 geschüttelt. Die vom Katalysator abgetrennte Lösung wurde eingengt und der Rückstand aus Methanol unter Zusatz von 2 n H_2SO_4 bis zur schwachen Trübung umkristallisiert. Schmp. 128° (Lit.⁵⁾: Schmp. 129—130°. Ausbeute 0,8 g (79% d. Th.).

$C_{11}H_{18}N_2O_3$ (226,3)	Ber.: C 58,39	H 8,02	N 12,38
	Gef.: C 58,50	H 8,26	N 12,20

Bei der analogen Hydrierung von 1 g (—)-I, $[\alpha]_{578}^{20} = - 13,15^\circ$, wurden 0,8 g (—)-II, Schmp. 108—109°, erhalten.

$C_{11}H_{18}N_2O_3$ (226,3)	Ber.: C 58,39	H 8,02	N 12,38
	Gef.: C 58,10	H 7,98	N 12,50

Spezifische Drehung

$c = 2,21$, 1 dm Rohr, $t = 20^\circ$, abs. Äthanol.

$\alpha_{578} = -0,285^\circ$	$[\alpha]_{578}^{20} = -12,88^\circ$
$\alpha_{546} = -0,325^\circ$	$[\alpha]_{546}^{20} = -14,69^\circ$
$\alpha_{436} = -0,540^\circ$	$[\alpha]_{436}^{20} = -24,41^\circ$
$\alpha_{405} = -0,650^\circ$	$[\alpha]_{405}^{20} = -29,39^\circ$
$\alpha_{336} = -0,880^\circ$	$[\alpha]_{336}^{20} = -39,78^\circ$

3. Umwandlung von racem. und (+)-Thiopental (III) in Pentobarbital (II)

1 g racem. III wurde in einer konz. wäßrigen Lösung von 2 g Na_2O_2 2 Std. bei Raumtemperatur gerührt und anschließend 10 Min. zur Vervollständigung der Reaktion gekocht. Durch Ausschütteln mit Äther nach Ansäuern mit 2 n H_2SO_4 wurde II als kristallines Produkt erhalten, das nach Umkristallisation aus Methanol/2 n H_2SO_4 bei 129—130° schmolz (Lit.⁵⁾: Schmp. 129—130°. Ausbeute 0,75 g (80% d. Th.).

$\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$ (226,3)	Ber.: C 58,39	H 8,02	N 12,38
	Gef.: C 58,25	H 8,00	N 12,43

Analog wurde 1 g (+)-III, $[\alpha]_{578}^{20} = +5,69^\circ$, entschweifelt. Nach Umkristallisation fiel kristallines (+)-II, Schmp. 125—126°, an. Ausbeute 0,70 g (75% d. Th.).

$\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$ (226,3)	Ber.: C 58,39	H 8,02	N 12,38
	Gef.: C 58,30	H 8,09	N 12,30

Spezifische Drehung

$c = 2,75$, 1 dm Rohr, $t = 20^\circ$, abs. Äthanol.

$\alpha_{578} = +0,185^\circ$	$[\alpha]_{578}^{20} = +6,74^\circ$
$\alpha_{546} = +0,215^\circ$	$[\alpha]_{546}^{20} = +7,83^\circ$
$\alpha_{436} = +0,380^\circ$	$[\alpha]_{436}^{20} = +13,84^\circ$
$\alpha_{405} = +0,465^\circ$	$[\alpha]_{405}^{20} = +16,90^\circ$
$\alpha_{365} = +0,655^\circ$	$[\alpha]_{365}^{20} = +23,85^\circ$

Die Elementaranalysen wurden im Institut für Organische Chemie der Universität des Saarlandes, Direktor Prof. Dr. B. Eistert, nach der Methode Walisch⁶⁾ ausgeführt. Schmp.: Kofler-Heiztisch-Mikroskop.

⁵⁾ E. H. Volwiler und T. L. Tabern, J. Amer. chem. Soc. 52, 1676 (1930).

⁶⁾ W. Walisch, Chem. Ber. 94, 2314 (1961).