

J. Knabe, W. Geismar und C. Urbahn

Über chirale Reduktionsprodukte optisch aktiver Barbiturate

7. Mitt. Barbitursäurederivate¹⁾

Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität des Saarlandes

(Eingegangen am 25. September 1968)

Die LiAlH_4 -Reduktion der N-methylierten Barbiturate Hexobarbital (Ia) und Methylphenobarbital (Ib) ergibt die Hexahydropyrimidinderivate IIa/IIb. Bei Durchführung dieser Reduktion in Gegenwart von AlCl_3 entstehen dagegen die 2-Oxo-hexahydropyrimidine IIIa/IIIb. Die LiAlH_4 -Reduktion von Pentobarbital (IVa) und Vinylbital (IVb) ergibt die 2-Oxo-hexahydropyrimidine Va/Vb, Thiopental (IVc) wird zur Thioverbindung Vc reduziert.

Die erhaltenen chiralen Reduktionsprodukte der entsprechenden optisch aktiven Barbiturate drehen die Ebene des polarisierten Lichtes in gleicher Richtung wie die Ausgangsbarbiturate.

Reduction Products of optically active Barbiturates

The reduction of the N-methylated barbiturates Hexobarbital (Ia) and Methylphenobarbital (Ib) with LiAlH_4 yields the hexahydropyrimidine derivatives IIa/IIb. In the presence of AlCl_3 , however this reduction leads to the 2-oxohydropyrimidines IIIa/IIIb. The reduction of Pentobarbital (IVa) and Vinylbital (IVb) with LiAlH_4 yields the 2-oxo-hexahydropyrimidines Va/Vb, Thiopental (IVc) is reduced to the thio-compound Vc.

The reduction products of the optically active barbiturates rotate the plane of polarised light in the same direction as the original barbiturates.

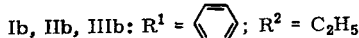
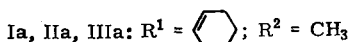
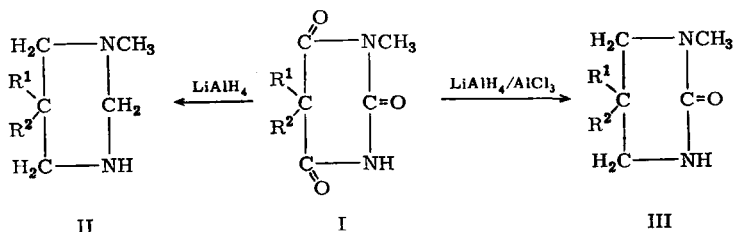
Im Rahmen von Untersuchungen zur Klärung der Konfiguration optisch aktiver Barbitursäurederivate haben wir diese der LiAlH_4 -Reduktion unterworfen. Hierbei interessierte besonders, ob die chiralen Reduktionsprodukte eine gleichsinnige oder entgegengesetzte Drehung wie die Ausgangsprodukte aufweisen würden. Es wurden die durch die früher von uns²⁾ beschriebene Spaltungsmethode gewonnenen Antipoden der N-methylierten Barbiturate Hexobarbital (Ia) und Methylphenobarbital (Ib) und die „seitenkettenaktiven“ Barbiturate Pentobarbital (IIIa), Vinylbital (IIIb) und Thiopental (IIIc) eingesetzt, nachdem vorher an den Racematen die günstigsten Arbeitsbedingungen studiert worden waren. Über die Ergebnisse soll im folgenden berichtet werden.

¹⁾ 6. Mitt.: J. Knabe, D. Strauß und C. Urbahn, Pharmazie 23, 522 (1968).

²⁾ J. Knabe und R. Kräuter, Arch. Pharmaz. 298, 1 (1965); J. Knabe und K. Philipson, Arch. Pharmaz. 299, 231 (1966).

1. LiAlH_4 -Reduktion von racem. und opt. aktivem Hexobarbital (Ia) und Methylphenobarbital (Ib)

Die N-methylierten Barbiturate Ia und Ib werden mit LiAlH_4 bis zu den Hexahydropyrimidinen IIa bzw. IIb völlig durchreduziert:



Dieses Ergebnis ist analog dem der völligen Reduktion N-methylierter Hydantoine mit LiAlH_4 , über die *Wilk und Close*³⁾ berichtet haben.

Die Hexahydropyrimidine IIa/IIb konnten aus dem Reaktionsgemisch durch präparative Schichtchromatographie isoliert und als Hydrochloride kristallisiert werden, wobei IIa mit 3 Mol HCl reagierte, denn außer der Bildung des Dihydrogenchlorides erfolgte Addition von HCl an die isolierte Doppelbindung des Carbozyklus. Optisch aktives IIa konnte als Base analysenrein erhalten werden. Optisch aktives IIa und IIb besitzen die gleiche Drehungsrichtung wie die Ausgangsverbindungen Ia/Ib, die spezifische Drehung von IIa ist gegenüber der von Ia nur geringfügig erhöht, die von IIb, gemessen als Hydrochlorid, hat sich gegenüber Ib etwa verdoppelt. Neben den Hauptprodukten IIa/IIb waren in untergeordneter Menge noch eine Anzahl weiterer Reduktionsprodukte entstanden, darunter auch solche mit geöffnetem Heterozyklus, die nicht näher untersucht wurden. Um nach Möglichkeit Nebenreaktionen zu unterdrücken und die Ausbeuten an IIa/IIb zu verbessern, wurden Ia und Ib mit LiAlH_4 unter Zusatz der molaren Menge AlCl_3 umgesetzt. Dabei entstehen jedoch überraschenderweise nicht die Hexahydropyrimidine IIa/IIb, sondern die 2-Oxo-hexahydropyrimidine IIIa/IIIb. Die Lage der Carbonylgruppe ergibt sich einmal daraus, daß kein basischer Stickstoff vorhanden ist und zum anderen aus dem IR-Spektrum, das die Harnstoff-Carbonylbande bei $1680/\text{cm}$ zeigt. IIIa und IIIb drehen die Ebene des polarisierten Lichtes in gleicher Richtung wie die Ausgangsverbindungen; die spezifische Drehung von IIIa ist etwa doppelt

³⁾ J. Wilk und W. J. Close, J. org. Chemistry 15, 1020 (1950).

so hoch wie die der Ausgangsverbindung (vgl. Tab. 1). Optisch aktives IIIb kristallisiert schlecht und konnte nicht analysenrein erhalten werden. Die spezifische Drehung der öligen Substanz betrug $[\alpha]_{589}^{19} = +18,9^\circ$; $[\alpha]_{365}^{19} = +68,8^\circ$ ($c = 7,2$; abs. Äthanol).

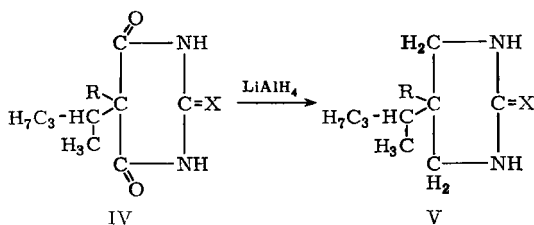
Tabelle 1

Spezifische Drehungen der Ausgangsprodukte Ia/Ib und der Reduktionsprodukte IIa*), IIIa sowie IIb-Hydrochlorid (abs. Äthanol)

$[\alpha]_{nm}^{20}$	Ia	IIa	Ia	IIIa	Ib	IIb · 2 HCl
589	+ 13,00°	+ 16,14°	+ 11,25°	+ 21,42°	+ 7,26°	+ 16,35°
578	+ 13,68°	+ 16,85°	+ 11,77°	+ 23,00°	+ 7,66°	+ 17,50°
546	+ 15,56°	+ 19,26°	+ 13,34°	+ 27,38°	+ 8,94°	+ 20,72°
436	+ 23,08°	+ 31,77°	+ 23,08°	+ 51,78°	+ 14,48°	+ 38,74°
405	+ 34,78°	+ 37,59°	+ 28,22°	+ 63,35°	+ 18,24°	+ 46,92°
365	+ 47,57°	+ 47,88°	+ 29,70°	+ 88,44°	+ 23,71°	+ 63,31°

2. LiAlH_4 -Reduktion von racem. und opt. aktivem Pentobarbital (IVa), Vinylbital (IVb) und Thiopental (IVc)

Die nicht N-methylierten Barbiturate IVa-c werden durch LiAlH_4 auch in sehr großem Überschuß nur bis zur Hexahydro-2-oxo-pyrimidinstufe reduziert. Entsprechend den Befunden von Marshall⁴⁾, der bei der LiAlH_4 -Reduktion von Phenobarbital in 44proz. Ausbeute 2-Oxo-5-äthyl-5-phenyl-hexahydropyrimidin erhielt, wurden in guten Ausbeuten die zyklischen Harnstoffderivate Va, Vb und Vc isoliert.



IVa, Va: R = C_2H_5 ; X = O

IVb, Vb: R = $\text{CH}=\text{CH}_2$; X = O

IVc, Vc: R = C_2H_5 ; X = S

*) Base in abs. Methanol gemessen bei 26° .

4) F. J. Marshall, J. Amer. chem. Soc. 78, 3696 (1956).

Die Drehungsrichtung der Ausgangsverbindungen IVa-c bleibt bei allen drei Reduktionsprodukten Va-c erhalten, der Drehbetrag wird größer, und zwar erhöht sich die spezifische Drehung gegenüber der der Ausgangsprodukte bei Va um etwa ein Drittel, bei Vb um etwa die Hälfte, bei Vc ist die spezifische Drehung gegenüber IVc fast verdreifacht (vgl. Tab. 2).

Tabelle 2

Spez. Drehungen der Ausgangsprodukte IVa-c und der Reduktionsprodukte Va-c (abs. Äthanol)

$[\alpha]_{\text{nm}}^{20}$	IVa	Va	IVb	Vb	IVc	Vc
589	+ 3,35°	+ 4,56°	— 10,62°	— 15,71°	+ 5,00°	+ 14,12°
578	+ 3,59°	+ 5,96°	— 11,03°	— 16,42°	+ 5,10°	+ 14,78°
546	+ 4,67°	+ 6,66°	— 12,40°	— 18,45°	+ 6,02°	+ 16,83°
436	+ 7,60°	+ 10,36°	— 19,46°	— 28,79°	+ 9,69°	+ 28,81°
405	+ 9,13°	+ 12,26°	— 23,09°	— 34,03°	—	+ 34,50°
365	+ 13,06°	+ 15,77°	— 30,77°	— 41,56°	—	+ 44,92°

Die pharmakologischen Eigenschaften fünf-, sechs- und siebengliedriger zyklischer Harnstoffe wurden vor kurzem von *Lien* und *Kumler*⁵⁾ untersucht. Die pharmakologische Testung einiger hier angeführter Reduktionsprodukte ist vorgesehen*).

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), *Farbenfabriken Bayer* (Hexobarbital, Methylphenobarbital) und *Promonta* (Thiopental).

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

Beschreibung der Versuche

1. LiAlH₄-Reduktion von racem. und von (+)-Hexobarbital (Ia)

3 g racem. Ia wurden nach und nach in eine äther. Lösung von 1,5 g LiAlH₄ eingetragen und unter Rückfluß 60 Std. erhitzt. Nach Zers. mit Eiswasser wurde der Äther abgetrennt, die ätherische Lösung mit 2 n HCl ausgeschüttelt und nach Alkalisieren mit Natriumcarbonat und Ausäthern ein öliges Basengemisch erhalten. Das DC zeigte 4 Flecke (Fließmittel: Cyclohexan/Chloroform/Diäthylamin 5 : 4 : 1). Durch präp. Schichtchromatographie (Kieselgel HF₂₅₄ „Merck“, Schichtdicke 1,7 mm) gelang es, die ölige Base IIa (Rf 0,45) rein zu erhalten. Durch Einleiten von HCl in die ätherische Lösung wurde IIa-Dihydrochlorid hergestellt, wobei sich außerdem HCl an die Doppelbindung der Cyclohexenylgruppe

*) Die Untersuchungen sollen im Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Universität, Direktor Prof. Dr. W. Rummel, durchgeführt werden.

⁵⁾ E. J. Lien und W. D. Kumler, J. Med. Chem. 11, 214 (1968).

anlagerte. Nach Umkristallisation aus Äthanol/Äther, Schmp. 184—187°, Ausbeute 0,8 g (21% d. Th.).

$C_{12}H_{25}N_2Cl_3$ (303,6)	Ber.: C 47,47	H 8,30
	Gef.: C 47,54	H 7,84

IIa-Pikrat wurde in 30proz. Essigsäure hergestellt, Schmp. 186—188°.

$C_{18}H_{25}N_5O_7$ (423,4)	Ber.: C 51,07	H 5,95
	Gef.: C 51,22	H 6,00

Bei der analogen Reduktion von (+)-Hexobarbital [(+)-Ia], $[\alpha]_{578}^{20} = +13,61^\circ$, konnte die rechtsdrehende Base IIa (Drehg. vgl. Tab. 1) analysenrein gewonnen werden.

$C_{12}H_{22}N_2$ (194,3)	Ber.: C 74,17	H 11,41
	Gef.: C 74,07	H 11,04

Spezifische Drehung (abs. Methanol, 1 dm-Rohr, 26°)

$c = 3,352$; $\alpha_{578} = +0,565^\circ$; $\alpha_{546} = +0,645^\circ$; $\alpha_{436} = +1,065^\circ$; $\alpha_{405} = +1,260^\circ$; $\alpha_{365} = +1,605^\circ$.

2. $LiAlH_4$ -Reduktion von racem. und von (+)-Methylphenobarbital (Ib)

3 g racem. Ib wurden wie oben beschrieben (vgl. 1.) mit $LiAlH_4$ reduziert. Das DC der Basenfraktion zeigte 4 Flecke. Durch präp. Schichtchromatographie konnte die ölige Base IIb (RF 0,43) rein erhalten werden. IIb wurde durch Einleiten von Chlorwasserstoff in die äther. Lösung in das Hydrochlorid überführt; es schmolz nach Umkristallisation aus Äthanol/Äther bei 155—158°, Ausbeute 0,7 g (21% d. Th.).

$C_{13}H_{22}N_2Cl_2$ (277,2)	Ber.: C 56,32	H 8,00
	Gef.: C 56,35	H 8,06

Analog wurden 1,5 g (+)-Ib, $[\alpha]_{578}^{20} = +7,66^\circ$, mit 0,8 g $LiAlH_4$ reduziert. Nach präp. Schichtchromatographie wurden 0,4 g (+)-IIb (24% d. Th.) erhalten, die ebenfalls in das Hydrochlorid verwandelt wurden, Schmp. 154°.

$C_{13}H_{22}N_2Cl_2$ (277,2)	Ber.: C 56,32	H 8,00
	Gef.: C 55,87	H 7,83

Spezifische Drehung⁶⁾

$c = 0,916$; $\alpha_{578} = +0,160^\circ$; $\alpha_{546} = +0,190^\circ$; $\alpha_{436} = +0,355^\circ$; $\alpha_{405} = +0,430^\circ$; $\alpha_{365} = +0,580^\circ$.

3. $LiAlH_4$ -Reduktion von racem. und von (+)-Hexobarbital (Ia) in Gegenwart von $AlCl_3$

2 g racem. Ia wurden nach und nach in eine äther. Lösung von 1,2 g $LiAlH_4$ und 4,2 g $AlCl_3$ eingetragen und unter Rückfluß 48 Std. erhitzt. Nach Zers. mit Eiswasser und Alkalisieren mit Natriumcarbonat wurde mit Äther ausgeschüttelt und die ätherische Lösung nach Trocknen über Natriumsulfat i. Vak. eingeeengt. IIIa fiel kristallin an und

⁶⁾ Die Drehungen wurden im 1-dm-Rohr bei 20° in abs. Äthanol im LEP. A 2 der Fa. Carl Zeiss gemessen.

schmolz nach Umkristallisation aus Äther/Petroläther bei 106–107°. Ausbeute 1,1 g (62% d. Th.).

$C_{12}H_{20}N_2O$ (208,3)	Ber.: C 69,19	H 9,68
	Gef.: C 69,26	H 9,46

Analog wurden 2 g (+)-Ia, $[\alpha]_{578}^{20} = +11,77^\circ$, reduziert. Es fiel 1,0 g (+)-IIIa an (57% d. Th.), Schmp. 80–82°.

$C_{12}H_{20}N_2O$ (208,3)	Ber.: C 69,19	H 9,68
	Gef.: C 69,20	H 9,61

Spezifische Drehung^{a)}

$c = 1,826$; $\alpha_{578} = +0,420^\circ$; $\alpha_{546} = +0,500^\circ$; $\alpha_{436} = +0,945^\circ$; $\alpha_{405} = +1,175^\circ$; $\alpha_{365} = +1,615^\circ$.

4. $LiAlH_4$ -Reduktion von racem. Methylphenobarbital (Ib) in Gegenwart von $AlCl_3$

3 g racem. Ib wurden analog 3. mit 2 g $LiAlH_4$ und 6,4 g $AlCl_3$ umgesetzt. IIIb, das zunächst als Öl anfiel, kristallisierte rasch durch. Nach Umkristallisation aus Äther/Petroläther Schmp. 112–114°. Ausbeute 1,65 g (55% d. Th.).

$C_{13}H_{18}N_2O$ (218,3)	Ber.: C 71,52	H 8,31
	Gef.: C 71,51	H 8,20

5. $LiAlH_4$ -Reduktion von racem. und von (+)-Pentobarbital (IVa)

6 g racem. IVa wurden nach und nach in eine äther. Lösung von 4 g $LiAlH_4$ eingetragen und unter Rückfluß 48 Std. erhitzt. Nach der üblichen Aufarbeitung wurde ein schlecht kristallisierendes gelbliches Öl erhalten. Die Kristallisation aus Äther/Petroläther ergab Va, Schmp. 125°, Ausbeute 1,4 g (27% d. Th.). (Lit.⁴⁾: Schmp. 125°, Ausbeute 8% d. Th. nach Dest. i. Vak.).

Unter gleichen Bedingungen wurden 5 g (+)-IVa, $[\alpha]_{578}^{20} = +3,59^\circ$, mit 3,3 g $LiAlH_4$ reduziert. Es fiel 1,0 g (+)-Va an; Schmp. 123–124°, Ausbeute 23% d. Th.

$C_{11}H_{22}N_2O$ (198,3)	Ber.: C 66,62	H 11,18
	Gef.: C 66,46	H 11,13

Spezifische Drehung^{a)}

$c = 2,85$; $\alpha_{578} = +0,170^\circ$; $\alpha_{546} = +0,190^\circ$; $\alpha_{436} = +0,295^\circ$; $\alpha_{405} = +0,350^\circ$; $\alpha_{365} = +0,450^\circ$.

6. $LiAlH_4$ -Reduktion von racem. und (—)-Vinylbital (IVb)

3,5 g racem. IVb wurden analog 5. mit 2,4 g $LiAlH_4$ umgesetzt. Vb fiel kristallin an und wurde aus Äther/Petroläther umkristallisiert. Schmp. 135–137°, Ausbeute 2,0 g (65% d. Th.).

$C_{11}H_{20}N_2O$ (196,3)	Ber.: C 67,31	H 10,27
	Gef.: C 67,42	H 10,43

Unter gleichen Bedingungen wurden 3,5 g (—)-IVb, $[\alpha]_{578}^{20} = -11,03$, reduziert. Es fielen 2,0 g (—)-Vb an (65% d. Th.), Schmp. 125—126°.

$C_{11}H_{20}N_2O$ (196,3)	Ber.: C 67,31	H 10,27
	Gef.: C 67,72	H 10,21

Spezifische Drehung^{a)}

$c = 2,466$; $\alpha_{578} = -0,405^\circ$; $\alpha_{546} = -0,455^\circ$; $\alpha_{436} = -0,710^\circ$; $\alpha_{405} = -0,820^\circ$; $\alpha_{365} = -1,025^\circ$.

7. $LiAlH_4$ -Reduktion von racem. und (+)-Thiopental (IVc)

2 g racem. IVc wurden analog 5. mit 1,3 g $LiAlH_4$ umgesetzt. Vc fiel kristallin an und wurde aus Äther/Petroläther umkristallisiert. Schmp. 120—122°, Ausbeute 1,3 g (73% d. Th.).

$C_{11}H_{22}N_2S$ (214,3)	Ber.: C 61,63	H 10,34
	Gef.: C 61,48	H 10,53

Analog wurden 1 g (+)-IVc, $[\alpha]_{578}^{20} = +5,1^\circ$, reduziert. Es fielen 0,55 g (+)-Vc an (62% d. Th.), Schmp. 117—119°.

$C_{11}H_{22}N_2S$ (214,3)	Ber.: C 61,63	H 10,34
	Gef.: C 61,65	H 10,21

Spezifische Drehung^{a)}

$c = 2,638$; $\alpha_{578} = +0,390^\circ$; $\alpha_{546} = +0,445^\circ$; $\alpha_{436} = +0,760^\circ$; $\alpha_{405} = +0,910^\circ$; $\alpha_{365} = +1,185^\circ$.

Die Elementaranalysen wurden im Institut für Organische Chemie der Universität des Saarlandes, Direktor Prof. Dr. B. Eistert, nach der Methode Walisch⁷⁾ ausgeführt. Die IR-Spektren wurden mit dem Beckman-Spektralphotometer IR 5 aufgenommen, Schmp. am Kofler-Heiztisch-Mikroskop.

⁷⁾ W. Walisch, Chem. Ber. 94, 2314 (1961).