

(2-Äthyl-benzothiophen-3-methin-)-malonsäuredimethylester (8i)

1 g (5,27 mmol) **1**, 696 mg (5,27 mmol) Malonsäuredimethylester, 40 mg Piperidin, 5 mg Eisessig und 6 ml Benzol werden analog **8f** erhitzt und analog **8h** aufgearbeitet, wobei die Kristalle bei tiefer Temp. erst anfallen. Schmp. 64°; Ausb.: 1,14 g = 71 % d. Th.

C₁₆H₁₆O₄S (304, 36) Ber.: C 63,15 H 5,26 S 10,52 Gef.: C 63,17 H 5,31 S 10,65.

(2-Äthyl-benzothiophen-3-methin-)-malonsäure-diäthylester (8k)

0,6 g (3,16 mmol) **1**, 505 mg (3,16 mmol) Malonsäurediäthylester, 23 mg Piperidin, 3,7 mg Eisessig und 6 ml Benzol werden analog **8f** erhitzt und aufgearbeitet; nach Entfernen des Benzols verbleibt viskoser Rückstand, der nach Zugabe einiger Tropfen Methanol bei tiefer Temp. kristallisiert. Umkristallisation aus Methanol bei tiefer Temp., Schmp. 45°; Ausb. 740 mg = 70,5 % d. Th.

C₁₈H₂₀O₄S (332, 42) Ber.: C 65,06 H 6,02 S 9,63 Gef.: C 65,06 H 6,05 S 9,62.

(2-Äthyl-benzothiophen-3-methin-)-benzoylessigsäureäthylester (8l)

0,6 g (3,16 mmol) **1**, 40 mg Piperidin, 10 mg Eisessig und 5 ml Benzol werden analog **8f** erhitzt und aufgearbeitet. Der Rückstand nach Entfernen des Benzols wird aus einer Mischung Aceton/Äthanol (1:1) umkristallisiert. Schmp. über 360°; Ausb.: 100 mg = 10 % d. Th.

C₂₂H₂₀O₃S (364, 46) Ber.: C 72,52 H 5,49 S 8,79 Gef.: C 72,41 H 5,42 S 8,90.

Anschrift: Professor Dr. R. Neidlein, Im Neuenheimer Feld 364, 6900 Heidelberg.

[Ph 761]

Arch. Pharm. (Weinheim) 310, 642–650 (1977)

Gerwalt Zinner, Thomas Krause und Klaus Dörschner*)

Ringschlußreaktionen von Semicarbaziden und Carbazinsäureestern mit Aldehyden

Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie der Technischen Universität Braunschweig
(Eingegangen am 31. August 1976)

Mit Aldehyden setzen sich 1,2,4-trisubstituierte Semicarbazide zu Derivaten des 1,2,4-Triazolidin-3-ons um, während 1,4-disubstituierte Semicarbazide und 3-substituierte Carbazinsäureester Derivate des Hexahydro-1,2,4,5-tetrazins geben. Der Reaktionsverlauf wird über Carbenium-Iminium-Ionen und 1,3-dipolare N'-acylierte Carbenium-iminium-N-imide als reaktive Zwischenstufen angenommen.

*) Mitbearbeitet von Wolfgang Bock.

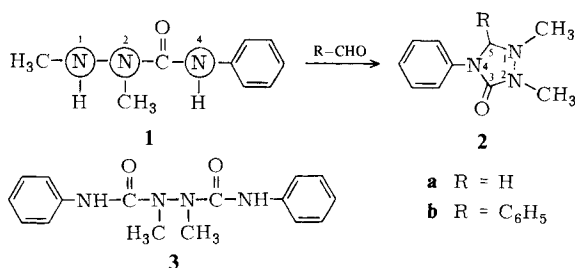
Cyclisation Reactions of Semicarbazides and Carbazates with Aldehydes

Aldehydes react with 1,2,4-trisubstituted semicarbazides to produce 1,2,4-triazolidine-3-ones, whereas with 1,4-disubstituted semicarbazides and 3-substituted carbazates hexahydro-1,2,4,5-tetrazines are obtained. A reaction mechanism including ionic (and 1,3-dipolar) intermediates is discussed.

Kürzlich wurde von anderer Seite¹⁾ eine Untersuchung über die Reaktion 1-substituierter Semicarbazide mit Benzaldehyd veröffentlicht, die unter Ent- und Umcarbamoylierung zu Hydrazonen und zu einem Δ 2-1,2,4-Triazolin-5-on führte. Dies veranlaßt uns, bereits vor Beendigung des weiter gespannten Programms über einige Ergebnisse der Einwirkung von Aldehyden auf 1,4- und 1,2,4-substituierte Semicarbazide sowie auf 3-Methylcarbazinsäureester zu berichten, bei denen wir Derivate vom Typ des 1,2,3-Triazolidin-3-ons bzw. acylierte Hexahydro-1,2,4,5-tetrazine erhielten.

A) 1,2,4-Trisubstituierte Semicarbazide

(1, hergestellt nach²⁾) besitzen 2 heteroständige H-Atome, von denen 4-H „acid“ ist und 1-H von „basischem“ N-1 gebunden wird, so daß also die Voraussetzungen zur intramolekularen Kondensation mit Carbonylgruppen im Sinne der Aminoalkylierung (N-H)-acider Verbindungen gegeben sind, und wir erhielten erwartungsgemäß in beiden untersuchten Fällen das entsprechende 1,2,4-Triazolidin-3-on 2:



Unter Katalyse von Bortrifluorid-ätherat ließ sich **2b** in 63 proz. Ausbeute isolieren; ohne Katalyse wurde neben nur 8 % **2b** und unumgesetztem **1** auch das durch partielle Übertragung der Phenylcarbamoylgruppe³⁾ gebildete N,N'-Bis(phenylcar-

1 A. Nováček und J. Gut, Collect. Czech. Chem. Commun. **40**, 3512 (1975).

2 G. Zinner und K. Dörschner, Arch. Pharm. (Weinheim) **306**, 35 (1973).

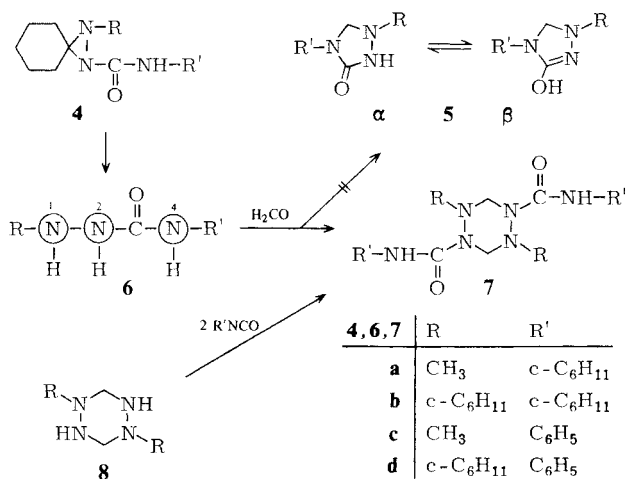
3 Solche Umcarbamoylierungen beobachtet man in der Harnstoff-Reihe (zu der hier auch die Semicarbazide gerechnet werden sollen) häufiger und deutet sie über thermische Abspaltung der Isocyanat-Komponente (bzw. der Cyansäure) und Readdition, was gelegentlich auch experimentell gesichert wurde⁴⁾. Für die Umsetzung der 1-substituierten Semicarbazide mit Benzaldehyd wird auch ein die Umcarbamoylierung einschließender cyclischer Ein-Schritt-Mechanismus diskutiert¹⁾.

4 H.G. Aurich und H.-G. Scharpenberg, Chem. Ber. **106**, 1881 (1973).

bamoyl)hydrazin **3** erhalten, was an die schon früher⁵⁾ beobachtete zweifache Phenylcarbamoylierung von N,N'-Dimethylhydrazin bei Einwirkung von nur 1 Mol Phenylisocyanat erinnert.

B) 1,4-Disubstituierte Semicarbazide

(6, hergestellt durch Hydrolyse der carbamoylierten Diaziridine **4** entsprechend⁶⁾) enthalten im 2-H ein weiteres substituierbares *und* „acides“ H-Atom, und statt einer zu **5**⁷⁾ führenden intramolekularen Kondensation wurde als Ergebnis einer bevorzugten Konkurrenzreaktion die Bildung der Hexahydro-1,2,4,5-tetrazine **7** beobachtet, deren Molekülmasse doppelt so groß ist wie die der 1,2,4-Triazolidin-3-one **5** gleicher relativer Elementarzusammensetzung.



5 L. Knorr und A. Köhler, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 39, 3257 (1906), hierzu siehe auch unsere Ausführungen in²⁾.

6 a) E. Schmitz und D. Habisch, Rev. Chim. (Bucarest) 7, 1281 (1962); b) E. Schmitz und R. Ohme, Chem. Ber. 94, 2166 (1961). Angaben über **4a**, **4c**, **6a**, **6c** siehe Lit.²⁾, über **6b**, **6d** nachstehend im Exp. Teil.

7 Die Form **5α** (1,2,4-Triazolidin-3-on) ließe für die (C=O)-Bande eine Lage bei 1700/cm erwarten, wie sie für **2** beobachtet wurde, die tautomere Form **5β** (Δ2-1,2,4-triazolin-3-ol) dagegen eine (C=N)-Bande bei etwa 1620–1580/cm⁸⁾, also im längerwelligen Bereich, als sie die Carbamoyl-Gruppe in **7** zeigt, und einen anderen Habitus im Bereich von 3400 bis 2600/cm und einen der Iminol-Struktur zuzuordnenden positiven Ausfall der Farbreaktion mit Eisen(III)-chlorid.

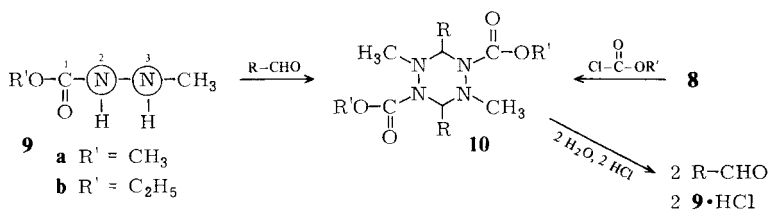
8 M. Heitmann und G. Zinner, in Vorbereitung.

Hier berichten wir nur über Umsetzungen mit Formaldehyd: Gegenüber den Derivaten mit *Cyclohexyl*-Substitution an N-4 lagen (bei einmaligen Routineansätzen ohne Versuch der Optimierung) die Ausbeuten der N-4-*Phenyl*-Derivate erheblich niedriger, vermutlich bedingt durch (weitere) Acifizierung von 4-H, die die konkurrierende Bildung des Typs **5** begünstigt. Die Signale der ^1H -NMR-Spektren entsprechen dem zentrosymmetrischen Substitutionsmuster⁹⁾; **7a** und **7c** synthetisierten wir auch durch Carbamoylierung¹⁵⁾ des 1,4-Dimethyl-Derivats **8**, was das Vorliegen der zentrosymmetrischen Struktur zusätzlich auf präparativem Wege sichert. Auch durch Oxidation der jeweils 4-substituierten 1,1-Dimethylsemicarbazide mit Blei(IV)-acetat wurden **7a**¹¹⁾ **14)** und **7c**¹⁴⁾ hergestellt.

C) 3-Methylcarbazinsäureester

(**9**, hergestellt nach¹⁶⁾) wurden als die den Semicarbaziden **6** entsprechenden Ester ebenfalls in die Kondensationsreaktion mit Aldehyden eingesetzt¹⁷⁾. Auch hier ließen sich die Reaktionsprodukte als zentrosymmetrische Hexahydro-1,2,4,5-tetrazine **10** identifizieren. Die mit Formaldehyd erhaltenen Derivate **10a** und **10b** wurden auch aus **8** durch Acylierung mit Chlorameisensäureestern hergestellt. Beim Behandeln von **10** mit Salzsäure trat trotz der Hydrazidal-Struktur eine glatte Hydrolyse ein, wie sie bisher von nicht-acylierten Hexahydro-1,2,4,5-tetrazinen (als cyclischen Hydrazinalen, also „Aminalen“) beschrieben war¹⁸⁾, von uns aber auch an anderen Hydrazidalen gefunden wurde¹⁴⁾.

-
- 9 Das Problem der Symmetrieverhältnisse an substituierten Hexahydro-1,2,4,5-tetrazinen wurde von Dorn und Dilcher¹⁰⁾ und anderen Arbeitskreisen untersucht, z.B. ¹¹⁾ ¹²⁾ ¹³⁾ ¹⁴⁾.
- 10 H. Dorn und H. Dilcher, Justus Liebigs Ann. Chem. **717**, 104 (1968).
- 11 J.H. Cooley und J.W. Atchison, Tetrahedron Lett. **1969**, 4449.
- 12 a) W.M. Tolles, E.R. McBride und W.E. Thun, J. Am. Chem. Soc. **91**, 2443 (1969); b) G.B. Ansell, J.L. Erickson und D.W. Moore, J.C.S. Chem. Commun. **1970**, 446; c) K.E. Jenssen und S. Hamerum, Acta Chem. Scand. **26**, 1258 (1972); d) E. Fluck und H. Schultheiß, Justus Liebigs Ann. Chem. **1974**, 1851.
- 13 W. Oppolzer, Tetrahedron Lett. **1970**, 2199.
- 14 G. Zinner und Th. Krause, Arch. Pharm. (Weinheim), in Druck.
- 15 Acylierungen von **8** wurden erstmals von Dorn und Dilcher¹⁰⁾ beschrieben.
- 16 G. Zinner und U. Gebhardt, Arch. Pharm. (Weinheim) **304**, 706 (1971).
- 17 **10a** und **10b** erhielten wir auch beim Versuch, eine „Vierkomponenten-Kondensation“ nach Ugi durchzuführen, ohne Beteiligung der Isocyanid-Komponente als Ergebnis einer „Ausweichreaktion“ aus **9** und Formaldehyd (G. Zinner und W. Bock, unveröffentlicht).
- 18 R. Grashey, R. Huisgen, K.K. Sun und R.M. Moriarty, J. Org. Chem. **30**, 74 (1965).



10	R'	R
a	CH ₃	H
b	C ₂ H ₅	H
c	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅
d	C ₂ H ₅	(4) Cl-C ₆ H ₄
e	C ₂ H ₅	(4) CH ₃ O-C ₆ H ₄
f	C ₂ H ₅	(4) O ₂ N-C ₆ H ₄

Mögliche Reaktionsmechanismen

Für die vorstehend beschriebenen Umsetzungen nehmen wir folgenden Verlauf an: Der Aldehyd bildet an N-1 der Semicarbazide bzw. an N-3 der Carbazate über die Hydroxyalkyl-Verbindungen A, F, I ein Carbenium-Iminium-Ion, das bei N-2-Substitution der Semicarbazide als B unter Deprotonierung von 4-H intramolekular zum Ring D schließt. In den an N-2 nicht-substituierten Semicarbaziden bildet sich statt des analogen C aber bevorzugt das N'-acylierte Carbenium-iminium-N-imid G aus, welches nun als 1,3-Dipol¹⁹⁾ zum Derivat H des Hexahydro-1,2,4,5-tetrazins dimerisieren kann²¹⁾. Ein gleichartiger Verlauf ($\rightarrow \text{I} \rightarrow \text{J} \rightarrow \text{K}$) ist für die (an N-2 nicht-substituierten) Carbazinsäureester 9 zu erwarten, bei denen die Konkurrenz einer intramolekularen Ringschlußreaktion nicht mehr besteht²³⁾ und die für diese Reaktionsfolge keiner sauren Katalyse bedürfen (siehe Exp. Teil).

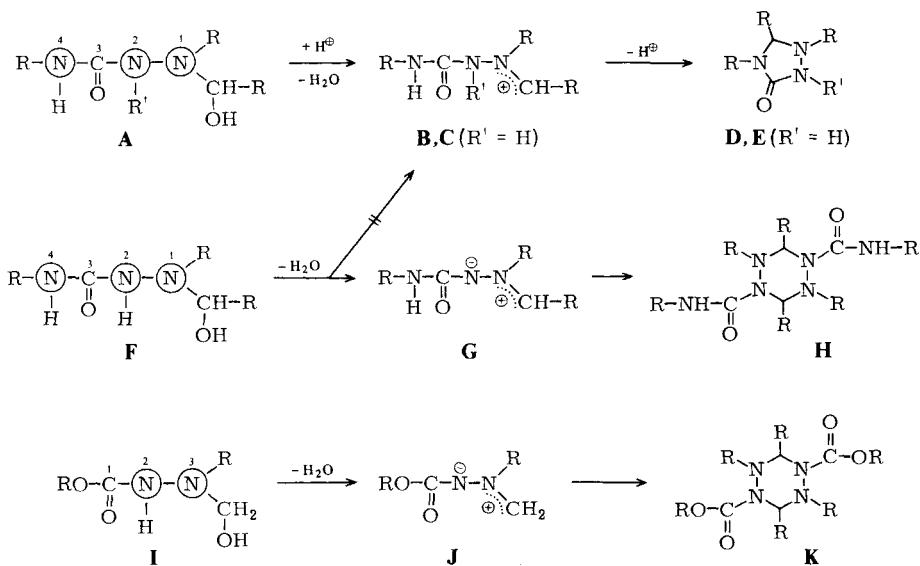
19 Carbenium-iminium-N-imide nennen wir die üblicherweise als „Azomethin-imine“²⁰⁾ bezeichneten Strukturen, um ihren dipolaren Charakter schon im Namen deutlich zu machen. Den Terminus „Carbenium-Iminium“ entnehmen wir einer Anregung von W. Kliegel (persönliche Mitteilung).

20 R. Huisgen, Angew. Chem. 75, 604 (1963); J. Org. Chem. 41, 403 (1976).

21 An einfacheren Hydrazin-Derivaten wurden „Azomethin-imine“ zuerst angenommen von Grashey, Huisgen, Sun und Moriarty¹⁸⁾ sowie von Zinner und Kliegel²²⁾.

22 G. Zinner, W. Kliegel, W. Ritter und H. Böhlke, Chem. Ber. 99, 1678 (1966).

23 Dies entspricht der Einwirkung von Formaldehyd auf N'-Methyl-phenylessigsäurehydrazid, bei der Oppolzer¹³⁾ das Hydroxymethyl-Derivat gefaßt und das „Azomethin-imin“ durch Abfangen mit Dipolarophilen nachgewiesen hat.



Dem Fonds der Chemie danken wir für Sachbeihilfen, der Gesellschaft für Molekularbiologische Forschung Braunschweig-Stöckheim (insbesondere Herrn Dr. L. Ernst) für die Aufnahme der 1H -NMR-Spektren.

Experimenteller Teil

1,2-Dimethyl-4-phenyl-1,2,4-triazolidin-3-on (2a)

Man erhitzte je 5 mmol 1,2-Dimethyl-4-phenylsemicarbazid und Paraformaldehyd (Natriummethoxid-Katalyse) 4 h in 50 ml Äthanol zum Rückfluß, entfernte das gebildete Wasser nach Zusatz von Benzol durch Azeotropdestillation, brachte i. Vak. z. Trockne und destillierte den Rückstand. Ausb.: 37 %. Sdp.₃ 158–162°; Schmp. 47–49° (Petroläther); IR (KBr): 1710 cm^{-1} (CO); 1H -NMR (CDCl₃, 60 MHz): δ (ppm) = 2,68 (s; N-CH₃); 3,06 (s; (CO)N-CH₃); 4,63 (s; N-CH₂-N); 6,93–7,63 (m; 5 H arom.). Hydrochlorid: Schmelzbereich 147–157° (absol. Äthanol) IR (KBr): 1740 cm^{-1} (CO). Bei Verwendung wäbr. Formaldehyd-Lösung (Eisessig-Katalyse) wurde unter Zusatz von Salzsäure aufgearbeitet und das Hydrochlorid direkt erhalten. Ausb.: 35 %

C₁₀H₁₃N₃O (191,2) Ber.: C 62,81 H 6,85 N 21, 97 Gef.: C 63,32 H 7,18 N 21,85

[C₁₀H₁₄N₃O]Cl (227,7) Ber.: C 52,57 H 6,30 Cl 15,57 N 18,45 Gef.: C 52,38 H 6,12 Cl 15,92 N 18,38

1,2-Dimethyl-4,5-diphenyl-1,2,4-triazolidin-3-on (2b)

Durch Rückflußerhitzen von je 5 mmol 1,2-Dimethyl-4-phenylsemicarbazid und Benzaldehyd in 50 ml wasserfr. Xylol (1 ml Bortrifluoridätherat; 2,0 g Molekularsieb 0,4 nm). Ausb. 63 %. Schmp. 137° (Cyclohexan); IR (KBr): 1700 cm^{-1} (CO).

$C_{16}H_{17}N_3O$ (267,3) Ber.: C 71,89 H 6,41 N 15,72 Gef.: C 71,92 H 6,37 N 15,82.

Ohne Zusatz von Bortrifluoridätherat betrug die Ausb. 8 % neben Ausgangsstoff und 1,2-Bis(phenylcarbamoyl)-1,2-dimethylhydrazin (3), Schmp. 286–288° (Äthanol)²⁾.

2-Cyclohexyl-1,2-diazaspiro[2,5]octan-1-carboxamide (4)

Durch Zugabe äquimol. Menge Isocyanat zu „3,3-Pentamethylendiaziridin“ in wasserfr. Benzol bei Raumtemp. Ausb. über 95 %.

1. mit Cyclohexylisocyanat: *-1-(N-cyclohexylcarboxamid) (4b)* Schmp. 89–91° (Äther)

$C_{19}H_{33}N_3O$ (319,5) Ber.: C 71,43 H 10,41 N 13,15 Gef.: C 71,28 H 10,34 N 13,19

2. mit Phenylisocyanat: *-1-(N-phenylcarboxamid) (4d)* Schmp. 144–145° (Äther) [Lit.^{6b)} 147–148°]

$C_{19}H_{27}N_3O$ (313,5) Ber.: C 72,81 H 8,68 N 13,41 Gef.: C 72,65 H 8,54 N 13,42

1,4-Dicyclohexylsemicarbazid-hydrochlorid (6b · HCl)

Aus **4b** durch Erwärmen in 6 N HCl. Schmp. 182–185° (Äthanol).

$[C_{13}H_{26}N_3O]Cl$ (275,8) Ber.: C 56,61 H 9,50 N 15,23 Gef.: C 56,88 H 9,30 N 15,41.

1-Cyclohexyl-4-phenylsemicarbazid-hydrochlorid (6d · HCl)

Aus **4d** durch Erwärmen in 6 N HCl. Schmp. 195–197° (Dioxan) [Lit.^{6a)} 197–198°]

$[C_{13}H_{20}N_3O]Cl$ (269,8) Ber.: C 57,88 H 7,47 N 15,58 Gef.: C 57,99 H 7,34 N 15,51

2,5-Disubstituierte Hexahydro-1,2,4,5-tetrazin-1,4-dicarboxamide (7)

Methode 1. Aus 1,4-disubstituierten Semicarbaziden mit wässriger Formaldehyd-Lösung in Äthanol bei pH 4–5.

Methode 2. Aus 1,4-Dimethyl-hexahydro-1,2,4,5-tetrazin (8)^{12d)12e)} mit Isocyanat in Benzol.

2,5-Dimethyl-hexahydro-1,2,4,5-tetrazin-1,4-bis(N-cyclohexylcarboxamid) (7a)

Nach 1. 88 % Ausb. Schmp. 210–212° (Äthanol); nach 2. 80 % Ausb. Schmp. 204–206° (Äthylacetat); IR (KBr) 3300 (NH), 1670 cm^{-1} (CO); für beide Substanzen kongruent; ¹H-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ (ppm) = 2,63 (s, N-CH₃); 4,40 und 4,80 (AB-Quartett, J = 14 Hz, (N-CH₂-N)-Ringbrücke); 6,24 (d, J = 9 Hz, CO-NH-CH).

$C_{18}H_{34}N_6O_2$ Ber.: C 58,99 H 9,35 N 22,93 Mol.-Masse 366,5 Gef.: C 58,88 H 8,99 N 22,98 Mol.-Masse 337 (Campher).

2,5-Dicyclohexyl-hexahydro-1,2,4,5-tetrazin-1,4-bis(N-cyclohexylcarboxamid) (7b)

Nach 1. 88 % Ausb. Schmp. 218–220° (Dioxan); IR (KBr) 3300 (NH), 1660 cm^{-1} (CO); ¹H-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ (ppm) = 4,04 und 5,08 (AB-Quartett, J = 14 Hz, (N-CH₂-N)-Ringbrücke); 6,05 (d, J = 7 Hz, CO-NH-CH).

$C_{28}H_{50}N_6O_2$ Ber.: C 66,89 H 10,02 N 16,72 Mol.-Masse 502,8 Gef.: C 67,21 H 9,63 N 16,74 Mol.-Masse 518 (Campher).

2,5-Dimethyl-hexahydro-1,2,4,5-tetrazin-1,4-bis(N-phenylcarboxamid) (7c)

Nach 1. 45 % Ausb. Schmp. 246–247° (Dioxan); nach 2. 85 % Ausb. Schmp. 242–244° (Dioxan); IR (KBr) 3290 (NH), 1670 cm⁻¹ (CO); für beide Substanzen kongruent. Lit.¹¹⁾ Schmp. 242,5–243,5° (Aceton/Wasser); IR (Nujol) 1670 cm⁻¹ (CO).

C₁₈H₂₂N₆O₂ Ber.: C 61,00 H 6,26 N 23,71 Mol.-Masse 354,4 Gef.: C 61,12 H 6,16 N 23,81 Mol.-Masse 338 (Campher).

2,5-Dicyclohexyl-hexahydro-1,2,4,5-tetrazin-1,4-bis(N-phenylcarboxamid) (7d)

Nach 1. 39 % Ausb. Schmp. 275–276° (Dimethylformamid); IR (KBr) 3300 (NH), 1660 cm⁻¹ (CO).

C₂₈H₃₈N₆O₂ Ber.: C 68,55 H 7,81 N 17,13 Mol.-Masse 490,6 Gef.: C 68,06 H 8,00 N 17,04 Mol.-Masse 443 (Campher).

2,5-Dimethyl-hexahydro-1,2,4,5-tetrazin-1,4-dicarbonsäureester (10a, b)

Methode 1. Aus 3-Methylcarbazinsäureestern¹⁶⁾, wäßriger Formaldehyd-Lösung und Salzsäure in Methanol (W.B.).

Methode 2. Aus 1,4-Dimethyl-hexahydro-1,2,4,5-tetrazin (8)^{12c)} d) mit Chlorameisensäureestern und Triäthylamin in Tetrahydrofuran. Ausb. 85–100 %. *Methylester (10a)* Schmp. 186–188° (Aceton o. Chloroform/Petroläther); IR (KBr) 1700 cm⁻¹ (CO₂R); ¹H-NMR siehe¹⁴⁾.

C₈H₁₆N₄O₄ Ber.: C 41,37 H 6,95 N 24,14 Mol.-Masse 232,2 Gef.: C 41,82 H 7,22 N 24,49 Mol.-Masse 225 (Campher).

Äthylester (10b) Schmp. nach 1. 142–144° (Benzol/Petroläther), nach 2. 137–139° (Aceton); IR (KBr) 1700 cm⁻¹ (CO₂R); ¹H-NMR siehe¹⁴⁾.

C₁₀H₂₀N₄O₄ Ber.: C 46,14 H 7,75 N 21,52 Mol.-Masse 260,3 Gef.: C 46,23 H 7,69 N 21,35 Mol.-Masse 251 (osm. Benzol).

3,6-Diaryl-2,5-dimethyl-hexahydro-1,2,4,5-tetrazin-1,4-di(carbonsäureäthylester) (10c–f)

Aus je 10 mmol Aldehyd und 3-Methylcarbazinsäureäthylester¹⁶⁾ in 80 ml wasserfr. Äther (mit 3,0 g Molekularsieb 0,4 nm) bei Raumtemp. Beim Versuch der Destillation erstarrte der Rückstand und wurde durch Umkristallisieren gereinigt. *3,6-Diphenyl- (10c)* aus Benzaldehyd. 97 % Ausb. Schmp. 195–196° (Aceton), IR (KBr) 1700 cm⁻¹ (CO₂R).

C₂₂H₂₈N₄O₄ (412,5) Ber.: C 64,06 H 6,84 N 13,58 Gef.: C 64,33 H 7,26 N 13,86

3,6-Di-(4-chlorphenyl)- (10d) aus 4-Chlorbenzaldehyd. 92 % Ausb. Schmp. 183–184° (Aceton), IR (KBr) 1690 cm⁻¹ (CO₂R).

C₂₂H₂₆Cl₂N₄O₄ (481,4) Ber.: C 54,89 H 5,44 Cl 14,73 N 11,64 Gef.: C 54,49 H 5,18 Cl 14,81 N 11,58.

3,6-Di-(4-methoxyphenyl)- (10e) aus 4-Methoxybenzaldehyd. 68 % Ausb. Schmp. 139–141° (Aceton), IR (KBr) 1700 cm⁻¹ (CO₂R).

C₂₄H₃₂N₄O₄ (472,5) Ber.: C 61,00 H 6,82 N 11,86 Gef.: C 60,88 H 6,78 N 11,95

3,6-Di-(4-nitrophenyl)- (10f) aus 4-Nitrobenzaldehyd. 30 % Ausb. Schmp. 179–181° (Äther/Petroläther), IR (KBr) 1710 cm⁻¹ (CO₂R).

C₂₂H₂₆N₆O₈ (502,4) Ber.: C 52,59 H 5,21 N 16,73 Gef.: C 52,55 H 5,13 N 16,73

Saure Hydrolyse von 10a–f

Kurzes Erhitzen von je 1 mmol mit 2 ml N HCl in 10 ml Äthanol führte in quant. Ausb. bei **10a** zu *3-Methylcarbazinsäuremethylester-hydrochlorid* (**9a** · HCl), Schmp. 145–147° (Cyclohexan), IR (KBr) 1730 cm⁻¹ (CO₂R); übereinstimmend mit authentischer Substanz aus **9a** und HCl.

[C₃H₉N₂O₂] Cl (140,5) Ber.: C 25,63 H 6,45 Cl 25,22 N 19,93 Gef.: C 25,65 H 6,42 Cl 25,14 N 19,95

bei **10b**, **10c**, **10d**, **10e** und **10f** zu *3-Methylcarbazinsäureäthylester-hydrochlorid* (**9b** · HCl), Schmp. 96–98° (Äthylacetat), IR (KBr) 1730 cm⁻¹ (CO₂R); übereinstimmend mit authentischer Substanz aus **9b** und HCl.

[C₄H₁₁N₂O₂] Cl (154,6) Ber.: C 31,08 H 7,17 Cl 22,93 N 18,12 Gef.: C 30,98 H 7,09 Cl 22,87 N 18,05

Anschrift: Prof. Dr. G. Zinner, Beethovenstr. 55, 3300 Braunschweig.

[Ph 762]

Arch. Pharm. (Weinheim) 310, 650–662 (1977)

Hans-Dieter Höltje

Molekular Orbital Berechnungen zur Struktur des Barbituratrezeptors

Aus der Fachrichtung Pharmazeutische Chemie der Universität des Saarlandes.
(Eingegangen am 2. September 1976)

Die pharmakologische Prüfung der Enantiomere einer Serie von Hexobarbital- und N-Methylphenobarbital-Derivaten hat ergeben, daß ihre hypnotische Wirkung stereospezifisch ist. Der Barbituratrezeptor muß daher stereoselektiv sein.

Aus den stabilsten Konformationen der wirksamen Moleküle, die mit der Extended Hückel-Theorie (EHT)-Molekular Orbital Methode berechnet wurden, wird eine räumliche Vorstellung der Topographie des Rezeptors abgeleitet.

Molecular Orbital Calculations on the Structure of the Barbiturate Receptor

Pharmacological evaluation of the enantiomers of a series of hexobarbital and N-methylphenobarbital derivatives showed that their hypnotical activity is stereospecific. Therefore the barbiturate receptor must be stereoselective. The most stable conformations of the active molecules were calculated using the Extended Hückel Theory (EHT) Molecular Orbital Method. From the results a three-dimensional picture of the receptor topography is derived.
