

J. Knabe und N. Franz

**Barbitursäurederivate, 19. Mitt.<sup>1)</sup>****5-Äthyl-5-propyl-1N-methylbarbitursäure**

Bei allen von uns bisher synthetisierten chiralen Barbituraten ergab die pharmakologische Prüfung<sup>2,3,4)</sup>, daß immer dann das in Äthanol (+)-drehende S-Enantiomer die größere narkotische Wirksamkeit besitzt, wenn einer der C-5-Substituenten eine Methylgruppe ist. Wird diese Gruppe durch eine Äthyl- oder Propylgruppe ersetzt, so hat das R (-)-Enantiomer die größere narkotische Potenz (vgl. Tab. 1).

**Tab. 1:** Narkotische Wirksamkeit chiraler N-Methylbarbiturate

| R <sup>1</sup>                | R <sup>2</sup>                                                                      | Narkotisch wirksamer*) |
|-------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| CH <sub>3</sub>               |    | S (+)                  |
| C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> |    | R (-)                  |
| CH <sub>3</sub>               |    | S (+)                  |
| C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> |    | R (-)                  |
| CH <sub>3</sub>               |    | S (+)                  |
| C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> |   | R (-)                  |
| C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> |  | R (-)**)               |
| C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> |  | R (-)                  |

\*) Drehung in Äthanol bei 589 nm

\*\*) Das S (+)-Enantiomer wirkt krampferregend<sup>4)</sup>

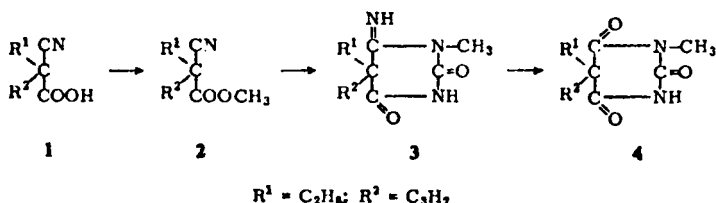
1 18. Mitt. J. Knabe und N. Franz, Arch. Pharmaz. 308, 308 (1975).

2 G. Wahlström, Life Sci. 5, 1781 (1966); Acta pharmacol. toxicol. 28, 493 (1970).

3 W. Rummel, U. Brandenburger und H.P. Büch, Med. Pharmacol. exp. Therapeut. (Basel) 16, 496 (1967); H.P. Büch, W. Buzello, O. Neurohr und W. Rummel, Biochem. Pharmacol. 17, 2391 (1968); H. Büch, J. Knabe, W. Buzello und W. Rummel, J. Pharmacol. exp. Therapeut. 175, 709 (1970).

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

Wir haben nun die Enantiomere von 5-Äthyl-5-propyl-N-methylbarbitursäure (**4**) synthetisiert in der Annahme, daß in diesem Falle beide Enantiomere etwa gleiche narkotische Wirksamkeit aufweisen sollten.



Zur Synthese von chiralem **4** wurde **1** in die Enantiomere gespalten, diese mit Diazomethan zu **2** verestert und der Ester mit Methylharnstoff zu **3** kondensiert, aus dem durch saure Hydrolyse **4** erhalten wurde.

Die Synthese von racemischem **1** erfolgte durch Cyanierung von  $\alpha$ -Bromvaleriansäureäthylester und anschließende Alkylierung mit Äthylbromid. Shonle und Doran<sup>5)</sup> geben für racemisches **4** Schmp. 94,5–95° an; wir fanden, daß reines **4** bei 99–100° schmilzt. Der Schmp. der **4**-Enantiomere liegt bei 130°. Die absolute Konfiguration der **4**-Enantiomere ist noch nicht bekannt; sie läßt sich aus den ORD- und CD-Spektren nicht ableiten.

Die pharmakologische Prüfung von optisch aktivem **4** an weiblichen Wistar-Ratten hatte ein überraschendes Ergebnis<sup>6)</sup>. Bei i.v. Injektion von 50 mg/kg des Natriumsalzes betrug die Narkosedauer bei (–)-**4** 180 Min., bei (+)-**4** dagegen nur 20 Min. Das (–)-Enantiomer besitzt demnach eine neunmal stärkere narkotische Potenz als die (+)-Verbindung. Dieses Ergebnis ist auch insofern überraschend, als andere Autoren<sup>7)</sup> bei der Prüfung der Enantiomere von 5-Äthyl-5-butyl-N-methyl-barbitursäure keine nennenswerten Wirkungsunterschiede feststellen konnten.

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

## Beschreibung der Versuche

### Äthyl-propyl-cyanessigsäure (**1**)

230 g (1,1 Mol)  $\alpha$ -Brom-valeriansäureäthylester wurden mit NaCN in trockenem DMSO nach<sup>8)</sup> umgesetzt. Ausbeute: 114,2 g (67 % d. Th.) Propyl-cyanessigsäureäthylester; Sdp.<sub>0,5</sub> 60°, (Lit.<sup>9)</sup> Sdp.<sub>15</sub> 105–110°).

5 H.A. Shonle und W.J. Doran, J. Amer. chem. Soc. 58, 1358 (1936).

6 W. Rummel und H.P. Büch, Privatmitt.

7 E.C. Kleiderer und H.A. Shonle, J. Amer. chem. Soc. 56, 1772 (1934).

8 L. Friedmann und H. Shechter, J. org. Chemistry 25, 877 (1960).

9 E. Fischer und W. Brieger, Ber. dtsch. chem. Ges. 48, 1517 (1915).

$C_8H_{13}NO_2$  (155,2) Ber.: C 61,9 H 8,44 N 9,0; Gef.: C 61,7 H 8,38 N 9,0.

107 g (0,69 Mol) Propyl-cyanessigsäureäthylester wurden in einer Lsg. von 16,6 g (0,72 gAt) Na in 270 ml absol.  $C_2H_5OH$  mit 82 g (0,75 Mol) Äthylbromid alkyliert (5 h; 60°). Ausbeute: 94,5 g (74,5 % d. Th.) Äthyl-propyl-cyanessigsäureäthylester; Sdp.<sub>0,28</sub> 55°, (Lit.<sup>10</sup>) Sdp. 226–229°.

$C_{10}H_{17}NO_2$  (183,3) Ber.: C 65,5 H 9,35 N 7,6; Gef.: C 65,9 H 9,38 N 7,8.

82,5 g (0,45 Mol) Äthyl-propyl-cyanessigsäureäthylester wurden in 560 ml 10 proz. Äthanol. KOH 6 h zum Rückfluß erhitzt. Das Äthanol wurde abgezogen, der Rückstand in 480 ml Eiswasser aufgenommen, mit 50 proz.  $H_2SO_4$  angesäuert und 1 ausgeäthert. Destillation ergab 60 g 1 (86 % d. Th.); Sdp.<sub>0,5</sub> 112–113°, farbloses Öl.

$C_8H_{13}NO_2$  (155,2) Ber.: C 61,9 H 8,44 N 9,0; Gef.: C 62,1 H 8,48 N 9,1.

### Razematspaltung

Razemische bzw. mit einem Enantiomer angereicherte Säure wurde mit der äquimolaren Menge optisch aktivem threo-1-Phenyl-2-aminopropandiol-(1,3) (Threobase) in Wasser zum Diastereoisomerensalz umgesetzt. Das Kristallinat wurde 2mal aus Wasser umkristallisiert (Schmp. 160°), danach in 10 proz. HCl gelöst, die Säure ausgeäthert und destilliert. Aus 50 g (0,32 Mol) 1 wurden mit (-)-Threobase 10,4 g (+)-1 (41,5 % d. Th.); Schmp. 30–37°;  $[\alpha]_D^{24} = +3,34^\circ$  (c = 4,34) und anschließend mit (+)-Threobase 8,4 g (-)-1 (~33 % d. Th.); Schmp. 29–38°;  $[\alpha]_D^{22} = -3,66^\circ$  (c = 3,15) erhalten.

### Optisch aktive Cyanessigsäuremethylester 2

Die optisch aktiven Cyanessigsäuren 1 wurden mit ätherischer Diazomethanlsg. bis zur anhaltenden Gelbfärbung versetzt und die Ester 2 destilliert. (+)-1 ergab (+)-2 (87 % d. Th.); Sdp.<sub>0,37</sub> 52,5°;  $[\alpha]_D^{22} = +3,7^\circ$  (c = 4,45). (-)-1 ergab (-)-2 (90 % d. Th.); Sdp.<sub>0,23</sub> 48°  $[\alpha]_D^{24} = -4,3^\circ$  (c = 4,04).

$C_9H_{15}NO_2$  (169,2) Ber.: C 63,9 H 8,93 N 8,3

(+)-2 Gef.: C 63,5 H 8,94 N 8,5

(-)-2 Gef.: C 63,8 H 9,03 N 8,2.

### Razemische und optisch aktive 6-Iminobarbiturate 3

1 Äquiv. Äthyl-propyl-cyanessigsäureäthylester bzw. opt. akt. Methylester 2 und 4 Äquiv. Methylharnstoff wurden in absol.  $C_2H_5OH$  bzw.  $CH_3OH$  gelöst und bei 50° 2 Äquiv. Na als 10 proz. Alkoholatlsg. während 1 h zugetropft. Danach wurde 23 h zum Rückfluß erhitzt. Zur Isolierung von 3 wurde der Alkohol entfernt, der Rückstand in Eiswasser aufgenommen, mit Essigsäure neutralisiert, mit  $NaHCO_3$ -Lsg. versetzt und ausgefallenes 3 umkristallisiert. Raz. 3: (75 % d. Th.); Schmp. 108° (Äthylacetat/Petroläther).

(+)-3: aus (+)-2 (77 % d. Th.); Schmp. 139° (Äthanol/Wasser);  $[\alpha]_D^{22} = +6,6^\circ$  (c = 2,10).

(-)-3: aus (-)-2 (80,5 % d. Th.); Schmp. 139° (Äthanol/Wasser);  $[\alpha]_D^{21} = -6,8^\circ$  (c = 2,24).

$C_{10}H_{17}N_3O_2$  (211,3) Ber.: C 56,9 H 8,11 N 19,9

raz. 3 Gef.: C 56,8 H 8,20 N 19,6

(+)-3 Gef.: C 57,0 H 8,22 N 19,6

(-)-3 Gef.: C 56,8 H 8,26 N 19,5.

10 M. Conrad, Liebigs Ann. Chem. 340, 318 (1905).

*Razemische und optisch aktive Barbitursäuren 4*

Die 6-Iminobarbiturate **3** wurden in 5N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 4–5 h auf 120° erhitzt; beim Erkalten auskristallisiertes **4** wurde aus Äthanol/Wasser umkristallisiert.

Raz. **4**: (80,5 % d. Th.); Schmp. 99–100° (Lit.<sup>5</sup>) 94,5–95°.

(+)-**4**: aus (-)-**3** (95 % d. Th.); Schmp. 130–131°;  $[\alpha]_D^{20} = +1,23^\circ$  (c = 4,23).

(-)-**4**: aus (+)-**3** (95 % d. Th.); Schmp. 130–131°;  $[\alpha]_D^{20} = -1,25^\circ$  (c = 4,15).

C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (212,3) Ber.: C 56,6 H 7,60 N 13,2

raz. **4** Gef.: C 56,6 H 7,53 N 13,2

(+)-**4** Gef.: C 56,6 H 7,63 N 13,5

(-)-**4** Gef.: C 56,9 H 7,65 N 13,0

Spezifische Drehungen: Lichtelektrisches Präzisionspolarimeter LEP A2, Carl Zeiss; absol. C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH. Schmelzpunkte: Kofler-Heiztisch-Mikroskop und Mettler FP 1.

(Eingegangen am 27. Januar 1975).

Anschrift: Prof. Dr. J. Knabe, 66 Saarbrücken, Fachrichtung Pharmazeut. Chemie der Universität, Im Stadtwald. [K-Ph 37]

## Buchbesprechungen

**Enzymkinetik** von J. Ahlers, A. Arnold, Fr.R. von Döhren und H.W. Peter, 92 Abb., IX, 188 S., Preis DM 24,-; Gustav Fischer Verlag, Stuttgart 1974.

Diese programmierte Einführung in die Enzymkinetik will quasi in einem Schnellkursus den Leser mit dem notwendigen theoretischen und praktischen (= mathematischen) Handwerkszeug vertraut machen, so daß nach Durcharbeiten des Buches kinetische Messungen selbständig ausgewertet und interpretiert werden können. Vorausgesetzt werden Grundkenntnisse der Chemie und Biochemie.

Das Buch ist in 143 Lernschritte aufgeteilt, davon 20 in Verzweigungen, denen jeweils ein Test unterschiedlicher Art und Schwierigkeit angeschlossen ist. Im Antwortteil folgen je nach Antwort (richtig oder falsch) Hinweise auf folgende oder frühere Lernschritte. In einem Test am Ende einzelner Kapitel und im Abschlußtest am Ende des Buches wird überprüft, ob die Lernziele der einzelnen Kapitel erreicht wurden. Der Wissensstoff in den einzelnen Lernschritten ist lexikalisch knapp formuliert. 45 Literaturzitate verweisen auf Lehrbücher, Monographien und Originalarbeiten.

In den Kapiteln werden u.a. behandelt: die Michaelis-Menten- und die "Steady-State"-Theorie für ein und zwei Substrate, die Bestimmung von [ES] über Determinanten, die Enzymhemmung (kompetitive, nichtkompetitive, Substratüberschußhemmung etc.), Enzym-Aktivatoren, der Einfluß des pH-Wertes auf die kinetischen Konstanten, gruppenspezifische Hemmstoffe, Modelle für die Wirkungsweise von Liganden auf das Enzymprotein ("induced-fit"-Theorie, Sequential-, Symmetrie- und "slow-transition"-Modell), der Kooperativitätsindex mit Hill-, Scatchard- und Klotz-Auftrag.