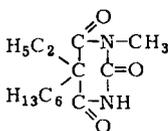


Joachim Knabe und Wolfgang Wunn\*

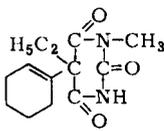
Barbitursäurederivate, 21. Mitt.<sup>1)</sup>

## Korrelierung von Methylhexethal mit Methylcyclobarbital

Die Ableitung der Konfiguration von optisch aktiven N-Methylbarbituraten mit einem Phenyl- oder einem  $\Delta$ -1-Cyclohexenyl-substituenten in 5-Stellung ist durch Vergleich der ORD- und CD-Spektren möglich<sup>2)</sup>. Bei 5,5-Dialkylbarbituraten führen die chiroptischen Verfahren nicht zum Ziel, da die Drehbeträge der Enantiomere so niedrig sind, daß kein aussagekräftiges ORD- oder CD-Spektrum erhalten wird. Aus diesem Grunde sollte Methylhexethal (1) auf chemischem Wege mit Methylcyclobarbital (2) korreliert werden.



1



2

Voruntersuchungen<sup>3)</sup> hatten ergeben, daß bei der Ozonisierung von 2 unter verschiedenen Bedingungen zwar unter anderem eine Aufspaltung des Cyclohexenylringes erfolgt, daß aber das Ozonolyseprodukt nicht gefaßt werden kann, weil spontan Eliminierung des C<sub>6</sub>-Substituenten erfolgt. Dies ist offenbar auf die beiden dem C-5 benachbarten polaren Säureamidgruppen zurückzuführen. Aus diesem Grunde wurde 2 durch Reduktion mit LiAlH<sub>4</sub>/AlCl<sub>3</sub> in das Hexahydropyrimidon 3 überführt<sup>4)</sup> (Ausb. 60 % d. Th.) und dieses der Ozonolyse unterworfen. Die Reduktion des Ozonolyseansatzes mit NaBH<sub>4</sub> ergab das gewünschte Diol 4 in 35proz. Ausbeute. Beim Erhitzen von 4 mit Methyltriphenoxyphosphoniumjodid<sup>5)</sup> und NaBH<sub>3</sub>CN in Hexamethylphosphorsäuretriimid<sup>6)7)</sup> entstand 1-Methyl-5-äthyl-5-(1'-hexenyl)-hexahydropyrimidon-(2) (5), das mit Pd/C zur 5-Hexylverbindung 6 hydriert wurde. Das

\* Aus der Diplomarbeit W. Wunn, Saarbrücken 1975.

1 20. Mitt.: J. Knabe und N. Franz, Arch. Pharm. (Weinheim) 309, 173 (1976).

2 J. Knabe, H. Junginger, W. Geismar und H. Wolf, Justus Liebigs Ann. Chem. 739, 15 (1970).

3 J. Knabe und N. Franz, Arch. Pharm. (Weinheim) 308, 308 (1975).

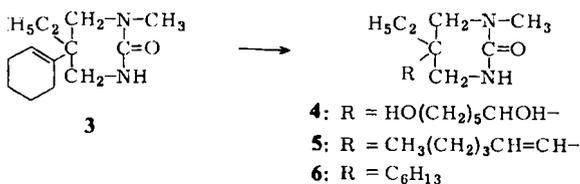
4 J. Knabe, W. Geismar und C. Urbahn, Arch. Pharm. (Weinheim) 302, 468 (1969).

5 J. P. H. Verheyden und J. G. Moffatt, J. Org. Chem. 35, 2319 (1970).

6 R. O. Hutchins, B. E. Maryanoff und C. A. Milewski, Chem. Commun. 1971, 1097.

7 R. O. Hutchins, M. G. Hutchins und C. A. Milewski, J. Org. Chem. 37, 4190 (1972).

auf diesem Wege erhaltene **6** ist mit dem durch  $\text{LiAlH}_4/\text{AlCl}_3$ -Reduktion von **1** erhaltenen Hexahydropyrimidon identisch (IR, NMR, MS).



Die aufgeführte Reaktionsfolge eröffnet einen Weg zur Bestimmung der absoluten Konfiguration von optisch aktivem **1**.

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

### Experimenteller Teil

#### *1-Methyl-5-äthyl-5-(1'-cyclohexenyl)-hexahydropyrimidon-(2) (3)*

10,8 g (0,043 mol) Methylcyclobarbital (**2**) wurden nach und nach in eine äther. Lösung (250 ml) von 25,2 g (0,19 mol)  $\text{AlCl}_3$  und 5,8 g (0,15 mol)  $\text{LiAlH}_4$  eingetragen und 48 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Zersetzen der Reaktionslösung mit Eiswasser und Alkalisieren mit  $\text{NaOH}$  wurde mit Äther ausgeschüttelt. Die äther. Lösung wurde über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und eingengt. Nach Kristallisation aus Äther/Petroläther fielen 5,9 g (60 % d. Th.) **3** an. Schmp.  $94-95^\circ$ . IR (KBr): 3280, 3200, 3040 (NH),  $1650\text{ cm}^{-1}$  (CO). --  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 5.45 (t; C=CH), 3.19 (4H  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.9 (s;  $\text{NCH}_3$ ).

$\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$  (222,33) Ber.: C 70,2 H 9,97 N 12,6; Gef.: C 70,0 H 10,26 N 12,4

#### *Ozonisierung von 3: 1-Methyl-5-äthyl-5-(1',6'-dihydroxyhexenyl)-hexahydropyrimidon-(2) (4)*

Durch eine Lösung von 3 g (0,013 mol) **3** in 80 ml absol. Methanol wurde bei  $-78^\circ$  ein Sauerstoff-Ozonstrom bis zur Blaufärbung geleitet. Nach Vertreiben überschüssigen Ozons im Sauerstoffstrom wurde die Reaktionslösung unter Rühren portionsweise mit insgesamt 3,5 g (0,09 mol)  $\text{NaBH}_4$  versetzt, wobei sie sich auf ca.  $50^\circ$  erwärmte. Danach wurde noch 6 h bei Raumtemp. weitergerührt und anschließend mit verd.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  versetzt. Nach Abziehen des Methanols wurde der wäßr. Rückstand neutralisiert, mit  $\text{NaCl}$  gesättigt und mit 200 ml  $\text{CHCl}_3$  ausgeschüttelt. Das nach Trocknen und Einengen der org. Phase erhaltene Rohprodukt (3 g) wurde an Kieselgel chromatographiert ( $\text{CHCl}_3/\text{Methanol}$  93 : 7). Ausbeute: 1,2 g (35 % d. Th.) **4**. IR (Film auf  $\text{NaCl}$ ): 3340 (OH),  $1650\text{ cm}^{-1}$  (CO). --  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 5,5 (breit; NH), 3,8- 3,5 (CHOH), 2,9 (s;  $\text{NCH}_3$ ).

#### *1-Methyl-5-äthyl-5-(1'-hexenyl)-hexahydropyrimidon-(2) (5)*

3 g (0,012 mol) des Diols **4** wurden mit 20 g (0,044 mol) Methyltriphenoxyphosphoniumjodid und 3 g (0,047 mol)  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  in 120 ml Hexamethylphosphorsäuretriamid gelöst und 2,5 h auf  $75^\circ$  erhitzt. Anschließend wurde mit 400 ml verd. Natronlauge versetzt und mit 250 ml Chloroform extrahiert. Die org. Phase wurde mehrmals mit verd. Natronlauge und Wasser gewaschen und eingengt. Die zurückbleibende gelbe Flüssigkeit enthielt den bei der Reaktion ent-

standenen Methylphosphonsäurediphenylester und wurde zur Verseifung dieses Esters 2 h bei 40° mit Äthanol-KOH behandelt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde mit 200 ml verd. Kalilauge versetzt und mit Chloroform extrahiert. Die org. Phase wurde mehrmals mit Wasser gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und eingeengt. Als Rückstand verblieb ein gelbliches Öl (1,2 g), das an Kieselgel chromatographiert wurde (CHCl<sub>3</sub>/Methanol 95 : 5). Ausbeute: 0,6 g (23 % d. Th.) 5.

IR (Film auf NaCl): 3300, 3225, 3060 (NH), 1660 cm<sup>-1</sup> (CO). – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 5.8 (breit; NH), 5.4 (CH=CH), 3.1 (4H CH<sub>2</sub>N), 2.9 (s; NCH<sub>3</sub>).

#### 1-Methyl-5-äthyl-5-hexyl-hexahydropyrimidon-(2) (6)

0,6 g (0,027 mol) des Olefins 5 wurden in 30 ml Äthanol mit 0,8 g 10proz. Pd/C (vorhydriert) unter H<sub>2</sub> bis zur Sättigung geschüttelt. Danach wurde vom Katalysator abfiltriert, das Äthanol entfernt und der Rückstand in Chloroform aufgenommen. Die CHCl<sub>3</sub>-Lösung wurde mit Wasser gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und eingeengt. Zurück blieben 0,6 g eines gelblichen Öls, das durch Kugelrohrdestillation gereinigt wurde (Sdp.<sub>0,1</sub> ca. 127°). Ausbeute: 0,4 g (66 % d. Th.) 6.

IR (Film auf NaCl): 3280, 3220, 3060 (NH), 1650 cm<sup>-1</sup> (CO). – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 5.9 (breit; NH), 2.95 (4H CH<sub>2</sub>N), 2.9 (s; NCH<sub>3</sub>), 1.3 (CH<sub>2</sub>). – MS (70 eV): m/e = 226 (62 % M<sup>+</sup>), 197 (40 %), 141 (54 %), 85 (26 %), 70 (100 %), 43 (31 %).

C<sub>13</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O (226,37) Ber.: C 69,0 H 11,58 N 12,4; Gef.: C 68,7 H 11,35 N 12,3.

(Eingegangen am 9. März 1976).

Anschrift: Prof. Dr. J. Knabe, Fachrichtung Pharmazeutische Chemie der Universität des Saarlandes, Im Stadtwald, 6600 Saarbrücken.

[KPh 70]

Annemarie Ellinger, Roswitha Seidel und Karl-Artur Kovar

## Zum Mechanismus der Jaffé-Reaktion auf Kreatinin

Die Jaffé-Reaktion<sup>1)</sup> auf Kreatinin mit Pikrinsäure im alkalischen Milieu ist von zahlreichen Autoren zur quantitativen Bestimmung im Harn und im Serum modifiziert worden<sup>2)</sup>. Die Extinktion der orangeroten Färbung wird nach 5–60 min. Reaktionszeit bei einer Wellenlänge zwischen 480 und 530 nm gemessen. Die Intensität ist abhängig von der Temperatur, der Reaktionszeit und der Konzentration an Pikrinsäure

1 M. Jaffé, Z. Physiol. Chem. 10, 399 (1886).

2 Vgl. R. Richterich, Klinische Chemie, 3. Aufl. S. 520, Verlag S. Karger AG, Basel 1971.