

Base: ölig. – IR (Film): 3420, 3350 (NH), 1705 (C=O), 1635 cm^{-1} (C=N). – $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 3.85 (6H), 3.95 (2H), 4.3–4.9 (3H, austauschbar), 6.7–7.8 (8H).

b) Aus äquimolaren Mengen **2b** und **1b** · HCl im Ölbad bei 140°. Ausb. 15 % **8b**, IR- und NMR-Spektren identisch mit Produkt aus a).

Anschrift: Dr. P. Stoss, Postfach 569, D-7800 Freiburg.

[Ph 747]

Arch. Pharm. (Weinheim) 310, 515–518 (1977)

Joachim Knabe und Volker Gradmann

Barbitursäurederivate, 25. Mitt.¹⁾

Chirale N-Alkyl-norhexobarbitale*²⁾

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

Es wird über die Synthese der N-Alkyl-norhexobarbitale **2a–c** in racemischer Form und als Enantiomere berichtet. Die stereospezifische Kondensation disubstituierter Cyanessigester verläuft mit höher alkylierten Harnstoffen in der gleichen Richtung wie mit N-Methylharnstoff.

Chiral *N*-Alkylnorhexobarbitals

Syntheses of the racemates and the enantiomers of the *N*-alkylnorhexobarbitals **2a–c** are reported. The stereospecific condensations of disubstituted cyanoacetates with highly alkylated ureas proceed in the same direction as with *N*-methylurea.

Die in unserem Arbeitskreis durchgeführte Synthese optisch aktiver N-Methylbarbiturate beruht darauf, daß die Kondensation disubstituierter Cyanessigester mit Methylharnstoff stereospezifisch verläuft²⁾. Zuerst erfolgt Kondensation der Ester- mit der

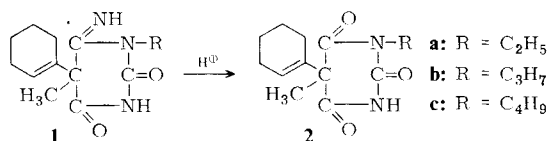
* Aus der Dissertation V. Gradmann, Saarbrücken 1976.

1 24. Mitt.: J. Knabe und V. Gradmann, Arch. Pharm. (Weinheim), 310, 468 (1977).

2 J. Knabe und D. Strauß, Angew. Chem. 80, 483 (1968); Angew. Chem. Internat. Edit. 7, 463 (1968).

primären Amidgruppe, anschließend addiert sich die sekundäre Amidgruppe an die Nitrilgruppe unter Bildung der 6-Iminobarbitursäure als Zwischenprodukt, das sauer zur Barbitursäure verseift wird.

Es wurde nun gefunden, daß die Kondensation disubstituierter Cyanessigester auch mit höher alkylierten Harnstoffen in gleicher Weise stereospezifisch verläuft. Aus (1'-Cyclohexenyl)-methyl-cyanessigester wurden über die Iminobarbiturate **1a–c** die N-Alkylnorhexobarbitale **2a–c** als Racemate und in Form der Enantiomere synthetisiert.



Die Konfiguration der erhaltenen optisch aktiven Verbindungen läßt sich aus der bekannten Konfiguration der (1'-Cyclohexenyl)-methyl-cyanessigsäure ableiten. Die Zuordnung wurde sowohl für die Iminobarbiturate **1** als auch für die Barbiturate **2** durch

Tab. 1: Konstanten der Syntheseprodukte **1a–c** und **2a–c**

Verbindung	Schmp. °	$[\alpha]_D^{20}$ (°) (Äthanol)	Konfiguration	Ausbeute %
1a (+)	125–126	+4,4 (23)	R	58
(–)	125–126	–4,6 (23)	S	74
Rac.	136	–	–	71
1b (+)	139	+8,2 (24)	R	84
(–)	138–139	–8,3 (23)	S	72
Rac.	155–156	–	–	74
1c (+)	95–96	+10,0 (24)	R	88
(–)	95–96	–10,4 (23)	S	54
Rac.	120–121	–	–	76
2a (+)	127	+15,9 (24)	S	82
(–)	126	–16,4 (22)	R	87
Rac.	136	–	–	82
2b (+)	105	+17,2 (23)	S	85
(–)	106	–17,5 (23)	R	97
Rac.	155–156	–	–	95
2c (+)	zähes Öl	+17,8 (24)	S	70
(–)	zähes Öl	–17,8 (24)	R	82
Rac.	49	–	–	87

die ORD- und CD-Spektren bestätigt. Die enantiomere Reinheit von **2a** wurde mit chiralen Lanthaniden-Shiftreagenzien¹⁾ als mindestens 96 % bestimmt. Da für die Synthesen von **2a–c** die gleichen optisch aktiven Cyanessigester eingesetzt wurden, kann auch für **2b** und **2c** auf die gleiche enantiomere Reinheit geschlossen werden. Die Konstanten der Syntheseprodukte **1a–c** und **2a–c** sind in Tab. 1 zusammengefaßt.

Die Untersuchung der narkotischen Wirkung von **2a–c** wurde in der Fachrichtung Pharmakologie und Toxikologie der Universität des Saarlandes im Arbeitskreis von Prof. Dr. W. Rummel, unter Leitung von Prof. Dr. H. P. Büch, durchgeführt. Gemessen wurde die Narkosedauer (Seitenlage bis zum Wiederauftreten der Stellreflexe) bei weiblichen Wistar-Ratten nach intravenöser Gabe der Barbiturate als Na-Salze.

2a–c zeigten eine Wirkung, die mit der von Hexobarbital nicht nur qualitativ, sondern auch quantitativ übereinstimmte. Die S(+)-Enantiomere besitzen die größere narkotische Potenz. Die Narkosedauer war bei **2a–c** innerhalb der Fehlergrenzen übereinstimmend. Daraus ergibt sich, daß überraschenderweise die Länge des N-Alkyl-substituenten bei den N-Alkyl-norhexobarbitalen praktisch keinen Einfluß auf die Narkosedauer besitzt.

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

Experimenteller Teil

Racemische und optisch aktive 1-Alkyl-5-(1'-cyclohexenyl)-5-methyl-6-iminobarbitursäuren 1a–c

0,03 mol racem. (1'-Cyclohexenyl)-methyl-cyanessigsäureäthylester bzw. optisch aktiver Methyl-ester [$[\alpha]_D^{23} = +45,3^\circ$ ($c = 2,81$) bzw. $[\alpha]_D^{22} = -45,5^\circ$ ($c = 3,25$) (Äthanol)] und 0,09 mol N-Alkyl-harnstoff wurden in absol. Methanol bei 50–60° tropfenweise mit 0,06 g At Na als 10 proz. Na-Methylatlösung versetzt (90 min) und 2 h unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wurde auf Eis gegossen, die Neutralstoffe mit Äther und Petroläther entfernt, die Lösung mit Essigsäure neutralisiert und mit NaHCO₃-Lösung alkalisiert. Die abgeschiedene Iminobarbitursäure wurde mit Äther aufgenommen und aus Benzol/Petroläther umkristallisiert.

1a	C ₁₃ H ₁₉ N ₃ O ₂	(249,3)	Ber.: C 62,6	H 7,68	N 16,9
		rac. 1a	Gef.: C 63,0	H 7,68	N 16,5
		(+) 1a	Gef.: C 62,7	H 7,65	N 16,5
		(–) 1a	Gef.: C 62,7	H 7,69	N 16,6
1b	C ₁₄ H ₂₁ N ₃ O ₂	(263,3)	Ber.: C 63,9	H 8,04	N 16,0
		rac. 1b	Gef.: C 64,2	H 7,94	N 15,8
		(+) 1b	Gef.: C 64,1	H 8,10	N 15,7
		(–) 1b	Gef.: C 63,8	H 7,98	N 15,8
1c	C ₁₅ H ₂₃ N ₃ O ₂	(277,4)	Ber.: C 64,9	H 8,36	N 15,1
		rac. 1c	Gef.: C 64,8	H 8,33	N 15,1
		(+) 1c	Gef.: C 64,7	H 8,43	N 15,1
		(–) 1c	Gef.: C 64,9	H 8,33	N 14,6

Racemische und optisch aktive 1-Alkyl-5-(1'-cyclohexenyl)-5-methylbarbitursäuren (N-Alkyl-norhexobarbitale) 2a–c

Die Iminobarbiturate 1a–c wurden mit der 20fachen Menge 4N H₂SO₄ 1 h auf 100–110° erhitzt. Die Barbiturate wurden mit CHCl₃ ausgeschüttelt und aus Methanol/Wasser umkristallisiert. 1c wurde bei 80–90° verseift, racem. 2c aus Benzol/Petroläther umkristallisiert, die öligen Enantiomere durch Kurzwegdestillation bei 0,07 Torr gereinigt.

2a	C ₁₃ H ₁₈ N ₂ O ₃	(250,3)	Ber.:	C 62,4	H 7,25	N 11,2
		rac. 2a	Gef.:	C 62,1	H 7,10	N 11,0
		(+) 2a	Gef.:	C 62,5	H 7,14	N 11,0
		(–) 2a	Gef.:	C 62,5	H 7,12	N 11,1
2b	C ₁₄ H ₂₀ N ₂ O ₃	(264,3)	Ber.:	C 63,6	H 7,63	N 10,6
		rac. 2b	Gef.:	C 63,9	H 7,62	N 11,0
		(+) 2b	Gef.:	C 63,4	H 7,53	N 10,4
		(–) 2b	Gef.:	C 63,4	H 7,51	N 10,1
2c	C ₁₅ H ₂₂ N ₂ O ₃	(278,4)	Ber.:	C 64,7	H 7,97	N 10,1
		rac. 2c	Gef.:	C 64,9	H 7,98	N 9,7
		(+) 2c	Gef.:	C 64,4	H 8,00	N 9,7
		(–) 2c	Gef.:	C 64,8	H 8,07	N 9,5

Spezifische Drehungen: Lichtelektrisches Präzisionspolarimeter LEP A2, Carl Zeiss; absol. Äthanol. ORD- und CD-Spektren: Jasco J-20, Japan Spectroscopic Co., Ltd.

Schmp.: Kofler-Heiztisch-Mikroskop.

Anschrift: Prof. Dr. J. Knabe, Im Stadtwald, 6600 Saarbrücken.

[Ph 748]

Kurzmitteilungen

Harry Auterhoff und Carmen Baur¹⁾

Die Farbreaktion des p-Cymols mit Vanillin-Schwefelsäure

In einer Reihe von Arbeiten ist gezeigt worden, daß zahlreiche Farbreaktionen in konzentrierter Schwefelsäure so verlaufen, daß sich primär Cyclopentenylcarbeniumionen bilden, die dann mit einem aromatischen Aldehyd ein gefärbtes Produkt geben. Dies trifft z. B. für die aliphatischen Verbindungen Isopropanol²⁾ und Meproamat³⁾ und für Terpendervative wie Menthol⁴⁾ zu.

1 C. Baur, Dissertation Tübingen 1976.

2 H. Auterhoff und Kl.-J. Lang, Arch. Pharm. (Weinheim) 305, 845 (1972).

3 H. Auterhoff und J. Oswald, Arch. Pharm. (Weinheim) 307, 887 (1974).

4 H. Auterhoff und H. Bertram, Arch. Pharm. (Weinheim) 307, 737 (1974).