

Arch. Pharm. (Weinheim) 310, 988–990 (1977)

Joachim Knabe und Volker Gradmann

Barbitursäurederivate, 26. Mitt.¹⁾

Stereospezifische Synthese von 1-Phenyl-norhexobarbital^{*)}

Fachrichtung Pharmazeutische Chemie der Universität des Saarlandes
(Eingegangen am 18. Januar 1977)

Optisch aktiver 1'-Cyclohexenyl-methyl-cyanessigester (**1**) läßt sich mit N-Phenylharnstoff (**2**) stereospezifisch zur Iminobarbitursäure **3** kondensieren. Dabei reagiert die Estergruppe in diesem Falle mit der sekundären Amidgruppe, und der Ringschluß erfolgt durch Addition der primären Amid- an die Nitrilgruppe. **3** ergibt bei der Verseifung 1-Phenyl-norhexobarbital (**4**). Die Konfiguration von **4** wird abgeleitet.

Stereospecific Synthesis of 1-Phenylnorhexobarbital

Optically active methyl 1'-cyclohexenyl-methyl-cyanoacetate (**1**) condenses stereospecifically with N-phenylurea (**2**) to yield the iminobarbiturate **3**. The ester group reacts with the secondary amide group and ring closure occurs by addition of the primary amide group to the nitrile group. Compound **3** is hydrolysed to 1-phenylnorhexobarbital (**4**). The configuration of **4** is determined.

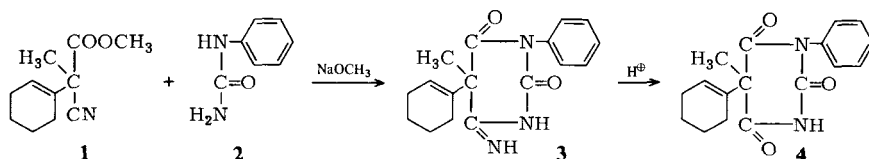
Vor kurzem haben wir gezeigt, daß optisch aktive disubstituierte Cyanessigester sich mit N-Alkylharnstoffen stereospezifisch zu chiralen Barbituraten kondensieren lassen, indem die Estergruppe selektiv mit der primären Amidgruppe reagiert und anschließend durch Addition der N-Alkylgruppe an die Nitrilgruppe Ringschluß zum Iminobarbiturat erfolgt¹⁾.

Nach Conrad und Zart²⁾ verläuft die Kondensation von Dialkylcyanessigestern mit N-Phenylharnstoff in anderer Richtung, so daß 1-Phenyl-4-imino-5,5-dialkylbarbitursäuren erhalten werden. Wir haben gefunden, daß dies auch für **1** gilt. Die Umsetzung des Esters **1** mit N-Phenylharnstoff (**2**) ergab geringere Ausbeuten als die Kondensation mit N-Alkylharnstoffen¹⁾. Ursache dafür könnte die geringere Nucleophilie des primär gebildeten Phenylharnstoffanions sein. Die Reinigung der Iminobarbitursäure **3** war verlustreich, deswegen wurde nur eine geringe Menge **3** rein dargestellt, der Rest wurde als Rohprodukt zu **4** verseift.

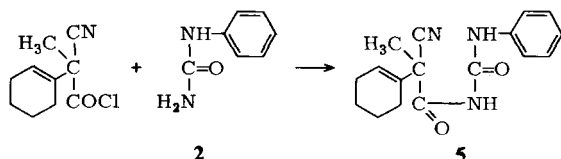
* Aus der Dissertation V. Gradmann, Saarbrücken 1976.

1 25. Mitt.: J. Knabe und V. Gradmann, Arch. Pharm. (Weinheim) 310, 515 (1977).

2 M. Conrad u. A. Zart, Justus Liebig's Ann. Chem. 340, 326, 335 (1905).



Der Reaktionsverlauf konnte indirekt dadurch bewiesen werden, daß **5** unter den Reaktionsbedingungen nicht zur Iminobarbitursäure ringgeschlossen wurde. Auch unter drastischeren Bedingungen erfolgte kein Ringschluß.



Da **5** in geringer Menge auch als Nebenprodukt der Synthese von **3** isoliert wurde, beruht die Stereospezifität der Synthese von **3** aus **1** auf der Reaktionsträgheit von **5**.

Die Synthese von optisch aktivem **3** aus **1** verläuft unter Drehsinnumkehr. Eine Korrelation der ORD- und CD-Spektren von **3** und **4** mit denen der N-Alkylbarbiturate ist wegen des Einflusses des Phenylchromophors nicht möglich. Im Gegensatz zu den chiralen N-Alkylbarbituraten, bei denen die CD-Spektren der Iminobarbitursäuren und der entsprechenden Barbitursäuren sehr unterschiedlich sind, sind sie bei **3** und **4** außerordentlich ähnlich. Dieser Befund läßt sich dahingehend interpretieren, daß bei **3** und **4** jeweils der gleiche Chromophor erfaßt wird. Dies steht im Einklang mit der Stellung des Phenylrestes am N-1 und der Iminogruppe am C-4, da dann bei beiden Verbindungen die C-6-Lactamgruppe stärker chiral gestört ist als der C-4-Chromophor. Aus der S-Konfiguration für (+)**1** läßt sich für (–)**4** S-Konfiguration ableiten. Die physikalischen Konstanten von **3** und **4** sind in Tab. 1 zusammengefaßt.

Tabelle 1: Physikalische Konstanten von **3** und **4**

Verbindung	Schmp.°	$[\alpha]_D^{20}$ (°)*	Ausb. %	Konfig.
3 (+)	145	+107,8 (24)	22	R
(–)	145	–107,2 (23)	28	S
rac.	168	–	52	–
4 (+)	56–58	+70,8 (24)	20	R
(–)	58–59	–71,5 (22)	17	S
rac.	171	–	75	–

*) Äthanol

Wir danken dem Fonds der Chemie für die Förderung dieser Untersuchungen und der Stiftung Volkswagenwerk für die Beschaffung eines ORD/CD-Gerätes Jasco J-20.

Experimenteller Teil

1. 1-Phenyl-5-(1'-cyclohexenyl)-5-methyl-6-imino-barbitursäure (3)

0,1 mol racem. 1'-Cyclohexenyl-methylcyanessigsäureäthylester (1) bzw. optisch aktiver Methylester¹⁾ und 0,15 mol Phenylharnstoff (2) werden in absol. Methanol gelöst und bei 35–40° in 2 h tropfenweise mit 0,175 mol 10 proz. NaOCH₃ in absol. Methanol versetzt. Anschließend wird 1 h bei 40–45° gerührt, die Mischung auf Eis gegossen, die Neutralstoffe mit Äther und Petroläther entfernt, die wäßrige Phase unter Kühlung mit Eisessig neutralisiert und mit NaHCO₃-Lsg. alkalisiert. Die abgeschiedene Iminobarbitursäure wird mit CHCl₃ aufgenommen und aus Benzol/Petroläther mehrfach umkristallisiert.

Ansatz: racem. Äthylester 6,2 g (0,03 mol), (–)-Methylester 2,7 g (0,014 mol), (+)-Methylester 5,8 g (0,03 mol).

Ausb. und Konstanten s. Tab. 1.

C₁₇H₁₉N₃O₂ (297,3) Ber.: C 68,7 H 6,44 N 14,1

Racemat: Gef.: C 68,9 H 6,53 N 13,8

(+) 1: Gef.: C 68,3 H 6,43 N 14,1

(–) 1: Gef.: C 68,7 H 6,60 N 13,9

2. 1-Phenyl-5-(1'-cyclohexenyl)-5-methyl-barbitursäure (4)

Die Iminobarbitursäure 3 wird mit der 20fachen Gewichtsmenge 4 N H₂SO₄ 1 h unter Rühren auf 100–110° erhitzt, das Reaktionsgemisch mit CHCl₃ extrahiert und die racem. Barbitursäure aus Methanol/Wasser umkristallisiert. Die Enantiomere fallen mit Lösungsmittelsuren stets als Öl an und werden sc gereinigt (SC-Daten s. u.). Vom Eluat wird das Lösungsmittel abgezogen, der Rückstand in absol. Äther aufgenommen und 30 min mit Aktivkohle gerührt. Nach Abziehen des Äthers fallen die Enantiomere in kristalliner Form an. Ausb. und Konstanten s. Tab. 1.

C₁₇H₁₈N₂O₃ (298,3) Ber.: C 68,4 H 6,08 N 9,4

Racemat: Gef.: C 68,0 H 6,19 N 8,9

3. α-Cyan-α-(1'-cyclohexenyl)-α-methyl-ω-N-phenyl-acetureid (5)

14 g (0,071 mol) Cyclohexenylmethylcyanessigsäurechlorid und 19 g (0,14 mol) Phenylharnstoff (2) werden in 90 ml absol. Benzol mit drei Tropfen H₂SO₄ 20 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abziehen des Benzols wird der Rückstand mit CHCl₃ aufgenommen und mit Wasser gewaschen. CHCl₃ wird abgezogen, der Rückstand mit 70 ml Äther gerührt, auf –10° abgekühlt und der ungelöste Phenylharnstoff abgetrennt. Nach Abziehen des Äthers wird der Rückstand mehrmals aus 90 proz. Äthanol umkristallisiert. Ausb. 12 g (57 % d. Th.), Schmp. 146–147°.

C₁₇H₁₉N₃O₂ (297,3) Ber.: C 68,7 H 6,44 N 14,1

Gef.: C 68,8 H 6,33 N 13,6

5 fällt auch in ca. 3 proz. Ausbeute bei der Synthese von 3 an. Die Mutterlauge von 3 wird eingengt und der Rückstand sc getrennt. Nach Abziehen des Eluats wird der Rückstand aus Äthanol/-Wasser umkristallisiert. Identität mit nach 3. synthet. 5: DC, NMR, Misch-Schmp.

SC: 1 130 cm, φ 2,5 cm, stationäre Phase: Kieselgel 60 (70–230 mesh ASTM) (Merck), mobile Phase: Essigester/CHCl₃ 1 : 1. Schmp.: Mettler FP1. ORD und CD: Jasco J-20, Japan Spectroscopic Co., Ltd.