

Darstellung von Säurederivaten verschiedener Barbiturate*)

Von *Brigitte Heublein, Günther Heublein, Birgit Böckel und Heidi Schütz*

Sektion Chemie der Friedrich-Schiller-Universität, 6900 Jena, Humboldtstr. 10

Einleitung

Ein Ziel der medizinischen Forschung besteht in der Schaffung von Arzneimitteln, deren einmalige Einnahme eine therapeutische Konzentration im Organismus auf lange Zeit sichern kann. Derartige Depotwirkungen werden bei polymerfixierten pharmakologisch wirksamen Substanzen erwartet.

Auf Grund spezifischer Eigenschaften von pharmakologisch aktiven Polymeren ist es möglich, die Diffusion der entsprechenden Arzneimittel zu steuern. Im Gegensatz zu niedermolekularen Verbindungen können Polymere im allgemeinen nicht bzw. wesentlich langsamer Membranen durchdringen [1]. Damit erschien die Möglichkeit gegeben, die als Narkotika verwendeten Barbiturate durch Fixierung an Polymere variiertes Molmasse in ihrer Diffusionsfähigkeit durch Membranen zu beeinflussen, um Konzentrationsnivellierung am Wirkort oder zu rasches Ausschwenmen herabzusetzen.

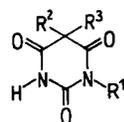
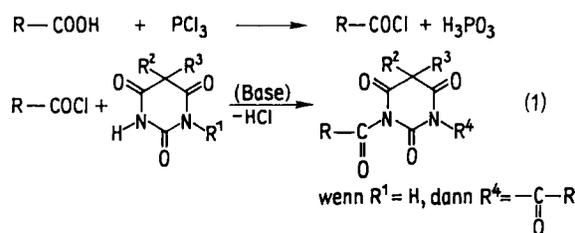
Durch Umsetzung von Barbituraten mit Säurechloriden, die polymerisationsfähige Doppelbindungen enthalten, sollten geeignete „Monomere“ erhalten werden, die nach der Polymerisation zu unterschiedlichen Molmassen verändertes Diffusionsverhalten zeigen. Weiterhin sollte überprüft werden, ob langkettige Fettsäurechloride nach Umsetzung mit Barbituraten nicht bereits zu einer merklichen Diffusionsbehinderung führen.

1. Ergebnisse und Diskussion

Die nachfolgend aufgeführten Barbitursäurederivate (1a-1d) wurden in Gegenwart von Basen (z. B. Triethylamin, Pyridin) mit Methacryl-, Palmitin- und Stearinsäurechlorid umgesetzt. Die Säurechloride wurden durch Reaktion von PCl_3 mit den entspre-

*) 1H,3H,5H-Pyrimidin-2,4,6-trion

chenden Säuren dargestellt (1).



		R ¹	R ²	R ³
1a	Phenobarbital	—H	—C ₆ H ₅	—C ₂ H ₅
1b	Hexobarbital	—CH ₃	—C ₆ H ₉	—CH ₃
1c	Kalypnon	—H	—C ₂ H ₅	—CH ₂ —CH=CH—CH ₃
1d	Veronal	—H	—C ₂ H ₅	—C ₂ H ₅

In den Tabellen 1 und 2 sind die Analysenergebnisse für die Umsetzungen der Barbitursäurederivate mit Methacrylsäurechlorid aufgeführt. Die C, H, N-Analysen (Tab. 1) der Amide zeigen gute Übereinstimmung mit den berechneten Werten, wobei die Abweichungen noch im Bereich des Fehlers der Methode liegen. Auch die strukturcharakteristischen Banden der NMR- und IR-Spektren (Tab. 2) konnten eindeutig zugeordnet werden.

Tabelle 1 C, H, N-Analysen für die Reaktionsprodukte von Methacrylsäurechlorid (MAS) mit Veronal, Pheno- und Hexobarbital

Reaktionsprodukt	C _{ber.}	H _{ber.}	N _{ber.}	C _{gef.}	H _{gef.}	N _{gef.}	Schmp./°C
MAS-Veronaldiamid	60,00	6,25	8,75	59,50	6,50	8,70	97
MAS-Phenoamid	65,22	5,43	7,67	65,38	5,47	7,53	105
MAS-Hexoamid	63,16	6,58	9,21	63,17	6,71	8,90	103

Tabelle 2 IR- und NMR-Daten für die Reaktionsprodukte von Methacrylsäurechlorid (MAS) mit Veronal, Pheno- und Hexobarbital

Reaktionsprodukt	δ/ppm	$\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$
MAS-Phenoamid	7,32	Phenyl
	5,62–5,84	CH ₂ =
	2,23–2,45	CH ₂
	0,84–0,98	—CH ₃
MAS-Hexoamid	5,85–5,90	CH ₂ =
	5,64	Cyclohexenyl
	3,20	>N—CH ₃
	1,94	=C—CH ₃
	1,49	—C—CH ₃
MAS-Veronaldiamid	6,05–5,95	CH ₂ =
	2,15–1,92	—CH ₂ —
	2,0	=C—CH ₃
	1,0–0,84	—CH ₃

Die Monomeren der Tab. 1 wurden mit AIBN bei 60°C in Lösung radikalisch polymerisiert bzw. zum Erhalt wasserlöslicher Produkte mit Methacrylsäure copolymerisiert. Selbst bei hohen Reaktionszeiten konnten nur sehr geringe Ausbeuten erhalten werden. Beim Versuch der Copolymerisation mit Methacrylsäure ergab die GPC-Analyse, daß zwei Homopolymere im Gemisch vorlagen. Damit wurde die geringe Reaktionsfähigkeit der dargestellten Methacrylsäureamide unterstrichen. Auch eine Zudosierung von Methacrylsäure zur Lösung der Monomeren ergab keine Copolymerisate.

Da infolge der polaren Natur der Monomeren ionische Polymerisationsmechanismen ebenfalls ungeeignet erscheinen, versuchten wir die eingangs genannte Wirkungsmodifizierung durch Bindung der Barbiturate an langkettige Fettsäuren zu erreichen. Dabei sollten die beiden folgenden Aspekte berücksichtigt werden:

1. Molekulargewichtserhöhung unter Umgehung einer Polymerisation,
2. Löslichkeitsbeeinflussung im Hinblick auf Lipidlöslichkeit.

In Analogie zur Umsetzung mit Methacrylsäurechlorid wurden die Barbitursäurederivate mit Palmitin- und Stearinsäurechlorid zur Reaktion gebracht. In den Tabellen 3 und 4 sind die Analyseergebnisse der Reaktionsprodukte zusammengefaßt.

Die in Tab. 3 angeführten C,H,N-Analyseergebnisse stimmen innerhalb der Fehlergrenze der Methode gut mit den theoretisch berechneten Werten überein. Auch die in Tab. 4 aufgeführten Banden der NMR- und IR-Spektren sind strukturcharakterisierend für die synthetisierten Substanzen. Besonders deutlich ist dabei im NMR-Spektrum das Verschwinden der $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CO}-$

Bande bei 9,83 ppm bei der Darstellung der Diamide zu erkennen (am Beispiel von Palmitinsäureveronalamid bzw. -diamid).

Durch Variation von Zeit, Lösungsmittel und Temperatur wurde eine Optimierung der Versuchsbedingungen und Ausbeuten angestrebt. Die Zeit wurde von 3 auf 8 h erhöht, als Lösungsmittel dienten Chloroform, Benzen und Ether, und es wurde bei Raumtemperatur bzw. der jeweiligen Siedetemperatur gearbeitet. Alle Reaktionen wurden mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie verfolgt. Eine Reaktionszeit von 3 h, Chloroform als Lösungsmittel unter Zusatz von Ether zur Ausfällung des Triethylaminhydrochlorides und Raumtemperatur wurden als optimale Bedingungen für diese Reaktion gefunden.

Zur Trennung der Mono- und Disubstitutionsprodukte wurde die Säulenchromatographie benutzt, wobei die Trennschärfe mittels sogenannter r -Werte [2] aus den R_f -Werten der Dünnschichtchromatographie nach Gl. (2) abgeschätzt werden kann.

$$r = \frac{R_{f_a}}{R_{f_b} + 0,1 \cdot R_{f_a}} > 1 \quad (2)$$

R_{f_a} schnell wandernde Substanz;

R_{f_b} langsam wandernde Substanz

Bei $r < 1$ ist nicht mit einer hinreichenden Trennschärfe zu rechnen. Für Palmitinsäureveronalamid- und -diamid ergab sich ein r -Wert von 1,1, der zugleich die relativ geringen Ausbeuten an reinen Produkten (zwischen 10 und 20%) erklärt.

Tabelle 3 C,H,N-Analysen für die Reaktionsprodukte von Palmitin- und Stearinsäurechloriden mit Veronal, Kalypnon und Phenobarbital

Reaktionsprodukt	C _{ber.}	H _{ber.}	N _{ber.}	C _{gef.}	H _{gef.}	N _{gef.}	Schmp./°C	R _f
Palmitinsäurephenoamid	71,50	8,90	5,90	71,50	8,70	6,00	46	0,60
Palmitinsäureveronalamid	68,30	9,90	6,60	69,00	9,60	6,50	37	0,60
Palmitinsäureveronaldiamid	72,70	10,90	4,20	72,80	10,90	4,00	34	0,74
Palmitinsäurekalypnonamid	69,64	9,82	6,25	70,10	10,00	6,00	39	0,53
Palmitinsäurekalypnondiamid	73,60	10,60	4,10	73,40	10,80	4,00	ölig	—
Stearinsäurephenoamid	70,30	9,20	5,60	70,00	9,10	5,70	—	0,69
Stearinsäurephenodiamid	75,40	10,50	3,70	75,20	11,80	3,50	—	0,75
Stearinsäureveronalamid	69,33	10,22	6,22	69,41	10,25	6,38	36	0,69
Stearinsäureveronaldiamid	75,43	9,14	4,00	75,30	9,00	4,20	31	0,73
Stearinsäurekalypnonamid	70,60	10,10	5,90	70,10	9,80	5,50	—	—
Stearinsäurekalypnondiamid	74,30	11,10	3,40	74,00	11,80	3,30	—	0,71
Ausgangsbarbiturate								
Veronal								0,15
Hexobarbital								0,36
Phenobarbital								0,18

Tabelle 4 IR- und NMR-Daten am Beispiel von Palmitinsäureveronalamid- und -diamid

Reaktionsprodukt	δ/ppm	$\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$	
Palmitinsäureveronalamid	9,83	$-\text{CO}-\text{NH}-\text{CO}$	2850–3000
	3,20–3,80	Palmitinsäurebanden	1745
	2,60–2,80	$-\text{CH}_3$	720–750
	2,10–1,84	$-\text{CH}_2-$	
	1,10	$-\text{CH}_2-$	
	0,90–0,40	$-\text{CH}_3$	
Palmitinsäureveronaldiamid	3,90–4,20	Palmitinsäurebanden	2950–3000
	3,75–3,50		1745
	2,60–2,80	$-\text{CH}_3$	720–750
	1,50–2,38	$-\text{CH}_2-$	
	1,25	$-\text{CH}_2-$	
	0,55–0,95	$-\text{CH}_3$	

2. Experimentelles

Die Darstellung der Säurechloride erfolgte nach bekannten Methoden [3].

Methacrylsäurechlorid: $K_{p130} = 50-52^{\circ}\text{C}$

Stearinsäurechlorid: $K_{p15} = 215^{\circ}\text{C}$

Palmitinsäurechlorid: $K_{p15} = 198-200^{\circ}\text{C}$

Die Barbitursäurederivate wurden aus einer gesättigten Lösung des jeweiligen Natriumsalzes mit halbkonzentrierter Salzsäure freigesetzt und der Niederschlag nach mehrmaligem Waschen im Vakuum getrocknet.

Zur Darstellung der Säureamide [4] wurden 0,01 mol Säurechlorid in 10 ml abs. Chloroform gelöst und tropfenweise unter Rühren über 30 Minuten zu einer Lösung des Barbitursäurederivates (0,01 mol) und 0,01 mol Triethylamin in 20 ml abs. Chloroform gegeben. Das Reaktionsgemisch wird bei Raumtemperatur gerührt und nach 3 h 50 ml Ether zugegeben. Danach wird vom Hydrochlorid abgetrennt und nach dünnstichchromatographischer Umsatzverfolgung die Lösung am Rotationsverdampfer eingengt. Die Reindarstellung der Produkte erfolgte mittels Säulenchromatographie.

Kurze Originalmitteilungen

Reaktion von Chromocen mit 2-Amino-ethanol und N,N-Diethyl-2-amino-ethanol

Herrn Prof. Dr. Ing. habil. Jiri Klikorka zum 60. Geburtstag gewidmet

Diese Arbeit knüpft an frühere Untersuchungen über Reaktionen von Chromocen mit aliphatischen Alkoholen und Aminen an. Dabei wurde festgestellt, daß durch Reaktion von kristallinem Chromocen mit Alkoholen [1] Chromium(II)-alkoxide entstehen und gasförmiges Cyclopentadien frei wird. Das Reaktionsprodukt aus Chromocen und Dämpfen primärer aliphatischer Amine mit unverzweigter Kette [2] sind die Addukte, in denen die Anwesenheit von Amin von der Flüchtigkeit des Amins abhängt.

Es wurde festgestellt, daß diese beiden Reaktionen ohne Änderung des Oxydationszustandes des Chromiums verlaufen. Die experimentelle Untersuchung der Reaktion von kristallinem Chromocen mit überschüssigem 2-Amino-ethanol (d.h. des sowohl die Amin- als auch Hydroxylgruppe enthaltenden Stoffes) bei 25°C in evakuierten Glasampullen ergab folgenden Redox-Verlauf der Reaktion:



Nach Entfernung des überschüssigen Amino-ethanol durch Vakuumdestillation und Trocknen im Vakuum bei 130°C wurde ein festes Reaktionsprodukt isoliert. Dieses violette solvatisierte Amino-ethoxid, das sehr leicht hydrolysiert und das rot-violette Endprodukt $\text{Cr}(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ darstellt, wurde mittels chemischer Analyse identifiziert (Bestimmung des Gehaltes an Cr, C, H, N). Durch die experimentelle Bestimmung des magnetischen Momentes ($\mu = 3,87 \text{ B.M.}$) wurde der Oxydationszustand von Chromium(III) ermittelt. Zur weiteren Identifizierung des festen Produktes wurde das IR-Spektrum des Reaktionsproduktes (KBr-Tabletten) mit dem des teilweise hydrolysierten Produktes und mit dem Spektrum von Chromium(III)-2-amino-ethoxid verglichen, welches aus der wäßrigen Lösung [3] dargestellt wurde. Die Zusammensetzung des zuletzt genannten Stoffes nach dem Trocknen im Vakuum bei 130°C entsprach der Formel $\text{Cr}(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. Aus der Übereinstimmung der Spektren aller drei Verbindungen und vor allem aus der Tatsache, daß das teilweise hydrolysierte Reaktionsprodukt ein nahezu gleiches Spektrum wie das aus wäßriger Lösung dargestellte 2-Amino-ethoxid liefert, kann geschlossen werden, daß das Reaktionsprodukt Chrom(III)-

Die Dünnschichtchromatographie wurde mit Hilfe von Kieselgelfertigplatten durchgeführt. Als Laufmittel diente Chloroform/Aceton = 9/1. Als Sprühreagens wurde wäßrige $\text{Hg}(\text{I})$ -Nitratlösung verwendet [5]. Für die Säulenchromatographie benutzten wir Kieselgel (0,2–0,5 mm) (Merck).

Die Reinigung und Trocknung der verwendeten Lösungsmittel erfolgte nach Standardmethoden [6].

Die IR-Spektren wurden in KBr mit einem UR 20 des VEB Carl Zeiss Jena aufgenommen. Die ^1H -NMR-Spektren wurden mit einem hochauflösendem Kernresonanzspektrometer KRM 100 R durchgeführt.

Literatur

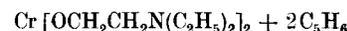
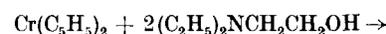
- [1] Gruber, K.: Naturwissenschaftliche Rundschau 4 (1977) 122
- [2] Randarath, K.: Dünnschichtchromatographie, Weinheim, Verlag Chemie GmbH, 1962, S. 71
- [3] Autorenkollektiv: Organikum, Berlin, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften 1976, S. 527
- [4] v. Weiner, G.: Israel J. Chem. 11 (4) (1973) 567
- [5] Stab, E.: Dünnschichtchromatographie, Berlin, Heidelberg, New York, Springer-Verlag 1967, S. 508ff.
- [6] Autorenkollektiv: Organikum, Berlin, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, 1976, S. 784ff.

eingegangen am 5. Juni 1981

ZCA 7027

2-amino-ethoxid ist. Cyclopentadien und Wasserstoff wurden als gasförmige Reaktionsprodukte gaschromatographisch identifiziert. Weitere gasförmige und flüssige Produkte wurden im Reaktionsgemisch nicht gefunden.

Ähnlich wurde die Reaktion von kristallinem Chromocen mit einem Überschuß an N,N-Diethyl-2-amino-ethanol durchgeführt. Die Reaktionstemperatur betrug $80-90^{\circ}\text{C}$, da die Reaktion bei Zimmertemperatur in Abhängigkeit von der Größe der Chromocenkristalle fünf und mehr Tage dauern würde. Das hellblaue feste nach Abdestillieren der überschüssigen flüssigen Phase im Vakuum gewonnene Reaktionsprodukt war pyrophor. Die chemische Analyse (Bestimmung von Cr, C, H, N) entspricht der Zusammensetzung $\text{Cr}[\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2]_2$. Das gefundene magnetische Moment $\mu = 5,08 \text{ B.M.}$ stimmt mit dem theoretischen Wert für den reinen Spinbeitrag von vier unpaarigen Elektronen von Chromium(II)atomen überein. Aus der Temperaturabhängigkeit der magnetischen Suszeptibilität wurde ermittelt, daß der Stoff antiferromagnetisch mit einer Weiss'schen Konstante von $\Theta = 170 \text{ K}$ ist. Die gefundene Weiss'sche Konstante entspricht dem Wert der antiferromagnetischen Kopplung, die beim Chromium(II)-alkoxid mit verzweigter Kette [1] beobachtet wurde. Da keine weiteren Reaktionsprodukte im Reaktionsgemisch ermittelt wurden, kann das Reaktionsschema wie folgt formuliert werden:



Wie bereits eingangs betont wurde, kommt es bei der Reaktion von Chromocen mit aliphatischen Alkoholen und aliphatischen Aminen zu keiner Redox-Veränderung und Chromium bleibt folglich auch in den Produkten dieser Reaktionen im Oxydationszustand + II. Es ist folglich von Interesse, daß die Anwesenheit der Aminogruppe in β -Stellung zur Hydroxylgruppe eine Redox-Reaktion verursacht. Es erwies sich jedoch, daß das N,N-Dialkyl-Derivat desselben Aminoalkohols mit Chromocen ein Produkt ergibt, das analog den durch die Reaktion von Chromocen mit nicht-substituierten Alkoholen gebildeten Chromium(II)-Alkoholaten ist.

Literatur

- [1] Votinský, J.; Kalousová, J.; Nádvořník, M.; Klikorka, J.; Komárek, K.: Collect. Czechoslov. chem. Commun. 44 (1979) 80