

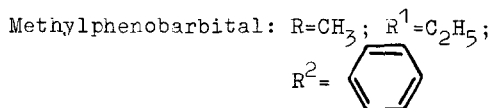
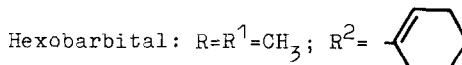
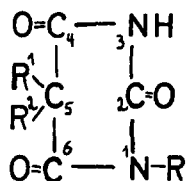
SPALTUNG VON METHYLPHENOBARBITAL (PROMINAL<sup>®</sup>) IN  
 OPTISCHE ANTIPODEN.

Joachim Knabe, Rolf Kräuter und Klaus Philipson

Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie der Technischen  
 Hochschule Braunschweig

(Received 18 January 1965)

Nachdem der eine von uns (1) vor einiger Zeit darauf hingewiesen hatte, daß am Stickstoff alkylierte Barbitale in optische Antipoden spaltbar sein müssen, wenn die beiden Substituenten am C-5 ( $R^1, R^2$ ) verschieden sind, konnten wir vor kurzem über erfolgreiche Versuche zur Spaltung von Hexobarbital (Evipan<sup>®</sup>) in optische Antipoden berichten (2).



Es handelt sich dabei unseres Wissens um den ersten Fall der direkten Spaltung eines racemischen Barbitals in optische Antipoden. Die bisher in der Literatur beschriebenen optisch aktiven Barbitale wurden entweder durch Synthese aus optisch aktiven C-5-Substituenten oder durch Spaltung racemischer Synthesewischprodukte gewonnen (3,4,5).

Da die am C-5 disubstituierten Barbitursäurederivate nur sehr schwache Säuren mit einem pK-Wert von etwa 8 sind (Hexobarbital pK 8,05; Methylphenobarbital pK 7,70), bilden sie mit

den üblicherweise zur Racematspaltung verwendeten tertiären optisch aktiven Basen keine stabilen Salze. Mit quartären Ammoniumhydroxiden entstehen dagegen beständige Salze, die sich gut umkristallisieren lassen. Die Spaltung von Hexobarbital in optische Antipoden wurde über die diastereomeren N-Methyl-chininiumsalze vorgenommen (2); auf die gleiche Weise konnten wir nunmehr auch Methylphenobarbital in optische Antipoden spalten.

Wird Methylphenobarbital in der äquivalenten Menge methanolischer N-Methyl-chininiumhydroxidlösung gelöst und die Lösung nach Einengen auf ein Drittel ihres Volumens mit Äther bis zur schwachen Trübung versetzt, so erhält man N-Methyl-chininium(+)-methylphenobarbital, das nach Umkristallisieren aus Methanol/Äther und Trocknen über  $P_2O_5$  bei  $226^\circ C$  schmilzt (6). Bei weiterem Ätherzusatz kristallisiert aus der Mutterlauge ein Gemisch der diastereomeren Salze und anschließend fast reines N-Methyl-chininium(-)-methylphenobarbital in feinen Nadeln, die nach Umkristallisieren aus Methanol/Äther bei  $136^\circ C$  schmelzen. Aus den diastereomeren Salzen werden die Antipoden durch Lösen der Salze in Methanol und Versetzen der Lösung mit  $2n H_2SO_4$  gewonnen.

(+)-Methylphenobarbital: Schmp.  $101^\circ C$   $[\alpha]_D^{20} = +9,3^\circ$  (abs. Äthanol)  
 (-)-Methylphenobarbital: Schmp.  $101^\circ C$   $[\alpha]_D^{20} = -9,03^\circ$  (abs. Äthanol)

Die IR-Spektren der beiden Antipoden sind identisch (Beckman IR 5, KBr).

Auffallend ist die große, über 70° betragende Schmelzpunktdifferenz zwischen den Antipoden und racem. Methylphenobarbital. Nach Gewinnung einer größeren Menge sollen die optischen Antipoden pharmakologisch getestet werden.

Wir danken den Farbenfabriken Bayer A.G. für die Überlassung von Methylphenobarbital und dem Fonds der Chemie, Fonds der Chemischen Industrie, für die finanzielle Förderung dieser Untersuchungen.

#### LITERATUR

1. J.Knabe, Dtsch.Apotheker-Ztg. 104, 315(1964).
2. J.Knabe und R.Kräuter, Arch.Pharmaz. 298, 1(1965).
3. W.R.Gibson, W.J.Doran, W.C.Wood und E.E.Swanson, J.Pharmakol. exper. Therap. 125, 23(1959); W.J.Doran, J.org.Chemistry 25, 1737(1960).
4. C.W.Hsueh und C.S.Marvel, J.Amer.chem.Soc. 50, 855(1928).
5. E.C.Kleiderer und H.A.Shonle, J.Amer.chem.Soc. 56, 1772(1934).
6. Alle angeführten Verbindungen ergaben zutreffende C,H-Analysenwerte.