

Oxidative Hydroxylierung von heterocyclischen β -Dicarbonylverbindungen

Wolfgang Stadlbauer und Thomas Kappe*

Abteilung für Organische Synthese, Institut für Organische Chemie,
Karl-Franzens-Universität, A-8010 Graz, Österreich

(Eingegangen 22. Oktober 1984. Angenommen 7. November 1984)

Oxidative Hydroxylation of Heterocyclic β -Dicarbonyl Compounds

3-Substituted 4-hydroxy-2-quinolones (**1**), 5-substituted barbituric acids (**3**) and 4-substituted pyrazolidine-2,4-diones were oxidized to yield the corresponding hydroxyderivatives **2**, **4** or **9**, respectively.

(Keywords: 5-Hydroxy-2,4,6-pyrimidine-triones; 4-Hydroxypyrazole-3,5-diones; 3-Hydroxy-quinoline-2,4-diones, Oxazole-2,4-diones)

Einleitung

Es ist bekannt, daß 3-Hydroxy-chinolin-2,4-dione Bakterieninhaltsstoffe von *Pseudomonas aeruginosa* sind¹. Aus diesem Grund haben wir kürzlich eine Synthese für 3-alkyl- und 3-arylsubstituierte Vertreter dieser Verbindungsklasse vorgestellt². Nachdem diese Chinolinderivate wegen ihrer Analogie zu den Bakterieninhaltsstoffen Verbindungen mit potentieller biologischer Aktivität darstellen, wurden noch weitere Derivate dieser Serie synthetisiert, um auf ihre biologische Aktivität getestet zu werden. Weiters wurde versucht, diese Einführung einer Hydroxylgruppe am aktiven Methylenkohlenstoff von heterocyclischen β -Dicarbonylverbindungen auch auf monocyclische Hetero- β -dicarbonyle zu übertragen.

Ergebnisse und Diskussion

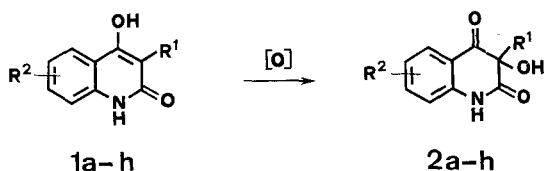
3-Hydroxy-chinolin-2,4(1H,3H)-dione

Die Oxidation der am aromatischen Kern substituierten 4-Hydroxy-2-chinolone (**1**) erfolgte nach den gleichen Methoden wie in der vorangegan-

* Herrn Prof. Dr. J. Schurz, Vorstand des Institutes für Physikalische Chemie der Universität Graz, mit den besten Wünschen zum 60. Geburtstag gewidmet.

genen Arbeit beschrieben. Die Oxidation mit alkalischer H_2O_2 -Lösung wurde als geeignetste Methode zur Herstellung größerer Substanzmengen verwendet, zum Vergleich wurde vereinzelt die Umsetzung mit *m*-Chlorperoxybenzoesäure durchgeführt². Die Ausgangsverbindungen **1** wurden durch thermische Cyclisierung des entsprechenden, käuflich erhältlichen Anilin mit dem geeignet substituierten Malonsäurediethylester nach bekannten Methoden erhalten³.

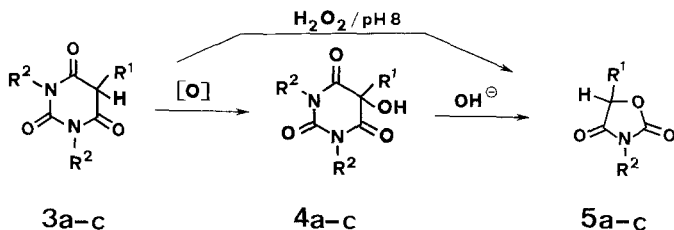
Die 3-Hydroxy-chinolindione **2** entstehen dabei in Ausbeuten um 70% und in sehr guter Reinheit. Versuche, andere Oxidationsmittel wie *tert*-Butylhydroperoxid oder Kaliumbichromat/Eisessig zu verwenden, lieferten nur Produkte von geringerer Reinheit und Ausbeute.



R-Schlüssel: Tabelle 1, 2

Hydroxylierung von Pyrimidin-, Pyridin- und Pyrazolderivaten

Als bekannteste Vertreter der β -Dicarbonylverbindungen vom Pyrimidintyp wurden zuerst 5-alkyl- und 5-arylsubstituierte Barbitursäuren (**3**) untersucht. Die Oxidation mit *m*-Chlorperoxybenzoesäure liefert in guten Ausbeuten die erwarteten 5-Hydroxybarbitursäuren **4**, die durch Behandeln mit Puffern bei etwa *pH* 6 von der *m*-Chlorbenzoesäure befreit werden.



R-Schlüssel: Tabelle 3, 4

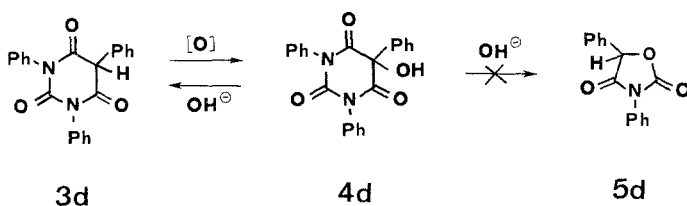
In etwa gleich guter Ausbeute reagiert H_2O_2 in neutraler Lösung mit den Barbitursäuren. In schwach alkalischer Lösung (ab etwa *pH* 7.5–8) führt die Reaktion jedoch unter formalen Verlust eines Moleküls des entsprechenden Isocyanats $\text{R}^1\text{—N}=\text{C}=\text{O}$ zu den Oxazolidinen **5**.

Diese Ringverengung wurde bereits früher⁴⁻⁶ bei der Behandlung von Hydroxybarbitursäuren, die entweder aus Alloxan oder durch Oxidation mit anorganischen Oxidationsmitteln hergestellt wurden, beobachtet. Weiters sollte auch ein Zerfall zu offenkettigen Produkten eintreten⁵, der aber bei den von uns gewählten Versuchsbedingungen nicht beobachtet werden konnte.

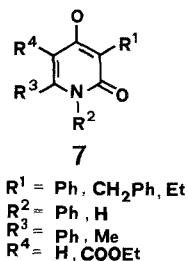
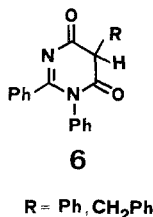
Nicht nach diesem Schema reagiert die 5-Hydroxy-1,3,5-triphenylbarbitursäure **4d**, die weder bei der Bildung aus alkalischer H_2O_2 -Lösung noch bei der Behandlung mit verdünnter NaOH zu einem Oxazolderivat ringverengt.

Die Oxidation der Triphenylbarbitursäure **3d** zur Hydroxyverbindung **4d** verläuft in schlechteren Ausbeuten als bei den Barbitursäurederivaten **3a-c**. Mit H_2O_2 setzt die Oxidation erst bei $\text{pH} 9$ in befriedigendem Maße ein. Längeres Erhitzen in alkalischer H_2O_2 -Lösung liefert kein Oxazolidin **5d**, sondern die Ausbeute an **4d** verringert sich. Behandelt man **4d** mit warmer, verdünnter NaOH , so wird eine Rückbildung zur Triphenylbarbitursäure **3d** beobachtet.

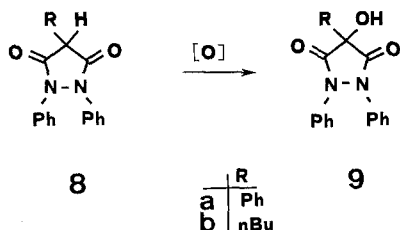
Die Herstellung der Triphenylbarbitursäure **3d** wurde von uns nicht nach dem üblichen Verfahren (aus Malonester und Diphenylharnstoff in Gegenwart von Alkoholat⁷) durchgeführt, da diese Methode nur Ausbeuten um 30% bringt; **3d** wurde vielmehr in über 60% Ausbeute durch einfaches Erhitzen von Phenylmalonsäurediethylester und Diphenylharnstoff auf 280°C erhalten⁸.



Weitere Pyrimidinderivate der Struktur **6** lieferten mit den beschriebenen Oxidationsverfahren keine brauchbaren Resultate. Ähnlich verhielten sich auch Pyridinderivate der Struktur **7**.



Ein glatter Reaktionsverlauf konnte dagegen mit den Pyrazolidinen **8** erzielt werden. Die Oxidation mit *m*-Chlorperoxybenzoesäure führte in guten Ausbeuten zu den Hydroxypyrazoldionen **9 a, b**. Auch bei der Umsetzung von **8** mit H_2O_2 bei *pH* 7–8 entstehen in etwa 70% Ausbeute die Hydroxyverbindungen **9**, obwohl Literaturangaben^{9–12} beim Butyl-derivat **9 b** unter diesen Reaktionsbedingungen die Bildung offenkettiger Produkte beschreiben, die erst thermisch wieder cyclisiert werden^{10,11}. Dabei wird eine Höchstaussbeute von 30–35% beschrieben.



Photochemische Reaktionen

Nachdem 4-Hydroxy-2-chinolone (**1**) auch photochemisch zu den 3-Hydroxy-chinolindionen oxidiert werden², wurde untersucht, ob dies auch bei den Pyrimidin- und Pyrazolderivaten beobachtet werden kann. Die Durchführung der Photooxidation erfolgte mit gekühlten Quecksilber-Niederdruck- bzw. Hochdruckdampfampfen, um thermolytische Effekte auszuschließen.

Die Barbitursäuren **3 a–d** wurden in Aceton oder Methanol gelöst, wobei in Aceton durchwegs reinere Produkte erhalten wurden. Nach einer Bestrahlungsdauer von 2–5 h wurden die 5-Hydroxybarbitursäuren **4 a–d** in schlechten bis mäßigen Ausbeuten (10–40%) isoliert. Bei der Bestrahlung der 5-Phenyl-1,3-dimethylbarbitursäure **3 c** wurde durch DC-Vergleich eine geringe Menge des ringverengten Oxazolidins **5 c** nachgewiesen. Ähnliches wurde auch bei der Photolyse von Barbital zu Hydantoinen beschrieben¹³. Werden die Pyrimidin- und Pyridinderivate **6** und **7** photolysiert, so wird nur eine nicht näher untersuchte sehr schwache Umsetzung zu einem Verbindungsgemisch beobachtet. Die Photooxidation der Pyrazolinone **8** liefert nach 2 h einen Umsatz von etwa 12%. Verwendet man eine Hochdrucklampe, so bildet sich das Hydroxypyrazol **9** nur in Spuren, obwohl beschrieben wird, daß **8 b** so oxidationsempfindlich sein soll, daß schon bloßes Luftdurchleiten durch eine Lösung von **8 b** 30% Umsetzung zu **9 b** bewirkt¹⁴.

Eigenschaften der hydroxylierten Verbindungen 2, 4 und 9

Während die Chinolinderivate **2** stark gelb gefärbte Verbindungen sind, die im UV-Licht eine bläuliche Fluoreszenz zeigen, sind im Gegensatz dazu die 4-Hydroxybarbitursäuren **4** farblos und ohne typische

Tabelle 1. 4-Hydroxy-2-quinolone (I) aus Malonsäurediethylester und Anilinen

Verbindung	R^1 R^2	Malonester Anilin	Summenformel* Molgewicht	Schmp. (°C) Ausbeute (%)
4-Hydroxy-6-methyl-3-phenyl- 2(1H)-quinolon (1a)	C_6H_5 6- CH_3	Phenyl- <i>p</i> -Toluidin	$C_{16}H_{13}NO_2$ 251.3	310 83
4-Hydroxy-8-methyl-3-phenyl- 2(1H)-quinolon (1b)	C_6H_5 8- CH_3	Phenyl- <i>o</i> -Toluidin	$C_{16}H_{13}NO_2$ 251.3	278 94
3-Ethyl-4-hydroxy-6-methoxy- 2(1H)-quinolon (1c)	C_2H_5 6- CH_3O	Ethyl- <i>p</i> -Anisidin	$C_{12}H_{13}NO_3$ 219.2	172 64
4-Hydroxy-6-methoxy-3-phenyl- 2(1H)-quinolon (1d)	C_6H_5 6- CH_3O	Phenyl- <i>p</i> -Anisidin	$C_{16}H_{13}NO_3$ 267.3	305 (Lit. ¹⁸ 319) 71
4-Hydroxy-7-methoxy-3-phenyl- 2(1H)-quinolon (1e)	C_6H_5 7- CH_3O	Phenyl- <i>m</i> -Anisidin	$C_{16}H_{13}NO_3$ 267.3	335 (Lit. ¹⁸ 315) 89
4-Hydroxy-8-methoxy-3-phenyl- 2(1H)-quinolon (1f)	C_6H_5 8- CH_3O	Phenyl- <i>o</i> -Anisidin	$C_{16}H_{13}NO_3$ 267.3	215 35
4-Hydroxy-3,8-diphenyl- 2(1H)-quinolon (1g)	C_6H_5 8- C_6H_5	Phenyl- 2-Aminobiphenyl	$C_{21}H_{15}NO_2$ 313.4	197 63
3-Benzyl-4-hydroxy-7-methoxy- 2(1H)-quinolon (1h)	$CH_2C_6H_5$ 7- CH_3O	Benzyl- <i>p</i> -Anisidin	$C_{17}H_{15}NO_3$ 281.3	210 74

* Die Analysenwerte sind mit den Summenformeln in guter Übereinstimmung.

Tabelle 2. 3-Hydroxy-chinolin-2,4-dione (2)

Verbindung	R ¹ R ²	Summenformel* Molgewicht
3-Hydroxy-6-methyl-3-phenyl- chinolin-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-dion (2a)	C ₆ H ₅ 6-CH ₃	C ₁₆ H ₁₃ NO ₃ 267.3
3-Hydroxy-8-methyl-3-phenyl- chinolin-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-dion (2b)	C ₆ H ₅ 8-CH ₃	C ₁₆ H ₁₃ NO ₃ 267.3
3-Ethyl-3-hydroxy-6-methoxy- chinolin-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-dion (2c)	C ₂ H ₅ 6-CH ₃ O	C ₁₂ H ₁₃ NO ₄ 235.2
3-Hydroxy-6-methoxy-3-phenyl- chinolin-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-dion (2d)	C ₆ H ₅ 6-CH ₃ O	C ₁₆ H ₁₃ NO ₄ 283.3
3-Hydroxy-7-methoxy-3-phenyl- chinolin-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-dion (2e)	C ₆ H ₅ 7-CH ₃ O	C ₁₆ H ₁₃ NO ₄ 283.3
3-Hydroxy-8-methoxy-3-phenyl- chinolin-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-dion (2f)	C ₆ H ₅ 8-CH ₃ O	C ₁₆ H ₁₃ NO ₄ 283.3
3-Hydroxy-3,8-diphenyl- chinolin-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-dion (2g)	C ₆ H ₅ 8-C ₆ H ₅	C ₂₁ H ₁₅ NO ₃ 329.4
3-Benzyl-3-hydroxy-7-methoxy- chinolin-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-dion (2h)	CH ₂ C ₆ H ₅ 7-CH ₃ O	C ₁₇ H ₁₅ NO ₄ 297.3

* Die Analysenwerte (C, H, N) sind mit den angeführten Summenformeln in guter Übereinstimmung.

Fluoreszenzfarbe. Im Infrarotspektrum weisen aber beide Verbindungstypen ein charakteristisches scharfes Signal bei etwa 3 500 cm⁻¹ auf, das der Hydroxygruppe in 3- bzw. 5-Stellung zugeordnet werden kann. Dasselbe Signal wird auch bei den Hydroxypyrazolen **9** beobachtet. Die Unterscheidung der Hydroxybarbitursäuren **4** von den Oxazolidinen **5** gelingt leicht, da die Infrarotspektren der Oxazolidine charakteristische 5-Ringlactonschwingungen bei 1 810 cm⁻¹ aufweisen.

Da Extrakte von *Pseudomonas aeruginosa* biologisch aktiv sind, wurden einige Vertreter der 3-Hydroxychinolinserie (Verbindungstyp **2**) auf ihre biologische Wirksamkeit getestet, doch zeigen bis jetzt keine Chinolinderivate **2** eine herausragende biologische (vor allem pharmakologische) Aktivität.

Die Darstellung der Hydroxyverbindungen **2a, b, d—g, 3a, c, d** und **9a** erfolgte auch im Hinblick auf Beobachtungen, daß 3-Hydroxy-3-phenylchinolin-2,4-dione in einer säurekatalysierten Reaktion zu Azacoumestanderivaten cyclisieren¹⁵, worüber noch gesondert berichtet werden soll¹⁶.

aus Chinolonen **1** durch Oxidation

Schmp. °C Umkryst.	Methode Ausbeute (%)	IR (cm ⁻¹)
217 Ethanol	a 63	3 320 s, 3 200 m, 3 060 m, 1 705 s, 1 670 s, 1 640 m, 1 620 m
212 DMF/Wasser	a 72	3 460 s, 3 200 m, 1 720 s 1 665 m, 1 600 m
198 DMF/Wasser	a 64	3 620 s, 3 200—2 900 b, 1 715 s, 1 670 m, 1 630 w, 1 510 w
204 DMF/Wasser	a 78	3 450 s, 3 020 m, 1 710 s, 1 680 m, 1 620 m
315 DMF	a (b) 91 (76)	3 580 s, 3 480 s, 3 200—2 800 m, 1 710 s, 1 670 m, 1 620 m
176 DMF/Wasser	a 59	3 400 s, 1 720 s, 1 685 m, 1 620 w, 1 500 s
221 DMF/Ethanol	a (b) 58 (51)	3 490 s, 3 400 m, 1 710 s, 1 680 m, 1 615 w, 1 500 m
218 DMF/Wasser	a 48	3 480 m, 3 240 s, 1 730 s, 1 670 m, 1 610 w, 1 590 m, 1 530 s

Experimenteller Teil

Schmp.: *Tottoli*-Apparat (Büchi) bzw. Gallenkamp Melting Point Apparatus (offene Kapillaren, nicht korrigiert). IR-Spektren: Perkin Elmer 298 (KBr-Preßlinge). ¹H-NMR-Spektren: Varian EM 360 (*DMSO-d*₆ als Lösungsmittel, *TMS* als interner Standard). Massenspektren: Varian MAT 111 (80 eV). UV-Bestrahlungslampen: Hanau Niederdrucklampe TNN 15/32 und Hanau Hochdrucklampe TQ 150 mit wassergekühltem Quarzkühler. Elementaranalysen: C,H,N-Automat Carlo Erba 1106.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Herstellung der 4-Hydroxy-2-chinolone **1 a—g**

Die entsprechenden Aniline und substituierten Malonester werden im Molverhältnis 1 : 1 wie in Lit.³ beschrieben umgesetzt. Physikalische Daten und Ausbeutangaben: Tabelle 1.

Allgemeine Vorschrift zur Oxidation der Chinolone **1** zu den 3-Hydroxychinolindionen **2**

Methode a: Die Chinolone **1** werden entsprechend den Literaturangaben² mit alkalischer Wasserstoffperoxidlösung behandelt.

Methode b: Die Chinolone **1** werden, wie in Lit.² beschrieben, mit *m*-

Tabelle 3. 5-Hydroxybarbitursäuren (4) durch

Verbindung	R^1 R^2	Summenformel* Molgewicht
5-Hydroxy-5-phenyl-pyrimidin-2,4,6(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,5 <i>H</i>)-trion (4a)	C_6H_5 H	$C_{10}H_8N_2O_4$ 220.2
5-Benzyl-5-hydroxy-pyrimidin-2,4,6(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,5 <i>H</i>)-trion (4b)	$CH_2C_6H_5$ H	$C_{11}H_{10}N_2O_4$ 234.3
5-Hydroxy-1,3-dimethyl-5-phenyl-pyrimidin-2,4,6(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,5 <i>H</i>)-trion (4c)	C_6H_5 CH_3	$C_{12}H_{12}N_2O_4$ 248.3
5-Hydroxy-1,3,5-triphenyl-pyrimidin-2,4,6(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,5 <i>H</i>)-trion (4d)	C_6H_5 C_6H_5	$C_{22}H_{16}N_2O_4$ 372.4

¹H-NMR von 4c: $\delta = 3.2$ (s, 2 CH_3), 7.45 (s, 5 arom. H); MS von 4c: $m/e = 249$ (8), 248 (28, M^+), 218 (12), 191 (10), 158 (9), 156 (40), 149 (15), 143 (20), 139 (26), 134 (42), 106 (68), 105 (100), 101 (38).

MS von 4d: $m/e = 372$ (16, M^+), 271 (50), 253 (14), 239 (60), 238 (100), 220 (12).

* Die Analysenwerte (C, H, N) sind mit den angeführten Summenformeln in guter Übereinstimmung.

Tabelle 4. Oxazol-2,4-dione 5 aus Barbitursäuren

Verbindung	R^1 R^2	Summenformel* Molgewicht
5-Phenyl-oxazol-2,4(3 <i>H</i> ,5 <i>H</i>)-dion (5a)	C_6H_5 H	$C_9H_7NO_3$ 177.2
5-Benzyl-oxazol-2,4-(3 <i>H</i> ,5 <i>H</i>)-dion (5b)	$CH_2C_6H_5$ H	$C_{10}H_9NO_3$ 191.2
3-Methyl-5-phenyl-oxazol-2,4(3 <i>H</i> ,5 <i>H</i>)-dion (5c)	C_6H_5 CH_3	$C_{10}H_9NO_3$ 191.2

¹H-NMR von 5c: $\delta = 3.05$ (s, CH_3), 6.1 (s, H an C-5), 7.5 (s, 5 arom. H); MS von 5c: $m/e = 192$ (12), 191 (M^+ , 100), 134 (8, $Ph-C(OH)-\dot{C}=O$), 118 (4, $Ph-CH=CO^+$), 106 (36), 105 (60, $Ph-C=O$), 90 (46), 89 (18), 77 (17).

* Die Analysenwerte (C, H, N) sind mit den angeführten Summenformeln in guter Übereinstimmung.

Oxidation von 5-substituierten Barbitursäuren 3

Schmp. °C Umkrist.	Methode <i>pH</i> Ausbeute (%)	IR (KBr) in cm^{-1}
229 (Lit. ⁵ 227) Wasser	a; b 7—8 67; 54	3 570 m, 3 500—2 480 b, 1 760 s, 1 705 s, 1 600 m
209 (Lit. ⁵ 213) Wasser	a; b; c 7—8 61; 65; 7	3 600 m, 3 520 m, 3 480 m, 3 380 s, 3 320 s, 1 730 s, 1 690 m, 1 630 m
138 Wasser	a; b; c 7 67; 79; 37	2 980 w, 1 760 m, 1 695 s, 1 675 s, 1 540 s
202 Wasser	a; b; c 9 28; 25; 6	3 350 m, 1 730 m, 1 670 s, 1 610 m, 1 590 m, 1 500 m

3 oder Hydroxybarbitursäuren 4

Schmp. (°C) Umkrist.	Methode <i>pH</i> Ausbeute (%)	IR (KBr) in cm^{-1}
108 (Lit. ^{5,17} 108) Wasser	a; b 8—9 68; 62	3 280 m, 2 930 w, 1 890 w, 1 820 m, 1 750 sh, 1 730 s, 1 530 w
105 (Lit. ⁵ 100) Wasser	a; b 8—9 69; 64	3 150 m, 2 980 m, 1 810 m, 1 740 sh, 1 730 s, 1 510 w
112 Wasser	a; b 7.5—8 95; 89	3 520 w, 3 140 w, 3 060 w, 1 805 m, 1 735 s, 1 520 w, 1 500 w

Chlorperoxybenzoesäure in siedendem Ethanol oxidiert. Weitere Angaben zu den Verbindungen **2**: Tabelle 2.

1,3,5-Triphenylbarbitursäure (3d)

a) 5.3 g (0.025 mol) 1,3-Diphenylharnstoff und 6 ml (0.03 mol) Phenylmalon-säurediphenylester werden vermengt und innerhalb von 10 min langsam auf 260 °C erhitzt, 3—5 min zwischen 260 und 280 °C gehalten und nach dem Erkalten mit Ether angerieben und abgesaugt. Ausb. 5.6 g (64%) gelbliche Prismen, Schmp. 262 °C (Lit. Schmp. 261—266 °C^{7,8}).

b) 0.37 g (0.001 mol) 5-Hydroxy-1,3,5-triphenylbarbitursäure (**4d**) werden in 20 ml 1 N NaOH 5 min auf 60 °C erwärmt und die gelbe Lösung mit verd. Salzsäure angesäuert. Der entstandene Niederschlag wird filtriert und aus Ethanol umkristallisiert. Ausb. 0.25 g (70%) gelbliche Prismen, Schmp. 266 °C; Schmp., Misch-Schmp. und IR identisch mit einem authentischen Präparat.

IR: 3 300—2 700 m, 1 660 sh, 1 650 s, 1 610 m, 1 600 sh, 1 590 m, 1 500 cm⁻¹ m.

Allgemeine Vorschrift zur Herstellung der 5-Hydroxybarbitursäuren 4 aus den Barbitursäuren 3

Methode a: 5 mmol der Barbitursäure **3** werden in 40 ml 1 N NaOH aufgenommen, mit 1 N KH₂PO₄-Lösung auf den in Tabelle 3 angegebenen pH-Wert gebracht und bei ca. 40 °C mit 5 ml 30% Wasserstoffperoxidlösung versetzt. Nach einigen Stunden wird auf pH 4—5 angesäuert und der entstandene Niederschlag filtriert und aus Wasser umkristallisiert.

Methode b: 5 mmol **3** werden in 50 ml Ethanol mit 1.7 g (0.01 mol) *m*-Chlorperoxybenzoesäure 12 h unter Rückfluß zum Sieden erhitzt, dann im Vakuum zur Trockne eingengt und in 50 ml Wasser aufgenommen. Man bringt mit Natriumbicarbonatlösung auf pH 6 und filtriert die darin unlösliche Hydroxybarbitursäure **4** ab. Dann wird wieder aus Wasser umkristallisiert.

Methode c: 5 mmol **3** werden in 200 ml Aceton 5 h mit einer Hg-Niederdrucklampe bestrahlt, dann wird i. Vak. eingengt, in Wasser aufgenommen und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird erneut eingengt und der Rückstand mit wenig Wasser angerieben.

Allgemeine Vorschrift zur Herstellung der Oxazolidine 5

Methode a: 5 mmol Barbitursäure **3** werden in 50 ml NaOH gelöst und mit 1 N KH₂PO₄-Lösung auf den angegebenen pH-Wert gebracht. Dann wird auf 40—50 °C erwärmt und nach Zugabe von 5 ml Wasserstoffperoxid 12 h stehen gelassen. Man bringt mit verd. Salzsäure auf pH 4 und filtriert den entstandenen Niederschlag ab.

Methode b: 5 mmol 5-Hydroxybarbitursäure **4** werden beim angegebenen pH-Wert in einer Phosphatpufferlösung 12 h bei 40 °C stehen gelassen. Dann wird auf pH 4 angesäuert und filtriert.

Weitere Angaben zu den Verbindungen **5**: Tabelle 4.

Allgemeine Vorschrift zur Herstellung der 4-Hydroxypyrazoldione 9

Methode a: 5 mmol des Pyrazoldions **8** werden wie bei den Barbitursäuren **3** beschrieben mit Wasserstoffperoxid bei pH 7—8 oxidiert, und entsprechend aufgearbeitet.

Methode b: 5 mmol **8** und 1.7 g (0.01 mol) *m*-Chlorperoxybenzoesäure werden wie bei den Barbitursäuren **3** beschrieben umgesetzt.

Methode c: 5 mmol **8** werden in 200 ml Aceton 2 h mit einer Hg-Niederdruckdampflampe bestrahlt, dann i. Vak. zur Trockne genommen und der Rückstand aus Ethanol/Wasser umkristallisiert.

4-Hydroxy-1,2,4-triphenyl-1H-pyrazol-3,5(2H,4H)-dion (9a)

Ausb. 73% (a), 78% (b), 14% (c); Schmp. 92 °C aus Ligroin.

IR: 3 300 m, 3 180 w, 1 765 s, 1 730 s, 1 670 s, 1 630 sh, 1 600 s, 1 500 cm⁻¹ s.

C₂₁H₁₆N₂O₃ (344.4). Ber. C 73.24 H 4.68 N 8.13.

Gef. C 72.98 H 4.59 N 8.20.

4-Butyl-4-hydroxy-1,2-diphenyl-1H-pyrazol-3,5(2H,4H)-dion (9b)

Ausb. 71% (a), 74% (b), 12% (c), farblose Prismen, Schmp. 131 °C aus Ligroin (Lit. Schmp. 128—135 °C⁹⁻¹²).

IR: 3 460 m, 1 760 s, 1 710 s, 1 600 w, 1 500 w.

¹H-NMR: δ = 0.8 (t, CH₃), 1.1 (m, 2 CH₂), 1.8 (m, CH₂), 6.7 (s, b, OH), 7.3 (s, 10 arom. H).

Literatur

- ¹ Neuenhaus W., Budzikiewicz H., Korth H., Pulverer G., Z. Naturforsch. **34b**, 313 (1979); Budzikiewicz H., Schaller U., Korth H., Pulverer G., Monatsh. Chem. **110**, 947 (1979).
- ² Stadlbauer W., Kappe Th., Z. Naturforsch. **37b**, 1196 (1982).
- ³ Baumgarten P., Kärger W., Ber. Dtsch. Chem. Ges. **60**, 832 (1927); modifizierte Vorschrift: Stadlbauer W., Schmut O., Kappe Th., Monatsh. Chem. **111**, 1005 (1980).
- ⁴ King F. E., Clark-Lewis J. W., J. Chem. Soc. **1951**, 3077.
- ⁵ Aspelund H., Acta Acad. Aboensis, Math. Phys. **10**, 1 (1936); **28**, 5 (1968), und dort zit. Literatur.
- ⁶ Krepelka J., Pouzvar V., Schlanger J., Holubek J., Körbl J., Jancic F., Kotva R., Coll. Czech. Chem. Commun. **48**, 1212 (1983).
- ⁷ Senda S., Izumi H., Fujimura H., Arzneim. Forsch. **17**, 1519 (1967).
- ⁸ Kos C., Dissertation, Univ. Graz, 1985.
- ⁹ Franchi G., Att. acad. fisocrit. siena (13) **4**, 644 (1956—1957); Chem. Abstr. **53**, 18006 (1959).
- ¹⁰ Giralaldi P., Tosolini G. P., Gazz. Chim. Ital. **89**, 1373 (1959).
- ¹¹ Efimovski O. E., J. Rech. Centr. Nat. Rech. Sci. Labs. Bellevue **47**, 147 (1959); Chem. Abstr. **56**, 4742 (1962).
- ¹² Awe W., Kienert H. J., Pharm. Acta Helv. **38**, 805 (1963).
- ¹³ Barton H., Bojarski J., Mokrosz J., Tetrahedron Lett. **1982**, 2133.
- ¹⁴ Adembri G., Ghelardoni M., Gazz. Chim. Ital. **89**, 700 (1959).
- ¹⁵ Brandner A., Dissertation, Universität Graz, 1972.
- ¹⁶ Kappe Th., Brandner A., Stadlbauer W., in Vorbereitung.
- ¹⁷ Traube W., Ascher R., Ber. Dtsch. Chem. Ges. **46**, 2078 (1913).
- ¹⁸ Nishimura H., Suzuki Y., Sawayama T., Yakugaku Zasshi **90**, 818 (1970).