

R. Neidlein und G. Menche

Reaktionsverhalten substituierter Cyanessigestern gegenüber 1.1-disubstituierten Semicarbaziden

Aus dem Pharmazeutisch-chemischen Institut der Universität Karlsruhe
(Eingegangen am 14. August 1971)

Substituierte Semicarbazide reagierten in der Schmelze mit Cyanessigsäureestern zu substituierten Aminobarbitursäuren; die Struktur der Verbindungen wurde mit Hilfe der Massenspektroskopie geklärt. Amidine konnten hingegen mit arylsubstituierten Cyanessigsäureestern in Pyrimidinderivate überführt werden.

Reactions between Substituted Ethyl Cyanoethanoates and 1.1-Disubstituted Semicarbazides

Substituted semicarbazides reacted with ethyl cyanoethanoates in the melt to substituted aminobarbituric acids; the structures of these substances were elucidated by mass spectroscopy. Amidines reacted with substituted ethyl cyanoethanoates to pyrimidine derivatives.

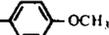
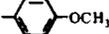
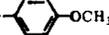
Im Rahmen unserer Untersuchungen über Barbitursäuren erschien es von Interesse, das Reaktionsverhalten von 1.1-disubstituierten Semicarbaziden gegenüber arylsubstituierten Cyanessigestern in der Schmelze zu untersuchen, wobei, wie sich schließlich herausstellte, in 5-Stellung monosubstituierte 1-Dialkylamino-4-imino-barbitursäurederivate entstanden waren. Gagnon¹⁾ erhielt bei der Reaktion von 1-Phenyl-semicarbazid mit substituierten Cyanessigestern in Stellung 5 substituierte 1-Anilino-4-amino-uracile. Nicht substituiertes Semicarbazid ließ sich hingegen mit Cyanessigsäureestern nicht zu einem Aminoderivat des 4-Amino-uracils kondensieren, da es sich beim Kochen in alkalischer Lösung unter Bildung von Hydrazodicarbonamid zersetzte^{2) 3)}. Nach Kazmirowski⁴⁾ reagierten 1.1-disubstituierte Semicarbazide (**1a**) und 1.1-disubstituierte Thiosemicarbazide (**1b**) in Gegenwart von Natriumäthylat mit Cyanessigestern zu 3-Dialkyl-amino-4-amino-uracilen bzw. -thiouracilen (**3**).

1 P. E. Gagnon, I. L. Boivin und J. Gignere, *Canad. J. Chem.* **29**, 1028 (1951).

2 M. Busch und F. Pöhlmann, *Arch. Pharmaz.* **272**, 190 (1934).

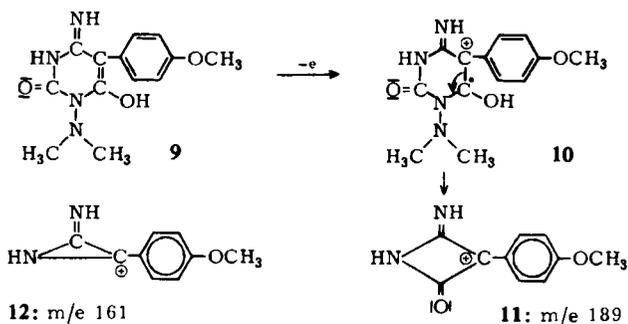
3 J. Thiele und O. Stangl, *Liebigs Ann. Chem.* **283**, 21 (1894).

4 H. G. Kazmirowski, G. Dietz und E. Carstens, *J. prakt. Chem.* **19**, 150 (1963).

	R ¹ = R ²	R ³
8a	CH ₃ -;	
8b	CH ₃ -;	
8c	CH ₃ -;	
8d	CH ₃ -;	
8e	CH ₃ -;	
8f	C ₂ H ₅ -;	
8g	C ₂ H ₅ -;	
8h	C ₂ H ₅ -;	
8i	C ₂ H ₅ -;	
8k	-CH(CH ₃) ₂ ;	
8l	-CH(CH ₃) ₂ ;	
8m	-CH(CH ₃) ₂ ;	
8n	-CH(CH ₃) ₂ ;	

Elementaranalysen, Mol.-Gew.-Bestimmung und IR-Spektroskopie ergaben, daß Cyclisierung unter Alkoholabspaltung eingetreten sein mußte. Aus den IR-Spektren ging hervor, daß die Nitrilabsorptionsbande bei 2250/cm des Ausgangsproduktes im IR-Spektrum des Reaktionsproduktes nicht mehr vorhanden war.

Es müssen zunächst 2 Isomere diskutiert werden, nämlich 7 bzw. 8, wobei die Klärung dieser Frage mit Hilfe der Massenspektrometrie erfolgen konnte.



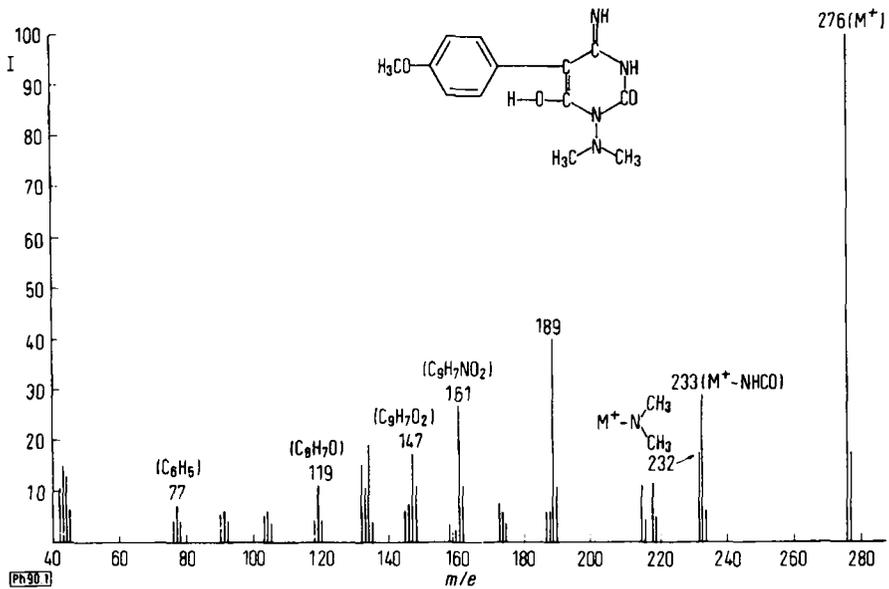
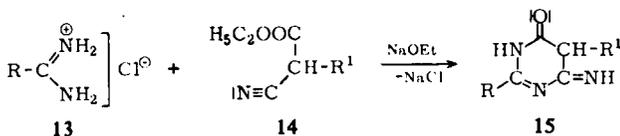


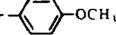
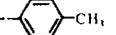
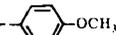
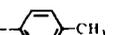
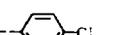
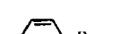
Abb. 1: Massenspektrum von 5-p-Methoxyphenyl-1-dimethylamino-4-iminobarbitursäure (8b).

Im Massenspektrum der Verbindung 8b waren Bruchstücke mit den Massenzahlen m/e 189 und m/e 161 aufgetreten, die hochaufgelöst werden konnten. Die Bildung von 11 wäre formal auch aus 7b ($R^1 = R^2 = \text{CH}_3$; $R^3 = \text{C}_6\text{H}_4\text{-OCH}_3$) möglich. Das Masseteilchen 12 (M/e 161) ist jedoch nur aus Verbindung mit Struktur 8 entstanden zu denken. Die Alkoholabspaltung trat also nach dem Schmelzverfahren nicht wie bei Kazmirowski zwischen Estergruppierung und NH_2 -Gruppe, sondern zwischen ersterer und der NH -Gruppierung des 1.1-Dialkylsemicarbazids ein.

Nun erschien noch von Interesse, ob auch Amidine analog den substituierten Semicarbaziden in der Schmelze mit arylsubstituierten Cyanessigestern zu entsprechenden Pyrimidinderivaten reagieren würden. Diese Schmelzversuche hatten keinen Erfolg, denn die als Basen eingesetzten Amidine zersetzten sich bereits im Temperaturbereich $120 - 130^\circ$. Es wurde dazu übergegangen, analog dem Traube-Verfahren⁹⁾ arylsubstituierte Cyanessigester mit Amidinen in Gegenwart von Äthylat reagieren zu lassen. Zwar sind zahlreiche Untersuchungen über Amidine beschrieben¹⁰⁾, jedoch liegen unseres Wissens Ergebnisse über Reaktionen dieser Art in der Literatur noch nicht vor. Werden chlorwasserstoffsäure Salze von Amidinen mit substituierten Cyanessigestern in Äthanol als Lösungsmittel in Gegenwart von Natriumäthylat unter Rückfluß erhitzt,

10 The Pyrimidines, Heterocycl. Comp. D. J. Brown, Bd. 16, J. Wiley, London 1962.



	R	R ¹
15a	-CH ₃	
15b	-CH ₃	
15c		
15d		
15e		
15f		

so entstanden unter Abspaltung von Äthanol Pyrimidinderivate der Struktur 15. Bei Anwendung dieser Methode war keine Zersetzung der Amidine eingetreten, war ja die Temperatur der Reaktionsmischung auch erheblich niedriger als bei den vorausgegangenen Schmelzversuchen.

Herrn Dr. U. J. Zahorszky, Institut für Organische Chemie, und Herrn Dr. H. Scheer, Institut für Anorganische Chemie, danken wir sehr für Aufnahme und Mithilfe bei der Diskussion der Massenspektren, dem Verband der Chemischen Industrie – Fonds der Chemischen Industrie – für die Förderung unserer Untersuchungen.

Beschreibung der Versuche

Schmp. nicht korrigiert; IR-Spektren: Spektrophotometer PE 221 und PE 137 von Perkin-Elmer. Massenspektren: Varian MAT-CH-5 und Varian MAT-SM-1. Elementaranalysen: Mikroanalytisches Laboratorium I. Beetz, Kronach/Oberfr.

5-p-Tolyl-1-dimethylamino-4-iminobarbitursäure (8a)

Eine Mischung aus 3,09 g (30 mMol) 1.2-Dimethylsemicarbazid und 6,09 g (30 mMol) p-Tolylcyanessigsäureäthylester wird im Ölbad 10 Std. auf 110° erhitzt. Aus Äthanol umkristallisiert. Schmp. 266 – 267°; Ausbeute: 5,5 g (71,4 % d. Th.)

C₁₃H₁₆N₄O₂ (260,3)

Ber.: C 60.00 H 6.15 N 21.54
Gef.: C 60.30 H 5.78 N 21.00

Die Verbindungen 8b – 8e werden analog 8a dargestellt.

5-p-Methoxyphenyl-1-dimethylamino-4-iminobarbitursäure (8b)

Schmp. 224 – 226°; Ausbeute: 3,4 g = 63 % d. Th.

$C_{13}H_{16}N_4O_3$ (276,3)	Ber.: C 56.52	H 5.79	N 20.29
	Gef.: C 56.57	H 5.87	N 20.37

5-p-Bromphenyl-1-dimethylamino-4-iminobarbitursäure (8c)

Schmp. 264 – 265°; Ausbeute: 4,4 g = 68,4 % d. Th.

$C_{12}H_{13}BrN_4O_2$ (325,2)	Ber.: C 44.31	H 4.00	N 17.23
	Gef.: C 44.65	H 3.96	N 17.01

5-p-Chlorphenyl-1-dimethylamino-4-iminobarbitursäure (8d)

Schmp. 248 – 250°; Ausbeute: 3,5 g = 63 % d. Th.

$C_{12}H_{13}ClN_4O_2$ (280,7)	Ber.: C 51.43	H 4.64	N 20.00
	Gef.: C 51.14	H 4.63	N 19.46

5-Pyridyl-(3)-1-dimethylamino-4-iminobarbitursäure (8e)

Schmp. 277 – 278°; Ausbeute: 1,3 g = 53 % d. Th.

$C_{11}H_{13}N_5O_2$ (247,3)	Ber.: C 53.44	H 5.26	N 28.34
	Gef.: C 53.12	H 5.14	N 28.12

5-p-Tolyl-1-diäthylamino-4-iminobarbitursäure (8f)

Eine Mischung aus 1,31 g (10 mMol) 1.1-Diäthylsemicarbazid und 2,03 g (10 mMol) p-Tolylcyanessigsäureäthylester wird im Ölbad 10 Std. auf 140° erhitzt. Das aus einem hochviskosen Öl bestehende Reaktionsprodukt wird durch Alkoholzusatz zur Kristallisation gebracht, umkristallisiert aus Äthanol. Schmp. 262 – 264°; Ausbeute: 1,8 g (63 % d. Th.)

$C_{15}H_{20}N_4O_2$ (288,4)	Ber.: C 62.49	H 6.94	N 19.44
	Gef.: C 62.23	H 6.67	N 19.60

Die Verbindungen 8g – 8i werden analog 8f dargestellt:

5-p-Methoxyphenyl-1-diäthylamino-4-iminobarbitursäure (8g)

Schmp. 230 – 231°; Ausbeute: 2,1 g = 82,2 % d. Th.

$C_{15}H_{20}N_4O_3$ (304,4)	Ber.: C 59.22	H 6.63	N 18.40
	Gef.: C 59.01	H 6.97	N 18.34

5-p-Bromphenyl-1-diäthylamino-4-iminobarbitursäure (8h)

Schmp. 259 – 260°; Ausbeute: 4,1 g = 58 % d. Th.

$C_{14}H_{17}BrN_4O_2$ (353,2)	Ber.: C 47.59	H 4.82	N 15.86
	Gef.: C 48.00	H 4.95	N 16.26

5-p-Chlorphenyl-1-diäthylamino-4-iminobarbitursäure (8i)

Schmp. 248 – 250°; Ausbeute: 4,7 g = 77 % d. Th.

$C_{14}H_{17}ClN_4O_2$ (308,8)	Ber.: C 54.46	H 5.51	N 18.15
	Gef.: C 54.56	H 5.71	N 18.36

5-p-Tolyl-1-diisopropylamino-4-iminobarbitursäure (8k)

Eine Mischung aus 1,59 g (10 mMol) 1.1-Diisopropylsemicarbazid und 2,03 g (10 mMol) p-Tolylcyanessigsäureäthylester wird 6 Std. im Ölbad bei 140° erhitzt. Das hochviskose Reaktionsprodukt kristallisiert nach Alkoholzusatz durch. Umkristallisiert wird aus Äthanol. Schmp.

260 – 261°; Ausbeute: 1,5 g = 49,7 % d. Th.

$C_{17}H_{24}N_4O_2$ (316,4)	Ber.: C 64.54	H 7.65	N 17.69
	Gef.: C 63.67	H 7.50	N 17.29

5-p-Methoxyphenyl-1-diisopropylamino-4-iminobarbitursäure (8l)

Schmp. 256 – 257°; Ausbeute: 1,9 g = 59 % d. Th.

$C_{17}H_{24}N_4O_3$ (332,4)	Ber.: C 61.43	H 7.58	N 16.85
	Gef.: C 61.80	H 7.12	N 16.81

5-p-Bromphenyl-1-diisopropylamino-4-iminobarbitursäure (8m)

Schmp. 259 – 260°; Ausbeute: 2,4 g = 64,3 % d. Th.

$C_{16}H_{21}BrN_4O_2$ (381,3)	Ber.: C 51.27	H 6.11	N 14.13
	Gef.: C 50.64	H 5.88	N 14.02

5-p-Chlorphenyl-1-diisopropylamino-4-iminobarbitursäure (8n)

Schmp. 268 – 269°; Ausbeute: 2,2 g = 67 % d. Th.

$C_{16}H_{21}ClN_4O_2$ (336,8)	Ber.: C 58.04	H 6.88	N 15.92
	Gef.: C 57.80	H 6.60	N 16.02

4-Imino-5-p-methoxyphenyl-6-oxo-2-methylpyrimidin (15a)

Zu einer Lösung von 0,258 g (20 mMol) Na in 20 ml wasserfreiem Äthanol werden 1,88 g (20 mMol) Acetamidin-HCl gegeben. Nach 1 Std. Stehen bei Raumtemperatur werden 4,38 g (20 mMol) p-Methoxyphenylcyanessigsäureäthylester hinzugefügt und die Mischung anschließend 5 Std. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wird abgesaugt und der Niederschlag mit eiskaltem Wasser gewaschen. Nach dem Umkristallisieren aus Wasser entstehen gelbe, feine Nadeln. Schmp. 320° (Zers.). Ausbeute: 1,43 g = 31 % d.Th.

$C_{12}H_{13}N_3O_2$ (231,3)	Ber.: C 62.33	H 5.63	N 18.18
	Gef.: C 62.90	H 5.71	N 18.00

Die Verbindungen **15b** – **15f** werden analog **15a** dargestellt:

4-Imino-5-p-tolyl-6-oxo-2-phenylpyrimidin (15b)

Schmp. 330° (Zers.). Ausbeute: 1,6 g = 37,1 % d. Th.

$C_{12}H_{13}N_3O$ (215,2)	Ber.: C 66.98	H 6.05	N 19.53
	Gef.: C 67.01	H 6.02	N 19.53

4-Imino-5-p-methoxyphenyl-6-oxo-2-phenylpyrimidin (15c)

Schmp. 298 – 299°; Ausbeute: 2,4 g = 41 % d. Th.

$C_{17}H_{15}N_3O_2$ (293,3)	Ber.: C 70.85	H 5.54	N 15.50
	Gef.: C 70.61	H 5.05	N 15.32

4-Imino-5-p-tolyl-6-oxo-2-phenylpyrimidin (15d)

Schmp. 316 – 317°; Ausbeute: 1,7 g = 31 % d. Th.

$C_{17}H_{15}N_3O$ (277,3)	Ber.: C 73.65	H 5.42	N 15.16
	Gef.: C 72.53	H 5.09	N 14.74

4-Imino-5-p-chlorphenyl-6-oxo-2-phenylpyrimidin (15e)

Schmp. 336 – 337°; Ausbeute: 2,0 g = 34,7 % d. Th.

$C_{16}H_{12}ClN_3O$ (297,7)	Ber.: C 64.65	H 4.40	N 14.14
	Gef.: C 64.76	H 4.29	N 13.91

4-Imino-5-p-bromphenyl-6-oxo-2-phenylpyrimidin (15D)

Schmp. 333 – 334°; Ausbeute: 2,2 g = 39 % d. Th.

C₁₆H₁₂BrN₃O (342,2)

Ber.: C 56.14

H 3.51

N 12.28

Gef.: C 55.96

H 3.81

N 12.14

Anschrift: Prof. Dr. R. Neidlein, 75 Karlsruhe, Kaiserstraße 12

[Ph 90]

H. Loth und B. Hempel

Untersuchungen zum Mechanismus der Oxidation von Hydroxypyridonen und Synthese einiger Hydroxy-methyl-pyridone*Aus dem Pharmazeutischen Institut der Freien Universität Berlin
(Eingegangen am 27. August 1971)

3- und 5-Hydroxypyridon-(2) werden in wasserfreien Lösungsmitteln nicht oxidiert; bei der Oxidation wird je Hydroxypyridonmolekül 1 Molekül Wasser verbraucht. In der ersten Phase der Reaktion tritt kein reversibles Hydrochinon-Chinon-System auf. 6-Methylhydroxypyridone werden nicht oxidiert. Eine kovalente Hydratation der Hydroxypyridone in Abwesenheit des Oxidationsmittels ist nicht nachweisbar. Ein Mechanismus für die Oxidationsreaktion wird vorgeschlagen. Die Synthesen von 5-Hydroxy-6-methyl-pyridon-(2), 5-Hydroxy-4,6-dimethyl-pyridon-(2), 3-Hydroxy-6-methyl-pyridon-(2) und 3-Hydroxy-4,6-dimethyl-pyridon-(2) werden beschrieben.

Investigation of the Oxidation Mechanism of Hydroxypyridones and Synthesis of Some Hydroxy-methylpyridones

3- and 5-hydroxypyridone-(2) are not oxidized in water-free solvents; one molecule of water per molecule of hydroxypyridone is used up during oxidation. A reversible hydroquinone-quinone-system does not appear during the first phase of the reaction. 6-Methyl-hydroxypyridones are not oxidized. A covalent hydration of the hydroxypyridones in the absence of oxidizing agents could not be detected. A reaction mechanism is discussed. – The syntheses of 5-hydroxy-6-methylpyridone-(2), 5-hydroxy-4,6-dimethylpyridone-(2), 3-hydroxy-6-methylpyridone-(2) and 3-hydroxy-4,6-dimethyl-pyridone-(2) are described.

* Diese Arbeit ist der Dissertation von B. Hempel, Freie Universität Berlin, 1970, entnommen.