

Synthesen von Heterocyclen, 76. Mitt.:

Über eine Synthese von substituierten Barbitursäuren

Von

G. Kleineberg und E. Ziegler

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie
der Universität Graz

(Eingegangen am 25. Mai 1965)

Carbodiimide reagieren mit Malonylchlorid oder monosubstituierten Malonsäurechloriden zu Derivaten des 2-Imino-6-chlor-4-oxo-3,4-dihydro-2*H*-oxazins-(1,3), die in wäßrigen Medien eine Umlagerung zu 1,3-disubstituierten Barbitursäuren erfahren.

The reaction between carbodiimides and malonyl chloride or monosubstituted malonyl chlorides yields derivatives of 6-chloro-2-imino-3,4-dihydro-2*H*-(1,3)-oxazin-4-on, which in aqueous solution are readily rearranged to 1,3-disubstituted barbituric acids.

In einer vorläufigen Mitteilung¹ ist über eine neue Synthese von N-substituierten Barbitursäuren aus Malonsäurechloriden und Carbodiimiden berichtet worden. Bei dieser eigenartigen Reaktion treten als labile Zwischenprodukte Derivate des 2-Imino-6-chlor-4-oxo-3,4-dihydro-2*H*-oxazins-(1,3) auf. *Bose* und *Garrat*² wiesen auf eine weitere Möglichkeit zur Herstellung solcher Barbitursäuren hin, die in der Umsetzung zwischen Malonsäuren und Carbodiimiden besteht.

Als geeignete Dipolarophile für 1,4-Dipole vom Typ der Ketensäurechloride, die bei der Reaktion mit Malonsäurechloriden¹ als Primärprodukte angesehen werden, haben sich Nitrile^{3, 4}, Isocyanate⁴ und Isothiocyanate⁴ erwiesen. Dennoch war im Falle der Carbodiimide nicht unbedingt ein analoger Reaktionsablauf unter Bildung 6-gliedriger Ringe

¹ G. Kleineberg und E. Ziegler, Mh. Chem. **94**, 502 (1963).

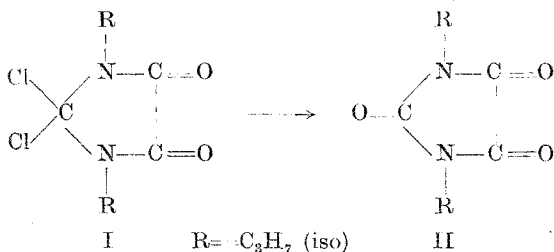
² A. K. Bose und S. Garrat, Tetrahedron [London] **19**, 85 (1963).

³ S. J. Davis und J. A. Elvidge, J. chem. Soc. [London] **1962**, 3553.

⁴ E. Ziegler, G. Kleineberg und H. Meindl, Mh. Chem. **94**, 544 (1963).

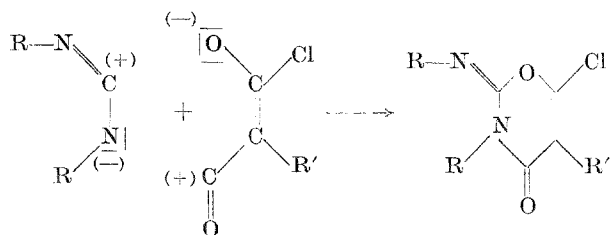
zu erwarten, da aliphatische Carbodiimide im allgemeinen durch Säurehalogenide leicht acyliert⁵ werden.

Oxalylchlorid⁶ wirkt auf Diisopropyl-carbodiimid unter Bildung von I ein, welches in Gegenwart von H₂O sofort Oxalylharnstoff (II) gibt.



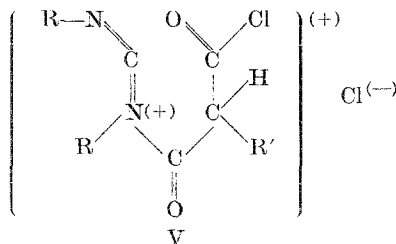
Bringt man hingegen N,N'-Diphenyl-carbodiimid mit Benzylmalonylchlorid als solchem oder in Lösung zusammen und erhitzt wenige Minuten auf 120—140°, so setzt heftige HCl-Entwicklung unter Bildung goldgelber Kristalle ein. Die Aufarbeitung derselben erweist sich als schwierig, da die Verbindung sehr empfindlich ist. Ihr kommt auf Grund der Elementaranalyse (C₂₃H₁₇ClN₂O₃) und des IR-Spektrums die Struktur eines 2-Phenylimino-3-phenyl-4-oxo-5-benzyl-6-chlor-3,4-dihydro-2H-oxazins-(1,3) (III) zu.

Es ist anzunehmen, daß aus dem Malonsäurechlorid vorerst HCl abgespalten und das dabei entstehende Ketencarbonsäurechlorid in seiner



III: R = C₆H₅, R' = CH₂C₆H₅

IV: R = C₆H₄Cl(p), R' = CH₂C₆H₅



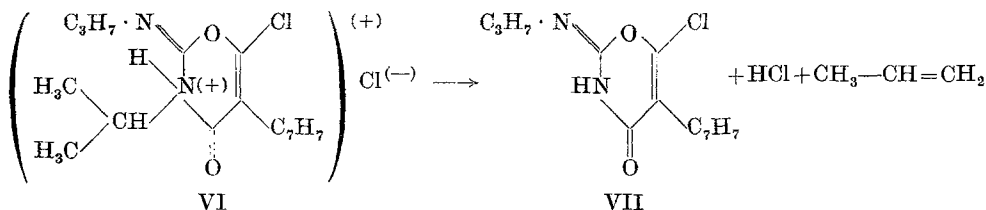
⁵ H. D. Stachel, Angew. Chem. **71**, 246 (1959).

⁶ H. D. Stachel, Angew. Chem. **73**, 64 (1961).

1,4-dipolaren Grenzform an eine aktivierte C=N-Doppelbindung addiert ($4 + 2 \rightarrow 6?$) wird. Allerdings ist die Möglichkeit einer Adduktbildung im Sinne der Formel V nicht ganz auszuschließen, obgleich keine Anhaltspunkte dafür zu finden sind.

Diese Interpretierung ($4 + 2 \rightarrow 6$) hat ihre Analogie in der von *Lacey* und *Ward*⁷ aufgefundenen Synthese von Imino-1,3-oxazinonen aus Carbodiimiden und Diketen. Auch die Cycloaddition von Thiosalicysäure⁸ an Carbodiimide unter Bildung von Derivaten des 2-Imino-1,3-benzothiazinons gehört hierher.

Neben den schon erwähnten Imino-oxazinonen¹ sind noch weitere Derivate (s. exper. Teil) hergestellt worden, von welchen das 2-Isopropylimino-4-oxo-5-benzyl-6-chlor-3,4-dihydro-2*H*-oxazin-(1,3) (VII) erwähnenswert ist. Setzt man nämlich N,N'-Diisopropylcarbodiimid auf die erwähnte Art mit Benzylmalonylchlorid um, so entsteht eine farblose Verbindung der Zusammensetzung $C_{14}H_{15}ClN_2O_2$, die nur im Sinne eines Hofmann-Abbaues über ein quartäres Salz (VI) durch Eliminierung von Propylen entstanden sein kann. In manchen Fällen gelingt ein solcher Abbau von Salzen, wie die Überführung der Hydrochloride von *Mannichbasen* zwischen 100° bis 150° zu Vinylketonen zeigt.



Beim Versuch, das Imino-oxazinon IV durch saure Hydrolyse in das entsprechende Oxoderivat zu verwandeln, wurde eine überraschende Beobachtung gemacht. Aus den Werten der Elementaranalyse ($C_{23}H_{16}Cl_2N_2O_3$) des anfallenden Verseifungsproduktes läßt sich ableiten, daß nur eine Verseifung des Chlors in der Stellung 6 erfolgt und die Iminogruppierung anscheinend erhalten geblieben ist. Die neue Verbindung VIII zeigt aber vollkommen andere Eigenschaften, die nur durch die Annahme einer grundlegenden Veränderung des Grundgerüsts erklärbar sind. Mit Hilfe des IR-Spektrums¹ im Verein mit dem UV-Spektrum (Tab. 1) kann für die fragliche Verbindung eindeutig die Struktur eines Barbitursäurederivates festgelegt werden.

Das Spektrum in angesäuertem Methanol ist praktisch identisch mit dem in CH_2Cl_2 und dürfte der Ketoform entsprechen. Im neutralen Methanol liegt die Absorption zwischen derjenigen in saurer und der in alkalischer

⁷ R. N. Lacey und W. R. Ward, J. chem. Soc. [London] 1958, 2134.

⁸ B. Loev und M. Kormendy, J. Org. Chem. 27, 3365 (1962).

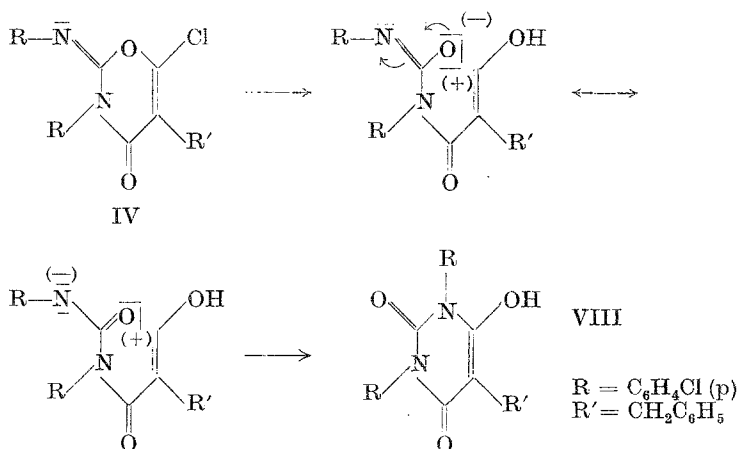
Lösung und weist auf etwa 60% Enolat-Ion hin. Der Übergang von der sauren zur alkalischen Form ist reversibel. In Übereinstimmung hiermit finden *Graham* und Mitarb.⁹ für die *N,N*-Diphenyl-barbitursäure in Äthanol ein Absorptionsmaximum bei 266 m μ (log ϵ 4,1).

Tabelle 1. UV-Absorption von VIII

	max	log ϵ	max	log ϵ
Methylenchlorid	219 m μ	(4,57)	264 m μ	(3,07)
Methanol	219 m μ	(4,50)	274 m μ	(4,10)
0,01 <i>n</i> methanol. HCl	218 m μ	(4,54)	264 m μ	(3,18)
0,01 <i>n</i> methanol. NaOH	218 m μ	(4,50)	274 m μ	(4,31)

Die Mikrotitration in 80proz. Methylcellosolve mit Tetramethylammoniumhydroxid ergibt: pK_{MCS} 3,72 und ein Äquivalentgewicht von 461 (ber. 439,3).

Die Umwandlung der Imino-oxazinone-(1,3) in entsprechende Barbitursäuren verläuft in wäßrigem Medium sehr rasch und in quantitativer Menge. Diese „Iminooxazinon—Barbitursäure-Umlagerung“ war bislang nicht bekannt und es mag für ihren Ablauf folgendes Schema Gültigkeit haben:

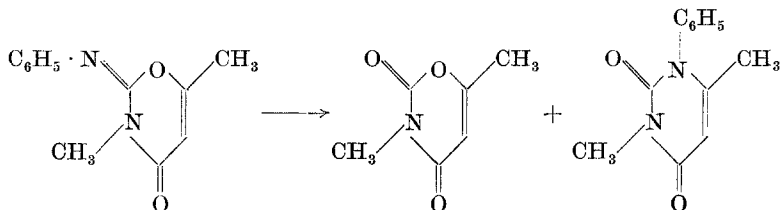


Demnach müßte nach erfolgter Hydrolyse des Chlors der Ring aufgespalten und in anderer Weise wieder geschlossen werden.

Ob bei der Umsetzung von Iminooxazinonen mit Morpholin, wobei das Chlor durch den Morpholinrest ersetzt wird, das Grundgerüst erhalten bleibt oder eine Umlagerung erfolgt, ließ sich nicht entscheiden.

⁹ *H. Graham, A. K. Macbeth und W. B. Orr, J. chem. Soc. [London] 130, 740 (1927).*

In Analogie zu der von uns aufgefundenen Reaktion steht die „Imino-oxazinon—Uracil-Umlagerung“¹⁰, die allerdings auf Grund der viel schwächeren Wirkung der CH₃-Gruppe nur in untergeordnetem Maße (1,4—4% d. Th.) abläuft. In diesem Falle erfolgt bevorzugt die normale Hydrolyse der Phenylimino-Gruppe unter Erhaltung der Grundstruktur.



Wohl anders muß die Synthese von N-substituierten Barbitursäuren nach *Bose* und *Garratt*² aus Malonsäuren und Carbodiimiden (1:2) verlaufen, da nebenher in gleicher Menge die entsprechenden Harnstoff-Derivate entstehen. Nach diesen Autoren können auch disubstituierte Malonsäuren zur Umsetzung herangezogen werden. Darin ist der wesentliche Unterschied gegenüber der von uns entdeckten Reaktion zu erblicken, da disubstituierte Malonsäurechloride zur Bildung von Ketensäurechloriden nicht befähigt sind und mit Carbodiimiden auch nicht in diesem Sinne reagieren.

Für die Unterstützung dieser Arbeit sind wir der Firma J. R. Geigy AG, Basel, zu Dank verpflichtet.

Experimenteller Teil

1. 2-Phenylimino-3-phenyl-4-oxo-5-benzyl-6-chlor-3,4-dihydro-2H-oxazin-(1,3) (III)

a) Zu 1,8 g N,N'-Diphenylcarbodiimid werden allmählich 2,3 g Benzylmalonylchlorid zugegeben, wobei Reaktion unter Bildung einer amorphen Masse eintritt. Beim Erhitzen auf 120—140° verflüssigt sich der Ansatz, welcher nach einigen Min. kristallin erstarrt. Nach Anreiben mit wenig Benzol erhält man 2,6 g (67% d. Th.) an Rohprodukt. Aus Äthanol gelbe Plättchen, die sich ab 234° zersetzen. Die Reinigung muß rasch und bei nicht zu hoher Temperatur vorgenommen werden.

b) Eine Aufschlammung von 1,8 g N,N'-Diphenylcarbodiimid in 30 ml Benzol wird mit 2,3 g Benzylmalonylchlorid versetzt und dann 30 Min. erhitzt. Das nach dem Abkühlen anfallende Produkt ist schon sehr rein. Ausb. 1,8 g (46% d. Th.).

C₂₃H₁₇ClN₂O₂. Ber. C 71,04, H 4,41, N 7,20.
Gef. C 71,10, H 4,50, N 7,33.

¹⁰ R. N. Lacey, J. chem. Soc. [London] 1954, 846.

2. 2-(4'-Chlorphenyl)-imino-3-(4'-chlorphenyl)-4-oxo-5-benzyl-6-chlor-3,4-dihydro-2H-oxazin-(1,3) (IV)

Beim Zusammenbringen von 2,6 g N,N'-Di-(4'-chlorphenyl)-carbodiimid mit 2,3 g Benzylmalonylchlorid tritt schwach exotherme Reaktion ein. Dann wird rasch auf 170—180° erhitzt und schließlich die erkaltete glasige Masse mit Benzol angerieben. Aus Benzol zitronengelbe Nadeln vom Schmp. 184°. Ausb. 3,2 g (70% d. Th.).

$C_{23}H_{15}Cl_3N_2O_2$. Ber. C 60,35, H 3,30, N 6,12, Cl 23,24.

Gef. C 60,37, H 3,62, N 5,96, Cl 22,50.

3. 2-(4'-Chlorphenyl)-imino-3-(4'-chlorphenyl)-4-oxo-5-äthyl-6-chlor-3,4-dihydro-2H-oxazin-(1,3)

Eine Lösung von 2,6 g N,N'-Di-(4'-chlorphenyl)-carbodiimid in 30 ml Tetrahydrofuran wird mit 1,7 g Äthylmalonylchlorid versetzt und 1 Stde. zum Sieden erhitzt, wobei sich allmählich das Produkt abscheidet. Gelbe Plättchen vom Schmp. 245° (u. Zers.). Ausb. 0,7 g (17,7% d. Th.).

$C_{18}H_{13}Cl_3N_2O_2$. Ber. Cl 26,88. Gef. Cl 26,79.

4. 2-(4'-Methylphenyl)-imino-3-(4'-methylphenyl)-4-oxo-5-benzyl-6-chlor-3,4-dihydro-2H-oxazin-(1,3)

Aus 2,2 g N,N'-Di-(4'-methylphenyl)-carbodiimid und 2,3 g Benzylmalonylchlorid bilden sich analog Versuch 1. a) 4,2 g Reaktionsprodukt (quantit.). Rasch aus Benzol—Cyclohexan (1:1) reinigen. Zitronengelbe Schuppen vom Schmp. 211°.

$C_{25}H_{21}ClN_2O_2$. Ber. Cl 8,51. Gef. Cl 7,80.

5. 2-Isopropylimino-4-oxo-5-benzyl-6-chlor-3,4-dihydro-2H-oxazin-(1,3) (VII)

Beim Zusammenbringen von 1,3 g N,N'-Diisopropylcarbodiimid und 2,3 g Benzylmalonylchlorid tritt unter Erwärmung Gasentwicklung ein. Man erhitzt dann etwa 15 Min. auf 110—130° und reibt das Rohprodukt mit wenig Trichloräthylen und Cyclohexan an. Aus Benzol farblose Plättchen vom Schmp. 189° (u. Zers.). Ausb. 0,6 g (21% d. Th.).

$C_{14}H_{15}ClN_2O_2$. Ber. C 60,32, H 5,42, N 10,05, Cl 12,72.

Gef. C 60,97, H 5,18, N 9,80, Cl 12,66.

6. 2-(4'-Methylphenyl)-imino-3-(4'-methylphenyl)-4-oxo-5-benzyl-6-morpholino-3,4-dihydro-2H-oxazin-(1,3) (?)

Man versetzt eine Lösung von 0,8 g des entsprechenden Imino-oxazinons in 30 ml Benzol mit 4 ml einer 10proz. benzol. Morpholinlösung und erhitzt 30 Min. unter Rückfluß. Das anfallende Rohprodukt wird aus verd. Alkohol kristallisiert.

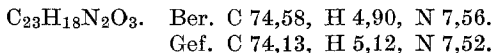
$C_{29}H_{29}N_3O_3$. Ber. C 74,50, H 6,25, N 9,00.

Gef. C 74,57, H 6,02, N 9,24.

7. 1,3-Diphenyl-5-benzyl-barbitursäure

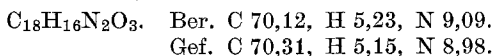
a) Aus Imino-oxazinon III: 0,7 g 2-Phenylimino-3-phenyl-4-oxo-5-benzyl-6-chlor-3,4-dihydro-2H-oxazin-(1,3) werden in alkohol. Lösung mit 6 ml 10proz. H_2SO_4 versetzt und wenige Min. erhitzt. Nach Zugabe von H_2O scheidet sich das Umlagerungsprodukt amorph ab. Aus Äther farblose Nadeln vom Schmp. 133° (100% d. Th.).

b) Direktsynthese: N,N'-Diphenylcarbodiimid wird, wie unter Versuch 1. beschrieben, mit Benzylmalonylchlorid umgesetzt und das Rohprodukt anschließend mit verd. NaOH behandelt, wobei die Barbitursäure in Lösung geht. Ausb. 60% d. Th.



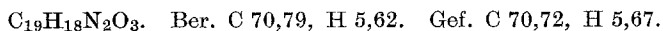
8. 1,3-Diphenyl-5-äthyl-barbitursäure

Zu 3,6 g N,N'-Diphenylcarbodiimid in 50 ml Benzol gibt man allmählich 3,4 g Äthylmalonsäurechlorid und erhitzt für kurze Zeit zum Sieden. Das isolierte Rohprodukt wird mit heißer verd. Lauge behandelt und das Filtrat nach dem Einengen mit HCl neutralisiert. Aus Äthanol farblose Plättchen vom Schmp. 129°. Ausb. 5,5 g (87% d. Th.).



9. 1,3-Diphenyl-5-isopropyl-barbitursäure

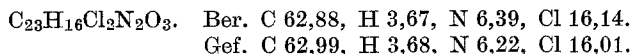
Aus 1,8 g N,N'-Diphenylcarbodiimid in 40 ml Benzol und 1,8 g Isopropylmalonylchlorid entstehen unter analogen Bedingungen 2,5 g (77% d. Th.) Reaktionsprodukt. Aus Butanol farblose Plättchen vom Schmp. 196°.



10. 1,3-Di-(4'-chlorphenyl)-5-benzyl-barbitursäure (VIII)

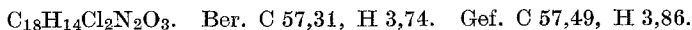
a) Aus Imino-oxazinon IV: 0,8 g IV, in 50 ml Äthanol gelöst, werden mit 10proz. H₂SO₄ erhitzt. Nach dem Abkühlen fallen farblose Kristalle an. Aus verd. Äthanol, Schmp. 187°. Ausb. 0,7 g (93% d. Th.).

b) Direktsynthese analog Versuch 7. a). Ausb. 75% d. Th.



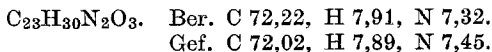
11. 1,3-Di-(4'-chlorphenyl)-5-äthyl-barbitursäure

5,2 g N,N'-Di-(4'-chlorphenyl)-carbodiimid und 1,7 g Äthylmalonylchlorid werden 15 Min. lang auf 150° erhitzt, wobei der Reaktionsansatz kristallin erstarrt. Dann behandelt man das Rohprodukt mit verd. NaOH. Aus wenig Äthanol farblose Plättchen vom Schmp. 125°. Ausb. 6,6 g (87% d. Th.).



12. 1,3-Dicyclohexyl-5-benzyl-barbitursäure²

Man erhitzt eine Lösung von 2,1 g N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid und 2,3 g Benzylmalonylchlorid in 25 ml Tetrahydrofuran 2 ½ Stdn. am Rückfluß. Nach Entfernen des Lösungsmittels reibt man mit Äthanol an und kristallisiert aus verd. Alkohol. Ausb. 2,1 g (55% d. Th.). Farblose Plättchen vom Schmp. 122°. Der Mischschmp. mit authentischem Material² zeigt keine Depression.



13. *1,3-Diphenyl-barbitursäure*¹¹

Man tropft zu 1,8 g N,N'-Diphenylcarbodiimid in 50 ml Petroläther 1,4 g Malonylchlorid. Sofort tritt Reaktion ein, die nach kurzem Erhitzen beendet ist. Das gelbe Rohprodukt (2,4 g, 86% d. Th.) spaltet an der Luft HCl ab. Aus wäßrig. Butanol farblose Nadeln vom Schmp. 229°. Mischschmp.¹¹ 229°.

$C_{16}H_{12}N_2O_3$. Ber. C 68,56, H 4,32. Gef. C 68,66, H 4,33.

Mit äther. Diazomethanlösung bildet sich aus dieser Säure das *1,3-Diphenyl-6-methoxy-uracil*. Aus Butanol Stäbchen (65% d. Th.) vom Schmp. 214°. In verd. NaOH unlöslich.

$C_{17}H_{14}N_2O_3$. Ber. C 69,38, H 4,80, N 9,51.

Gef. C 69,51, H 4,98, N 9,39.

¹¹ M. A. Whiteley, J. chem. Soc. [London] **91**, 1338 (1907).