

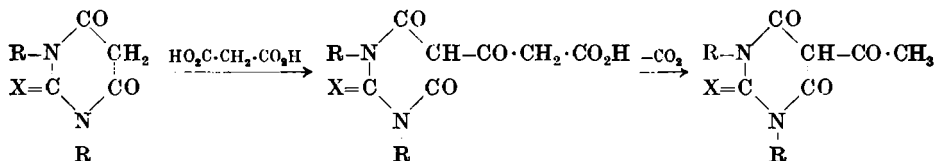
128. Henda Schulte: Über die Kondensation des *N,N'*-Diphenylthioharnstoffes mit Malonylchlorid

[Aus dem Institut für Veterinär-Chemie der Humboldt-Universität Berlin]

(Eingegangen am 19. März 1954)

Die Umsetzung von *N,N'*-Diphenylthioharnstoff mit Malonylchlorid ohne Lösungsmittel führte zum 6-Oxy-4'-oxo-2'-thio-1'.3'-diphenyl-1'.2'.3'.4'-tetrahydro-[pyrimidino-6'.5':2.3- γ -pyron] sowie zu einer Reihe weiterer Reaktionsprodukte.

Bei der Darstellung von Barbitursäuren nach dem Verfahren von M. E. Grimaux¹⁾, das auf der Kondensation von Harnstoff und seinen Derivaten mit Malonsäure i. Ggw. von Phosphoroxychlorid beruht, und das insbesondere zur Synthese von *N*-substituierten Barbitursäuren geeignet ist, treten als Nebenprodukte der Reaktion 5-Acetyl-barbitursäuren auf. Die Entstehung dieser Stoffe läßt sich in der Weise deuten, daß unter dem kondensierenden Einfluß des Phosphoroxychlorids ein zweites Molekül Malonsäure mit der bereits gebildeten Barbitursäure in Reaktion tritt unter Bildung einer unbeständigen β -Ketosäure, die sofort Kohlendioxyd abspaltet und dabei in das entsprechende 5-Acetylderivat übergeht:



Die experimentellen Befunde, nach denen die Malonsäure in die 5-Stellung der Barbitursäuren eintreten kann, regten dazu an, die Acylierung der Barbitursäuren insbesondere mit dem Chlorid der Malonsäure eingehender zu untersuchen mit dem Ziel, an den Acylierungsprodukten einen Ringschluß unter Chlorwasserstoff-Abspaltung vorzunehmen und so die Angliederung eines Pyronringes an den Pyrimidinring zu bewirken.

Eine ähnliche Synthese wurde bereits von M. Ridi²⁾ auf anderem Wege durchgeführt, und zwar durch Kondensation von Barbitursäure und Derivaten mit β -Ketocarbonsäureestern wie Acetessigester, Benzoylessigester und Oxalessigester, wobei allerdings die entsprechenden Tetrahydropyrimidino- α -pyrone erhalten wurden, während die Kondensation mit Malonylchlorid, wie die weiteren Ausführungen zeigen werden, zu Tetrahydropyrimidino- γ -pyron-Derivaten führt.

Um Nebenreaktionen am Stickstoff bei der Acylierung auszuschließen, wurden die an ihn gebundenen Wasserstoffatome durch Kohlenwasserstoffreste ersetzt. Außerdem erschien es aus analytischen Gründen zweckmäßig, eine Thiobarbitursäure als Acylierungskomponente zu verwenden. Daher wurde die 1.3-Diphenyl-2-thio-barbitursäure für die Reaktion benutzt. Alle Ver-

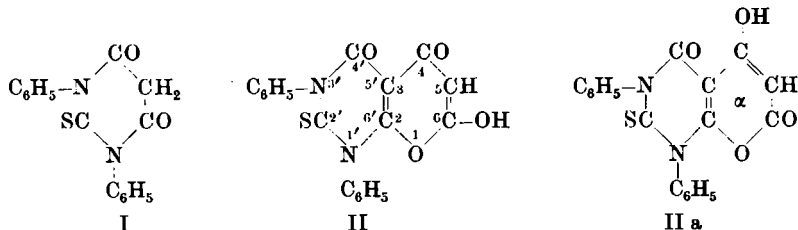
¹⁾ C. R. hebdom. Séances Acad. Sci. 88, 85 [1879]; vergl. auch H. Biltz u. H. Wittek, Ber. deutsch. chem. Ges. 54, 1046 [1921].

²⁾ Gazz. chim. ital. 82, 23 [1952]; C. 1952, 7178.

suche, die Angliederung eines Malonsäurerestes durch Erhitzen der Komponenten im indifferenten Lösungsmittel vorzunehmen, führten nicht zum gewünschten Erfolg. Deshalb wurde die Kondensation ohne Verwendung eines Lösungsmittels durchgeführt. Hierbei ergab sich noch der Vorteil, daß es nicht erforderlich war, von der 1.3-Diphenyl-2-thio-barbitursäure auszugehen, deren Darstellung bekanntlich umständlich ist. Man kann bei der Reaktion *N.N'*-Diphenyl-thioharnstoff verwenden, der mit einem entsprechenden Überschuß an Malonylchlorid zur Umsetzung gebracht wird. Die Acylierung verläuft dann über die intermediär entstehende Barbitursäure, deren Acylierungsprodukt nicht isoliert werden konnte, da sofort der beabsichtigte Ringschluß eintritt.

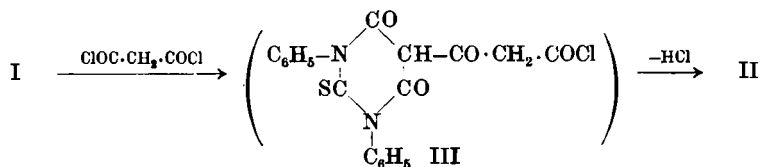
Diphenyl-thioharnstoff und Malonylchlorid (Mol.-Verhältnis etwa 1:4) reagieren miteinander sehr energisch unter Temperaturerhöhung und lebhafter Chlorwasserstoff-Entwicklung. Nach dem Zersetzen des Reaktionsgemisches mit Eiswasser – die wäßrige Lösung enthielt Malonsäure – blieb ein hellgelbes Reaktionsprodukt mit der bemerkenswerten Eigenschaft, sich in Pyridin mit intensiv blauer (mitunter grüner) Farbe und äußerst starker roter Fluoreszenz zu lösen. Es stellt ein Gemisch mehrerer Substanzen dar, deren Trennung schwierig und mit Verlusten verbunden ist. Sie gelingt am zweckmäßigsten durch Extraktion mit Schwefelkohlenstoff und anschließende fraktionierte Kristallisation.

Es konnten so bei dieser Umsetzung bisher die Verbindungen I und II sowie zwei weitere Substanzen noch ungeklärter Konstitution isoliert werden.



Die Verbindung I, die bereits bekannte 1.3-Diphenyl-2-thio-barbitursäure, scheidet sich als schwerstlösliche Verbindung zuerst aus der Schwefelkohlenstofflösung in geringer Ausbeute aus.

Das 6-Oxy-4'-oxo-2'-thio-1'.3'-diphenyl-1'.2'.3'.4'-tetrahydro-[pyrimidino-6'.5':2.3- γ -pyron] (II) kristallisierte zusammen mit einer

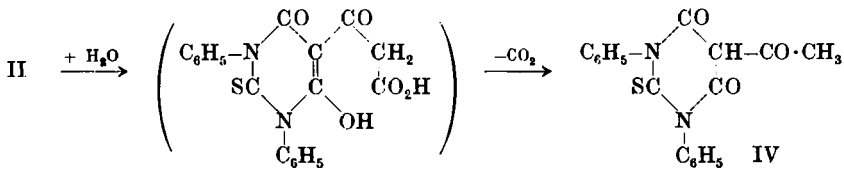


Verbindung unbekannter Konstitution als nächste Fraktion aus der Schwefelkohlenstofflösung und konnte von letzterer durch Umkristallisieren aus Methanol, in welchem II schwerer löslich ist, abgetrennt werden. Die Bildung von II erfolgt, wie bereits angedeutet, wohl in der Weise, daß das aus der

1.3-Diphenyl-2-thio-barbitursäure durch Acylierung mit Malonylchlorid intermediär entstehende Säurechlorid III aus seiner Enolform einen Ringschluß unter Abspaltung von Chlorwasserstoff erfährt.

Das so gebildete Pyrononderivat vermag sich nun sowohl zum Tetrahydropyrimidino- α - (IIa) als auch zum Tetrahydropyrimidino- γ -pyron (II) zu isomerisieren. Es ist jedoch wahrscheinlich, daß, wie später noch erörtert wird, Isomerisierung zum γ -Derivat erfolgt bzw. ein Gleichgewicht zwischen Pyronon- und γ -Form vorliegt.

II zeigt die typischen Enolreaktionen (Entfärbung von Brom, Eisenchloridreaktion, Acidität) und gibt mit Diazomethan ein gut kristallisiertes *O*-Methylderivat. Beim Erhitzen in wasserhaltigem Pyridin spaltet die Verbindung bereits unterhalb von 100° Kohlendioxyd ab und geht dabei in 1.3-Diphenyl-5-acetyl-2-thio-barbitursäure (IV) über:



Hierbei reagiert II vermutlich in der isomeren Lactonform; die intermediär durch Aufspaltung des Pyronringes entstehende β -Ketosäure unterliegt der Ketonspaltung unter Bildung der entsprechenden 5-Acetyl-barbitursäure. Der Methyläther von II wird durch siedendes wäßriges Pyridin nicht verändert. Dieser experimentelle Befund steht im Einklang mit der angenommenen γ -Pyronstruktur, derzufolge die durch Methyl blockierte OH-Gruppe am Kohlenstoffatom 6 eine Umlagerung in die leicht aufspaltbare Lactonform nicht mehr zuläßt.

Die 1.3-Diphenyl-5-acetyl-2-thio-barbitursäure erwies sich als identisch mit einem durch direkte Acetylierung der Diphenyl-thio-barbitursäure mit Acetanhydrid dargestellten Präparat³⁾. Zur weiteren Charakterisierung wurde sie durch Behandeln mit elementarem Brom in wäßr. Suspension (es wurden 6 Moll. Brom verbraucht) in 1.3-Diphenyl-5.5-dibrom-barbitursäure übergeführt.

Hierbei werden im Einklang mit den Berichten der Literatur der Acetylrest und der Schwefel (in Form von Schwefelsäure) abgespalten. Dieselbe Verbindung wurde ebenfalls auf unabhängigem Wege durch Bromierung der bekannten Diphenyl-thio-barbitursäure erhalten. Beide Präparate erwiesen sich untereinander und mit der nach den Vorschriften der Literatur⁴⁾ bereiteten 1.3-Diphenyl-5.5-dibrom-barbitursäure als identisch.

Versuche, schwefelhaltige 5.5-Dibrom-barbitursäure-Derivate zu synthetisieren, verliefen negativ. Die Bromierung mit 2 Moll. Brom in organischen Lösungsmitteln führte zwar zur Substitution, jedoch ließ sich das Präparat nicht kristallisieren. Es ist bemerkenswert, daß eine nachträgliche Oxydation des Schwefels mit Brom in wäßriger Suspension nicht eintritt.

Die aus der Schwefelkohlenstofflösung, wie schon erwähnt, zusammen mit II erhaltene Verbindung kann von II mit Methanol getrennt werden.

³⁾ M. Ridi, Gazz. chim. ital. 80, 542; C. 1951 II, 1884.

⁴⁾ M. Whiteley, J. chem. Soc. [London] 91, 1347 [1907].

Sie kristallisiert aus Pyridin in weißen Prismen vom Schmp. 167–168° und hat die Eigenschaft, nach dem Umkristallisieren aus Alkohol in gelbe Nadeln vom Schmp. 216° überzugehen. Aus der gelben Form erhält man nach erneutem Umkristallisieren aus Pyridin die ursprüngliche weiße, niedriger schmelzende Form zurück. Einzelheiten über die Struktur dieses Stoffes fehlen noch.

Ein weiteres Reaktionsprodukt findet sich schließlich in den nicht kristallisierenden Rückständen der Schwefelkohlenstofflösung; es ist wohl die Ursache der eingangs erwähnten außerordentlich intensiven roten Fluoreszenz. Wegen dieser auffallenden Eigenschaft beansprucht es ein ganz besonderes Interesse und ist gegenwärtig Gegenstand weiterer Untersuchungen.

Herrn Prof. Dr. Chomse, dem Direktor des Instituts für Veterinär-Chemie, möchte ich für das jederzeit bewiesene Interesse bei der Durchführung dieser Arbeit danken.

Beschreibung der Versuche

Kondensation von *N.N'*-Diphenyl-thioharnstoff mit Malonylchlorid: 2 g feingepulverter Diphenyl-thioharnstoff wurden unter Rühren mit 5 g eisgekühltem Malonylchlorid (Mol.-Verhältnis 1:4) versetzt. Das Reaktionsgemisch erwärmte sich auf etwa 40–50°, gleichzeitig trat lebhaft Chlorwasserstoff-Entwicklung auf. Nach beendeter Reaktion wurde kurz mit der Sparflamme des Bunsenbrenners erwärmt und das Reaktionsgemisch unter öfterem Umrühren sich selbst überlassen. Die Operation wird am zweckmäßigsten in einem Saugröhrchen von etwa 18 cm Länge und 2½ cm Durchmesser vorgenommen, durch dessen Öffnung ein Glasrührer eingeführt ist und an dessen seitlichem Ansatzrohr ein Chlorcalciumrohr angebracht ist, um das Reaktionsgemisch vor Luftfeuchtigkeit zu schützen. Nach 1stdg. Stehenlassen wurde die mehr oder weniger homogene, gelbbraune, harzige Masse unter sorgfältigster Kühlung mit Eiswasser zersetzt. Es entstand ein gelbes, amorphes Produkt, das nach 12 Stdn. abgesaugt wurde (es löste sich in Pyridin mit indigoblauer Farbe und äußerst intensiver roter Fluoreszenz).

Der Rückstand der wäßr. Lösung ergab nach Kristallisation aus Äther 0.8–1 g Malonsäure (Identifizierung durch Misch-Schmp.).

Das hellgelbe in Wasser unlösliche Reaktionsprodukt (Ausb. 4–4.5 g lufttrocken) wurde mit etwa 60 ccm Schwefelkohlenstoff 2½–3 Stdn. im Soxhlet extrahiert. Beim Erkalten der Schwefelkohlenstofflösung, z. Tl. auch schon während der Extraktion, kristallisierte 1.3-Diphenyl-2-thio-barbitursäure (I). Sie bildete aus Alkohol gelbe Nadeln vom Schmp. 248°; der Misch-Schmelzpunkt zeigte keine Erniedrigung. Ein weiterer Anteil an Diphenyl-thio-barbitursäure läßt sich unter Umständen aus dem Inhalt der Extraktionshülse gewinnen. Die Gesamtausbeute beträgt im Maximum 7–8% d. Theorie.

Die von der Diphenyl-thio-barbitursäure befreite Schwefelkohlenstofflösung wurde auf dem Wasserbade auf etwa 20 ccm eingeengt. Beim Erkalten erfolgte reichliche Abscheidung von Kristallen, die abgetrennt wurden. Ein weiterer Anteil kristallisierte aus der Mutterlauge. Der harzige Rückstand der Schwefelkohlenstofflösung ergab bisher kein kristallisiertes Produkt, zeigte aber mit Pyridin die bereits erwähnte Fluoreszenzerscheinung. Die krist. Fraktionen (insgesamt 1.3–1.5 g) wurden aus Methanol umkristallisiert. Hierbei kristallisierte das 6-Oxy-4'-oxo-2'-thio-1'.3'-diphenyl-1'.2'.3'.4'-tetrahydro-[pyrimidino-6'.5':2.3-γ-pyron] (II) in Form hellgelber, glänzender, 6seitiger Blättchen. Die Verbindung schmilzt nach erneuter Kristallisation aus Methanol bei 194 bis 195°; Ausb. etwa 0.8 g (25% d. Th.).

$C_{16}H_{12}O_4N_2S$ (364.4) Ber. C 62.64 H 3.30 N 7.69 S 8.79

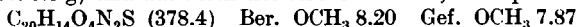
Gef. C 62.68 G 3.47 N 7.82 S 8.69

Der amorphe Rückstand der Methanol-Mutterlauge 1 (0.7–0.9 g) wurde in 2 ccm Pyridin heiß gelöst, beim Erkalten kristallisierten derbe weiße Prismen, die nach 12 Stdn. abgesaugt wurden; Schmp. 167–168°, Ausb. 0.2–0.3 g. Kristallisiert man das Präparat

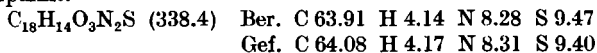
aus Alkohol um, so erhält man gelbe Nadeln vom Schmp. 216°, die nach erneutem Kristallisieren aus Pyridin wieder weiße Prismen vom Schmp. 167–168° ergeben. Der Prozeß läßt sich beliebig oft wiederholen.

Bei der Umsetzung von 1.3-Diphenyl-thiobarbitursäure mit Malonylchlorid in Chloroform wurde ein gut kristallisiertes braunes Produkt vom Schmp. ca. 280° erhalten, dessen nähere Untersuchung ebenfalls noch aussteht.

6-Methoxy-4'-oxo-2'-thio-1'.3'-diphenyl-1'.2'.3'.4'-tetrahydro-[pyrimidino-6'.5':2.3- γ -pyron]: Eine Lösung von 0.3 g II in 5 ccm Aceton wurde unter Eiskühlung mit äther. Diazomethanlösung im Überschuß versetzt. Es trat lebhaftes Stickstoffentwicklung auf. Der Methyläther fiel in Form fast farbloser Nadeln aus. Er wurde abgesaugt (Ausb. 0.3 g) und aus Methanol umkristallisiert; Schmp. 223–224°.



1.3-Diphenyl-5-acetyl-2-thio-barbitursäure (IV): 0.3 g II wurden mit 1.5 ccm Pyridin, dem die für die Decarboxylierungsreaktion erforderliche Menge Wasser hinzugefügt worden war, übergossen und kurz zum Sieden erhitzt. Hierbei ging das Präparat in Lösung, gleichzeitig trat lebhaftes Kohlendioxidentwicklung auf. Beim Erkalten kristallisierten gelbe Prismen, die 12 Stdn. später abgesaugt und aus Alkohol umkristallisiert wurden. Die 1.3-Diphenyl-5-acetyl-2-thio-barbitursäure bildet hieraus schöne gelbe Nadeln vom Schmp. 258–259°; Ausb. 55–60% d. Theorie. Identifizierung durch Misch-Schmelzpunkt.



Das *O*-Methylderivat von II wurde unter den gleichen Versuchsbedingungen nicht verändert.

1.3-Diphenyl-5.5-dibrom-barbitursäure aus 1.3-Diphenyl-2-thio-barbitursäure: Zu einer Suspension von 2 g Diphenyl-thiobarbitursäure in 10 ccm Wasser wurden 6.5 g Brom (entspr. 6 Moll.) unter kräftigem Umschütteln und Kühlen mit Eiswasser tropfenweise hinzugegeben. Das Brom wurde zuerst schnell, dann langsam verbraucht. Zur Beendigung der Reaktion wurde kurze Zeit auf 50–60° erwärmt. Das harzige Reaktionsprodukt wurde beim Erkalten fest und zerfiel beim Zerreiben mit einem Glasstab in ein lockeres gelbes Pulver, das abgesaugt wurde. Die wäbr. Lösung enthielt Schwefelsäure. Die Reindarstellung der 1.3-Diphenyl-5.5-dibrom-barbitursäure aus dem Rohprodukt wird durch Nebenprodukte der Reaktion, die sich nur schwer abtrennen lassen, sehr erschwert und ist mit Verlusten verbunden. Sie wurde nach wiederholtem Umkristallisieren aus Äther unter Zusatz von Tierkohle in Form weißer Nadeln vom Schmp. 159–160° erhalten (Ausb. 0.9 g = 30%); der Misch-Schmelzpt. mit einem nach den Angaben der Literatur durch Bromierung von 1.3-Diphenyl-barbitursäure bereiteten und ebenfalls aus Äther krist. Präparat vom Schmp. 160–161° betrug 160°.

1.3-Diphenyl-5.5-dibrom-barbitursäure aus 1.3-Diphenyl-5-acetyl-2-thio-barbitursäure: 0.3 g 1.3-Diphenyl-5-acetyl-2-thio-barbitursäure wurden in 1.5 ccm Wasser suspendiert und mit 0.9 g Brom (entspr. 6 Moll.) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde $\frac{1}{4}$ Stde. auf 50–60° erwärmt. In der wäbr. Lösung wurde Schwefelsäure nachgewiesen. Das nach Zerreiben mit einem Glasstab erhaltene gelbe Rohprodukt wurde abgesaugt und ergab nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Äther-Tierkohle weiße Nadeln vom Schmp. 159°; Misch-Schmp. mit Dibrom-diphenyl-barbitursäure aus Diphenyl-barbitursäure (s. oben) 160°. Ausb. etwa 36%.