

Synthesen von Heterocyclen, 45. Mitt.:

Über eine Synthese von substituierten Barbitursäuren
(Kurze vorläufige Mitteilung)

Von

G. Kleineberg und E. Ziegler

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie
der Universität Graz

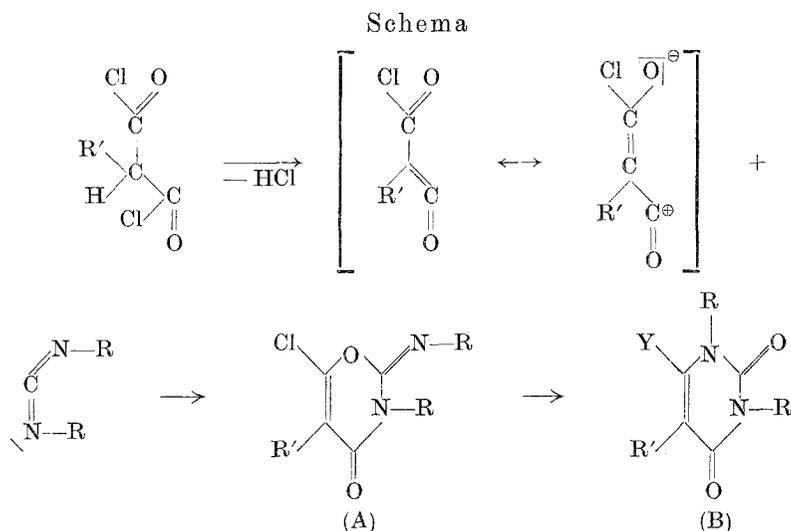
(Eingegangen am 19. März 1963)

Kürzlich wurde in einer Publikation von A. K. Bose und S. Garratt¹ über eine neue Synthese von substituierten Barbitursäuren aus Malonsäuren und substituierten Malonsäuren mit Carbodiimiden berichtet. Hierdurch sehen wir uns veranlaßt, über unsere bisherigen Ergebnisse im Rahmen ähnlicher Untersuchungen kurz zu berichten.

Wir haben beobachtet, daß sowohl aus aromatisch als auch aus aliphatisch N,N'-disubstituierten Carbodiimiden mit Malonylchlorid und monosubstituierten Malonylchloriden 1,3-disubstituierte bzw. 1,3,5-trisubstituierte Barbitursäuren in glatter Reaktion erhalten werden können. Die Ausbeuten liegen zwischen 67 und 100% d. Th. Die Reaktion verläuft unter Bildung von intensiv gelb gefärbten 2-Imino-6-chlor-1,3-oxazin-derivaten als Zwischenprodukte (A). Für den Reaktionsablauf wird angenommen, daß sich aus den Malonsäurechloriden, begünstigt durch den Reaktionspartner, intramolekular HCl abspaltet. Die auf diese Weise intermediär entstandenen Ketensäurechloride addieren sich in weiterer Folge in ihren 1,4-dipolaren Grenzformen an eine der C=N-Doppelbindungen des Carbodiimids. Dabei wird ein 1,3-Oxazinring gebildet. Die Isolierung dieser primären Reaktionsprodukte in reiner Form gelingt nicht in allen Fällen.

Generell sind diese Derivate (A) gegen hydrolytischen Einfluß außerordentlich empfindlich. Bei der Substitution des 6-ständigen Cl-Atoms durch Heteroatome erleiden die Iminooxazine eine Umlagerung. Diese Beobachtung läßt den Schluß zu, daß nach erfolgter Substitution des Cl

¹ Tetrahedron [London] **19**, 85 (1963).



Nr.	R	R'	Ausb., % d. Th. (Roh- produkt)	Lösungsmittel	Schmp., °C
I	—C ₆ H ₅	—CH ₂ —C ₆ H ₅	67,0	Äthanol	234°
II	—C ₆ H ₄ —Cl(p)	—CH ₂ —C ₆ H ₅	70,0	Benzol	184°
III	—C ₆ H ₄ —CH ₃ (p)	—CH ₂ —C ₆ H ₅	100,0	Cyclohexan/ Benzol (1:1)	211°

in (A) durch ein anderes Heteroatom (O, N) eine instabile Gruppierung geschaffen wird, die zu einer Ringöffnung des Oxazinringes Veranlassung gibt. Das Molekül stabilisiert sich in der Form, daß erneuter Ringschluß unter Bildung eines Pyrimidinringes erfolgt. Diese Umlagerung ist irreversibel, denn die auf diese Weise erreichte Barbitursäure-Konfiguration (B) ist energetisch gegenüber der der Ausgangssubstanz (A) die weitaus günstigere. Die Umlagerungen nach (B) verlaufen quantitativ.

Folgende Barbitursäuren wurden erhalten (nächste Seite).

Die Strukturbeweise für (A) und (B) wurden durch IR-Spektren von I und V erbracht. Im Falle der Verbindung IX zeigte der Mischschmp. mit authentischem Material² keine Depression.

Spektren:

IR-Spektrum von I	Banden in CH ₂ Cl ₂ (0,3%)
5,89 μ	C=O
6,01 μ (stark)	C=N
sh 6,10 μ	C=C

² M. A. Whiteley, J. chem. Soc. [London] **91**, 1338 (1907).

Tabelle 2. Barbitursäuren (B)

Nr.	R	R'	Y	Lösungsmittel	Schmp., °C
IV	—C ₆ H ₅	—CH ₂ —C ₆ H ₅	—OH	Äther	133
V	—C ₆ H ₄ Cl(p)	—CH ₂ —C ₆ H ₅	—OH	wäbr. Äthanol	187
VI	—C ₆ H ₄ CH ₃ (p)	—CH ₂ —C ₆ H ₅	—N<[CH ₂ —CH ₂] ₂ >O	wäbr. Äthanol	220
VII	—C ₆ H ₅	—C ₂ H ₅	—OH	Äthanol	129
VIII	—C ₆ H ₅	—CH(CH ₃) ₂	—OH	Butanol	196
IX	—C ₆ H ₅	—H	—OH	Butanol	229

IR-Spektren von V

5,84 μ ; 5,92 μ Nujolverreibung
sh 5,84 μ ; 5,87 μ 0,3proz. Lösung in CH₂Cl₂

Für 1,3-Dicyclohexylbarbitursäure finden *A. K. Bose* und *S. Garratt*¹
5,86 μ ; 5,92 μ Nujolverreibung.

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

Eine ausführliche Mitteilung wird demnächst erscheinen.