

Synthesen von Heterocyclen, 56. Mitt.:
Über die 5-Chlor-5-nitro-barbitursäure

Von

E. Ziegler und Th. Kappe

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie
der Universität Graz

(*Eingegangen am 11. April 1964*)

5-Chlor-5-nitro-barbitursäure (I), die aus 5-Nitro-barbitursäure mit konz. $\text{HCl}/\text{H}_2\text{O}_2$ dargestellt werden kann, gibt beim Erhitzen Alloxan. Löst man I in H_2O , so entsteht durch Hydrolyse und Abgabe von CO_2 Chlornitroacetylarnstoff (IV).

Ein von *H. Biltz* und *K. Sedlatschek*⁷ als „5-Chlor-5-nitro-barbitursäure“ bezeichnetes Präparat zeigt ganz andere Eigenschaften.

Die bisher untersuchten Chlornitromalonyl-Verbindungen^{1, 2} erwiesen sich als sehr reaktive Stoffe, die zu verschiedenen Umsetzungen befähigt sind.

Eine Sonderstellung innerhalb dieser Körperklasse nimmt die nun zu besprechende monocyclische 5-Chlor-5-nitro-barbitursäure (I) ein. Sie kann bequem aus 5-Nitrobarbitursäure nach dem $\text{HCl}/\text{H}_2\text{O}_2$ -Verfahren dargestellt werden und ist im trockenen Zustande sehr beständig. Beim Erhitzen von I auf $100\text{--}110^\circ$ beginnt die thermische Spaltung unter Bildung von Cl_2 und nitrosen Gasen. Führt man diese Reaktion im Vakuum durch, so erhält man das nicht hydratisierte, gelbe Alloxan II (78% d. Th.), welches erstmals von *H. Biltz*³ aus dem Tetrahydrat im Hochvakuum bei 220° hergestellt worden ist.

Auch durch Einwirkung von rauch. HNO_3 auf 5-Chlor-barbitursäure in Eisessig wird Alloxan (76% d. Th.) erhalten. Die Isolierung der

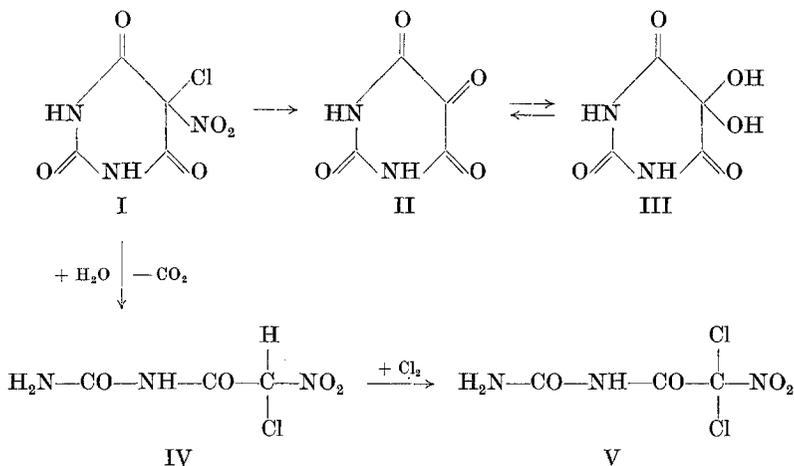
¹ *E. Ziegler* und *Th. Kappe*, Mh. Chem. **95**, 59 (1964).

² *Th. Kappe* und *E. Ziegler*, Mh. Chem. **95**, 415 (1964).

³ *H. Biltz*, Ber. dtsch. chem. Ges. **45**, 3659 (1912).

Verbindung I, die sicher Zwischenprodukt dieser Synthese ist, gelingt hier auf Grund ihrer leichten Löslichkeit aber nicht.

Die Herstellung von Alloxan durch direkte Oxydation der Barbitursäure mit CrO_3 ist Gegenstand eines Patentes⁴ aus dem Jahre 1949. Auch der Gedanke, Alloxan durch Oxydation einer 5-subst. Barbitursäure⁵ (5-Benzyliden-barbitursäure) zu gewinnen, ist nicht neu.



Die Chlor-nitro-barbitursäure I löst sich sehr leicht in kaltem H_2O , wobei aber Zersetzung unter Abgabe von CO_2 und Bildung von Chlor-nitroacetyl-harnstoff (IV, 80% d. Th.) eintritt. In stark mineralsaurem Medium ist sie dagegen beständig. Ein ähnliches Verhalten zeigt bekanntlich die 5,5-Dichlor-barbitursäure⁶.

H. Biltz und K. Sedlatschek⁷ hatten bereits 1924 Chlor-nitro-barbitursäure (I) durch Einleiten von Cl_2 in eine Suspension von Nitro-barbitursäure in H_2O hergestellt. Aber die von ihnen über ihre Säure gemachten Angaben stimmen mit dem Verhalten der von uns dargestellten Verbindung I in keinem Fall überein: Die von Biltz und Sedlatschek synthetisierte Substanz kristallisiert aus Benzol in feinen Nadeln, ist in H_2O kaum löslich und soll einen Zersetzungspunkt von $86\text{--}87^\circ$ haben.

Die Verbindung I geht jedoch bei ca. 100° ohne zu schmelzen in Alloxan über, das erst bei etwa 250° schmilzt. Ferner ist I in Benzol sehr schwer löslich. Nun liegt der Zersetzungspunkt des Chlornitroacetyl-harnstoffes (IV) bei $94\text{--}95^\circ$. Dies läßt vermuten, daß es sich bei der von den genannten Autoren beschriebenen Verbindung um unreinen Chlornitroacetyl-harnstoff handelte. Dies ist auch nach dem oben beschriebenen Verhalten von I gegen-

⁴ W. Wenner, Amer. Pat. 2445898; Chem. Abstr. **43**, 2227 (1949).

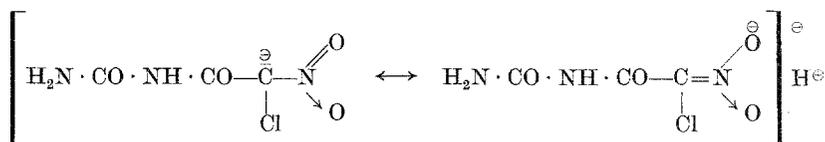
⁵ E. Bülmann und N. Berg, Ber. dtsh. chem. Ges. **63**, 2201 (1930).

⁶ F. Bier Slezak und H. A. Mc Elravy, J. Org. Chem. **24**, 1383 (1959).

⁷ Ber. dtsh. chem. Ges. **57**, 339 (1924).

über H_2O und der Darstellungsweise nach *Biltz* und *Sedlatschek* (in H_2O mit Cl_2 !) zu erwarten.

Der Chlornitroacetyl-harnstoff (IV) ist eine starke, einbasische organische Säure. Ihre Mikrotitration in Methylcellosolve ergibt einen pK-Wert von 3,30. Durch Neutralisation der Säure mit Alkali lassen sich definierte Salze gewinnen. Der Grund für die unerwartet hohe Acidität der Säure IV ist offenbar in der Mesomerie des Chlornitroacetyl-harnstoff-Anions zu suchen:



Im IR-Spektrum⁸ von IV in Nujol treten N—H-Banden bei 2,93, 3,02 und 3,07 μ auf, die der prim. und sec. Amidgruppe entsprechen. Die dazugehörigen C=O-Banden liegen in CH_2Cl_2 -Lösung bei 6,30 und 5,81 μ . Banden der NO_2 -Gruppe werden bei 6,30 und 7,15 μ gefunden. Die kurzwellige Lage dieser Banden ist durch die Nachbarschaft des Chlors bedingt.

Das UV-Spektrum⁸ der Verbindung IV in 0,01 n methanolischer HCl zeigt erst unterhalb 210 $m\mu$ ein Absorptionsmaximum. In 0,01 n methanol. NaOH werden zwei Maxima bei 227,5 $m\mu$ ($\log \epsilon = 3,85$) und 325 $m\mu$ ($\log \epsilon = 4,01$) beobachtet. Die langwellige Absorption wird, wie bei der Chlornitroacetylanthranilsäure², auf die ionisierte Nitrogruppe zurückzuführen sein.

Chlornitroacetyl-harnstoff (IV) läßt sich nach der HCl/ H_2O_2 -Methode in Dichlornitroacetyl-harnstoff V überführen. Die Ausbeute beträgt nur ca. 65% d. Th., da die Reaktion teilweise bis zum Chlorpikrin weiterläuft. Die Verbindung V zeigt erwartungsgemäß nicht mehr das Verhalten einer starken Säure.

Die vorliegende Arbeit wurde mit Unterstützung der J. R. Geigy AG, (Basel), durchgeführt, für die wir bestens danken.

Experimenteller Teil

1. 5-Chlor-5-nitro-barbitursäure (I)

2 g 5-Nitro-barbitursäure werden mit 2 ml 30proz. H_2O_2 und 2 ml konz. HCl versetzt und bis zum Einsetzen der Reaktion auf 75° gebracht. Man kühlt nach einigen Min. auf 0°, wobei I in farblosen Stäbchen anfällt. Dann wird rasch abgesaugt und kurze Zeit bei 50° getrocknet. Ausb. 1,1 bis 1,45 g (60—80% d. Th.).

$\text{C}_4\text{H}_2\text{ClN}_3\text{O}_5$. Ber. C 23,15, H 0,97, Cl 17,08, N 20,25.

Gef. C 23,16, H 0,90, Cl 17,22, N 19,86.

23,16, 1,16, 16,94.

Die Verbindung I geht beim Erhitzen auf etwa 100° in das gelbe Alloxan über.

⁸ Herrn Dr. R. W. Schmid, Organisch-physikochem. Laboratorium der J. R. Geigy, Basel, sind wir für die Aufnahme der Spektren zu Dank verpflichtet.

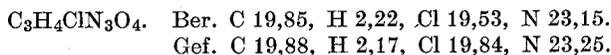
2. *Alloxan-Hydrat (III)*

a) Durch Thermolyse der Chlornitro-barbitursäure (I): Erhitzt man 2,5 g I in einem offenen Reagensglas auf 95°, so beginnt die Entwicklung nitroser Gase. Bei 100—110° entweicht die Hauptmenge. Anschließend steigert man unter häufigem Umrühren die Temp. langsam bis auf 180°. Die Reinigung erfolgt aus wenig H₂O. Ausb. 1,5 g (78% d. Th.).

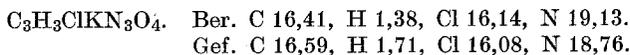
b) Aus 5-Chlor-barbitursäure: Zu einer Aufschlammung von 3 g 5-Chlor-barbitursäure in 7 ml Eisessig werden 3 ml rauch. HNO₃ getropft. Dann erhitzt man ca. 5 Min. zum Sieden. Nach dem Abkühlen werden 2,25 g (76% d. Th.) Alloxan-Hydrat erhalten.

3. *Chlornitroacetyl-harnstoff (IV)*

Beim Lösen von 2 g 5-Chlor-5-nitrobarbitursäure (I) in 4 ml kaltem H₂O beginnt allmählich eine CO₂-Entwicklung, die nach etwa 2 bis 2½ Stdn. beendet ist. In der Zwischenzeit scheidet sich IV in derben Prismen ab. Ausb. 1,3—1,5 g (74—86% d. Th.). Reinigung aus heißem H₂O (70—80°). Die Substanz schmilzt unter Aufschäumen bei 94—95°, wird bei etwa 100° wieder fest und schmilzt schließlich über 160° (u. Zers.).



Wird IV in Äthanol gelöst und in der Wärme tropfenweise mit alkohol. KOH bis zur neutralen Reaktion versetzt, so scheidet sich das *K*-Salz des *Chlornitroacetyl-harnstoffs* ab. Aus Äthanol-H₂O farblose Kristalle.

4. *Dichlornitroacetyl-harnstoff (V)*

1 g Chlornitroacetyl-harnstoff (IV) wird in 2 ml konz. HCl und 2 ml H₂O₂ bis zum Einsetzen der Reaktion erwärmt, wobei starker Geruch nach Chlorpikrin auftritt. Man kühlt nach etwa 2 Min. Reaktionszeit ab und isoliert V. Ausb. 0,75—0,80 g (63—67% d. Th.).

