

Synthesen von Heterocyclen, 67. Mitt.:

Über Thiobarbitursäuren

Von

E. Ziegler und E. Steiner

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie
der Universität Graz

(Eingegangen am 16. Januar 1965)

Bei der Kondensation von Thioharnstoff mit Malonsäure in Essigsäureanhydrid entsteht 5-Acetyl-thiobarbitursäure.

The condensation reaction between thiourea and malonic acid in acetic anhydride yields 5-acetyl-thiobarbituric acid.

In der 52. Mitt. dieser Reihe¹ ist über ein Verfahren zur Herstellung von Derivaten des 2-Phenyl-4-hydroxy-[1,3-thiazinon-(6)] aus Thioamiden und Malonsäure in Gegenwart verschiedener Kondensationsmittel berichtet worden. Es blieb zu untersuchen, ob an Stelle von Thioamiden auch Thioharnstoff einer solchen Reaktion — vor allem im Beisein von Acetanhydrid — zugänglich ist.

Von einer Umsetzung des Thioharnstoffs mit Malonsäure in Acetanhydrid wird in der Literatur nichts erwähnt, obgleich die entsprechende Reaktion mit Harnstoff zur Barbitursäure beschrieben ist. *Schulte*² hat allerdings N,N'-Diphenylthioharnstoff mit Malonylchlorid umgesetzt und neben 1,3-Diphenyl-2-thiobarbitursäure durch Weiterkondensation derselben 1,3-Diphenyl-6H-pyrano[2,3-d]pyrimidin-2-thio-4,5,7,1H,3H,6H-trion erhalten. Diese Pyronoverbindung läßt sich unter Abgabe von CO₂ leicht zur 1,3-Diphenyl-5-acetyl-2-thiobarbitursäure hydrolysieren. Die Labilität der Pyronstruktur mag die Ursache sein, daß bei der Darstellung von N,N'-disubst. Barbitursäuren nach *Grimaux*³ aus Harnstoffderivaten und Malonsäure in Gegenwart von POCl₃ nebenher 5-Acetyl-barbitursäuren auftreten. Auch bei der Umsetzung von Xanthogenamid mit Malonsäure und PCl₃ entsteht eine Acetylverbindung {2,4-Dihydroxy-3-acetyl-[1,3-thiazinon-(6)]}⁴, welche sich

¹ E. Ziegler und E. Steiner, Mh. Chem. **95**, 147 (1964).

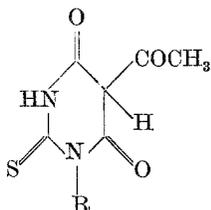
² H. Schulte, Chem. Ber. **87**, 820 (1954).

³ M. E. Grimaux, C. r. hebdomad. Sé. Acad. sci. **88**, 85 (1879).

⁴ E. Ziegler und E. Steiner, Mh. Chem. **95**, 495 (1964).

aus der entsprechenden Pyronoverbindung über eine β -Ketocarbonsäure gebildet haben muß. Analoge Erscheinungen sind schon früher beim Aufbau von 4-Hydroxy-cumarinderivaten⁵ festgestellt worden. In jüngster Zeit hat *Scaborough*⁶ bei der Herstellung von Pyrano[2,3-*d*]pyrimidin aus 1,3-Dimethylbarbitursäure, Malonsäure und Acetanhydrid beobachtet, daß dieses leicht in 5-Acetyl-1,3-dimethylbarbitursäure zerfällt.

Erhitzt man Thioharnstoff und Malonsäure 5 Min. in Acetanhydrid auf 100°, so entsteht 5-Acetyl-thiobarbitursäure (I, 58% d. Th.). Da nach *Biltz* und *Köhler*⁷ Thiobarbitursäure sich nicht mit Acetanhydrid acylieren läßt, kann die Acetylgruppe in I nur von einem Malonsäurebaustein stam-

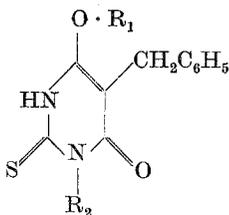


- I: R = H
- II: R = CH₃
- III: R = CH₂ · CH=CH₂

men. Dementsprechend bildet sich aus N-Methyl- bzw. N-Allyl-thioharnstoff die Thiobarbitursäure II und III.

Die Verbindungen I bis III sind in verd. Lauge löslich und mit HCl wieder fällbar. Die Umsetzung von I mit Diazomethan gibt neben 2-Methylthio-4,6-dimethoxy-5-acetyl-thiobarbitursäure noch 4,6-Dimethoxy-5-acetylthiobarbitursäure. Diese Aussage stützt sich auf die Tatsache, daß letztere Verbindung eine positive NaN₃-Reaktion⁸ und Löslichkeit in Lauge zeigt, während die vollmethylierte Substanz diese Eigenschaften nicht aufweist.

Mit Benzylmalonsäure erhält man 4-Acetoxy-5-benzyl-thiobarbitursäure (IV), die sich leicht zu V verseifen läßt. Da 5-Benzylbarbitursäure bereits beschrieben⁹ und mit V identisch ist, besteht kein Zweifel über die



- IV: R₁ = COCH₃, R₂ = H
- V: R₁ = R₂ = H
- VI: R₁ = COCH₃, R₂ = CH₂ · CH=CH₂

⁵ E. Ziegler und H. Junek, Mh. Chem. 86, 506 (1955).

⁶ H. C. Scaborough, J. Org. Chem. 29, 219 (1964).

⁷ H. Biltz und T. Köhler, Ber. deutsch. chem. Ges. 56, 2489 (1923).

⁸ Nach F. Feigl („Spot Tests“, Elsevier 1956, S. 228) katalysiert Schwefel, der in der Thio keto- bzw. Mercapto-Form vorliegt, die Zersetzung von NaN₃ in Gegenwart von J₂.

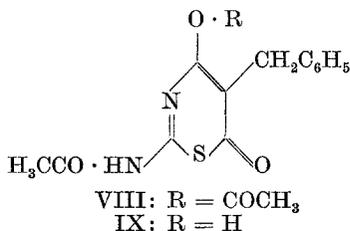
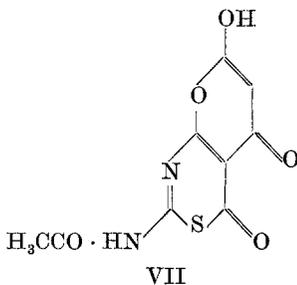
⁹ E. H. Volwiler und D. L. Tabern, U.S. Pat. 2 153 729; Chem. Abstr. 33, 5599 (1939).

Konstitution der von uns auf dem erwähnten Syntheseweg erhaltenen Verbindung.

Diese Reaktionsfolge läßt sich auch auf den Harnstoff übertragen und führt letztlich zur 5-Benzyl-barbitursäure.

N-Allylthioharnstoff reagiert unter analogen Bedingungen zur N-Allyl-4-acetoxy-5-benzyl-thioarbitursäure (VI).

Während N-alkylierte Thioharnstoffe bei diesen Reaktionen keinen Unterschied gegenüber dem Thioharnstoff zeigen, kondensiert N-Acetylthioharnstoff mit Malonsäure in Acetanhydrid zum Thiazinon VII, mit Benzylmalonsäure über das Acetat VIII zum 2-Acetamido-4-hydroxy-5-benzyl-thiazinon-(6) (IX).



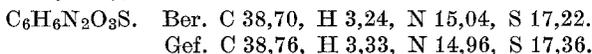
Die Verbindungen VII bis IX sind, wie schon früher an Pyronthiazinonen¹⁰ festzustellen war, stabil und geben keine positive NaN₃-Reaktion.

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

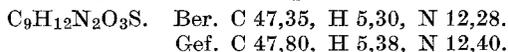
Experimenteller Teil

1. 5-Acetyl-thioarbitursäure (I)

Erhitzt man 0,75 g Thioharnstoff mit 2,2 g Malonsäure in 6 ml Acetanhydrid 5 Min. auf 100°, so tritt unter CO₂-Entwicklung Dunkelfärbung ein. Nach Eingießen in H₂O fällt I kristallin an. Aus Eisessig Nadeln vom Schmp. 285°. Ausb. 4,3 g (58% d. Th.).

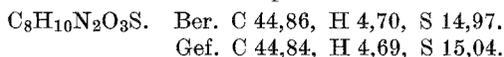


Bei der Methylierung von I in Äthanol mit CH₂N₂ bildet sich nach 1stdg. Stehen ein Reaktionsgemisch, das mit 1*n*-NaOH aufgetrennt werden kann. Der in NaOH unlösliche Anteil kristallisiert aus Eisessig in Nadeln und stellt eine Trimethylverbindung von I dar. Schmp. 123°.



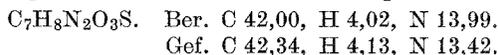
¹⁰ E. Ziegler und H. Biemann, Mh. Chem. **93**, 34 (1962).

Die *Dimethylverbindung* wird nach Ansäuern der alkal. Lösung erhalten. Aus Äthanol farblose Nadeln vom Schmp. 154°.



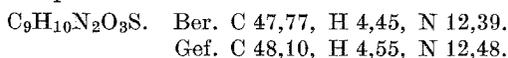
2. *N-Methyl-5-acetyl-thiobarbitursäure (II)*

Aus 0,9 g N-Methyl-thioharnstoff, 2,2 g Malonsäure und 10 ml Acetanhydrid entstehen unter analogen Reaktionsbedingungen 0,85 g (42% d. Th.) an II. Aus Eisessig bräunliche Kristalle vom Schmp. 210°.



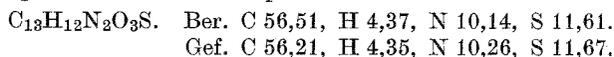
3. *N-Allyl-5-acetyl-thiobarbitursäure (III)*

1,2 g N-Allyl-thioharnstoff und 2,2 g Malonsäure reagieren in 10 ml Acetanhydrid zu III. Ausb. 2,3 g (50% d. Th.). Aus Äthanol oder Eisessig Kristalle vom Schmp. 163°.

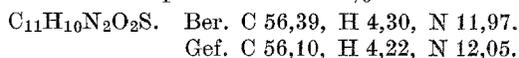


4. *4-Acetoxy-5-benzyl-thiobarbitursäure (IV)*

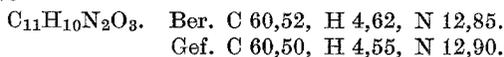
Erhitzt man 0,75 g Thioharnstoff und 1,94 g Benzylmalonsäure mit 5 ml Ac_2O 10 Min. zum Sieden, so tritt alsbald Lösung unter Gelbfärbung ein. Beim Erkalten fällt IV kristallin an. Ausb. 2,1 g (48% d. Th.). Aus Äthanol oder Eisessig Plättchen vom Schmp. 195°.



Beim Erwärmen von IV in 5proz. alkohol. NaOH während 20 Min. auf 50° erfolgt Verseifung zur *5-Benzyl-thiobarbitursäure*⁹ (V). Aus Äthanol farblose Plättchen vom Schmp. 217°. Ausb. 86% d. Th.

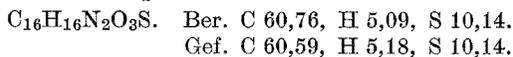


Auf dem gleichen Wege kann aus Harnstoff und Benzylmalonsäure über das entsprechende Acetat *5-Benzyl-barbitursäure* synthetisiert werden. Schmp. 208°. Ausb. 85% d. Th.



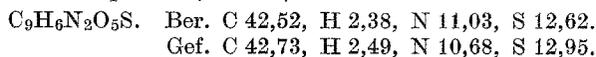
5. *N-Allyl-4-acetoxy-5-benzyl-thiobarbitursäure (VI)*

Aus 1,2 g N-Allyl-thioharnstoff und 1,94 g Benzylmalonsäure in 6 ml Acetanhydrid bilden sich nach 10 Min. 2 g (63% d. Th.) an VI. Aus Eisessig farblose Prismen vom Schmp. 126°.



6. *Pyrono-thiazinon (VII)*

Beim Erhitzen von 1,2 g N-Acetyl-thioharnstoff und 2,2 g Malonsäure in 6 ml Acetanhydrid auf 100° fallen nach einiger Zeit Kristalle an. Nach Zersetzen mit H_2O erhält man 1,65 g VII (65% d. Th.). Aus viel Eisessig Plättchen vom Schmp. 310° (u. Zers.).



7. *2-Acetamino-4-acetoxy-5-benzyl-[1,3-thiazinon-(6)] (VIII)*

1,2 g N-Acetyl-thioharnstoff und 1,94 g Benzylmalonsäure werden in 5 ml Acetanhydrid 5 Min. zum Sieden erhitzt. Nach Zugabe von H₂O fallen 1,9 g VIII (60% d. Th.) an. Aus Äthanol oder Eisessig farblose Plättchen vom Schmp. 170°.

C₁₅H₁₄N₂O₄S. Ber. C 56,60, H 4,43, N 8,80, S 10,07, CH₃CO 27,00.
Gef. C 56,68, H 4,80, N 9,30, S 10,10, CH₃CO 27,31.

Erwärmt man 1 g VIII in 10 ml 5proz. alkohol. NaOH 1 Stde. auf 75°, verdünnt mit H₂O und fällt mit verd. Essigsäure, so resultiert *2-Acetamino-4-hydroxy-5-benzyl-1,3-thiazinon-(6)* (IX). Ausb. 0,6 g (73% d. Th.). Aus verd. Äthanol Plättchen vom Schmp. 125°.

C₁₃H₁₂N₂O₃S. Ber. C 56,50, H 4,72, N 10,04, S 11,81.
Gef. C 56,50, H 4,38, N 10,15, S 11,61.