

Synthesen von Benzofuro[2,3-d]pyrimidin-2,4-dionen

Wolfgang Stadlbauer*

Institut für Organische Chemie, Karl-Franzens-Universität Graz, A-8010 Graz, Österreich

Synthesis of Benzofuro[2,3-d]pyrimidine-2,4-diones

Summary. 5-Phenyl-barbituric acids (**1**) can be cyclized to Benzofuro[2,3-d]pyrimidines (**3**) either directly by cyclodehydrogenation with palladium-charcoal or via oxidation to 3-hydroxy-3-phenyl-barbituric acids (**2**) and subsequent cyclodehydration by treatment with strong acids.

Keywords. Barbituric acid; Benzofuran; Methane sulfonic acid; Palladium; Pyrimidine-dione.

Einleitung

Benzofurane, die am Cumarin- oder 2-Chinolongerüst in 3,4-Position kondensiert sind, erweckten als Grundkörper von Naturstoffen (Coumestan, Coumestrol [1]) sowie durch ihre (*E*)-Stilbenstruktur [2] synthetisches Interesse. Für diese Substanzklassen wurden in den letzten Jahren Synthesewege entwickelt, die entweder von cyclischen enolisierbaren Phenyl- β -dicarbonylverbindungen (3-Phenyl-4-hydroxy-cumarin bzw. -2-chinolon) ausgehen, die dann am Palladiumkontakt zum Benzofuran-Gerüst cyclodehydriert werden [3], oder von 2-Hydroxy-2-phenyl-1,3-dicarbonylverbindungen, die durch Säurekatalyse in das Benzofuran überführbar sind [4].

Eine Übertragung dieser Ringschlußmethoden auf andere cyclische Phenyl- β -dicarbonylverbindungen konnte bereits am Beispiel des β -Brasanchinons [3 a, 5] und am 2-Phenylphenalendion [3 a, 4] realisiert werden.

Ergebnisse und Diskussion

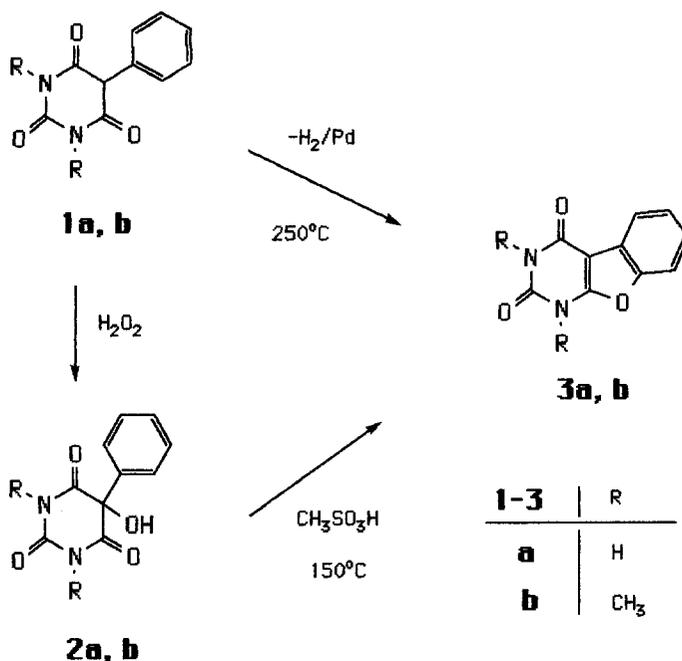
5-Phenylbarbitursäuren weisen ebenfalls eine Phenyl- β -dicarbonylstruktur auf und sollten mit den eingangs erwähnten Methoden der Cyclodehydrierung bzw. Cyclodehydratisierung unter Ringschluß zu Benzofuro[2,3-d]pyrimidindionen (**3**) reagieren.

Die Cyclodehydrierung der 5-Phenylbarbitursäuren **1 a, b** erfordert dabei das Vorliegen des 1,3-Dicarbonylsystems in der Enolform, um einen Palladium-katalysierten Ringschluß zu ermöglichen, der nach einer oxidativen Addition der Enolgruppe an das Palladium über eine *ortho*-Metallierung am Phenylkern verlaufen sollte [6]. Daß 5-Phenylbarbitursäuren überwiegend in der Enolform vorliegen, zeigen einige neuere Arbeiten [7].

* Herrn Prof. Dr. H. Junek zur Vollendung seines 60. Lebensjahres gewidmet.

Zur Durchführung der Cyclodehydrierung läßt man die Barbitursäure **1** in siedendem Diphenylether in Gegenwart von Palladiumkatalysator auf Aktivkohle reagieren, wobei der Katalysator durch Durchleiten von Luft während der ganzen Reaktionsdauer regeneriert wird.

Die Ausbeuten an Benzofuran sind recht gut und liegen bei 70–90%, während die bis jetzt beschriebenen Synthesen nur in recht unbefriedigendem Maße (1–3% [8–10]) verliefen.



Als weitere Ringschlußmethode wurde die saure Dehydratisierung von 5-Phenyl-5-hydroxy-barbitursäuren (**2**) untersucht, die schon bei 3-Hydroxy-3-phenylchinolindionen und 2-Hydroxy-2-phenylphenalendionen [4] als Ringschlußmethode angewendet werden konnte. Die Cyclisierung der Hydroxybarbitursäuren **2**, die durch Oxidation der entsprechenden Barbitursäuren **1** [11] hergestellt werden, erfolgt unter dem Einfluß konzentrierter Säuren wie Schwefelsäure, Perchlorsäure oder Methansulfonsäure-Phosphorpentoxid. Nach formaler Wasserabspaltung kann die Bildung eines Phenoniumions durch Stabilisierung der positiven Ladung im Phenylkern angenommen werden. Die Abgabe eines Protons gefolgt von einem elektrocyclischen Ringschluß führt dann zum Benzofuran. Als bestes Kondensationsmittel erwies sich ein Methansulfonsäure-Phosphorpentoxidgemisch (sowohl was die Reaktionszeit als auch die Ausbeute betrifft).

Dank

Für die Aufnahme der Massenspektren danke ich Herrn Doz. Dr. H. Gleispach, dem Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung (Proj. Nr. 5617) und der Österreichischen Forschungsgemeinschaft.

Experimenteller Teil

Schmp.: Gallenkamp Melting Point Apparatus Mod. MFB-595 (offene Kapillaren, unkorrigiert). ¹H-NMR-Spektren: Varian EM 360, δ -Werte in ppm, Tetramethylsilan als interner Standard, DMSO-*d*₆ als Lösungsmittel, wenn nicht anders angegeben. Massenspektren: Finnigan 4021 (EI: 70 eV, CI: 120 eV, Methan). Elementaranalysen: C,H,N-Automat Carlo Erba 1106. IR-Spektren: Perkin-Elmer 298 (KBr-Preßlinge), Frequenz in cm⁻¹.

5-Phenyl-pyrimidin-2,4,6(1H,3H,5H)-trione (1 a, b)

Die Herstellung erfolgte nach der in Lit. [12] beschriebenen Methode.

3-Hydroxy-3-phenyl-pyrimidin-2,4,6(1H,3H,5H)-trione (2 a, b)

Die Herstellung erfolgte nach der in Lit. [11] beschriebenen Methode.

Benzofuro[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion (3 a)

Methode a: 2.1 g (0.01 mol) 5-Phenylbarbitursäure (1 a) werden in 30 ml Diphenylether gelöst und mit 0.2 g Palladium (5% auf Aktivkohle) versetzt. Man erhitzt 12 h unter Rückfluß zum Sieden, wobei ein langsamer Luftstrom durch die Lösung geleitet wird, um den Katalysator zu regenerieren. Die Lösung wird noch heiß filtriert und nach dem Abkühlen mit Cyclohexan verdünnt. Das ausgefällte Cyclisierungsprodukt wird abfiltriert und durch Sublimation im Vakuum bei 220 °C gereinigt. Ausbeute: 1.7 g (83%) farblose Prismen, Schmp. 241 °C.

Methode b: 2.2 g (9.01 mol) 5-Hydroxy-5-phenyl-barbitursäure (2 a) werden in 30 ml Phosphorpentoxid (5%)–Methansulfonsäure gelöst und 20 min auf 170 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird auf Eiswasser gegossen und man filtriert den Niederschlag ab. Nicht umgesetztes Ausgangsprodukt wird durch Behandeln mit verdünnter Natronlauge entfernt. Der unlösliche Anteil wird neutral gewaschen und durch Sublimation im Wasserstrahlvakuum bei 220 °C gereinigt. Ausbeute: 1.5 g (74%).

¹H-NMR: δ = 7.2–7.3 (m, 1 arom. H), 7.4 (s, 1 arom. H), 7.5–7.7 (m, 1 arom. H), 7.9–8.1 (m, 1 arom. H).

IR: 3 600–3 400 b, 3 250 s, 3 200 s, 3 180 s, 2 880 s, 1 730 m, 1 670 s, 1 640 m, 1 625 m, 1 600 w.

MS: *m/e* (%) = EI: 203 (7), 202 (21), 183 (13), 159 (48), 141 (63), 140 (40), 139 (100); CI: 203 (48), 202 (100), 159 (19), 157 (44), 141 (17), 139 (45).

C₁₀H₆N₂O₃ (202.17). Ber. C 59.41 H 2.99 N 13.86.

Gef. C 59.77 H 2.25 N 14.12.

1,3-Dimethyl-benzofuro[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion (3 b)

Methode a: 2.3 g (0.01 mol) 1,3-Dimethyl-5-phenylbarbitursäure (1 b) werden in 30 ml Diphenylether gelöst und mit 0.2 g Palladium (5% auf Aktivkohle) versetzt. Man erhitzt 12 h unter Rückfluß zum Sieden, wobei ein langsamer Luftstrom durch die Lösung geleitet wird, um den Katalysator zu regenerieren. Die Lösung wird noch heiß filtriert und im Vak. zur Trockne eingengt. Der Rückstand wird mit Cyclohexan angerieben, filtriert und durch Sublimation im Vakuum bei 180 °C gereinigt. Ausbeute: 1.4 g (61%) farblose Prismen, Schmp. 181 °C (Lit. [9] 185 °C).

Methode b: 2.5 g (0.01 mol) 5-Hydroxy-5-phenyl-barbitursäure (2 a) werden in 30 ml Phosphorpentoxid (5%)–Methansulfonsäure gelöst und 20 min auf 170 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird auf Eiswasser gegossen und man filtriert den Niederschlag ab. Nicht umgesetztes Ausgangsprodukt wird durch Behandeln mit verdünnter Natronlauge entfernt. Der unlösliche Anteil wird neutral gewaschen

und durch Sublimation im Wasserstrahlvakuum bei 180 °C gereinigt. Ausbeute: 1.2 g (49%). Schmp. und IR identisch mit dem nach Methode a) erhaltenen Produkt.

$^1\text{H-NMR}$: δ = 3.4 (s, N-Me), 3.6 (s, N-Me), 7.2–7.6 (m, 3 aromat. H), 7.8–8.0 (m, 1 aromat. H).

IR: 3 040 w, 1 750 w, 1 705 sh, 1 675 s, 1 590 w.

MS: m/e (%) = CI: 231 (11), 230 (61), 209 (29), 191 (38), 180 (38), 169 (7), 152 (100); EI: 230 (9), 207 (11), 191 (100), 172 (11).

$\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3$ (230.22). Ber. C 62.61 H 4.38 N 12.17.

Gef. C 62.34 H 4.22 N 11.87.

Literatur

- [1] Murray R. D. H., Mendez J., Brown S. A. (1982) In: *The Natural Coumarins*. Wiley, Chichester, p. 320
- [2] Muccu Y. R., Kirkland J. L., Sancel G. M. (1981) *Trends in Pharmacol. Sci.* **3**: 98
- [3] (a) Stadlbauer W., Schmut O., Kappe T. (1980) *Monatsh. Chem.* **111**: 1005; (b) Kappe T., Schmidt H. (1972) *Org. Prep. Proc. Int.* **4**: 233; Kappe T., Brandner A. (1974) *Z. Naturforsch.* **29b**: 292
- [4] Kappe T., Brandner A., Stadlbauer W. (1987) *Monatsh. Chem.* **118**: 1177
- [5] Stadlbauer W., Kappe T. (1975) *Z. Naturforsch.* **30b**: 139
- [6] Ames D. E., Bull D. (1982) *Tetrahedron* **38**: 383; Ames D. E., Opalko A. (1984) *Tetrahedron* **40**: 1919
- [7] Jovanovic M. V., Biehl E. R. (1986) *Heterocycles* **24**: 3129; De Mester P., Jovanovic M. V., Chu S. S. C., Biehl E. R. (1986) *J. Heterocycl. Chem.* **23**: 337; Tate J. V., Trinnermann W. N., Jurevics V., Jeskey H., Biehl E. R. (1986) *J. Heterocycl. Chem.* **23**: 9; Jovanovic M. V., Biehl E. R. (1987) *J. Heterocycl. Chem.* **24**: 191
- [8] Youssefeyeh R. D., Weisz M. (1973) *Tetrahedron Lett.* **14**: 4317
- [9] Pflleiderer W., Deiss H. (1968) *Israel. J. Chem.* **1968**: 603
- [10] Youssefeyeh R. D., Weisz M. (1974) *J. Am. Chem. Soc.* **96**: 315
- [11] Stadlbauer W., Kappe T. (1985) *Monatsh. Chem.* **116**: 1995; Stadlbauer W., Kappe T. (1982) *Z. Naturforsch.* **37b**: 1196
- [12] Lapachev V., Stadlbauer W., Kappe T. (1988) *Monatsh. Chem.* **119**: 97

Eingegangen 15. Juni 1988. Angenommen 1. Juli 1988