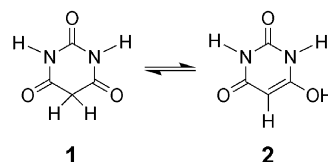


Die thermodynamisch stabile Form von fester Barbitursäure: das Enol-Tautomer**

Martin U. Schmidt,* Jürgen Brüning, Jürgen Glinnemann, Maximilian W. Hützler, Philipp Mörschel, Svetlana N. Ivashevskaya, Jacco van de Streek, Dario Braga, Lucia Maini,* Michele R. Chierotti* und Roberto Gobetto

Barbitursäure, bekannt seit 1863,^[1] wird in allen Lehrbüchern als Keto-Tautomer **1** gezeichnet (Schema 1). In der Tat ist dies die stabilste Form in der Gasphase^[2] und in Lösung.^[3] Auch im Festkörper liegt Barbitursäure in der metastabilen Phase I,^[4] der kommerziellen Phase II,^[4b] der Hochtemperaturphase III^[5] und in den Dihydraten^[6] als Keto-Tautomer vor. Im Gegensatz dazu stellten wir nun fest, dass das kürzlich entdeckte tautomere Polymorph IV^[7] aus Molekülen in der Enol-Form **2** besteht und dass dieses Polymorph unter Normalbedingungen die thermodynamisch stabile Phase ist. Die



Schema 1. Tautomere von Barbitursäure: Keto-Form (**1**) und Enol-Form (**2**).

Enolform wird im Kristall durch eine zusätzliche Wasserstoffbrücke und damit durch eine bessere Gitterenergie stabilisiert.

Das Polymorph IV der Barbitursäure erhält man aus der kommerziellen Phase II durch Mörsern oder Mahlen. Festkörper-NMR- (FK-NMR), IR- und Raman-Untersuchungen zeigten, dass es sich um ein tautomeres Polymorph handelt, in dem nicht das Keto-Tautomer **1**, sondern eines der möglichen Enol-Tautomere vorliegt.^[7a] Die spektroskopischen Daten legen das Trienol-Tautomer nahe, aber andere Enolformen konnten nicht ausgeschlossen werden.^[8]

Alle Versuche, Einkristalle des Polymorphs IV zu züchten, schlugen fehl. Auch bei der Dehydratisierung des Dihydrats entsteht stets die Phase II.^[5c] Die Phase IV erhält man nur durch Mörsern oder Mahlen, und dementsprechend nur als schlechtkristallines Pulver. Dennoch gelang es, das Labor-Röntgenpulverdiagramm zu indizieren und die Kristallstruktur durch simuliertes Tempern^[9] zu lösen. Für die nachfolgende Rietveld-Verfeinerung wurden Synchrotron-daten verwendet (Abbildung 1).^[10] Die Bindungslängen im OCN-Gerüst bewiesen, dass das Enol-Tautomer **2** vorliegt.

Die genauen Positionen der Wasserstoffatome wurden durch Rietveld-Verfeinerung aus einem Neutronenpulverdiffraktogramm bestimmt.^[11] Alle Verfeinerungen konvergierten in das Enol-Tautomer **2** (Abbildung 2). In einer zusätzlichen Rietveld-Verfeinerung wurden außerdem die Besetzungsfaktoren an allen theoretisch möglichen Wasserstoffpositionen verfeinert. Die Besetzungsfaktoren der Wasserstoffatome des Enol-Tautomers **2** verfeinerten zu Werten nahe 1, alle übrigen zu Werten nahe 0, was nochmals das Enol-Tautomer bestätigt.

In der Kristallstruktur sind die planaren Barbitursäure-Moleküle über doppelte NH...O-Wasserstoffbrücken zu Zickzackketten verbunden. Die zusätzlichen OH-Gruppen bilden resonanzstabilisierte^[12] OH...O-Wasserstoffbrücken zu Nachbarketten, sodass sich ein dreidimensionales Netzwerk ausbildet (Abbildung 3).

[*] Prof. Dr. M. U. Schmidt, Dr. J. Brüning, Dr. J. Glinnemann, M. W. Hützler, Dipl.-Chem. P. Mörschel
Institut für Anorganische und Analytische Chemie
Goethe-Universität
Max-von-Laue-Straße 7, 60438 Frankfurt am Main (Deutschland)
Fax: (+49) 69-798-29235
E-Mail: m.schmidt@chemie.uni-frankfurt.de

Prof. D. Braga, Dr. L. Maini
Dipartimento di Chimica „G. Ciamician“, Università di Bologna
Via Selmi 2, 40126 Bologna (Italien)
Fax: (+39) 051-209-9456
E-Mail: l.maini@unibo.it

Dr. M. R. Chierotti, Prof. R. Gobetto
Dipartimento di Chimica I.F.M., Università di Torino
V. Giuria 7, 10125 Torino (Italien)
Fax: (+39) 011-670-7855
E-Mail: michele.chierotti@unito.it

Dr. S. N. Ivashevskaya
Institut für Anorganische und Analytische Chemie, Goethe-Universität und Karelian Research Centre, Russian Academy of Sciences, Petrozavodsk (Russland)

Dr. J. van de Streek
Avant-garde Materials Simulation, Freiburg (Deutschland)

[**] Die Autoren danken Katia Rubini (Univ. Bologna) für die DSC-Messungen, Dr. Luca Pellegrino (Univ. Torino) für die Mitarbeit bei den Synchrotron- und Neutronen-Pulverbeugungsexperimenten, Edith Alig und Dr. Lothar Fink (beide Univ. Frankfurt) für die Labor-Röntgenpulverdiffraktometrie, Dr. Alan Coelho (Brisbane, Australien) für die Hilfe bei den Neutronen-Rietveld-Verfeinerungen, Dr. Fabia Gozzo und Dr. Denis Sheptyakov für ausgezeichnete experimentelle Unterstützung und Hilfe bei der Datenaufbereitung im Joint-MS-HRPT-Projekt 20080185 am Paul-Scherrer-Institut (Villingen, Schweiz) und Prof. Dr. Harald Schwalbe (Univ. Frankfurt) für die deutsche Übersetzung des NMR-Abschnitts dieser Veröffentlichung. M.R.C. dankt Prof. Stefano Caldarelli und Dr. Stefan Steuernager für wertvolle Diskussionen zur NMR-Spektroskopie. D.B., L.M., M.R.C. und R.G. danken dem italienischen Miur (PRIN 2008).

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201101040> zu finden.

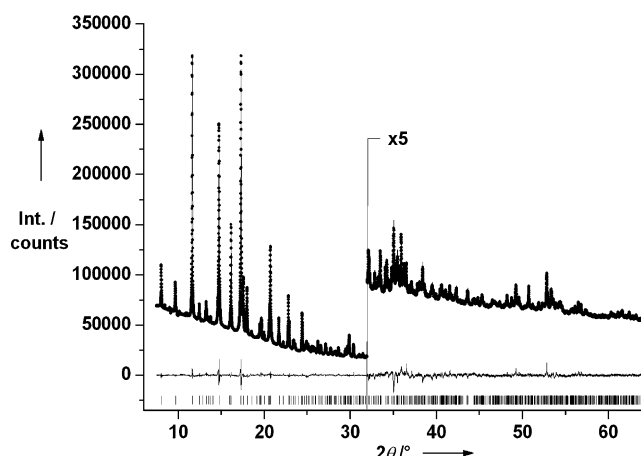


Abbildung 1. Rietveld-Verfeinerung mit Synchrotron-Röntgenpulverdaten ($\lambda = 1.0012 \text{ \AA}$). Gemessene Intensitäten (Punkte), berechnete Intensitäten (Linie durch die Punkte) und Differenzkurve (darunter). Die senkrechten Striche geben die Reflexpositionen an.

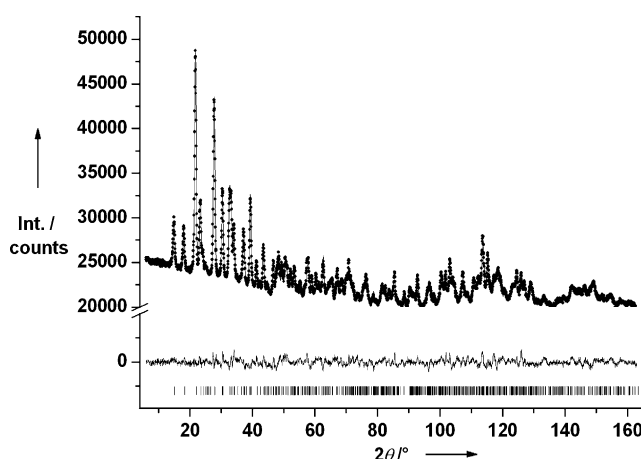


Abbildung 2. Rietveld-Verfeinerung mit Neutronen-Pulverdaten ($\lambda = 1.8857 \text{ \AA}$).

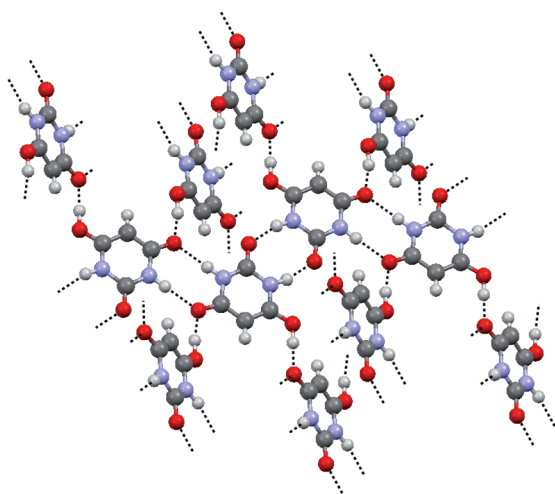


Abbildung 3. Wasserstoffbrückenmuster im Polymorph IV von Barbitursäure, mit Molekülen in der Enol-tautomeren Form.

Diese Kristallstruktur ist in Einklang mit den ^1H - ^1H - und ^1H - ^{13}C -Nachbarschaften, die man aus ^1H -Doppelquanten-(DQ)-Experimenten mit Rotation im magischen Winkel (MAS) und ^1H - ^{13}C -FSLG-HETCOR-FK-NMR-Experimenten erhält (siehe Hintergrundinformationen). Mit diesen Experimenten konnten auch alle NMR-Resonanzen der ^1H - und ^{13}C -Kerne zugeordnet werden. Die kurze, resonanzstabilisierte $\text{OH}\cdots\text{O}$ -Brücke zeigt ein ^1H -Signal bei $\delta = 15 \text{ ppm}$, was die Stärke dieser Wasserstoffbrücke unterstreicht.^[13]

Eine sorgfältige Auswertung der ^{15}N -LGCP-Aufbaukurven einer Probe mit natürlicher ^{15}N -Häufigkeit führt zu N-H-Abständen von $(1.04 \pm 0.02) \text{ \AA}$ für beide ^{15}N -Signale ($\delta = 110.7$ und 122.6 ppm). Diese FK-NMR-Daten sowie die IR-Daten (siehe Hintergrundinformationen) sind in Einklang mit der aus Neutronen-Pulverdaten bestimmten Enol-Struktur **2**.

Die Phase IV wandelt sich laut DSC bei 172°C in die Phase II um. Der Übergang ist endotherm (siehe Hintergrundinformationen). Die Phasen sind also enantiotrop zueinander, was darauf hinweist, dass die Phase IV bei Raumtemperatur die thermodynamisch stabile Phase ist. Die Phase II ist kinetisch stabil; sie wandelt sich beim Abkühlen nicht zurück in die Phase IV.

Auch Slurry-Versuche zeigen, dass die Phase IV bei Raumtemperatur die thermodynamisch stabile Phase ist: Wenn man eine Suspension der Phase II (oder der metastabilen Phase I) in einem schlecht lösenden Lösungsmittel (z. B. Ethanol oder Butanon) eine Woche bei Raumtemperatur rührt, so entsteht die Phase IV, sofern Kristallkeime der Phase IV zugegen sind. Fehlen diese Impfkristalle, so ist die Phase II kinetisch stabil und wandelt sich nicht in die Phase IV um.^[5c] Offensichtlich ist die Nukleation der Phase IV kinetisch kontrolliert. Dies könnte erklären, warum die Phase IV nicht schon früher beobachtet worden ist.

Für alle theoretisch möglichen tautomeren Formen der Barbitursäure wurden die Gasphasen-Energien mit Ab-initio-Methoden auf CCSD-T/cc-pvtz-Niveau berechnet. Die Keto-Form **1** hat die niedrigste Energie; an zweiter Stelle liegt die Enol-Form **2** mit einer Energiedifferenz von 53.7 kJ mol^{-1} . Alle anderen Tautomere sind deutlich instabiler ($\Delta E > 90 \text{ kJ mol}^{-1}$).

Im Festkörper wird die Energiedifferenz zwischen den Tautomeren **1** und **2** durch die Gitterenergie überkompensiert. Nach dispersionskorrigierten DFT-Rechnungen mit periodischen Randbedingungen^[14] ist die Gitterenergie (intermolekulare Energie) der Phase IV um 58.5 kJ mol^{-1} besser als die der Phase II. Die außergewöhnlich gute Gitterenergie der Phase IV wird offensichtlich durch die zusätzlichen, starken $\text{OH}\cdots\text{O}$ -Wasserstoffbrücken hervorgerufen.

Die experimentellen und theoretischen Befunde zeigen, dass die bei Raumtemperatur thermodynamisch stabilste Phase von Barbitursäure Moleküle des Enol-Tautomers **2** enthält. Demzufolge sollte man in den Lehrbüchern der organischen Chemie folgende Sätze ergänzen: „Im Festkörper liegt die Barbitursäure entweder als Keto- oder als Enol-Tautomer vor (je nach Kristallstruktur). Die Enol-Form ist thermodynamisch stabiler, da sie im Kristall eine größere Zahl von Wasserstoffbrücken bilden kann“.

Eingegangen am 10. Februar 2011
Online veröffentlicht am 8. Juli 2011

Stichwörter: Barbitursäure · Gitterenergieminimierungen · NMR-Spektroskopie · Pulverdiffraktometrie · Tautomerie

- [1] A. Baeyer, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1864**, 131, 291–302.
- [2] a) F. Zuccarello, G. Buemi, C. Gandolfo, A. Contino, *Spectrochim. Acta Part A* **2003**, 59, 139–151; b) V. B. Delchev, *J. Struct. Chem.* **2004**, 45, 570–578; c) S. Ralhan, N. K. Ray, *J. Mol. Struct.* **2003**, 634, 83–88.
- [3] a) K. Senthilkumar, P. Kolandaivel, *J. Comput.-Aided Mol. Des.* **2002**, 16, 263–272; b) M. Eigen, G. Ilgenfritz, W. Kruse, *Chem. Ber.* **1965**, 98, 1623–1638.
- [4] a) W. Bolton, *Acta Crystallogr.* **1963**, 16, 166–173; b) T. C. Lewis, D. A. Tocher, S. L. Price, *Cryst. Growth Des.* **2004**, 4, 979–987.
- [5] a) N. Zencirci, E. Gstrein, C. Langes, U. J. Griesser, *Thermochim. Acta* **2009**, 485, 33–42; b) M. V. Roux, M. Temprado, R. Notario, C. Foces-Foces, V. N. Emel'yanenko, S. P. Verevkin, *J. Phys. Chem. A* **2008**, 112, 7455–7465; c) D. Braga, M. Cadoni, F. Grepioni, L. Maini, K. Rubini, *CrystEngComm* **2006**, 8, 756–763.
- [6] a) G. S. Nichol, W. Clegg, *Acta Crystallogr. Sect. B* **2005**, 61, 464–472; b) G. A. Jeffrey, S. Ghose, J. O. Warwicker, *Acta Crystallogr.* **1961**, 14, 881–887.
- [7] a) M. R. Chierotti, R. Gobetto, L. Pellegrino, L. Milone, P. Venturello, *Cryst. Growth Des.* **2008**, 8, 1454–1457; b) auch bei 2-Thiobarbitursäure wurden tautomere Polymorphe beobachtet: M. R. Chierotti, L. Ferrero, N. Garino, R. Gobetto, L. Pellegrino, D. Braga, F. Grepioni, L. Maini, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 4347–4358; c) Übersicht über polymorphe Tautomere: A. J. Cruz-Cabeza, C. R. Groom, *CrystEngComm* **2011**, DOI: 10.1039/C1030CE00123F.
- [8] In einer früheren Veröffentlichung wurde aufgrund von ^{15}N -NMR-Daten, in denen nicht-quartäre Signale unterdrückt werden (non-quaternary suppression, NQS), die Trienol-Form als die wahrscheinlichste Form identifiziert. Jedoch ergibt sich bei Messungen mit verschiedenen spektralen Editierungstechniken (zwei Typen von NQS sowie den dipolar-dephasierenden Pulssequenzen, die in der Standard-Bruker-Bibliothek implementiert sind, mit mehreren Dephasierungsperioden) ein uneinheitliches Bild. Wir haben daher weitere NMR-Experimente durchgeführt und die N-H-Abstände auch durch Messung und Interpretation der heteronuklearen dipolaren Kopplung bestimmt (siehe Hintergrundinformationen).
- [9] Programm DASH, siehe: W. I. F. David, K. Shankland, J. van de Streek, E. Pidcock, W. D. S. Motherwell, J. C. Cole, *J. Appl. Crystallogr.* **2006**, 39, 910–915.
- [10] A. A. Coelho: *TOPAS-Academic* Version 4.1, Coelho Software, Brisbane, Australien.
- [11] Barbitursäure, Phase IV. Farbloses Pulver, $\text{C}_4\text{H}_4\text{N}_2\text{O}_3$, $M_r = 128.09 \text{ g mol}^{-1}$; a) Rietveld-Verfeinerung aus Synchrotron-Pulverdaten, gemessen am SLS (PSI, Villigen, Schweiz), Transmissionsgeometrie, Probe in einer Kapillare, $\lambda = 1.0012 \text{ \AA}$, $2\theta = 6.49\text{--}63.86^\circ$, Raumtemperatur. Monoklines Kristallsystem, Raumgruppentyp $P2_1/n$ (Nr. 14), $Z = 4$; Gitterparameter $a = 11.87614(6) \text{ \AA}$, $b = 8.91533(4) \text{ \AA}$, $c = 4.83457(3) \text{ \AA}$, $\beta = 95.0854(4)^\circ$, $V = 509.868(5) \text{ \AA}^3$; $\rho_{\text{ber.}} = 1.669 \text{ g cm}^{-3}$, $R_{\text{exp}} = 0.433/1.889$, $R_{\text{wp}} = 1.716/7.484$, $R_p = 1.192/8.675$ (ohne/mit Untergrundkorrektur), $\text{GoF} = 3.968$. Restraints für H-Atome, ein gemeinsamer Planar-Restraint; b) Rietveld-Verfeinerung aus Neutronen-Pulverdaten, gemessen am HRPT (PSI, Villigen, Schweiz), $\lambda = 1.8857 \text{ \AA}$, $2\theta = 6.0\text{--}163.0^\circ$, Raumtemperatur. $R_{\text{exp}} = 0.643/5.267$, $R_{\text{wp}} = 1.327/10.871$, $R_p = 1.033/10.265$, $\text{GoF} = 2.064$. Keine Restraints. CCDC 794120 und 794121 enthalten die ausführlichen kristallographischen Daten zu dieser Veröffentlichung. Die Daten sind kostenlos beim Cambridge Crystallographic Data Centre über www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif erhältlich.
- [12] G. Gilli, F. Bellucci, V. Ferretti, V. Bertolasi, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 1023–1028.
- [13] M. R. Chierotti, R. Gobetto, *Chem. Commun.* **2008**, 1621–1634.
- [14] a) M. A. Neumann, Program *GRACE*, <http://www.avmatsim.eu>; b) G. Kresse, J. Hafner, *Phys. Rev. B* **1993**, 47, 558–561.