

Basenkatalysierte Reaktionen aktiver Methylenverbindungen mit Isocyanaten, I

## Synthese von Barbitursäure-5-carbonsäureestern und -amiden

Lilly Capuano\*, Paul Boschat, Horst Walter Heyer und Georg Wachter

Institut für Organische Chemie der Universität Saarbrücken, D-6600 Saarbrücken

Eingegangen am 29. September 1972

Malonester (**1**) reagiert mit Methyl- und Phenylisocyanat in Gegenwart von Triäthylamin bei Raumtemperatur zu den Carbamoylmalonestern **2a**, **b**, in der Hitze dagegen zu den bisher noch unbekannten Barbitursäure-5-carbonsäureestern **3**. Mit 1-Naphthylisocyanat erfolgt die Cyclisierung zu **3** bereits ohne Wärmezufuhr. Auch **2b** bildet mit Methylisocyanat/Triäthylamin in der Hitze einen Barbitursäurecarbonsäureester. Dagegen entstehen aus **2a** unter ähnlichen Bedingungen 5-Carbamoylbarbitursäuren **4**. Zu einer solchen gelangt man auch bei der Reaktion von Malonanilsäureester (**6**) und Isocyanat in Triäthylamin.

### The Base Catalysed Reaction of Active Methylene Compounds with Isocyanates, I Synthesis of Barbituric Acid-5-carboxylates and -5-carboxamides

Malonic ester (**1**) reacts with methyl and phenyl isocyanate in the presence of triethylamine at room temperature to give the carbamoylmalonic esters **2a**, **b**, whereas, under reflux, the hitherto unknown barbituric acid-5-carboxylic esters **3** are formed. With 1-naphthyl isocyanate cyclization to **3** occurs without heating. Similarly, by refluxing **2b** with methyl isocyanate in triethylamine, a barbituric acid-carboxylic ester is obtained. In contrast, the reaction of **2a** with isocyanates under similar conditions results in the formation of 5-carbamoylbarbituric acids **4**. A compound of this series is also obtained by reacting malonanilic ester (**6**) with isocyanate in triethylamine.

Bekanntlich reagiert Malonsäure-diäthylester (**1**) mit Phenylisocyanat in Gegenwart von Spuren Alkali zum (Phenylcarbamoyl)malonester (**2b**)<sup>1,2)</sup>. Wir fanden, daß **1** in Triäthylamin ohne Wärmezufuhr sowohl Phenyl- als auch Methylisocyanat in molarer Menge addiert, wobei **2b** bzw. der bisher nur schwer zugängliche (Methylcarbamoyl)malonester (**2a**)<sup>3)</sup> gebildet wird. In der Siedehitze dagegen werden unter Verbrauch von 2 mol Isocyanat in guter Ausbeute zwei höherschmelzende, in Wasser beträchtlich lösliche Produkte erhalten, die durch blutrote  $\text{FeCl}_3$ -Reaktion charakterisiert sind. Auf Grund der Spektren wurde ihnen die Struktur der bisher noch nicht beschriebenen 1,3-Dimethyl- bzw. 1,3-Diphenylbarbitursäure-5-carbonsäureester **3a**, **b** zugeordnet; letzterer kristallisiert mit 1 mol Triäthylamin, von dem er durch Salzsäure befreit werden kann. Diese Produkte sind im IR-Spektrum (KBr) durch zwei breite, gefingerte Banden bei  $1600 - 1754$  und  $1429 - 1527 \text{ cm}^{-1}$  gekennzeichnet; die erste enthält drei CO-Signale bei 1739, 1727 und 1656 bzw. 1754, 1709 und 1639, entsprechend Ester-, Lactam- und Chelatcarbonyl. Ähnliche Muster werden von allen

<sup>1)</sup> A. Michael, Ber. dtsch. chem. Ges. **38**, 22 (1905).

<sup>2)</sup> W. Dieckmann, J. Hoppe und R. Stein, Ber. dtsch. chem. Ges. **37**, 4627 (1904).

<sup>3)</sup> K. T. Buck und R. A. Olofson, J. org. Chemistry **33**, 867 (1968).

im weiteren beschriebenen Barbitursäurecarbonsäurederivaten gezeigt. Die NMR-Spektren ( $(CD_3)_2SO$ )<sup>a)</sup> enthalten außer den Äthoxypeaks ein Signal von 6 Methyl- bzw. 10 Phenylprotonen bei  $\tau$  6.80 bzw. 2.56 und ein breites enolisches OH-Signal um  $\tau$  2.40 bzw. 3.00; ein Viertel- bzw. Sechstelpunkt bei  $\tau$  5.82 bzw. 5.90 wurde dem 5-H der Ketoform zugeordnet. Wie ersichtlich, liegen diese Ester in Dimethylsulfoxid weitgehend enolisiert vor. Mit 1-Naphthylisocyanat reagiert Malonester bereits ohne Wärmezufuhr sehr heftig zum Ester **3c**, der in Analogie zu **3a, b** spektrometrisch charakterisiert wurde (siehe Tab.). Aus dem Flächenverhältnis 2:1 des OH- und 5-H-Signals im NMR-Spektrum ( $(CD_3)_2SO$ ) wird auch für **3c** auf starke Enolisierung geschlossen.

Zu einem „gemischten“ Barbitursäurecarbonsäureester **3d** gelangt man, wenn man das Primäraddukt **2b** mit Methylisocyanat/Triäthylamin in der Hitze umsetzt. Dagegen liefert **2a** mit Methyl- und Phenylisocyanat unter ähnlichen Bedingungen zwei äthoxylfreie Produkte, die ähnlich wie **3** im IR-Spektrum (KBr) zwei breite, gefingerte Banden bei 1587–1739 und 1408–1538  $cm^{-1}$  mit drei CO-Signalen zwischen 1634 und 1730  $cm^{-1}$  besitzen, außerdem aber noch eine NH-Bande bei 3226 bzw. 3077  $cm^{-1}$  aufweisen, die **3** fehlt. Das erste Produkt ist im NMR-Spektrum ( $(CD_3)_2SO$ ) durch ein Dublett und Singulett bei  $\tau$  7.00 ( $J = 5$  Hz) und 6.74 im Flächenverhältnis 1:2 gekennzeichnet, die einer sekundären und zwei tertiären  $NCH_3$ -Gruppen zugeordnet wurden; das zweite zeigt neben den Phenylprotonen nur eine tertiäre  $NCH_3$ -Gruppe als Singulett bei  $\tau$  6.74 im Verhältnis 10:3. Auf Grund dieser Befunde wurden diese Produkte als 1,3-Dimethyl-5-(methylcarbamoyl)- und 1-Methyl-3-phenyl-5-(phenylcarbamoyl)barbitursäuren (**4a, b**) formuliert. Da ein 5-H-Signal um  $\tau$  6.00 nicht wahrnehmbar ist, könnten sie gleichfalls in der — durch zweifache Chelatisierung stabilisierten — Enolform vorliegen; von den beiden aktiven Protonen wurde indessen nur eines bei  $\tau$  0.20 bzw. 1.86 aufgefunden und der NH-Gruppe zugeordnet, da der Enolmethylierer von **4a** (**5**) dieses Signal noch zeigt.

Das aus **2b** und Methylisocyanat nicht herstellbare Amid **4c** entsteht bei der Umsetzung von Malonanilsäure-äthylester (**6**) mit Methylisocyanat/Triäthylamin. Seine Struktur ist durch das NMR-Spektrum [ $(CD_3)_2SO$ , exocyclisches  $NCH_3$ -Dublett bei  $\tau$  7.06 ( $J = 5$  Hz)] begründet.

#### Die wichtigsten IR- und NMR-Daten der Barbitursäure-5-carbonsäureester und -amide

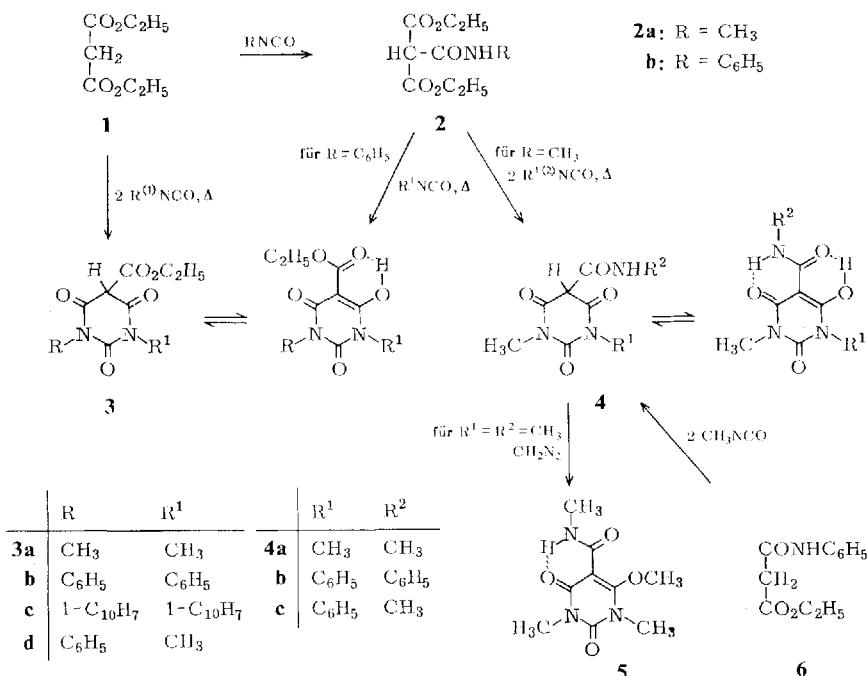
	IR in KBr ( $cm^{-1}$ )			NMR ( $\tau$ -Werte) <sup>a)</sup>				
	CO	NH	$CH_3$	$CH_2$	5-H	aromat. H	OH	NH
<b>3a</b>	1739; 1727; 1656 <sup>b)</sup>	—	8.70 (t); 6.80	5.66 (q)	5.82	—	—2.40	—
<b>b</b>	1754; 1709; 1639	—	8.70 (t)	5.66 (q)	5.90	2.56	—3.00	—
<b>c</b>	1739; 1701; 1645 <sup>b)</sup>	—	8.66 (t)	5.66 (q) enthält 5-H	2.20	—2.20	—	—
<b>d</b>	1739; 1689; 1653 <sup>b)</sup>	—	8.74 (t); 6.76	5.66 (q)	6.16	2.56	0.08	—
<b>4a</b>	1721; 1675 <sup>c)</sup> ; 1634 <sup>b)</sup>	3226	7.00 (5; d); 6.74	—	—	—	—	0.20
<b>b</b>	(1730; 1675 <sup>c)</sup> ; 1653	3077 <sup>c)</sup>	6.74	—	—	2.52	—	—1.86
<b>c</b>	1721; 1689; 1647	3279	7.06 (5; d); 6.78	—	—	2.56	—	0.00
<b>5</b>	1718 <sup>b)</sup> ; 1653 <sup>c)</sup>	3311	6.00; 6.86; 7.00 (5; d)	—	—	—	—	—0.40

<sup>a)</sup> In  $(CD_3)_2SO$ ; Tetramethylsilan als innerer Standard.

<sup>b)</sup> Schuler.

<sup>c)</sup> Breit.

<sup>4)</sup> Tetramethylsilan als innerer Standard.



Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie für die Unterstützung der Arbeit durch Sach- und Personalmittel.

## Experimenteller Teil

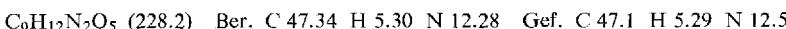
Die Schmelzpunkte wurden im Heizblock bestimmt und sind unkorrigiert. Die Elementaranalysen wurden nach Walisch<sup>5)</sup>, die IR-Spektren mit dem Gerät Beckman IR 4 und die NMR-Spektren mit dem Gerät Varian A 60 erhalten.

(Methylcarbamoyl)malonsäure-diäthylester (**2a**): 3.0 g Malonsäure-diäthylester (**1**) wurden mit 1.5 g Methylisocyanat und 3 ml Triäthylamin 3 d stehengelassen. Dann wurde der noch mit Öl durchsetzte Kristallbrei i. Vak. von Triäthylamin und überschüss. Isocyanat befreit, in Benzol gelöst und mit Petroläther versetzt; dabei schied sich eine ölige Phase aus, die nach Abgießen der überstehenden Flüssigkeit mehrmals ähnlich behandelt wurde, bis nur wenig braunes Harz zurückblieb. Aus den vereinigten Benzol/Petroläther-Extrakten hinterblieben nach Eindampfen i. Vak. 2.2–2.6 g (52–65%) **2a** vom Schmp. 89° (aus Benzol/Petroläther), IR-identisch mit authent. **2a**<sup>3)</sup>. Weniger aufwendig war es, den von Isocyanat und Triäthylamin befreiten Kristallbrei auf Ton abzupressen, wobei 1.5 g (40%) **2a** erhalten wurden.

(Phenylcarbamoyl)malonsäure-diäthylester (**2b**): Zur Mischung von 12.0 g **1** und 9 g Phenylisocyanat wurden unter Eiskühlung 5 ml Triäthylamin gegeben. Nach 2 d Stehenlassen bei Raumtemp. hatte sich ein mit Öl durchsetzer Kristallkuchen gebildet, der in Äther suspendiert, abgesaugt, mit Äther gewaschen und aus Benzol/Petroläther umkristallisiert wurde. Ausb. 6.7 g (32%) vom Schmp. 125°, IR-identisch mit authent. **2b**<sup>1)</sup>.

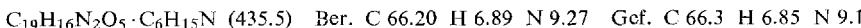
<sup>5)</sup> W. Walisch, Chem. Ber. **94**, 2314 (1961).

*1,3-Dimethylbarbitursäure-5-carbonsäure-äthylester (3a):* 10.0 g **1** wurden mit 15 g Methylisocyanat und 11 ml Triäthylamin 2 d gekocht. Nach Abdampfen des überschüss. Isocyanats und Triäthylamins i. Vak. und Lösen des dickflüssigen Rückstands in 2 Vol. Äthanol wurde bei Raumtemp. i. Vak. etwas eingeeengt, wobei manchmal 0.4–0.8 g (3–6%) 1,3-Dimethyl-5-(methylcarbamoyl)barbitursäure (**4a**) auskristallisierten, IR-identisch mit dem unten beschriebenen **4a**. Die filtrierte Lösung wurde erst i. Wasserstrahlvak., dann bei 150–160°/0.1 Torr eingedampft. Der kristalline Rückstand ergab nach Umkristallisieren aus wenig Äthanol 11.1 g (70%) **3a** vom Schmp. 138°. **3a** löst sich gut in Wasser und Benzol, schwerer in Äther und sehr schwer in Petroläther. In Äthanol zeigt es blutrote FeCl<sub>3</sub>-Reaktion.

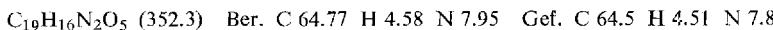


*1,3-Diphenylbarbitursäure-5-carbonsäure-äthylester (3b)*

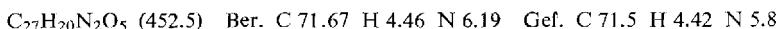
a) **3b**·N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>: 10.0 g **1** wurden mit 20 ml Phenylisocyanat und 10 ml Triäthylamin 10 h gekocht. Nach Erkalten wurde die gallertige Masse mit 2 Vol. Äthanol zu einer dickflüssigen Lösung verrührt. Auf Zusatz von Äther schieden sich 20 g (72%) Kristalle vom Schmp. 136° (Zers.) (aus Benzol/Petroläther) aus. Das Produkt gibt das Lösungsmittel selbst nach 8 h Erhitzen bei 80°/14 Torr nicht ab.



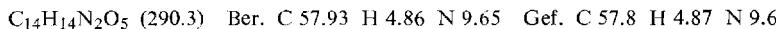
b) *Lösungsmittelfreies* **3b**: 1.0 g **3b**·N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub> wurde in heißem Wasser gelöst, von wenig Rückstand wurde abfiltriert und mit 2N HCl versetzt. Der gebildete Niederschlag von 0.75 g (98%) wurde abgesaugt, mit wenig Wasser, in dem er merkbar löslich ist, gewaschen und aus Benzol/Petroläther umkristallisiert. Schmp. 179°. Die äthanol. Lösung gibt weinrote FeCl<sub>3</sub>-Reaktion.



*1,3-(Di-1-naphthyl)barbitursäure-5-carbonsäure-äthylester (3c):* Zur Mischung von 1.6 g **1** und 4 g 1-Naphthylisocyanat wurden 4 ml Triäthylamin gegeben. Die Reaktion setzte momentan unter Selbsterwärmung und Bildung eines Kristallkuchens ein, der sich bald in eine gallertige Masse umwandelt. Nach 10 h wurde das Reaktionsgemisch mit 20 ml Äthanol verrührt, wobei es sich größtenteils löste, filtriert und mit Äther versetzt. Der harzige Niederschlag wurde nach Dekantieren mit Äther gewaschen und erneut in 20 ml Äthanol (eventuell unter Erwärmen) gelöst. Von wenig Rückstand wurde abfiltriert und nach Verdünnen mit 5 ml Wasser durch Zugabe von 2N HCl 1.8 g (40%) **3c** ausgefällt. Schmp. 234° (aus Benzol/Petroläther, dann aus Äthanol). Rote FeCl<sub>3</sub>-Reaktion in Äthanol.

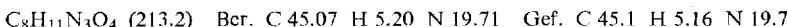


*1-Methyl-3-phenylbarbitursäure-5-carbonsäure-äthylester (3d):* 1.0 g **2b** wurden mit 3 g Methylisocyanat und 5 ml Triäthylamin 4 h gekocht. Nach Erkalten wurde in 2N NaOH gelöst, von etwas Rückstand abfiltriert und mit konz. Salzsäure gefällt. Ausb. nach Absaugen und Waschen mit Wasser 1.0 g (96%) vom Schmp. 167–168° (aus Benzol). In Äthanol auf Zusatz von FeCl<sub>3</sub> allmählich schwache Braunrotfärbung.



*1,3-Dimethyl-5-(methylcarbamoyl)barbitursäure (4a):* Die Mischung von 2.0 g **2a** und 1.5 g Methylisocyanat wurde mit 0.2 ml Triäthylamin 4 h gekocht. Nach Erkalten hatte sich ein lockerer Kristallkuchen gebildet, der nach Verjagen des überschüss. Isocyanats und Triäthylamins i. Vak. noch mit Öl verunreinigt war. Nach Auflösen in Benzol fiel auf Zugabe von Petroläther ein Öl aus, das nach Dekantieren noch 5–6 mal ähnlich behandelt wurde. Die Benzol/Petroläther-Fraktionen hinterließen nach Eindampfen i. Vak. 1.2 g **4a** vom Schmp. 178° (aus Benzol/Petroläther/Kohle). Aus dem ölichen Rückstand wurden mit Äther

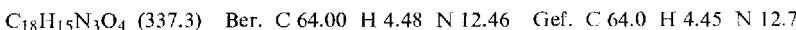
noch weitere 0.5 g extrahiert (Gesamtausb. 86%). Die äthanol. Lösung gibt mit  $\text{FeCl}_3$  eine wenig intensive braunrote Farbreaktion.



*Enolmethyläther 5:* 350 mg **4a** wurden mit einer äther. Diazomethan-Lösung aus 2 g Nitrosomethylharnstoff<sup>6)</sup> versetzt. Unter lebhafter Gasentwicklung bildete sich ein neuer Niederschlag. Nach 1 h wurde der Äther i. Vak. entfernt, das Produkt in Benzol gelöst, von Polymethylen abfiltriert, mit Petroläther gefällt und nach Absaugen mit wenig Äther gewaschen. Ausb. 300 mg (84%) vom Schmp. 106° (aus Benzol/Petroläther oder Äther). Die äthanol. Lösung färbt sich mit  $\text{FeCl}_3$  erst nach Stehenlassen schwach braunrot.



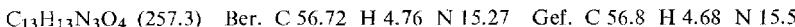
*1-Methyl-3-phenyl-5-(phenylcarbamoyl)barbitursäure (4b):* 250 mg **2a** wurden mit 500 mg Phenylisocyanat und 0.1 ml Triäthylamin in einem auf 150–155° verheizten Bad 40 h erhitzt. Das gallertige Produkt wurde mit Äthanol übergossen, wobei sich allmählich Kristalle ausschieden, die durch Aufkochen der Suspension wieder gelöst wurden. Nach Erkalten kristallisierten 98 mg **4b** und aus der Mutterlauge nach einigen Tagen noch 19 mg (Gesamtausb. 30%) vom Schmp. 215° (aus Benzol/Petroläther/Kohle). Braunrote  $\text{FeCl}_3$ -Reaktion in Äthanol.



*1-Methyl-5-(methylcarbamoyl)-3-phenylbarbitursäure (4c)*

a) *Malonanilsäure-äthylester (6):* 3.0 g Malonanilsäure wurden mit einer äther. Diazoäthan-Lösung aus 5 g Nitrosoäthylharnstoff<sup>6)</sup> versetzt. Nach Abklingen der Gasentwicklung wurden das überschüss. Diazoäthan und der Äther i. Vak. entfernt. Der ölige Rückstand ist IR-identisch mit authent. **6**<sup>7)</sup> und für die nachstehende Synthese genügend rein.

b) **4c:** 1.8 g rohes **6** wurden mit 4.9 g Methylisocyanat und 12 ml Triäthylamin 7 h gekocht. Nach Erkalten wurde das Produkt in 15 ml Äthanol gelöst. Man filtrierte von wenig dunklem Rückstand ab und fällte mit 2N HCl. Ausb. 2.3 g (58%) vom Schmp. 206° (aus Äthanol). Die äthanol. Lösung zeigte mit  $\text{FeCl}_3$  nur schwache Farbvertiefung.



6) F. Arndt, Org. Syntheses, Coll. Vol. II, 165 (1943).

7) F. D. Chattaway und J. M. D. Olmsted, J. chem. Soc. [London] 97, 938 (1910).