

Det Kgl. Danske Videnskabernes Selskab.

Mathematisk-fysiske Meddelelser. **XIII**, 13.

NEUE ANWENDUNGEN
VON MAGNESIUM IN DER ORGANISCHEN
SYNTHESE

II. DIE BARBITURSÄUREKONDENSATION

VON

HAKON LUND



KØBENHAVN

LEVIN & MUNKSGAARD

EINAR MUNKSGAARD

1935

Printed in Denmark.
Bianco Lunos Bogtrykkeri A/S.

Die Darstellung von Barbitursäuren aus Malonsäurederivaten und Harnstoff ist der Gegenstand vieler Untersuchungen gewesen.

Unter den vielen verschiedenen Wegen, die von Malonsäure zu Barbitursäure führen, interessiert uns hier nur die von Malonestern ausgehenden. Die Kondensation von Malonester und Harnstoff unter Abspaltung von Alkohol ist von der Anwesenheit geeigneter Kondensationsmittel bedingt. Wirksam sind eine Reihe von Metallalkoholaten — in der Literatur sind Alkalimetall- und Erdalkalimetallalkoholate angeführt. Um gute Ausbeuten zu erhalten ist es notwendig, den Alkohol sorgfältig zu entwässern. Ganz kleine Wasserkonzentrationen drücken oft die Ausbeuten wesentlich herab. Auch in absolutem Alkohol treten mitunter unerwünschte Nebenreaktionen auf, indem Natriumalkoholat eine Spaltung des Malonesters, z. B. in Diäthylcarbonat und Essigester, bewirken kann¹. In der Herstellung des Veronals werden immer beträchtliche Mengen von Natriumcarbonat als unerwünschtes Nebenprodukt gebildet.

Es konnte nun leicht gezeigt werden, dass Barbitursäure gebildet wurde, wenn eine Lösung von Magnesiummalonester² in absolutem Alkohol mit Harnstoff erhitzt wurde. Die Ausbeute war allerdings nicht besonders gut, und das Verfahren war nicht ohne weiteres auf substituierten Malon-

¹ COPE, McELVAIN, J. Am. Chem. Soc. **54**, 4319 (1932).

² LUND, UCH HANSEN, VOIGT, Kgl. Dan. Vid. Selsk. XII, 9 (1933).

ester anwendbar, weil das Magnesiumalkoholat schwerlöslich in Alkohol ist. Da nun Magnesiummethylat ziemlich löslich in Methylalkohol ist, wurde es versucht, Methylalkohol als Lösungsmittel anzuwenden, und der Versuch gelang über alles Erwarten. Die Kondensation tritt nicht nur beim Siedepunkt der Lösung, sondern auch bei etwas niedrigeren Temperaturen, z. B. 60° , mit präparativ befriedigender Geschwindigkeit ein.

Nach dieser Umgestaltung des Verfahrens wurde die Methode so bequem und die Ausbeuten so befriedigend, dass das Verfahren vielleicht die vorteilhafteste Darstellungsweise mehrerer Barbitursäuren bedeutet. Vielleicht wird es auch einige Synthesen ermöglichen, die bisher nicht durchgeführt werden konnten, z. B. die der Äthylvinylbarbitursäure, die bisher verhindert wurde durch die schnelle Spaltung des entsprechenden Malonesters durch Natriumäthylat.¹

Die Ansprüche auf Wasserfreiheit des Alkohols sind nicht so streng wie wenn Natriumalkoholat verwendet wird. Ein geringer Wassergehalt — bis etwa 4 Promille — wird kaum merkbar stören, wahrscheinlich weil das Magnesiumhydroxyd weitgehend unlöslich im Methylalkohol ist. Im hiesigen Laboratorium hat ein gutes Handelspräparat von Methanol gute Dienste geleistet; aber man muss natürlich den Alkohol untersuchen und nötigenfalls trocknen, um ihn mit vollem Erfolg anwenden zu können. Man prüft am besten die Güte des Alkohols, indem man entweder nach BJERRUM und ZECHMEISTER² verfährt oder den Alkohol mit Magnesiumspänen nach Grignard zum Sieden erhitzt. Wenn eine lebhafte Wasserstoffentwicklung nach

¹ COPE, McELVAIN, J. Am. Chem. Soc. **54**, 4318 (1932).

² Ber. **56**, 894 (1923).

einigen Minuten nicht eingetreten ist, enthält der Alkohol zu viel Wasser und muss nach den üblichen Methoden getrocknet werden.

Magnesiummethylat ist weniger chemisch aktiv dem Malonester gegenüber als Natriumäthylat. Zwar tritt beim Erhitzen der Malonester mit Magnesiummethylat in Methanol zum Teil Umesterung ein, aber für die Kondensation ist diese Reaktion ohne Bedeutung. Die tiefergehenden Spaltungen der Malonester sind nicht oder nur spurenweise bei den gewöhnlichen Malonestern beobachtet worden. Nur in einem Falle wurde eine Spaltung des Malonesters in einem die einfache Barbitursäurekondensation zerstörenden Umfange konstatiert: Methantricarbonester, mit Magnesiummethylat und Harnstoff erhitzt, ergab nur Barbitursäure. In allen anderen bisher untersuchten Fällen konnte nach der Kondensation und Isolierung der Barbitursäure der Malonester in Ausbeuten rückgewonnen werden, die keine grösseren Verluste durch Nebenreaktionen erlaubten.

Das Produkt der Kondensation ist ein Magnesiumsalz der betreffenden Barbitursäure, wahrscheinlich eine Methoxymagnesiumverbindung, weil man 1 Atom oder mehr Magnesium pro Molekül Malonester verwenden muss, um die maximale Ausbeute zu erhalten. Am häufigsten sind diese Verbindungen schwerlöslich im Methanol und scheiden sich also während der Reaktion ab. Sie mögen alsbald in kristallinischer Form erscheinen, bildet aber gewöhnlich zuerst eine zähe, halbfeste Masse, die nach und nach fest und teilweise kristallinisch wird. Mineralsäuren zerlegen sie unter Bildung der freien Barbitursäuren.

Die Geschwindigkeit, womit die Kondensation verläuft, hängt von der Natur des Malonesters ab. Der unsubstituierte Malonester kondensiert sich bei 60° mit Harnstoff

recht schnell: Nach einer Stunde ist die anfangs klare oder opalisierende Lösung zu einem steifen Brei erstarrt; die Reaktion ist jedoch erst nach mehreren Stunden beendet. Etwas langsamer verläuft die Reaktion bei mono- und noch langsamer bei disubstituierten Malonestern. Im allgemeinen empfiehlt es sich, disubstituierten Malonester 48 Stunden bei 65° reagieren zu lassen, um die maximalen Ausbeuten zu erreichen.

Auch Thioharnstoff wird durch Magnesiummethylat in methylalkoholischer Lösung mit Malonester kondensiert. Die Ausbeute ist jedoch nicht besonders gut, und es bilden sich übelriechende Nebenprodukte. Für präparative Zwecke wird diese Methode zur Darstellung von Thiobarbitursäuren deshalb weniger Interesse besitzen, und es wird nur über wenige Versuche in dieser Richtung berichtet werden. — Guanidin kondensiert sich in methylalkoholischer Lösung ohne Kondensationsmittel mit Malonestern.

Über die Kondensation von Cyanessigester und Harnstoff durch Magnesiummethylat wird später berichtet werden.

An den Versuchen haben die Herren Ingenieur J. HAMM und cand. mag. A. VOIGT eifrig teilgenommen, wofür ich ihnen meinen besten Dank auch hier zu bringen wünsche. Dem Carlsbergfond bin ich für ökonomische Unterstützung zu Dank verpflichtet.

Versuchsteil.

Aus den vielen orientierenden Versuchen, die nicht in Einzelheiten wiedergeben werden sollen, gehen die folgenden allgemeinen Tatsachen hervor.

Die Menge des Magnesiums muss etwas mehr als 1 Gramm-atom pro Mol Malonester betragen. Die Ausbeuten an Barbitursäure bei Anwendung von 1, 1.5 and 2.4 Äquivalenten Magnesium betragen in einer Reihe von ganz analog durch-

geführten Versuchen beziehungsweise 48, 66 und 86 % der Theorie.

In den meisten Fällen ist ein beträchtlicher Überschuss von Harnstoff vorteilhaft. Die Ursache ist wahrscheinlich, dass der anfangs halbfeste Niederschlag bedeutende Harnstoffmengen einschliesst und es dadurch der Reaktion in der obenstehenden Lösung entzieht. Grössere Mengen von Ammoniak — durch etwaige Spaltung des Harnstoffes entstanden — sind nicht beobachtet worden.

Die allgemeine Arbeitsweise, die aus den Erfahrungen mit den verschiedenen Malonestern hervorgegangen ist, gestaltet sich bei kleineren Ansätzen (0.1 Mol Malonester) folgendermassen:

3 g Magnesium — Späne nach GRIGNARD — wird in einem trockenen Kolben, der mit Rückflusskühler versehen ist, mit etwa 75 cm³ trockenem Methylalkohol versetzt. Man erhitzt, bis die Wasserstoffentwicklung lebhaft wird. Die Reaktion wird dann ohne Wärmezufuhr bald stürmisch (bei grösseren Ansätzen muss für äussere Kühlung gesorgt werden). Am Schluss kann man, um Zeit zu sparen, wieder erhitzen. Nachdem alles Magnesium in Lösung gegangen ist, fügt man etwa 10 g Harnstoff hinzu und bringt es bei gelinder Erwärmung in Lösung. Endlich wird 0.1 Mol des betreffenden Malonesters zugegeben, und die Lösung wird zum lebhaften Sieden erhitzt. Der Kolben wird dann schnell von dem Kühler abgenommen und dicht verkorkt und danach bei 60—70° gehalten, bis die Kondensation vollendet ist. — Man beurteilt das Fortschreiten der Reaktion bequem in der folgenden Weise: Der Kolben wird im Heizschrank oder im Wasserbad schräg aufgestellt. Während der Reaktion bildet sich am untersten Teil des Kolbens ein zusammenhängender Kuchen, der fest an der Kolbenwand haftet. Wenn der Niederschlag nicht mehr deutlich zunimmt, wird

der Kolben etwas gedreht. Setzt sich nun im Laufe einiger Stunden kein Niederschlag auf den neuen Boden herab, kann die Kondensation als beendet angesehen werden.

Der Methylalkohol wird nun auf dem Wasserbade grösstenteils abdestilliert, und zum Rückstand werden 30 cm³ conc. Salzsäure + 30 cm³ Wasser gegeben. Geht die Zerlegung des Magnesiumsalzes sehr langsam, muss der Kuchen etwas zerkleinert werden. Die Barbitursäure scheidet sich — sofort oder nach Kühlung — kristallinisch heraus.

In einigen Fällen konnte in dieser Weise nur ein Teil der gebildeten Barbitursäure gewonnen werden. Die Mutterlauge enthielt dann beträchtliche Mengen von einem Öl, der aus einer Lösung von der Barbitursäure in nicht kondensiertem Malonester bestand. Nach Aufnahme des Öles mit Äther wurde die Säure mit verdünnter Natronlauge aufgenommen, und die Ätherlösung nach Waschen mit Wasser getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde unter vermindertem Druck destilliert. Dabei zeigte der Ester aber keinen konstanten Siedepunkt, weil er aus einem Gemisch von Äthyl- und Methylester bestand.

Auch wenn die Säuren in guten Ausbeuten auskristallisiert sind, kann man etwas Malonester wiedergewinnen, am besten bei Destillation der Mutterlauge mit Wasserdampf. In einigen Fällen erreichte die Barbitursäureausbeute, auf die tatsächlich verbrauchte Estermenge bezogen, beinahe 100 % der Theorie, siehe z. B. Phenyl- und Diallylbarbitursäure.

Die bei den unten angeführten Synthesenbeispielen angegebenen Ausbeuten beziehen sich auf Rohprodukte, bei 100° getrocknet. Diese Produkte sind im allgemeinen schon sehr rein. In allen Fällen sind jedoch die Säuren durch Umkristallisieren gereinigt und durch den Schmelzpunkt identifiziert worden.

1. Barbitursäure.

3 g Magnesium, 75 cm³ Methylalkohol, 8 g Harnstoff und 16 g Malonester wurden 20 Stunden bei 65° gehalten. Ausbeute 11 g kristallwasserfreie Barbitursäure = 86 % der Theorie.

Beim Umkristallisieren der Barbitursäure aus heissem Wasser wird immer etwas Dibarbitursäure¹ gebildet, die auch in heissem Wasser sehr schwerlöslich ist. Bei anhaltendem Kochen der wässrigen Lösung werden grössere Mengen davon ausgeschieden. Beim Erhitzen der trockenen Barbitursäure bis etwa 250° zersetzt sie sich.

2. Isopropylbarbitursäure.

3 g Magnesium, 75 cm³ Methylalkohol, 10 g Harnstoff und 20.5 g Isopropylmalonester wurden 24 Stunden bei 65—70° gehalten. Ausbeute 13.8 g = 81 % d. Th. Schmp. 214° uncorr. FISCHER und DILTHEY² geben 216° corr. an.

Bei Anwendung von 4 g Magnesium wurde 14.2 g = 83 % erhalten.

3. Phenylbarbitursäure.

3 g Magnesium, 75 cm³ Methylalkohol, 10 g Harnstoff und 24 g Phenylmalonester. Das Magnesiumsalz der Phenylmalonester scheidet sich augenblicklich heraus, geht aber im Laufe von ein paar Stunden wieder in Lösung. Nach 24 Stunden bei 65° ist das Magnesiumsalz der Phenylbarbitursäure als kristallinischer Niederschlag ausgefällt. Bei der Zerlegung mit Salzsäure scheidet sich sofort die in Wasser schwerlösliche Säure aus und ist nach Waschen auf dem Filter mit Wasser, etwas Alkohol und Äther ganz rein, Schmp. 258° uncorr. D. R. P. 247952 gibt den Schmp.

¹ BAAYER, Ann. 130, 145 (1864).

² Ann. 335, 358 (1904).

250° an, während VORHEES und SKINNER¹ 263° corr. angeben. — Aus der Mutterlauge wurde in einem Versuche 3.5 reiner Phenylmalonsäure-methylester, Schmp. 49°, isoliert. (RISING und STIEGLITZ² geben 50° an). — Ausbeute 17.0 g Phenylbarbitursäure = 96 %, auf 20.5 g Phenylmalonester bezogen.

4. Diallylbarbitursäure.

3 g Magnesium, 75 cm³ Methylalkohol, 10 g Harnstoff und 24 g Diallylmalonester. 48 Stunden bei 65°. Regeneriert wurde 5.5 g Diallylmalonester. Ausbeute 15.5 g Dial = 94 %, auf den verbrauchten Ester bezogen. Schmp. 170°. D. R. P. 268158 gibt 170—171° an.

5. Allyl-isopropylbarbitursäure.

3 g Magnesium, 75 cm³ Methylalkohol, 10 g Harnstoff und 24 g Allyl-isopropylmalonester. 48 Stunden bei 65—70°. Rückgewonnen wurde 7.5 g Malonester. Die Ausbeute war 12.5 g = 81 %, auf 16.5 g Malonester bezogen. Schmp. 137°. Schweiz. Pat. 90592 gibt 137—38° an.

6. Diäthylbarbitursäure.

3 g Magnesium, 75 cm³ Methylalkohol, 10 g Harnstoff und 23 g Diäthylmalonsäure-äthylester. 48 Stunden bei 70°. Rückgewonnen 6 g Malonester. Ausbeute 10 g Veronal = 81 %, auf 17 g Malonester bezogen. Schmp. 189° uncorr. CONRAD und GUTHZEIT³, die die Säure zuerst dargestellt haben, geben 182° an, während Pharm. Dan. 1933 189—191° fordert.

7. Versuche mit Thioharnstoff.

Mit dem unsubstituierten Malonester wurde nur eine kleine Ausbeute an 2-Thiobarbitursäure erhalten, und das

¹ J. Am. Chem. Soc. **47**, 1124 (1925).

² J. Am. Chem. Soc. **40**, 728 (1918).

³ Ber. **15**, 2845 (1882).

Produkt war ziemlich unrein. Dagegen liefert Isopropylmalonester recht glatt die entsprechende Verbindung

2-Thio-5-Isopropylbarbitursäure.

4 g Magnesium, 85 cm³ Methylalkohol, 10 g Thioharnstoff und 20.5 g Isopropylmalonester. 24 Stunden bei 65—70°. Ausbeute 10 g = 68 %. Nach Umkristallisieren aus Wasser ist die Schmp. 178° uncorr.

Diese Substanz scheint nicht beschrieben zu sein, weshalb die folgenden Analysen ausgeführt wurden.

0.1080 g ergab 0.1792 g CO₂ und 0.0535 g H₂O.

Gefunden: C, 45.25 %; H, 5.50 %.

Berechnet für C₇H₁₀O₂N₂S: C, 45.16 %; H, 5.42 %.

Mikro-Kjeldahl. 4.843 und 5.834 mg entsprachen bzw. 1.038 und 1.254 cm³ 0.05-n HCl.

Gefunden: N, 15.00 und 15.05 %.

Berechnet: N, 15.05 %.

Für die Schwefelbestimmung wurde etwa 0.2 g in 50 cm³ 0.2-n NaOH gelöst, mit 5 cm³ Perhydrol versetzt und nach kurzem Stehen langsam zum Sieden erhitzt. Die gebildete Schwefelsäure wurde dann in üblicher Weise als BaSO₄ gewogen.

0.2155 und 0.2218 g Substanz ergaben bzw. 0.2717 und 0.2822 g BaSO₄.

Gefunden: S, 17.3 und 17.4 %.

Berechnet: S, 17.2 %.

