

Derivate der 1,3-Dimethyl-5-methylen-barbitursäure

Derivatives of 1,3-Dimethyl-5-methylenebarbituric Acid

Norbert Kuhn, Alois Kuhn, Elke Niquet, Manfred Steimann und Kamal Sweidan

Institut für Anorganische Chemie der Universität Tübingen, Auf der Morgenstelle 18,
D-72076 Tübingen

Reprint requests to Prof. Dr. N. Kuhn. E-mail: norbert.kuhn@uni-tuebingen.de

Z. Naturforsch. **60b**, 924–928 (2005); received 24. Juni 2005

Professor Hans Heinz Karsch zum 60. Geburtstag gewidmet

1,3-Dimethylbarbituric acid (**1**, R = Me) reacts with aqueous formaldehyde in the presence of pyridine to give 1,3-dimethyl-2,4,6-trioxo-5-pyridinomethyl-1,3-perhydrodiazin-5-yl-pyridinium ylide (**6**) in good yield. From **6** and 2,3-dihydro-1,3-diisopropyl-4,5-dimethylimidazol-2-ylidene (**7**), the zwitterionic imidazolium derivative 1,3-dimethyl-2,4,6-trioxo-5-(1,3-diisopropyl-4,5-dimethylimidazoliomethyl)-1,3-perhydrodiazin-5-yl-imidazolium ylide (**8**) is obtained. Similarly, the phosphonium compound 1,3-dimethyl-2,4,6-trioxo-5-triphenylphosphoniomethyl-1,3-perhydrodiazin-5-y l-phosphonium ylide (**9**) is obtained from **6** and PPh₃. The crystal structures of **8** and **9** are reported.

Key words: Zwitterionic Compounds, Heterocycles, Imidazoles, Barbituric Acid, Crystal Structure

Einleitung

Derivate der Barbitursäuren (**1**) [1] spielen eine bedeutende Rolle in der pharmazeutischen Chemie [2]. In Folge der Bereitschaft des heterozyklischen Rings zur Übernahme einer negativen Formalladung werden für das exozyklische Kohlenstoffatom der Methylengruppe in **2** stark elektrophile Eigenschaften erwartet.

Im Gegensatz zur hiermit verwandten Meldrum-säure (**3**) [3], deren Methylenderivat **4** als Pyridinaddukt **5** [4] einen wichtigen Startpunkt in der organischen Synthese markiert, ist die Stammverbindung der 5-Methylen-barbitursäuren (**2**, R², R³ = H) bislang unbekannt. Wir beschreiben nachfolgend die Synthese eines zwitterionischen Pyridin-Addukts von **2** und einige Austauschreaktionen.

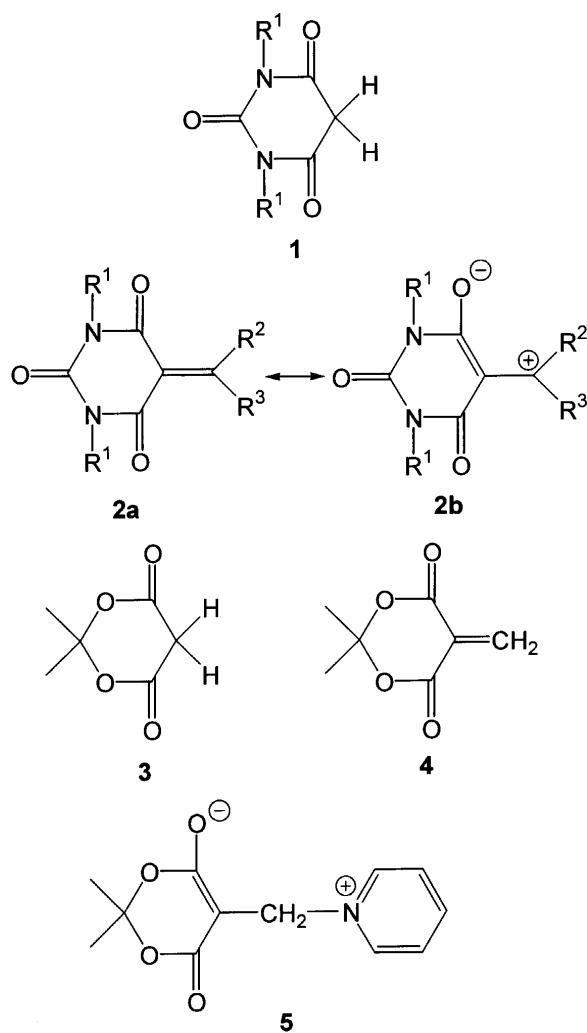
Synthese von C₁₂H₁₃N₃O₃ (**6**) und Folgeraktionen

Die Kondensation der Barbitursäuren mit Aldehyden und die Folgechemie der hierbei resultierenden Olefine sind auch in jüngerer Vergangenheit wegen ihres präparativen Potentials intensiv untersucht worden [5]. Die Darstellung des zwitterionischen Pyridin-Addukts **6**, das durch den Austausch des Pyridin-Fragments gegen andere Basen neue Synthesemöglich-

keiten eröffnen sollte, stand deshalb am Ausgang unserer Untersuchungen.

Tatsächlich lässt sich **6**, analog zu **5**, durch Umsetzung der 1,3-Dimethylbarbitursäure (**1**, R¹ = Me) mit Formaldehyd in Pyridin in brauchbaren Ausbeuten in Form gelber, mäßig stabiler Kristalle gewinnen. Ein Vergleich der spektroskopischen Daten mit **5** [4] zeigt für die zentrale Methylengruppe im ¹H wie auch im ¹³C NMR-Spektrum vergleichbare Verschiebungswerte (δ ¹H 5.24, ¹³C 51.8).

Die chemische Verwandtschaft von **5** und **6** lässt sich auch an Hand von Folgereaktionen belegen. Wie das analoge Derivat der Meldrumsäure [4] reagiert auch das Pyridin-Addukt der 1,3-Dimethyl-5-methylen-barbitursäure mit Nukleophilen unter Austausch des Basefragments. So lassen sich mit 2,3-Dihydro-1,3-diisopropyl-4,5-dimethylimidazol-2-yliden (**7**) bzw. Triphenylphosphan die zwitterionischen Verbindungen **8** und **9** in glatter Reaktion in guten Ausbeuten gewinnen. Die stabilen Verbindungen zeigen hinsichtlich ihrer NMR-Daten (vgl. Exp. Teil) im Bereich des Barbiturat-Fragments gegenüber dem Barbiturat-Anion [6] wie auch **6** nur geringfügige Abweichungen und gleichen erwartungsgemäß hinsichtlich der Fragmente C₁₁H₂₀N₂CH₂ und Ph₃PCH₂ den für die analogen Zwitterionen **10** und **11** [7] gefundenen Werten.



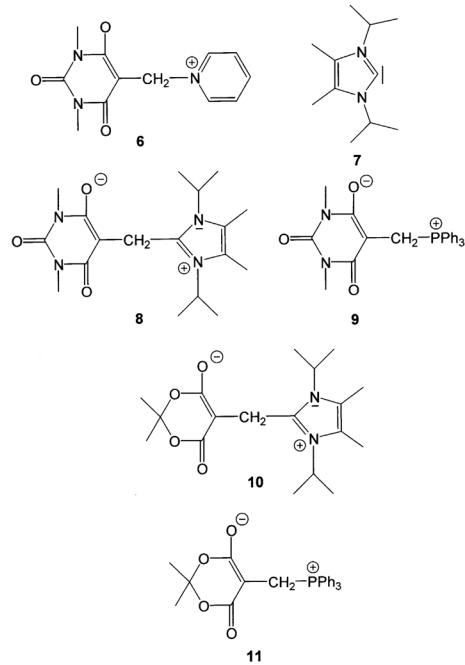
Schema 1.

Die Kristallstrukturen von $C_{18}H_{28}N_4O_3$ (**8**) und $C_{25}H_{23}N_2O_3P$ (**9**)

Die Kristallstrukturanalyse der Verbindungen **8** und **9** bestätigt deren Aufbau als Zwitterionen. In **8** (Tabn. 1 und 2; Abb. 1 [8]) belegen die Strukturmerkmale der heterozyklischen Ringe sowohl für das Imidazolium-Fragment [$C(7)-N(3)$ 1.342(2), $N(3)-C(8)$ 1.392(2), $C(8)-C(9)$ 1.354(3), $C(9)-N(4)$ 1.393(2), $N(4)-C(7)$ 1.343(2) Å] wie auch für den Barbiturat-Ring [$C(1)-C(2)$ 1.403(2), $C(1)-C(4)$ 1.398(2), $C(2)-O(3)$ 1.243(2), $C(4)-O(1)$ 1.252(2) Å] die Delokalisation der π -Elektronen. Dies zeigt ein Vergleich mit der Geometrie der zugehörigen Barbitursäure [9] und ihres Anions [6], dessen

Tab. 1. Kristalldaten und Angaben zur Kristallstrukturbestimmung von $C_{18}H_{28}N_4O_3 \cdot H_2O$ (**8**) und $C_{25}H_{23}N_2O_3P$ (**9**).

	8	9
Summenformel	$C_{18}H_{28}N_4O_3 \cdot H_2O$	$C_{25}H_{23}N_2O_3P$
Formelgewicht [g/mol]	366.46	430.42
Kristallgröße [mm ³]	0.70 × 0.35 × 0.25	0.40 × 0.3 × 0.30
Messtemperatur [K]	213	223
Kristallsystem	monoklin	monoklin
Raumgruppe	$P2_1/n$	$P2_1/n$
a [Å]	11.154(2)	10.072(2)
b [Å]	10.204(2)	13.534(3)
c [Å]	16.491(3)	16.224(3)
β [°]	96.46(3)	97.13(3)
V [Å ³]	1916.0(7)	2194.4(8)
Z	4	4
$\mu(Mo-K_\alpha)$ [mm ⁻¹]	0.091	0.155
Transmissionsbereich	2.31 – 24.71	3.01 – 30.08
Verfeinerung	— SHELXTL V5.1 (NT) —	
Restelektronendichte (min, max)	+0.200, −0.327	+0.816, −0.307
Gesamtzahl der Reflexe	4250	7939
Symmetrieeinabhängige Reflexe	3247	6388
Beobachtet [$I > 2\sigma(I)$]	2959	3638
Zahl der Variablen	356	373
$R1$ [$I > 2\sigma(I)$]	0.0448	0.0620
$wR2$ [alle Daten]	0.1303	0.1653



Schema 2.

Enolatstruktur die **8** vergleichbare Beschaffenheit der endozyklischen Bindungen verdeutlicht. Der Imidazoliumteil entspricht in seiner Struktur der Vorgabe zahlreicher Imidazolium-Derivate [10]. Die

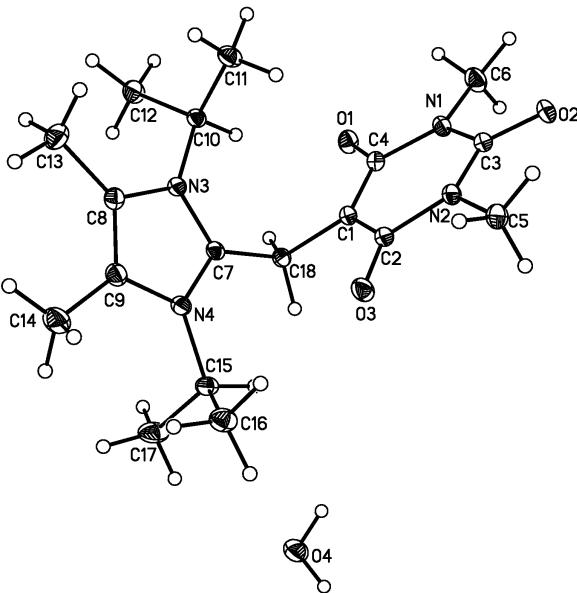
Tab. 2. Ausgewählte Bindungslängen [Å] und -winkel [°] von $C_{18}H_{28}N_4O_3 \cdot H_2O$ (8).

P(1)-C(7)	1.792(2)	P(1)-C(19)	1.793(2)
P(1)-C(13)	1.800(2)	P(1)-C(25)	1.852(2)
N(1)-C(3)	1.368(3)	N(1)-C(4)	1.405(3)
N(2)-C(3)	1.378(4)	N(2)-C(2)	1.413(3)
O(1)-C(4)	1.242(3)	O(2)-C(3)	1.224(3)
O(3)-C(2)	1.242(3)	C(1)-C(2)	1.394(3)
C(1)-C(4)	1.403(3)	C(1)-C(25)	1.492(3)
C(7)-P(1)-C(19)	108.96(11)	C(7)-P(1)-C(13)	111.79(11)
C(19)-P(1)-C(13)	108.25(11)	C(7)-P(1)-C(25)	108.75(11)
C(19)-P(1)-C(25)	110.43(11)	C(13)-P(1)-C(25)	108.66(11)
C(3)-N(1)-C(4)	124.1(2)	C(3)-N(1)-C(6)	118.0(3)
C(4)-N(1)-C(6)	117.7(2)	C(3)-N(2)-C(2)	124.0(2)
C(3)-N(2)-C(5)	117.7(3)	C(2)-N(2)-C(5)	118.2(3)
C(2)-C(1)-C(4)	122.4(2)	C(2)-C(1)-C(25)	119.1(2)
C(4)-C(1)-C(25)	118.27(19)	O(3)-C(2)-C(1)	125.1(2)
O(3)-C(2)-N(2)	118.6(2)	C(1)-C(2)-N(2)	116.2(2)
O(2)-C(3)-N(1)	122.1(3)	O(2)-C(3)-N(2)	121.5(3)
N(1)-C(3)-N(2)	116.5(2)	O(1)-C(4)-C(1)	125.3(2)
O(1)-C(4)-N(1)	118.3(2)	C(1)-C(4)-N(1)	116.4(2)
C(1)-C(25)-P(1)	113.0(2)		

Tab. 3. Ausgewählte Bindungslängen [Å] und -winkel [°] von $C_{25}H_{23}N_2O_3P$ (9).

N(1)-C(3)	1.368(2)	N(1)-C(4)	1.418(2)
N(2)-C(3)	1.372(2)	N(2)-C(2)	1.417(2)
N(3)-C(7)	1.342(2)	N(3)-C(8)	1.392(2)
N(4)-C(7)	1.343(2)	N(4)-C(9)	1.393(2)
O(1)-C(4)	1.252(2)	O(2)-C(3)	1.236(2)
O(3)-C(2)	1.243(2)	C(1)-C(4)	1.398(2)
C(1)-C(2)	1.403(2)	C(1)-C(18)	1.509(2)
C(7)-C(18)	1.494(2)	C(8)-C(9)	1.354(3)
C(3)-N(1)-C(4)	123.82(14)	C(3)-N(1)-C(6)	117.16(14)
C(4)-N(1)-C(6)	118.32(14)	C(3)-N(2)-C(2)	123.61(13)
C(3)-N(2)-C(5)	118.30(14)	C(2)-N(2)-C(5)	117.61(14)
C(7)-N(3)-C(8)	109.17(13)	C(7)-N(4)-C(9)	108.75(14)
C(4)-C(1)-C(2)	121.94(14)	C(4)-C(1)-C(18)	119.83(14)
C(2)-C(1)-C(18)	118.16(14)	O(3)-C(2)-C(1)	125.55(14)
O(3)-C(2)-N(2)	117.84(14)	C(1)-C(2)-N(2)	116.60(14)
O(2)-C(3)-N(1)	121.84(15)	O(2)-C(3)-N(2)	121.34(15)
N(1)-C(3)-N(2)	116.80(14)	O(1)-C(4)-C(1)	125.84(14)
O(1)-C(4)-N(1)	117.41(14)	C(1)-C(4)-N(1)	116.75(14)
N(3)-C(7)-N(4)	107.97(13)	N(3)-C(7)-C(18)	124.39(14)
N(4)-C(7)-C(18)	127.65(14)	C(9)-C(8)-N(3)	106.78(14)
C(8)-C(9)-N(4)	107.33(15)	C(7)-C(18)-C(1)	113.53(12)

beide Ringe verbindende Methylengruppe zeigt die infolge der sterischen Belastung erwartete Aufweitung des C-C-C-Winkels [C(1)-C(18)-C(7) 113.53(12)°]; die zugehörigen C-C-Bindungslängen sind in Folge der verschiedenen s-Anteile schwach differenziert [C(1)-C(18) 1.509(2), C(18)-C(7) 1.494(2) Å]. Erwartungsgemäß ist das im Kristall befindliche Wassermolekül mit benachbarten Zwitterionen durch Wasserstoff-Brückenbindungen verknüpft [O(4)-H(4A) 0.959(3), H(4A)-O(2) 1.903(4), O(4)-H(4B) 0.874(3),

Abb. 1. Ansicht des Moleküls von $C_{18}H_{28}N_4O_3 \cdot H_2O$ im Kristall.

H(4B)-O(1) 2.009(4) Å; O(4)-H(4A)-O(2) 172.4(1), O(4)-H(4B)-O(1) 170.0(1)°].

Die Struktur von **9** (Tabn. 1 und 3; Abb. 2 [8]) entspricht im Barbiturat-Teil [C(1)-C(2) 1.394(3), C(1)-C(4) 1.403(3), C(2)-O(3) 1.242(3), C(4)-O(1) 1.242(3) Å] weitestgehend der von **8**; der erwartete Phosphonium-Charakter des Zwitterions zeigt sich in den Abmessungen des Ph_3PCH_2 -Fragments [P(1)-C(7) 1.792(2), P(1)-C(13) 1.800(2), P(1)-C(19) 1.793(2), P(1)-C(25) 1.852(2) Å; C(7)-P(1)-C(13) 111.79(11), C(7)-P(1)-C(19) 108.96(11), C(7)-P(1)-C(25) 108.75(11), C(13)-P(1)-C(19) 108.25(11), C(13)-P(1)-C(25) 108.66(11), C(19)-P(1)-C(25) 110.43(11)°]. Die Struktur des zentralen Methylen-Fragments ist gegenüber **8** unauffällig [C(1)-C(25) 1.492(3), C(25)-P(1) 1.852(2) Å, C(1)-C(25)-P(1) 112.99(17)°]. Insgesamt entsprechen die Strukturen von **8** und **9** denen der Meldrum-Analoga **10** und **11** [7].

Experimenteller Teil

Sämtliche Arbeiten wurden in gereinigten Lösungsmitteln unter Argon durchgeführt. 2,3-Dihydro-1,3-diisopropyl-4,5-dimethylimidazol-2-yliden (**7**) wurde nach Literaturangaben [11] erhalten.

$C_{12}H_{13}N_3O_3$ (6)

Eine Lösung von 5.0 g (32.0 mmol) 1,3-Dimethylbarbitursäure (**1**, R = Me) in 25 ml Pyridin wird mit 2.4 ml

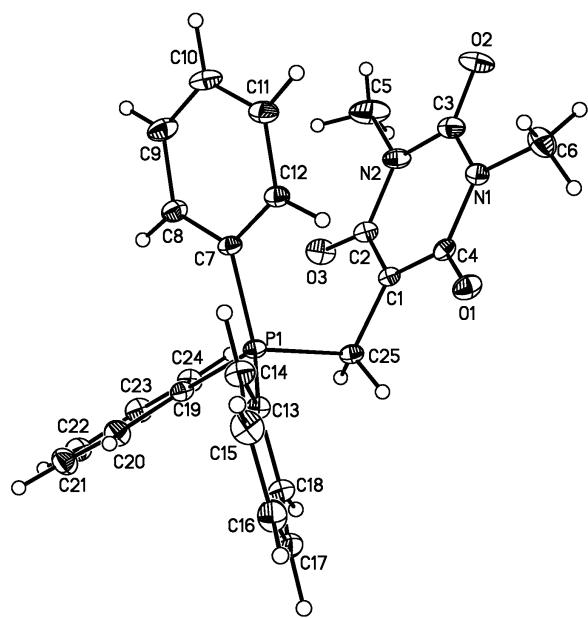


Abb. 2. Ansicht des Moleküls von $C_{25}H_{23}N_2O_3P$ (**9**) im Kristall.

(32.0 mmol) einer 37proz. wäss. Lösung von Formaldehyd versetzt und 1 h bei R.T. gerührt. Nach Entfernen der flüchtigen Bestandteile bei 50 °C i. Vak. wird der verbliebene Rückstand in 40 ml *n*-Hexan aufgenommen und erneut 1 h bei R.T. gerührt. Der resultierende Feststoff wird abgetrennt und i. Vak. getrocknet. Ausbeute nach Umkristallisation aus Dichlormethan/Diethylether: 7.2 g (91 %), gelbe Kristalle, Schmp. 337 °C. – 1H NMR (250.13 MHz, CD_2Cl_2): δ = 2.98 (s, 6 H, 1,3-Me), 5.24 (s, 2 H, CH_2), 7.26, 7.71, 8.53 (3 br s, 5 H, py). – ^{13}C NMR (250.13 MHz, CD_2Cl_2): δ = 29.0 (1,3-Me), 46.3 (C^5), 51.8 (CH_2), 124.4, 136.8, 149.7 (py), 150.2 (C^2), 169.8 ($C^{4,6}$). – MS (FAB): m/z (%) = 247 (41) [M^+], 79 (100) [$C_5H_5N^+$] und weitere Bruchstücke. – Elementaranalyse für $C_{12}H_{13}N_3O_3$ (247.25): ber. C 58.29, H 5.30, N 16.99; gef. C 58.71, H 5.03, N 17.21.

$C_{18}H_{28}N_4O_3$ (**8**)

Eine Lösung von 0.60 g (2.4 mmol) **6** in 15 ml Tetrahydrofuran wird bei –10 °C mit einer Lösung von 0.43 g (2.4 mmol) 2,3-Dihydro-1,3-diisopropyl-4,5-dimethylimidazol-2-yliden (**7**) in 8 ml Tetrahydrofuran versetzt und 12 h bei R.T. gerührt. Der nach Entfernen der flüchtigen Bestandteile i. Vak. bei 50 °C verbliebene Rückstand wird mit 40 ml Tetrahydrofuran extrahiert. Ausbeute nach Umkristallisation aus Dichlormethan/Diethylether: 0.55 g (60 %), farblose Kristalle, Schmp. 138 °C (Zers.). – 1H NMR (250.13 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.61 (d, 3J = 7 Hz, 12 H, $CHMe_2$), 2.28 (s, 6 H, 4,5_{Im}-Me) 3.10 (s, 2 H, CH_2), 3.16 (s, 6 H, 1,3_B-Me). – ^{13}C NMR (250.13 MHz, CD_3CN): δ = 9.3 ($C^{4,5}_{Im}$), 19.9 ($CHMe_2$), 21.4 (CH_2), 26.3 (1,3_B-Me), 49.8 ($CHMe_2$), 79.3 (C_B^5), 124.7 ($C_{Im}^{4,5}$), 146.7 (C_{Im}^2), 152.9 (C^2), 162.4 ($C^{4,6}$). – MS (FAB): m/z (%) = 349 (20) [M^+], 181 (100) [ImH^+] und weitere Bruchstücke. – Elementaranalyse für $C_{18}H_{28}N_4O_3$ (348.45): ber. C 62.85, H 8.06, N 16.11; gef. C 61.72, H 8.14, N 16.22.

$C_{25}H_{23}N_2O_3P$ (**9**)

Eine Lösung von 0.65 g (2.6 mmol) **6** in 15 ml Dichlormethan wird mit einer Lösung von 0.68 g (2.6 mmol) Triphenylphosphoran in 5 ml Dichlormethan versetzt und 12 h bei R.T. gerührt. Der nach Entfernen der flüchtigen Bestandteile i. Vak. verbliebene Rückstand wird aus Dichlormethan/Diethylether umkristallisiert. Ausbeute: 1.01 g (90 %), hellgrüne Kristalle, Schmp. 189 °C (Zers.). – 1H NMR (250.13 MHz, $CDCl_3$): δ = 3.11 (s, 6 H, 1,3-Me), 4.35 (d, 2J = 7.5 Hz, 2 H, CH_2), 7.55 – 8.15 (m, 15 H, Ph). – ^{13}C NMR (250.13 MHz, CD_2Cl_2): δ = 25.7 (d, 1J = 43.8 Hz, CH_2), 27.4 (1,3-Me), 75.1 (C^5), 120.7 (d, 1J = 80.5 Hz, Ph), 129.6 (d, 2J = 12.1 Hz, Ph), 134.4 (d, 3J = 15.1 Hz, Ph), 134.6 (Ph), 153.6 (C^2), 163.6 ($C^{4,6}$). – ^{31}P NMR (250.13 MHz, $CDCl_3$): δ = 23.9. – MS (FAB): m/z (%) = 431 (41) [M^+], 262 (100) [Ph_3P^+] und weitere Bruchstücke. – Elementaranalyse für $C_{25}H_{23}N_2O_3P$ (430.44): ber. C 69.84, H 5.36, N 6.52; gef. C 69.43, H 5.34, N 6.63.

- [1] Übersicht: J. T. Bojarski, J. L. Mokrocz, H. J. Barton, M. H. Paluchowska, Adv. Heterocyclic. Chem. **38** 229 (1985); K. Undheim, T. Bennecke, A. R. Katritzky, C. W. Rees, E. F. V. Scriven, A. J. Boulton (Hrsg.): Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Vol. 6, S. 93, Elsevier Pergamon, Oxford (1996); S. von Angerer, Science of Synthesis **16**, 379 (2004).
- [2] Vgl. hierzu R. G. Sans, M. G. Chosaz, Pharmazie **43**, 827 (1988); J. B. Taylor, Modern Medical Chemistry, Prentice Hall, New York (1994).
- [3] Übersicht: H. McNab, Chem. Soc. Rev. **17**, 345 (1978).
- [4] M. Zia-Ebrahimi, G. W. Huffman, Synthesis **215** (1996).
- [5] Vgl. hierzu A. V. Moskvin, N. R. Reznikova, B. A. Ivin, Russ. J. Org. Chem. **38**, 463 (2002); B. S. Jursic, D. M. Neumann, Z. Moore, E. D. Stevens, J. Org. Chem. **67**, 2372 (2002); B. S. Jursic, E. D. Stevens, Tetrahedron Lett. **44**, 2203 (2003); E. T. DaSilva, E. L. S. Lima, Tetrahedron Lett. **44**, 3621 (2003) und dort zitierte Literatur.

- [6] N. Kuhn, C. Maichle-Mößmer, E. Niquet, M. Steimann, K. Sweidan, Z. Naturforsch. **60b**, 715 (2005).
- [7] N. Kuhn, A. Al-Sheikh, S. Schwarz, M. Steimann, Z. Naturforsch. **60b**, 398 (2005).
- [8] Weitere Einzelheiten zu den Kristallstrukturuntersuchungen können beim Cambridge Crystallographic Data Centre (www.ccdc.ac.uk/) , 12 , Union Road, Cambridge CB2 1EZ, UK) unter Angabe der Hinterlegungsnummern CCDC-279161 (**8**) bzw. CCDC-279162 (**9**) angefordert werden.
- [9] V. Bertolasi, P. Gilli, V. Ferretti, G. Gilli, New. J. Chem. **25**, 408 (2001).
- [10] Vgl. Hierzu N. Kuhn, A. Al-Sheikh, Coord. Chem. Rev. **249**, 829 (2005) und dort zitierte Literatur.
- [11] N. Kuhn, T. Kratz, Synthesis 561 (1993).