

Über aromatisch substituierte Barbitursäuren

Von der
Eidgenössischen Technischen Hochschule
in Zürich

zur Erlangung der
Würde eines Doktors der technischen Wissenschaften
genehmigte

Promotionsarbeit

vorgelegt von

Hendrik Jan Morsman, dipl. Ing.-Chemiker
aus **Hengelo** (O) Holland

Referent: Herr Prof. Dr. L. Ruzicka
Korreferent: Herr Prof. Dr. T. Reichstein

895



Ser.

Kat.

ZÜRICH 1936
Diss.-Druckerei A.-G. Gebr. Leemann & Co.
Stockerstr. 64.

Meinen lieben Eltern

Leer - Vide - Empty

Meinem sehr geehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. *T. Reichstein*, danke ich für die Unterstützung und seine wertvollen Anregungen, die er mir bei der Ausführung dieser Arbeit gewährte.

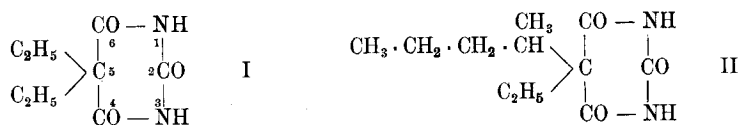
Es ist mir eine angenehme Pflicht, Herrn Prof. Dr. *L. Ruzicka* für sein Wohlwollen zu danken.

Inhaltsübersicht.

	Seite
Einleitung	7
Teil I. 5,5-Diphenylbarbitursäure	10
Experimenteller Teil zu Teil I	16
Diphenylmalonsäure	16
5,5-Diphenylbarbitursäure	18
1,3-Dimethyl-5,5-diphenylbarbitursäure	20
Teil II. 5- α -Furyl-5-äthylbarbitursäure	22
Experimenteller Teil zu Teil II	26
α -Furylmalonsäure	26
α -Furoyl-diazoessigsäuremethylester	27
α -Furyläthylmalonsäuredimethylester	32
5- α -Furyl-5-äthylbarbitursäure	33
Teil III. 5-Phenyl-5-(Δ 2'-cyclohexenyl)barbitursäure und 5-Phenyl-5-cyclohexylbarbitursäure	36
Experimenteller Teil zu Teil III	40
Phenyl-(Δ 2'-cyclohexenyl)malonsäuredimethylester	40
Phenyl-(Δ 2'-cyclohexenyl)essigsäure	41
5-Phenyl-5-(Δ 2'-cyclohexenyl)barbitursäure	42
Phenylcyclohexylmalonsäuredimethylester	44
5-Phenyl-5-cyclohexylbarbitursäure	44
Literaturverzeichnis	46

Einleitung.

Bekanntlich spielen viele disubstituierte Barbitursäuren eine bedeutsame Rolle als Schlafmittel. Die von *Fischer* und *von Mering*¹⁾ an dem Veronal (5,5-Diäthylbarbitursäure, I) gefundene hypnotische Wirkung läßt sich durch Variation der Substituenten an dem C-5-Atom des Barbitursäureringes in verschiedener Weise verändern.



Im Laufe der Jahre ist eine sehr große Anzahl Barbitursäure-Derivate auf dem Markt erschienen und wenn sich auch jetzt noch nicht genau sagen läßt, wie die hypnotischen Eigenschaften von der Art der Substituenten bedingt sind, so ist doch eine gewisse Einschränkung in der Wahl dieser Radikale möglich geworden. An verschiedenen Stellen der Literatur finden sich hierüber Zusammenstellungen^{2) 3)}, so daß hier nur einige Möglichkeiten kurz angeführt werden sollen.

Die ersten Barbitursäure-Abkömmlinge enthielten die niederen Alkylreste: Diäthyl-, Dipropyl-, Diisobutyl-barbitursäure; zwei verschiedene Alkyle beeinträchtigen die Wirkung nicht (z. B. Äthylpropyl-barbitursäure), dagegen erwiesen sich Dimethyl- und Methyläthyl-barbitursäure als wirkungslos.

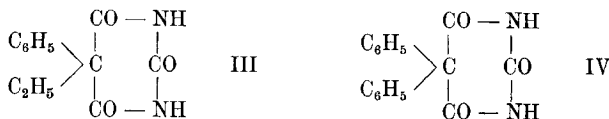
Im allgemeinen nimmt die hypnotische Wirkung der Barbitursäure-Derivate mit steigendem Molekulargewicht zu, allerdings nur bis zu einer gewissen Grenze. Nach neueren Auffassungen³⁾ ist die Wirkung am stärksten, wenn die Alkyl-Substituenten zusammen 6, 7 oder 8 Kohlenstoffatome enthalten, und besonders dann, wenn der eine Substituent klein, der andere groß ist. Für die Güte eines Schlafmittels ist nicht nur die minimale wirksame Dosis, welche am Versuchstier eben noch Schlaf hervorruft, maßgebend, sondern

auch das Verhältnis zwischen tödlicher Dosis und minimaler Dosis. Man hat nun gefunden, daß dieses Verhältnis bei den Derivaten mit einer sekundären Alkylgruppe ein sehr günstiges ist, daß also die tödliche Dosis die minimale Dosis um ein Vielfaches übertrifft.

Unter Berücksichtigung der Kombinationsmöglichkeit der genannten Erfahrungen wurden Präparate hergestellt wie z. B. 5-Äthyl-5-methylpropylcarbonyl-barbitursäure (II), denen tatsächlich eine hervorragende Wirkung zukommt ⁴⁾ ⁵⁾.

Statt Alkyl- können Alkenyl-Gruppen eingeführt werden, z. B. Allylisopropyl-, Diallyl-barbitursäure. Auch sind Produkte bekannt mit einem ungesättigten, cyclischen Rest (z. B. Δ -1-Cyclohexenyl-äthyl-barbitursäure) und solche, die ein Bromatom im Substituenten tragen.

Etwas andere Eigenschaften zeigen die Barbitursäure-Derivate mit einem aromatischen Substituenten. Die Benzylgruppe in Benzyl-Äthyl-barbitursäure verursacht Krämpfe und ist in Schlafmitteln unbrauchbar. Die Phenylgruppe in Phenyläthylbarbitursäure (III) (Luminal) wirkt als Schlafmittel günstig: die minimale wirksame Dosis ist halb so groß wie diejenige des Veronals und die tödliche Dosis ist verhältnismäßig größer.



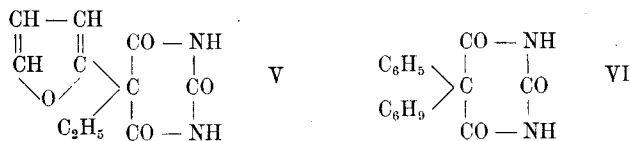
Außerdem wird Luminal bei der Behandlung der Epilepsie angewendet und hier scheint eine spezifische Wirkung der Phenyl-Gruppe vorzuliegen, da in der Reihe der Barbitursäuren auch das Phenylmethyl-Derivat (Rutonal) für den gleichen Zweck brauchbar ist.

Ersetzt man in dem Luminal die Äthylgruppe durch ein zweites Phenyl-Radikal, so könnte man einen deutlicheren Einfluß des aromatischen Ringes erwarten. In einer kurzen Notiz berichtet aber *Impens* ⁶⁾, daß die Diphenylbarbitursäure (IV) eine sehr schwache hypnotische Wirkung zeigt. Da dieser Autor keine Angaben über die Herstellung und die Eigenschaften der Diphenylbarbitursäure macht, blieb es von Interesse, diesen Körper genauer zu untersuchen.

Die Herstellung dieses Barbitursäure-Derivates ist bis jetzt wohl deshalb nicht beschrieben worden, weil die Diphenylmalonsäure und ihre Derivate wegen der Anwesenheit zweier stark negativer Phenylgruppen für Alkalien empfindlich sind; deshalb sind die üblichen Barbitursäure-Synthesen hier nicht anwendbar. Wie im ersten Teil beschrieben ist, ließ diese Schwierigkeit sich umgehen und die Diphenylbarbitursäure konnte auf zwei prinzipiell verschiedenen Wegen hergestellt werden.

Nach Versuchen, die Herr Prof. Dr. *M. Cloetta* durchführen ließ, und für die auch an dieser Stelle der beste Dank ausgesprochen sei, erwies sich die Diphenylbarbitursäure am Kaninchen als relativ schwaches Narkoticum, in kleineren Dosen überwog sogar die erregende Wirkung beträchtlich. Erst größere Dosen bewirkten Schlaf, der dann sehr lange anhielt. Der Körper ist als Hypnoticum somit nicht brauchbar, was im Einklang mit den Angaben von *Impens* (l. c.) steht.

Die Furyläthylbarbitursäure (V) beansprucht in Bezug auf die physiologische Wirkung ein gewisses Interesse, besonders da die Furan-Derivate in chemischer Hinsicht weitgehend mit den Benzol-Derivaten zu vergleichen sind. Im zweiten Teil wird auf diese Verhältnisse, anlässlich der Herstellung von Furyläthylbarbitursäure näher eingegangen.

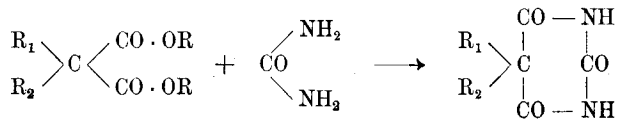


Schließlich wurde noch die Phenylcyclohexenylbarbitursäure (VI) aus dem entsprechenden Malonester hergestellt und diese durch Hydrierung in die Phenylcyclohexylbarbitursäure übergeführt.

Teil I.

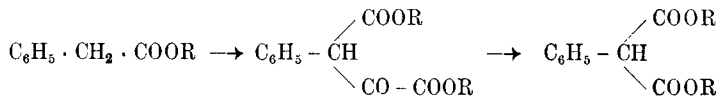
5,5-Diphenylbarbitursäure.

Die übliche Herstellungsmethode für Barbitursäure-Derivate besteht darin, daß man mono- oder di-substituierten Malonester mit Harnstoff kondensiert unter Anwendung von Alkali als Kondensationsmittel.



Über diese, von *Fischer* und *Dilthey*⁷⁾ gefundene Reaktion und ihre mannigfachen Variationen besteht eine ausgedehnte Patentliteratur, neben Zusammenstellungen in den Lehrbüchern, so daß hierauf nicht näher eingegangen zu werden braucht.

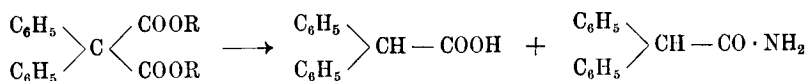
Während die mono- und di-Alkylierung von Malonester meistens ohne Schwierigkeiten verläuft, müssen Substituenten wie das Phenyl- oder Furyl-Radikal, die sich nicht in Malonester einführen lassen, in einer früheren Stufe des Malonesteraufbaus eingeführt werden. So wird Phenylmalonester nach *Wislicenus*⁸⁾ durch Kondensation von Phenylessigester mit Oxalester und nachfolgender Abspaltung von Kohlenmonoxyd erhalten:



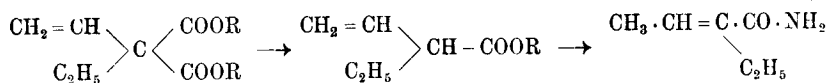
Zur Darstellung von Phenylalkylbarbitursäure wird entweder der Phenylmalonester zuerst alkyliert und dann durch Kondensation mit Harnstoff in das Barbitursäurederivat übergeführt, oder die Phenylbarbitursäure wird nachträglich alkyliert⁹⁾.

Diese Methode des Umsatzes von substituiertem Malonester mit Harnstoff versagt aber, wenn der Malonester stark negativ sub-

stituiert ist. Die ersten Versuche Diphenylbarbitursäure auf diesem Wege herzustellen sind von *Dox* und *Thomas*¹⁰⁾ beschrieben worden. Als die Autoren Diphenylmalonester, Harnstoff und Natriumalkoholat in Alkohol erhitzten, fanden sie als Reaktionsprodukte statt Diphenylbarbitursäure nur Diphenylelessigsäure und Diphenylacetamid,



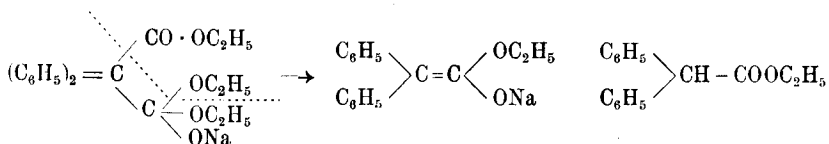
offenbar dadurch entstanden, daß der Diphenylmalonester unter diesen Bedingungen eine Carbäthoxygruppe abspaltet und in Diphenylelessigester übergeht. Das gleiche Resultat wurde mit Di-p-tolylmalonester erhalten, jedoch genügte die Anwesenheit einer OH-Gruppe im Phenylrest für eine größere Beständigkeit: 5,5-Di-p-oxyphenylbarbitursäure konnte so hergestellt werden. Bei einem Versuch, Vinyläthylbarbitursäure aus Vinyläthylmalonester herzustellen, fanden *Cope* und *McElvain*¹¹⁾, daß auch in diesem Falle eine Spaltung des Malonesters eintritt, und sie konnten nur α -Äthylcrotonamid isolieren,



entstanden durch Alkoholyse von Vinyläthylmalonester und nachfolgender Umlagerung des Vinyläthylelessigesters zu α -Äthylcrotonester, aus dem dann mit Harnstoff α -Äthylcrotonamid gebildet wird.

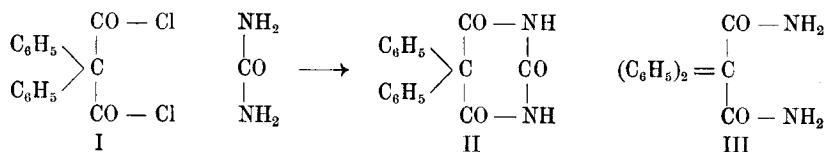
Eine genaue Untersuchung durch diese Autoren¹²⁾ führte zum Resultat, daß trockenes Natriumalkoholat die gleiche Spaltung hervorruft, wie eine alkoholische Natriumalkoholatlösung, und daß diese Spaltung, je nach der Natur der Substituenten, auf zwei Arten verläuft. Der erste Typ, wie Diäthylmalonester, gibt den di-substituierten Essigester neben gasförmigen Zersetzungsprodukten: CO, CO₂, Äthylen, Diäthyläther. Der zweite Typ, wie Diphenylmalonester, zersetzt sich bei viel tieferer Temperatur (100°, gegen ca. 200° bei Diäthylmalonester) und aus dem Reaktionsgemisch destilliert Diäthylcarbonat heraus, während das Natrium-Enolat von Diphenylelessigester im Rückstand bleibt. Ebenso spaltet Vinyläthylmalonester Diäthylcarbonat ab.

Es scheint aber nicht ausgeschlossen, daß im Falle von Diäthyl- und Äthylisoamylmalonester, wo die Spaltung bei 200° vorgenommen wurde, ebenfalls zuerst Diäthylcarbonat entsteht, welches dann sekundär durch das Alkoholat in CO, CO₂, C₂H₄, etc. zersetzt wird. Wahrscheinlich hat man hier eine Anlagerung von 1 Mol Natriumalkoholat an einer Carbäthoxygruppe anzunehmen. Durch den Phenyl-, Furyl- oder Vinyl-Rest wird das α-Kohlenstoffatom so stark beansprucht, daß es zu einer Abspaltung von Diäthylcarbonat kommen kann.



Jedenfalls wird die Spaltung durch die Anwesenheit negativer Gruppen stark gefördert. Phenyläthylmalonester nimmt eine Mittelstellung ein, Furyläthylmalonester gleicht dem Diphenylmalonester (siehe Teil II). Dagegen sind die mono-substituierten Malonester beständiger gegen Natriumalkoholat. In dem letzten Fall liegen die Verhältnisse also ähnlich wie bei der Esterspaltung von mono- und di-substituierten Acetessigestern¹³⁾.

Die Herstellung von Diphenylbarbitursäure könnte also nur gelingen, wenn die Verwendung eines starken alkalischen Kondensationsmittels vermieden würde. Eine solche Methode stammt ebenfalls von *Fischer* und *Dilthey*¹⁴⁾: mono- oder di-Alkylmalonylchloride lassen sich bei höherer Temperatur mit Harnstoff in guter Ausbeute in mono- oder di-Alkylbarbitursäuren überführen.

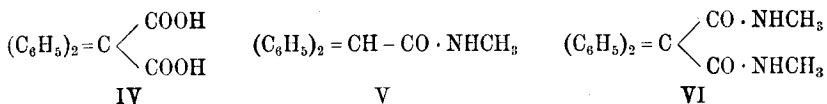


Auf Diphenylmalonylchlorid (I) angewendet, bietet diese Methode keine Schwierigkeit in der Isolierung von Diphenylbarbitursäure (II), besonders wenn die Reaktion in einem Lösungsmittel wie Xylol, vorgenommen wird. Dieser Ringschluß zum Barbitursäure-Derivat kann auch in zwei Stufen durchgeführt werden. Das aus dem Di-

phenylmalonylchlorid und Ammoniak leicht erhältliche Diamid (III) wird nach für Alkyl-Derivate erprobten Verfahren mit Phosgen¹⁵⁾ oder mit Oxalylchlorid¹⁶⁾ umgesetzt.

Die Alkali-Empfindlichkeit des Diphenylmalonesters zeigt sich auch bei den Versuchen, durch Verseifung des Esters zur Diphenylmalonsäure (IV) zu gelangen. Diese läßt sich nicht fassen, sondern spaltet sofort Kohlendioxyd ab und gibt als einziges Reaktionsprodukt Diphenyl-essigsäure¹²⁾.

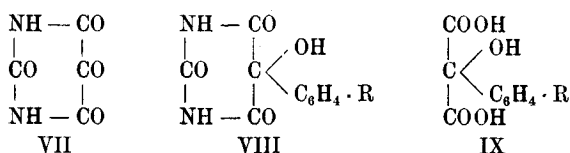
Sogar bei der Verseifung von Diphenylmalonylchlorid mit alkoholischer Natronlauge in der Kälte wurde nur die Diphenylessigsäure erhalten¹⁷⁾. Dagegen gelang es, daß Chlorid durch mehrtägliches Schütteln mit Wasser in eine Säure überzuführen, die sich beim Schmelzpunkt der Diphenylessigsäure lebhaft zersetzte und deren Zusammensetzung eindeutig auf Diphenylmalonsäure (IV) schließen ließ. Durch Umsetzen mit Diazomethan wurde Diphenylmalonsäuredimethylester erhalten.



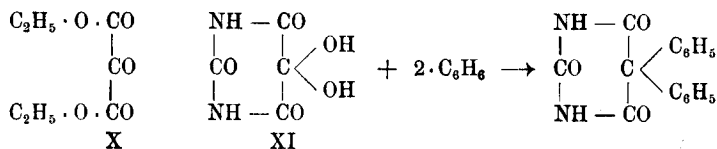
Das Ausgangsmaterial für diese Synthesen, Diphenylmalonylchlorid, wurde nach *Staudinger*¹⁷⁾ hergestellt aus Diphenylketen und Oxalylchlorid und nachfolgender CO-Abspaltung aus dem entstandenen Anlagerungsprodukt bei der Destillation im Hochvakuum. Diphenylketen wurde nach *Schroeter*¹⁸⁾ aus Diazodesoxy-benzoin hergestellt. Die Ausbeute an Diphenylmalonamid und Diphenylbarbitursäure kann sich unter Umständen erhöhen, da das Diphenylmalonylchlorid nicht immer rein ist. So wurde aus einem Ansatz Chlorid durch Eintragen in eine Lösung von Methylamin in absolutem Äther zum größten Teil Diphenylessigsäuremethylamid (V) erhalten und nur wenig des erwarteten Diphenylmalonsäuredimethylamids (VI). Auch ist die Herstellung des Diphenylmalonylchlorids präparativ nicht so einfach, daß sie für eine Bereitung von Diphenylbarbitursäure in größerem Maßstabe geeignet wäre, wie es für die pharmakologische Prüfung notwendig ist.

Ein zweites Verfahren beruht auf der Einführung der Phenylradikale in den Barbitursäure-Ring.

Beim Erhitzen einer wäßrigen Lösung von Alloxan (VII) und Anilin isolierte *Pellizzari*¹⁹⁾ 5-p-Aminophenyldialursäure (VIII R = NH₂), aus welcher er durch Destillation mit Zink p-Toluidin erhielt. Hier ist also der aromatische Ring in para-Stellung unter Wasserabspaltung im Alloxan substituiert. In einer Reihe von Patenten²⁰⁾ wurde diese Kondensation in saurer Lösung mit N-substituierten aromatischen Aminen und mit Phenolen beschrieben. Diese Kondensationsprodukte können durch Verseifen in die entsprechenden Tartronsäurederivate übergeführt werden, z. B. in p-Oxyphenyltartronsäure (IX, R = OH).



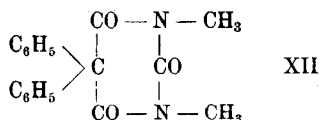
Guyot und *Esteva*²¹⁾ übertrugen dieses Verfahren auf Mesoxalsäureester (X) und erhielten mit konzentrierter Schwefelsäure als Kondensationsmittel aus Mesoxalsäureäthylester und Toluol oder Xylol neben dem disubstituierten Malonsäureester den entsprechenden Tartronsäureester. Es gelang ihnen offenbar nicht, Diphenylmalonester herzustellen, da sie nur Phenyltartronsäureester beschreiben. Der Diphenylmalonester wurde dann nach dem gleichen Verfahren von *Dox* und *Thomas*¹⁰⁾ aus Mesoxalester und Benzol hergestellt.



Alloxan (Mesoxalsäure-ureid) enthält die gleiche reaktionsfähige Carbonylgruppe wie Mesoxalsäure; auch enthält es ähnlich wie Mesoxalsäure und andere Körper mit benachbarten CO-Gruppen ein Mol Wasser sehr fest gebunden, so daß man dem Alloxanmonohydrat Formel XI zuschreibt. Beim Erwärmen von diesem Monohydrat mit Benzol und einem wasserentziehenden Kondensationsmittel konnte ich Diphenylbarbitursäure in einer Ausbeute von ca. 20 % isolieren. Außerdem entsteht ein unbekanntes, schwer lös-

liches Nebenprodukt, das, wie die Barbitursäure, ein lösliches Natriumsalz bildet und schwer zu entfernen war. Durch Oxydation mit Permanganat in alkalischer Lösung konnte es in wasserlösliche Produkte übergeführt und von der Diphenylbarbitursäure abgetrennt werden. Trotz der mäßigen Ausbeute ist dieses Verfahren weitaus das Einfachste und liefert bei Anwendung der Oxydation ein sehr reines Produkt.

Bei der Einwirkung von Diazomethan auf Barbitursäurederivate können N-Methyl- und O-Methyl-Verbindungen entstehen. Die Barbitursäure selbst bildet zum größten Teil ein Produkt mit drei Methylgruppen, wovon also mindestens eine an einem Sauerstoffatom gebunden ist²²⁾. Luminal bildet das 1,3-Dimethylderivat (also an den beiden N-Atomen), daneben aber einen Körper mit einer O-Methylgruppe. Veronal reagiert weniger glatt und wird nur an einem Stickstoffatom methyliert^{22) 23)}. Die Diphenylbarbitursäure reagiert rasch mit Diazomethan unter Aufnahme von zwei Methylgruppen, und zwar an den beiden Stickstoffatomen. Dies konnte bewiesen werden durch die Synthese der 5,5-Diphenyl-1,3-dimethylbarbitursäure (XII) aus Diphenylmalonylchlorid und symmetrischem Dimethylharnstoff.



Nach Abschluß dieser Arbeiten erschien inzwischen die Publikation von *McElvain*²⁴⁾, in der die Herstellung der Diphenylbarbitursäure aus Alloxan und Benzol mit konzentrierter Schwefelsäure beschrieben ist. Im Gegensatz zu meinem Befund konnte dieser Forscher durch Verwendung von Schwefelsäure-monohydrat oder Oleum als Kondensationsmittel keine Verbesserung der Ausbeute herbeiführen. Wird aber, wie im experimentellen Teil beschrieben ist, durch äußere Kühlung dafür gesorgt, daß die Reaktion im Anfang nicht zu stürmisch verläuft, so läßt sich die Bildung des Nebenproduktes teilweise unterdrücken und den Ertrag an Diphenylbarbitursäure beträchtlich erhöhen. Die Entfernung des Nebenproduktes durch Oxydation scheint ein reineres Produkt (Smp. 298—299 °) zu liefern als das von *McElvain* angewandte Verfahren (Smp. 290—292 °, Umkristallisieren des Rohproduktes aus Eisessig).

Experimenteller Teil.

Diphenylmalonylchlorid.

Diphenylketen wurde nach *Schroeter*¹⁸⁾ durch Stickstoffabspaltung aus Diazo-desoxy-benzoin bereitet. Das Destillat wurde in kleinen, tarierten Röhrcchen aufgefangen und in Kohlensäureatmosphäre zugeschmolzen. Das Keten ist so einfach zu handhaben und wird zur Umsetzung zu Diphenylmalonylchlorid nach *Staudinger*¹⁷⁾ mit ebensolchen Röhrcchen, welche 1,2 Mol Oxalylchlorid enthalten, in ein Bombenrohr eingefüllt. Dieses wird im Hochvakuum zugeschmolzen. Durch Schütteln werden die inneren Röhrcchen zertrümmert und das Bombenrohr hierauf 3 bis 4 Stunden im Dampf vom siedenden Wasserbad erwärmt. Das Reaktionsprodukt war nach der Destillation im Hochvakuum (Sdp. 148—152°, 0,5 mm) schwach gelb gefärbt und konnte nicht zur Kristallisation gebracht werden.

Diphenylmalonsäure.

4,1 g Diphenylmalonylchlorid (Sdp. nach zweimaliger Destillation 150—152°, 0,5 mm) wurde mit wenig reinem Äther in einer Flasche mit 20 ccm Wasser gespült, dann 17 Stunden bei Zimmertemperatur auf der Maschine geschüttelt. Die Säure wurde in Äther aufgenommen, die Ätherlösung mit Natriumsulfat getrocknet und der Äther im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wurde mit 50 ccm kaltem, reinen Benzol verrührt und abfiltriert; der unlösliche Teil wurde in Äther gelöst, mit Benzol versetzt und im Exsikkator unter vermindertem Druck stehen gelassen. Die nach einiger Zeit ausgeschiedenen Kristalle wurden abfiltriert, gewaschen mit Petroläther, dann mit Pentan. Zur Analyse wurde zwei Stunden bei Zimmertemperatur im Hochvakuum getrocknet.

3,006 mg Substanz gaben 7,77 mg CO₂ und 1,25 mg H₂O

C ₁₅ H ₁₂ O ₄	Ber. C 70,29	H 4,72%
	Gef. 70,49	4,66%

Die Diphenylmalonsäure schmilzt im Rohr bei 144—145° (unkorr.) unter lebhafter Zersetzung, im Reichert-Mikroskop fließt sie bei 148—149° zusammen; bei schnellem Anheizen ist auch hier eine Zersetzung zu beobachten. In dem gleichen Apparat schmilzt aus Benzol umkristallisierte Diphenylelessigsäure bei 149,5—150°;

aus 1 g Diphenylmalonsäure war nach Erhitzen auf 160° im Vakuum reine Diphenylessigsäure entstanden (Smp. Mischprobe 149—149,5°).

Dimethylester: 195 mg Diphenylmalonsäure wurden in Äther gelöst und mit Diazomethan bis zur bleibenden Gelbfärbung versetzt, dann im Vakuum zur Trockne gebracht. Der Rückstand gab nach zweimaligem Umkristallisieren aus Äther-Pentan 120 mg Diphenylmalonsäuredimethylester vom Smp. 93—93,5°.

Diphenylmalonsäurediamid.

3,4 g rohes Diphenylmalonylchlorid wurden in 10 ccm absolutem Äther gelöst und bei 0° in mit Ammoniak gesättigten Äther eingetragen. Das Diamid fällt zusammen mit NH₄Cl sofort aus und wird nach Abdestillieren des Äthers zur Entfernung von Ammonchlorid mit Wasser verrührt. Nach Abfiltrieren und Umkristallisieren aus viel siedendem Alkohol schmilzt es bei 243—244° und läßt sich bei 0,1 mm und 220—230° (Blocktemperatur) sublimieren. Ausbeute: 1,9 g. Schwer löslich in Benzol und Äther, löslich in viel heißem Wasser und Alkohol.

4,052 mg Substanz gaben	10,544 mg CO ₂	und	1,980 mg H ₂ O
3,454 mg	"	"	0,332 ccm N ₂ (21°; 728 mm)
C ₁₅ H ₁₄ O ₂ N ₂	Ber. C 70,83	H 5,55	N 11,02%
	Gef. 70,97	5,47	10,94%

Diphenylessigsäure-N-methylamid (V) und Diphenylmalonsäure-di-N-methylamid (VI).

Ebenso wurden 2 g Chlorid (Sdp. 140—150°, 0,5 mm) und 1 g (4,5 Mol) Methylamin bei 0° in absolutem Äther umgesetzt, der Äther abdestilliert, der Rückstand mit Wasser verrührt und abfiltriert. Beim Umkristallisieren aus Benzol läßt sich leicht Diphenylessigsäure-N-methylamid vom Smp. 170° isolieren. Sublimiert bei 145—155° (0,1 m) und kristallisiert aus Alkohol in scharfen Nadeln.

2,743 mg Substanz gaben	8,118 mg CO ₂	und	1,645 mg H ₂ O
3,057 mg	"	"	0,163 ccm N ₂ (20°; 731 mm)
C ₁₅ H ₁₅ ON	Ber. C 79,95	H 6,72	N 6,22%
	Gef. 80,72	6,71	5,97%

Durch wiederholtes, mühsames Umkristallisieren (Benzol, Alkohol, zuletzt Benzin) konnte aus den Mutterlaugen in geringer Menge Diphenylmalonsäure-di-N-methylamid gewonnen werden. Kristallisiert aus wenig Methanol in flachen Prismen. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 160—170° Blocktemperatur sublimiert. Smp.: 150—159°.

2,696 mg Substanz	gaben	7,195 mg CO ₂	und	1,54 mg H ₂ O
4,359 mg	"	"	0,388 ccm N ₂	(19°; 730 mm)
C ₁₇ H ₁₈ O ₂ N ₂	Ber.	C 72,30	H 6,43	N 9,93 %
	Gef.	72,78	6,40	9,99 %

5,5-Diphenylbarbitursäure.

Aus Diamid und Oxalylchlorid: 1 g Diphenylmalonsäurediamid wurde mit 0,7 g (1,4 Mol) Oxalylchlorid in 20 ccm absolutem Benzol erwärmt. Das Diamid geht allmählich in Lösung und es setzt eine lebhafte Chlorwasserstoffentwicklung ein, welche nach 4 stündigem Kochen unter Rückfluß aufhört. Hierbei bildet sich zunächst ein in Benzol gut lösliches Zwischenprodukt, das nach Abdestillieren des Benzols als ein gelbes Pulver zurückbleibt. Dieses wurde durch Verrühren mit verdünnter Lauge und nachfolgendem Ansäuern zersetzt. Die ausgefallene Diphenylbarbitursäure (0,7 g) wurde abfiltriert, zur Analyse zwei Mal aus Alkohol umkristallisiert und eine Stunde bei 100°, 0,1 mm, getrocknet.

3,506 mg Substanz	gaben	8,802 mg CO ₂	und	1,307 mg H ₂ O
4,010 mg	"	"	10,059 mg CO ₂	und 1,526 mg H ₂ O
4,621 mg	"	"	0,412 ccm N ₂	(22°; 713 mm)
C ₁₆ H ₁₂ O ₃ N ₂	Ber.	C 68,54	H 4,32	N 10,00 %
	Gef.	68,47	4,17	9,67 %
		68,42	4,26 %	

Die Diphenylbarbitursäure kristallisiert aus Alkohol in farblosen, fast rechteckigen Tafeln, welche bei 298—299° schmelzen und sich bei 230—240°, 0,1 mm, sublimieren lassen. Sie ist schwer löslich in Wasser, Äther, Benzol, leicht löslich in Alkalien und Alkalicarbonatlösungen. 1 g Säure löst sich in 35 g heißem, in 100 g kaltem Alkohol.

Aus Diamid und Phosgen: In einem Bombenrohr wurden 0,2 g Diamid mit 0,6 ccm einer 20% igen Lösung von Phosgen in Toluol 24 Stunden auf 150° erhitzt. Nach Abdestillieren des Toluols

wurde der Rückstand in verdünnter Lauge gelöst und unverändertes Diamid durch Filtrieren entfernt. Beim Ansäuern des Filtrates fiel 0,05 g Diphenylbarbitursäure aus.

Aus Chlorid und Harnstoff: 1 g Diphenylmalonylchlorid wurde mit 0,3 g fein gepulvertem und getrocknetem Harnstoff 24 Stunden unter Feuchtigkeitsausschluß auf 100° erhitzt. Nach Beendigung der Chlorwasserstoffentwicklung wurde die Reaktionsmasse in verdünnter Lauge gelöst und durch Ansäuern 0,2 g Diphenylbarbitursäure ausgeschieden.

Bei der Durchführung dieser Kondensation in einem Lösungsmittel erwies sich Xylol am zweckmäßigsten. 1,5 g Chlorid wurden in 20 g absolutem Xylol gelöst und mit 0,5 g Harnstoff 6 Stunden unter Rückfluß gekocht. Das Xylol wurde hierauf abdestilliert, der Rückstand in verdünnter Lauge gelöst und die Diphenylbarbitursäure (0,5 g) durch Ansäuern der filtrierten alkalischen Lösung ausgefällt. Sämtliche Präparate schmolzen bei 298—299° und zeigten in der Mischprobe keine Depression.

Aus Alloxan und Benzol: In einem 500 ccm Dreihalskolben (mit Rührer, Quecksilberschluß, Tropftrichter und einem durch ein Calciumchloridrohr verschlossenen Rückflußkühler) werden 10 g Alloxanmonohydrat und 40 g absolutes Benzol unter Rühren in einem Eis-Kochsalzbad gekühlt. Alloxanmonohydrat wird hergestellt aus dem kristallisierten Alloxan, welches 4 Mol Kristallwasser enthält, indem man es einige Tage im Exsikkator über konzentrierter Schwefelsäure stehen läßt, bis es die berechnete Menge (3 Mol) Wasser verloren hat.

Zu dem gut gekühlten Gemisch von Alloxan und Benzol tropft man unter Rühren vorsichtig 30 g 20% iges Oleum. Das Alloxan färbt sich zunächst rot, dann allmählich braun. Steigt hierbei die Temperatur auf ca. 20°, dann setzt eine heftige Reaktion ein, die sich auch durch Kühlen nicht mehr mäßigen läßt und die Ausbeute beträchtlich erniedrigt. Nachdem alles Oleum zugegeben ist, erwärmt man den Kolben langsam auf 70—75° und rührt ca. 10 Stunden bei dieser Temperatur weiter. Dann wird überschüssiges Benzol im Vakuum abdestilliert und der dunkelbraune Rückstand auf Eis gegossen. Die rohe Diphenylbarbitursäure fällt aus, wird abgutscht und durch Lösen in verdünnter Natronlauge und Ausfällen

der filtrierten Lösung mit Salzsäure vorgereinigt. Eine weitere Reinigung erreicht man durch Auskochen des so gewonnenen Produktes mit 500 ccm Alkohol, wobei ein Teil von Nebenprodukten ungelöst bleibt. Das Filtrat wird stark eingeeengt, auskristallisieren lassen, abgenutscht und im Vakuum getrocknet. Die verbleibenden Nebenprodukte werden durch Oxydation mit Permanganat zerstört, während die Diphenylbarbitursäure dadurch schwer angegriffen wird.

Zu diesem Zweck löst man die Rohkristalle in verdünnter Natronlauge auf und gibt bei 20° unter Rühren so lange eine kaltgesättigte Kaliumpermanganatlösung zu, bis eine herausgenommene Probe nach Ansäuern noch eine deutliche rote Färbung zeigt. Sobald dies der Fall ist, wird die alkalische Lösung in einem geräumigen Rundkolben bei ständiger Gegenwart von Eis mit Schwefelsäure (1:5) angesäuert, wobei die Masse stark aufschäumt. Nach kurzem Stehen wird überschüssiges Permanganat mit einigen Tropfen Bisulfidlösung zerstört.

Zur Entfernung des Braunsteins wird die Lösung mit Natronlauge bis zu deutlich alkalischer Reaktion versetzt, vom Braunstein abgesaugt und der Niederschlag erschöpfend mit verdünnter Natronlauge und heißem Wasser ausgezogen. Die klaren Filtrate werden angesäuert und die ausgeschiedene Diphenylbarbitursäure abfiltriert. Die Ausbeute beträgt nach Umkristallisieren aus Alkohol 3,5 bis 4 g reine Diphenylbarbitursäure vom Smp. 298—299°.

Aus 10 g Alloxanmonohydrat wurde ca. 3 g von dem obenerwähnten Nebenprodukt erhalten. Nach Auskochen mit Alkohol, in dem es so wie in fast allen anderen Lösungsmitteln sehr schwer löslich ist, schmolz es bei 330—340° unter Zersetzung.

1,3-Dimethyl-5,5-diphenylbarbitursäure (XII).

0,2 g Diphenylbarbitursäure werden in Äther suspendiert mit einer ätherischen Diazomethanlösung bis zur bleibenden Gelbfärbung versetzt. Nach einer Viertelstunde ist alles in Lösung gegangen, und hierauf wird der Überschuß Diazomethan und Äther abdestilliert, der Rückstand in Äther gelöst und zur Entfernung unveränderter Diphenylbarbitursäure erschöpfend mit verdünnter Natronlauge ausgezogen. Aus der neutralen Ätherlösung erhält man

nach Abdestillieren des Äthers und Umkristallisieren aus wenig Alkohol 0,15 g Dimethylderivat vom Smp. 206—207°.

3,692 mg Substanz	gaben	9,535 mg CO ₂	und	1,76 mg H ₂ O
4,334 mg	„	0,332 ccm N ₂	(20°; 732 mm)	
C ₁₈ H ₁₆ O ₃ N ₂	Ber.	C 70,10	H 5,23	N 9,09%
	Gef.	70,43	5,35	8,59%

Das gleiche Dimethylderivat wurde erhalten durch 6 stündiges Kochen unter Rückfluß von 1 g Diphenylmalonylchlorid und 0,6 g symmetrischem Dimethylharnstoff in 15 ccm absolutem Xylol. Nach Abdestillieren des Xylols im Vakuum wurde der Rückstand mit Wasser verrührt, abfiltriert und aus Alkohol umkristallisiert. Ausbeute 0,5 g, Smp. 206—207°, Mischprobe ebenso.

Die 1,3-Dimethyl-5,5-diphenylbarbitursäure löst sich zum Unterschied von 5,5-Diphenylbarbitursäure nicht in verdünnten Alkalien. Sie ist schwer löslich in Wasser, gut löslich in den meisten organischen Lösungsmitteln.

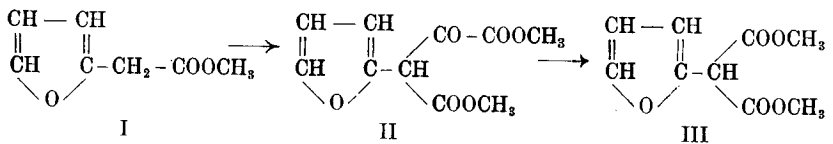
Teil II.

5-*a*-Furyl-5-äthylbarbitursäure.

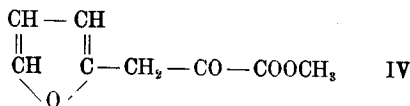
Furan und seine Derivate sind vor allem in den letzten Jahren eingehenden Untersuchungen unterworfen worden. Hauptsächlich handelt es sich dabei um die Aufklärung der direkten Substitutionsprodukte und man hat feststellen können, daß dem Furankern in Bezug auf Substitutionsreaktionen (Nitrierung, Halogenierung, Gattermann-Koch'sche Aldehydsynthese, Friedel-Craftt'sche Reaktion, etc.) ausgesprochen aromatische Eigenschaften zukommen ²⁵⁾.

Im Gegensatz zu diesen Untersuchungen, wobei der Furankern als solcher im Mittelpunkt der Versuche stand, wurde im Laufe vorliegender Arbeit gefunden, daß auch der Einfluß von dem Furankern auf ein benachbartes Kohlenstoffatom mit dem negativen Charakter des Benzolringes zu vergleichen ist. *a*-Furylmalonester und *a*-Furyläthylmalonester zeigen im Vergleich zu den Phenyl-Verbindungen Eigenschaften, welche sich durch eine stärker negative Natur des Furanringes erklären lassen.

a-Furylmalonsäuredimethylester (III) kann ähnlich wie das Phenylderivat ²⁾ aus Furylessigester (I) und Oxalester aufgebaut werden.



Der zuerst entstehende Furyloxalessigsäuredimethylester (II) zerfällt beim Erhitzen im Vakuum in Kohlenmonoxyd und Furylmalonester. Daneben entsteht ein gut kristallisierter Körper der Zusammensetzung $\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_4$, wahrscheinlich Furylbrenztraubensäuremethylester (IV), entstanden durch Abspaltung einer

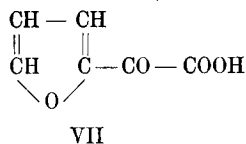
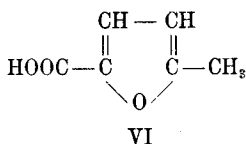
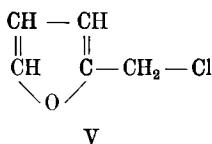


Carbomethoxygruppe aus II. Diese Umsetzungen verlaufen hier aber weniger gut als im Falle des Phenylmalonsäuredimethylesters⁹⁾.

Furylmalonsäuredimethylester läßt sich in Anwesenheit von Eis mit verdünnter Lauge aus der Ätherlösung ausziehen und nach Ansäuern der wäßrigen Lösung unzersetzt zurückgewinnen; Phenylmalonester bleibt unter diesen Umständen in der Ätherlösung, läßt sich aber mit *Claisen'scher Lauge*²⁶⁾ ausziehen. Demnach ist Furylmalonester stärker sauer als Phenylmalonester.

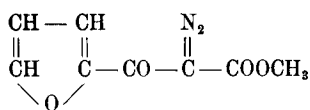
Furylbrenztraubensäuremethylester (IV) läßt sich schon mit verdünnter Sodalösung allmählich ausschütteln, wodurch eine leichte Trennung von Furylmalonsäureester ermöglicht wird. Alkalische Verseifung von Furylmalonester liefert Furylmalonsäure, welche beim Erwärmen auf ca. 100° leicht Kohlensäure abspaltet.

Das Ausgangsmaterial für diese Synthese, α -Furylessigsäure, läßt sich nach der für Phenylelessigsäure üblichen Methode (Benzylchlorid : Benzylcyanid : Phenylelessigsäure) nicht herstellen, da α -Furfurylchlorid (V) sich mit Cyankalium in anormaler Weise umsetzt und nach Verseifen statt Furyl-essigsäure 5-Methyl-Brenzschleimsäure (VI) liefert²⁷⁾.

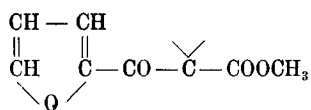


Es war aber schon ein anderes Verfahren bekannt²⁷⁾, welches hier angewandt und für größere Ansätze ausgearbeitet wurde, und zwar die Reduktion von Furoylameisensäure (VII) über das Hydrazon.

Ein zweiter Weg zur Darstellung von Furylmalonsäuredimethylester führt über das Reaktionsprodukt von Brenzschleimsäurebromid oder -chlorid und Diazoessigsäuremethylester. Nach *Staudinger* bildet sich aus Benzoylchlorid und Diazoessigester unter Salzsäure-Abspaltung Benzoyl-diazoessigester²⁸⁾. Ein zweites Mol Diazoessigsäuremethylester bindet die Salzsäure. Brenzschleimsäurechlorid reagiert in gleicher Weise. 1 Mol Brenzschleimsäurechlorid und 2 Mol Diazoessigsäuremethylester scheiden beim Stehen nach einem Tag Kristalle von Furoyl-diazoessigester (VIII) aus. Dieser Diazoester spaltet beim Erwärmen

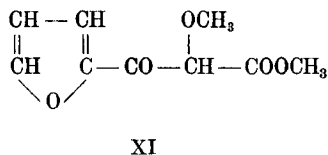
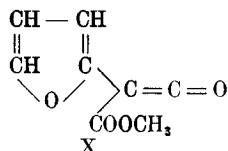


VIII



IX

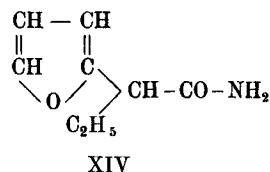
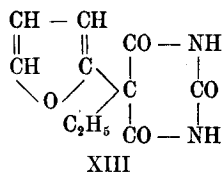
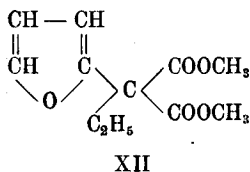
mit Platin in Xylol, ebenso wie Benzoyl-diazoessigester²⁹⁾ nahezu die berechnete Menge Stickstoff ab. Auch hier ist anzunehmen, daß sich Furylketencarbonester (X) bildet, welcher sich dann teilweise unter Bildung von Furylmalonester zersetzt. Für die Bereitung von Furylmalonester wird diese Stickstoffabspaltung vorteilhafter mit Platinschnitzeln in Methanol im Autoklaven bei 140° vorgenommen. Hierbei entsteht ein Nebenprodukt, das aber nicht isoliert wurde. Es besitzt ähnliche Acidität wie Furylmalonester, siedet etwas höher und kann daher durch Fraktionierung abgetrennt werden. Möglicherweise liegt XI vor, entstanden durch Stickstoffabspaltung aus VIII und Anlagerung von Methanol an dem hypothetischen Radikal IX.



XI

Die Äthylierung von α -Furylmalonester verlief mit guter Ausbeute und lieferte den Furyläthylmalonester (XII) als ein bei 130—132°, 10 mm, siedendes, farbloses Öl. Bei vorsichtiger Verseifung wurde nicht die Furyläthylmalonsäure erhalten, sondern gleich das Zersetzungsprodukt: Furyläthylessigsäure.

Furyläthylmalonester ließ sich bei Kondensation mit Harnstoff mittels Natriummethylat in nur sehr geringer Ausbeute in die Furyläthylbarbitursäure (XIII) überführen. Die Hauptreaktion verläuft hier, wie beim Diphenylmalonester, unter Abspaltung einer Carbo-methoxygruppe und Bildung des Essigsäurederivats, so daß als Hauptprodukt Furyläthylessigsäureamid (XIV) gefunden wurde.



Sowohl bei dieser Reaktion wie bei der Verseifung unterscheidet Furyläthylmalonester sich scharf von Phenyläthylmalonester. Letzterer liefert bei Verseifung die verhältnismäßig beständige Phenyläthylmalonsäure. Bei der Kondensation mit Harnstoff tritt das Amid der Phenyläthylmalonsäure jedenfalls nicht in größeren Mengen auf.

Dagegen ist Furyläthylmalonester dem Diphenylmalonester ähnlich; eine Furyl-Gruppe belastet demnach das α -Kohlenstoffatom fast ebenso stark wie zwei Phenyl-Radikale. Diese Eigenschaft des Furans, auf das benachbarte Kohlenstoffatom einen negativen Einfluß auszuüben, war schon lange bekannt. Die Dissociationskonstante der Brenzschleimsäure hat den zehnfachen Wert der Benzoesäure (*Ostwald*), das Chloratom in Furfurylchlorid ist außerordentlich reaktionsfähig. In diesem Zusammenhang wäre es interessant, einen näheren Vergleich von Benzylchlorid, Diphenylchlor-methan einerseits, Furfurylchlorid, Difurylmethylchlorid andererseits durchzuführen. *Strauss* und *Hüssy*³⁰⁾ fanden stark differenzierte Reaktionsgeschwindigkeiten beim Umsatz der Benzolderivate mit Wasser, und es scheint möglich, auf dieser Art den starken negativen Einfluß des Furans zu zeigen. Auch wäre vom Hexafuryläthan weitgehende Dissociation zu erwarten, wobei das Gleichgewicht mehr auf der Seite des Tri-furyl-Radikals liegen würde als das beim Hexaphenyläthan : Triphenylmethyl der Fall ist.

Bei der Umsetzung von Furylmalonester mit Ammoniak in methylalkoholischer Lösung bildet sich leicht Furylmalonsäurediamid. Versuche, von diesem Diamid zur Barbitursäure zu gelangen, z. B. mit Oxalylchlorid oder mit Phosgen, scheiterten an der Säureempfindlichkeit des Furankerns.

Einer ergiebigen Furylbarbitursäure-Synthese nach den bekannten, allgemeinen Methoden stehen also einerseits die stark negativen Eigenschaften, welche sich in einer Alkaliempfindlichkeit äußern, andererseits eine Empfindlichkeit für Mineralsäuren im Wege.

Experimenteller Teil.

α -Furylessigsäure.

Die α -Furylessigsäure wurde nach dem Verfahren von *T. Reichstein*²⁷⁾ durch Reduktion von Furoylameisensäure (VII) hergestellt; für die Bereitung größerer Mengen müssen einige Punkte beachtet werden.

Aus 112 g Brenzschleimsäure und 137 g Phosphortrichlorid wurden durch zweistündiges Kochen unter Rückfluß und Fraktionierung mittels einer Widmer-Kolonne 100 g Brenzschleimsäurechlorid (Ausbeute 77%) vom Siedepunkt 62° (15 mm) gewonnen.

Dieses wurde nach *E. Fischer*³¹⁾ in Portionen von 30 g mit je 10 g wasserfreier Blausäure in 200 ccm absolutem Äther bei -10° durch Zutropfen von 30 g trockenem Pyridin umgesetzt. Nach 10 Minuten bei Zimmertemperatur wurde Eis und Salzsäure zugesetzt, mit Äther ausgeschüttelt und die Ätherlösung in ständiger Gegenwart von Eis mehrmals mit verdünnter Salzsäure, dann mit Sodalösung, zuletzt mit Wasser gewaschen. Das Brenzschleimsäurecyanid wurde nach Destillation im Hochvakuum (Sdp. 67—71°; 0,7 mm) (Ausbeute 16—18 g) jeweils sofort durch 36 stündiges Schütteln mit der 5- bis 6fachen Menge rauchender Salzsäure verseift. Die dunkelbraune wäßrige Lösung wurde darauf im Apparat mit Äther extrahiert, nach Trocknen und Abdampfen des Äthers wurde der Rückstand im Hochvakuum destilliert und gab fast die berechnete Menge Furoylameisensäure. Sdp. 105—110°; 0,5 mm. Smp. nach zweimaligem Umkristallisieren aus Benzol 93—95°.

Reduktion: Zu der gekühlten Lösung von 10 g Natrium in 150 ccm absolutem Methanol wurde unter lebhaftem Umschwenken 15 g Furoylameisensäure in wenig Methanol, dann 9 g Hydrazinhydrat zugegeben. Darauf wurde der Kolben langsam im Ölbad erwärmt, die entweichenden Dämpfe durch ein im Kolbenhals eingehängtes Rohr weggesaugt und die trockene Masse noch 10 Minuten auf 180° erhitzt. Das Reaktionsprodukt wurde in Wasser gelöst, nach Ansäuern mit Äther ausgezogen, und ergab nach Trocknen und Abdestillieren des Äthers bei Destillation im Hochvakuum ca. 10 g Furylessigsäure vom Smp. 65°; Sdp. 102—104°; 0,4 mm. Durch Umkristallisieren aus tiefsiedendem Benzin mit

etwas Kohle wurde 8 g reiner Furolessigsäure (Smp. 68°) in farblosen Blättchen erhalten, die sich beim Liegen an der Luft leicht färben.

Bei dieser Reduktion ist zu beachten, daß die Furoylameisensäure zuerst mit Methylat, und erst dann mit Hydrazin zusammengebracht wird. Ferner ist es ungünstig, größere Portionen als 15 g auf einmal zu verarbeiten; wegen starkem Aufschäumen und Spritzen soll vorsichtig angeheizt und ein geräumiger Rundkolben genommen werden.

Methylester: In die Lösung von 20 g Furolessigsäure in 100 g absolutem Methanol wurde ca. 5 g Salzsäuregas eingeleitet; nach 20 stündigem Stehen bei Zimmertemperatur wurde die gelbe Lösung auf viel Eis und Wasser gegossen und mehrere Male mit Äther ausgeschüttelt. Die übliche Aufarbeitung ergab 18 g (= 80 % der Theorie) destillierten Methylester. Sdp. 74—75°; 11 mm.

Bei alkalischer Verseifung entstand sofort reine Furolessigsäure, ein Zeichen, daß keine Aufspaltung des Kerns eingetreten ist. Wird aber die saure alkoholische Lösung bei der Veresterung gekocht, so ist die Ausbeute an Methylester, wahrscheinlich infolge Kernspaltung, sehr viel geringer. Mit Diazomethan in Äther wird der Methylester sofort quantitativ erhalten (25 g Säure gaben 27,7 g Methylester, Sdp. 78—80°; 14 mm).

***α*-Furylmalonsäuredimethylester.**

In einem Bromierungskolben mit Tropftrichter und Rückflußkühler löst man 4,3 g Kalium (1,1 Mol) in ca. 15 ccm Methanol, gibt 30 ccm absoluten Äther und nach Kühlung auf 0° 13 g trocknen Oxalsäuredimethylester in fester Form zu, der sich beim Schütteln leicht löst. Dann wird ebenfalls bei 0° und starkem Umschwenken 14 g Furolessigsäuremethylester in 30 ccm absolutem Äther zufließen gelassen, wobei sich die Mischung braun färbt. Man läßt unter Feuchtigkeitsausschluß und oftmaligem Umschütteln zur Vermeidung von Klumpenbildung ca. 24 Stunden bei Zimmertemperatur stehen, kratzt dann allfällige Krusten vorsichtig auf und kocht noch 8 Stunden unter Rückfluß. Das dunkelbraune Reaktionsprodukt wird hierauf mit wasserfreiem Äther gut verrieben, die festen Kaliumsalze abfiltriert und mit Äther gewaschen. (Aus der Äther-

lösung läßt sich nach Auswaschen mit eiskalter Natronlauge noch etwas Furylessigester regenerieren.) Die gewaschenen Kaliumsalze werden, noch ätherfeucht, in eine Mischung von Eis und Wasser, der 10 ccm konzentrierte Salzsäure zugesetzt sind, eingetragen und mit Äther bis zur völligen Lösung geschüttelt; nach Abtrennung wird noch zweimal mit Äther ausgeschüttelt und die mit etwas Wasser gewaschenen Auszüge getrocknet und durch Destillation von Äther befreit. Der Rückstand wird zur Zersetzung in einem geräumigen *Claisen*-Kolben unter Vakuum erhitzt. Bei einer Ölbadtemperatur von 180° setzt lebhaft Gasabspaltung ein, man steigert ganz allmählich bis gegen 200°, wobei unter 12 mm Druck und ca. 145° etwas 8,5 g gelbes Destillat übergehen. Nochmalige Destillation bei 135—140°; 12 mm, gibt 8 g hellgelbes Öl.

Dieses Rohprodukt ist aber nicht rein. Beim Kühlen scheiden sich Kristalle aus, von denen nach Verrühren mit Benzol-Benzin abfiltriert werden kann. Zur völligen Entfernung des Nebenproduktes wird das so vorgereinigte Öl in Äther gelöst, und in einem Scheidetrichter in ständiger Gegenwart von Eis mit verdünnter Sodalösung geschüttelt. Die wäßrige Schicht wird in einem zweiten Scheidetrichter abgelassen und mit frischem Äther gewaschen; dieses Waschen wird in drei weiteren Scheidetrichtern wiederholt, um Verlust an mitgerissenem Malonester sicher zu vermeiden. Das Ausziehen mit kleinen Portionen verdünnter Sodalösung wird so oft wiederholt, bis beim Ansäuern der Auszüge nichts mehr abgeschieden wird (Sodalösliches Nebenprodukt vgl. weiter unten). Hierauf wird ebenfalls bei ständiger Gegenwart von Eis mit verdünnter Natronlauge erschöpfend ausgezogen und diese Auszüge sofort mit Salzsäure angesäuert, wobei der reine Furylmalonester ausfällt. Im Äther verbleiben geringe Mengen neutraler Verunreinigungen, die vernachlässigt werden. Der abgeschiedene Furylmalonester wird noch bei 0° mit Äther gesammelt und die Lösungen drei Mal bei 0° mit 2-n-Sodalösung gewaschen, über Sulfat getrocknet und nach Abdestillieren des Äthers im Vakuum destilliert. Ausbeute 6,7 g (34 %) fast farbloses Öl, Sdp. 130—132°; 10 mm. Zur Analyse diente eine Mittelfraktion.

5,140 mg Substanz gaben	10,295 mg CO ₂	und 2,340 mg H ₂ O
3,861 mg " "	8,530 mg AgJ (Zeisel)	

$C_9H_{10}O_5$	Ber. C 54,52	H 5,09	-OCH ₃ 31,2 %
	Gef. 54,62	5,05	29,2 %

Furylmalonsäuredimethylester ist löslich in den meisten organischen Lösungsmitteln außer Petroläther usw., der nur geringe Mengen in der Kälte aufnimmt. Auch Wasser löst nur wenig. Beim Liegen an der Luft tritt allmählich Braunfärbung ein.

Das sodalösliche Nebenprodukt wurde nach Ansäuern der Sodalösung in Äther aufgenommen, die Ätherlösung mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung gewaschen und getrocknet. Nach Abdestillieren des Äthers blieben ca. 0,6 g, welche bei 0,2 mm und 90° Blocktemperatur sublimiert und dann aus Benzol-Benzin umkristallisiert wurden. Smp. 95—98°.

4,575 mg Substanz	gaben	9,595 mg CO ₂	und	1,970 mg H ₂ O
3,239 mg	"	"	4,000 mg AgJ	(Zeisel)
$C_8H_8O_4$	Ber. C 57,13	H 4,79	-OCH ₃ 18,4 %	
	Gef. 57,19	4,79	17,9 %	

Furylbrenztraubensäuremethylester gibt in Alkohol gelöst, mit Eisenchlorid zuerst eine schwarz-violette, dann eine rot-braune Färbung.

α-Furylmalonsäure.

1 g Furylmalonsäuredimethylester wurde in 10 ccm 2-n-Natronlauge gelöst und zwei Tage bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Eine Spur Verunreinigungen wurde hierauf durch Ausschütteln mit Äther entfernt, durch längeres Evakuieren der gebildete Alkohol entfernt, und nach Zusatz von starker Salzsäure unter Eiskühlung bis zur stark kongosauren Reaktion die Lösung erschöpfend mit Äther ausgeschüttelt (15 Mal). Die mit Sulfat getrockneten Ätherlösungen wurden durch Destillation bei maximal 40° von der Hauptmenge Äther befreit, der Rest nach Zugabe von 5 ccm Benzol im Vakuum abgesaugt, wobei die Furylmalonsäure sich kristallisiert abschied. Sie war noch etwas braun gefärbt. Zur Reinigung wurde in absolutem Äther gelöst, mit etwas Kohle gereinigt und die filtrierte Lösung nach Zusatz von absolutem Benzol im Vakuum bis zur Kristallisation eingengt. Zur Analyse wurde noch zweimal analog umkristallisiert. Farblose Körner, Smp.

106—107°, unter lebhafter Zersetzung, stark abhängig von der Erhitzungsgeschwindigkeit.

4,571 mg Substanz gaben 8,320 mg CO₂ und 1,460 mg H₂O
 4,796 mg „ „ „ „ „ „ verbrauchten 2,890 ccm 0,02-n. KOH korr.

C ₇ H ₆ O ₅	Ber. C 49,40	H 3,56 %	Aequiv. Gew. 85
	Gef. 49,64	3,55 %	„ 83

Furylmalonsäure ist äußerst löslich in Wasser, Alkohol und sehr leicht in Äther. In Benzol und Benzin fast unlöslich. Beim Erhitzen auf 100° und darüber entsteht Furelessigsäure, die im Vakuum abdestilliert; Smp. sofort 66—67°, Mischprobe ebenso. Beim Liegen an der Luft zerfließt die Furylmalonsäure nach mehreren Wochen oder Monaten je nach dem Reinheitsgrad zu einem braunen Öl.

α-Furylmalonsäurediamid.

19,8 g Furylmalonsäuredimethylester wurden in 100 g mit trockenem Ammoniak gesättigtes Methanol eingetragen. Nach 24-stündigem Stehen hat sich die Hauptmenge des gebildeten Amids in schönen Kristallen abgeschieden, die abgesaugt und mit etwas Methanol gewaschen wurden. Der Rest kann durch Einengen gewonnen werden. Ausbeute fast quantitativ. Zur Analyse wurde aus wasserfreiem Methanol umkristallisiert; die farblosen Nadeln schmolzen bei 185—186°.

3,660 mg Substanz gaben 0,69 mg CO₂ und 1,60 mg H₂O
 2,096 mg „ „ „ „ „ „ 0,323 ccm N₂ (23°; 730 mm)

C ₇ H ₈ O ₅ N ₂	Ber. C 49,98	H 4,80	N 16,68 %
	Gef. 49,85	4,89	17,07 %

Das Diamid ist ziemlich löslich in Wasser, etwas schwerer in Alkohol, schwer in Äther, fast unlöslich in Benzol und Benzin. Bei der Sublimation im Hochvakuum ging erst bei ca. 200° Blocktemperatur etwas über, jedoch tritt dabei Zersetzung ein, so daß für die Reinigung diese Prozedur ungeeignet ist.

α-Furoyl-diazoessigsäuremethylester (VIII).

Für die Bereitung von diesem Ester wurde zuerst Brenzschleimsäurebromid angewandt, da für den Benzoyl-diazoessigester das Säurebromid bessere Resultate geben soll als das Chlorid²⁸). Es

zeigte sich aber, daß im Falle des Furanderivats das Chlorid fast ebenso glatt reagiert und die Herstellung des Bromids wird sich also kaum lohnen. Da aber Brenzschleimsäurebromid noch nicht beschrieben wurde, sei hier die Vorschrift gegeben.

100 g Brenzschleimsäure wurden mit 150 g Phosphortribromid übergossen und bei Feuchtigkeitsausschluß unter Rückfluß erwärmt. Bei ca. 140° begann eine lebhafte Bromwasserstoffentwicklung, welche beim Erhitzen auf 150° Badtemperatur nach einer Stunde aufhörte. Die dunkle Reaktionsmasse wurde im Vakuum destilliert; nach einem Vorlauf, welcher Phosphortribromid enthielt, ging bei 60—80° (10 mm) die Hauptmenge über. Diese wurde mit Hilfe einer Widmer-Kolonne fraktioniert. Sdp. 78° bei 10 mm. Ausbeute 120 g (= 77%). Brenzschleimsäurebromid ist eine wasserklare Flüssigkeit, deren Dämpfe Augen und Nase außerordentlich stark reizen.

Diazoessigsäuremethylester wurde nach *Curtius*³²⁾ durch Diazotieren von Glykokollester-chlorhydrat hergestellt. Rohes Glykokollester-chlorhydrat, das noch erhebliche Mengen Ammonchlorid enthielt, wurde in Portionen von 20 g mit je 15 g Natriumnitrit diazotiert und der Diazoester in Äther aufgenommen. Um nachträgliche Zersetzung zu vermeiden ist es wichtig, die Ätherlösung mit verdünnter Sodalösung in Gegenwart von Eis zu waschen, bis die wäßrige Schicht dunkelrot gefärbt ist. Auch sollen sämtliche Gefäße vor der Verwendung zuletzt mit Lauge gewaschen, dann mit Leitungswasser ausgespült werden. Nach Trocknen der Ätherlösung mit Calciumchlorid und Abdestillieren des Äthers unterhalb 40°, wurde der Diazoester im Vakuum destilliert. Sdp. 31° (12 mm). Ausbeute ca. 10 g.

10 g Brenzschleimsäurebromid (1 Mol) und 12,5 g Diazoessigsäuremethylester (2,2 Mol) wurden zusammengegeben und unter Feuchtigkeitsausschluß 2 Tage in einem Topf mit kaltem Wasser stehen gelassen. Der größte Teil Furoyl-diazoessigester hatte sich dann in hellgelben Kristallen ausgeschieden und wurde nach Verühren mit Benzin abfiltriert. Aus der Mutterlauge konnte nach Einengen noch eine geringe zweite Kristallisation gewonnen werden. Ausbeute 9 g (= 80%), berechnet auf das Säurebromid). Zur

Analyse wurde aus Benzol-Benzin, dann aus wenig Methanol umkristallisiert und 1 Stunde bei 60° (0,2 mm) getrocknet. Die schwach gelben Blättchen schmolzen bei 108°.

6,270 mg Substanz gaben 11,459 mg CO₂ und 2,082 mg H₂O

C ₈ H ₆ O ₄ N ₂	Ber. C 49,47	H 3,12 %
	Gef. 49,84	3,72 %

Beim Erhitzen kann eine explosionsartige Zersetzung auftreten, so daß der Körper vorsichtig verbrannt werden muß.

0,5 g Brenschleimsäurechlorid wurde in gleicher Weise mit 1 g Diazoessigester umgesetzt und lieferte 0,5 g Furoyl-diazoester.

Zersetzung: In siedendem Xylol wurde aus 1,23 g Furoyl-diazoessigsäuremethylester mit einem in kleine Stücke zerschnittenen Platindraht 140 ccm Stickstoff abgespalten. Berechnet 142 ccm N₂. Aus der braunen Lösung wurde nach einstündigem Kochen mit 1 ccm Methanol und Fraktionieren im Vakuum eine sehr geringe Menge Furylmalonester erhalten.

α-Furylmalonsäuredimethylester aus dem Diazoester (VIII).

8,5 g Furoyl-diazoessigsäuremethylester wurden in 120 ccm Methanol mit ca. 0,5 g feinen Platinspiralen 5 Stunden im Autoklaven auf 140—150° erhitzt. Nach Abdestillieren des Methanols wurde der Rückstand im Vakuum destilliert, wobei 6,7 g vom Sdp. 130—150° (12 mm) erhalten wurden. Dieses Produkt wurde in Äther gelöst und in Gegenwart von Eis mit verdünnter Lauge ausgezogen. Die alkoholische Lösung wurde sofort angesäuert und mit Äther extrahiert. Nach Trocknen und Abdampfen des Äthers destillierte der Rückstand bei 130—155°. Das Destillat (ca. 4,3 g) konnte bei nochmaliger Destillation in zwei Fraktionen zerlegt werden. Die erste siedete bei 130—140° (10 mm), war farblos und wurde durch Überführen in das Amid als Furylmalonester identifiziert. Ausbeute ca. 2 g.

Die zweite Fraktion siedete bei 145—160° (10 mm), hauptsächlich bei 153—158° und stellte ein dickes, gelbes Öl dar, das sich beim Liegen an der Luft rasch dunkelbraun färbte. Mit methylalkoholischer Ammoniaklösung konnte kein kristallisiertes Produkt erhalten werden.

***α*-Furyläthylmalonsäuredimethylester (XII).**

In einer Lösung von 1,4 g Natrium (1,1 Mol) in 70 ccm absolutem Methanol wurde unter Kühlung 10,4 g Furylmalonsäuredimethylester in 20 ccm Methanol gelöst, eingetragen. Eventuell ausfallendes Natriumsalz wird durch Zugabe von mehr Methanol in Lösung gebracht. Dann wurde 12 g Äthyljodid (1,4 Mol) zugesetzt und die Lösung unter Rückfluß gekocht, bis zur neutralen Reaktion auf Phenolphthalein, was nach 2 Stunden der Fall war. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert, zuletzt im Vakuum, der Rückstand mit Eiswasser versetzt und mit Äther ausgezogen. Zur Entfernung von unverändertem Furylmalonester wurde die Ätherlösung in Gegenwart von Eis mit verdünnter Natronlauge ausgezogen, dann mit Wasser gewaschen, schließlich über Sulfat getrocknet. Der nach Abdestillieren des Äthers bleibende Rückstand wurde im Vakuum fraktioniert und gab als Hauptfraktion 7,9 g Furyläthylmalonsäuredimethylester vom Sdp. 130—132° (9 mm).

4,712 mg Substanz	gaben	10,075 mg CO ₂	und	2,620 mg H ₂ O
3,470 mg	„	„	7,120 mg AgJ	(Zeisel)
C ₁₁ H ₁₄ O ₅	Ber.	C 58,35	H 6,23	-OCH ₃ 27,4 %
	Gef.	58,31	6,19	27,1 %

Der Körper ist zum Unterschied mit dem unäthylierten Ester in wäßrigen Alkalien ganz unlöslich.

***5-α*-Furyl-5-äthylbarbitursäure (XIII).**

2,4 g Natrium wurde in 30 ccm absolutem Methanol gelöst, dann mit 3,4 g scharf getrocknetem Harnstoff und 7,9 g Furyläthylmalonsäuredimethylester in ein Bombenrohr eingefüllt, nach Zuschmelzen gut durchmischt und 4½ Stunden auf 105—108° erhitzt. Nach dem Erkalten wurde der Rohrinhalt mit Salzsäure angesäuert, im Vakuum von überschüssigem Methanol befreit und schließlich in einem Scheidetrichter 25 Mal mit Äther ausgezogen. Die gesammelten Ätherauszüge wurden über Natriumsulfat getrocknet; nach Abdestillieren des Äthers blieb ein braunes Öl, das teilweise kristallisierte. Diese Masse wurde mit Benzol verrieben und filtriert. Das Filtrat konnte, nach Eindampfen, durch Destillation im Vakuum in folgende Fraktionen zerlegt werden:

Bei 10 mm und 80—82° ging ein farbloses Öl über, das in der Vorlage zu bei 50—52° schmelzenden Kristallen erstarrte. Nach nochmaliger Destillation war der Smp. 52—54°. Die Vermutung, daß es sich hier um Carbaminsäuremethylester handelte, konnte bestätigt werden durch Verschmelzen mit der gleichen Menge Phosphorpentoxyd. Es bildete sich hierbei Allophansäuremethylester vom Smp. 214—215° (unkorr.) unter Zersetzung. (Lit. Smp. 216—218° u. Z.)

Die zweite Fraktion siedete bei 105—120° und 0,1 mm; das schwach gelbe Öl kristallisierte sofort und gab nach Umkristallisieren aus Benzol-Benzin 0,6 g Furyläthyllessigsäureamid (XIV) (α -Furylbuttersäureamid) vom Smp. 97—98°. Zur Analyse wurde noch aus Wasser umkristallisiert, dann sublimiert bei 0,2 mm, 100—120°.

4,674 mg Substanz	gaben	10,745 mg CO ₂	und	3,130 mg H ₂ O
3,094 mg	"	"	0,243 ccm N ₂	(23,5°; 768 mm)
C ₈ H ₁₁ O ₂ N	Ber.	C 62,70	H 7,25	N 9,15 %
	Gef.	62,70	7,45	9,16 %

Über 150° (0,1 mm), hauptsächlich bei 180—200° destillierte eine kleine Menge über. Diese wurde mit dem Destillationsrückstand in ein kleines Sublimationsrohr eingefüllt und sublimiert. Bei 0,1 mm und 180—200° Blocktemperatur kamen einige Kristalle vom Smp. 160—170°, welche nach Verreiben mit wenig Benzol und Absaugen 17 mg Furyläthylbarbitursäure vom Smp. 180—182° lieferten. Die oben erwähnten, in Benzol schwer löslichen Kristalle, aus dem Ätherauszug, wurden in gleicher Weise fraktioniert. Hier wurden 1,1 g Carbaminsäuremethylester, 1,7 g Furyläthylacetamid und keine Barbitursäure erhalten.

Inzwischen war von *T. Reichstein*³³⁾ aus 2,2 g Furyläthylmalonester durch 10 stündiges Erhitzen auf 105° mit 1,1 g Harnstoff und 0,7 g Natrium in 12 ccm Methanol 18 mg Furyläthylbarbitursäure erhalten worden. Bei der Aufarbeitung wurde der Rückstand von dem Ätherauszug ohne weitere Trennung sublimiert und gab außer den obenerwähnten Nebenprodukten bei 180—200° (0,2 mm) einen dicken Honig, der nach Anreiben mit Benzol kristallisierte. Diese Kristalle wurden nochmals sublimiert bei 180—200°, dann aus heißem Wasser umkristallisiert und lieferten so 18 mg schöne

Nädelchen. Zur Analyse wurde in wenig Methanol gelöst, filtriert, mit Benzol versetzt und das Methanol durch Wegkochen entfernt. Die ausfallenden Kristalle wurden mit Benzol gewaschen und im Hochvakuum bei 100° getrocknet. Smp. 187,5—189°.

4,850 mg Substanz gaben	9,600 mg CO ₂	und	2,040 mg H ₂ O
3,068 mg	"	"	0,332 ccm N ₂ (24°; 768 mm)
C ₁₀ H ₁₀ O ₄ N ₂	Ber. C	54,03	H 4,53 N 12,52 %
	Gef.	53,98	4,67 12,57 %

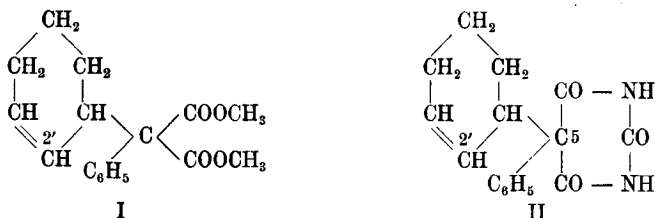
Weitere Versuche: Furylmalonsäurediamid wurde in Benzol mit der gleichen Gewichtsmenge Oxalylchlorid erwärmt. Bei ca. 40° fing eine lebhafte Gasentwicklung an, die Lösung wurde hellgelb, dann braun, schließlich schwarz. Es gelang nicht, ein kristallisiertes Produkt zu isolieren. Unter gleichen Umständen konnte aus 1,7 g Phenylmalonsäurediamid 1,1 g Phenylbarbitursäure gewonnen werden.

Ebensowenig gelang es, Furylbarbitursäure herzustellen durch Erhitzen von Furylmalonsäurediamid und Phenylcarbonat auf 200°, ein Verfahren, das bei den Alkylderivaten in guter Ausbeute substituierte Barbitursäuren liefern soll³⁴).

Teil III.

5-Phenyl-5-($\Delta^{2'}$ -cyclohexenyl)-barbitursäure und 5-Phenyl-5-cyclohexylbarbitursäure.

Die 5-Phenyl-5-($\Delta^{2'}$ -cyclohexenyl)-barbitursäure (II) konnte nach dem üblichen Verfahren, durch alkalische Kondensation des entsprechenden Malonesters (I) mit Harnstoff gewonnen werden.

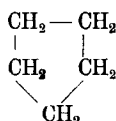
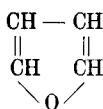
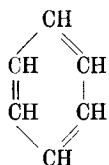


Phenyl- $\Delta^{2'}$ -cyclohexenylmalonester (I) wurde erhalten durch Umsetzen der Natrium-Verbindung des Phenylmalonesters mit Δ^2 -Cyclohexenylbromid.

Die Methode, Monoalkyl-natriummalonester mit Halogenalkylen in Reaktion zu bringen zwecks Darstellung von disubstituierten Malonestern, ist fast allgemein anwendbar. In gewissen Fällen tritt aber keine Bildung des disubstituierten Malonesters ein. Hierbei ist die Natur des ersten Substituenten maßgebend, ob der Eintritt des zweiten Radikals erfolgt oder nicht. Solche substitutionshemmenden Reste sind z. B. die iso-Propyl-, die Propylmethylcarbinyl- (sec. Amyl-), die Äthylmethylcarbinyl- (sec. Butyl-) Radikale. Es ist nicht möglich, die Natriumverbindung des sec. Butylmalonesters mit Äthylbromid in Reaktion zu bringen, auch mit dem reaktionsfähigeren Allylbromid erfolgt keine Substitution. Kehrt man aber die Reihenfolge der Substituenten um und läßt 2-Brom-butan auf Äthylnatriummalonester einwirken, dann erfolgt eine glatte Bildung von Äthyl-sec. butyl-malonester⁵⁾. Ein weiteres Beispiel ist der cyclo-Pentylmalonester, welcher sich nicht äthylieren läßt⁵⁾. Bei dem

iso-Propylradikal ist diese hemmende Wirkung nicht so deutlich; in i-Propylmalonester lassen sich verschiedene normale Alkyle einführen, iso-Propyljodid reagiert aber erst mit dem trockenen Natriumsalz des i-Propylmalonesters bei 250°, also unter extremen Bedingungen³⁵⁾.

Diese Radikale, die eine weitere Substitution erschweren oder verhindern, haben das gemeinsam, daß in ihnen ein sekundär gebundenes Kohlenstoffatom mit dem α -Kohlenstoffatom der Malonsäure verbunden ist. Man hat nun eine Erklärung für die hemmende Wirkung in der Raumerfüllung gesucht: das α -Kohlenstoffatom ist durch die vielen eng benachbarten Kohlenstoffatome abgeschirmt, so daß ein zweites Molekül nicht nahe genug herantreten kann und es nicht zu einer Umsetzung kommt. Dies ist die sogenannte „sterische Hinderung“. Bei dieser Vorstellung ist also nur die räumliche Ausdehnung des ersten Substituenten im Malonester von Belang. Vergleicht man die Molekülgrößen des Benzols, des Furans und des cyclo-Pentans,



so wird die räumliche Ausdehnung dieser Radikale in dem monosubstituierten Malonester von der gleichen Größenordnung sein und sich von den normalen Alkyl-Derivaten unterscheiden. Es wäre zu erwarten, daß Phenylmalonester und Furylmalonester, ebenso wie cyclo-Pentylmalonester, eine sterische Hinderung zeigen würden. Das ist aber nicht der Fall, sowohl Phenyl-⁹⁾ wie Furylmalonester können in guter Ausbeute äthylisiert werden. In Phenylmalonester konnte sogar das sehr „sperrig“ aussehende Molekül des cyclo-Hexens eingeführt werden. Allerdings reagierte cyclo-Hexylbromid nicht mit Phenylnatriummalonester, was auf die geringere Reaktionsfähigkeit des Halogenatoms zurückzuführen ist.

Der Einfluß der sterischen Abschirmung durch die Phenyl- und die Furyl-Gruppe wird also zurückgedrängt und die Eigenschaften des Phenyl- und des Furylmalonesters können mit einer erhöhten Reaktionsfähigkeit des α -Kohlenstoffatoms erklärt werden.

Nach *Preiswerk* ³⁶⁾ hängt die Alkylierbarkeit einer monosubstituierten Barbitursäure mit der Acidität der Barbitursäure zusammen. Für die Alkylierung ist ein bestimmtes P_H -Intervall notwendig. Die Barbitursäure ist eine verhältnismäßig starke Säure und die Alkylierung geht schwer; Monoäthylbarbitursäure hat eine geringere Acidität und die Alkylierung erfolgt leichter; eine noch schwächere Säure ist die iso-Propylbarbitursäure, diese läßt sich am leichtesten alkylieren. Je mehr die Acidität der Barbitursäure von einem Substituenten herabgesetzt wird, desto leichter vollzieht sich die Einführung des zweiten Substituenten.

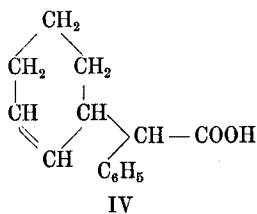
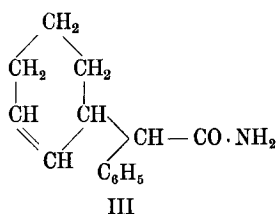
Die Acidität des Malonesters ist sehr viel geringer als die der Barbitursäure, und wenn durch Einführen eines Alkylradikals die Acidität noch weiter herabgesetzt wird, ist das Aciditätsminimum überschritten und die Alkylierung zum disubstituierten Ester erschwert. Dies wäre dann eine andere Ausdrucksweise für die sterische Hinderung.

Aus diesem Grunde kommt es vor, daß bei einer monosubstituierten Barbitursäure eine zweite Substitution erreicht werden kann, während der monosubstituierte Malonester nicht reagiert. Ein Beispiel hierfür ist die Einführung der iso-Propyl-Gruppe, welche in den iso-Propylmalonester schwer, in die iso-Propylbarbitursäure leicht erfolgt ³⁶⁾. Auch reagiert Allylbromid nicht mit sec. Butylmalonester; mit sec. Butylbarbitursäure entsteht die Allyl-sec. butylbarbitursäure in guter Ausbeute ⁵⁾.

Diese Regel, daß die Alkylierung einer monosubstituierten Barbitursäure leichter erfolgt als bei einem monosubstituierten Malonester, ist nicht allgemein gültig, denn es ist denkbar, daß die Acidität der Barbitursäure durch den ersten Substituenten nur wenig herabgesetzt wird und das Natriumsalz der monosubstituierten Barbitursäure zu stabil ist, um mit dem zweiten Alkylhalogenid zu reagieren. Dies erklärt, warum es *Vanderveer Voorhees* ³⁷⁾ nicht gelang, Phenylbarbitursäure zu äthylieren. (Allerdings soll dies nach einer Patentangabe wohl möglich sein ³⁸⁾.) Cyclohexylbromid konnte in Phenylmalonester nicht eingeführt werden, aber auch die Versuche, es in 5-Phenylbarbitursäure einzuführen, blieben erfolglos.

Bei all diesen Substitutionen spielt die Natur des zweiten Substituenten selbstverständlich eine große Rolle. Das reaktionsträge Cyclohexylbromid setzte sich nicht um, das reaktionsfähigere 42-Cyclohexenylbromid ließ sich sowohl in Phenylmalonester wie in Phenylbarbitursäure einführen. In diesem letzten Falle verlief die Umsetzung mit Phenylbarbitursäure beträchtlich langsamer als mit Phenylmalonester.

Bei der Kondensation von Phenyl-42'-cyclohexenylmalonester mit Harnstoff wurde neben Phenylcyclohexenylbarbitursäure eine fast ebenso große Menge Phenylcyclohexenylacetamid (III) erhalten.



Hier ist die gleiche Spaltung eingetreten, wie sie beim Diphenylmalonester und beim Furyläthylmalonester beobachtet wurde. Phenyläthylmalonester neigt unter diesen Bedingungen zwar zu Spaltung, ist aber doch beständiger. Die Doppelbindung im Cyclohexenylradikal scheint, obwohl sie vom α -Kohlenstoffatom ziemlich weit entfernt ist, doch die Esterspaltung zu fördern.

Bei der alkalischen Verseifung des Phenylcyclohexenylmalonesters wurde nur das Essigsäure-Derivat (IV) erhalten, es liegen also auch hier die gleichen Verhältnisse wie bei den beiden anderen negativ substituierten Malonestern vor.

Da das Cyclohexyl-Radikal weder in Phenylmalonester noch in Phenylbarbitursäure direkt eingeführt werden konnte, wurden Phenylcyclohexenylmalonester und Phenylcyclohexenylbarbitursäure durch Hydrieren des Phenyl-42'-cyclohexenylmalonesters und der Phenyl-42'-cyclohexenylbarbitursäure hergestellt.

Experimenteller Teil.

5-Phenylbarbitursäure.

Aus Phenylmalonsäuredimethylester, hergestellt nach *Rising* und *Stieglitz*³⁹⁾, wurde durch Umsetzen mit Ammoniak in methyloalkoholischer Lösung Phenylmalonsäurediamid³⁹⁾ vom Smp. 233—234° bereitet. 7,9 g Diamid wurden in 100 ccm absolutem Benzol mit 10 g Oxalylchlorid erwärmt. Bei ca. 80° fing eine Chlorwasserstoffentwicklung an, welche nach 9 Stunden beendet war. Das gelbe Pulver, das nach Abdestillieren des Benzols zurückblieb, wurde mit verdünnter Natronlauge verrieben und von 2,3 g unverändertem Diamid abfiltriert. Das Filtrat gab nach Ansäuern 4 g Phenylbarbitursäure vom Smp. 264—266°. Umkristallisiert aus Alkohol. Löslich in Alkohol, weniger in Wasser, schwer löslich in Benzol. Sublimiert bei 190—200° (0,1 mm).

Phenyl-(42'-cyclohexenyl)malonsäuredimethylester (I).

Man löst 4,3 g Kalium in 45 ccm absolutem Methanol, fügt 200 ccm absolutes Benzol zu und destilliert 60 ccm des Gemisches ab, so daß der Überschuß Methanol abgetrieben wird. Nach Erkalten wird unter Schütteln 20,8 g Phenylmalonsäuredimethylester in 70 ccm Benzol zugegeben. In die Gallerte des Kaliumsalzes trägt man 19 g Cyclohexenylbromid (bereitet nach *Hofmann* und *Damm*⁴⁰⁾ aus Cyclohexadien und Bromwasserstoff in Eisessiglösung) in 20 ccm Benzol ein, läßt unter häufigem Umschwenken 24 Stunden bei Zimmertemperatur stehen und erhitzt dann noch 8 Stunden unter Rückfluß. Die nahezu klare Lösung wird im Vakuum vom Benzol befreit, in Eiswasser eingetragen und nach Ansäuern mit Äther ausgezogen. Die Ätherlösung wird mit Wasser gewaschen, mit Lauge erschöpfend ausgezogen, mit Wasser nachgewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abdestillieren des Äthers wird der Rückstand durch Destillation im Vakuum fraktioniert. Bis 160° (10 mm) gehen unverändertes Ausgangsmaterial und Phenylessigester über, die Hauptfraktion (16 g) siedet bei 140—170° (0,2 mm). Dieses Rohprodukt wird in Äther-Petroläther (1:1) gelöst und zur Entfernung von Phenylmalonester mit *Claisen*-scher Lauge²⁶⁾ ausgeschüttelt. Größere Mengen Phenylmalonester

fallen dabei als festes Natriumsalz aus, von dem die Ätherlösung abgegossen wird. Diese Behandlung wird solange fortgesetzt, bis sich nach Ansäuern der alkalischen Lösung nichts mehr ausscheidet. Wenn die Fraktionierung sorgfältig ausgeführt wurde, genügte einmaliges Ausschütteln mit *Claisen'scher* Lauge.

Aus der Äther-Petrolätherlösung kristallisiert nach Einengen 12,5 g Phenylcyclohexenylmalonester vom Smp. 79—80°. Die Mutterlauge, ca. 1,5 g, ist schwer zur Kristallisation zu bringen. Zur Analyse wurde aus Benzin, dann aus wenig Methanol umkristallisiert. Smp. 81—82°. 1 Stunde getrocknet bei 55° (0,1 mm).

3,385 mg Substanz gaben 8,780 mg CO₂ und 2,14 mg H₂O

C ₁₇ H ₂₀ O ₄	Ber. C 70,79	H 7,00 %
	Gef. 70,74	7,07 %

Der Ester ist in den meisten organischen Lösungsmitteln leicht löslich, weniger gut in tiefsiedendem Petroläther.

Die sauren Nebenprodukte wurden nach Ansäuern der wäßrigen alkalischen Waschlauge in Äther aufgenommen. Nach Trocknen und Abdestillieren des Äthers erschienen in dem mit Benzol angeriebenen Rückstand 0,4 g Kristalle, welche nach Umkristallisieren aus Benzol bei 204—205° schmolzen.

3,416 mg Substanz gaben 9,53 mg CO₂ und 1,50 mg H₂O

	Gef. C 76,09	H 4,91 %
--	--------------	----------

Aus der in Benzol leicht löslichen Mutterlauge dieser sauren Substanz kristallisierte nach einiger Zeit eine geringe Menge Phenylessigsäure (Smp. 76°, Mischprobe ebenso); der größte Teil blieb ein dickflüssiges Öl, das auch nach Impfen mit Phenylcyclohexenyl-essigsäure nicht zur Kristallisation zu bringen war.

Phenyl-(Δ 2'-cyclohexenyl)essigsäure (IV).

1 g Phenylcyclohexenylmalonester wurde zur Verseifung 24 Stunden in methylalkoholischer Kalilauge (0,8 g KOH) auf dem Wasserbad unter Rückfluß erwärmt. Der Methylalkohol wurde im Vakuum abdestilliert, der Rückstand mit Eis und verdünnter Salzsäure versetzt und mit Äther ausgezogen. Nach Absaugen des Äthers im Vakuum blieb 0,6 g Säure, welche bei 118—122° schmolz

und bis 180° keine Zersetzung zeigte. Nach Umkristallisieren aus Benzol-Benzin blieb der Schmelzpunkt bei 123—123,5° konstant. Trotz schonender Behandlung des Verseifungsproduktes (Aufarbeitung in der Kälte) ist hier das Zersetzungsprodukt der Malonsäure, die Phenylcyclohexenylessigsäure entstanden. Dieses Produkt wurde mit ätherischem Diazomethan in den Methyl ester, und dieser durch 2 tägiges Stehenlassen mit methylalkoholischem Ammoniak in das Amid umgewandelt.

Phenylcyclohexenylessigsäureamid ist leicht löslich in Äther, Methylalkohol, weniger in Benzol, schwer löslich in Wasser. Zur Analyse wurde aus Benzol-Benzin, dann aus Benzol umkristallisiert und 1 Stunde bei 80° (0,1 mm) getrocknet. Smp. 167—168°.

3,478 mg Substanz	gaben	10,02 mg CO ₂	und	2,42 mg H ₂ O
3,690 mg	„	0,216 ccm N ₂	(24°; 724 mm)	
C ₁₄ H ₁₇ ON	Ber.	C 78,09	H 7,96	N 6,51 %
	Gef.	78,49	7,79	6,41 %

5-Phenyl-5-(42'-cyclohexenyl)barbitursäure (II).

In einem Bombenrohr wurde 2,4 g (3 Mol) Natrium in 25 ccm absolutem Methanol mit 10 g Phenylcyclohexenylmalonsäuredimethylester und 3,1 g (1,5 Mol) Harnstoff 15 Stunden auf 105—108° erhitzt. Die nach Abdampfen des Methanols bleibende trockene Masse wurde in Wasser gelöst und nach Ansäuern mit Äther ausgezogen. Aus der Ätherlösung wurden die Carbonsäuren mit Natriumbicarbonatlösung ausgewaschen (Aufarbeiten gab eine geringe Menge Phenylcyclohexenylessigsäure), das schwach saure Barbitursäurederivat wurde mit verdünnter Lauge ausgezogen und im Äther blieben die Neutralprodukte.

Der laugelösliche Teil wurde nach Ansäuern wieder in Äther aufgenommen, die Ätherlösung mit Wasser gewaschen, getrocknet und der Äther abdestilliert. Der Rückstand gab nach Umkristallisieren aus Benzol 3,5 g Phenylcyclohexenylbarbitursäure. Zur Analyse wurde aus Methanol, dann aus Benzol umkristallisiert und 1 Stunde bei 85° (0,1 mm) getrocknet. Smp. 209—210°.

3,653 mg Substanz gaben	9,060 mg CO ₂	und	1,82 mg H ₂ O
3,262 mg	"	"	0,290 ccm N ₂ (21°; 721 mm)
C ₁₆ H ₁₆ O ₃ N ₂	Ber. C 67,57	H 5,68	N 9,86 %
	Gef. 67,64	5,58	9,79 %

Phenylcyclohexenylbarbitursäure ist leicht löslich in Äther, Methanol, weniger in Benzol, sehr schwer in Wasser; sie löst sich in gesättigter Natriumbicarbonatlösung, läßt sich aber aus der Ätherlösung nicht mit Bicarbonatlösung ausschütteln. Diese Eigenschaft wurde hier benützt zur Trennung von den durch Verseifung entstandenen Carbonsäuren und wird später noch einmal angewendet werden bei der Trennung von Phenylbarbitursäure. Diese ist eine stärkere Säure und geht in die Bicarbonatlösung.

Die nach Ausziehen der sauren Körper bleibende Ätherlösung gab nach Trocknen und Eindampfen 2 bis 3 g Phenylcyclohexenyl-essigsäureamid, identifiziert durch die Mischprobe mit dem oben-erwähnten Amid.

Die direkte Einführung des Cyclohexenyl-Radikals in Phenylbarbitursäure gelang auf folgendem Wege: Eine Lösung von 0,9 g Kalium in 10 ccm absolutem Methanol wurde nach Zugabe von 50 ccm absolutem Benzol durch Abdampfen von 40 ccm Flüssigkeit von überschüssigem Methanol befreit, dann 70 ccm reines Dioxan und 4,1 g Phenylbarbitursäure zugegeben. Nach ca. einer halben Stunde ist die ganze Masse zu einer Gallerte von ausgeschiedenem Kaliumsalz der Barbitursäure erstarrt. Dann wurde 3,3 g Cyclohexenylbromid in 20 ccm Dioxan zugegeben und unter häufigem Umschwenken 48 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen, schließlich noch 7 Stunden unter Rückfluß gekocht. Das Dioxan wurde im Vakuum abdestilliert, der Rückstand in einem Scheidetrichter mit Wasser und Salzsäure versetzt und kräftig mit Äther durchgeschüttelt. Unveränderte Phenylbarbitursäure bleibt hierbei größtenteils ungelöst und wird mit der wäßrigen Schicht abgelassen. Der Rest davon wurde mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung aus der Ätherschicht ausgezogen (Insgesamt 2,3 g Phenylbarbitursäure zurückgewonnen).

Die Phenylcyclohexenylbarbitursäure wurde der Ätherschicht mit verdünnter Natronlauge entzogen und nach Ansäuern wieder in Äther aufgenommen. Nach Trocknen und Abdestillieren des

Äthers blieben 0,7 g Kristalle vom Smp. 204—206°, die durch Umkristallisieren aus Benzol gereinigt wurden und bei der Mischprobe keine Depression zeigten. Smp. 209—210°, Mischprobe ebenso.

Phenylcyclohexylmalonsäuredimethylester.

1 g Phenylcyclohexenylmalonester nahm beim Hydrieren mit 0,5 g Platinoxid in 50 ccm Methanol bei Zimmertemperatur 90 ccm Wasserstoff auf (Ber. 78 ccm). Nach Abfiltrieren vom Platin und gründlichem Nachwaschen mit Methanol blieb nach Eindampfen des Filtrats 0,9 g roher Phenylcyclohexylmalonester, welcher nach Umkristallisieren aus Methanol bei 89—90° schmolz. In Methanol schwerer löslich als der ungesättigte Ester. Zur Analyse wurde $\frac{3}{4}$ Stunde bei 55° (0,1 mm) getrocknet.

4,189 mg Substanz gaben 10,75 mg CO₂ und 2,83 mg H₂O

C ₁₇ H ₂₂ O ₄	Ber. C 70,30	H 7,64 %
	Gef. 69,99	7,56 %

Bei Versuchen, Cyclohexylbromid direkt mit Phenylmalonester zu kondensieren, wurde nach 24 stündigem Stehen bei Zimmertemperatur und 30 stündigem Kochen unter Rückfluß nur unverändertes Ausgangsmaterial, Phenylessigester und die obengenannte Säure vom Smp. 204—205° erhalten.

5-Phenyl-5-cyclohexylbarbitursäure.

0,3 g Phenylcyclohexenylbarbitursäure nahm beim Hydrieren in 20 ccm Methanol mit Platin (aus ca. 0,5 g Platinoxid) 25 ccm Wasserstoff auf (Ber. 23,6 ccm). Nach Abfiltrieren vom Katalysator und Nachwaschen wurde aus dem Filtrat 0,25 g Phenylcyclohexylbarbitursäure in schönen Nadeln gewonnen. Die gesättigte Säure ist in Methanol weniger leicht löslich als die ungesättigte, schwer löslich in Benzol. Zur Analyse wurde aus Benzol, dann aus wenig Methanol umkristallisiert und 1 Stunde bei 85° (0,1 mm) getrocknet. Smp. 256°.

3,716 mg Substanz gaben 9,12 mg CO₂ und 2,07 mg H₂O

C ₁₆ H ₁₈ O ₃ N ₂	Ber. C 67,09	H 6,34 %
	Gef. 66,94	6,24 %

Zwecks direkter Einführung des Cyclohexyl-Radikals wurde 5-Phenylbarbitursäure mit Cyclohexylbromid und Natriummethylat 24 Stunden unter Rückfluß in Benzol gekocht, wobei unter den nichtflüchtigen Reaktionsprodukten nur Phenylbarbitursäure gefunden wurde. Auch in alkoholischer Natronlauge war nach 48 Stunden bei 60° keine Substitution eingetreten.

Sämtliche Schmelzpunkte wurden im Reichert-Mikroskop bestimmt.

Die Analysen wurden zum größten Teil im mikro-analytischen Laboratorium der Eidg. Techn. Hochschule unter Leitung von Herrn Dr. *M. Furter* von Frl. *T. Ziegler* und von Herrn *H. Gysel* ausgeführt. Einige (in Teil II) stammen von Dr. *A. Schoeller*, Berlin.

Literaturverzeichnis.

1. Fischer und von Mering, Therapie der Gegenwart 1903, Heft 3.
2. S. Fraenkel, Arzneimittelsynthese.
Slotta, Grundriß der modernen Arzneistoff-Synthese, 1931.
3. H. A. Shonle, Ind. Eng. Chem. **23**, 1104 (1931).
4. Vollwiler und Tabern, Am. Soc. **52**, 1676 (1930).
5. Shonle, Keltch und Swanson, Am. Soc. **52**, 2440 (1930).
6. Impens, Med. Klinik, **1925**, 670.
7. Fischer und Dilthey, A. **335**, 334 (1904).
8. Wislicenus, B. **27**, 792, 1091 (1894).
9. Rising und Stieglitz, Am. Soc. **40**, 723 (1918).
10. Dox und Thomas, Am. Soc. **45**, 1811 (1923).
11. Cope und McElvain, Am. Soc. **54**, 4311 (1932).
12. Cope und McElvain, Am. Soc. **54**, 4319 (1932).
13. Dieckmann, B. **33**, 2670 (1900).
14. Fischer und Dilthey, A. **335**, 337 (1904).
15. D. R. P. 167 332, Friedl. **8**, 1118.
16. D. R. P. 225 457 und 227 321, Friedl. **10**, 1151.
17. Staudinger, Göhring und Schöller, B. **47**, 40 (1914).
18. G. Schroeter, B. **42**, 2336 (1909).
19. Pellizzari, Gaz. chim. Ital. **17**, 409 (1887).
20. Boehringer, D. R. P. 107 720 (Friedl. **5**, 863), 112 174, 115 817, 120 375 (Friedl. **6**, 158—166).
21. Guyot und Esteva, C. r. **148**, 564 (1909).
22. Herzig, Z. physiol. Chem. **117**, 13 (1921).
23. Marotta und Rosanova, Atti, R. accad. Lincei Rend. (6) **15**, 753 (1932).
24. McElvain, Am. Soc. **57**, 1303 (1935).
25. Gilman und Wright, Chem. Rev. **11**, 323 (1932).
26. Claisen, A. **418**, 96 (1918); A. **442**, 224 (1925).
27. T. Reichstein, B. **63**, 749 (1930).
28. Staudinger, Becker und Hirzel, B. **49**, 1978 (1916).
29. Staudinger und Hirzel, B. **49**, 2522 (1916).
G. Schroeter, B. **49**, 2697 (1916).
30. Strauß und Hüsey, B. **42**, 2168 (1909).
31. E. Fischer, B. **46**, 892 (1913).
32. Curtius, J. pr. (2) **38**, 401 (1888).
33. Reichstein und Morsman, Helv. **17**, 1119 (1934).
34. Einhorn, A. **359**, 184 (1908); D. R. P. 168 553, Friedl. **8**, 1109.
35. Marshall, Soc. **1931**, 2336.

36. Preiswerk, *Helv.* **6**, 192 (1923).
 37. Vanderveer Voorhees, *Am. Soc.* **47**, 1124 (1925).
 38. D. R. P. 247 952 (1912; *Friedl.* **11**, 926).
 39. Dox und Yoder, *Am. Soc.* **44**, 1564 (1922).
 40. Hofmann und Damm, *Mitt. aus d. schlesischen Kohlenforsch. Inst. der Kaiser Wilhelm Ges.* **2**, 97 (1925); *C.* **1926**, I, 2343.
-

Bildungsgang.

Am 20. April 1911 wurde ich, Hendrik Jan Morsman in Hengelo(O), Holland, geboren, besuchte dort von 1923 bis 1929 die Mittelschule (gemeentelyke Hoogere Burgerschool), und bestand 1929 die Maturitätsprüfung. Mit dem Wintersemester 1929 begann ich mein Studium an der chemischen Abteilung der Eidgenössischen Technischen Hochschule in Zürich und erhielt 1933 das Diplom als Ingenieur-Chemiker. Seit November 1933 arbeite ich im organisch-chemischen Laboratorium bei Prof. Dr. T. Reichstein, und führte unter seiner Leitung die vorliegende Arbeit aus.

Zürich, den 15. November 1935.