

Über Heterocyclus, 4. Mitt.:

Über β -Ureidoaldehydacetale

Von

G. Zigeuner und M. zur Hausen

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie
der Universität Graz

(Eingegangen am 5. Januar 1961)

2-Oxo-6-ureidohexahydropyrimidine und 2-Oxo-6-hydroxyphenylhexahydropyrimidine können durch Einwirkung von Carbamiden bzw. Phenolen auf β -Ureidoaldehyde und β -Ureidoaldehydacetale gewonnen werden. Aus dem β -(1-Methylureido)-butyraldehyd-diäthylacetal bildet sich im sauren Medium ein Hexahydropyrimidyl-tetrahydropyrimidin, dessen Struktur aufgeklärt wurde.

In den vorhergegangenen Mitteilungen^{1, 2, 3} wurde gezeigt, daß aliphatische Aldehyde mit Harnstoff oder Methylharnstoff u. a. zu 2-Oxo-6-ureidohexahydropyrimidinen reagieren. Die Bildung dieser Verbindungen kann auch bei Umsetzung von α, β -ungesättigten Aldehyden mit Carbamid und Methylcarbamid beobachtet werden^{1, 2, 3, 4, 5}. Aus 2-Oxo-6-ureidohexahydropyrimidinen entstehen mit Phenolen 2-Oxo-6-hydroxyphenyl-hexahydropyrimidine. Zur Identifizierung einzelner 2-Oxo-6-ureido-hexahydropyrimidine und 2-Oxo-6-hydroxyphenyl-hexahydro-pyrimidine, die auf einem der oben genannten Wege erhalten worden waren^{1, 2, 4}, wurde nun eine weitere Synthese dieser Körperklasse entwickelt, welche über die β -Ureidoaldehyde bzw. β -Ureidoaldehydacetale führt.

Das β -Ureidopropionaldehydacetal I wurde nach A. Wohl⁶ aus dem β -Aminopropionaldehydacetal und Kaliumcyanat erhalten. Sein chemi-

¹ G. Zigeuner, E. A. Gardziella und G. Bach, Mh. Chem. **92**, 31 (1961).

² G. Zigeuner, M. Wilhelmi und B. Bonath, Mh. Chem. **92**, 42 (1961).

³ G. Zigeuner und W. Nischk, Mh. Chem. **92**, 79 (1961).

⁴ G. Zigeuner, G. Duesberg, M. zur Hausen und E. A. Gardziella, „Zur Reaktion von Acrolein mit Carbamid“, noch nicht veröffentlichte Versuche.

⁵ A. M. Paquin, Kunststoffe **37**, 165 (1947).

⁶ A. Wohl, Ber. dtsh. chem. Ges. **34**, 11 (1916).

sches Verhalten ist durch die Neigung zur intramolekularen Cyclisierung unter Bildung von Abkömmlingen des 2-Oxo-hexahydropyrimidins bei Einwirkung von nukleophilen Agenzien gekennzeichnet. Carbamid führt das Acetal I bei direktem Erhitzen der Komponenten sowie in saurem Medium in das 2-Oxo-6-ureido-hexahydropyrimidin VII über. Bei Umsetzung von I mit 2,4-Dimethylphenol bildet sich das 2-Oxo-6-(2'-hydroxy-3',5'-dimethyl-phenyl)-hexahydropyrimidin XIII, 2,6-Xylenol gibt das 2-Oxo-6-(4'-hydroxy-3',5'-dimethylphenyl)-hexahydropyrimidin XIV. Beide Hydroxyphenylpyrimidine XIII und XIV können auch aus dem Ureido-hexahydropyrimidin VII mit 2,4- bzw. 2,6-Xylenol unter Ersatz des Ureidorestes erhalten werden.

Wie andere 2-Oxo-6-(2'-hydroxyphenyl)-hexahydropyrimidine¹³ mit unbesetztem Stickstoff in Position 1 wird auch XIII mit Acetaldehyd in ein teilweise hydriertes Chromano-pyrimidin, das 1-Oxo-6,8,10-trimethyl-9-oxa-2,10a-diaza-1,2,3,4,4a,9,10,10a-oktahydrophenanthren XXIV umgewandelt; XXIV zerfällt bei Behandlung mit wäßriger Säure wieder zu XIII und Acetaldehyd. Durch Acetylierung werden XIII und XIV in Diacetate XV und XVI übergeführt.

Wie schon Wohl⁶ berichtet, bildet sich bei Einwirkung von Säuren auf das Acetal I ein Kristallinat, welches von ihm nicht näher untersucht wurde. Das Papierchromatogramm zeigte uns, daß hier ein Gemisch von 5 Substanzen vorliegt; die präparative Trennung der einzelnen Verbindungen ist nicht gelungen. Aus dem Ergebnis der Umsetzung des Kristallinates mit 2,4-Xylenol kann jedoch eine Aussage über die Natur der vorliegenden Verbindungen gemacht werden: da hier ausschließlich das 2-Oxo-6-(2'-hydroxy-3',5'-dimethylphenyl)-hexahydropyrimidin XIII gebildet wird, können im Kristallinat nur Körper mit dem Kohlenstoffgerüst des Propionaldehyds (β -Ureidopropionaldehyd, 2-Oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrimidin usw.) vorhanden sein.

Das β -(1-Methylureido)-propionaldehyddiäthylacetal II zeigt bei Einwirkung von nukleophilen Agenzien dieselbe Ringschlußtendenz wie I und wird durch Harnstoff in das 2-Oxo-3-methyl-6-ureido-hexahydropyrimidin VIII, durch Methylharnstoff in das Dimethylhexahydropyrimidin IX und durch 2,4-Xylenol in das 2-Oxo-3-methyl-6-(2'-hydroxy-3',5'-dimethylphenyl)-hexahydropyrimidin XVII übergeführt. XVII entsteht auch aus den Ureido-hexahydropyrimidinen VIII und IX mit 2,4-Dimethylphenol. Im Gegensatz zur Acetylierung der Hydroxyphenylkörper XIII und XIV, bei welcher nur zwei von den vorhandenen drei aktiven Wasserstoffen erfaßt werden (XV, XVI), bildet sich bei Acetylierung von XVII unter Erfassung beider aktiven Wasserstoffe das Diacetat XVIII.

Durch verdünnte Säuren wird das Methylureidoacetal II zum β -(1-Methylureido)-propionaldehyd V verseift. V zeigt gegenüber Carbamid,

Methylcarbamid und 2,4-Dimethylphenol dasselbe Verhalten wie das Acetal II.

Ebenso wie II wird das β -Ureidobutyraldehyd-diäthylacetal III im wäßrig-sauren Medium zum entsprechenden Aldehyd VI gespalten. Aus III und VI wurden mit Carbamid das Hexahydropyrimidin X, mit Xylenolen die Hydroxyphenylhexahydropyrimidine XIX und XX gewonnen. Desgleichen kann das β -(1-Methylureido)-butyraldehyd-diäthylacetal IV mit Harnstoff in das Ureido-hexahydropyrimidin XI, mit 2,4-Xylenol in das 2-Oxo-3,4-dimethyl-6-(2'-hydroxy-3',5'-dimethylphenyl)-hexahydropyrimidin XXI und mit 2,6-Xylenol in das 4'-Hydroxyisomere XXII übergeführt werden. XXI gibt ebenso wie XVII ein Diacetat (XXIII) und wird mit Acetaldehyd wie XIII in ein Chromanopyrimidin, das 1-Oxo-2,3,6,8,10-pentamethyl-9-oxa-2,10a-diaza-1,2,3,4,4a,9,10,10a-oktahydrophenanthren XXV umgewandelt⁷.

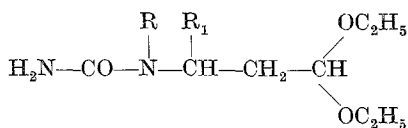
Bei Einwirkung von Methylharnstoff auf IV tritt die Bildung eines Ureido-hexahydropyrimidins (XII) nur in untergeordnetem Ausmaß ein; als Hauptprodukt wird das 1,1-Bis-(3-methylureido)-3-(1-methylureido)-butan XXVI gebildet. Aus dem Acetal IV und Chloralharnstoff entsteht ebenfalls ein Tris-carbamidoprodukt, das 1,1-Bis-(3- α -hydroxy- β -trichloräthylureido)-3-(1-methylureido)-butan XXVII. Beide Verbindungen XXVI und XXVII verlieren bei Einwirkung von 2,4-Xylenol die geminal gebundenen Ureidoreste und gehen in das 2-Oxo-3,4-dimethyl-6-(2'-hydroxy-3',5'-dimethylphenyl)-hexahydropyrimidin XXI über.

Versuche, das Methylureidoacetal IV durch wäßrige Säuren in den entsprechenden Aldehyd überzuführen, schlugen fehl; hier reagiert das Acetal IV unter Aldolkondensation und Ringschluß zum 2-Oxo-3,4-dimethyl-5-[2'-oxo-3',4'-dimethylhexahydropyrimidyl-(6')]-2,3,4,5-tetrahydropyrimidin XXVIII. Für seine Struktur sprechen folgende Experimente:

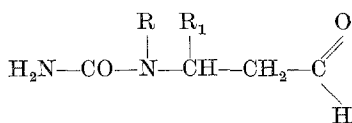
Bei Einwirkung von 2,4-Xylenol auf XXVIII bleibt das aus zwei untereinander verknüpften Butylidenresten bestehende Kohlenstoffgerüst von XXVIII erhalten: unter Addition an die Doppelbindung und Eliminierung eines cyclisch gebundenen Methylcarbamidrestes treten zwei Xylenolreste in das Gerüst von XXVIII ein. Der hier resultierenden Verbindung dürfte die Struktur eines 3-Oxo-1,2,6,8-tetramethyl-10-[2-(2'-hydroxy-3',5'-dimethylphenyl)-n-propyl]-9-oxa-2,4-diaza-1,2,3,4,4a,9,10,10a-oktahydrophenanthrens XXXVI zukommen. Versuche zur Synthese von XXXVI sind im Gange.

Die Bildung einer Pyrimidochroman-Verbindung XXXVI beweist nach den bisherigen Erfahrungen^{1, 2} das Vorliegen eines durch Aldol-

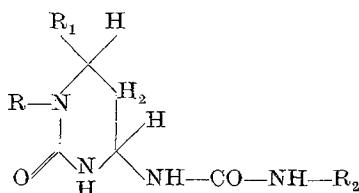
⁷ Über die Bedeutung dieser Ringschlußreaktion zur Strukturaufklärung von 2-Oxo-6-ureido-hexahydropyrimidinen vgl. G. Zigeuner, M. Wilhelmi und B. Bonath².



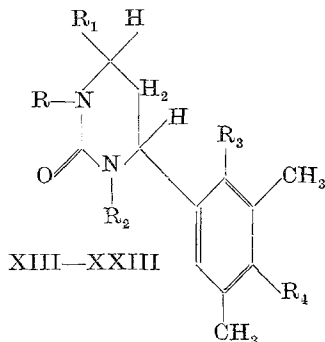
- I: R = R₁ = H
 II: R = CH₃, R₁ = H
 III: R = H, R₁ = CH₃
 IV: R = R₁ = CH₃



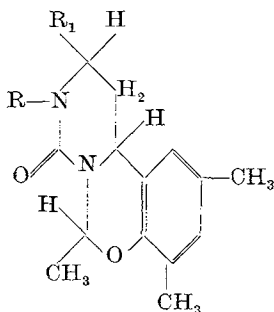
- V: R = CH₃, R₁ = H
 VI: R = H, R₁ = CH₃



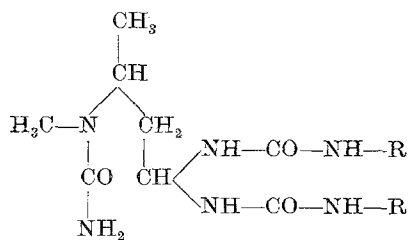
- VII: R = R₁ = R₂ = H
 VIII: R = CH₃, R₁ = R₂ = H
 IX: R = R₂ = CH₃, R₁ = H
 X: R = R₂ = H, R₁ = CH₃
 XI: R = R₁ = CH₃, R₂ = H
 XII: R = R₁ = R₂ = CH₃



- XIII: R = R₁ = R₂ = R₄ = H, R₃ = OH
 XIV: R = R₁ = R₂ = R₃ = H, R₄ = OH
 XV: R = COCH₃, R₁ = R₂ = R₄ = H, R₃ = OCOCH₃
 XVI: R = COCH₃, R₁ = R₂ = R₃ = H, R₄ = OCOCH₃
 XVII: R = CH₃, R₁ = R₂ = R₄ = H, R₃ = OH
 XVIII: R = CH₃, R₁ = R₄ = H, R₂ = COCH₃, R₃ = OCOCH₃
 XIX: R = R₂ = R₄ = H, R₁ = CH₃, R₃ = OH
 XX: R = R₂ = R₃ = H, R₁ = CH₃, R₄ = OH
 XXI: R = R₁ = CH₃, R₂ = R₄ = H, R₃ = OH
 XXII: R = R₁ = CH₃, R₂ = R₃ = H, R₄ = OH
 XXIII: R = R₁ = CH₃, R₂ = COCH₃, R₃ = OCOCH₃, R₄ = H

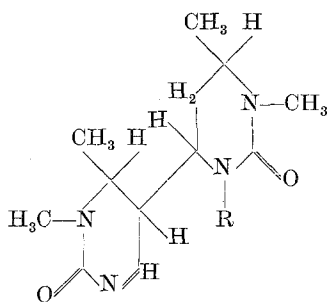


- XXIV: R = R₁ = H
 XXV: R = R₁ = CH₃

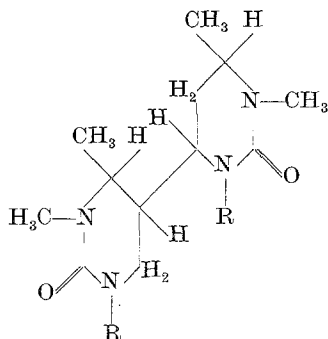


- XXVI: R = CH₃
 XXVII: R = CHOH-CCl₃

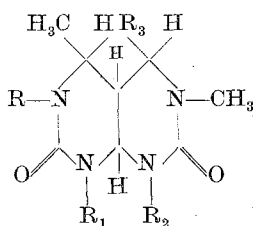
kondensation entstandenen, aus acht Kohlenstoffen bestehenden Gerüsts im Ausgangskörper XXVIII, kann jedoch nicht als Nachweis der Pyrimidyl-pyrimidin-Struktur XXVIII gewertet werden, da auch ein 2,7-Dioxo-3,5,6-trimethyl-4-propenyldekahydropyrimido [4,5-*d*] pyrimidin XXXII in das Chromanopyrimidin XXXVI überführbar sein müßte; XXXII könnte ebenfalls bei Einwirkung von Säuren auf das Methyl-



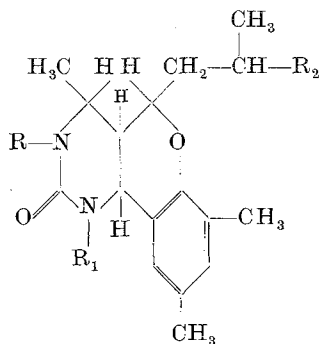
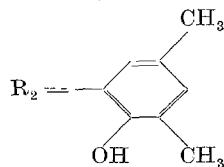
XXVIII: R = H

XXIX: R = COCH₃

XXX: R = H

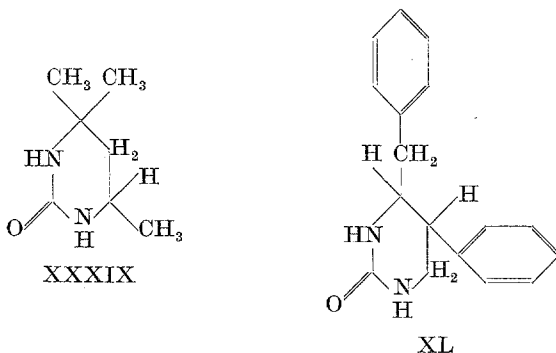
XXXI: R = COCH₃

XXXII—XXXV

XXXVI: R = CH₃, R₁ = H,

XXXVII: R = CH₃, R₁ = R₂ = H
 XXXVIII: R = R₂ = H, R₁ = CH₃

XXXII: R = CH₃, R₁ = R₂ = H, R₃ = CH : CH · CH₃
 XXXIII: R = CH₃, R₁ = R₂ = COCH₃, R₃ = CH : CH · CH₃
 XXXIV: R = CH₃, R₁ = R₂ = H, R₃ = n-C₃H₇
 XXXV: R = R₂ = H, R₁ = CH₃, R₃ = n-C₃H₇



ureidoacetal IV entstehen. Gegen die Formulierung XXXII sprechen jedoch die Ergebnisse der Acetylierung und Hydrierung.

Nach unseren Untersuchungen^{1, 2, 3} über die Einwirkung von Essigsäureanhydrid auf 2-Oxo-6-hydroxyphenylpyrimidine und 2,7-Dioxodekahydropyrimido[4,5-*d*]pyrimidine wird in Carbamidabkömmlingen nur eine der beiden NH-Gruppen der cyclisch gebundenen Carbamidreste substituiert, während Methylcarbamidbrücken in jedem Fall acetyliert werden. Demnach kann die Acetylierung zum Nachweis von freien NH-Gruppen in cyclischen Methylcarbamid-Aldehyd-Kondensaten herangezogen werden.

Bei Acetylierung von XXVIII wird ein Monoacetat XXIX gebildet, ein Beweis für das Vorhandensein von nur einer NH-Gruppe in XXVIII; ein Pyrimidopyrimidin XXXII müßte ein Diacetat XXXIII geben.

Die Hydrierung von XXVIII führt unter Absättigung der C=N-Doppelbindung zum 2-Oxo-3,4-dimethyl-5-[2'-oxo-3',4'-dimethyl-hexahydropyrimidyl-(6')]hexahydropyrimidin XXX, welches nun in ein Diacetat XXXI überführbar ist. Für das Vorliegen eines Dekahydropyrimidylpyrimidins XXX spricht auch das Verhalten gegenüber 2,4-Xylenol: XXX wird hierbei nicht verändert, während ein aus XXXII durch Hydrierung entstehendes 2,7-Dioxo-3,5,6-trimethyl-4-n-propyldekahydropyrimido[4,5-*d*]pyrimidin XXXIV unter Eliminierung eines Methylcarbamidrestes zu einem 3-Oxo-1,2,6,8-tetramethyl-10-n-propyl-9-oxa-2,4-diaza-1,2,3,4,4a,9,10,10a-oktahydrophenanthren XXXVII reagieren müßte. Diese Aussage wird durch folgende Tatsachen bestätigt: Die Hexahydropyrimidine XXXIX und XL werden durch Phenole im sauren Medium nicht verändert; hingegen reagiert das 2,7-Dioxo-3,5,8-trimethyl-4-n-propyldekahydropyrimido[4,5-*d*]pyrimidin XXXV mit 2,4-Xylenol zum 3-Oxo-1,4,6,8-tetramethyl-10-n-propyl-9-oxa-2,4-diaza-1,2,3,4,4a,9,10,10a-oktahydrophenanthren XXXVIII².

Versuche, die Acetale I, II und III in Pyrimidylpyrimidine (XXVIII) überzuführen, sind bis jetzt nicht gelungen. Die im Vergleich zu I, II

und III besondere Reaktivität der α -Methylengruppe von IV scheint durch das Zusammenwirken der beiden Methylgruppen bedingt zu sein.

Zusammenfassend kann gesagt werden:

Das chemische Verhalten von β -Ureidoaldehydacetalen und β -Ureidoaldehyden ist durch die Ringschlußtendenz zu hydrierten Pyrimidinen bei Einwirkung von nukleophilen Agenzien gekennzeichnet. Carbamide geben so 2-Oxo-6-ureido-hexahydropyrimidine, Phenole führen in 2-Oxo-6-hydroxyphenyl-hexahydropyrimidine über. Im sauren Medium werden β -Ureidoacetale im allgemeinen zu den entsprechenden β -Ureidoaldehyden verseift.

Bei Einwirkung von Säuren auf das β -(1-Methylureido)-butyraldehyd-acetal IV ist die bei Reaktion von aliphatischen Aldehyden, Aceton sowie Methylvinylketonen mit Carbamiden eintretende Aldolkondensation unter Pyrimidinringbildung zu beobachten. Die Struktur des entsprechenden Pyrimidylpyrimidinderivates XXVIII konnte durch Xylenolspaltung, Acetylierung und Hydrierung bewiesen werden.

Aus dem Acetal IV und substituierten Harnstoffen entstehen 1,1,3-Tris-ureido-butane XXVI, XXVII, die durch reaktive Phenole unter Abspaltung von 2 Carbamidresten in Hydroxyphenyl-hexahydropyrimidine umgewandelt werden.

Nach den hier niedergelegten Ergebnissen über die Einwirkung von Phenolen auf β -Ureidoaldehyde, β -Ureidoaldehydacetale und 1,1,3-Tris-ureidobutane kann aus dem Auftreten von Hydroxyphenyl-hexahydropyrimidinen in den Umsetzungsprodukten von Aldehyd-carbamidkondensaten mit Phenolen nicht unbedingt auf das Vorhandensein von 2-Oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrimidinen bzw. 2-Oxo-6-ureidohexahydropyrimidinen im Ausgangskondensat geschlossen werden, da die Hydroxyphenyl-pyrimidin-bildung auch bei Vorliegen von β -Ureidoaldehyd- und 1,1,3-Triscarbamidobutanstruktur eintritt.

Experimenteller Teil

1. *β -Ureidopropionaldehyd-diäthylacetal I.* 10 g β -Aminopropionaldehyd-diäthylacetal werden in der 5fachen Menge Wasser gelöst, mit verd. HCl auf pH 7 gebracht und mit 6 g KCNO in 25 ml Wasser auf dem Wasserbade zur Trockene eingedampft. Nach 3maligem Auskochen des Rückstandes mit je 25 ml absol. Methanol wird das Filtrat eingedampft, der zurückbleibende Sirup durch Reiben zur Kristallisation gebracht und aus Benzol-Cyclohexan 1:1 umkristallisiert. Rohausb. 13 g, Schmp. 77°, also höher als der von Wohl⁶ angegebene. Die Wohlschen⁶ Angaben über das hygroskopische Verhalten von I konnten nicht bestätigt werden.

$C_8H_{18}N_2O_3$. Ber. C 50,50, H 9,53, N 14,77.

Gef. C 50,48, H 9,61, N 14,79.

2. *2-Oxo-6-ureidohexahydropyrimidin VII.* a) 4 g I werden mit 8 g Harnstoff 3 Stdn. auf 130° erhitzt, die Schmelze nach dem Abkühlen zerkleinert

und mit 100 ml Alkohol unter öfterem Schütteln 3 Stdn. stehen gelassen. Hierauf wird der Rückstand abfiltriert und aus Alkohol umkristallisiert. Ausb. 3 g VII; Stäbchen vom Schmp. 209°.

$C_5H_{10}N_4O_2$. Ber. C 37,97, H 6,37. Gef. C 37,98, H 6,59.

b) 3 g Harnstoff werden in der Wärme in einem Gemisch von 1,6 ml Alkohol, 0,2 ml H_2O und 0,2 ml konz. HCl gelöst und mit 4 g I 2 Stdn. bei 50° stehen gelassen, wobei der Ansatz durchkristallisiert. Nach Anreiben mit Aceton und Neutralisieren mit Pyridin wird abgenutscht. Ausb. 4 g. Umkrist. aus Alkohol oder Alkohol-Wasser 9:1.

3. 2-Oxo-6-(2'-hydroxy-3',5'-dimethylphenyl)-hexahydropyrimidin XIII.
a) 1 g I wird mit 5 ml 2,4-Xylenol, 3 ml konz. und 3 ml gesätt. alkohol. HCl 3—4 Stdn. bei 50° erwärmt und wasserdampfdestilliert. Aus der zurückbleibenden klaren Lösung fällt XIII nach Abkühlen und Neutralisieren mit $NaHCO_3$ kristallin an. Umkristallisieren aus Alkohol-Butanol 1:1; Plättchen vom Schmp. 267°, Ausb. 1 g.

$C_{12}H_{16}N_2O_2$. Ber. N 12,76. Gef. N 12,83.

b) 1 g 2-Oxo-6-ureidohexahydropyrimidin VII wird mit 5 ml 2,4-Xylenol [wie unter a)] behandelt. Ausb. 0,75 g.

$C_{12}H_{16}N_2O_2$. Ber. C 65,43, H 7,32, N 12,76.
Gef. C 65,56, H 7,44, N 12,63.

c) 1 g XIII wurde mit 10 ml Ac_2O und wenig Na-Acetat wie üblich behandelt. Nach Umkristallisieren aus Petroläther wurden dünne Spieße des Diacetates XV vom Schmp. 142° erhalten. Ausb. 1 g.

$C_{16}H_{20}N_2O_4$. Ber. Ac 28,3. Gef. Ac 28,7.

Bei Verseifung von XV entsteht wieder der Hydroxyphenylkörper XIII.

4. 1-Oxo-6,8,10-trimethyl-9-oxa-2,10a-diaza-1,2,3,4,4a,9,10,10a-oktahydrophenanthren XXIV. 1 g 2-Oxo-6-hydroxyphenyl-hexahydropyrimidin XIII wird mit 20 ml Acetaldehyd und 3 Tropfen HCl 1:1 unter öfterem Umschütteln bei Zimmertemp. stehen gelassen und nach 1 Stde. in 50 ml H_2O gegossen. Nach Neutralisieren mit $NaHCO_3$ wird der überschüssige Acetaldehyd durch Durchblasen von Luft bei 40—50° entfernt und der Rückstand nach Anreiben mit Cyclohexan aus dem gleichen Lösungsmittel umkristallisiert. Ausb. 6 g. Sternchen vom Schmp. 194°.

$C_{14}H_{18}N_4O_2$. Ber. N 11,37. Gef. N 11,46.

Bei kurzem Erhitzen von XXIV mit Alkohol und wenig HCl, Neutralisieren und Eindampfen konnte der Hydroxyphenylkörper XIII erhalten werden.

5. 2-Oxo-6-(4'-hydroxy-3',5'-dimethylphenyl)-hexahydropyrimidin XIV.
a) 2 g I wurden mit 10 g 2,6-Xylenol und 10 ml alkohol. HCl 5 Stdn. bei 50° erwärmt und dann mit Wasserdampf destilliert. Nach dem Erkalten wird mit $NaHCO_3$ neutralisiert und abgesaugt. Ausb. 2,7 g. Stäbe aus Alkohol, Schmp. 230°.

$C_{12}H_{16}N_2O_2$. Ber. C 65,43, H 7,32, N 12,76.
Gef. C 65,65, H 7,35, N 12,89.

b) 1 g 2-Oxo-6-ureidohexahydropyrimidin VII und 5 g 2,6-Xylenol [wie a)]. Ausb. 1,2 g.

$C_{12}H_{16}N_2O_2$. Ber. N 12,76. Gef. N 12,64.

c) Bei der Acetylierung [wie 3c)] wurde das *Diacetat* XVI erhalten. Ausbeute 1,1 g. Feine Nadeln aus Benzol-Cyclohexan, Schmp. 187°.

$C_{16}H_{20}N_2O_4$. Ber. Ac 28,3. Gef. Ac 28,8.

Verseifung von XVI gibt den Hydroxyphenylkörper XIV.

6. *Behandlung des β -Ureidopropionaldehyd-diäthylacetates I mit wässriger Oxalsäure.* a) 5 g Acetal I werden 72 Stdn. bei Zimmertemp. in einer Lösung von 5,7 g Oxalsäure in 57 ml H_2O stehen gelassen. Ein Papierchromatogramm dieser Lösung zeigte 5 Substanzen an. (Schleicher & Schüll 2043b, n-Butanol-Äthanol-Wasser 3:1:1, Entwicklung nach Sprühen mit 90proz. schwach essigsauerm Methanol durch Oxydation mit Chlordioxyd und Behandeln mit einer 1proz. Benzidinlösung [in 10proz. Essigsäure].) Nach Neutralisieren mit $NaHCO_3$, Eindampfen und Extrahieren des Rückstandes mit absol. Alkohol verbleibt nach Verjagen desselben ein heller, teilweise kristallisierender Sirup. Nach Anreiben mit Aceton-Methanol konnte ein Kristallisat erhalten werden, welches dieselbe Zusammensetzung wie die ursprünglich erhaltene Reaktionslösung aufweist.

b) 0,3 g des Kristallisats gaben, mit 3 g 2,4-Xylenol [wie unter 3a)] behandelt, 0,2 g Hydroxyphenyl-hexahydropyrimidin XIII vom Schmp. 267°.

c) Dasselbe Bild wie a) zeigt ein Ansatz, bei welchem 4 g Acetal I mit 2 g Oxalsäure in 22 ml H_2O 3 Tage bei 50° erwärmt und wie oben aufgearbeitet wurden. Der nach Aufarbeitung erhaltene krist. Rückstand besteht wie a) aus 5 Substanzen und gibt [nach 3a)] mit 2,4-Xylenol behandelt das Hydroxyphenylpyrimidin XIII vom Schmp. 267°.

7. *β -(1-Methylureido)-propionaldehyd-diäthylacetal II.* a) 5 g β -Methylaminopropionaldehyd-diäthylacetal wurden [analog 1)] mit 2,5 g KCNO behandelt. Der zurückbleibende Sirup konnte nicht zur Kristallisation gebracht werden. Das Produkt war jedoch, wie das Papierchromatogramm zeigte, einheitlich. Zur Charakterisierung von II wurde das 2,4-Dinitrophenylhydrazon in der üblichen Weise dargestellt. Orangefarbene Platten aus Methanol vom Schmp. 159°.

$C_{11}H_{14}N_6O_5$. Ber. N 27,09. Gef. N 26,91.

8. *2-Oxo-3-methyl-6-ureidohexahydropyrimidin VIII.* a) 1,6 g Acetal II werden mit 3 g Harnstoff 3 Stdn. auf 130° erhitzt, die nach dem Erstarren kristalline Schmelze zweimal mit 60 ml Aceton ausgekocht und der Rückstand aus Alkohol-Aceton 7:3 umkristallisiert. Stäbchen vom Schmp. 179°.

$C_6H_{12}N_4O_2$. Ber. C 41,85, H 7,03. Gef. C 41,61, H 7,23.

b) 4 g Acetal II werden mit 3 g Harnstoff [wie 2b)] behandelt. Ausb. 5 g. Schmp. 179°.

9. *2-Oxo-3-methyl-6-(3-methylureido)-hexahydropyrimidin IX.* 6 g Methylharnstoff werden in 0,4 ml konz. HCl, 0,4 ml Wasser und 3,2 ml Alkohol gelöst, mit 8 g Methylureidoacetal II versetzt und 8 Stdn. bei 50° stehen gelassen. Nach Neutralisation mit $NaHCO_3$ und Entfernen der anorg. Salze erhält man einen Sirup, der nach Anreiben mit Aceton durchkristallisiert. Ausb. 4,5 g. Nach Umkristallisation aus Alkohol schmilzt IX bei 177°.

$C_7H_{14}N_4O_2$. Ber. C 45,15, H 7,58. Gef. C 45,10, H 7,44.

10. 2-Oxo-3-methyl-6-(2'-hydroxy-3',5'-dimethylphenyl)-hexahydropyrimidin XVII. a) Aus 1 g Acetal II und 5 g 2,4-Xylenol [wie 3a)].

b) Aus 1 g Ureidohexahydropyrimidin VIII und 5 g 2,4-Xylenol [wie 3a)].

c) Aus 1 g Methylureidohexahydropyrimidin IX [wie b)].

Der Hydroxyphenylkörper XVII wurde aus Alkohol oder Butanol umkristallisiert. Schmp. 229°.

$C_{13}H_{18}N_2O_2$. Ber. C 66,68, H 7,73, N 11,94.
Gef. C 66,83, H 7,62, N 11,86.

Das Diacetal XVIII kristallisiert aus Cyclohexan in Plättchen vom Schmp. 138°.

$C_{17}H_{22}N_2O_4$. Ber. Ac 25,4. Gef. Ac 26,0.

11. β -(1-Methylureido)-propionaldehyd V. 4 g Acetal II werden in einer Lösung von 2 g Oxalsäure in 22 ml H_2O 2 Tage bei Zimmertemp. stehen gelassen, mit $NaHCO_3$ neutralisiert, im Vak. bei 30–40° eingedampft und der Rückstand mit absol. Methanol extrahiert. Lange Stäbe aus Aceton vom Schmp. 118°.

$C_5H_{10}N_2O_2$. Ber. C 46,14, H 7,74. Gef. C 46,00, H 7,78.

Das 2,4-Dinitrophenylhydrazon vom Schmp. 159° ist mit dem unter 7. gewonnenen Produkt identisch.

12. β -Ureidobutyraldehyd-diäthylacetal III. III wurde aus dem β -Aminobutyraldehyd-diäthylacetal [analog I] gewonnen. III kristallisierte nicht und konnte auch nicht durch Vakuumdestillation gereinigt werden, war jedoch, wie das Papierchromatogramm zeigte, einheitlich. Das 2,4-Dinitrophenylhydrazon kristallisierte aus Butanol in gefiederten Plättchen vom Schmp. 166°.

$C_{11}H_{14}N_6O_5$. Ber. N 27,09. Gef. N 27,00.

13. β -Ureidobutyraldehyd VI. 4 g β -Ureidobutyraldehyd III wurden in einer Lösung von 3 g Oxalsäure in 35 ml Wasser 3 Tage bei Zimmertemp. stehen gelassen und wie 11. behandelt. Der Aldehyd VI kristallisiert aus Dioxan in Nadeln vom Schmp. 145°.

$C_5H_{10}N_2O_2$. Ber. N 21,54. Gef. N 21,48.

Das 2,4-Dinitrophenylhydrazon ist mit dem aus III erhaltenen identisch.

14. 2-Oxo-4-methyl-6-ureidohehexahydropyrimidin X. X wurde aus dem Ureidobutyraldehyd III und dem Aldehyd VI mit Harnstoff, wie unter 2a) und 2b) beschrieben, erhalten. Die Verbindung war mit einem nach Paquin⁵ bzw. G. Zigeuner¹ erhaltenen Produkt identisch. Schmp. 245°.

$C_6H_{12}N_4O_2$. Ber. N 32,54. Gef. N 32,36.

15. 2-Oxo-4-methyl-6-(2'-hydroxy-3',5'-dimethylphenyl)-hexahydropyrimidin XIX. Bei Behandlung des Acetals III oder des Aldehyds VI mit 2,4-Xylenol in der üblichen Weise entstand das schon beschriebene¹ Hydroxyphenylhexahydropyrimidin XIX mit einem Schmp. von 256°.

$C_{13}H_{18}N_2O_2$. Ber. C 66,68, H 7,73. Gef. C 66,43, H 7,81.

16. *2-Oxo-4-methyl-6-(4'-hydroxy-3',5'-dimethylphenyl)-hexahydropyrimidin XX*. Aus dem Ureidobutyralacetal III oder dem Ureidobutyraldehyd VI und 2,6-Xylenol bildet sich das schon früher¹ aus dem 2-Oxo-4-methyl-6-ureido-hexahydropyrimidin X erhaltene Hydroxyphenyl-pyrimidin XX vom Schmp. 233°.

$C_{13}H_{18}N_2O_2$. Ber. N 11,94. Gef. N 11,72.

17. *β-(1-Methylureido)-butyraldehyd-diäthylacetal IV*. 6 g β-Methylamino-butyraldehyd-diäthylacetal wurden in 30 ccm H_2O vorsichtig mit verd. HCl auf pH 8 gebracht, mit 3 g KCNO in 15 ml Wasser versetzt und auf dem Wasserbad eingedampft. Nach Ausziehen des Rückstandes mit siedendem absol. Methanol und Verjagen des Lösungsmittels verblieb ein hellgelber Sirup, der nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte. Die Verbindung IV ist, wie das Papierchromatogramm zeigt, einheitlich. Das zur Charakterisierung dargestellte *2,4-Dinitrophenylhydrazon* kristallisiert aus Butanol in Balken vom Schmp. 166°.

$C_{12}H_{16}N_6O_5$. Ber. N 25,92. Gef. N 25,98.

18. *2-Oxo-3,4-dimethyl-6-ureido-hexahydropyrimidin XI*. a) 1 g Acetal IV wird mit 2 g Harnstoff 3 Stdn. auf 130° erhitzt, die erstarrte, zerkleinerte Schmelze mit 30 ml Aceton ausgekocht und der Rückstand aus Methanol-Aceton 1:3 umkristallisiert. 0,4 g Platten vom Schmp. 178°.

$C_7H_{14}N_4O_2$. Ber. C 45,14, H 7,58, N 30,09.
Gef. C 45,25, H 7,58, N 30,15.

b) 3 g Harnstoff und 4 g Acetal IV [wie 2b) behandelt] geben 3,3 g XI vom Schmp. 178°.

19. *2-Oxo-3,4-dimethyl-6-(2'-hydroxy-3',5'-dimethylphenyl)-hexahydropyrimidin XXI*. a) 1 g β-Methylureidobutyralacetal IV mit 10 g 2,4-Xylenol [wie 3a) behandelt] gibt 0,8 g Hydroxyphenylkörper XXI. Stäbchen aus Alkohol-Wasser 1:1, Schmp. 197°.

$C_{14}H_{20}N_2O_2$. Ber. C 67,21, H 8,12. Gef. C 67,46, H 8,14.

b) 1 g Ureido-hexahydropyrimidin XI und 10 g 2,4-Xylenol [wie 3a)] ergeben 1 g Hydroxyphenylpyrimidin XXI vom Schmp. 197°.

c) 1 g Methylureido-hexahydropyrimidin XII und 5 g 2,4-Xylenol reagieren analog b).

d) Aus 0,5 g Trismethylureidobutan XXVI und 5 ml 2,4-Xylenol [wie b)].

e) Aus 0,5 g Trisureidobutan XXVII und 5 ml 2,4-Xylenol [wie b)].

f) Durch Behandeln von XXI mit Essigsäureanhydrid und Natriumacetat entsteht das *Diacetat* XXIII, welches aus Petroläther mit einem Schmp. von 111° anfällt.

$C_{18}H_{24}N_2O_4$. Ber. Ac 25,9. Gef. Ac 26,7.

20. *1-Oxo-2,3,6,8,10-pentamethyl-9-oxa-2,10a-diaza-1,2,3,4,4a,9,10,10a-oktahydrophenanthren XXV*. 0,5 g Hydroxyphenyl-hexahydropyrimidin XXI werden mit 20 ml Acetaldehyd (analog 4.) behandelt, wobei 0,5 g XXV gebildet werden. Nadeln aus Petroläther vom Schmp. 148,5°.

$C_{16}H_{22}N_2O_2$. Ber. C 70,04, H 8,08, N 10,21.
Gef. C 69,94, H 7,95, N 10,37.

0,35 g XXV werden mit 10 ml Alkohol und 3 ml HCl 1:1 40 Min. zum Sieden erhitzt, mit NaHCO_3 neutralisiert und im Vak. eingedampft. Der Rückstand wird mit 10proz. NaOH bei 60° aufgenommen und nach dem Abkühlen mit HCl 1:1 angesäuert, wobei das Hydroxyphenyl-pyrimidin XXI mit einem Schmp. von 197° anfällt.

21. *2-Oxo-3,4-dimethyl-6-(4'-hydroxy-3',5'-dimethylphenyl)-hexahydropyrimidin XXII*. 2 g β -Methylureidoacetal IV und 4 g 2,6-Xylenol werden in 5 ml alkohol. HCl 6 Stdn. bei 50° stehen gelassen und wie üblich aufgearbeitet. Ausb. 3,7 g. Aus 40proz. wäßrigem Alkohol kristallisiert XXII in Plättchen mit 1 Mol Kristallwasser, welche bei 161° schmelzen, dann wieder erstarren und schließlich bei 176—177° erneut schmelzen. Beim Trocknen im Vak. wird das Kristallwasser abgegeben.

$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$. Ber. N 11,28. Gef. N 11,45.

22. *1,1-Bis-(3-methylureido)-3-(1-methylureido)-butan XXVI*. a) 3 g Methylharnstoff, 0,2 ml konz. HCl, 0,2 ml Wasser, 1,6 ml Alkohol und 4 g β -Methylureidobutyralacetal IV werden 14 Stdn. bei 50° stehen gelassen, mit NaHCO_3 neutralisiert und im Vak. eingedampft. Nach Aufnehmen mit absol. Methanol, Eindampfen und Anreiben mit Aceton werden 4 g XXVI erhalten. Aus Aceton Platten vom Schmp. 117°.

$\text{C}_{10}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_3$. Ber. C 43,78, H 8,08, N 30,64.
Gef. C 44,11, H 8,05, N 30,61.

b) Bei Behandlung von 0,5 g XXVI mit 2 ml Alkohol und 0,3 ml HCl 1:1 unter Rückfluß erhält man ein von 108—175° schmelzendes Kristallisat, welches nicht weiter aufgetrennt werden konnte.

c) Bei längerem Erhitzen von XXVI in Dioxan tritt keine Veränderung ein.

23. *2-Oxo-3,4-dimethyl-6-(3-methylureido)-hexahydropyrimidin XII*. Bei einem [nach 22a)] mit 26 g Acetal IV durchgeführten Ansatz wurde ein in Aceton unlösliches Nebenprodukt gefunden, welches von den anorg. Bestandteilen durch Ausziehen mit heißem absol. Methanol getrennt wurde. Nach Umkristallisieren aus Methanol-Aceton 1:4 erhält man Stäbchen von XII vom Schmp. 158°. Ausb. 1,8 g.

$\text{C}_8\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2$. Ber. C 47,98, H 8,05, N 27,98.
Gef. C 48,10, H 8,05, N 27,52.

24. *1,1-Bis-(3- α -hydroxy- β -trichloräthylureido)-3-(1-methylureido)-butan XXVII*. 6 g Chloralharnstoff werden mit 4 g Acetal IV [wie 22a)] behandelt, wobei bereits nach einer halben Stde. Kristallisation eintritt. Nach 12 Stdn. wird mit Aceton-Methanol 8:2 durchgerieben, mit wenig Pyridin neutralisiert und aus Methanol umkristallisiert. Ausb. 5,7 g, Schmp. 163°.

$\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{Cl}_6\text{N}_6\text{O}_3$. Be Cl 32,18. Gef. Cl 32,27.

25. *2-Oxo-3,4-dimethyl-5-[2'-oxo-3',4'-dimethylhexahydropyrimidyl-(6')]-2,3,4,5-tetrahydropyrimidin XXVIII*. a) 4 g β -(1-Methylureido)-butyraldehyd-acetal IV werden in einer Lösung von 2 g Oxalsäure in 22 ml H_2O 48 Stdn. bei Zimmertemp. stehen gelassen, mit NaHCO_3 neutralisiert und im Vak. bei 50° zur Trockene eingedampft. Der nach 2mal. Ausziehen mit absol. Methanol erhaltene Extrakt wird nach Verjagen des Methanols mit Aceton durch-

gerieben, wobei 1,8—2,5 g XXVIII kristallin anfallen. Zur Umkristallisation löst man in wenig Methanol, setzt warmes Aceton (Methanol-Aceton 3:7) zu und läßt mehrere Tage stehen. Schmp. 235°.

$C_{12}H_{20}N_4O_2$. Ber. C 57,12, H 7,99. Gef. C 57,22, H 7,92.

b) 1,5 g Methylharnstoff, 0,1 ml konz. HCl, 0,1 ml Wasser und 0,8 ml Alkohol werden in der Wärme gelöst, mit 3,9 g Methylureidoacetal IV 4 Stdn. bei 80° unter Rückfluß erhitzt, neutralisiert und eingedampft. Aufarbeitung wie a). Ausb. 0,2 g XXVIII vom Schmp. 235°.

c) 1 g Trismethylureidobutan XXVI gibt bei 48stdg. Stehen in 0,5 g Oxalsäure und 5 ml Wasser bei Zimmertemp. 0,2 g Pyrimidylpyrimidin XXVIII.

26. 2-Oxo-3,4-dimethyl-6-[2'-oxo-1'-acetyl-3',4'-dimethylhexahydropyrimidyl-(6')]-2,3,4,5-tetrahydropyrimidin XXIX. 0,5 g Pyrimidylpyrimidin XXVIII werden mit 10 ml Ac_2O -Pyridin 1:3 1 Stde. erhitzt und im Vak. eingedampft. Nach Durchreiben mit Äther kristallisiert XXIX und wird aus Toluol in Balken vom Schmp. 197° erhalten. Ausb. 0,4 g.

$C_{14}H_{22}N_4O_3$. Ber. Ac 14,62. Gef. Ac 14,20.

XXIX läßt sich auf übliche Weise wieder zu XXVIII verseifen.

27. 3-Oxo-1,2,6,8-tetramethyl-10-[2-(2'-hydroxy-3',5'-dimethylphenyl)-n-propyl]-2,4-diaza-9-oxa-1,2,3,4,4a,9,10,10a-oktahydrophenanthren XXXVI. 0,5 g Pyrimidylpyrimidin XXVIII werden mit 5 ml 2,4-Xylenol und 5 ml gesätt. butanol. HCl 4 Stdn. bei 130° unter Rückfluß erhitzt und wie üblich aufgearbeitet. Nach Anreiben mit Benzol-Cyclohexan 1:1 wird aus 70proz. Alkohol umkristallisiert. Feine Nadelchen vom Schmp. 260°.

$C_{26}H_{34}N_2O_3$. Ber. C 73,90, H 8,11, N 6,63.

Gef. C 74,16, H 8,32, N 6,52.

28. 2-Oxo-3,4-dimethyl-5-[2'-oxo-3',4'-dimethylhexahydropyrimidyl-(6')]-hexahydropyrimidin XXX. a) 0,7 g Pyrimidylpyrimidin XXVIII werden in 30 ml 90proz. Methanol mit 0,15 g PdO in der Schüttelapparatur bei Zimmertemp. hydriert. Nach Abtrennen vom Katalysator wird im Vak. eingedampft und nach Anreiben mit Aceton aus Dioxan umkristallisiert. Balken vom Schmp. 244°, $KMnO_4$ wird nicht entfärbt. Ausb. 0,6 g.

$C_{12}H_{22}N_4O_2$. Ber. C 56,67, H 8,72, N 22,03.

Gef. C 56,42, H 8,79, N 21,88.

XXX reagiert nicht mit 2,4- oder 2,6-Xylenol.

b) Das Diacetat XXXI wurde aus XXX auf übliche Weise erhalten. Platten aus Toluol-Cyclohexan 1:1 vom Schmp. 172°.

$C_{16}H_{26}N_4O_4$. Ber. Ac 25,4, Molgew. 338.

Gef. Ac 26,0, Molgew. 352 (nach Fromm und Friedrich in Naphthalin).

29. 2-Oxo-4,4,6-trimethylhexahydropyrimidin XXXIX. 2 g Anhydrodiacetonharnstoff in 50 ml 90proz. Methanol werden zu einer Aufschlämmung von Pd (aus 0,2 g PdO) in 40 ml 90proz. Methanol hinzugegeben und in der Schüttelapparatur hydriert. Der nach üblicher Aufarbeitung erhaltene Rück-

stand kristallisiert beim Durchreiben mit Benzol. Plättchen aus Benzol vom Schmp. 202°. KMnO_4 wird nicht entfärbt.

$\text{C}_7\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$. Ber. C 59,12, H 9,92. Gef. C 58,86, H 9,83.

XXXIX reagiert weder mit 2,4- noch mit 2,6-Xylenol.

30. *2-Oxo-4-benzyl-5-phenylhexahydropyrimidin XL*. 1 g 2-Oxo-4-benzyl-5-phenyl-2,3,4,5-tetrahydropyrimidin wurde (wie 29.) hydriert. XL kristallisiert aus 50proz. wäßrigem Alkohol in Platten vom Schmp. 181°. KMnO_4 wird nicht entfärbt

$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$. Ber. C 76,66, H 6,81, N 10,52.

Gef. C 76,55, H 6,93, N 10,41.

XL reagiert weder mit 2,4- noch mit 2,6-Xylenol.