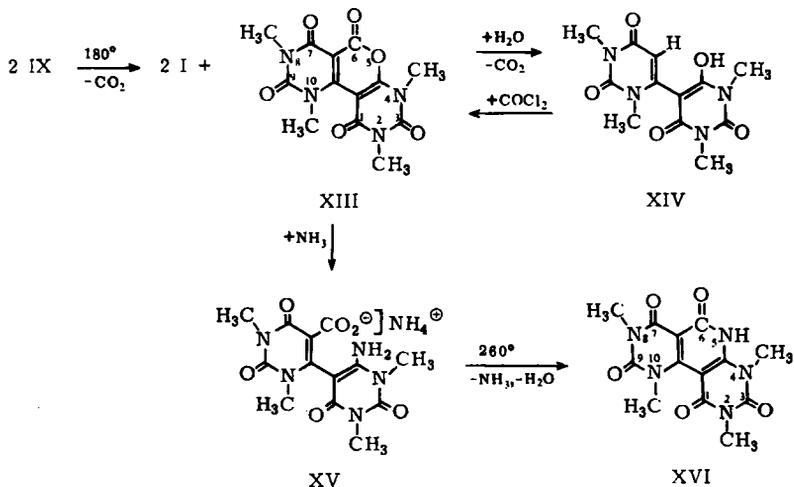


So reagiert VII leicht mit Aminen und Alkali unter Ringöffnung. Mit wäßrigem Ammoniak erhält man das Ammoniumsalz von VIII, aus dem durch Ansäuern der wäßrigen Lösung die Verbindung VIII isoliert werden kann. Löst man VII in verdünnter Kalilauge, so fällt beim Ansäuern der Lösung IX aus.

IX isolierten wir auch bei der Umsetzung von I mit Phosgen in Gegenwart von Tetraalkylharnstoff, als wir die Reaktion bereits nach wenigen Stunden abbrachen.

Die Konstitution IX wurde durch Elementaranalyse, Molekulargewichtsbestimmung mittels potentiometrischer Titration (wobei sich die Verbindung als zweibasige Säure erwies) und chemische Umsetzungen gesichert. Durch Erwärmen von IX mit wasserabspaltenden Agentien bildet sich wieder das Bis-pyrimido- γ -pyron VII. Mit Aminen reagiert IX bei erhöhter Temperatur zu I und 1.3-Dimethyl-barbitursäure-carbonsäure-(5)-amiden (X, XI), die nach H. C. SCARBOROUGH und W. A. GOULD⁵⁾ auch durch Zusammenschmelzen von I mit Harnstoffen erhalten werden. Erhitzt man IX längere Zeit in Methanol unter Rückfluß, so isoliert man neben nicht umgesetztem Ausgangsprodukt I den bislang nicht bekannten 1.3-Dimethyl-barbitursäure-carbonsäure-(5)-methylester (XII). Den gleichen Ester erhielten wir auch aus dem Natrium-salz von I und Chlorameisensäure-methylester.

IX zersetzt sich bei 175–180° unter Kohlendioxydentwicklung zu I und einer farblosen Verbindung, für die wir auf Grund der Elementaranalyse und einiger Umsetzungen die Konstitution XIII annehmen. So erhielten wir durch Hydrolyse aus XIII im Handversuch unter Kohlendioxydentwicklung die bekannte 1.3.1'.3'-Tetramethyl-dibarbitursäure⁷⁾ (XIV), die sich mit Phosgen wieder zu XIII cyclisieren ließ.

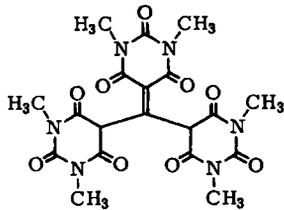


Außerdem wird der α -Pyronein in XIII mit Ammoniak glatt geöffnet zu XV, das bei ca. 260° unter Abgabe von Ammoniak und Wasser in das α -Pyridon XVI übergeht.

Bei der Umsetzung von I mit Phosgen in Gegenwart von Tetraalkylharnstoff entsteht außerdem eine gelbe Verbindung, der wir mit Vorbehalt die Konstitution XVII zuschreiben.

⁷⁾ R. D. HOTCHKISS und T. B. JOHNSON, J. Amer. chem. Soc. 58, 525 [1936].

Die gelbe Verbindung XVII ist in indifferenten organischen Lösungsmitteln unlöslich. Sie löst sich in Dioxan, Phenol, Ameisensäure, Essigsäure und Dimethylformamid sowie sehr leicht in Wasser. Gegen konzentrierte, nicht oxydierende Säuren ist die Verbindung stabil, dagegen entweicht beim Kochen mit 2*n* NaOH Methylamin.

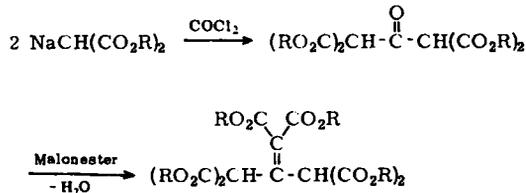


XVII

Beim Ansäuern der Reaktionslösung fällt unter Kohlendioxydentwicklung ein gelber kristalliner Niederschlag noch ungeklärter Konstitution aus. Nach der Elementaranalyse, die auf $C_{16}H_{19}N_5O_7$ paßt, müßte ein Barbitursäurerer aufgespalten worden sein.

Zwar konnten wir auch für die gelbe Verbindung XVII bis jetzt noch keinen exakten Strukturbeweis führen, doch stützt die folgende Reaktion unsere Annahme. I reagiert in Gegenwart wasserabspaltender Agentien mit VII oder IX. Nach Aufarbeitung des Ansatzes wurde die gelbe Verbindung XVII isoliert.

Setzt man das Natriumsalz von I mit Phosgen um, so erhält man neben VII ebenfalls die gelbe Verbindung XVII. Eine ähnliche Reaktion findet bei der Kondensation von Natriummalonester mit Phosgen statt⁸⁾. Als Hauptprodukt entsteht Acetontetracarbonsäureester, der mit noch unverändertem Malonester unter Wasserabspaltung Isobutylen-hexacarbonsäureester als Nebenprodukt bildet⁸⁾.

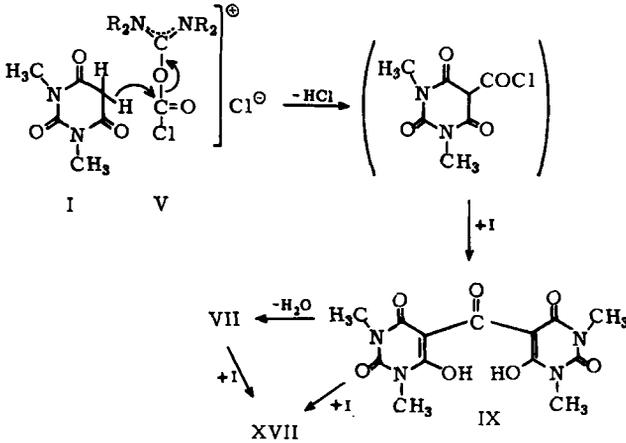


Die Tatsache, daß bei der Reaktion von 1,3-Dimethyl-barbitursäure (I) mit Phosgen nur katalytische Mengen Tetraalkylharnstoff benötigt werden, macht eine über die Bindung des Chlorwasserstoffes hinausgehende chemische Beteiligung des Tetraalkylharnstoffs wahrscheinlich. Wir nehmen daher den Reaktionsverlauf nach S. 135 an.

Der erste Reaktionsschritt ist demnach die Bildung des reaktionsfähigen, nicht isolierbaren 1,3-Dimethyl-barbitursäure-carbonsäure-(5)-chlorids, das sofort mit I zu IX weiterreagiert. Der zurückgebildete Tetraalkylharnstoff reagiert mit Phosgen wieder zum Addukt V, unter dessen wasserabspaltender Wirkung im weiteren Verlauf der Reaktion aus IX \rightarrow VII entsteht. IX oder VII reagieren mit noch nicht umgesetzter 1,3-Dimethyl-barbitursäure (I) zu der gelben Verbindung XVII. Daß das Addukt V mit I in der oben beschriebenen Weise reagiert, ist zunächst überraschend.

Das elektrophile Potential des Harnstoff-Kohlenstoffatoms in dem Addukt V ist wesentlich geringer als in dem entsprechenden Dimethylformamid-Addukt. So besteht die Möglichkeit, daß nucleophile Verbindungen nicht am Harnstoff-Kohlenstoffatom angreifen, sondern durch das ebenfalls im Addukt aktivierte Phosgen acyliert werden.

⁸⁾ G. SCHROETER, Ber. dtsch. chem. Ges. 59, 973 [1926].



In einer kürzlich erschienenen Arbeit zeigten A. LÜTTRINGHAUS und H. W. DIRKSEN⁹⁾, daß Gemische von Tetramethylharnstoff/Carbonsäurechloriden für Acylierungen geeignet sind. Aus kinetischen Untersuchungen kommen sie zu dem Schluß, daß eine chemische Beteiligung des Tetramethylharnstoffes bei den Acylierungsreaktionen wahrscheinlich ist.

Es lag nahe, auch den Einfluß von *N*-substituierten Lactamen und Säureamiden auf die Umsetzung von 1.3-Dimethyl-barbitursäure mit Phosgen zu untersuchen. *N*-Methyl-pyrrolidon katalysiert die Reaktion ebenfalls. Allerdings waren die Ausbeuten an VII und XVII geringer als bei den Umsetzungen mit Tetraalkylharnstoffen. Dimethylformamid zeigte erwartungsgemäß keine katalytische Wirkung, da es selbst über das Amidchlorid mit I zur Dimethylaminomethylen-Verbindung II und zum Methinoxonol III reagiert. Die gelbe Verbindung XVII entstand nur in Spuren. Die Bildung von VII und IX konnte nicht nachgewiesen werden. Pyridin, das mit Phosgen ebenfalls ein Addukt bildet, katalysiert die Reaktion dagegen wieder. Die Ausbeuten sind wesentlich geringer als bei den Tetraalkylharnstoffen.

Diese Ergebnisse stützen die Auffassung, daß Acylierungsreaktionen durch Tetraalkylharnstoffe begünstigt werden, wobei im allgemeinen nicht mit Nebenreaktionen wie beim Dimethylformamid zu rechnen ist.

Über Umsetzungen von 4-Amino-1.3-dimethyl-uracil mit Phosgen und Tetraalkylharnstoff, die unter anderem zu dem isolierbaren, sehr reaktionsfähigen 4-Amino-1.3-dimethyl-uracil-carbonsäure-(5)-chlorid führten, und die Darstellung von Bis-pyrimido- γ -pyridon soll demnächst berichtet werden.

⁹⁾ Angew. Chem. 75, 1059 [1963].

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

1. *1.3-Dimethyl-5-dimethylaminomethylen-barbitursäure-hydrochlorid (II)*: Zu einer Lösung von 3.7 g (0.05 Mol) *Dimethylformamid* in absol. Benzol ließ man unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluß eine benzolische Lösung von 5.0 g (0.05 Mol) *Phosgen* zutropfen (Kühlung). Anschließend wurde noch 15 Min. stehengelassen und dann 7.8 g (0.05 Mol) *1.3-Dimethyl-barbitursäure (I)* zugegeben. Nach 30 Min. Rühren bei 40° wurde der Niederschlag abgesaugt, mit Benzol gewaschen und i. Vak. über Phosphorpentoxyd und Paraffinschnitzel getrocknet. Ausb. 10 g (81 %) *II*, Schmp. 90–100° (Zers.). Die Verbindung ist stark hygroskopisch und verliert an der Luft sowie bei Umkristallisationsversuchen Chlorwasserstoff. Eine exakte Analyse wurde nicht erhalten.

a) *Umsetzung von II mit 1.3-Dimethyl-barbitursäure (I)*: Eine Probe *II* in Äthanol wurde mit *I* und Triäthylamin versetzt (Gelbfärbung) und kurz erwärmt. Beim anschließenden Einleiten von HCl fielen gelbe Kristalle vom Schmp. 275° aus, der im Gemisch mit authent. *Oxonol III*²⁾ ohne Depression blieb.

b) *Umsetzung von II mit 4-Amino-1.3-dimethyl-uracil*: Eine Probe *II* wurde mit dem *Uracil* in Äthanol kurz erwärmt. Der gebildete Niederschlag wurde abgesaugt und mit wenig Äthanol gewaschen. Schmp. 318°. Der Misch-Schmp. mit authent. *Bis-pyrimido-pyridin IV*³⁾ war ohne Depression.

2. Umsetzung von 1.3-Dimethyl-barbitursäure (I) mit Phosgen

a) *In Gegenwart von Tetraäthylharnstoff*: Unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluß wurde in eine Lösung von 46.0 g (0.3 Mol) *I* und 4.0 g (0.026 Mol) *Tetraäthylharnstoff* in 400 ccm absol. Benzol bei 80° in mäßigem Strom *Phosgen* eingeleitet. Aus der sich orange färbenden Reaktionslösung fiel ein Niederschlag aus, der nach 12stdg. Reaktionsdauer abgesaugt, mit Äthanol gewaschen, in ca. 400 ccm Wasser aufgeschlämmt, abgesaugt und mit Wasser gewaschen wurde. Ausb. 22.5 g (48 %) farblose Kristalle an *2.4.5.6.8-Pentaoxo-1.3.7.9-tetra-methyl-1.2.3.4.6.7.8.9-octahydro-5H-dipyrimido[4.5-b:5'.4'-e]pyran (VII)*, Schmp. 290–295° (Zers.), nach Umkristallisieren aus Wasser Schmp. 290–305° (Zers.).

$C_{13}H_{12}N_4O_6$ (320.3) Ber. C 48.70 H 3.78 N 17.51 Gef. C 48.65 H 3.89 N 17.70

Das Filtrat wurde mit dem Wasch-Äthanol vereinigt und i. Vak. eingengt. Der ölige rote Rückstand wurde mit 500 ccm Äthanol versetzt, der gelborangefarbene Niederschlag am andern Morgen abgesaugt und mit Äthanol gewaschen. Ausb. 17.5 g, Schmp. 320–330° (Zers.). Das Rohprodukt wurde in wenig Äthanol aufgeschlämmt, in der Wärme mit einigen Tropfen wäßr. Diäthylaminlösung versetzt, bis eine klare Lösung entstanden war, und anschließend mit ungefähr der äquivalenten Menge 10-proz. äthanol. HCl-Lösung. Nach Aufbewahren im Eisschrank fielen 16.5 g (36 %) gelbe Kristalle vom Schmp. 335–337° aus, denen wir die Konstitution *XVII* zuschreiben.

$C_{19}H_{20}N_6O_9$ (476.4) Ber. C 47.90 H 4.23 N 17.64 Gef. C 47.83 H 4.39 N 17.62

b) *In Gegenwart von Tetramethylharnstoff*: Mit 46 g (0.3 Mol) *1.3-Dimethyl-barbitursäure (I)* und 1.5 g (0.013 Mol) *Tetramethylharnstoff* erzielten wir unter den gleichen Reaktionsbedingungen ähnliche Ausbeuten an *VII* und *XVII* wie unter 2. a).

3. Umsetzungen mit VII

a) *1.3-Dimethyl-5-[6-amino-2.4-dioxo-1.3-dimethyl-tetrahydropyrimidinyl-(5)-carbonyl]-barbitursäure (VIII)*: 10 g *VII* wurden in ca. 50 ccm wäßr. *Ammoniak* in der Wärme gelöst, mit Wasser verdünnt und mit konz. Salzsäure stark angesäuert. Die ausgefallenen farblosen

Nadeln (8 g, 76%) schmolzen aus Dimethylformamid/Wasser bei 230–240° (Zers.). Ab 240° teilweises Wiedererstarren.

$C_{13}H_{15}N_5O_6$ (337.3) Ber. C 46.29 H 4.48 N 20.77 Gef. C 46.01 H 4.47 N 20.56

b) 1.3-Dimethyl-5-[6-hydroxy-2.4-dioxo-1.3-dimethyl-tetrahydropyrimidinyl-(5)-carboyl]-barbitursäure (5.5'-Carbonyl-bis-[1.3-dimethyl-barbitursäure], IX): Die Lösung von 3 g VII in 20 ccm 2*n* KOH wurde mit konz. Salzsäure stark angesäuert. Tags darauf fielen farblose Kristalle aus. Ausb. 2.1 g (66%), Schmp. 175–180° (Zers.).

$C_{13}H_{14}N_4O_7$ (338.3) Ber. C 46.16 H 4.17 N 16.57

Gef. C 45.92 H 4.07 N 16.59 Mol.-Gew. 338 (potentiometr. Titration)

4. Umsetzungen mit IX

a) 2.5 g IX wurden 2 1/2 Stdn. in 40 ccm Phosphoroxchlorid unter Rückfluß gekocht. Anschließend wurde das überschüss. Phosphoroxchlorid i. Vak. abdestilliert und der Rückstand mit Äthanol versetzt. Als farbloses Kristallpulver fielen 1.5 g (62%) VII an, Schmp. und Misch-Schmp. 290–305° (Zers.).

b) Zu 10 g IX und 1 g Tetraäthylharnstoff wurde in 150 ccm absol. Benzol bei 60–70° in mäßigem Strom Phosgen eingeleitet, wobei sich die Reaktionslösung rot färbte. Der ausgefallene Niederschlag wurde nach 5 Stdn. abgesaugt und mit Äthanol gewaschen. Ausb. 4.7 g (49%) VII, Schmp. und Misch-Schmp. 290–305° (Zers.).

c) 1.3-Dimethyl-barbitursäure-carbonsäure-(5)-amid (X): 4.2 g IX wurden in wärr. Ammoniak gelöst und zur Trockne eingengt. Der Rückstand wurde 1 Stde. auf 140–150° erhitzt und aus 250 ccm Äthanol umkristallisiert. Ausb. 1.7 g (69%) X. Schmp. und Misch-Schmp. 220–221° (Lit.⁵): 220–221°. Aus dem äthanol. Filtrat wurden nach Einengen 1.5 g (77%) I isoliert. Schmp. 121° (Lit.²): 123°.

d) 1.3-Dimethyl-barbitursäure-carbonsäure-(5)-anilid (XI)

α) 1.7 g (5 mMol) IX wurden mit 0.5 g (5 mMol) Anilin in 5 ccm Äthanol 2 Stdn. zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde der Niederschlag abgesaugt, mit Äthanol gewaschen und aus Benzol umkristallisiert. Ausb. 1.1 g (79%) XI, Schmp. 159–161°.

$C_{13}H_{13}N_3O_4$ (275.3) Ber. C 56.72 H 4.76 N 15.27 Gef. C 57.05 H 4.76 N 15.10

Aus dem Filtrat wurden nach Einengen 0.5 g (64%) I isoliert. Schmp. 121° (Lit.²): 123°.

β) Nach l. c.⁵): 7.0 g (0.03 Mol) N.N'-Diphenyl-harnstoff wurden mit 6 g (~0.04 Mol) I 1 Stde. auf 220–240° erhitzt. Nach dem Erkalten wurde der Schmelzkuchen mit 30 ccm Methanol aufgeschlämmt, abgesaugt, mit wenig Methanol gewaschen und aus Benzol umkristallisiert. Ausb. 4.8 g (52%) XI. Schmp. und Misch-Schmp. 158–161°.

e) 1.3-Dimethyl-barbitursäure-carbonsäure-(5)-methylester (XII)

α) 2 g IX wurden in 150 ccm Methanol bis zur vollständigen Lösung unter Rückfluß gekocht. Nach Stehenlassen über Nacht kristallisierten 0.9 g IX wieder aus. Das Filtrat wurde zur Trockene eingengt und fraktioniert aus Methanol umkristallisiert. Ausb. 0.5 g (54%) I, Schmp. 122°, und 0.5 g (40%) XII, Schmp. 152–155°.

$C_8H_{10}N_2O_5$ (214.2) Ber. C 44.86 H 4.71 N 13.08 Gef. C 44.88 H 4.82 N 13.24

β) 17.8 g (0.1 Mol) Natriumsalz von I und 50 ccm Chlorameisensäure-methylester wurden 20 Stdn. unter Rühren zum Sieden erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion setzte man ca. 50 ccm Methanol zu, saugte vom Rückstand ab und engte das Filtrat ein. Der kristalline Niederschlag wurde abgesaugt, mit wenig Methanol gewaschen und aus Methanol umkristalli-

siert. Ausb. 4.5 g (21%) *XII*, Schmp. 156°. Aus dem natriumchloridhaltigen gelben Rückstand kann durch Auskochen mit Wasser eine gelbe kristalline Verbindung noch ungeklärter Konstitution isoliert werden. Ausb. 2.2 g, Schmp. 260°.

f) *Thermische Zersetzung von IX zu 3.6.7.9-Tetraoxo-2.4.8.10-tetramethyl-1.2.3.4.7.8.9.10-octahydro-6H-dipyrimido[4.5-b:4'.5'-d]pyran (XIII) und I*: 7.5 g *IX* wurden 45 Min. auf 180° erhitzt (CO₂-Entwicklung). Der Rückstand wurde mit 40 ccm absol. Benzol aufgeköcht, heiß filtriert und mit wenig Benzol gewaschen. Ausb. 3.4 g (96%) *XIII*, Schmp. 245–250°; aus Methanol farblos. Kristalle vom Schmp. 264–266°.

C₁₃H₁₂N₄O₆ (320.3) Ber. C 48.70 H 3.78 N 17.51 Gef. C 48.70 H 3.93 N 17.79

Nach Abkühlung fielen aus dem benzolischen Filtrat 2.8 g (80%) *I* aus. Schmp. und Misch-Schmp. 117–120° (Lit.²⁾: 123°).

5. *Hydrolyse von XIII zu 1.3.1'.3'-Tetramethyl-dibarbitursäure (XIV)*: *XIII* wurde in verd. Natronlauge gelöst, kurz erwärmt und anschließend mit HCl angesäuert (CO₂-Entwicklung). Es fiel ein farblos. Niederschlag aus, der aus Wasser mit einigen Tropfen konz. Salzsäure umkristallisiert wurde: *XIV* in farblos. Kristallen vom Schmp. 272–274° (Lit.⁷⁾: 272°).

6. *Umsetzung von XIV mit Phosgen und Tetraäthylharnstoff zu XIII*: In 3 g (0.02 Mol) *XIV* und 0.8 g (0.005 Mol) Tetraäthylharnstoff in 50 ccm Benzol wurde bei Siedetemperatur 1 Stde. Phosgen eingeleitet. Der ausgefallene farblose Niederschlag wurde abgesaugt und mit Benzol gewaschen. Ausb. 2.4 g (73%), Roh-Schmp. 240–250°. Nach papierchromatographischem Vergleich ist *XIII* entstanden.

7. *1.3.6.7.9-Pentaoxo-2.4.8.10-tetramethyl-1.2.3.4.5.6.7.8.9.10-decahydro-dipyrimido[4.5-b:4'.5'-d]pyridin (XVI)*: In eine Lösung von 1.6 g (0.005 Mol) *XIII* in 50 ccm Chloroform wurde bei Siedetemperatur Ammoniak eingeleitet. Nach 1/2 Stde. wurde der gebildete Niederschlag abgesaugt (1.3 g, Schmp. 254° (Zers.)). Aus Methanol/Äther kamen 0.9 g (51.5%) Ammoniumsalz *XV*, Schmp. 265° (Zers.), leicht löslich in Wasser.

NH₄[C₁₃H₁₄N₅O₆ (354.3) Ber. C 44.06 H 5.12 N 23.72 Gef. C 44.23 H 5.20 N 23.85

0.9 g *XV* wurden 10 Min. auf 260° erhitzt (Abspaltung von Ammoniak und Wasser). Das erhaltene Rohprodukt lieferte aus Dimethylformamid/Wasser 0.5 g (31%) *XVI* vom Schmp. 248°.

C₁₃H₁₃N₅O₅ (319.3) Ber. C 48.90 H 4.10 N 21.94 Gef. C 48.61 H 3.99 N 22.21

8. *1.3-Dimethyl-5-{bis-[1.3-dimethyl-barbituryl-(5)]-methylen}-barbitursäure (XVII)*: Die schon unter 2. a) mitentstandene Verbindung gewannen wir unabhängig wie folgt: 2.4 g (0.0075 Mol) *VII* und 1.5 g (0.01 Mol) *I* wurden in 20 ccm Acetanhydrid 45 Min. zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wurde von geringen Mengen nicht umgesetztem *VII* abfiltriert, das Filtrat i. Vak. eingeengt und der Rückstand mit Äthanol versetzt. Am andern Morgen war ein roter Niederschlag ausgefallen, der wie unter 2. a) umkristallisiert wurde. Ausb. 1.1 g *XVII* (30%), Schmp. und Misch-Schmp. 330–331°.

9. *Hydrolyse von XVII*: 4 g *XVII* wurden in 150 ccm 2*n* NaOH 3 Stdn. zum Sieden erhitzt (Methylamin-Entbindung). Anschließend wurde die Lösung mit HCl angesäuert (CO₂-Entwicklung) und der ausgefallene hellgelbe kristalline Niederschlag abgesaugt. Ausb. 3.2 g, aus Dimethylformamid/Wasser Schmp. 298–300°.

C₁₆H₁₉N₅O₇ (393.3) Ber. C 48.84 H 4.87 N 17.81 Gef. C 48.34 H 5.20 N 18.05

10. *Umsetzung des Natriumsalzes von I mit Phosgen*: In 10 g (0.056 Mol) Natriumsalz von *I*, suspendiert in 50 ccm absol. Benzol, wurde unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluß bei 80°

Phosgen eingeleitet. Nach 10stdg. Reaktion wurde der gebildete Niederschlag abgesaugt, mit Äthanol gewaschen und zur Entfernung des mitabgesaugten Natriumchlorids mit Wasser behandelt. Ausb. 5.5 g (63%) VII. Schmp. und Misch-Schmp. 290–300° (Zers.).

Das Filtrat wurde i. Vak. eingengt, der rote ölige Rückstand mit 50 ccm Äthanol versetzt und über Nacht stehengelassen. Der ausgefallene orangerote Niederschlag wurde abgesaugt, mit Äthanol gewaschen und getrocknet. Ausb. 2 g, Schmp. 300–315°. Das Produkt ist papierchromatographisch nicht einheitlich, enthält aber überwiegend die unter 2. a) beschriebene gelbe Verbindung XVII.
