

Der Äther $C_{10}H_{16}O_2$ (XXVIII) wurde durch 30 Min. langes Erhitzen von 10 ccm Oxyd mit 50 ccm 15-proz. methylalkohol. Kalilauge gewonnen. Ausbeute 70 %.

Sdp. 221—223°; $d^{20} = 0.971$; $n_D = 1.4803$.

0.1390 g Sbst.: 0.3390 g CO_2 , 0.1130 g H_2O . — 0.1485 g Sbst.: 0.2015 g AgJ (nach Zeisel).

$C_{10}H_{16}O_2$. Ber. C 71.1, H 9.7, OCH_3 17.9. Gef. C 71.4, H 9.5, OCH_3 18.4.

Aus dem laugen-löslichen Anteil der Alkali-Behandlung des Oxydes XXVI wurde beim Ansäuern das krystallisierende und in Prismen sublimierbare Oxy-isophoron (XXVII) erhalten, das farblos war und bei 92—93° schmolz. Aus dem Äther XXVIII konnte es durch 4-stäg. Erwärmen mit HCl-haltigem Eisessig auf dem Wasserbade gewonnen werden.

0.1255 g Sbst.: 0.3205 g CO_2 , 0.1030 g H_2O .

$C_9H_{14}O_2$. Ber. C 69.7, H 9.2. Gef. C 70.1, H 9.1.

Bei der Autoxydation nahm Isophoron auch in der Wärme nur langsam O_2 auf. Im laugen-unlöslichen Anteil des Reaktionsproduktes wurde OCH_3 nachgewiesen. Nach Entmethylierung mit warmem, HCl-haltigem Eisessig konnte etwas Oxy-isophoron erhalten werden.

Pulegon-oxyd, $C_{10}H_{16}O_2$ (XXIX).

100 ccm Pulegon (aus Poleöl, $\alpha_D = +16^\circ$) wurden in 200 ccm Methanol unter Eiskühlung langsam abwechselnd und in kleinen Portionen mit insgesamt 140 ccm 30-proz. H_2O_2 und 120 ccm 30-proz. methylalkohol. KOH versetzt, das Gemisch wurde 3 Stdn. gekühlt, dann 3 Stdn. bei Zimmer-Temperatur belassen, ausgeäthert und nach Verdampfen des Lösungsmittels im Vakuum fraktioniert.

Sdp.₂₅ 125—127°; $d^{20} = 1.008$; $\alpha_D = +6.6^\circ$; $n_D = 1.4670$.

Beim Stehen trat Krystallisation ein. Nach Abpressen auf Ton schmolz das Oxyd bei 40°.

0.1290 g Sbst.: 0.3380 g CO_2 , 0.1125 g H_2O .

$C_{10}H_{16}O_2$. Ber. C 71.4, H 9.5. Gef. C 71.5, H 9.8.

Freiburg i. Br., 26. August 1933.

308. Werner Bergmann und Treat B. Johnson: Die Synthese des 5-Acetyl-uracils (Untersuchungen über Pyrimidine, CXXXVII. Mitteil.).

[Aus d. Chem. Institut d. Yale Universität, New Haven, Conn.]

(Eingegangen am 21. August 1933.)

Claisen¹⁾ hat gezeigt, daß sich die von ihm entdeckten Oxymethylenketone mit Harnstoff leicht unter Austritt von 1 Mol. Wasser bzw. Alkohol zu den entsprechenden Ureidokörpern verbinden. So erhielt er aus [Äthoxy-methylen]-acetessigester und Harnstoff bei 130° den [Ureido-methylen]-acetessigester (I). Benary²⁾ fand, daß, wenn der Harnstoff durch Guanidin ersetzt wird, nicht nur der Austausch des Hydroxyls der Oxymethylengruppe

¹⁾ A. 297, 116.

²⁾ B. 63, 2602 [1930].

gegen den Guanidinrest stattfindet, sondern daß unter Abspaltung eines weiteren Moleküls Wasser Ringschließung zu einem 2-Amino-pyrimidin-Derivat stattfindet. Eine derartige Ringschließung ist bei [Ureido-methylen]-ketonen bisher nicht herbeigeführt worden. Wir haben die Untersuchung darüber, wie eine solche zu bewerkstelligen ist, zunächst an Hand des [Ureido-methylen]-acetessigesters (I) aufgenommen, in der Hoffnung zu der bisher wenig erforschten Gruppe der Dihydro-pyrimidine und evtl. zu dem unbekanntem 5-Acetyl-uracil zu gelangen.

Die Anwendung von Säure als ringschließendes Reagens erwies sich als unvorteilhaft. Nur mit sehr verdünnter Salzsäure wurde in geringer Ausbeute ein Pyrimidin erhalten. Das gleiche Pyrimidin läßt sich jedoch in viel besserer, beinahe theoretischer Ausbeute gewinnen, wenn man die Ringschließung mit Hilfe von 1 Mol. Natriumäthylat herbeiführt. Das Pyrimidin, das man dabei erhielt, erwies sich als der Äthylester der 2-Oxo-1.2-dihydro-6-methyl-pyrimidin-5-carbonsäure (II). Der Ringschluß hat also über die Ketogruppe des Acetessigesters stattgefunden.

Wie zu erwarten, ist die Methylgruppe dieses neuen Pyrimidins ebenso reaktionsfähig wie die im 6-Methyl-pyrimidin (III). Sie reagiert leicht mit Benzaldehyd unter Bildung der entsprechenden Benzalverbindung.

Bei der katalytischen Hydrierung nimmt der Ester II leicht 1 Mol. Wasserstoff auf und geht dabei in ein Tetrahydro-pyrimidin-Derivat über. Dieses erwies sich als identisch mit dem kürzlich von Folkers und Johnson³⁾ dargestellten 2-Oxo-1.2.3.4-tetrahydro-5-carbäthoxy-6-methyl-pyrimidin. Wie die genannten Autoren gezeigt haben, leistet die in dieser Verbindung noch vorhandene Doppelbindung weiterer Hydrierung hartnäckig Widerstand. Zu der gleichen Verbindung IV gelangt man auch, wenn man zunächst an den acyclischen [Ureido-methylen]-acetessigester 1 Mol. Wasserstoff anlagert und dann das Hydrierungsprodukt zur Ringschließung bringt. Diese findet außerordentlich leicht statt, schon bei längerem Kochen des acyclischen Produktes mit Wasser. Die erste Darstellungsmethode ist jedoch vorzuziehen.

Die Gruppe der 2-Oxo-1.2.3.4-tetrahydro-pyrimidine ist nunmehr leicht zugänglich geworden. Wir schlagen für sie den Namen Desoxo-uracile (VII) vor, da sie Derivate eines Uracils sind, in dem die CO-Gruppe in Stellung 4 durch eine CH₂-Gruppe ersetzt worden ist.

Um die freie Säure des Esters II zu erhalten, wurde dieser mit verd. Lauge behandelt. Nach dem Ansäuern fiel ein Produkt aus, das jedoch nicht die erwartete Säure war, sondern ein Keton, das 5-Acetyl-uracil (V). Die Kalilauge hat also nicht nur die Estergruppe verseift, sondern auch den Ring zwischen 1 und 6 geöffnet. Beim Ansäuern hat sich dann der Ring wieder geschlossen, diesmal jedoch über die Carboxylgruppe zu einem Derivat des Uracils. In besserer Ausbeute kann man dieses Keton erhalten, wenn man den [Ureido-methylen]-acetessigester in verd. Kalilauge löst und die Lösung dann nach einigen Minuten ansäuert. Als Nebenprodukt wird dabei in größeren Mengen ein amorpher, rötlicher Körper erhalten, dessen nähere Untersuchung noch aussteht. Er verdankt seine Entstehung wohl der Zersetzlichkeit der freien [Ureido-methylen]-acetessigsäure.

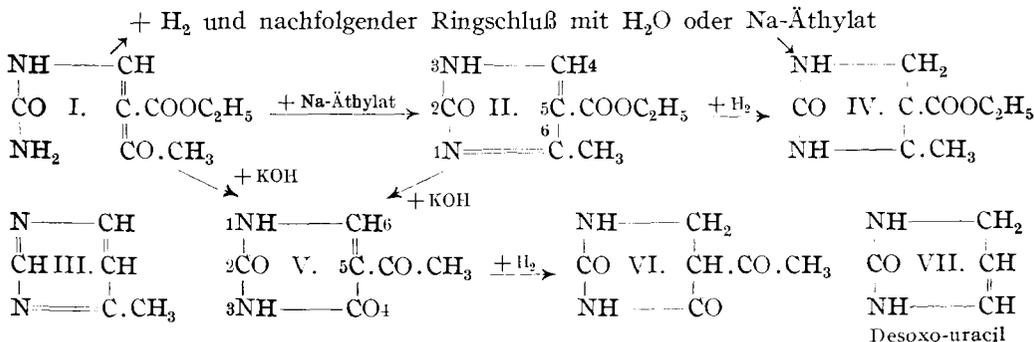
³⁾ Journ. Amer. chem. Soc. 54, 3751.

Daß die neue Substanz 5-Acetyl-uracil ist und nicht die Säure des Esters II, konnte durch die Darstellung eines krystallisierten Oxims und Phenyl-hydrazons bewiesen werden. Aufschlußreich ist auch, wie Dr. E. P. Carr⁴⁾ gezeigt hat, sein Absorptionsspektrum im Ultraviolett. Es wäre zu erwarten, daß das Spektrum der Säure mit dem ihres Esters (II) weitgehend übereinstimmte. Das Spektrum der in Frage stehenden Substanz war jedoch von dem des Esters ganz verschieden. Ein Vergleich mit dem Spektrum des Uracils dagegen zeigte weitgehendste Übereinstimmung.

Es ist uns also gelungen, die Ketoverbindung eines Pyrimidins darzustellen, den Vertreter einer Körperklasse, die bisher ganz unzugänglich war, und von der außer der 5-Acetyl-barbitursäure keine Abkömmlinge bekannt sind. Wir beabsichtigen, diese Synthese weiter auszubauen und sie auch auf die Darstellung von Pyrimidin-aldehyden auszudehnen.

Durch verd. Laugen wird der Ring im 5-Acetyl-uracil leicht zwischen 1 und 6 geöffnet. Die dabei entstehende β -Keto-säure läßt sich als einbasische Säure titrieren. Nach dem Ansäuern ist nur ein Teil des 5-Acetyl-uracils zurückzugewinnen, da sich die freie [Ureido-methylen]-acetessigsäure leicht zersetzt.

Während Uracil sich nur unter erheblichen Schwierigkeiten hydrieren läßt, nimmt das 5-Acetyl-uracil leicht 1 Mol. Wasserstoff auf. Das dabei entstehende 5-Acetyl-dihydro-uracil (VI) zeigt als Derivat des Acetessigesters Enol-Charakter. Es gibt mit Eisenchlorid eine tiefblaue Farbreaktion, die beim 5-Acetyl-uracil, das ja über kein bewegliches Wasserstoffatom verfügt, nicht eintritt.



Beschreibung der Versuche.

2-Oxo-1.2-dihydro-5-carbäthoxy-6-methyl-pyrimidin (II).

Zu einer konz. Lösung von [Ureido-methylen]-acetessigester in heißem absol. Alkohol fügt man 1 Mol. einer alkohol. Natriumäthylat-Lösung. Dabei fällt eine farblose Gallerte aus. Die Mischung wird noch $\frac{1}{2}$ Stde. auf dem Wasserbade am Rückflußkühler zum Sieden erhitzt und dann der Alkohol im Vakuum verdampft. Der Rückstand wird in wenig Wasser gelöst und die Lösung mit Essigsäure angesäuert. Es scheiden sich sofort Krystalle ab, die durch Umlösen aus heißem Wasser, eventuell

⁴⁾ Nach unveröffentlichten Versuchen.

unter Zusatz von etwas Tierkohle, gereinigt werden. Der Ester krystallisiert in farblosen Blättchen vom Schmp. 248—250° (unt. Zers.). Ausbeute 90%.

4.608, 4.893 mg Sbst. (im Hochvakuum getrockn.): 8.905, 9.430 mg CO₂, 2.28, 2.46 mg H₂O. — 2.973, 3.079 mg Sbst.: 0.402, 0.412 ccm N (23.5°, 23.5°, 757, 760 mm).

C₈H₁₀N₂O₃. Ber. C 52.75, H 5.49, N 15.38.

Gef. „ 52.74, 52.62, „ 5.54, 5.62, „ 15.50, 15.41.

2-Oxo-1.2.3.4-tetrahydro-5-carbäthoxy-6-methyl-pyrimidin.

a) 4.8 g des Esters II werden in 200 ccm warmem Alkohol gelöst bzw. suspendiert und die Mischung mit 1 g Platinschwarz in einer Wasserstoff-Atmosphäre bei 60° geschüttelt. In kurzer Zeit ist 1 Mol. Wasserstoff aufgenommen und die Hydrierung beendet. Das in Alkohol ziemlich schwer lösliche Hydrierungsprodukt scheidet sich teilweise schon während der Hydrierung aus. Es wird durch Umlösen aus heißem Alkohol gereinigt. Man erhält so farblose Blättchen vom Schmp. 161—162°. Das Hydrierungsprodukt erwies sich in allen Eigenschaften als identisch mit dem 2-Oxo-1.2.3.4-tetrahydro-5-carbäthoxy-6-methyl-pyrimidin. Eine Mischung beider Präparate zeigte keine Schmelzpunkts-Depression. — b) 5 g [Ureido-methylen]-acetessigester wurden in 200 ccm warmem Alkohol gelöst und mit 1 g Platin in einer Wasserstoff-Atmosphäre bei 50° geschüttelt. In kurzer Zeit ist 1 Mol. Wasserstoff aufgenommen, worauf die Hydrierung beendet ist. Nach dem Filtrieren und Verdampfen des Alkohols hinterbleibt ein öliger Rückstand, der mit Wasser aufgeköcht wird. Es scheiden sich beim Erkalten Krystalle ab, die bei 160° schmelzen. Das so erhaltene Produkt erwies sich ebenfalls als identisch mit dem 2-Oxo-1.2.3.4-tetrahydro-5-carbäthoxy-6-methyl-pyrimidin.

Reaktion des Esters II mit Benzaldehyd: 3.7 g des Esters werden mit 10 g Benzaldehyd im Bombenrohr 2 Stdn. auf 180° erhitzt. Nach dem Erkalten wird der überschüssige Benzaldehyd mit Wasserdampf abgeblasen und das hinterbleibende Öl in warmem Alkohol aufgenommen. Nach dem Erkalten scheiden sich zunächst lange, gelbliche Nadeln ab, die sich bei längerem Stehen vollständig in harte Blöcke umwandeln. Der Schmelzpunkt der Benzalverbindung liegt nach 5-maligem Umlösen aus Alkohol bei 194°. Die Substanz färbt sich mit gasförmiger Salzsäure tiefgelb.

3.179 mg Sbst.: 0.290 ccm N (23.5°, 773 mm).

C₁₅H₁₄O₃N₂. Ber. N 10.37. Gef. N 10.64.

Darstellung von 5-Acetyl-uracil.

a) 5 g [Ureido-methylen]-acetessigester werden in 50 ccm warme 7.5-proz. Kalilauge eingetragen, wobei sie sofort in Lösung gehen. Nach 1 Min. wird mit Salzsäure unter Kühlung angesäuert. Es scheiden sich gelbliche Nadeln ab, die durch Umlösen aus heißem Wasser farblos erhalten werden. Schmp. des Ketons 294° (unt. Zers.). Ausbeute 25%.

5.146 mg Sbst.: 8.81 mg CO₂, 1.81 mg H₂O. — 3.200 mg Sbst.: 0.51 ccm N (24°, 758 mm).

C₆H₆O₃N₂. Ber. C 46.75, H 3.89, N 18.18. Gef. C 46.70, H 3.93, N 18.26.

Titration: 0.1213 g wurden in 25 ccm warmem Wasser gelöst und bei 40° langsam mit 0.1-n. Natronlauge unter Anwendung von Phenol-phthalein als Indicator versetzt. Es wurden 7.47 ccm verbraucht, woraus sich eine Basizität von 1.03 berechnet.

Die Mutterlauge von der Darstellung des 5-Acetyl-uracils scheidet nach mehrtägigem Stehen größere Mengen einer schwach rot gefärbten Substanz ab, deren Reindarstellung noch nicht gelungen ist.

b) 2-Oxo-1,2-dihydro-5-carbäthoxy-6-methyl-pyrimidin wird in möglichst wenig heißem Wasser gelöst und mit einem Überschuß 10-proz. alkohol. Kalilauge versetzt. Nach 5 Min. langem Erhitzen auf dem Wasserbade wird die Lösung mit Salzsäure angesäuert und zunächst auf dem Wasserbade, dann im Exsiccator zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird mit kaltem Wasser gewaschen und der unlösliche Anteil wiederholt aus heißem Wasser umgelöst. So wurden schöne, farblose Blättchen vom Schmp. 294⁰ erhalten, die mit 5-Acetyl-uracil identisch waren.

5-Acetyl-uracil und Hydroxylamin: 1 g 5-Acetyl-uracil und 1.2 g Hydroxylamin-Chlorhydrat werden in 50 ccm verd. Ammoniak (8 ccm konz. Ammoniak und 42 ccm Wasser) 2 Stdn. auf dem Wasserbade erwärmt. Nach dem Erkalten scheidet sich das Oxim in Blättchen ab. Es wird aus heißem Wasser umgelöst. Schmp. 254⁰ (unt. Zers.).

5.057 mg Sbst.: 7.895 mg CO₂, 1.99 mg H₂O. — 2.975 m Sbst.: 0.636 ccm N (22.5⁰, 763 mm).

C₆H₇O₃N₃. Ber. C 42.60, H 4.14, N 24.85. Gef. C 42.59, H 4.40, N 24.79.

5-Acetyl-uracil und Phenyl-hydrazin: 0.5 g Sbst. in 50 ccm Eisessig werden mit 1.5 g Phenyl-hydrazin 2 Stdn. auf dem Wasserbade erwärmt; dann wird die Lösung mit Wasser versetzt, bis sich Krystalle abzuscheiden beginnen. Das Produkt krystallisiert in langen, farblosen Nadeln, die, wiederholt aus Alkohol umkrystallisiert, bei 238⁰ schmelzen.

4.921 mg Sbst.: 10.650 mg CO₂, 2.16 mg H₂O. — 2.920 mg Sbst.: 0.587 ccm N (23⁰, 763 mm).

C₁₂H₁₂O₂N₄. Ber. C 59.01, H 4.92, N 22.96. Gef. C 59.04, H 4.91, N 23.31.

Dihydro-5-acetyl-uracil: 5 g 5-Acetyl-uracil werden in 200 ccm warmem Wasser gelöst und mit 1 g Platin bei 60⁰ in einer Wasserstoff-Atmosphäre geschüttelt. In 10 Min. ist 1 Mol. Wasserstoff aufgenommen, worauf die Reaktion aufhört. Beim Konzentrieren der Lösung fällt das Hydrierungsprodukt in Form von sehr kleinen Blättchen aus. Es wird aus heißem Wasser, in dem es wesentlich löslicher ist als das 5-Acetyl-uracil, umgelöst. Das reine Produkt schmilzt bei 204⁰. Die wäßrige Lösung gibt mit FeCl₃ eine tief indigoblaue Farbenreaktion.

4.937 mg Sbst.: 8.355 mg CO₂, 2.270 mg H₂O. — 3.389 mg: 0.538 ccm N (24⁰, 757 mm).

C₆H₈O₃N₂. Ber. C 46.16, H 5.13, N 17.95. Gef. C 46.20, H 5.15, N 18.17.