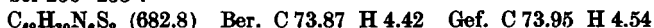


mit Alkohol/Wasser bis knapp zur Entmischungsgrenze versetzt. Nach kurzer Zeit kristallisiert die Verbindung in blauen Stäbchen und Blättchen mit kupfernem Oberflächen-glanz. Man kristallisiert vorsichtig aus wenig Eisessig um.

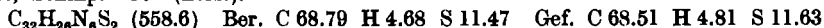
b) 6.9 g *N,N*-Diphenyl-*N'*-[4-phenyl-thiazolyl-(2)]-hydrazin (XIa) ($1/50$ Mol) werden unter Rühren in 600 ccm getrocknetem Benzol suspendiert. Nun fügt man 4.8 g „aktives“ Bleidioxid¹²⁾ ($1/25$ Mol) hinzu und rührt noch 1 Stunde. Man befreit die Lösung durch Absaugen von Bleioxyden und destilliert auf dem Wasserbad das Benzol bis auf ca. 50 ccm ab. Der Rückstand wird noch warm mit der gleichen Menge Alkohol versetzt und bis zur Kristallisation im Eisschrank stehengelassen. Man saugt den krist. blauen Niederschlag ab. Ausb. 2.3 g (33% d. Th.). Die Verbindung zersetzt sich unter Verkohlung bei 230–235°.



4.4'-Dimethyl-2.2'-dioxo- $\Delta^{3,3'}$ -bithiazolinyliiden-(5.5')-bis-diphenylhydrazon (XIIb)

a) Zu 7.5 ccm 1% äther. Phenylmagnesiumbromidlösung (0.0075 Mol) wird die gleiche Menge absol. Äther hinzugefügt; zu der so verd. Lösung läßt man eine Lösung von 1 g 2-Phenylazo-4-methyl-thiazol ($1/200$ Mol) in 150 ccm absol. Äther zutropfen⁹⁾. Bei der Hydrolyse mit NH_4Cl -Lösung färbt sich die ätherische Schicht spontan blau, und es scheidet sich ein dunkelblaues Harz ab. Man sammelt es, trocknet es im Exsiccator und nimmt die Umkristallisation, wie oben beschrieben, vor. Grüne, metallisch glänzende Stäbchen, Schmp. 185°. Die Verbindung ist in den meisten organischen Lösungsmitteln löslich, unlöslich in Wasser.

b) Man suspendiert 7 g *N,N*-Diphenyl-*N'*-[4-methyl-thiazolyl-(2)]-hydrazin (XIb) ($1/40$ Mol) unter Rühren in 600 ccm getrocknetem Benzol und fügt 6 g „aktives“ Bleidioxid¹²⁾ ($1/20$ Mol) hinzu. Nach 1stdg. Rühren befreit man die Lösung durch Absaugen von Bleioxyden und destilliert auf dem Wasserbad das Benzol bis auf ca. 50 ccm ab. Der Rückstand wird noch warm mit der gleichen Menge Alkohol versetzt und bis zur Kristallisation im Eisschrank stehengelassen. Man saugt den krist. violetten Niederschlag ab. Ausb. (an Rohprodukt) 2.1 g (30% d. Th.). Aus wenig Dioxan umkristallisiert, Schmp. 186° (Zers.).



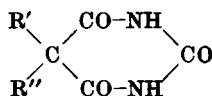
318. Helmut Röhnert: Über 4.6-Dioxo-hexahydro-pyrimidine

[Aus dem Forschungslaboratorium des VEB Chemische Fabrik von Heyden, Radebeul b. Dresden]

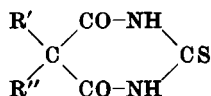
(Eingegangen am 21. Juni 1956)

Die Darstellung von alkyl- bzw. arylsubstituierten 4.6-Dioxo-hexahydro-pyrimidinen aus den entsprechenden Malonsäure-diamin mit Formamid bzw. Benzaldehyd wird beschrieben.

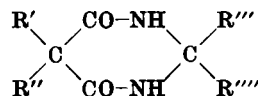
Die 4.6-Dioxo-hexahydro-pyrimidine (III) sind ebenso wie die Thiobarbitursäuren (2-Thio-4.6-dioxo-hexahydro-pyrimidine) (II) in der Konstitution den Barbitursäuren (2.4.6-Trioxo-hexahydro-pyrimidine) (I) nahe verwandt.



I



II



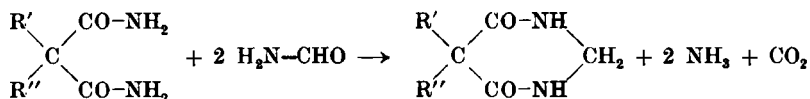
III

¹²⁾ R. Kuhn u. I. Hammer, Chem. Ber. 83, 413 [1950].

Nachdem von der Thiobarbitursäure zahlreiche Derivate dargestellt und untersucht worden sind, gewinnen nun auch die 4.6-Dioxo-hexahydro-pyrimidine ein stärkeres Interesse, zumal das 4.6-Dioxo-5-äthyl-5-phenyl-hexahydro-pyrimidin als neues Heilmittel dient¹⁾.

Daß die Zahl der bisher dargestellten und untersuchten Derivate noch verhältnismäßig klein ist, beruht vor allem auf einem Mangel an guten Darstellungsmethoden. Die naheliegenden Verfahren, diese Verbindungen entweder aus den entsprechenden Barbitursäuren durch Reduktion²⁾ oder aus den Thiobarbitursäuren durch Entschwefelung^{3, 4)} zu erhalten, sind unbefriedigend. Die elektrolytische Reduktion führt zu keinem einheitlichen Endprodukt und liefert nur sehr geringe Ausbeuten. Die Entschwefelung mit Raney-Nickel erfordert sehr große Nickelmengen und ergibt auch Nebenprodukte. Außerdem würden diese Methoden zu keinen Derivaten mit Substituenten am Kohlenstoffatom 2 führen.

Eine weitere Darstellungsmöglichkeit bietet die Synthese nach W. R. Boon, H. C. Carrington und Mitarbb.⁴⁾ vor allem durch Ringschluß der entsprechenden Malonsäure-diamide mit Formamid.



Disubstituierte Malonsäure-diamide lassen sich nicht direkt aus den entsprechenden Malonsäureestern durch Umsetzung mit Ammoniak erhalten. In einigen Fällen ist eine Darstellung über die substituierten Malonsäure-dichloride durch Umsetzung mit Ammoniak rationell. Die substituierten Malonsäure-diamide lassen sich aber am besten über die entsprechenden Cyanacetamide durch Verseifung der Nitrilgruppe zur Säureamidgruppe darstellen. Bisher wurden ausschließlich Verbindungen hergestellt, bei denen R' einen Aryl- oder Hexylrest und R'' einen Alkylrest bezeichnen⁴⁾.

Es interessierten nun auch Derivate, die nur aliphatische Substituenten am Kohlenstoffatom 5 tragen bzw. Derivate, bei denen auch am Kohlenstoffatom 2 ein Arylrest vorliegt. Es wurde festgestellt, daß durch die Variation der Substituenten eine sehr starke Beeinflussung des Reaktionsvermögens eintritt. Während Diäthylmalonsäure-diamid und Dicrotylmalonsäure-diamid mit Formamid sehr gut reagieren, war es nicht möglich, Äthylcrotylmalonsäure-diamid mit Formamid zu kondensieren, obwohl die Bedingungen variiert wurden. Liegt jedoch an Stelle der Crotylgruppe eine Butylgruppe vor, so verläuft die Kondensation normal. Äthylbutylmalonsäure-diamid unterscheidet sich von den vorangegangenen Verbindungen in der Reaktionsfähigkeit nicht.

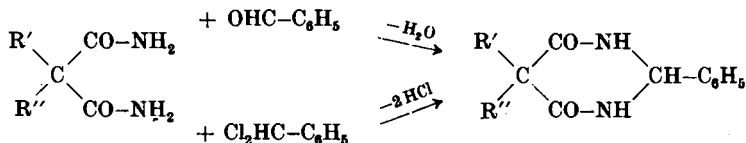
¹⁾ R. Handley u. A. S. R. Stewart, *Lancet* **242**, 742 [1952]; F. Braun, W. Kayser, *Schweiz. med. Wschr.* **84**, 446 [1954].

²⁾ J. Tafel u. H. B. Thompson, *Ber. dtsch. chem. Ges.* **40**, 4491 [1907].

³⁾ A. Einhorn u. H. v. Diesbach, *Ber. dtsch. chem. Ges.* **40**, 4902 [1907].

⁴⁾ W. R. Boon, H. C. Carrington u. Mitarbb., *J. chem. Soc. [London]* **1954**, 3263.

Um am Kohlenstoffatom 2 den Phenylrest einzuführen, kann man das entsprechende Malonsäure-diamid entweder mit Benzaldehyd oder mit Benzalchlorid umsetzen,



wie es bereits beim Diäthylmalonsäure-diamid H. Burrows und Ch. A. Keane⁵⁾ getan haben. Doch ist diese Methode nur für einige rein aliphatisch substituierte Malonsäure-diamide anwendbar.

Im Falle des Phenyläthylmalonsäure-diamids konnte mit Benzaldehyd trotz des Salzsäurezusatzes nur bei sehr hohen Temperaturen eine äußerst geringe Umsetzung erzielt werden. Die Reaktion ist durch den aromatischen Substituenten sehr erschwert. Es wurde gefunden, daß ein Zusatz von Thionylchlorid⁶⁾ zu befriedigenden Ausbeuten bei wesentlich tieferen Temperaturen führt. Ebenso werden z. T. auch die Kondensationen der Diamide mit Formamid durch Thionylchlorid begünstigt. Über pharmakologische Wirkungen wird an anderer Stelle berichtet werden.

Beschreibung der Versuche

Dicrotyl-cyanacetamid: In 600 ccm Methanol werden 46 g Natrium eingetragen und 84 g Cyanacetamid, in 300 ccm Methanol gelöst, zugegeben. Unter Kühlung im Eisbad läßt man langsam 280 g Crotylbromid unter Rühren eintropfen, so daß die Temperatur nicht über 35° steigt. Nach Absaugen des ausgefallenen Natriumbromids läßt man die Lösung langsam aus einem Tropftrichter in 3–4 l Wasser unter kräftigem Rühren eintropfen. Das sich abscheidende Dicrotyl-cyanacetamid fällt weiß und feinflockig aus, während die Färbung im Lösungsmittel verbleibt. Aus Alkohol umkristallisiert, Schmp. 103°.

$\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{ON}_2$ (192.3) Ber. C 68.69 H 8.39 N 14.57 Gef. C 68.81 H 8.42 N 14.75

Dicrotylmalonsäure-diamid: 24 g Dicrotyl-cyanacetamid werden in 240 ccm Alkohol gelöst, in der Kälte mit 125 ccm 30-proz. Wasserstoffperoxyd versetzt und 7 Stdn. auf 60° gehalten⁷⁾, wobei mit 6 n NaOH gerade ein schwach alkalisches Milieu eingestellt wird. Dann wird das Reaktionsgemisch in 2 l Wasser gegossen und abgesaugt. Schmp. 185–186°.

$\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{N}_2$ (210.3) Ber. C 62.81 H 8.63 Gef. C 62.62 H 8.56

4.6-Dioxo-5.5-dicrotyl-hexahydro-pyrimidin: 20 g Dicrotylmalonsäure-diamid und 80 g Formamid werden 9 Stdn. auf 200° erhitzt. Das schwarzbraune Reaktionsprodukt wird mit Alkohol und Aktivkohle aufgeköcht und über Kieselgur abgesaugt. Im Filtrat fallen glänzende Blättchen aus. Diese werden abgesaugt und mit Alkohol und Äther gewaschen. Schmp. 317–319°.

$\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{N}_2$ (222.3) Ber. C 64.82 H 8.16 Gef. C 64.83 H 8.08

Äthylbutyl-cyanacetamid wird durch Äthylierung des Butyl-cyanacetamids mit Äthylbromid und Natriumalkoholat dargestellt. Es läßt sich aus Alkohol/Wasser umkristallisieren. Schmp. 103°.

⁵⁾ J. chem. Soc. [London] 91, 269 [1907]. ⁶⁾ Das Verfahren ist zum Patent angemeldet.

⁷⁾ Methoden d. organ. Chemie (Houben-Weyl) 8, 663 (Thieme Verlag, Stuttgart 1952).

Äthylbutylmalonsäure-diamid: 23 g Äthylbutyl-cyanacetamid werden in 230 ccm 96-proz. Alkohol gelöst und 115 ccm Wasserstoffperoxyd (30-proz.) zugegeben. Mit 6 n NaOH wird das Reaktionsgemisch gerade schwach alkalisch (p_H 8) gehalten, 9 Stdn. auf 60° erhitzt, dann mit Schwefelsäure neutralisiert und gekühlt. Am nächsten Morgen werden die Kristalle abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Schmp. 185°.

$C_9H_{18}O_2N_2$ (186.3) Ber. C 58.04 H 9.74 N 15.03 Gef. C 57.96 H 9.70 N 15.12

4.6-Dioxo-5-äthyl-5-butyl-hexahydro-pyrimidin: 40 g Äthylbutyl-malonsäure-diamid werden mit 120 g Formamid 8 Stdn. auf 210° erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das dunkle Reaktionsgemisch mit Butanol und Kohle aufgeköcht und über Kieselgur abgesaugt. Ausb. 10.5 g; Schmp. 258°.

$C_{10}H_{18}O_2N_2$ (198.3) Ber. C 60.58 H 9.15 N 14.13 Gef. C 60.27 H 9.02 N 14.33

4.6-Dioxo-5.5-diäthyl-hexahydro-pyrimidin: 10 g Diäthylmalonsäure-diamid werden mit 30 g Formamid 10 Stdn. auf 210–220° unter luftgekühltem Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsprodukt färbt sich schwach und wird nach dem Abkühlen fest. In Butanol mit Aktivkohle aufgeköcht, fallen im Filtrat von der Kohle glänzende Blättchen aus, die auf dem Filter mit Butanol und Äther gewaschen werden. Ausb. 2.7 g; Schmp. 288–289°.

$C_9H_{14}O_2N_2$ (170.2) Ber. C 56.45 H 8.29 N 16.46 Gef. C 56.22 H 8.34 N 16.80

2-Phenyl-4.6-dioxo-5-äthyl-5-phenyl-hexahydro-pyrimidin: 12 g Äthylphenylmalonsäure-diamid⁸⁾ werden mit 24 g Benzaldehyd und 1.5 ccm Thionylchlorid 15 Stdn. bei 150° unter Rückfluß erhitzt. Beim Abkühlen erstarrt die Lösung. Es wird abgesaugt, mit Äther gewaschen und das Rohprodukt aus Aceton umkristallisiert. Bei der Umkristallisation darf nur in Eiswasser gekühlt werden, da sonst auch nichtumgesetztes Äthylphenylmalonsäure-diamid wieder ausfällt.

$C_{18}H_{18}O_2N_2$ (294.4) Ber. C 73.45 H 6.16 N 9.51 Gef. C 73.35 H 6.26 N 9.85

319. Heinz Dannenberg und Siegm. Läufer¹⁾: Versuche zur Synthese des Steranthrens, VIII²⁾: Zur Synthese von Aceperinaphthan-Verbindungen

[Aus dem Max-Planck-Institut für Biochemie, Tübingen]
(Eingegangen am 21. Juni 1956)

Da Methoden zur Darstellung von Aceperinaphthanen bei Verwendung eines entsprechenden Ausgangsmaterials auch für die Synthese des Steranthrens geeignet sein sollten, wurde versucht, die ringaufbauende Furfuryliden-Methode von R. Robinson diesem Zwecke nutzbar zu machen (I–VI). Die Umwandlung der Furfuryliden-Gruppierung der bei den als Zwischenprodukte der geplanten Synthese auftretenden Furfuryliden-Verbindungen der beiden stereoisomeren Ketone I (R=H) in die Lävulinsäure-Seitenkette gelang jedoch nicht. Auch versagte der Versuch, die Lävulinsäure-Seitenkette als solche mittels δ -Brom-lävulinsäure-äthylesters in den β -Carbonsäureester des Ketons I einzuführen, obwohl die gleiche Methode bei der Anwendung auf den Tetralon-(1)-carbonsäure-(2)-äthylester erfolgreich war.

Das charakteristische Kennzeichen des kondensierten, aromatischen Kohlenwasserstoffs Steranthren ist die in seinem Molekül enthaltene Aceperinaphthan-Struktur. Von den beiden linear-angular-isomeren Formen

⁸⁾ Chemische Fabrik von Heyden A.G., Dtsch. Reichs-Pat. 309 508, 310 426; C. 1919 II, 262. ¹⁾ Dissertat. S. Läufer, Tübingen 1956.

²⁾ VII. Mitteil.: H. Dannenberg u. D. Dannenberg-von Dresler, Liebigs Ann. Chem. 598, 232 [1955].