

- [42] L. P. KUHN, J. Amer. chem. Soc. **74**, 2492 (1952).
 [43] W. HÜCKEL & J. KURZ, Liebigs Ann. Chem. **645**, 194 (1961); E. L. ELIEL, *loc. cit.*[39], p. 220.
 [44] W. HÜCKEL & Y. RIAD, Liebigs Ann. Chem. **637**, 39 (1960).
 [45] L. J. BELLAMY, *loc. cit.*[34], p. 111.
 [46] G. W. PIGULEWSKI & Ss. A. KOSHIN, Optique et Spectroscopie (Russe) **3**, 658 (1957).
 [47] H. W. THOMPSON & P. TORKINGTON, Proc. Roy. Soc. *A* **184**, 3 (1945); BELLAMY, *loc. cit.*[34], p. 24.
 [48] A. R. PHILPOTTS & W. THAIN, Analyt. Chemistry **24**, 638 (1952); *loc. cit.*[34], pp. 26, 121.
 [49] J. LECOMTE, *loc. cit.*[35], p. 481.
 [50] S. A. BARKER & E. J. BOURNES, Advances Carbohydrate Chemistry **7**, 137 (1951); W. KLYNE, Progress in Stereochemistry, Butterworths Scientific Publ., London 1954, Vol. I, p. 61.
 [51] M. S. NEWMAN, Steric Effects in Organic Chemistry, Wiley & Sons Inc., New York 1956, p. 23.
 [52] Cf. L. J. ANGYALL & J. A. MILLS, Rev. pure appl. Chemistry (Australia) **2**, 185 (1952); cf. *eg.* J. A. MILLS, Chemistry & Ind. **1954**, 633.
 [53] Cf. R. J. ABRAHAM, J. A. POPLÉ & H. J. BERNSTEIN, Canad. J. Chemistry **36**, 1302 (1958); POPLÉ, SCHNEIDER & BERNSTEIN, *loc. cit.*[31], p. 129.
 [54] A. MELERA & Y. R. NAVES, C. r. hebd. Séances Acad. Sci. **252**, 1937 (1961).
 [55] E. D. BERGMANN & S. PINCHAS, Rec. Trav. chim. Pays-Bas **71**, 181 (1952).
 [56] H. TSCHAMLER & R. LEUTNER, Mh. Chem. **83**, 1502 (1952).
 [57] G. LAGRANGE & P. MASTAGLI, C. r. hebd. Séances Acad. Sci. **241**, 1948 (1955).
 [58] A. VERLEY, Bull. Soc. chim. France [3] **21**, 408 (1899); O. ZEITSCHÉL & H. SCHMIDT, J. prakt. Chem. [2] **133**, 370 (1932).
 [59] A. ESCHENMOSER, D. FELIX, M. GUT, J. MEIER & P. STADLER, CIBA Foundation Symposium on the Biosynthesis of Terpenes and Sterols, J. A. Churchill Ltd., London 1959, p. 225.
 [60] J. P. BAIN, E. A. KLEIN, H. G. HUNT & A. B. BOOTH, Brev. amér. 2818435, dél. 31. 12. 1957.
 [61] A. K. MACBETH & J. S. SHANNON, J. chem. Soc. **1952**, 2852; A. K. MACBETH, B. MILLIGAN & J. S. SHANNON, *ibid.* **1953**, 901; M. C. DART & H. B. HENBEST, *ibid.* **1960**, 3566; J. P. BAIN, brev. amér. 2935426, dél. 3. 5. 1960; R. L. WEBB, brev. amér. 3028418, dél. 3. 4. 1962.
 [62] L. SCHULZ & N. DOLL, Ber. Schimmel, 1942–1943, p. 50; A. K. BOSE, J. org. Chemistry **20**, 1010 (1955).
 [63] Y. R. NAVES, Helv. **25**, 732 (1942).

9. 3,4,7,8-Tetrahydro-2H-6H-pyrimido[2,1-b]1,3-oxazin-2,4-dione Derivate eines neuen Ringgerüsts¹⁾

2. Mitteilung über Struktur und Reaktivität heterocyclischer Verbindungen[1]²⁾

von **J. Gmünder** und **A. Lindenmann**

(30. X. 63)

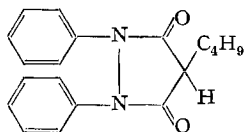
Die chemische Abwandlung des Phenylbutazons (I) ist in den letzten Jahren Gegenstand vieler Arbeiten geworden[2]. So haben kürzlich BÜCHI, VETSCH & FABIANI[3] über die Synthese bicyclischer Diketopyrazolidine II berichtet, Verbindungen, die etwa gleichzeitig und unabhängig auch von uns hergestellt worden sind.

Wir haben nun versucht, gewisse Abkömmlinge III dieser letztgenannten Diketopyrazolidine aufzubauen, bei welchen die beiden Stickstoffatome nicht mehr direkt,

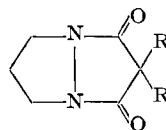
¹⁾ Nach einem Referat, gehalten an der Sommerversammlung der Schweizerischen Chemischen Gesellschaft, am 8. September 1962 in Schuls; vgl. *Chimia* **17**, 25 (1963).

²⁾ Die Ziffern in eckigen Klammern verweisen auf das Literaturverzeichnis, S. 77.

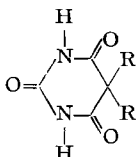
sondern über eine Carbonylgruppe miteinander verknüpft sind. Solche Verbindungen sind einerseits als Barbitursäurederivate interessant und lassen andererseits auf Grund ihrer besonderen Stereochemie eine ungewohnte chemische Reaktivität und besondere physikalische Eigenschaften erwarten.



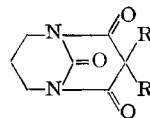
I
Phenylbutazon



II
R = H, Alkyl, Aryl

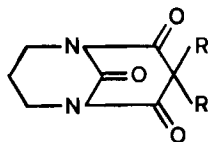


Barbiturate

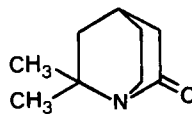


III

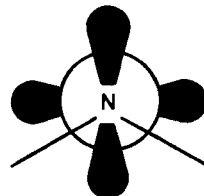
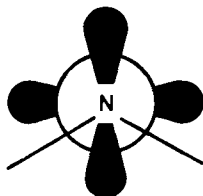
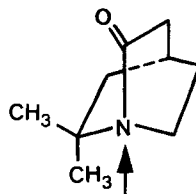
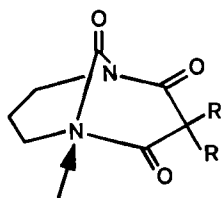
Wie am räumlichen Modell ersichtlich ist, werden in ihnen die beiden Stickstoffatome des äusseren achtgliedrigen Ringes durch die Carbonylbrücke derart in einer bestimmten Lage fixiert, dass die π -Orbitale der C=O-Doppelbindung und die Orbitale der freien Elektronenpaare des Stickstoffs orthogonal zueinander stehen, so dass sie nicht überlappen können [4].



III

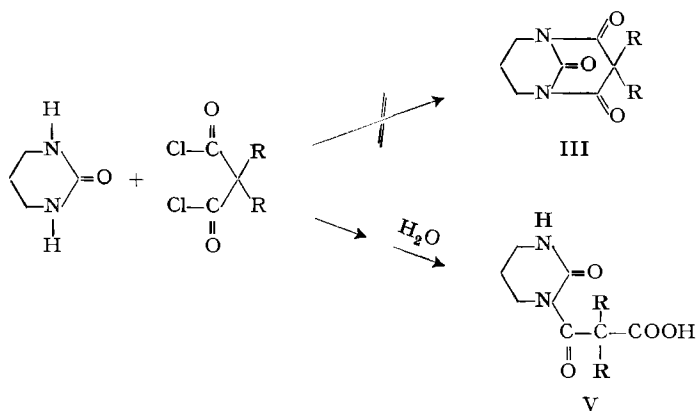


IV



Das Problem, «Amide» aufzubauen, bei welchen aus sterischen Gründen keine Amidresonanz vorliegt, ist schon 20 Jahre alt: WOODWARD[5], DOERING[6], NEWMAN[7], McELVAIN[8], STETTER[9] und andere[10] haben in dieser Richtung eingehende Versuche unternommen. Am erfolgreichsten dürfte PRACEJUS[11] mit der Synthese des Dimethylchinuclidons IV gewesen sein. In dieser Verbindung liegt aus sterischen Gründen keine normale Amidgruppe vor, und in Übereinstimmung damit ist sie basisch, sehr leicht hydrolysierbar und zeigt auch spektrale Besonderheiten.

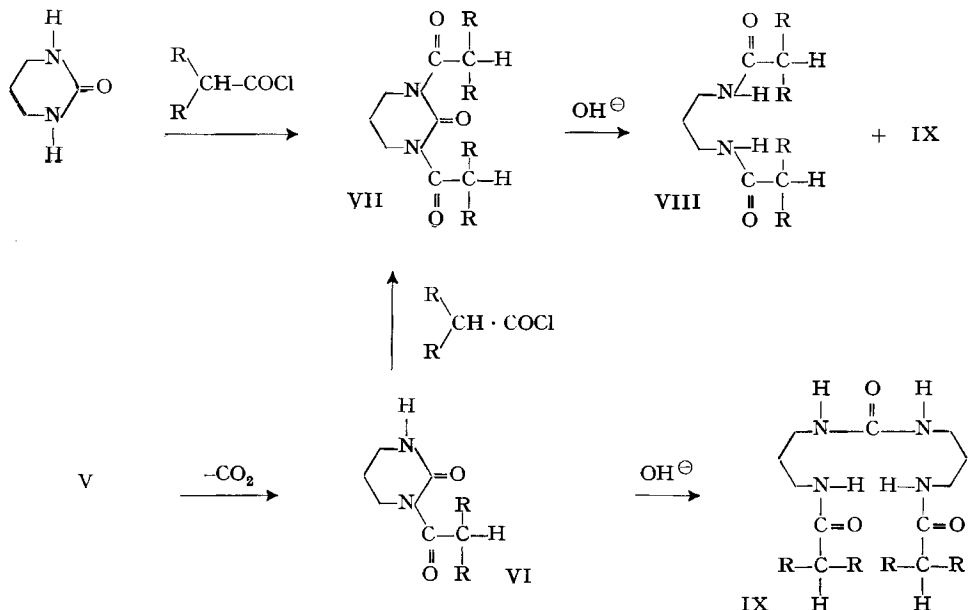
Durch Synthese der Malonylhexahydropyrimidone III haben wir gehofft, die Folgen gestörter Amidresonanz an einem weiteren Beispiel studieren zu können. Zu diesem Zwecke haben wir nach einer für die Herstellung von Barbitursäuren üblichen Methode[12] Hexahydropyrimidon mit Malonylchloriden zwischen 0° und 20° in Gegenwart von Triäthylamin in Chloroform acyliert. Nach normaler Aufarbeitung,



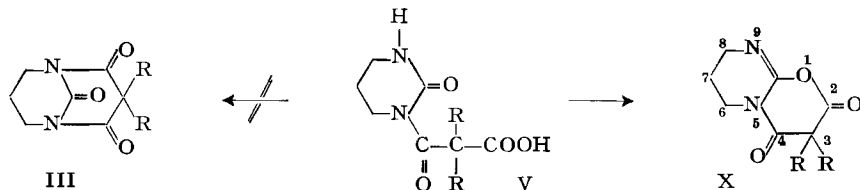
welche u. a. ein Ausschütteln mit 2N HCl umfasst, lassen sich in guten Ausbeuten halogenfreie Produkte isolieren. Leider sind es nicht die erwarteten Barbitursäurederivate III. Die Reaktionsprodukte enthalten nämlich gemäss Mikroanalyse 1 Mol. zusätzliches Wasser und stellen offenbar durch Hydrolyse entstandene Sekundärprodukte dar. Nach unseren Untersuchungen handelt es sich dabei um die Carbonsäurederivate V. Sie lassen sich in guten Ausbeuten decarboxylieren und in die Diacylderivate VII überführen, welche auch direkt durch Acylierung von Hexahydropyrimidon gewonnen werden können³⁾. Dass es sich dabei tatsächlich um *N,N'*-diacylierte Abkömmlinge des Hexahydropyrimidons handelt, geht unter anderem auch daraus hervor, dass sie bei der alkalischen Verseifung *N,N'*-Diacylderivate VIII des Trimethyldiamins liefern⁴⁾. Wir sehen in diesen Reaktionen einen Strukturbeleg für die Carbonsäuren V und haben auf naheliegende Weise versucht, daraus durch Abspaltung von Wasser zu den eingangs diskutierten Barbitursäurederivaten

³⁾ Bei der Di-Acylierung von Harnstoff entstehen normalerweise *N,N'*-Diacylderivate; s. R. W. STOUGHTON, J. org. Chemistry 2, 514 (1938); R. W. STOUGHTON, H. L. DICKISON & O. G. FITZHUGH, J. Amer. chem. Soc. 61, 408 (1939).

⁴⁾ Daneben bilden sich Harnstoffderivate IX, welche ebenfalls und in guter Ausbeute bei der Behandlung der Monoacyl-hexahydropyrimidon-Verbindungen VI mit heissem, konzentriertem Alkali entstehen.



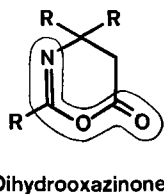
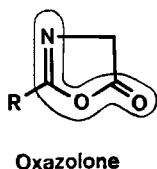
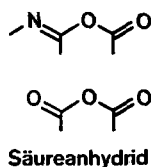
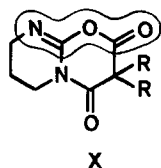
III zu gelangen, indem wir die Carbonsäurederivate V in einem inerten Lösungsmittel mit Dicyclohexyl-carbodiimid[13] behandelt haben. Es hat sich gezeigt, dass unter quantitativer Bildung von Dicyclohexylharnstoff tatsächlich intramolekulare Acylierung stattfindet.



Prinzipiell kann die Wasserabspaltung entweder unter N-Acylierung oder O-Acylierung stattfinden; entsprechend kommt dem Reaktionsprodukt entweder Formel III oder Formel X zu.

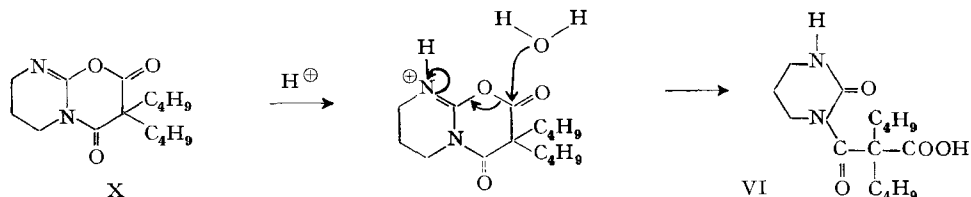
Die sichere Abklärung dieser Frage hat sich als relativ schwierig erwiesen, da die meisten chemischen Befunde auf beide Formeln gleich gut passen. Doch haben schliesslich physikalische Messungen, besonders das Kernresonanzspektrum, die Frage eindeutig zu Gunsten der Tetrahydro-pyrimido-oxazindione X entschieden. Das den Verbindungen X zugrunde liegende Ringgerüst ist unseres Wissens in der Literatur bisher nicht beschrieben worden. Ihre chemischen Eigenschaften werden weitgehend durch die Atomgruppierung $-\text{N}=\text{C}-\text{O}-\text{C}=\text{O}$ bestimmt. Bekannte Verbindungen, welche diese Atomgruppierung tragen und in verschiedener Hinsicht Ähnlichkeiten mit unseren Tetrahydro-pyrimido-oxazindionen aufweisen, sind einerseits einige Dihydro-oxazinone[14] und andererseits die Oxazolone[15] (Azlactone), von denen bekannt ist, dass sie sich wie Anhydride verhalten.

Zur Illustrierung des Gesagten sollen im folgenden insbesondere die Eigenschaften des Dibutylderivates X, $R = n\text{-C}_4\text{H}_9$, eingehender besprochen werden.



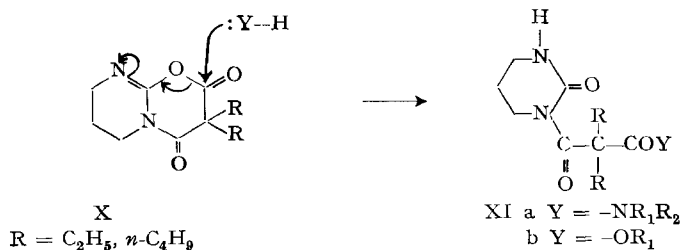
1. *Hydrolyse.* Schon die normale Luftfeuchtigkeit genügt, um diese Verbindung zu hydrolysieren; schneller als mit Wasser verläuft die Hydrolyse jedoch bei Gegenwart von OH^- -Ionen und unmessbar schnell in saurer Lösung. pK-Messungen sprechen dafür, dass die Hydrolysenreaktion in saurer und alkalischer Lösung zu den gleichen Produkten führt.

In einem präparativen Versuch haben wir als primäres Hydrolysenprodukt nach 15-minütigem Stehen in 2N HCl die Carbonsäure VI in 97-proz. Ausbeute isoliert.



2. *Basizität.* Die basischen Eigenschaften der Verbindung X, $R = n\text{-C}_4\text{H}_9$, sind nicht sehr ausgeprägt. Entsprechend liess sich der pK-Wert erst unter Verwendung von Eisessig als Lösungsmittel bestimmen; er beträgt 2,2. Vergleichsweise besitzen *p*-Chloranilin und *p*-Bromanilin in Eisessig ebenfalls ein pK von 2,2[16].

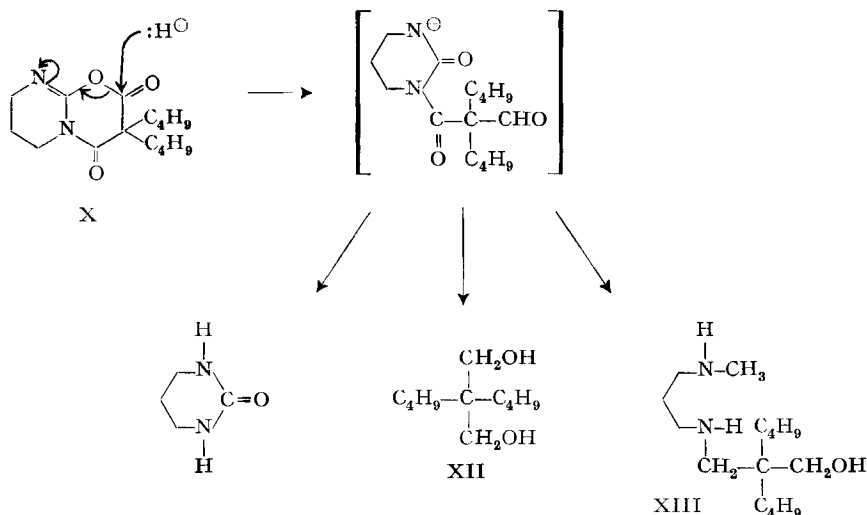
3. *Aminolyse, Alkohololyse.* Mit ausserordentlicher Heftigkeit, die an das Verhalten eines Säurechlorids erinnert, reagieren Tetrahydro-pyrimido-oxazindion-Derivate X



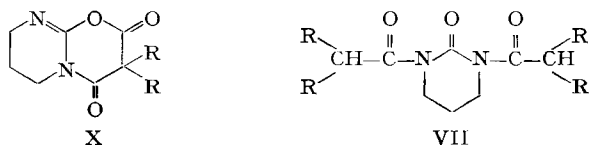
mit *Aminen*. Die Reaktionsprodukte, die wir als Amide XIa formulieren, fallen als gut kristallisierbare Substanzen in hohen Ausbeuten an.

Analog erhält man bei kurzem Erwärmen mit *Alkoholen* entsprechende Ester XIb.

4. *LiAlH₄-Reduktion*. Bei Verwendung eines grossen Überschusses von LiAlH₄ wird das Tetrahydro-pyrimido-oxazindion-Derivat X, R = *n*-C₄H₉, reduktiv aufgespalten. Als Hauptprodukt (> 80%) erhielten wir 2,2-Dibutyl-propandiol-1,3 (XII) neben geringen Mengen von Hexahydropyrimidon und einem Aminoalkohol der wahrscheinlichen Struktur XIII. Wir vermuten, dass alle drei Reaktionsprodukte aus einer gemeinsamen Zwischenstufe hervorgehen.



5. *UV.-Spektrum*. Recht bemerkenswert ist die auffallend langwellige Absorption der Verbindungen X im Ultraviolett. In Hexan liegt das Absorptionsmaximum des Dibutylderivates X, R = *n*-C₄H₉, bei 217 m μ ($\log \epsilon = 4,11$) und das des Diäthylderivates X, R = C₂H₅, bei 216 m μ ($\log \epsilon = 4,15$). Über die spektrale Verwandtschaft von X mit diacylierten Harnstoffen VII haben wir bereits berichtet [17].



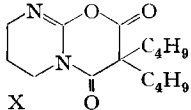
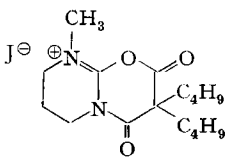
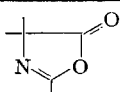

6. *IR.-Spektrum*. Im IR.-Spektrum des Tetrahydro-pyrimido-oxazindion-Derivates X, R = *n*-C₄H₉, erscheinen im Gebiet der Carbonylabsorption 3 starke und typische Banden, nämlich bei 5,60, 5,85 und 5,96 μ .

Auf Grund der in der Literatur beschriebenen Verhältnisse bei alkylsubstituierten Oxazolonen [18] und Dihydro-oxazinen [19] kann man diese drei Banden der Reihe nach der *Lacton-Carbonyl*-, der *Amid-Carbonyl*- und der *Imino-Gruppe* zuordnen.

Im Methojodid der Verbindung X, R = *n*-C₄H₉, ist die Bande der C=N-Streckschwingung, bezogen auf die entsprechende Base, bathochrom verschoben, weil ihr

Doppelbindungscharakter geringer ist, während die beiden Banden der C=O-Streckschwingungen nach kürzeren Wellen verschoben sind, weil ihr Doppelbindungscharakter grösser ist [20].

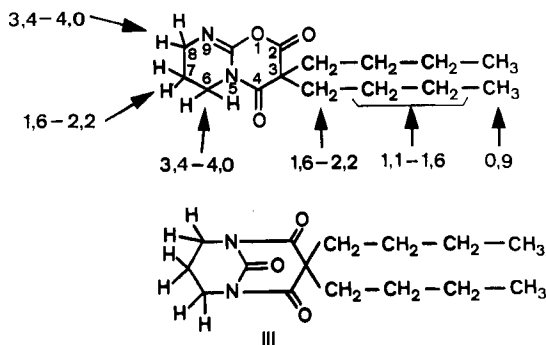
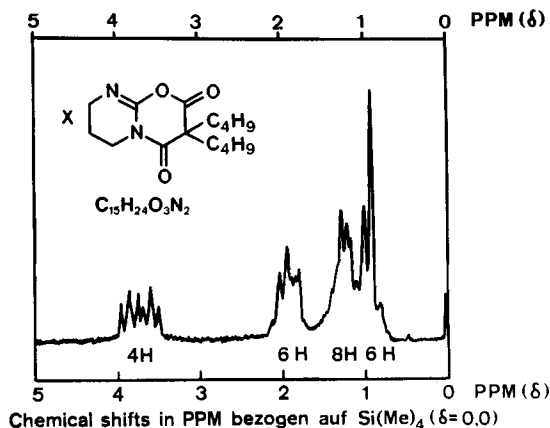
IR.-Spektren von Tetrahydro-pyrimido-oxazindion-Derivaten X, sowie von alkylsubstituierten Oxazolonen und Dihydro-oxazinen

IR.-Absorption im 6- μ -Gebiet	ν (C=O) (in μ)		ν (C=N) (in μ) Iminogruppe	
	Lacton	Amid		
 <p>X</p>	Drei starke Banden	5,60	5,85	5,96
 <p>X-Methojodid</p>	Drei starke Banden	5,47	5,75	6,01
 <p>Oxazolone</p>	Zwei starke Banden	5,49		5,99
 <p>Dihydro-oxazine</p>	Eine starke Bande			6,00

7. *NMR.-Spektrum.* Auch das NMR.-Spektrum steht in Übereinstimmung mit der postulierten Struktur X. Es lassen sich 4 Bandengruppen unterscheiden mit dem Flächenverhältnis A:B:C:D = 6:8:6:4.

Die Gegenwart der endständigen Methylgruppen wird durch das Triplett bei 0,9 ppm angezeigt, während die Banden zwischen 1,1 und 1,6 ppm den 4 mittelständigen Methylgruppen der Butylseitenketten zuzuordnen sind.

In den Bereich von 1,6 bis 2,2 ppm fallen einerseits die beiden unmittelbar mit dem Ringsystem verknüpften Methylgruppen der Seitenketten sowie die (C-7)-Methylgruppe des Bicyclus. Schliesslich lassen sich in der noch verbleibenden Bandengruppe zwischen 3,4 und 4,0 ppm 2 Triplets gleichen Flächeninhaltes erkennen, die von den beiden Methylgruppen C-6 und C-8 herrühren. Der Unterschied in der chemischen Verschiebung beträgt 0,34 Einheit und ist auf ihre verschiedene Umgebung zurückzuführen. Dieser Befund ermöglicht es, eine Unterscheidung zwischen den Strukturen III und X zu treffen. III sollte – wie etwa im Falle der ähnlich gebauten Verbindungen II – aus Symmetriegründen im Gebiet von 3–4 ppm ein einfaches Spektrum liefern und insbesondere nicht Anlass zu zwei selbständigen Triplets geben. Das vorliegende NMR.-Spektrum spricht also gegen Struktur III und dafür, dass unter den gewählten Bedingungen anstelle der Barbitursäurederivate III iso-



mere Tetrahydro-pyrimido-oxazindione X entstanden sind, welche Derivate eines bisher nicht bekannten Ringgerüsts darstellen.

Für wertvolle Hilfe bei der Interpretation unserer Versuche möchten wir Herrn Prof. Dr. D. ARIGONI auch an dieser Stelle herzlich danken. Herrn Dr. E. JUCKER danken wir für das fördernde Interesse, das er unserer Arbeit entgegengebracht hat.

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte sind unkorrigiert. Die UV.-Spektren wurden mit einem BECKMAN-Spektrophotometer, Modell DK 2, die IR.-Spektren mit einem PERKIN-ELMER-Spektrophotometer, Modell 21 mit NaCl-Optik, und die NMR.-Spektren mit einem VARIAN-Spektrometer, Modell A 60, bei 60 MHz aufgenommen.

1-(2'-Carboxy-2',2'-dibutyl-acetyl)-hexahydro-pyrimidon-(2) (V , $R = n\text{-C}_4\text{H}_9$). Bei einer Reaktionstemperatur von 0-5° versetzt man unter gutem Umrühren die Suspension von 20,0 g (0,2 Mol) Hexahydro-pyrimidon-(2) [21] (Smp. 266-268°) in 40,4 g (0,4 Mol) Triäthylamin und 50 ml Chloroform mit der Lösung von 50,5 g (0,2 Mol) Dibutylmalonsäure-dichlorid in 50 ml Chloroform. Nach einigen Stunden wird das Eisbad entfernt und noch 48 Std. bei Raumtemp. umgerührt. Nach Zugabe von weiteren 100 ml Chloroform versetzt man unter Eiskühlung mit 50 ml 2N Salzsäure, filtriert von einer geringen Menge eines Niederschlages ab und extrahiert die organische Phase des Filtrates nochmals mit 50 ml 2N Salzsäure, wäscht mit Wasser nach und engt sie nach dem Trocknen mit Magnesiumsulfat bei ca. 15 Torr ein. Aus dem Rückstand gewinnt man durch Versetzen mit Pentan 53,6 g (0,18 Mol; 90% d. Th.) farbloses, kristallines 1-(2'-Carboxy-2',2'-dibutyl-

acetyl)-hexahydropyrimidon-(2). Zur Analyse wird aus Essigester umkristallisiert; Smp. 122–123° (Zers.).

$C_{16}H_{26}O_4N_2$ (298,39)	Ber. C 60,4 Gef. „ 60,6	H 8,7 „ 8,7	O 21,4 „ 21,6	N 9,4% „ 9,6%
----------------------------------	----------------------------	----------------	------------------	------------------

Analog werden das Diäthyl- und Dimethyl-Derivat hergestellt:

1-(2'-Carboxy-2',2'-diäthyl-acetyl)-hexahydropyrimidon-(2) (V, R = C₂H₅). Smp. 146–148° (aus Äthanol); Ausbeute 95%.

$C_{11}H_{18}O_4N_2$ (242,28)	Ber. C 54,5 Gef. „ 54,5	H 7,5 „ 7,7	O 26,4 „ 26,6	N 11,6% „ 11,5%
----------------------------------	----------------------------	----------------	------------------	--------------------

1-(2'-Carboxy-2',2'-dimethyl-acetyl)-hexahydropyrimidon-(2) (V, R = CH₃). Smp. 145–146° (Zers.) (aus Äthanol).

$C_9H_{14}O_4N_2$ (214,22)	Ber. C 50,4 Gef. „ 50,5	H 6,6 „ 6,7	O 29,9 „ 29,7	N 13,1% „ 13,1%
-------------------------------	----------------------------	----------------	------------------	--------------------

1-(2',2'-Dibutyl-acetyl)-hexahydropyrimidon-(2) (VI, R = n-C₄H₉). 8,9 g (29,8 mMol) 1-(2'-Carboxy-2',2'-dibutyl-acetyl)-hexahydropyrimidon-(2) (V, R = n-C₄H₉) werden langsam auf 140° aufgeheizt und 1½ Std. bei dieser Temperatur gehalten, wobei sich CO₂ entwickelt. Das beim Abkühlen kristallisierende Produkt wird durch Umkristallisation aus Pentan gereinigt; man erhält 4,8 g (18,9 mMol; 63%) 1-(2',2'-Dibutyl-acetyl)-hexahydropyrimidon-(2) vom Smp. 49°.

$C_{14}H_{26}O_2N_2$ (254,38)	Ber. C 66,1 Gef. „ 66,3	H 10,3 „ 10,2	O 12,6 „ 12,6	N 11,0% „ 11,1%
----------------------------------	----------------------------	------------------	------------------	--------------------

Analog wird das Diäthylderivat gewonnen:

1-(2',2'-Diäthyl-acetyl)-hexahydropyrimidon-(2) (VI, R = C₂H₅). Dieses Decarboxylierungsprodukt lässt sich destillieren: Sdp. 135–140°/0,02 Torr (Kugelrohr).

$C_{10}H_{18}O_2N_2$ (198,27)	Ber. C 60,6 Gef. „ 60,8	H 9,1 „ 9,0	O 16,1 „ 16,1	N 14,1% „ 14,5%
----------------------------------	----------------------------	----------------	------------------	--------------------

1,3-Bis-(dibutyl-acetyl)-hexahydropyrimidon-(2) (VII, R = n-C₄H₉) durch Acylierung von (VI). Innert ½ Std. tropft man bei 1–4° unter gutem Umrühren die Lösung von 7,6 g Dibutyl-acetylchlorid in 20 ml Chloroform zu der Lösung von 5,05 g 1-(2',2'-Dibutyl-acetyl)-hexahydropyrimidon-(2) und 4,1 g Triäthylamin in 20 ml Chloroform und rührt nach Entfernen des Eisbades noch 12 Std. bei Raumtemp. Die Lösung wird anschliessend mit 2N Natronlauge, 2N Salzsäure und Wasser gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und im Wasserstrahlvakuum eingeeengt. Durch Kugelrohrdestillation des Rückstandes erhält man 6,8 g (16 mMol; 80%) 1,3-Bis-(dibutyl-acetyl)-hexahydropyrimidon-(2) vom Sdp. 160–168°/0,04 Torr.

$C_{24}H_{44}O_3N_2$ (408,63)	Ber. C 70,4 Gef. C 70,7	H 10,8 H 10,8	N 6,9% N 6,6%
-------------------------------	----------------------------	------------------	------------------

Dieselbe Verbindung entsteht durch direkte Acylierung von Hexahydropyrimidon-(2) mit Dibutylacetylchlorid:

1,3-Bis-(dibutyl-acetyl)-hexahydropyrimidon-(2) (VII, R = n-C₄H₉) durch Acylierung von Hexahydropyrimidon-(2). Man lässt im Verlaufe von 1½ Std. bei einer Reaktionstemp. von 1–2° die Lösung von 14,1 g Dibutyleessigsäurechlorid in 20 ml Chloroform zu der Suspension von 3,8 g Hexahydropyrimidon-(2) in 7,5 g Triäthylamin und 20 ml Chloroform tropfen, rührt 1 Std. im Eisbad und 17 Std. bei Raumtemp. Dann extrahiert man die Reaktionslösung mit 2N Natronlauge, 2N Salzsäure und Wasser, trocknet sie mit Magnesiumsulfat und dampft sie ein. Aus dem Rückstand erhält man durch Hochvakuumdestillation 9,5 g (63%) 1,3-Bis-(dibutyl-acetyl)-hexahydropyrimidon-(2) vom Sdp. 157–160°/0,03 Torr.

$C_{24}H_{44}O_3N_2$ (408,63)	Ber. C 70,4 Gef. „ 70,2	H 10,8 „ 10,8	O 11,8 „ 12,1	N 6,9% „ 6,9%
----------------------------------	----------------------------	------------------	------------------	------------------

Alkalische Hydrolyse von 1,3-Bis-(dibutyl-acetyl)-hexahydropyrimidon-(2) (VII, R = n-C₄H₉). 1,5 g 1,3-Bis-(dibutyl-acetyl)-hexahydropyrimidon-(2) werden mit 8 ml 50-proz. Kalilauge 1½ Std. auf 140° erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemp. wird das farblose Kristallinat abfiltriert, mit Wasser gewaschen und im Wasserstrahlvakuum getrocknet. Durch Chromatographie an Alox («MERCK», aktiviert bei 270°) lassen sich zu etwa gleichen Teilen zwei Amide (VIII, R = n-C₄H₉ und IX, R = n-C₄H₉) isolieren, die durch Schmelzpunkt, Analyse und IR.-Spektren charakterisiert werden.

a) *N,N'*-Bis-(dibutyl-acetyl)-trimethyldiamin (VIII, $R = n\text{-C}_4\text{H}_9$). Mit Benzol/Chloroform 8:2 werden an der Alox-Säule 300 mg (21%) *N,N'*-Bis-(dibutyl-acetyl)-trimethyldiamin (VIII, $R = n\text{-C}_4\text{H}_9$) eluiert; Smp. nach Umkristallisation aus Methanol 169–170°. Nach Misch-Smp. und IR.-Spektrum identisch mit authentischem *N,N'*-Bis-(dibutyl-acetyl)-trimethyldiamin.

$\text{C}_{23}\text{H}_{46}\text{O}_3\text{N}_2$	Ber. C 72,3	H 12,1	O 8,4	N 7,3%
(382,63)	Gef. „ 72,3	„ 12,1	„ 8,7	„ 8,2%

b) *N,N'*-Bis-(γ -dibutylacetylamino-propyl)-harnstoff (IX, $R = n\text{-C}_4\text{H}_9$). Mit Benzol/Chloroform 1:1 werden an der Alox-Säule 300 mg (34%) *N,N'*-Bis-(γ -dibutylacetylamino-propyl)-harnstoff (IX, $R = n\text{-C}_4\text{H}_9$) eluiert; Smp. nach Umkristallisation aus Methanol 190°; nach Misch-Smp. und IR.-Spektrum identisch mit dem durch Alkalibehandlung von 1-(2',2'-Dibutyl-acetyl)-hexahydropyrimidon-(2) (VI, $R = n\text{-C}_4\text{H}_9$) erhaltenen Amid (IX, $R = n\text{-C}_4\text{H}_9$).

$\text{C}_{27}\text{H}_{54}\text{O}_3\text{N}_4$ (482,75)	Ber. C 67,3	H 11,3	O 9,9%	Gef. C 67,5	H 11,3	O 10,2%
---	-------------	--------	--------	-------------	--------	---------

N,N'-Bis-(dibutyl-acetyl)-trimethyldiamin (VIII, $R = n\text{-C}_4\text{H}_9$) aus 1,3-Diaminopropan. Die Lösung von 3,7 g 1,3-Diaminopropan und 10,1 g Triäthylamin in 60 ml Chloroform wird bei 1–5° während 2 Std. mit der Lösung von 19,1 g Dibutylacetylchlorid in 20 ml Chloroform versetzt. Dann rührt man noch 1 Std. im Eisbad und 17 Std. bei Raumtemp., versetzt das Reaktionsgemisch mit 25 ml Wasser, rührt 15 Min. gut um und filtriert. Nach zweimaligem Umkristallisieren des Rückstandes aus Methanol erhält man 5,8 g (26%) reines *N,N'*-Bis-(dibutyl-acetyl)-trimethyldiamin vom Smp. 170–171°.

$\text{C}_{23}\text{H}_{46}\text{O}_2\text{N}_2$ (382,63)	Ber. C 72,3	H 12,1	N 7,3%	Gef. C 72,1	H 12,3	N 7,8%
---	-------------	--------	--------	-------------	--------	--------

N,N'-Bis-(γ -dibutylacetylamino-propyl)-harnstoff (IX, $R = n\text{-C}_4\text{H}_9$) aus 1-(2',2'-Dibutyl-acetyl)-hexahydropyrimidon-(2) (VI, $R = n\text{-C}_4\text{H}_9$). 5,1 g (20 mMol) 1-(2',2'-Dibutyl-acetyl)-hexahydropyrimidon-(2) werden mit 10 ml 50-proz. Kalilauge 1 Std. auf 140° erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemp. wird der kristalline Rückstand abfiltriert, gut mit Wasser gewaschen und im Wasserstrahlvakuum getrocknet. Durch Chromatographie an 150 g Alox «MERCK» (bei 270° aktiviert) erhält man mit Chloroform als Eluiermittel 3,0 g (6,2 mMol; 62%) *N,N'*-Bis-(γ -dibutylacetylamino-propyl)-harnstoff. Zur Analyse wird aus Methanol umkristallisiert; Smp. 191°.

$\text{C}_{27}\text{H}_{54}\text{O}_3\text{N}_4$	Ber. C 67,3	H 11,3	O 9,9	N 11,6%
(482,75)	Gef. „ 67,6	„ 11,3	„ 9,8	„ 11,7%

3,3-Dibutyl-3,4,7,8-tetrahydro-2H-6H-pyrimido[2,1-b]1,3-oxazin-2,4-dion (X, $R = n\text{-C}_4\text{H}_9$). Unter Rühren und Feuchtigkeitsschluss tropft man bei 1 bis 5° die Lösung von 8,2 g Dicyclohexyl-carbodiimid in 30 ml abs. Tetrahydrofuran zu der Lösung von 12,0 g (0,04 Mol) 1-(2'-Carboxy-2',2'-dibutyl-acetyl)-hexahydropyrimidon-(2) (V, $R = n\text{-C}_4\text{H}_9$) in 40 ml abs. Tetrahydrofuran. Nach Entfernen des Eisbades lässt man langsam aufwärmen und rührt noch 24 Std. bei Raumtemp. Der ausgefallene Dicyclohexylharnstoff (8,2 g; 92%) wird abfiltriert und das Filtrat bei 15 Torr eingengt. Die Kugelrohrdestillation des öligen Rückstandes liefert neben 1,4 g Vorlauf und einem sehr geringen Rückstand 9,0 g (32,1 mMol; 80%) 3,3-Dibutyl-3,4,7,8-tetrahydro-2H-6H-pyrimido[2,1-b]1,3-oxazin-2,4-dion vom Sdp. 145–150°/0,04 Torr. pK (in Eisessig) 2,2. UV.-Spektrum in Hexan: λ_{max} 217 m μ , log ϵ 4,11. IR.-Spektrum (Film): 1785 cm^{-1} (–O–C=O); 1710 cm^{-1} ($> \text{N–C=O}$); 1678 cm^{-1} (–C=N).

$\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{N}_2$	Ber. C 64,2	H 8,6	O 17,1	N 10,0%	Mol.-Gew. 280,37
(280,37)	Gef. „ 64,1	„ 8,7	„ 17,2	„ 10,0%	„ 281 (in Benzol)

Analog wird das Diäthylderivat (X, $R = \text{C}_2\text{H}_5$) hergestellt:

3,3-Diäthyl-3,4,7,8-tetrahydro-2H-6H-pyrimido[2,1-b]1,3-oxazin-2,4-dion. Sdp. 193–194°/14 Torr. Ausbeute 78%.

$\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{N}_2$	Ber. C 59,0	H 7,2	O 21,4	N 12,5%
(224,26)	Gef. „ 59,8	„ 7,1	„ 21,5	„ 13,2%

Hydrolyse von 3,3-Dibutyl-3,4,7,8-tetrahydro-2H-6H-pyrimido[2,1-b]1,3-oxazin-2,4-dion mit 2N Salzsäure bei Raumtemperatur. 612 mg (2,18 mMol) 3,3-Dibutyl-3,4,7,8-tetrahydro-2H-6H-pyrimido[2,1-b]1,3-oxazin-2,4-dion (X, $R = n\text{-C}_4\text{H}_9$) werden 15 Min. mit 3 ml 2N Salzsäure zerrieben. Der gebildete kristalline Niederschlag wird abfiltriert, mit 5 ml Wasser gewaschen und im Hochvakuum bei Raumtemp. getrocknet. Man erhält 635 mg (2,12 mMol) 1-(2'-Carboxy-2',2'-dibutyl-acetyl)-hexahydropyrimidon-(2) (V, $R = n\text{-C}_4\text{H}_9$) vom Smp. 118° (Zers.). Die nach

Umkristallisation aus Essigester gereinigte Substanz ist mit authentischem Material identisch (Misch-Smp., IR.-Spektrum).

1-(2'-Methylcarbamoyl-2',2'-dibutyl-acetyl)-hexahydropyrimidon-(2) (XIa, $R = n-C_4H_9$, $R_1 = CH_3$, $R_2 = H$). In einem 150 ml Sulfierkolben mit Tropftrichter, Thermometer und Blaugelrohr wird die Lösung von 5,0 g (120 mMol) Methylamin in 30 ml abs. Pentan auf -70° abgekühlt und unter Rühren mit der Lösung von 14,0 g (50 mMol) 3,3-Dibutyl-3,4,7,8-tetrahydro-2H-6H-pyrimido[2,1-b]1,3-oxazin-2,4-dion in 30 ml Pentan versetzt. Darauf entfernt man das Kühlbad und rührt noch 12 Std. bei Raumtemp. Nach Zugabe von weiteren 50 ml Pentan wird das kristalline Amid abfiltriert. Ausbeute 14,4 g (46,4 mMol; 93%); zur Analyse aus Essigester umkristallisiert, Smp. 165,5–166,5°.

$C_{16}H_{29}O_3N_3$	Ber. C 61,7	H 9,4	O 15,4	N 13,5%
(311,43)	Gef. „ 61,9	„ 9,4	„ 15,6	„ 13,6%

Analog wird das Diäthylderivat hergestellt:

1-(2'-Methylcarbamoyl-2',2'-diäthyl-acetyl)-hexahydropyrimidon-(2) (XIa, $R = C_2H_5$, $R_1 = CH_3$, $R_2 = H$). Smp. 154–155° (aus Essigester); Ausbeute 87%.

$C_{12}H_{21}O_3N_3$	Ber. C 56,4	H 8,3	O 18,8	N 16,5%
(255,32)	Gef. „ 56,7	„ 8,5	„ 18,5	„ 16,7%

1-(2'-Äthoxycarbonyl-2',2'-dibutyl-acetyl)-hexahydropyrimidon-(2) (XIb, $R = n-C_4H_9$, $R_1 = C_2H_5$). 11,2 g (40 mMol) 3,3-Dibutyl-3,4,7,8-tetrahydro-2H-6H-pyrimido[2,1-b]1,3-oxazin-2,4-dion werden mit 5,5 g (120 mMol) abs. Äthanol 1 Std. unter Rückfluss erhitzt. Die nach dem Abkühlen auskristallisierte Substanz wird aus 10 ml Essigester umkristallisiert. Man erhält 9,5 g (29,1 mMol; 73%) analysenreines 1-(2'-Äthoxycarbonyl-2',2'-dibutyl-acetyl)-hexahydropyrimidon-(2) vom Smp. 98–99°.

$C_{17}H_{30}O_4N_2$	Ber. C 62,6	H 9,3	O 19,6	N 8,6%
(326,44)	Gef. „ 62,8	„ 9,1	„ 19,8	„ 8,6%

Analog wird das Diäthylderivat hergestellt:

1-(2'-Äthoxycarbonyl-2',2'-diäthyl-acetyl)-hexahydropyrimidon-(2) (XIb, $R = R_1 = C_2H_5$). Smp. 84–85° (aus Essigester); Ausbeute 61%.

$C_{13}H_{22}O_4N_2$	Ber. C 57,8	H 8,2	O 23,7	N 10,3%
(270,33)	Gef. „ 57,9	„ 8,1	„ 24,0	„ 10,6%

LiAlH₄-Reduktion von 3,3-Dibutyl-3,4,7,8-tetrahydro-2H-6H-pyrimido[2,1-b]1,3-oxazin-2,4-dion. Unter Feuchtigkeitsausschluss und gutem Umrühren wird bei einer Temp. von $1-4^\circ$ die Lösung von 5,4 g (19,3 mMol) 3,3-Dibutyl-3,4,7,8-tetrahydro-2H-6H-pyrimido[2,1-b]1,3-oxazin-2,4-dion (X, $R = n-C_4H_9$) in 30 ml abs. Tetrahydrofuran zu der Lösung von 2,28 g (60 mMol) LiAlH₄ in 80 ml abs. Tetrahydrofuran getropft. Dann erhitzt man langsam zum Sieden und kocht 24 Std. unter Rückfluss. Nach Abkühlung im Eisbad tropft man vorsichtig 10 ml Wasser zu (Temp. $5-10^\circ$), filtriert nach $\frac{1}{2}$ Std. durch eine Glassinternutsche ab und extrahiert den Rückstand erschöpfend mit Äther. Die vereinigten organischen Lösungen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Teilvakuum eingeeengt. Der von Kristallen durchsetzte ölige Rückstand wird in 15 ml Pentan aufgenommen und filtriert. Das ungelöste Hexahydropyrimidon-(2) wird zur Analyse aus 2 ml Äthanol umkristallisiert; Smp. 267–268°, Misch-Smp. mit authentischem Hexahydropyrimidon-(2) (Smp. 266–268°) ohne Depression.

$C_4H_8O_4N_2$	Ber. C 48,0	H 8,1	O 16,0	N 28,0%
(100,12)	Gef. „ 47,8	„ 8,1	„ 16,2	„ 27,4%

Die klare Pentanlösung wird abgedampft, der Rückstand in Äther aufgenommen, mit 2N Salzsäure und Wasser gewaschen, die organische Phase mit Magnesiumsulfat getrocknet und im Wasserstrahlvakuum eingedampft. Durch Kugelrohrdestillation des Rückstandes erhält man 2,4 g (12,75 mMol) 2,2-Di-(n-butyl)-propandiol-(1,3) (XII) vom Sdp. 103–105°/0,02 Torr. Das Infrarotspektrum ist identisch mit demjenigen von authentischem 2,2-Di-(n-butyl)-propandiol-(1,3). Ausbeute 66%.

$C_{11}H_{24}O_2$ (188,31)	Ber. C 70,1	H 12,9	O 17,0%	Gef. C 70,2	H 12,6	O 17,5%
----------------------------	-------------	--------	---------	-------------	--------	---------

Die vereinigten salzsauren Auszüge und Waschwasser liefern nach dem Eindampfen 1,67 g eines Hydrochlorids $C_{15}H_{30}ON_2Cl_2$; Smp. nach Umkristallisation aus Methanol 234°. Im IR.-

Spektrum lassen sich starke Banden bei 3420 und 1070 cm^{-1} erkennen (OH-Gruppen). Wir nehmen an, dass es sich dabei um das Dihydrochlorid des *Aminoalkohols XIII* handelt.

$\text{C}_{15}\text{H}_{36}\text{ON}_2\text{Cl}_2$	Ber.	C 54,4	H 11,0	O 4,8	N 8,5	Cl 21,4%
(331,37)	Gef.	„ 54,4	„ 11,0	„ 4,8	„ 8,3	„ 21,5%

3,3-Dibutyl-3,4,7,8-tetrahydro-2H-6H-pyrimido[2,1-b]1,3-oxazin-2,4-dion-methojodid (*X-Methojodid* $R = n\text{-C}_4\text{H}_9$). 5,60 g (20 mMol) 3,3-Dibutyl-3,4,7,8-tetrahydro-2H-6H-pyrimido[2,1-b]1,3-oxazin-2,4-dion werden mit 14,2 g (100 mMol) Methyljodid in 50 ml Pentan 2 Tage unter Rückfluss erhitzt. Das abgeschiedene Methojodid, welches hygroskopisch und lichtempfindlich ist, wird direkt analysiert. Smp. 195–197°. Aus dem noch 5 Tage unter Rückfluss erhitzten Filtrat kristallisieren weitere 2,1 g farbloses Methojodid aus. Gesamtausbeute 5,0 g (11,8 mMol; 59%).

$\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{O}_3\text{N}_2\text{J}$	Ber.	C 45,5	H 6,4	O 11,4	N 6,6	J 30,1%
(422,31)	Gef.	„ 45,3	„ 6,6	„ 11,9	„ 6,5	„ 29,7%

SUMMARY

Hexahydropyrimidone-(2), reacted with dialkylmalonic acid dichlorides, does not yield malonylhexahydropyrimidones III, but carboxylic acid derivatives V, the structure of which is confirmed by various reactions. Splitting off of water from V with dicyclohexyl-carbodiimide, again does not yield malonylhexahydropyrimidones III, but – as may be shown by the NMR.-spectrum – the isomeric 3,4,7,8-tetrahydro-2H-6H-pyrimido[2,1-b]1,3-oxazine-2,4-diones X. Various reactions, as well as the spectral behaviour of these compounds in the infra-red and ultra-violet ranges, are discussed. These compounds are chemically similar to acid anhydrides and azlactones.

Pharmazeutisch-chemische Forschungslaboratorien
SANDOZ A.G., Basel

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 1. Mitt.: H. G. LEEMANN, K. STICH, J. GMÜNDER & A. LINDENMANN, *Helv.* **46**, 1148 (1963).
- [2] W. KROHS & O. HENSEL, *Pyrazolone und Dioxypyrazolidine*, Editio Cantor, Aulendorf 1961.
- [3] J. BÜCHI, W. VETSCH & P. FABIANI, *Helv.* **45**, 37 (1962).
- [4] F. S. FAWCETT, *Chem. Reviews* **47**, 219 (1950).
- [5] a) W. E. DOERING & J. D. CHANLEY, *J. Amer. chem. Soc.* **68**, 586 (1946), Fussnote Nr. 12;
b) Y. C. TOPPLER, Dissertation, Harvard 1946.
- [6] W. E. DOERING & J. D. CHANLEY, *J. Amer. chem. Soc.* **68**, 586 (1946).
- [7] M. S. NEWMAN & H. S. LOWRIE, *J. Amer. chem. Soc.* **76**, 4598 (1954).
- [8] M. McELVAIN & L. W. BANNISTER, *J. Amer. chem. Soc.* **76**, 1126 (1954).
- [9] MERTEN, Dissertation, Bonn 1956.
- [10] a) S. UYEO, H. M. FALES, R. J. HIGHET & W. C. WILDMAN, *J. Amer. chem. Soc.* **80**, 2590 (1958); b) M. V. RUBZOW *et al.*, *Ž. obšč. Chim.* **27**, 72 (1957).
- [11] H. PRACEJUS, *Chem. Ber.* **92**, 988 (1959).
- [12] G. KÜHNHANSS, *J. prakt. Chem.* [4] **2**, 87 (1955).
- [13] J. C. SHEEHAN & G. P. HESS, *J. Amer. chem. Soc.* **77**, 1067 (1955).
- [14] W. BAKER & N. D. OLLIS, *J. chem. Soc.* **1949**, 345; T. N. GOSH, *J. Indian chem. Soc.* **71**, 23 (1934).
- [15] E. BALTAZZI, *Quart. Rev.* **9**, 150 (1955); H. E. GARTER, *Org. Reactions*, Vol. *II*, 198 (1946); J. W. CORNFORTH in «The Chemistry of Penicilline», 1949, p. 688 ff.
- [16] N. F. HALL, *J. Amer. chem. Soc.* **52**, 5115 (1930).
- [17] H. G. LEEMANN, K. STICH, J. GMÜNDER & A. LINDENMANN, *Helv.* **46**, 1148 (1963).
- [18] H. W. THOMPSON *et al.*, in «The Chemistry of Penicilline», 1949, pp. 387, 400.
- [19] A. I. MEYERS, *J. org. Chemistry* **26**, 218 (1961).
- [20] Vgl. A. R. KATRITZKY, *Quart. Rev.* **13**, 353 (1959).
- [21] J. G. MICHELS, *J. org. Chemistry* **25**, 2246 (1960).