

BIBLIOGRAPHY

- [1] *E. Vogel, E. Lohmar, W. A. Böll, B. Söhngen, K. Müllen & H. Günther*, *Angew. Chem.* to be published.
- [2] *G. A. Russell, T. Ku & J. Lokensgrad*, *J. Amer. chem. Soc.* **92**, 3833 (1970).
- [3] *F. Gerson, J. Heinzer & K. Müllen*, in preparation.
- [4] *G. A. Russell*, 'Semidione Radical Anions', in 'Radical Ions' (*E. T. Kaiser & L. Kevan* eds.), *Interscience Publ.*, New York 1968.
- [5] *H. M. McConnell*, *J. chem. Physics* **24**, 632 (1956).
- [6] *C. Heller & H. M. McConnell*, *J. chem. Physics* **32**, 1535 (1960); *A. Horsfield, J. R. Morton & D. H. Whiffen*, *Mol. Physics* **4**, 425 (1961).
- [7] *T. R. Tuttle Jr. & S. I. Weissman*, *J. Amer. chem. Soc.* **80**, 5342 (1958).
- [8] *F. Gerson, E. Heilbronner & B. Weidmann*, *Helv.* **47**, 1951 (1964); see also *F. Gerson*, 'Hochauflösende ESR.-Spektroskopie', p. 135, Verlag Chemie, Weinheim 1967. English translation, p. 107, J. Wiley, New York 1970.
- [9] *A. D. McLachlan*, *Mol. Physics* **3**, 233 (1960).
- [10] *G. Vincow & G. K. Fraenkel*, *J. chem. Physics* **34**, 1333 (1961).
- [11] *A. D. Walsh*, *Nature* **159**, 167, 712 (1947); *Trans. Faraday Soc.* **45**, 179 (1949); *C. A. Coulson & W. E. Moffitt*, *Philos. Mag.* **40**, 1 (1949).
- [12] *H. Basch, M. R. Robin, N. A. Kuebler, C. Baker & D. W. Turner*, *J. chem. Physics* **51**, 52 (1969).
- [13] *R. Gleiter*, private communication.
- [14] *P. Bischof, R. Gleiter, E. Heilbronner, V. Hornung & G. Schröder*, *Helv.* **53**, 1645 (1970).
- [15] *P. Bischof, J. A. Hashmall, E. Heilbronner & V. Hornung*, *Helv.* **52**, 1745 (1969); *R. Hoffmann, E. Heilbronner & R. Gleiter*, *J. Amer. chem. Soc.* **92**, 706 (1970).
- [16] *N. L. Bauld, J. D. McDermed, C. E. Hudson, Y. S. Rim, J. Zoeller Jr., R. D. Gordon & J. Hyde*, *J. Amer. chem. Soc.* **91**, 6666 (1969).
- [17] *F. Gerson, E. Heilbronner, W. A. Böll & E. Vogel*, *Helv.* **48**, 1494 (1965).
- [18] *R. Gleiter & K. Müllen*, unpublished results.
- [19] *V. Rautenstrauch, H.-J. Scholl & E. Vogel*, *Angew. Chem.* **80**, 278 (1968); *Angew. Chem. Internat. Edit.* **7**, 288 (1968).

105. Recherches en vue de la synthèse de barbituriques organostannylés, II¹⁾

par **Jean Claude Maire**²⁾ et **Jurphaas Van Rietschoten**³⁾

Laboratoire des Organométalliques, Université de Provence, Centre de Saint-Jérôme
13-Marseille (13^e)

(18 III 71)

Summary. (a) The synthesis of 2,4,6-trioxo-1,3-di-tributylstannyl-hexahydropyrimidine is described.

(b) Trimethyltin hydride is found to add in a photochemical reaction to the terminal double bond of diethyl allyl malonate and allyl methyl malonate, giving respectively diethyl-(3-trimethylstannylpropyl)- (1) and diethyl-(3-trimethylstannylpropyl) (2) methyl-malonates.

Treated with urea under the usual conditions, (1) and (2) yield organostannyl barbituric acids.

Nous nous sommes proposé d'étudier la possibilité d'introduire des substituants organostanniques dans des molécules biologiquement actives. En vue d'effectuer des

¹⁾ I, voir [1]. L'ensemble de ce travail (parties I et II) a été réalisé dans le cadre d'un contrat de recherches avec la D.R.M.E. (n° 67 34 654 00 480 7501).

²⁾ A qui doit être adressée toute correspondance.

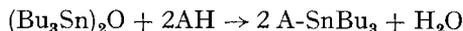
³⁾ Ce mémoire constitue une partie de la thèse de Docteur-Ingénieur de *J. Van Rietschoten* (Marseille, Juin 1970).

essais sur les cycles barbituriques, nous avons d'abord synthétisé des triphénylstannyl- et tributylstannyl-malonates d'éthyle [1]. Nous avons essayé sans succès de les cycliser en barbiturates. Les liaisons étain-carbone ne résistaient pas au milieu très basique nécessité par la réaction.

Dans la présente publication, nous décrivons la synthèse d'une trioxohexahydro-pyrimidine (acide barbiturique) à atomes d'azote substitués par des groupements tributylstannyle, et celle de deux malonates triméthylstannylés que nous avons pu cycliser en acides barbituriques organostannylés.

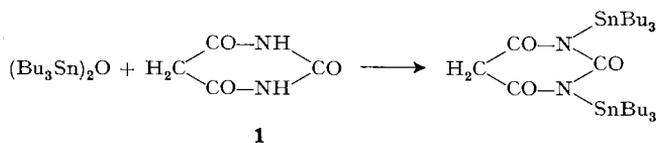
A. Trioxo-2,4,6-di-tributylstannyl-1,3-hexahydropyrimidine. – Des travaux antérieurs effectués par *Bontoux* [2] sur l'action de l'acide cyanurique sur les oxydes de tributylétain et de triphénylétain nous ont incités à étudier l'action directe du premier sur l'acide barbiturique.

Cette réaction en une étape utilise la mobilité des hydrogènes liés à l'azote de l'acide barbiturique. En effet, l'oxyde de tributylétain réagit facilement avec des acides faibles RCO_2H [3]. A l'hydrogène de l'acide AH est substitué un groupement tributylétain avec élimination d'eau, suivant:



Une réaction identique se produit avec certains composés hétérocycliques dans lesquels l'hydrogène lié à l'azote est suffisamment mobile [4].

La structure de l'acide cyanurique étant très proche de celle de l'acide barbiturique **1**, il était logique d'essayer d'étendre la méthode à ce dernier. Effectivement, l'acide barbiturique, sous vide et à chaud (l'eau libérée est éliminée au fur et à mesure de sa formation) réagit avec l'oxyde de tributylétain suivant le schéma:

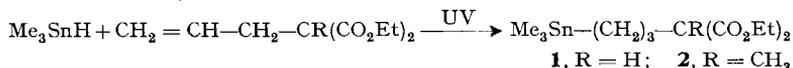


La trioxo-2,4,6-di-tributylstannyl-1,3-hexahydropyrimidine obtenue est un solide qui se décompose à 180° (propriétés spectroscopiques, v. partie expérimentale).

B. Malonates triméthylstannylés. – Le (triméthylstannyl-3-propyl)-malonate d'éthyle et le méthyl-(triméthylstannyl-3-propyl)-malonate d'éthyle ont été obtenus par addition d'hydrure de triméthylétain sur les allylmalonates d'éthyle correspondants. L'addition d'hydrure de triméthylétain sur des doubles liaisons non activées présente certaines difficultés expérimentales qui n'ont été que récemment résolues [5]. La plupart des initiateurs radicalaires avaient été utilisés: l'azobisisobutyronitrile (AIBN) et l'irradiation UV. entre autres. Avec l'AIBN, il ne se passait rien ou presque; exposé à l'irradiation UV., l'hydrure de triméthylétain se décomposait avec formation d'étain métallique. Les hydrures d'étain ayant une absorption maximale inférieure à 190 nm, il semblait évident qu'il ne fallait pas utiliser des ballons en pyrex pour faire la réaction (le pyrex absorbant à partir de 280 nm). Cependant, lors d'une expérience où l'on irradiait le mélange d'hydrure de triméthylétain et d'un éthylénique, d'une part dans un tube en quartz, et de l'autre dans un ballon pyrex pendant

24 heures, il s'est avéré que dans le tube en quartz il y avait principalement décomposition, mais que dans le ballon en pyrex l'addition prédominait.

L'irradiation UV. prolongée, avec une longueur d'onde moyenne à travers le pyrex est effectivement la solution au problème de l'addition d'hydrure de triméthylétain sur les doubles liaisons, suivant :



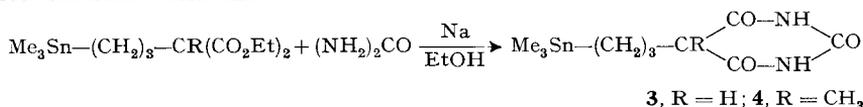
Ces réactions se font avec de très bons rendements. La source utilisée était relativement faible, en l'occurrence une lampe «à bronzer» qui émet dans l'ultraviolet et l'infrarouge.

Le produit obtenu contient toujours une certaine quantité de malonate de départ. La séparation par distillation est impossible. Par contre, en chromatographie en phase gazeuse (CPV.) sur colonne SE 30 à 205°, la séparation est très nette. Nous avons donc purifié par CPV. préparative ces malonates triméthylstannylés en vue de leur identification, par leurs spectres infrarouge et de RMN., par l'analyse centésimale (voir partie expérimentale), et enfin par leur transformation en barbituriques.

C. Cyclisation des malonates triméthylstannylés avec l'urée: Synthèse des trioxo-2,4,6-(triméthylstannyl-3-propyl)-5-hexahydropyrimidine et méthyl-5-(triméthylstannyl-3-propyl)-5-hexahydropyrimidine.

Contrairement aux malonates triphénylstannylés et tributylstannylés (I), les malonates triméthylstannylés ont réagi normalement avec l'urée en milieu fortement nucléophile. Les barbituriques étaient obtenus par précipitation dans l'eau à pH 2. Une recristallisation dans l'éthanol à 70% fournit le barbiturique pur.

Les réactions s'écrivent :



D. Partie expérimentale. - I. *Spectres de RMN. et IR.* Les spectres de RMN. ont été enregistrés sur un spectromètre JEOL C60H⁴); solvant: tétrachlorure de carbone ou (CD₃)₂SO; référence interne: tétraméthylsilane.

Les spectre IR. ont été enregistrés sur *Perkin Elmer* 337.

II. *Analyses centésimales.* L'étain des composés stanniques a été dosé par transformation en SnO₂ par attaque par le brome, puis par HNO₃ dilué et H₂SO₄ [6]. L'oxyde était amené à poids constant par calcination à 800°C pendant 4 h. Les dosages carbone-hydrogène ont été effectués au Laboratoire du Professeur *Traynard* par une méthode chromatographique.

III. *Trioxo-2,4,6-di-tributylstannyl-1,3-hexahydropyrimidine.* Dans un erlenmeyer de 150 ml muni d'un agitateur magnétique, on chauffe au bain d'huile à 100° le mélange de 60 g (0,1 mole) d'oxyde de tributylétain et 8,6 g (0,067 mole) d'acide barbiturique. De l'eau se condense sur les parois du récipient. On continue à chauffer jusqu'à 120°; on laisse ainsi deux h puis on distille à 160°/20 Torr l'oxyde de tributylétain en excès (on en recueille 20 g). Il reste une pâte brunâtre qui se solidifie à froid. On réduit le produit en poudre et lave par CCl₄ et l'éther. Il reste un solide orangé, d'odeur assez désagréable. Le rendement est quasiment quantitatif.

C ₂₇ H ₅₆ N ₂ O ₃ Sn ₂	Calc. C 47,5	H 7,93	N 4,0	Sn 33,7%
(693,4)	Tr. ,, 47,5	,, 7,85	,, 4,0	,, 33,7%

⁴) Nous remercions vivement les opérateurs du spectromètre JEOL C60H (installé au laboratoire des Organométalliques).

Propriétés spectroscopiques: RMN.: spectre enregistré dans le tétrachlorure de carbone. La pyrimidine y est peu soluble. L'intégration donne cependant un rapport correct des intensités des signaux. $\delta = 0,7$ à $2 \cdot 10^{-6}$ (54 H), $2 \text{ Bu}_3\text{Sn}$; $\delta = 2,1 \cdot 10^{-6}$ (2H), $-\text{OC}-\text{CH}_2-\text{CO}-$.

IR.: Les bandes NH de l'acide barbiturique (3110 et 3220 cm^{-1}) ont disparu. Les bandes CO sortent à 1710 et 1610 cm^{-1} . A 540 et 680 cm^{-1} on observe les bandes dues aux groupements Bu_3Sn .

IV *Triméthylstannylmalonates d'éthyle.* – A. L'hydrure de triméthylétain a été préparé suivant [7] à partir de 160 g ($0,55$ mole) de Bu_3SnH et de 122 g ($0,5$ mole) de Me_3SnBr . Après 2 h de chauffage à 50° , on fait le vide pour recueillir les fractions légères dans un piège à air liquide. Bien que bouillant à 60° , l'hydrure est difficile à condenser; un refroidissement énergique est indispensable. Ensuite on redistille l'hydrure de triméthylétain qu'on obtient avec un rendement de 80% .

La pureté de l'hydrure est vérifiée par RMN. [8]. Un doublet à $0,2 \cdot 10^{-6}$ avec les satellites dus aux isotopes 117 et 119 de l'étain et à $4,6 \cdot 10^{-6}$ un massif qui correspond au proton hydrure couplé aux protons méthyliques: $J_{\text{H}-\text{Sn}-\text{CH}_3} = 2,7 \text{ Hz}$; $J_{119\text{Sn}-\text{CH}_3} = 56,5 \text{ Hz}$; $J_{119\text{Sn}-\text{H}} = 1744 \text{ Hz}$.

B. Addition de l'hydrure de triméthylétain sur les allylmalonates d'éthyle. Dans un ballon de 50 ml en pyrex avec réfrigérant ascendant et tube desséchant, on met $24,8 \text{ g}$ ($0,15$ mole) de Me_3SnH et 30 g ($0,15$ mole) d'allylmalonate d'éthyle. Après une demi-heure d'irradiation, le mélange étant chaud, on ferme l'extrémité du réfrigérant et on poursuit l'irradiation. La réaction peut aussi être faite dans un tube en pyrex scellé sous azote.

Nous avons utilisé une lampe «à bronzer» qui émet peu dans les courtes longueurs d'onde. On peut utiliser les lampes à moyenne ou haute pression de mercure. On effectuait deux irradiations de 12 h à 24 h d'intervalle. A ce moment là, il n'y avait plus d'hydrure décelable par RMN.

Il se forme un peu d'étain métallique et de Me_3SnOH qui sont filtrés; on distille l'allylmalonate qui n'a pas réagi. Quand il n'y a presque plus d'allylmalonate, le produit se met à mousser de façon prohibitive. La température était alors de $130^\circ/15 \text{ Torr}$. La séparation a été terminée par chromatographie en phase gazeuse sur colonne SE30 préparative à 205° . Rendement en produit brut (avant CPV.): 70% .

On procède de la même manière pour l'addition sur le méthyl-allyl-malonate d'éthyle.

Propriétés des malonates obtenus:

Analyse:	%C	%H	%Sn
	calc. (tr.)	calc. (tr.)	calc. (tr.)
1, $\text{Me}_3\text{Sn}-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}(\text{COOEt})_2$ ($\text{C}_{13}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{Sn}$; $364,7$)	29,6 (29,7)	7,1 (7,0)	32,5 (32)
2, $\text{Me}_3\text{Sn}-(\text{CH}_2)_3-\text{C}(\text{COOEt})_2$ ($\text{C}_{14}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{Sn}$; $378,7$)	31,7 (31,7)	7,1 (7,0)	31,3 (31,3)



Propriétés spectroscopiques:

RMN.: Les spectres ont été enregistrés dans CCl_4 .

1, $\text{Me}_3\text{Sn}-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}(\text{COOEt})_2$: $\delta = 0,076 \cdot 10^{-6}$ (9H), Me_3Sn avec les satellites ($J_{119\text{Sn}-\text{CH}_3} = 53,3 \text{ Hz}$); $\delta = 0,6$ à $2,1 \cdot 10^{-6}$ et $1,1$ à $1,4 \cdot 10^{-6}$ (12H), $-(\text{CH}_2)_3-$, $2 \times \text{COO}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$; $\delta = 3,1$ à $3,4 \cdot 10^{-6}$ (1H), $-\text{CH}-\begin{array}{l} \text{CO} \\ \diagup \\ \text{CO} \end{array}$ ($J_{\text{CH}-\text{CH}_2} = 6,8 \text{ Hz}$); $\delta = 3,9$ à $4,4 \cdot 10^{-6}$ (4H), $2 \times \text{COO}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$.

2, $\text{Me}_3\text{Sn}-(\text{CH}_2)_3-\text{C}(\text{COOEt})_2$ (voir figure 1): $\delta = 0,075 \cdot 10^{-6}$ (9H), Me_3Sn avec les satellites $J_{119\text{Sn}-\text{CH}_3} = 53,7 \text{ Hz}$; $\delta = 0,65$ à $2,10 \cdot 10^{-6}$, $1,1$ à $1,4 \cdot 10^{-6}$ et $1,35 \cdot 10^{-6}$ (15H), $-(\text{CH}_2)_3$, $\text{COO}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_3$; $\delta = 3,9$ à $4,4 \cdot 10^{-6}$ (4H), $2 \times \text{COO}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$.

IR.: Les spectres des deux malonates sont identiques: bandes carbonyle à $1750-1780 \text{ cm}^{-1}$; pic large du triméthylstannyle à 775 cm^{-1} . Une bande à 535 cm^{-1} est due aux vibrations de tension $\text{Sn}-\text{C}$.

V. *Cyclisation des malonates triméthylstannylés en barbituriques.* La méthode est la même pour les deux produits. Dans un tricol de 60 ml on dissout $1,15 \text{ g}$ ($0,05$ mole) de sodium dans 30 ml d'alcool absolu; on verse ensuite $18,3 \text{ g}$ ($0,05$ mole) de (triméthylstannyl-3-propyl)-malonate d'éthyle puis 3 g ($0,05$ mole) d'urée. On chauffe à léger reflux pendant 7 h . La solution est amenée au pH 4 par de l'acide acétique. On enlève l'alcool à l'évaporateur rotatif, puis on ajoute 50 ml d'eau en agitant fortement. A cette solution refroidie à 0° , on ajoute de l'acide chlorhydrique jusqu'à pH 2. La trioxo-2,4,6-(triméthylstannyl-3-propyl)-5-hexahydropyrimidine précipite. La recristallisation se fait dans l'éthanol 70% . – Les F. ont été mesurés sur un banc *Kofler*.

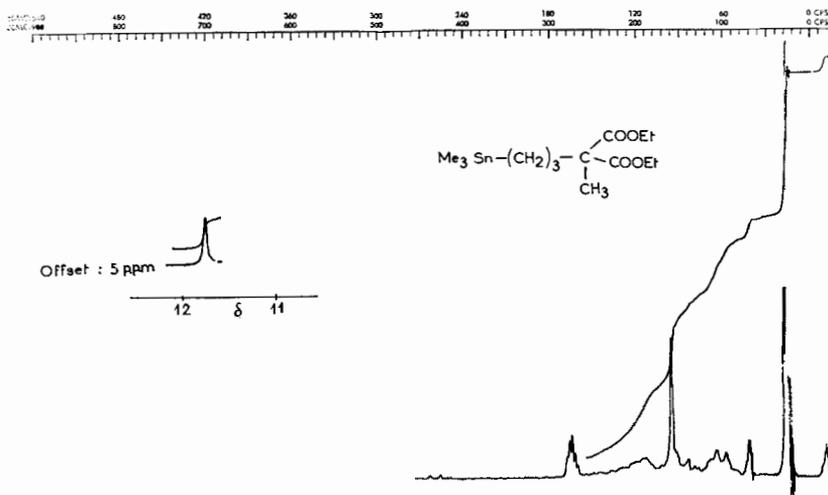
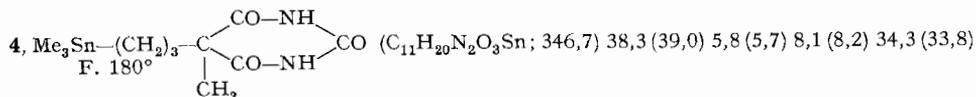
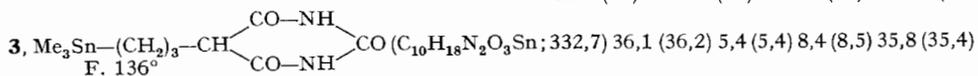


Fig. 1

Propriétés des barbituriques:

Analyse

%C	%H	%N	%Sn
calc. (tr.)	calc. (tr.)	calc. (tr.)	calc. (tr.)

*Propriétés spectroscopiques:*

RMN.: Les spectres ont été enregistrés dans $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ avec du tétraméthylsilane comme référence interne et des traces d'acide trifluoroacétique pour mettre en évidence les pics dus aux NH.

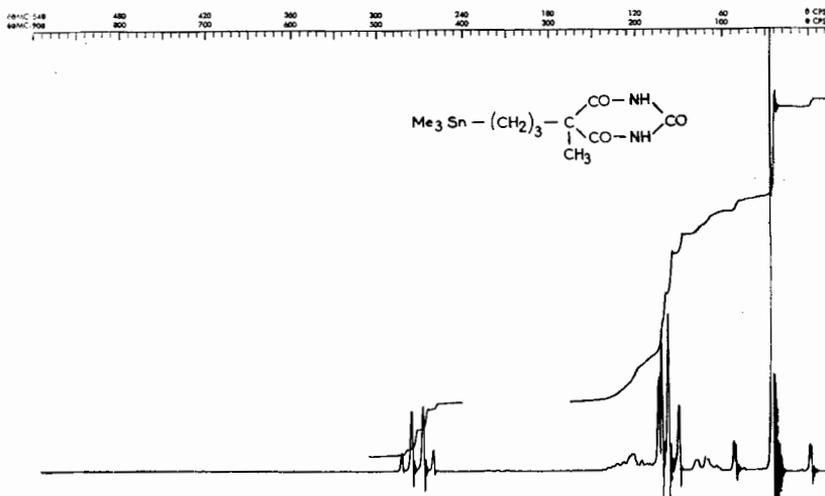


Fig. 2

3, $\delta = 0,075 \cdot 10^{-6}$ (9H), Me_3Sn avec les satellites $J_{119\text{Sn}-\text{CH}_3} = 53,2$ Hz; $\delta = 3,45$ à $3,65 \cdot 10^{-6}$ (1H), $-\text{CH}-\begin{matrix} \text{CO-} \\ \text{CO-} \end{matrix}$ ($J_{\text{CH}-\text{CH}_2} = 5,5$ Hz); $\delta = 0,6$ à $2,5 \cdot 10^{-6}$ (6H), $-(\text{CH}_2)_3-$; $\delta = 11,5$ à $12 \cdot 10^{-6}$ (2H), $2 \times \text{NH}$.

4, (voir figure 2): $\delta = 0,075 \cdot 10^{-6}$ (9H), Me_3Sn avec ses satellites $J_{119\text{Sn}-\text{CH}_3} = 52,8$ Hz; $\delta = 0,6$ à $2,4 \cdot 10^{-6}$ et $1,4 \cdot 10^{-6}$ (9H), $-(\text{CH}_2)_3-$, $\text{C}-\text{CH}_3$; $\delta = 11,4$ à $12 \cdot 10^{-6}$ (2H), $2 \times \text{NH}$.

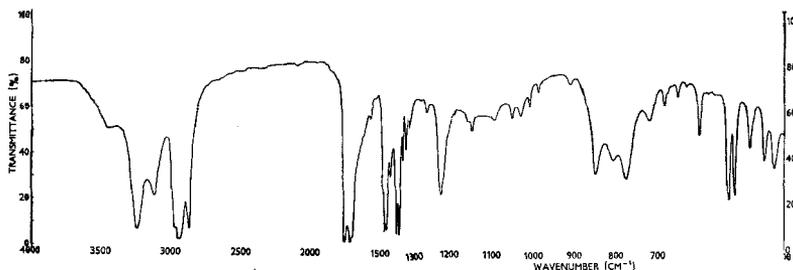


Fig. 3

IR.: Les spectres des barbituriques **3** et **4** étaient identiques (figure 3): bandes caractéristiques à 3120 et 3250 cm^{-1} ($\nu\text{N}-\text{H}$); 1760 , 1720 , 1705 cm^{-1} ($\nu\text{C}=\text{O}$) et 775 , $530-535 \text{ cm}^{-1}$ ($\nu\text{Me}_3\text{Sn}$).

Ces résultats sont en accord avec ceux obtenus dans des études antérieures sur les acides barbituriques diversement substitués [9].

BIBLIOGRAPHIE

- [1] J. C. Maire & J. Van Rietschoten, *Helv.* **54**, 749 (1971).
- [2] J. P. Bontoux, Diplôme d'Etudes Supérieures, Marseille 1968.
- [3] R. A. Cummins & P. Dunn, *Austral. J. Chemistry* **17**, 185 (1964); M. Vilarem & J. C. Maire, *C. r. hebdomadaire des Séances Acad. Sc.* **262**, 780 (1966).
- [4] J. G. A. Luitjen, M. J. Janssen & G. J. M. Vander Kerk, *Rec. Trav. chim. Pays-Bas*, **81**, 205 (1962); J. G. A. Luitjen & G. J. M. Vander Kerk, *ibid.* **82**, 1181 (1963); W. Stamm, *J. org. Chemistry*, **30**, 693 (1965).
- [5] R. Sommer & H. G. Kuivila, *J. org. Chemistry* **33**, 802 (1968).
- [6] J. C. Maire, *Ann. Chim.* **1961**, 1010.
- [7] W. P. Neumann & J. Pedain, *Tetrahedron Letters* **1964**, 2461.
- [8] J. Dufermont & J. C. Maire, *J. Organometal. Chemistry* **7**, 415 (1967).
- [9] S. Goenechea, *Z. analyt. Chem.* **218**, 416 (1966); G. A. Neville & D. Cook, *Canad. J. Chemistry* **47**, 743 (1969); G. A. Neville, H. W. Avdovich & A. W. By, *ibid.* **48**, 2274 (1970).

106. Quantitative Auswertung von Gas-Chromatogrammen partiell getrennter Stoffgemische

von Ch. Bosshard, O. Piringer¹⁾ und T. Gäumann

Physikalisch-Chemisches Institut der ETH Lausanne

(25. III. 71)

Summary. A simple method is described for the qualitative and quantitative analysis of gas chromatograms with considerably overlapping peaks, based on the assumption of known retention indices and peak shapes. Its application to mixtures of deuteriated hydrocarbons is indicated.

¹⁾ Permanente Adresse: Institut für Atomphysik, Cluj, C. P. 75, Rumänien.