

Versuche zur Synthese geminal substituierter 6,6-Dihydro-uracile

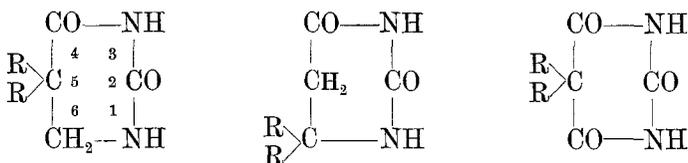
Von

E. PHILIPPI, F. HENDGEN und F. HERNLER

Aus dem Chemischen Institut der Universität Innsbruck

(Eingegangen am 17. 8. 1936. Vorgelegt in der Sitzung am 15. 10. 1936)

Wenn man die Formel geminal substituierter Dihydrouracile betrachtet, so fällt sofort die strukturelle Ähnlichkeit mit der Veronal-Reihe auf:



Während aber beim Veronaltypus nur die 5,5-Stellung geminale Substitution zuläßt, kommen beim Dihydrouracil zwei Möglichkeiten, nämlich die 5,5- und die 6,6-Substitution in Betracht. Verbindungen des 5,5-Typus hat sich nun kürzlich MERCK (Darmstadt)¹ schützen lassen, wobei der Patentanspruch dadurch gekennzeichnet ist, daß man „am α -C-Atom disubstituierte β -Aminosäuren oder deren in der COOH-Gruppe veresterte oder amidierete Derivv. nach Kondensation mit Kohlen- oder Cyansäure-derivv. durch Ringschluß, gegebenenfalls unter Anwendung von Kondensationsmitteln, entweder unmittelbar oder über Zwischenprodd. in die entsprechenden Dihydrouracile überführt“.

Die Grundlage des MERCK'schen Verfahrens bilden also in α -Stellung disubstituierte β -Aminosäuren, die, wenn auch nicht gerade leicht, über die entsprechenden Cyanderivate zugänglich sind.

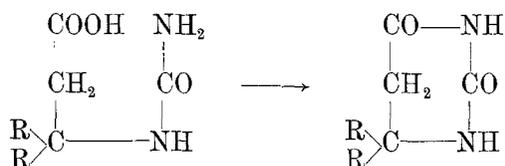
Wir haben nun versucht, 6,6-substituierte Dihydrouracile darzustellen, wobei wir von den viel schwerer zugänglichen β , β -disubstituierten β -Aminosäuren oder ihren Derivaten ausgehen mußten. Wenn wir auch unser Ziel, nämlich die 6,6-substituierten Dihydrouracile, nur in einigen Fällen und in schlechter Aus-

¹ D. R. P. 606.349 und 607.116 (Chem. Zbl. 1935, I, 2047).

beute erreichten, so wollen wir doch unsere bisherigen Versuche veröffentlichen, weil sich hinsichtlich der Zwischenprodukte, nämlich β -disubstituierter Hydracrylsäure-ester, Acrylsäure-ester, β -Chlorpropionsäure-ester und β -Aminopropionsäuren einiges Neue ergeben hat.

Grundsätzlich kommen für die Darstellung 6,6-substituierter Dihydrouracile folgende Wege in Betracht:

1. Der Weg über β -disubstituierte β -Ureidopropionsäuren oder -ester mit Ringschluß unter Abspaltung von Wasser oder Alkohol:



Derartige Ureidoverbb. sind darstellbar: *a*) durch Addition von Harnstoff an β -disubstituierte Acrylester, *b*) aus β -disubstituierten β -Aminopropionsäuren mit Kaliumcyanat, wobei die Aminosäuren wieder durch Addition von Ammoniak oder Hydroxylamin an β -disubstituierte Acrylester gewonnen werden können. Die Methode läuft also schließlich auf die Anlagerung von Harnstoff, Ammoniak oder Hydroxylamin an Acrylester hinaus.

2. Ein zweiter Weg wäre über die Säureureide möglich, wobei die Darstellung von β -disubstituierten Acrylsäure-ureiden mit nachfolgender innerer Addition (Ringschluß), oder von β -Oxy-, β -Halogen-, β -Amino-säureureiden mit nachfolgender Wasser-, Halogenwasserstoff- oder Ammoniakabspaltung in Betracht käme. Also gewissermaßen eine Umkehrung des Ringschlusses gegenüber dem Weg 1 oder eine Übertragung der Hydantoin-synthese auf den Sechsring.

3. Eine Abänderung der Hydrouracilsynthese von WEIDEL und ROITHNER², in der Art, daß unsymm. disubstituiertes Bernsteinsäurediamid dem HOFMANNschen Abbau unter solchen Bedingungen unterworfen würde, daß nur eine Amidogruppe abgebaut wird. Dabei könnte wie beim Succinamid Isomerisierung und Ringschluß eintreten. Diese Methode hat aber von vornherein den Nachteil, daß man nicht weiß, welche von den beiden Ami-

² Mh. Chem. 17 (1896) 174.

den Weg der Wasserabspaltung, für die wir nach einigen Vorversuchen ein Gemisch gleicher Gewichtsteile Essigsäureanhydrid und Acetylchlorid benützten. Die Ausbeuten an Acrylestern nach diesem Verfahren stiegen aber nicht über 40% und die Siedepunkte (die übrigens, soweit bekannt, auch in der Literatur recht verschieden angegeben werden) schwankten innerhalb eines Temperaturbereiches von etwa 5° C. Es mußte daher angenommen werden, daß die nach diesem Verfahren dargestellten Acrylester keine reinen Stoffe sind, sondern daß Gemische der Isomeren, α - β - und β - γ -ungesättigte Ester, vorliegen. Aus den Versuchen von KON und LINSTEAD (s. o.) geht hervor, daß β -substituierte Acrylester, bei denen die strukturelle Möglichkeit hierzu gegeben ist, sich in Gegenwart von Alkali zum Teil in β - γ -ungesättigte Ester umlagern. Wahrscheinlich geht diese Umlagerung bei höherer Temperatur auch ohne Alkali vor sich und so scheint es verständlich, daß man aus den Oxyestern nach 6—8stdg. Kochen mit Essiganhydrid (also bei etwa 140°) keine reinen, einheitlichen Acrylester erhält. Eine Ausnahme, auch in dieser Hinsicht, bildet die β , β -Dimethyl-acrylsäure, bei der keine Wanderung der Doppelbindung zu befürchten ist und die man auf einem anderen Weg leicht darstellen kann.

Einen wesentlichen Fortschritt bedeutete es deshalb, als wir in einem späteren Zeitpunkt unserer Versuche eine neue Methode fanden, die auch Acrylester von wesentlich konstanterem Sdp. lieferte. Diese Methode bestand in dem Umweg über die β -Chlorester, die mit alkoholischen Ammoniak leicht und vollständig Chlorwasserstoff abspalteten. Also: Hydracrylester \rightarrow Chlorpropionester \rightarrow Acrylester. Auf diesem Wege (nähere Angaben sind im Versuchsteil enthalten) stellten wir sowohl die Methyl- wie die Äthyl-ester der β -Methyl-äthyl-, β -Diäthyl- und β -Methylpropyl- β -chlor-propionsäure wie auch die Ester der entsprechenden Acrylsäuren dar. Die Ausbeuten an Chlorestern betragen meist etwa 60%, die an Acrylestern (auf Chlorester berechnet) 80—90%. Die Sdp. der Acrylester lagen im Gegensatz zu den nach der Wasserabspaltungsmethode dargestellten recht konstant.

Eine Ausnahme von obigem Darstellungsverfahren bildete nur der β , β -Dimethylacrylsäure-ester, der sich — wie bereits bekannt — viel bequemer aus dem käuflichen α -Brom-isovaleryl-bromid durch Veresterung und Bromwasserstoffabspaltung darstellen läßt. Hierbei erwies es sich als vorteilhaft, die HBr-Abspaltung durch aufeinanderfolgende Behandlung mit Diäthyl-

anilin⁶ und hierauf mit Chinolin⁷ vorzunehmen. Die Ausbeute an reinem Acrylester betrug dann, vom Bromid aus gerechnet, etwa 55 % d. Th.

Damit war der erste Abschnitt unserer Arbeit im Sinne des eingangs angeführten Weges 1 durch die Bereitstellung verschiedener β -disubstituierter Acrylester, wenn auch nicht mit glänzenden, so doch erträglichen Ausbeuten gelöst und wir wandten uns dem zweiten Teile zu, nämlich dem Studium der Anlagerung von Harnstoff, Ammoniak und Hydroxylamin an obige Acrylester mit dem weiteren Ziele eines Ringschlusses zu den 6,6-substituierten Dihydrouracilen.

Wir mußten bald erkennen, daß die Anlagerung von Harnstoff nur beim β,β -Dimethyl-acrylester stattfindet. Hier bekamen wir bei Anwendung der von dem einen von uns schon früher beschriebenen Methode⁸ schließlich das gewünschte 6,6-Dimethyl-dihydrouracil in einer Ausbeute von höchstens 31 %. Dagegen blieben alle Versuche, Harnstoff an β,β -Methyl-äthyl-, β,β -Diäthyl- und β,β -Methyl-propyl-acrylsäure-äthyl-ester anzulagern, erfolglos. Bei Kondensationen, die bei Temperaturen unter 120° versucht wurden, konnten die Acrylester nahezu vollständig zurückgewonnen werden, bei höheren Temperaturen entstanden Schmierer, aus denen keine einheitlichen Stoffe zu gewinnen waren. Es hat also den Anschein, daß β,β -Substitution die Anlagerung von Harnstoff erschwert, sofern die Substituenten Methylgruppen sind, verunmöglicht, wenn es sich um schwerere Gruppen (Äthyl- oder Propyl-) handelt.

Die Anlagerung von Ammoniak studierten wir nur beim β,β -Diäthyl-acrylsäure-äthyl-ester, und zwar deshalb, weil wir bald erkannten, daß sich der Reaktionsverlauf für unsere Ziele nicht eignet. Als wir nämlich alkoholisches Ammoniak bei etwa 140° anwandten, bekamen wir 57 % des schon von KON und LINSTAD beschriebenen Amides der β -Äthyl- β -penten-säure (also Wanderung der Doppelbindung in β - γ -Stellung), nur etwa 10 % des β -Diäthyl- β -amino-propionesters und 28 % unveränderten Acrylester zurück. Also war die Reaktion nur zu 10 % in dem von uns gewünschten Sinne der Anlagerung von Ammoniak an die Doppelbindung verlaufen. Reines, verflüssigtes Ammoniak ergab aber bei 6wöchiger Einwirkung bei Zimmertemperatur etwa

⁶ WEINIG, Liebigs Ann. Chem. 280 (1894) 253.

⁷ PERKIN, J. chem. Soc. London 69 (1888) 1471.

⁸ PHILIPPI und SPENNER, Mh. Chem. 36 (1915) 107.

45 % β -Diäthyl-acrylsäure-amid und ebensoviel unveränderten Ester zurück, also überhaupt keine faßbare Ammoniakaddition an die Doppelbindung. Es zeigte sich also, daß doppelte β -Substitution bei den Acrylestern nicht nur die Harnstoffaddition, sondern auch die Ammoniak-anlagerung behindert.

Gestützt auf die schönen Untersuchungen von POSNER⁹ setzten wir unsere Hoffnung auf die anscheinend besser gehende Anlagerung von Hydroxylamin, wobei wir uns noch die Beobachtung POSNERS zunutze machten, daß bei überschüssigem Hydroxylamin nicht nur der Ester verseift, sondern auch die Oxaminogruppe zur Aminogruppe reduziert wird, also schließlich die von uns gesuchten β -disubstituierten β -Aminopropionsäuren entstehen. Tatsächlich kamen wir so auch, allerdings nur mit knapp 30 % iger Ausbeute für die Anlagerungsstufe, zum Ziele. Diese schlechte Ausbeute schreiben wir dem Umstande zu, daß sich die Reindarstellung der Aminosäuren ausgesprochen schwierig gestaltete. Sie fallen mit Äther aus der alkoholischen Lösung trotz ihrer hohen Schmp. ölig aus und kristallisieren nur sehr träge. Außerdem konnten wir kein geeignetes Lösungsmittel zum Umkristallisieren finden und mußten daher durch oftmaliges Umfällen aus Alkohol-Äther reinigen, wobei sich die ja nur in geringer Menge vorhandene Asche zäh mitschleppt. Zusammenfassend mußten wir aber doch erkennen, daß dieser Weg der Hydroxylamin-Anlagerung noch von allen von uns versuchten Methoden der beste war.

Zur besseren Charakterisierung wurde aus der β, β -Diäthyl- β -amino-propionsäure nach der PAALschen Methode¹⁰ mit Phenylisocyanat die β, β -Diäthyl- β -phenylureido-propionsäure dargestellt.

Nun schritten wir zum letzten Abschnitt unserer Arbeit, nämlich zur Darstellung der 6,6-disubstituierten Hydrouracile. Das 6,6-Dimethyl-dihydrouracil bildet, wie bereits erwähnt, insofern eine Ausnahme, als es durch direkte Anlagerung von Harnstoff an die β, β -Dimethyl-acrylsäure gewonnen werden kann. Es ist das weitaus stabilste und daher am besten zugängliche Glied unserer Körperklasse.

Das 6,6-Diäthyl- und das 6,6-Methyl-propyl-dihydrouracil konnten wir, allerdings nur in sehr schlechten Ausbeuten, mit Kaliumcyanat darstellen. Zu diesem Zwecke wurden die entsprechenden Aminosäuren in wenig Wasser gelöst und mit einer

⁹ POSNER, Liebigs Ann. Chem. **389** (1912) 1; Ber. dtsh. chem. Ges. **36** (1903) 4305.

¹⁰ PAAL, Ber. dtsh. chem. Ges. **27** (1894) 974.

Die derzeit nur schwer und in schlechter Ausbeute zugänglichen, in 6-Stellung geminal dialkylierten Dihydrouracile sind recht unbeständige Stoffe, die sich bereits bei milden Eingriffen unter Ringsprengung zu β -Aminosäuren zersetzen. Es mag dies seinen Grund darin haben, daß die Alkyle hier an einem C-Atom sitzen, das seinerseits wieder an ein C- und ein N-Atom gebunden ist, während bei 5-Stellung das die Alkylgruppen tragende C-Atom, wie beim Veronal, beiderseitig an Kohlenstoff gebunden ist.

Im Verlaufe unserer Arbeit wurden folgende Stoffe, die unseres Wissens in der Literatur noch nicht beschrieben sind, neu dargestellt und seien hier mit ihren Sdp. (unkorr.) kurz zusammengestellt:

- β, β -Methyl-äthyl-hydracrylsäure-methylester, Sdp. 10 mm 67°;
- β, β -Diäthyl-hydracrylsäure-methylester, Sdp. 11 mm 80°;
- β, β -Methyl-propyl-hydracrylsäure-methylester, Sdp. 12 mm 81°;
- β, β -Methyl-äthyl- β -chlorpropionsäure-methylester, Sdp. 16 mm 48°;
- β, β -Diäthyl- β -chlorpropionsäure-methylester, Sdp. 11 mm 58°;
- β, β -Methyl-propyl- β -chlorpropionsäure-methylester, Sdp. 13 mm 59°;
- β, β -Methyl-äthyl- β -chlorpropionsäure-äthylester, Sdp. 14 mm 54°;
- β, β -Diäthyl- β -chlorpropionsäure-äthylester, Sdp. 12 mm 68°;
- β, β -Methyl-propyl- β -chlorpropionsäure-äthylester, Sdp. 11 mm 67°;
- β, β -Methyl-äthyl-acrylsäure-methylester, Sdp. 11 mm 49°5';
- β, β -Diäthyl-acrylsäure-methylester, Sdp. 11 mm 57°;
- β, β -Methyl-propyl-acrylsäure-methylester, Sdp. 12 mm 57°;
- β, β -Diäthyl- β -amino-propionsäure-äthylester, Sdp. 13 mm 96°;
- β, β -Diäthyl- β -aminopropionsäure, Schmp. 184°;
- β, β -Methyl-propyl- β -aminopropionsäure, Schmp. 187°;
- β, β -Diäthyl- β -phenyl-ureido-propionsäure, Schmp. 145°;
- 4,4-Dimethyl-di-hydrouracil, Schmp. 202°;
- 4,4-Diäthyl-di-hydrouracil, Schmp. 188°;
- 4,4-Methyl-propyl-di-hydrouracil, Schmp. 191°.

Experimenteller Teil.

I. Darstellung der β, β -Dialkyl- β -oxy-propionsäure-ester. (Hydracrylsäure-ester).

$\frac{3}{4}$ Mol Bromessigester (125 g Brom-essigsäure-äthyl-ester bzw. 115 g Brom-essigsäure-methyl-ester), 22 g Magnesium, $\frac{3}{4}$ Mol Keton + 10% Überschuß und 300 cm³ abs. Benzol werden zusammen auf dem Wasserbad oder auch über dem Drahtnetz bis

zum Beginn der Reaktion erhitzt. Dann wird die Reaktion durch zeitweiliges Eintauchen in Eiswasser gemäßigt und innerhalb von 2 Stunden durchgeführt. Das Reaktionsgemisch wird mit Eis und konz. Schwefelsäure zersetzt, die Benzollösung abgetrennt und mit Chlorcalcium getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Benzols wird der Oxyester im Vakuum destilliert.

Die Oxyester sind farb- und geruchlose Flüssigkeiten und lösen sich in Alkohol, Äther, Aceton, Tetrachlorkohlenstoff und Benzol. Mit Wasser sind sie nicht mischbar.

1. β , β -Methyl-äthyl-hydracrylsäure-methyl-ester: Sdp. 10 mm 67°. Ausbeute 58—60%.

3'736 mg Sbst.: 7'913 mg CO₂, 3'163 mg H₂O.

C₇H₁₄O₃. Ber. C 57'49, H 9'66.

Gef. „ 57'77, „ 9'47.

2. β , β -Diäthyl-hydracrylsäure-methyl-ester: Sdp. 11 mm 80°. Ausbeute 59%.

5'041 mg Sbst.: 11'131 mg CO₂, 4'420 mg H₂O.

C₈H₁₆O₃. Ber. C 59'95, H 10'07.

Gef. „ 60'22, „ 9'81.

3. β , β -Methyl-propyl-hydracrylsäure-methyl-ester: Sdp. 12 mm 81°. Ausbeute 60%.

5'067 mg Sbst.: 11'185 mg CO₂, 4'428 mg H₂O.

C₈H₁₆O₃. Ber. C 59'95, H 10'07.

Gef. „ 60'20, „ 9'78.

II. Darstellung der β , β -Dialkyl- β -chlorpropionsäure-ester.

52 g Phosphorpentachlorid werden in 100 g Tetrachlorkohlenstoff aufgeschlämmt und aus einem Tropftrichter eine Mischung von $\frac{1}{4}$ Mol des Oxyesters und der gleichen Gewichtsmenge Tetrachlorkohlenstoff zugegeben. Dabei setzt zu Beginn des Eintropfens die Reaktion ein und wird langsam durch Zugabe der Oxyesterlösung bei gleichzeitiger Kühlung durchgeführt. Dann wird der Tetrachlorkohlenstoff und das entstandene Phosphoroxychlorid bei möglichst tiefer Temperatur (nicht über 35°) im Vakuum abdestilliert und die Chloreste durch Vakuumdestillation gereinigt. Führt man die Reaktion bei stärkerer Konzentration oder auch bei höherer Temperatur durch, so tritt Dunkelfärbung und teilweise Zersetzung des Chloresters durch Chlorwasserstoffabspaltung ein. Man isoliert dann, da die Sdp. der Chloreste und Acrylester sehr nahe beieinanderliegen, keinen reinen Chloreste, sondern ein Gemisch mit Acrylester.

Die Chloreste sind meist etwas gelblich gefärbte, sehr stechend riechende Flüssigkeiten und lösen sich in Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform, Alkohol und

Äther. Mit Wasser zersetzen sie sich unter starker Selbsterwärmung zu einem Gemisch von Oxyester und Acrylester. Sie lassen sich im Vakuum unzersetzt destillieren. Bei Destillation unter gewöhnlichem Druck gehen sie unter Chlorwasserstoffabspaltung zum Großteil in Acrylester über. Sie verfärben sich nach längerem Aufbewahren bereits bei gewöhnlicher Temperatur.

1. β, β -Methyl-äthyl- β -chlorpropionsäure-methyl-ester: Sdp. 16 mm 48°. Ausbeute 42%.

0'4400 g Sbst.: 0'3908 g AgCl.
 $C_7H_{13}O_2Cl$. Ber. Cl 21'54
 Gef. „ 21'97.

2. β, β -Diäthyl- β -chlorpropionsäure-methyl-ester: Sdp. 11 mm 58°. Ausbeute 59%.

0'3536 g Sbst.: 0'2816 g AgCl.
 $C_8H_{15}O_2Cl$. Ber. Cl 19'86.
 Gef. „ 19'70.

3. β, β -Methyl-propyl- β -chlorpropionsäure-methyl-ester: Sdp. 13 mm 59°. Ausbeute 60%.

0'3346 g Sbst.: 0'2649 g AgCl.
 $C_8H_{15}O_2Cl$. Ber. Cl 19'86.
 Gef. „ 19'58.

4. β, β -Methyl-äthyl- β -chlorpropionsäure-äthyl-ester: Sdp. 14 mm 54°. Ausbeute 48%.

0'4453 g Sbst.: 0'3617 g AgCl.
 $C_8H_{15}O_2Cl$. Ber. Cl 19'86.
 Gef. „ 20'09.

5. β, β -Diäthyl- β -chlorpropionsäure-äthyl-ester: Sdp. 12 mm 68°. Ausbeute 62%.

0'3067 g Sbst.: 0'2192 g AgCl.
 $C_9H_{17}O_2Cl$. Ber. Cl 18'41.
 Gef. „ 17'68.

6. β, β -Methyl-propyl- β -chlorpropionsäure-äthyl-ester: Sdp. 11 mm 67°. Ausbeute 62%.

0'3236 g Sbst.: 0'2305 g AgCl.
 $C_9H_{17}O_2Cl$. Ber. Cl 18'41.
 Gef. „ 17'62.

III. Darstellung der β, β -Dialkyl-acryl-ester.

Ein Teil Chlorester wird in 3 Teilen abs. Alkohol gelöst, die Lösung in einer Kältemischung gut gekühlt und dazu in kleinen Anteilen eine gekühlte 10% ige, alkoholische Ammoniaklösung in ungefähr 20% igem Überschuß gegeben. Die Mischung läßt man dann noch einige Stunden unter Kühlung oder über Nacht im Eisschrank stehen. Dann wird das ausgefallene Ammon-

chlorid abfiltriert, aus der Lösung das überschüssige Ammoniak und der Alkohol unterhalb 35° im Vakuum abdestilliert und die Acrylester im Vakuum destilliert.

Sie sind farblose, angenehm riechende Flüssigkeiten, löslich in organischen Lösungsmitteln und nicht mit Wasser mischbar.

1. β, β -Methyl-äthyl-acrylsäure-methyl-ester: Sdp. 11 mm 49'5°. Ausbeute 80%.

4'081 mg Subst.: 9'860 mg CO₂, 3'356 mg H₂O.

C₇H₁₂O₂. Ber. C 65'57, H 9'45.

Gef. „ 65'89, „ 9'20.

2. β, β -Diäthyl-acrylsäure-methyl-ester: Sdp. 11 mm 57°. Ausbeute 87%.

4'845 mg Subst.: 11'985 mg CO₂, 4'255 mg H₂O.

C₈H₁₄O₂. Ber. C 67'55, H 9'93.

Gef. „ 67'31, „ 9'83.

3. β, β -Methyl-propyl-acrylsäure-methyl-ester: Sdp. 12 mm 57°. Ausbeute 90%.

5'331 mg Subst.: 13'161 mg CO₂, 4'631 mg H₂O.

C₈H₁₄O₂. Ber. C 67'55, H 9'93.

Gef. „ 67'33, „ 9'72.

4. β, β -Methyl-äthyl-acrylsäure-äthyl-ester: Sdp. 11 mm 55°. Ausbeute 83%.

5'760 mg Subst.: 14'197 mg CO₂, 4'978 mg H₂O.

C₈H₁₄O₂. Ber. C 67'55, H 9'93.

Gef. „ 67'22, „ 9'67.

5. β, β -Diäthyl-acrylsäure-äthyl-ester: Sdp. 11 mm 66°. Ausbeute ca. 90%.

4'772 mg Subst.: 12'152 mg CO₂, 4'299 mg H₂O.

C₉H₁₆O₂. Ber. C 69'17, H 10'33.

Gef. „ 69'45, „ 10'08.

6. β, β -Methyl-propyl-acrylsäure-äthyl-ester: Sdp. 11 mm 66°. Ausbeute 95—96%.

3'989 mg Subst.: 10'082 mg CO₂, 3'583 mg H₂O.

C₉H₁₆O₂. Ber. C 69'17, H 10'33.

Gef. „ 68'93, „ 10'05.

Addition von Harnstoff an Dimethyl-acrylsäure-äthyl-ester.

Darstellung von 4,4-Dimethyl-dihydrouracil.

4 g Dimethyl-acrylsäure-äthyl-ester, 4 g Harnstoff und 10 cm³ abs. Alkohol werden im Bombenrohr 12 Stunden lang auf 150° erhitzt. Die ausgeschiedenen Kristalle werden dann abgesaugt und mit 50% igem Alkohol gewaschen, aus abs. Alkohol umkristallisiert und im Vakuumexsiccator bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

Das 4,4-Dimethyl-dihydrouracil ist eine weiße, blättchenförmige Substanz vom Schmp. 202°. Es ist unlöslich in Äther, Petroläther, Aceton und Benzol

sehr schwer löslich in Wasser und in Alkohol in der Hitze im Verhältnis 1:10, in der Kälte schwer löslich.

Ausbeute 1.5 g = 31 % der Theorie.

4.488 mg Sbst.: 8.321 mg CO₂, 2.817 mg H₂O. — 5.129 mg Sbst.: 0.936 cm³ N₂ (713 mm 19°).

C₆H₁₀O₂N₂. Ber. C 50.67, H 7.09, N 19.72.

Gef. „ 50.57, „ 7.02, „ 20.01.

Addition von Ammoniak an Diäthyl-acrylsäure-äthyl-ester.

1. Darstellung des β-Äthyl-β-pentensäure-amids.

7 g Diäthyl-acrylsäure-äthyl-ester werden im Bombenrohr mit der doppelten Menge kalt gesättigter, alkoholischer Ammoniaklösung ungefähr 50 Stunden auf 135—145° erhitzt. Dann wird der Alkohol und das überschüssige Ammoniak aus einem Wasserbad bis maximal 45° im Vakuum abdestilliert, der Rest mit der doppelten Menge Petroläther versetzt, gekühlt und das ausgeschiedene Amid abfiltriert. Es kann auch aus Petroläther umkristallisiert werden.

Schmp. 115°. Ausbeute 3.2 g = 75 %.

3.752 mg Sbst.: 9.108 mg CO₂, 3.278 mg H₂O. — 3.830 mg Sbst.: 0.379 cm³ N₂ (718 mm 17°).

C₇H₁₃ON. Ber. C 66.08, H 10.31, N 11.02.

Gef. „ 66.20, „ 9.78, „ 11.04.

2. Darstellung des β-Diäthyl-β-amino-propionsäure-äthyl-esters.

In die vom Amid befreite Petrolätherlösung wird bis zur Sättigung HCl-Gas eingeleitet. Dabei fällt der salzsaure Aminoester aus. Er wird abfiltriert, in wenig Wasser gelöst, mit Petroläther abgeschichtet und mit 30%iger wäßriger Natronlauge neutralisiert. Dann wird die Petrolätherschicht abgetrennt, der wäßrige Teil noch dreimal mit Petroläther extrahiert und die vereinten Petrolätherlösungen mit Natriumsulfat getrocknet. Durch Vakuumdestillation wird der Aminoester isoliert.

Sdp. 13 mm 96°. Ausbeute 0.8 g = 10 %.

2.868 mg Sbst.: 6.758 mg CO₂, 2.803 mg H₂O. — 5.263 mg Sbst.: 0.390 cm³ N₂ (709 mm 19°).

C₉H₁₉O₂N. Ber. C 62.37, H 11.06, N 8.09.

Gef. „ 64.26, „ 10.94, „ 8.08.

(Wahrscheinlich war der zur Analyse gebrachte Ester mit einem Teil Acrylester verunreinigt.)

3. Darstellung des β-Diäthyl-acrylsäure-amids.

20 g Diäthyl-acrylsäure-äthyl-ester werden mit dem doppelten Volumen flüssigen Ammoniaks in ein Bombenrohr eingeschmolzen und 6 Wochen lang bei gewöhnlicher Temperatur aufbewahrt. Der Bombeninhalte wird dann mit der doppelten Menge Petroläther versetzt, das entstandene Amid abfiltriert und aus Petroläther umkristallisiert.

Schm. 88°. Ausbeute 45%.

3·726 mg Sbst.: 9·044 mg CO₂, 3·351 mg H₂O.

C₇H₁₃ON. Ber. C 66·08, H 10·31, N 11·02.

Gef. „ 66·20, „ 10·06.

Addition von Hydroxylamin an β -disubstituierte Acrylester.

1. β, β -Diäthyl- β -amino-propionsäure.

15 g Diäthylacrylsäure-äthyl-ester werden mit 500 cm³ normal alkoholischer Hydroxylaminlösung 240 Stunden auf dem Wasserbad erhitzt. Dann wird aus dem Reaktionsgemisch der Alkohol abdestilliert, der Rückstand mit abs. Alkohol aufgenommen, und die Aminosäure mit Äther ausgefällt. Reinigung durch wiederholtes Lösen in abs. Alkohol und Ausfällen mit Äther.

Schmp. 184°. Ausbeute 4·5 g = 30% d. Th.

4·020 mg Sbst.: 8·348 mg CO₂, 3·775 mg H₂O, 0·008 mg Asche. — 5·492 mg Sbst.: 0·461 cm³ N₂ (719 mm, 19°).

C₇H₁₅O₂N. Ber. C 57·88, H 10·42, N 9·65.

Gef. „ 56·75, „ 10·53, „ 9·28.

2. β, β -Methyl-propyl-amino-propionsäure.

Darstellung ebenso wie bei 1. Schmp. 187°. Ausbeute ca. 30% d. Th.

3·611 mg Sbst.: 7·539 mg CO₂, 3·553 mg H₂O, 0·033 mg Asche. — 5·410 mg Sbst.: 0·458 cm³ N₂ (719 mm, 19°).

C₇H₁₅O₂N. Ber. C 57·88, H 10·42, N 9·65.

Gef. „ 57·46, „ 11·11, „ 9·36.

Darstellung der β, β -Diäthyl- β -(phenylureido)-propionsäure.

2g Diäthyl-amino-propionsäure werden in 5·2 cm³ n/10 NaOH gelöst, in einer guten Kältemischung gekühlt und unter Umschütteln 2g Phenylisocyanat tropfenweise zugegeben. Dann wird noch etwa eine Stunde gekühlt und 2 bis 3 Stunden bei gewöhnlicher Temperatur stehen gelassen, vom ausgeschiedenen Diphenylharnstoff abfiltriert, das Filtrat mit Salzsäure angesäuert und die Phenylureidosäure abfiltriert.

Schmp. 145°. Ausbeute ca. 1·5 g = 60% d. Th. Löslich in verdünnten Alkalien und Ammoniak, schwer löslich in Wasser, umkristallisierbar aus Alkohol, unlöslich in Äther, Petroläther, Benzol.

5·088 mg Sbst.: 11·782 mg CO₂, 3·310 mg H₂O, 0·035 mg Asche. — 5·973 mg Sbst.: 0·5633 cm³ N₂ (713 mm, 16°).

C₁₄H₁₉O₃N₂. Ber. C 63·60, H 7·63, N 10·60.

Gef. „ 63·59, „ 7·33, „ 10·45.

Darstellung der Dihydrouracile.

1. 4,4-Diäthyl-dihydrouracil.

Die Aminosäure wird in wenig Wasser gelöst und mit einer konzentrierten Lösung der gleichen Menge Kaliumcyanat 2—2½ Stunden auf dem Wasserbad erhitzt. Nach dem Erkalten mit verdünnter alkohol. HCl-Lösung neutralisiert, im Vakuum zur Trockene gedampft, der Rückstand mit abs. Alkohol aufgenommen und das Dihydrouracil mit Äther ausgefällt.

Schmp. 188°. Ausbeute minimal.

3·179 mg Sbst.: 0·4694 cm³ N₂ (708 mm, 16°). — 0·339 mg Sbst.: 0·004 mg Asche.
 C₆H₁₄O₂N₂. Ber. N 16·46.
 Gef. „ 16·25.

2. 4,4-Methyl-propyl-dihydrouracil.

Darstellung wie oben. Schmp. 191°, Ausbeute ca. 5% d. Th.

5·053 mg Sbst.: 10·553 mg CO₂, 3·633 mg H₂O. — 6·329 mg Sbst.: 0·924 cm³ N₂ (710 mm, 18°).
 C₆H₁₄O₂N₂. Ber. C 56·47, H 8·23, N 16·46.
 Gef. „ 56·96, „ 8·05, „ 16·00.