

Über die Umsetzung von β -Aminoketonen mit Ammoniak und Oxogruppen enthaltenden Verbindungen zu 2,3,4,5-Tetrahydropyrimidinen*

Von

Friedrich Asinger, Max Thiel und Hans Baltz¹

Aus dem Institut für organische Chemie der Universität Halle-Wittenberg
und der pharmazeutischen Abteilung der Leuna-Werke

(Eingegangen am 31. Mai 1957)

Bei der Einwirkung von β -Aminoketonen und Ammoniak auf Oxoverbindungen kommt es sowohl bei Raumtemperatur als auch bei tieferen Temperaturen in den meisten Fällen zur Bildung von 2,3,4,5-Tetrahydropyrimidinen.

An Stelle der β -Aminoketone kann man α,β -ungesättigte Ketone einsetzen, an welche sich intermediär Ammoniak unter Bildung der β -Aminoketone addiert.

Der Mechanismus der Kondensationsreaktion wird diskutiert.

Die gemeinsame Einwirkung von Ammoniak und Oxoverbindungen auf β -Mercaptoketone führt bereits bei Raumtemperatur, aber oft besser noch bei tieferen Temperaturen glatt und mit guten Ausbeuten zur Bildung von Dihydro-metathiazinen-(A³), einer bisher unbekanntem Klasse heterocyclischer Verbindungen². Wie wir fanden, lassen sich auf analoge Weise auch β -Aminoketone mit Aldehyden oder Ketonen und Ammoniak zu 2,3,4,5-Tetrahydropyrimidinen umsetzen. Die vorliegende Arbeit berichtet über Einzelheiten derartiger Ringbildungen.

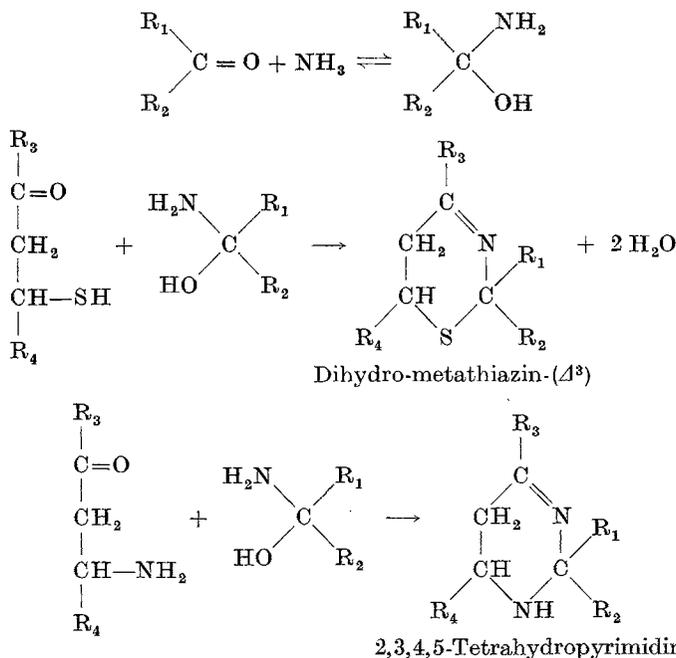
Den Ablauf der Kondensationsreaktionen kann man in beiden Fällen gleich und formal folgendermaßen erklären: Durch Anlagerung von Ammoniak an die Oxoverbindung bildet sich eine geminale Amino-hydroxyverbindung, die sich als sehr reaktionsfähiges Zwischenprodukt

* Herrn Prof. Dr. F. Wessely zum 60. Geburtstag gewidmet.

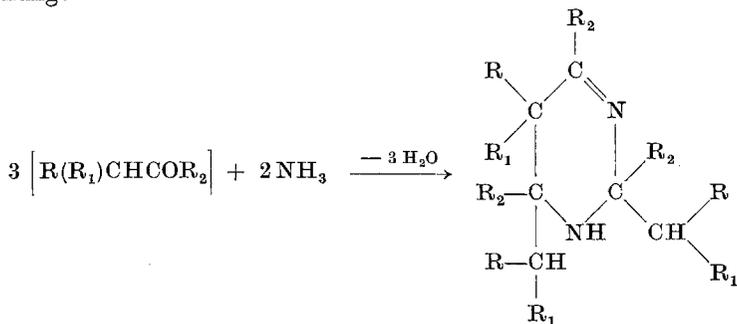
¹ Teil der Inauguraldissertation, Univ. Halle (1957).

² F. Asinger, M. Thiel und W. Höringkle, Ann. Chem., im Druck.

mit dem β -Mercaptoketon bzw. dem β -Aminoketon zum Dihydro-metathiazin-(Δ^3) bzw. 2,3,4,5-Tetrahydropyrimidin umsetzt:

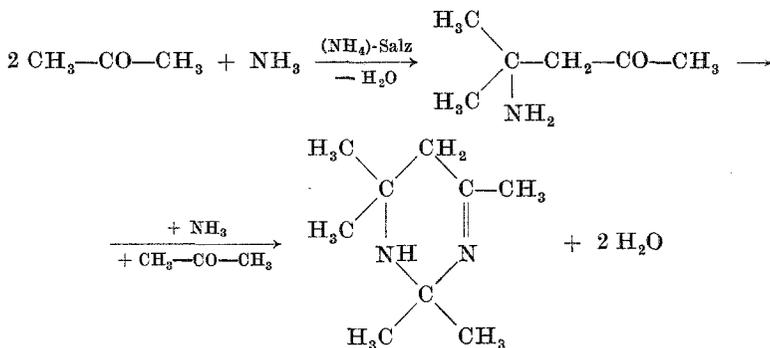


Tetrahydropyrimidine der vorliegenden Konstitution sind mit wenigen Ausnahmen³ bisher nur durch Einwirkung von Ammoniak auf Ketone, die mindestens noch ein reaktionsfähiges Wasserstoffatom in α -Stellung besitzen, in Gegenwart von Ammoniumsalzen starker Säuren hergestellt worden⁴. Dabei wurde meist unter Druck gearbeitet. Die Bildung der 2,3,4,5-Tetrahydropyrimidine vollzieht sich nach folgender Reaktionsgleichung:



³ S. Ruhemann, J. Chem. Soc. London 83, I, 374 (1903). — S. Ruhemann und E. R. Watson, ibid. 85, I, 456 (1904). — R. B. Bradbury, N. C. Hancox und H. H. Hatt, ibid. 1947, 1394.

Über den Verlauf dieser Synthese sind am Beispiel des Acetons von *Bradbury* und Mitarbb.⁴ Untersuchungen angestellt worden. Nach diesen Autoren katalysieren die zugesetzten Ammoniumsalze lediglich die Bildung von Diacetonamin, während dessen weitere Reaktion mit Ammoniak und Aceton zum 2,2,4,4,6-Pentamethyl-2,3,4,5-tetrahydropyrimidin (Acetonin) keines Katalysators bedarf:



Wir konnten zeigen, daß diese Reaktion verallgemeinert werden kann⁵: Wie Diacetonamin lassen sich auch andere geeignete β -Aminoketone nicht nur mit Aceton, sondern mit vielen aliphatischen und cycloaliphatischen Ketonen, mit aliphatischen Aldehyden und — unter bestimmten Voraussetzungen — auch mit aromatischen Aldehyden in Gegenwart von Ammoniak zu 2,3,4,5-Tetrahydropyrimidinen kondensieren. Dabei kann ohne Druck bei Raumtemperatur und bei Temperaturen bis zu -30° gearbeitet werden.

Als β -Aminoketon verwendeten wir häufig das leicht zugängliche Diacetonamin. Dieses läßt sich durch Anlagerung von Ammoniak an Mesityloxyd⁶ oder in Form seines Hydrogenoxalates durch Hydrolyse von Acetonin mit Oxalsäure erhalten⁷. Zu den obigen Reaktionen kann man das Diacetonaminhydrogenoxalat als solches einsetzen, da das Amin durch Ammoniak in Freiheit gesetzt wird. Man löst also das Hydrogen-

⁴ *R. B. Bradbury, N. C. Hancox und H. H. Hatt, J. Chem. Soc. London 1947, 1394. — E. Matter, Helv. Chim. Acta 30, 1114 (1947). — G. A. Razuvaev, E. N. Zilberman und S. V. Svetozarskij, J. allg. Chem. (UdSSR) 26, (2), 601 (1956). — US. Pat. 2516626 (Chem. Abstr. 1951, 673); 2693491 (Chem. Abstr. 1955, 15955).*

⁵ Wie wir vor kurzem fanden, sind auch α -Aminoketone der analogen Kondensationsreaktion mit Ammoniak und Aldehyden bzw. Ketonen zugänglich, eine Reaktion, die zur Bildung der bisher unbekanntenen Imidazoline- (Δ^3) führt und von uns bearbeitet wird.

⁶ *Org. Syntheses I, 196 (1932). — M. E. Smith und H. Adkins, J. Amer. Chem. Soc. 60, 407 (1938).*

⁷ *R. B. Bradbury, N. C. Hancox und H. H. Hatt, J. Chem. Soc. London 1947, 1394.*

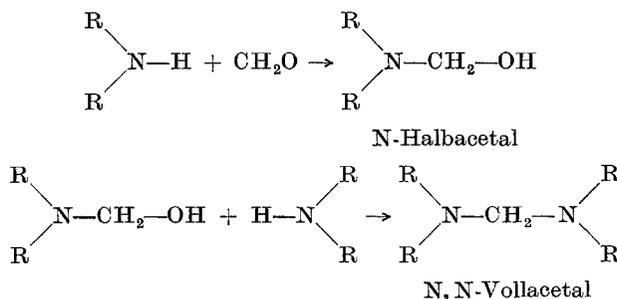
oxalat zusammen mit dem Aldehyd oder Keton in Methanol und leitet bei zirka -20° Ammoniak ein. Das ausfallende Ammoniumoxalat wird vor der Aufarbeitung durch Filtration entfernt (vgl. Tabelle 1).

Tabelle 1. Kondensation von Diacetonamin mit Oxoverbindungen in Gegenwart von Ammoniak

Nr.	Oxokomponente	2,3,4,5-Tetrahydropyrimidin	Sdp./Torr	Ausbeute % d. Th.
1	Formaldehyd	4,4,6-Trimethyl-	61—64°/10	37,6
2	Propionaldehyd	2-Äthyl-4,4,6-trimethyl- . .	62—63°/11	34
3	Aceton	2,2,4,4,6-Pentamethyl- . . .	76—77°/17—18	66,5
4	Diäthylketon	2,2-Diäthyl-4,4,6-trimethyl-	85—90°/15—16	52

Später fanden wir, daß man das zur Kondensation notwendige β -Aminoketon nicht als solches einzusetzen braucht. Das Verfahren vereinfacht sich außerordentlich, wenn man das β -Aminoketon durch Addition von Ammoniak an ein α,β -ungesättigtes Keton während der Reaktion intermediär entstehen läßt. Als α,β -ungesättigte Ketone verwendeten wir in der Hauptsache Mesityloxyd und Methylpropenylketon, die glatte Umsetzungen im gewünschten Sinne gaben (vgl. Tabelle 2). Zum Mechanismus der Kondensationsreaktion von β -Aminoketonen mit oxogruppenhaltigen Verbindungen sei folgendes bemerkt:

Aus einer von *H. Hellmann* und *G. Opitz*⁸ zur Aufklärung und Einordnung der *Mannich*-Reaktion angestellten Studie über die Aminomethylierung geht hervor, daß die durch Addition einesamins an Formaldehyd gewonnene Aminomethylverbindung des Wassers (N-Halbacetal) auf nucleophile Substanzen, wie Alkohole, Mercaptane und Amine, aminomethylierend wirkt, z. B.:



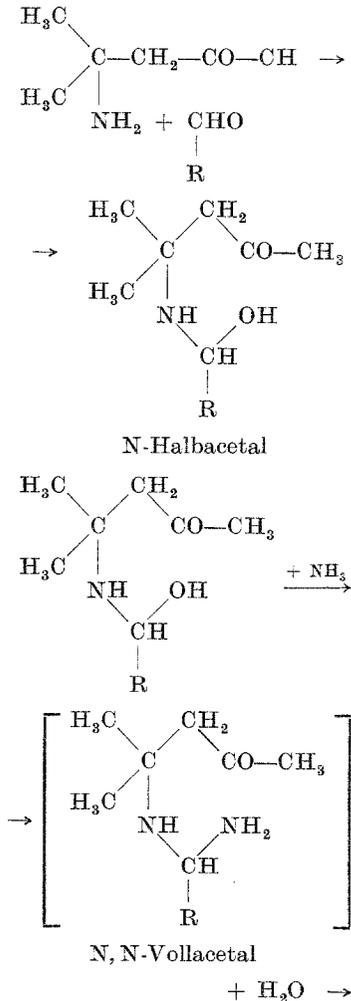
Überträgt man die in dieser Arbeit geäußerten Gedankengänge auf die Synthese von 2,3,4,5-Tetrahydropyrimidinen, so läßt sich der Mechanismus dieser Reaktion — außer, wie eingangs formal beschrie-

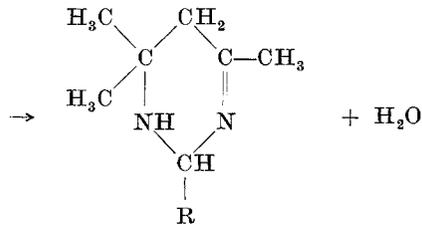
⁸ *H. Hellmann* und *G. Opitz*, *Angew. Chem.* 68, 265 (1956).

Tabelle 2. Tetrahydropyrimidine aus α,β -ungesättigten Ketonen, Ammoniak und Oxogruppen enthaltenden Verbindungen

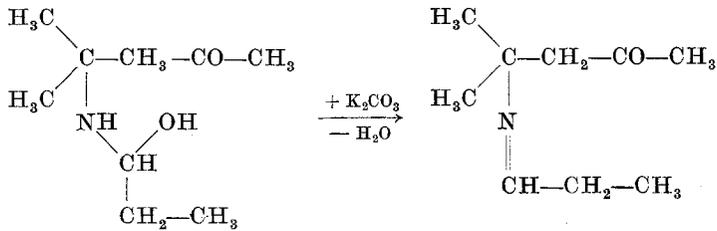
Nr.	α,β -unges. Keton	Oxokomponente	2,3,4,5-Tetrahydropyrimidin	Sdp./Torr	Ausbeute % d. Th.
5	Mesityloxyd	Acetaldehyd	2,4,4,6-Tetramethyl-	62—64°/14	57,5
6	"	Propionaldehyd	2-Äthyl-4,4,6-trimethyl-	68—71°/13	70
7	"	n-Butyraldehyd	2-n-Propyl-4,4,6-trimethyl-	58—62°/2	44,4
8	"	i-Butyraldehyd	2-i-Propyl-4,4,6-trimethyl-	45,5—48°/2,5	66,7
9	"	i-Valeraldehyd	2-i-Butyl-4,4,6-trimethyl-	60°/2,5	31,4
10	"	Trimethylacetaldehyd	2-tert.-Butyl-4,4,6-trimethyl-	48—52°/2	61
11	"	Aceton	2,2,4,4,6-Pentamethyl-	54—56°/11—12	78,2
12	"	Methyläthylketon	2,4,4,6-Tetramethyl-2-äthyl-	64—68°/12	62,5
13	"	Cyclopentanon	2,2-Tetramethylen-4,4,6-trimethyl-	84—85°/5	75
14	"	Cyclohexanon	2,2-Pentamethylen-4,4,6-trimethyl-	95°/5	62
15	Methylpropenylketon	Acetaldehyd	2,4,6-Trimethyl-	62—63°/12	45
16	"	Propionaldehyd	2-Äthyl-4,6-dimethyl-	69°/11	72,8

ben — auch folgendermaßen erklären: Das β -Aminoketon bildet mit der Oxoverbindung ein N-Halbacetal, das unter Bildung eines N,N-Vollacetals auf Ammoniak aminomethylierend wirkt. Das äußerst reaktionsfähige N,N-Vollacetal stabilisiert sich durch Ringschluß zum 2,3,4,5-Tetrahydropyrimidin, z. B.:



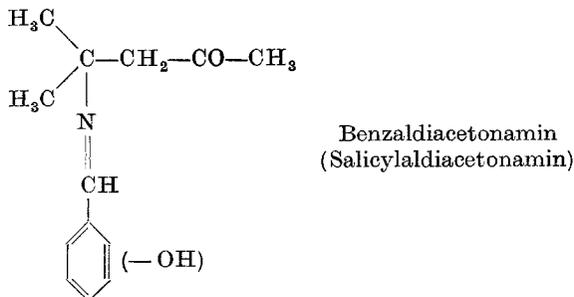


In Übereinstimmung mit diesem Reaktionsschema läßt sich das 2-Äthyl-4,4,6-trimethyl-2,3,4,5-tetrahydropyrimidin auch darstellen, indem man Diacetonamin mit Propionaldehyd versetzt und in das so gebildete N-Halbacetal Ammoniak einleitet. Das ölig-viskose N-Halbacetal erwies sich als nicht destillierbar, konnte aber nach der Dehydratisierung mittels Kaliumcarbonat in Form seiner *Schiffschen* Base isoliert werden:



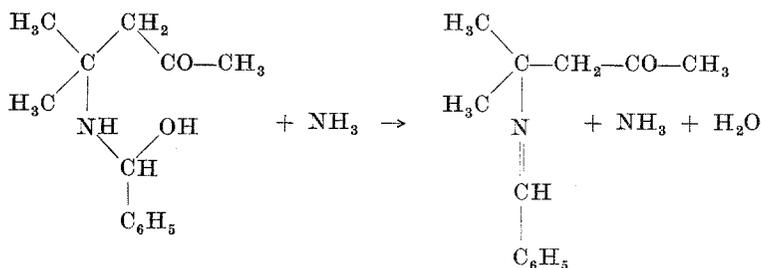
Die große Hydrolyseempfindlichkeit dieser Verbindung macht es verständlich, daß die Elementaranalyse keine guten Werte ergab. Der Verlauf der Tetrahydropyrimidinsynthese über N-Halbacetal und N,N-Vollacetal ist von *Bradbury* und Mitarb.⁷ in einem leider nicht näher erläuterten Vergleich mit der Synthese des Aldoxans nach *Späth*⁹ bereits teilweise angedeutet.

Bei der Umsetzung von Diacetonaminhydrogenoxalat mit Salicylaldehyd und Ammoniak entstand statt des erwarteten Tetrahydropyrimidins das Salicyldiacetonamin. Desgleichen ließ sich — ohne Zusatz von Ammoniak — aus Diacetonamin und Benzaldehyd die entsprechende *Schiffsche* Base gewinnen:

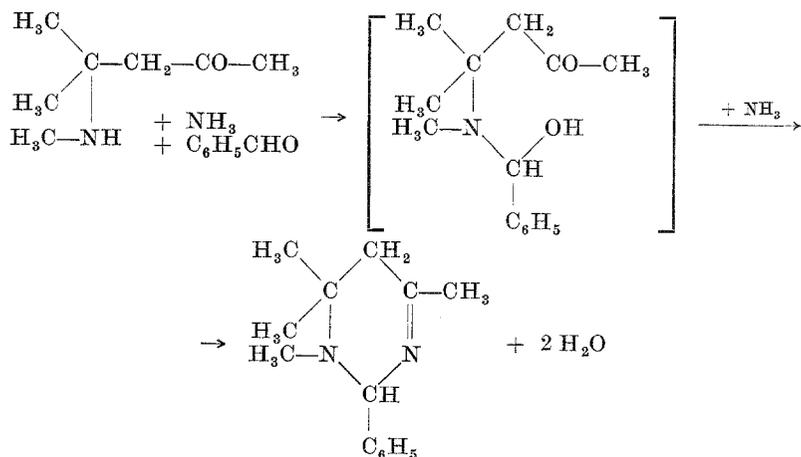


⁹ *E. Späth, R. Lorenz und E. Freund, Ber. dtsh. chem. Ges. 76, 57 (1943).*

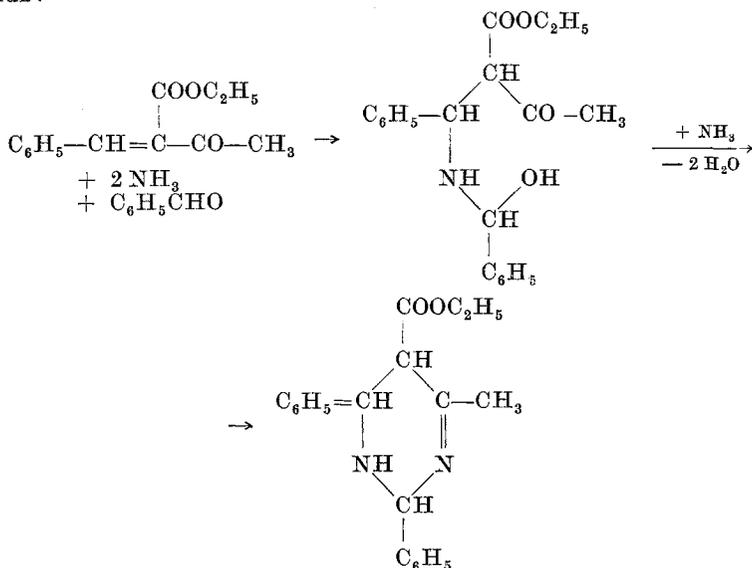
Mit Hilfe dieser Reaktionen läßt sich erklären, weshalb die Darstellung eines Tetrahydropyrimidins aus Mesityloxyd bzw. Diacetonaminhydrogenoxalat, Benzaldehyd und Ammoniak nicht gelang. Es bildete sich bei dieser Umsetzung ein Produkt, das beim Versuch der Destillation im Vakuum verharzte. Vermutlich entsteht dabei Benzaldiacetonamin, das im Gemisch mit gleichfalls vorhandenem Hydrobenzamid bei erhöhter Temperatur infolge der bekannten Polymerisationsfähigkeit der *Schiff*-schen Basen in nicht destillierbare Produkte übergeht. Analog führte auch die Reaktion von Benzalaceton mit Benzaldehyd und Ammoniak zu einem Harz. Die Isolierung des Salicylaldiacetonamins ist lediglich dem Umstand zu verdanken, daß diese Verbindung fest ist und aus der eingedampften Lösung auskristallisierte. Im Verlauf der Umsetzung eines β -Aminoketons mit einem aromatischen Aldehyd in Gegenwart von Ammoniak erfolgt also die Wasserabspaltung in dem intermediär gebildeten N-Halbacetal zur *Schiff*schen Base schneller als dessen Reaktion mit Ammoniak zum 2,3,4,5-Tetrahydropyrimidin.



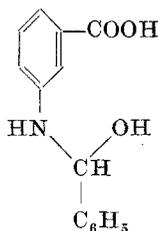
Mit dieser Auffassung stimmt überein, daß die Kondensation von N-Methyl- β -aminoketonen, die nicht zur Bildung von *Schiff*schen Basen befähigt sind, mit Benzaldehyd und Ammoniak, wenn auch zum Teil mit sehr schlechten Ausbeuten, Tetrahydropyrimidine ergab:



Aus Benzalacetessigester, Benzaldehyd und Ammoniak ließ sich dagegen ohne Schwierigkeiten das 2,4-Diphenyl-5-carbäthoxy-6-methyl-2,3,4,5-tetrahydropyrimidin gewinnen, eine Verbindung, die bereits von *Ruhemann*³ auf ähnliche Weise hergestellt worden war. Daß diese Reaktion nicht mit der Bildung der *Schiffschen* Base endet, ist mit aller Wahrscheinlichkeit auf den Einfluß der Carboxylgruppe zurückzuführen, die auf das N-Halbacetal stabilisierend wirkt. Dessen vergrößerte Lebensdauer befähigt es zur Reaktion mit Ammoniak und damit zum Ring-schluß:



In ähnlicher Weise haben *A. Hantzsch* und *Fr. Kraft*¹⁰ aus m-Aminobenzoessäure und Benzaldehyd einen Körper der Formel



gewinnen können, während Anilin und Benzaldehyd unter sofortiger Wasserabspaltung in die *Schiffsche* Base übergehen.

Alle 2,3,4,5-Tetrahydropyrimidine sind im neutralen und insbesondere im sauren Medium leicht hydrolysierbar und werden in Ammoniak,

¹⁰ *A. Hantzsch* und *Fr. Kraft*, Ber. dtsch. chem. Ges. **24**, 3521 (1891).

das β -Aminoketon und die betreffende Oxokomponente gespalten. Ihre Wasserlöslichkeit nimmt mit wachsender Anzahl und Größe der am Ring befindlichen Alkylgruppen ab. In absolutem Äther oder in trockenem Methanol lassen sie sich mit Pikrinsäure fällen. Infolge der Hydrolyseempfindlichkeit der 2,3,4,5-Tetrahydropyrimidine gelang es jedoch nicht, die Pikrate durch Umfällen oder Umkristallisieren analysenrein zu erhalten. Die Acetylierung erwies sich ebenfalls im allgemeinen als unbrauchbar, weil solche 2,3,4,5-Tetrahydropyrimidine, die unter Anwendung eines Aldehyds synthetisiert waren, vollständig verharzten, während die aus einem Keton als Oxokomponente erhaltenen Acetylierungsprodukte ergaben, die sich gleichfalls nur schwer analysenrein herstellen ließen.

Experimenteller Teil

1. Kondensationen von Diacetonamin mit Oxoverbindungen und Ammoniak (vgl. Tabelle 1)

a) 4,4,6-Trimethyl-2,3,4,5-tetrahydropyrimidin (I)

446 g Diacetonaminhydrogenoxalat (2 Mol), 172 g 35%iges Formalin (2 Mol) und 1000 ccm Methanol werden miteinander gemischt und bei -30 bis -20° wird innerhalb von 4 bis 5 Stdn. soviel Ammoniak eingeleitet, daß sich das Volumen der Lösung verdoppelt hat. Nach 12stünd. Stehen bei Raumtemp. wird das ausgefallene Ammoniumoxalat abgesaugt, das Lösungsmittel im Vak. entfernt und das Produkt über eine Kolonne fraktioniert. Neben 100 g aus Mesityloxyd und Diacetonamin bestehendem Vorlauf werden 95 g I (37,6% d. Th.) vom Sdp.₁₀ 61 bis 64° erhalten. 21 g Hexamethylentetramin bilden den Rückstand.

$C_7H_{14}N_2$ (126,2). Ber. C 66,62, H 11,18, N 22,20.
Gef. C 66,76, H 11,37, N 22,15.
Mol.-Gew. 125 (Benzol).

n_D^{20} 1,4700; d_4^{20} 0,9248.

b) 2,2,4,4,6-Pentamethyl-2,3,4,5-tetrahydropyrimidin (Acetonin, III)

In eine Aufschlammung von 65,5 g Diacetonaminhydrogenoxalat in 115 g Aceton und 300 ccm Methanol wird, wie vorher beschrieben, Ammoniakgas eingeleitet und aufgearbeitet. Ausbeute 30 g Acetonin (III), Sdp.₁₇₋₁₈ 76 bis 77° (66,5% d. Th.). Zur Identifizierung von III wurde das III-Monohydrat⁷ hergestellt (Schmp. 43°).

c) 2,2-Diäthyl-4,4,6-trimethyl-2,3,4,5-tetrahydropyrimidin (IV)

Aus 200 g Diacetonaminhydrogenoxalat und 200 g Diäthylketon in 1000 ccm Methanol werden nach dem vorher geschilderten Verfahren 85 g IV vom Sdp.₁₅₋₁₆ 85 bis 90° (52% d. Th.) erhalten.

$C_{11}H_{22}N_2$ (182,3). Ber. C 72,46, H 12,16, N 15,37.
Gef. C 72,23, H 12,30, N 15,54.
Mol.-Gew. 173 (Dioxan).

n_D^{20} 1,4602; d_4^{20} 0,8830.

d) 2-Äthyl-4,4,6-trimethyl-2,3,4,5-tetrahydropyrimidin (VI)

115 g Diacetonamin (1 Mol) werden unter Wasserkühlung tropfenweise mit 58 g Propionaldehyd (1 Mol) versetzt und bei zirka 15° 12 Stdn. gerührt. Anschließend wird gleichfalls unter Kühlung bis zur Sättigung Ammoniak eingeleitet. Das bei dieser Reaktion abgeschiedene Wasser wird abgetrennt, das Produkt in Äther aufgenommen, die äther. Lösung über Kaliumcarbonat getrocknet und darauf der Äther im Vak. entfernt. Die Destillation des Ätherrückstandes ergibt neben 21 g Vorlauf und 61 g höhersiedenden Substanzen 52,4 g VI (34% d. Th.); Sdp.₁₁ 62 bis 63°.

$C_9H_{18}N_2$ (154,3). Ber. C 70,08, H 11,76, N 18,16.
Gef. C 69,85, H 11,85, N 17,76.

Wenn die Reaktion vor dem Einleiten von Ammoniak unterbrochen und durch 18stünd. Rühren der Mischung mit 70 g K_2CO_3 dehydratisiert wird, so erhält man nach dem Absaugen des Trockenmittels durch fraktionierte Destillation unter anderem bei Sdp._{1,5} 45 bis 46° 62 g N-Propylidendi-acetonamin.

$C_9H_{17}NO$ (155,2). Ber. C 69,63, H 11,04, N 9,02, O 10,31.
Gef. C 69,97, H 11,29, N 10,71, O 10,56.
Mol.-Gew. 151 (Benzol).

e) Salicylaldiacetonamin

In die Lösung von 55,7 g Diacetonaminhydrogenoxalat (0,4 Mol) und 30,5 g Salicylaldehyd (0,4 Mol) in 300 ccm Methanol wird unter Kühlung mit Wasser Ammoniak bis zur Sättigung eingeleitet. Nach dem Abfiltrieren des Ammoniumoxalates und Trocknen des Filtrats über Natriumsulfat wird das Methanol im Vak. verdampft. Der verbleibende dickflüssige Rückstand beginnt nach mehreren Tagen zu kristallisieren. Der Niederschlag wird zunächst auf dem Tonteller getrocknet und anschließend aus Tetrachlorkohlenstoff umkristallisiert: 28,5 g Salicylaldiacetonamin (32,5% d. Th.) vom Schmp. 125 bis 126°.

Salicylaldiacetonamin wird in tadelloser Ausbeute erhalten, wenn man frisch destilliertes Diacetonamin unter Eiskühlung mit Salicylaldehyd im molaren Verhältnis mischt.

$C_{13}H_{17}NO_2$ (219,3). Ber. C 71,20, H 7,82, N 6,39, O 14,59.
Gef. C 70,40, H 7,72, N 6,19, O 14,75.
Mol.-Gew. 232 (Dioxan).

4,9 g Salicylaldiacetonamin werden mit 6 ccm Phenylisocyanat versetzt, wobei sich die Mischung sofort erwärmt. Nach 24 Stdn. wird das Produkt durch Aufstreichen auf Ton getrocknet. Ausbeute 7,7 g, Schmp. 156 bis 157° (aus Benzol).

$C_{20}H_{22}N_2O_3$ (338,4). Ber. C 70,98, H 6,55, N 8,28.
Gef. C 71,20, H 6,22, N 8,11.
Mol.-Gew. 355 (Dioxan).

2. Kondensationen von α,β -ungesättigten Ketonen mit Oxoverbindungen und Ammoniak (vgl. Tabelle 2)

Allgemeine Arbeitsvorschrift: In ein Gemisch aus 2 Mol Mesityloxyd, 2 Mol Keton oder Aldehyd und 600 ccm Wasser wird unter Rühren bei zirka

15° NH₃ bis zur Sättigung eingeleitet. Nach 12stünd. Rühren wird das Reaktionsgemisch mit 300 ccm 50%iger NaOH versetzt und mit Äther extrahiert. Die äther. Lösung wird mit festem NaOH getrocknet und dann eingeeengt; der Rückstand des Extrakts wird fraktioniert destilliert.

Bei Verwendung der folgenden Oxoverbindungen werden durch Reaktion mit Mesityloxyd und NH₃ erhalten:

Aceton: 240 g Acetonin (78% d. Th.), Sdp.₁₁₋₁₂ 54 bis 56°.

Methyläthylketon: 211 g 2,4,4,6-Tetramethyl-2-äthyl-2,3,4,5-tetrahydropyrimidin (63% d. Th.), Sdp.₁₂ 64 bis 68°.

C₁₀H₂₀N₂ (168,3). Ber. C 71,37, H 11,98, N 16,65.
Gef. C 71,35, H 11,98, N 16,89.
Mol.-Gew. 155 (Benzol).

n_D²⁰ 1,4593; d₄²⁰ 0,875.

Cyclopentanon: 271 g 2,2-Tetramethylen-4,4,6-trimethyl-2,3,4,5-tetrahydropyrimidin (75% d. Th.), Sdp.₅ 84 bis 85° (färbt sich nach einiger Zeit auch unter Luftabschluß blaugrün).

C₁₁H₂₀N₂ (180,3). Ber. C 73,27, H 11,18, N 15,54.
Gef. C 73,59, H 11,24, N 15,37.
Mol.-Gew. 177 (Benzol).

n_D²⁰ 1,4892; d₄²⁰ 0,9442.

Cyclohexanon: 248 g 2,2-Pentamethylen-4,4,6-trimethyl-2,3,4,5-tetrahydropyrimidin (62% d. Th.), Sdp.₅ 95°.

C₁₂H₂₂N₂ (194,3). Ber. C 74,17, H 11,41, N 14,42.
Gef. C 74,30, H 11,45, N 14,23.
Mol.-Gew. 191 (Benzol).

n_D²⁰ 1,4895; d₄²⁰ 0,9441.

Acetaldehyd: 161 g 2,4,4,6-Tetramethyl-2,3,4,5-tetrahydropyrimidin (58% d. Th.), Sdp.₁₄ 62 bis 64°.

C₈H₁₆N₂ (140,2). Ber. C 68,52, H 11,50, N 19,98.
Gef. C 68,50, H 11,63, N 20,02.
Mol.-Gew. 142 (Benzol).

n_D²⁰ 1,4660; d₄²⁰ 0,878.

Propionaldehyd: 215 g 2-Äthyl-4,4,6-trimethyl-2,3,4,5-tetrahydropyrimidin (70% d. Th.), Sdp.₁₃ 68 bis 71°.

C₉H₁₈N₂ (154,3). Ber. C 70,08, H 11,76, N 18,16.
Gef. C 69,85, H 11,87, N 18,14.
Mol.-Gew. 150 (Cyclohexan).

n_D²⁰ 1,4645; d₄²⁰ 0,889.

n-Butyraldehyd: 150 g 2-n-Propyl-4,4,6-trimethyl-2,3,4,5-tetrahydropyrimidin (44% d. Th.), Sdp.₂ 58 bis 62°.

C₁₀H₂₀N₂ (168,3). Ber. C 71,36, H 11,98, N 16,65.
Gef. C 71,47, H 12,19, N 16,43.
Mol.-Gew. 166 (Benzol).

n_D²⁰ 1,4611; d₄²⁰ 0,809.

i-Butyraldehyd: 226 g 2-Isopropyl-4,4,6-trimethyl-2,3,4,5-tetrahydropyrimidin (67% d. Th.), Sdp._{2,5} 45,5 bis 48°.

$C_{10}H_{20}N_2$ (168,3). Ber. C 71,36, H 11,98, N 16,65.
Gef. C 71,42, H 12,14, N 16,42.
Mol.-Gew. 170 (Benzol).

n_D^{20} 1,4590; d_4^{20} 0,8678.

i-Valeraldehyd: 111 g 2-Isobutyl-4,4,6-trimethyl-2,3,4,5-tetrahydropyrimidin (31% d. Th.), Sdp._{2,5} 60°.

$C_{11}H_{22}N_2$ (182,3). Ber. C 72,47, H 12,16, N 15,37.
Gef. C 72,67, H 12,16, N 15,20.
Mol.-Gew. 196 (Dioxan).

n_D^{20} 1,4630; d_4^{20} 0,8787.

Daneben werden bei Sdp.₂ 90° 70 g eines Öles erhalten, das bei der Hydrolyse mit Oxalsäurehydrat Isovaleraldehyd und Ammoniumoxalat ergibt. Es handelt sich sehr wahrscheinlich um das dem Hydrobenzamid entsprechende „Hydrovaleramid“.

$C_{15}H_{30}N_2$ (238,4). Ber. C 75,56, H 12,68, N 11,75.
Gef. C 75,82, H 12,69, N 11,96.
Mol.-Gew. 217 (Benzol).

n_D^{20} 1,4540; d_4^{20} 0,8487.

Trimethylacetaldehyd: 224 g 2-t-Butyl-4,4,6-trimethyl-2,3,4,5-tetrahydropyrimidin, Sdp.₂ 48 bis 52° (61% d. Th.).

$C_{11}H_{22}N_2$ (182,3). Ber. C 72,47, H 12,16, N 15,37.
Gef. C 72,51, H 12,30, N 15,62.
Mol.-Gew. 172 (Dioxan).

n_D^{20} 1,4570; d_4^{20} 0,9112.

Bei Verwendung der folgenden Aldehyde werden durch Reaktion mit Methylpropenylketon und NH_3 erhalten:

Acetaldehyd: 114 g 2,4,6-Trimethyl-2,3,4,5-tetrahydropyrimidin (45% d. Th.), Sdp.₁₂ 62 bis 63°.

$C_7H_{14}N_2$ (126,2). Ber. C 66,61, H 11,18, N 22,20.
Gef. C 66,74, H 11,18, N 22,20.
Mol.-Gew. 130 (Benzol).

n_D^{20} 1,4682; d_4^{20} 1,0982.

Propionaldehyd: 205 g 2-Äthyl-4,6-dimethyl-2,3,4,5-tetrahydropyrimidin (73% d. Th.), Sdp.₁₁ 69°.

$C_8H_{16}N_2$ (140,2). Ber. C 68,52, H 11,50, N 19,98.
Gef. C 68,64, H 11,37, N 19,92.
Mol.-Gew. 149 (Benzol).

n_D^{20} 1,4661; d_4^{20} 0,9002.

3. 2-Phenyl-3,4,4,6-tetramethyl-2,3,4,5-tetrahydropyrimidin

Zu 196 g Mesityloxyd (2 Mol) werden bei zirka 15 bis 20° unter Rühren 204 ccm wäŕr. Methylaminlösung (2 Mol, 1 ccm enthielt 0,305 g Methyl-

amin) innerhalb von 30 Min. gegeben. Danach wird 4 Stdn. gerührt und dann werden 212 g (2 Mol) Benzaldehyd und nach abermals 24 Stdn. 115 g 30%ige wäbr. Ammoniaklösung langsam zugetropft.

Es wird noch 12 Stdn. lebhaft gerührt und danach die untere organische Schicht mit Äther aufgenommen, die äther. Lösung über Na_2SO_4 getrocknet, der Äther über eine Kolonne abdestilliert und das Rohprodukt ebenfalls über eine Kolonne fraktioniert. Neben zirka 15 g Vorlauf werden bei Sdp.₂ 44 bis 45° 97 g Benzalmethylamin (40% d. Th.) erhalten.

$\text{C}_8\text{H}_9\text{N}$ (119,2). Ber. C 80,63, H 7,61, N 11,76.

Gef. C 80,79, H 7,68, N 11,76.

Mol.-Gew. 123 (Benzol).

Dann folgen nach einer Zwischenfraktion von zirka 12 g bei Sdp._{2,5} 120 bis 123° 160,5 g 2-Phenyl-3,4,4,6-tetramethyl-2,3,4,5-tetrahydropyrimidin (37% d. Th.).

$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2$ (216,3). Ber. C 77,73, H 9,32, N 12,95.

Gef. C 77,65, H 9,19, N 12,97.

Mol.-Gew. 212 (Benzol).

n_D^{20} 1,5380; d_4^{20} 0,9974.

2,4-Diphenyl-3,6-dimethyl-2,3,4,5-tetrahydropyrimidin

Unter Rühren werden zu 292 g Benzalacetone (2 Mol) bei 15 bis 20° 206 ccm wäbr. Methylaminlösung (1 ccm enthielt 0,305 g Methylamin) innerhalb von 30 Min. hinzugetropft. Die entstandene homogene Lösung wird nach 2 Stdn. tropfenweise und gleichfalls bei zirka 15 bis 20° mit 212 g Benzaldehyd (2 Mol) versetzt. Unmittelbar danach werden schließlich in derselben Weise 220 g 30%ige wäbr. NH_3 hinzugefügt und das Gemisch 24 Stdn. intensiv gerührt. Danach ist eine Trennung in eine untere organische und eine obere wäbr. Schicht eingetreten. Die erstere wird in Äther aufgenommen, die äther. Lösung über Natriumsulfat getrocknet und der nach der Entfernung des Äthers verbliebene Rückstand im Vak. fraktioniert.

Neben 270,5 g Vorlauf vom Sdp._{2,5} 52 bis 175° gehen bei Sdp.₃ 180 bis 186° unter ständiger schwacher Zersetzung 129 g eines hochviskosen Öles über, während 114 g völlig verharzter Rückstand im Kolben verbleiben.

Nach zweimaliger Destillation der Hauptfraktion können schließlich ohne Zersetzungserscheinung bei Sdp.₁ 170 bis 175° 27 g 2,4-Diphenyl-3,6-dimethyl-2,3,4,5-tetrahydropyrimidin in Form eines gelben, äußerst viskosen Öles gewonnen werden.

$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2$ (264,4). Ber. C 81,78, H 7,63, N 10,60.

Gef. C 81,89, H 7,69, N 10,03.

Mol.-Gew. 246 (Benzol).

n_D^{20} 1,5869; d_4^{20} 1,074.

4. *2,4-Diphenyl-5-carbäthoxy-6-methyl-2,3,4,5-tetrahydropyrimidin*

In eine Lösung von 25 g Benzalacetessigester in 200 ccm Äthanol wird bei 15 bis 20° NH_3 bis zur Sättigung eingeleitet. Man läßt die Hälfte des Alkohols bei Zimmertemp. verdunsten, wobei sich 5 g Kristalle abscheiden. Die Mutterlauge wird im Vak. weitgehend eingengt. Dabei können noch einmal 5,5 g gewonnen werden, also insgesamt 10,5 g 2,4-Diphenyl-5-carb-

äthoxy-6-methyl-2,3,4,5-tetrahydropyrimidin (57% d. Th.); Schmp. 125° (aus Alkohol).

Auf die gleiche Weise lassen sich aus 18 g Benzalacetessigester, 8,8 g Benzaldehyd und NH_3 in 150 cem Alkohol 19,2 g 2,4-Diphenyl-5-carbäthoxy-6-methyl-2,3,4,5-tetrahydropyrimidin (75% d. Th.) gewinnen. Schmp. und Mischschmp. 125°.

$\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$ (322,4). Ber. C 74,50, H 6,88, N 8,69.
Gef. C 74,42, H 6,80, N 8,66.
Mol.-Gew. 324 (Dioxan).