

## Synthesen von Heterocyclen, 68. Mitt.:

Über *Mannich*-Basen heterocyclischer  
 $\beta$ -Dicarbonylverbindungen

Von

**E. Ziegler** und **E. Kiesewetter**

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie der Universität  
Graz

(Eingegangen am 16. Januar 1965)

Durch Variation der Versuchsbedingungen konnten *Mannich*-Basen vom 6-Methyl-2,4-pyronon, 2-Äthoxy-4-hydroxy-[1,3-thiazinon-(6)] und von verschiedenen 2-Phenyl-4-hydroxy-[1,3-thiazinon-(6)] sowie vom 4-Hydroxy-5,6,7,8-tetrahydro-coumarin, Malonyl- $\alpha$ -aminopyridin und  $\alpha$ -Oxo- $\gamma$ -hydroxy-julolin hergestellt werden. Auch Barbitursäure und Thiobarbitursäure lassen sich unter gewissen Bedingungen aminoalkylieren.

*Mannich* bases have been obtained from 6-methyl-2,4-pyronon, 2-ethoxy-4-hydroxy-1,3-thiazinon-(6), 2-phenyl-4-hydroxy-1,3-thiazinon-(6), 4-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydrocoumarin, malonyl- $\alpha$ -aminopyridin and  $\alpha$ -oxo- $\gamma$ -hydroxy-julolin by appropriate variation of the reaction conditions. Also barbituric acid and thiobarbituric acid have been aminoalkylated under certain conditions.

Cyclische  $\beta$ -Dicarbonylverbindungen können als Derivate der Malonsäure angesehen werden und sind auch mitunter aus dieser zugänglich. Das ist z. B. der Fall beim 4-Hydroxycoumarin<sup>1</sup>, das eine sehr aktive CH-acide Verbindung ist.

*Robertson* und *Link*<sup>2</sup> haben eingehend die Möglichkeit einer  $\alpha$ -Aminoalkylierung des 4-Hydroxycoumarins untersucht und gezeigt, daß nur bei Einhaltung bestimmter Bedingungen diese in gewünschtem Sinne erfolgt, da der Ausgangsstoff äußerst rasch mit Formaldehyd zum 3,3'-Methylen-bis-4-hydroxycoumarin<sup>3</sup> reagiert. Diese Erscheinung macht sich auch beim Malonsäurediäthylester unangenehm bemerkbar, denn hier herrscht die Bildung

<sup>1</sup> *E. Ziegler* und *H. Junek*, Mh. Chem. **86**, 29 (1955).

<sup>2</sup> *D. N. Robertson* und *K. P. Link*, J. Amer. chem. Soc. **75**, 1833 (1953).

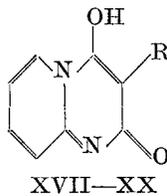
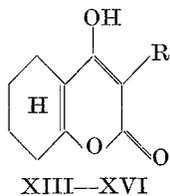
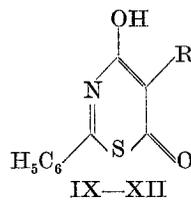
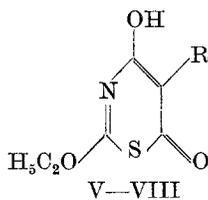
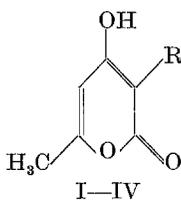
<sup>3</sup> *H. Meerwein* und *W. Schürmann*, Ann. Chem. **398**, 215 (1913).

von Methylen-bis-malonsäurediäthylester vor. Lediglich monosubstituierte Malonsäuren reagieren nach *Mannich* und *Ganz*<sup>4</sup> zu  $\beta$ -Amino-dicarbonensäuren, die allerdings leicht  $\text{CO}_2$  verlieren und in Monocarbonensäuren übergehen.

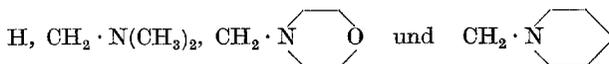
*Lauria* und *Zamboni*<sup>5</sup> berichten, daß bei der Einwirkung von Methylamin und Formaldehyd auf 1,3-Diketohydrinden nur N,N-Bis-[1,3-diketohydrindenyl-(2)-methyl]-methylamin entsteht. 3,5-Dioxo-1,2-diphenyl-pyrazolidin<sup>5, 6</sup> dagegen läßt sich klaglos aminoalkylieren.

Außer den angeführten Beispielen sind in der einschlägigen Literatur<sup>7, 8</sup> keine weiteren Verbindungen dieser Art erwähnt, die befähigt wären, die *Mannich*-Reaktion einzugehen.

In den letzten Jahren sind von uns verschiedene Heterocyklen mit  $\beta$ -Dicarbonylstruktur synthetisiert und in ihren chemischen Eigenschaften eingehend untersucht worden. Hier soll im speziellen über ihr Verhalten bei der  $\alpha$ -Aminoalkylierung berichtet werden. Da diese Systeme, genau so wie das 4-Hydroxycumarin, stark zur Bildung von Methylen-bis-Körpern neigen, mußte für die Herstellung ihrer *Mannich*-Basen erst ein geeignetes Verfahren ausgearbeitet werden. Am günstigsten war der Umsatz von CH-aciden Komponenten mit N-Hydroxymethyl-Verbindungen durch Verreiben unter Äther bei 20°. Als sehr reaktiv erwiesen sich die Hydroxymethylderivate des Dimethyl- und Diäthylamins, ferner die des Piperidins und Morpholins. Nicht geeignet war das Methylol-2-amino-pyrimidin, das sich auf die übliche Art leicht herstellen läßt.



R ist jeweils in der Reihenfolge:



<sup>4</sup> C. Mannich und E. Ganz, Ber. dtsh. chem. Ges. **55**, 3486 (1922).

<sup>5</sup> F. Lauria und V. Zamboni, Chem. Zbl. **1960**, 4183.

<sup>6</sup> W. Logemann, F. Lauria und V. Zamboni, Chem. Ber. **88**, 1353 (1955).

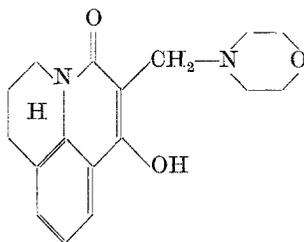
<sup>7</sup> B. Reichert, „Die Mannich-Reaktion“, Springer-Verlag 1959.

<sup>8</sup> H. Hellmann und G. Opitz, „ $\alpha$ -Aminoalkylierung“, Verlag Chemie, 1960.

Als Modellsubstanz ist vorerst 6-Methyl-2,4-pyronon (I), das am besten nach *Arndt*<sup>9</sup> und Mitarbeiter darstellbar ist, verwendet worden. Aus I lassen sich die verschiedenen Basen (II bis IV) unter Einhaltung der erwähnten Reaktionsbedingungen in quantitativer Ausbeute herstellen. Völlig analog verhält sich das 2-Äthoxy-4-hydroxy-[1,3-thiazinon-(6)]<sup>10</sup> (V). Das der Verbindung V konstitutionell nahe verwandte 2-Phenyl-4-hydroxy-[1,3-thiazinon-(6)] (IX) und seine zahlreichen Derivate<sup>11</sup> reagieren ebenfalls leicht zu den entsprechenden Basen (s. Exper. Teil).

Einen anderen Typ von heterocyclischen  $\beta$ -Dicarbonylverbindungen stellen das 4-Hydroxy-5,6,7,8-tetrahydrocumarin<sup>12</sup> (XIII) und das Malonyl- $\alpha$ -aminopyridin<sup>13</sup> (XVII) dar. Beide lassen sich klaglos aminoalkylieren.

Eine höherkondensierte Verbindung dieses Typs ist das von *Kayser* und *Reissert*<sup>14</sup> aus Tetrahydrochinolin und Malonester darstellbare  $\alpha$ -Oxo- $\gamma$ -hydroxy-julolin. Dieses gibt lediglich mit Morpholinomethanol eine definierte Base (XXI), da die  $\alpha$ -Aminoalkylierungsprodukte dieser Verbindung sehr labil sind und bei ihrer Aufarbeitung leicht weiterreagieren.



XXI

Im Zusammenhang mit diesen Versuchen mag von Interesse sein, daß auch Barbitursäure imstande ist, die *Mannich*-Reaktion einzugehen. Schon *Mannich* und *Kather*<sup>15</sup> haben solche Versuche angestellt, allerdings ohne zu einem Erfolg zu kommen. Setzt man aber Barbitursäure mit Dimethylaminomethanol in Äther um, so bildet sich eine definierte Base. Da Barbitursäure sowohl als eine CH- als auch NH-acide Verbindung angesehen werden kann, ist eine Festlegung der Konstitution derzeit noch nicht möglich.

<sup>9</sup> *F. Arndt* und *P. Nachtway*, Ber. dtsh. chem. Ges. **57**, 1489 (1924); *F. Arndt*, *B. Eistert*, *H. Scholz* und *E. Aron*, ebenda **69**, 2373 (1936).

<sup>10</sup> *E. Ziegler* und *E. Steiner*, Mh. Chem. **95**, 495 (1964).

<sup>11</sup> *E. Ziegler* und *E. Steiner*, Mh. Chem. **95**, 147 (1964).

<sup>12</sup> *E. Ziegler*, *H. Junek* und *E. Nölken*, Mh. Chem. **89**, 678 (1958).

<sup>13</sup> *A. E. Tschitschibabin*, Ber. dtsh. chem. Ges. **57**, 1168 (1924); *E. Ziegler*, *H. Junek* und *H. Biemann*, Mh. Chem. **92**, 927 (1961).

<sup>14</sup> *W. Kayser* und *A. Reissert*, Ber. dtsh. chem. Ges. **25**, 1193 (1892).

<sup>15</sup> *C. Mannich* und *B. Kather*, Arch. Pharmaz. **257**, 18 (1919).

Mit anderen Aminoalkylierungsmitteln bildet Barbitursäure höhermolekulare Produkte, die sich auf eine Bruttoformel von  $C_{15}H_{23}N_5O_8$  zurückführen lassen. Ihre Struktur ist noch völlig unklar. Auch *Fresenius*<sup>16</sup> berichtet über einen anormalen Verlauf bei der Kondensation von Barbitursäure mit Methylolderivaten vom Typ des Ketobutanols.

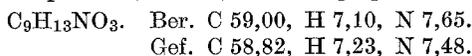
Bei der normalen Aminoalkylierung der Thiobarbitursäure kommt es ebenfalls zur Bildung höhermolekularer Produkte. Setzt man dagegen Thiobarbitursäure mit den Aminoalkylierungsmitteln unter Äther um, so bilden sich in quantitativer Ausbeute die erwarteten *Mannich*-Basen.

Für die Unterstützung dieser Arbeit sind wir der Firma J. R. Geigy AG, Basel, zu Dank verpflichtet.

### Experimenteller Teil

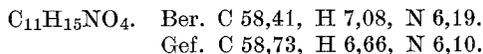
#### 1. 3-Dimethylaminomethyl-4-hydroxy-6-methyl-pyronon-(2) (II)

0,8 g 4-Hydroxy-6-methyl-pyronon-(2) (I) werden in 30 ml trockenem Äther aufgeschlämmt und nach Zugabe von 0,5 ml Dimethylaminomethanol 10 Min. lang durchgerieben. Nach Dekantieren des Äthers reibt man den verbleibenden Kristallbrei mit Aceton an und kristallisiert schließlich aus Dioxan. Plättchen vom Schmp. 142° (u. Zers.); Ausb. 1 g (quantit.).



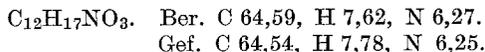
#### 2. 3-Morpholinomethyl-4-hydroxy-6-methyl-pyronon-(2) (III)

In diesem Falle löst man 1,3 g Pyronon I in 150 ml Äther und versetzt bei 20° mit 1 ml Morpholinomethanol. Nach 30 Min. scheiden sich Kristalle ab. Aus Dioxan kleine Plättchen vom Schmp. 156°. Nahe dem Schmelzpunkt tritt Zersetzung ein, was auch bei allen übrigen Basen zu beobachten war. Ausb. 1,8 g (quantit.).



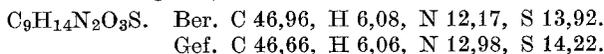
#### 3. 3-Piperidinomethyl-4-hydroxy-6-methyl-pyronon-(2) (IV)

Aus 1,3 g I entstehen unter analogen Bedingungen 1,8 g IV (quantit.). Hier muß der Äther abgedunstet werden. Aus Dioxan Plättchen vom Schmp. 154—156°.



#### 4. 5-Dimethylaminomethyl-2-äthoxy-4-hydroxy-[1,3-thiazinon-(6)] (VI)

Man versetzt eine Lösung von 0,4 g 2-Äthoxy-4-hydroxy-[1,3-thiazinon-(6)] (V) in 50 ml Äther mit 0,5 ml Dimethylamino-methanol und läßt den Ansatz stehen. Die Base VI fällt nach einiger Zeit kristallin und analysenrein an. Schmp. 135°. Ausb. 0,5 g (98% d. Th.).



<sup>16</sup> *Ph. Fresenius*, *Arzneimittelforschg.* **2**, 28 (1952).

5. *5-Morpholinomethyl-2-äthoxy-4-hydroxy-[1,3-thiazinon-(6)] (VII)*

0,5 g V in 30 ml Äther geben mit 0,5 ml Morpholinomethanol sofort 0,7 g VII (quantit.). Aus Äthanol Balken vom Schmp. 165°.

$C_{11}H_{16}N_2O_4S$ . Ber. C 48,53, H 5,88, N 10,30, S 11,76.

Gef. C 48,22, H 5,86, N 10,52, S 11,62.

6. *5-Piperidinomethyl-2-äthoxy-4-hydroxy-[1,3-thiazinon-(6)] (VIII)*

Aus 1 g V in 50 ml Äther und 1 ml Piperidinomethanol bilden sich nach 10 Min. 1,7 g VIII (quantit.). Aus Äthanol kleine Stäbchen vom Schmp. 155°.

$C_{12}H_{18}N_2O_3S$ . Ber. C 53,34, H 6,66, N 10,37.

Gef. C 53,23, H 6,78, N 10,35.

7. *5-Dimethylaminomethyl-2-phenyl-4-hydroxy-[1,3-thiazinon-(6)] (X)*

1 g Phenylthiazinon IX in 30 ml Äther gibt mit 1 ml Dimethylaminomethanol bei 20° spontan 1,3 g X (quantit.). Aus Äthanol kleine Stäbchen vom Schmp. 181°.

$C_{13}H_{14}N_2O_2S$ . Ber. C 59,54, H 5,34, N 10,69, S 12,22.

Gef. C 59,60, H 5,39, N 10,75, S 12,44.

8. *5-Diäthylaminomethyl-2-phenyl-4-hydroxy-[1,3-thiazinon-(6)]*

1 g IX wird bei 20° in 50 ml Dioxan gelöst und mit 0,8 ml Diäthylaminomethanol versetzt. Nach 30 Min. ist die Reaktion beendet. Aus Dioxan Balken vom Schmp. 140°. Ausb. 1,4 g (quantit.).

$C_{15}H_{18}N_2O_2S$ . Ber. C 62,07, H 6,20, N 9,65, S 11,04.

Gef. C 61,81, H 6,32, N 9,91, S 10,93.

9. *5-Morpholinomethyl-2-phenyl-4-hydroxy-[1,3-thiazinon-(6)] (XI)*

5,3 g IX löst man in 100 ml Dioxan und fügt bei 20° ein Gemisch von 4 g Morpholin und 4 ml Formalin tropfenweise zu. Nach einer Stunde wird XI isoliert. Aus Dioxan Stäbchen vom Schmp. 159°. Ausb. 6,7 g (95% d. Th.).

$C_{15}H_{16}N_2O_3S$ . Ber. C 59,21, H 5,26, N 9,21, S 10,33.

Gef. C 59,32, H 5,20, N 9,63, S 10,31.

10. *5-Piperidinomethyl-2-phenyl-4-hydroxy-[1,3-thiazinon-(6)] (XII)*

2,4 g IX, 40 ml Äther und 1,5 ml Piperidinomethanol 2 Stdn. bei 20°. Aus Äthanol Stäbchen, Schmp. 169°. Ausb. 3,4 g (quantit.).

$C_{16}H_{18}N_2O_2S$ . Ber. C 63,57, H 5,96, N 9,27.

Gef. C 63,65, H 5,78, N 9,18.

11. a) *5-Dimethylaminomethyl-2-(4'-chlorphenyl)-4-hydroxy-[1,3-thiazinon-(6)]*

1,2 g 2-(4'-Chlorphenyl)-4-hydroxy-[1,3-thiazinon-(6)], Äther und 1 ml Dimethylaminomethanol. Aus Äthanol Kristalle, Schmp. 183—184°. Ausb. 1 g (70% d. Th.).

$C_{13}H_{13}ClN_2O_2S$ . Ber. C 52,71, H 4,39, N 9,46.

Gef. C 53,14, H 4,42, N 9,06.

11. b) *5-Diäthylaminomethyl-2-(4'-chlorphenyl)-4-hydroxy-[1,3-thiazinon-(6)]*

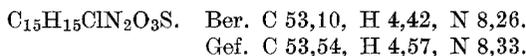
Auf analogem Wege dargestellt. Schmp. 156°, aus Äthanol; Ausb. 95% d. Th.

$C_{15}H_{17}ClN_2O_2S$ . Ber. C 55,39, H 5,23, N 8,61.

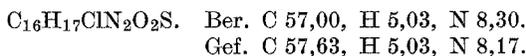
Gef. C 55,63, H 5,12, N 8,75.

11. c) *5-Morpholinomethyl-2-(4'-chlorphenyl)-4-hydroxy-[1,3-thiazinon-(6)]*

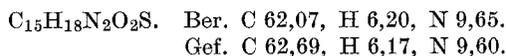
Analog in Dioxan bei 20°. Aus Dioxan oder Äthanol Nadeln, Schmp. 173—174°; Ausb. 95% d. Th.

11. d) *5-Piperidinomethyl-2-(4'-chlorphenyl)-4-hydroxy-[1,3-thiazinon(6)]*

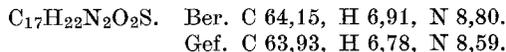
Analog in Äther. Reaktionszeit 20 Min. Aus Äthanol Plättchen, Schmp. 174°. Ausb. 90% d. Th.

12. a) *5-Dimethylaminomethyl-2-(3',4'-Dimethylphenyl)-4-hydroxy-[1,3-thiazinon-(6)]*

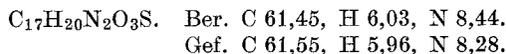
1,2 g 2-(3',4'-Dimethylphenyl)-4-hydroxy-[1,3-thiazinon-(6)] und 1 ml Dimethylaminomethanol in 50 ml Äthanol bei 40°. Aus Äthanol dünne Plättchen, Schmp. 186°; Ausb. 1 g (80% d. Th.).

12. b) *5-Diäthylaminomethyl-2-(3',4'-dimethylphenyl)-4-hydroxy-[1,3-thiazinon-(6)]*

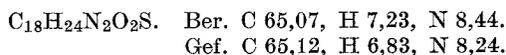
Analog in Äther bei 20°. Aus Äthanol Nadelbüschel, Schmp. 151—152°. Ausb. 90% d. Th.

12. c) *5-Morpholinomethyl-2-(3',4'-dimethylphenyl)-4-hydroxy-[1,3-thiazinon-(6)]*

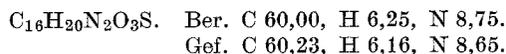
Analog in Dioxan bei 20°. Aus Äthanol Stäbchen, Schmp. 170°. Ausb. 95% d. Th.

12. d) *5-Piperidinomethyl-2-(3',4'-dimethylphenyl)-4-hydroxy-[1,3-thiazinon-(6)]*

Nach 20 Min. in Äther wird abgesaugt. Aus Dioxan Rhomben, Schmp. 164°. Ausb. quantit.

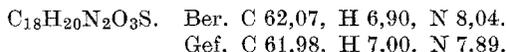
13. a) *5-Dimethylaminomethyl-2-(4'-isopropoxyphenyl)-4-hydroxy-[1,3-thiazinon-(6)]*

1,9 g 2-(4'-Isopropoxyphenyl)-4-hydroxy-[1,3-thiazinon-(6)] werden bei 40° in Äthanol gelöst und mit 1 ml Dimethylaminomethanol versetzt. Nach 3 Stdn. saugt man ab und kristallisiert aus Äthanol. Plättchen, Schmp. 173—174°; Ausb. 2 g (90% d. Th.).



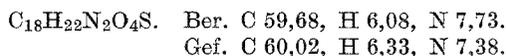
13. b) *5-Diäthylaminomethyl-2-(4'-isopropoxyphenyl)-4-hydroxy-[1,3-thiazinon-(6)]*

Analog in Äther bei 20°. Nach wenigen Min. fällt die Base an. Aus Dioxan Plättchen, Schmp. 150—152°. Ausb. quantit.



13. c) *5-Morpholinomethyl-2-(4'-isopropoxyphenyl)-4-hydroxy-[1,3-thiazinon-(6)]*

Entsteht analog nach 20 Min. in Äther. Aus Dioxan Prismen, Schmp. 145°. Ausb. 80% d. Th.



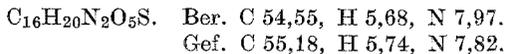
13. d) *5-Piperidinomethyl-2-(4'-isopropoxyphenyl)-4-hydroxy-[1,3-thiazinon-(6)]*

Analog in Dioxan. Aus Dioxan feine Nadeln, Schmp. 148—149°. Ausb. 95% d. Th.



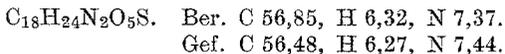
14. a) *5-Dimethylaminomethyl-2-(3',4',5'-trimethoxyphenyl)-4-hydroxy-[1,3-thiazinon-(6)]*

Man löst 1,5 g 2-(3',4',5'-Trimethoxyphenyl)-4-hydroxy-[1,3-thiazinon-(6)] in 50 ml Äthanol und fügt 1,2 ml Dimethylaminomethanol zu. Aus Äthanol kleine Prismen, Schmp. 185°. Ausb. 70% d. Th.



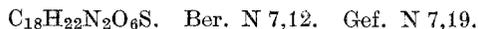
14. b) *5-Diäthylaminoäthyl-2-(3',4',5'-trimethoxyphenyl)-4-hydroxy-[1,3-thiazinon-(6)]*

Analog in Dioxan bei 20°. Aus Essigester feine Nadeln, Schmp. 158°. Ausb. quantit.



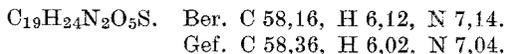
14. c) *5-Morpholinomethyl-2-(3',4',5'-trimethoxyphenyl)-4-hydroxy-[1,3-thiazinon-(6)]*

Analog in Dioxan. Aus Äthanol kleine Nadeln, Schmp. 193°. Ausb. quantit.



14. d) *5-Piperidinomethyl-2-(3',4',5'-trimethoxyphenyl)-4-hydroxy-[1,3-thiazinon-(6)]*

Analog in Dioxan bei 20°. Aus Äthanol lange Nadeln, Schmp. 186°; Ausb. 90% d. Th.



15. a) *5-Dimethylaminomethyl-2-(β-naphthyl)-4-hydroxy-[1,3-thiazinon-(6)]*

1 g 2-(β-Naphthyl)-4-hydroxy-[1,3-thiazinon-(6)] wird in 50 ml Äther aufgeschlämmt, 1 ml Dimethylaminomethanol zugefügt und gut durchgerieben. Aus Äthanol Stäbchen, Schmp. 192°; Ausb. 98% d. Th.

$C_{17}H_{16}N_2O_2S$ . Ber. C 65,37, H 5,13, N 8,98.  
Gef. C 65,44, H 5,21, N 8,84.

15. b) *5-Diäthylaminomethyl-2-(β-naphthyl)-4-hydroxy-[1,3-thiazinon-(6)]*

Analog in Äther. Aus Dioxan Plättchen, Schmp. 147°; Ausb. 85% d. Th.

$C_{19}H_{20}N_2O_2S$ . Ber. C 67,00, H 5,88, N 8,24.  
Gef. C 66,54, H 5,90, N 8,12.

15. c) *5-Morpholinomethyl-2-(β-naphthyl)-4-hydroxy-[1,3-thiazinon-(6)]*

In Äther bei 20°. Aus Butanol Nadeln, Schmp. 161°; Ausb. quantit.

$C_{19}H_{18}N_2O_3S$ . Ber. C 64,40, H 5,09, N 7,91, S 9,05.  
Gef. C 64,03, H 5,24, N 8,05, S 9,03.

15. d) *5-Piperidinomethyl-2-(β-naphthyl)-4-hydroxy-[1,3-thiazinon-(6)]*

Erhältlich nach 20 Min. in Äther. Aus Dioxan, Schmp. 171°; Ausb. quantit.

$C_{20}H_{20}N_2O_2S$ . Ber. C 68,19, H 5,67, N 7,96.  
Gef. C 68,29, H 5,72, N 7,91.

16. a) *3-Dimethylaminomethyl-4-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydrocumarin (XIV)*

Schlämmt man 0,6 g 4-Hydroxy-5,6,7,8-tetrahydrocumarin (XIII) in 20 ml Äther auf und gibt unter Rühren 0,4 ml Dimethylaminomethanol zu, so erhält man nach kurzer Zeit die gewünschte Base. Aus Eisessig Stäbchen, Schmp. 186° (ab 150° Zers.); Ausb. 0,7 g.

$C_{12}H_{17}NO_3$ . Ber. C 64,57, H 7,62.  
Gef. C 64,39, H 7,25.

16. b) *3-Morpholinomethyl-4-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydrocumarin (XV)*

Analog in Äther. Aus Essigester Plättchen, Schmp. 118°; Ausb. quantit.

$C_{14}H_{19}NO_4$ . Ber. C 63,40, H 7,17, N 5,28.  
Gef. C 63,37, H 7,37, N 5,02.

16. c) *3-Piperidinomethyl-4-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydrocumarin (XVI)*

Stäbchen aus Essigester, Schmp. 123°. Ausb. 95% d. Th. Präparat getrocknet über  $P_2O_5$  bei 20°.

$C_{15}H_{23}NO_4 \cdot H_2O$ . Ber. C 64,04, H 8,18, N 4,98.  
Gef. C 63,73, H 8,24, N 5,14.

17. a) *5-Dimethylaminomethyl-malonyl-α-amino-pyridin-HCl (XVIII)*

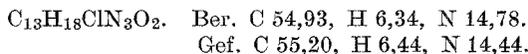
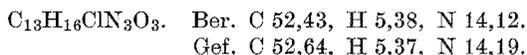
1,6 g Malonyl-α-aminopyridin (XVII) und 0,8 ml Dimethylaminomethanol werden unter Äther verrieben und nach 20 Min. mit HCl-gesätt. Äther versetzt. Aus wenig Butanol feine Nadeln, Schmp. 200°; Ausb. 2,2 g (90% d. Th.).

$C_{11}H_{14}ClN_3O_2 \cdot H_2O$ . Ber. C 48,18, H 5,84, N 15,33.  
Gef. C 48,54, H 5,93, N 14,88.

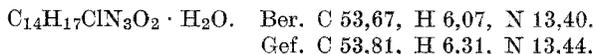
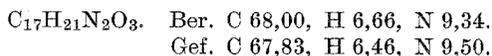
17. b) *5-Diäthylaminoäthyl-malonyl- $\alpha$ -aminopyridin-HCl*

1. Analog wie unter a); Ausb. quantit.

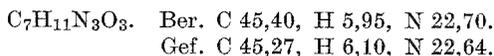
2. 1,6 g XVII, 1 g Diäthylamin-HCl und 0,7 g Paraformaldehyd 30 Min. zum Sieden erhitzen. Ausb. 2,2 g (80% d. Th.). Aus Butanol Plättchen, Schmp. 198°.

17. c) *5-Morpholinomethyl-malonyl- $\alpha$ -aminopyridin-HCl (XIX)*Analog b) 1. oder 2. Ausb. quantit. Aus Äthanol Stäbchen, Schmp. 230°. In H<sub>2</sub>O löslich.17. d) *5-Piperidinomethyl-malonyl- $\alpha$ -aminopyridin-HCl (XX)*

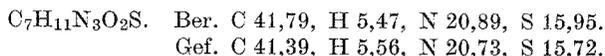
Analog wie unter a); Ausb. quantit. Aus Äthanol kleine Stäbchen, Schmp. 195°.

18.  *$\beta$ -Morpholinomethyl- $\alpha$ -oxo- $\gamma$ -hydroxy-julolin (XXI)*Man verreibt 2 g  $\alpha$ -Oxo- $\gamma$ -hydroxy-julolin mit 1,3 ml Morpholinomethanol unter Äther. Reaktionszeit 20 Min. Rohausb. 100% d. Th. Kaum unzersetzt kristallisierbar, am besten 30—50 mg aus 100 ml Ligroin; kleine Nadeln, die sich bei 125° umwandeln und dann erst bei 345° u. Zers. schmelzen.19. *Dimethylaminomethyl-barbitursäure*

0,7 g Barbitursäure werden in 30 ml Äther aufgeschlämmt und nach Zugabe von 0,5 ml Dimethylaminomethanol 15 Min. lang gut durchgerieben. Das anfallende Produkt wäscht man mit Äthanol und Äther. Feine Nadeln, die bei 267° u. Zers. schmelzen; Ausb. quantit.

20. a) *Dimethylaminomethyl-thiobarbitursäure*

Man verreibt 0,5 g Thiobarbitursäure und 0,3 ml Dimethylaminomethanol durch 15 Min. unter Äther. Die Reinigung erfolgt durch Umlösen aus Dimethylformamid und Äthanol. Nadeln, die sich ab 140° rosa färben und bei 243° schmelzen. Ausb. quantit.

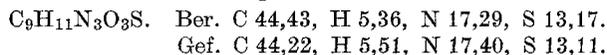
20. b) *Diäthylaminomethyl-thiobarbitursäure*

Darstellung und Aufarbeitung analog a). Nadeln, die sich ab 115° stark rot färben. Ausb. 90% d. Th.



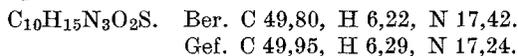
20. c) *Morpholinomethyl-thiobarbitursäure*

Analog Versuch a). Die Kristalle färben sich ab 140° rosa und zersetzen sich um 220° vollkommen. Ausb. quantit.



20. d) *Piperidinomethyl-thiobarbitursäure*

Analog Versuch a). Die Kristalle verfärben sich ab 140° und schmelzen bei 213°. Ausb. quantit.



21. *Hydroxymethyl-2-aminopyrimidin*

9,5 g 2-Aminopyrimidin werden in 5 ml H<sub>2</sub>O gelöst und nach Zugabe von 10 ml Formalinlösung durchgerührt. Nach 15 Min. gibt man zu dieser Lösung etwa 15 g K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, worauf ein kristalliner Niederschlag anfällt. Aus Benzol Plättchen, Schmp. 115° Ausb. 11,8 g (90% d. Th.).

