

Über Tetrahydro-6-methyl- bzw. 6-phenyl-2-oxopyrimidin-5-carbonsäuren und ihre Derivate

Über Heterocyclen, 48. Mitt.

Von

Gustav Zigeuner, Christian Knopp und Heinz Blaschke

Institut für Pharmazeutische Chemie, Universität Graz, Österreich

(Eingegangen am 8. Oktober 1975)

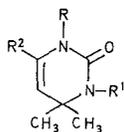
Tetrahydro-6-methyl- and -6-phenyl-2-oxopyrimidin-5-carboxylic Acids and Derivatives

Tetrahydro-6-methyl- and -6-phenyl-2-oxopyrimidine-5-carboxylic acids **5**, **8** resp. are obtained on hydrogenolysis of the corresponding benzyl esters **4**, **7**; 1-methyl compounds (**5**, **8**) are also formed by hydrolysis of the ethyl and benzyl esters (**3**, **4**, **6**, **7**) in alcoholic KOH. Benzyl esters **4** which are unsubstituted at position 1 are converted by alcoholic KOH into ethyl esters **3**. Phenols convert **3**, **4**, **5**, depending on the substituent in position 1, into 6-hydroxyphenyltetrahydro-2(1*H*)-pyrimidinones (**10**) or di(tri)phenylalkanes **11**, **12**. Bromination of the pyrimidine-carboxylic acids **5** or of the tert. butyl esters **18** leads to the 6-bromomethyl- and dibromomethyl derivatives **15**, **16**, which are easily transformed into furo-[3,4-*d*]pyrimidines **17**. Thermal decarboxylation of carboxylic acids **5 c**, **f**, **g** lead to dihydro-2(1*H*)-pyrimidinones **13 a**, **c**, **d**.

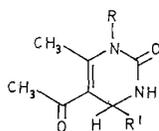
Dihydro-6-methyl-2(1*H*)-pyrimidinone (**1**) zeichnen sich als cyclische N-Carbamoyl- α -methyl-enamine¹ durch CH-Acidität der CH₃-Gruppe-6, Nucleophilie der Kernstelle 5 und Elektrophilie der Kernstelle 6 aus. Charakteristisch für das reaktive Verhalten von **1 a—c** sind die Dimerisierung (**1 a**, **c**) zu Methylenbispyrimidinen^{*, 1}, die Aminoalkylierung zu 6-Dimethylaminoäthylidentetrahydro-2(1*H*)-pyrimidinonen², die Aminodialkylierung von **1 a—c** zur Hexahydropyrido[4,3-*d*]pyrimidin-2(1*H*)-onen², die *Friedel-Crafts*-Acylierung von **1 a—c** zu 6-2'-Oxoalkyldihydro-2(1*H*)-pyrimidinonen³, die Bisacylierung mit Malonsäure-

* Vergleiche versiegelte Schreiben, die unter dem Kennwort „Pyrimidin 1“ bzw. „Pyrimidin 3“ am 23. 3. 1959 bzw. 17. 1. 1963 bei der Österreichischen Akademie der Wissenschaften in Wien hinterlegt wurden.

bis(trichlorphenylester) zu 3,4-Dihydro-5-hydroxy-4,4-dimethylchinazolin-2,7-(1*H*,8*H*)-dionen³, ferner die Reaktion von **1 a**—**c**¹ mit Benzaldehyd zu Dihydro-6-styryl-2(1*H*)-pyrimidinonen, mit elementarem Brom zu 6-Tribrommethyl-dihydro-2(1*H*)-pyrimidinonen⁴ bzw. mit Phenolen zu Tetrahydro-6-hydroxyphenyl-2(1*H*)-pyrimidinonen¹.



- 1 a**: R=R¹=H, R²=CH₃
b: R=R²=CH₃, R¹=H
c: R=H, R¹=R²=CH₃
d: R=R¹=H, R²=CH=CH-C₆H₅



- 2 a**: R=H, R¹=CH₃
b: R=R¹=CH₃
c: R=H, R¹=C₆H₅
d: R=CH₃, R¹=C₆H₅

5-Acetyldihydro-6-methyl-2(1*H*)-pyrimidinone **2⁵** zeigen infolge des —*M*-Effektes der Acetylgruppe eine deutlich verminderte CH-Acidität des CH₃-6 bzw. Elektrophilie der Kernstelle 6. Formaldehyd und primäre bzw. sekundäre Amine greifen **2** nicht an, Benzaldehyd reagiert lediglich an der Acetylgruppe, Phenole werden erst nach Eliminierung des Acetyls-5 zu Tetrahydro-2(1*H*)-pyrimidinonen addiert.

Wie schon anlässlich einer Untersuchung über die Bromierung von Dihydro-2(1*H*)-pyrimidinonen⁴ mitgeteilt wurde, ist eine analoge Verminderung der Reaktivität der Methylgruppe 6 bzw. der Kernstelle 6 auch an Tetrahydro-6-methyl-2-oxypyrimidin-5-carbonsäureäthylestern **3** zu beobachten^{5, 6-9}. Gleiches gilt für die entsprechenden Benzylester **4** sowie die Tetrahydro-2-oxypyrimidin-5-carbonsäuren **5**. Hierüber wird im folgenden ausführlich berichtet. In die Versuchsreihe, die der Darstellung von Tetrahydro-2-oxypyrimidincarbonsäuren galt, wurden auch die Tetrahydro-2-oxo-6-phenylpyrimidincarbonsäureester **6**, **7** einbezogen.

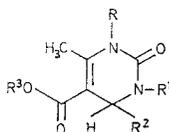
Darstellung der Tetrahydro-2-oxypyrimidin-5-carbonsäureäthyl- bzw. -benzylester 3, 4, 6, 7

Die Synthese der Benzylester **4** erfolgt in Analogie zu den Äthylestern **3 a**^{6, 10, 12}, **b**⁴, **c**^{*, 6}, **d**^{**}, **4**, **f**^{10, 11}, **g**¹² nach den im Prinzip

* Vergleiche versiegeltes Schreiben, welches unter dem Kennwort „Pyrimidin 12“ am 17. 1. 1963 bei der Österreichischen Akademie der Wissenschaften in Wien hinterlegt wurde.

** Irrtümlich wurde der Tetrahydro-1,4,6-trimethyl-2-oxypyrimidin-5-carbonsäureäthylester **3 d** in Punkt 2b des exper. Teiles der 12. Mitt. d. Reihe⁴ (S. 1415) als „2-Oxo-4,6-dimethyl-5-carbäthoxytetrahydropyrimidin“ bezeichnet.

bereits von *Biginelli*^{10, 11} beschriebenen Methoden. **4 a, b** bilden sich bei der Umsetzung von Acetessigsäurebenzylester mit einem Gemisch von Methylendi- und Dimethylentriharnstoff* bzw. Methylenbis-methylharnstoff¹³ in Anwesenheit von Salzsäure; **4 c** entsteht aus dem α -Äthyliden-acetessigsäurebenzylester mit Harnstoff im sauren Medium. Bei gleicher Umsetzung des α -Äthyliden-acetessigsäurebenzylesters mit N-Methylharnstoff wird ein nicht auftrennbares Gemisch der isomeren N-Methyl-2-oxopyrimidin-5-carbonsäurebenzylester **4 d, e** im Verhältnis 4 : 1 erhalten. Auf diesen Befund hin unternommene neuerliche Untersuchungen über die Reaktion von α -Äthyliden-acetessigsäureäthylester mit N-Methylharnstoff und Salzsäure zeigten, daß sich auch hier neben

3: $R^3 = C_2H_5$ 4: $R^3 = CH_2 - C_6H_5$ 5: $R^3 = H$ a: $R^1 = R^2 = H$ b: $R^2 = H, R^1 = CH_3$ c: $R^1 = H, R^2 = CH_3$ d: $R^2 = CH_3, R^1 = H$ e: $R = H, R^1 = R^2 = CH_3$ f: $R^1 = H, R^2 = C_6H_5$ g: $R = CH_3, R^1 = H, R^2 = C_6H_5$ h: $R^1 = H, R^2 = C_6H_{11}$

a-g wie 3a-g

a-g wie 3a-g

dem 1-Methylderivat **3 d** in geringem Umfang die 3-Methylverbindung **3 e** bildet; durch Umkristallisation kann jedoch **3 d** rein erhalten werden**. Ferner wurde **3 d** durch Überführung des 6-Brommethyltetrahydro-4-methyl-2-oxopyrimidin-5-carbonsäureäthylesters mit Dimethyl-

* Der von *Kadowaki*¹³ beschriebene Methylendiharnstoff liegt nach *Zigeuner* und *Fitz*¹⁴ als Gemisch von Methylendi- und Dimethylen-triharnstoff vor; dieses ist zur Synthese von **3 a, 4 a** besser geeignet⁴ als der von *Biginelli*¹⁰ bzw. *Folkers, Harwood* und *Johnson*¹⁵ verwendete Methylenharnstoff.

** Die Struktur der N-Methylverbindungen **3 b, d, g** wurde bereits bewiesen⁴. Diese Ergebnisse werden in einer kürzlich erschienenen Publikation von *George, Tahilramani* und *Mehta*¹⁶, die sich mit der Struktur von **3 g** sowie den Umsetzungen von 6-Brommethyltetrahydro-2-oxopyrimidin-5-carbonsäureestern mit Aminen beschäftigt, nicht erwähnt. Desgleichen wird die Tatsache, daß die Bildung von 3,4,6,7-Tetrahydro-5H-pyrrolo-[3,4-d]pyrimidin-2(1H)-5-dionen aus Brommethyltetrahydro-2-oxopyrimidin-5-carbonsäureestern und Aminen schon von *Zigeuner* und *Knopp*¹⁷ beschrieben wurde, außer acht gelassen.

sulfat in das entsprechende 1-Methylderivat⁴ und hydrierende Dehalogenierung des 6-Brommethyltetrahydro-1,4-dimethyl-2-oxopyrimidin-5-carbonsäureäthylesters dargestellt. Die 4-Phenylpyrimidincarbonsäurebenzylester **4 f**, **g** bilden sich glatt aus Benzaldehyd, Acetessigsäurebenzylester und Harnstoff bzw. N-Methylharnstoff im sauren Medium.



6: $R^3 = C_2H_5$

7: $R^3 = CH_2-C_6H_5$

8: $R^3 = H$

a: $R = R^1 = R^2 = H$

a-f wie **6a-f**

a-f wie **6a-f**

b: $R = R^2 = H, R^1 = CH_3$

c: $R = R^1 = H, R^2 = CH_3$

d: $R = R^2 = CH_3, R^1 = H$

e: $R = R^1 = H, R^2 = C_6H_5$

f: $R = CH_3, R^1 = H, R^2 = C_6H_5$

Die Tetrahydro-2-oxo-6-phenylpyrimidin-5-carbonsäureäthyl- bzw. -benzylester **6 b-f** bzw. **7 c-f** konnten aus den jeweiligen Benzoylessigestern und Harnstoffen nach den bereits erwähnten Methoden erhalten werden, so **6 b** aus Benzoylessigsäureäthylester mit Methylendibismethylharnstoff¹³ und Salzsäure. Aus dem Gemisch von Methylendi- und Dimethylentriharnstoff* und Benzoylessigester im sauren Medium entsteht allerdings nicht **6 a**, sondern in einer *Hantzschschen* Pyridin-Synthese der 1,6-Diphenylpyridin-3,5-dicarbonsäurediäthylester. **6 c, d** und **7 c, d** wurden durch Umsetzung von Äthylidenbenzoylessigsäureäthyl- bzw. -benzylester mit Harnstoff bzw. N-Methylharnstoff in alkoholischer Salzsäure dargestellt**. Benzaldehyd und Harnstoff bzw. N-Methylharnstoff reagieren mit Benzoylessigsäureäthyl- bzw. -benzylester in Anwesenheit von Säuren glatt zu **6 e, f** bzw. **7 e, f**. Die Darstellung von **7 a, b** ist bisher nicht gelungen.

Darstellung der Tetrahydro-2-oxopyrimidin-5-carbonsäuren durch Verseifung

Versuche zur Verseifung des Tetrahydro-6-methyl-2-oxo-4-phenylpyrimidin-5-carbonsäureäthylesters **3 f** hat bereits *Biginelli*¹¹ unternommen; bei Einwirkung von Alkalien bzw. Säuren auf **3 f** wurde je

* Vgl. Fußnote * auf S. 588.

** Diese Methode gibt bessere Ausbeuten als die von *Folkers* und *Johnson*¹³ angeführte Synthese von **6 c** aus Benzoylessigester, Acetaldehyd und Harnstoff in Essigsäure mit wenig HCl.

nach den eingehaltenen Versuchsbedingungen entweder **3 f** zurückerhalten oder vollständige Zersetzung von **3 f** beobachtet¹¹. *Folkers* und *Johnson*¹² nahmen Bezug auf diese Befunde und zeigten, daß der aus **3 f** gewonnene 4-Cyclohexylhexahydro-2-oxypyrimidin-5-carbonsäure-äthylester **9 a** durch Erhitzen mit 5proz. alkoholischer KOH glatt in die entsprechende Carbonsäure **9 b** übergeführt werden kann*. Wir fanden nun, daß die 1,6-Dimethyltetrahydropyrimidincarbonsäureester **3 d, g** und **4 d, g** bei einstündigem Sieden in 5proz. alkoholischer KOH zu den Tetrahydro-2-oxypyrimidin-5-carbonsäuren **5 d, g** verseifbar sind, während die in Kernstelle 1 nicht substituierten Pyrimidincarbonsäureäthylester **3 a, b, c, f** bei gleicher Behandlung nicht verändert bzw. die entsprechenden Benzylester **4 a, b, c, f** zu den jeweiligen Äthylestern **3 a, b, c, f** umgeestert werden**, ²⁰. Analog den in Kernstelle 1 nicht substituierten Tetrahydro-6-methyl-2-oxypyrimidin-5-carbonsäure-äthylestern **3 a, b, c, f** verhalten sich die Tetrahydro-2-oxo-6-phenylpyrimidin-5-carbonsäureäthylester **6 b, c, e** gegenüber 5proz. alkoholischer KOH unter gleichen Bedingungen indifferent; die Tetrahydro-2-oxo-6-phenylpyrimidin-5-carbonsäurebenzylester **7 c, e** unterliegen unter den eingehaltenen Bedingungen im Gegensatz zu den Tetrahydro-6-methyl-2-oxypyrimidin-5-carbonsäurebenzylestern **3 c, f** nicht der Umesterung zu den Äthylestern **6 c, e**.

Die 1-Methylverbindungen **6 d, f** bzw. **7 d, f** gehen bei Behandlung mit 5proz. alkoholischer KOH glatt in die Pyrimidincarbonsäuren **8 d, f** über.

Darstellung von Tetrahydro-2-oxypyrimidin-5-carbonsäuren durch katalytische Hydrogenolyse von Tetrahydro-2-oxypyrimidin-5-carbonsäurebenzylestern

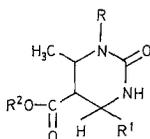
Untersuchungen von *Folkers* und *Johnson**** über das Verhalten von **3 f** bei der katalytischen Hydrierung erbrachten, daß bei Verwendung von *Adams*-Pt in essigsäurem Medium bei 3 at und Normaltemperatur bzw. von *Raney*-Ni in Äthanol bei 145° und hohem Druck der Phenylrest vor der Doppelbindung des Pyrimidinringes angegriffen wird;

* Zur Verseifung weiterer Hexahydro-2-oxypyrimidin-5-carbonsäure-äthylester mit alkoholischer KOH vgl. *Folkers* und *Johnson*¹⁹.

** Über die zitierte Umesterung und weitere Umesterungsreaktionen von Tetrahydro-2-oxypyrimidin-5-carbonsäureestern sowie deren Verhalten im alkalischen bzw. sauren Medium wird noch eingehend berichtet werden.

*** Zur katalytischen Hydrierung von Tetrahydro-2-oxypyrimidin-5-carbonsäureestern mit *Adams*-Pt vgl. *Folkers* und *Johnson*¹⁸; zur Hydrierung mit *Raney*-Nickel bzw. CuBaCrO vgl. *Folkers* und *Johnson*¹⁹; zum Verhalten von **3 f** gegenüber NaHg siehe *Folkers* und *Johnson*¹⁸.

die Autoren* erhielten so den 4-Cyclohexyltetrahydro-2-oxypyrimidin-5-carbonsäureäthylester **3 h**. Der 4-Cyclohexylhexahydro-2-oxypyrimidin-5-carbonsäureäthylester **9 a** entsteht bei Druckhydrierung von **3 f** mit *Raney*-Ni bei 175° bzw. von **3 h** mit CuBaCrO bei 200°. Bei Druckhydrierung von **3 f** mit CuBaCrO bei 200° wird primär die C=C-Doppelbindung des Pyrimidinringes unter Bildung des Hexahydro-2-oxo-4-phenylpyrimidin-5-carbonsäureesters **9 c** angegriffen. Die von *Biginelli*¹¹ gemachten Angaben über die Bildung des 4-Phenylhexahydro-2-oxopyrimidin-5-carbonsäureäthylesters **9 c** aus **3 f** konnten nicht bestätigt werden*; **3 f** verhält sich gegenüber Natriumamalgam indifferent*.



- 9 a** : R=H, R¹=C₆H₁₁, R²=C₂H₅
b : R=R²=H, R¹=C₆H₁₁
c : R=H, R¹=C₆H₅, R²=C₂H₅
d : R=CH₃, R¹=C₆H₅, R²=H

Wir nützten die von *Folkers* und *Johnson** beobachtete Reaktions-trägheit der C=C-Doppelbindung des Tetrahydropyrimidinringes von Tetrahydro-2-oxopyrimidin-5-carbonsäureestern (**3**), um die Benzyl-ester **4** nach der Methode von *Rosenmund* und *Heise*²¹ bzw. *Ruggli* und *Dahn*²² durch hydrierende Abspaltung des Benzylrestes in die entsprechenden Tetrahydro-2-oxopyrimidin-5-carbonsäuren **5** überzuführen; im einzelnen zeigten diese Versuche folgendes Bild:

Bei Hydrierung unter Verwendung von Pd/Tierkohle in Essigsäure bei 3 at und Normaltemperatur unterliegen **4 a, b** ebenso der Ringspaltung wie **4 d**. Aus dem Gemisch von **4 d, e** kann die Tetrahydro-3,4,6-trimethyl-2-oxopyrimidin-5-carbonsäure (**5 e**) erhalten werden, die sich in ihrem Verhalten von der bei Verseifung von **3 d, e** entstehenden Tetrahydro-1,4,6-trimethyl-2-oxopyrimidin-5-carbonsäure (**5 d**) deutlich unterscheidet. Im Gegensatz zu **5 e** wird der Pyrimidinring von **5 d** sowohl bei katalytischer Hydrierung unter den obengenannten Bedingungen als auch bei Einwirkung von Phenolen im sauren Medium aufgespalten. Die Tetrahydro-2-oxo-4-phenylpyrimidin-5-carbonsäurebenzylester **4 f, g** lassen sich bei Verwendung von Pd/Tierkohle glatt in die Tetrahydro-2-oxo-4-phenylpyrimidin-5-carbonsäuren **5 f, g**** überführen.

Die Hydrierung von **4 a—g** bei Verwendung von *Raney*-Ni als Katalysator bei 20° und 3 at in 5proz. äthanolischer KOH führt mit einer Aus-

* Siehe Fußnote *** auf S. 591.

** **5 f, g** können auch aus den entsprechenden tert. Butylestern **18 a, b** durch O-Alkylspaltung im sauren Medium erhalten werden^{9, 20}.

nahme zu analogen Ergebnissen; **4 g** wird in die Hexahydro-1,6-dimethyl-2-oxo-4-phenylpyrimidin-5-carbonsäure **9 d** umgewandelt.

Im Gegensatz zum Tetrahydro-6-methyl-2-oxo-4-phenylpyrimidin-5-carbonsäureäthylester **3 g** geht der isomere Tetrahydro-4-methyl-2-oxo-6-phenylpyrimidin-5-carbonsäureäthylester **6 c** bei katalytischer Hydrierung (*Adams*-Platin, Essigsäure, **3 at**) in das 6-Cyclohexylhexahydropyrimidinderivat über*. Unter den von uns angewandten Hydrierungsbedingungen bleibt jedoch die C=C-Doppelbindung von Tetrahydro-2-oxo-6-phenylpyrimidin-5-carbonsäurederivaten (**6, 7, 8**) erhalten. Dementsprechend konnten auch die Tetrahydro-2-oxo-6-phenylpyrimidin-5-carbonsäuren **8 c—f** mittels Hydrogenolyse der Benzylester **7 c—f** nach den oben angeführten Methoden dargestellt werden. Versuche zur Synthese von **8 a, b** sind vorgesehen.

Einwirkung von Phenolen auf Tetrahydro-2-oxopyrimidin-5-carbonsäuren bzw. ihre Äthyl- sowie Benzylester 5, 3, 4

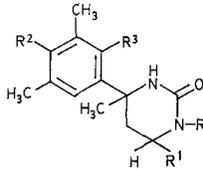
Die Einwirkung von 2,4- bzw. 2,6-Dimethylphenol in gesättigter wäßrig-alkoholischer Salzsäure auf die Pyrimidincarbonsäuren **5**, die Äthylester **3** und die Benzylester **4** in der Hitze verläuft in Abhängigkeit von der Substitution am N-1; an dieser Kernstelle nichtsubstituierte Verbindungen (**5 c, e, f, 3 a, b, c, f, 4 a, b, c, e, f**) reagieren unter Eliminierung des Carboxyls, des Äthoxy- bzw. Benzoxycarbonylrestes zu Tetrahydro-6-hydroxyphenyl-2(1*H*)-pyrimidinonen **10 a—i**; eine Ausnahme bilden hier **3 f** und **4 f**, die sich gegenüber 2,4-Dimethylphenol indifferent verhalten. In den Filtraten nach **10 a—i** lassen sich die Spaltprodukte **11** und **12** chromatographisch nachweisen.

Die Tetrahydro-1-methyl-2-oxopyrimidincarbonsäuren **5 d, g**, die Äthylester **3 d, g** sowie die Benzylester **4 d, g** werden durch 2,4- bzw. 2,6-Dimethylphenol im sauren Medium vollständig zu **11** und **12** abgebaut.

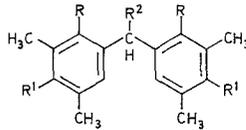
Der Mechanismus der Abspaltung des Äthoxy- bzw. Benzoxycarbonylrestes von **3 a—c, f, 4 a—c, e, f** bei Einwirkung von Phenolen im sauren Medium ist ungeklärt. Gegen eine primäre Verseifung spricht die Indifferenz von **3 f, 4 f** gegenüber 2,4-Dimethylphenol und wäßrig-alkoholischer Salzsäure; denkbar wäre vielleicht eine primäre Umesterung von **3 a—c, f, 4 a—c, e, f** zu den entsprechenden Phenylestern der Tetrahydro-2-oxopyrimidincarbonsäuren **5 a—c, e, f**, die dann leichter der Verseifung zu den Carbonsäuren **5 a—c, e, f** unterliegen könnten. Die durch Decarboxylierung von **5 a—c, e, f** entstehenden Dihydro-2(1*H*)-pyrimidinone **13** addieren dann leicht das jeweilige Phenol zu den Tetrahydro-6-hydroxyphenyl-2(1*H*)-pyrimidinonen **10**. Der hier aufgeworfene Fragenkomplex soll durch weitere Untersuchungen geklärt werden.

* Siehe Fußnote *** auf S. 591,

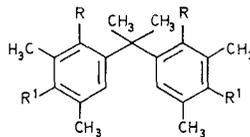
Die Tetrahydro-1-methyl-2-oxypyrimidin-5-carbonsäuren **5 d, g** und ihre Ester **3 d, g, 4 d, g** unterliegen im Gegensatz zu den in Kernstelle 1 nicht substituierten Verbindungen **5 c, e, f, 3 a—c, f, 4 a—c, e, f** vor Eliminierung des Carboxyls bzw. Äthoxy- bzw. Benzoylcarbonyls einer Ringspaltung, die wohl in der von *Unkovskii* und *Ignatova*²³ für Dihydro-2(1*H*)-pyrimidinthione diskutierten Weise unter Hydratisierung



- 10 a: R=R¹=R²=H, R³=OH
 b: R=R¹=R³=H, R²=OH
 c: R=CH₃, R¹=R²=H, R³=OH
 d: R=CH₃, R¹=R³=H, R²=OH
 e: R=R²=H, R¹=CH₃, R³=OH
 f: R=R³=H, R¹=CH₃, R²=OH
 g: R=R²=H, R¹=C₆H₅, R³=OH
 h: R=R³=H, R¹=C₆H₅, R²=OH
 i: R=R¹=CH₃, R²=OH, R³=H



- 11 a: R=OH, R¹=R²=H
 b: R=R²=H, R¹=OH
 c: R=OH, R¹=H, R²=CH₃
 d: R=H, R¹=OH, R²=CH₃
 e: R=OH, R¹=H, R²=C₆H₅
 f: R=H, R¹=OH, R²=C₆H₅

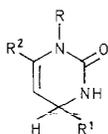


- 12 a: R=OH, R¹=H
 b: R=H, R¹=OH

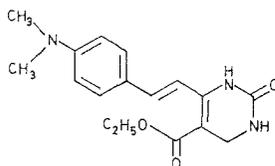
der C=C-Doppelbindung zu Hexahydro-6-hydroxy-2-oxypyrimidin-5-carbonsäuren bzw. ihren Estern mit anschließender Ringöffnung zu den entsprechenden α -Ureidoalkyl- β -ketocarbonsäuren bzw. Estern verlaufen dürfte. Erleichtert wird die Ablösung des N-1 vom C-6 durch den +I-Effekt der N-Methylgruppe. Die entstehenden α -Ureidoalkylacetessigsäuren bzw. Ester werden unter Decarboxylierung bzw. Verseifung und Decarboxylierung sowie Re-aldolreaktion weiter abgebaut. Die Bruchstücke setzen sich dann mit den Phenolen zu **11** und **12** um. Die hier skizzierte Spaltungsreaktion tritt, wie die Bildung von geringen Mengen **11** und **12** neben den Hauptprodukten **10** zeigt, in untergeordnetem Ausmaß auch bei Einwirkung von Phenolen auf die in Kernstelle 1 nicht substituierten Tetrahydro-2-oxypyrimidin-5-carbonsäuren **5 c, e, f** sowie die Ester **3 a—c, f** bzw. **4 a—c, e, f** ein.

Decarboxylierung der Tetrahydro-6-methyl-2-oxypyrimidin-5-carbonsäuren

Erhitzen von **5 f**, **g** über den Schmelzpunkt führt unter Decarboxylierung zu den Dihydro-2(1*H*)-pyrimidinonen **13 c**, **d**; bei gleicher Behandlung von **5 c** sublimiert ein sehr unbeständiges Produkt, welches nach dem NMR-Spektrum als Hauptkomponente das Dihydro-4,6-dimethyl-2(1*H*)-pyrimidinon **13 a** enthält; wie das Dünnschichtchromatogramm zeigt, entsteht **13 a** auch bei Einwirkung von H_2O_2 auf das Dihydro-4,6-dimethyl-2(1*H*)-pyrimidinthion. **5 d** wird beim Erhitzen über dem Schmelzpunkt zersetzt; die Bildung von **13 b** wurde nicht beobachtet.



- 13 a**: $R = H, R^1 = R^2 = CH_3$
b: $R = R^1 = R^2 = CH_3$
c: $R = H, R^1 = C_6H_5, R^2 = CH_3$
d: $R = R^2 = CH_3, R^1 = C_6H_5$
e: $R = H, R^1 = C_6H_5, R^2 = CH=CH-C_6H_5$



14

Einwirkung von Benzaldehyd auf **3**, **5**

Durch dreistündiges Erhitzen mit Benzaldehyd und wenig Piperidin bei 150° bzw. Verschmelzen mit Benzaldehyd bei 180° werden **3 a**, **c**, **f** nicht verändert. Unter gleichen Bedingungen reagiert das Dihydro-4,4,6-trimethyl-2(1*H*)-pyrimidinon (**1 a**) glatt zum entsprechenden Dihydro-4,4-dimethyl-6-styryl-2(1*H*)-pyrimidinon **1 d**^{6, 1, *}. Die Tetrahydro-2-oxypyrimidin-5-carbonsäure (**5 f**) gibt beim Erhitzen mit Benzaldehyd und wenig Piperidin bei 150° unter Decarboxylierung das Dihydro-2-oxo-4-phenyl-6-styryl-2(1*H*)-pyrimidinon (**13 e**)**.

Angaben von *Khromov-Borisov* und *Savchenko*²⁵, wonach **3 a** mit p-Dimethylaminobenzaldehyd zum Tetrahydro-2-oxo-6-p-dimethylaminostyryl-5-carbonsäureäthylester **14** reagieren soll, konnten nicht bestätigt werden; hier bilden sich, wie das Dünnschichtchromatogramm zeigt, neben unverändertem **3 a** vier Reaktionsprodukte, deren Isolierung bisher nicht gelungen ist.

* Siehe Fußnote * auf S. 588.

** **13 c** wurde bereits durch Einwirkung von H_2O_2 auf das Dihydro-6-methyl-4-phenyl-2(1*H*)-pyrimidinthion erhalten und zeigt ein **1 a** analoges Verhalten. Benzaldehyd reagiert im alkalischen Medium mit **13 c** zum 6-Styrylderivat **13 e**, Phenole geben Tetrahydro-6-hydroxyphenyl-2(1*H*)-pyrimidinone **10 g**, **h**; **13 c** unterliegt auch der Dimerisierung im sauren Medium bzw. der Aminomethylierung²⁴.

Einwirkung von Formaldehyd und Aminen auf 3

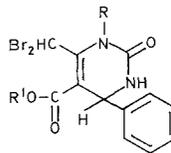
Versuche zur Umsetzung von **3 c, f** mit Formaldehyd und den Hydrochloriden primärer und sekundärer Amine führten trotz Variation der Versuchsbedingungen in keinem Fall zum Erfolg; stets konnten **3 c, f** unverändert zurückerhalten werden.

Bromierung der Tetrahydro-6-methyl-2-oxypyrimidin-5-carbonsäuren 5 f, g bzw. ihrer tert. Butylester 18 a, b

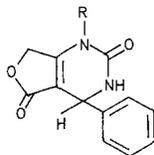
Die Einwirkung von Brom auf **5 f, g** verläuft, wie die NMR-Spektren zeigen, analog derjenigen auf **3 f, g**^{4, 6, 8} zu 6-Brommethyl- bzw.



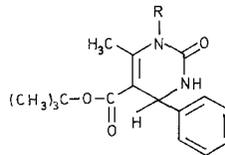
15 a: R=R¹=H
b: R=CH₃, R¹=H
c: R=H, R¹=C(CH₃)₃
d: R=CH₃, R¹=C(CH₃)₃



16 a: R=R¹=H
b: R=CH₃, R¹=H
c: R=H, R¹=C(CH₃)₃
d: R=CH₃, R¹=C(CH₃)₃



17 a: R=H
b: R=CH₃



18 a: R=H
b: R=CH₃

6-Dibrommethylverbindungen **15 a, b, 16 a, b**. Allerdings sind die Versuche, die Brommethyl- bzw. Dibrommethyltetrahydro-2-oxypyrimidin-5-carbonsäuren **15 a, b, 16 a, b** rein darzustellen, bisher gescheitert, da bereits beim Umkristallisieren teilweise Ringschluß zu den 4,7-Dihydrofuro[3,4-*d*]pyrimidin-1,5(1*H*,3*H*)-dionen **17 a, b*** eintritt; bei einstündigem Sieden in 50proz. Äthanol findet diese Umwandlung quantitativ statt. Dieselbe Unbeständigkeit wie **15 a, b, 16 a, b** zeigen die aus den tert. Butylestern **18 a, b** entstehenden Brommethyl- bzw. Dibrommethylverbindungen **15 c, d, 16 c, d**; wegen der hier besonders

* **17 a, b** entstehen auch aus den entsprechenden 6-Brommethyl- bzw. Dibrommethyltetrahydro-2-oxypyrimidin-5-carbonsäureäthylestern unter O-Alkylspaltung und Eliminierung von Äthylbromid bzw. zusätzlichem Austausch des zweiten Br durch Wasserstoff^{4, 6, 8}.

leicht unter O-Alkylspaltung* eintretenden Ablösung des tert. Butylrestes bilden sich die Furopyrimidine **17 a, b** schon beim Umkristallisieren von **18 a, b** in Äthanol; 30minütiges Sieden im gleichen Medium führt **18 a, b** quantitativ in **17 a, b** über.

Versuche zur Dimerisierung von **3 c, f**

Behandlung von **3 c, f** mit Säuren nach den zur Dimerisierung von Dihydro-6-methyl-2(1*H*)-pyrimidinonen **1 a, c**¹ bzw. Dihydro-6-methyl-2(1*H*)-pyrimidinthionen²⁰ angewandten Methoden verändert **3 c, f** nicht.

Zusammenfassung

Die Kombination des cyclischen α -Methyl-enureid-Systems (**1, 13**) mit einem Alkoxy-carbonylrest, wie dies in den Tetrahydro-6-methyl-2-oxopyrimidin-5-carbonsäureestern **3, 4** gegeben ist, bringt durch Mesomerie zwischen beiden Systemen ein von Dihydro-6-methyl-2(1*H*)-pyrimidinonen (**1 a, 13 c**) bzw. von Carbonsäureestern oft deutlich abweichendes reaktives Verhalten mit sich. Cyclische β -Ureidocrotonsäureester (**3, 4**) sind gegenüber elektrophilen Agentien (Brom, Benzaldehyd, Formaldehyd und Amine) sowie nucleophilen Agentien (Phenole) in zum Teil erheblichem Ausmaß reaktionsträger als cyclische α -Methyl-enureide (**1 a, 13 c**). Weitere Unterschiede in der Reaktivität zeigen sich bei Einwirkung von Säuren sowie bei der katalytischen Hydrierung**.

Ebenso wie die α -Methyl-enureid-Funktion ist auch die Esterfunktion von **3, 4** erheblich gestört, wie die Indifferenz von **3, 4** gegenüber Säuren²⁰ bzw. **3 a—c, f** gegenüber alkoholischer KOH sowie die Umesterung von **4 a—c, f** zu **3 a—c, f** durch dasselbe Agens zeigt. Analoge Erscheinungen finden sich bei den Tetrahydro-2-oxo-6-phenylpyrimidin-5-carbonsäureestern **6 b—f, 7 c—f**.

Das außergewöhnliche Verhalten der Tetrahydro-2-oxopyrimidin-5-carbonsäureester **3, 4, 6, 7** sowie der oft erhebliche Einfluß der Substituenten in den Positionen 1, 4, 6 auf dasselbe war Gegenstand weiterer eingehender Studien, über deren Ergebnisse noch berichtet werden wird²⁰.

* **18 a, b** werden im Gegensatz von **3 f, g, 4 f, g** im sauren Medium unter O-Alkylspaltung zu **5 f, g** verseift. Hierüber wird noch ausführlich berichtet werden. Vgl. auch Diss. *Ch. Knopp*⁹.

** Dihydro-6-methyl-2(1*H*)-pyrimidinone, wie **1 a, c**, gehen bei katalytischer Hydrierung bereits bei Normaldruck und -temperatur leicht in die Tetrahydro-2(1*H*)-pyrimidinone über¹; vgl. auch *Zigeuner* und *zur Hausen*²⁷.

Die Ursachen des von **4 c, e, f, g, 5 c, e, f, g** bzw. **7 c—f** abweichenden Verhaltens von **4 a, b, d, 5 d** müssen noch geklärt werden.

Experimenteller Teil*

1. Darstellung der 1,2,3,4-Tetrahydro-2-oxopyrimidin-5-carbonsäureester 4, 6, 7, 18

Die Komponenten werden im Lösungsmittel mit konz. bzw. gesätt. alkohol. HCl bestimmte Zeit unter Rückfluß zum Sieden erhitzt, der Ansatz entweder auf einen Bruchteil des Volumens eingengt und eine gewisse Zeit bei bestimmter Temperatur zur Kristallisation stehengelassen oder zur Trockene eingengt und mit Alkohol oder wäbr. Alkohol durchgerieben. Die Umkristallisation erfolgt aus Äthanol oder 50—60proz. wäbr. Äthanol.

4 a, $C_{13}H_{14}N_2O_3$: 20 g Acetessigsäurebenzylester, 6 g Methylendi- und Dimethylentriharnstoff**, 40 ml Essigsäure, 5 Tr. konz. HCl, 5 Stdn., auf 1/4 Vol., 3 Tage bei 5°, Nadeln, Schmp. 208°, Ausb. 6,5 g.

4 b, $C_{14}H_{16}N_2O_3$: 21 g Methylenbismethylharnstoff¹³, 26 g Acetessigsäurebenzylester, 170 ml Essigsäure, 45 Tropfen konz. HCl, 3 1/2 Stdn., Äthanol, Nadeln, Schmp. 170°, Ausb. 12 g.

4 c, $C_{14}H_{16}N_2O_3$: 15,5 g α -Äthyliden-acetessigsäurebenzylester, 8,5 g Harnstoff, 80 ml Äthanol, 10 ml alkohol. HCl, 5 Stdn., 1/3 Vol., 1 Tag bei 5°, Prismen, Schmp. 187°, Ausb. 15,5 g.

4 d/4 e, $C_{15}H_{18}N_2O_3$: 21 g α -Äthyliden-acetessigsäurebenzylester, 21 g Methylharnstoff, 70 ml Äthanol, 10 ml alkohol. HCl, 2 Tage auf 50°, 1 Tag bei 5°, Nadeln, Schmp. 119°, Ausb. 28 g.

4 f, $C_{19}H_{18}N_2O_3$: 19,2 g Acetessigsäurebenzylester, 6 g Harnstoff, 10,6 g Benzaldehyd, 40 ml Äthanol, 16 Tr. konz. HCl, 3 Stdn., 24 Stdn. bei 5°, Prismen, Schmp. 168°, Ausb. 22 g.

4 g, $C_{20}H_{20}N_2O_3$: 28,7 g Acetessigsäurebenzylester, 11,3 g Methylharnstoff, 15,9 g Benzaldehyd, 60 ml Äthanol, 24 Tr. konz. HCl, 3 Stdn., 1/2 Vol., 1 Tag bei 5°, Prismen, Schmp. 118°, Ausb. 33 g.

6 b, $C_{14}H_{16}N_2O_3$: 28,3 g Benzoylessigsäureäthylester, 16 g Methylenbismethylharnstoff¹³, 50 ml Essigsäure, 8 Tr. konz. HCl, 24 Stdn., in 400 ml Wasser gegossen, 72 Stdn., Nadeln, Schmp. 152°, Ausb. 7,0 g.

6 c, $C_{14}H_{16}N_2O_3$: 3 g Harnstoff, 11,4 g Äthyliden-benzoylessigsäureäthylester, 50 ml Äthanol, 4 Tr. konz. HCl, 2 Tage auf 50°, 1/2 Vol., 3 Stdn. bei 0°, Stäbchen, Schmp. 161°, Ausb. 6,0 g.

6 d, $C_{15}H_{18}N_2O_3$: 3,7 g Methylharnstoff, 11,4 g Äthyliden-benzoylessigsäureäthylester, 25 ml Äthanol, 4 Tr. konz. HCl, 48 Stdn. bei 50°, 2/3 Vol., 3 Stdn. bei 0°, Prismen, Schmp. 127°, Ausb. 5,9 g.

6 e, $C_{19}H_{18}N_2O_3$: 6 g Harnstoff, 10,6 g Benzaldehyd, 19,2 g Benzoylessigsäureäthylester, 100 ml Äthanol, 8 Tr. konz. HCl, 3 Stdn., 1/2 Vol., 12 Stdn. bei 20°, Würfel, Schmp. 167—168°, Ausb. 10 g.

6 f, $C_{20}H_{20}N_2O_3$: 7,4 g Methylharnstoff, 10,6 g Benzaldehyd, 19,2 g Benzoylessigsäureäthylester, 100 ml Äthanol, 8 Tr. konz. HCl, 20 Stdn., Nadeln, Schmp. 171°, Ausb. 15 g.

7 c, $C_{19}H_{18}N_2O_3$: 3 g Harnstoff, 14 g Äthyliden-benzoylessigsäurebenzylester, 50 ml Äthanol, 4 Tr. konz. HCl, 48 Stdn. bei 50°, 1/2 Vol., Prismen, Schmp. 162°, Ausb. 6,5 g.

* Die an allen Verbindungen durchgeführten Elementaranalysen (C, H, N) ergaben Werte, die mit den berechneten innerhalb der Fehlergrenzen gut übereinstimmen. Die IR- und NMR-Spektren sind mit den angegebenen Strukturen gut verträglich. Näheres siehe *Ch. Knopp*⁹.

** Siehe Fußnote * auf S. 589.

7 d, $C_{20}H_{20}N_2O_3$: 3,7 g Methylharnstoff, 14 g Äthyliden-benzoylessigsäureäthylester, 50 ml Äthanol, 4 Tr. konz. HCl, 48 Stdn. bei 50°, Stäbchen, Schmp. 137°, Ausb. 7,5 g.

7 e, $C_{24}H_{20}N_2O_3$: 3 g Harnstoff, 5,3 g Benzaldehyd, 19 g Benzoylessigsäurebenzylester, 40 ml Äthanol, 4 Tr. konz. HCl, 8 Stdn., 24 Stdn. bei 20°, Plättchen, Schmp. 209°, Ausb. 8 g.

7 f, $C_{25}H_{22}N_2O_3$: 13,7 g Methylharnstoff, 5,3 g Benzaldehyd, 19 g Benzoylessigsäurebenzylester, 40 ml Äthanol, 4 Tr. konz. HCl, 24 Stdn. bei 50°, 1/2 Vol., 3 Stdn. bei 0°, Stäbchen, Schmp. 165°, Ausb. 10 g.

18 a, $C_{16}H_{20}N_2O_3$: 3 g Harnstoff, 5,3 g Benzaldehyd, 12 g Acetessigsäure-*tert.* butylester, 20 ml Äthanol, 7 Tr. konz. HCl, 3 Stdn., 2/3 Vol., Nadeln, Schmp. 209°, Ausb. 8 g.

18 b, $C_{17}H_{22}N_2O_3$: 3,7 g Methylharnstoff, 5,3 g Benzaldehyd, 12 g Acetessigsäure-*tert.* butylester, 20 ml Äthanol, 7 Tr. konz. HCl, 3 Stdn., 24 Stdn. bei 0°, Nadeln, Schmp. 135°, Ausb. 4,5 g.

2. 1,2,3,4-Tetrahydro-2-oxypyrimidin-5-carbonsäuren **5 c—g**, **8 c—f**

a) Mit 10proz. Pd/Tierkohle (Tk) bzw. PdO in Essigsäure

Nach dem Vorhydrieren des in 20—30 ml Essigsäure suspendierten Katalysators werden **4** bzw. **7**, in der restlichen Menge Essigsäure gelöst, hinzugefügt, bei 3 at und 20° bis zur Beendigung der H₂-Aufnahme bzw. bis zur Aufnahme der ber. H₂-Menge kräftig geschüttelt, der Katalysator abfiltriert und im Vak. zur Trockene gebracht. Der Rückstand wird mit 3proz. KOH ausgeschüttelt, das Filtrat unter kräftigem Rühren mit 0,1N-HCl angesäuert (pH 5—6), die anfallende Carbonsäure mit Wasser neutral gewaschen und aus Alkohol bzw. 50—60proz. Alkohol umkristallisiert.

5 c, $C_7H_{10}N_2O_3$: 5 g **4 c**, 1,25 g Pd/Tk, 90 ml Essigsäure, 16 Stdn., Prismen, Schmp. 246°, Ausb. 1,8 g.

5 e, $C_8H_{12}N_2O_3$: 10 g **4 d**, **4 e**, 2,5 g Pd/Tk, 150 ml Essigsäure, 24 Stdn., Stäbchen, Schmp. 227°, Ausb. 1,0 g.

5 f, $C_{12}H_{12}N_2O_3$: Plättchen, Schmp. 213°.

a) 5 g **4 f**, 2,5 g Pd/Tk, 100 ml Essigsäure, 12 Stdn., Ausb. 2,4 g.

b) 5 g **4 f**, 0,25 g PdO, 80 ml Essigsäure, 18 Stdn., Ausb. 1,5 g.

5 g, $C_{13}H_{14}N_2O_3$: 5 g **4 g**, 2,5 g Pd/Tk, 100 ml Essigsäure, 8 Stdn., Stäbchen, Schmp. 185°, Ausb. 1,9 g.

8 c, $C_{12}H_{12}N_2O_3$: 3,2 g **7 c**, 1 g Pd/Tk, 80 ml Essigsäure, 10 Stdn., Prismen, Schmp. 163°, Ausb. 1,5 g.

8 d, $C_{13}H_{14}N_2O_3$: 3,4 g **7 d**, 1 g Pd/Tk, 80 ml Essigsäure, 6 Stdn., Prismen, Schmp. 192°, Ausb. 1 g.

8 e, $C_{17}H_{14}N_2O_3$: 3,8 g **7 e**, 1 g Pd/Tk, 80 ml Essigsäure, 8 Stdn., Nadeln, Schmp. 163°, Ausb. 1,6 g.

8 f, $C_{18}H_{16}N_2O_3$: 5 g **7 f**, 2 g Pd/Tk, 120 ml Essigsäure, 8 Stdn., Nadeln, Schmp. 205°, Ausb. 3,1 g.

b) Mit Raney-Nickel W 6 in 5proz. äthanol. KOH

Nach dem Vorhydrieren des in 40 ml 5proz. äthanol. KOH suspendierten Katalysators werden **4** bzw. **7**, in der restlichen Menge 5proz. äthanol. KOH gelöst, hinzugefügt und bei 3,5 at und 20° bis zur Beendigung der H₂-Aufnahme bzw. bis zur Aufnahme der ber. H₂-Menge kräftig geschüttelt, mit 0,1N-HCl neutralisiert, im Vak. zur Trockene gebracht, der Rückstand mit

3proz. KOH ausgeschüttelt, das Filtrat mit 0,1*N*-HCl angesäuert (pH 5—6), die anfallende Carbonsäure mit Wasser neutral gewaschen und aus Äthanol oder 50proz. Äthanol umkristallisiert.

5 e: 5,5 g **4 d/4 e**, 1 g Ra-Ni, 200 ml KOH, 24 Std., Ausb. 0,4 g.

5 f: 5 g **4 f**, 0,5 g Ra-Ni, 250 ml KOH, 26 Std., Ausb. 1,1 g.

8 e: 3,8 g **7 e**, 0,5 g Ra-Ni, 150 ml KOH, 16 Std., Ausb. 1,3 g.

8 f: 5,8 g **7 f**, 1,0 g Ra-Ni, 200 ml KOH, 20 Std., Ausb. 2,8 g.

c) *Verseifung im alkalischen Medium*

3, **4**, **6** bzw. **7** werden in 50 ml 5proz. äthanol. KOH bestimmte Zeit unter Rückflußkühlung erhitzt, mit verd. HCl neutralisiert, im Vak. zur Trockene gebracht, mit 3proz. KOH ausgeschüttelt, das Filtrat mit 0,1*N*-HCl unter kräftigem Rühren angesäuert (pH 5—6), die anfallende Carbonsäure mit Wasser neutral gewaschen und aus Äthanol umkristallisiert.

5 d: Nadeln, Schmp. 205°, C₈H₁₂N₂O₃.

a) 5 g **3 d**, 30 Min., Ausb. 1,9 g.

b) 5 g **4 d**, 30 Min., Ausb. 1,5 g.

5 g: a) 5 g **3 g**, 30 Min., Ausb. 2,5 g.

b) 5 g **4 g**, 30 Min., Ausb. 1,3 g.

8 d: a) 2 g **6 d**, 10 Std., Ausb. 1,0 g.

b) 2 g **7 d**, 10 Std., Ausb. 1,2 g.

8 f: a) 3,4 g **6 f**, 12 Std., Ausb. 2,1 g.

b) 3,0 g **7 f**, 12 Std., Ausb. 2 g.

3, **9 d**, C₁₃H₁₆N₂O₃: 5 g **4 g**, 1 g Ra-Ni, 200 ml KOH analog 2. b) behandelt, 20 Std., Nadeln, Schmp. 237°, Ausb. 1,8 g.

4. *Tetrahydro-6-hydroxyphenyl-2(1H)-pyrimidinone 10 a—i*

1 g **3** bzw. **4** bzw. **5** werden mit 5 g 2,4-Dimethylphenol (bzw. 2,6-Dimethylphenol) in 5 ml alkohol. HCl + 5 ml wäßr. HCl 4 Std. unter Rückfluß erhitzt, mit NaHCO₃ neutralisiert, der Überschuß des Phenols im Vak. durch Wasserdampfdestillation entfernt und der entstandene Niederschlag umkristallisiert. In den Filtraten nach **10 a—i** wurden entsprechendes **11 a—f**, **12 a**, **b** chromatographisch nachgewiesen.

10 a: Nadeln aus Äthanol, Schmp. 233°, C₁₃H₁₈N₂O₂.

Aus **3 a:** Ausb. 0,2 g.

Aus **4 a:** Ausb. 0,25 g.

10 c: Stäbchen, Aceton/Äthanol 1 : 1, Schmp. 232°, C₁₄H₂₀N₂O₂.

Aus **3 b:** Ausb. 0,6 g.

Aus **4 b:** Ausb. 0,6 g.

10 e: aus **3 c:** Plättchen aus Aceton/Äthanol 4 : 1, Schmp. 242°, Ausb. 0,4 g, C₁₄H₂₀N₂O₂.

Identisch mit einem nach Zigeuner et al.²⁸ erhaltenen **10 e**.

10 g: aus **5 f:** Plättchen aus Äthanol/Benzol 4 : 6, Schmp. 268°, Ausb. 0,8 g, C₁₉H₂₂N₂O₂.

Identisch mit einem nach Zigeuner et al.⁵ erhaltenen **10 g**.

10 b: aus **3 a:** Prismen aus 50proz. Äthanol, Schmp. 230°, Ausb. 0,25 g, C₁₃H₁₈N₂O₂.

10 d: aus **3 b:** Prismen aus 50proz. Äthanol, Schmp. 138°, Ausb. 0,3 g, C₁₄H₂₀N₂O₂.

- 10 f:** Stäbchen aus Aceton/Äthanol 4:1, Schmp. 246°, $C_{14}H_{20}N_2O_2$.
 Aus **3 c**: Ausb. 0,7 g.
 Aus **4 c**: Ausb. 0,6 g.
 Aus **5 c**: Ausb. 0,8 g.
 Identisch mit einem nach *Zigeuner* et al.²⁸ erhaltenen **10 f**.
- 10 h:** Prismen aus Alkohol, Schmp. 215°, $C_{19}H_{22}N_2O_2$.
 Aus **3 f**: Ausb. 0,15 g.
 Aus **4 f**: Ausb. 0,25 g.
 Aus **5 f**: Ausb. 0,45 g.
 Identisch mit einem nach *Zigeuner* et al.⁵ erhaltenen **10 h**.
- 10 i:** aus **5 e**: Plättchen aus Petroläther/Äthanol 5:1, Schmp. 218°, Ausb. 0,7 g, $C_{15}H_{22}N_2O_2$.

5. Di(Tri)phenylalkane **11**, **12**

- 3 d**, **3 g**, **4 d**, **4 g**, **5 d**, **5 g** ergeben bei Behandlung nach 4. entsprechenden **11 c—f** und **12 a**, **b**, wobei **11 d**, **11 e** und **11 f** isoliert werden können.
- 11 e:** Nadeln aus 70proz. Äthanol, Schmp. 114°, $C_{23}H_{24}O_2$.
 Aus **3 g**: Ausb. 0,9 g.
 Aus **4 g**: Ausb. 0,95 g.
 Aus **5 g**: Ausb. 0,3 g; identisch mit ²⁸.
- 11 d:** Prismen aus 50proz. Äthanol, Schmp. 141°, $C_{18}H_{22}O_2$.
 Aus **3 d**: Ausb. 0,2 g.
 Aus **4 d/4 e**: Ausb. 0,1 g; **10 i** chromatographisch nachw.
- 11 f:** 1 g Benzaldehyd, Stäbchen aus 50proz. Äthanol, Schmp. 162°, Ausb. 3,0 g, $C_{23}H_{24}O_2$.
 Aus **3 g**: Ausb. 0,9 g.
 Aus **4 g**: Ausb. 0,6 g.
 Aus **5 g**: Ausb. 0,4 g.

6. Decarboxylierung der 1,2,3,4-Tetrahydro-6-methyl-2-oxopyrimidin-5-carbonsäuren **5 c**, **f**, **g**

Darstellung von 3,4-Dihydropyrimidin-2(1H)-onen **13 a**, **13 c**, **13 d**

13 a, $C_6H_{10}N_2O$: 0,5 g **5 c** werden in einer Vakuumsublimations-Apparatur mit großer Bodenfläche in ein Ölbad von 220° getaucht, wobei **13 a** sublimiert. Stäbchen aus Äthanol, Schmp. 180°, Ausb. 0,25 g.

13 c, $C_{11}H_{12}N_2O$: 0,5 g **5 f** werden in einem Kolben mit großer Bodenfläche in ein Ölbad von 220° getaucht. Nach Beendigung der CO_2 -Entwicklung (ca. 90 Sek.) werden 3 ml Äthanol hinzugefügt und nach 24stdg. Stehen aus 2-Propanol umkristallisiert. Nadeln, Schmp. 160°, Ausb. 0,2 g. Identisch mit einem nach *Zigeuner* et al.²⁴ erhaltenen Produkt **13 c**.

13 d, $C_{12}H_{14}N_2O$: 0,5 g **5 g** werden wie **5 f** behandelt, mit 6 ml Äther/Alkohol 1:1 versetzt und aus Äthanol umkristallisiert. Würfel, Schmp. 156°, Ausb. 0,2 g.

7. Bromierung der 1,2,3,4-Tetrahydro-6-methyl-2-oxopyrimidin-5-carbonsäuren **5 f**, **g** und -tert. butylester **18 a**, **b**

Die Bromierung erfolgt nach der von *Zigeuner* et al.⁴ angegebenen Vorschrift; Umkristallisation aus Äthanol.

15 a: aus **5 f**: Prismen, Ausb. 2,6 g, $C_{12}H_{11}BrN_2O_3$.

15 b: aus **5 g**: Plättchen, Ausb. 2,0 g, $C_{13}H_{13}BrN_2O_3$.

15 c: aus **18 a**: Nadeln, Ausb. 2,8 g, $C_{16}H_{19}BrN_2O_3$.

15 d: aus **18 b**: Nadeln, Ausb. 2,5 g, $C_{17}H_{21}BrN_2O_3$.

16 a: aus **5 f**: Stäbchen, Ausb. 3 g, $C_{12}H_{10}Br_2N_2O_3$.

16 b: aus **5 g**: Prismen, Ausb. 3,1 g, $C_{13}H_{12}Br_2N_2O_3$.

16 c: aus **18 a**: Stäbchen, Ausb. 2,7 g, $C_{16}H_{18}Br_2N_2O_3$.

16 d: aus **18 b**: Prismen, Ausb. 3,2 g, $C_{17}H_{20}Br_2N_2O_3$.

Neben **15 a—d** und **16 a—d** wurde entsprechendes **17 a, b** chromatographisch nachgewiesen.

8. 4,7-Dihydrofuro[3,4-d]pyrimidin-2,5(1H,3H)-dione **17 a, b**

0,5 g **15 a—d**, **16 a—d** werden in 20 ml 50proz. Äthanol unter Rückfluß zum Sieden erhitzt, wobei **17 a, b** kristallin anfallen. **17 a, b** sind nach Schmp., Mischschmp., NMR- und IR-Spektren mit bereits von Zigeuner et al.⁴ beschriebenen **17 a, b** identisch.

17 a, $C_{12}H_{10}N_2O_3$: Nadeln aus Essigsäure/Wasser (1 : 1), Schmp. 255°.

Aus **15 a**: Ausb. 0,3 g, 1 Std.

Aus **16 a**: Ausb. 0,2 g, 1 Std.

Aus **15 c**: Ausb. 0,25 g, 30 Min.

Aus **16 c**: Ausb. 0,3 g, 30 Min.

17 b, $C_{13}H_{12}N_2O_3$: Nadeln aus 50proz. Äthanol, Schmp. 218°.

Aus **15 b**: Ausb. 0,3 g, 1 Std.

Aus **16 b**: Ausb. 0,2 g, 1 Std.

Aus **15 d**: Ausb. 0,3 g, 30 Min.

Aus **16 d**: Ausb. 0,2 g, 1 Std.

9. 1,6-Diphenylpyridin-3,5-dicarbonsäurediäthylester

13,2 g Methylendi- und Dimethylentriharnstoff* und 28,3 g Benzoylessigsäureäthylester werden in 50 ml Essigsäure mit 20 Tr. konz. HCl durch 48 Stdn. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt, in 400 ml Wasser gegossen, 7 Tage stehengelassen, der Rückstand mit Äthanol durchgerieben und aus Äthanol umkristallisiert. Prismen, Schmp. 83°, Ausb. 7,0 g.

$C_{23}H_{21}NO_4$. Ber. C 73,59, H 5,63, N 3,73.

Gef. C 73,92, H 5,47, N 3,94.

Literatur

- ¹ G. Zigeuner, E. Fuchs und W. Galatik, Mh. Chem. **97**, 43 (1966).
- ² G. Zigeuner, W. Adam und W. Galatik, Mh. Chem. **97**, 52 (1966). Vgl. auch Dissertation W. Adam, Univ. Graz 1964.
- ³ G. Zigeuner, H. Schmidt und D. Volpe, Mh. Chem. **101**, 1824 (1970); vgl. auch Diss. H. Schmidt, Univ. Graz 1968; Diss. D. Volpe, Univ. Graz 1970.
- ⁴ G. Zigeuner, H. Hamberger, H. Blaschke und H. Sterk, Mh. Chem. **97**, 1408 (1966); wie wir später fanden, kann auch **1 b** in die entsprechende 6-Tribrommethylverbindung übergeführt werden; vgl. Diss. R. Ecker, Univ. Graz 1969.
- ⁵ G. Zigeuner, W. Nischk und B. Juraszovits, Mh. Chem. **97**, 1611 (1966) bzw. G. Zigeuner et al.⁴, Anmerkung 9, S. 1414.

* Siehe Fußnote * auf S. 589.

- ⁶ Diss. *H. Blaschke*, Univ. Graz 1962.
⁷ Diss. *J. Volpini de Maestri*, Univ. Graz 1964.
⁸ Diss. *H. Hamberger*, Univ. Graz 1966.
⁹ Diss. *Ch. Knopp*, Univ. Graz 1968.
¹⁰ *P. Biginelli*, Gazz. chim. ital. **23**, I, 360 (1893); Chem. Zbl. **1893**, II, 71.
¹¹ *B. Biginelli*, Ber. dtsh. chem. Ges. **24**, 1317 (1891).
¹² *K. Folkers* und *T. B. Johnson*, J. Amer. Chem. Soc. **55**, 2886 (1933).
¹³ *H. Kadowaki*, Bull. chem. Soc. Japan **11**, 248 (1936).
¹⁴ *G. Zigeuner* und *H. Fitz*, Mh. Chem. **90**, 211 (1959).
¹⁵ *K. Folkers*, *H. J. Harwood* und *T. B. Johnson*, J. Amer. Chem. Soc. **54**, 3751 (1932).
¹⁶ *T. George*, *R. Tahilramani* und *D. V. Mehta*, Synthesis **1975**, 405.
¹⁷ *G. Zigeuner* und *Ch. Knopp*, Mh. Chem. **101**, 1541 (1970).
¹⁸ *K. Folkers* und *T. B. Johnson*, J. Amer. Chem. Soc. **55**, 1140 (1933).
¹⁹ *K. Folkers* und *T. B. Johnson*, J. Amer. Chem. Soc. **56**, 1180 (1934).
²⁰ *G. Zigeuner* und Mitarbeiter, unveröffentlicht. Vgl. auch Diss. *Ch. Knopp*⁹, Diss. *A. Fuchsgruber*, Univ. Graz 1971, Diss. *E. Schlösser*, Univ. Graz 1975.
²¹ *K. W. Rosenmund* und *F. Heise*, Ber. dtsh. chem. Ges. **54**, 2038 (1921).
²² *B. Ruggli* und *H. Dahn*, Helv. Chim. Acta **27**, 1116 (1944), wandten erstmals zur Hydrogenolyse von Carbaminsäurebenzylestern Raney-Ni als Katalysator an.
²³ *B. V. Unkovskii* und *L. A. Ignatova*, Khim. Get. Soed. **1969**, 896.
²⁴ *G. Zigeuner*, *H. Brunetti*, *H. Ziegler* und *M. Bayer*, Mh. Chem. **101**, 1767 (1970).
²⁵ *N. V. Khromov-Borisov* und *A. M. Savchenko*, J. obschtsch. Khim. **22**, 1680 (1952); Chem. Abstr. **47**, 9333d (1953).
²⁶ *G. Zigeuner*, *A. Frank*, *H. Dujmovits* und *W. Adam*, Mh. Chem. **101**, 1415 (1970).
²⁷ *G. Zigeuner* und *M. zur Hausen*, Mh. Chem. **92**, 278 (1961).
²⁸ *G. Zigeuner*, *E. A. Gardziella* und *G. Bach*, Mh. Chem. **92**, 32 (1961).
²⁹ *G. Zigeuner*, *E. Fuchs*, *H. Brunetti* und *H. Sterk*, Mh. Chem. **97**, 36 (1966).

Korrespondenz und Sonderdrucke:

Prof. Dr. G. Zigeuner
Institut für Pharmazeutische Chemie
Universität Graz
Universitätsplatz 1
A-8010 Graz
Österreich