

Hellmut Bredereck, Gerhard Simchen¹⁾, Rudolf Wahl²⁾ und Franz Effenberger

Synthesen in der heterocyclischen Reihe, XI³⁾

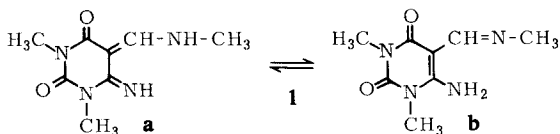
Synthesen von Pyrido[2.3-*d*]- und Pyrimido[4.5-*d*]pyrimidinen. Über eine Ketimin-Enamin-Tautomerie

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Stuttgart

(Eingegangen am 14. August 1967)

4-Imino-1.3-dimethyl-5-methylaminomethylen-dihydrouracil (**1**) reagiert mit nucleophilen Agentien (Phenylhydrazin, Hydroxylamin und CH-aciden Verbindungen) an der CH-Gruppe am C-5 zu den 4-Imino-5-aminomethylen-Verbindungen **2**, **3** bzw. unter Ringschluß zu Pyrido[2.3-*d*]pyrimidinen **4**, **5**, **6** und mit elektrophilen Agentien (Phenylisocyanat, Phenylsenföl) zu Pyrimido[4.5-*d*]pyrimidinen **7**, **8**. — Bei vorsichtiger Benzoylierung von **1** entstehen zwei Tautomere **9a** und **9b**, die durch Umkristallisation ineinander übergeführt werden können. Mit überschüssigem Benzoylchlorid/Pyridin erfolgt in der Wärme Ringschluß zum Pyrimido[4.5-*d*]pyrimidin **12**.

In einer früheren Mitteilung⁴⁾ berichteten wir über die Synthese von 4-Imino-1.3-dimethyl-5-methylaminomethylen-dihydrouracil (**1**) aus 4-Amino-1.3-dimethyl-uracil und Säureamid-Acylhalogenid-Addukten. Wir haben nun festgestellt, daß im IR-Spektrum der Festschubstanz nur eine NH-Valenzschwingung bei 3305/cm auftritt, was auf das Vorliegen der Iminofom **1a** hinweist.



1 läßt sich mit Wasser leicht zu 4-Amino-1.3-dimethyl-5-formyl-uracil hydrolysisieren. Wir führen dieses Verhalten vor allem auf den basischen Charakter von **1** als vinyloges Amidin zurück.

Entsprechend dem Ablauf der Hydrolyse greifen nucleophile Agentien an der Methylengruppe in 5-Stellung an, während der Angriff elektrophiler Partner an der Iminogruppe in 4-Stellung erfolgt.

Als nucleophile Agentien setzten wir Phenylhydrazin, Hydroxylamin und CH-acide Verbindungen ein. Mit Phenylhydrazin bzw. Hydroxylamin erhielten wir unter Abspaltung von Methylamin die 5-Phenylhydrazinomethylen- (**2**) bzw. 5-Hydroxyl-

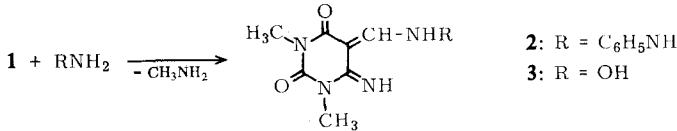
1) G. Simchen, Dissertat., Techn. Hochschule Stuttgart 1962.

2) R. Wahl, Diplomarb., Techn. Hochschule Stuttgart 1964.

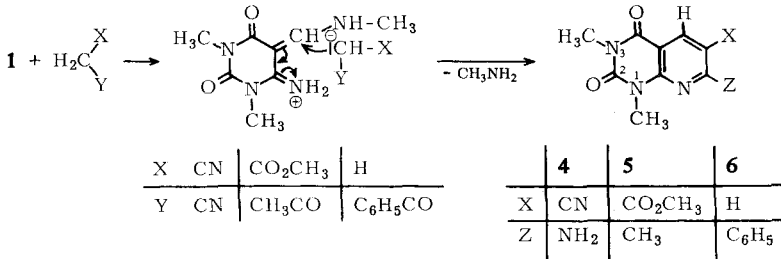
3) X. Mittel.: H. Bredereck, G. Simchen und H. Traut, Chem. Ber. 100, 3664 (1967).

4) H. Bredereck, F. Effenberger und G. Simchen, Chem. Ber. 97, 1403 (1964).

aminomethylen-Verbindung (3). Ein Ringschluß zu den entsprechenden Pyrazolo- bzw. Isoxazolo-Verbindungen gelang nicht.



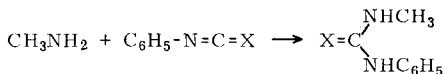
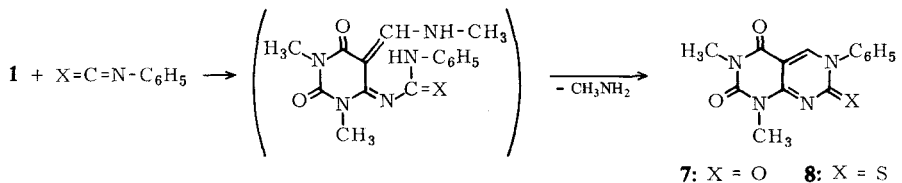
Mit CH-aciden Verbindungen wie Malodinitril, Acetessigsäure-methylester oder Acetophenon dagegen erfolgte Ringschluß zu Pyrido[2.3-*d*]pyrimidinen (Tab. 1). Zwischenprodukte wurden nicht isoliert.



Tab. 1. Pyrido[2.3-*d*]pyrimidine aus 1 und CH-aciden Verbindungen

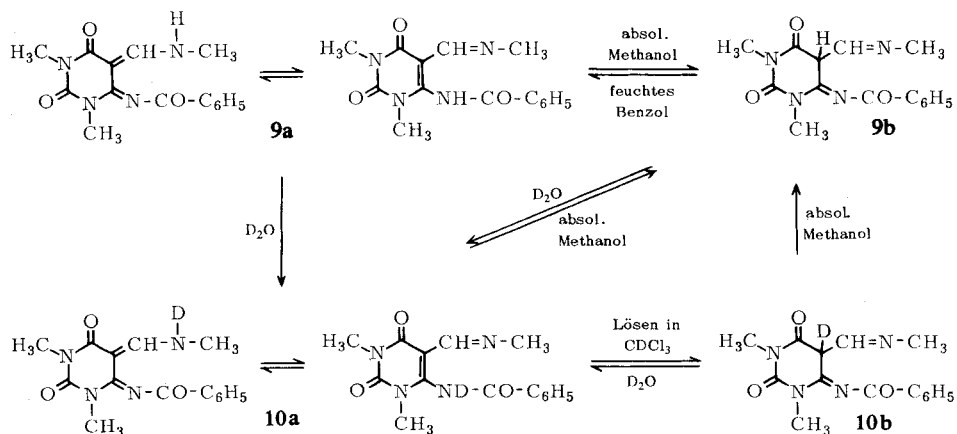
CH-acide Verbindung	Reaktionsbedingungen	-1.2.3.4-tetrahydro-pyrido[2.3- <i>d</i>]pyrimidin	Schmp.	Ausb. %
Malodinitril	3 Stdn./Rückfluß	7-Amino-2.4-dioxo-1.3-dimethyl-6-cyan-(4)	354°	84 (in CHCl ₃) 97 (in Butanol)
Acetessigsäure-methylester	3 1/2 Stdn./115°	2.4-Dioxo-1.3.7-trimethyl-6-methoxycarbonyl-(5)	158°	73
Acetophenon	3 1/2 Stdn./150°	2.4-Dioxo-1.3-dimethyl-7-phenyl-(6)	188°	57

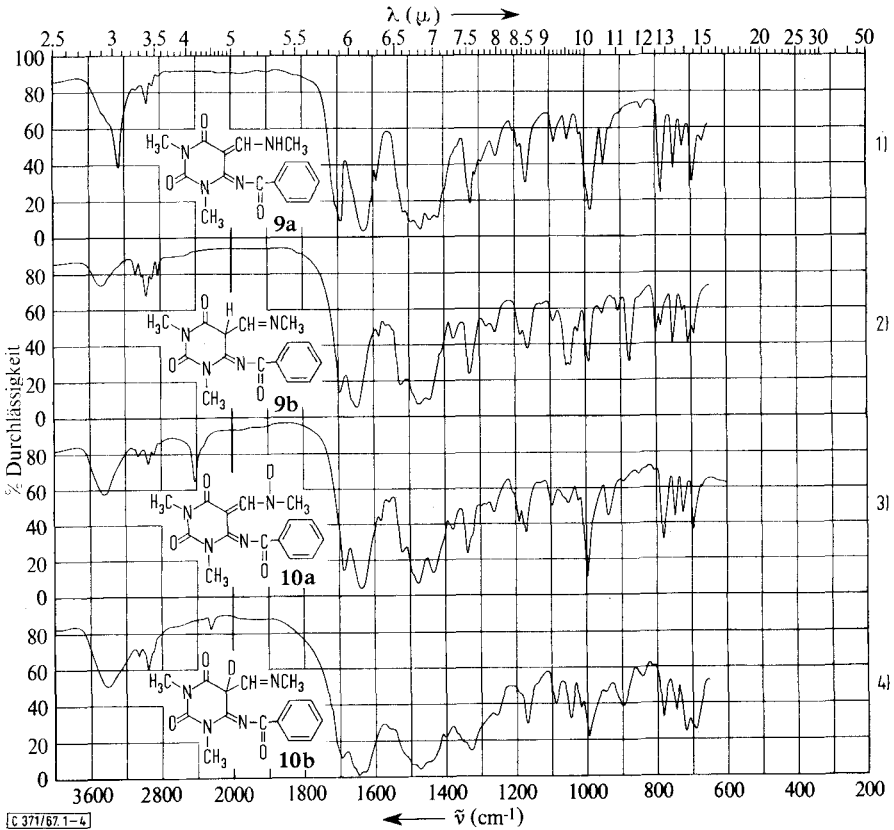
Die Umsetzung von 1 mit Phenylisocyanat und Phenylsenföls als elektrophilen Agentien führte zu Pyrimido[4.5-*d*]pyrimidinen (7, 8); Zwischenprodukte wurden nicht isoliert. Als Nebenprodukte erhielten wir *N*-Methyl-*N'*-phenyl-harnstoff bzw. -thioharnstoff.



In weiteren Umsetzungen versuchten wir, in den Verbindungen **2** und **3** die Anellierung des Pyrazol- bzw. Isoxazolringes durch Erhöhung des nucleophilen Potentials am N-Atom in 4-Stellung durch Benzoylierung zu erreichen. Die Benzoylierungsversuche nahmen jedoch einen für uns zunächst überraschenden Verlauf. Läßt man zu einer Lösung von **1** in absol. Dichloräthan bei Raumtemperatur abwechselnd Benzoylchlorid (1 Mol) und Triäthylamin (2 Mol) tropfen, so erhält man eine chromatographisch einheitliche Substanz, jedoch mit stark schwankendem Schmelzpunkt. Durch Umkristallisieren aus nicht getrocknetem Benzol erhält man eine Verbindung **9a** vom Schmp. 148°; führt man dagegen die Umkristallisation mit absol. Methanol durch, so isoliert man eine Verbindung **9b** vom Schmp. 198–200°. **9b** läßt sich durch Umkristallisieren aus nicht getrocknetem Benzol in die niedriger schmelzende Verbindung **9a** überführen (s. Formelschema). Die Analysen beider Verbindungen geben die gleichen C, H, N-Werte, was auf das Vorliegen zweier durch Umkristallisieren ineinander überführbarer tautomerer Monobenzoyl-Verbindungen schließen läßt. Beide Tautomere geben das gleiche Hydrochlorid.

Um das Vorliegen eines Tautomerenpaares sicherzustellen, haben wir die Verbindungen **9a** und **9b** deuteriert. Mit schwerem Wasser (1-tägiges Rühren bei 40°) erhielten wir jeweils dieselbe Verbindung **10a** vom Schmp. 144–145°, die sich durch Lösen in Deuteriochloroform in eine Verbindung **10b** vom Schmp. 193–195° umwandeln ließ. Diese wiederum bildete mit schwerem Wasser die Verbindung **10a** zurück. Durch Lösen in absol. Methanol erhielten wir sowohl aus **10a** als auch aus **10b** die Verbindung **9b** (s. Formelschema). Unsere Annahme, daß es sich bei den Verbindungen **9** und **10** um Ketimin-Enamin-Tautomerenpaare handelt, wird durch die IR-Spektren bestätigt. Die niedrig schmelzenden Verbindungen **9a** und **10a** zeigen eine NH- bzw. ND-Valenzschwingung, die bei den höher schmelzenden Verbindungen **9b** und **10b** nicht auftritt. Dafür beobachtet man bei **9b** und **10b** eine CH- bzw. CD-Valenzschwingung, die bei **9a** und **10a** nicht vorhanden ist (Abbild. 1–4 und Tab. 2). Demnach handelt es sich bei den niedriger schmelzenden Verbindungen **9a** und **10a** um die Enamine und bei den höher schmelzenden Verbindungen **9b** und **10b** um die Ketimine.





Abbild. 1—4. IR-Spektren (KBr) von 1) 9a, 2) 9b, 3) 10a und 4) 10b.

Tab. 2. Übersicht über die NH(ND)- und CH(CD)-Valenz- sowie CH-Deformations-schwingungsbande der Enamine 9a und 10a und der Ketimine 9b und 10b

	NH Valenz- schwingung	ND	CH Valenz- schwingung	CD	CH Deform- schwingung
	[cm ⁻¹]				
Enamin 9a	3260				
Deutero-Enamin 10a		2425			
Ketimin 9b			2815		882
Deutero-Ketimin 10b				2350	

Als einziges bisher nicht widerlegtes Beispiel einer Ketimin-Enamin-Tautomerie ist uns das von *Harley-Mason* und *Leeney*⁵⁾ beschriebene 2-Äthoxy-indol bekannt.



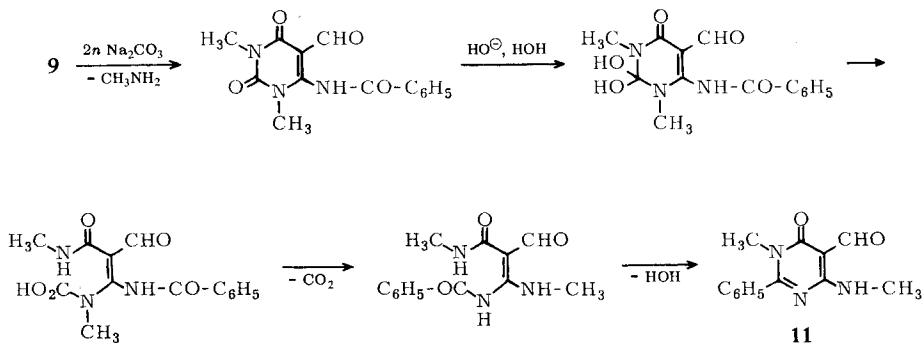
⁵⁾ *J. Harley-Mason* und *T. J. Leeney*, Proc. chem. Soc. [London] **1964**, 368, C. A. **72**, 3995 (1965).

Beim Sublimieren des Enamin-Produktes bei 80°/0.1 Torr soll das Ketimin entstehen, das beim Erhitzen über seinen Schmp. wieder in das Enamin übergeht.

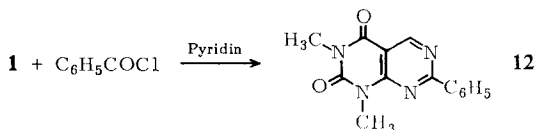
Bei dem von Potapov, Trofimov und Terentev⁶⁾ beschriebenen Tautomerenpaar, das bei der Kondensation von α -Phenyl-äthylamin und Acetessigester bei -10° in Äther erhalten wird und sich bei Temperaturen über 0° schnell zu einem einheitlichen Gemisch isomerisieren soll, handelt es sich nach Dudek und Volpp⁷⁾ nur um eine *cis-trans*-Isomerie zwischen einer chelatbildenden *cis*-Form und einer offenkettigen *trans*-Form.

Auch das Vorliegen des von Seher⁸⁾ beschriebenen Tautomerenpaares aus der Schiffschen Base des Methylphenylacetaldehyds wird von Witkop⁹⁾ bestritten, mit der Begründung, daß es sich um eine Verbindung mit zwar wechselndem Schmp., jedoch einheitlichem Spektrum handelt.

Zum Beweis für den Sitz der Benzoylgruppe am Imin-N-Atom in 4-Stellung hydrolysierten wir die Verbindung **9**. Sie war im Gegensatz zu **1** gegenüber Wasser sowie verd. Kalilauge bei Raumtemperatur ziemlich stabil; erst beim Kochen mit 2 *n* Na₂CO₃-Lösung erhielten wir unter Methylamin-Abspaltung eine Verbindung, die wir auf Grund der Elementaranalyse, der Molekulargewichtsbestimmung und des IR-Spektrums als 4-Methylamino-6-oxo-1-methyl-2-phenyl-5-formyl-1,6-dihydro-pyrimidin (**11**) ansehen. Ihre Entstehung aus **9** läßt sich durch Ringöffnung, Decarboxylierung und erneuten Ringschluß deuten.



Weitergehend als die oben beschriebene, bei Raumtemperatur vorgenommene Benzoylierung von **1** verliefen die unter verschiedenen Bedingungen in der Wärme durchgeführten Reaktionen. Bei der Umsetzung mit Benzoylchlorid in Pyridin in der Wärme erhielten wir das bereits von Sauter¹⁰⁾ aus **1** und Benzamidin erhaltene 2,4-Dioxo-1,3-dimethyl-7-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-pyrimido[4,5-*d*]pyrimidin (**12**); mit 1 Mol Benzoylchlorid betrug die Ausb. an **12** 40%, mit 2 Mol 80%.



6) V. M. Potapov, F. A. Trofimov und A. P. Terentev, Ber. Akad. Wiss. SSSR **134**, 609 (1960), C. A. **55**, 6424 (1961).

7) G. O. Dudek und G. P. Volpp, J. Amer. chem. Soc. **86**, 2697 (1963).

8) A. Seher, Arch. Pharmaz. Ber. dtsch. pharmaz. Ges. **284**, 371 (1951), C. A. **47**, 2123 (1953).

9) B. Witkop, J. Amer. chem. Soc. **78**, 2873 (1956).

10) R. Sauter, Dissertat., Techn. Hochschule Stuttgart 1961.

Die gleiche Verbindung **12** erhielten wir außerdem unter verschiedenen Bedingungen ausgehend von **9** in der Wärme:

a) Mit 1 Mol Benzoylchlorid und 5 Mol Pyridin in absol. 1,2-Dichlor-äthan nach 2stdg. Erhitzen unter Rückfluß (Ausb. 96%); ohne Pyridin erfolgte kein Ringschluß. Als Nebenprodukte konnten wir Pyridinhydrochlorid, Benzoesäure-methylester und Benzoesäure nachweisen.

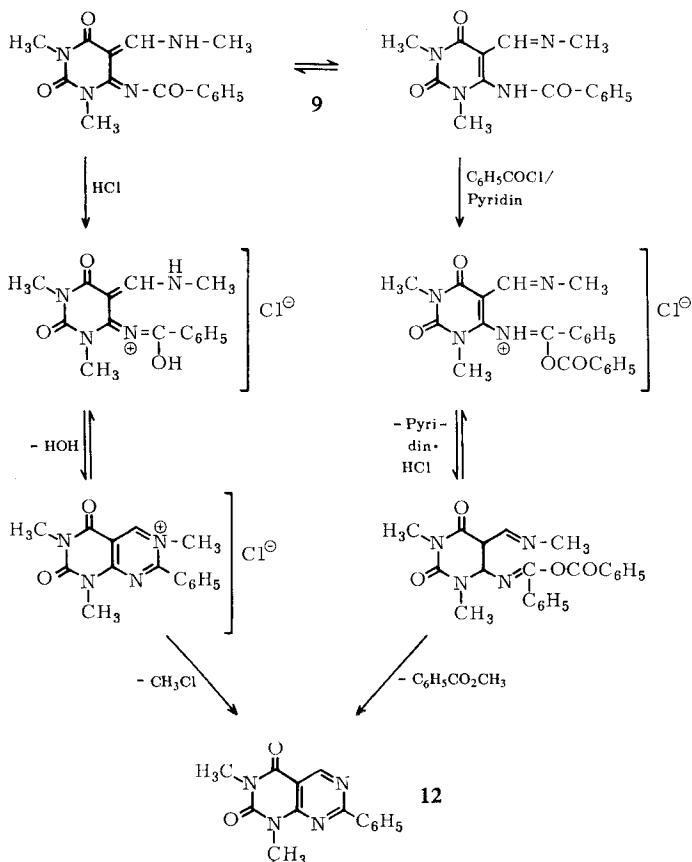
b) Durch Erhitzen des Hydrochlorids von **9** über den Schmp. (Ausb. 96%), daneben wurde Methylchlorid nachgewiesen.

c) Mit 1 Mol Pyridinhydrochlorid und 5 Mol Pyridin in absol. 1,2-Dichlor-äthan nach 3stdg. Erhitzen unter Rückfluß (Ausb. 78%).

d) Mit 5 *n* HCl oder HBr nach 1stdg. Erhitzen unter Rückfluß (Ausb. 89 bzw. 81%).

Entscheidend für den Ringschluß ist somit die Durchführung der Reaktion in der Wärme bei Anwesenheit von HCl bzw. Pyridinhydrochlorid.

Hinsichtlich des Ablaufs der Ringschlußreaktion nehmen wir an, daß sie durch Protonierung oder Acylierung eingeleitet wird. Die Stabilisierung des Ringes erfolgt dann durch rasche intramolekulare Übertragung der Methylgruppe auf den Benzoylrest oder auf das weniger nucleophile Chlorid-Ion.



Beschreibung der Versuche

4-Imino-1.3-dimethyl-5-methylaminomethylen-dihydrouracil (1): 190.0 g *Phosphoroxychlorid* in 500 ccm Benzol läßt man innerhalb 2 Stdn. unter Eiskühlung zu 183.0 g *Dimethylformamid* in 600 ccm Benzol tropfen, rührt anschließend 1 Stde. bei Raumtemp., trägt innerhalb von 2 Stdn. unter Rühren 182.0 g *4-Amino-1.3-dimethyl-uracil* ein — hierbei fällt ein farbloser Niederschlag aus —, rührt noch 2 Stdn. weiter, gibt das Reaktionsgemisch unter Rühren in eine eisgekühlte Lösung von 300 ccm 40proz. wäbr. *Methylamin-Lösung*, saugt den Niederschlag rasch ab und trocknet über P_2O_5 im Exsiccator. Ausb. 184.0 g (80%), Schmp. 217–221° (Zers.), aus Äthanol Schmp. und Misch-Schmp. 221° (Lit.⁴): Schmp. 219–221°.

Hydrolyse: 2.0 g **1** werden 5 Min. in 20 ccm *Wasser* zum Sieden erhitzt; nach dem Abkühlen erhält man 1.7 g (90%) *4-Amino-1.3-dimethyl-5-formyl-uracil*, Schmp. und Misch-Schmp. 198° (Lit.¹¹): Schmp. 194–196°.

4-Imino-1.3-dimethyl-5-phenylhydrazinomethylen-dihydrouracil (2): Zu der Lösung von 3.0 g **1** in 30 ccm *n-Butanol* läßt man in der Siedehitze unter Rühren 1.65 g *Phenylhydrazin* in 8 ccm *n-Butanol* tropfen, hält 3 Stdn. am Sieden, saugt nach Erkalten den feinkristallinen gelblichen Niederschlag ab und kristallisiert aus Dioxan um. Ausb. 3.7 g (88%), Schmp. 276–282° (Zers.).

$C_{13}H_{15}N_5O_2$ (273.3) Ber. C 57.13 H 5.53 N 25.63 Gef. C 57.27 H 5.64 N 25.82

4-Imino-1.3-dimethyl-5-hydroxylaminomethylen-dihydrouracil (3): Zu 6.95 g *Hydroxylaminhydrochlorid* gibt man eine Lösung von 2.3 g *Natrium* in 25 ccm *Äthanol*, erwärmt, filtriert das Natriumchlorid ab, läßt das Filtrat zu der Lösung von 2.0 g **1** in 40 ccm *n-Butanol* unter Rühren in der Siedehitze tropfen, erhitzt noch 2 Stdn. zum Sieden, läßt erkalten und kristallisiert den Niederschlag aus Äthanol um. Ausb. 1.55 g (77%), Schmp. 250–255° (Zers.).

$C_7H_{10}N_4O_3$ (198.2) Ber. C 42.42 H 5.08 N 28.27 Gef. C 42.79 H 4.66 N 27.95

7-Amino-2.4-dioxo-1.3-dimethyl-6-cyan-1.2.3.4-tetrahydro-pyrido[2.3-d]pyrimidin (4)

a) Zu 2.0 g **1** in 20 ccm Chloroform läßt man 0.68 g *Malodinitril* in 10 ccm Chloroform innerhalb 1 Stde. in der Siedehitze unter Rühren tropfen, hält noch 2 Stdn. am Sieden, destilliert ca. die Hälfte des Chloroforms ab, läßt erkalten und kristallisiert den Niederschlag (2.0 g = 84%, Schmp. 354°) aus Dimethylformamid/Äthanol um, Schmp. 354°.

$C_{10}H_9N_5O_2$ (231.2) Ber. C 51.95 H 3.93 N 30.29 Gef. C 52.01 H 3.92 N 29.95

b) Wie unter a) aus 2.0 g **1** in 40 ccm *n-Butanol* und 0.68 g *Malodinitril* in 15 ccm *n-Butanol*, Ausb. 2.3 g (97%), Schmp. 354°.

2.4-Dioxo-1.3.7-trimethyl-6-methoxycarbonyl-1.2.3.4-tetrahydro-pyrido[2.3-d]pyrimidin (5): 2.0 g **1** und 10.0 g *Acetessigsäure-methylester* werden $3\frac{1}{2}$ Stdn. auf 115° erhitzt. Nach dem Erkalten wird mit *Wasser* verdünnt, das Reaktionsprodukt abfiltriert, in *Aceton* aufgenommen, vom unlöslichen Anteil abfiltriert, aus dem Filtrat *Aceton* abdestilliert und der Rückstand aus Äthanol/Wasser umkristallisiert. Ausb. 1.95 g (73%), Schmp. 158°.

$C_{12}H_{13}N_3O_4$ (263.2) Ber. C 54.76 H 4.98 N 15.97 Gef. C 54.95 H 4.87 N 15.89

2.4-Dioxo-1.3-dimethyl-7-phenyl-1.2.3.4-tetrahydro-pyrido[2.3-d]pyrimidin (6): 2.0 g **1** und 7.0 g *Acetophenon* werden $3\frac{1}{2}$ Stdn. auf 150° erhitzt und anschließend mit einigen ccm Äthanol versetzt. Nach dem Erkalten wird der ausgefallene Niederschlag aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 1.55 g (57%), Schmp. 188°.

$C_{15}H_{13}N_3O_2$ (267.3) Ber. C 67.41 H 4.90 N 15.72 Gef. C 66.64 H 4.85 N 15.80

¹¹⁾ W. Pfeleiderer und G. Strauss, Liebigs Ann. Chem. **612**, 173 (1958).

2.4.7-Trioxo-1.3-dimethyl-6-phenyl-1.2.3.4.6.7-hexahydro-pyrimido[4.5-d]pyrimidin (7)

a) Zu der Lösung von 2.0 g **1** in 40 ccm 1.2-Dichlor-äthan läßt man innerhalb von 2 Stdn. in der Siedehitze unter Rühren 1.3 g *Phenylisocyanat* in 20 ccm 1.2-Dichlor-äthan tropfen, hält noch 1 Stde. am Sieden, destilliert das Lösungsmittel ab, extrahiert den Rückstand mit heißem Benzol und kristallisiert den in Benzol nicht löslichen Anteil aus Chloroform/Äthanol um. Ausb. 1.4 g (48%), Schmp. 308°.

$C_{14}H_{12}N_4O_3$ (284.3) Ber. C 59.14 H 4.25 N 19.71 Gef. C 59.19 H 4.18 N 19.94

Die benzolische Lösung wird zur Trockne eingengt und der Rückstand aus wäßr. Äthanol umkristallisiert. Ausb. 0.7 g (45%) *N-Methyl-N'-phenyl-harnstoff*, Schmp. und Misch-Schmp. 149–151° (Lit.¹²): 149–150°.

b) Aus 1.0 g **1** in 20 ccm 1.2-Dichlor-äthan und 1.4 g *Phenylisocyanat* in 20 ccm 1.2-Dichlor-äthan wie unter a). Der Rückstand wird jedoch mit siedendem Wasser behandelt und nach Abfiltrieren aus Chloroform/Äthanol umkristallisiert. Ausb. 1.25 g (86%), Schmp. 308°. Aus der wäßr. Lösung kristallisieren 0.23 g (30%) *N-Methyl-N'-phenyl-harnstoff* vom Schmp. 149–151°.

2.4-Dioxo-7-thioxo-1.3-dimethyl-6-phenyl-1.2.3.4.6.7-hexahydro-pyrimido[4.5-d]pyrimidin (8): 2.0 g **1** und 2.75 g *Phenylsenföl* werden in 40 ccm 1.2-Dichlor-äthan $3\frac{1}{2}$ Stdn. zum Sieden erhitzt, das Dichloräthan wird abdestilliert, der Rückstand mit Äthanol gewaschen und aus Chloroform/Äthanol umkristallisiert. Ausb. 2.1 g (70%), Schmp. 303°.

$C_{14}H_{12}N_4O_2S$ (300.3) Ber. C 55.98 H 4.03 N 18.66 S 10.68
Gef. C 55.62 H 3.98 N 18.15 S 10.60

Das äthanol. Waschwasser wird zur Trockne eingengt und der Rückstand aus Benzol/Petroläther umkristallisiert. Ausb. 0.75 g (45%) *N-Methyl-N'-phenyl-thioharnstoff*, Schmp. und Misch-Schmp. 110–113° (Lit.¹³): 113°.

4-Benzoylimino-1.3-dimethyl-5-methylaminomathylen-dihydrouacil (9): 39.2 g **1** werden unter kräftigem Rühren zu 1 l absol. 1.2-Dichlor-äthan gegeben, wobei teilweise Lösung erfolgt. Innerhalb 1 Stde. läßt man hierzu abwechselnd in kleinen Portionen insgesamt 28.1 g *Benzoylchlorid* und 40.4 g *Triäthylamin* — jeweils mit 50 ccm 1.2-Dichlor-äthan verdünnt — tropfen. Anschließend rührt man bis zur Bildung einer gleichmäßigen Suspension weiter, läßt über Nacht stehen, saugt das abgeschiedene Triäthylamin-hydrochlorid ab, engt die Lösung bis zur Bildung eines dicken Breies ein und nimmt diesen mit 80–100 ccm absol. Methanol auf. Nach 24stdg. Stehenlassen im Kühlschrank werden die Kristalle abgesaugt. Aus der Mutterlauge kristallisiert im Verlaufe einiger Tage eine weitere kleine Menge. Gesamtausb. 44.5 g (74%). Zur Reindarstellung der beiden Tautomeren wird aus nicht getrocknetem Benzol bzw. aus absol. Methanol umkristallisiert.

Verbindung 9a: Schmp. 148° (aus nicht getrocknetem Benzol).

$C_{15}H_{16}N_4O_3$ (300.3) Ber. C 60.00 H 5.37 N 18.66 Gef. C 59.85 H 5.39 N 19.11

Verbindung 9b: Schmp. 198–200° (aus absol. Methanol).

$C_{15}H_{16}N_4O_3$ (300.3) Ber. C 60.00 H 5.37 N 18.66 Gef. C 60.00 H 5.85 N 18.53

Hydrochlorid: In die Lösung von **9** in absol. 1.2-Dichlor-äthan (pro g Substanz ca. 10 ccm) leitet man bis zur Sättigung trockenes *HCl*-Gas ein, das *Hydrochlorid* fällt quantitativ aus.

$C_{15}H_{17}N_4O_3Cl$ (336.8) Ber. C 53.40 H 5.10 Cl 10.53 N 16.63
Gef. C 52.73 H 5.69 Cl 10.62 N 16.45

¹² O. Degner und H. v. Pechmann, Ber. dtsch. chem. Ges. **30**, 646 (1897).

¹³ W. Gebhardt, Ber. dtsch. chem. Ges. **17**, 3038 (1884).

H/D-Austausch bei **9**: 1.0 g **9** (a oder b) werden in 10 ccm *schwerem Wasser* suspendiert und 1 Tag bei 40° gerührt. Ausb. nach Abfiltrieren und Trocknen über P₂O₅ 1.0 g *4-Benzoylimino-1.3-dimethyl-5-[methyl-deuteroamino-methylen]-dihydrouracil* (**10a**), Schmp. 144–145°.

Nach Lösen von ca. 0.2 g **10a** in 5 ccm CDCl₃ unter leichtem Erwärmen wird das CDCl₃ i. Vak. abdestilliert. Der Rückstand — 0.2 g *4-Benzoylimino-1.3-dimethyl-5-methylimino-methyl-5-deutero-dihydrouracil* (**10b**) — zeigt den Schmp. 193–195°.

Nach Lösen von **10** (a oder b) in heißem *Methanol* und anschließendem Abdestillieren des Methanols i. Vak. bleibt als Rückstand die Verbindung **9b**, Schmp. und Misch-Schmp. 198°.

4-Methylamino-6-oxo-1-methyl-2-phenyl-5-formyl-1.6-dihydro-pyrimidin (**11**): 1.0 g **9** und 100 ccm 2 n Na₂CO₃-Lösung werden 45 Min. unter Rückfluß erhitzt. Der ausgefallene Niederschlag wird nach dem Abkühlen abgesaugt, Ausb. 0.5 g (61%), Schmp. 211–213°.

C₁₃H₁₃N₃O₂ (243.3) Ber. C 64.18 H 5.39 N 17.29

Gef. C 64.19 H 5.41 N 17.08

Mol.-Gew. 237, 249 (osmometr. in Benzol)

2.4-Dinitro-phenylhydrazon: Zers.-P. > 290°.

C₁₀H₁₇N₇O₅ (423.4) Ber. C 53.90 H 4.05 N 23.18 Gef. C 54.29 H 4.20 N 23.24

2.4-Dioxo-1.3-dimethyl-7-phenyl-1.2.3.4-tetrahydro-pyrimido[4.5-d]pyrimidin (**12**)

a) 1.0 g **1** gibt man zu 0.75 g *Benzoylchlorid* in 10 ccm *Pyridin*, erhitzt 1½ Stdn. auf dem siedenden Wasserbad, läßt erkalten, fällt mit Wasser aus und kristallisiert den Niederschlag aus Chloroform/Äthanol um. Ausb. 0.52 g (38%), Schmp. und Misch-Schmp. 268° (Lit.¹⁰): Schmp. 266–268°).

b) Aus 1.0 g **1** und 1.55 g *Benzoylchlorid* in 10 ccm *Pyridin* wie unter a): Ausb. 1.08 g (80%), Schmp. und Misch-Schmp. 268°.

c) 12.0 g **9**, 5.6 g *Benzoylchlorid*, 15.8 g absol. *Pyridin* und 120 ccm absol. 1.2-Dichloräthan werden 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird der Niederschlag (I) abfiltriert, aus dem Filtrat das Lösungsmittel über eine Kolonne so weit wie möglich abdestilliert, der Rückstand mit 200 ccm absol. Äther versetzt, der Niederschlag abfiltriert, mit dem Niederschlag I vereinigt, gut mit kaltem Wasser gewaschen und getrocknet. Ausb. 10.3 g (96%), nach Umkristallisieren Schmp. und Misch-Schmp. 268°.

Zum Nachweis des Pyridiniumchlorids wird das Waschwasser i. Vak. (Wasserstrahlpumpe) bei höchstens 40° eingengt und der Rückstand im Exsiccator über P₂O₅ getrocknet. Die stark hygroskopischen *Pyridinhydrochlorid*-Kristalle (2.35 g, 51%) werden in Äthanol gelöst und mit *Pikrinsäure*-Lösung als *Pyridiniumpikrat* gefällt, Schmp. 167° (Lit.¹⁴): Schmp. 167–168°).

Zum Nachweis des Benzoessäure-methylesters und der Benzoessäure wird das oben erhaltene äther. Filtrat eingengt (zum Schluß i. Vak.) und der Rückstand i. Wasserstrahlvak. fraktioniert destilliert. Ausb. 2.75 g (50%) *Benzoessäure-methylester* (Sdp.₁₂ 70–80°, Sdp.₇₆₀ 195°, Lit.¹⁵): Sdp.₇₆₀ 199.5°) und 2.35 g (48%) *Benzoessäure* (Sdp.₁₂ 120–125°, Schmp. und Misch-Schmp. 120–121°, Lit.¹⁶): 121.4°).

d) 6.0 g des Hydrochlorids von **9** (getrocknet) werden in einem Kolben über den Schmp. hinaus erhitzt, die entweichenden Gase werden durch eine mit flüssiger Luft gekühlte Kühl-

¹⁴) J. P. Wibaut und L. M. F. van de Lande, Recueil Trav. chim. Pays-Bas **48**, 1005 (1929).

¹⁵) M. Lecat, Recueil Trav. chim. Pays-Bas **47**, 16 (1928).

¹⁶) H. Kopp, Liebig's Ann. Chem. **94**, 303 (1855).

falle geleitet. (In der Kühlfalle kann *Methylchlorid* — Sdp. -24° , brennt mit grünesäuerter Flamme — neben Wasser und wenig HCl nachgewiesen werden). Ausb. an festem Kolbenrückstand 4.6 g **12** (96%), Schmp. und Misch-Schmp. 268° .

e) 3.0 g **9**, 1.2 g *Pyridinhydrochlorid*, 3.9 g absol. *Pyridin* und 50 ccm absol. 1.2-Dichloräthan werden 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird der Niederschlag abfiltriert und aus dem Filtrat mit 100 ccm absol. Äther der Rest gefällt. Ausb. 2.1 g (78%), Schmp. und Misch-Schmp. 268° .

f) 0.5 g **9** und 100 ccm 5 n HCl (oder HBr) werden 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt, nach dem Abkühlen wird mit verd. Natronlauge bis pH 5 versetzt, die Lösung wird i. Vak. zur Trockne eingeeengt, der Rückstand mit 100 ccm Äthanol aufgeköcht und heiß vom ausgeschiedenen NaCl (bzw. NaBr) abfiltriert. Nach 12stdg. Stehenlassen wird erneut vom ausgeschiedenen NaCl (bzw. NaBr) abfiltriert, das Filtrat i. Vak. zur Trockne eingeeengt, der Rückstand mit 50 ccm Wasser aufgenommen, mit 50 ccm konz. Ammoniak versetzt und der Niederschlag abfiltriert. Ausb. 0.4 g (89%) — bei der Umsetzung mit HBr 0.36 g (81%) —, Schmp. und Misch-Schmp. $267-268^{\circ}$.

[371/67]