

MAGDA LEMPERT-SRÉTER, DEZSŐ KNAUSZ und KARL LEMPERT
**Alkylierung, Desalkylierung und Umalkylierung
 von 5,5-Diäthyl-barbitursäure-imiden-(2)
 mit Ammoniak und Aminen**

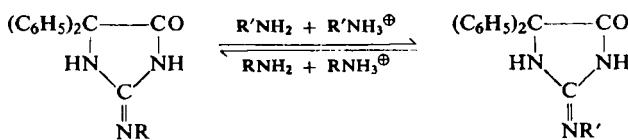
Aus dem Institut für Organische Chemie der Eötvös-Loránd-Universität
 und der Abteilung für Pathophysiologie
 des Institutes für Experimentelle Medizinische Forschung
 der Ungarischen Akademie der Wissenschaften, Budapest

(Eingegangen am 8. Juni 1960)

5,5-Diäthyl-barbitursäure-imid-(2) liefert beim Erhitzen mit Aminen in alkoholischer Lösung in Gegenwart des Aminacetats die entsprechenden *N*-2-substituierten Derivate. Diese werden durch Erhitzen mit Ammoniak und Ammoniumacetat in das *N*-2-unsubstituierte Imid zurückverwandelt und andererseits bei der Einwirkung von Aminen unter den gleichen Reaktionsbedingungen zu anderen *N*-2-substituierten 5,5-Diäthyl-barbitursäure-imiden-(2) umgesetzt.

Es handelt sich dabei höchstwahrscheinlich um Transguanylierungen.

In einer kurzen Mitteilung¹⁾ wurde unlängst darüber berichtet, daß sich das 5,5-Diphenyl-glykocyanimid beim Erhitzen mit primären und sekundären Aminen und/oder ihren Salzen in die entsprechenden *N*-2-Alkylderivate umwandelt, und daß sich letztere mit Ammoniak bzw. mit Aminen ebenso *N*-2-desalkylieren bzw. umalkylieren lassen:



Gleichzeitig wurde die Vermutung ausgesprochen — der Beweis soll mit Hilfe ¹⁵N-markierter Verbindungen erbracht werden —, daß diese Reaktionen keine wahren Alkylierungen, Desalkylierungen und Umalkylierungen seien, sondern vielmehr Transguanylierungen, daß also die Alkylgruppen mitsamt dem an sie gebundenen Stickstoffatom in das Molekül ein- bzw. aus diesem austreten.

Solche Transguanylierungen sind bei acyclischen Guanidinen schon lange bekannt — u. a. bedeuten sie eine gute Darstellungsmethode von *N*-Alkylguanidinen aus Guanidinen²⁾ —, wurden aber unseres Wissens an cyclischen Acylguanidinen, deren Vertreter auch die Glykocyanimide sind, bisher noch nicht beobachtet. Daher hielten wir es für lohnend, das Verhalten anderer cyclischer Acylguanidine ebenfalls zu untersuchen. In dieser Mitteilung berichten wir über unsere Versuche mit 5,5-Diäthyl-barbitursäure-imiden-(2).

¹⁾ J. BREUER und K. LEMPERT, Experientia [Basel] **16**, 107 [1960].

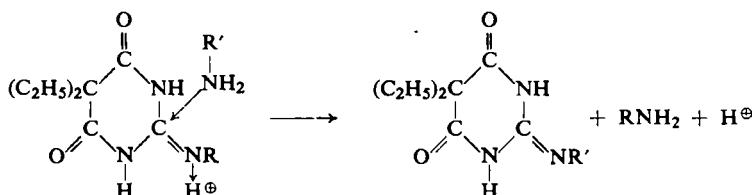
²⁾ S. PETERSEN in Methoden der organ. Chemie (Houben-Weyl), 4. Aufl., Bd. **8**, S. 187, Georg Thieme-Verlag, Stuttgart 1952; V. MIGRDICHIAN, Org. Syntheses, Bd. 1, S. 410, Prentice et Hall, 1956.

Die als Ausgangsstoffe und gleichzeitig als authentische Proben für Vergleichszwecke dienenden 5,5-Diäthyl-barbitursäure-imide-(2) wurden durch Erhitzen der 5,5-Diäthyl-2-thio-barbitursäure mit Aminen (vgl. z. B. l. c.^{3,4)}) in alkoholischer oder butanolischer Lösung dargestellt. Zwei der so erhaltenen *N*-2-substituierten Imide, das Benzylimid sowie das „Morpholid“ (2-Morpholino-5,5-diäthyl-1H,5H-pyrimidin-dion-(4,6), I) sind neue Verbindungen.

Die 5,5-Diäthyl-barbitursäure-imide-(2) wurden in äthanolischer oder butanolischer Lösung mit 5 Moll. Ammoniak bzw. Amin und 2,5 Moll. Essigsäure einige Stunden gekocht (nötigenfalls im Bombenrohr erhitzt) und auf diese Weise alkyliert, desalkyliert bzw. umalkyliert, worüber die Tabelle auf S. 2292 eine Übersicht bietet. Die Identifizierung der Produkte erfolgte durch Schmelzpunkt und Misch-Schmelzpunkt mit Ausnahme des durch Desalkylierung gebildeten *N*-2-unsubstituierten 5,5-Diäthyl-barbitursäure-imids-(2), das keinen Schmelz- sondern nur einen Zersetzungspunkt besitzt^{5c,6)}. Daher wurde dieses in allen Fällen mit konz. Salzsäure zur 5,5-Diäthyl-barbitursäure hydrolysiert und durch deren Schmelzpunkt identifiziert.

Wie aus den Versuchsergebnissen ersichtlich, läßt sich die „Phenylierung“ des 5,5-Diäthyl-barbitursäure-imids-(2) mit Anilin (Versuch 2) im Vergleich zu den „Alkylierungen“ mit anderen Aminen (Versuche 1 und 3) auffallend schwer verwirklichen.

Dieser Befund wird durch die Annahme, daß es sich bei diesen Reaktionen in Wirklichkeit um Transguanylierungen handelt,



in Anbetracht der schwachen Basizität des Anilins leicht verständlich.

In den „Umalkylierungsreaktionen“ (Versuche 6–7, 9–11, 13–14) offenbart sich die geringe Reaktionsfähigkeit des Anilins weniger, da dort wegen der Verschiedenheit der Reaktionsbedingungen die Ausbeute durch andere Parameter beeinflußt wurde.

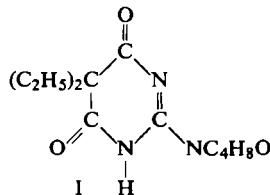
Es ist weiterhin bemerkenswert, daß in den drei unter fast identischen Bedingungen ausgeführten „Desalkylierungen“ (Versuche 5, 8 und 12) die weitaus beste Ausbeute im Falle des 2-Phenylimids erzielt wurde, was mit dem angenommenen Mechanismus wiederum im Einklang steht: Die Einbeziehung des Stickstoffelektronenpaares in die

³⁾ R. BARRÉ und A. JACQUES, Rev. Canad. Biol. 1, 454 [1942]; C. A. 36, 3853 [1942].

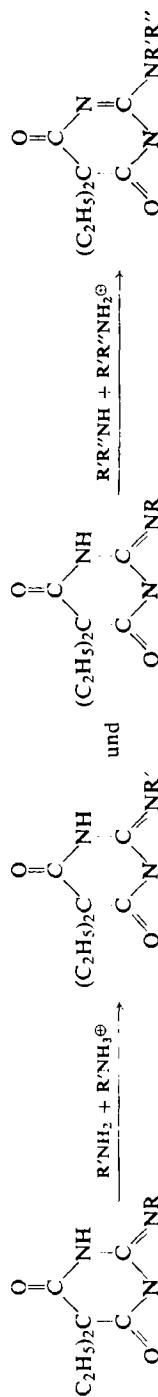
⁴⁾ N. A. HALL und L. ARRIGONI, J. Amer. pharmac. Assoc. 39, 240 [1950]; C. A. 44, 6867 [1950].

⁵⁾ E. FISCHER und A. DILTHEY, Liebigs Ann. Chem. 335, 334 [1904]; a) S. 339; b) S. 350; c) S. 352.

⁶⁾ Dtsch. Reichs-Pat. 163 200, E. MERCK (Darmstadt); C. 1905 II, 1141.



Alkylierung, Desalkylierung und Umalkylierung von 5,5-Diäthyl-barbitursäure-imiden-(2) mit Ammoniak bzw. Aminen



Reaktionsbedingungen: Kochen in äthanolischem oder butanolischer Lösung mit 5 Moll. Amin und 2.5 Moll. Essigsäure am Rückflußkühler bzw. bei Verwendung von Ammoniak, Erhitzen im Einschmelzrohr auf 110°

Nr.	Ausgangsverbindung: 5,5-Diäthyl- barbitursäure	Amin	Lösungsmittel	Reakt.- Dauer (Stdn.)		Ausb. ^{a)} (% d. Th.)	Schmp. b) °C	Endprodukt Misch-Schmp. mit authent. Substanz ^{b)} °C	Lit.-Schmp. °C
				Reakt.- Dauer (Stdn.)	Ausb. ^{a)} (% d. Th.)				
1.	-imid-(2)	n-Butylamin	Äthanol	119	68.2	156 - 158	156 - 158	159 - 160 ^{j)}	159 - 160 ^{j)}
2.	-imid-(2)	Anilin	Butanol	133	5.2c)	248 - 250	248 - 250	251 - 252 ^{j)}	251 - 252 ^{j)}
3.	-imid-(2)	Benzylamin	Butanol	16	25	164 - 167	165 - 167	166 - 167 ^{j)}	166 - 167 ^{j)}
4.	-methylimid-(2)	Ammoniak	Äthanol	25	43.5d)	>310	>310	>310 ^{c,e)}	>310 ^{c,e)}
5.	-n-butylimid-(2)	Ammoniak	Äthanol	65	79e)	>310	>310	>310 ^{c,f)}	>310 ^{c,f)}
6.	-n-butylimid-(2)	Anilin	Butanol	81	14	248 - 250	248 - 250	251 - 252 ^{j)}	251 - 252 ^{j)}
7.	-n-butylimid-(2)	Benzylamin	Butanol	82	22	165 - 166	165 - 167	166 - 167 ^{j)}	166 - 167 ^{j)}
8.	-phenylimid-(2)	Ammoniak	Äthanol	67	88.5	>310	>310	>310 ^{c,g)}	>310 ^{c,g)}
9.	-phenylimid-(2)	n-Butylamin	Äthanol	58	38	156 - 159	157 - 159	159 - 160 ^{j)}	159 - 160 ^{j)}
10.	-phenylimid-(2)	Benzylamin	Äthanol	95	73	165 - 166	165 - 166	166 - 167 ^{j)}	166 - 167 ^{j)}
11.	-phenylimid-(2)	Morpholin	Äthanol	72	31	216 - 218	217 - 219	218 - 220 ^{j)}	218 - 220 ^{j)}
12.	-benzylimid-(2)	Ammoniak	Äthanol	72	51.6	>310	>310	>310 ^{c,h)}	>310 ^{c,h)}
13.	-benzylimid-(2)	n-Butylamin	Äthanol	27	46	156 - 158	158 - 160	159 - 160 ^{j)}	159 - 160 ^{j)}
14.	-benzylimid-(2)	Anilin	Butanol	94	42	249 - 251	249 - 250	251 - 252 ^{j)}	251 - 252 ^{j)}

a) Die erzielten Ausbeuten sind sicherlich nicht die optimalen, da es nicht Ziel dieser Arbeit war, die optimalen Reaktionsbedingungen aufzufinden, sondern lediglich den positiven Auslauf der Reaktionen zu erweisen. Aus demselben Grunde wurde auch nicht in jedem Falle untersucht, ob neben dem Reaktionsprodukt auch noch unveränderte Ausgangsverbindung aus dem Reaktionsgemisch zu isolieren sei.

b) Daneben 78 % nicht umgesetzte Ausgangsverbindung. c) Daneben 78 % nicht umgesetzte Ausgangsverbindung.

d) Daneben 20 % nicht umgesetzte Ausgangsverbindung. e) Daneben 5 % nicht umgesetzte Ausgangsverbindung. f) Bei Verwendung von Butanol als Lösungsmittel, d.h. bei höherer Temperatur, entstand kein 5,5-Diäthyl-barbitursäure-benzylimid-(2), lediglich geringe Mengen einer nicht identifizierbaren Kristallisationsprodukte.

g) s. Versuchsteil. h) Identifizierung des Produktes durch saure Hydrolyse zur 5,5-Diäthyl-barbitursäure, s. Versuchsteil.

Ann. b. d. Korr.: Bei einem Versuch zur Umsetzung des Phenylimids-(2) mit Dibenzylamin unter den obigen Bedingungen wurden nach 72 stdg. Kochen 93 % nicht umgesetzte Ausgangsverbindung zurückgewonnen.

Mesomerie des Phenylsubstituenten begünstigt den nucleophilen Angriff des substituierenden Amins auf das C-Atom 2.

Als Argument für den vorgeschlagenen Mechanismus kann weiterhin auch die Erfahrung gelten, daß sich eine „Umalkylierung“ auch mit einem sekundären Amin, dem Morpholin, verwirklichen läßt (Versuch 11).

Für die Ausführung der Mikroanalysen möchten wir den Kollegen Frau H. SCHWEIGER und Fr. I. BATTÀ auch an dieser Stelle herzlich danken.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE⁷⁾

5,5-Diäthyl-barbitursäure-benzylimid-(2): Eine Lösung von 10 g (50 mMol) 5,5-Diäthyl-2-thio-barbitursäure^{5b)} und 26.7 g (250 mMol) Benzylamin in 100 ccm Butanol wurde 16 Stdn. unter Rückfluß gekocht und sodann mit Wasserdampf destilliert, wobei sich ein gelbes Öl abschied. Dieses wurde zweimal aus Alkohol kristallisiert, wobei nach der ersten Kristallisation die ölige Verunreinigung mit Äther entfernt wurde. Ausb. 7.7 g (56% d. Th.) farblose Kristalle. Schmp. 166–167°.

$C_{15}H_{19}N_3O_2$ (273.3) Ber. C 66.00 H 6.96 N 15.38 Gef. C 66.40 H 7.03 N 15.29

2-Morpholino-5,5-diäthyl-1H,5H-pyrimidin-dion-(4,6) („5,5-Diäthyl-barbitursäure-morpholid-(2)“, I): Eine Lösung von 5 g (25 mMol) 5,5-Diäthyl-2-thio-barbitursäure und 11 g (130 mMol) Morpholin in 50 ccm Butanol wurde 72 Stdn. unter Rückfluß gekocht, sodann i. Vak. zur Trockene eingedampft. Der wasserlösliche ölige Rückstand wurde aus Essigester kristallisiert (oder aus Alkohol mit Äther umgefällt). Ausb. 3.5 g (55.5% d. Th.) wasserlösliche, farblose Kristalle. Schmp. 218–220°.

$C_{12}H_{19}N_3O_3$ (253.3) Ber. C 56.95 H 7.51 N 16.60
Gef. C 57.00, 56.85 H 7.73, 7.27 N 16.65

Dieselbe Verbindung ließ sich auch durch 90 stdg. Kochen der Komponenten in alkoholischer Lösung darstellen.

Beispiel für eine Alkylierung: Butylierung des 5,5-Diäthyl-barbitursäure-imids-(2) (Vers. Nr. 1 der Tab.): Eine Lösung von 2 g (11 mMol) 5,5-Diäthyl-barbitursäure-imid-(2), 4 g (55 mMol) *n*-Butylamin und 1.8 g (30 mMol) Essigsäure in 22 ccm absol. Äthanol wurde 119 Stdn. unter Rückfluß gekocht, sodann mit Wasserdampf destilliert. Das abgeschiedene braune Öl wurde abgetrennt und seine Lösung in Essigsäure mit währ. Ammoniak neutralisiert, wobei ein farbloses Kristallpulver ausfiel. Dieses wurde filtriert, mit Wasser und Äther gewaschen und aus währ. Äthanol umkristallisiert. Ausb. 1.8 g (68.2% d. Th.) des 2-*n*-Butylimids. Schmp. und Misch-Schmp. mit einem authent. Präparat 156–158° (Lit.³⁾: 159 bis 160°.

Beispiel für eine Desalkylierung: Entmethylierung des 5,5-Diäthyl-barbitursäure-methylimids-(2) (Vers. Nr. 4 der Tab.): Eine Lösung von 0.5 g (2.5 mMol) 5,5-Diäthyl-barbitursäure-methylimid-(2)⁸⁾, 0.3 g (18 mMol) Ammoniak und 0.5 g (8.3 mMol) Essigsäure in 3 ccm absol. Äthanol wurde im Einschmelzrohr 25 Stdn. auf 110° erhitzt, die beim Abkühlen gebildeten farblosen Kristalle wurden filtriert und mit Äthanol gewaschen. Ausb. 0.2 g (43.5% d. Th.) bis 310° noch nicht schmelzende Kristalle des 5,5-Diäthyl-barbitursäure-imids-(2). Diese wurden mit 4 ccm konz. Salzsäure auf 160° erhitzt; nach dem Abkühlen schied sich die 5,5-Diäthyl-barbitursäure kristallin ab, Schmp. 186–188° (Lit.: 186–187°⁸⁾, 191°^{5a)}). Die Mutterlauge des 5,5-Diäthyl-barbitursäure-imids-(2) wurde zur Trockene verdampft, der ölige Rückstand mit Wasser aufgekocht, wobei er kristallisierte. Die erhaltenen Kristalle

⁷⁾ Alle von uns gemessenen Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

⁸⁾ R. MAJIMA, Ber. dtsch. chem. Ges. 41, 185 [1908].

(0.1 g = 20% des Einsatzes) erwiesen sich durch Schmp. und Misch-Schmp. als unveränderte Ausgangsverbindung.

Beispiele für Umalkylierungen

Umwandlung des 5,5-Diäthyl-barbitursäure-n-butylimids-(2) in das 2-Phenylimid (Vers. Nr. 6 der Tab.): Ein Gemisch von 1 g (4 mMol) 5,5-Diäthyl-barbitursäure-butylimid-(2), 2 g (22 mMol) Anilin, 0,66 g (11 mMol) Essigsäure und 10 ccm Butanol wurde 81 Stdn. unter Rückfluß gekocht, sodann mit Wasserdampf destilliert. Das abgeschiedene braune Öl wurde in alkoholischer Lösung mit Tierkohle entfärbt, sodann die heiße Lösung bis zur beginnenden Trübung mit Wasser versetzt. Beim Abkühlen schieden sich farblose Kristalle ab, die aus wäsr. Äthanol umkristallisiert wurden. Ausb. 0,15 g (14% d. Th.), Schmp. und Misch-Schmp. mit authent. Produkt 248–250° (Lit.³): 251–252°.

In einem zweiten Versuch unter sonst gleichen Bedingungen, jedoch ohne Essigsäure, fand kein „Alkylaustausch“ statt: es konnte lediglich die Ausgangsverbindung isoliert werden.

Umwandlung des 5,5-Diäthyl-barbitursäure-phenylimids-(2) in 2-Morpholino-5,5-diäthyl-1H,5H-pyrimidin-dion-(4,6) (I) (Vers. Nr. 11 der Tab.): Ein Gemisch von 1 g (3,86 mMol) 5,5-Diäthyl-barbitursäure-phenylimid-(2), 1,7 ccm (19,5 mMol) Morpholin, 0,57 ccm (10 mMol) Essigsäure und 16 ccm Äthanol wurde 72 Stdn. unter Rückfluß gekocht, sodann i. Vak. zur Trockene verdampft. (Dabei sublimierten kleine Mengen Morpholiniumacetat.) Der ölige Rückstand erstarrte über Nacht kristallin und wurde aus Essigester mit Äther umgefällt. Ausb. 1,4 g eines etwas hygrokopischen Gemisches, das neben dem gewünschten Produkt in seiner Hauptmenge aus Morpholiniumacetat bestand. Schmelzintervall 90–175°. Die Trennung beider Stoffe gelang mittels fraktionierter Kristallisation aus 2–3 Proz. Essigsäure enthaltendem Essigester, in welchem das Morpholiniumacetat gut löslich ist, oder besser durch Vakuumsublimation, da das Morpholiniumacetat bei 100°/15 Torr leicht sublimiert. Auf diese Weise konnten 0,30 g (31% d. Th.) I in farblosen, wasserlöslichen Kristallen gewonnen werden, Schmp. 216–218°, Misch-Schmp. mit authent. Präparat (s. oben) 217–219°.

ALFRED ROEDIG, RAINER MANGER und SIEGFRIED SCHÖDEL

**Kondensationen von β,β -Dichlor-acrolein mit
aktiven Methylenverbindungen**

Aus dem Chemischen Institut der Universität Würzburg

(Eingegangen am 13. Juni 1960)

Die Kondensationen von β,β -Dichlor-acrolein mit aktiven Methylenverbindungen verlaufen in der Regel „normal“, d. h. unter Wasserabspaltung zwischen der Aldehydgruppe und der Methylengruppe. „Anomale“, d. h. unter Chlorwasserstoffabspaltung und Angliederung eines α -Pyronringes vor sich gehende Kondensationen, die beim Trichloracrolein häufig auftreten, sind außerordentlich selten. Reaktionen dieses Typus werden durch die α -Chlorsubstitution des Aldehyds stark begünstigt.

Vor einigen Jahren haben wir über Kondensationen von Trichloracrolein mit einer Reihe von aktiven Methylenverbindungen berichtet¹⁾. Trichloracrolein rea-

¹⁾ A. ROEDIG und S. SCHÖDEL, Chem. Ber. 91, 320 [1958].