

HELLMUT BREDERECK, RUDOLF GOMPPER, FRANZ EFFENBERGER, KARL HUGO POPP und GERHARD SIMCHEN

Säureamid-Reaktionen, XXV¹⁾

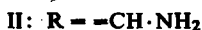
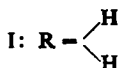
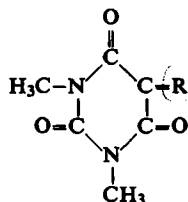
Über die Umsetzungen von 1.3-Dimethyl-barbitursäure mit Carbonsäure- und Thiocarbonsäureamiden

Aus dem Institut für Organische Chemie und Organisch-Chemische Technologie
der Technischen Hochschule Stuttgart

(Eingegangen am 17. November 1960)

1.3-Dimethyl-barbitursäure setzt sich mit Carbonsäure- und Thiocarbonsäureamiden sowie deren *N*-monosubstituierten Derivaten zu Enaminen, mit *N,N*-disubstituierten Derivaten zu Oxonolen um.

In einer früheren Mitteilung²⁾ haben wir die Darstellung von Imidazolen aus Ketonen, Brom und Formamid beschrieben. Setzt man 1.3-Dimethyl-barbitursäure (I) unter denselben Reaktionsbedingungen mit Brom und Formamid um, so erhält man die bereits bekannte 1.3-Dimethyl-5-aminomethylen-barbitursäure³⁾ (II) neben einer Verbindung, deren Konstitutionsaufklärung noch nicht abgeschlossen ist.



Es lag nun nahe, I direkt mit Carbonsäureamiden und auch mit Thiocarbonsäureamiden umzusetzen. Hierbei haben wir zwei Reaktionstypen beobachtet:

a) Erhitzen mit Carbonsäureamiden und Thiocarbonsäureamiden sowie mit deren *N*-monosubstituierten Derivaten führt zu den entsprechenden 5-Enaminen der 1.3-Dimethyl-barbitursäure (III) (Tab. 1). Es liegt eine aldolartige Kondensation vor, bei der das Säureamid als Carbonylkomponente fungiert. Aus dem nicht isolierbaren Additionsprodukt fällt unter Abspaltung von H_2X das Enamin III rasch aus.

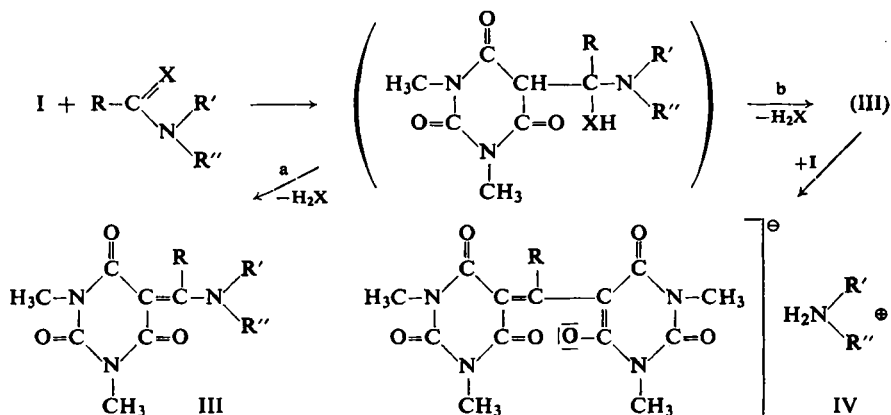
Im Falle der relativ zersetzlichen Thiocarbonsäureamide haben wir Triäthylamin als Protonenacceptor hinzugefügt (Reaktionstemperatur ca. 50°), im Falle der wesentlich stabileren Carbonsäureamide ist der Zusatz eines Protonenacceptors nicht erforderlich, da durch die viel höhere Umsetzungstemperatur (ca. 200°) die Reaktion auch ohne Basenzusatz mit ausreichender Geschwindigkeit abläuft.

¹⁾ XXIV. Mittel.: H. BREDERECK, R. GOMPPER, H. HERLINGER und E. WOITUN, Chem. Ber. 93, 2423 [1960].

²⁾ H. BREDERECK, F. EFFENBERGER, F. MARQUEZ und K. OCKEWITZ, Chem. Ber. 93, 2083 [1960].

³⁾ J. W. CLARK-LEWIS und M. J. THOMPSON, J. chem. Soc. [London] 1959, 2401.

b) Die *N,N*-disubstituierten Carbonsäure- und Thiocarbonsäureamide bilden Oxonole (IV) (Tab. 1). Auch hier nehmen wir zunächst die Enaminbildung an, die jedoch wesentlich langsamer als mit nicht- bzw. *N*-monosubstituierten Säureamiden erfolgt. Das Enamin ist aber in diesem Falle so reaktionsfreudig, daß es nicht mehr abgefangen werden kann und sofort mit noch vorhandenem I unter Aminabspaltung zum Aminsalz des Oxonols IV weiterreagiert:



X = O, S; R = H, Alkyl; (a) R' = H; R'' = H, CH₃, C₆H₅

(b) R' = CH₃, C₆H₅; R'' = CH₃, C₆H₅

Tab. 1. Übersicht über die bei der Umsetzung von 1.3-Dimethyl-barbitursäure mit Carbonsäure- und Thiocarbonsäureamiden erhaltenen Reaktionsprodukte

Säureamid	Reaktionsprodukt	Ausb. % d. Th.
Formamid	1.3-Dimethyl-5-aminomethylen-barbitursäure ³⁾	92
Thioformamid		90
<i>N</i> -Methyl-formamid	1.3-Dimethyl-5-[methylamino-methylen]-barbitursäure ³⁾	93
<i>N</i> -Methyl-thioformamid		26
Formanilid	1.3-Dimethyl-5-anilinomethylen-barbitursäure ³⁾	76
Thioformanilid		89
Acetamid	1.3-Dimethyl-5-[1-amino-äthyliden]-barbitursäure	55
Propionamid	1.3-Dimethyl-5-[1-amino-propyliden]-barbitursäure	52
Butyramid	1.3-Dimethyl-5-[1-amino-butyliden]-barbitursäure	60
<i>N,N</i> -Dimethyl-formamid	Bis-[1.3-dimethyl-barbitursäure-(5)-methinoxonol · HN(CH ₃) ₂]	51
<i>N,N</i> -Dimethyl-thioformamid		28
<i>N,N</i> -Diphenyl-thioformamid	Bis-[1.3-dimethyl-barbitursäure-(5)-methinoxonol]	90
<i>N</i> -Methyl-thioformanilid		46

Die Verbindung II haben inzwischen auch CLARK-LEWIS und THOMPSON³⁾ durch Umsetzung von I mit Formamid erhalten; die nichtmethylierte Aminomethylenverbindung haben P. PAPINI und R. CIMMARUSTI⁴⁾, S. HÜNIG⁵⁾ sowie H. WALDMANN⁶⁾ bei der entsprechenden Reaktion mit Barbitursäure dargestellt. Auch die von G. P. HAGER und C. KAISER⁷⁾ aus 5-Brom-barbitursäure und Formamid erhaltene Verbindung stellt die 5-Aminomethylen-barbitursäure dar, wie wir jetzt durch Vergleich der UV-Spektren nachweisen konnten.

Im IR-Spektrum der 1.3-Dimethyl-5-anilinomethylen-barbitursäure fehlt gegenüber der 1.3-Dimethyl-5-aminomethylen-barbitursäure und der 1.3-Dimethyl-5-[methylamino-methylen]-barbitursäure die NH-Bande, was für das Vorliegen dieser Verbindung als Schiffsche Base spricht. Eine Stütze hierfür ist auch das UV-Spektrum, das eine stark bathochrome Verschiebung zeigt (Tab. 2). Die Enamine stehen zu den Schiffischen Basen (Azomethinen) im Verhältnis einer Amino-Imino-Tautomerie.



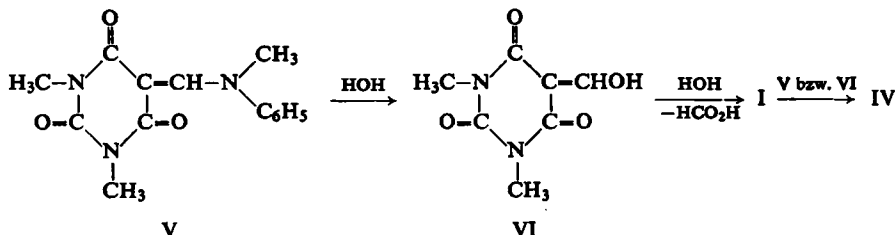
Tab. 2. Übersicht über die charakteristischen Banden der IR- und UV-Absorptionsspektren von 1.3-Dimethyl-5-aminomethylen- (A), 1.3-Dimethyl-5-[methylamino-methylen]- (B) und 1.3-Dimethyl-5-anilinomethylen-barbitursäure (C)

IR-Spektren ($\tilde{\nu}$ in cm^{-1})						
	$\tilde{\nu}_{\text{NH}}$	$\tilde{\nu}_{\text{NH}}$	$\tilde{\nu}_{\text{CH}}$	$\tilde{\nu}_{\text{CO}}$	$\tilde{\nu}_{\text{CO}}$	$\tilde{\nu}_{\text{CO}}$
A	3425	3275	2957	1721	1658	1639
B	3240	3200	2940	1713	1657	1640
C	—	—	2925	1710	1659	—

UV-Spektren	
	λ_{max} (m μ)
A	222, 292, 238
B	223, 297, 240
C	221, 285, 340

Beim Erhitzen mit Brom entsteht aus 1.3-Dimethyl-5-aminomethylen- und auch aus 1.3-Dimethyl-5-[1-amino-äthyliden]-barbitursäure die 1.3-Dimethyl-5.5-dibrom-barbitursäure.

Die Enamine lassen sich leicht hydrolysieren. Aus II entsteht mit Alkali das Natriumsalz der 1.3-Dimethyl-5-hydroxymethylen-barbitursäure (VI). Beim Ansäuern erhält man daraus das Bis-[1.3-dimethyl-barbitursäure(5)]-methinoxonol (IV, R = H).



4) Gazz. chim. ital. 77, 142 [1947]; C. A. 42, 1285 [1948].

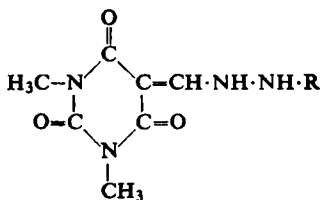
5) Liebigs Ann. Chem. 574, 106 [1951].

6) Dissertat. Techn. Hochschule Stuttgart 1953.

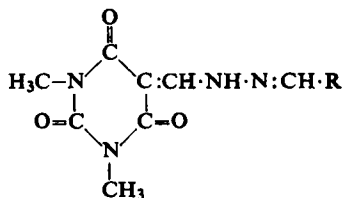
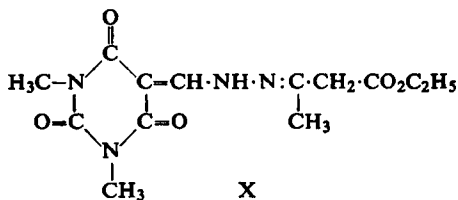
7) J. Amer. pharmac. Assoc. 44, 193 [1955]; C. A. 49, 10971 [1955].

Dieses erhält man neben I aus der aus *N*-Methyl-formanilid, Phosphoroxychlorid und I dargestellten 1.3-Dimethyl-5-[*N*-methylanilino-methylen]-barbitursäure (V) beim Spalten mit siedendem Wasser. Primär dürfte auch hier die Hydroxymethylenverbindung VI entstehen, die danach offensichtlich zu I gespalten wird. I setzt sich dann sofort mit noch unverändertem Ausgangsprodukt (V) bzw. mit VI zum Oxonol IV um.

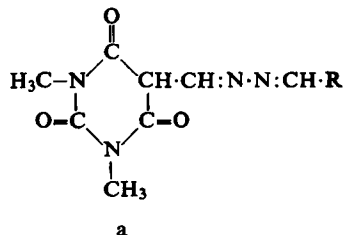
Aus der Hydroxymethylenverbindung VI läßt sich das Semicarbazid, ebenso das 2.4-Dinitrophenylhydrazid (VII, $R = C_6H_3(NO_2)_2$) darstellen. Letzteres erhält man auch aus der Aminomethylenverbindung II. Entsprechend haben wir aus II die Hydrazinverbindungen VII ($R = H, C_6H_5$) dargestellt. VII ($R = H$) setzt sich mit Benzaldehyd, Formaldehyd und Acetessigester zu den entsprechenden Hydrazonen VIII, IX bzw. X um.



VII: $R = H, C_6H_3(NO_2)_2, C_6H_5$



VIII: $R = C_6H_5$
IX: $R = H$



Die 1.3-Dimethyl-5-[semicarbazido-methylen]-barbitursäure sowie die Verbindungen VII–X können natürlich auch in ihren tautomeren Formen (z. B. VIII \rightleftharpoons VIIIa) vorliegen. Im Falle der Verbindungen VIII–X können diese tautomeren Verbindungen auch als Azine (z. B. VIIIa) betrachtet werden. Im experimentellen Teil haben wir diese Verbindungen im Interesse der Einheitlichkeit jeweils als Hydrazinmethylenbarbitursäuren bezeichnet.

Um den Unterschied der Reaktionsfreudigkeit zwischen einem *N,N*-disubstituierten Enamin (III, $R = H, R' \text{ und } R'' = CH_3 \text{ oder } C_6H_5$) und einem *N*-mono- bzw. nichtsubstituierten Enamin (III, $R = H, R' = H, R'' = H, CH_3 \text{ oder } C_6H_5$) zu zeigen, haben wir 1.3-Dimethyl-5-[*N*-methylanilino-methylen]-barbitursäure (V) sowie die 1.3-Dimethyl-5-[*N*-methylamino-methylen]-barbitursäure (III, $R, R' = H, R'' = CH_3$) und 1.3-Dimethyl-5-aminomethylen-barbitursäure (II) jeweils mit I in alkoholischer Lösung mit Triäthylamin als Protonenacceptor umgesetzt. Die Verbindung V reagierte bei Raumtemperatur sofort zum Bis-[1.3-dimethyl-barbitursäure-(5)]-methinoxonol (IV, $R = H$), während die Verbindungen II und III ($R, R' = H, R'' = CH_3$) sich erst bei 80° mit vergleichbarer Geschwindigkeit zum Oxonol IV

(R = H) umsetzen. Die Bildung des Oxonols kann leicht am Gelbwerden der Reaktionslösung beobachtet werden. Auch HÜNING⁵⁾ erhielt aus Barbitursäure und Thio-barbitursäure mit Formamid nur die entsprechenden 5-Enamine, beim Kochen in Dimethylformamid, welches die Enamine in Lösung hält, konnte er jedoch die Dimethylaminsalze des Bis-barbitursäure-methinoxonols und des Bis-thio-barbitursäure-methinoxonols als Rohprodukte isolieren.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Enamine: a) Aus 1.3-Dimethyl-barbitursäure (I) und Carbonsäureamiden oder *N*-mono-substituierten Carbonsäureamiden.

I wird mit einem Überschuß an Carbonsäureamid auf dem Ölbad erhitzt. Nach Erkalten wird der ausgefallene Niederschlag abgesaugt und aus Wasser umkristallisiert.

b) Analog aus I und Thiocarbonsäureamiden oder *N*-monosubstituierten Thiocarbon-säureamiden.

1.3-Dimethyl-5-aminomethylen-barbitursäure (II): a) Aus 7.8 g I und 45 g Formamid durch 1 stdg. Erhitzen bei 190–200°. Ausb. 8.5 g (92% d. Th.), Schmp. 232–233°, Lit.³⁾: 228–229°.

C₇H₉N₃O₃ (183.2) Ber. C 45.90 H 4.95 N 22.94 Gef. C 45.60 H 4.95 N 22.09

b) Zu 0.86 g Thioformamid, gelöst in einem Gemisch von 10 ccm Äther und 20 ccm Methanol, läßt man unter Rühren innerhalb von 1/2 Stde. bei 35–40° eine Lösung von 2 g I, 1.3 g Triäthylamin und 30 ccm Methanol zutropfen. Nach 1 Stde. Rühren bei 40° wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand aus Butylacetat umkristallisiert. Ausb. 2.1 g (90% d. Th.), Schmp. und Misch-Schmp. 230°.

1.3-Dimethyl-5-acetaminomethylen-barbitursäure (IIa): 1 g II wird in 15 ccm Acetanhydrid suspendiert und mit einigen Tropfen Perchlorsäure versetzt. Nach Erkalten wird das Reaktionsgemisch in ca. 40 ccm Eiswasser, das eine Spatelspitze Natriumacetat enthält, gegeben. Der Niederschlag wird abgesaugt und aus Wasser umkristallisiert. Ausb. 0.6 g (50% d. Th.) farbloser Nadeln, Schmp. 148–149°.

C₉H₁₁N₃O₄ (225.2) Ber. C 48.00 H 4.92 N 18.66 Gef. C 47.56 H 4.84 N 18.62

1.3-Dimethyl-5-[methylamino-methylen]-barbitursäure (III, R = R' = H, R'' = CH₃)

a) 3 g I und 50 ccm *N*-Methyl-formamid werden langsam auf 200–210° erhitzt und 2 Stdn. bei dieser Temperatur gehalten. Ausb. 3.5 g (93% d. Th.), Schmp. 234°, Lit.³⁾: 230–231°.

C₈H₁₁N₃O₃ (197.2) Ber. C 48.72 H 5.62 N 21.31 Gef. C 48.61 H 5.35 N 21.69

b) Aus 1 g I, 0.7 g Triäthylamin und 1 g *N*-Methyl-thioformamid in Äthanol nach 4 stdg. Sieden, Abdestillieren des Lösungsmittels und Umkristallisieren des Rückstandes aus Wasser. Ausb. 0.33 g (26% d. Th.), Schmp. und Misch-Schmp. 234°.

1.3-Dimethyl-5-[1-amino-äthyliden]-barbitursäure (III, R = CH₃, R' = R'' = H): 7.8 g I und 59 g Acetamid werden langsam auf 200° erhitzt und 1 Stde. bei dieser Temperatur gehalten. Nach Erkalten des Reaktionsgemisches gibt man 250 ccm Wasser zu, läßt über Nacht stehen, saugt den Niederschlag ab und kristallisiert aus Wasser oder Äthanol um. Ausb. 5.5 g (55% d. Th.), Schmp. 248–250°.

C₈H₁₁N₃O₃ (197.2) Ber. C 48.72 H 5.62 N 21.31 Gef. C 48.76 H 5.65 N 21.17

1.3-Dimethyl-5-[1-amino-propyliden]-barbitursäure (III, R = C₂H₅, R' = R'' = H): Aus 3 g I und 9 g *n*-Propionamid, wie vorstehend beschrieben. Ausb. 2.1 g (52% d. Th.), Schmp. 199°

C₉H₁₃N₃O₃ (211.2) Ber. C 51.17 H 6.20 N 19.90 Gef. C 50.83 H 6.26 N 20.17

1.3-Dimethyl-5-[1-amino-butyliden]-barbitursäure (III, $R = C_3H_7$, $R' = R'' = H$): Aus 1 g *I* und 2 g *n-Butyramid*, wie vorstehend beschrieben, jedoch wird 6 Stdn. erhitzt und nach Erkalten des Reaktionsgemisches aus Wasser umkristallisiert. Ausb. 0.9 g (60% d. Th.), Schmp. 157–158°.

$C_{10}H_{15}N_3O_3$ (225.2) Ber. C 53.32 H 6.71 N 18.66 Gef. C 53.81 H 6.95 N 19.08

1.3-Dimethyl-5-anilinomethylen-barbitursäure (III, $R, R' = H$, $R'' = C_6H_5$)

a) Aus 2 g *I* und 15 g *Formanilid* durch 2 stdg. Erhitzen bei 180° und Umkristallisieren aus Äthanol. Ausb. 2.5 g (76% d. Th.), Schmp. 202–203°, Lit.³⁾: 199–200°.

$C_{13}H_{13}N_3O_3$ (259.3) Ber. C 60.22 H 5.05 N 16.21 Gef. C 60.11 H 5.14 N 16.59

b) Aus 1 g *I*, 1 g *Thioformanilid* und 0.78 g Triäthylamin in 40 ccm Äthanol nach 3 stdg. Sieden, Erkalten, Absaugen des Niederschlages und Umkristallisieren aus Äthanol. Ausb. 1.48 g (89% d. Th.), Schmp. und Misch-Schmp. 202–203°.

Oxonole

Bis-[1.3-dimethyl-barbitursäure-(5)]-methinoxonol (IV) ($R = H$)

a) 2 g *I* werden mit 30 ccm *Dimethylformamid* 5 Stdn. auf dem Ölbad unter Rückfluß erhitzt. Nach Erkalten wird ein Überschuß an Äther zugegeben, der orangegelbe Niederschlag abgesaugt und mit Äther gewaschen. Ausb. 1.2 g (51% d. Th.) des *Dimethylaminsalzes*, Schmp. 164°, leicht löslich in Wasser und Alkohol.

$C_2H_7N \cdot C_{13}H_{14}N_4O_6$ (367.4) Ber. C 49.04 H 5.76 N 19.07 Gef. C 49.14 H 5.95 N 18.97

b) 1 g *I*, 1 g *N,N-Dimethyl-thioformamid*, 0.7 g Triäthylamin und 40 ccm Butanol werden 4 Stdn. zum Sieden erhitzt. Aus der orangeroten Lösung wird das Butanol i. Vak. abdestilliert, der Rückstand mehrmals in wenig Äthanol aufgenommen und durch Einleiten von HCl wieder gefällt. Ausb. 0.29 g (28% d. Th.), Schmp. 279–280°, Lit.³⁾: 276–277°.

$C_{13}H_{14}N_4O_6$ (322.2) Ber. C 48.45 H 4.38 N 17.39 Gef. C 48.28 H 4.57 N 17.36

c) 2 g *I*, 2 g *N-Methyl-thioformanilid*, 1.3 g Triäthylamin und 40 ccm Äthanol werden 12 Stdn. zum Sieden erhitzt und, wie vorstehend beschrieben, aufgearbeitet. Ausb. 0.94 g (46% d. Th.), Schmp. und Misch-Schmp. 279–280°.

d) Aus 2 g *I*, 2.7 g *N,N-Diphenyl-thioformamid*, 1.3 g Triäthylamin und 40 ccm Äthanol, wie vorstehend beschrieben. Ausb. 1.85 g (90% d. Th.), Schmp. und Misch-Schmp. 279–280°.

e) Eine kleine Probe des Natriumsalzes von *1.3-Dimethyl-5-hydroxymethylen-barbitursäure* wird mit wenig verd. Essigsäure angesäuert und kurz zum Sieden erhitzt; aus der entstandenen gelben Lösung fällt IV ($R = H$) nach längerem Aufbewahren als gelbes krist. Pulver aus; Schmp. 279–280°.

f) 0.7 g *1.3-Dimethyl-5-[N-methylanilino-methylen]-barbitursäure* (V) werden in 50 ccm Wasser $\frac{1}{2}$ Stde. gekocht, das Wasser wird i. Vak. abdestilliert, der gelbe Rückstand aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 0.2 g (50% d. Th.) *I* (Schmp. und Misch-Schmp. 123–124°, Lit.⁸⁾: 123°). Aus der Mutterlauge erhält man nach Sättigen mit Chlorwasserstoff, Abkühlen und Absaugen 0.18 g (43% d. Th.) IV ($R = H$), Schmp. und Misch-Schmp. 279–280°.

Zur Bildung von IV aus *N,N-disubstituierten*, *N-mono-* bzw. *-nichtsubstituierten Enaminen* und *1.3-Dimethyl-barbitursäure* in Gegenwart von Triäthylamin: Zu der alkohol. Lösung von molaren Mengen *1.3-Dimethyl-5-[N-methylanilino-methylen]-barbitursäure* (V) und Triäthylamin läßt man bei Raumtemperatur molare Mengen von *I* in alkoholischer Lösung zufließen, wobei sich die Reaktionslösung augenblicklich gelb färbt (Oxonolbildung). Derselbe Ansatz

⁸⁾ E. MULDER, Ber. dtsch. chem. Ges. 12, 465 [1879].

mit 1.3-Dimethyl-5-[methylamino-methylen]-barbitursäure (III, $R = R' = H$, $R'' = CH_3$) bzw. mit 1.3-Dimethyl-5-aminomethylen-barbitursäure (II) erfordert bis zur beginnenden Gelbfärbung der Reaktionslösung Erwärmen auf 80°.

Natriumsalz der 1.3-Dimethyl-5-hydroxymethylen-barbitursäure (VI): 2 g II werden mit einem Überschuß an 10-proz. Natronlauge versetzt. Hierbei löst sich die eingesetzte Verbindung sofort unter Ammoniak-Entwicklung, und ein weißer Niederschlag fällt aus, der trotz mehrfachem Umkristallisieren aus Wasser nicht analysenrein erhalten wird. Ausb. 2 g (90% d. Th.) amorphes Pulver, das bei 350° noch nicht geschmolzen ist und sich bei starkem Erhitzen zersetzt.

$NaC_7H_7N_2O_4$ (206.1) Ber. C 40.78 H 3.42 N 13.59

Gef. C 40.14 H 3.77 N 14.80 (Rohprodukt)

1.3-Dimethyl-5-[N-methylanilino-methylen]-barbitursäure (V): Zu 3.5 g N-Methyl-formanilid in 30 ccm trockenem Benzol läßt man bei 40° 4 g Phosphoroxychlorid in 14 ccm trockenem Benzol zutropfen. Nach $\frac{1}{2}$ Stde. werden 4 g I portionsweise zugegeben und noch 2 Stdn. unter Rühren auf 65–70° erwärmt. Das Reaktionsgemisch wird mit Triäthylamin neutralisiert, der weiße Niederschlag abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 6 g (86% d. Th.), Schmp. 198°, Lit.³⁾: 198–199°.

1.3-Dimethyl-5-semicarbazidomethylen-barbitursäure: 1 g Natriumsalz von VI wird in wenig Wasser suspendiert, mit verd. Essigsäure angesäuert und kurz aufgekocht. Zu der noch heißen, gelben Lösung läßt man eine warme, gesättigte Lösung von Semicarbazidhydrochlorid und Natriumacetat (1:1) zufließen. Nach Erkalten wird der Niederschlag abgesaugt und aus Dimethylformamid umkristallisiert. Ausb. 0.7 g (60% d. Th.), Schmp. 243°.

$C_8H_{11}N_5O_4$ (241.2) Ber. C 39.83 H 4.60 N 29.04 Gef. C 39.87 H 4.65 N 28.92

1.3-Dimethyl-5-dinitrophenylhydrazinomethylen-barbitursäure (VII, $R = C_6H_3(NO_2)_2$)

a) Wie vorstehend beschrieben, aus dem Natriumsalz von VI und 2.4-Dinitrophenylhydrazin. Schmp. 253° (aus Äthanol/Essigester), orangegelbe Kristalle.

$C_{13}H_{12}N_6O_7$ (364.3) Ber. C 42.86 H 3.32 N 23.07 Gef. C 42.86 H 3.68 N 22.97

b) Aus II und 2.4-Dinitrophenylhydrazin in äthanol. Lösung. Schmp. und Misch-Schmp. 253°.

1.3-Dimethyl-5-phenylhydrazinomethylen-barbitursäure (VII, $R = C_6H_5$): 1.83 g II werden mit 40 ccm Äthanol und 1.08 g Phenylhydrazin 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Die beim Erkalten ausfallenden farblosen Nadeln werden abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 1.7 g (62% d. Th.), Schmp. 192–193°.

$C_{13}H_{14}N_4O_3$ (274.3) Ber. C 56.93 H 5.15 N 20.43 Gef. C 56.56 H 5.07 N 20.48

1.3-Dimethyl-5-hydrazinomethylen-barbitursäure (VII, $R = H$): 1.83 g II werden in ca. 20 ccm Wasser unter Sieden gelöst und ein Überschuß an 25-proz. Hydrazin-Lösung zugegeben. Die farblosen Kristalle werden abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 1.6 g (81% d. Th.), Schmp. 241°.

$C_7H_{10}N_4O_3$ (198.2) Ber. C 42.42 H 5.09 N 28.27 Gef. C 42.35 H 5.01 N 28.32

1.3-Dimethyl-5-[benzalhydrazino-methylen]-barbitursäure (VIII): 1 g VII, $R = H$, wird in einem Gemisch aus 40 ccm Äthanol und 20 ccm Wasser durch Sieden unter Rückfluß gelöst. Dann läßt man in der Hitze 0.5 g Benzaldehyd, in einigen ccm Äthanol gelöst, zutropfen. Die beim Erkalten ausfallenden Kristalle werden abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 1.4 g (97% d. Th.), Schmp. 219–221°.

$C_{14}H_{14}N_4O_3$ (286.3) Ber. C 58.73 H 4.93 N 19.57 Gef. C 58.81 H 5.24 N 19.98

1.3-Dimethyl-5-[methylenhydrazino-methylen]-barbitursäure (IX): 1 g VII, $R = H$, wird in 70 ccm Äthanol unter Sieden gelöst, dann läßt man einen Überschuß an *Formaldehyd* zutropfen, saugt die nach Erkalten ausgefallenen Kristalle ab und kristallisiert aus Äthanol um. Ausb. 0.7 g (66% d. Th.), Schmp. 192–193°.

$C_8H_{10}N_4O_3$ (210.2) Ber. C 45.71 H 4.80 N 26.66 Gef. C 45.55 H 4.83 N 26.52

1.3-Dimethyl-5-[(β -carbäthoxy-isopropyliden)-hydrazino-methylen]-barbitursäure (X): 1.98 g VII, $R = H$, 1.43 g *Acetessigester* und 200 ccm Äthanol werden 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Die nach Erkalten ausgefallenen Kristalle werden abgesaugt. Die Mutterlauge wird nahezu bis zur Trockne i. Vak. eingeeengt, der Rückstand mit wenig heißem Wasser aufgenommen; die nach Erkalten ausgefallenen Kristalle werden mit den oben erhaltenen vereinigt und aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 1.5 g (45% d. Th.), Schmp. 127–128°.

$C_{13}H_{18}N_4O_5$ (310.3) Ber. C 50.31 H 5.85 N 18.06 Gef. C 50.21 H 5.65 N 18.26

1.3-Dimethyl-5.5-dibrom-barbitursäure

a) 1 g II in wenig Wasser wird mit einem Überschuß an *Brom* gekocht. Das heiße Reaktionsgemisch wird abgesaugt; beim Erkalten fällt die *1.3-Dimethyl-5.5-dibrom-barbitursäure* kristallin aus. Ausb. 0.9 g (53% d. Th.), Schmp. und Misch-Schmp. 172–173°, Lit.⁸⁾: 175 bis 180°.

b) Aus 1 g *1.3-Dimethyl-5-[1-amino-äthyliden]-barbitursäure*, wie vorstehend beschrieben. Ausb. 0.8 g (51% d. Th.), Schmp. und Misch-Schmp. 172–173°.

ALFRED DORNOW und HANS HELL

Zur Strukturspezifität des Vitamins B₁, XI¹⁾

Die Synthese des Oxazolanalogen des Vitamins B₁

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Hannover
(Eingegangen am 17. November 1960)

Ausgehend von der 4-Methyl-oxazol-carbonsäure-(5), wurde das 4-Methyl-5-[β -hydroxy-äthyl]-oxazol synthetisiert, das durch Umsetzung mit 4-Amino-2-methyl-5-brommethyl-pyrimidin in das 4-Methyl-5-[β -hydroxy-äthyl]-N-[(4-amino-2-methyl-pyrimidyl-(5))-methyl]-oxazoliumbromid übergeführt werden konnte.

Eine der wichtigsten Theorien über die Funktion des Vitamins B₁ besteht in der Auffassung, daß dieses Vitamin durch Ausbildung eines Redox-Systems in biologische Vorgänge eingreift. Dabei wird angenommen, daß der Thiazolring aufgespalten wird und ein System Thiol \rightleftharpoons Disulfid entsteht²⁻³⁾.

¹⁾ X. Mittel.: A. DORNOW und A. HARGESHEIMER, Chem. Ber. 88, 1478 [1955].

²⁾ T. MATSUKAWA und S. YURUGI, Science [Washington] 118, 109 [1953].

³⁾ O. ZIMA und R. HOTOVY, Arzneimittel-Forsch. 10, 623 [1956].