

Zur Reaktion des Dihydro-6-methyl-4-phenyl-2(1H)-pyrimidinthions mit Formaldehyd und Aminen

Über Heterocyclen, 28. Mitt.

Von

G. Zigeuner, A. Frank und W. Adam

Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Graz

(Eingegangen am 9. Juni 1970)

Das Dihydro-6-methyl-4-phenyl-2(1H)-pyrimidinthion (**1a**) reagiert mit Formaldehyd und Aminen zu 6-(2'-Dialkylaminoäthyliden)tetrahydro- bzw. 6-(2'-Dialkylaminoäthyliden)-tetrahydro-5-dialkylaminomethyl-2(1H)-pyrimidinthionen (**2**) sowie 6-Alkyl-octa-hydro-8a-äthoxy- bzw. -hydroxypyrido[4,3-d]-pyrimidin-2(1H)-thionen (**5**).

Reaction of Dihydro-6-methyl-4-phenyl-2(1H)-pyrimidin-thione with Formaldehyde and Amines. (Heterocyclic Compounds, XXVIII)

Dihydro-6-methyl-4-phenyl-2(1H)-pyrimidinthione (**1a**) reacts with formaldehyde and amines to 6-(2'-dialkylaminoethyliden)-tetrahydro- resp. 6-(2'-dialkylaminoethyliden)-tetrahydro-5-dialkylaminomethyl-2(1H)-pyrimidinthiones (**2**) as well as 6-alkyl-octa-hydro-8a-ethoxy- resp. hydroxypyrido-[4,3-d]-pyrimidine-2(1H)-thiones (**5**).

Wie bereits berichtet wurde¹, reagiert das Dihydro-trimethyl-2(1H)-pyrimidinthion **1b** mit Formaldehyd und Dimethylaminhydrochlorid stufenweise zum 6-Dimethylaminoäthylidentetrahydropyrimidinthion **2g** bzw. — unter zweifacher Aminoalkylierung der CH₃-Gruppe in **6** — zu **1c**.

Im Gegensatz zu **1b** wird das Dihydro-6-methyl-4-phenyl-2(1H)-pyrimidinthion **1a**² durch Formaldehyd und sekundäre Amine nur primär am CH₃ in **6** angegriffen (**2a—c**); sekundär erfolgt Aminoalkylierung der Kernstelle 5 zu den 6-Dialkylaminoäthylidentetrahydro-5-dialkylaminomethyl-2(1H)-pyrimidinthionen **2d—f**. Die Bildung von **2d** kann bereits, allerdings in geringem Umfang, bei Umsetzung von **1a**

¹ G. Zigeuner, W. Adam, A. Frank und H. Reuther, Mh. Chem. **101**, 1403 (1970).

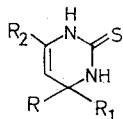
² Zur Darstellung und Chemie von **1a** vgl. G. Zigeuner, H. Brunetti, H. Ziegler und M. Bayer, Mh. Chem. **101**, 1767 (1970).

mit äquimolaren Mengen an Formaldehyd und Dimethylaminhydrochlorid beobachtet werden; daneben bildet sich noch das 6-Dimethylaminoäthyl-6-hydroxytetrahydro-2(1*H*)-pyrimidinthion (3).

Analog der Umwandlung von **2 g** in die Spiroverbindung **4 c**¹ reagieren **2 a** bzw. **3** mit 2,4-Dimethylphenol in der Hitze unter C-Alkylierung des Phenols und Ringschluß zum 3,4,5',6'-Tetrahydro-6,8-dimethyl-6'-phenylspiro([1]benzopyran-2,4'(1*H*)-pyrimidin)-2'(3'*H*)-thion (**4 a**). Allerdings ist die Umsetzung von **2 a** bzw. **3** zu **4 a** von der in größerem Umfang ablaufenden Abspaltung des Dimethylaminomethylrestes (Bildung des 2,2'-Dihydroxy-3,5,3',5'-tetramethyldiphenylmethans) begleitet³, während der gleiche Spaltungsvorgang bei Reaktion von **2 g** mit 2,4-Xylenol nur im untergeordneten Ausmaß eintritt.

Deutliche Unterschiede zeigen sich im Verhalten der Bisdimethylaminoverbindungen **1 c** bzw. **2 d** gegenüber 2,4-Xylenol. **1 c** wird unter Eliminierung des Dimethylamin- sowie des Dimethylaminomethylrestes in **4 c** umgewandelt¹. Hingegen bleibt die Dimethylaminomethylgruppe in **5** von **2 d** erhalten; in diesem Fall findet lediglich Abspaltung des Dimethylaminrestes der Dimethylaminoäthylidengruppe unter Bildung des 3,4,5',6'-Tetrahydro-6,8-dimethyl-5'-dimethylaminomethyl-6'-phenylspiro([1]benzopyran-2,4'[1*H*]-pyrimidin)-2'(3'*H*)-thions (**4 b**) statt.

Mit Formaldehyd und Methyl- bzw. Benzylamin-HCl in wäßr.-alkohol. Lösung setzt sich **1 a** zu den Octahydro-8a-hydroxypyrido[4,3-*d*]pyrimidinthionen **5 a** bzw. **5 c** um; Paraform und Methylamin-HCl geben in absol. Äthanol die 8a-Äthoxyverbindung **5 b**. Bemerkenswert ist die relativ hohe Stabilität der 8a-Hydroxy- bzw. Äthoxykörper **5 a**—**c**⁴: So kann **5 c** erst durch Eindampfen mit halbkonzentrierter Salzsäure in das Hexahydropyrido[4,3-*d*]pyrimidin-2(1*H*)-thion **6** umgewandelt werden.



1 a: R = H, R₁ = C₆H₅, R₂ = CH₃

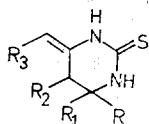
b: R = R₁ = R₂ = CH₃

c: R = R₁ = CH₃, R₂ = CH(CH₂-NMe₂)-CH₂-NMe₂

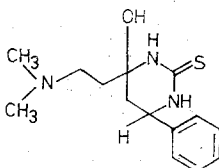
³ Analoge Beobachtungen wurden beim Verschmelzen des 1-Dimethylamino-3-phenyl-3-propanons bzw. der entsprechenden 4-Hydroxyverbindung mit 2,4-Dichlorphenol gemacht; hier entsteht das 2,2'-Dihydroxy-3,5,3',5'-tetrachlordiphenylmethan; G. Zigeuner, Mh. Chem. **80**, 801 (1949).

⁴ Bei gleicher Reaktion von **1 b** konnten nur die entsprechenden Hexahydropyrido[4,3-*d*]pyrimidin-2(1*H*)-thione¹ erhalten werden. Ähnliche Unterschiede sind auch bei Einwirkung von CH₃OH und NaOCH₃ auf **1 a** bzw. **1 b** zu beobachten. **1 a** gibt das Tetrahydro-6-methoxy-2(1*H*)-pyrimidinthion², während **1 b** diese Reaktion nur im geringfügigen Umfang eingeht¹.

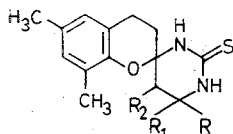
Die angegebenen Strukturen sind mit den NMR-Spektren vereinbar.



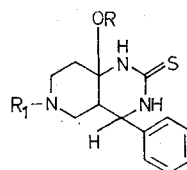
- 2 a:** $R=R_2=H$, $R_1=C_6H_5$, $R_3=CH_2-N(CH_3)_2$
b: $R=R_2=H$, $R_1=C_6H_5$, $R_3=CH_2-N(C_2H_5)_2$
c: $R=R_2=H$, $R_1=C_6H_5$, $R_3=CH_2-NC_5H_{10}$
d: $R=H$, $R_1=C_6H_5$, $R_2=R_3=CH_2-N(CH_3)_2$
e: $R=H$, $R_1=C_6H_5$, $R_2=R_3=CH_2-N(C_2H_5)_2$
f: $R=H$, $R_1=C_6H_5$, $R_2=R_3=CH_2-NC_5H_{10}$
g: $R=R_1=CH_3$, $R_2=H$, $R_3=CH_2-N(CH_3)_2$



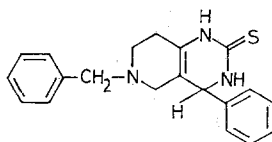
3



- 4 a:** $R=R_2=H$, $R_1=C_6H_5$
b: $R=H$, $R_1=C_6H_5$, $R_2=CH_2-N(CH_3)_2$
c: $R=R_1=CH_3$, $R_2=H$



- 5 a:** $R=H$, $R_1=CH_3$
b: $R=C_2H_5$, $R_1=CH_3$
c: $R=H$, $R_1=CH_2C_6H_5$



6

Experimenteller Teil

1. 6-(2'-Dialkylaminoäthyliden)-tetrahydro- (2 a—c) bzw. 6-(2'-Dialkylaminoäthyliden)-tetrahydro-5-dialkylaminomethyl-4-phenyl-2(1H)-pyrimidinthione (2 d—f)

0,02 Mol **1 a**, 0,02 Mol (**2 a**, **b**, **c**, **3**) bzw. 0,04 Mol (**2 d**, **e**, **f**) $(CH_3)_2NH\cdot HCl$ bzw. Piperidin-HCl und 0,02 bzw. 0,04 Mol Paraformaldehyd werden in

50 ml absol. Äthanol bis zur Lösung unter Rückfluß zum Sieden erhitzt (1—2 Stdn.) und das Lösungsmittel im Vak. entfernt. Die jeweiligen Hydrochloride werden durch Anreiben mit Aceton und Umkristallisieren aus Aceton—H₂O gereinigt. Zur Gewinnung der Basen löst man die Hydrochloride in Wasser und fällt mit 5proz. wäbr. NaOH. Ausb. ungefähr 50% (Tab.).

2. *3,4,5',6'-Tetrahydro-6,8-dimethyl-6'-phenylspiro([1]benzopyran-2,4'(1'H)-pyrimidin)-2'(3'H)-thion (4 a)*

1 g **2 a** bzw. **3** und 5 g 2,4-Dimethylphenol werden 2 Stdn. bei 140° erhitzt, das überschüss. Xylenol durch Wasserdampfdestillation entfernt und der Rückstand der Chromatographie (Kieselgel, Essigester) unterworfen. Nach Abtrennung des 2,2'-Dihydroxy-3,5,3',5'-tetramethyldiphenylmethans (Schmp. 148°)⁵ konnte **4 a** isoliert werden. Plättchen aus CHCl₃/Äthanol, Schmp. 224°; Ausb. 0,1 g.

C₂₀H₂₂N₂O₂S. Ber. C 70,97, H 6,55, N 8,27, S 9,47.
Gef. C 71,02, H 6,59, N 8,21, S 9,52.

3. *3,4,5',6'-Tetrahydro-6,8-dimethyl-5'-dimethylaminomethyl-6'-phenylspiro([1]benzopyran-2,4'(1'H)-pyrimidin)-2'(3'H)-thion (4 b)*

0,4 g **2 d** und 2 g 2,4-Dimethylphenol wie sub 2. Nach Anreiben des Rückstandes der Wasserdampfdestillation mit Äthanol wird aus dem gleichen Lösungsmittel umkristallisiert. Ausb. 0,4 g, Stäbchen, Schmp. 143°.

C₂₃H₂₉N₃O₂S. Ber. C 69,84, H 7,30, N 10,62, S 8,11.
Gef. C 69,96, H 7,42, N 10,75, S 7,78.

4. *6-Alkyl-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahydro-8a-hydroxy- bzw. -alkoxy-4-phenylpyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-thione (5 a—c; vgl. Tab.)*

a) **5 a**: 4 g **1 a**, 4 g 35proz. wäbr. Formaldehydlösung, 1,4 g CH₃NH₂HCl und 70 ml Äthanol werden leicht erwärmt, 2 Stdn. bei 20° stehengelassen und wie sub 1. aufgearbeitet; Ausb. 83%.

b) **5 b**: 2 g **1 a**, 0,8 g Paraformaldehyd und 0,7 g CH₃NH₂HCl in 50 ml absol. Äthanol wie sub 1. Isolierung als Oxalat; Ausb. 50%.

c) **5 c**: 4 g **1 a**, 3 g 40proz. wäbr. Formaldehydlösung, 2,8 g Benzylamin-HCl in 60 ml Äthanol wie sub 1. Ausb. 85%.

5. *6-Benzyl-3,4,5,6,7,8-hexahydro-4-phenylpyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-thion (6)*

Man dampft 1 g **5 c** mit 3 ml verd. (1:1) HCl auf dem Wasserbad zur Trockene ein, reibt mit Aceton an und kristallisiert das entstandene *Hydrochlorid* aus Äthanol mit wenig Wasser um. Prismen, Schmp. 244—245°; Ausb. 50%.

C₂₀H₂₂ClN₃S. Ber. Cl 9,53, N 11,30, S 8,63.
Gef. Cl 9,50, N 11,30, S 8,72.

⁵ Identisch mit nach K. v. Auwers, Ber. dtsch. chem. Ges. **40**, 2524 (1907), erhaltenem 2,2'-Dihydroxy-3,5,3',5'-tetramethyldiphenylmethan.

Tabelle

Nr.	Summenformel	Analyse ^a	Schmp., °C	Anmerkung
2 a ^b	C ₁₄ H ₁₉ N ₃ S	Ber. C 64,32, H 7,32, N 16,07. Gef. C 64,03, H 7,43, N 16,12.	156	Stäbchen aus Essigester
3 ^b	C ₁₄ H ₂₁ N ₃ O + CH ₂	Ber. C 61,10, H 7,91, N 14,50. Gef. C 61,37, H 7,78, N 14,45.	131	Stäbchen aus Benzol/Cyclohexan 1:1
2 b	C ₁₆ H ₂₃ N ₃ S	Ber. N 14,52, S 11,09. Gef. N 14,29, S 11,11.	128—130	Prismen aus Benzol oder Äthanol/H ₂ O
2 c	C ₁₇ H ₂₃ N ₃ S	Ber. N 13,94, S 10,64. Gef. N 13,78, S 10,57.	167—168	Prismen aus Alkohol
2 d ^c	C ₁₇ H ₂₆ N ₄ S	Ber. N 17,59, S 10,07. Gef. N 17,42, S 10,06.	136	Prismen aus Äthanol/Wasser
2 e	C ₂₁ H ₃₆ Cl ₂ N ₄ S	Ber. Cl 15,85, N 12,52, S 7,16. Gef. Cl 15,50, N 12,09, S 7,15.	180—182	Nadeln
2 e	C ₂₁ H ₃₄ N ₄ S	Ber. N 14,90, S 8,80. Gef. N 14,55, S 8,77.	78	feine Kristalle aus n-Hexan; leicht zersetzlich
2 f	C ₂₃ H ₃₆ Cl ₂ N ₄ S	Ber. Cl 15,04, S 6,80. Gef. Cl 14,55, S 6,77.	200	Stäbchen
5 a	C ₁₄ H ₁₉ N ₃ OS	Ber. N 15,17, S 11,36. Gef. N 15,18, S 11,36.	182	Prismen aus Äthanol
5 b	C ₁₈ H ₂₅ N ₃ O ₅ S	Ber. N 10,63, S 8,11. Gef. N 10,53, S 7,83.	172	Oxalat; Nadeln aus Alkohol
5 c	C ₂₀ H ₂₃ N ₃ OS	Ber. N 11,79, S 8,85. Gef. N 11,89, S 9,07.	208—210	Feine Kristalle aus Äthanol

^a CH-Werte (soweit nicht angegeben) vgl. Dissert. A. Frank, Univ. Graz, 1969.

^b Das anfallende Basengemisch **2 a** + **3** wurde in CHCl₃ aufgenommen und mittels präparativer Dünnschichtchromatographie getrennt (1,5 mm Schichtdicke, Kieselgel HF 245 nach Stahl, Laufmittel CHCl₃/Aceton/Methanol 1:1:1; Extrahieren mit CHCl₃/Methanol 1:1). **3** enthält, wie Analyse und NMR-Spektrum zeigen, etwa 0,15 Mol Cyclohexan. Neben **2 a**, **3** wurde noch **2 d** dünnsschichtchromatographisch nachgewiesen.

^c **2 d** wurde über das Oxalat gereinigt (Umkristallisieren aus Äthanol mit wenig Wasser).

Aus der wäßr. Lösung dieses Hydrochlorides wird die Base **6** mit 5proz. wäßr. NaOH gefällt. Stäbchen aus Äthanol, Schmp. 192—195°.

$C_{20}H_{21}N_3S$. Ber. C 71,81, H 6,31, N 12,53, S 9,55.

Gef. C 71,47, H 6,13, N 12,39, S 9,55.

NMR-Spektren

- 2 a:** Aromat. H. 2,72^s ppm; =CH 4,96^t ppm; H/4 5,38^t ppm; 2 CH₂ 7,25^m ppm; N(CH₃)₂ 8,15^s ppm.
- 2 d:** Aromat. H + NH 2,6—3,0^m ppm; H/4 5,25^{d,d} ppm; =CH 5,84^{d,d} ppm; C=C—CH—N 7,01^{d,d} ppm; H/5, C=C—CH—N, CH—CH₂—N 7,15—8,1^m ppm; 2 N(CH₃)₂ 7,83^s, 7,90^s ppm.
- 3:** NH 2,16^b ppm; aromat. H 2,64^s ppm; NH 3,16^b ppm; OH 3,55^b ppm; H/4 5,21^{d,d} ppm; CH₂—N 7,33^{t,b} ppm; N(CH₃)₂ 7,70^s ppm; 2 CH₂ 7,9—8,3^m ppm; C₆H₁₂ 8,58^s ppm (etwa 15 Mol% C₆H₁₂).
- 4 b:** Aromat. H + NH 2,6—2,9^m ppm; H/5,7 3,18^{d,b} ppm; NH 3,56^b ppm; H/6' 5,75^d ppm; CH₂—CH₂, CH—CH₂ 6,8—8,3^m ppm; N(CH₃)₂ 7,67^s ppm; CH₃ 7,80^{2s} ppm.
- 5 c:** 2 NH 1,40^b, 1,95^b ppm; aromat. H 2,6—3,0^m ppm; H/4 5,78^d ppm; CH₂—N—CH₂—Ar 6,4—6,7^m ppm.
- 6:** 2 NH 0,4^b, 1,25^b ppm; aromat. H 2,6—2,9^m ppm; H/4 5,35^{s,b} ppm; N—CH₂—Ar 6,60^s ppm; CH₂—N—CH₂—CH₂ 7,13—7,90^m ppm.