Monatshefte für Chemie 109, 543—550 (1978)

**Monatshefte für Chemie**

© by Springer-Verlag 1978

# Methylpyrimidin—Pyridin-Umlagerung von Dihydro-6-methyl-2(1*H*)-pyrimidinthionen bzw. -onen

Über Heterocyclen, 56. Mitt.

**Klaus Schweiger** und **Gustav Zigeuner***

Institut für Pharmazeutische Chemie, Universität Graz, A-8010 Graz, Österreich

*(Eingegangen 14. März 1977)*

*Methylpyrimidine—Pyridine Rearrangement of Dihydro-6-methyl-2(1H)-pyrimidinethiones and -ones, resp.*

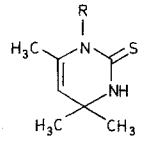
1-Unsubstituted dihydro-6-methyl-2(1*H*)-pyrimidinethiones undergo an aminolysis in dialkylformamides or methylformamide resp., at higher temperature, and then are rearranged to 4-dialkylaminodihydro-2(1*H*)-pyridinethiones **6a, b** or the 4-methylamino compound **6c**. 1-Alkyl- and 1-aryldihydro-6-methyl-2(1*H*)-pyrimidinethiones **1b,c** and tautom. methylene-compounds **2b,c** resp., react at the same conditions with *DMF* not only to 4-alkylamino- or 4-arylaminodihydro-2(1*H*)-pyridinethiones **6c, d** but also to 4-dimethylaminodihydro-2(1*H*)-pyridinethione **6a**. From 3-substituted dihydro-6-methyl-2(1*H*)-pyrimidinethiones only the 3-aryl compound **12b** is converted by *DMF* to the corresponding dihydro-4-dimethylamino-1-phenyl-2(1*H*)-pyridinethione **14**. Also 4-alkylamino- and 4-arylaminodihydro-2(1*H*)-pyridones **18a,b** are formed by heating in *DMF* at 230°C from 1-alkyl- and 1-aryldihydro-2(1*H*)-pyrimidinones **15b, c** and of methylene compounds **16b, c** resp. 2-Methylimino- and 2-phenyliminodihydro-1,3-thiazinethiones **19a,b** react in *DMF* via *Dimroth*rearrangement to the corresponding 1-alkyl- and 1-phenyl-dihydro-2(1*H*)-pyrimidinethiones **1b, 2b, 1c, 2c** and further to 4-alkylamino- and 4-arylaminodihydro-2(1*H*)-pyridinethiones **6c, d.**

Die Methylpyrimidin—Pyridinumlagerung von 1-Alkyl- bzw. 1-Aryl-6-methyldihydro-2(1*H*)-pyrimidinthionen (**1b, c**) bzw. der tautomeren Methylenverbindungen (**2b, c**)[1–4] verläuft unter Heterolyse von **2b,c** zu den 3-Alkylamino- bzw. 3-Arylamino-3-butenylisothiocyanaten (**5c, d**)[4], die sich dann zu 4-Alkylamino- bzw. 4-Arylaminodihydro-2(1*H*)-pyridinthionen (**6c, d**) cyclisieren. Eine Variante der genannten

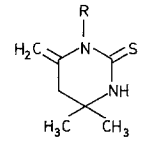


0026-9247/78/0109/0543/$ 01.60

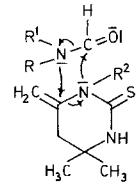
Umlagerung stellt die Aminolyse von Dihydro-6-methyl-2(1*H*)-pyrimidinthionen (**1 a**) durch Dialkylformamide bzw. Alkylformamide zu 3-Dialkylamino- bzw. 3-Alkylamino-3-butenylisothiocyanaten (**5 a, b, c**) bzw. deren Ringschluß zu 4-Dialkylamino- bzw. 4-



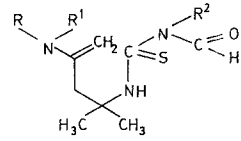
1 a: R=H
b: R=$CH_3$
c: R=$C_6H_5$



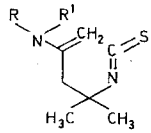
2 a–c: wie 1 a–c



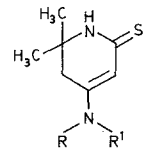
3 a: R=$R^1$=$CH_3$, $R^2$=H
b: R=$R^1$=$C_2H_5$, $R^2$=H
c: R=H, $R^1$=$CH_3$, $R^2$=H
d: R=$R^1$=$R^2$=$CH_3$
e: R=$R^1$=$CH_3$, $R^2$=$C_6H_5$



4 a–e: wie 3 a–e



5 a: R=$R^1$=$CH_3$
b: R=$R^1$=$C_2H_5$
c: R=H, $R^1$=$CH_3$
d: R=H, $R^1$=$C_6H_5$



6 a–d: wie 5 a–d

Alkylaminodihydro-2(1*H*)-pyridinthionen (**6 a, b, c**) dar. Über diese Reaktion sowie über die Umlagerung von 1-Alkyl- bzw. 1-Aryldihydro-6-methyl-2(1*H*)-pyrimidinonen (**15 b, c**) bzw. der tautomeren Methylenkörper (**16 b, c**) zu 4-Aminodihydro-2(1*H*)-pyridinonen (**18 a, b**) wird in der vorliegenden Arbeit berichtet.

Anläßlich einer Mitteilung über Synthesen von 4-Aminodihydro-2(1*H*)-pyridinthionen (**6**)[4] berichteten wir, daß sich das Dihydro-4,4,6-trimethyl-2(1*H*)-pyrimidinthion (**1 a**) im Gegensatz zu 1-Alkyl- bzw. 1-

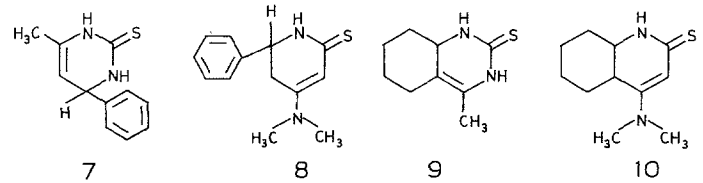
Aryldihydro-2(1*H*)-pyrimidinthionen (**1 b, 2 b, 1 c, 2 c**) in siedendem Dimethylformamid (*DMF*) nicht verändert, jedoch bei höherer Temperatur in das 5,6-Dihydro-6,6-dimethyl-4-dimethylamino-2(1*H*)-pyridinthion (**6 a**) in 29proz. Ausbeute übergeführt wird. Ebenso wie mit *DMF* reagiert **1 a** mit Diäthylformamid (*DÄF*) (21% Ausb.) und in allerdings geringeren Ausbeuten mit Methylformamid im Autoklaven bei 180° zu **6 b** bzw. **6 c**. Dimethyl- bzw. Diäthylthioharnstoff waren nur in Spuren nachweisbar. Mit 40proz. Dimethylaminlösung in absol. Dioxan gibt **1 a** unter gleichen Bedingungen 10% **6 a** und deutlich nachweisbare Mengen Dimethylthioharnstoff. Durch 40proz. Diäthylaminlösung in absol. Dioxan wird **1 a** nicht verändert. Die schon beschriebene Umwandlung des 3,4-Dihydro-4,4,6-trimethyl-1,3-thiazin-2-thions[6] durch *DMF* zu **6 a** erfolgt in 32% Ausbeute, während mit Dimethylamin in Dioxan überwiegend Dimethylthioharnstoff (62%) und wenig Dimethylaminodihydropyridinthion **6 a** (8%) gebildet werden.

Für den Verlauf der Umlagerung von **1 a** in **6 a** in *DMF* bzw. *DÄF* kann demnach gefolgert werden, daß durch Zersetzung von *DMF* entstehendes freies Dimethylamin in untergeordnetem Ausmaß **1 a** in **6 a** überführt, während freies Diäthylamin nicht mehr in Reaktion tritt. Als dominanter Vorgang muß ein direkter Angriff des Dialkylformamides an **1 a** angenommen werden, wobei die aus **1 a** entstehende Methylenverbindung **2 a** mit dem Dialkylformamid bzw. auch dem Alkylformamid unter wechselseitiger Aminolyse (**3 a, b, c**) über die Zwischenprodukte **4 a, b, c** zu denAminodihydropyridinthionen **6 a, b, c** reagieren könnte.

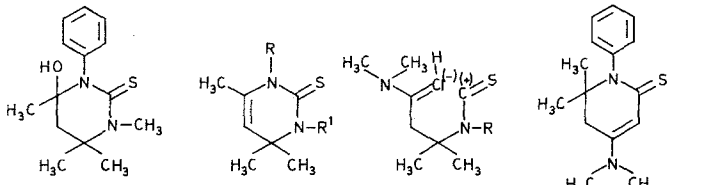
Ebenso wie **1 a** verhalten sich andere in Pos. 1 nichtsubstituierte Dihydro-6-methyl-2(1*H*)-pyrimidinthione, wie z. B. das Dihydro-6-methyl-4-phenyl-2(1*H*)-pyrimidinthion **7** bzw. das 3,5,6,7,8,8a-Hexahydro-4-methyl-2(1*H*)-chinazolinthion **9** gegenüber *DMF*. Während sich **7** bzw. **9** in siedendem *DMF* nicht verändern, tritt bei Behandlung von **7** bzw. **9** mit *DMF* im Autoklaven bei 180° Aminolyse zum entsprechenden Aminoalkenylisothiocyanat (**5**) und weiter Cyclisierung zum Dihydro-4-dimethylamino-6-phenyl-2(1*H*)-pyridinthion **8** bzw. 4-Dimethylamino-4a,5,6,7,8,8a-hexahydro-2(1*H*)-chinolinthion **10** ein. Nach diesen Ergebnissen kann gefolgert werden, daß auch weitere in Pos. 1 nichtsubstituierte Dihydro-6-methyl-2(1*H*)-pyrimidinthione[5] durch Einwirkung von Dialkylformamiden bei höheren Temperaturen in die entsprechenden 4-Dialkylaminodihydro-2(1*H*)-pyridinthione (**6**) überführbar sind.

Entsprechend dem Dihydro-3,4,4,6-tetramethyl-1,3-thiazin-2-thion[4, 6] reagiert auch das Dihydro-3,4,4,6-tetramethyl-2(1*H*)-pyrimidinthion **12 a** nicht mit *DMF* im Autoklaven bei 180°. Analog verhält sich das über die 6-Hydroxyverbindung **11** erhaltene Dihydro-

3,4,4,6-tetramethyl-1-phenyl-2(1*H*)-pyrimidinthion **12c**; im Unterschied hierzu kann bei analoger Behandlung des Dihydro-4,4,6-trimethyl-3-phenyl-2(1*H*)-pyrimidinthions **12b** mit *DMF* — in allerdings sehr geringer Ausbeute — das Dihydro-6,6-dimethyl-4-



7 8 9 10



11



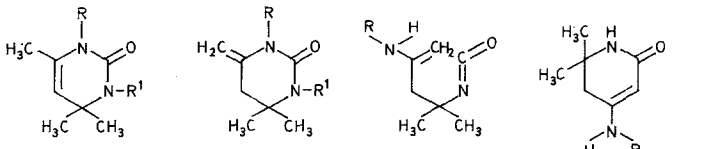
12a: R=R¹=CH₃
b: R=H, R¹=C₆H₅
c: R=C₆H₅, R¹=CH₃



13a: R=CH₃
b: R=C₆H₅



14

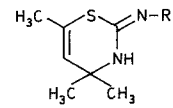


15a: R=R¹=H
b: R=C₆H₅-CH₂, R¹=H
c: R=C₆H₅, R¹=H
d: R=C₆H₅, R¹=CH₃

16a–c: wie 15a–c

17a: R=C₆H₅-CH₂
b: R=C₆H₅

18a–b: wie 17a–b



19a: R=CH₃
b: R=C₆H₅

dimethylamino-1-phenyl-2(1*H*)-pyridinthion (**14**) isoliert werden. Das unterschiedliche Verhalten von **12a, c** bzw. **12b** kann aus dem unterschiedlichen Energieniveau der für die Bildung der entsprechenden Pyridinthione (**14**) notwendigen Zwischenprodukte **13a, b** erklärt werden. Während der N-Phenylrest das Entstehen des Zwitterions **13b** durch Mesomeriestabilisierung ermöglicht, ist der Übergang von **12a, c** in **13a** mangels eines entsprechenden mesomeriestabilisierenden Effektes der am Stickstoff befindlichen Methylgruppe nicht mehr möglich.

Auch 1-Alkyl- bzw. 1-Aryldihydro-6-methyl-2(1*H*)-pyrimidinthione bzw. ihre Methylentautomeren (**1b, 2b, 1c, 2c**) unterliegen zum Teil der Aminolyse durch *DMF*, wenn die Umsetzungen im Autoklaven bei 180° durchgeführt werden. Im Gegensatz zur Behandlung mit siedendem *DMF*[1] geht das 1-Methylpyrimidinthion **1b, 2b** hier zu 27% die Methylpyrimidin—Pyridinumlagerung zum Methylaminopyridinthion **6c** und zu 73% die Aminolyse durch *DMF* zum Dimethylaminopyridinthion **6a** ein. Aus **1c, 2c** entstehen 60% Phenylaminopyridinthion **6d** und 40% Dimethylaminopyridinthion **6a**. Bei analoger Behandlung von **6d** mit *DMF* wird **6a** nur in sehr untergeordnetem Ausmaß (3%) gebildet. Für den Übergang von **2b, c** zu **6a** kann ein Reaktionsablauf über **3d,e, 4d,e** und **5a** angenommen werden.

Im Unterschied zum Dihydrotrimethyl-2(1*H*)-pyrimidinthion **1a** wird das entsprechende Pyrimidinon **15a** durch *DMF* bei 180° nicht verändert; bei höheren Temperaturen treten dann Zersetzungserscheinungen in den Vordergrund. Das 1-Benzyl-6-methylpyrimidinon **15b** bzw. sein Methylentautomeres **16b** sowie die analogen 1-Phenylverbindungen **15c, 16c** verändern sich in siedendem *DMF* nicht; bei 230° findet in 13- bzw. 26proz. Ausbeute Umlagerung zu den Aminodihydropyridonen **18a, b** statt. Auch hier muß als Reaktionsmechanismus primäre Heterolyse von **16b, c** zu den Aminobutenylisocyanaten **17a, b** angenommen werden; die Aminolyse zu entsprechenden Dialkylaminopyridinonen, wie sie bei Einwirkung von *DMF* bei höheren Temperaturen auf **1b, 2b, 1c, 2c** beobachtet wurde, konnte hier nicht festgestellt werden.

Eine weitere *Dimroth*umlagerung von 2-Alkylimino- bzw. 2-Arylimino-1,3-thiazinen[7] konnte bei Einwirkung von *DMF* bei 180° auf das 2-Methylimino- bzw. 2-Phenyliminotetrahydro-4,4,6-trimethyl-1,3-thiazin **19a, b** beobachtet werden. Da hier, allerdings in geringen Ausbeuten, die Aminodihydro-2(1*H*)-pyridinthione **6c, d** entstehen, muß angenommen werden, daß primär *Dimroth*umlagerung von **19a, b** zu den Dihydropyrimidinthionen **1b, 2b, 1c, 2c** eintritt, welche dann unter Heterolyse über **5c, d** zu **6c, d** reagieren.

Dem Jubiläumsfonds der Oesterreichischen Nationalbank sind wir für die Unterstützung dieser Arbeit zu großem Dank verpflichtet.

## Experimenteller Teil

1. *Methylpyrimidin—Pyridin-Umlagerung der 6-Methyldihydro-2(1H)-pyrimidinthione* **1a, b,** (**2b**), (**2c**), **7, 12b**, *der 6-Methyldihydro-2(1H)-pyrimidinone* **15b, c**, *der 6-Methyl-2-iminodihydro-1,3-thiazin-2-thione* **19a, b** *sowie des 4-Methylhexahydro-2(1H)-chinazolinthions* **9**.

Man erhitzt 3 g **1a, b,** (**2b**), (**2c**), **7, 9, 12b, 15b, c, 19a, b**[8] in 100 ml Dimethylformamid (*DMF*), Diäthylformamid (*DÄF*) bzw. Methylformamid (*MFA*) bei bestimmter Temperatur im Autoklaven, dampft nach beendeter Reaktion im Vak. zur Trockne ein und reibt den Rückstand mit dem angegebenen Lösungsmittel durch, wobei das entsprechende Pyridinthion bzw. Chinolinthion kristallin anfällt.

a) **1a**, *DMF*, 24 Stdn., 180°, 2-Propanol, Ausb. 1,1 g **6a.**

b) **1a**, *DÄF*, 24 Stdn., 180°, 2-Propanol, Ausb. 0,9 g **6b.**

c) **1a**, *MFA*, 24 Stdn., 180°, Äthanol, Ausb. 0,4 g **6c.**

d) **1b, 2b**, *DMF*, 24 Stdn., 180°, 2-Propanol, Ausb. 2,0 g **6** + **c.** Das Gemisch besteht laut spektroskopischen Befunden aus 73 mol% **6a** und 27 mol% **6c.**

e) **1c, 2c**, *DMF*, 24 Stdn., 180°, 2-Propanol, Ausb. 1,2 g **6a** + **6d.** Das Gemisch besteht laut spektroskopischen Befunden aus 41 mol% **6a** und 59 mol% **6d.**

f) **7**, *DMF*, 24 Stdn., 180°, Äthanol, Ausb. 0,8 g **8.**

g) **12b**, *DMF*, 24 Stdn., 180°, 2-Propanol, Ausb. 0,2 g **14.**

h) **15b**, *DMF*, 36 Stdn., 230°, 2-Propanol, Ausb. 0,4 g **18a.**

i) **15c**, *DMF*, 16 Stdn., 230°, Äthanol, Ausb. 0,8 g **18b.**

j) **19a**, *DMF*, 16 Stdn., 180°, 2-Propanol, Ausb. 0,25 g **6c.**

k) **19b**, *DMF*, 16 Stdn., 180°, 2-Propanol, Ausb. 0,3 g **6d.**

l) **9**, *DMF*, 24 Stdn., 180°, Butanol, Ausb. 0,8 g **10.**

*4-Dimethylamino-5,6-dihydro-6,6-dimethyl-2(1H)-pyridinthion* (**6a**)

Nach IR- und NMR-Spektrum identisch mit nach *Zigeuner* et al.[3] dargestelltem **6a.**

*4-Diäthylamino-5,6-dihydro-6,6-dimethyl-2(1H)-pyridinthion* (**6b**)

Das so erhaltene Dihydropyridinthion **6b** ist mit dem auf anderen Wegen erhaltenen Produkt **6b**[6] nach IR- und NMR-Spektrum identisch.

*5,6-Dihydro-6,6-dimethyl-4-methylamino-2(1H)-pyridinthion* (**6c**)

Nach IR- und NMR-Spektrum identisch mit nach *Zigeuner* et al.[1] dargestelltem **6c.**

*5,6-Dihydro-6,6-dimethyl-4-phenylamino-2(1H)-pyridinthion* (**6d**)

Nach IR- und NMR-Spektrum identisch mit nach *Zigeuner* et al.[1] dargestelltem **6d.**

*4-Dimethylamino-5,6-dihydro-6-phenyl-2(1H)-pyridinthion* (**8**)

Schmp. 228°, Nadeln aus *Et*OH.

$C_{13}H_{16}N_2S$. Ber. C 67,20, H 6,94, N 12,06, S 13,80.
Gef. C 67,22, H 6,90, N 12,07, S 13,73.

*4-Dimethylamino-4a,5,6,7,8,8a-hexahydro-2(1H)-chinolinthion* (**10**)

Schmp. 257°, Nadeln aus 2-Propanol.

$C_{11}H_{18}N_2S$. Ber. C 62,81, H 8,63, N 13,32, S 15,24.
Gef. C 62,92, H 8,75, N 13,33, S 15,22.

*4-Dimethylamino-5,6-dihydro-6,6-dimethyl-1-phenyl-2(1H)-pyridinthion* (**14**)

Schmp. 270°, Nadeln aus *Et*OH.

$C_{15}H_{20}N_2S$. Ber. C 69,19, H 7,74, N 10,76, S 12,31.
Gef. C 69,40, H 7,84, N 10,89, S 12,13.

*4-Benzylamino-5,6-dihydro-6,6-dimethyl-2(1H)-pyridon* (**18a**)

Nach IR- und NMR-Spektren identisch mit nach *Zigeuner* et al.[1] dargestelltem **18a**.

*5,6-Dihydro-6,6-dimethyl-4-phenylamino-2(1H)-pyridon* (**18b**)

Das so erhaltene Dihydropyridon **18b** ist mit dem auf anderem Wege erhaltenen Produkt **18b**[1] nach IR- und NMR-Spektrum identisch.

2. *3,4-Dihydro-3,4,4,6-tetramethyl-1-phenyl-2(1H)-pyrimidinthion* (**12c**)

Zu 9,7 g 40proz. wäßr. Methylaminlösung tropft man bei 5° 12,3 g 4-Methyl-3-penten-2-on zu, rührt noch 15 Min., extrahiert mit Äther, den man über $Na_2SO_4$ trocknet. Nach dem Einengen fügt man bei 5° unter Rühren 16,9 g Phenylisothiocyanat — gelöst in 30 ml Äther — zu, wobei 18 g eines Gemisches von viel Tetrahydro-6-hydroxypyrimidinthion **11** mit wenig Dihydropyrimidinthion **12c** kristallin anfallen. Durch Umkristallisieren aus *Et*OH/konz. HCl = 100/1 erhält man reines **12c**. Ausb. 13,8 g.

Schmp. 127°, Nadeln aus *Et*OH/konz. HCl.

$C_{14}H_{18}N_2S$. Ber. C 68,25, H 7,37, N 11,37, S 13,01.
Gef. C 68,50, H 7,50, N 11,49, S 13,02.

Das Gemisch von **11** und **12c** wird im Formelschema von *Ovèchkin* et al.[9] als Zwischenprodukt der Synthese des 3,4-Dihydro-3-methyl-2-phenylimino-2*H*-1,3-thiazins angeführt, im Exper. Teil (l. c.) jedoch nicht beschrieben.

3. *3,4-Dihydro-3,4,4,6-tetramethyl-1-phenyl-2(1H)-pyrimidinon* (**15d**)

Man löst 4 g KOH in 300 ml 70proz. Äthanol, fügt 3 g **12c** zu, versetzt während 30 Min. portionsweise mit 10 ml 30proz. $H_2O_2$ und rührt noch 6 Stdn. Nach Zerstörung des überschüssigen Peroxydes mit 30proz. $NaHSO_3$-Lösung wird mit KOH alkalisiert, im Vak. zur Trockne eingedampft und der Rückstand mit 50 ml $H_2O$ behandelt, wobei sich **15d** kristallin abscheidet. Ausb. 2,1 g **15d**.

Schmp. 117°, Stäbchen aus 30proz. *Et*OH.

$C_{14}H_{18}N_2O$. Ber. C 73,01, H 7,88, N 12,16, O 6,95.
Gef. C 73,16, H 7,84, N 12,28, O 6,83.

NMR-Spektren (τ-Werte in ppm bezogen auf 3-(Trimethylsilyl)-propionsäure-$d_4$-Natriumsalz als innerer Standard):

**8** 5 aromat. H 2,60 (s); NH 3,10 (d); =CH 4,30 (s); *Ar*—CH—N 5,40 (m); $N(CH_3)_2$ 7,05 (s); $CH_2$ 7,40 (m).

**10** NH 2,70 (b); =CH 4,5 (s); CH-8a 6,30 (m); $N(CH_3)_2$ 7,00 (s); CH-4a 7,80 (m); $CH_2$ 8,00—8,70 (8H, m, b).

**12c** 5 aromat. H 2,50—3,00 (m); =CH 5,30 (s); $NCH_3$ 6,60 (s); $CH_3$ 8,60 (9H, s).

**14** 5 aromat. H 2,50—3,00 (m); =CH 4,10 (s); $N(CH_3)_2$ 7,00 (s); $CH_2$ 7,40 (s); $CH_3$ 8,70 (6H, s).

**15d** 5 aromat. H 2,50—2,90 (m); =CH 5,40 (s); $NCH_3$ 7,05 (s); $CH_3$ 8,50 (s); $CH_3$ 8,65 (6H, s).

IR-Spektren:

**6b** NH 3170 $cm^{-1}$; C=C—(C=S)—NH 1570, 1530, 1510 $cm^{-1}$.

**8** NH 3240 $cm^{-1}$; Aromat 1600, 1590 $cm^{-1}$; C=C—(C=S)—NH 1570, 1560, 1505 $cm^{-1}$.

**10** NH 3190 $cm^{-1}$; C=C—(C=S)—NH 1570, 1560, 1515 $cm^{-1}$.
**12 c** C=C 1700 $cm^{-1}$; Aromat 1590, 1490 $cm^{-1}$.
**14** C=C 1565 $cm^{-1}$.
**15 d** C=C 1700 $cm^{-1}$; C=O 1645 $cm^{-1}$; Aromat 1600, 1500 $cm^{-1}$.

## Literatur


[1] *G. Zigeuner, W.-B. Lintschinger, A. Fuchsgruber* und *Kr. Kollmann*, Mh. Chem. **107,** 155 (1976).
[2] *G. Zigeuner, W.-B. Lintschinger, A. Fuchsgruber* und *Kr. Kollmann*, Mh. Chem. **107,** 171 (1976).
[3] *G. Zigeuner, Kr. Kollmann, W.-B. Lintschinger* und *A. Fuchsgruber*, Mh. Chem. **107,** 183 (1976).
[4] *G. Zigeuner* und *K. Schweiger*, Mh. Chem. **107,** 1361 (1976).
[5] *G. Zigeuner, W. Galatik, W.-B. Lintschinger* und *F. Wede*. Mh. Chem. **106,** 1219 (1975).
[6] *K. Schweiger, A. Fuchsgruber* und *G. Zigeuner*, Mh. Chem. **108**, 243 (1977).
[7] *G. Zigeuner, T. Strallhofer, F. Wede* und *W.-B. Lintschinger*, Mh. Chem. **106,** 1469 (1975).
[8] *L. A. Ignatova, P. L. Ovechkin* und *B. V. Unkovskii*, Chem. Abstr. **73,** 25408j (1970).
[9] *P. L. Ovechkin, L. A. Ignatova* und *B. V. Unkovskii*, Khim. Get. Soed. **1972,** 941.