

Über Heterocyclen, 15. Mitt.:

2-Oxo- bzw. 2-Thiono-6-phenyltetrahydropyrimidine

Von

G. Zigeuner, M. Bayer, F. Paltauf und E. Fuchs

Aus der Lehrkanzel für Pharmazeutische Chemie der Universität Graz

(Eingegangen am 4. Oktober 1966)

Bei der Umsetzung von Vinylphenylketonen mit Harnstoffen oder Thioharnstoffen entstehen 2-Oxo- bzw. 2-Thionotetrahydropyrimidine und 2-Oxo- bzw. 2-Thiono-5-(β -benzoyläthyl)-6-phenyltetrahydropyrimidine; β -Benzoyläthyldimethylamin und analoge Basen geben mit Thioharnstoffen nur 5- β -Benzoyläthyl-derivate. 2-Oxo- und 2-Thiono-6-phenyltetrahydropyrimidine sind in der Kernstelle 5 alkylierbar bzw. aminoalkylierbar.

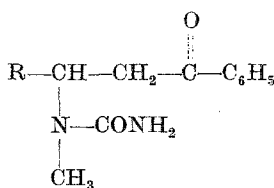
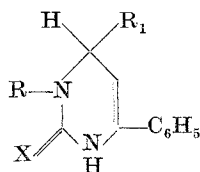
Vinyl phenyl ketones react with ureas or thioureas to 2-oxo- or 2-thionotetrahydropyrimidines and 2-oxo- or 2-thiono-5-(β -benzoylethyl)-6-phenyltetrahydropyrimidines; β -benzoylethyldimethylamines and analogous compounds give with thio-carbamides 5- β -benzoylethyl derivatives. 2-oxo- and 2-thiono-6-phenyltetrahydropyrimidines react with 1-phenyl-2-propene-1-ones, β -benzoylethylamines resp. formaldehyde and amines to 5-alkyl products.

Die Synthese von Verbindungen der Reihe der 2-Oxo- bzw. 2-Thiono-6-phenyltetrahydropyrimidine ist auf verschiedenen Wegen möglich. So entstehen das 2-Oxo-3-methyl-6-phenyltetrahydropyrimidin (2)^{1, 2} und sein 4-Methylhomologes 4 aus den N- β -Benzoyläthyl-N-methylharnstoffen 8² bzw. 9, die Verbindungen 1, 3, 4 bilden sich beim Verschmelzen von 1-Phenylpropen-(2)-on-(1) bzw. 1-Phenylbuten-(2)-on-(1) mit Harnstoffen, 3 und 4 auch bei Behandlung von 5 bzw. 6 mit H₂O₂. Die Reaktion von 1-Phenylbuten-(2)-on-(1) bzw. 1,3-Diphenylpropen-(2)-on-(1) mit

¹ W. Traube, Ber. dtsh. chem. Ges. **27**, 277 (1900).

² C. Mannich und G. Heilner, Ber. dtsh. chem. Ges. **55**, 364 (1922).

Thioharnstoffen führt bei Verwendung von Na-Alkoholat³ oder KOH⁴ als Kondensationsmittel zu den 2-Thiono-6-phenyltetrahydropyrimidinen 5—7; Einwirkung von Ammoniumrhodanid auf 1-Phenylbuten-(2)-on-(1) gibt⁵ 5.



1: R = R₁ = H, X = O

2: R = CH₃, R₁ = H, X = O

3: R = H, R₁ = CH₃, X = O

4: R = R₁ = CH₃, X = O

5: R = H, R₁ = CH₃, X = S

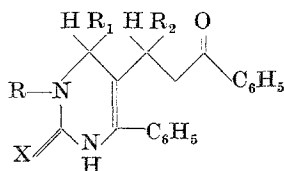
6: R = R₁ = CH₃, X = S

7: R = CH₃, R₁ = C₆H₅, X = S

8: R = H

9: R = CH₃.

Im Gegensatz zu den angeführten Reaktionen können bei der Umsetzung von Phenylvinylketonen mit Harnstoffen im sauren Medium die entsprechenden Tetrahydropyrimidine (1—4) nicht erhalten werden. 1-Phenylbuten-(2)-on-(1) reagiert mit Harnstoff zum 4-Methyl-6-phenyl-



10: R = R₁ = R₂ = H, X = O

11: R = R₁ = R₂ = H, X = S

12: R = CH₃, R₁ = R₂ = H, X = S

13: R = R₁ = R₂ = CH₃, X = O

14: R = R₁ = R₂ = CH₃, X = S

15: R = R₁ = CH₃, R₂ = H, X = S

16: R = H, R₁ = R₂ = C₆H₅, X = O

17: R = CH₃, R₁ = R₂ = C₆H₅, X = O

18: R = CH₃, R₁ = R₂ = C₆H₅, X = S.

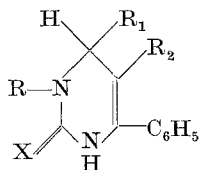
³ R. Zimmermann, B. Brähler und H. Hotze, Angew. Chem. **72**, 78 (1960), beobachteten bei der Reaktion von 1,3-Diphenylpropen-(2)-on-(1) mit Thioharnstoff und Na-Äthylat die Bildung des entsprechenden Hydroxyhexahydropyrimidins.

⁴ Nach J. Willems und A. Vandenberghe, Chem. Abstr. **54**, 22 657 b (1960), entstehen aus Mesityloxid und anderen aliphatischen α,β -ungesätt. Ketonen mit Thiocarbaminen und KOH 2-Thionotetrahydropyrimidine.

⁵ Vgl. Th. E. Robbins, U. S. Pat. 2 539 480; Chem. Abstr. **45**, 5726 f (1951).

pyrimidinon-(2)⁶, welches durch Disproportionierung von primär gebildetem Tetrahydropyrimidin 3 entsteht⁷. 1-Phenylpropen-(2)-on-(1), 1-Phenylbuten-(2)-on-(1) sowie 1,3-Diphenylpropen-(2)-on-(1) geben unter Alkylierung der intermediär gebildeten Tetrahydropyrimidine (1, 4) in guten Ausbeuten 2-Oxo-5-(β -benzoyläthyl)-6-phenyltetrahydropyrimidine 10, 13, 16, 17. Ein analoger Reaktionsablauf ist auch bei Einwirkung von Thioharnstoffen im alkalischen Medium auf β -Benzoyläthyldimethylamin, Bis-(β -benzoyläthyl)-methylamin, Tris-(β -benzoyläthyl)-amin⁸ sowie 1-Phenylbuten-(2)-on-(1) und 1,3-Diphenylpropen-(2)-on-(1) (11, 12, 14, 18) zu beobachten.

Die Struktur der 2-Oxo- bzw. 2-Thiono-5-(β -benzoyläthyl)-6-phenyltetrahydropyrimidine (10—18) wurde durch Synthese sowie IR- und NMR-Spektren bewiesen. Das 2-Oxo-3,4-dimethyl-6-phenyltetrahydropyrimidin (4) reagiert mit dem 1-Phenylbuten-(2)-on-(1) im sauren Medium unter Alkylierung der Kernstelle 5 zum 2-Oxo-3,4-dimethyl-5-(α -methyl- β -benzoyläthyl)-6-phenyltetrahydropyrimidin (13). 6 gibt mit dem 1-Phenylbuten-(2)-on-(1) im alkalischen Milieu die 5-(α -Methyl- β -benzoyl)-verbindung 14, während sich das 2-Thiono-3-methyl-4,6-diphenyltetrahydropyrimidin (7) mit 1,3-Diphenylpropen-(2)-on-(1) bei Anwesenheit von Säuren und Basen zum 2-Thiono-3-methyl-4,6-diphenyl-



19: R = R₁ = CH₃, R₂ = CH₂—CH(COC₆H₅)—(CH₂)₂—CO—C₆H₅,
X = O

20: R = R₁ = CH₃, R₂ = (CH₂)₂—C≡N, X = O

21: R = H, R₁ = CH₃, R₂ = CH₂—N, X = O

22: R = R₁ = CH₃, R₂ = CH₂—N, X = O

23: R = H, R₁ = CH₃, R₂ = CH₂—N, X = S

24: R = H, R₁ = CH₃, R₂ = CH₂—N(CH₃)₂, X = S.

⁶ P. N. Evans, J. prakt. Chem. [2] 48, 508 (1893), stellte bereits das 4-Methyl-6-phenylpyrimidinon-(2) aus Benzoylacetone und Harnstoff dar.

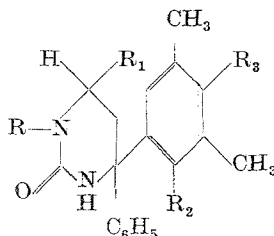
⁷ Eine analoge Disproportionierung beschreiben C. Mannich und G. Heilner², die bei Einwirkung von Säuren auf 2 das 2-Oxo-3-methyl-6-phenyl-2,3-dihydropyrimidin und das entsprechende Hexahydroderivat erhielten.

⁸ Mannichsche Basen der aliphatischen Reihe, wie das 1-Dimethylamino-2-methylbutanon-(3) oder das 2-Dimethylaminomethylcyclohexanon, reagieren unter analogen Bedingungen zum 2-Thiono-5,6-dimethyltetrahydropyrimidin bzw. 2-Thiono-octahydrochinazolin; G. Zigeuner und Mitarbeiter, unveröffentlicht.

5-(α -phenyl- β -benzoyläthyl)-tetrahydropyrimidin **18** umgesetzt. Einwirkung von H_2O_2 führt **14** in **13** über.

2-Oxo- bzw. 2-Thiono-6-phenyltetrahydropyrimidine (**1**—**7**) sind auch der C-Alkylierung durch das β -Benzoyläthyl-dimethylamin im alkalischen Medium zugänglich, wobei aus dem Thionotetrahydropyrimidin **6** das β -Benzoyläthylderivat **15** entsteht, während das 2-Oxotetrahydropyrimidin **4** erst unter schärferen Bedingungen umgesetzt werden kann; unter Reaktion von 2 Mol Mannichbase wird das 2-Oxo-3,4-dimethyl-5-(2',4'-dibenzoylbutyl)-6-phenyltetrahydropyrimidin **19** gebildet, dessen Struktur u. a. aus dem Auftreten einer NH-Bande im IR-Spektrum hervorgeht. Ebenso sind 2-Oxo- bzw. 2-Thiono-6-phenyltetrahydropyrimidine (**1**—**7**) auch der Cyanäthylierung und Aminoalkylierung zu 5-Alkyl-6-phenyltetrahydropyrimidinen (**20**—**24**) zugänglich. **4** reagiert mit Acrylnitril bei Anwesenheit von Na-Alkoholat zum 2-Oxo-3,4-dimethyl-5-(β -cyanoäthyl)-6-phenyltetrahydropyrimidin (**20**). Formaldehyd und sec. Amine setzen sich mit **3**, **4**, **5** zu den 5-Dialkylaminomethyltetrahydropyrimidinen **21**—**24** um⁹. Die genannten Alkylierungen und Aminoalkylierungen verlaufen im allgemeinen in Ausbeuten um 60%.

1—**4** geben mit Phenolen die 2-Oxo-6-phenyl-6-hydroxyphenylhexahydropyrimidine **25**—**28**.



- 25**: $\text{R} = \text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{H}$, $\text{R}_3 = \text{OH}$
26: $\text{R} = \text{CH}_3$, $\text{R}_1 = \text{R}_3 = \text{H}$, $\text{R}_2 = \text{OH}$
27: $\text{R} = \text{R}_3 = \text{H}$, $\text{R}_1 = \text{CH}_3$, $\text{R}_2 = \text{OH}$
28: $\text{R} = \text{R}_1 = \text{CH}_3$, $\text{R}_2 = \text{OH}$, $\text{R}_3 = \text{H}$.

Wie die angeführten Experimente zeigen, ist das reaktive Verhalten der 2-Oxo- bzw. 2-Thiono-6-phenyltetrahydropyrimidine (**1**—**7**) ebenso wie dasjenige von 2-Oxo-4-alkyl- sowie 2-Oxo- bzw. 2-Thiono-4,4,6-trialkyltetrahydropyrimidinen¹⁰ durch die Nukleophilie der Kernstelle 5 und Elektrophilie der Kernstelle 6 bedingt.

⁹ Vgl. G. Zigeuner, W. Adam und W. Galatik, Mh. Chem. **97**, 52 (1966).

¹⁰ Vgl. G. Zigeuner und W. Rauter, Mh. Chem. **96**, 1950 (1965); G. Zigeuner, E. Fuchs und W. Galatik, l. c. **97**, 43 (1966); G. Zigeuner, H. Hamberger, H. Blaschke und H. Sterk, l. c. **97**, 1408 (1966).

Weitere Untersuchungen¹¹ ergaben, daß auch 2-Oxo- bzw. 2-Thiono-6-methyl- sowie -6-styryltetrahydropyrimidine der C-Alkylierung durch β -Aminoäthylketone, Vinylphenylketone, Acrylnitril usw. unterliegen, wobei sekundär Ringschlußreaktionen eintreten. Hierüber wird später berichtet werden.

Der I. R. Geigy AG., Basel, sind wir für die Unterstützung dieser Arbeit zu Dank verpflichtet.

Experimenteller Teil

1. 2-Oxo-6-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin (1)

a) 2,8 g 1-Phenylbuten-(2)-on-(1), 6 g Harnstoff und eine Spatelspitze Hydrochinon werden unter Rühren in N₂-Atmosphäre 30 Min. auf 170° erhitzt, die Schmelze 2mal mit Alkohol extrahiert und der beim Abkühlen auskristallisierende Harnstoff abgenutscht. Hierauf engt man zur Trockene ein, digeriert mehrmals mit kaltem H₂O, reibt den amorphen Rückstand mit Alkohol an und kristallisiert aus dem gleichen Lösungsmittel um. Breite Nadeln vom Schmp. 195°, Ausb. 0,5 g.

C₁₀H₁₀N₂O. Ber. C 68,95, H 5,78, N 16,08.
Gef. C 68,98, H 5,85, N 15,84.

b) 2-Oxo-6-phenyl-6-(4'-hydroxy-3',5'-dimethylphenyl)-hexahydropyrimidin (25)

0,5 g 1 und 5 g 2,6-Xylenol geben nach 3stdg. Erhitzen mit 4 ml gesätt. alkohol. HCl und 1 ml konz. HCl, Entfernen des überschüssigen Xylenols durch Wasserdampfdestillation und Umkristallisation mit Alkohol 0,5 g 25; Nadeln vom Schmp. 247°.

C₁₈H₂₀N₂O₂. Ber. C 72,94, H 6,80. Gef. C 73,20, H 7,02.

2. Umsetzungen mit 2-Oxo-3-methyl-6-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin (2)^{2, 12}

a) *Acetat*: Kristalle aus Cyclohexan, Schmp. 105°.

C₁₃H₁₄N₂O₂. Ber. N 12,12. Gef. N 12,32.

b) 2-Oxo-3-methyl-6-phenyl-6-(2'-hydroxy-3',5'-dimethylphenyl)-hexahydropyrimidin (26)

1 g 2 und 5 g 2,4-Xylenol geben nach Behandlung wie sub 1 b) 0,8 g 26. Tafeln aus 80proz. Alkohol, Schmp. 252°.

C₁₉H₂₂N₂O₂. Ber. N 9,02. Gef. N 8,99.

Monoacetat: Plättchen aus Cyclohexan, Schmp. 180°.

C₂₁H₂₄N₂O₃. Ber. C 71,57, H 6,86. Gef. C 71,71, H 7,06.

¹¹ G. Zigeuner und Mitarbeiter, unveröffentlicht; vgl. Dissertation M. Bayer, Univ. Graz, 1966.

¹² Das zur Synthese von 2 erforderliche β -Benzoyläthylmethylamin-hydrogenoxalat 8 wurde nach H. Becker, E. Fanghänel und W. Ecknig, Angew. Chem. 72, 633 (1960), dargestellt.

3. 2-Oxo-4-methyl-6-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin (3)

a) 4 g 1-Phenylbuten-(2)-on-(1) und 4 g Harnstoff werden 1 Stde. bei 180° erhitzt, die abgekühlte Schmelze mit H₂O ausgelaugt und mit Alkohol angerieben. Plättchen aus Alkohol oder CH₃OH; Schmp. 170°, Ausb. 1,6 g.

C₁₁H₁₂N₂O. Ber. N 14,88. Gef. N 14,72.

Acetat: Plättchen aus Aceton—H₂O; Schmp. 143°.

C₁₃H₁₄N₂O₂. Ber. C 67,81, H 6,13. Gef. C 67,66, H 6,09.

b) In einer Lösung von 0,6 g KOH in 10 ml 95proz. Alkohol wird 1 g 2-Thiono-4-methyl-6-phenyltetrahydropyrimidin (5) suspendiert und unter kräftigem Rühren 1 ml 30proz. H₂O₂ langsam zugetropft, bis die Reaktion unter starker Wärmeentwicklung einsetzt. Man hält die Temp. durch Kühlung bei 40°, gibt innerhalb 1 Stde. weitere 5 ml H₂O₂ in 5 Portionen zu und läßt bis zum Abklingen der Reaktion stehen. Nach Einengen im Vak. bis zur Trockene und Aufnehmen in H₂O fällt 3 kristallin an. Plättchen aus CH₃OH, Schmp. und Mischschmp. mit dem nach 3a) erhaltenen Tetrahydropyrimidin 3 170°; Ausb. 0,5 g.

C₁₁H₁₂N₂O. Ber. C 70,19, H 6,42. Gef. C 70,22, H 6,41.

3 reagiert mit β-Benzoyldimethylamin analog Vers. 15 bzw. 1-Phenylbuten-2-on-(1) nach Vers. 14 b) nicht.

c) 4-Methyl-6-phenylpyrimidinon-(2)

α) Bei 24stdg. Umsetzung von 2 g 1-Phenylbuten-(2)-on-(1) und 1,2 g Harnstoff mit 0,2 ml konz. HCl in 3 ml 80proz. Alkohol bei 50° bildet sich nach Neutralisation mit NaHCO₃ und Versetzen mit H₂O ein braunes Öl, aus welchem nach Durchreiben mit Essigester und Umkristallisieren aus Alkohol 0,2 g 4-Methyl-6-phenylpyrimidinon-(2) anfallen. Schmp. und Mischschmp. mit einem nach Evans⁶ erhaltenen Präparat 228°. Die Verbindung reagiert nicht mit 2,4-Xylenol wie sub 1 b).

C₁₁H₁₀N₂O. Ber. C 70,95, H 5,41, N 15,04.
Gef. C 70,75, H 5,45, N 15,27.

β) Man läßt eine Lösung von 0,5 g 3 in 4 ml Alkohol mit 3 Tr. konz. HCl 14 Stdn. bei 50° stehen und arbeitet wie oben auf. Schmp. und Mischschmp.⁶ 228°. Im Filtrat konnte mittels Papierchromatographie eine weitere Substanz nachgewiesen werden, bei der es sich um das entsprechende Hexahydropyrimidin handeln dürfte.

d) 2-Oxo-4-methyl-6-phenyl-6-(2'-hydroxy-3',5'-dimethylphenyl)-hexahydropyrimidin (27)

1 g 3 gibt mit 5 g 2,4-Xylenol nach Behandlung analog 1 b) 0,7 g 27. Nadeln aus Alkohol, Schmp. 245°.

C₁₉H₂₂N₂O₂. Ber. N 9,02. Gef. N 9,18.

e) 2-Oxo-4-methyl-5-piperidinomethyl-6-phenyltetrahydropyrimidin (21)

Man erhitzt 3 g 3, 1,9 g Piperidin-HCl und 0,5 g Paraformaldehyd in 30 ml Alkohol 1 Stde. zum Sieden, engt im Vak. ein, nimmt den öligen Rück-

stand in Wasser auf und versetzt die nach Abfiltrieren vom Unlöslichen erhaltene klare Lösung langsam mit 3proz. wäßriger NaOH bis zur vollständigen Fällung von **21**. Stäbchen aus Benzol vom Schmp. 205°, Ausb. 2,5 g.

$C_{17}H_{23}N_3O$. Ber. N 14,73. Gef. N 14,94.

4. *2-Oxo-3,4-dimethyl-6-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin* (**4**)

a) 3 g 1-Phenylbuten-(2)-on-(1) und 3 g Methylharnstoff werden 7 Stdn. bei 140° verschmolzen, nach dem Abkühlen mit Wasser ausgezogen und der Rückstand aus Alkohol umkristallisiert. 0,3 g **4** (Plättchen, Schmp. 141°).

$C_{12}H_{14}N_2O$. Ber. C 71,26, H 6,98, N 13,85.
Gef. C 70,88, H 6,89, N 13,73.

b) *N-β-Benzoylisopropyl-N-methylharnstoff* (**9**)

Man läßt die bei 0° unter tropfenweiser Zugabe von 6,3 ml 33proz. wäßr. Methylamin zu 5 g 1-Phenylbuten-(2)-on-(1) erhaltene Lösung 2 Stdn. stehen, neutralisiert mit 3 ml Essigsäure, fügt unter Rühren und weiterem Kühlen 2,8 g KCNO in 5 ml H₂O hinzu und trennt nach 1 Stde. die wäßrige Schicht ab. Nach Entfernen des H₂O im Vak. fällt **9** als gelbes Öl an, welches bald durchkristallisiert. Nadeln aus Benzol; Schmp. 118°, Ausb. 3,5 g.

$C_{12}H_{16}N_2O_2$. Ber. C 65,43, H 7,32, N 12,71.
Gef. C 65,70, H 7,12, N 12,78.

c) 1 g **9** gibt beim Versetzen mit 1 ml verd. HCl (1:1) eine klare Lösung, aus welcher nach kurzer Zeit das *Tetrahydropyrimidin* **4** kristallin anfällt. Ausb. 0,7 g, Schmp. und Mischschmp. mit **4** vom Vers. **4** a) 141°.

$C_{12}H_{14}N_2O$. Gef. N 13,95.

d) 1 g Thionotetrahydropyrimidin **6** wird mit insgesamt 5 ml 30proz. H₂O₂ wie sub 3 b) behandelt und aufgearbeitet, wobei 0,4 g **4** anfallen. Schmp. und Mischschmp. mit **4** a) 141°.

e) **4-Acetat**: Plättchen aus Cyclohexan, Schmp. 130°.

$C_{14}H_{16}N_2O_2$. Ber. C 68,83, H 6,60. Gef. C 68,86, H 6,72.

f) *2-Oxo-3,4-dimethyl-5-piperidinomethyl-6-phenyl-tetrahydropyrimidin* (**22**)¹³

IR-Spektrum: NH 3090 K, 3200 K.

g) *2-Oxo-3,4-dimethyl-6-phenyl-6-(2'-hydroxy-3',5'-dimethylphenyl)-hexahydropyrimidin* (**28**)

0,5 g **4** und 5 g 2,4-Xylenol geben, wie sub 1 b) umgesetzt, 0,4 g **28**. Stäbchen aus Alkohol, Schmp. 231°.

$C_{20}H_{24}N_2O_2$. Ber. C 74,04, H 7,46. Gef. C 74,11, H 7,44.

Analog entsteht **28** auch aus **9**.

28-Acetat: Stäbchen aus Alkohol, Schmp. 190°.

$C_{22}H_{26}N_2O_3$. Ber. C 72,13, H 7,15. Gef. C 72,31, H 7,25.

¹³ Darst. vgl. G. Zigeuner, W. Adam und W. Galatik, Mh. Chem. **97**, 52 (1966).

5. 2-Thiono-4-methyl-6-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin (5)

a) 3 g 1-Phenylbuten-(2)-on-(1), 1,5 g Thioharnstoff und 0,5 g KOH werden in 25 ml absol. Äthanol 3 Stdn. zum Sieden erhitzt, der Alkohol im Vak. entfernt und der Rückstand nach mehrfachem Ausziehen mit H_2O und Anreiben mit CH_3OH aus CH_3OH , Äthanol oder Essigester umkristallisiert. Ausb. 1,9 g (Stäbchen, Schmp. 197°).

$C_{11}H_{12}N_2S$. Ber. C 64,70, H 5,92, N 13,69.
Gef. C 64,67, H 5,92, N 13,71.

b) Analog 5 a) verläuft die Umsetzung von 6 g des Ketons mit 1,5 g Thioharnstoff und 0,2 g Na in 20 ml absol. Äthanol.

c) Man erhitzt 7 g 1-Phenylbuten-(2)-on-(1) und 3,5 g NH_4CNS in 60 ml Benzol und 10 ml Cyclohexanol bis zur Abscheidung der berechneten Wassermenge (ca. 20 Stdn.), entfernt das Lösungsmittel im Vak., reibt den Rückstand mit CH_3OH an und kristallisiert aus Alkohol um. Ausb. 4 g, Schmp. und Mischschmp. mit 5 von Vers. 5 a) 197° .

d) Mit β -Benzoyläthyl-dimethylamin wie sub 15) bzw. 1-Phenylbuten-(2)-on-(1) wie sub 14 b) reagiert 5 nicht.

e) 2-Thiono-4-methyl-5-piperidinomethyl-6-phenyl-tetrahydropyrimidin (23)

Bei 3stdg. Erhitzen von 2 g 5, 1,2 g Piperidin-HCl und 0,3 g Paraformaldehyd in 20 ml absol. Alkohol kristallisiert das Hydrochlorid von 23 aus. Plättchen aus Isopropylalkohol, Schmp. 182° ; Ausb. 2 g.

$C_{17}H_{23}N_3S \cdot HCl$. Ber. N 12,44, S 9,49, Cl 10,49.
Gef. N 12,35, S 9,68, Cl 10,43.

Base: Prismen aus Äthanol, Schmp. 178° .

$C_{17}H_{23}N_3S$. Ber. N 13,94, S 10,64. Gef. N 14,12, S 10,53.

f) 2-Thiono-4-methyl-5-dimethylaminomethyl-6-phenyltetrahydropyrimidin (24)

2 g 5, 0,9 g Dimethylamin-HCl und 0,3 g Paraformaldehyd geben nach Behandlung wie sub 5 e), Einengen der alkohol. Lösung, Neutralisieren mit 5proz. NaOH und Umkristallisieren aus CH_3OH 1,3 g 24; Prismen, Schmp. 183° .

$C_{14}H_{19}N_3S$. Ber. N 16,08, S 12,27. Gef. N 15,99, S 12,45.

6. 2-Thiono-3,4-dimethyl-6-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin (6)

a) In 20 ml absol. Äthanol mit 0,2 g Na werden 6 g N-Methylthioharnstoff in der Siedehitze gelöst und unter weiterem Sieden mit 3 g 1-Phenylbuten-(2)-on-(1) tropfenweise innerhalb 15 Min. versetzt (längere Reaktionszeit vermindert die Ausbeute an 6, da Weiterreaktion zu 14 eintritt). Nach Einengen im Vak., Aufnehmen des Rückstandes in $CHCl_3$ und mehrmaligem Durchschütteln mit H_2O reibt man mit CH_3OH an und kristallisiert aus CH_3OH/H_2O 1:1 um. Stäbchen, Schmp. 123° ; Ausb. 1,8 g.

$C_{12}H_{14}N_2S$. Ber. N 12,83, S 14,68. Gef. N 12,68, S 14,86.

7. 2-Thiono-3-methyl-4,6-diphenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin (7)

2 g 1,3-Diphenylpropen-(2)-on-(1) und 1,3 g N-Methylthioharnstoff geben nach 3stdg. Erhitzen in 25 ml Äthanol mit 0,5 g KOH und Abdampfen der

Hälfte des Lösungsmittels Kristalle von **7**. Stäbchen aus Alkohol, Schmp. 179°. Ausb. 2 g.

$C_{17}H_{16}N_2S$. Ber. N 10,00, S 11,43. Gef. N 10,03, S 11,42.

8. *2-Oxo-5-(β-benzoyläthyl)-6-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin (10)*

Man läßt 3 g 1-Phenylpropen-(2)-on-(1) und 2,5 g Harnstoff in 3 ml Alkohol mit 3 Tr. konz. HCl 3 Stdn. bei 50° stehen, wobei der Ansatz kristallin erstarrt. Nadeln aus 70proz. Äthanol. Schmp. 190°, Ausb. 2 g.

$C_{19}H_{18}N_2O_2$. Ber. C 74,49, H 5,92, N 9,15.
Gef. C 74,14, H 5,86, N 9,35.

Durch 2,6-Xylenol analog 1 b) wird **10** nicht verändert.

9. *2-Thiono-5-(β-benzoyläthyl)-6-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin (11)*

a) Zu einer Lösung von 0,8 g Thioharnstoff und 0,25 g Na in 10 ml absol. CH_3OH werden unter gutem Rühren 2,2 g β-Benzoyläthyl-dimethylamin-HCl zugegeben; 7 Stdn. erhitzt, das NaCl abfiltriert, der nach Eindampfen im Vak. anfallende Rückstand mit H_2O digeriert, mit Aceton oder Alkohol angerieben und aus Äthanol umkristallisiert. 1 g Nadeln, Schmp. 186°.

$C_{19}H_{18}N_2OS$. Ber. N 8,69, S 9,94. Gef. N 8,90, S 9,91.

Bei analoger Umsetzung des β-Benzoyläthyl-dimethylamins (gewonnen aus 6 g Hydrochlorid) mit 2,2 g Thioharnstoff und 0,1 g Na entstehen 2 g **11**.

b) Eine Lösung von 3 g Bis-(β-benzoyläthyl)-methylamin und 1,7 g Thioharnstoff in 30 ml absol. Äthanol mit 0,23 g Na wird unter Durchleiten von N_2 6 Stdn. zum Sieden erhitzt, im Vak. auf das halbe Volumen eingengt und **11** mit H_2O gefällt. Nadeln aus Alkohol, Schmp. und Mischschmp. mit 9 a) 186°. Ausb. 1,8 g.

c) 3 g Tris-(β-benzoyläthyl)-amin, 2 g Thioharnstoff und 0,23 g Na in 30 ml absol. Äthanol geben nach Behandlung wie sub 9 b) 2,6 g **11**. Schmp. und Mischschmp. mit **11** vom Vers. 9 a) 186°.

d) *Dinitrophenylhydrazon*: Dunkelrote Stäbchen vom Schmp. 189° (aus Äthanol).

$C_{25}H_{22}N_6O_4S$. Ber. N 16,72, S 6,38. Gef. N 16,56, S 6,36.

e) **11** reagiert nicht mit 2,6-Xylenol wie sub 1 b).

10. *2-Thiono-3-methyl-5-(β-benzoyläthyl)-6-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin (12)*

2,2 g β-Benzoyläthyl-dimethylamin-HCl, 0,9 g N-Methylthioharnstoff und 0,8 g KOH oder 0,25 g Na werden in 25 ml absol. Äthanol analog 9 a) behandelt. Nach Anreiben mit CCl_4 und Umkristallisieren aus Alkohol fällt **12** in Plättchen vom Schmp. 169° an; Ausb. 0,8 g.

$C_{20}H_{20}N_2OS$. Ber. N 8,33, S 9,52. Gef. N 8,29, S 9,75.

2,6-Xylenol wie sub 1 b) verändert **12** nicht.

11. *2-Oxo-3,4-dimethyl-5-(α -methyl- β -benzoyläthyl)-6-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin (13)*

a) 8 g 1-Phenylbuten-(2)-on-(1) und 1,9 g Methylharnstoff geben nach 24stdg. Stehen in 10 ml absol. Äthanol mit 15 Tr. konz. HCl, Neutralisieren mit 10proz. wäßr. NaHCO₃, Anreiben mit Äthanol und Umkristallisieren aus Isopropylalkohol 2,5 g **13**. Stäbchen, Schmp. 207°.

C₂₂H₂₄N₂O₂. Ber. C 75,83, H 6,94. Gef. C 75,53, H 6,86.

b) Man läßt eine Lösung von 1 g Tetrahydropyrimidin **4** und 1 g 1-Phenylbuten-(2)-on-(1) in 5 ml Äthanol mit 0,5 ml gesätt. alkohol. HCl 12 Stdn. bei 50° stehen, wobei **13** kristallin anfällt. Stäbchen aus Isopropylalkohol, Schmp. und Mischschmp. mit 11 a) 207°. Ausb. 1 g.

c) Aus 1 g 2-Thiono-3,4-dimethyl-5-(α -methyl- β -benzoyläthyl)-6-phenyltetrahydropyrimidin (**14**) in 10 ml 6proz. alkohol. KOH bilden sich nach Behandlung mit 4,5 ml 30proz. H₂O₂ wie sub 3 b) 0,8 g **13**. Schmp. und Mischschmp. mit 11 a) 207°.

12. *2-Oxo-3,4-dimethyl-5-(2',4'-dibenzoylbutyl)-6-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin (19)*

Man löst 2 g β -Benzoyläthyl-dimethylamin-HCl unter Eiskühlung in 35 ml absol. Äthanol mit 0,5 g Na, fügt 2 g 2-Oxo-3,4-dimethyl-6-phenyltetrahydropyrimidin (**4**) hinzu, läßt 10 Stdn. sieden, arbeitet wie sub 9 a) auf und kristallisiert aus CH₃OH um. Stäbchen, Schmp. 284°; Ausb. 1 g.

C₃₀H₃₀N₂O₃. Ber. C 77,24, H 6,48, N 6,01.
Gef. C 77,23, H 6,62, N 6,10.

IR-Spektrum: NH 3390 K.

13. *2-Oxo-3,4-dimethyl-5-(β -cyanoäthyl)-6-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin (20)*

1 g Tetrahydropyrimidin **4**, 0,3 g Acrylnitril und 0,05 g Na geben nach 48stdg. Stehen in 10 ml absol. Äthanol bei 50° 1 g **20**. Plättchen aus Isopropylalkohol, Schmp. 210°.

C₁₅H₁₇N₃O. Ber. C 70,56, H 6,71, N 16,45.
Gef. C 70,64, H 6,81, N 16,47.

14. *2-Thiono-3,4-dimethyl-5-(α -methyl- β -benzoyläthyl)-6-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin (14)*

a) Man erhitzt 3 g 1-Phenylbuten-(2)-on-(1) und 1,5 g N-Methylthioharnstoff in 25 ml absol. Äthanol mit 0,5 g KOH (oder 0,15 g Na) 2 Stdn. zum Sieden und arbeitet wie sub 10) auf. Plättchen aus Alkohol, Schmp. 181°; Ausb. 0,5 g.

C₂₂H₂₄N₂OS. Ber. N 7,68, S 8,79. Gef. N 7,73, S 8,61.

b) 1,1 g 2-Thiono-3,4-dimethyl-6-phenyltetrahydropyrimidin (**6**) und 1 g 1-Phenylbuten-(2)-on-(1) geben nach 3stdg. Sieden in 20 ml absol. CH₃OH mit 0,05 g Na und Umkristallisieren aus Äthanol 1 g **14**; Schmp. und Mischschmp. mit **14** vom Vers. 14 a) 181°.

15. *2-Thiono-3,4-dimethyl-5-(β-benzoyläthyl)-6-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin (15)*

1 g 2-Thiono-3,4-dimethyl-6-phenyltetrahydropyrimidin (6) und 0,3 g Na in 30 ml absol. CH₃OH werden unter Eiskühlung portionsweise mit 1 g β-Benzoyläthyl-dimethylamin-HCl versetzt, 3 Stdn. zum Sieden erhitzt und 12 Stdn. stehengelassen; **15** kristallisiert in Nadeln; aus Äthanol Schmp. 171°, Ausb. 0,9 g.

C₂₁H₂₂N₂O₂. Ber. C 71,97, H 6,33, N 7,99, S 9,15.
Gef. C 72,05, H 6,20, N 7,98, S 9,19.

16. *2-Oxo-4,6-diphenyl-5-(α-phenyl-β-benzoyläthyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin (16)*

Man läßt 1 g 1,3-Diphenylpropen-(2)-on-(1) und 1 g Harnstoff in 6 ml Äthanol mit 1 ml konz. HCl 12 Stdn. bei 50° und 48 Stdn. bei 20° reagieren, wobei **16** auskristallisiert. Rhomben aus *n*-Butanol, Schmp. 252°; Ausb. 0,8 g.

C₃₁H₂₆N₂O₂. Ber. C 81,20, H 5,72, N 6,11.
Gef. C 81,17, H 5,85, N 5,82.

IR-Spektrum: NH 3400 K, 3200 K, CO (Benzoyl) 1670 K, CO (Harnstoff) 1650 K.

17. *2-Oxo-3-methyl-4,6-diphenyl-5-(α-phenyl-β-benzoyläthyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin (17)*

Aus 1 g 1,3-Diphenylpropen-(2)-on-(1) und 1 g Methylharnstoff bilden sich nach 48stdg. Stehen in 6 ml Äthanol mit 1 ml konz. HCl bei 50° 0,5 g **17**. Quader aus Isopropylalkohol, Schmp. 230°.

C₃₂H₂₈N₂O₂. Ber. C 81,32, H 5,97, N 5,92.
Gef. C 81,26, H 5,91, N 6,02.

18. *2-Thiono-3-methyl-4,6-diphenyl-5-(α-phenyl-β-benzoyläthyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin (18)*

a) 5 g 1,3-Diphenylpropen-(2)-on-(1) und 0,75 g N-Methylthioharnstoff werden in 25 ml Äthanol mit 0,1 g Na 6 Stdn. zum Sieden erhitzt, nach dem Abkühlen mit 2proz. alkohol. HCl neutralisiert, im Vak. eingengt und nach Ausziehen mit H₂O aus *n*-Butanol umkristallisiert. Prismen, Schmp. 206°; Ausb. 1,7 g.

C₃₂H₂₈N₂O₂. Ber. C 78,65, H 5,77, N 5,73, S 6,56.
Gef. C 78,92, H 5,91, N 5,73, S 6,33.

b) 1 g **7** und 2,5 g 1,3-Diphenylpropen-(2)-on-(1) geben nach Behandlung wie sub 11 b) 0,7 g **18**. Prismen aus *n*-Butanol, Schmp. und Mischschmp. mit 18 a) 206°.

c) Bei Behandlung von 1 g **7** und 2,5 g 1,3-Diphenylpropen-(2)-on-(1) mit 0,05 g Na in 20 ml absol. Äthanol nach 14 b) entstehen 0,7 g **18**. Schmp. und Mischschmp. mit 18 a) 206°.

19. *NMR-Spektren*

- 3** arom. H, NH 2,7; 2,9 ppm; NH 4,2 ppm; H/5 5,13 ppm; H/4 5,72 ppm; CH₃ 8,7 ppm.
- 4** arom. H, NH 2,4—3,0 ppm; H/5 5,04 ppm; H/4 5,92 ppm; N—CH₃/3 7,05 ppm; CH₃/4 8,72 ppm.
- 5** NH/1 0,72 ppm; NH/3 1,46 ppm, arom. H 2,4—2,9 ppm; H/5 4,95 ppm; H/5 4,95 ppm; H/4 5,85 ppm; CH₃ 8,75 ppm.
- 6** NH, arom. H 2,45; 2,58 ppm; H/5 4,9 ppm; H/4 5,78 ppm; N—CH₃/3 6,58 ppm; CH₃/4 8,64 ppm.
- 11** NH, arom. H 1,9—2,9 ppm; CH₂/4 6,07 ppm; $\text{>CH}_2\text{—CH}_2\text{—CO}$ 6,88; 7,74 ppm.
- 12** NH, arom. H 2,05—2,84 ppm; CH₂/4 5,91 ppm; N—CH₃/3 6,65 ppm; $\text{>CH}_2\text{—CH}_2\text{—CO}$ 7,0; 7,62 ppm.
- 14** NH, arom. H 2,07—2,66 ppm; H/4 5,92 ppm; N—CH₃/3 6,56 ppm; $\text{>CH—CH}_2\text{—CO}$ 6,7; 7,15 ppm; 2 CH—CH₃ 8,71; 8,99 ppm.
- 24** 2 NH, arom. H. 2,5—3,0 ppm; H/4 5,67 ppm; N—CH₂ 7,03; 7,38 ppm; N—(CH₃)₂ 7,95 ppm; CH₃/4 8,62 ppm.