

## Dihydro-2(1H)-pyrimidinthione durch Kondensation von $\alpha$ -Methylenketonen mit Thioharnstoff oder Ammoniumrhodanid

Von HORST HARTMANN<sup>1)</sup> und ROLAND MAYER

### Inhaltsübersicht

Entgegen den Angaben der Literatur kondensiert Cyclohexanon mit Thioharnstoff nicht zu Cyclohexyliden-(2-thiocarbamoylcyclohex-1-enyl)-amin (A), sondern zu einem Dihydro-2(1H)-pyrimidinthion (Ia). Auch andere  $\alpha$ -Methylenketone reagieren entsprechend. Strukturbeweise und Folgereaktionen werden angeführt.

Nach einer kürzlich von MCKAY, PODESVA, TARLTON und BILLY<sup>2)</sup> publizierten Arbeit soll bei der thermischen Kondensation von Cyclohexanon mit Thioharnstoff Cyclohexyliden-(2-thiocarbamoylcyclohex-1-enyl)-amin (A) entstehen. Dies würde der schon bekannten<sup>3)4)5)</sup> Umsetzung von Cyclohexanon mit Harnstoff zu Cyclohexyliden-(2-carbamoylcyclohex-1-enyl)-amin (B) entsprechen.

Nach unseren Untersuchungen verhält sich aber Thioharnstoff anders als Harnstoff: Es entsteht zwar bei der Kondensation mit Cyclohexanon ein Produkt der Bruttozusammensetzung  $C_{13}H_{20}N_2S$ , doch ist dies nicht A, sondern 4,5-Tetramethylen-6,6-pentamethylen-3,6-dihydro-2(1H)-pyrimidinthion (Ia).

Ebenso wie Cyclohexanon reagieren auch Diäthylketon und Propiophenon zu den Typen I (Ib, Ic). Mit Cyclopentanon, Aceton und Acetophenon werden 5,6-Dihydropyrimidinthione des Typs II (IIa–c), erhalten in denen gegenüber I lediglich die Ringdoppelbindung verschoben ist.

Dihydro-2(1H)-pyrimidinthione des Typs I und II sind bekannt und durch Umsetzung  $\alpha,\beta$ -ungesättigter Ketone mit Thioharnstoff<sup>6)7)</sup> oder

<sup>1)</sup> HORST HARTMANN, Teil der Dissertation TU Dresden 1965.

<sup>2)</sup> A. F. MCKAY, C. PODESVA, E. J. TARLTON u. J. M. BILLY, *Canad. J. Chem.* **42**, 10 (1964).

<sup>3)</sup> H. C. SCARBOROUGH, *J. org. Chemistry* **26**, 3717 (1964).

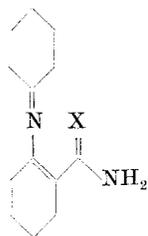
<sup>4)</sup> H. C. SCARBOROUGH u. W. A. GOULD, *J. org. Chemistry* **26**, 3720 (1961).

<sup>5)</sup> A. F. MCKAY, E. J. TARLTON u. C. PODESVA, *J. org. Chemistry* **26**, 76 (1961).

<sup>6)</sup> R. ZIMMERMANN, *Angew. Chem.* **75**, 1025, 1124 (1963).

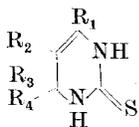
<sup>7)</sup> B. H. CHASE u. J. WALKER, *J. chem. Soc. [London]* **1955**, 4443.

Ammoniumrhodanid<sup>7-11)</sup> darstellbar. Die dabei gelegentlich beobachteten<sup>6)7)</sup> 6H-1,3-Thiazine (C) traten unter den von uns gewählten Bedingungen nicht auf, obwohl sich auch hier mit gleich gutem Erfolg Ammoniumrhodanid an Stelle von Thioharnstoff verwenden ließ.

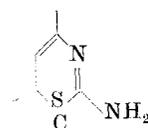


A: X = S

B: X = O



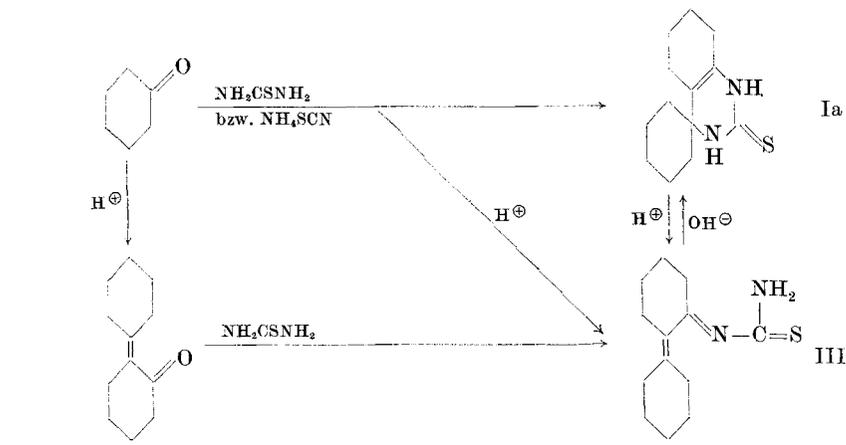
I

a: R<sub>1</sub>|R<sub>2</sub> = (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>; R<sub>3</sub>|R<sub>4</sub> = (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>;b: R<sub>1</sub> = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, R<sub>2</sub> = CH<sub>3</sub>; R<sub>3</sub> = R<sub>4</sub> = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>;c: R<sub>1</sub> = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; R<sub>2</sub> = CH<sub>3</sub>; R<sub>3</sub> = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; R<sub>4</sub> = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>;

II

a: R<sub>1</sub>|R<sub>2</sub> = (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>; R<sub>3</sub>|R<sub>4</sub> = (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>;b: R<sub>1</sub> = CH<sub>3</sub>; R<sub>2</sub> = H; R<sub>3</sub> = R<sub>4</sub> = CH<sub>3</sub>;c: R<sub>1</sub> = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; R<sub>2</sub> = H; R<sub>3</sub> = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; R<sub>4</sub> = CH<sub>3</sub>;

Von den Verbindungen Ia—c und IIa—c waren bisher nur IIb und IIc bekannt<sup>6)7)9)11a)</sup>, die daher durch Mischschmelzpunkt und Vergleich der IR-Spektren identifiziert werden konnten. Ia wurde auf einem unabhängigen Wege synthetisiert, indem 2-Cyclohexyliden-cyclohexanon mit Ammonium-



<sup>8)</sup> T. E. ROBBINS, A. P. 2539480 (C 1952, 1085).

<sup>9)</sup> J. WILLEMS u. A. VANDENBERGHE, Bull. Soc. chim. belges, Suppl. 2, 476 (1959).

<sup>10)</sup> J. E. JANSEN, Amer. P. 2568633 (CA 46, 3574 (1952)).

<sup>11)</sup> W. H. HILL, Canad. P. 487264; E. P. 633353 (C 1954, 5853).

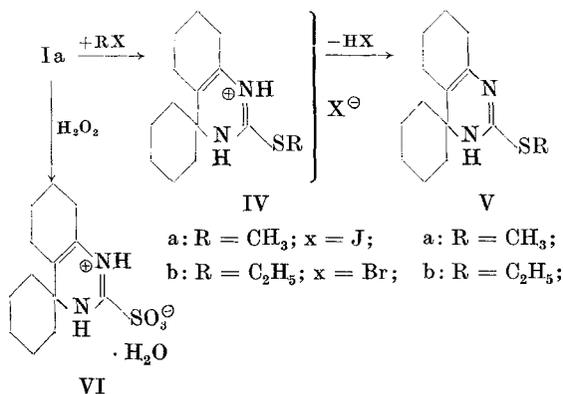
<sup>11a)</sup> K. DZIEWONSKI, K. BERNAKIEWICZ u. L. GILZER, Bull. int. Acad. polon. Sci. Lettres, Ser. A 1935, 564 (C 1936 II, 1543).

rhodanid zur Umsetzung gebracht wurde. Dabei entstand zunächst N-(2-Cyclohexyliden-cyclohexyliden)-thioharnstoff III, der schon aus Cyclohexanon und Thioharnstoff in Gegenwart von konz. HCl dargestellt worden war<sup>12)</sup>13). Erst beim nachträglichen Erhitzen mit wäßriger NaOH cyclisierte III zum Pyrimidinthion Ia. Andererseits spaltet Ia beim Kochen mit halbkonz. HCl wieder glatt zu III auf, so daß Ia und III folglich reversibel ineinander überführbar sind.

Bei der analogen Kondensation von 2-Cyclopentyliden-cyclopentanon mit Thioharnstoff entstand sofort IIa.

Während bei der Harnstoff-Cyclohexanon-Kondensation eine Reaktion über HOCN und ein enaminiertes Zwischenprodukt postuliert wurde<sup>5)</sup>, findet, nach den obigen Befunden zu urteilen, beim Thioharnstoff offensichtlich zunächst eine Aldolisation des Ketons statt.

Im Gegensatz zu den isomeren 1,3-Thiazinen (C)<sup>9)</sup> sind die Dihydro-2(1H)-pyrimidinthione I und II sehr schwache Basen und mit N,N'-disubstituierten Thioharnstoffen<sup>14)</sup> zu vergleichen. Mit Alkylhalogeniden reagieren sie daher glatt zu 2-Alkylmercapto-dihydro-pyrimidiniumsalsen IV, von denen im experimentellen Teil die aus Ia mit Methyljodid und Äthylbromid erhaltenen IVa und IVb aufgeführt sind. Bei der Einwirkung von wäßrigen Basen auf IV erfolgt Abspaltung von Halogenwasserstoff, und es entstehen in nahezu quantitativer Ausbeute die Dihydropyrimidine Va und Vb. Primäre Amine, wie Anilin oder Benzylamin, bewirken dagegen in der Wärme eine Eliminierung von Methylmercaptan. Die Oxydation der Thioxogruppe gelang mit Wasserstoffperoxid in äthanolischer Lösung, wobei die (wasserlösliche) Sulfonsäure VI isoliert werden konnte.



<sup>12)</sup> C. PODESVA, E. J. TARLTON u. A. F. MCKAY, *Canad. J. Chem.* **40**, 1403 (1962).

<sup>13)</sup> Monsanto Canada Ltd. E.P. 862251 (C 1962, 6589).

<sup>14)</sup> M. BÖGEMANN, S. PETERSEN, O.-E. SCHULTZ u. H. SÖLL, in HOUBEN-WEYL, *Methoden der organ. Chemie* Bd. **9**, 884 (Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1955).

Beweisend für eine Dihydropyrimidinthion-Struktur der Verbindungen I und II sind auch die IR-Spektren. In allen Fällen waren die für N-substituierte Thioamide charakteristischen Banden nachweisbar<sup>15) 16)</sup> (vgl. Tab. 1).

Tabelle 1  
Charakteristische IR-Absorptionen der Dihydro-2(1H)-pyrimidinthione I und II  
(Aufnahmen in KBr-Preßlingen; Angaben in  $\text{cm}^{-1}$ )

	NH		C=N	C=C	Amid		
Ia	3274	3170	—	1592	1550	1420	1218
Ib	3210	3093	—	1590	1570	1420	1232
Ic	3380	3155	—	1590	1563	1390	1228
				1610*)			
IIa	3210	—	1722	—	1580	1360	1198
IIb	3210	—	1710	—	1580	1440	1185
IIc	3280	—	1690	1610*)	1560	1432	1220

\*) C=C-Aryl

Wie oben erwähnt, ist die Lage der Doppelbindung innerhalb der Dihydropyrimidinthione von der Art der eingesetzten Ketone und somit von der Ringsubstitution am Heterocyclus abhängig. So weicht die Doppelbindung dann von ihrer Lage zwischen den C-Atomen 4 und 5 aus, wenn sie entweder innerhalb eines ankondensierten 5-Ringes zu liegen käme (IIa), oder das C-Atom 5 nicht durch Alkylgruppen substituiert ist (IIb, IIc). In den IR-Spektren der Verbindungen Ia—c fehlen daher die charakteristischen Banden im Bereich der C=N-Schwingungen und in den Verbindungen IIa—c die Absorptionen der C=C-Doppelbindungen.

Banden im Bereich der SH-Schwingungen traten nicht auf.

Die Struktur A für das Thioharnstoff-Cyclohexanon-Kondensationsprodukt ist somit eindeutig auszuschließen.

### Beschreibung der Versuche

Alle Schmelzpunkte sind mit dem Heitischmikroskop bestimmt und korrigiert. Die IR-Spektren wurden am Gerät UR-10 des VEB Carl Zeiss Jena aufgenommen.

#### 4,5-Tetramethylen-6,6-pentamethylen-3,6-dihydro-2(1H)-pyrimidinthion(Ia)

a) 0,25 Mol Thioharnstoff und 0,5 Mol Cyclohexanon werden in 500 ml Toluol am Wasserabscheider erhitzt. Nach dem Abkühlen wird abgesaugt und mit Methanol gewaschen. Ausbeute 39 g = 66% d. Th. Fast farblose Blättchen vom Schmp. 232—235°C (aus thanol und thanol/Dimethylformamid; Lit.-Schmp.<sup>2)</sup> 218—222°C).

<sup>15)</sup> R. MECKE u. R. MECKE, Chem. Ber. **89**, 343 (1956).

<sup>16)</sup> C. N. R. RAO u. R. VENKATARAGHAVAN, Spectrochim. Acta [London] **18**, 541 (1962).

b) Entsprechend a) durch Erhitzen von 0,25 Mol  $\text{NH}_4\text{SCN}$  und 0,5 Mol Cyclohexanon in 500 ml n-Hexanol unter Auskreisen des Reaktionswassers. Ausbeute 35 g = 60% d. Th. Mit nach a) hergestelltem Produkt völlig identisch.

c) Durch 4stündiges Erhitzen von 4,7 g N-(2-Cyclohexyliden-cyclohexyliden)-thioharnstoff (III) mit 100 ml 15proz. NaOH in nahezu quantitativer Ausbeute. Nach Umkristallisation aus Äthanol Mischschmp. mit nach a) hergestelltem Produkt keine Depression.

$\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{S}$  (236,3) ber.: C 66,07; H 8,53; N 11,86; S 13,54;  
gef.: C 65,84; H 8,51; N 11,82; S 13,54.

#### 4,6,6-Triäthyl-5-methyl-3,6-dihydro-2(1H)-pyrimidinthion(IIb)

Analog vorstehender Verbindung aus 0,25 Mol  $\text{NH}_4\text{SCN}$  und 0,55 Mol Diäthylketon in 100 ml Toluol. Ausbeute 22 g = 41% d. Th., Schmp. 187–189 °C (aus Äthanol/Wasser).

$\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{S}$  (212,3) ber.: C 62,23; H 9,50; N 13,20; S 15,07;  
gef.: C 62,85; H 9,68; N 12,92; S 14,86.

#### 4,6-Diphenyl-5-methyl-6-äthyl-3,6-dihydro-2(1H)-pyrimidinthion(IIc)

Analog Verbindung Ia aus 0,25 Mol Thioharnstoff und 0,5 Mol Propiophenon in 100 ml n-Hexanol. Ausbeute 39 g = 51% d. Th.; hellgelbe Kristalle vom Schmp. 229–235 °C (aus n-Propanol).

$\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{S}$  (308,4) ber.: C 74,00; H 6,54; N 9,08; S 10,38;  
gef.: C 74,12; H 6,67; N 9,21; S 10,51.

#### 4,5-Trimethylen-6,6-tetramethylen-5,6-dihydro-2(1H)-pyrimidinthion(IIa)

a) Analog Verbindung Ia aus 0,5 Mol Cyclopentanon und 0,25 Mol Thioharnstoff in 58proz. Ausbeute oder aus 0,25 Mol  $\text{NH}_4\text{SCN}$  in 55proz. Ausbeute. Farblose Kristalle vom Schmp. 250–252 °C (aus Äthanol).

b) Durch Erhitzen von 15 g 2-Cyclopentyliden-cyclopentanon mit 7,5 g  $\text{NH}_4\text{SCN}$  in 100 ml Toluol analog a). Ausbeute 18 g = 86% d. Th. Nach Umkristallisation aus Äthanol mit nach a) hergestelltem Produkt im Mischschmp. und IR-Spektrum völlig identisch.

$\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{S}$  (208,3) ber.: C 63,44; H 7,74; N 13,45; S 15,37;  
gef.: C 63,58; H 7,96; N 13,36; S 15,52.

#### 4,6,6-Trimethyl-5,6-dihydro-2(1H)-pyrimidinthion(IIb)

Analog Ia aus 0,25 Mol  $\text{NH}_4\text{SCN}$  und 0,66 Mol Aceton nach a). Ausbeute 34% d. Th. Schmp. 260–265 °C (aus Äthanol; Lit.-Schmp. 7) 253 °C, uncorr.).

$\text{C}_7\text{H}_{12}\text{N}_2\text{S}$  (156,3) ber.: C 53,80; H 7,74; N 17,93; S 20,53;  
gef.: C 53,47; H 7,94; N 18,31; S 20,05.

#### 4,6-Diphenyl-6-methyl-5,6-dihydro-2(1H)-pyrimidinthion(IIc)

Analog Verbindung Ia aus 0,25 Mol Thioharnstoff und 0,5 Mol Acetophenon in 100 ml n-Hexanol. Ausbeute 40 g = 57% d. Th., gelbe Kristalle vom Schmp. 172 °C (aus Äthanol mit Aktivkohle; Lit.-Schmp.<sup>11a)</sup> 172–174 °C).

$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{S}$  (280,3) ber.: C 72,84; H 5,74; N 10,00; S 11,42;  
gef.: C 71,85; H 5,82; N 10,21; S 11,25.

#### N-(2-Cyclohexyliden-cyclohexyliden)-thioharnstoff (III)

a) Analog Verbindung Ia aus 19 g 2-Cyclohexyliden-cyclohexanon und 7,5 g  $\text{NH}_4\text{SCN}$  in 100 ml Toluol. Ausbeute 15 g = 64% d. Th., Schmp. 275–277 °C; Mischschmp. mit authentischem Material<sup>12)</sup> ohne Depression.

b) 7,0 g Ia werden mit 150 ml halbkonz. HCl 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird die Salzsäure abdestilliert und der beim Erkalten erstarrende Rückstand aus Äthanol/Wasser umkristallisiert. Mischschmp. ohne Depression. Ausbeute 3,3 g = 47% d. Th.

$C_{13}H_{20}N_2S$  (236,3) ber.: C 66,07; H 8,53; N 11,86; S 13,54;  
gef.: C 66,04; H 8,76; N 11,86; S 13,59.

### 2-Methylmercapto-4,5-tetramethylen-6,6-pentamethylen-5,6-dihydropyrimidin-hydrojodid (IV a)

a) Durch 2stündiges Kochen von 2,5 g Ia mit 5 g Methyljodid in 10 ml Methanol und Fällen mit Äther. Ausbeute 1,6 g = 40% d. Th., Schmp. 196–198°C.

b) Aus 2,3 g Ia und 10 ml Methyljodid beim Stehen. Aus Äthanol Nadeln vom Schmp. 196–198°C. Ausbeute 1,9 g = 50% d. Th.

$C_{14}H_{23}N_2S$  (378,3) ber.: C 44,44; H 6,13; J 33,55; N 7,40; S 8,48;  
gef.: C 44,52; H 6,28; J 33,66; N 7,32; S 8,51.

### 2-Äthylmercapto-4,5-tetramethylen-6,6-pentamethylen-5,6-dihydropyrimidin-hydrobromid (IV b)

Analog vorstehender Verbindung aus 4,7 g Ia und 10 g Äthylbromid nach a). Ausbeute 3,3 g = 58% d. Th., Schmp. 201–203°C (Äthanol).

$C_{15}H_{25}BrN_2S$  (345,4) ber.: C 52,16; H 7,29; Br 23,16; N 8,11; S 9,28;  
gef.: C 51,74; H 7,49; Br 22,90; N 7,99; S 9,33.

### 2-Methylmercapto-4,5-tetramethylen-6,6-pentamethylen-5,6-dihydropyrimidin (Va)

Beim Zufügen von verd. NaOH zu einer Lösung von 1,5 g IV a in 25 ml Methanol. Ausbeute nahezu quantitativ. Schmp. 145–147°C (Sublimation; aus Äthanol).

$C_{14}H_{22}N_2S$  (250,3) ber.: C 67,17; H 8,86; N 11,19; S 12,78;  
gef.: C 67,43; H 8,92; N 11,01; S 13,07.

### 2-Äthylmercapto-4,5-tetramethylen-6,6-pentamethylen-5,6-dihydropyrimidin (Vb)

Analog vorstehender Verbindung aus IV b. Ausbeute quantitativ. Schmp. 125–128°C (Sublimation; aus Äthanol).

$C_{15}H_{24}N_2S$  (264,4) ber.: C 68,15; H 9,15; N 10,60; S 12,10;  
gef.: C 68,30; H 9,13; N 10,66; S 12,18.

### 4,5-Tetramethylen-6,6-pentamethylen-5,6-dihydropyrimidinsulfonsäure-Monohydrat (VI)

Beim Zufügen von 5 ml 30proz. Wasserstoffperoxid zu einer Mischung aus 4,7 g Ia und 25 ml Äthanol. Nach dem Erkalten scheiden sich beim Anreiben hellgelbe Kristalle in einer Ausbeute von 1,6 g = 27% d. Th. ab, Zers.-P. 250°C (aus Äthanol, unscharf).

$C_{13}H_{20}N_2O_3S \cdot H_2O$  (302,3) ber.: C 51,64; H 7,34; N 9,27; S 10,55;  
gef.: C 51,85; H 7,42; N 9,36; S 10,93.

Dresden, Institut für Organische Chemie der Technischen Universität.

Bei der Redaktion eingegangen am 11. August 1964.