

Über Heterocyclen, 12. Mitt.:

Zur Bromierung der 2-Oxo-6-methyltetrahydropyrimidine

Von

G. Zigeuner, H. Hamberger, H. Blaschke und H. Sterk

Aus der Lehrkanzel für Pharmazeutische Chemie der Universität Graz

(Eingegangen am 29. Juni 1966)

Die Bromierung von 2-Oxo-6-methyl- bzw. 2-Oxo-5-carbäthoxy-6-methyltetrahydropyrimidinen verläuft unter Substitution an der CH₃-Gruppe am C-6. 2-Oxo-5-carbäthoxy-6-brommethyl- bzw. -dibrommethyltetrahydropyrimidine können in 2-Oxo-6-hydroxymethyl-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäurelactone umgewandelt werden.

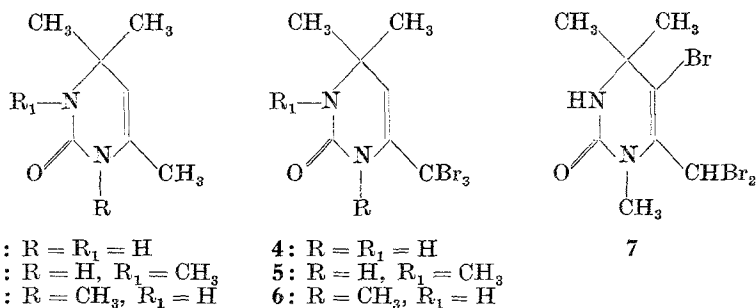
Im Gegensatz zu Brom reagiert Chlor mit 2-Oxo-5-carbäthoxy-6-methyltetrahydropyrimidinen unter Addition.

Bromine reacts with 6-methyldihydropyrimidine-2-ones or 5-carbethoxy-6-methyldihydropyrimidine-2-ones to yield 6-bromo-methyldihydropyrimidine-2-ones. 5-carbethoxy-6-bromomethyldihydropyrimidine-2-ones on heating split off ethyl bromide to give 6-hydroxymethyldihydropyrimidine-2-one-5-carboxylic acid lactones.

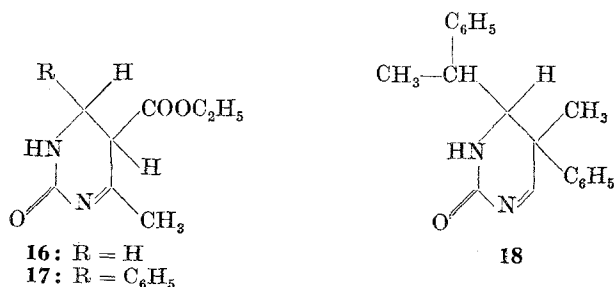
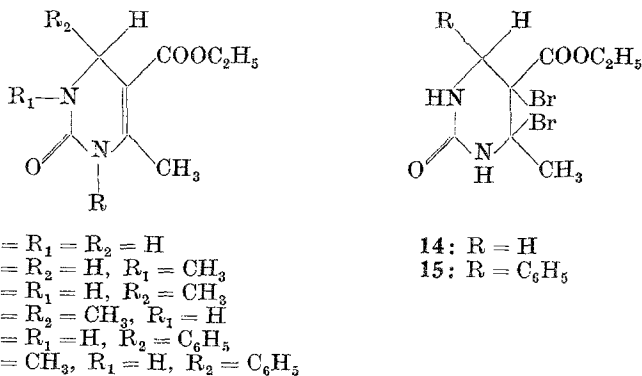
Chlorine is added to the double bond of 5-carbethoxy-6-methyldihydropyrimidine-2-ones.

Wie in der 9. Mitt. berichtet wurde¹, ist das reaktive Verhalten des 2-Oxo-4,4,6-trimethyl- bzw. -3,4,4,6-tetramethyltetrahydropyrimidins (**1** bzw. **2**) durch CH-Acidität der CH₃-Gruppe am C-6, Nucleophilie der Kernstelle 5 und Elektrophilie der Kernstelle 6 gekennzeichnet. Entsprechend diesen Befunden tritt bei Einwirkung von Brom auf **1** bzw. **2** nicht Addition an die C=C-Doppelbindung, sondern Substitution unter Bildung der Tribrommethyltetrahydropyrimidine (**4** bzw. **5**) ein. Die Tribrommethylgruppe in **4** bzw. **5** erhöht deutlich die Acidität der NH-Gruppe 1; so kann z. B. **4** im Gegensatz zu **1** mit Dimethylsulfat in das 2-Oxo-1,4,4-trimethyl-6-tribrommethyltetrahydropyrimidin (**6**) übergeführt werden.

¹ G. Zigeuner, E. Fuchs und W. Galatik, Mh. Chem. **97**, 43 (1966).



Wider Erwarten reagiert das 2-Oxo-1,4,4,6-tetramethyltetrahydropyrimidin (**3**)² mit Brom zum 2-Oxo-1,4,4-trimethyl-5-brom-6-dibrom-methyltetrahydropyrimidin (**7**). Das unterschiedliche Verhalten von **3** kann durch die geringere CH-Acidität der CH₃-Gruppe am C-6 bedingt sein, die auch die Ursache für die im Vergleich zu **1** und **2** verminderte Reaktivität des 2-Oxo-1,4,4,6-tetramethyltetrahydropyrimidins (**3**) gegenüber Benzaldehyd bzw. Formaldehyd und Aminen ist^{2, 3}. Für die Struktur der Bromverbindungen **4**—**7** sprechen die IR- und NMR-Spektren.



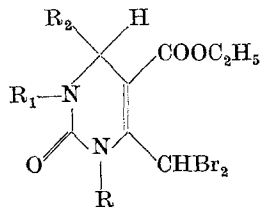
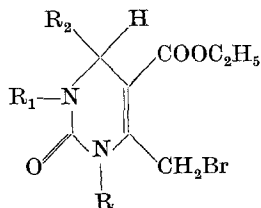
² G. Zigeuner, W. Galatik, H. Holzer und H. Sterk, 17. Mitt. d. Reihe, in Vorbereitung.

³ Vgl. Dissertation W. Galatik, Univ. Graz, 1966.

Nach *Hinkel* und *Hey*⁴, *Folkers* und *Johnson*⁵ sowie *Khromov-Borisov* und *Savchenko*⁶ addiert das 2-Oxo-4-phenyl-5-carbäthoxy-6-methyltetrahydropyrimidin (12)^{4, 5, 6} bzw. das 2-Oxo-5-carbäthoxy-6-methyltetrahydropyrimidin (8)⁶ Brom zu den Dibromhexahydropyrimidinen 15 bzw. 14.

Khromov-Borisov und *Savchenko*⁶ postulieren u. a. eine Tautomerie der 1,2,3,4-Tetrahydropyrimidine (8, 12) mit den 2,3,4,5-Tetrahydropyrimidinen (16, 17) und bestimmen den Anteil an 1,2,3,4-Tetrahydroform (8, 12) bromometrisch; die Autoren⁶ gehen von der Hypothese aus, daß die C=N-Doppelbindung von 2,3,4,5-Tetrahydropyrimidinen (16, 17) nicht durch Brom angegriffen wird. Gegen die Auffassung von *Khromov-Borisov* und *Savchenko*⁶ spricht u. a. das reaktive Verhalten des 2,3,4,5-Tetrahydropyrimidins (18)⁷, welches mit Brom in der Kälte reagiert. Ferner zeigen NMR-Spektren, daß 2-Oxo-5-carbäthoxytetrahydropyrimidine in der 1,2,3,4-Tetrahydropyrimidinform (8—13) vorliegen.

Im Gegensatz zu den Annahmen von *Hinkel* und *Hey*⁴, *Folkers* und *Johnson*⁵ bzw. *Khromov-Borisov* und *Savchenko*⁶ reagieren 2-Oxo-5-carbäthoxy-6-methyltetrahydropyrimidine (8—13) mit Brom unter stufenweiser Substitution⁸, wobei je nach der eingesetzten Brommenge sowohl 2-Oxo-5-carbäthoxy-6-brommethyltetrahydropyrimidine (19—24), als



- 19: R = R₁ = R₂ = H
 20: R = R₂ = H, R₁ = CH₃
 21: R = R₁ = H, R₂ = CH₃
 22: R = R₂ = CH₃, R₁ = H
 23: R = R₁ = H, R₂ = C₆H₅
 24: R = CH₃, R₁ = H, R₂ = C₆H₅

- 25: R = R₁ = R₂ = H
 26: R = R₂ = H, R₁ = CH₃
 27: R = CH₃, R₁ = R₂ = H
 28: R = R₁ = H, R₂ = CH₃
 29: R = R₂ = CH₃, R₁ = H
 30: R = R₁ = H, R₂ = C₆H₅
 31: R = CH₃, R₁ = H, R₂ = C₆H₅

⁴ *D. J. Hinkel* und *H. Hey*, *Rec. trav. chim. Pays-Bas* **48**, 1280 (1929).

⁵ *K. Folkers* und *T. B. Johnson*, *J. Amer. Chem. Soc.* **55**, 2887 (1933).

⁶ *N. V. Khromov-Borisov* und *A. M. Savchenko*, *J. obschtsch. Chim.* **22**, 1680 (1952); *Chem. Abstr.* **47**, 9333 d (1953).

⁷ *G. Zigeuner* und *W. Rauter*, *Mh. Chem.* **96**, 1950 (1965).

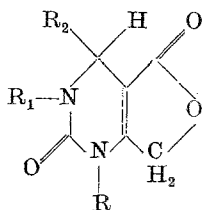
⁸ *R. Hull* und *G. Swain* (U. S. Pat. 868030) formulieren ohne Angabe von Strukturproben das Bromierungsprodukt des 2-Oxo-4-(5'-nitrofuryl)-5-carbäthoxy-6-methyltetrahydropyrimidins (54) als 6-Brommethylverbindung 57. Einwirkung von Morpholin auf 57 führt zur entsprechenden Morpholino-methylverbindung.

auch Dibrommethylverbindungen (25, 26, 28—31) erhalten werden können.

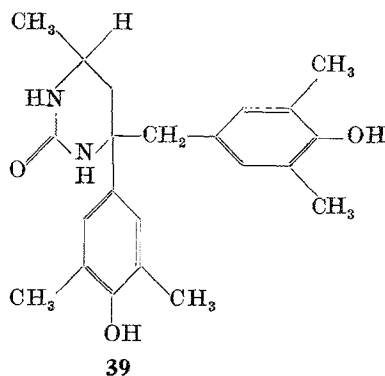
Für die Struktur der Verbindungen 19—31 sprechen neben dem reaktiven Verhalten die IR- und NMR-Spektren.

Ebenso wie in 4 und 5 wird die Acidität der NH-Gruppe 1 der Verbindungen 19, 21, 23, 25, 28 und 30 durch den —I-Effekt des Broms erhöht; sie sind im Gegensatz zu den Ausgangsverbindungen (8, 10, 12) in wäßr. Lauge unverändert löslich; Dimethylsulfat wandelt 21, 23, 25, 28 und 30 in die 1-Methylverbindungen (22, 24, 27, 29, 31) um. 27 ist mit dem durch Bromierung von 9 erhaltenen Dibrommethylderivat 26 nicht identisch; dies spricht dafür, daß 9 tatsächlich das 2-Oxo-3,6-dimethyl-5-carbäthoxytetrahydropyrimidin ist. Hingegen sind die bei der Bromierung entstehenden 1-Methylkörper 22, 24, 29, 31 mit den durch Methylierung von 21, 23, 28, 30 erhaltenen Verbindungen (22, 24, 29, 31) identisch. Die angegebenen Konstitutionen sind mit den NMR-Spektren gut vereinbar.

Verschmelzen mit Phenolen bzw. Behandlung mit wäßr. Alkohol in der Hitze führen 19—26, 28, 30 unter Abspaltung von Äthylbromid bzw. gleichzeitigem Ersatz eines Broms durch Wasserstoff in die 2-Oxo-6-hydroxymethyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäurelactone 32—38 über; bei der Reaktion des Dibrommethyltetrahydropyrimidins 30 mit 2,4-Xylenol konnte Bromxylenol isoliert und das Äthylbromid als Isothiuroniumsalz nachgewiesen werden. Demnach erfolgt der Austausch eines Broms von 25, 28 30 durch Wasserstoff bei der Phenolschmelze kationoid;

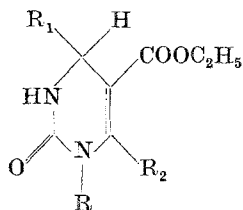


- 32: R = R₁ = R₂ = H
 33: R = R₂ = H, R₁ = CH₃
 34: R = CH₃, R₁ = R₂ = H
 35: R = R₁ = H, R₂ = CH₃
 36: R = R₂ = CH₃, R₁ = H
 37: R = R₁ = H, R₂ = C₆H₅
 38: R = CH₃, R₁ = H, R₂ = C₆H₅

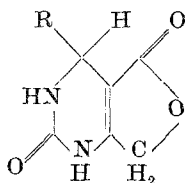


die Äthylbromidabspaltung findet unter Alkylspaltung der Carbäthoxygruppe statt. Analog den Brommethyl- und Dibrommethylverbindungen 19, 21, 23, 25, 28, 30 ist die NH-Gruppe 1 der Carbonsäurelactone 32, 35, 37 durch den —I-Effekt des Lactonringes acid; 32, 35, 37 sind laugenlöslich und werden durch Dimethylsulfat in die 1-Methylcarbonsäurelactone 34, 36, 38 übergeführt.

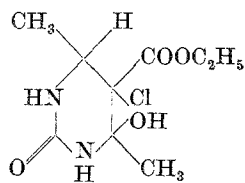
Brommethylverbindung **65** in das 4-(5'-Bromthienyl-2')-6-brommethyl-tetrahydropyrimidin **66** übergeführt, welches auch aus dem 4-(5'-Bromthienyl-2')-6-methyltetrahydropyrimidin (**67**) durch Bromierung entsteht. Die Brommethylverbindungen **57** bzw. **62** geben bei der Phenolschmelze die Carbonsäurelactone **68**, **69**.



- 54:** R = H, R₁ = 5-Nitrofuryl-(2), R₂ = CH₃
55: R = R₂ = CH₃, R₁ = 5-Nitrofuryl-(2)
56: R = C₂H₅, R₁ = 5-Nitrofuryl-2, R₂ = CH₃
57: R = H, R₁ = 5-Nitrofuryl-2, R₂ = CH₂Br
58: R = CH₃, R₁ = 5-Nitrofuryl-2, R₂ = CH₂Br
59: R = C₂H₅, R₁ = 5-Nitrofuryl-2, R₂ = CH₂Br
60: R = H, R₁ = 5-Nitrofuryl-2, R₂ = CHBr₂
61: R = H, R₁ = 5-Nitrothienyl-2, R₂ = CH₃
62: R = H, R₁ = 5-Nitrothienyl-2, R₂ = CH₂Br
63: R = H, R₁ = 5-Nitrothienyl-2, R₂ = CHBr₂
64: R = H, R₁ = Thienyl-2, R₂ = CH₃
65: R = H, R₁ = Thienyl-2, R₂ = CH₂Br
66: R = H, R₁ = 5-Bromthienyl-2, R₂ = CH₂Br
67: R = H, R₁ = 5-Bromthienyl-2, R₂ = CH₃



- 68:** R = 5-Nitrofuryl-(2)
69: R = 5-Nitrothienyl-(2)



70

Im Gegensatz zur Einwirkung von Brom reagiert das 2-Oxo-4,6-dimethyl-5-carbäthoxytetrahydropyrimidin (**10**) mit Chlor unter Addition; bei der Aufarbeitung erhält man das 2-Oxo-4,6-dimethyl-5-carbäthoxy-5-chlor-6-hydroxyhexahydropyrimidin. Für seine Struktur (**70**) sprechen die IR- und NMR-Spektren.

Zusammenfassend kann gesagt werden:

2-Oxo-6-methyltetrahydropyrimidine (**1**, **2**) zeigen eine deutlich höhere CH-Acidität der CH₃-Gruppe am C-6 als die 2-Oxo-5-carbäthoxy-6-methyltetrahydropyrimidine **8—13**, **54—56**, **61**; aus diesem Grunde werden **1** und **2** an der CH₃-Gruppe 6 perbromiert, während die Bro-

mierung der 2-Oxo-5-carbäthoxytetrahydropyrimidine (8—13, 54—56, 61) stufenweise erfolgt⁹.

Durch die Bromsubstitution an der CH₃-Gruppe am C-6 bzw. die Lactongruppe in 32, 35, 37 wird die NH-Gruppe 1 von 4, 19, 21, 23, 25, 28, 30 bzw. 32, 35, 37 deutlich saurer als diejenige der Ausgangskörper und damit methylierbar (zu 6, 22, 24, 27, 29, 31 bzw. 34, 36, 38). 5-Carbäthoxy-6-brom- bzw. -dibrommethyltetrahydropyrimidine (19—31, 57, 62) können unter Äthylbromidabspaltung bzw. auch gleichzeitigem Ersatz eines Broms durch Wasserstoff in Carbonsäurelactone 32—38, 68, 69 übergeführt werden.

Der J. R. Geigy, AG, Basel, danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

1. 2-Oxo-6-tribrommethyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine (4—6) bzw. 2-Oxo-1,4,4-trimethyl-5-brom-6-dibrommethyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin (7)

a) 0,01 Mol Tetrahydropyrimidin 1—3 werden in 20 ml CHCl₃ gelöst bzw. aufgeschlämmt, unter Rühren bei 4° mit 0,03 Mol Brom, gelöst im gleichen Solvens, tropfenweise versetzt und nach 12stdg. Stehen bis zur dicksirupartigen Konsistenz eingeeengt; die Kristallisation ist nach Durchreiben mit Äthanol in 1—2 Stdn. beendet*.

4: Prismen aus Äthanol. Schmp. 181° C, Ausb. 67% d. Th.

C₇H₉Br₃N₂O. Ber. N 7,43, Br 63,61. Gef. N 7,27, Br 63,75.

5: Stark lichtbrechende Rhomben aus Äthanol. Schmp. 180° C, Ausb. 77% d. Th.

C₈H₁₁Br₃N₂O. Ber. N 7,17, Br 61,33. Gef. N 7,11, Br 61,69.

* Die C,H-Werte stimmten innerhalb der Fehlergrenzen mit den ber. überein.

⁹ In Position 5 befindliche Substituenten mit —M-Effekt, wie die Carbäthoxy- bzw. Acetylgruppe, setzen allgemein die Elektrophilie der Kernstelle 6 bzw. CH-Acidität der CH₃-Gruppe am C-6 von 2-Oxo-6-methyl-tetrahydropyrimidinen herunter. 12 reagiert nicht mit Phenolen; 10 bzw. 2-Oxo-5-acetyl-6-methyltetrahydropyrimidine werden unter Eliminierung des Carbäthoxy- bzw. Acetylrestes in 2-Oxo-6-methyl-6-hydroxyphenylhexahydropyrimidine umgewandelt. Benzaldehyd greift 5-Acetyltetrahydropyrimidine (12) unter den zur Synthese von 2-Oxo-6-styryltetrahydropyrimidinen erforderlichen Bedingungen¹ nicht an; mit 5-Acetyltetrahydropyrimidinen findet bei höheren Reaktionstemperaturen Umsetzung an der Acetylgruppe zu 2-Oxo-5-einnyl-6-methyltetrahydropyrimidinen statt, 12 wird erst bei Verwendung von ZnCl₂ in das 6-Styryltetrahydropyrimidin übergeführt. Gegenüber Formaldehyd und sek. Aminen sind die oben genannten Verbindungen indifferent; G. Zigeuner und Mitarbeiter, unveröffentlicht.; vgl. G. Zigeuner, W. Nischk und B. Jurasovits, Mh. Chem. 97, im Druck.

7: Nadeln aus Äthanol. Schmp. 197, Ausb. 65% d. Th.

$C_8H_{11}Br_3N_2O$. Ber. N 7,17, Br 61,33. Gef. N 7,05, Br 61,43.

b) Man versetzt 0,01 Mol 6-Tribrommethyltetrahydropyrimidin (**4**) in 10 ml 2 *n*-wäbr.-NaOH und 2—3 ml Dioxan unter kräftigem Rühren mit 3 ml Dimethylsulfat und digeriert nach 1—2stdg. Rühren mit 10—20 ml 2*n*-NH₄OH, wobei **6** kristallin anfällt. Lichtbrechende Rhomben aus Äthanol. Schmp. 180°, Ausb. 96%*.

$C_8H_{11}Br_3N_2O$. Ber. N 7,17, Br 61,33. Gef. N 7,08, Br 61,12.

2. 2-Oxo-5-carbäthoxy-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine*

a) 2-Oxo-5-carbäthoxy-3,6-dimethyltetrahydropyrimidin (**9**)

32 g Methylenbismethylharnstoff und 26 g Acetessigester werden in 250 ml Eisessig mit 75 Tropfen konz. HCl 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt und im Vak. eingengt; **9** fällt nach 12stdg. Stehen bei —5° kristallin an.

Feine Nadeln aus Äthanol; Schmp. 183°, Ausb. 48% (19 g).

$C_9H_{14}N_2O_3$. Ber. N 14,13. Gef. N 14,04.

b) 2-Oxo-4,6-dimethyl-5-carbäthoxytetrahydropyrimidin (**11**)

100 g Äthyliden-acetessigester geben mit 47 g Methylharnstoff und 2 ml alkohol. HCl in 300 ml Äthanol nach 48 stdg. Erwärmen, Einengen, Versetzen mit Wasser/Äthanol 1:1 und mehrstdg. Stehen **11**. Feine Nadeln aus Äthanol, Schmp. 111°.

$C_{10}H_{16}N_2O_3$. Ber. N 13,20. Gef. N 13,25.

c) *Darstellung von 55, 56, 61, 64 und 67 aus Acetessigester, Harnstoffen und den entsprechenden Aldehyden*

1. Man erhitzt 0,015 Mol Acetessigester, 0,01 Mol Harnstoff und 0,01 Mol Aldehyd 3 Stdn. in 50 ml Äthanol mit 10 Tr. 20proz. äthanol. HCl 3 Stdn. unter Rückfluß, dampft ein und reibt mit Äthanol an, wobei nach einigen Stdn. Kristallisation eintritt.

2. Anstelle des freien Aldehydes kann auch das jeweilige Diacetat unter gleichen Bedingungen, allerdings mit der zweifachen HCl-Menge, mit Erfolg eingesetzt werden.

55: Gelbe Prismen aus Methanol. Schmp. 107° C, Ausb. 75% d. Th.

$C_{13}H_{15}N_3O_6$. Ber. N 13,58. Gef. N 13,55.

56: Nadeln aus Äthanol. Schmp. 132° C, Ausb. 70% d. Th.

$C_{14}H_{17}N_3O_6$. Ber. N 13,00. Gef. N 12,86.

61: Nadeln aus Äthanol. Schmp. 221° C, Ausb. 85% d. Th.

$C_{12}H_{13}N_3O_5S$. Ber. N 13,50, S 10,30. Gef. N 13,49, S 10,36.

64: Plättchen aus Äthanol. Schmp. 211° C, Ausb. 83% d. Th.

$C_{12}H_{14}N_2O_3S$. Ber. N 10,52, S 12,04. Gef. N 10,40, S 11,93.

*Die C,H-Werte stimmten innerhalb der Fehlergrenzen mit den ber. überein.

67: Nadeln aus Äthanol. Schmp. 205° C, Ausb. 80% d. Th.

$C_{12}H_{13}BrN_2O_3S$. Ber. N 8,12, S 9,29, Br 23,15.
Gef. N 8,02, S 9,39, Br 23,03.

3. *2-Oxo-5-carbäthoxy-6-brommethyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine* (**19—24, 58, 59, 62, 65, 66**)

a) 0,01 Mol Tetrahydropyrimidin (**8—13, 64, 67**) werden in 30 ml $CHCl_3$ suspendiert und unter Rühren bei 4° mit 0,01 Mol Brom, gelöst in 50 ml $CHCl_3$, tropfenweise versetzt; nach 12stdg. Stehen wird bis zur sirupartigen Konsistenz eingeeengt und mit Äthanol durchgerieben, wobei **19—24, 65, 66** kristallin anfallen.

19: Nadeln aus Äthanol. Schmp. 175° C, Ausb. 70% d. Th.

$C_8H_{11}BrN_2O_3$. Ber. N 10,65, Br 30,37. Gef. N 10,79, Br 29,72.*

20: Gelbe Nadeln aus Methanol. Schmp. 140° C, Ausb. 81% d. Th.

$C_9H_{13}BrN_2O_3$. Ber. Br 28,84. Gef. Br 28,98.

21: Prismen aus Äthanol/Wasser 1:1. Schmp. 148° C, Ausb. 76% d. Th.

$C_9H_{13}BrN_2O_3$. Ber. Br 28,24. Gef. Br 28,86*.

22: Nadeln aus Methanol. Schmp. 147° C, Ausb. 76% d. Th.

$C_{10}H_{15}BrN_2O_3$. Ber. N 9,62, Br 27,45. Gef. N 9,59, Br 27,28*.

23: Prismen aus Äthanol. Schmp. 150° C, Ausb. 80% d. Th.

$C_{14}H_{15}BrN_2O_3$. Ber. N 8,25, Br 23,56. Gef. N 8,33, Br 23,31*.

24: Lange Nadeln aus Äthanol. Schmp. 170° C, Ausb. 85% d. Th.

$C_{15}H_{17}BrN_2O_3$. Ber. N 7,94, Br 22,62. Gef. N 7,99, Br 22,47*.

65: Gelbliche Prismen aus Äthanol. Schmp. 175° C, Ausb. 81% d. Th.

$C_{12}H_{13}BrN_2O_3S$. Ber. N 8,12, Br 23,15. Gef. N 8,04, Br 23,26*.

66: Nadeln aus Äthanol. Schmp. 150° C, Ausb. 95% d. Th.

$C_{12}H_{12}Br_2N_2O_3S$. Ber. N 6,60, S 7,56, Br 37,68.
Gef. N 6,47, S 7,70, Br 37,84*.

b) Man versetzt 0,01 Mol Tetrahydropyrimidin (**55, 56, 61**) in 30 ml Eisessig mit 0,01 Mol Brom, gelöst im gleichen Solvens, tropfenweise unter Rühren, gießt nach 12stdg. Stehen unter heftigem Rühren in Wasser, saugt den kristallinen Niederschlag ab und kristallisiert aus Äthanol um.

58: Gelbliche Nadeln. Schmp. 147° C, Ausb. 90% d. Th.

$C_{13}H_{14}BrN_3O_6$. Ber. N 10,83, Br 20,59. Gef. N 10,69, Br 20,75*.

59: Nadeln. Schmp. 126° C, Ausb. 60% d. Th.

$C_{14}H_{16}BrN_3O_6$. Ber. Br 19,87. Gef. Br 20,00.

* Die C,H-Werte stimmten innerhalb der Fehlergrenzen mit den ber. überein.

62: Gelbliche Nadeln. Schmp. 170° C, Ausb. 87% d. Th.

$C_{12}H_{12}BrN_3O_5S$. Ber. N 10,77, S 8,21, Br 20,48.
Gef. N 10,63, S 8,18, Br 20,57*.

4. *2-Oxo-5-carbäthoxy-6-dibrommethyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine* **25—31, 60, 63**

a) 0,01 Mol Tetrahydropyrimidin **8—13** werden mit 0,02 Mol Brom wie unter Punkt 3 a beschrieben umgesetzt.

25: Nadeln aus Methanol. Schmp. 130° C, Ausb. 67% d. Th.

$C_8H_{10}Br_2N_2O_3$. Ber. N 8,19, Br 46,73. Gef. N 8,15, Br 46,62*.

26: Nadeln aus Äthanol. Schmp. 150° C, Ausb. 91% d. Th.

$C_9H_{12}Br_2N_2O_3$. Ber. N 7,87, Br 44,90. Gef. N 7,85, Br 44,93*.

28: Prismen aus Äthanol. Schmp. 161° C, Ausb. 80% d. Th.

$C_9H_{12}Br_2N_2O_3$. Ber. N 7,87, Br 44,90. Gef. N 7,80, Br 44,92*.

29: Glänzende Nadeln aus Äthanol. Schmp. 136° C, Ausb. 70% d. Th.

$C_{10}H_{14}Br_2N_2O_3$. Ber. N 7,57, Br 43,18. Gef. N 7,76, Br 42,63*.

30: Starke Prismen aus Äthanol. Schmp. 181° C, Ausb. 93% d. Th.

$C_{14}H_{14}Br_2N_2O_3$. Ber. Br 38,23. Gef. Br 38,53.

31: Lange, glänzende Nadeln aus Äthanol. Schmp. 171° C, Ausb. 77% d. Th.

$C_{15}H_{16}Br_2N_2O_3$. Ber. N 6,48, Br 36,98. Gef. N 6,84, Br 36,94*.

b) 0,01 Mol **25** wird, wie sub 1 b), methyliert.

27: Lange, kräftige Nadeln aus Methanol. Schmp. 115° C, Ausb. 70% d. Th.

$C_9H_{12}Br_2N_2O_3$. Ber. Br 44,90. Gef. Br 44,87.

c) 0,01 Mol **54, 61** werden mit 0,02 Mol Brom analog 3 b) umgesetzt.

60: Derbe hellgelbe Rhomben aus Äthanol. Schmp. 183° C, Ausb. 67% d. Th.

$C_{12}H_{11}Br_2N_3O_6$. Ber. C 31,81, H 2,50, N 9,27, Br 35,28.
Gef. C 31,85, H 2,46, N 9,12, Br 35,32.

63: Gelbliche Rhomben aus Äthanol. Schmp. 149° C, Ausb. 85% d. Th.

$C_{12}H_{11}Br_2N_3O_5S$. Ber. N 8,95, S 6,83. Gef. N 8,58, S 6,84.

5. *2-Oxo-6-hydroxymethyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäurelactone* **32—38, 68, 69**

a) Die 2-Oxo-5-carbäthoxy-6-brommethyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine **19—21, 23** bzw. die 6-Dibrommethyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine **25, 26, 28, 30, 60, 63** geben bei 2—3stdg. Erhitzen mit der zweifachen Gewichtsmenge

* Die C,H-Werte stimmten innerhalb der Fehlergrenzen mit den ber. überein.

Phenol bei 120—130°, Abkühlen, Versetzen mit Äthanol und 1—2stdg. Stehen Kristalle von **32**, **33**, **35**, **37**, **68**, **69***.

32: Kurze Stäbchen aus Wasser/Äthanol 2:1. Schmp. 290° C, Ausb. 87% d. Th.

$C_6H_8N_2O_3$. Ber. N 18,18. Gef. N 18,18.

33: Schmp. 258° C, Ausb. 70% d. Th.

$C_7H_8N_2O_3$. Ber. N 16,66. Gef. N 16,74.

35: Nadeln aus Äthanol/Wasser 1:1. Schmp. 265°, Ausb. 99% d. Th.

$C_7H_8N_2O_3$. Ber. N 16,66. Gef. N 16,60.

37: Nadeln aus Äthanol/Wasser 1:1. Schmp. 272° C, Ausb. 80% d. Th.

$C_{12}H_{10}N_2O_3$. Ber. N 12,17. Gef. N 11,99.

68: Gelbliche feine Nadeln aus Eisessig/Wasser 1:1. Schmp. 270° C, Ausb. 90% d. Th.

$C_{10}H_7N_3O_6$. Ber. N 15,84. Gef. N 15,68.

69: Gelbliche feine Nadeln aus Eisessig/Wasser 1:1. Schmp. 270° C, Ausb. 83% d. Th.

$C_{10}H_7N_3O_5S$. Ber. N 14,94, S 11,40. Gef. N 14,73, S 11,32.

b) Man erhitzt 0,01 Mol 6-Brommethyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin (**22**, **24**) in 20 ml 50proz. Äthanol 12 Stdn. unter Rückfluß, engt im Vak. ein und arbeitet das kristallin anfallende Reaktionsprodukt auf.

36: Feine Nadeln aus Äthanol. Schmp. 216° C, Ausb. 48% d. Th.

$C_8H_{10}N_2O_3$. Ber. N 15,38. Gef. N 15,21.

38: Rhomben aus Äthanol. Schmp. 218° C, Ausb. 43% d. Th.

$C_{13}H_{12}N_2O_3$. Ber. N 11,47. Gef. N 11,37.

c) **32** wird wie 1 b) zu **34** methyliert, Schmp. 238° C, Ausb. 10% d. Th. Stäbchen aus Äthanol.

$C_7H_8N_2O_3$. Ber. N 16,66. Gef. N 16,75.

Analog werden **36** von Schmp. 216° C aus **35** sowie **38** vom Schmp. 218° C aus **37** erhalten; Ausbeuten 22 bzw. 75% d. Th.

6. *2-Oxo-4-methyl-6-(4'-hydroxy-3',5'-dimethylbenzyl)-6-(4'-hydroxy-3',5'-dimethylphenyl)-hexahydropyrimidin* (**39**)

a) 10 g **21** werden mit 15 g 2,6-Xylenol, 15 ml konz. und 15 ml alkohol. HCl 4 Stdn. am Wasserbad erhitzt, das überschüssige Xylenol mit Wasserdampf unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand mit $NaHCO_3$ neutralisiert und das ölige Produkt mit Äthanol angerieben; nach einigen Ta-

* Die C,H-Werte stimmten innerhalb der Fehlergrenzen mit den ber. überein.

gen kristallisiert der Ansatz durch. Nadeln aus Essigsäure/Wasser 1:1 vom Schmp. 290°, Ausb. 18%.

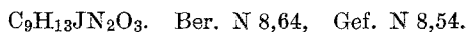


b) Bei analoger Behandlung von **35** entsteht ebenfalls **39** vom Schmp. 290°.

7. *2-Oxo-5-carbäthoxy-6-jodmethyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine (40—42)*

Man erhitzt 0,01 Mol 2-Oxo-5-carbäthoxy-6-brommethyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin (**21**, **23**, **24**) mit 1—2 g fein gepulvertem KJ in ca. 30 ml Aceton 30 Min. unter Rückfluß, gießt in Wasser und kristallisiert aus Äthanol um*.

40: Feine lange gelbe Nadeln. Schmp. 148° C, Ausb. 62% d. Th.



41: Feine gelbe Nadeln. Schmp. 157° C, Ausb. 57% d. Th., $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{JN}_2\text{O}_3^*$.

42: Hellgelbe feine Nadeln. Schmp. 153° C, Ausb. 75% d. Th.



8. *2-Oxo-5-carbäthoxy-6-äthoxymethyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine (43, 44)**

0,01 Mol 6-Brommethyltetrahydropyrimidin (**23**, **24**) werden in 50 ml heißem Äthanol gelöst, unter Rühren tropfenweise mit einer Lösung von 0,23 g Na in Äthanol versetzt, eingedampft und der Rückstand mit alkohol. HCl neutralisiert. Nach erneutem Einengen zur Trockene wird mit Wasser extrahiert, der Rückstand mit Äthanol und Tierkohle behandelt und aufgearbeitet.

43: Prismen aus Methanol/Benzin. Schmp. 127° C, Ausb. 50% d. Th.



44: Prismen aus Methanol/Benzin. Schmp. 141° C, Ausb. 47% d. Th.



9. *2-Oxo-5-carbäthoxy-6-phenoxyethyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine (45, 46)*

Man trägt in eine Lösung von 0,01 Mol Phenol und 0,01 Mol KOH in 30 ml H_2O 0,01 Mol feingepulvertes 2-Oxo-5-carbäthoxy-6-brommethyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin (**21**, **23**) unter Rühren und leichtem Erwärmen ein, saugt nach 30 Min. Reaktionsdauer den Niederschlag ab und kristallisiert aus Äthanol um*.

45: Feine Nadeln. Schmp. 137° C, Ausb. 86% d. Th.



46: Feine Nadeln. Schmp. 169° C, Ausb. 85% d. Th.



* Die C,H-Werte stimmten innerhalb der Fehlergrenzen mit den ber. überein.

10. *2-Oxo-5-carbäthoxy-6-dialkylaminomethyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine* (47, 48)*

0,01 Mol 6-Brommethyltetrahydropyrimidin (21, 24) werden in 30 ml Aceton suspendiert, mit 0,02 Mol des entsprechendenamins versetzt und aufgearbeitet.

47: Kräftige Prismen aus Ligroin. Schmp. 88° C, Ausb. 72% d. Th.

$C_{14}H_{23}N_3O_3$. Ber. N 14,93. Gef. N 14,95.

48: Nadeln aus Äthanol. Schmp. 168° C, Ausb. 78% d. Th.

$C_{19}H_{25}N_3O_4$. Ber. N 11,69. Gef. N 11,49.

11. *N-(2-Oxo-5-carbäthoxy-1,2,3,4-tetrahydropyrimidyl-6-methyl)-N,N-dialkyl-N-hydroxyäthylammoniumbromide* (49—53)

Man erhitzt 0,01 Mol des entsprechenden 6-Brommethyltetrahydropyrimidins 19, 21, 23 mit 0,015 Mol des tertiärenamins in Aceton/Methanol 1:1 2—3 Stdn. unter Rückfluß, dampft ein und reibt mit Aceton an.

49: Feine Nadeln aus Aceton/Methanol (2:1). Schmp. 170° C, Ausb. 30% d. Th.

$C_{12}H_{22}BrN_3O_4$. Ber. N 11,93, Br 22,68. Gef. N 12,11, Br 22,59.

50: Feine Nadeln aus Methanol/Aceton 1:3. Schmp. 160°C, Ausb. 52% d. Th.

$C_{14}H_{26}BrN_3O_4$. Ber. N 11,05. Gef. N 10,85.

51: Feine Nadeln aus Methanol/Aceton 1:1. Schmp. 207°C, Ausb. 75% d. Th.

$C_{15}H_{28}BrN_3O_4$. Ber. C 45,69, H 7,15, N 10,66, Br 20,27.
Gef. C 45,53, H 6,98, N 10,72, Br 20,26.

52: Feine Nadeln aus Methanol/Aceton 1:2. Schmp. 182°, Ausb. 45% d. Th.

$C_{20}H_{30}BrN_3O_4$. Ber. N 9,21, Br 17,51. Gef. N 9,20, Br 17,42.

53: Feine Nadeln aus Methanol/Aceton 1:3. Schmp. 176°C, Ausb. 50% d. Th.

$C_{16}H_{28}BrN_3O_4$. Ber. C 47,29, H 6,94, N 10,34, Br 19,66.
Gef. C 47,22, H 7,01, N 10,15, Br 19,85.

12. *5-Nitrothiophen-2-aldehyd*^{10*}

a) *5-Nitrothiophen-2-aldehyddiacetat*

In die auf —20° gekühlte Lösung von 2 g Campfer-10-sulfonsäure in 160 ml Ac_2O werden unter Kühlung 15,2 g 100proz. Salpetersäure ($d = 1,5$), wobei die Temp. nicht über 0° steigen soll, eingetragen; hierauf tropft man

* Die C,H-Werte stimmten innerhalb der Fehlergrenzen mit den ber. überein.

¹⁰ Bei der Synthese des Aldehydes nach Angaben von Ph. Buu-Hoi und D. Lavit, J. Chem. Soc. [London] 1958, 1721, konnte nur das Diacetat erhalten werden.

19,2 g Thiophen-2-aldehyd rasch zu und verdünnt nach 1stdg. Rühren bei 40° mit 2 l Wasser, wobei das Diacetat kristallin anfällt. Kräftige gelbe Prismen aus Äthanol vom Schmp. 75°, Ausb. 82% (26 g).

$C_9H_9NO_6S$. Ber. N 5,40, S 12,37. Gef. N 5,39, S 12,94.

b) 5-Nitrothiophen-2-aldehyd

Bei Wasserdampfdestillation des Diacetates in 4—5n-HCl entsteht der freie Aldehyd. Lange feine gelbe Nadeln aus Benzin; Schmp. 70°, Ausb. 90%.

$C_5H_5NO_3S$. Ber. N 8,92, S 20,41. Gef. N 8,92, S 20,12.

13. 2-Oxo-4,4-dimethyl-5-carbäthoxy-5-chlor-6-hydroxy-hexahydropyrimidin (70)

5,9 g **10** werden in 80 ml $CHCl_3$ mit 24,5 g einer 8,7proz. Lösung von Chlor in $CHCl_3$ tropfenweise unter Rühren bei 4° versetzt. Nach 12 Stdn. Stehen im Kühlschrank wird eingengt, mit 20 ml Äthanol angerieben und das kristalline Produkt in Wasser/Äthanol 1:1 mit Tierkohle kurz zum Sieden erhitzt; aus dem Filtrat fällt **70** an. Lange, weißglänzende Nadeln aus Wasser/Äthanol 1:1, Schmp. 150°, Ausb. 80% (6 g).

$C_9H_{15}ClN_2O_4$. Ber. N 11,17, Cl 14,14. Gef. N 11,32, Cl 14,06.

14. NMR-Spektren¹¹

Aufgenommen bei 100 MHz in $CDCl_3$ ($c \sim 5-10\%$).

4: NH/1 3,04 ppm, NH/3 3,33 ppm, H/5 5,17^t ppm, $CH_3/4$ 8,58^s, 8,69^s ppm.

5: NH/1 3,20 ppm, H/5 5,15^d ppm, $CH_3/3$ 7,08^s ppm, $CH_3/4$ 8,50^s, 8,74^s ppm.

6: NH/3 3,98 ppm, H/5 4,87^d ppm, $CH_3/1$ 6,76^s ppm, $CH_3/4$ 8,60^s, 8,68^s ppm.

7: NH/3 4,42 ppm, $CH_3/1$ 6,42^s, $CH_3/4$ 8,64^s ppm, $CHBr_2$ 2,85^s ppm.

19: NH/1 1,70 ppm, NH/3 2,90 ppm, O— CH_2 — $CH_3/5$ 5,68^q, 8,62^t ppm, $CH_2Br/7$ 5,45^s ppm.

25: NH/1 2,60 ppm, NH/3 3,65 ppm, O— CH_2 — $CH_3/5$ 5,75^q, 8,69^t ppm, $CHBr_2/7$ 1,98^s ppm.

26: NH/1 2,85 ppm, $CH_3/7,05^s$ ppm, O— CH_2 — $CH_3/5$ 5,78^q, 8,70^t ppm, $CHBr_2/7$ 2,10^s ppm.

29: NH/3 3,60 ppm, $CH_3/1$ 6,36^s ppm, CH_2 — $CH_3/5$ 5,76^q, 8,69^t ppm, $CHBr_2/7$ 1,42^s ppm.

51: $CH_2\overset{\dagger}{N}$ 5,18^s ppm, $CHCH_3/4$ 5,45^q ppm, $COOCH_2$ 5,50^q ppm, CH_2O 6,00^m ppm, NCH_2 — 2 6,10 ppm, NCH_2 6,8^m ppm, $CHCH_3/4$, $CH_2CH_3/5$ 8,50^m ppm, NCH_2CH_3 8,80^m ppm.

69: NH/1 0,8 ppm, Thiophenring 2,02^d ppm, NH/3 2,44 ppm, Thiophenring 2,72^d ppm, CH/4 3,45^s ppm, $CH_2/Lactonring$ 4,82^s ppm.

70: NH/1 2,78 ppm, NH/3 3,32 ppm, OH/6 3,96^s ppm, $CH_2CH_3/5$ 5,85^q, 8,78^t ppm, CH/4 6,06^q ppm, $CCH_3/6$ 8,65^s, $CHCH_3/4$ 8,83^d ppm.

* Die C,H-Werte stimmten innerhalb der Fehlergrenzen mit den ber. überein.

¹¹ Weitere NMR-Spektren vgl. Dissertation H. Hamberger, Univ. Graz 1966.