

Über Heterocyclen, 14. Mitt.:

2-Oxo- bzw. 2-Thiono-5-acyl-6-methyltetrahydropyrimidine

Von

G. Zigeuner, W. Nischk und B. Juraszovits

Aus der Lehrkanzel für Pharmazeutische Chemie der Universität Graz

(Eingegangen am 15. September 1966)

Die Reaktionsfähigkeit von 2-Oxo- bzw. 2-Thiono-6-methyltetrahydropyrimidinen wird durch eine Acylgruppe in Position 5 herabgesetzt. Hydroxylamin bzw. 2,4-Dinitrophenylhydrazin reagieren mit 2-Oxo- bzw. 2-Thiono-5-acyltetrahydropyrimidinen zu bicyclischen Heterocyclen.

The reactivity of 2-oxo- and 2-thiono-6-methyltetrahydropyrimidines is lowered by an acyl group in position 5 of the pyrimidine ring. Hydroxylamine or 2,4-dinitrophenylhydrazine react with 2-oxo- and 2-thiono-5-acyltetrahydropyrimidines to form a bicyclic heterocyclic system.

Nach *Chi Yuoh Fong* und *Ling Yuoh Chern*¹ entstehen aus Acetylaceton, Aldehyden und Harnstoff im sauren Medium nach Art einer *Biginelli*-Kondensation² 2-Oxo-5-acyl-6-methyltetrahydropyrimidine (**4**, **5**); **1**, **2** und **6** können nach unseren Ergebnissen auch aus Äthylidenacetylaceton bzw. Benzalacetylaceton mit Harnstoffen bzw. **3** mit Ammoniumrhodanid erhalten werden. In einer weiteren Arbeit beschreiben *Chi Yuoh Fong* und *Yuan Liu Wu*³ die Umsetzung von Benzoylaceton, Benzaldehyd und Harnstoff zu einem 2-Oxo-5-acyltetrahydropyrimidin der Struktur **7a** oder **7b**.

Im Vergleich zum 2-Oxo-4,4,6-trimethyl- bzw. -3,4,4,6-tetramethyltetrahydropyrimidin^{4, 5} ist die Elektrophilie der Kernstelle 6 bzw. die

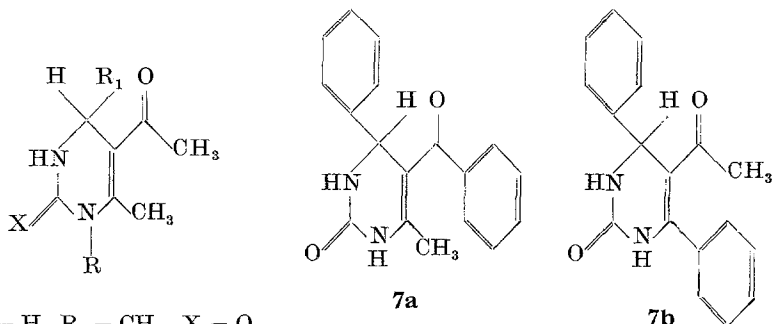
¹ *Chi Yuoh Fong* und *Ling Yuoh Chern*, *Scientia sinica* **6**, 247 (1957); *Chem. Abstr.* **52**, 396 i (1958).

² *P. Biginelli*, *Gazz. chim. ital.* **23**, I 360 (1893); *Chem. Zbl.* **1839** II, 71. *Chem. Abstr.* **52**, 6360 e (1958).

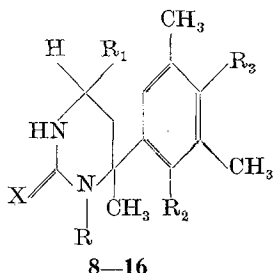
⁴ *G. Zigeuner*, *E. Fuchs* und *W. Galatik*, *Mh. Chem.* **97**, 43 (1966).

⁵ *G. Zigeuner*, *W. Adam* und *W. Galatik*, *Mh. Chem.* **97**, 52 (1966).

CH-Acidität der CH_3 -Gruppe am C-6 der 5-Acyl-6-methyltetrahydropyrimidine **1**—**5**, **7a** und **19** deutlich herabgesetzt.



- 1: R = H, R₁ = CH₃, X = O
 2: R = R₁ = CH₃, X = O
 3: R = H, R₁ = CH₃, X = S
 4: R = H, R₁ = C₂H₅, X = O
 5: R = H, R₁ = C₆H₅, X = O
 6: R = CH₃, R₁ = C₆H₅, X = O



So reagieren das 2-Oxo-4,6-dimethyl-5-acetyltetrahydropyrimidin (**1**), die entsprechende Thionoverbindung **3**, das 4-Äthyl- sowie 4-Phenyl-derivat **4** bzw. **5** mit 2,4- oder 2,6-Xylenol erst nach Eliminierung der Acylgruppe zu den Hydroxyphenylhexahydropyrimidinen **8**, **9**, **11**—**15**; das 2-Oxo-1,4,6-trimethyl-5-acetyltetrahydropyrimidin (**2**) wird durch 2,4-Xylenol zersetzt, 2,6-Xylenol gibt die Hydroxyphenylverbindung **10**.

Die Struktur der 6-Hydroxyphenylhexahydropyrimidine **8**—**15** geht aus der Tatsache hervor, daß **12**, **14**, **15** aus den entsprechenden 2-Thiono- bzw. 2-Oxotetrahydropyrimidinen^{6, 7} mit Phenolen bzw. **9** und **15** auch aus den 2-Thiono-6-hydroxyphenylhexahydropyrimidinen **12** und **16**⁶ mit H_2O_2 erhalten werden können.

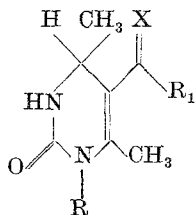
Die bei Einwirkung von Phenolen auf 2-Oxo- bzw. 2-Thiono-5-acyltetrahydropyrimidine **1**—**5** eintretende Spaltungsreaktion ist zur Struktur- aufklärung von Verbindungen der genannten Reihe geeignet. Wie schon erwähnt wurde, haben *Chi Yuoh Fong* und *Yuan Liu Wu*³ ein 5-Acyltetrahydropyrimidin der vermutlichen Struktur **7a** oder **7b** dargestellt; da diese Verbindung mit 2,6-Xylenol zum 2-Oxo-4-phenyl-6-methyl-6-(4'-hydroxy-

⁶ G. Zigeuner und Mitarbeiter, unveröffentlicht, vgl. Dissertation *H. Brunetti*, Univ. Graz, 1961.

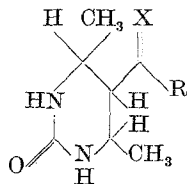
⁷ J. Willems und V. Vandenberghe, Chem. Abstr. **53**, 22 657 b (1960).

3'-5'-dimethylphenyl)-hexahydropyrimidin (15) und Benzoesäure gespalten wird, liegt sie als 2-Oxo-4-phenyl-5-benzoyl-6-methyltetrahydropyrimidin (7a) vor.

Mit Benzaldehyd bzw. p-Nitrobenzaldehyd reagiert 1 nicht an der CH₃-Gruppe am C-6, sondern am Acetylrest zum 2-Oxo-4,6-dimethyl-5-cinnamyl- bzw. 4'-nitrocinnamyltetrahydropyrimidin (17, 18); 2, 3 und 5 werden unter gleichen Bedingungen nicht verändert.



- 17: R = H, R₁ = CH:CH—C₆H₅, X = O
 18: R = H, R₁ = CH:CH—C₆H₄NO₂, X = O
 19: R = H, R₁ = CH₂—CH₂—C₆H₅, X = O
 20: R = H, R₁ = CH₃, X = N—NH—C₆H₃(NO₂)₂
 21: R = R₁ = CH₃, X = N—NH—C₆H₃(NO₂)₂



- 22: R = CH₃, X = O
 23: R = CH:CH—C₆H₅, X = O
 24: R = CH₃, X = NOH
 25: R = CH₃, X = N—NH—C₆H₃(NO₂)₂

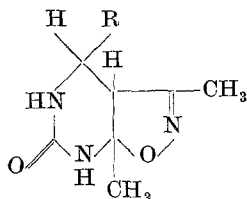
Die Konstitution von 17 wurde durch Hydrierung zum 2-Oxo-4,6-dimethyl-5-β-phenylpropionyltetrahydropyrimidin (19) und Überführung von 19 in das 2-Oxo-4,6-dimethyl-6-(4'-hydroxy-3'-5'-dimechylphenyl)-hexahydropyrimidin (9) gesichert.

Mit Formaldehyd und sekundären Aminen⁵ treten 1—6 nicht in Reaktion.

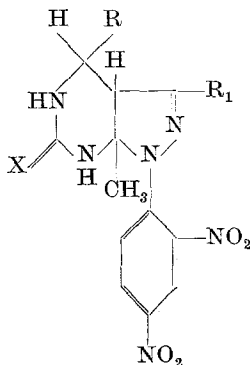
Bei katalytischer Hydrierung geht 1 in das 2-Oxo-4,6-dimethyl-5-acetylhexahydropyrimidin (22) über; 22 reagiert mit Benzaldehyd zur 5-Cinnamylverbindung 23, wird aber durch Phenole im sauren Medium nicht verändert.

Hydroxylamin führt 1 bzw. 5 unter Oximbildung und Ringschluß in 6-Oxohexahydroisoxazolo-[5,4-d]-pyrimidine 26 bzw. 27 über, während die 5-Benzoylverbindung 7a nicht angegriffen und 2 zersetzt wird. 2,4-Dinitrophenylhydrazin gibt mit 1 sowohl das Hydrazon 20 als auch das 1-(2,4-

Dinitrophenyl)-3,4,7a-trimethyl-6-oxohexahydro-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin (**28**), mit **2** das Dinitrophenylhydrazon **21** bzw. mit **3**, **5**, **19** die Pyrazolopyrimidine **29**–**31**; mit **7a** entsteht das Benzaldehyd-2,4-dinitrophenylhydrazon. Für die Strukturen **20**, **21**, **26**–**31** sprechen die NMR-Spektren.



26: R = CH₃
27: R = C₆H₅



28: R = R₁ = CH₃, X = O
29: R = R₁ = CH₃, X = S
30: R = C₆H₅, R₁ = CH₃, X = O
31: R = CH₃, R₁ = CH₂–CH₂–C₆H₅, X = O

Erwartungsgemäß setzt sich das 2-Oxo-4,6-dimethyl-5-acetylhexahydro-pyrimidin (**22**) mit Hydroxylamin bzw. 2,4-Dinitrophenylhydrazin zum Oxim **24** bzw. Dinitrophenylhydrazon **25** um.

Die Kernstelle 6 bzw. die CH₃-Gruppe am C-6 der 2-Oxo-5-acyl-6-methyltetrahydropyrimidine (**1**–**6**, **7a**, **19**) erweisen sich gegenüber nukleophilen bzw. elektrophilen Agentien ähnlich reaktionsträge wie die gleiche Gruppierung in 2-Oxo-5-carbäthoxy-6-methyltetrahydropyrimidinen⁸. Auf die Ursachen dieser Erscheinung soll später eingegangen werden.

Experimenteller Teil*

1. 2-Oxo-4,6-dimethyl-5-acetyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin (**1**)

a) Eine Lösung von 20 g Harnstoff in 30 ml 70proz. Äthanol wird mit 20 g Äthyliden-acetylaceton und 30 Tr. konz. HCl versetzt und 6 Stdn. bei 50° stehengelassen, wobei Kristallisation eintritt. Plättchen aus H₂O, Schmp. 190° Ausb. 18 g.

C₈H₁₂N₂O₂. Ber. N 16,66. Gef. N 16,66.

* Von allen beschriebenen Verbindungen wurden C,H-Bestimmungen durchgeführt, deren Ergebnisse mit den ber. Werten innerhalb der Fehlergrenze übereinstimmen.

⁸ G. Zigeuner, unveröffentlicht; vgl. auch G. Zigeuner, H. Hamberger, H. Blaschke und H. Sterk, Mh. Chem. **97**, 1408 (1966).

b) *Monoacetat*: Platten aus Benzin oder Diisopropyläther. Schmp. 113°.



c) *1-(2,4-Dinitrophenyl)-3,4,7 a-trimethyl-6-oxo-3 a,4,5,6,7,7 a-hexahydro-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin (28) und -2,4-dinitrophenylhydrazon (20)*

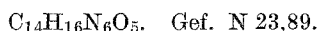
Man versetzt 1 g **1** in 10 ml Äthanol mit 24 ml einer phosphorsauren Lösung von 2,4-Dinitrophenylhydrazin⁹, läßt 2 Tage unter öfterem Durchreiben stehen und kristallisiert das ausfallende Pyrazolopyrimidin **28** aus *n*-Butanol um. Rote Plättchen, Schmp. 237°, Ausb. 0,6 g.



NMR-Spektrum:

CH₃/4 8,4 ppm, H/4a 7,6 ppm, CH₃/7a 7,5 ppm, CH₃/3 7,2 ppm, H/4 5,0 ppm, Ar-H 2,0; 1,1; 0,5 ppm.

Aus dem Filtrat von **28** fällt nach Neutralisation mit Ammoniak **20** an. Gelbe Kristalle aus Chlorbenzol. Schmp. 212°, Ausb. 0,3 g.



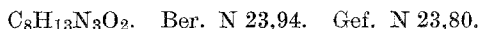
NMR-Spektrum:

CH₃/4 8,2 ppm, CH₃/6 7,5 ppm, CH₃/5 7,2 ppm, H/4 4,8 ppm, Ar-H 1,8; 1,1; 0,75 ppm.

d) *3,4,7 a-Trimethyl-6-oxo-3 a,4,5,6,7,7 a-hexahydroisoxazolo[5,4-d]pyrimidin (26)*

1 g **1** und 1,5 g Hydroxylamin-HCl werden in 5 ml Pyridin und 10 ml absol. Äthanol 2 Stdn. zum Sieden erhitzt, im Vak. zur Trockene eingengt und der Rückstand aus H₂O umkristallisiert. Platten, Schmp. 229°, Ausb. 0,9 g.

26 ist in 2*n* wäflr. NaOH in der Kälte unlöslich bzw. aus dem gen. Reagens umkristallisierbar.



NMR-Spektrum:

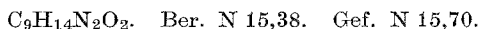
CH₃/4 8,7 ppm, CH₃/7a 8,4 ppm, CH₃/3 8,1 ppm, H/4a 6,7 ppm, H/4 6,3 ppm.

Acetat: Nadeln aus Chlorbenzol/Cyclohexan 4 : 1, Schmp. 174°.

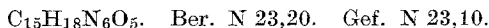


2. *2-Oxo-1,4,6-trimethyl-5-acetyltetrahydropyrimidin (2)*

a) 25 g Methylharnstoff und 20 g Äthyliden-acetylaceton geben nach Behandlung wie sub 1a) 18 g **2**. Platten aus CCl₄, Schmp. 126°.



b) *Dinitrophenylhydrazon (21)*: Darstellung analog 1c), Ausb. 0,3 g. Gelbe Plättchen aus Chlorbenzol, Schmp. 205°.



⁹ G. D. Johnson, J. Amer. Chem. Soc. **75**, 2728 (1935).

NMR-Spektrum:

CH₃/4 8,2 ppm, CH₃/6 7,5 ppm, CH₃/1 7,3 ppm, H/4 4,8 ppm, Ar-H 1,8; 1,1; 0,8 ppm.

c) Versuche, **2** mit Hydroxylamin wie sub 1 d) umzusetzen, blieben erfolglos.

3. 2-Thiono-4,6-dimethyl-5-acetyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin (**3**)

a) 26 g Äthyliden-acetylaceton und 25 g Ammoniumrhodanid werden in 120 ml Benzol und 9 ml Cyclohexanol 3 Stdn. erhitzt und das Reaktionswasser mittels Wasserabscheiders entfernt. **3** kristallisiert nach mehrstdg. Stehen aus und fällt aus 50proz. Äthanol in Plättchen vom Schmp. 194° an. Ausb. 12 g.

C₈H₁₂N₂OS. Ber. N 15,21, S 17,40. Gef. N 15,31, S 17,84.

b) 1-(2,4-Dinitrophenyl)-3,4,7 α -trimethyl-6-thiono-3 α ,4,5,6,7,7 α -hexahydro-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin (**29**)

1 g **3** gibt nach Behandlung wie sub 1 c) 1,1 g **29**. Schmp. 201°. Dunkelrote Nadeln aus *n*-Butanol.

C₁₄H₁₆N₆O₄S. Ber. N 23,07. Gef. N 23,06.

4. 2-Oxo-4-phenyl-6-benzoyl-6-methyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin (**7a**)

a) *Einwirkung von 2,6-Xylenol*. Man erhitzt 1 g **7a** mit 5 g 2,6 Xylenol in 15 ml alkohol. HCl und 5 ml konz. HCl 2 Stdn. unter Rückfluß, neutralisiert mit NaHCO₃ und entfernt das überschüssige 2,6-Xylenol durch Wasserdampfdestillation. Aus dem Rückstand konnte mit Hilfe der präparativen Dünnschichtchromatographie (Laufmittel Benzol/Aceton 1 : 1) das 2-Oxo-4-phenyl-6-methyl-6-(4'-hydroxy-3',5'-dimethylphenyl)-hexahydropyrimidin **15** isoliert werden: es ist nach Schmp. und Mischschmp. (222°) sowie den IR-Spektren mit der sub 10 a) bzw. 10 d) beschriebenen Verbindung **15** identisch.

Aus dem Filtrat von **15** fällt nach Wasserdampfdestillation Benzoesäure vom Schmp. 122° an; die Identifizierung erfolgte durch Mischschmp. und IR-Spektrum.

b) 1 g **7a** gibt bei Behandlung mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin wie sub 1 c) Benzaldehyddinitrophenylhydrazon vom Schmp. 235°; Mischschmp. mit einem nach *Curtius* und *Dedichen*¹² erhaltenen Präparat: 235°.

c) Mit Hydroxylamin analog 1 d) reagiert **7a** nicht.

5. 2-Oxo-1,6-dimethyl-4-phenyl-5-acetyltetrahydropyrimidin (**6**)

4,5 g Benzalacetylaceton, 2 g Methylharnstoff, 3 ml Äthanol und 2 ml alkohol. HCl werden 48 Stdn. bei 50° stehengelassen, mit NaHCO₃ neutralisiert, mit H₂O versetzt und mit CHCl₃ ausgeschüttelt. Nach Verdampfen des CHCl₃ wird aus Petroläther/Isopropylalkohol 7 : 3 umkristallisiert, Stäbchen vom Schmp. 148°, Ausb. 0,8 g.

C₁₄H₁₆N₂O₂. Ber. N 11,47. Gef. N 11,38.

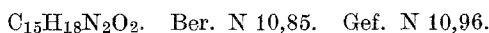
¹² *Th. Curtius* und *C. M. Dedichen*, J. prakt. Chem. [2] **50**, 264 (1894).

6. *2-Oxo-4,6-dimethyl-5-cinnamyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin (17)*

a) Man versetzt eine Lösung von 3 g **1** in 4 ml Äthanol mit 3 ml Benzaldehyd und 1,5 ml 20proz. alkohol. KOH und läßt 12 Stdn. bei 50° stehen; bei öfterem Durchreiben kristallisiert **17** aus. Feine gelbe Nadeln aus Chlorbenzol, Schmp. 223°, Ausb. 1,1 g.

b) *2-Oxo-4,6-dimethyl-5-(\beta-phenylpropionyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin*

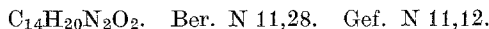
(**19**). 4 g **17** werden in 110 ml 90proz. Methanol unter Verwendung von Pd als Katalysator bis zur Beendigung der Wasserstoffaufnahme geschüttelt. Nadeln aus 40proz. Methanol, Schmp. 170°, Ausb. 3,5 g.



Acetat: Nadeln aus CCl_4 , Schmp. 123°.



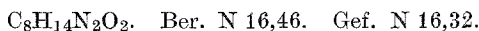
c) Bei Behandlung von 1 g **19** mit 1 g 2,6-Xylenol wie sub 4a) entstehen 0,5 g 2-Oxo-4,6-dimethyl-6-(4'-hydroxy-3',5'-dimethylphenyl)-hexahydro-pyrimidin (**9**). Prismen aus Äthanol/Wasser, Schmp. und Mischschmp. mit einer sub 10 c) erhaltenen Verbindung **9** 243°, Ausb. 0,5 g.



d) *1-(2,4-Dinitrophenyl)-3-(\beta-phenyläthyl)-4,7\alpha*-dimethyl-6-oxo-3\alpha,4,5,6,7,7\alpha-hexahydro-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin (**31**). Behandlung von 0,5 g **19** analog 1 c) gibt 0,8 g **31** vom Schmp. 216°. Dunkelrote Plättchen aus *n*-Butanol, Ausb. 0,8 g.

7. *2-Oxo-4,6-dimethyl-5-acetylhexahydropyrimidin (22)*

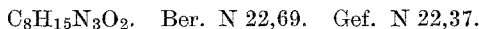
a) Aus 2 g **1** entstehen bei Hydrierung nach 6 b) 1,8 g **22**. Nadeln aus Essigester, Schmp. 216°.



b) *Monoacetat*: Plättchen aus Benzol/Cyclohexan 2 : 1, Schmp. 151°.



c) *Oxim (24)*: Darstellung wie sub 1 d). Platten aus Butanol/Benzol 1 : 1, Schmp. 268°.



d) *Dinitrophenylhydrazon (25)*: Darstellung wie sub 1 c). Gelbe Nadeln aus Methanol, Schmp. 243°.

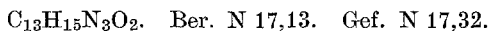


e) *2-Oxo-4,6-dimethyl-5-cinnamylhexahydropyrimidin (23)*. Bei Umsetzung von 0,5 g **22** wie sub 6 a) entstehen 0,5 g **23**. Stäbchen aus Butanol, Schmp. 252°

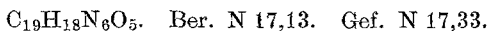


8. *3,7 α-Dimethyl-4-phenyl-6-oxo-3 α,4,5,6,7,7 α-hexahydroisoxazolo[5,4-d]pyrimidin (27)*

1 g **5** gibt mit 1,5 g Hydroxylamin-HCl bei Behandlung nach 1 d) 0,9 g **27**. Plättchen aus H₂O, Schmp. 206°.

9. *1-(2,4-Dinitrophenyl)-3,7 α-dimethyl-4-phenyl-6-oxo-3 α,4,5,6,7,7 α-hexahydro-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin (30)*

Umsetzung von 1 g **5** analog 1 c) führt zu 1,1 g **30**. Dunkelrote Nadeln aus Chlorbenzol, Schmp. 172°.



NMR-Spektrum:

H/4a 7,65 ppm, 2 CH₃/3,7a 7,5 ppm, Ar-H 2,75; 2,5 ppm, H/4 3,05; 2,3 ppm, Ar-H 1,8; 1,6; 0,8 ppm.

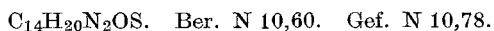
10. *Einwirkung von Phenolen auf 1—5; 2-Oxo- bzw. 2-Thiono-6-hydroxyphenyl-hexahydropyrimidine 8—15*

a) 1 g 2-Oxo- bzw. 2-Thiono-5-acetyltetrahydropyrimidin (1—5) wird wie sub 4 a) mit 5 g 2,4- bzw. 2,6-Xylenol umgesetzt. Ausb. 50—75% d. Th. Umkristallisation aus 50proz. Äthanol.

Nr.	R	R ₁	R ₂	R ₃	X
8	H	CH ₃	OH	H	O
9	H	CH ₃	H	OH	O
10	CH ₃	CH ₃	H	OH	O
11	H	CH ₃	OH	H	S
12	H	CH ₃	H	OH	S
13	H	C ₂ H ₅	OH	H	O
14	H	C ₆ H ₅	OH	H	O
15	H	C ₆ H ₅	H	OH	O

Nr.	Summenformel	Ber. N	Gef. N	Schmp., °C	Anmerkung
8	C ₁₄ H ₂₀ N ₂ O ₂	11,28	11,36	236	Stäbchen
9	C ₁₄ H ₂₀ N ₂ O ₂	11,28	11,48	243	Prismen
10	C ₁₅ H ₂₂ N ₂ O ₂	10,68	10,84	228	Plättchen
11	C ₁₄ H ₂₀ N ₂ OS	10,60	10,34	262	Stäbchen
12	C ₁₄ H ₂₀ N ₂ OS	10,60	10,58	234	Stäbchen
13	C ₁₅ H ₂₂ N ₂ O ₂	10,68	10,72	233	Plättchen
14	C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O ₂	9,03	9,24	257	Plättchen
15	C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O ₂	9,03	9,16	222	Plättchen

b) 1 g 2-Thiono-4,6-dimethyltetrahydropyrimidin⁷ und 5 g 2,6-Xylenol wie sub 4 a) gibt 1 g **12**, Schmp. [und Mischschmp. mit nach 10 a hergestelltem **12**] 234°.



c) 1 g **12** wird in 15 ml 5proz. wäſr. NaOH und wenig Alkohol in der Hitze gelöst, unter kräftigem Röhren bei 40° mit 4,5 ml 30proz. H₂O₂ tropfenweise versetzt, nach Abklingen der exothermen Reaktion 30 Min. auf 70° erhitzt und durch Neutralisation mit verd. HCl **9** gefällt. Ausb. 0,7 g Schmp. und Mischschmp. mit 10 a) 243°.

C₁₄H₂₀N₂O₂. Ber. N 11,28. Gef. N 11,35.

d) Aus 1 g **16**⁶ wie sub 10 c) entstehen 0,8 g **15**. Schmp. und Mischschmp. mit den nach 4 a), 10 a) bzw. aus dem 2-Oxo-4-phenyl-6-methyltetrahydropyrimidin mit 2,6-Xylenol⁶ erhaltenen Produkten **15**: 222°.

C₁₉H₂₂N₂O₂. Ber. N 9,03. Gef. N 9,11.