

Über Dihydro-2(1H)-pyrimidinthione

Über Heterocyclen, 21. Mitt.

Von

G. Zigeuner, A. Frank, H. Dujmovits und W. Adam

Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Graz

(Eingegangen am 9. März 1970)

6-Alkyl-3,4-dihydro-2(1H)-pyrimidinthione sind als cyclische Alkenylthioharnstoffe der Addition von Phenolen zu 6-Hydroxyphenyltetrahydro-2(1H)-pyrimidinthionen bzw. der *Mannich*-reaktion zu 6-Dialkylaminoäthylidentetrahydro- bzw. 6-Dialkylaminoäthylidihydro-2(1H)-pyrimidinthionen sowie zu Hexahydro-2(1H)-pyrido[4,3-*d*]pyrimidinthionen zugänglich. 6-Methylderivate können auch in Dihydro-6-styryl-2(1H)-pyrimidinthione bzw., in einem Fall, in ein Hexahydro-4,4-methylendi-2(1H)-pyrimidinthion umgewandelt werden.

Dihydro-2(1H)-pyrimidinethiones (Heterocycles, XXI)

6-Alkyl-3,4-dihydro-2(1H)-pyrimidinethiones (cyclic alkenylthio carbamides) add phenoles to give 6-hydroxyphenyltetrahydro-2(1H)-pyrimidinethiones and undergo *Mannich* reaction, to give 6-dialkylaminoethylidentetrahydro- and 6-dialkylaminoethylidihydro-2(1H)-pyrimidinethiones and hexahydro-2(1H)-pyrido[4,3-*d*]pyrimidinethiones, resp. 6-Methyl derivatives can also be transformed into dihydro-6-styryl-2(1H)-pyrimidinethiones resp., in one case, into a hexahydro-4,4-methylendi-2(1H)-pyrimidinethione.

Zur Synthese von Dihydro-2(1H)-pyrimidinthionen (1—5) werden α,β -ungesättigte Ketone^{1, 2, 3, 5, 7, 8} bzw. β -Hydroxyketone^{4, 6} mit

¹ W. P. ter Horst, U.S. Pat. 2 234 848; Chem. Abstr. **35**, 4242^s (1941).

² W. H. Hill, D.B. Pat. 633 353; Chem. Abstr. **44**, 5924 a (1950).

³ Th. E. Robbins, U.S. Pat. 2 539 480; Chem. Abstr. **45**, 5726 e (1951).

⁴ K. C. Roberts und R. J. Moulam, Brit. Pat. 654 609; Chem. Abstr. **46**, 9622 a (1952).

⁵ B. H. Chase und J. Walker, J. Chem. Soc. [London] **1955**, 4443.

⁶ M. T. Harvey, U.S. Pat. 2 782 196; Chem. Abstr. **51**, 14 836 d (1957).

⁷ J. Willems und A. Vandenberghe, Chem. Abstr. **54**, 22 657 b (1960).

⁸ R. Zimmermann, Angew. Chem. **75**, 1025 (1963), erhält aus Mesityloxid und Thioharnstoff in wäßr. HCl das Dihydro-2(1H)-pyrimidinthion (1) neben dem Tetrahydro-2-imino-4,6,6-trimethyl-1,3-thiazin. Die Bildung des

$\text{NH}_4\text{CNS}^{1-5}$ bzw. Thioharnstoff^{1, 6, 7, 8} (ggf. unter Zusatz von Alkalien⁷ oder Säuren^{1, 6, 7, 8}) in verschiedenen Lösungsmitteln in der Hitze umgesetzt. Ferner reagieren unter analogen Bedingungen aliphatische^{1, 3, 10-14} sowie fettaromatische^{9, 11}, der Aldolreaktion zugängliche Ketone mit $\text{NH}_4\text{CNS}^{1, 3, 11}$ bzw. Thioharnstoff⁹⁻¹³, auch bei Anwesenheit von Alkalien^{10, 13} zu Dihydro-2(1*H*)-pyrimidinthionen (**1**, **4**). Eine weitere Darstellungsmethode ist in der Umsetzung von β -Isothiocyanoketonen mit Aminen¹⁵ gegeben. Nach unseren Ergebnissen reagieren β -Dialkylaminoäthylketone mit Thioharnstoff im alkalischen Medium zu Dihydro-2(1*H*)-pyrimidinthionen (**5**)¹⁶. Als Darstellungsmethoden für das Dihydro-4,4,6-trimethyl-2(1*H*)-pyrimidinthion (**1**) sind noch die Synthese aus Diacetonaminoxalat und KCNS^{17} bzw. aus Aceton, CS_2 und Ammoniak^{18, 19} zu erwähnen. 1-Alkyl- bzw. 1-Aryl-dihydro-2(1*H*)-pyrimidinthione können nach einigen der genannten Verfahren^{1, 7, 15} erhalten werden; 1-Arylverbindungen entstehen auch aus β -Hydroxyketonen, NH_4CNS , Anilin und Säuren⁴. Bei Behandlung von α, β -ungesättigten Ketonen mit Methyl-

Tetrahydro-2-iminothiazins aus Aceton und Thioharnstoff in Anwesenheit von HBr wurde schon von *Chase* und *Walker*⁵ beschrieben; *Willems* und *Vandenbergh*⁷ stellten das Tetrahydro-2-iminothioazin aus Mesityloxid und Thioharnstoff mit HBr dar.

⁹ *K. Dziewonski, K. Bernakiewicz* und *L. Gizler*, Chem. Abstr. **30**, 5227³ (1936).

¹⁰ *M. Jackman, A. J. Bergmann* und *S. Archer*, J. Amer. Chem. Soc. **70**, 496 (1948).

¹¹ *H. Hartmann* und *R. Mayer*, J. prakt. Chem. [4] **30**, 87 (1965). Die hier als Dihydro-2(1*H*)-pyrimidinthione **1a**, **b**, **c** angeführten Verbindungen sind jedoch Dihydro-4(3*H*)-pyrimidinthione; vgl. *G. Zigeuner, G. Gübitz* und *V. Eisenreich*, Mh. Chem. (im Druck).

¹² *G. Jaenecke*, Z. Chem. **6**, 109 (1966).

¹³ SSSR Pat. 179 322; Chem. Abstr. **65**, 2278 h (1966).

¹⁴ Über die Reaktion von Cyclohexanon und anderen cyclischen Ketonen sowie ihrer durch Aldolkondensation entstehenden „Dimeren“ mit NH_4CNS bzw. Thioharnstoff soll an anderer Stelle berichtet werden.

¹⁵ *R. A. Mathes, F. D. Stewart* und *F. Swedish*, J. Amer. Chem. Soc. **70**, 1452 (1948); *R. A. Mathes* und *F. D. Stewart*, J. Amer. Chem. Soc. **72**, 1879 (1950), U.S. Pat. 2 535 857, 2 535 858; Chem. Abstr. **45**, 4273 d, b (1951); *F. Swedish*, U.S. Pat. 2 491 532; Chem. Abstr. **44**, 3039 a (1950); *R. A. Mathes*, J. Amer. Chem. Soc. **75**, 1747 (1953).

¹⁶ β -Benzoyläthyl-dimethylamin reagiert mit Thioharnstoff bzw. N-Methylthioharnstoff im alkalischen Medium unter Alkylierung der primär entstehenden Dihydro-6-phenyl-2(1*H*)-pyrimidinthione zu 5- β -Benzoyläthyl-dihydro-6-phenyl-2(1*H*)-pyrimidinthionen: *G. Zigeuner, M. Bayer, F. Paltau* und *E. Fuchs*, Mh. Chem. **98**, 22 (1967).

¹⁷ *W. Traube*, Ber. dtsh. chem. Ges. **27**, 279 (1894); *W. Traube* und *H. Lorenz*, *ibid.* **32**, 3156 (1899).

¹⁸ Der von *J. Heilpern*, Mh. Chem. **17**, 229 (1896), aus Aceton, CS_2 und NH_3 erhaltene „Pinakolylsulfoharnstoff“ wurde von *R. Sayre*, J. Amer. Chem. Soc. **77**, 6689 (1955), als Dihydropyrimidinthion **1** erkannt. Vgl. auch *F. Seidel* und *W. Faatz*, Angew. Chem. **71**, 578 (1959).

¹⁹ *Tatsuo Takeshima, Tsuneo Imamoto, Masataka Yokoyama, Kiyoko Yamamoto* und *Makiko Akano*, J. Org. Chem. **33**, 2877 (1968).

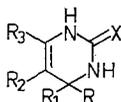
ammonrhodanid, Anilin und HCl bilden sich die entsprechenden Dihydro-1-phenyl-3-methyl-2(1H)-pyrimidinthione²⁰.

Tetrahydro-6-hydroxy-2(1H)-pyrimidinthione **16** sollen sich nach *Zimmermann, Brähler* und *Hotze*²¹ aus α,β -ungesättigten Ketonen bzw. β -Hydroxyketonen und Thioharnstoff bei Behandlung mit Na-methylat in absol. Methanol bilden. Wir konnten jedoch unter gleichen Bedingungen aus 2-Penten-4-on, 1-Penten-3-on bzw. 2-Methyl-1-buten-3-on und Thioharnstoff nur die Dihydro-2(1H)-pyrimidinthione **2, 3, 5** erhalten; Benzalacetone gibt das Tetrahydro-6-methoxy-6-methyl-4-phenylpyrimidinthion²².

Aus Mesityloxid und Thioharnstoff entsteht bei analoger Umsetzung ein Gemisch des Dihydro-2(1H)-pyrimidinthions **1** mit dem Hexahydro-4,4-methylendi-2(1H)-pyrimidinthion **10** und einer dritten, bisher nicht isolierbaren Verbindung, bei welcher es sich wahrscheinlich um das Tetrahydro-6-methoxy-2(1H)-pyrimidinthion **17**¹⁹ handelt. Hierfür spricht, daß reines, nach *Traube*¹⁷ bzw. *Robbins*³ dargestelltes Dihydro-2(1H)-pyrimidinthion **1** durch Kochen mit Na-methylat in Methanol in dasselbe Gemisch von **1, 10, 17** übergeführt wird.

Unsere Untersuchungen an Dihydro-2(1H)-pyrimidinthionen (**1—5**) galten insbesondere der Reaktivität der α -Alkylalkenylthioharnstoffgruppierung. Als Modelle wurden 6-Methyl- bzw. 6-Äthyl-dihydro-2(1H)-pyrimidinthione mit freier bzw. blockierter Kernstelle 5 (**1, 4, 5**) herangezogen.

Ebenso wie das Alkenylcarbamidsystem der 3,4-Dihydro-2(1H)-pyrimidinone (**6**)^{23–26} bestimmt die Alkenylthiocarbamidgruppierung das reaktive Verhalten der 3,4-Dihydro-2(1H)-pyrimidinthione (**1, 4, 5**);



- 1: R = R₁ = R₃ = CH₃, R₂ = H, X = S
- 2: R = R₃ = CH₃, R₁ = R₂ = H, X = S
- 3: R = R₁ = R₂ = H, R₃ = C₂H₅, X = S
- 4: R = R₃ = C₂H₅, R₁ = CH₃, R₂ = H, X = S
- 5: R = R₁ = H, R₂ = R₃ = CH₃, X = S
- 6: R = R₁ = R₃ = CH₃, R₂ = H, X = O
- 7: R = R₃ = C₂H₅, R₁ = CH₃, R₂ = H, X = O
- 8: R = R₁ = H, R₂ = R₃ = CH₃, X = O
- 9: R = R₁ = CH₃, R₂ = H, R₃ = CBr₃

²⁰ R. A. Mathes und F. D. Stewart, U.S. Pat. 2 491 509; Chem. Abstr. **44**, 5400 g (1950).

²¹ R. Zimmermann, B. Brähler und H. Hotze, Angew. Chem. **72**, 58 (1960).

²² G. Zigeuner und H. Ziegler, unveröffentlicht.

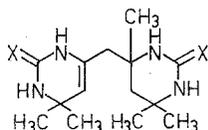
²³ G. Zigeuner, E. Fuchs und W. Galatik, Mh. Chem. **97**, 43 (1966).

²⁴ G. Zigeuner, W. Adam und W. Galatik, Mh. Chem. **97**, 52 (1966).

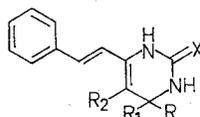
²⁵ G. Zigeuner, H. Hamberger, H. Blaschke und H. Sterk, Mh. Chem. **97**, 1407 (1966).

²⁶ G. Zigeuner, W. Adam, A. Frank und H. Reuther, Mh. Chem. **101**, 1414.

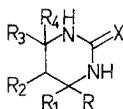
charakteristisch sind die CH-Acidität der CH₃- bzw. CH₂-Gruppe am C-6 sowie die Nukleophilie bzw. Elektrophilie der Kernstellen 5 bzw. 6. Mit der Formulierung von 1—5 als Alkenylthioureide stehen die NMR-Spektren von 1, 4 und 5 im Einklang. In Analogie zu Dihydro-2(1*H*)-pyrimidinonen (6, 7)²³ liegt das Signal des olefinischen Protons von 1 und 5 bei ähnlich hohem Feld wie dasjenige der entsprechenden Protonen von Enaminen. Gegen die von manchen Autoren¹⁵ bevorzugte Formulierung von 1—5 als 3,4-Dihydropyrimidin-2-thiole sprechen die NMR-Spektren.



10: X = S
11: X = O



12: R = R₁ = CH₃, R₂ = H, X = S
13: R = R₁ = H, R₂ = CH₃, X = S
14: R = R₁ = CH₃, R₂ = H, X = O
15: R = R₁ = H, R₂ = CH₃, X = O



16: R = R₁ = R₃ = CH₃, R₂ = H, R₄ = OH, X = S
17: R = R₁ = R₃ = CH₃, R₂ = H, R₄ = OCH₃, X = S
18: R = R₁ = R₃ = CH₃, R₂ = H, R₄ = O—O—H, X = O
19: R = R₁ = H, R₂ = R₃ = CH₃, R₄ = O—O—H, X = O

Einwirkung von Säuren bzw. Alkalien auf Dihydro-2(1*H*)-pyrimidinthione 1, 4, 5

Die Dimerisierung des Dihydro-4,4,6-trimethyl-2(1*H*)-pyrimidinthions (1) zum Hexahydropentamethyl-4,4-methylendi-2(1*H*)-pyrimidinthion (10) erfolgt erst beim Erwärmen in 65proz. H₂SO₄, also unter härteren Bedingungen, als sie zur Überführung des Pyrimidinons 6 in 11²³ notwendig sind. Im alkalischen Medium (Methanol, Na-Methylat) geht 1 nur zum geringen Teil in 10²⁷ über, daneben bildet sich, wie schon erwähnt, das Tetrahydro-6-methoxypyrimidinthion 17. Die Struktur von 10 geht aus den NMR-Spektren sowie dem Verhalten von 10 gegenüber H₂O₂ bzw. Phenolen hervor.

Eine entsprechende Dimerisierung des 4,6-Diäthylidihydro-4-methyl-2(1*H*)-pyrimidinthions (4) bzw. des Dihydro-5,6-dimethyl-2(1*H*)-pyri-

²⁷ Das Dihydro-2(1*H*)-pyrimidinon 6 wird unter gleichen Bedingungen glatt in das Dimere 11 umgewandelt. G. Zigeuner und Mitarb., unveröffentlicht, vgl. auch H. Schmidt, Dissertat. Univ. Graz 1968.

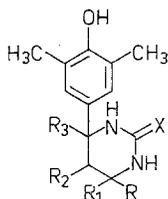
midinthions (5) konnte bisher weder im sauren noch im alkalischen Medium nachgewiesen werden, Neben unverändertem Ausgangskörper (4, 5) entstehen noch mehrere Verbindungen, deren Isolierung noch nicht gelungen ist.

Einwirkung von Benzaldehyd auf 1, 4 und 5

Ebenso wie die Dihydro-2(1*H*)-pyrimidinone 6 und 8²³ reagieren die Dihydro-6-methyl-2(1*H*)-pyrimidinthione (1, 5) mit Benzaldehyd bei Anwesenheit von Alkali glatt zu den 6-Styrylverbindungen 12 bzw. 13, deren Struktur durch NMR-Spektren sowie durch Umwandlung in 14 bzw. 15 sichergestellt wurde. Das 4,6-Diäthylidihydro-4-methyl-2(1*H*)-pyrimidinthion (5) setzt sich weder in äthanolischer KOH noch bei Einwirkung von Piperidinacetat mit Benzaldehyd um.

Umsetzung von 1—5 und 10 mit 2,6-Xylenol

2,6-Xylenol wird von 1—3, 5 in wäßrig-alkoholischer HCl zu den Tetrahydro-6-hydroxyphenyl-2(1*H*)-pyrimidinthionen 20—22, 24 addiert. Das Hexahydro-4,4-methylendi-2(1*H*)-pyrimidinthion 10 reagiert mit dem gen. Phenol analog 11²³ unter Spaltung zu 2 Molekülen Hydroxyphenylkörper 20. Hingegen ist es nicht gelungen, das 4,6-Diäthylidihydro-4-methyl-2(1*H*)-pyrimidinthion (4) mit 2,6-Dimethylphenol in das entsprechende Hydroxyphenyltetrahydro-2(1*H*)-pyrimidinthion 23 überzuführen.



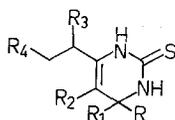
- 20: R = R₁ = R₃ = CH₃, R₂ = H, X = S
 21: R = R₃ = CH₃, R₁ = R₂ = H, X = S
 22: R = R₁ = R₂ = H, R₃ = C₂H₅, X = S
 23: R = R₃ = C₂H₅, R₁ = CH₃, R₂ = H, X = S
 24: R = R₁ = H, R₂ = R₃ = CH₃, X = S
 25: R = R₁ = R₃ = CH₃, R₂ = H, X = O
 26: R = R₃ = CH₃, R₁ = R₂ = H, X = O
 27: R = R₁ = R₂ = H, R₃ = C₂H₅, X = O
 28: R = R₁ = H, R₂ = R₃ = CH₃, X = O

Mannichreaktion

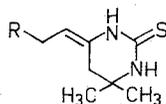
Dihydro-2(1*H*)-pyrimidinthione (1, 4, 5) zeigen bei der Mannichreaktion ein den Dihydro-2(1*H*)-pyrimidinonen (6) weitgehend ähnliches Verhalten^{24, 26}.

Mit Formaldehyd und den Hydrochloriden sekundärer Amine im Molverhältnis 1 : 1 setzen sich **1**, **4**, **5** zu Tetrahydro-6- β -dialkylamino-äthyliden-2(1*H*)-pyrimidinthionen (**34**—**36**) bzw. Dihydro-6- β -dialkylaminomethyl-2(1*H*)-pyrimidinthionen (**30**, **31** bzw. **32**, **33**) um. Eingehende Untersuchungen über die Reaktion von **1** mit Formaldehyd und Dimethylamin-HCl ergaben, daß hier bei Einsatz von äquivalenten Mengen der Reaktionspartner neben viel Tetrahydro-6- β -dimethylamino-äthyliden-2(1*H*)-pyrimidinthion (**34**) noch das Dihydro-6- β -dimethylamino-äthyl-2(1*H*)-pyrimidinthion (**29**) entsteht. Bei Anwendung der zweifachmolaren Menge Formaldehyd und Dimethylamin-HCl bildet sich das Dihydro-6-(α -dimethylaminomethyl- β -dimethylamino-äthyl)-2(1*H*)-pyrimidinthion (**37**). Wie NMR-spektroskopische Untersuchungen ergaben, gehen **29** bzw. **34** unter dem Einfluß von Säuren teilweise ineinander über. Die Ausbildung von 6-Dialkylamino-äthyliden- bzw. 6-Dialkylamino-äthylform **34**—**36** bzw. **29**—**33**, **37** scheint von der Substitution der Kernstelle 5 bzw. der α -Stelle des 6-Dialkylamino-äthylrestes abzuhängen; sind die genannten Positionen unsubstituiert, ist die Ausbildung der 6-Dialkylamino-äthylidentetrahydro-2(1*H*)pyrimidinthionform (**34**—**36**) bevorzugt; bei Substitution einer der genannten Positionen entstehen die 6-Dialkylamino-äthylidihydro-2(1*H*)pyrimidinthione **30**—**33**, **37**.

Versuche, die Dihydro-2(1*H*)-pyrimidinthione **1**, **4**, **5** mit Succinaldehyd bzw. Glutardialdehyd und Methylamin-HCl umzusetzen, brachten bisher keinen Erfolg. Dihydro-2(1*H*)-pyrimidinone (**6**) reagieren hier zu 5,7-Äthanohexahydro-2(1*H*)-pyrido[4,3-*d*]pyrimidinonen bzw. Tetrahydro-6,8-propano-6*H*-pyrimido[1,6-*c*]pyrimidin-1(2*H*)-onen²⁶.

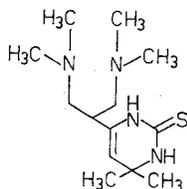
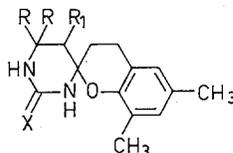


- 29**: R = R₁ = CH₃, R₂ = R₃ = H, R₄ = N(CH₃)₂
30: R = R₁ = R₃ = H, R₂ = CH₃, R₄ = N(CH₃)₂
31: R = R₁ = R₃ = H, R₂ = CH₃, R₄ = NC₅H₁₀
32: R = C₂H₅, R₁ = R₃ = CH₃, R₂ = H, R₄ = N(CH₃)₂
33: R = C₂H₅, R₁ = R₃ = CH₃, R₂ = H, R₄ = NC₅H₁₀



- 34**: R = N(CH₃)₂
35: R = NC₅H₁₀
36: R = NC₄H₈O

Beim Verschmelzen von **29** bzw. **34** mit 2,4-Xylenol wird der Dimethylaminorest durch einen Xylenolrest unter Bildung des 3,4,5',6'-Tetrahydro-6,6',6',8-tetramethylspiro([1]benzopyran-2,4'(1'*H*)-pyrimidin)-2'(3'*H*)-thions **38** verdrängt. Ebenfalls zu **38** führt die Einwirkung von 2,4-Xylenol auf die Bis(dimethylaminomethyl)-verbindung **37**, wobei zusätzlich noch ein Dimethylaminomethylrest eliminiert wird.

**37****38:** R = CH₃, R₁ = H, X = S**39:** R = H, R₁ = CH₃, X = S**40:** R = CH₃, R₁ = H, X = O

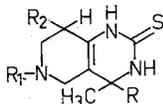
Das Dihydro-6-dimethylaminoäthyl-5-methyl-2(1*H*)-pyrimidinthion (**30**) setzt sich bei gleicher Behandlung zum 3,4,5',6'-Tetrahydro-5',6,8-trimethylspiro([1]benzopyran-2,4'(1'*H*)-pyrimidin)-2'(3'*H*)-thion (**39**) um²⁸.

Mit Formaldehyd und den Hydrochloriden primärer Amine reagieren das Dihydro-4,4,6-trimethyl- bzw. -4,6-diäthyl-4-methyl-2(1*H*)-pyrimidinthion (**1** bzw. **4**) zu den Hexahydro-2(1*H*)-pyrido[4,3-*d*]pyrimidinthionen **41**—**44**. Wider Erwarten erfolgt auch bei gleicher Behandlung des Dihydro-5,6-dimethyl-2(1*H*)-pyrimidinthions (**5**) Ringschluß zwischen dem CH₃/6 und der Kernstelle 5 zum 8a-Äthoxyoctahydro-4a,6-dimethyl-2(1*H*)-pyrido[4,3-*d*]pyrimidinthion (**45**)²⁹.

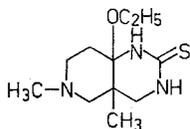
Die Bildung des Tetrahydropyridin- bzw. -piperidinringes von **41**—**44**, **45** geht zweifellos unter primärer Aminoalkylierung der CH₃- bzw. CH₂-Gruppe (in **6**) von **1**, **4**, **5** vor sich. Das sekundär entstehende Carbenium-immonium-kation **46** wird unter Cyclisierung (**48**) und Abspaltung eines Protons zu **41**—**44** stabilisiert. Die Zwischenverbindung **49** hingegen setzt sich (wahrscheinlich über die 8a-Hydroxyverbindung) mit Äthanol zur 8a-Äthoxyverbindung **45** um.

²⁸ Vgl. Umsetzung der 6-β-Dialkylaminoäthylidentetrahydro-2(1*H*)-pyrimidinone mit 2,4-Xylenol, Dimedon bzw. 4-Hydroxycumarin²⁶. Zur Struktur vgl. G. Zigeuner und R. Swoboda, Mh. Chem. **97**, 1422 (1966).

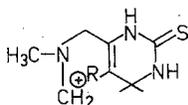
²⁹ Analoge Ringschlußreaktionen wurden bei der Mannichreaktion von Hexahydro-2(1*H*)-chinazolinonen bzw. -thionen bzw. 1-Alkyltetrahydrospiro[cyclohexan-1,4'(1'*H*)-chinazolin]-2'(3'*H*)-onen (-thionen) beobachtet. Hingegen reagieren in Pos. 1 nicht subst. Tetrahydrospirocyclohexanchinazolinone bzw. -thione unter Ringschluß zwischen den Kernstellen 1 und 8 [G. Zigeuner, V. Eisenreich und W. Immel bzw. G. Zigeuner, V. Eisenreich, H. Weichsel und W. Adam bzw. G. Zigeuner, G. Gübitz und V. Eisenreich, 26. bzw. 24. Mitt. d. Reihe, Mh. Chemie (im Druck)].



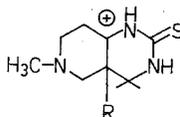
- 41: R = R₁ = CH₃, R₂ = H
 42: R = CH₃, R₁ = CH₂-C₆H₅, R₂ = H
 43: R = CH₃, R₁ = CH₂-CH₂-N(C₂H₅)₂, R₂ = H
 44: R = C₂H₅, R₁ = CH₂-C₆H₅, R₂ = CH₃



45



- 46: R = H
 47: R = CH₃



- 48: R = H
 49: R = CH₃

Einwirkung von H₂O₂ auf Dihydro-2(1H)pyrimidinthione

Als wertvolle Methode zur Synthese bzw. Strukturaufklärung auf dem Gebiet der Dihydro-2(1H)-pyrimidinone bzw. -thione muß die Einwirkung von H₂O₂ im alkalischen Medium³⁰ auf Dihydro-2(1H)-pyrimidinthione und ihre Abkömmlinge angesehen werden, die zu den jeweiligen Oxoverbindungen führt. Sie ermöglicht z. B. die Darstellung von Dihydro-2(1H)-pyrimidinonen (7, 8), die auf anderem Wege schwer oder nicht erhalten werden können; mit ihrer Hilfe wurde ferner die Struktur von 10, 12, 13, 38 sichergestellt; 10, 12, 13, 38 gehen bei Behandlung mit H₂O₂ in die bereits bekannten Pyrimidinone 11, 14, 15²³ bzw. 40²⁸ über. Schließlich wurden durch Umwandlung von Tetrahydro-6-hydroxyphenyl-2(1H)-pyrimidinthionen (20—22, 24) in 25—28 Tetrahydro-6-hydroxyphenyl-2(1H)-pyrimidinone (26) identifiziert, die bei Einwirkung von 2,6-Xylenol auf 5-Äthoxycarbonyl- bzw. 5-Acetyldihydro-2(1H)-pyrimidinone unter Abspaltung des Äthoxycarbonyl- bzw. Acetylrestes^{25, 31} entstehen bzw. die analoge Struktur der aus 1, 5 bzw. 6, 8 mit 2,6-Xylenol erhaltenen Hydroxyphenylverbindungen 20, 24 bzw. 25, 28 bewiesen.

Im Zuge der Untersuchungen über die Einwirkung von H₂O₂ auf 1, 5 konnten auch die Tetrahydro-6-hydroperoxy-2(1H)-pyrimidinone 18, 19 isoliert werden; 18 geht bei Behandlung mit Alkalien oder Säuren in das Dihydro-2(1H)-pyrimidinon 6 über und bildet sich umgekehrt aus

³⁰ Zur Reaktion von substituierten Thioharnstoffen mit H₂O₂ im alkalischen Medium zu den entsprechenden Harnstoffverbindungen vgl. M. J. Kalm, J. Org. Chem. 26, 2925 (1961).

³¹ G. Zigeuner, W. Nischk und B. Juraszovits, Mh. Chem. 97, 1611 (1966).

6 mit H_2O_2 unter dem Einfluß von verd. Mineralsäuren. Brom wandelt das Hydroperoxid 18 in das Dihydro-6-tribrommethyl-2(1H)-pyrimidinon 9²⁵ um.

Experimenteller Teil

1. 3,4-Dihydro-4,4,6-trimethyl-2(1H)-pyrimidinthion (1)

a) Die Darstellung von 1 erfolgt am besten nach *Robbins*³.

b) 30 g Mesityloxid und 23 g Thioharnstoff werden in einer Lösung von 1,5 g Na in 70 ml absol. Methanol unter Rückfluß zum Sieden erhitzt, wobei nach 25 Min. Kristallisation eintritt. Aus Isopropylalkohol werden lange Nadeln vom Schmp. 253° erhalten. Wie das Dünnschichtchromatogramm (Kieselgel, $CHCl_3$ /Benzol/Äthanol 30 : 10 : 2) zeigt, enthält dieses Präparat neben 1 (R_f 0,86) noch deutliche Mengen an Dimerem 10 (R_f 0,17) sowie eine weitere Verbindung mit R_f 0,74.

c) 3 g 1 und 4 g KOH werden in 30 ml Äthanol mit 8,7 ml 30proz. H_2O_2 tropfenweise unter Kühlung versetzt und im Vak. eingengt, wobei sich 6 abscheidet. Schmp. und Mischschmp.²⁸ 192°.

2. 3,4-Dihydro-4,6-dimethyl-2(1H)-pyrimidinthion (2)

10 g 3-Penten-2-on und 10 g Thioharnstoff werden in 25 ml absol. Methanol, in welchem 0,5 g Na gelöst sind, am Wasserbad erhitzt. Der Ansatz kristallisiert nach 10 Min. durch, der Niederschlag wird mit kaltem Butanol angerieben und aus Isopropylalkohol umkristallisiert. Ausb. 11,5 g, Nadeln, Schmp. 220°. Mischschmp. mit nach *Willems* und *Vandenberghé*⁷ dargestelltem 2: 220°.

3. 3,4-Dihydro-6-äthyl-2(1H)-pyrimidinthion (3)

Zur Lösung von 1 g Na in 30 ml absol. Methanol fügt man 12 g 1-Penten-3-on und 12 g Thioharnstoff, läßt 8 Stdn. unter Rückfluß sieden und verreibt das anfallende Gemisch von Thioharnstoff und 3 mehrfach mit kaltem Wasser, löst dann in kaltem Essigester und läßt stehen, wobei sich 3 nach längerer Zeit kristallin abscheidet. Blättchen aus Methanol, Ausb. 2 g, Schmp. 143°.

$C_6H_{10}N_2S$. Ber. S 22,54. Gef. S 22,33.

4. 4,6-Diäthyl-3,4-dihydro-4-methyl-2(1H)-pyrimidinthion (4)

a) Man erhitzt 4,5 g Methyläthylketon, 2 g Thioharnstoff in 15 ml absol. Methanol, in welchem 0,6 g Na gelöst sind, 8 Stdn. zum Sieden. Nach 12stdg. Stehen in der Kälte fällt 4 kristallin an. Nadeln aus Alkohol, Ausb. 2 g, Schmp. 236°.

$C_9H_{16}N_2S$. Ber. C 58,65, H 8,75, N 15,20.

Gef. C 58,74, H 8,74, N 15,20.

b) 37 g Methyläthylketon, 19 g NH_4CNS , 10 g Cyclohexanol und 20 ml Benzol werden 32 Stdn. unter Rühren zum Sieden erhitzt und das Wasser mittels Wasserabscheider entfernt. Der nach dem Erkalten erhaltene Rückstand wird durch Waschen mit Äthanol—Wasser von nicht umgesetztem NH_4CNS befreit. Ausb. 17 g, Prismen aus Äthanol, Schmp. 236°.

c) 4,6-Diäthyl-3,4-dihydro-4-methyl-2(1H)-pyrimidinon (7). 3,6 g **4** werden in 30 ml 10proz. alkohol. KOH suspendiert und wie sub 1 c) mit 10 ml 30proz. H₂O₂ versetzt und aufgearbeitet. Prismen aus Petroläther, Ausb. 2,2 g, Schmp. 120°.

C₉H₁₆N₂O. Ber. C 64,24, H 9,59, N 16,65.
Gef. C 64,16, H 9,47, N 16,81.

5. 3,4-Dihydro-5,6-dimethyl-2(1H)-pyrimidinthion (5)

a) Man erhitzt 7,2 g 1-Dimethylamino-2-methyl-3-butanon³², 3,8 g Thioharnstoff und 0,5 g Na in 30 ml absol. Methanol 6 Stdn. unter Rückfluß zum Sieden und kristallisiert das nach dem Abkühlen anfallende Produkt **5** aus Äthanol, Isopropylalkohol oder Chlorbenzol um. Nadeln, Ausb. 4 g, Schmp. 206°.

C₆H₁₀N₂S. Ber. C 50,67, H 7,09, S 22,54.
Gef. C 50,92, H 7,10, S 22,61.

b) 13,5 g 2-Methyl-1-buten-3-on, 13 g Thioharnstoff, 0,5 g Na und 20 ml absol. Methanol geben nach 3stdg. Sieden 11 g **5**, Schmp. 206°.

c) 44 g 2-Methyl-1-buten-3-on, 40 g NH₄CNS, 62 g Toluol und 6 g Cyclohexanol werden 4 Stdn. unter Rühren und Auskreisen des Wassers zum Sieden erhitzt, der Rückstand nach dem Abkühlen mit wäßr. Äthanol durchgerieben und aus Äthanol umkristallisiert, Ausb. 21 g, Schmp. 206°.

d) 3,4-Dihydro-5,6-dimethyl-2(1H)-pyrimidinon (8). 3 g **5** werden mit 4 g KOH in 30 ml Methanol und 20 ml 30proz. H₂O₂ wie sub 1 c) behandelt. Ausb. 2 g, Nadeln aus Äthanol, Schmp. 241°.

C₆H₁₀N₂O. Ber. C 57,12, H 7,99, N 22,21.
Gef. C 56,91, H 7,87, N 22,23.

6. a) 3,3',4,5,6,6'-Hexahydro-4,6,6,6',6'-pentamethyl-4,4'-methylendi-2(1H)-pyrimidinthion (10)

2 g **1** werden in 2,8 g 65proz. H₂SO₄ 4 Stdn. bei 60° stehengelassen und hierauf mit Wasser versetzt, wobei sich **10** abscheidet. Nadeln aus Äthanol, Ausb. 1,2 g, Schmp. 227—228°.

C₁₄H₂₄N₄S₂. Ber. C 53,80, H 7,74, N 17,92, S 20,52.
Gef. C 53,68, H 7,46, N 17,85, S 20,75.

b) 3,3',4,5,6,6'-Hexahydro-4,6,6,6',6'-pentamethyl-4,4'-methylendi-2(1H)-pyrimidinon (11)

Zur Lösung von 2,7 g KOH in 30 ml Äthanol werden 3 g **10** zugesetzt, der Ansatz unter kräftigem Rühren tropfenweise bei 8° mit 10 ml 30proz. H₂O₂ versetzt und durch Kühlung die Reaktionstemp. bei etwa 35° gehalten. Nach Zugabe von 60 ml Methanol läßt man einige Zeit stehen, entfernt das ausgeschiedene K₂SO₄ und engt im Vak. ein, wobei sich **11** abscheidet, Nadeln aus 50proz. Äthanol, Ausb. 1 g, Schmp. und Mischschmp. mit aus **6** erhaltenem **11**²³: 292°.

³² C. Mannich und H. Hof, Arch. Pharmaz. 265, 593 (1927).

7. *3,4-Dihydro-4,4-dimethyl-6-styryl-2(1H)-pyrimidinthion (12)*

a) 1 g **1** und 1,5 g Benzaldehyd werden in der Wärme in 5 ml 70proz. wäßr. Äthanol gelöst, mit 5 ml 20proz. alkohol. KOH versetzt und über Nacht stehengelassen; **12** scheidet sich kristallin ab. Platten aus Alkohol, Ausb. 1 g, Schmp. 218°.

$C_{14}H_{16}N_2S$. Ber. C 68,82, H 6,59. Gef. C 69,10, H 6,52.

b) 7,5 g 2-Methyl-6-phenyl-2,5-hexadien-4-on, 3 g NH_4CNS , 40 ml Benzol und 4 ml Cyclohexanol 8 Stdn. wie sub 4 b). Ausb. 0,5 g, Schmp. 218°.

c) *3,4-Dihydro-4,4-dimethyl-6-styryl-2(1H)-pyrimidinon (14)*

1 g **12**, 1 g KOH in 15 ml Äthanol werden mit 3 ml 30proz. H_2O_2 wie sub 6 b) behandelt, wobei 0,9 g **14** vom Schmp. (und Mischschmp. mit aus **6** erhaltenem **14**²³) 254° anfallen.

8. a) *3,4-Dihydro-5-methyl-6-styryl-2(1H)-pyrimidinthion (13)*

Die Lösung von 1 g KOH, 9 ml Methanol und 1 ml Wasser wird mit 1 g **5** und 2 g Benzaldehyd versetzt, 15 Stdn. bei 50° stehengelassen und abgekühlt; hierbei scheidet sich **13** kristallin ab. Nadeln aus Äthanol, Ausb. 0,9 g, Schmp. 170°.

$C_{13}H_{14}N_2S$. Ber. N 12,16, S 13,92. Gef. N 12,10, S 13,97.

b) *3,4-Dihydro-5-methyl-6-styryl-2(1H)-pyrimidinon (15)*

1 g **13** wird mit H_2O_2 wie sub 6 b) behandelt und aufgearbeitet, wobei 0,8 g **15** anfallen. Blättchen aus Äthanol, Ausb. 0,8 g, Schmp. und Mischschmp. mit aus **8** und Benzaldehyd dargestelltem **15**²³: 222°.

9. *Tetrahydro-6-hydroperoxy-4,4,6-trimethyl-2(1H)-pyrimidinon (18)*

a) Zu einer Lösung von 2 g KOH in 30 ml Äthanol werden 3 g **1** zugefügt und mit 10 ml H_2O_2 wie sub 6 b) umgesetzt. Prismen aus Äthanol, Ausb. 1,8 g, Schmp. 158°.

$C_7H_{14}N_2O_3$. Ber. C 48,15, H 8,03, N 15,99.

Gef. C 48,09, H 8,00, N 15,81.

b) Bei Behandlung mit 2n- H_2SO_4 spaltet **18** H_2O ab und geht in **6** über: Schmp. 192°.

c) 2 g **6** werden in 30 ml Methanol und 5 ml Essigsäure gelöst, mit 0,1 ml konz. H_2SO_4 versetzt und unter kräftigem Rühren tropfenweise 15 ml 30proz. H_2O_2 zugegeben. Man erwärmt 3 Stdn. auf 45° und läßt 12 Stdn. bei 20° stehen, wobei sich **18** abscheidet. Ausb. 1,8 g, Schmp. 158°.

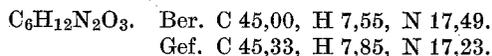
10. *6-Tribrommethyl-3,4-dihydro-4,4-dimethyl-2(1H)-pyrimidinon (9)*

1,5 g **18** werden in 50 ml $CHCl_3$ unter Eiskühlung und kräftigem Rühren tropfenweise mit einer Lösung von 5,3 g Brom in 30 ml $CHCl_3$ versetzt, die Lösung im Vak. eingengt und der Rückstand mit Methanol angerieben. Prismen aus Äthanol, Ausb. 2,5 g, Schmp. (und Mischschmp. mit durch Bromierung von **6** erhaltenem **9**²⁵): 181°.

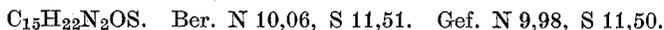
²³ G. Zigeuner und Mitarb., unveröffentlicht.

11. *Tetrahydro-6-hydroperoxy-5,6-dimethyl-2(1H)-pyrimidinon (19)*

1 g **5** wird in 10 ml 6proz. alkohol. KOH suspendiert, unter kräftigem Rühren zunächst mit 2 ml 30proz. H₂O₂ und innerhalb von 2 Stdn. mit weiteren 5 ml 30proz. H₂O₂ tropfenweise versetzt, wobei die Temp. nicht über 35° steigen soll. Nach Eindampfen im Vak. digeriert man mit Wasser, reibt mit Alkohol an und erhält aus Alkohol weiße Stäbchen, Ausb. 0,5 g, Schmp. 140°.

12. *Tetrahydro-6-(4-hydroxy-3,5-dimethylphenyl)-2(1H)-pyrimidinthione bzw. -one (20—22 bzw. 25—28³⁴)*

a) 1 g **1** wird mit 2,5 g 2,6-Dimethylphenol in 3 ml gesätt. alkohol. und 3 ml konz. HCl 4 Stdn. am sied. Wasserbad erhitzt, das überschüss. Xylenol mittels Wasserdampfdestillation entfernt und der Rückstand mit NaHCO₃ neutralisiert. Das beim Abkühlen anfallende **20** wird mit 60proz. Alkohol angerieben und aus 70proz. Alkohol umkristallisiert. Prismen, Schmp. 260°, Ausb. 0,8 g.

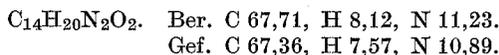


b) **25**: 1 g **20** wird in 30 ml 13proz. wäßr. NaOH und wenig Alkohol bei 60° gelöst und nach dem Abkühlen mit 4,5 ml 30proz. H₂O₂ tropfenweise unter kräftigem Rühren versetzt. Nach Abklingen der exothermen Reaktion wird langsam auf 75° erhitzt und 30 Min. bei dieser Temperatur gehalten. Bei Neutralisation des Ansatzes fällt **25** kristallin an; Nadeln aus Äthanol/Wasser, Schmp. (und Mischschmp. mit aus **6** und 2,6-Xylenol²³ erhaltenen **25**): 205°.

c) **22**: 1 g **3** gibt mit 5 g 2,6-Xylenol wie sub 12 a) 1 g **22**; Nadeln aus Methanol—Wasser, Ausb. 1 g, Schmp. 214°.



d) **27**: Behandlung von 1,2 g **22** mit 2,5 ml 20proz. H₂O₂ wie sub 12 b) gibt 0,9 g **27**; Nadeln aus Butanol, Schmp. 231°.



e) Bei Behandlung von 1 g **4** und 5 g 2,6-Xylenol wie sub 12 a) wurden 0,8 g **4** unverändert zurückerhalten.

f) **24**: 1 g **5** und 5 g 2,6-Xylenol geben nach Behandlung wie sub 12 a) 1,4 g **24**. Blättchen aus Essigsäure/Wasser, Schmp. 270°.



g) **28**: 1 g **24** wird mit 2,5 ml 30proz. H₂O₂ wie sub 12 b) behandelt. Nadeln aus Butanol, Ausb. 0,7 g, Schmp. 287°.



28 entsteht auch bei Umsetzung von **8** mit 2,6-Xylenol wie sub 12 a).

³⁴ Die Darstellung von **21** bzw. Überführung von **21** in **26** wurde bereits an anderer Stelle beschrieben³¹.

13. 6- β -Dialkylaminoäthylidentetrahydro-2(1H)-pyrimidinthione (34—36)
und 6- β -Dialkylaminoäthylidihydro-2(1H)-pyrimidinthione (29—33
bzw. 37)

a) **29, 34**: 20 g **1**, 4,2 g Paraformaldehyd und 10,5 g Dimethylamin-HCl werden in 175 ml Methanol unter Rückfluß zur vollständigen Lösung erhitzt; das *Hydrochlorid* von **34** fällt bereits in der Wärme kristallin an („Filtrat A“). Ausb. 21 g, Kristall-Aggregate aus Wasser—Aceton, Schmp. 200°.

$C_{10}H_{19}N_3S \cdot HCl$. Ber. Cl 14,19, S 12,84. Gef. Cl 14,30, S 12,96.

Base 34: Prismen aus Alkohol, Schmp. 160°.

$C_{10}H_{19}N_3S$. Ber. N 19,70. Gef. N 19,64.

Durch Eindampfen des „Filtrates A“ erhält man das *Hydrochlorid* von **29**. Ausb. 9 g, Nadeln aus absol. Äthanol oder Wasser—Aceton, Schmp. 186°.

$C_{10}H_{19}N_3S \cdot HCl$. Ber. Cl 14,19, S 12,84. Gef. Cl 14,40, S 13,18.

Base 29: Prismen aus Cyclohexan, Schmp. 135°.

$C_{10}H_{19}N_3S$. Ber. N 19,70. Gef. N 19,64.

b) 6-(α -Dimethylaminomethyl- β -dimethylaminoäthyl)-dihydro-4,4-dimethyl-2(1H)-pyrimidinthion (**37**). 1,6 g **1**, 1,2 g Paraformaldehyd und 3,2 g Dimethylamin-HCl werden mit 50 ml Äthanol bis zur vollständigen Lösung unter Rückfluß zum Sieden erhitzt; beim Abkühlen scheidet sich das *Hydrochlorid* von **37** ab. Ausb. 1,3 g, Nadeln aus absol. Äthanol, Schmp. 223°.

$C_{13}H_{16}N_4S \cdot 2 HCl$. Ber. Cl 20,65, N 16,32, S 9,34.
Gef. Cl 20,48, N 16,22, S 9,24.

c) **35**: 15 g **1**, 3,1 g Paraformaldehyd und 11,6 g Piperidin-HCl werden in 100 ml Äthanol unter Rückfluß 2 Stdn. zum Sieden erhitzt, der Alkohol im Vak. entfernt und der ölige Rückstand mit Aceton angerieben. Das *Hydrochlorid* von **35** fällt aus Wasser—Aceton in sechsseitigen Plättchen an; Ausb. 22 g, Schmp. 216°.

$C_{13}H_{23}N_3S \cdot HCl$. Ber. Cl 12,23, S 11,06. Gef. Cl 12,21, S 10,90.

Die *Base 35* fällt aus der wäßr. Lösung des Hydrochlorides nach Zugabe von 10proz. wäßr. NaOH aus; Prismen aus Alkohol, Schmp. 172°.

$C_{13}H_{23}N_3S$. Ber. C 61,61, H 9,15, N 16,58.
Gef. C 61,77, H 8,99, N 16,76.

d) **36**: 15 g **1**, 3,1 g Paraformaldehyd, 11,9 g Morpholin-HCl geben 23,5 g *Hydrochlorid* von **36**. Stäbchen aus H_2O —Aceton, Schmp. 217°.

$C_{12}H_{21}N_3OS \cdot HCl$. Ber. Cl 12,15, S 10,99. Gef. Cl 12,12, S 10,81.

Base 36: Stäbchen aus Alkohol, Schmp. 206°.

$C_{12}H_{21}N_3OS$. Ber. N 16,45. Gef. N 16,62.

e) **30**: 3 g **5**, 0,66 g Paraformaldehyd, 1,8 g Dimethylamin-HCl geben 2,2 g *Hydrochlorid* von **30**, Nadeln aus H_2O —Aceton, Schmp. 215°.

$C_9H_{17}N_3S \cdot HCl$. Ber. Cl 15,03, S 13,59. Gef. Cl 15,42, S 13,47.

Base 30: Nadeln aus Alkohol, Schmp. 230°.

$C_9H_{17}N_3S$. Ber. N 21,08, S 16,08. Gef. N 21,09, S 16,20.

f) **31:** 2 g **5**, 0,44 g Paraformaldehyd, 1,76 g Piperidin-HCl geben 2 g *Hydrochlorid* von **31**, Nadeln aus Alkohol/Wasser, Schmp. 187°.

$C_{12}H_{21}N_3S \cdot HCl$. Ber. N 15,23, S 11,62. Gef. N 15,05, S 11,48.

Base 31: Stäbchen aus Alkohol/Wasser, Schmp. 155°.

$C_{12}H_{21}N_3S$. Ber. S 13,39. Gef. S 13,31.

g) **32:** 3,6 g **4**, 0,7 g Paraformaldehyd, 1,6 g Dimethylamin-HCl geben 2,5 g *Hydrochlorid* von **32**.

Schmp. der **Base 32** 115°, Prismen aus Alkohol/Wasser.

$C_{12}H_{23}N_3S$. Ber. N 17,41, S 13,28. Gef. N 17,34, S 13,46.

h) **33:** 5 g **4**, 0,9 g Paraformaldehyd, 3,3 g Piperidin-HCl, geben 6,5 g *Hydrochlorid* von **33**. Stäbchen aus Methanol—Aceton, Schmp. 190°.

$C_{15}H_{27}N_3S \cdot HCl$. Ber. Cl 11,15, N 13,22. Gef. Cl 11,14, N 13,33.

Base 33: Prismen aus Alkohol/Wasser, Schmp. 119°.

$C_{15}H_{27}N_3S$. Ber. N 14,93. Gef. N 14,95.

14. 3,4,5,6'-Tetrahydro-6,6',6'',8-tetramethylspiro([1]benzopyran-2,4'(1'H)-pyrimidin)-2'(3'H)-thion (**38**)

a) 2 g **29** oder **34** werden mit 5 g 2,4-Dimethylphenol 2 Stdn. bei 140° erhitzt und das überschüss. Xylenol durch Wasserdampfdestillation entfernt. Stäbchen aus Alkohol, Ausb. 2 g, Schmp. 247°.

$C_{16}H_{22}N_2OS$. Ber. C 66,17, H 7,63, N 9,65, S 11,04.
Gef. C 66,32, H 7,78, N 9,59, S 11,15.

b) Aus 1 g **37** und 5 g 2,4-Xylenol entstehen nach Umsetzung wie sub 14 a) 0,9 g **38**, Schmp. 247°.

Behandlung mit H_2O_2 wie sub 1 c) gibt **40**. Stäbchen aus Alkohol, Schmp. und Mischschmp. mit nach ²³ erhaltenem **40**: 212°.

15. 3,4,5,6'-Tetrahydro-5',6,8-trimethylspiro([1]benzopyran-2,4'(1'H)-pyrimidin)-2'(3'H)-thion (**39**)

1 g **30** und 5 g 2,4-Xylenol geben nach Behandlung wie sub 14 a) 0,3 g **39**; Prismen aus Butanol, Schmp. 225°.

$C_{15}H_{20}N_2OS$. Ber. N 10,14, S 11,60. Gef. N 10,52, S 11,89.

16. Hexahydro-2(1H)-pyrido[4,3-d]pyrimidinthione **41—44**

a) **41:** 1stdg. Sieden von 4 g **1**, 1,8 g $CH_3NH_2 \cdot HCl$ und 4,5 ml 35proz. wäbr. Formaldehyd in 60 ml Methanol führt zu 3 g *Hydrochlorid* von **41**; Stäbchen aus H_2O —Aceton, Schmp. 256°.

$C_{10}H_{17}N_3S \cdot HCl$. Ber. Cl 14,31, N 16,96, S 12,94.
Gef. Cl 14,37, N 17,10, S 13,01.

Base 41: Schmp. 238°, Blättchen aus Äthanol.

$C_{10}H_{17}N_3S$. Ber. C 56,83, H 8,11, N 19,89, S 15,17.
Gef. C 56,66, H 7,81, N 19,99, S 15,28.

2,4-Xylenol, eingesetzt wie sub 12), greift **41** nicht an.

b) **42**: Aus 3 g **1**, 3 g 40proz. wäbr. Formaldehydlösung und 2,8 g Benzylamin-HCl wie sub 16 a) erhält man 3,5 g *Hydrochlorid* von **42**.

Die *Base 42* wird durch Umkristallisation aus Alkohol gereinigt; Prismen, Schmp. 246°.

$C_{16}H_{21}N_3S$. Ber. N 14,62, S 11,16. Gef. N 14,48, S 11,22.

c) *Hydrochlorid* von **43**: 1 g **1**, 0,38 g Paraformaldehyd, 0,21 g Diäthylaminoäthylamin-2HCl, Behandlung wie sub 13 a); Ausb. 1,4 g, Oktaeder aus Methanol—Aceton, Schmp. 254°.

$C_{15}H_{28}N_4S \cdot 2 HCl$. Ber. Cl 19,19, N 15,16, S 8,68.
Gef. Cl 19,01, N 15,04, S 8,72.

Base 43: Blättchen aus Benzol, Schmp. 182°.

$C_{15}H_{28}N_4S$. Ber. N 18,89. Gef. N 18,72.

d) **44**: 1 g **4**, 1,5 g Benzylamin-HCl, 0,7 g Paraformaldehyd werden in 50 ml Methanol bis zur Lösung zum Sieden erhitzt, abgedampft, der Rückstand in Wasser aufgenommen und **44** mit 10proz. wäbr. NaOH ausgefällt.

Da die Base zersetzlich ist, fällt man aus ihrer Lösung in Alkohol das *Oxalat*; Nadeln aus Alkohol, Schmp. 162°, Ausb. 2 g.

$C_{18}H_{25}N_3S \cdot C_2H_2O_4$. Ber. N 10,36, S 7,91. Gef. N 10,25, S 7,75.

17. *8a-Äthoxy-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahydro-4a,6-dimethyl-2(1H)-pyrido[4,3-d]pyrimidinthion (45)*

Aus 4,2 g **5**, 2,1 g Methylamin-HCl und 2,5 g Paraformaldehyd mit 70 ml absol. Methanol werden nach Aufarbeitung die sub 13 a) 4 g **45** erhalten. Prismen aus Benzol, Schmp. 184°.

$C_{11}H_{21}N_3OS$. Ber. N 17,26, S 13,18. Gef. N 17,20, S 13,55.

NMR-Spektren (in CDCl₃)

- 1**: NH/1 2,02^b ppm; NH/3 3,02^b ppm; H/5 5,53^m ppm; CH₃/6 8,25^d ppm; C(CH₃)₂ 8,72^s ppm. Die Aufspaltung der Signale von H/5 und CH₃/6 ist durch Kopplung von H/5 mit CH₃/6 bzw. von H/5 mit NH/1 und NH/3 bedingt.
- 4**: NH/1 2,15^b ppm; NH/3 3,12^b ppm; H/5 5,58^s ppm; CH₂/6 7,88^a ppm; CH₃/4 8,70^s ppm; CH₂-CH₃/6 8,88^t ppm, CH₂-CH₃/4 9,05^t ppm.
- 10**: NH 0,88^b, 1,60^b ppm; NH 2,07^b, 2,24^b ppm; H/5^t 5,47^t ppm; \sphericalangle CH₂ 7,8 (AB) ppm; CH₂/5 8,2, 8,45 (AB) ppm; 5 CH₃ 8,80^{2s} ppm.
- 29**: NH/1 0,4^b ppm; NH/3 2,7^b ppm; H/5 5,55^b ppm; CH₂-CH₂-N 7,55^m, 7,90^m ppm; N(CH₃)₂ 7,74^s ppm; C(CH₃)₂ 8,71^s ppm.
- 34**: NH/1 1,85^b ppm; NH/3 3,3^b ppm; CH-CH₂-N 4,98^t, 7,10^d ppm; CH₂/5 7,60^s ppm; N(CH₃)₂ 7,80^s ppm; C(CH₃)₂ 8,75^s ppm.

- 37: NH/1 0^s, ^b ppm; NH/3 2,4^s, ^b ppm; H/5 5,4^s ppm; 2 NCH₂ 7,5^s ppm; 2 N(CH₃)₂ 7,7^s ppm; C(CH₃)₂ 8,7 ppm.
- 31: NH/1 0,18^b ppm; NH/3 2,62^b ppm; CH₂/4 6,21^s ppm; \parallel /CH₂—CH₂—N 7,4—7,9^m ppm; CH₂—CH₂—CH₂ 8,2—8,6^m ppm; CH₃/5 8,47^s ppm.
- 33: NH/1 0,55 ppm; NH/3 3,24^b ppm; H/5 5,72^s ppm; —CH—CH₂—N 7,3—7,9^m ppm; CH₂—CH₂—CH₂ 8,0—8,7^m ppm; CH₃/4 8,76^s ppm; CH—CH₃ 9,01^t ppm; CH₂—CH₃ 9,12^t ppm.
- 41: NH/1 0,85^b ppm; NH/3 2,05^b ppm; CH₂—N—CH₂ 7,18^t, 7,53^t ppm; NCH₃ 7,96^s ppm; \parallel /CH₂—C 7,85^b ppm; (CH₃)₂ 8,74^s ppm.
- 45: 2 NH 1,6, 2,0^b ppm; OCH₂ 6,35^a ppm; 3 CH₂—N 7,0—7,70^m ppm; NCH₃ 7,78^s ppm; CH₂/8 8,0 ppm; CH₃/4a 8,81^s ppm; CH₂—CH₃ 8,88^t ppm.