

## Zur Reaktion des Dihydro-6-methyl-4-phenyl-2(1H)-pyrimidinthions mit Formaldehyd und Aminen

Über Heterocyclen, 28. Mitt.

Von

G. Zigeuner, A. Frank und W. Adam

Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Graz

(Eingegangen am 9. Juni 1970)

Das Dihydro-6-methyl-4-phenyl-2(1H)-pyrimidinthion (**1 a**) reagiert mit Formaldehyd und Aminen zu 6-(2'-Dialkylaminoäthyl)tetrahydro- bzw. 6-(2'-Dialkylaminoäthyliden)-tetrahydro-5-dialkylaminomethyl-2(1H)-pyrimidinthionen (**2**) sowie 6-Alkyloctahydro-8a-äthoxy- bzw. -hydroxypyrido[4,3-d]-pyrimidin-2(1H)-thionen (**5**).

*Reaction of Dihydro-6-methyl-4-phenyl-2(1H)-pyrimidinthione with Formaldehyde and Amines. (Heterocyclic Compounds, XXVIII)*

Dihydro-6-methyl-4-phenyl-2(1H)-pyrimidinthione (**1 a**) reacts with formaldehyde and amines to 6-(2'-dialkylaminoethyliden)-tetrahydro- resp. 6-(2'-dialkylaminoethyliden)-tetrahydro-5-dialkylaminomethyl-2(1H)-pyrimidinthiones (**2**) as well as 6-alkyloctahydro-8a-ethoxy- resp. hydroxypyrido-[4,3-d]-pyrimidine-2(1H)-thiones (**5**).

Wie bereits berichtet wurde<sup>1</sup>, reagiert das Dihydrotrimethyl-2(1H)-pyrimidinthion **1 b** mit Formaldehyd und Dimethylaminhydrochlorid stufenweise zum 6-Dimethylaminoäthylidentetrahydropyrimidinthion **2 g** bzw. — unter zweifacher Aminoalkylierung der CH<sub>3</sub>-Gruppe in **6** — zu **1 c**.

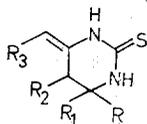
Im Gegensatz zu **1 b** wird das Dihydro-6-methyl-4-phenyl-2(1H)-pyrimidinthion **1 a**<sup>2</sup> durch Formaldehyd und sekundäre Amine nur primär am CH<sub>3</sub> in **6** angegriffen (**2 a—c**); sekundär erfolgt Aminoalkylierung der Kernstelle **5** zu den 6-Dialkylaminoäthylidentetrahydro-5-dialkylaminomethyl-2(1H)-pyrimidinthionen **2 d—f**. Die Bildung von **2 d** kann bereits, allerdings in geringem Umfang, bei Umsetzung von **1 a**

<sup>1</sup> G. Zigeuner, W. Adam, A. Frank und H. Reuther, Mh. Chem. **101**, 1403 (1970).

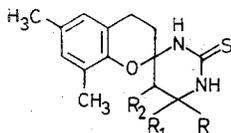
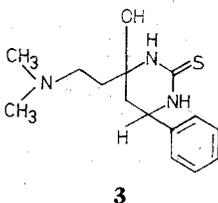
<sup>2</sup> Zur Darstellung und Chemie von **1 a** vgl. G. Zigeuner, H. Brunetti, H. Ziegler und M. Bayer, Mh. Chem. **101**, 1767 (1970).



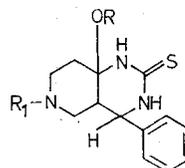
Die angegebenen Strukturen sind mit den NMR-Spektren vereinbar.



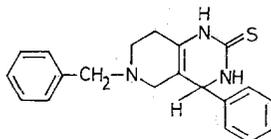
- 2 a:**  $R = R_2 = H, R_1 = C_6H_5, R_3 = CH_2-N(CH_3)_2$   
**b:**  $R = R_2 = H, R_1 = C_6H_5, R_3 = CH_2-N(C_2H_5)_2$   
**c:**  $R = R_2 = H, R_1 = C_6H_5, R_3 = CH_2-NC_5H_{10}$   
**d:**  $R = H, R_1 = C_6H_5, R_2 = R_3 = CH_2-N(CH_3)_2$   
**e:**  $R = H, R_1 = C_6H_5, R_2 = R_3 = CH_2-N(C_2H_5)_2$   
**f:**  $R = H, R_1 = C_6H_5, R_2 = R_3 = CH_2-NC_5H_{10}$   
**g:**  $R = R_1 = CH_3, R_2 = H, R_3 = CH_2-N(CH_3)_2$



- 4 a:**  $R = R_2 = H, R_1 = C_6H_5$   
**b:**  $R = H, R_1 = C_6H_5, R_2 = CH_2-N(CH_3)_2$   
**c:**  $R = R_1 = CH_3, R_2 = H$



- 5 a:**  $R = H, R_1 = CH_3$   
**b:**  $R = C_2H_5, R_1 = CH_3$   
**c:**  $R = H, R_1 = CH_2C_6H_5$



**6**

### Experimenteller Teil

1. 6-(2'-Dialkylaminoäthyliden)-tetrahydro- (2 a—c) bzw. 6-(2'-Dialkylaminoäthyliden)-tetrahydro-5-dialkylaminomethyl-4-phenyl-2(1H)-pyrimidinthione (2 d—f)

0,02 Mol **1 a**, 0,02 Mol (**2 a, b, c, 3**) bzw. 0,04 Mol (**2 d, e, f**)  $(CH_3)_2NH \cdot HCl$  bzw. Piperidin-HCl und 0,02 bzw. 0,04 Mol Paraformaldehyd werden in

50 ml absol. Äthanol bis zur Lösung unter Rückfluß zum Sieden erhitzt (1—2 Stdn.) und das Lösungsmittel im Vak. entfernt. Die jeweiligen Hydrochloride werden durch Anreiben mit Aceton und Umkristallisieren aus Aceton—H<sub>2</sub>O gereinigt. Zur Gewinnung der Basen löst man die Hydrochloride in Wasser und fällt mit 5proz. wäbr. NaOH. Ausb. ungefähr 50% (Tab.).

2. *3,4,5',6'-Tetrahydro-6,8-dimethyl-6'-phenylspiro ([1]benzopyran-2,4' (1'H)-pyrimidin)-2' (3'H)-thion (4 a)*

1 g **2 a** bzw. **3** und 5 g 2,4-Dimethylphenol werden 2 Stdn. bei 140° erhitzt, das überschüss. Xylenol durch Wasserdampfdestillation entfernt und der Rückstand der Chromatographie (Kieselgel, Essigester) unterworfen. Nach Abtrennung des 2,2'-Dihydroxy-3,5,3',5'-tetramethyldiphenylmethans (Schmp. 148°)<sup>5</sup> konnte **4 a** isoliert werden. Plättchen aus CHCl<sub>3</sub>/Äthanol, Schmp. 224°; Ausb. 0,1 g.

C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>OS. Ber. C 70,97, H 6,55, N 8,27, S 9,47.  
Gef. C 71,02, H 6,59, N 8,21, S 9,52.

3. *3,4,5',6'-Tetrahydro-6,8-dimethyl-5'-dimethylaminomethyl-6'-phenylspiro ([1]benzopyran-2,4' (1'H)-pyrimidin)-2' (3'H)-thion (4 b)*

0,4 g **2 d** und 2 g 2,4-Dimethylphenol wie sub 2. Nach Anreiben des Rückstandes der Wasserdampfdestillation mit Äthanol wird aus dem gleichen Lösungsmittel umkristallisiert. Ausb. 0,4 g, Stäbchen, Schmp. 143°.

C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>OS. Ber. C 69,84, H 7,30, N 10,62, S 8,11.  
Gef. C 69,96, H 7,42, N 10,75, S 7,78.

4. *6-Alkyl-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahydro-8a-hydroxy- bzw. -alkoxy-4-phenylpyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-thione (5 a—c; vgl. Tab.)*

a) **5 a**: 4 g **1 a**, 4 g 35proz. wäbr. Formaldehydlösung, 1,4 g CH<sub>3</sub>NH<sub>2</sub>HCl und 70 ml Äthanol werden leicht erwärmt, 2 Stdn. bei 20° stehengelassen und wie sub 1. aufgearbeitet; Ausb. 83%.

b) **5 b**: 2 g **1 a**, 0,8 g Paraformaldehyd und 0,7 g CH<sub>3</sub>NH<sub>2</sub>HCl in 50 ml absol. Äthanol wie sub 1. Isolierung als Oxalat; Ausb. 50%.

c) **5 c**: 4 g **1 a**, 3 g 40proz. wäbr. Formaldehydlösung, 2,8 g Benzylamin-HCl in 60 ml Äthanol wie sub 1. Ausb. 85%.

5. *6-Benzyl-3,4,5,6,7,8-hexahydro-4-phenylpyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-thion (6)*

Man dampft 1 g **5 c** mit 3 ml verd. (1 : 1) HCl auf dem Wasserbad zur Trockene ein, reibt mit Aceton an und kristallisiert das entstandene *Hydrochlorid* aus Äthanol mit wenig Wasser um. Prismen, Schmp. 244—245°; Ausb. 50%.

C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>3</sub>S. Ber. Cl 9,53, N 11,30, S 8,63.  
Gef. Cl 9,50, N 11,30, S 8,72.

<sup>5</sup> Identisch mit nach *K. v. Auwers*, Ber. dtsh. chem. Ges. **40**, 2524 (1907), erhaltenem 2,2'-Dihydroxy-3,5,3',5'-tetramethyldiphenylmethan.

Tabelle

Nr.	Summenformel	Analyse <sup>a</sup>	Schmp., °C	Anmerkung
2 a <sup>b</sup>	C <sub>14</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> S	Ber. C 64,32, H 7,32, N 16,07. Gef. C 64,03, H 7,43, N 16,12.	156	Stäbchen aus Essigester
3 <sup>b</sup>	C <sub>14</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O + CH <sub>2</sub>	Ber. C 61,10, H 7,91, N 14,50. Gef. C 61,37, H 7,78, N 14,45.	131	Stäbchen aus Benzol/Cyclohexan 1:1
2 b	C <sub>16</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> S	Ber. N 14,52, S 11,09. Gef. N 14,29, S 11,11.	128—130	Prismen aus Benzol oder Äthanol/H <sub>2</sub> O
2 c	C <sub>17</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> S	Ber. N 13,94, S 10,64. Gef. N 13,78, S 10,57.	167—168	Prismen aus Alkohol
2 d <sup>c</sup>	C <sub>17</sub> H <sub>26</sub> N <sub>4</sub> S	Ber. N 17,59, S 10,07. Gef. N 17,42, S 10,06.	136	Prismen aus Äthanol/Wasser
2 e	C <sub>21</sub> H <sub>36</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> S	Ber. Cl 15,85, N 12,52, S 7,16. Gef. Cl 15,50, N 12,09, S 7,15.	180—182	Nadeln
2 e	C <sub>21</sub> H <sub>34</sub> N <sub>4</sub> S	Ber. N 14,90, S 8,80. Gef. N 14,55, S 8,77.	78	feine Kristalle aus n-Hexan; leicht zersetzlich
2 f	C <sub>23</sub> H <sub>36</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> S	Ber. Cl 15,04, S 6,80. Gef. Cl 14,55, S 6,77.	200	Stäbchen
5 a	C <sub>14</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> OS	Ber. N 15,17, S 11,36. Gef. N 15,18, S 11,36.	182	Prismen aus Äthanol
5 b	C <sub>18</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S	Ber. N 10,63, S 8,11. Gef. N 10,53, S 7,83.	172	Oxalat; Nadeln aus Alkohol
5 c	C <sub>20</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S	Ber. N 11,79, S 8,85. Gef. N 11,89, S 9,07.	208—210	Feine Kristalle aus Äthanol

<sup>a</sup> CH-Werte (soweit nicht angegeben) vgl. Dissert. A. Frank, Univ. Graz, 1969.

<sup>b</sup> Das anfallende Basengemisch **2 a** + **3** wurde in CHCl<sub>3</sub> aufgenommen und mittels präparativer Dünnschichtchromatographie getrennt (1,5 mm Schichtdicke, Kieselgel HF 245 nach Stahl, Laufmittel CHCl<sub>3</sub>/Aceton/Methanol 1:1:1; Extrahieren mit CHCl<sub>3</sub>/Methanol 1:1). **3** enthält, wie Analyse und NMR-Spektrum zeigen, etwa 0,15 Mol Cyclohexan. Neben **2 a**, **3** wurde noch **2 d** dünnschichtchromatographisch nachgewiesen.

<sup>c</sup> **2 d** wurde über das Oxalat gereinigt (Umkristallisieren aus Äthanol mit wenig Wasser).

Aus der wäßr. Lösung dieses Hydrochlorides wird die Base **6** mit 5proz. wäßr. NaOH gefällt. Stäbchen aus Äthanol, Schmp. 192—195°.

$C_{20}H_{21}N_3S$ . Ber. C 71,81, H 6,31, N 12,53, S 9,55.

Gef. C 71,47, H 6,13, N 12,39, S 9,55.

#### NMR-Spektren

- 2 a:** Aromat. H. 2,72<sup>s</sup> ppm; =CH 4,96<sup>t</sup> ppm; H/4 5,38<sup>t</sup> ppm; 2 CH<sub>2</sub> 7,25<sup>m</sup> ppm; N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 8,15<sup>s</sup> ppm.
- 2 d:** Aromat. H + NH 2,6—3,0<sup>m</sup> ppm; H/4 5,25<sup>d,d</sup> ppm; =CH 5,84<sup>d,d</sup> ppm; C=C—CH—N 7,01<sup>d,d</sup> ppm; H/5, C=C—CH—N, CH—CH<sub>2</sub>—N 7,15—8,1<sup>m</sup> ppm; 2 N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 7,83<sup>s</sup>, 7,90<sup>s</sup> ppm.
- 3:** NH 2,16<sup>b</sup> ppm; aromat. H 2,64<sup>s</sup> ppm; NH 3,16<sup>b</sup> ppm; OH 3,55<sup>b</sup> ppm; H/4 5,21<sup>d,d</sup> ppm; CH<sub>2</sub>—N 7,33<sup>t,b</sup> ppm; N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 7,70<sup>s</sup> ppm; 2 CH<sub>2</sub> 7,9—8,3<sup>m</sup> ppm; C<sub>6</sub>H<sub>12</sub> 8,58<sup>s</sup> ppm (etwa 15 Mol% C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>).
- 4 b:** Aromat. H + NH 2,6—2,9<sup>m</sup> ppm; H/5,7 3,18<sup>d,b</sup> ppm; NH 3,56<sup>b</sup> ppm; H/6' 5,75<sup>d</sup> ppm; CH<sub>2</sub>—CH<sub>2</sub>, CH—CH<sub>2</sub> 6,8—8,3<sup>m</sup> ppm; N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 7,67<sup>s</sup> ppm; CH<sub>3</sub> 7,80<sup>2s</sup> ppm.
- 5 c:** 2 NH 1,40<sup>b</sup>, 1,95<sup>b</sup> ppm; aromat. H 2,6—3,0<sup>m</sup> ppm; H/4 5,78<sup>d</sup> ppm; CH<sub>2</sub>—N—CH<sub>2</sub>—Ar 6,4—6,7<sup>m</sup> ppm.
- 6:** 2 NH 0,4<sup>b</sup>, 1,25<sup>b</sup> ppm; aromat. H 2,6—2,9<sup>m</sup> ppm; H/4 5,35<sup>s,b</sup> ppm; N—CH<sub>2</sub>—Ar 6,60<sup>s</sup> ppm; CH<sub>2</sub>—N—CH<sub>2</sub>—CH<sub>2</sub> 7,13—7,90<sup>m</sup> ppm.