

## Über die Bromierung von substituierten 3,4-Dihydro- und 6-Hydroxy- bzw. 6-Äthoxy-3,4,5,6-tetrahydro-2(1*H*)-pyrimidinonen

Über Heterocyclen, 38. Mitteilung

Von

G. Zigeuner\*, H. W. Schramm, A. Fuchsgruber und W. Wendelin

Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Graz,  
Österreich

(Eingegangen am 31. Oktober 1974)

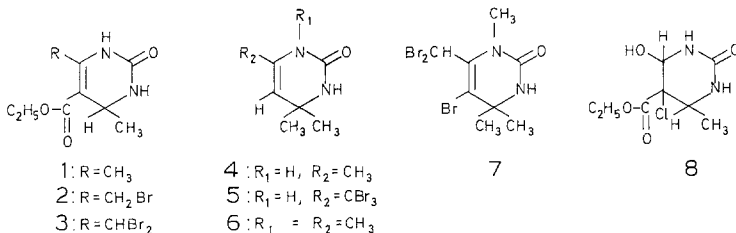
### *Bromination of 3,4-Dihydro- and 6-Hydroxy-(6-Alkoxy-)-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinones*

Bromination of 1-benzyl-4-methyl-3,4-dihydro-2(1*H*)-pyrimidinone (**9 a**) with 1 mole Br<sub>2</sub> in CHCl<sub>3</sub> yields 1-benzyl-5-bromo-6-hydroxy-4-methyltetrahydro-2(1*H*)-pyrimidinone, **12 a**, or the 6-ethoxypyrimidinone **13 a**, according to whether H<sub>2</sub>O or *EtOH* is used in working up. With 2 moles Br<sub>2</sub>, **9 a** analogously affords the 5,5-dibromopyrimidinones **14 a** or **15 a**. Bromination of the 6-hydroxypyrimidinone **10 a** yields the same products, **12 a** and **13 a**, or **14 a** and **15 a** respectively, while the 4-phenyl-pyrimidinones **9 b** and **11 b** yield the corresponding 5-bromo- and 5,5-dibromopyrimidinones **13 b** and **15 b**. The structures of the compounds **12 a–15 b** are confirmed by their NMR data and chemical properties: the oxypyrimidinylmethylureas **16 a** and **17 a** are formed by the action of methylurea on **12 a** and **13 a**, or on **14 a** and **15 a** respectively; with hexamethylenetetramine, **12 a** reacts to give the 5,6-dihydroxypyrimidinone **18 a**, while **13 b** is transformed to the 4-phenylpyrimidinone **19 b**. **13 b** was also synthesized from  $\alpha$ -bromocinnamaldehyde. The mechanism of bromination is discussed.

Die Bromierung substituierter 6-Methyl-3,4-dihydro-2(1*H*)-pyrimidinone (wie **1**, **4** und **6**) wurde bereits von Zigeuner, Hamberger, Blaschke und Sterk<sup>1</sup> eingehend untersucht: Die genannten Autoren erhielten hierbei in Abhängigkeit von den angewandten Reaktionsbedingungen und Ausgangsprodukten 6-Mono- bzw. 6-Dibrommethylidihydro-pyrimidinone (z. B. **2** und **3** aus **1**) oder 6-Tribrommethyl-derivate

\* Herrn Prof. Dr. O. Hromatka zum 70. Geburtstag gewidmet.

(z. B. **5** aus **4**). Bei der Bromierung der Verbindung **6** bildete sich ein 5-Brom-6-dibrommethylpyrimidinon **7**. In allen diesen Fällen trat lediglich Substitution ein; im Gegensatz dazu entsteht bei der Einwirkung von Chlor auf den Oxypyrimidincarbonsäureester **1** ein Additionsprodukt, das Chlor-hydroxytetrahydropyrimidinon **8**.



Wir haben nun — im Rahmen von Versuchen zur Darstellung von 5-Aminotetrahydro-2(1*H*)-pyrimidinonen — auch die Bromierung von 3,4-Dihydro-2(1*H*)-pyrimidinonen, die keine Methylgruppe in Pos. 6 tragen, untersucht<sup>2</sup>. Als Modellsubstanzen dienten das 1-Benzyl-4-methyl-3,4-dihydro-2(1*H*)-pyrimidinon (**9 a**)<sup>2, 3</sup> und das 4-Phenyl-3,4-dihydro-2(1*H*)-pyrimidinon (**9 b**)<sup>4</sup> sowie die 6-Hydroxy- und 6-Äthoxytetrahydro-2(1*H*)-pyrimidinone **10 a**<sup>2, 3</sup>, **11 a**<sup>3</sup> und **11 b**<sup>4</sup>, die im sauren Medium bzw. in der Hitze leicht in **9 a** bzw. **9 b** übergehen können.

Läßt man Brom in Chloroform bei Zimmertemperatur auf eine äquimolare Menge von 1-Benzyl-4-methyl-3,4-dihydro-2(1*H*)-pyrimidinon (**9 a**), gelöst in Chloroform—Äthanol, einwirken, so bildet sich in guter Ausbeute das 1-Benzyl-5-brom-6-äthoxy-4-methyltetrahydro-2(1*H*)-pyrimidinon (**13 a**). Führt man die Bromierung von **9 a** dagegen in Chloroform Merck p. a. durch, welches etwa 0,6—1% Äthanol enthält, so stabilisiert sich zunächst nur ein Teil der reaktiven Zwischenprodukte (z. B. **22 a**, s. unten) unter Addition von Äthanol zu **13 a**. Setzt man noch vor der Neutralisation weiteres Äthanol zu, so erhält man auch in diesem Falle **13 a** als einziges Reaktionsprodukt; neutralisiert man hingegen das Reaktionsgemisch sofort mit wäßriger NaHCO<sub>3</sub>-Lösung, so addiert der Rest der im Chloroform noch vorliegenden Zwischenprodukte Wasser und reagiert zum 5-Brom-6-hydroxypyrimidinon **12 a**. Aus dem gebildeten Gemisch von **12 a** und **13 a** läßt sich **12 a** auf Grund seiner geringeren Löslichkeit leicht abtrennen, vgl. exper. Teil.

Die Monobrompyrimidinone **12 a** und **13 a** können analog auch durch Bromierung des 6-Hydroxypyrimidinons **10 a** oder der 6-Äthoxyverbindung **11 a** dargestellt werden. Um die Eliminierung von Wasser

bzw. Äthanol (vorgelagerte Reaktion, s. unten) zu ermöglichen, muß man bei Verwendung dieser Ausgangsprodukte erhöhte Temperaturen anwenden.

Führt man die Bromierung von **10 a** (**11 a** ist als Ausgangsmaterial weniger geeignet) in äthanolfr.  $\text{CHCl}_3$  durch, so lassen sich die reaktiven Zwischenprodukte (z. B. **22 a**, siehe unten) wahlweise — mit wäßr.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung — zum Hydroxypyrimidinon **12 a** oder — mit Äthanol — zum Äthoxypyrimidinon **13 a** umsetzen, vgl. exper. Teil.

Behandelt man das 6-Hydroxypyrimidinon **10 a** oder — weniger günstig — das Äthoxyanalogue **11 a** in siedendem äthanolfreiem  $\text{CHCl}_3$  mit Brom im Molverhältnis 2 : 1, so werden beide H-Atome am C-5 durch Brom substituiert und man erhält — je nach Aufarbeitung, wie oben — entweder das 1-Benzyl-5,5-dibrom-6-hydroxy-4-methyltetrahydro-2(1*H*)-pyrimidinon (**14 a**) oder sein Äthoxyanalogue **15 a**. **14 a** und **15 a** wurden auch aus den Monobrompyrimidinonen **12 a** bzw. **13 a** dargestellt, vgl. exper. Teil.

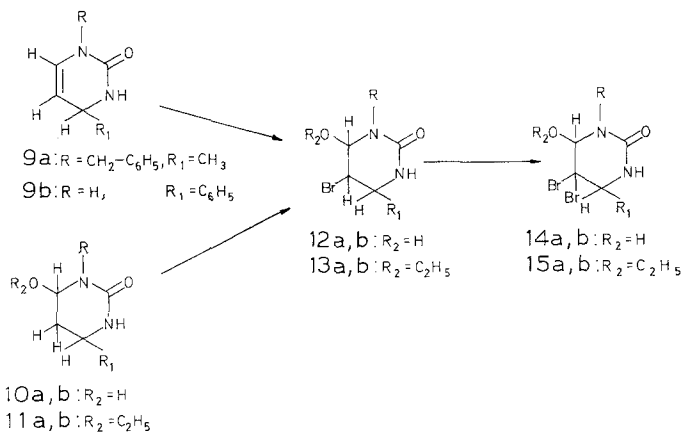
Die Bromierung des 4-Phenyl-3,4-dihydro-2(1*H*)-pyrimidinons (**9 b**)<sup>4</sup> bzw. des 4-Äthoxy-6-phenyltetrahydro-2(1*H*)-pyrimidinons **11 b**<sup>4</sup> mit Brom im Molverhältnis 1 : 1 bzw. 1 : 2 verläuft in  $\text{CHCl}_3$ —Äthanol analog wie die der 1-Benzyl-4-methylpyrimidinone und führt zu den 5-Brom-4-äthoxy- bzw. 5,5-Dibrom-4-äthoxy-6-phenyltetrahydro-2(1*H*)-pyrimidinonen **13 b** und **15 b**.

Versuche zur Darstellung des 5-Brom-4-hydroxy-6-phenylpyrimidinons **12 b** (bzw. der Dibromhydroxyverbindung **14 b**) scheiterten\*: Die bei der Bromierung des 4-Phenylpyrimidinons **9 b** in äthanolfr.  $\text{CHCl}_3$  gebildeten reaktiven Zwischenprodukte (z. B. **22 b**, siehe unten) zersetzen sich mit wäßr.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung zu einer Vielzahl von Produkten, die nicht getrennt werden konnten.

Die Struktur der 5-Brom-6-hydroxy- und -6- bzw. 4-äthoxypyrimidinone **12 a**, **13 a** und **13 b** bzw. der 5,5-Dibromverbindungen **14 a**, **15 a** und **15 b** geht aus der Bildungsweise (s. unten) sowie aus chemischen und spektroskopischen Befunden hervor und wurde für **13 b** auch durch Synthese bewiesen: **12 a**—**15 b** entfärben (in der Kälte) weder Brom noch sodaalkalische  $\text{KMnO}_4$ -Lösung, weisen also keine Doppelbindung auf; für die Halbacetal- bzw. Acetalgruppierung am C-6 von **12 a** und **13 a** bzw. **14 a** und **15 a** spricht, daß diese Verbindungen im sauren Medium mit Methylharnstoff leicht zum N-(3-Benzyl-5-brom)- bzw. N-(3-Benzyl-5,5-dibrom-6-methyl-2-oxo-hexahydropyrimidin-4-yl)-N'-methylharnstoff **16 a** bzw. **17 a** reagieren.

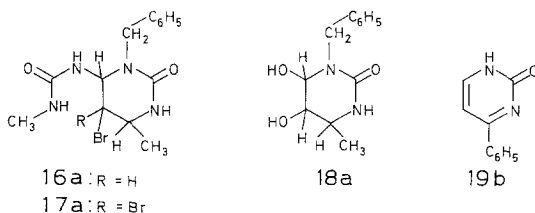
\* Auch das 4-Hydroxy-6-phenyltetrahydro-2(1*H*)-pyrimidinon (**10 b**) konnte bisher nicht dargestellt werden, vgl. <sup>4</sup>.

Setzt man das Bromhydroxypyrimidinon **12 a** mit Hexamethylen-tetramin in Äthanol—Wasser um, so wird das Brom in Position 5 durch eine Hydroxylgruppe ersetzt und es bildet sich das 1-Benzyl-5,6-dihydroxy-4-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1*H*)-pyrimidinon **18 a**. Bei



analoger Behandlung der Äthoxybromphenylverbindung **13 b** hingegen entsteht unter Eliminierung von HBr und Äthanol das 4-Phenyl-2(1*H*)-pyrimidinon (**19 b**)\*, <sup>5</sup>.

Die Struktur des 5-Brompyrimidinons **13 b** konnte auf chemischem Wege durch den direkten Aufbau des Moleküles aus  $\alpha$ -Bromzimtaldehyddiäthylacetal mit Harnstoff in äthanol. HCl<sup>1</sup> gesichert werden\*\*



Für die angegebenen Strukturformeln der 5-Brom- bzw. 5,5-Dibromverbindungen **12 a**—**15 b** sprechen auch die Kernresonanzspektren dieser Körper, vgl. Tab. 1.

Bei **12 a** z. B. tritt für das dem Hydroxyproton benachbarte H-Atom als Signal ein Quartett auf, welches beim Abtausch des Hydroxyprotons

\* Zigeuner und Janel<sup>4</sup> erhielten **19 b** durch thermische Eliminierung von Äthanol und Wasserstoff aus **11 b** (bzw. auch aus **9 b**). Über diese und analoge Aromatisierungsexperimente wird noch gesondert berichtet.

\*\* Wie Zigeuner und sein Arbeitskreis<sup>3-5</sup> nachweisen konnten, verlaufen derartige Cyclisierungsreaktionen eindeutig.

mit D<sub>2</sub>O in ein Dublett ( $J = 2,2$  Hz) übergeht. Demnach hat dieses H-Atom nur *ein* Nachbarproton am C-Gerüst (H-5) und muß identisch mit H-6 sein. Für H-4 erscheint übereinstimmend damit im NMR-Spektrum ein — nach Abtausch der NH-Protonen unverändertes — Oktett, welches durch Kopplung mit den Methylprotonen der CH<sub>3</sub>-Gruppe und mit H-5 ( $J = 1,8$  Hz) entsteht. Demnach ist **12 a** ein 5-Brom-6-hydroxypyrimidinon.

Tabelle 1. NMR-Signale einiger Protonen von **10 a**—**15 b**\*

Verbindung	H-4*	H-5*	Proton(en) H-6*	N—CH <sub>2</sub> —Ar*	$\Delta$ ppm d. Benzyl- protonen**	Lösungs- mittel
<b>10 a</b>	6,30 <sup>m</sup>	8,10 <sup>m</sup>	5,20 <sup>d</sup> (6)	4,85 <sup>d</sup> ; 5,75 <sup>d</sup>	0,90	DMSO
<b>11 a</b>	6,35 <sup>m</sup>	8,10 <sup>m</sup>	5,60 <sup>t</sup> (3)	4,75 <sup>d</sup> ; 5,90 <sup>d</sup>	1,15	CDCl <sub>3</sub>
<b>12 a</b>	6,18 <sup>a,d</sup> (6; 1,8)	5,75 (verdeckt)	5,27 <sup>d,d***</sup> (6; 2,2)	5,05 <sup>d</sup> ; 5,85 <sup>d</sup>	0,80	DMSO
<b>13 a</b>	6,18 <sup>a,d</sup> (6; 1,8)	6,00 (verdeckt)	5,55 <sup>d</sup> (2,2)	4,90 <sup>d</sup> ; 5,75 <sup>d</sup>	0,85	CDCl <sub>3</sub>
<b>14 a</b>	6,18 <sup>a</sup> (6)	—	5,20 <sup>d</sup> (6)	5,05 <sup>d</sup> ; 5,85 <sup>d</sup>	0,80	DMSO
<b>15 a</b>	6,25 <sup>a</sup> (6)	—	5,50 <sup>s</sup>	4,95 <sup>d</sup> ; 5,55 <sup>d</sup>	0,60	CDCl <sub>3</sub>
<b>15 b</b>	5,25 <sup>d</sup> (4)	—	5,10 <sup>s</sup>	—	—	CDCl <sub>3</sub>

\*  $\tau$ -Werte in ppm; die Kopplungskonstanten (in Hz) stehen hinter den  $\tau$ -Werten in Klammern.

\*\* Die beschriebenen 6-Hydroxy- bzw. 6-Äthoxy-1-benzyltetrahydropyrimidinone **10 a**—**15 a** zeigen im NMR-Spektrum eine charakteristische Nichtäquivalenz der geminalen Methylenprotonen der Benzylgruppe (AB-System,  $J = 15$  Hz) in der Größenordnung von 0,60—1,15 ppm. Kernresonanzmessungen, die im Temperaturbereich von 30—150° durchgeführt wurden, ergaben keinerlei Beeinflussung des Aufspaltungsmusters, sprechen also gegen eine sterische Hinderung. Aus der Tatsache, daß beim 1-Benzyl-4-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinon<sup>2</sup> dieser Effekt nur mehr 0,03 ppm beträgt und beim entsprechenden 1-Benzyl-3,4-dihydro-2(1H)-pyrimidinon (**9 a**) überhaupt verschwindet, kann der Schluß gezogen werden, daß das benachbarte asymmetrische Zentrum am C-6 für diese Nichtäquivalenz verantwortlich ist<sup>7</sup>. Tieftemperaturmessungen sind vorgesehen.

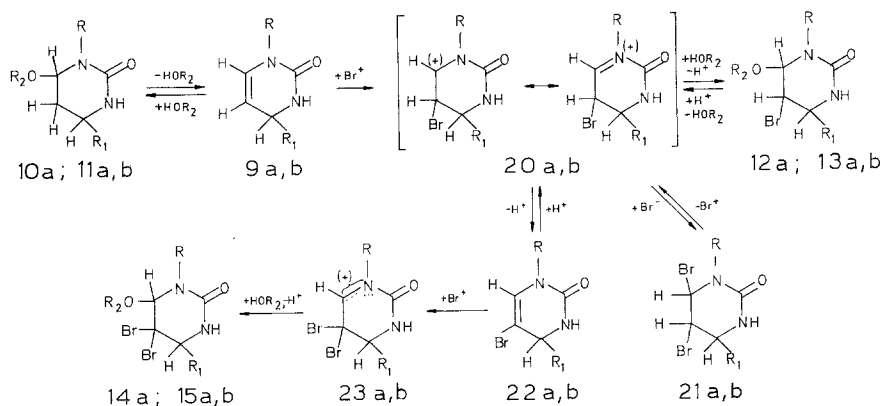
\*\*\* Die große Kopplung ( $J = 6$  Hz) verschwindet bei D<sub>2</sub>O-Abtausch.

In ähnlicher Weise gelang auch bei den anderen Verbindungen **10 a**—**15 b** die eindeutige Zuordnung der Signale für H-4, H-5 und H-6, vgl. Tab. 1.

Die Bildung der Mono- bzw. Dibrompyrimidinone **12 a**—**13 b** bzw. **14 a**—**15 b** aus den Dihydropyrimidinonen **9 a** und **9 b** bzw. den Tetrahydropyrimidinonen **10 a**, **11 a** und **11 b** dürfte wie folgt ablaufen\*: **10 a**, **11 a**, **11 b** eliminieren im (HBr-)sauren Medium in der Hitze zunächst Wasser bzw. Äthanol, wobei **9 a** bzw. **9 b** entstehen. Dieser vorgelagerte

\* Ein ähnliches Reaktionsschema formulierten Tee und Banerjee<sup>8</sup> für Teilschritte (im auf S. 412 gezeigten Schema ab II) der Bromierung des

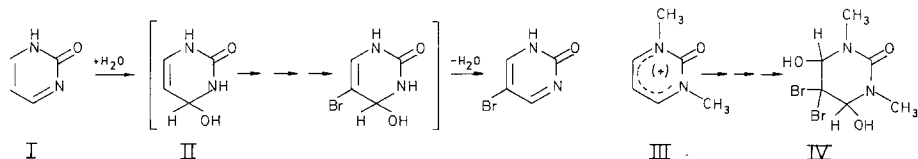
Schritt dürfte — wie die Abspaltung von Alkoholen aus Acetalen — eine E 1-Reaktion sein. Bei der Bromierung lagert sich zunächst ein Bromkation an **9 a** bzw. **9 b** an, wobei das Ion **20 a** bzw. **20 b** entsteht. **20 a** bzw. **20 b** können dann (in wasser- und äthanolfr.  $\text{CHCl}_3$ ) entweder unter Addition von Bromid zu **21 a** bzw. **21 b**\* oder unter Eliminierung eines Protons vom C-Atom 5 zu **22 a** bzw. **22 b**\* reagieren. Bei der Aufarbeitung setzen sich **22 a**, **21 a** bzw. **22 b**, **21 b** (über die Ionen **20 a** bzw. **20 b**) zu den stabilen 6-Hydroxy- bzw. 6- bzw. 4-Äthoxyppyrimidinonen **12 a—13 b** um.



Bei weiterer Einwirkung von Brom reagieren **12 a—13 b** analog wie zuvor über **20 a** bzw. **20 b**, **22 a** bzw. **22 b**, **23 a** bzw. **23 b** zu den Dibromverbindungen **14 a—15 b**, vgl. obenstehendes Reaktionsschema\*.

Versuche zur Umsetzung der 5-Brompyrimidinone **12 a—13 b** zu entsprechenden 5-Aminopyrimidinonen verliefen bisher ohne Erfolg.

2(1*H*)-Pyrimidinons I. Das als Zwischenprodukt geforderte Hydrat II entspricht dabei den 3,4-Dihydro-2(1*H*)-pyrimidinonen **9 a** bzw. **9 b**.



Aus dem 1,3-Dimethylderivat III erhielten *Tee* und *Banerjee* mit überschüss. Brom (1 : 2) die Verbindung IV, die dem 5,5-Dibrom-6-hydroxy-3,4,5,6-tetrahydro-2(1*H*)-pyrimidinon **14 a** entspricht.

\* Die Bildung des hochreaktiven (1-Bromalkyl)-säureamids **21 a** bzw. **21 b** konnte nicht nachgewiesen werden, die Existenz von **22 a** bzw. **22 b** in äthanolfr.  $\text{CHCl}_3$  dagegen ist auf Grund der charakteristischen UV-Absorption der Reaktionslösung bei 248 nm wahrscheinlich.

## Experimenteller Teil

Allgemeines: Die hier beschriebenen Brom- und insbesondere Dibrompyrimidinone sind licht- und temperaturempfindlich und färben sich schon bei Zimmertemp. allmählich amethystfarben, dann braun. Die Analysesubstanzen waren daher zum Zeitpunkt der Analyse meist schon geringfügig verfärbt. Beim Trocknen im Vak. darf nicht über 45° erwärmt werden. Die Schmelzpunkte wurden mit einem Heraeus Fus-O-mat bestimmt. Für die Dünnschichtchromatogramme (DC) wurden Platten mit Kieselgel GF 254 verwendet, deren Sorptionsschichte 2 Stdn. bei 120° getrocknet war. Als Fließmittel diente ein Gemisch von CHCl<sub>3</sub>-MeOH (90:10). Die Chromatogramme wurden nach dem Trocknen a) im UV-Licht betrachtet und b) mit Cl<sub>2</sub> behandelt und durch Besprühen mit Benzidin/Eisessig anfärbt<sup>4</sup>. Die *hR<sub>f</sub>*-Werte der hier beschriebenen Verbindungen (Fließmittel siehe oben) betragen:

**9 a:** 70; **10 a:** 47; **11 a:** 68; **12 a:** 57; **13 a:** 73; **14 a:** 63; **15 a:** 80;  
**9 b:** 72; **11 b:** 53; **13 b:** 72; **15 b:** 81.

Zur Aufnahme der NMR-Spektren diente ein Varian A-60 A.

1. *1-Benzyl-5-brom-6-hydroxy-(bzw. -6-äthoxy)-4-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinon (12 a bzw. 13 a)*

a) **13 a** aus **9 a**: Man löst 0,01 Mol 3,4-Dihydropyrimidinon **9 a** in 20 ml Äthanol und versetzt bei Zimmertemp. tropfenweise mit 0,01 Mol Brom in 5 ml CHCl<sub>3</sub>. Nach Neutralisation mit wäßr. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung fällt **13 a** kristallin an. Farblose Prismen aus Äthanol, Schmp. 133°; Ausb. 2,3 g.

C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Ber. C 51,39, H 5,85, N 8,56, Br 24,42.  
 Gef. C 51,51, H 5,87, N 8,65, Br 24,46.

**13 a** wird in gleicher Ausb. erhalten, wenn man **9 a** nach 1b) bromiert, aber vor dem Neutralisieren 5 ml Äthanol zusetzt.

b) **12 a** und **13 a** aus **9 a**: 0,01 Mol 3,4-Dihydropyrimidinon **9 a** werden in 30 ml CHCl<sub>3</sub> p. a. Merck (0,6—1% Äthanol) suspendiert und bei Zimmertemp. mit 0,01 Mol Brom, gelöst im gleichen Solvens, tropfenweise versetzt. Nach Neutralisation mit wäßr. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung fällt **12 a** sehr rein aus und wird abgesaugt. Farblose Prismen aus Äthanol, Schmp. 152°; Ausb. 0,95 g (32%).

C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Ber. C 48,18, H 5,05, N 9,36, Br 26,71.  
 Gef. C 47,95, H 5,08, N 9,36, Br 26,76.

**13 a**: Die org. (CHCl<sub>3</sub>-)Phase des Filtrates von **12 a** wird abgetrennt, mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, im Vak. zur Trockene verdampft und der Rückstand mit EtOH—H<sub>2</sub>O angerieben. Man erhält 1,35 g (40%) **13 a**, laut DC, IR, Schmp. und Mischschmp. identisch mit dem sub 1a) isolierten Produkt.

Die Relation: Ausb. an **12 a**/Ausb. an **13 a** variiert mit dem Alkoholgehalt und der Menge des Lösungsmittels.

c) **12 a** aus **10 a** oder **11 a**: Man suspendiert 0,01 Mol **10 a** oder **11 a** in 40 ml äthanolfr. CHCl<sub>3</sub>, erhitzt zum Sieden und versetzt unter Rückfluß und heftigem Rühren tropfenweise mit 0,01 Mol Brom in 10 ml CHCl<sub>3</sub> derselben Qualität. Das klare Reaktionsgemisch wird noch heiß unter heftigem Rühren mit heißer, gesätt. wäßr. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung neutralisiert, in der Hitze von der wäßr. Phase abgetrennt und gekühlt: **12 a**, identisch

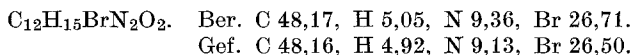
mit dem sub 1b) erhaltenen Produkt, fällt in hoher Reinheit aus. Ausb. 2,25 g (aus **10 a**); 1,2 g (aus **11 a**).

d) **13 a** aus **10 a** oder **11 a**: Man bromiert **10 a** oder **11 a** wie sub 1c), versetzt aber das Reaktionsgemisch vor dem Neutralisieren mit 20 ml absol. Äthanol, erhitzt weitere 30 Min. unter Rückfluß und neutralisiert dann erst mit  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung. Die org. Phase wird abgetrennt, mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, eingedampft und mit Äthanol—Wasser angerieben. Ausb. an **13 a**: 1,8 g (aus **10 a**); 2,1 g (aus **11 a**).

e) **12 a** und **13 a** aus **10 a**: 0,01 Mol **10 a** werden in  $\text{CHCl}_3$  p. a. Merck (0,6—1% *EtOH*) wie sub 1c) bromiert und aufgearbeitet. Man erhält 0,9 g **12 a**. Nach Eindampfen des Filtrates von **12 a** und Anreiben des Rückstandes mit *EtOH*— $\text{H}_2\text{O}$  kristallisieren 1,3 g **13 a** aus.

## 2. 5-Brom-4-äthoxy-6-phenyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinon (**13 b**)

a) **13 b** aus **9 b**: 0,01 Mol **9 b** werden nach 1a) bromiert und aufgearbeitet. Man erhält 1,5 g **13 b**, farblose Prismen aus Äthanol—Wasser; Schmp.  $161^\circ$ .



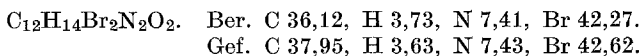
b) **13 b** aus **11 b**: Man bromiert 0,01 Mol **11 b** nach 1d). Ausb. an **13 b** 2,0 g.

c) **13 b** aus dem  $\alpha$ -Bromzimtaldehyddiäthylacetal: 2,88 g Acetal werden mit 0,6 g Harnstoff, 10 ml Äthanol und 5 Tropfen konz.  $\text{HCl}$  24 Std. auf  $55$ — $60^\circ$  erhitzt. Nach dem Neutralisieren mit wäbr.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung fallen 0,9 g kristallines **13 b** aus, laut *DC*, *IR*, Schmp. und Mischschmp. identisch mit dem nach 2a) bzw. 2b) dargestellten Pyrimidinon **13 b**.

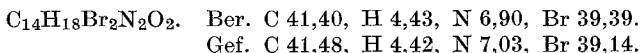
## 3. 1-Benzyl-5,5-dibrom-6-äthoxy- bzw. -6-hydroxy-4-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinon (**14 a** bzw. **15 a**)

a) **14 a** oder **15 a** aus **10 a** oder **11 a**: Man behandelt **10 a** oder **11 a** wie sub 1c), aber mit 0,02 Mol Brom. Anschließend wird — noch vor dem Neutralisieren — 30 Min. unter Rühren und Rückfluß erhitzt. Die Verarbeitung des Reaktionsgemisches zu **14 a** erfolgt nach 1c), die zu **15 a** nach 1d).

**14 a**: Farblose Nadeln aus  $\text{CHCl}_3$ , Schmp.  $130^\circ$ , Ausb. 2,1 g (aus **10 a**); 1,0 g (aus **11 a**).



**15 a**: Anreiben mit Äthanol; farblose Prismen aus Äthanol, Schmp.  $147^\circ$ , Ausb. 1,9 g (aus **10 a**); 2,1 g (aus **11 a**).



b) **14 a** und **15 a** aus **12 a**; **15 a** aus **13 a**: 0,10 Mol **12 a** oder **13 a** werden in 40 ml  $\text{CHCl}_3$  p. a. Merck suspendiert und nach 1c) bromiert und aufgearbeitet. Ausb. an **14 a**: 0,9 g (aus **12 a**); bei Einsatz von **13 a** fällt kein **14 a** aus.

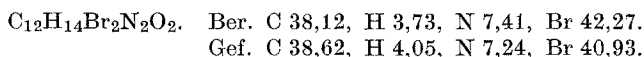
Aus dem Filtrat von **14 a** erhält man nach Trocknen mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , Eindampfen im Vak. und Anreiben mit Äthanol 1,2 g (aus **12 a**) bzw. 1,6 g (aus **13 a**) **15 a**.



4. 4-Äthoxy-5,5-dibrom-6-phenyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinon  
(15 b) aus 11 b

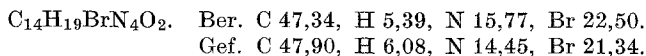
Man setzt 0,01 Mol 11 b mit 0,02 Mol Brom nach 1c) um, vervollständigt die Reaktion durch 30 Min. Erhitzen der Lösung unter Rückfluß und verarbeitet anschließend nach 1d) zu 15 b.

15 b: Anreiben mit Essigester; farblose Prismen aus Äthanol—Wasser, Schmp. 149°, Ausb. 1,5 g.



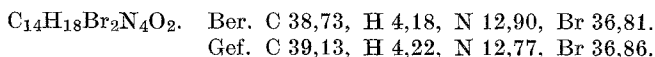
5. N-(3-Benzyl-5-brom-6-methyl-2-oxo-hexahydropyrimidin-4-yl)-  
N'-methylharnstoff (16 a)

0,01 Mol 12 a oder 13 a werden mit 0,012 Mol Methylharnstoff verrieben, in 40 ml  $\text{CHCl}_3$  mit 12 Tropfen äthanol. HCl suspendiert und 12 Stdn. im offenen Erlenmeyerkolben auf 50° erwärmt. Das Gemisch löst sich und wird harzig; nach dem Erkalten neutralisiert man mit wäbr.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung, engt ein und reibt 16 a mit Äthanol an. Farblose Nadeln aus Äthanol, Schmp. 117°, Ausb. 0,9 g (aus 12 a); 0,8 g (aus 13 a).



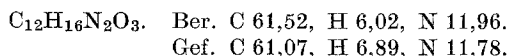
6. N-(3-Benzyl-5,5-dibrom-6-methyl-2-oxo-hexahydropyrimidin-4-yl)-  
N'-methylharnstoff (17 a)

Man setzt 0,01 Mol 14 a oder 15 a nach 5) mit Methylharnstoff um, reibt 17 a mit Wasser an und erhält (sowohl aus 14 a wie auch aus 15 a) 0,7 g 17 a; farblose Nadeln (aus  $\text{EtOH}-\text{H}_2\text{O}$ ), Schmp. 163°.



7. 1-Benzyl-5,6-dihydroxy-4-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-  
pyrimidinon (18 a)

1 g 12 a, 1 g Hexamethylentetramin, 15 ml  $\text{H}_2\text{O}$  und 15 ml  $\text{EtOH}$  werden 14 Stdn. unter Rückfluß erhitzt, im Vak. eingedampft und mit wenig Äthanol angerieben: Nach längerem Stehen bei — 5° bildet sich ein Niederschlag von 18 a. 18 a kristallisiert aus Essigester in farblosen Rhomben, Schmp. 167°; Ausb. 0,25 g.



8. 4-Phenyl-2(1H)-pyrimidinon (19 b)<sup>4, 5</sup>

1 g 13 b, 1 g Hexamethylentetramin, 15 ml Wasser und 15 ml Äthanol geben nach 36stdg. Erhitzen unter Rückfluß, Eindampfen der Lösung, Anreiben des Rückstandes und Umkristallisieren aus  $\text{EtOH}-\text{H}_2\text{O}$  0,4 g 19 b, Schmp. 241°, identisch laut DC, IR, Analyse, Schmp. und Mischschmp. mit dem nach Lythgoe und Rayner<sup>5</sup> bzw. Zigeuner und Jahnel<sup>4</sup> dargestellten Produkt 19 b.

### Literatur

- <sup>1</sup> G. Zigeuner, H. Hamberger, H. Blaschke und H. Sterk, *Mh. Chem.* **97**, 1408 (1966).
- <sup>2</sup> Dissertation H. W. Schramm, Universität Graz, 1972.
- <sup>3</sup> G. Zigeuner und W. Rauter, *Mh. Chem.* **96**, 6 (1965).
- <sup>4</sup> G. Zigeuner und H. Jahnel, unveröffentlicht; Dissertation H. Jahnel, Universität Graz, 1967.
- <sup>5</sup> B. Lythgoe und L. S. Rayner, *J. chem. Soc. [London]* **1951**, 2323.
- <sup>6</sup> W. Wendelin, *Mh. Chem.* **105**, 382 (1974).
- <sup>7</sup> Dissertation A. Fuchsgruber, Universität Graz, 1971.
- <sup>8</sup> S. Tee und S. Banerjee, *J. chem. Soc. [London], Chem. Comm.* **1972**, 1032.

Korrespondenz und Sonderdrucke :

*Prof. Dr. G. Zigeuner  
Institut für Pharmazeutische Chemie  
Universität Graz  
Universitätsplatz 1  
A-8010 Graz  
Österreich*