

Synthesen von 5-Alkyl-2-aryl-pyrimidin-4(3H)-onen

Von

Fritz Sauter, Peter Stanetty und Ferdinand Fuhrmann*

Institut für Organische Chemie, Technische Universität Wien, Österreich

(Eingegangen am 7. April 1976)

Syntheses of 5-Alkyl-2-aryl-pyrimidin-4(3H)-ones

The title substances with $R^2 = H$ (type **1**) were synthesized by reductive desulfurization of corresponding 2-aryl-thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4(3H)-ones and 2-aryl-[1]benzothieno[2,3-*d*]pyrimidin-4(3H)-ones (both: **A**), those with $R^2 = CH_3$ (type **2**) by cyclization of α -alkyl-acetoacetates with benzamidines. Some derivatives of **1** and **2** were also prepared (type **3**). In some cases Raney-Ni desulfurization of **A** gave 2-cyclohexyl-products (type **4**).

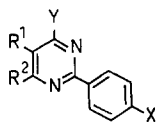
Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Synthese von 5-Alkyl-2-aryl-pyrimidin-4(3H)-onen der allgemeinen Formeln **1** und **2** sowie von Derivaten davon (**3**).

Im Gegensatz zu vielen anderen Pyrimidin- und auch Pyrimidinon-Derivaten handelt es sich bei diesen drei Formeltypen um noch überraschend wenig bearbeitete Substanztypen¹⁻⁴.

In unseren Arbeiten wurden Vertreter dieser Substanzklasse auf folgenden Wegen erhalten:

Typ **1** (in 6-Stellung unsubstituierte Pyrimidinon-Derivate): Da Umsetzungen von entsprechenden α -substituierten Formylseigestern mit Arylamidinen sowohl nach einer Literaturangabe², wie auch in eigenen Versuchen dieser Art, nur sehr schlechte Ausbeuten lieferten, wurde als neuer Syntheseweg die reduktive Entschwefelung der von uns schon früher hergestellten⁵ 2-Aryl-thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4(3H)-one bzw. 2-Aryl-[1]benzothieno[2,3-*d*]pyrimidin-4(3H)-one (**A**) verwendet: Dabei gaben die 2-(4-Methoxyphenyl)-Derivate vom Typ **A** unter den von uns angewendeten Reaktionsbedingungen die Zielverbindungen **1 a—1 c**, die 2-Phenyl-, 2-(4-Chlorphenyl)- und 2-(4-Amino-

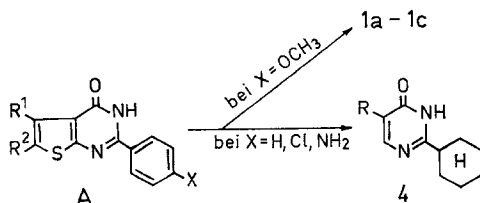
* Teilweise unter Mitarbeit von *Morteza Baradar*.



	R ¹	R ²	X	Y
Typ 1 (Y = OH, R ² = H)				
1 a	Äthyl	H	OCH ₃	OH
1 b	sec.-Butyl	H	OCH ₃	OH
1 c	Cyclohexyl	H	OCH ₃	OH
Typ 2 (Y = OH, R ² = CH ₃)				
2 a	Isopropyl	CH ₃	H	OH
2 b	Isopropyl	CH ₃	Cl	OH
2 c	n-Butyl	CH ₃	H	OH
2 d	n-Butyl	CH ₃	Cl	OH
2 e	sec.-Butyl	CH ₃	H	OH
Typ 3				
3 a	Äthyl	H	OCH ₃	OPS(OC ₂ H ₅) ₂
3 b	sec.-Butyl	H	OCH ₃	OPS(OC ₂ H ₅) ₂
3 c	sec.-Butyl	H	OCH ₃	OCON(CH ₃) ₂
3 d	Cyclohexyl	H	OCH ₃	Cl
3 e	n-Butyl	CH ₃	H	Cl
3 f	n-Butyl	CH ₃	Cl	Cl
3 g	n-Butyl	CH ₃	H	N(CH ₃) ₂
3 h	Isopropyl	CH ₃	Cl	OC ₂ H ₅

phenyl)-Derivate von **A** (gegebenenfalls unter Abhydrierung des Substituenten) Kernhydrierung zu den Cyclohexylprodukten **4 a** und **4 b**.

Typ 2 (6-Methyl-pyrimidinon-Derivate): Durch Umsetzen von α -Alkyl-acetessigestern mit Benzamidin bzw. 4-Chlor-benzamidin. Da-



- A¹**: R¹ = R² = H, X = OCH₃
A²: R¹ = R² = CH₃, X = OCH₃
A³: R¹ + R² = (CH₂)₄, X = OCH₃
A⁴: R¹ = R² = H, X = H
A⁵: R¹ + R² = (CH₂)₄, X = Cl
A⁶: R¹ + R² = (CH₂)₄, X = NH₂

- 4 a**: R = Äthyl
4 b: R = Cyclohexyl

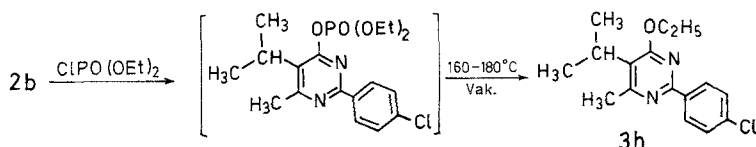
bei erwies sich die Verwendung alkalischer Kondensationsmittel ausbeutemäßig vorteilhafter als das von *Schulte*⁴ für vergleichbare Kondensationen beschriebene Arbeiten in schwach saurem Milieu.

Typ 3 (von 1 und 2 abgeleitete Derivate in 4-Stellung): Ausgehend von Substanzen vom Typ 1 und 2.

1. Über die entsprechenden 4-Chlor-Derivate durch nucleophilen Austausch oder

2. durch direkte Umsetzung mittels Dimethylcarbamoylchlorid bzw. ClPS(OC₂H₅)₂.

Im Zuge dieser Reaktionen wurde in einem Fall ein unerwartetes Produkt isoliert: das durch Umsetzung von 2-(4-Chlorphenyl)-5-isobutyl-6-methyl-pyrimidin-4(3H)-on (2 b) mit ClPO(OC₂H₅)₂ erhaltene Rohprodukt lieferte bei der Feinvakuumdestillation (nach Elementaranalyse und H¹-NMR-Spektrum) das entsprechende 4-Äthoxy-Produkt 3 h.



Experimenteller Teil

Substanzen, für welche eine stimmende Elementaranalyse (C, H, N) vorliegt, sind in der Folge durch Angabe der Summenformel charakterisiert. Diese Analysen wurden im Mikroanalytischen Labor des Institutes für Physikalische Chemie der Universität Wien unter Leitung von Herrn Dr. J. Zak ausgeführt. Alle Schmelzpunkte sind nach *Kofler* bestimmt und sind unkorrigiert. Genauere experimentelle Daten finden sich in den Diplomarbeiten *F. Fuhrmann*⁶ und *M. Baradar*⁷; Detailangaben können bei den Autoren erfragt werden.

	Ausgangsmaterial	Reaktion*	Produkt**
1 a	12,5 g A ¹ + 50 g Raney-Ni W 2	2 Stdn. RF in 250 ml EtOH	6,8 g C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₂ 165—167° (EtOH)
1 b	7,0 g A ² + 50 g Raney-Ni W 2	2 Stdn. RF in 150 ml D _x	4,0 g C ₁₅ H ₁₈ N ₂ O ₂ 250—251° (MeOH)
1 c	10,0 g A ³ + 60 g Raney-Ni W 2	2 Stdn. RF in 200 ml D _x	5,0 g C ₁₇ H ₂₀ N ₂ O ₂ 250—251° (D _x)
2 a	9,3 g α-iPr-AEE*** + 8,5 g Benzamidin · HCl	24 Stdn. RF in 45 ml 15proz. NaOCH ₃ -Lsg.	4,6 g C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O 202—204° (MeOH)

Fortsetzung

	Ausgangsmaterial	Reaktion*	Produkt**
2 b	4,3 g α - <i>iPr</i> - <i>AE</i> E + 4,77 g 4-Cl-Benz- amidin · HCl	24 Stdn. <i>RF</i> in 20 ml 15proz. NaOCH ₃ -Lsg.	1,8 g C ₁₄ H ₁₅ ClN ₂ O 231—232° (<i>EtOH</i>)
2 c	10,0 g α -(<i>n-Bu</i>)- <i>AE</i> E + 8,5 g Benzamidin · HCl	24 Stdn. <i>RF</i> in 45 ml 15proz. NaOCH ₃ -Lsg.	6,9 g C ₁₅ H ₁₈ N ₂ O 248—250° (<i>EtOH</i>)
2 d	20,2 g α -(<i>n-Bu</i>)- <i>AE</i> E + 20,6 g 4-Cl-Benz- amidin · HCl	24 Stdn. <i>RF</i> in 85 ml 15proz. NaOCH ₃ -Lsg.	20,7 g C ₁₅ H ₁₇ ClN ₂ O 218—219° (<i>EtOH</i>)
2 e	10,0 g α -(<i>sec-Bu</i>)- <i>AE</i> E + 8,5 g Benzamidin · HCl	24 Stdn. <i>RF</i> in 45 ml 15proz. NaOCH ₃ -Lsg.	4,5 g C ₁₅ H ₁₈ N ₂ O 189—190° (<i>EtOH</i>)
3 a	6,5 g 1 a , 4,0 g K ₂ CO ₃ + 8,6 g CIPS(OC ₂ H ₅) ₂	3 Tage <i>RF</i> in 70 ml Benzol	6,6 g C ₁₇ H ₂₃ N ₂ O ₄ PS 55—57° (<i>MeOH</i>)
3 b	13,0 g 1 b , 6,95 g K ₂ CO ₃ + 15,0 g CIPS(OC ₂ H ₅) ₂	3 Tage <i>RF</i> in 130 ml Benzol	13,3 g hellgelbes Öl
3 c	13,0 g 1 b , 7,0 g K ₂ CO ₃ + 6,7 g CICON(CH ₃) ₂	50 Stdn. <i>RF</i> in 100 ml Aceton	10,8 g C ₁₈ H ₂₃ N ₃ O ₃ hellgelbes Öl Sdp. _{0,02} : 160—170° (Luftbadtemp.)
3 d	16,3 g 1 c , 60 ml POCl ₃	1 Stde. <i>RF</i>	12,5 g C ₁₇ H ₁₉ ClN ₂ O 64—66° (<i>EtOH</i>)
3 e	15,3 g 2 c , 50 ml POCl ₃	1 Stde. <i>RF</i>	14,0 g C ₁₅ H ₁₇ ClN ₂ 49—50° (<i>EtOH</i>)
3 f	12,0 g 2 d , 30 ml POCl ₃	1 Stde. <i>RF</i>	11,5 g C ₁₅ H ₁₆ Cl ₂ N ₂ 72—74° (<i>EtOH</i>)
3 g	9,1 g 3 e , 15 ml 40proz. NH(CH ₃) ₂ -Lsg.	20 Stdn., 50° in 45 ml <i>Dx</i>	5,7 g C ₁₇ H ₂₃ N ₃ 45—47° (<i>EtOH</i>)
3 h	8,0 g 2 b , 4,2 g K ₂ CO ₃ + 9,0 g ClPO(OC ₂ H ₅) ₂	3 Tage <i>RF</i> in 80 ml Benzol	2,3 g C ₁₆ H ₁₉ ClN ₂ O 107—109° (<i>MeOH</i>)
4 a	9,1 g A ⁴ , + 36 g Raney-Ni W 2	10 Stdn. <i>RF</i> in 200 ml <i>EtOH</i>	4,5 g C ₁₂ H ₁₈ N ₂ O 137—139° (<i>PA</i>)
4 b	aus A ⁵ : 12,0 g A ⁵ + 60 g Raney-Ni W 2	2 Stdn. <i>RF</i> in 250 ml <i>Dx</i>	8,4 g C ₁₆ H ₂₄ N ₂ O 234—235° (<i>MeOH</i>)
	aus A ⁶ : 12,0 g A ⁶ + 60 g Raney-Ni W 2	2 Stdn. <i>RF</i> in 250 ml <i>Dx</i>	7,3 g C ₁₆ H ₂₄ N ₂ O 233—235° (<i>MeOH</i>)

* *RF* = Rückfluß, *Dx* = Dioxan.

** Wenn nicht anders angeführt, immer farblose Kristalle.

*** *AE*E: Acetessigsäureäthylester.

Literatur

- ¹ *H. W. van Meeteren* und *H. C. van der Plas*, Rec. Trav. Chim. **1968**, 1089.
- ² *H. J. Minnemeyer*, J. Org. Chem. **31**, 406 (1966).
- ³ *A. Pinner*, Ber. dtsh. chem. Ges. **22**, 1612 (1889); **23**, 3826 (1890); **28**, 485 (1895).
- ⁴ *K. E. Schulte*, *J. Reisch*, *A. Mock* und *K. H. Kauder*, Arch. Pharm. **296**, 235 (1963).
- ⁵ *F. Sauter*, *P. Stanetty*, *H. Potužak* und *M. Baradar*, Mh. Chem. **107**, 669 (1976).
- ⁶ *F. Fuhrmann*, Diplomarbeit, Technische Universität Wien, 1975.
- ⁷ *M. Baradar*, Diplomarbeit, Technische Hochschule Wien, 1973.

Korrespondenz und Sonderdrucke:

Prof. Dr. F. Sauter
Institut für Organische Chemie
Technische Universität Wien
Getreidemarkt 9
A-1060 Wien
Österreich