

Zur Struktur der Tetrahydro-4-phenylspiro([1]benzopyran-2,4'(1*H*)-pyrimidin)-2'(3'*H*)-one bzw. -thione

Über Heterocyclen, 49. Mitt.

Von

Werner Korsatko, Christian Knopp, Alfred Fuchsgruber
und Gustav Zigeuner

Institut für Pharmazeutische Chemie, Universität Graz, Österreich

(Eingegangen am 8. Oktober 1975)

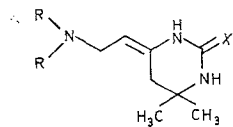
*On the Structure of Tetrahydro-4-phenylspiro([1]benzopyran-2,4'-(1'*H*)-pyrimidin)-2'(3'*H*)-ones and -thiones*

The structures of tetrahydro-4-phenylspiro([1]benzopyran-2,4'(1'*H*)-pyrimidin)-2'(3'*H*)-ones and -thiones **4 a, b** resp., are proved by synthesis. 3-(2-methoxy-3,5-dimethylphenyl)-3-phenylpropionic acid **11 b** is prepared from 3,4-dihydro-6,8-dimethyl-4-phenylcoumarin **10**. The lithium salt of **11 b** reacts with isobutenyl-lithium to 1-(2-methoxy-3,5-dimethylphenyl)-5-methyl-1-phenyl-4-hexen-3-on **12 a**. **12 a** is transferred with urea in acid medium and NH₄CNS resp. in a mixture of dihydro-6-[2-(2-methoxy-3,5-dimethylphenyl)-2-phenyläthyl]-4,4-dimethyl-2(1*H*)-pyrimidinone and -thione **13 a, b** and tetrahydro-6-[2-(2-methoxy-3,5-dimethylphenyl)-2-phenyläthyliden]-4,4-dimethyl-2(1*H*)-pyrimidinone and -thione **14 a, b** resp. **14 b** leads to **13 a, b** with H₂O₂. Heating of **13 a, 14 a** and **14 b** resp. with pyridin-HCl leads to the spiro compounds **4 a, b**.

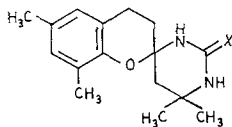
Tetrahydrospiro([1]benzopyran-2,4'(1'*H*)-pyrimidin)-2'(3'*H*)-one bzw. -thione (**2 a, b**) entstehen beim Verschmelzen von 6-Dialkylaminoäthylidientetrahydro-2(1*H*) pyrimidinonen bzw. -thionen (**1 a, b**) mit 2,4-Xylenol¹⁻⁴. Die Struktur der Spiroverbindungen **2 a, b** wurde durch Synthese bewiesen⁵. Entsprechende Tetrahydro-4-phenylspiro([1]benzopyran-2,4'(1'*H*)-pyrimidin)-2'(3'*H*)-one bzw. -thione **4 a, b** bilden sich bei der Umsetzung der Dihydro-6-styryl-2(1*H*)-pyrimidinone bzw. -thione **3 a, b**⁶ mit 2,4-Dimethylphenol beim Verschmelzen bzw. im sauren Medium^{7, 8} in der Hitze.

Für die Struktur von **4 a, b** als Tetrahydro-4-phenylspiro([1]benzopyran-2,4'(1'*H*)-pyrimidin)-on bzw. -thion und gegen die auch denkbare Formulierung **5 a, b** spricht neben der Lage des Protons der Kernstelle 4

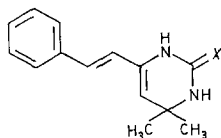
des Benzopyranringes von **4 a, b** im NMR-Spektrum⁸ auch die Analogie zwischen den IR-Spektren von **4 a, b** und **2 a, b**. Zur Sicherung dieser Aussagen war jedoch der Strukturbeweis von **4 a, b** durch Totalsynthese unerlässlich. Hierüber wird im folgenden berichtet.



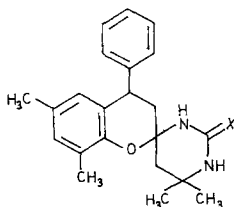
1 a: X=O
b: X=S



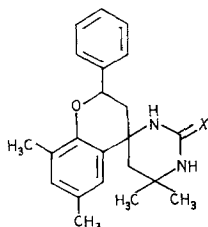
2 a: X=O
b: X=S



3 a: X=O
b: X=S



4 a: X=O
b: X=S

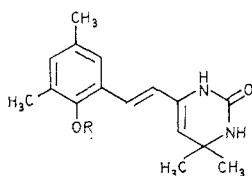


5 a: X=O
b: X=S

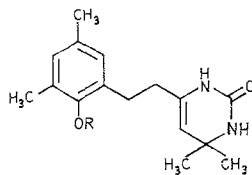
Zum Beweis der Struktur von **2 a** haben *Zigeuner* und *Swoboda*⁵ zwei Wege beschritten. Einerseits wurde das 6-(2-Methoxymethoxy-styryl)dihydro-2(1*H*)-pyrimidinon (**6 a**) partiell zur Phenyläthylverbindung **7 a** hydriert und diese im wässrig sauren Medium in die Hydroxyphenylverbindung **7 b** übergeführt; **7 b** schließt sofort den Ring zur Spiroverbindung **2 a**.

Der zweite Weg bestand in der Totalsynthese des Kohlenstoffgerüsts von **7 a, b, c**. Hier wurde die 2-Methoxy-3,5-dimethylzimtsäure zur 3-Phenylpropionsäure **8 a** hydriert, das aus **8 a** erhaltene Säurechlorid **8 b** mit Isobuten und Zinnchlorid in das 1-(2-Methoxy-3,5-di-

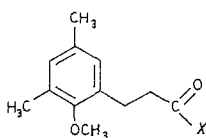
methylphenyl)-5-methyl-4-hexen-3-on **9** übergeführt und **9** im sauren Medium mit Harnstoff zum Dihydro-6-[2-(2-methoxy-3,5-dimethylphenyl)äthyl]-2(1*H*)-pyrimidinon (**7 c**) umgesetzt. Im Laufe unserer Untersuchungen ist es gelungen, auch diesen Syntheseweg bis zum Spirobenzopyranpyrimidinon **2 a** weiterzuführen.



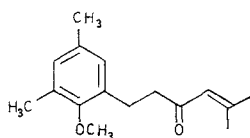
6 a: R=CH₂O-CH₃
b: R=CH₃



7 a: R=CH₂O-CH₃
b: R=H
c: R=CH₃



8 a: X=OH
b: X=Cl



9

Das 6-(2-Methoxyphenylstyryl)dihydro-2(1*H*)-pyrimidinon **6 b**⁵ konnte durch katalytische Hydrierung mit Raney-Nickel in Eisessig in die Phenyläthylverbindung **7 c** umgewandelt, diese durch 7stündiges Erhitzen mit Pyridin-HCl in Essigsäure bei 170° nach der Methode von *Prey*⁹ entmethyliert und in die Spiroverbindung **2 a** übergeführt werden. Die Struktur des Thions **2 b** wurde durch Umwandlung in **2 a** mittels H₂O₂ im alkalischen Medium sichergestellt^{3, 5}.

Zur Synthese von **4 a, b** bzw. der Vorstufen **13 a, b** bzw. **14 a, b** wurde eine Reihe von Wegen studiert¹⁰, von welchen schließlich der über das 1-(2-Methoxy-3,5-dimethylphenyl)-5-methyl-1-phenyl-4-hexen-3-on **12 a** zum Erfolg führte.

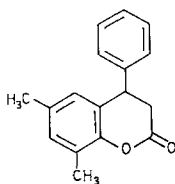
Sämtliche Versuche zur Überführung des Styrylpyrimidions **6 b** in das Diphenyläthylpyrimidinon **13 a** (**14 a**), wie z. B. auch die Umsetzung von **6 b** mit Benzol und AlCl₃, sind allerdings gescheitert; im letztgenannten Fall konnte nur das Entstehen des Dimeren **15**^{11, 12} beobachtet werden¹⁰.

1-(2-Methoxy-3,5-dimethylphenyl)-5-methyl-1-phenyl-4-hexen-3-on **12 a**

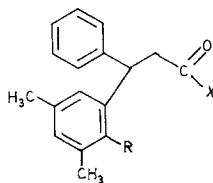
Die zur Darstellung von **12 a** benötigte 3-(2-Methoxy-3,5-dimethylphenyl)-3-phenylpropionsäure **11 b** wurde nach der Methode von *Buu-*

Hoi et al.¹³ über das 3,4-Dihydro-6,8-dimethyl-4-phenylcumarin **10** erhalten; **10** wurde durch Behandlung mit Na-Äthylat und CH₃J in den 3-(2-Methoxy-3,5-dimethylphenyl)-3-phenylpropionsäuremethylester **11 a** umgewandelt und dieser zu **11 b** verseift.

Versuche, das aus **11 b** gewonnene Säurechlorid **11 d** nach der schon von Zigeuner und Svoboda⁵ zur Synthese von **9** angewandten Methode von Colonge und Chambion¹⁴ mit Isobuten und SnCl₄ in das 1-(2-Methoxy-3,5-dimethylphenyl)-5-methyl-1-phenyl-4-hexen-3-on **12 a** überzuführen, sind fehlgeschlagen. Desgleichen brachte der Versuch, das aus **10** über die Carbonsäure **11 c** erhaltene 3-(2-Benzoyloxy-3,5-dimethylphenyl)-3-phenylpropionsäurechlorid **11 e** mit Isobuten und SnCl₄ in **12 b** überzuführen, nicht den gewünschten Erfolg.



10



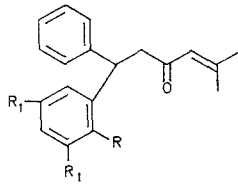
- 11 a: R = OCH₃, X = OCH₃
 b: R = OCH₃, X = OH
 c: R = OCH₂C₆H₅, X = OH
 d: R = OCH₃, X = Cl
 e: R = OCH₂C₆H₅, X = Cl

Die Synthese von **12 a** gelang schließlich durch Umsetzung des Lithiumsalzes von **11 b** mit Isobutenyllithium in einer Modifizierung des Verfahrens von Braude und Timmons¹⁵ bzw. Braude und Coles¹⁶, wobei 1-Brom-2-methyl-1-propen zu einer Suspension des Lithiumsalzes von **11 b** und suspendiertem Lithium in absol. Äther unter hochgereinigtem Stickstoff zugetropft wurde.

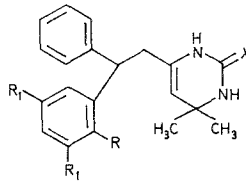
Zur Synthese von **12 a** schien noch ein weiterer Weg aussichtsreich. Kohler¹⁷ fand, daß aromatisch substituierte α,β -ungesättigte Ketone, wie das 1,3-Diphenyl-2-propen-1-on, mit Phenylmagnesiumbromid zum überwiegenden Teil unter Addition des Aromaten an die C=C-Doppelbindung zu Abkömmlingen des Diphenylmethans, wie z. B. dem 1,3,3-Triphenyl-1-propanon, reagieren; das entsprechende Carbinol wird entweder nicht oder nur in untergeordnetem Ausmaß gebildet.

Wir versuchten nun, das 1-(2-Methoxy-3,5-dimethylphenyl)-5-methyl-1,4-hexadien-3-on **16 a** mit Phenylmagnesiumbromid zu **12 a** umzusetzen. Wider Erwarten entstand jedoch **12 a** nur in 4proz. Ausbeute; als Hauptprodukt bildete sich, wie das IR-Spektrum zeigt, das

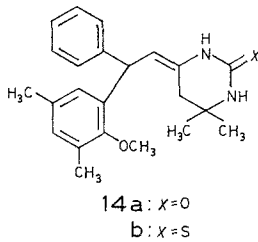
Carbinol **17 a**. Verantwortlich für diesen Verlauf der Reaktion dürfte neben dem Isobutenylrest von **16 a** auch die Substitution am aromatischen Kern sein. Wie nämlich ein weiterer Versuch zeigte, reagiert das 5-Methyl-1-phenyl-1,4-hexadien-3-on **16 b** mit Phenylmagnesiumbromid in 30proz. Ausbeute zum 5-Methyl-1,1-diphenyl-4-hexen-3-on **12 c**, während das entsprechende Carbinol **17 b** nach dem IR-Spektrum zu ungefähr 70% entsteht.



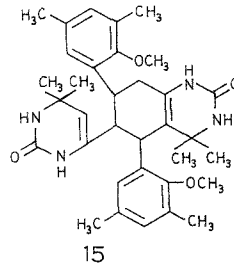
12 a: R = OCH₃, R₁ = CH₃
b: R = OCH₂C₆H₅, R₁ = CH₃
c: R = R₁ = H



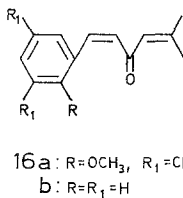
13 a: R = OCH₃, R₁ = CH₃, X = O
b: R = OCH₃, R₁ = CH₃, X = S
c: R = R₁ = H, X = O



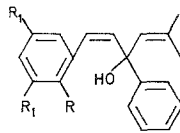
14 a: X = O
b: X = S



15



16 a: R = OCH₃, R₁ = CH₃
b: R = R₁ = H



17 a: R = OCH₃, R₁ = CH₃
b: R = R₁ = H

Eine weitere Synthese von **12 a** sollte in Anlehnung an die von *Mori et al.*¹⁸ zur Darstellung der (\pm)Dehydrojuvabione angewandten Synthese über das Säurechlorid **11 d** erfolgen. Allerdings entstand **12 a** hier in nur mehr spektroskopisch nachweisbaren Mengen. Die diesbezüglichen umfangreichen Versuche wurden ausführlich von *Korsatko*¹⁰ beschrieben.

Dihydro-6-[2-(2-methoxy-3,5-dimethylphenyl)-2-phenyläthyl]-4,4-dimethyl-2(1H)-pyrimidinon bzw. -thion 13 a, b bzw. Tetrahydro-6-[2-(2-methoxy-3,5-dimethylphenyl)-2-phenyläthyliden]-4,4-dimethyl-2(1H)-pyrimidinon bzw. -thion 14 a, b

Vor Umsetzung von **12 a** mit Harnstoff zu **13 a**, **14 a** wurde die Reaktion im Modellversuch am Beispiel der Reaktion von **12 c** mit Harnstoff studiert. Die besten Ausbeuten an **13 c** wurden bei 24stündigem Stehen von **12 c** und Harnstoff in alkoholischer Salzsäure erhalten. Längeres Stehen oder Erhitzen des Ansatzes führten zur Bildung von nur schwer abtrennbaren Nebenprodukten. Bei analoger Behandlung von **12 a** mit Harnstoff entsteht ein nicht trennbares Gemisch von **13 a** mit dem Tetrahydro-6-[2-(2-methoxy-3,5-dimethylphenyl)-2-phenyläthyliden]-4,4-dimethyl-2(1H)-pyrimidinon **14 a**. Die mit Hilfe von chromatographischen Methoden unternommenen Trennungsversuche scheiterten daran, daß chromatographisch rein erhaltenes **13 a** bzw. **14 a** sehr rasch wieder im Rahmen des Gleichgewichtes zum Tautomeren **14 a** bzw. **13 a** umgewandelt wird. Für die Strukturen **13 a** und **14 a** sprechen IR- und NMR-spektroskopische Untersuchungen.

Beim Versuch zur Darstellung von **13 b** nach der Methode von *Robbins*¹⁹, wobei **12 a** mit NH₄CNS in siedendem Toluol umgesetzt wurde, entstand in Analogie zur Bildung von **13 a**, **14 a** ein Gemisch des Dihydro-6-diphenyläthyl-2(1H)-pyrimidinthions **13 b** mit dem Tetrahydro-6-diphenyläthyliden-2(1H)-pyrimidinthion **14 b**. Durch mehrfache Umkristallisation ist es gelungen, das Tetrahydro-6-[2-(2-methoxy-3,5 dimethylphenyl)-2-phenyläthyliden]-4,4-dimethyl-2(1H)-pyrimidinthion **14 b** in reiner Form zu isolieren. **14 b** geht bei Behandlung mit H₂O₂ im alkalischen Medium in das Gemisch von **13 a** und **14 a** über.

3,4,5'6',-Tetrahydro-6,6',6',8-tetramethyl-4-phenylspiro-([1]benzopyran-2,4'(1H)-pyrimidin)-2'(3'H)-on 4 a bzw. -thion 4 b

Bei Behandlung des Gemisches von **13 a**, **14 a** mit Pyridin-HCl in Essigsäure bei 170° entsteht das Tetrahydro-4-phenylspirobenzopyranpyrimidinon **4 a** in 20proz. Ausbeute. **4 a** ist mit dem aus **3 a** mit 2,4-Xylenol im sauren Medium erhaltenen Produkt **4 a**⁷ identisch.

Bei analoger Umsetzung von **14 b** mit Pyridin-HCl bildet sich das Tetrahydro-4-phenylspirobenzopyranpyrimidinthion **4 b** in annähernd gleicher Ausbeute wie **4 a**. **4 b** ist mit dem aus **3 b** mit 2,4-Dimethylphenol in wäßrig-alkoholischer Salzsäure entstehenden Spirokörper **4 b** identisch und geht bei Behandlung mit H₂O₂ im alkalischen Medium in **4 a** über.

Experimenteller Teil

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

a) Dihydro-6-2'-(2-methoxy-3,5-dimethylphenyl)äthyl-2(1H)-pyrimidinon (**7 c**, C₁₇H₂₄N₂O₂)

Man löst 5,85 g **6 b** in 50 ml Essigsäure, fügt Raney-Ni hinzu und schüttelt bis zur Aufnahme der berechneten Menge Wasserstoff (110 ml). Nach Abfiltrieren des Katalysators wird **7 c** mit Wasser gefällt. Spieße aus 70proz. Alkohol, Schmp. 207°, Ausb. 4,2 g. **7 c** ist nach Mischschmp. und IR-Spektrum mit auf anderem Wege⁵ erhaltenem **7 c** identisch.

b) **2 a**

15,3 g Pyridin HCl, 28,8 g **7 c** und 4,4 g Essigsäure (99/100proz.) werden im Autoklaven 7 Stdn. auf 170° erhitzt, die ölige Masse nach dem Erkalten in Alkohol gelöst, mit Tierkohle gereinigt und der Alkohol im Vak. abgedampft. Nach Aufnehmen des Rückstandes in Benzol wird mit 2*N*-wäbr. NaOH und anschließend mit H₂O gewaschen. Nadeln aus Cyclohexan/Äthanol 9 : 1, Schmp. 212°, Ausb. 44%.

C₁₆H₂₂N₂O₂. Ber. C 70,04, H 8,08, N 10,21.
Gef. C 70,25, H 8,14, N 10,72.

2. 3-(2-Methoxy-3,5-dimethylphenyl)-3-phenylpropionsäurechlorid (**11 d**)

a) 3,4-Dihydro-6,8-dimethyl-4-phenylcumarin (**10**)

114 g Zimtsäure, 186 g 2,4-Dimethylphenol, 200 ml Toluol und 30 ml konz. H₂SO₄ werden unter Rückfluß 6 Stdn. erhitzt, mit verd. Na₂CO₃-Lösung neutralisiert, mit Äther extrahiert, über Na₂SO₄ getrocknet, das Lösungsmittel im Vak. abgedampft und überschüss. 2,4-Dimethylphenol durch Wasserdampfdestillation entfernt. Spieße aus Äthanol, Schmp. 92°, Ausb. 143,6 g.

C₁₇H₁₆O. Ber. C 80,93, H 6,39. Gef. C 81,11, H 6,46.

b) 3-(2-Methoxy-3,5-dimethylphenyl)-3-phenylpropionsäuremethylester (**11 a**)

Eine Lösung von 4,6 g Na in 25 g absol. Äthanol wird mit 25,2 g **10** und 20,5 g CH₃J versetzt, über Nacht stehengelassen, 2 Stdn. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt, ausgeäthert, die organ. Phase über Na₂SO₄ getrocknet und der Äther im Vak. abgezogen. Farbloses Öl, Sdp._{0,01} 157°, Ausb. 29 g.

C₁₉H₂₂O₃. Ber. C 76,48, H 7,43. Gef. C 76,37, H 7,47.

c) 3-(2-Methoxy-3,5-dimethylphenyl)-3-phenylpropionsäure (**11 b**)

23 g **11 a** werden mit 4 g NaOH in 160 g 50proz. Alkohol 4 Stdn. unter Rückfluß erhitzt und mit 2*N*-HCl angesäuert, wobei **11 b** kristallin anfällt. Nadeln aus Äthanol, Schmp. 161°, Ausb. 17,3 g.

C₁₈H₂₀O₃. Ber. C 76,12, H 7,10. Gef. C 76,18, H 7,02.

d) **11 d**

Man erhitzt 4 g **11 b** mit 3,4 g SOCl_2 in Benzol bis zur Beendigung der Gasentwicklung, dampft das Benzol und den Überschuß an SOCl_2 im Vak. ab und destilliert. Sdp._{0,01} 60° Zers., farblose grobe Kristalle, Schmp. 68°, Ausb. 80%.

$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{ClO}_2$. Ber. C 71,40, H 6,32, Cl 11,71.

Gef. C 71,54, H 6,38, Cl 11,48.

3. 3-(2-Benzylloxy-3,5-dimethylphenyl)-3-phenylpropionsäurechlorid **11 e**a) 3-(2-Benzylloxy-3,5-dimethylphenyl)-3-phenylpropionsäure (**11 c**)

Man erhitzt 10 g **10** mit 4,5 g KOH in Äthanol bis zur Lösung, bringt im Vak. zur Trockene, suspendiert den Rückstand in 100 ml absol. Aceton und erhitzt 8 Stdn. mit 5 ml Benzylchlorid. Nach Versetzen mit Wasser wird mit konz. HCl angesäuert, das Aceton abgezogen und **11 c** mit Äther extrahiert. Plättchen aus Cyclohexan, Schmp. 135°, Ausb. 4 g.

$\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{O}_3$. Ber. C 79,97, H 6,71. Gef. C 80,13, H 6,75.

b) **11 e**

3,6 g **11 c** werden wie unter 2 d) mit 4 g SOCl_2 umgesetzt. Grobe Kristalle aus Petroläther, Schmp. 102°, Ausb. 82%.

$\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{ClO}$. Ber. Cl 9,36. Gef. Cl 9,20.

4. Umsetzung von **11 d** bzw. **11 e** mit Isobuten und SnCl_4

In einem gut gekühlten Glasautoklaven werden 24,2 g **11 d** bzw. 28 g **11 e** in 11,2 g Isobuten gelöst. 1 g SnCl_4 wird, in eine Glaskugel eingeschmolzen, dazugegeben, der Autoklav verschlossen und durch Schütteln die Glaskugel zerschlagen. Der Autoklav wird häufig umgeschüttelt und über Nacht bei 20° stehengelassen. Man nimmt den Rückstand in Äther auf, wäscht mit verd. HCl, danach mit 80proz. NaOH und Wasser, trocknet die organ. Phase und zieht den Äther ab. Es konnte in keinem Falle die Bildung von **12 a** bzw. **12 b** nachgewiesen werden. Nach der Reaktion ließen sich **10** bzw. **11 b** zu 50% zurückgewinnen.

5. 1-(2-Methoxy-3,5-dimethylphenyl)-5-methyl-1,4-hexadien-3-on (**16 a**)

Man erhitzt 164 g 2-Methoxy-3,5-dimethylbenzaldehyd, 98,15 g 4-Methyl-3-penten-2-on, 8,5 g Piperidin und 12 g Essigsäure in 300 ml Benzol 10 Stdn. am Wasserabscheider, wäscht nach dem Abkühlen 4mal mit 150 ml halbgesätt. NaCl-Lösung und anschließend mit 200 ml Wasser, trocknet über Na_2SO_4 und zieht das Benzol im Vak. ab. Gelbes Öl, Sdp.₂ 160°, Ausb. 80 g.

$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_2$. Ber. C 78,65, H 8,25. Gef. C 78,57, H 8,20.

Die Struktur von **16 a** geht ferner aus dem IR- und NMR-Spektrum hervor.

6. 1-(2-Methoxy-3,5-dimethylphenyl)-5-methyl-1-phenyl-4-hexen-3-on (**12 a**)

a) Zu einer Suspension von 27 g des Lithiumsalzes von **11 b** und 1,75 g fein suspendiertem Li in 400 ml absol. Äther tropft man während 30 Min. 13,6 g Isobutenylbromid zu, rührt 24 Stdn., gießt auf Eiswasser und säuert mit 2N-HCl an. Die Ätherphase wird mit verd. NaOH geschüttelt, mit

Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und der Äther im Vak. abgezogen. Gelbes Öl, Sdp._{0,01} 180° Zers., Ausb. 30%, $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_2$, spektroskopisch reines Produkt (IR, NMR-Spektrum). Da selbst bei schonendster Destillation Zersetzung eintritt, wurde **12 a** als 2,4-Dinitrophenylhydrazon identifiziert.

2,4-Dinitrophenylhydrazon von 12 a

Orange Nadeln aus Äthanol, Schmp. 190°.

$\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_5$. Ber. C 66,92, H 6,02, N 11,40.

Gef. C 66,84, H 6,04, N 11,08.

b) Zu 18,1 g $\text{C}_6\text{H}_5\text{MgBr}$ in 40 ml absol. Äther werden 24,43 g **16 a** in 20 ml absol. Äther so zugetropft, so daß die Reaktion am Sieden gehalten wird; man erhitzt noch 2 Stdn., gießt auf Essigsäure-hältiges Eiswasser, wäscht die äther. Schicht mit Wasser und anschließend mit gesätt. NaHSO_3 -Lösung, trocknet mit Na_2SO_4 und dampft den Äther ab. Ausb. 4% **12 a**.

7. *Dihydro-6-[2-(2-methoxy-3,5-dimethylphenyl)-2-phenyläthyl]-4,4-dimethyl-2(1H)-pyrimidinon 13 a bzw. Tetrahydro-6-[2-(2-methoxy-3,5-dimethylphenyl)-2-phenyläthyliden]-4,4-dimethyl-2(1H)-pyrimidinon (14 a)*

a) 3 g **12 a** werden mit 3 g Harnstoff in 15 ml Äthanol und 2 ml konz. HCl 24 Stdn. bei 20° stehengelassen, der Alkohol entfernt und das Gemisch **13 a**, **14 a** dünn-schicht- bzw. gaschromatographisch getrennt. Laufmittel: $\text{CHCl}_3/\text{Benzol}/\text{Aceton}/\text{Alkohol}$ (45/20/10/1).

Schmp. 170°, Ausb. 40%.

$\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2$. Ber. C 75,79, H 7,74, N 7,69.

Gef. C 76,02, H 7,69, N 7,76.

b) Zu einer Lösung von 2 g **14 b** und 2 g KOH in 70 ml 70proz. Alkohol fügt man während ½ Stde. 10 ml 30proz. H_2O_2 hinzu, zerstört nach 1 Stde. das überschüss. H_2O_2 mit 30proz. NaHSO_3 -Lösung und bringt mit 2N-wässr. KOH auf pH 10. Nach Eindampfen im Vak. wird der Rückstand mit Wasser aufgenommen. Das Gemisch **13 a**, **14 a** fällt zu 60% Ausb. an.

8. *Tetrahydro-6-[2-(2-methoxy-3,5-dimethylphenyl)-2-phenyläthyliden]-4,4-dimethyl-2(1H)-pyrimidinthion (14 b)*

1,15 g NH_4CNS , 5,29 g **12 a**, 20 g Toluol und 0,5 g Cyclohexanol werden am Wasserabscheider unter Rühren 10 Stdn. erhitzt und nach dem Abkühlen mit Wasser versetzt. Nach mehrmaligem Umkristallisieren Stäbchen aus 70proz. Alkohol, Schmp. 190°, Ausb. 1,2 g.

$\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{OS}$. Ber. C 72,59, H 7,42, N 7,36, S 8,43.

Gef. C 72,71, H 7,48, N 7,40, S 8,34.

9. *3,4,5',6'-Tetrahydro-6,6',6',8-tetramethyl-4-phenylspiro-([1]benzopyran-2,4'(1'H)-pyrimidin)-2'(3'H)-on (4 a, $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$)*

a) 15,3 g Pyridin-HCl und 36,4 g des Gemisches **13 a**, **14 a** und 5,2 g Essigsäure (99/100proz.) werden wie unter 1b) zur Reaktion gebracht. Spießle aus Äthanol, Schmp. 276°, Ausb. 20%. **4 a** ist nach Schmp. und Misch-

schmp. sowie IR- und NMR-Spektrum mit einem aus **3 a** und 2,4-Xylenol im sauren Medium erhaltenen **4 a**⁷ identisch.

b) 2 g **4 b** werden analog 7b) umgesetzt. Ausb. 60%.

10. *3,4,5',6'-Tetrahydro-6,6',6'',8-tetramethyl-4-phenylspiro-([1]benzopyran-2,4'(1'H)-pyrimidin)-2'(3'H)-thion (4 b, C₂₂H₂₆N₂OS)*

15,3 g Pyridin-HCl und 38 g **14 b** werden wie unter 1b) zur Reaktion gebracht. Nadeln aus 70proz. Alkohol, Schmp. 215°, Ausb. 22%.

4 b ist nach Schmp. und Mischschmp. sowie IR- und NMR-Spektrum mit einem aus **3 b** und 2,4-Xylenol im sauren Medium enthaltenen **4 b**⁸ identisch.

11. *Dihydro-6-2'-diphenyläthyl-4,4-dimethyl-2(1H)-pyrimidinon (13 c)*

a) *5-Methyl-1,1-diphenyl-4-hexen-3-on (12 c)*

18,6 g **16 b** werden mit 18,1 g C₆H₅MgBr wie unter 6b) umgesetzt. Weiße Plättchen aus Petroläther, Schmp. 76°, Ausb. 30%.

C₁₉H₂₀O. Ber. C 86,32, H 7,36. Gef. C 86,35, H 7,72.

b) **13 c**: 3 g **12 c** werden mit 3 g Harnstoff in 15 ml Äthanol und 2 ml konz. HCl 24 Stdn. bei Raumtemp. stehengelassen; Nadeln aus Äthanol, Schmp. 205°, Ausb. 55%.

C₂₀H₂₂N₂O. Ber. C 78,39, H 7,24, N 9,14.
Gef. C 78,55, H 7,27, N 9,15.

NMR-Spektren

τ-Werte in ppm. bez. auf 3-(Trimethylsilyl)-propionsäure-d₄-Natriumsalz als innerer Standard.

2 a: Aromat. H 3,28^b ppm; NH 4,05^b ppm bzw. 4,22^b ppm; *Ar*-CH₂ 7,15^t ppm; 2 *Ar*-CH₃ 7,80^s ppm bzw. 7,90^s ppm; CH₂-4, CH₂-3, CH₂-5' 7,80—8,30 ppm (teilweise verdeckt); 2 CH₃ 8,50^s bzw. 8,75^s ppm.

4 a: Aromat. H 2,75^m ppm bzw. 3,25^s ppm und 3,65^s ppm; NH 3,05^b ppm bzw. 3,45^b ppm; CH-4 5,50^t ppm; 2 *Ar*-CH₃ 7,95^s ppm bzw. 8,00^s ppm; 2 CH₃ 8,45^s ppm bzw. 8,75^s ppm; CH₂-3 und CH₂-5' 7,80—8,30 ppm (teilweise verdeckt).

4 b: NH 2,70^b ppm bzw. 2,95^b ppm; aromat. H 2,80^m ppm bzw. 3,20^s ppm und 3,60^s ppm; CH-4 5,75^t ppm; 2 *Ar*-CH₃ 7,90^s ppm bzw. 7,95^s ppm; 2 CH₃ 8,35^s ppm bzw. 8,65^s ppm; CH₂-3 und CH₂-5' 7,80—8,40 ppm (teilweise verdeckt).

13 c: NH 1,65^b ppm bzw. 3,30^b ppm; aromat. H 2,65^s ppm; =CH 5,85^s ppm; CH—CH₂ 5,55^t ppm bzw. 7,25^d ppm; 2 CH₃ 9,00^s ppm.

14 b: NH 1,55^b ppm bzw. 3,00^b ppm; aromat. H 2,75^s ppm bzw. 3,10^s ppm und 3,30^s ppm; =CH—CH 4,65^d ppm bzw. 5,00^d ppm; OCH₃ 6,20^s ppm; CH₂ 7,65^s ppm; 2 *Ar*-CH₃ 7,70^s ppm bzw. 7,80^s ppm; 2 CH₃ 8,70^s ppm.

IR-Spektren

13 b: C=C 1698 cm⁻¹.

14 b: C=C 1665 cm⁻¹.

Literatur

- ¹ G. Zigeuner, W. Adam und W. Galatik, Mh. Chem. **97**, 52 (1966).
² G. Zigeuner, W. Adam, A. Frank und H. Reuther, Mh. Chem. **101**, 1403 (1970).
³ G. Zigeuner, A. Frank, H. Dujmovits und W. Adam, Mh. Chem. **101**, 1415 (1970).
⁴ G. Zigeuner, A. Frank und W. Adam, Mh. Chem. **101**, 1788 (1970).
⁵ G. Zigeuner und R. Swoboda, Mh. Chem. **97**, 1422 (1966).
⁶ G. Zigeuner, E. Fuchs und W. Galatik, Mh. Chem. **97**, 43 (1966).
⁷ G. Zigeuner, G. Duesberg, E. Fuchs und F. Palttauf, Mh. Chem. **101**, 1794 (1970).
⁸ G. Zigeuner, Ch. Knopp, A. Fuchsgruber und W. Korsatko, in Vorbereitung.
⁹ V. Prey, Ber. chem. dtsh. Ges. **74**, 1219 (1941).
¹⁰ Über weitere Versuche vgl. Dissertation W. Korsatko, Univ. Graz 1973.
¹¹ Zur Dimerisierung von Dihydro-6-methyl-2(1H)-pyrimidinonen vgl. G. Zigeuner, E. Fuchs und W. Galatik⁶, Dissertation W. Galatik, Univ. Graz, 1966; G. Zigeuner, H. Brunetti, H. Ziegler und M. Bayer, Mh. Chem. **101**, 1767 (1970); G. Zigeuner, Ch. Knopp und A. Fuchsgruber, Mh. Chem. **101**, 1827 (1970); H. H. Hatt¹².
¹² H. H. Hatt, Austral. J. Chem. **23**, 577 (1970).
¹³ N. P. Buu-Hoi, H. le Bihan, F. Binon und P. Maleyran, J. org. Chem. **17**, 1122 (1952).
¹⁴ J. Colonge und J. Chambion, Bull. Soc. Chim. France **1947**, 14, 1006.
¹⁵ E. A. Braude und C. J. Timmons, J. chem. Soc. [London] **1950**, 2000.
¹⁶ E. A. Braude und J. A. Coles, J. chem. Soc. **1950**, 2013.
¹⁷ E. P. Kohler, Amer. chem. J. **38**, 511 (1907).
¹⁸ K. Mori, M. Matsui, I. Yoshimura und K. Saeki, Agr. Biol. Chem. **34**, 1204 (1970).
¹⁹ Th. Robbins, US-Pat. 2539480, Chem. Abstr. **45**, 5726e (1951).
²⁰ Vgl. Dissertation F. Holzer, Univ. Graz 1961.

Korrespondenz und Sonderdrucke:
Prof. Dr. G. Zigeuner
Institut für Pharmazeutische Chemie
Universität Graz
Universitätsplatz 1
A-8010 Graz
Österreich