

EINE NEUE N-ALKYLIERUNGS-REAKTION.^{x/} I.

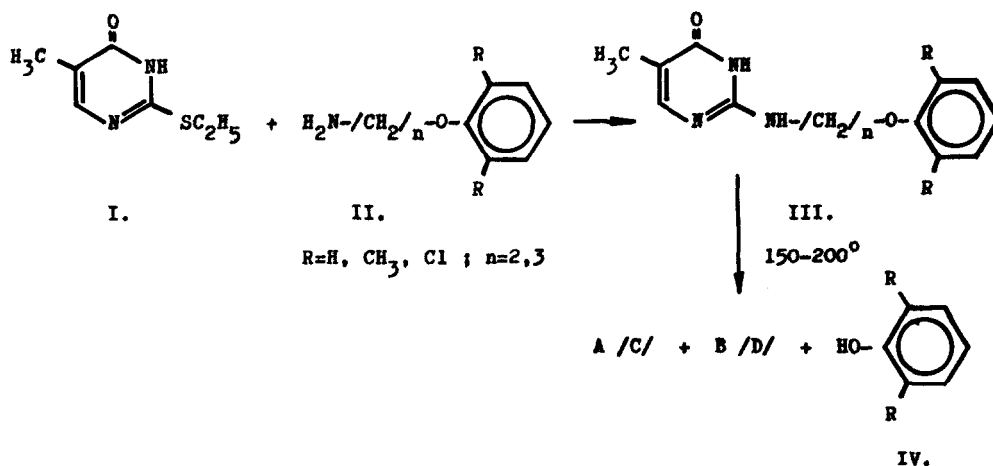
J. Reiter, P. Sohár und L. Toldy
 Institut für Arzneimittelforschung,
 Budapest, Ungarn

(Received in Germany 2 March 1970; received in UK for publication 12 March 1970)

Es ist bekannt, dass Amine mit Nitroaryl-alkyl-äthern bei gleichzeitiger Spaltung der O-Aryl Bindung aryliert werden können¹.

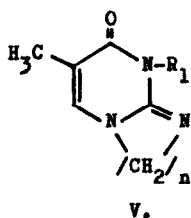
Im Falle von einigen Aryl-alkyl-äthern und Aminen beobachteten wir einen neuen Reaktionstyp, bei dem eine Alkylierung unter gleichzeitiger Spaltung der O-Alkyl Bindung eintritt. Werden die aus 2-Äthylmerkapto-5-methyl-3H-pyrimidon-4 /I/ ² und β - bzw. γ -2,6-Di-R-phenoxyalkylaminen /II, R=H, CH₃, Cl, n=2,3/ hergestellten Verbindungen /III/ bei 150-200° erhitzt, so bilden sich unter dem Austritt des entsprechenden Phenols /IV/ je zwei, A und B /n=2/ bzw. C und D /n=3/ Verbindungen, welche durch Säulenchromatographie getrennt werden konnten, und deren Struktur folgenderweise aufgeklärt wurde.

Laut den Massenspektren besitzen A und B die Formel C₇H₉N₃O, C und D die Formel C₈H₁₁N₃O und geben Molekülionen von grosser Stabilität, was auf kondensierte Ringe schliessen lässt.

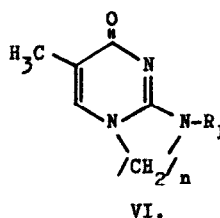


^{x/} Aus der Dissertation von J. Reiter

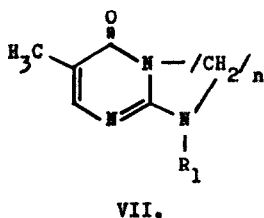
Bei A und B erscheint im NMR-Spektrum bei $\delta = 1,8$ das Singulett einer Methyl-Gruppe, bei $\delta = 7,4$ das Pyrimidon-Proton und bei $\delta = 4,0$ ein Multipllett vom Typ A_2B_2 , welches vier Protonen entspricht, und welches im Acetyl-Derivat zum Singulett wird. Dementsprechend können A und B die Strukturformeln V-VIII / $R_1=H$, $n=2$ / zugeordnet werden, da in den Acetyl-Derivaten derselben die vier Methylen-Protone magnetisch äquivalent werden. Auch die NMR-Spektren der Verbindungen C und D stehen im Einklang mit den Formeln V-VIII / $R_1=H$, $n=3$ / /Tabelle I/.



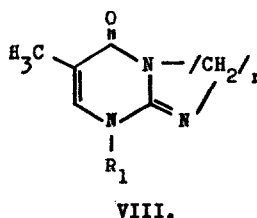
$R_1=CH_3$, $n=2$, Schmp. $131,5-132^\circ$



A : $R_1=H$, $n=2$, Schmp. $299-300^\circ$
 $R_1=COCH_3$, $n=2$, Schmp. $248-249^\circ$
 $R_1=CH_3$, $n=2$, Schmp. $202-203^\circ$
 C : $R_1=H$, $n=3$, Schmp. $309-310^\circ$



B : $R_1=H$, $n=2$, Schmp. $232-233^\circ$
 $R_1=COCH_3$, $n=2$, Schmp. $174-175^\circ$
 $R_1=CH_3$, $n=2$, Schmp. $106,5-107,5^\circ$
 D : $R_1=H$, $n=3$, Schmp. $199-200^\circ$



$R_1=CH_3$, $n=2$, Schmp. $134-135^\circ$

Die Imidazo-pyrimidin- /V-VIII, $R_1=H$, $n=2$ / und Pyrimido-pyrimidin-Struktur /V-VIII, $R_1=H$, $n=3$ / wurde auch präparativ bewiesen. I reagierte mit Äthanolamin bzw. β -Amino-propanol zum 2-/ β -Hydroxyäthylamino/-5-methyl-3H-pyrimidon-4 /Schmp. $188-189^\circ$ / bzw. 2-/ β -Hydroxypropyl-

Tabelle I.

Verbindung	$\delta^x / \text{CH}_3 /$	$\delta / \text{CH}_2 /$	$\delta / \text{CCH}_2\text{C} /$	$\delta / \text{=CH} /$	$\delta / \text{COCH}_3 /$
A /VI. $R_1=\text{H}$, $n=2$./ 1	1,80	A_2B_2 Multiplett Zentrum : 4,0		7,35	
B /VII. $R_1=\text{H}$, $n=2$./ 1	1,85	A_2B_2 Multiplett Zentrum : 3,9		7,45	
C /VI. $R_1=\text{H}$, $n=3$./ 1	1,85	3,40 Triplet/J=7 Hz/ 3,95 Triplet/J=7 Hz/	2,10 Quintett/J=7 Hz/	7,20	
D /VII. $R_1=\text{H}$, $n=3$./ 1	1,95	3,45 Triplet/J=7 Hz/ 4,05 Triplet/J=7 Hz/	2,05 Quintett/J=7 Hz/	7,40	
A-Ac /VI. $R_1=\text{COCH}_3$, $n=2$./	2,00	4,25 Singulett		7,50	2,75
B-Ac /VII. $R_1=\text{COCH}_3$, $n=2$./	2,05	4,20 Singulett		7,70	2,70

$^x/$ Die δ Werte sind in ppm angegeben.

amino/-5-methyl-3H-pyrimidon-4 /Schmp. 184-185°/, welche mit Thionylchlorid chloriert wurden /Zers. der Hydrochloride : 170-172°, bzw. 215°/ und deren Ringschluss nachher durch Behandlung mit Base oder thermolytisch durchgeführt wurde ³. Die erhaltenen Verbindungen waren mit A und B, bzw. mit C und D identisch.

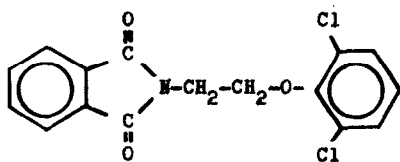
Zwischen den isomeren bzw. tautomeren Strukturen V-VIII konnte anhand der UV-Spektren von Modells-substanzen /V-VIII, $R_1=\text{CH}_3$, $n=2$ /^{xx/} mit bestimmten Chromophor-System entschieden werden, mit Hilfe deren der Verbindung A die Struktur VI / $R_1=\text{H}$, $n=2$ /, B die Struktur VII / $R_1=\text{H}$, $n=2$ /, C die Struktur VI / $R_1=\text{H}$, $n=3$ / und D die Struktur VII / $R_1=\text{H}$, $n=3$ / zugeordnet werden konnte. Die Modells-substanzen ermöglichten auch die Tautomerstruktur von I bzw. III festzulegen.

Die Bildung von A, B, C und D kann mit einer intramolekulären N-Alkylierung der Aryl-äther-Gruppe erklärt werden. Diese Reaktion steht im Zusammenhang mit dem - die $\text{C}_{\text{Alkyl}}\text{-O}$ Bindung polarisierenden Effekt der Substituenten von III, bzw. mit der Stabilität des austretenden Phenolat-Anions, welche in der Gegenwart der nukleophylen NH-Gruppe die Bildung

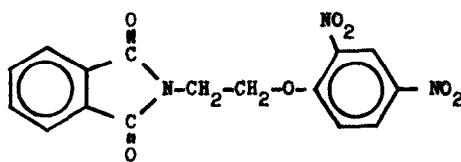
^{xx/} Über die Herstellung derselben und über weitere Reaktionen von III wird später berichtet.

eines Alkyl-Kations begünstigt. Für dies spricht auch die Reaktions-temperatur, die bei III im Falle von $R=Cl$ 150° , bei $R=H$ oder CH_3 aber 200° beträgt.

Diese, bei III zum Ringschluss führende Reaktion ist auch in breiterem Kreise gültig, da z.B. das mit III strukturell verwandte Phtalimido-Derivat IX ⁴ mit Piperidin und N-Methyl-piperazin bei 190° zu N-Phtalimido-äthyl-Verbindungen /Schmp. des Hydrochlorids : $241-242^{\circ}$, Lit. ⁵ : $241-243^{\circ}$; bzw. Schmp. des Monohydrochlorids : $241-243^{\circ}$, des Dihydrochlorids : $259-261^{\circ}$, Lit. ⁶ : $243-244^{\circ}$ angegeben für das Dihydrochlorid/ reagiert. Das mit IX verwandte Nitro-Derivat /X, Schmp. $190-191^{\circ}$ / tritt dagegen in eine Arylierungs-Reaktion und liefert unter gleichen Reaktionsbedingungen N-/2,4-Dinitrophenyl/-piperidin /Schmp. $90-91^{\circ}$, Lit. ⁷ : 92° / bzw. 1-/2,4-Dinitrophenyl/-4-methyl-piperazin /Schmp. des Hydrochlorids $240-242^{\circ}$, Lit. ⁸ : $233-234^{\circ}$ /, und mit Hydrazinhydrat 2,4-Dinitrophenyl-hydrazin /Schmp. $201-202^{\circ}$, Lit. ⁹ : 198° Zers./



IX.



X.

Dies kann durch den starken -I und -M Effekt der Nitro-Gruppen erklärt werden, der die $C_{Aryl}-O$ Bindung polarisiert und somit die nukleophile Substitution des aromatischen Ringes begünstigt.

An dieser Stelle sollen wir für die UV und Massenspektren-Aufnahmen und die wertvolle Diskussion J. LIPTÁK und Dr. J. TAMÁS /Laboratorium für Strukturchemische Untersuchungen der Ungarischen Akademie der Wissenschaften/ danken.

Für die NMR- und Massenspektren von einigen unserer Verbindungen sind wir Herrn Prof. G. SNATZKE /Organisch-Chemisches Institut der Universität Bonn/ und seinen Mitarbeitern P. TRČKA und H.W. FEHLHABER verbunden.

LITERATURVERZEICHNIS

- /1/ HOUBEN-WEYL, Methoden der Organischen Chemie, Band XI/1, S. 189, Georg-Thieme Verlag, Stuttgart, 1957.
- /2/ E. WITTENBURG, J. prakt. Chem. 4/33, 165-167 /1966/.
- /3/ Gy. HORNYÁK, K. LEMPERT, K. ZAUER, Acta Chim. Acad. Sci. Hung. 61/2, 181-196 /1969/.
- /4/ U.S. Pat. 3,099.599 /July 30, 1963/.
- /5/ H.B. DONAHOE, et al. J. Org. Chem. 22, 68-70 /1957/.
- /6/ K. HIDEG, H.O. HANKOVSKY, Acta Chim. Acad. Sci. Hung. 39/3, 391-401 /1963/.
- /7/ L. SPIEGEL, A. UTERMANN, Chem. Ber. 39, 2632 /1906/.
- /8/ L.P. ALBRO, et al. J. Org. Chem. 14, 771-4 /1949/.
- /9/ CURTIUS, MAYER : J. prakt. Chem. /2/ 76, 380 /1907/.