

EINE NEUE N-ALKYLIERUNGS-REAKTION.<sup>x/</sup> I.

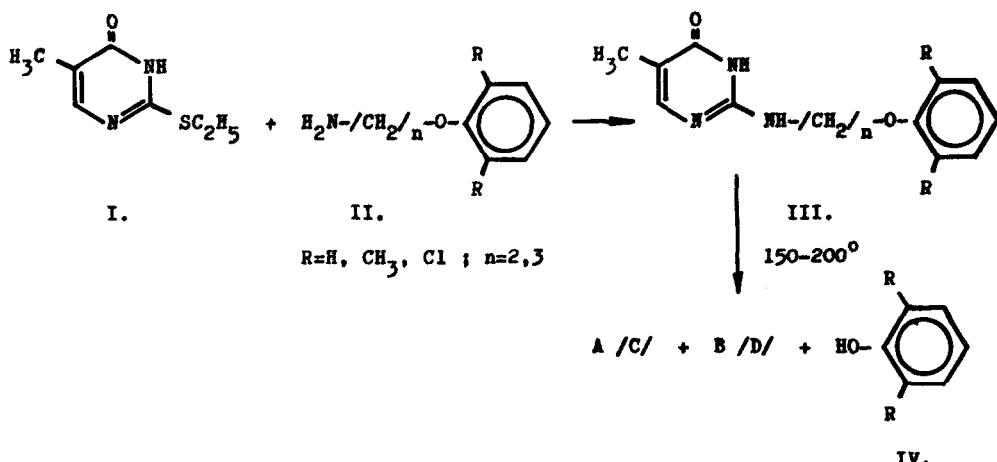
J. Reiter, P. Sohár und L. Toldy  
Institut für Arzneimittelforschung,  
Budapest, Ungarn

(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 können<sup>1</sup>.

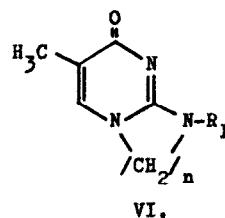
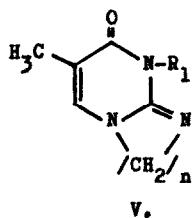
Im Falle von einigen Aryl-alkyl-äthern und Aminen beobachteten wir einen neuen Reaktionstyp, bei dem eine Alkylierung unter gleichzeitiger Spaltung der O-Alkyl Bindung eintritt. Werden die aus 2-Äthylmerkapto-5-methyl-3H-pyrimidon-4 /I/ <sup>2</sup> und  $\beta$ - bzw.  $\gamma$ -2,6-Di-R-phenoxy-alkylaminen /II/, R=H, CH<sub>3</sub>, 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 C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O, C und D die Formel C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O 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 Multiplett 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.).



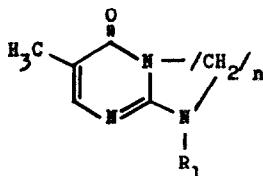
$R_1=CH_3$ ,  $n=2$ , Schmp. 131,5-132°

A :  $R_1=H$ ,  $n=2$ , Schmp. 299-300°

$R_1=COCH_3$ ,  $n=2$ , Schmp. 248-249°

$R_1=CH_3$ ,  $n=2$ , Schmp. 202-203°

C :  $R_1=H$ ,  $n=3$ , Schmp. 309-310°



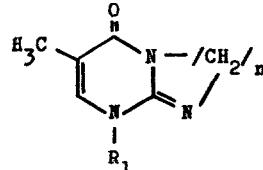
B :  $R_1=H$ ,  $n=2$ , Schmp. 232-233°

$R_1=CH_3$ ,  $n=2$ , Schmp. 134-135°

$R_1=COCH_3$ ,  $n=2$ , Schmp. 174-175°

$R_1=CH_3$ ,  $n=2$ , Schmp. 106,5-107,5°

D :  $R_1=H$ ,  $n=3$ , Schmp. 199-200°



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 reagiert mit Äthanolamin bzw.  $\alpha$ -Amino-propanol zum 2-/ $\beta$ -Hydroxyäthylamino/-5-methyl-3H-pyrimidon-4 /Schmp. 188-189°/ bzw. 2-/ $\alpha$ -Hydroxypropyl-

Tabelle I.

| Verbindung                                      | $\delta_{/\text{CH}_3^x/}$ | $\delta_{/\text{CH}_2/}$                           | $\delta_{/\text{CCH}_2\text{C}/}$ | $\delta_{/\text{nCH}/}$ | $\delta_{/\text{COCH}_3/}$ |
|---|----------------------------|--|-----------------------------------|-------------------------|----------------------------|
| A /VI. $\text{R}_1=\text{H}$ , $n=2,/$          | 1,80                       | $\text{A}_2\text{B}_2$ Multiplett<br>Zentrum : 4,0 |                                   | 7,35                    |                            |
| B /VII. $\text{R}_1=\text{H}$ , $n=2,/$         | 1,85                       | $\text{A}_2\text{B}_2$ Multiplett<br>Zentrum : 3,9 |                                   | 7,45                    |                            |
| C /VI. $\text{R}_1=\text{H}$ , $n=3,/$          | 1,85                       | 3,40 Triplet/J=7 Hz/<br>3,95 Triplet/J=7 Hz/       | 2,10 Quintett/J=7 Hz/             | 7,20                    |                            |
| D /VII. $\text{R}_1=\text{H}$ , $n=3,/$         | 1,95                       | 3,45 Triplet/J=7 Hz/<br>4,05 Triplet/J=7 Hz/       | 2,05 Quintett/J=7 Hz/             | 7,40                    |                            |
| A-Ac /VI. $\text{R}_1=\text{COCH}_3$ , $n=2,/$  | 2,00                       | 4,25 Singulett                                     |                                   | 7,50                    | 2,75                       |
| B-Ac /VII. $\text{R}_1=\text{COCH}_3$ , $n=2,/$ | 2,05                       | 4,20 Singulett                                     |                                   | 7,70                    | 2,70                       |

<sup>x/</sup> Die  $\delta$  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 <sup>3</sup>. Die erhaltenen Verbindungen waren mit A und B, bzw. mit C und D identisch.

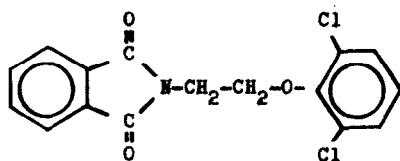
Zwischen den isomeren bzw. tautomeren Strukturen V-VIII konnte anhand der UV-Spektren von Modellsubstanzen /V-VIII,  $\text{R}_1=\text{CH}_3$ ,  $n=2$ / <sup>xx/</sup> mit bestimmten Chromophor-System entschieden werden, mit Hilfe deren der Verbindung A die Struktur VI / $\text{R}_1=\text{H}$ ,  $n=2/$ , B die Struktur VII / $\text{R}_1=\text{H}$ ,  $n=2/$ , C die Struktur VI / $\text{R}_1=\text{H}$ ,  $n=3/$  und D die Struktur VII / $\text{R}_1=\text{H}$ ,  $n=3/$  zugeordnet werden konnte. Die Modellsubstanzen ermöglichen 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 C<sub>Alkyl</sub>-O Bindung polarisierenden Effekt der Substituenten von III, bzw. mit der Stabilität des austretenden Phenolat-Anions, welche in der Gegenwart der nukleophilen NH-Gruppe die Bildung

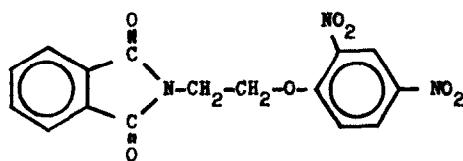
<sup>xx/</sup> Über die Herstellung derselben und über weitere Reaktionen von III wird später berichtet.

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<sub>3</sub> 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<sup>4</sup> mit Piperidin und N-Methyl-piperazin bei 190° zu N-Phtalimido-äthyl-Verbindungen /Schmp. des Hydrochlorids : 241-242°, Lit.<sup>5</sup> : 241-243°; bzw. Schmp. des Monohydrochlorids : 241-243°, des Dihydrochlorids : 259-261°, Lit.<sup>6</sup> : 243-244° angegeben für das Dihydrochlorid/ reagiert. Das mit IX verwandte Nitro-Derivat /X, Schmp. 190-191° tritt dagegen in eine Arylierungs-Reaktion und liefert unter gleichen Reaktionsbedingungen N-/2,4-Dinitrophenyl-/piperidin /Schmp. 90-91°, Lit.<sup>7</sup> : 92°/ bzw. 1-/2,4-Dinitrophenyl-/4-methyl-piperazin /Schmp. des Hydrochlorids 240-242°, Lit.<sup>8</sup> : 233-234°/, und mit Hydrazinhydrat 2,4-Dinitrophenyl-hydrazin /Schmp. 201-202°, Lit.<sup>9</sup> : 198° Zers./



IX.



X.

Dies kann durch den starken -I und -M Effekt der Nitro-Gruppen erklärt werden, der die C<sub>Aryl</sub>-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. 4/23, 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. HIDEGL, H.O. HANKOVSZKY, 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/.