

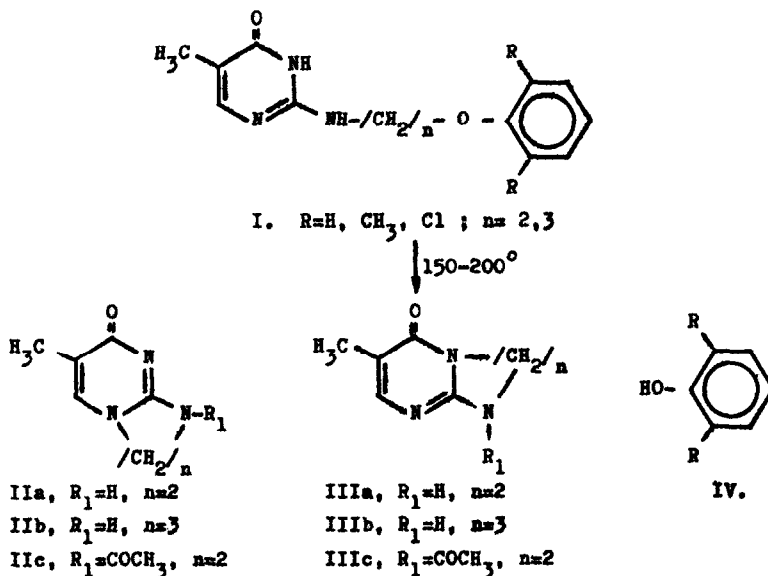
EINE NEUE N-ALKYLIERUNGS-REAKTION. II.^{x/}

J. Reiter, P. Sohár, J. Lipták
und L. Toldy

Institut für Arzneimittelforschung, Budapest, Ungarn

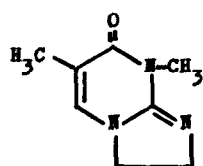
(Received in Germany 2 March 1970; received in UK for publication 12 March 1970)

In unserer ersten Mitteilung¹ haben wir darüber berichtet, dass sich 2-/-2,6-di-R-phenoxy/-alkyl-amino-5-methyl-3H-pyrimidon-4 /I, R=H, CH₃, Cl ; n=2,3/ beim Erhitzen unter dem Austritt von 2,6-di-R-phenol /IV/ in Imidazo-pyrimidine /IIa, IIa/, bzw. Pyrimido-pyrimidine /IIb, IIb/ umwandelt. Die Struktur der so entstandenen Verbindungen wurde mittels ihren IR, NMR, UV und Massenspektren aufgeklärt, und später auch präparativ bewiesen.



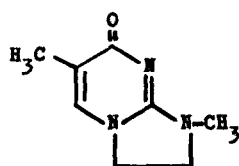
Unter den möglichen tautomeren Strukturen von II und III konnte anhand der UV-Spektren von einigen neuen N-Methyl-Modellverbindungen mit bestimmten Chromophor-System entschieden werden /Abb. 1. und 3./.

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



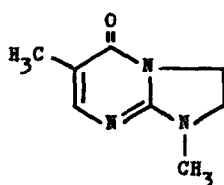
V.

Schmp. 131,5–132°



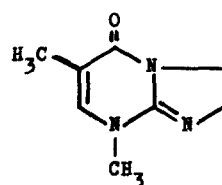
VI.

Schmp. 202–203°



VII.

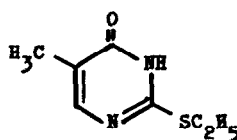
Schmp. 106,5–107,5°



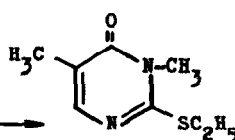
VIII.

Schmp. 134–135°

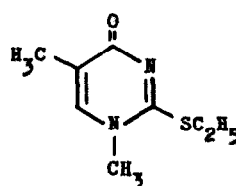
V und VIII wurden aus 2-Äthylmerkapto-5-methyl-3H-pyrimidon-4 /IX/ ² hergestellt : nach Methylierung von IX mit Dimethylsulphat wurden die beiden N-Methyl-Derivate /X : Schmp. 60–61°, Lit. ³ 65°; XI : Schmp. 159–160°, Lit. ³ 156°/ durch Säulenchromatographie getrennt. Die Karbo-nylfrequenz von X, bzw. XI erscheint im IR-Spektrum bei 1670, bzw. 1655 cm⁻¹, übereinstimmend mit einer vorherigen Arbeit von SOHÁR ⁴.



IX.

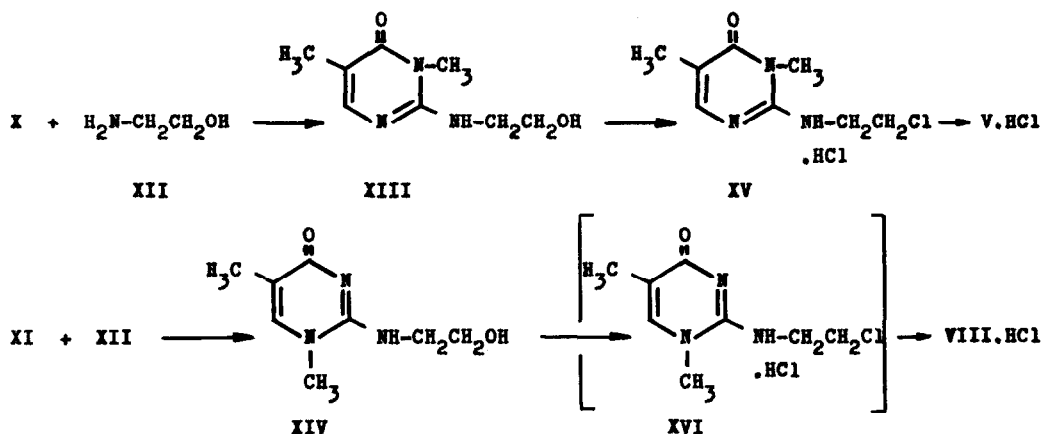


X.



XI.

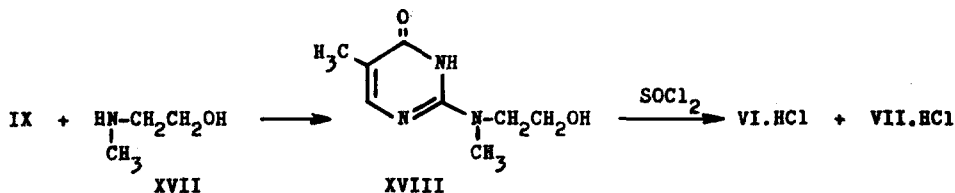
X und XI reagierten mit Äthanolamin /XII/ zu den β -Hydroxy-äthylamino-derivate /XIII : Schmp. 171–172° ; XIV : Schmp. 193–194°/, welche mit Thionylchlorid chloriert wurden. Das so entstandene XV schmilzt bei 163° /unter Zersetzung/. Durch Erhitzen von XV in Dimethylformamid ⁵ entsteht V.HCl /Schmp. 295–296°/. Mit derselben Methode wurde VIII.HCl /Schmp. 240–241°/ aus XIV hergestellt. Das intermediäre XVI wurde nicht isoliert. Aus den Hydrochloriden wurden die Basen in üblicher Weise frei gemacht.



VI und VII wurden folgenderweise synthetisiert: IX reagierte mit Methylamino-äthanol /XVII/ zum XVIII /Schmp. 121-122°, welches mit Thionylchlorid chloriert wurde. Auf diesem Weg erhielten wir unmittelbar das Gemisch von VI.HCl und VII.HCl, welches durch Säulenchromatographie getrennt wurde. /Adsorbent: Kieselgel G; Eluent: Äthylacetat: Pyridin:Wasser:Essigsäure = 60:20:11:6/.

Es ist bemerkenswert, dass im Laufe der Chromatographie - trotz dem Pyridin-Gehalt des Eluenten - nur VII.HCl sich in die freie Base VII umwandelt hat, während VI.HCl unverändert geblieben ist. Die Base VI wurde dann mit Lauge frei gemacht.

Nachdem die höhere Carbonylfrequenz im IR-Spektrum bei VII zu erwarten ist ⁴, auf Grund seiner Amid I Bande bei 1660 cm⁻¹, das bei 106,5-107,5° schmelzende Produkt /HCl Salz Schmp. 224-226°/ VII sein soll. Das UV-Spektrum von VII /Abb. 3/ entspricht übrigens dem von X /Abb.4/. Die Struktur VI kann demnach zur bei 202-203° schmelzenden Verbindung /Amid I Bande bei 1655 cm⁻¹, HCl Salz Schmp. 228-230°/ zugeordnet werden.



Die UV-Spektren von II und III /Abb. 1./ mit den der Modell-Substanzen V-VIII /Abb. 3./ vergleichend, auf Grund der völligen Analogie II erwies sich mit dem Typ VI, bzw. III mit dem Typ VII identisch zu sein.

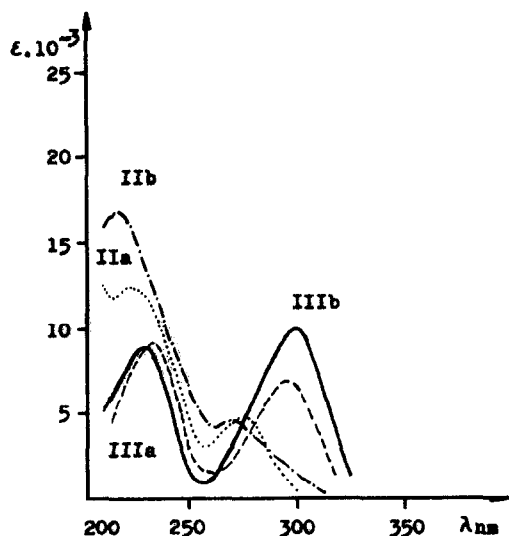


Abb.1.

UV Spektren von IIa, IIb, IIIa und IIIb
/ in 60 %-igem Äthanol /

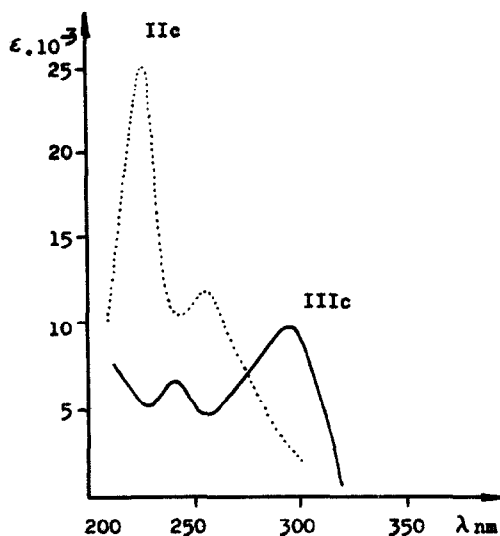


Abb.2.

UV Spektren von IIc und IIIc
/ in 60 %-igem Äthanol /

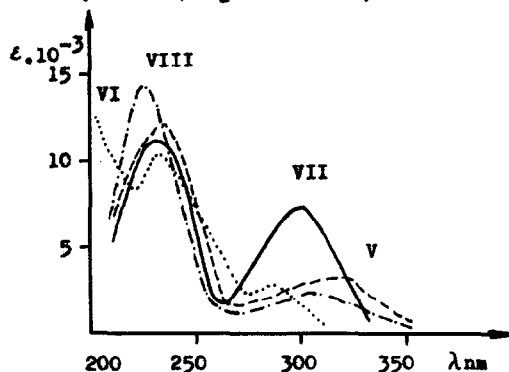


Abb.3.

UV Spektren von V, VI, VII und VIII
/ in 60 %-igem Äthanol /

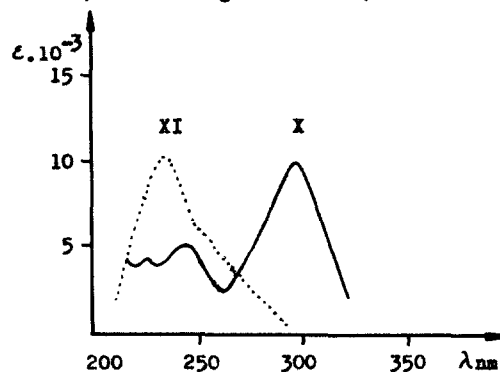


Abb.4.

UV Spektren von X und XI
/ in 60 %-igem Äthanol /

Es ist bemerkenswert, dass es in den UV-Spektren von dem Chromophoren-Typ VI sich einige Anomalien gaben. Die Spektren von VI und IIa, bzw. IIc und XI sind nämlich praktisch identisch, diese Paare unterscheiden sich aber voneinander. Dafür sind wahrscheinlich die elektronenziehenden Acetyl-, bzw. Äthylmerkapto-Gruppen /in IIc, bzw. XI/ verantwortlich. Bei dem Tautomeren-Typ VII ist diese Erscheinung nicht zu beobachten, das heisst, die UV-Spektren von VII, IIIa, IIIc und X sind analog.

Neben den angegebenen tautomeren Strukturen von I, IX, XIII-XV und XVIII konnte anhand der UV-Spektren von V-VIII, X und XI entschieden werden.

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

Literatur

- /1/ J. REITER, P. SOHÁR, L. TOLDY : Tetrahedron Letters : Eine neue N-alkylierungs-Reaktion. I. Teil /unter Druck/.
- /2/ E. WITTENBURG : J. prakt. Chem. 4/33, 165-167 /1966/.
- /3/ T.B. JOHNSON, S.H. CLAPP : J. biol. Chem. 5, 49-70 /1908/.
- /4/ a./ P. SOHÁR : Magyar Kémiai Folyóirat 74, 298 /1968/.
- b./ S. HOLLY, P. SOHÁR : Infravörös Spektroszkópia /Infrarote Spektroskopie/ Müszaki Kiadó, Budapest, 1968 /Ungarisch/.
- /5/ Gy. HORNYÁK, K. LEMPERT, K. ZAUER : Acta Chim. Acad. Sci. Hung. 61/2/, 181-196 /1969/.