

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

J. Reiter^{xx/} und L. Toldy

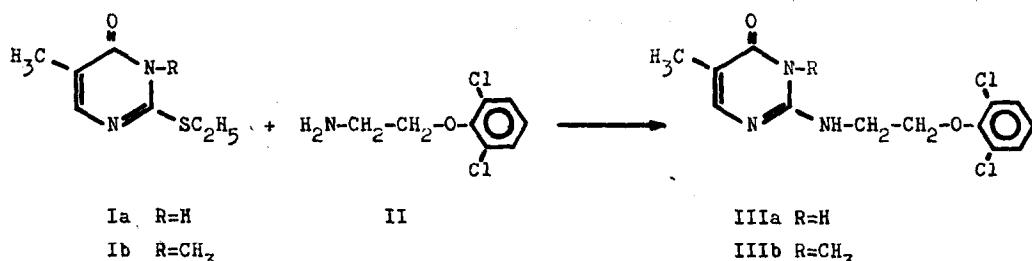
Institut für Arzneimittelforschung, Budapest,
Ungarn

(Received in Germany 27 April 1970; received in UK for publication 18 May 1970)

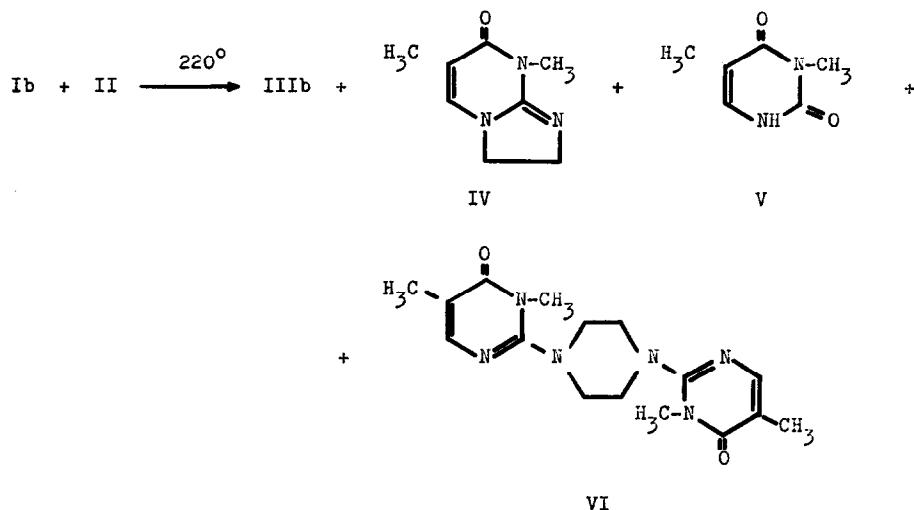
In unserer III. Mitteilung wurde über die thermische Spaltung von 2- β -/2,6-Dichlor-phenoxy/-äthylamino-5-methyl-3H-pyrimidon-4 /IIIa/ berichtet, welches durch die Reaktion von 2-Aethylmerkапto-5-methyl-3H-pyrimidon-4 /Ia/ mit 2- β -/2,6-Dichlor-phenoxy/-äthylamin /II/ hergestellt wird.

In dieser Mitteilung wird die Reaktion von dem durch Methylierung^{/1/} von Ia erhaltenen 3,5-Dimethyl-2-äthylmerkапto-3H-pyrimidon-4 /Ib/, bzw. 1,5-Dimethyl-2-äthylmerkапto-1H-pyrimidon-4 /VIII/ mit II, ferner die weiteren Umwandlungen der Reaktionsprodukte beschrieben.

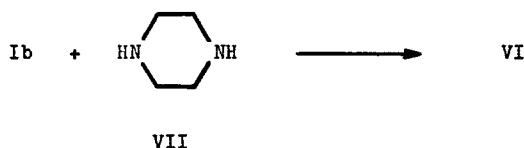
Wird Ib mit II bei 170 C° 13 Stunden lang erhitzt, so bildet sich das erwartete 2- β -/2,6-Dichlor-phenoxy/-äthylamino-3,5-dimethyl-3H-pyrimidon-4 / IIIb, Schmp. des Semi-dichlor-phenolats 147 C° /Zers.//. Aus dem bei 220 C° auf analoge Weise erhaltenen Reaktionsgemisch konnte aber durch Säulenchromatographie neben IIIb das schon früher beschriebene^{/1,2/} IV, 3-Methyl-thymin /V, Schmp. 210-211 C°, Lit.^{/3/} 202-203 C°/ und ein weiteres, bei 316-317 C° schmelzendes Produkt /VI/ isoliert werden. Die Bruttoformel des letzteren ist gemäß dem Massenspektrum C₁₆H₂₂N₆O₂. Im NMR-Spektrum erscheinen vier Singulette, bei δ = 2,0 ; 3,3 ; 3,5 und 7,55 ppm /Intensitätsverhältnis 3:4:3:1/, welche mit der angenommenen Struktur VI im Einklang sind, da die beiden Methyl-Gruppen der Pyrimidinringe bei δ = 2,0 ppm, die beiden N-Methyl-Gruppen bei δ = 3,5 ppm, die acht Äquivalenten Protone des Piperazins bei δ = 3,3 ppm, und die beiden Pyrimidin-Protone bei δ = 7,55 ppm liegen. Das UV-Spektrum, - welches mit dem von Ib analog ist^{/1/}, hat die vorausgesetzte Struktur VI ebenso unterstützt.



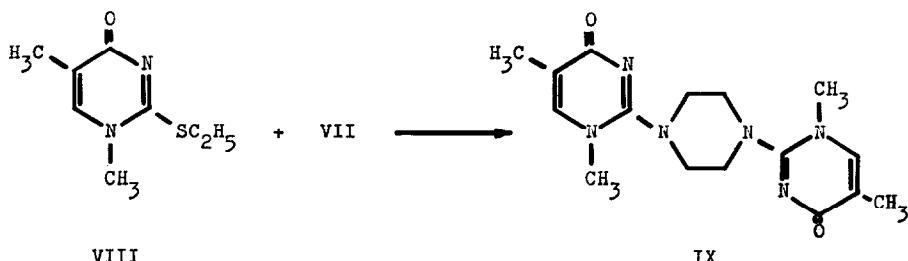
^{x/} III. Mitteilung s. in der selben Nummer
^{xx/} Aus der Dissertation von J. Reiter



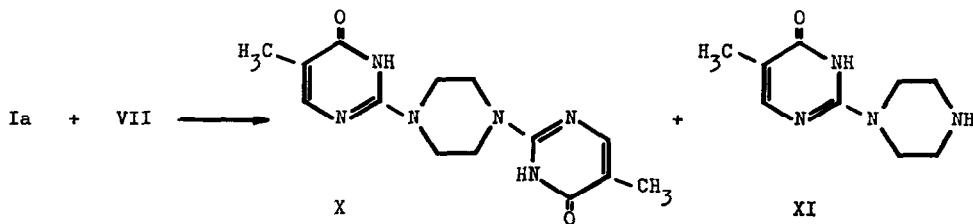
Die auf spektroskopischem Wege bestimmte Struktur VI wurde auch präparativ bewiesen, da Ib mit Piperazin /VII/ ein mit VI identisches Produkt ergab.



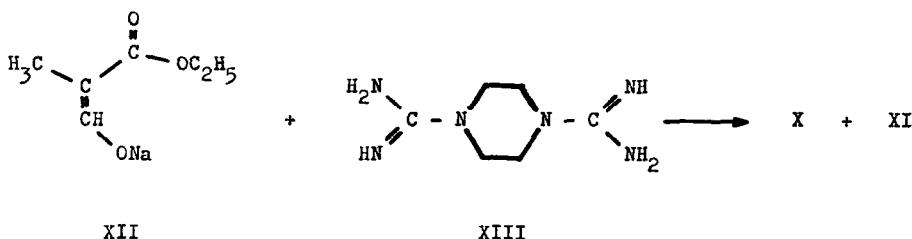
Auf analoge Weise wurde das mit VI isomere Bis-/1,5-dimethyl-pyrimidin-4(1H)-on-yl-2-/piperazin /IX, Schmp. 368-370 °C/ aus VIII und VII hergestellt.



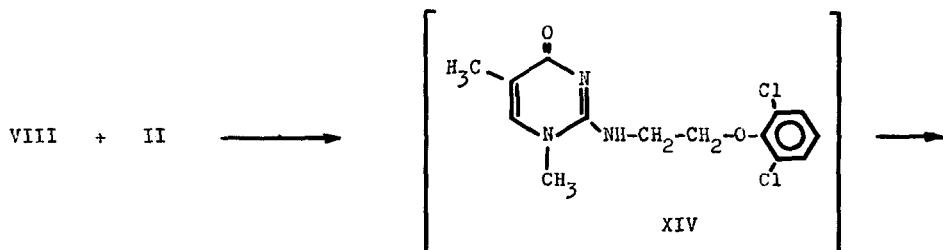
Das Demethyl-Derivat von VI /X/, Schmp. 326-328 °C^o/ bildete sich aus Ia und VII auf ähnliche Weise, gleichzeitig konnte auch das monosubstituierte Piperazin-Derivat /XI/, Schmp. 207-208 °C^o/ als Nebenprodukt isoliert werden.

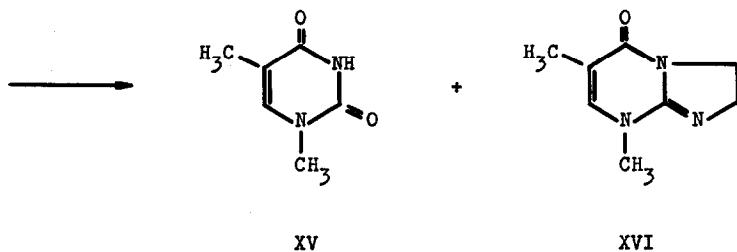


X und XI wurden auch auf anderem Wege hergestellt: das durch Claisen-Kondensation von Ameisensäure-Äthylester und Propionsäure-Äthylester^{/4/} erhaltene 2-Formyl-propionsäure-Äthylester Na /XII/ reagierte mit 1,4-Diguanyl-piperazin-sulfat /XIII/^{/5/} zu einem Gemisch von X und XI, welches durch Säulenchromatographie getrennt wurde.



Wurde II mit dem mit Ib analogen VIII bei 170 °C^o umgesetzt, so bildeten sich - vermutlich durch das hier nicht isolierbare 2-β-/2,6-Dichlor-phenoxy/-äthylamino-1,5-dimethyl-1H-pyrimidon-4 /XIV/ - unmittelbar 1-Methyl-thymin /XV, Schmp. 278-280 °C^o, Lit.^{/3/} 280-282 °C^o/ und XVI, über welches schon früher berichtet wurde^{/1,2/}.





Wir möchten Herrn Dr. P. Sohár für die IR- und NMR-, Herrn J. Lipták für die UV- und Herrn Dr. J. Tamás /Laboratorium für Strukturchemische Untersuchungen der Ungarischen Akademie der Wissenschaften/ für die MS-Aufnahmen und die Hilfe bei der Auswertung, Dank sagen.

Literatur

1. J. Reiter, P. Sohár, J. Lipták und L. Toldy, II. Mitteilung, Tetrahedron Letters / im Druck /.
2. J. Reiter, P. Sohár und L. Toldy, I. Mitteilung, Tetrahedron Letters /im Druck/.
3. T. B. Johnson, S. H. Clapp, J. Biol. Chem., 5, 49-70 /1908/.
4. E. Wittenburg, J. prakt. Chem., 4/33, 165-167 /1966/.
5. V. Piovano, Gazz. Chim. Ital., 58, 245-249 /1928/.