

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

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

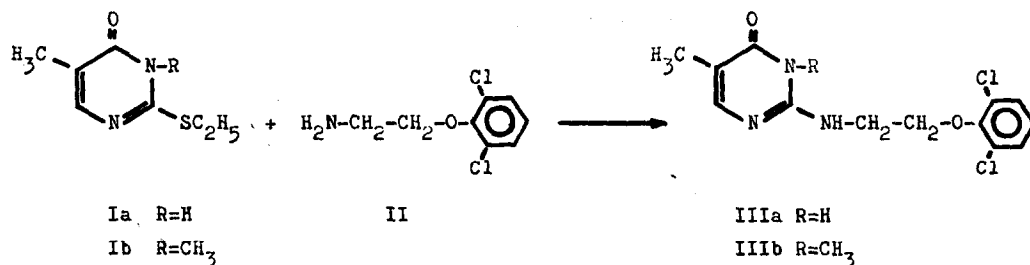
Institut für Arzneimittelforschung, Budapest,
Ungarn

(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-Aethylmerkpto-5-methyl-3H-pyrimidon-4 /Ia/ mit 2- β -/2,6-Dichlor-phenoxy/-äthylamin /II/ hergestellt wird.

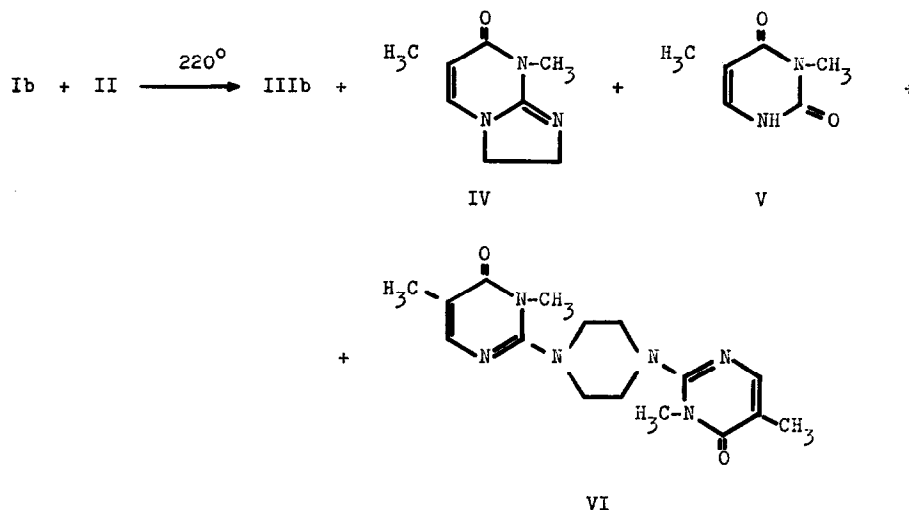
In dieser Mitteilung wird die Reaktion von dem durch Methylierung^{1/} von Ia erhaltenen 3,5-Dimethyl-2-äthylmerkpto-3H-pyrimidon-4 /Ib/, bzw. 1,5-Dimethyl-2-äthylmerkpto-1H-pyrimidon-4 /VIII/ mit II, ferner die weiteren Umwandlungen der Reaktionsprodukte beschrieben.

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 Protonen des Piperazins bei δ = 3,3 ppm, und die beiden Pyrimidin-Protonen bei δ = 7,55 ppm liegen. Das UV-Spektrum, - welches mit dem von Ib analog ist^{1/2/}, hat die vorausgesetzte Struktur VI ebenso unterstützt.

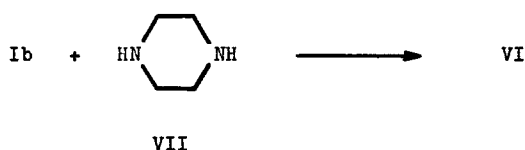


^{x/} III. Mitteilung s. in der selben Nummer

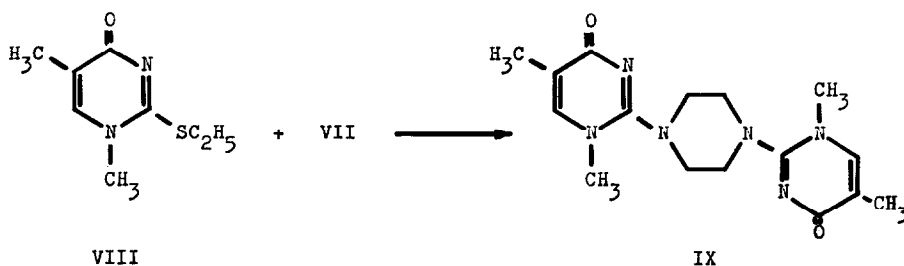
^{xx/} Aus der Dissertation von J. Reiter



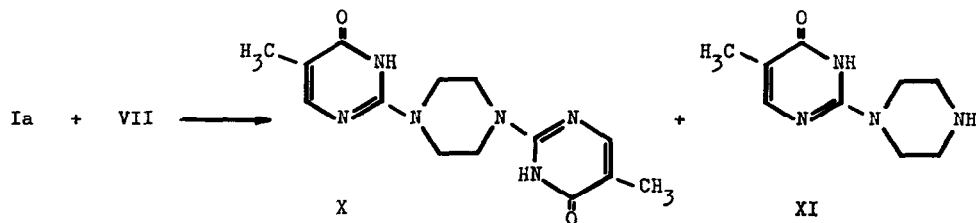
Die auf spektroskopischem Wege bestimmte Struktur VI wurde auch präparativ bewiesen, da Ib mit Piperazin /VII/ ein mit VI identisches Produkt ergab.



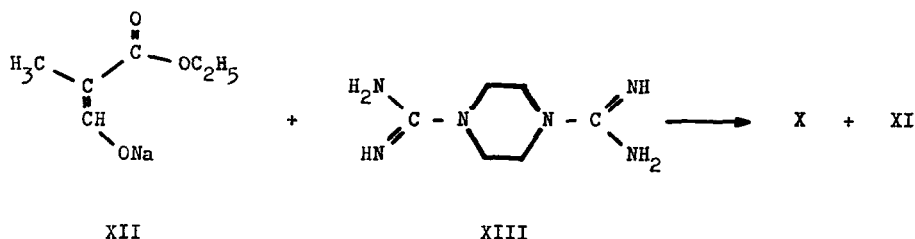
Auf analoge Weise wurde das mit VI isomere Bis-/1,5-dimethyl-pyrimidin-4/1H/-on-yl-2/-piperazin /IX, Schmp. 368-370 C°/ aus VIII und VII hergestellt.



Das Demethyl-Derivat von VI /X, Schmp. 326-328 C°/ bildete sich aus Ia und VII auf ähnliche Weise, gleichzeitig konnte auch das monosubstituierte Piperazin-Derivat /XI, Schmp. 207-208 C°/ 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-Formylpropionsäure-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° 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°, Lit.^{/3/} 280-282 C°/ und XVI, über welches schon früher berichtet wurde^{/1,2/}.

