

CHEMISCHE BERICHTE

In Fortsetzung der

BERICHTE DER DEUTSCHEN CHEMISCHEN GESELLSCHAFT

herausgegeben von der

GESELLSCHAFT DEUTSCHER CHEMIKER

112. Jahrg. Nr. 1

1–396

Elektrophile aromatische Substitutionsreaktionen mit protonierten
1,3-Diazinen, I

Darstellung und Eigenschaften 4-arylsubstituierter 3,4-Dihydropyrimidin-Derivate

Wolfgang P. K. Girke

Institut für Organische Chemie der Universität Frankfurt/M.,
Laboratorium Niederursel, Niederurseler Hang, D-6000 Frankfurt/M. 50

Eingegangen am 6. März 1978

Bei Gegenwart von Trifluoressigsäure reagieren Pyrimidin und 5-Methylpyrimidin mit aktiven aromatischen Verbindungen zu stabilen 4-arylsubstituierten 3,4-Dihydropyrimidinium-Salzen, z. B. **1**, **2**, **6**, aus denen sich die zugrunde liegende Dihydrobase **7** bzw. **8** erhalten läßt, die ihrerseits leicht zu 4-arylsubstituierten Pyrimidinen **9** oxidiert werden kann. 2- und/oder 4-substituierte Pyrimidine sowie 2-Amino- und 2-Mercaptopyrimidine bilden mit Phenolen Benz[*g*][1,3,5]oxadiazocine der Konstitution **3a–f** und **10**. Als Reaktionsmechanismus wird eine elektrophile Substitutionsreaktion durch das protonierte Pyrimidinderivat vorgeschlagen. Die beobachtete Reaktivität der verschiedenen Diazine steht im Einklang mit dem Grenzorbital-Modell auf der Basis der HMO-Koeffizienten.

Electrophilic Aromatic Substitution Reactions with Protonated 1,3-Diazines, I

Preparation and Properties of 4-Aryl-substituted 3,4-Dihydropyrimidine Derivatives

In the presence of trifluoroacetic acid, pyrimidine and 5-methylpyrimidine react with active aromatic compounds to form stable 4-aryl-substituted 3,4-dihydropyrimidinium salts, e. g. **1**, **2**, **6**. From these, the dihydro bases **7** or **8** can be obtained which are readily oxidized to 4-aryl-substituted pyrimidines **9**. 2- and/or 4-substituted pyrimidines as well as 2-amino- and 2-mercaptopyrimidines react with phenols to form benz[*g*][1,3,5]oxadiazocines **3** and **10**. The mechanism of this novel reaction is apparently best described as an aromatic electrophilic substitution by the protonated pyrimidine derivative. The observed reactivity of different diazines is in accordance with frontier orbital arguments, using HMO-coefficients.

Chem. Ber. **112**, 1–15 (1979)

© Verlag Chemie, GmbH, D-6940 Weinheim, 1979

Zahlreiche Beispiele nucleophiler Angriffe auf die C=N-Doppelbindung in heterocyclischen Verbindungen sind seit langem bekannt¹⁾. Während bei den Grundkörpern nur anionische oder anionische Nucleophile (Alkaliamide, metallorganische Verbindungen) direkt wirksam werden, können mit den durch *N*-Acylierung aktivierten Heterocyclen auch schwächere Nucleophile, beispielsweise Cyanid („Reissert-Reaktion“) reagieren. Aber auch besonders elektronenreiche aromatische Systeme wie Dimethylanilin²⁾ oder Indolderivate³⁾ addieren sich an *N*-acylierte Pyridiniumsalze.

Für ähnliche Reaktionen der durch Protonierung oder Alkylierung geringer aktivierten quartären Aziniumsalze gibt es wesentlich weniger Beispiele. Die hier beobachteten Umlagerungsreaktionen (Ringtransformationen) als Folge der primären Addition eines Nucleophils wurden von *van der Plas* und Mitarbeitern ausführlich untersucht⁴⁾.

In jüngster Zeit beschrieben russische Autoren⁵⁾ die Substitution von Wasserstoff in Acridinium- und Chinoxaliniumsalzen durch Indole, Phenole und Dimethylanilin unter den Bedingungen einer „oxidativen Dehydrokondensation“ (Schmelzen der Komponenten mit Schwefel oder Erhitzen in Dimethylformamid unter Luftdurchleiten). Ein Übersichtsartikel ihrer Arbeiten ist seit kurzem zugänglich⁶⁾.

In der vorliegenden Arbeit wird darüber berichtet, daß Pyrimidin und einige seiner einfachen Derivate, unter milden Bedingungen protoniert, mit einer solchen Fülle von aromatischen Substraten zu stabilen Addukten reagieren (ihre Reaktivität erinnert dabei an die von Vilsmeier-Reagenzien), so daß ich vorschlage, in diesem Fall die Sprachrichtung umzukehren und von einem „elektrophilen Angriff durch protonierte Pyrimidine“ zu sprechen⁷⁾.

Die potentielle biochemische und pharmakologische Verwendbarkeit der so darstellbaren Verbindungen war ein weiterer Anlaß für diese Untersuchungen.

Reaktionsbedingungen

Als geeignetes Protonierungs- und Lösungsmittel der Edukte hat sich Trifluoressigsäure (gelegentlich gemischt mit Benzol) erwiesen. Die anfallenden Trifluoracetate wurden in den meisten Fällen für weitere Untersuchungen problemlos in die Hydrochloride übergeführt. Ameisensäure, Essigsäure, methanolische Chlorwasserstofflösung ebenso wie die als Substanz eingesetzten Pyrimidinium-hydrochloride in Methanol führten nur bei besonders reaktiven Aromaten (z. B. Pyrrol, Indol) nach wesentlich längerer Reaktionsdauer zu guten Ausbeuten.

Pyrimidin, Methyl- und Phenylpyrimidine

Bisher wurden sechs Vertreter dieser Reihe untersucht. Sie zeigen deutliche Reaktivitätsunterschiede und lassen sich bezüglich ihrer Reaktionsprodukte in zwei Gruppen einordnen. Tab. 1 demonstriert dies anhand der Reaktion mit Resorcin, dem mit Abstand reaktivsten aromatischen Substrat der Phenolreihe.

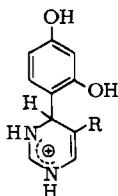
Die analytischen und NMR-Daten (¹H, ¹³C) zeigen, daß die Reaktionsprodukte des Pyrimidins und 5-Methylpyrimidins durch die Formeln 1 und 2 beschrieben werden können. Im Fall der 2- und 4-substituierten Pyrimidine liegen dagegen tricyclische Verbindungen der Form 3 vor, entstanden durch zusätzliche kovalente Addition des Phenolteils an die C-4=C-5-Doppelbindung des Dihydropyrimidiniumteils des Moleküls unter Ausbildung des ungewöhnlichen Ringsystems des 1,3,5-Oxadiazocins.

Aus diesem Grund ließen sich bisher kristalline Reaktionsprodukte des 4-Methyl- und 4-Phenylpyrimidins, im Gegensatz zu Pyrimidin und 5-Methylpyrimidin, nur dann er-

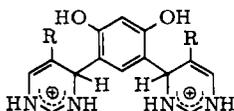
Tab. 1. Reaktion zwischen verschiedenen Pyrimidinen und Resorcin in Trifluoressigsäure/Benzol (1:2)

Pyrimidinderivat	Reaktionsprodukt Ausbeute		Reaktions- bedingungen, Temperatur, Dauer	
	Monosubst.	Disubst.		
Pyrimidin	1a ; 77%	2a ; 7%	20 min,	RT
5-Methylpyrimidin	1b ; 70%	2b ; 14%	2 h,	RT
4,6-Dimethylpyrimidin	0%		48 h,	RF
4-Methylpyrimidin	3a ; 71%	0%	12 h,	RT
2,4-Dimethylpyrimidin	3b ; 62%	0%	12 h,	RT, 4 h RF
4-Phenylpyrimidin	3c ; 74%	0%	24 h,	RT, 4 h RF

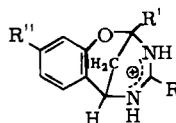
Abkürzungen: RT = Raumtemperatur, RF = Sieden unter Rückfluß



	R
1a	H
b	CH ₃

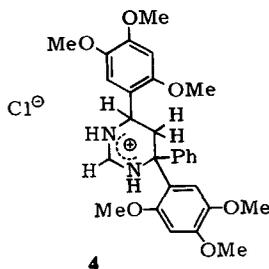


	R
2a	H
b	CH ₃



	R	R'	R''
3a	H	CH ₃	OH
b	CH ₃	CH ₃	OH
c	H	C ₆ H ₅	OH
d	NH ₂	H	OH
e	NH ₂	CH ₃	OH
f	NH ₂	H	OCH ₃

halten, wenn der Reaktionspartner mindestens eine phenolische Hydroxylgruppe besitzt. Die Reaktion mit Phenolethern erfolgt zwar bereitwillig, führt aber zu öligen, hygroskopischen Produkten. Hier liegt vermutlich das „normale“ Substitutionsprodukt der allgemeinen Formel 1 im Gemisch mit seinem kovalenten Hydrat⁸⁾ sowie einem zweifach substituierten Produkt der Form 4 vor. Hinweise dafür lieferte die Reaktion des 4-Phenylpyrimidins mit 1,2,4-Trimethoxybenzol: Nach langer Reaktionsdauer und wiederholter



4

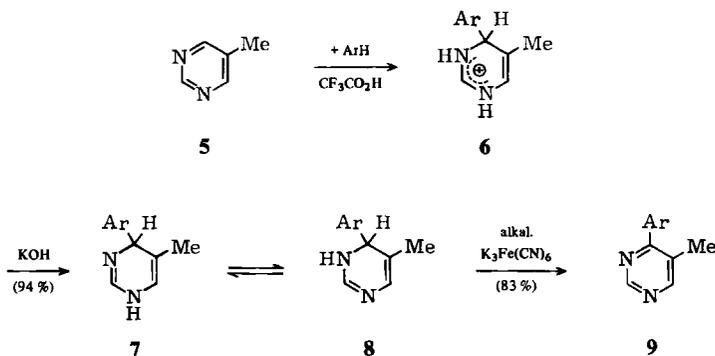
chromatographischer Trennung der Reaktionsprodukte konnten geringe Mengen einer Verbindung isoliert werden, deren $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum mit der Konstitution 4 übereinstimmt.

Am Beispiel des 5-Methylpyrimidins (5) wurde die Anwendungsbreite des neuartigen Reaktionstyps näher untersucht. Tab. 2 faßt die wichtigsten Beispiele zusammen.

Tab. 2. Reaktion zwischen 5-Methylpyrimidin (5) und verschiedenen aromatischen Verbindungen in Trifluoressigsäure/Benzol (1:2) zu Produkten der allgemeinen Konstitution 1 (Mono) und 2 (Di)

Aromatisches Substrat ⁹⁾	Reaktionsbedingungen	Ausb. (%)
Phenol	4 d RT	52
Anisol	5 d RF	67
Brenzcatechin	26 h RF	70
Guajakol	16 h RF, 35 h RT	63
Veratrol	2 d RF	59
Resorcin	0.5 h RT	70 (Mono) + 14 (Di)
Resorcin-dimethylether	0.5 h RT	69 (Mono) + 7 (Di)
Pyrogallol	2 d RT	72
1,2,4-Trimethoxybenzol	4 d RT	58
1,1-Diphenylethylen	20 h RT	57
Pyrrol ¹⁰⁾	3 d RT in Eisessig	72
Indol	1 d RT	38 (Mono) + 10 (Di)
Phenothiazin	3 h RT	75 (Mono) + Spur (Di)
Thiophen	16 h RF	66
Perylen	3 d RT	65

Abkürzungen: RT = Raumtemp., RF = Rückfluß-Sieden, d = Tage



Schema 1. Darstellung und Folgereaktionen des 3,4-Dihydro-4-(4-methoxyphenyl)-5-methylpyrimidin-trifluoroacetats (bzw. -hydrochlorids)

Die primär anfallenden Salze des 4-arylsubstituierten 3,4-Dihydropyrimidins bzw. 3,4-Dihydro-5-methylpyrimidins werden in wäßriger Lösung leicht in die zugrundeliegenden Dihydrobasen übergeführt. Weist die Verbindung keine phenolischen Hydroxylgruppen auf, läßt sie sich fast quantitativ durch Ausethern gewinnen.

Die so erhaltenen Dihydropyrimidine können theoretisch in zwei tautomeren Formen **7** und **8** auftreten. IR- und $^1\text{H-NMR}$ -Spektren zeigen in diesem Fall, daß nur eine Form vorliegt¹¹⁾ und sich kein Gleichgewicht beider einstellt, wie es kürzlich für 2,4-Diphenyl-6-methyl-dihydropyrimidin beschrieben wurde¹²⁾.

Die Dihydropyrimidine sind relativ stabil, werden aber bei Luftzutritt und in der Wärme allmählich zu den 6-Arylsubstituierten Pyrimidinen dehydriert, rasch und damit präparativ durch alkalische Kaliumhexacyanoferrat(III)-Lösung. Der gesamte Reaktionsablauf ist in Schema 1 am Beispiel der Reaktion zwischen Anisol und 5-Methylpyrimidin dargestellt.

Das tricyclische Resorcinaddukt **3e** des 4-Phenylpyrimidins ist als Phenolderivat in stark alkalischem, wäßrigen Medium löslich. Die analoge Dihydrobase fällt jedoch nach Zugabe von Sodalösung, bei pH-Werten zwischen 7 und 8, als feinkristalliner Niederschlag aus.

2-Amino- und 2-Mercaptopyrimidine

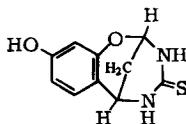
Unter den geschilderten Reaktionsbedingungen lassen sich auch einige Vertreter dieser Verbindungsklassen, allerdings nur mit den reaktivsten Aromaten, umsetzen.

Tab. 3. Reaktion einiger 2-Amino- und 2-Mercaptopyrimidine mit Resorcin in Benzol/Trifluoressigsäure (1:1)

Pyrimidinderivat	Reaktionsbedingungen	Ausb.
2-Amino	1 d RT	91% 3d + 8% disubst. Addukt
2-Amino-4-methyl	2 d RF	85% 3e
2-Amino-4,6-dimethyl	4 d RF	keine Reaktion
2-Mercapto	2 d RT	79% 10
2-Mercapto-4-methyl	30 d RT	keine Reaktion

Abkürzungen: RT = Raumtemp., RF = Rückfluß-Sieden

Ihre Reaktivität und die Konstitution der resultierenden Produkte ähnelt der der 4-Alkyl(4-Phenyl)-substituierten Pyrimidine: Phenolische Hydroxylgruppen des Aromaten führen auch hier zu gut kristallisierenden Produkten, deren analytische Daten das Vorliegen einer tricyclischen Konstitution **3** bzw. **10** bestätigen. **10** fällt, aufgrund der geringen



10

Basizität (cyclischer) Thioharnstoff-Derivate¹³⁾, nicht als analoges Salz, sondern in der Neutralform an. Reaktion mit Phenolethern und mit Indol erfolgt ebenfalls bereitwillig, führt aber wiederum zu öligen, hygroskopischen Produktgemischen, mit denen alle Trennungsversuche bisher erfolglos blieben.

Eine zusätzliche Methylgruppe an C-4 erniedrigt die Reaktivität des 2-Aminopyrimidins deutlich, die des 2-Mercaptopyrimidins dramatisch.

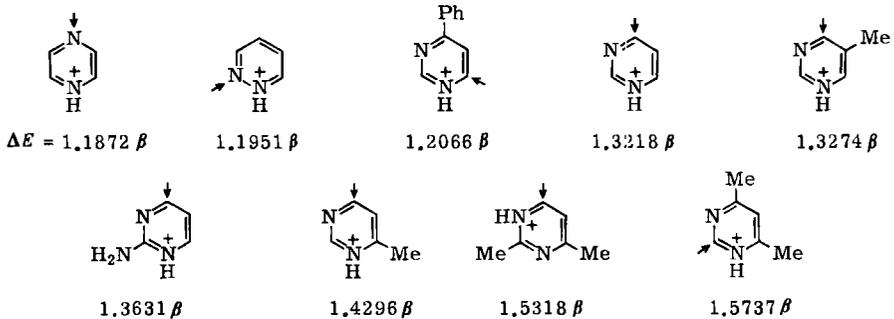
Tab. 3 gibt einen Überblick über die Reaktion der bisher untersuchten 2-Amino- und 2-Mercaptopyrimidin-Derivate mit Resorcin.

Diskussion

Der hier vorgestellte neue Reaktionstyp stellt in gewisser Weise einen Endpunkt der von verschiedenen Arbeitsgruppen beschriebenen Reihe nucleophiler Additionen an Azinium-Kationen dar. Während man den bisher an quartäre Pyrimidiniumsalze addierbaren Reagenzien Wasser (zu kovalenten Hydraten^{8, 14}), Ammoniak und Amide¹⁵, Malonester und ähnliche CH-acide Verbindungen⁴) noch ausgeprägten nucleophilen Charakter zuschreiben kann, gilt das für die meisten Verbindungen der Tab. 2 nur noch formal.

Heterocyclen, die das 1,3-Diazinsystem nicht enthalten, wie Pyridin, Pyrazin, Pyridazin, Chinolin, Chinoxalin und Acridin, reagieren in Trifluoressigsäure nicht einmal spurenweise mit Resorcin, dem „nucleophilsten“ der verwendeten Aromaten. Anellierte 1,3-Diazine wie Chinazolin und Purin zeigen dagegen eine analoge Reaktivität^{7, 16}).

Zum Verständnis der Reaktion soll anstelle einer Diskussion ionischer Grenzstrukturen der protonierten Pyrimidine die leistungsfähigere HMO-Methode herangezogen werden: Berechnet man¹⁷) die Koeffizienten der Grenzorbitale¹⁸) für die Reaktion der verschiedenen protonierten Diazine mit Anisol, so ergibt sich folgende Reihe:



Der Pfeil kennzeichnet die Position, an der der Koeffizient des jeweils niedrigsten unbesetzten Molekülorbitals (LUMO) numerisch am größten ist. Hier sollte die Reaktion durch Wechselwirkung mit dem obersten besetzten Molekülorbital (HOMO) des Anisols stattfinden, das in Position 4 erwartungsgemäß den größten Koeffizienten zeigt. ΔE bezeichnet die Differenz der Energiewerte beider Orbitale:

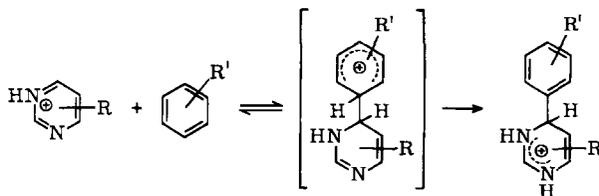
$$\Delta E = E_{\text{HOMO, Anisol}} - E_{\text{LUMO, Diazinium}}$$

Als wahrscheinlichste Position der Protonierung wird diejenige angenommen, bei der sich die geringste Gesamt- π -Energie ergibt. Eine Reaktion sollte umso bereitwilliger erfolgen, je geringer ΔE ist, denn je näher die Frontorbitale energetisch beieinander liegen, desto stärker ist ihre stabilisierende Wechselwirkung.

Die Resultate stehen weitgehend im Einklang mit den Beobachtungen: a) Pyrazin und Pyridazin sollten leicht, aber am Stickstoff angegriffen werden. Eventuell findet mit ihnen eine unter den geschilderten Reaktionsbedingungen nicht beobachtbare reversible Bildung von Assoziat statt. b) Protonierte Pyrimidine reagieren an C-4 und nicht an C-2, also nicht am Kohlenstoffatom mit der größten positiven Ladungsdichte, dem stärksten „Carbenium-Ionen-Charakter“. Wir beobachten demnach einen orbital-kontrollierten Angriff durch ein „weiches“ Nucleophil.

c) Für die beobachtete Reihenfolge der Reaktivität: Pyrimidin > 5-Methylpyrimidin \gg 2-Aminopyrimidin \approx 4-Methylpyrimidin \approx 4-Phenylpyrimidin > 2,4-Dimethylpyrimidin ergibt sich im Fall des 4-Phenylpyrimidins eine Abweichung, vermutlich aufgrund sterischer Einflüsse, die die einfache Methode nicht berücksichtigt.

Die ermittelten Daten erlauben, den Reaktionsmechanismus mit dem bekannten Schema für elektrophile aromatische Substitutionsreaktionen zu beschreiben (Schema 2).



(R = R' = im Text erwähnte Substituenten)

Schema 2. Elektrophile aromatische Substitutionsreaktion mit protonierten Pyrimidinen

Auch das Lösungsmittel begünstigt den vorgeschlagenen Reaktionsverlauf: Trifluoressigsäure erhöht die Geschwindigkeit elektrophiler aromatischer Substitutionsreaktionen, wie *Olah*¹⁹⁾ an einigen Beispielen gezeigt hat.

Für die erstaunlich breit anwendbare⁹⁾ Reaktion scheint aber wesentlich zu sein, daß zu der in der Einleitung erwähnten „klassischen“ Aktivierung einer heterocyclischen C=N-Doppelbindung durch N-Quartärisierung hier ein weiterer energiesenkender und damit den Reaktionsverlauf erleichternder Faktor tritt: Die Ausbildung eines cyclischen „resonanzfähigen“ Amidinium-Systems im Produkt.

Ich danke der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* für eine Sachbeihilfe, Herrn Prof. Dr. M. Wilk, Frankfurt, für seine Unterstützung und Herrn Dr. G. V. Boyd, London, für die Durchführung und Überlassung der HMO-Berechnungen.

Experimenteller Teil

Die Reaktionen wurden dünnschichtchromatographisch auf Kieselgel 60 F₂₅₄ (Fa. Merck) verfolgt, Laufmittelsystem Benzol/Methanol/Aceton/Eisessig (14:4:1:1). Schmelzpunkte im Kupferblock (unkorrigiert). – Spektren wurden mit folgenden Geräten gemessen: UV: Beckman Modell 25; MS: Varian-MAT SM 1B; NMR: Wenn nicht anders angegeben, in [D₆]DMSO mit Hexamethyldisiloxan als int. Standard, mit Bruker WH 270.

Die Ausgangschemikalien wurden im Handel erworben und ohne weitere Reinigung eingesetzt. Die Pyrimidinderivate stammen aus folgenden Quellen: Pyrimidin (Sigma); 4-Phenylpyrimidin (Aldrich); 4- und 5-Methylpyrimidin, 2-Amino- und 2-Mercaptopyrimidin (EGA).

2,4-Dimethylpyrimidin²⁰⁾ und 4,6-Dimethylpyrimidin²¹⁾ wurde nach den Literaturangaben hergestellt.

Abkürzung: TFE = Trifluoressigsäure.

Allgemeine Reaktionsbedingungen

1. Darstellungsvarianten A – G

A) Äquimolare Mengen der Reaktionspartner werden in Benzol/TFE (2:1, 10 ml pro mmol) bei Raumtemp. oder unter Rückfluß magnetisch gerührt, vgl. Tabellen 1 – 3.

B) Statt des Gemisches wird reine TFE verwendet (3 ml pro mmol). In beiden Fällen A und B wird zur Beendigung der Reaktion die Hauptmenge des Lösungsmittels abdestilliert.

Will man das Produkt als Hydrochlorid erhalten, wird der Destillationsrückstand mit Methanol und konz. Salzsäure versetzt und eingedampft.

C) Ausschließlich monosubstituierte Resorcinaddukte werden erhalten, wenn man zu einer Resorcinlösung in TFE (2 ml pro mmol) langsam unter Rühren die äquimolare Menge Pyrimidin oder 5-Methylpyrimidin, in Benzol gelöst, tropft.

D) Die disubstituierten Resorcinaddukte sind das Hauptprodukt, wenn man zu der Lösung von Pyrimidin oder 5-Methylpyrimidin in TFE (1 ml pro mmol) langsam unter Rühren die halbe molare Menge Resorcin, in TFE gelöst, tropft.

E) Wie B, jedoch mit Essigsäure statt TFE.

F) Pyrimidin- bzw. 5-Methylpyrimidin-hydrochlorid wird durch Eindampfen einer wäßrigen salzsauren Lösung hergestellt und das getrocknete Salz mit der äquimolaren Menge des Aromaten in Methanol gelöst (2 ml pro mmol).

G) Äquimolare Mengen der Edukte werden mit einer in der Kälte gesättigten methanolischen Chlorwasserstofflösung versetzt (10 ml pro mmol).

In allen Fällen A – G wird die Reaktion abgebrochen, wenn das Dünnschichtchromatogramm der Mischung vollständigen Umsatz (z. B. bei den Phenolen) oder das verstärkte Auftreten von Nebenprodukten (z. B. bei den polycyclischen Aromaten) erkennen läßt.

2. Reinigungsvarianten I – III

I. In der Mehrzahl der Fälle kristallisiert das Produkt aus den eingegengten, mit Methanol (und gegebenenfalls HCl) versetzten Reaktionsmischungen beim Eindunsten aus.

II. Bleibt der eingedunstete Ansatz zähflüssig, wird er im Rotationsverdampfer wiederholt mit absol. Ethanol bei 60°C eingedampft, danach mit Aceton digeriert. Das Reaktionsprodukt resultiert als feinkristalliner Rückstand, oft bereits analysenrein.

III. Bringt auch Methode II keinen Erfolg oder wird eine unvollständige Reaktion abgebrochen, wird das im Rotationsverdampfer eingedampfte Reaktionsgemisch mit möglichst wenig Methanol aufgenommen und über eine Säule mit Sephadex LH 20 chromatographiert, eventuell mehrfach. Methanol eluiert dabei in der Reihenfolge steigenden Elutionsvolumens: Disubstituierte < monosubstituierte Reaktionsprodukte < Pyrimidiniumsalze < Pyrimidine < polare < unpolare aromatische Verbindungen.

4-Arylsubstituierte 3,4-Dihydropyrimidinium-Salze

4-(4-Methoxyphenyl)-3,4-dihydropyrimidin-hydrochlorid: Nach Variante B, I (61.5 mmol, 2 h, Rückflußkochen). Ausb. 63%, Schmp. 198°C. – UV (Ethanol): λ_{max} (log ϵ) = 271 (3.64), 249 nm

(3.71). — $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 11.4$ (1 H, breites s, NH), 10.8 (1 H, breites s, NH), 8.19 (1 H, s, 2-H), 7.28 (2 H, d, $J = 8.2$ Hz, Phenyl-2,6-H), 6.96 (2 H, d, $J = 8.2$ Hz, Phenyl-3,5-H), 6.36 (1 H, d, $J = 7.8$ Hz, 6-H), 5.34 (1 H, d, $J = 3.3$ Hz, 4-H), 5.17 (1 H, dd, $J = 7.8$ und 3.3 Hz, 5-H), 3.70 (3 H, s, OCH_3).

$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}$ (224.7) Ber. C 58.80 H 5.83 N 12.47 Gef. C 58.65 H 5.83 N 12.30

4-(2,4-Dihydroxyphenyl)-3,4-dihydropyrimidinium-trifluoracetat (1a): Nach Methode A, III (12.5 mmol, 15 min, Raumtemp.), Ausb. 77%. — $^1\text{H-NMR}^{22)}$ ($\text{C}_3\text{D}_6\text{O}$): $\delta = 11.2$ (1 H, breites s, NH), 10.0 (1 H, breites s, NH), 8.6 (2 H, breites s, phenol. OH), 8.12 (1 H, s, 2-H), 7.06 (1 H, d, $J = 8$ Hz, Phenyl-6-H), 6.56 (1 H, d, $J = 1.8$ Hz, Phenyl-3-H), 6.42 (2 H, dd, $J = 8$ und 1.8 Hz, Phenyl-5- und 6-H, zufällige Äquivalenz), 5.66 (1 H, d, $J = 3.2$ Hz, 4-H), 5.24 (1 H, dd, $J = 8$ und 3.2 Hz, 5-H).

$\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4$ (304.2) Ber. C 47.38 H 3.64 N 9.21 Gef. C 48.15 H 3.79 N 9.06

4,6-Bis(3,4-dihydro-4-pyrimidinyl)resorcin-dihydrochlorid (2a): Nach Variante D, I (20 mmol, 1 h, Rückflußkochen). Ausb. 94%, Schmp. 241°C. — $^1\text{H-NMR}^{23)}$: $\delta = 10.8$ (4 H, breites s, NH), 8.25 (2 H, s, Pyrimidinyl-2-H), 7.08 (1 H, s, 5-H), 6.65 (1 H, s, 2-H), 6.43 (2 H, d, $J = 8$ Hz, Pyrimidinyl-6-H), 5.55 (2 H, d, $J = 3.5$ Hz, Pyrimidinyl-4-H), 5.15 (2 H, dd, $J = 8$ und 3.5 Hz, Pyrimidinyl-5-H), ein breites, nichtintegriertes Signal zwischen 2.5 und 4.5 ppm wird vermutlich durch phenol. OH verursacht.

$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2$ (343.2) Ber. C 48.99 H 4.70 N 16.32 Gef. C 48.79 H 4.57 N 16.20

4-(3-Perylenyl)-3,4-dihydropyrimidinium-perchlorat: Nach Variante A, III (3 mmol, 3 d, Raumtemp.), Ausb. 58%. — $^1\text{H-NMR}^{24)}$: $\delta = 11.17$ (2 H, breites s, NH), 8.5–7.4 (12 H, m, Perylenyl-H und 2-H), 6.52 (1 H, d, $J = 8$ Hz, 6-H), 6.24 (1 H, d, $J = 3$ Hz, 4-H), 5.34 (1 H, dd, $J = 8$ und 3 Hz, 5-H). — MS (70 eV, 150°C): $m/e = 330.1156$ (Basispeak), ber. für $\text{C}_{24}\text{H}_{14}\text{N}_2$ ($\text{M}^+ - 2$) 330.1157.

$\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_4$ (432.9) Ber. C 66.59 H 3.96 N 6.47 Gef. C 66.84 H 3.82 N 6.30

4-Arylsubstituierte 3,4-Dihydro-5-methylpyrimidinium-Salze

4-(4-Hydroxyphenyl)-5-methyl-3,4-dihydropyrimidin-hydrochlorid: Darstellung nach Variante B, II (48 mmol, 4 d, Raumtemp.), Ausb. 55%, Schmp. 170°C. — $^1\text{H-NMR}^{23)}$: $\delta = 11.51$ (1 H, d, $J = 4$ Hz, NH), 10.83 (1 H, d, $J = 4$ Hz, NH), 8.30 (2 H, m, 2-H und phenol. OH), 7.23 (2 H, d, $J = 9$ Hz, Phenyl-2,6-H), 6.95 (2 H, d, $J = 9$ Hz, Phenyl-3,5-H), 6.33 (1 H, relativ breites s, 6-H), 5.23 (1 H, s, 4-H), 1.43 (3 H, s, CH_3).

$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}$ (224.7) Ber. C 58.80 H 5.83 N 12.47 Gef. C 58.85 H 5.77 N 12.53

4-(4-Methoxyphenyl)-5-methyl-3,4-dihydropyrimidin-hydrochlorid (6): Darstellung nach Variante A, I (30 mmol, 5 d, Rückflußkochen), Ausb. 67%, Schmp. 214°C. — UV (Ethanol): λ_{max} (log ϵ) = 280 (3.66) (sh), 273 (3.70), 246 nm (3.82). — $^1\text{H-NMR}^{23)}$: $\delta = 11.7$ (1 H, breites s, NH), 11.0 (1 H, breites s, NH), 8.25 (1 H, breites s, 2-H), 7.32 (2 H, d, $J = 8.8$ Hz, Phenyl-2,6-H), 6.96 (2 H, d, $J = 8.8$ Hz, Phenyl-3,5-H), 6.32 (1 H, relativ breites s, 6-H), 5.26 (1 H, s, 4-H), 3.73 (3 H, s, OCH_3), 1.42 (3 H, s, CH_3).

$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}$ (238.7) Ber. C 60.38 H 6.33 N 11.73 Gef. C 60.39 H 6.45 N 11.74

4-(3,4-Dihydroxyphenyl)-5-methyl-3,4-dihydropyrimidin-hydrochlorid: Darstellung nach Variante B, I (55 mmol, 2 d, Rückflußkochen), Ausb. 78%, Schmp. 96°C. — $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 10.9$ (2 H, sehr breites Signal, NH), 9.23 (2 H, breites Signal, phenol. OH), 8.16 (1 H, s, 2-H), 6.76 (1 H, d, $J = 8$ Hz, Phenyl-5-H), 6.74 (1 H, d, $J = 1.9$ Hz, Phenyl-2-H), 6.58 (1 H, dd, $J = 8$ und 1.8 Hz, Phenyl-6-H), 6.24 (1 H, s, 6-H), 5.03 (1 H, s, 4-H), 1.38 (3 H, s, CH_3).

Die Verbindung liegt als Monohydrat vor:

$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (258.7) Ber. C 51.07 H 5.84 N 10.83 Gef. C 50.40 H 5.32 N 10.68

4-(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)-5-methyl-3,4-dihydropyrimidin-hydrochlorid: Darstellung nach Variante B, II (0.1 mol, 20 h, Rückflußkochen), Ausb. 58%, Schmp. 185°C. — ¹H-NMR: δ = 11.4 (1 H, breites Signal, NH), 10.7 (1 H, breites Signal, NH), 9.33 (1 H, s, phenol. OH), 8.15 (1 H, s, 2-H), 6.88 (1 H, d, *J* = 1.9 Hz, Phenyl-2-H), 6.83 (1 H, d, *J* = 8 Hz, Phenyl-5-H), 6.72 (1 H, dd, *J* = 8 und 1.9 Hz, Phenyl-6-H), 6.24 (1 H, s, 6-H), 5.13 (1 H, s, 4-H), 3.72 (3 H, s, OCH₃), 1.40 (3 H, s, CH₃).

C₁₂H₁₅ClN₂O₂ (254.7) Ber. C 56.59 H 5.94 N 11.00 Gef. C 56.59 H 5.93 N 11.08

4-(3,4-Dimethoxyphenyl)-5-methyl-3,4-dihydropyrimidin-hydrochlorid: Darstellung nach Variante B, II (40 mmol, 2 d, Rückflußkochen), Ausb. 75%, Schmp. 200°C. — ¹H-NMR: δ = 11.47 (1 H, breites s, NH), 10.77 (1 H, breites s, NH), 8.17 (1 H, s, 2-H), 6.98 (1 H, d, *J* = 8 Hz, Phenyl-5-H), 6.93 (1 H, d, *J* = 1.8 Hz, Phenyl-2-H), 6.85 (1 H, dd, *J* = 8 und 1.8 Hz, Phenyl-6-H), 6.28 (1 H, s, 6-H), 5.20 (1 H, s, 4-H), 3.72 (6 H, s, 2 OCH₃), 1.42 (3 H, s, CH₃).

C₁₃H₁₇ClN₂O₂ (268.8) Ber. C 58.10 H 6.38 N 10.42 Gef. C 58.02 H 6.46 N 10.36

4-(2,4-Dihydroxyphenyl)-5-methyl-3,4-dihydropyrimidin-hydrochlorid (1b): Darstellung nach Variante C, II (20 mmol, 1 h, Raumtemp.), Ausb. 94%, Schmp. 221°C. — UV (Ethanol): λ_{max} (log ε) = 286.5 nm (3.72). — ¹H-NMR²³⁾ (CD₃OD): δ = 10–7.5 (4 H, sehr breites s, NH und OH), 7.94 (1 H, s, 2-H), 6.99 (1 H, d, *J* = 8.5 Hz, Phenyl-6-H), 6.55 (1 H, d, *J* = 2.3 Hz, Phenyl-3-H), 6.42 (1 H, dd, *J* = 8.5 und 2.3 Hz, Phenyl-5-H), 6.16 (1 H, s, 6-H), 5.49 (1 H, s, 4-H), 1.45 (3 H, s, CH₃). Die Kopplungskonstanten der Phenylprotonen wurden einem 270-MHz-Spektrum (in [D₆]DMSO) entnommen. — ¹³C-NMR²⁵⁾ (67.88 MHz, [D₆]DMSO): 158.3 (s, Phenyl-C-2), 156.2 (s, Phenyl-C-4), 147.5 (d, C-2), 131.4 (d, Phenyl-C-6), 119.4 (s, Phenyl-C-1), 119.3 (s, C-5), 116.4 (d, C-6), 108.7 (d, Phenyl-C-5), 103.8 (d, Phenyl-C-2), 52.7 (d, C-4), 16.9 (q, CH₃).

C₁₁H₁₃ClN₂O₂ (240.7) Ber. C 54.89 H 5.44 N 11.64 Gef. C 54.48 H 5.65 N 11.44

4,6-Bis(5-methyl-3,4-dihydro-4-pyrimidinyl)resorcin-dihydrochlorid (2b): Als Nebenprodukt einer Reaktion nach Variante A, III (10 mmol, 10 h, Raumtemp.), Ausb. 14%, Schmp. 272°C. — ¹H-NMR: δ = 10.3 (2 H, breites Signal, NH), 8.08 (2 H, s, Pyrimidinyl-2-H), 6.86 (1 H, s, 5-H), 6.68 (1 H, s, 2-H), 6.18 (2 H, s, Pyrimidinyl-6-H), 5.30 (2 H, s, Pyrimidinyl-4-H), 3.33 (4 H, breites Signal, phenol. OH und Lösungsmittel-Wasser), 1.38 (6 H, s, CH₃).

C₁₆H₂₀Cl₂N₄O₂ (371.3) Ber. C 51.76 H 5.43 N 15.09 Gef. C 51.68 H 5.51 N 14.92

4-(2,4-Dimethoxyphenyl)-5-methyl-3,4-dihydropyrimidin-hydrochlorid: Darstellung nach Variante A, II (40 mmol, 1 h, Raumtemp.), Ausb. 69%, Schmp. 233°C. — UV (Ethanol): λ_{max} (log ε) = 280 nm (3.78). — ¹H-NMR²²⁾ (CD₃OD): δ = 7.89 (1 H, s, 2-H), 7.12 (1 H, d, *J* = 8 Hz, Phenyl-6-H), 6.51 (1 H, d, *J* = 2 Hz, Phenyl-3-H), 6.47 (1 H, dd, *J* = 8 und 2 Hz, Phenyl-5-H), 6.15 (1 H, s, 6-H), 5.42 (1 H, s, 4-H), 3.77 (3 H, s, OCH₃), 3.71 (3 H, s, OCH₃), 1.45 (3 H, s, CH₃).

C₁₃H₁₇ClN₂O₂ (268.8) Ber. C 58.10 H 6.38 N 10.42 Gef. C 57.96 H 6.40 N 10.36

4-(2,3,4-Trihydroxyphenyl)-5-methyl-3,4-dihydropyrimidin-hydrochlorid: Darstellung nach Variante A, I (80 mmol, 2 d, Raumtemp.), Ausb. 71%, Schmp. 203°C. — ¹H-NMR²²⁾ ([D₆]DMSO + CDCl₃): δ = 10.2 (2 H, sehr breites s, NH), 8.9 (3 H, breites s, phenol. OH), 8.00 (1 H, s, 2-H), 6.45 (1 H, d, *J* = 8 Hz, Phenyl-6-H), 6.31 (1 H, d, *J* = 8 Hz, Phenyl-5-H), 6.11 (1 H, s, 6-H), 5.33 (1 H, s, 4-H), 1.43 (3 H, s, CH₃).

C₁₁H₁₃ClN₂O₃ (256.7) Ber. C 51.47 H 5.10 N 10.91 Gef. C 51.42 H 5.02 N 11.10

4-(2,4,5-Trimethoxyphenyl)-5-methyl-3,4-dihydropyrimidin-hydrochlorid: Darstellung nach Variante B, II (50 mmol, 1 d, Rückflußkochen), Ausb. 62%, Schmp. 113°C. — ¹H-NMR²³⁾: δ = 11.1 (2 H, sehr breites s, NH), 8.17 (1 H, s, 2-H), 6.87 (1 H, s, Phenyl-6-H), 6.80 (1 H, s, Phenyl-3-H),

6.27 (1H, relativ breites s, 6-H), 5.45 (1H, s, 4-H), 3.81 (6H, s, 2 OCH₃), 3.70 (3H, s, OCH₃), 1.43 (3H, s, CH₃). – Die Verbindung liegt als Hydrat vor:

C₁₄H₁₉ClN₂O₃ · H₂O (316.8) Ber. C 53.08 H 6.68 N 8.84 Gef. C 52.90 H 6.59 N 8.86

2-(5-Methyl-3,4-dihydro-4-pyrimidinyl)-1,1-diphenylethylen-hydrochlorid: Darstellung nach Variante A, II (10 mmol, 20 h, Raumtemp.), Ausb. 57%, Schmp. 210°C. – ¹H-NMR ([D₆]Aceton): δ = 11.8 (1H, breites s, NH), 11.14 (1H, breites s, NH), 8.24 (1H, breites s, 2-H), 7.5–7.2 (10H, mm, Phenyl-H), 6.13 (1H, d, J = 9.2 Hz, 4-H), 6.11 (1H, s, 6-H), 4.66 (1H, d, J = 9.2 Hz, Ethylen-2-H), 1.44 (3H, s, CH₃).

C₁₉H₁₉ClN₂ (310.8) Ber. C 73.42 H 6.16 N 9.01 Gef. C 73.07 H 6.21 N 9.03

5-Methyl-4-(2-pyrrolyl)-3,4-dihydropyrimidinium-acetat: Darstellung nach Variante E, I (14 mmol, 3 d, Raumtemp.), Ausb. 72%, Schmp. 163°C. – UV (Ethanol): λ_{max} (log ε) = 277 nm (3.56). – ¹H-NMR ([D₆]DMSO + TFE): δ = 11.1 (1H, breites s, NH), 11.0 (1H, breites s, NH), 10.4 (1H, breites s, NH), 8.12 (1H, t bzw. dd, J = 5 Hz, 2-H), 6.76 (1H, s, Pyrrolyl-5-H), 6.20 (1H, relativ breites s, 6-H), 6.05 (1H, s, Pyrrolyl-3-H), 6.00 (1H, m, J = 3 Hz, Pyrrolyl-4-H), 5.27 (1H, s, 4-H), 1.86 (3H, s, Acetat), 1.42 (3H, s, CH₃). Für die vorgeschlagene Zuordnung wurde mit katalogisierten Spektren von Pyrrolderivaten verglichen.

C₁₁H₁₅N₃O₂ (221.3) Ber. C 59.71 H 6.83 N 18.99 Gef. C 59.46 H 6.76 N 18.74

4-(3-Indolyl)-5-methyl-3,4-dihydropyrimidin-hydrochlorid: Darstellung nach Variante F, III (5 mmol, 4 h, Raumtemp.), Ausb. 91%, Schmp. 115°C. – ¹H-NMR: δ = 11.32 (1H, s, Indolyl-NH), 11.2 (1H, breites s, NH), 10.4 (1H, breites s, NH), 8.18 (1H, s, 2-H), 7.5–7.4 (3H, mm, Indolyl-H), 7.13–6.99 (2H, mm, Indolyl-H), 6.27 (1H, s, 6-H), 5.54 (1H, s, 4-H), 1.41 (3H, s, CH₃).

C₁₃H₁₄ClN₃ (247.7) Ber. C 63.03 H 5.70 N 16.96 Gef. C 62.70 H 5.83 N 16.60

5-Methyl-4-(3-phenothiazinyl)-3,4-dihydropyrimidin-hydrochlorid: Darstellung nach Variante A, I (40 mmol, 3 h, Raumtemp.), Ausb. 75%, Schmp. 262°C. – ¹H-NMR ([D₆]DMSO + TFE): δ = 11.1 (1H, relativ breites s, NH), 10.4 (1H, relativ breites s, NH), 8.82 (1H, s, Phenothiazinyl-NH), 8.12 (1H, dd, J = 5 Hz, 2-H), 6.92 (4H, m, Phenothiazinyl-H (1, 4, 6, 9?)), 6.69 (3H, m, Phenothiazinyl-H (2, 7, 8?)), 6.24 (1H, s, 6-H), 5.07 (1H, s, 4-H), 1.39 (3H, s, CH₃).

C₁₇H₁₆ClN₃S (329.9) Ber. C 61.90 H 4.89 N 12.74 Gef. C 61.23 H 4.92 N 12.89

5-Methyl-4-(2-thienyl)-3,4-dihydropyrimidin-hydrochlorid: Darstellung nach Variante B, II (32 mmol, 6 h, Rückflußkochen), Ausb. 71%, Schmp. 216°C. – UV (Ethanol): λ_{max} (log ε) = 280 (3.39) (sh), 235 nm (3.82). – ¹H-NMR: δ = 11.25 (2H, breites s, NH), 8.22 (1H, s, 2-H), 7.59 (1H, d, J = 5 Hz, Thienyl-5-H), 7.12 (1H, d, J = 3.5 Hz, Thienyl-3-H), 7.02 (1H, dd, J = 5 und 3.5 Hz, Thienyl-4-H), 6.30 (1H, s, 6-H), 5.62 (1H, s, 4-H), 1.51 (3H, s, CH₃), für die vorgeschlagene Zuordnung wurde mit katalogisierten Spektren von Thiophenderivaten verglichen.

C₉H₁₁ClN₂S (214.7) Ber. C 50.35 H 5.16 N 13.05 Gef. C 50.58 H 5.44 N 12.87

5-Methyl-4-(3-perylenyl)-3,4-dihydropyrimidinium-trifluoracetat: Darstellung nach Variante A, III (5 mmol, 6 d, Raumtemp.), Ausb. 41%, Schmp. 220°C. – UV (Methanol): λ_{max} (log ε) = 441 (4.45), 415 (4.34), 393 (4.00), 253 (4.47), 247 nm (4.34) (sh). – MS (70 eV): m/e = 344.1289 (Basispeak), ber. für C₂₅H₁₆N₂ = 344.1313 (M⁺ – 2).

C₂₇H₁₉F₃N₂O₂ (460.5) Ber. C 70.43 H 4.16 N 6.08 Gef. C 70.74 H 4.03 N 6.00

Addukte der 2- und/oder 4-substituierten Pyrimidine

4-Phenyl-4,6-bis(2,4,5-trimethoxyphenyl)-3,4,5,6-tetrahydropyrimidin-hydrochlorid (4): Darstellung nach Variante B, III (10 mmol, 10 d Raumtemp. + 4 d Rückflußkochen). Aus einer chromatographisch einheitlichen Fraktion der 3. Säulentrennung über Sephadex LH 20/Methanol kristal-

lisieren 120 mg (5%) als Hydrat. Schmp. 168°C. — UV (Ethanol): λ_{\max} (log ϵ) = 291 nm (4.14). — ¹H-NMR: δ = 11.44 (1 H, d, J = 5.5 Hz, NH), 10.28 (1 H, d, J = 5.5 Hz, NH), 8.21 (1 H, dd, J = 5.5 Hz, 2-H), 7.21 (5 H, m, Phenyl-H), 7.07, 7.00, 6.73 und 6.69 (jeweils 1 H, s, Trimethoxyphenyl-H), 4.75 (1 H, d, J = 11 Hz, 4-H), 3.78 (6 H, s, 2 OCH₃), 3.74 (3 H, s, OCH₃), 3.73 (3 H, s, OCH₃), 3.68 (3 H, s, OCH₃), 3.47 (3 H, s, OCH₃), 3.16 (1 H, d, J = 13 Hz, CH₂), 2.15 (1 H, dd, J = 11 und 13 Hz, CH₂); CH₂ und 4-H bilden ein AMX-System mit J_{AX} = 11, J_{MX} = 13 und J_{AM} < 5 Hz.

C₂₈H₃₃ClN₂O₆ · H₂O (547.1) Ber. C 61.48 H 6.45 N 5.12 Gef. C 61.45 H 6.33 N 5.44

Resorcinaddukte als Benz[g][1,3,5]oxadiazocin-Derivate

2-Methyl-3,6-dihydro-2H-2,6-methanobenz[g][1,3,5]oxadiazocin-9-ol-hydrochlorid (3a): Die Darstellung gelingt nach Variante A, I (20 mmol, 1 d, Raumtemp.), Ausb. 67%, Schmp. 212°C. — UV (Ethanol): λ_{\max} (log ϵ) = 284 (3.20), 277 nm (3.22). — ¹H-NMR: δ = 11.2 (2 H, breites s, 2 NH), 9.8 (1 H, breites s, OH), 8.34 (1 H, s, 4-H), 7.03 (1 H, d, J = 8.4 Hz, 7-H), 6.38 (1 H, dd, J = 8.4 und 1.8 Hz, 8-H), 6.27 (1 H, d, J = 1.8 Hz, 10-H), 4.76 (1 H, dd, J = 2.4 und 3.0 Hz, 6-H), 2.16 (1 H, dd, J = 14.1 und 2.4 Hz, CH₂), 2.03 (1 H, dd, J = 14.1 und 3.0 Hz, CH₂), 1.71 (3 H, s, CH₃). — ¹³C-NMR^{25, 26} (67.89 MHz, D₂O): δ = 158.2 (s, C-10a), 152.4 (s, C-9), 152.0 (d, C-4), 131.0 (d, C-7), 114.0 (s, C-6a), 110.5 (d, C-8), 104.2 (d, C-10), 80.2 (s, C-2), 44.4 (d, C-6), 29.8 (t, CH₂), 24.9 (q, CH₃).

C₁₁H₁₃ClN₂O₂ (240.7) Ber. C 54.89 H 5.44 N 11.64 Gef. C 54.64 H 5.38 N 11.68

2,4-Dimethyl-3,6-dihydro-2H-2,6-methanobenz[g][1,3,5]oxadiazocin-9-ol-hydrochlorid (3b): Darstellung nach Variante A, III (10 mmol, 6 h, Rückflußkochen), Ausb. 56%, Schmp. 248°C. — UV (Ethanol): λ_{\max} (log ϵ) = 283 (3.25), 277 nm (3.28). — ¹H-NMR: δ = 11.2 (1 H, breites s, NH), 10.6 (1 H, breites s, NH), 9.71 (1 H, s, phenol. OH), 7.00 (1 H, d, J = 8.2 Hz, 7-H), 6.35 (1 H, dd, J = 8.2 und 1.8 Hz, 8-H), 6.24 (1 H, d, J = 1.8 Hz, 10-H), 4.72 (1 H, s, 6-H), 2.12 (1 H, d, J = 12 Hz, CH₂), 2.09 (3 H, s, 4-CH₃), 2.00 (1 H, d, J = 12 Hz, CH₂), 1.71 (3 H, s, 2-CH₃).

C₁₂H₁₅ClN₂O₂ (254.7) Ber. C 56.58 H 5.94 N 11.00 Gef. C 56.52 H 6.00 N 10.99

2-Phenyl-3,6-dihydro-2H-2,6-methanobenz[g][1,3,5]oxadiazocin-9-ol-hydrochlorid (3c): Darstellung nach Variante G, I (1 mmol, 12 h, Raumtemp.), Ausb. 93%, Schmp. 245°C. — UV (Ethanol): λ_{\max} (log ϵ) = 281 (3.26) (sh), 276 nm (3.38). — ¹H-NMR: δ = 11.3 (2 H, breites s, NH), 9.84 (1 H, s, phenol. OH), 8.74 (1 H, s, 4-H), 7.67 (2 H, d, J = 8.2 Hz, Phenyl-H_o), 7.45 (3 H, m, übrige Phenyl-H), 7.09 (1 H, d, J = 8.3 Hz, 7-H), 6.46 (1 H, s, 10-H), 6.44 (1 H, d, J = 8.3 Hz, 8-H), 4.86 (1 H, s, 6-H), 2.36 (1 H, d, J = 11 Hz, CH₂), 2.27 (1 H, d, J = 11 Hz, CH₂).

C₁₆H₁₅ClN₂O₂ (302.8) Ber. C 63.47 H 4.99 N 9.26 Gef. C 63.35 H 5.05 N 9.34

4-Amino-3,6-dihydro-2H-2,6-methanobenz[g][1,3,5]oxadiazocin-9-ol-hydrochlorid (3d): Darstellung nach Variante A, III (2 mmol, 12 h, Raumtemp.), Ausb. 91%, Schmp. 233°C. — UV (Ethanol): λ_{\max} (log ϵ) = 283 (3.27), 277 nm (3.31). — ¹H-NMR: δ = 9.64 (1 H, s, phenol. OH), 9.17 (1 H, relativ breites s, NH), 9.02 (1 H, relativ breites s, NH), 7.41 (2 H, s, NH₂), 7.01 (1 H, d, J = 8.8 Hz, 7-H), 6.34 (1 H, dd, J = 8.8 und 2.2 Hz, 8-H), 6.23 (1 H, d, J = 2.2 Hz, 10-H), 5.65 (1 H, relativ breites s, 2-H), 4.52 (1 H, relativ breites s, 6-H), 2.09 (1 H, d, J = 13.5 Hz, CH₂), 1.98 (1 H, d, J = 13.5 Hz, CH₂), Zuordnung des OH-Signals (9.64 ppm) auch aufgrund des Vergleichs mit 3f. — ¹³C-NMR²⁵ (67.88 MHz, in D₂O, Bezug: Dioxan = 67.4 ppm): δ = 158.3 (C-9), 154.1 (C-10a), 151.5 (C-4), 131.1 (C-7), 115.9 (C-6a), 110.4 (C-8), 104.4 (C-10), 74.1 (C-2), 42.5 (CH₂), 25.6 (C-6).

Die kristallinen Analysenproben (kristallisiert aus Methanol; Methanol + Aceton; Wasser) enthielten stets Kristallwasser. Den Berechnungen wurde ein Hemihydrat zugrunde gelegt:

C₁₀H₁₂ClN₃O₂ · 0.5 H₂O (250.7) Ber. C 47.91 H 5.23 N 16.76 Gef. C 47.98 H 5.26 N 16.97

4-Amino-2-methyl-3,6-dihydro-2H-2,6-methanobenz[g][1,3,5]oxadiazocin-9-ol-hydrotrifluoracetat (3e): Darstellung nach Variante A, I (20 mmol, 2 d, Rückflußkochen), Ausb. 84%, Schmp.

230 °C. – UV (Ethanol): λ_{\max} (log ϵ) = 281 (3.33) (sh), 277 nm (3.39). – $^1\text{H-NMR}$: δ = 9.60 (1 H, s, phenol. OH), 9.32 (1 H, s, NH), 9.01 (1 H, relativ breites s, NH), 7.32 (2 H, relativ breites s, NH_2), 6.99 (1 H, d, J = 8.3 Hz, 7-H), 6.32 (1 H, dd, J = 8.3 und 2 Hz, 8-H), 6.17 (1 H, d, J = 2 Hz, 10-H), 4.53 (1 H, relativ breites s, 6-H), 2.09 (2 H, relativ breites s, CH_2), 1.65 (3 H, s, CH_3).

$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4$ (333.3) Ber. C 46.85 H 4.23 N 12.62 Gef. C 46.88 H 4.33 N 12.75

4-Amino-9-methoxy-3,6-dihydro-2H-2,6-methanobenz[*g*][1,3,5]oxadiazocin-hydrochlorid (3f): Darstellung nach Variante A, I (0.1 mol, 1 d, Raumtemp.), Ausb. 44%, Schmp. 242 °C. – $^1\text{H-NMR}$: δ = 9.25 (1 H, s, NH), 9.07 (1 H, s, NH), 7.47 (2 H, s, NH_2), 7.14 (1 H, d, J = 8.2 Hz, 7-H), 6.50 (1 H, dd, J = 8.2 und 2.5 Hz, 8-H), 6.40 (1 H, d, J = 2.5 Hz, 10-H), 5.70 (1 H, s, 2-H), 4.58 (1 H, s, 6-H), 3.66 (3 H, s, OCH_3), 2.11 (1 H, d, J = 13 Hz, CH_2), 2.03 (1 H, d, J = 13 Hz, CH_2).

$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{O}_2$ (255.7) Ber. C 51.67 H 5.52 N 16.43 Gef. C 51.53 H 5.60 N 16.25

9-Hydroxy-2,3,5,6-tetrahydro-4H-2,6-methanobenz[*g*][1,3,5]oxadiazocin-4-thion (10): Darstellung nach Variante B, III (50 mmol, 2 d, Raumtemp.), Ausb. 79%, Schmp. 240 °C. – UV (Ethanol): λ_{\max} (log ϵ) = 281 (3.42) (sh), 276 (3.52) (sh), 250 nm (4.20). – MS (70 eV, 260 °C): Molpeak: 222.0465, ber. für $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ 222.0463. – $^1\text{H-NMR}^{27)}$: δ = 9.47 (1 H, breites s, phenol. OH), 9.14 (1 H, d, J = 5 Hz, 5-H), 9.03 (1 H, d, J = 5 Hz, 3-H), 6.93 (1 H, d, J = 8.3 Hz, 7-H), 6.34 (1 H, dd, J = 8.3 und 2.5 Hz, 8-H), 6.21 (1 H, d, J = 2.5 Hz, 10-H), 5.38 (1 H, dd, J = 5 und 2 Hz, 2-H), 4.25 (1 H, relativ breites d, J = 2 Hz, 6-H), 2.05 (1 H, d, J = 13.5 Hz, CH_2), 1.93 (1 H, dd, J = 13.5 und 2 Hz, CH_2).

$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ (222.3) Ber. C 54.05 H 4.53 N 12.60 Gef. C 54.26 H 4.65 N 12.29

Dihydrobasen (aus den Salzen)

4-(4-Methoxyphenyl)-3,4-dihydropyrimidin: 800 mg 4-(4-Methoxyphenyl)-3,4-dihydropyrimidin-hydrochlorid werden in 20 ml Wasser gelöst. Nach Zugabe von 30 ml Sodalösung (5proz.) wird die weiße Suspension mit Ether extrahiert, die Etherlösung über Natriumsulfat getrocknet, im Rotationsverdampfer eingedampft, und der Rückstand über Phosphorpentoxid aufbewahrt. Die Dihydrobase erstarrt farblos-kristallin: 610 mg (91%), Schmp. 95 °C. – UV (Ethanol): λ_{\max} (log ϵ) = 294 (3.20) (sh), 282 (3.42), 275 nm (3.44). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7.32 (2 H, d, J = 8.4 Hz, Phenyl-2,6-H), 7.07 (1 H, relativ breites s, 2-H), 6.91 (2 H, d, J = 8.4 Hz, Phenyl-3,5-H), 6.26 (1 H, d, J = 7.5 Hz, 6-H), 5.16 (1 H, d, J = 3.3 Hz, 4-H), 4.80 [1 H, ddd, $J_{5,6} = 7.5$, $J_{4,5} = 3.3$, $J_{1,5} = 1.2$ Hz (diese Kopplung verschwindet nach H/D-Austausch), 5-H], 4.35 (1 H, breites s, NH), 3.82 (3 H, s, OCH_3).

$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$ (188.2) Ber. C 70.19 H 6.43 N 14.88 Gef. C 69.94 H 6.38 N 14.67

4-(4-Methoxyphenyl)-3,4-dihydro-5-methylpyrimidin (7 bzw. 8): 2.0 g **6** werden in 30 ml Wasser gelöst. Nach Zugabe einer Lösung von 1 g KOH in 5 ml Wasser wird mit Ether ausgeschüttelt, mit Natriumsulfat getrocknet und im Rotationsverdampfer eingedampft. Es resultiert ein farbloses Öl, das im Exsiccator über P_2O_5 erstarrt: 1.6 g (94%), Schmp. 83 °C. – UV (Ethanol): λ_{\max} (log ϵ) = 291 (3.26) (sh), 282 (3.43), 276 nm (3.44). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7.22 (2 H, d, J = 8.6 Hz, Phenyl-2,6-H), 6.86 (2 H, d, J = 8.6 Hz, Phenyl-3,5-H), 6.82 (1 H, s, 2-H), 6.55 (1 H, breites s, NH), 6.00 (1 H, s, 6-H), 4.86 (1 H, s, 4-H), 3.77 (3 H, s, OCH_3), 1.36 (3 H, s, CH_3).

$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$ (202.3) Ber. C 71.26 H 6.98 N 13.85 Gef. C 70.84 H 7.01 N 13.48

2-Phenyl-3,6-dihydro-2H-2,6-methanobenz[*g*][1,3,5]oxadiazocin-9-ol: 400 mg **3c** werden in 60 ml Wasser von 50 °C gelöst. In die filtrierte Lösung werden 3 ml 5proz. Sodalösung getropft. Der sich abscheidende rosafarbene Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet: 270 mg (77%), Schmp. 182 °C. – UV (Ethanol): λ_{\max} (log ϵ) = 284.5 (3.39), 279 nm (3.44). – $^1\text{H-NMR}^{27)}$: δ = 7.58 (2 H, d, J = 8.1 Hz, Phenyl-2,6-H), 7.36 (3 H, m, Phenyl-3,4,5-H),

7.18 (1 H, s, 4-H), 6.96 (1 H, d, $J = 9$ Hz, 7-H), 6.26 (2 H, m, 8- und 10-H), 4.41 (1 H, relativ breites s, 6-H), 2.02 (1 H, dd, $J = 12$ und 1.6 Hz, CH_2), 1.83 (1 H, dd, $J = 12$ und 2.8 Hz, CH_2), beide Protonen der CH_2 -Gruppe koppeln mit 6-H. NH und phenol. OH waren in dem nicht-wasserfreien Lösungsmittel (sehr breites s bei 3.4 ppm) nicht zu erkennen. Nach Zugabe von TFE zur Meßlösung stimmt das NMR-Spektrum mit dem von **3c** überein.

$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ (266.3) Ber. C 72.17 H 5.30 N 10.52 Gef. C 71.97 H 5.27 N 10.46

Oxidation zu 4-arylsubstituierten Pyrimidinen

4-(4-Methoxyphenyl)pyrimidin: Zur Lösung von 1.125 g (5 mmol) 4-(4-Methoxyphenyl)-3,4-dihydropyrimidin-hydrochlorid in 15 ml Wasser werden unter magnetischem Rühren 2.6 ml einer 33proz. KOH-Lösung gegeben, darauf wird eine Lösung von 3.3 g (10 mmol) Kaliumhexacyanoferrat(III) in 10 ml Wasser während 4 h zugetropft. Das gelbe Produkt wird abgesaugt, gewaschen und getrocknet: 740 mg (4 mmol, 80%). Aus Hexan farblose Blättchen, Schmp. 84°C . — UV (Ethanol): λ_{max} (log ϵ) = 300 nm (4.32). — $^1\text{H-NMR}^{28}$ (CDCl_3): $\delta = 9.20$ (1 H, d, $J = 1$ Hz, 2-H), 8.69 (1 H, d, $J = 5$ Hz, 6-H), 8.07 (2 H, d, $J = 8.5$ Hz, Phenyl-2,6-H), 7.66 (1 H, dd, $J = 5$ und 1 Hz, 5-H), 7.03 (2 H, d, $J = 8.5$ Hz, Phenyl-3,5-H), 3.88 (3 H, s, OCH_3).

$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$ (186.2) Ber. C 70.95 H 5.41 N 15.04 Gef. C 70.00 H 5.34 N 14.79

4-(4-Methoxyphenyl)-5-methylpyrimidin (**9**): Es wird wie bei 4-(4-Methoxyphenyl)pyrimidin beschrieben verfahren. Ansatz: 2.4 g (10 mmol) **6**. Die Reaktionsmischung wird ausgeethert und die im Rotationsverdampfer eingedampfte Etherphase, die noch Spuren der Dihydroverbindung enthält, in Essigester aufgenommen und über eine Säule (6 \times 25 cm) mit Kieselgel gereinigt. Ausb. 1.66 g (8.3 mmol, 83%), Schmp. 61°C . — UV (Ethanol): λ_{max} (log ϵ) = 289 nm (4.13). — $^1\text{H-NMR}^{28}$ (CDCl_3): $\delta = 9.16$ (1 H, s, 2-H), 8.57 (1 H, s, 6-H), 7.73 (2 H, d, $J = 8.8$ Hz, Phenyl-2,6-H), 7.03 (2 H, d, $J = 8.8$ Hz, Phenyl-3,5-H), 3.83 (3 H, s, OCH_3), 2.36 (3 H, s, CH_3).

$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$ (200.2) Ber. C 71.98 H 6.04 N 13.99 Gef. C 72.15 H 5.96 N 13.86

Literatur

- ¹) J. Miller, *Aromatic Nucleophilic Substitution*, Elsevier, Amsterdam 1968.
- ²) E. Koenigs und E. Ruppelt, *Liebigs Ann. Chem.* **509**, 142 (1934).
- ³) H. von Dobeneck und W. Gotsche, *Chem. Ber.* **95**, 1484 (1962).
- ⁴) E. A. Oostveen und H. C. van der Plas, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* **93**, 233 (1974), und dort zitierte Literatur.
- ⁵) ^{5a}) O. N. Chupakhin, E. O. Sidorov und I. Y. Postovskii, *Chem. Compounds* **11**, 1224 (1975). — ^{5b}) O. N. Chupakhin, V. N. Charushin und I. Y. Postovskii, *Zh. Org. Khim.* **12**, 1553 (1976) [*Chem. Inform* 7647–259] [*Chem. Abstr.* **85**, 192520 u (1976)]. — ^{5c}) O. N. Chupakhin, V. I. Shilov, I. Y. Postovskii und V. A. Trafimov, *Chem. Het. Compounds* **12**, 229 (1976).
- ⁶) O. N. Chupakhin und I. Y. Postovskii, *Russ. Chem. Rev.* **45**, 454 (1976).
- ⁷) W. Girke, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 3537.
- ⁸) A. R. Katritzky, M. Kingsland und O. S. Tee, *Chem. Commun.* **1968**, 289.
- ⁹) Über die reaktiven aromatischen Substrate hinaus werden auch CH-acide Verbindungen wie Barbitursäure und reaktive Olefine wie 1,1-Diphenylethylen von protoniertem 5-Methylpyrimidin elektrophil angegriffen (vgl. Tab. 2), eine weitere Analogie zur Vilsmeier-Haack-Reaktion.
- ¹⁰) Pyrrol verharzt in Benzol/Trifluoressigsäure.
- ¹¹) Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (WH 270, in CDCl_3 bei 20°C) ergibt sich aus der deutlichen Linienverbreiterung des Signals von 6-H (4 Hz) gegenüber dem von 4-H (3 Hz) ein Hinweis auf das Vorliegen der Form **7**, unter der Annahme, daß sie durch Kopplung mit dem benachbarten NH-Proton hervorgerufen wird.
- ¹²) A. L. Vais und V. P. Mamaev, *Izv. Sib. Otd. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim. Nauk* **1975**, 148 [*Chem. Abstr.* **84**, 121 763 u (1976)].
- ¹³) D. J. Brown, Ed., *The Pyrimidines*, Suppl. I, S. 356, Wiley-Interscience, 1970, und dort zitierte Literatur.

- ¹⁴⁾ M. E. Biffin, D. J. Brown und T. C. Lee, J. Chem. Soc. C 1967, 573.
- ¹⁵⁾ E. A. Oostvee, H. C. van der Plas und H. Jongejan, Rec. Trav. Chim. Pay-Bas, 95, 209 (1976).
- ¹⁶⁾ Publikation in Vorbereitung.
- ¹⁷⁾ Die HMO-Rechnungen wurden von Dr. G. V. Boyd, Chelsea College, University of London, durchgeführt unter Verwendung der von Streitwieser vorgeschlagenen Parameter: A. Streitwieser jr., MO Theory for Organic Chemists, S. 135, Wiley & Sons, London, New York, 1961.
- ¹⁸⁾ I. Fleming, Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions, J. Wiley & Sons, London, New York 1976.
- ¹⁹⁾ G. Olah, Acc. Chem. Res. 4, 240 (1971).
- ²⁰⁾ ^{20a)} H. R. Snyder, H. M. Foster, J. Am. Chem. Soc. 76, 121 (1954). — ^{20b)} K. Schmidt, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 35, 1576 (1902).
- ²¹⁾ St. Angerstein, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 34, 3956 (1901).
- ²²⁾ Meßgerät: Varian HA-100.
- ²³⁾ Meßgerät: Varian T-60.
- ²⁴⁾ CW-Messung mit Bruker WH 90.
- ²⁵⁾ Zur Zuordnung wurden die ¹³C-NMR-Daten 4-alkylsubstituierter Resorcine herangezogen: ^{25a)} T. Pehk, J. Lilje, E. Lippmaa und L. Bitter, Eesti NSV Tead. Akad. Toim. Keem. Geol. 19, 283 (1970) [Chem. Abstr. 74, 69976 t (1971)]. Die Daten stimmen ferner überein mit Inkrementrechnungen anhand der Tabelle auf Seite 61 in: ^{25b)} E. Breitmaier und G. Bauer, ¹³C-NMR-Spektroskopie, G. Thieme Verlag, Stuttgart 1977.
- ²⁶⁾ Die Zuordnung von C-6 und C-7 wurde durch selektive Entkopplungsexperimente bestätigt.
- ²⁷⁾ Die vorgeschlagene Zuordnung wird durch Entkopplungsexperimente sowie durch Vergleich von Literaturwerten ähnlicher bicyclischer Systeme gestützt: ^{27a)} J. Yoshimura, T. Sekiya, Y. Ogura, Bull. Chem. Soc. Jpn. 47, 1219 (1974). — ^{27b)} R. K. Razdan, H. G. Pars, B. A. Zitko, V. V. Kane und W. R. Thompson, Tetrahedron Lett. 1973, 1623.
- ²⁸⁾ Vgl. mit ¹H-NMR-Daten alkylsubstituierter Pyrimidine bei: G. S. Reddy, R. T. Hobgood jr. und J. H. Goldstein, J. Am. Chem. Soc. 84, 336 (1962).