

Synthese symmetrisch substituierter bicyclischer Guanidine

Franz P. Schmidtchen

Lehrstuhl für Organische Chemie und Biochemie der Technischen Universität München,
Lichtenbergstr. 4, D-8046 Garching

Eingegangen am 15. Oktober 1979

Die symmetrisch 2,2,8,8-tetraalkylsubstituierten Guanidine **14 a** und **b** werden regioselektiv durch Aufbau der offenkettigen Triamine **11 a** und **b** und nachfolgende Cyclisierung dargestellt. Das unsubstituierte Guanidin **14 c** wird in guten Ausbeuten durch eine Eintopfreaktion erhalten.

Synthesis of Symmetrically Substituted Bicyclic Guanidines

The symmetrically 2,2,8,8-tetraalkylsubstituted bicyclic guanidines **14 a** and **b** are prepared stereoselectively via construction of the open-chain triamines **11 a** and **b** and subsequent cyclisation. A one-pot reaction gives the unsubstituted guanidine **14 c** in high yield.

Im Zuge unserer Arbeiten zur spezifischen Bindung von Anionen an organische Moleküle^{1,2)} suchten wir nach Strukturen, die Carboxylat-, Sulfat-, Phosphat- und andere stark wasserstoffbrückenbildende Anionen nicht nur locker zu assoziieren, sondern auch in bezug auf den Wasserstoffbrückendonator zu orientieren vermögen. Solche Orientierungen spielen in der Substraterkennung und der Katalyse durch Enzyme eine entscheidende Rolle. Die Biokatalysatoren benutzen zur Bindung anionischer Substrate neben Ammoniumfunktionen vor allem die Guanidiningruppe des Arginins, die durch nicht kovalente Bindungen in einer starren Position im Proteinmolekül festgehalten wird. So lag es nahe, daß wir dem natürlichen Vorbild folgen und die Guanidiniumfunktion in ein starres, allerdings kovalent verknüpftes Molekülskelett einbauen wollten. Bicyclische Guanidinstrukturen wie **14** waren besonders aussichtsreiche Kandidaten für die spezifische Bindung und Orientierung der genannten Anionen, die neben ihrer Haftgruppeneigenschaft durch nachträgliche Modifizierung der Reste R auch katalytische, d. h. enzymähnliche Funktionen erhalten sollten.

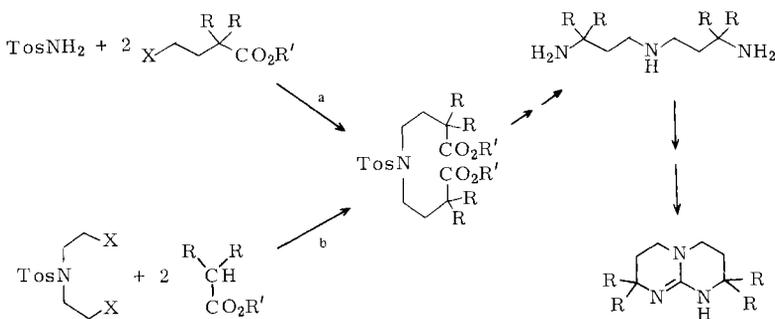
Wir beschreiben hier den Syntheseweg dieser symmetrisch substituierten 2,2,8,8-Tetraalkyl-3,4,6,7,8,9-hexahydro-2*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidine **14**.

Obwohl der den Zielmolekülen zugrunde liegende unsubstituierte Bicyclus schon länger bekannt ist³⁾, konnten die alkylsubstituierten Derivate nicht nach einem analogen Schema hergestellt werden, weil man Isomerengemische erhalten hätte. Wir versuchten deshalb einen regioselektiven Aufbau des tetrasubstituierten Bicyclus **14**; die Substituenten sollten ohne Zerstörung des gebildeten Guanidins umwandelbar sein. Für unsere Zwecke erschien die Allylgruppe als Substituent optimal. Wir verwendeten außerdem die entsprechenden methylsubstituierten Verbindungen.

Cyclische Guanidine mit spannungsfreien 5- bzw. 6-Ringen können durch Ringschlußreaktionen geeigneter Guanidinvorläufer häufig sehr glatt und in hohen Ausbeuten erhalten werden. Deshalb planten wir den Aufbau des Bicyclus aus einem offenkettigen Triamin in den letzten Syntheseschritten. Der benötigte Aminvorläufer **11** enthält

neben der zentralen sek. Aminogruppe zwei Carbinylaminfunktionen, für deren Aufbau nur eine bescheidene Auswahl an Methoden zur Verfügung steht⁴⁾. Die häufig benutzte Ritter-Graf-Reaktion⁵⁾ ist wegen des Angriffs auf die ungesättigten Substituenten für die Einführung der Carbinylamingruppe hier ungeeignet; wir wählten daher die Curtius-Umlagerung. Für die Darstellung der dazu benötigten homologen Carbonsäuren **6** wählten wir von den zwei denkbaren Wegen (Schema 1, Weg a bzw. Weg b) den Weg b, weil die Darstellung der 4-Halogenbuttersäuren unter Bedingungen abläuft, die zur Umwandlung der Substituentendoppelbindungen führen⁶⁾.

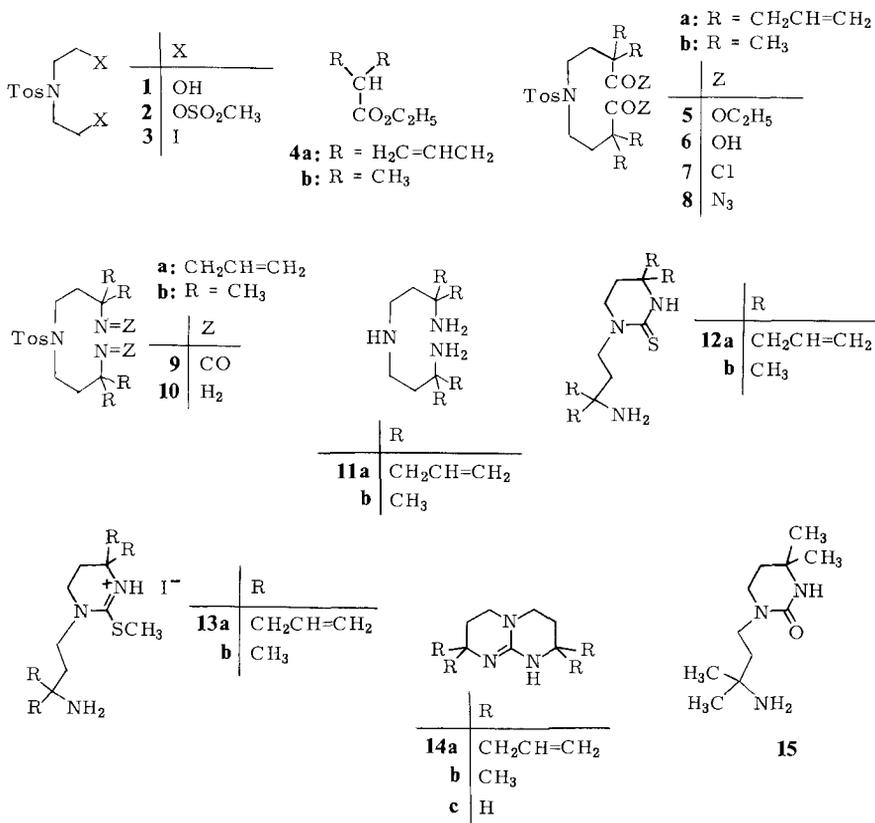
Schema 1



Das bekannte tosylierte Diethanolamin **1**⁷⁾ wurde mesyliert⁸⁾ und dann mit Natriumiodid in Aceton in das Iodid **3** (80% Ausbeute, bez. auf **1**) übergeführt. Umsetzung von **3** mit einem Überschuß des α -verzweigten Esters **4a** und Lithium-diisopropylamid als Base lieferte **5a**, das sofort zur Dicarbonsäure verseift wurde (Reinigung durch Kristallisation des Bariumsalzes); die Dicarbonsäure **6a** wurde mit 75% Ausbeute (bez. auf **3**) erhalten. Die anschließende Sequenz des Curtius-Abbaus führten wir ohne Zwischenreinigung durch. Das aus der Dicarbonsäure **6a** mit Oxalylchlorid erhaltene Bisäurechlorid **7a** reagierte mit wäßriger Natriumazidlösung in Aceton bei 0°C zum Carbonsäureazid **8a**.

Einstündiges Kochen in Tetrachlorkohlenstoff lagerte **8a** in das Isocyanat **9a** um. Dessen Hydrolyse und die des analog erhaltenen **9b** mit halbkonzentrierter Salzsäure gab die Hydrochloride der Amine **10a** und **b** mit ca. 70% Ausbeute (bezogen auf **6a** bzw. **b**).

Zur Deblockierung der sek. Aminofunktion wählten wir die Reduktion mit Lithium in flüssigem Ammoniak. Während **11a** wie erwartet durch Extraktion mit 75% Ausbeute erhalten wurde, bereitete die Isolierung des Triamins **11b** Schwierigkeiten. **11b** ist extrem wasserlöslich, so daß selbst nach mehrtägigem Perforieren der alkalischen wäßrigen Lösung mit Methylenechlorid kein Produkt in der organischen Phase nachweisbar ist. Die chemische Stabilität der Methylsubstituenten erlaubt jedoch für **10b** die Entosylierung durch drastische Hydrolyse. So gelang die Isolierung von **11b** nach 3stündigem Rückflußkochen in konzentrierter Bromwasserstoffsäure und nachfolgender Freisetzung der Base durch Filtrieren über einen stark basischen Anionenaustauscher.



Für die Umwandlung der offenkettigen Triamine **11a** bzw. **b** in die bicyclischen Guanidine standen zwei Möglichkeiten offen: Umwandlung des Triamins zum Monocyclus und anschließende Bildung des Bicyclus. Andererseits war die Synthese des Bicyclus aus **11** und einer C₁-Einheit in einem Schritt eine elegante Alternative. Vorversuche hatten gezeigt, daß Bis(3-aminopropyl)amin und Orthokohlensäure-tetramethylester beim Erwärmen in Dimethylsulfoxid sehr sauber und in hohen Ausbeuten zu **14c** kondensieren. Reaktion von **11b** mit Orthokohlensäure-tetramethylester unter identischen Bedingungen ergab jedoch ein komplexes Gemisch, in dem *N*-methylierte Produkte vorherrschten. Offenbar ist die sterische Hinderung an den primären Aminogruppen so groß, daß sie nicht das zentrale, sondern bevorzugt die peripheren Kohlenstoffatome des Orthokohlensäureesters angreifen. Wir wendeten uns daraufhin dem stufenweisen Aufbau des bicyclischen Systems zu.

Die Umsetzung der Triamine **11a** und **b** mit Schwefelkohlenstoff lieferte ein Gemisch der zwitterionischen Dithiocarbamate, die beim Erwärmen in Dimethylsulfoxid zu den Tetrahydropyrimidinthionen **12a** und **b** cyclisierten ($\approx 50\%$ Ausbeute). Glatter verläuft die Reaktion der Triamine **11a** und **b** mit Thiophosgen bei -30°C unter Ring-schluß (80% Ausbeute). **12b** widerstand allen Versuchen der thermischen Cyclisierung

zu **14b**; die Überführung von **12b** mit Methyljodid in Methanol in das cyclische S-Methylisothiuroniumsalz **13b** verlief glatt, das nach Zusatz von 100 mol-% Natriummethylat bei Raumtemperatur langsam in **14b** umgesetzt wurde. Als Nebenprodukt trat der cyclische Harnstoff **15** auf, der vermutlich durch Angriff des Methylats auf das Isothiuroniumsalz und nachfolgende Alkylierung des gebildeten Thiolats durch den Isoharnstoff entstanden ist. Durch Verwendung einer sperrigen Base in einem schwach nucleophilen Lösungsmittel sollte sich diese Nebenreaktion zurückdrängen lassen. Die Reaktion von **13a** mit 100 mol-% Kalium-*tert*-butylat in *tert*-Butylalkohol ergab dann wie erwartet **14a** (80% Ausbeute, bezogen auf **12a**).

Abgesehen von dem Hydrochlorid von **14b** sind die Halogenidsalze gut kristallisierende, gegen Luftsauerstoff stabile Verbindungen. Während die Hydrochloride von **14a** und **b** hygroscopisch und in Wasser sehr gut löslich sind, nimmt die Wasserlöslichkeit mit steigender Größe des Guanidins und des Halogenidanions stark ab. In dieser Reihenfolge lösen sich die Salze in organischen Lösungsmitteln wie Methylenchlorid, Aceton oder Tetrahydrofuran leichter, so daß **14a**-Hydrojodid nur schwer aus Wasser, sehr gut dagegen aus Toluol umkristallisierbar ist. Die Pikrate und Tetraphenylborate der bicyclischen Guanidine sind in Wasser äußerst schwer löslich, aber durch Kristallisation aus organischen Lösungsmitteln leicht zu reinigen, so daß sie zur Abtrennung der Guanidine aus Salzgemischen dienen können. Alkalilaugen setzten aus konzentrierten Lösungen der Guanidiniumsalze die Basen frei, die in Tetrachlorkohlenstoff das Protonenresonanzspektrum eines symmetrischen Moleküls zeigen. Wie bei den bicyclischen Amidinen⁹ dürfte die bezüglich der NMR-Zeitskala rasche Umprotonierung die Ursache dieser scheinbaren Molekülsymmetrie sein.

Über die Darstellung und Komplexstabilität der Carbonat-, Carboxylat- und Phosphatsalze wird an anderer Stelle gesondert berichtet¹⁰.

Ich danke Herrn Prof. H. Simon für anregende Diskussion und der Deutschen Forschungsgemeinschaft für finanzielle Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

Alle käuflichen Chemikalien wurden ohne weitere Reinigung in die Synthese eingesetzt. Aprotische Lösungsmittel wurden durch Destillation von Lithiumaluminiumhydrid oder Calciumhydrid getrocknet und über Molekularsieb 4 Å aufbewahrt. – Schmelzpunkte: Fischer-Jones-Apparat, unkorrigiert. – Kernresonanzspektren: Internes Tetramethylsilan als Standard, ¹H-NMR: Varian T 60; ¹³C-NMR: Jeol FX-60.

4-Methyl-N,N-bis[2-(methylsulfonyloxy)ethyl]benzolsulfonamid (2): 160 g (0.618 mol) *N,N*-Bis(2-hydroxyethyl)-4-methylbenzolsulfonamid (**1**)⁷ und 260 ml Triethylamin in 3 l Methylenchlorid werden bei –5 °C tropfenweise mit 105 ml (156 g, 1.36 mol) Mesylchlorid versetzt. Anschließend rührt man 30 min bei 0 °C weiter, engt dann auf 1.5 l ein und extrahiert die Lösung nacheinander mit eiskalter 1 N HCl (2 × 200 ml), 1 N NaHCO₃-Lösung (200 ml) und gesättigter Natriumchloridlösung (200 ml). Nach Trocknen (Na₂SO₄), Abdampfen des Methylenchlorids und Eindampfen des öligen Rückstands mit Benzol konnte **2** aus Benzol kristallisiert werden (60 °C → 5 °C). Ausb. 231 g (90%), Schmp. 64 °C (Benzol). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2.43 (s, 3H, ArCH₃) 3.04 (s, 6H, SO₂CH₃), 3.48 (t, *J* = 6 Hz; 4H, NCH₂), 4.40 (t, *J* = 6 Hz; 4H, OCH₂), 7.33 (d, *J* = 8 Hz; 2H, ArH), 7.71 (d, *J* = 8 Hz; 2H, ArH).

C₁₃H₂₁NO₈S₃ (415.5) Ber. C 37.58 H 5.10 N 3.37 Gef. C 37.58 H 5.17 N 3.36

N,N-Bis(2-iodoethyl)-4-methylbenzolsulfonamid (3): Die Lösung von 172 g (0.414 mol) **2** und 200 g (1.33 mol) Natriumiodid in 800 ml Aceton wird 3 Tage unter Rückfluß, Stickstoff und

Rühren gekocht. Man filtriert das Natriummesylat ab, engt zur Trockne ein und verteilt den Rückstand zwischen 500 ml Methylenchlorid und 300 ml 1 N Na_2SO_3 -Lösung, trennt die Phasen und wäscht die organische Phase mit 1 N Sulfitlösung (300 ml) und Wasser (300 ml) nach. Der nach Trocknen (Na_2SO_4) und Eindampfen verbleibende Rückstand wird aus Toluol kristallisiert. Ausb. 178 g (70%), Schmp. 110°C. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 2.43$ (s, 3H, ArCH_3), 3.38 (m, 8H, CH_2CH_2), 7.30 (d, $J = 8$ Hz; 2H, ArH), 7.71 (d, $J = 8$ Hz; 2H, ArH).

$\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{I}_2\text{NO}_2\text{S}$ (479.1) Ber. C 27.57 H 3.16 N 2.92 Gef. C 27.69 H 3.19 N 2.90

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Dicarbonsäuren 6a und b: Zu einer Lösung von 310 mmol Lithium-diisopropylamid in absol. THF (400 ml) tropft man bei 0°C unter Rühren und N_2 300 mmol Ester **4a** oder **b**. Nach 30 min setzt man eine Lösung von 48 g (100 mmol) **3** in 100 ml absol. THF zu, rührt 2 h im Eisbad weiter und läßt dann über Nacht auf 20°C erwärmen. Nach Zusatz von 25 ml 4 N HCl dampft man ein und verteilt den Rückstand zwischen 250 ml Methylenchlorid und 350 ml 1 N HCl. Die rotbraune organische Phase wird abgetrennt und mit Natriumsulfitlösung geschüttelt, bis sie hellgelb ist. Man wäscht mit gesättigter Natriumchloridlösung (200 ml) nach, zieht das Lösungsmittel ab und destilliert überschüssigen Ester **4 i**. Vak. ab (Aldrich Kugelrohrdestille, 10^{-2} Torr, 120°C). Das zurückbleibende braune Öl wird in 250 ml Ethanol gelöst, die Lösung mit 70 ml 25proz. Kalilauge versetzt und über Nacht unter Rückfluß gekocht. Einengen und Aufnehmen in 250 ml Wasser ergibt eine braune Lösung, die mit Methylenchlorid extrahiert wird (2×100 ml).

Für die nachfolgende Fällung des Bariumsalzes der Dicarbonsäure läßt man eine Lösung von 30 g $\text{BaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ in 100 ml Wasser in die heiße Lösung des Kaliumsalzes der Dicarbonsäure einfließen. Die Fällung kristallisiert beim Anreiben und Stehenlassen in der Hitze. Man läßt das Salz über Nacht im Kühlraum absitzen, filtriert und kristallisiert aus wäbr. Ethanol um. Zur Freisetzung der Dicarbonsäure trägt man 40–50 g gereinigtes Bariumsalz in ein kräftig gerührtes Gemisch aus 200 ml Methylenchlorid und 350 ml 1 N HCl ein, trennt die klare organische Phase ab, wäscht mit gesättigter Natriumchloridlösung nach, trocknet (Na_2SO_4) und engt ein.

4,4'-[[[4-Methylphenylsulfonyl]imino]bis[2,2-diallylbutansäure]] (6a): Ausb. 37.8 g (75%), Schmp. 103°C ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Hexan}$). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.82$ (mc, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}$), 2.31 (d, $J = 7$ Hz; 8H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{C}$), 2.39 (s, 3H, ArCH_3), 3.04 (m, 4H, NCH_2), 4.9–6.1 (mehrere m, 12H, s, CH), 7.23 (d, $J = 8$ Hz; 2H, ArH), 7.60 (d, $J = 8$ Hz; 2H, ArH), 12.4 (s, 2H, OH).

$\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{NO}_6\text{S}$ (503.65) Ber. C 64.38 H 7.41 N 2.78 Gef. C 64.25 H 7.49 N 2.81

4,4'-[[[4-Methylphenylsulfonyl]imino]bis[2,2-dimethylbutansäure]] (6b): Ausb. 29.2 g (73%), Schmp. 128–130°C (CCl_4). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.20$ (s, 12H, $(\text{CH}_3)_2\text{CCO}$), 1.85 (mc, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}$), 2.43 (s, 3H, ArCH_3), 3.11 (mc, 4H, NCH_2), 7.27 (d, $J = 8$ Hz; 2H, ArH), 7.70 (d, $J = 8$ Hz; 2H, ArH), 10.80 (s, 2H, OH).

$\text{C}_{31}\text{H}_{29}\text{NO}_6\text{S}$ (399.5) Ber. C 57.12 H 7.32 N 3.51 Gef. C 57.01 H 7.40 N 3.86

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Amine 10a und b

Dicarbonsäuredichlorid 7a bzw. b: Die Lösung der Dicarbonsäuren **6a** bzw. **b** (62.5 mmol) in 200 ml trockenem Benzol wird nach Zugabe von 4 Tropfen Dimethylformamid und 26 ml Oxalylchlorid 16 h bei 25°C belassen. Man engt ein und dampft mit 200 ml Hexan ab. Das braune zurückbleibende Öl wird heiß mit Hexan extrahiert (300, 200, 100 ml), und die Extrakte werden eingedampft. Man erhält 57.5 mmol farbloses oder leicht gelbliches Öl.

Dicarbonsäurediazide 8a bzw. b: Das ölige Säurechlorid (57.5 mmol) wird in 200 ml Aceton gelöst. Man kühlt im Eis/Kochsalzbad, tropft bei $T < 3^\circ\text{C}$ in 20 min unter kräftigem Rühren 60 ml 25proz. wäbr. Natriumazidlösung zu, rührt 1 weitere h bei 0°C, versetzt unter Eiskühlung mit 400 ml Eiswasser und extrahiert die entstandene Emulsion mit CCl_4 (150, 100 ml). Die verei-

nigten Auszüge werden mit kaltem Wasser (200 ml) gewaschen und getrocknet (MgSO_4). Trotz geringfügiger Gasentwicklung kann diese Carbonsäureazidlösung über Nacht im Kühlschrank verwahrt werden.

Diamine 10a bzw. b: Die Lösung der Dicarbonsäureazide in CCl_4 wird 100 min unter Rückfluß gekocht. Die anfangs heftige Gasentwicklung hört nach ca. 60–80 min auf. Die hellgelbe Lösung wird darauf eingengt und mit THF abgedampft. Man nimmt das rohe Diisocyanat **9a** bzw. **b** in 200 ml THF auf, versetzt mit 100 ml 6 N HCl und erwärmt zum Sieden. Nachdem die Gasentwicklung beendet und die Mischung homogen geworden ist, engt man im Rotationsverdampfer ein und dampft den Rückstand mehrmals zur Entfernung von HCl mit Ethanol ab. Die Amine lassen sich gut durch Kristallisation der Hydrochloride aus Ethanol (**10a, b**) oder Wasser (**10a**) reinigen.

N,N-Bis(3-amino-3,3-diallylpropyl)-4-methylbenzolsulfonamid (10a)

Dihydrochlorid (10a · 2 HCl): Ausb. 23.1 g (71%), Schmp. 230–232 °C. – $^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): δ = 1.10 (s, 4H, NH_2), 1.50 (mc, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}$), 2.03 (d, J = 7 Hz; 8H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{}$), 2.42 (s, 3H, ArCH_3), 3.15 (mc, 4H, NCH_2), 4.8–6.2 (mehrere m, 12H, =CH), 7.25 (d, J = 8 Hz; 2H, ArH), 7.67 (d, J = 8 Hz; 2H, ArH). – $^{13}\text{C-NMR}$ (D_2O): δ = 22.98 (CH_3Ar), 36.36 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$), 41.68 ($\text{CH}_2\text{C}=\text{}$), 45.06 (NCH_2), 59.48 (CNH_3^+), 124.28 ($\text{H}_2\text{C}=\text{}$), 129.08 (C-3; C-5 des Aromaten), 131.61 ($\text{HC}=\text{}$), 132.33 (C-2, C-6 des Aromaten), 136.74 (C-4 im Aromaten), 147.20 (C-1 im Aromaten). Die Zuordnung erfolgte auf Grund eines Off-resonance-Spektrums.

$\text{C}_{25}\text{H}_{41}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ (518.6) Ber. C 57.90 H 7.97 N 8.10 Gef. C 57.77 H 8.05 N 7.98

N,N-Bis(3-amino-3,3-dimethylpropyl)-4-methylbenzolsulfonamid (10b)

Dihydrochlorid (10b · 2 HCl): Ausb. 18.6 g (72%), Schmp. 280–282 °C. – $^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): δ = 1.05 (s, 12H, CH_3), 1.11 (s, zus. mit benachbartem Multiplett 8H, NH_2), 1.52 (mc, zus. mit s bei 1.11 8H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}$), 2.40 (s, 3H, ArH), 3.15 (mc, 4H, NCH_2), 7.25 (d, J = 8 Hz; 2H, ArH) 7.68 (d, J = 8 Hz; 2H, ArH).

$\text{C}_{17}\text{H}_{33}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ (414.5) Ber. C 49.27 H 8.03 N 10.14 Ber. C 49.01 H 7.90 N 10.20

3,3'-Iminobis[1,1-diallylpropanamin] (11a): Aus 23.1 g (44.5 mmol) **10a** · 2 HCl wird durch Alkalisieren mit 4 N NaOH und Ausschütteln mit CCl_4 die freie Base **10a** gewonnen. Das erhaltene farblose Öl löst man in 100 ml THF und tropft die Mischung zu 400 ml flüssigem Ammoniak. Dann gibt man portionsweise (ca. 50–100-mg-Stücke) Lithium zu. Zunächst setzt lebhaftes Sieden und Gasentwicklung ein, wobei die Mischung flockig wird. Dann tritt eine intensive Gelbfärbung auf, die schließlich (nach Zugabe von ca. 1.8 g Lithium) in die blaue Farbe der Lösung von Lithium in Ammoniak übergeht. Wenn die Blaufärbung 30 min bestehen bleibt, setzt man tropfenweise 10 ml Methanol zu und läßt das Ammoniak verdampfen. Der Rückstand wird zwischen Wasser (250 ml) und CCl_4 (50 ml) verteilt, die Wasserphase nachextrahiert (2×30 ml CCl_4), die vereinigten organischen Phasen werden gewaschen, getrocknet und eingengt. Das zurückbleibende braune Öl wird im Kugelrohr destilliert. Sdp. 145 °C/0.005 Torr, Ausb. 9.7 g (75%). – $^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): δ = 1.09 (s, 5H, NH , NH_2), 1.43 (t, J = 7 Hz; 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}$) 2.06 (d, J = 7 Hz; 8H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{}$), 2.62 (t, J = 7 Hz; 4H, NCH_2), 5.8–6.3 (mehrere Multipletts, 12H, olefinische CH).

$\text{C}_{18}\text{H}_{33}\text{N}_3$ (291.5) Ber. C 74.17 H 11.41 N 14.42 Gef. C 73.89 H 11.20 N 14.10

3,3'-Iminobis[1,1-dimethylpropanamin] (11b): 4.7 g (11.3 mmol) **10b** · 2 HCl kocht man in 25 ml konz. Bromwasserstoffsäure 3 h unter Stickstoff. Man engt ein und vertreibt überschüssigen Bromwasserstoff durch dreimaliges Abdampfen mit je 30 ml Wasser. Der halb feste Rückstand wird in 15 ml Wasser aufgenommen und die Lösung mit Ether extrahiert (2×10 ml). Man engt die Wasserphase ein und trocknet den Rückstand durch Kochen mit 70 ml Benzol am Wasserabscheider. Die Lösung des glasartig erstarrten Produktes in 20 ml Methanol wird durch

eine methanolgewaschene Anionenaustauschersäule filtriert (Dowex 2 × 4, OH-Form, 3 × 25 cm). Man fängt das Eluat unter Stickstoff auf, engt ein und destilliert das erhaltene Öl im Kugelrohr. Sdp. 100 °C/0.01 Torr, Ausb. 1.72 g (81%). – ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 1.09 (s, 12H, CH₃), 1.47 (t, J = 8 Hz; CH₂CH₂C), 1.53 (s, zusammen mit dem t bei 1.47 ppm 9H, NH, NH₂), 2.63 (t, J = 8 Hz; überlagert vom quint des DMSO, NCH₂).

Das freie Amin zieht extrem rasch CO₂ aus der Luft an. Die Analyse wird deshalb besser mit dem kristallisierten Trihydrobromid durchgeführt.

11b · 3 HBr: C₁₀H₂₈Br₃N₃ (430.1) Ber. C 27.92 H 6.56 N 9.77 Gef. C 27.80 H 6.71 N 9.55

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der cyclischen Thioharnstoffe 12a und b: Man gibt zur Lösung von 20 mmol Triamin **11a** bzw. **b** in 90 ml Methylenchlorid bei –40 °C nacheinander 3.1 ml Triethylamin (110 mol-%) und 1.66 ml (109 mol-%) Thiophosgen und hält die braunrote Lösung 90 min bei –40 °C. Anschließend läßt man innerhalb 1 h auf 20 °C aufwärmen und engt ein. Der Rückstand wird zwischen CCl₄ (50 ml) und 2 N NaOH (20 ml) verteilt, die organische Phase mit Wasser (20 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und eingeeengt. Die Reinigung erfolgt durch Kristallisation des freienamins (**12b** aus Cyclohexan) bzw. des Aminhydrochlorids (**12a** aus Wasser), wobei aus den Mutterlaugen durch Filtrieren über neutrales Aluminiumoxid (Elution mit Chloroform) noch weiteres sauberes Produkt gewonnen werden kann.

4,4-Diallyl-1-(3-amino-3,3-diallylpropyl)-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinthion (12a)

12a · HCl: Ausb. 5.92 g (80%), Schmp. 222 °C. – **12a**: ¹H-NMR (CCl₄): δ = 1.18 (s, 2H, NH₂), 1.4–2.0 (breites m, 4H, CH₂CH₂C), 2.12 (d, J = 7 Hz; 4H, CH₂C= in der Seitenkette), 2.30 (d, J = 7 Hz; 4H, CH₂C= am Ring), 3.33 (t, J = 6 Hz; 2H, NCH₂), 3.88 (mc, 2H, NCH₂), 4.9–6.3 (mehrere m, 12H, olefin. CH), 7.19 (s, 1H, CSNH).

12a · HCl: C₁₉H₃₂ClN₃S (370.0) Ber. C 61.67 H 8.72 N 11.36 Gef. C 61.56 H 8.83 N 11.47

1-(3-Amino-3-methylbutyl)-6,6-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinthion (12b):

Ausb. 3.72 g (81%), Schmp. 136–138 °C. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.16 (s, 6H, CH₃ in der Seitenkette), 1.25 (s, 6H, CH₃ am Ring), 1.40 (s, 2H, NH₂), 1.8–2.2 (m, 4H, CH₂CH₂C), 3.38 (t, J = 7 Hz; 2H, NCH₂), 3.98 (mc, 2H, NCH₂), 6.18 (br. s, 1H, NH).

C₁₁H₂₃N₃S (229.4) Ber. C 57.59 H 10.11 N 18.32 Gef. C 57.59 H 10.24 N 18.61

2,2,8,8-Tetraallyl-3,4,6,7,8,9-hexahydro-2H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-hydroiodid (14a · HI): Die Lösung von 3.7 g (10 mmol) **12a** · HCl in 20 ml absol. Nitromethan wird mit 1.3 ml (210 mol-%) Methyljodid 40 h bei 20 °C gerührt. Nach 15 h ist eine klare gelbe Lösung entstanden. Man dampft das Lösungsmittel anschließend i. Vak. ab, nimmt den Rückstand in 10 ml warmen *tert*-Butylalkohol auf und versetzt unter Rühren mit 10 ml 1 N Kalium-*tert*-butylat in *tert*-Butylalkohol. Nach 2-tägigem Stehenlassen bei 20 °C kristallisiert das Produkt in langen Nadeln aus. Man hält die Mischung 5 Tage bei 20 °C, säuert dann mit Salzsäure an (pH 3) und engt ein. Das zurückbleibende Salzgemisch wird zwischen Methylenchlorid (50 ml) und 0.5 M Na₂SO₃-Lösung, die außerdem 0.1 N an Kaliumiodid war (50 ml), verteilt. Man extrahiert die Wasserphase nach, trocknet die vereinigten Methylenchloridphasen, verdampft das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer und kristallisiert aus Toluol um. Nadeln, Ausb. 3.38 g (79%), Schmp. 133–135 °C. – IR (KBr): 3250–2850 (breit. NH), 1610, 1650 (Guanidin). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.88 (t, J = 6 Hz; 4H, CH₂CH₂C), 2.38 (d, J = 7 Hz; 8H, CH₂C=), 3.45 (t, J = 6 Hz; 4H, NCH₂), 5.0–6.2 (mehrere m, 12H, olefin. CH), 7.82 (br. s, 2H, NH). – ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 28.63 (s; C-3, C-7), 43.05 (s, CH₂C=), 43.96 (s, C-2, C-8), 54.21 (s, C-4, C-6), 120.57 (s, CH₂C=C), 131.35 (s, CH₂C=C), 150.51 (s, C-10).

C₁₉H₃₀N₃ (427.4) Ber. C 53.40 H 7.08 N 9.83 Gef. C 52.97 H 6.95 N 9.94

14a · HI wird durch Verteilen zwischen CCl_4 und 20proz. Kalilauge, Trocknen und Einengen der organischen Phase und Kugelrohrdestillation in die freie Base **14a** übergeführt. – $^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): $\delta = 1.67$ (t, $J = 6$ Hz; 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}$), 2.12 (d, $J = 7$ Hz; 8H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{}$), 3.02 (t, $J = 6$ Hz; 4H, NCH_2), 4.8–6.2 (mehrere m, 12H, olefin. CH).

3,4,6,7,8,9-Hexahydro-2,2,8-tetramethyl-2H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-hydroiodid (**14b** · HI): Die Lösung von 2.3 g (10 mmol) **12b** in Methanol/Wasser wird mit Salzsäure auf pH 4.0 gebracht und das Lösungsmittel verdampft. Man nimmt den pulvertrockenen Rückstand in 20 ml absol. Methanol auf, setzt 750 μl (120 mol-%) Methyljodid zu und hält die klare Lösung 16 h bei 20°C. Anschließend fügt man 10 ml 1.03 N NaOCH_3 in Methanol zu und läßt die entstandene Suspension 2 Tage bei Raumtemp. reagieren. Die Mischung wird dann eingedampft, der Rückstand mit Chloroform ausgezogen (3×20 ml) und der Rückstand des wieder eingeeengten organischen Extrakts aus wenig Wasser kristallisiert. Ausb. 2.26 g (70%), Schmp. 183°C. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.36$ (s, 12H, CH_3), 1.87 (t, $J = 6$ Hz; 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}$), 3.45 (t, $J = 6$ Hz; 4H, NCH_2), 7.72 (br s, 2H, NH).

$\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{IN}_3$ (323.2) Ber. C 40.87 H 6.86 N 13.00 Gef. C 40.78 H 6.97 N 13.06

3,4,6,7,8,9-Hexahydro-2H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-hydrobromid (**14c** · HBr): Die Lösung von 3.74 g (10 mmol) Bis(3-aminopropyl)amin-trihydrobromid und 2.62 g (20 mmol) des entsprechenden freienamins in 10 ml absol. DMSO wird mit 6.11 g (45 mmol) Tetramethylorthocarbonat 40 h auf 120°C erhitzt. Man verdampft das Lösungsmittel (Kugelrohr, 120°C, 20 Torr). Das beim Abkühlen kristallisierende farblose Öl reinigt man durch Kristallisation aus Aceton. – Ausb. 5.6 g (85%), Schmp. 154°C. – $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 1.90$ (quint, $J = 5$ Hz, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3.27, 3.37 (2 t, $J = 5$ Hz; zusammen 8H, NCH_2), 7.35 (br. s, 2H, NH). – $^{13}\text{C-NMR}$ (D_2O): $\delta = 22.66$ (s, C-3, C-7), 40.25 (s, C-2, C-8), 48.96 (s, C-4, C-6), 153.30 (s, C-10).

14c-Pikrat: Schmp. 229–230°C (Lit³) 224–226°C).

Literatur

- 1) F. P. Schmidtchen, *Angew. Chem.* **89**, 751 (1977); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **16**, 720 (1977).
- 2) F. P. Schmidtchen, *Chem. Ber.* **113**, 864 (1980).
- 3) A. F. McKay und M.-G. Kreling, *Can. J. Chem.* **35**, 1438 (1957).
- 4) Zwei präparativ aussichtsreiche Methoden zur Einführung eines Stickstoffatoms an einem tertiären Kohlenstoff wurden jüngst publiziert: G. A. Russel, J. Horshberger und K. Owens, *J. Am. Chem. Soc.* **101**, 1312 (1979); A. R. Katritzky, G. De Ville und R. C. Patel, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 602.
- 5) L. I. Krimen und D. J. Cota, *Org. React.* **17**, 213 (1969).
- 6) Ein milderes Verfahren beschreibt H. R. Kricheldorf, *Angew. Chem.* **91**, 749 (1979); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **18**, 689 (1979).
- 7) O. Eisleb, *Dtsch. Chem. Ges.* **74**, 1433 (1941).
- 8) R. K. Crossland und K. L. Servis, *J. Org. Chem.* **35**, 3195 (1970).
- 9) F. Heinzer, M. Soukup und A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* **61**, 2851 (1978).
- 10) Manuskript in Vorbereitung.