

Alfred Kreuzberger [3] und Michael Sellheim

Institut für Pharmazie der Johannes Gutenberg-Universität Mainz,
Saarstraße 21, D-6500 Mainz, Deutschland
Eingegangen am 20. August 1984

Aus der Umsetzung von Dicyandiamid (**1**) mit β -Diketonen (**2a-c**) gehen die 2-Cyanaminopyrimidine (**3a-c**) hervor. Strukturtyp **3** wird durch spektroskopische Daten gestützt, während gleichzeitig eine 1-Cyan-2-iminostruktur (**4**) ausgeschlossen wird. Verbindung **3a** zeigt fungistatische und nematizide Wirkungen.

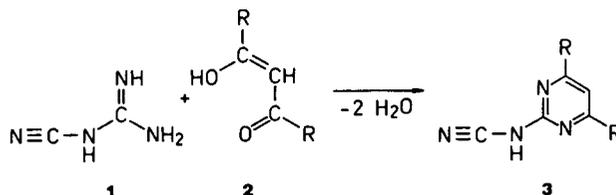
J. Heterocyclic Chem., **22**, 721 (1985).

In Fortsetzung unserer Untersuchungen über Kondensationen an Amidinen [4,5] hat vor kurzem gezeigt werden können, daß optimale Ausbeuten an 2-(4-Nitroanilino)pyrimidinen durch Ringschlußreaktionen an (4-Nitrophenyl)guanidin in Gegenwart von Alkalicarbonaten in homogener Phase erhalten werden können [6]. Für vergleichende Studien mit sauerstoff- [5] und schwefelfunktionellen [7] Pyrimidinen wurden weitere spezielle, stickstoffführende Substituenten enthaltende Pyrimidine benötigt.

Realisierung dieses Synthesevorhabens wurde in der Reaktion von Dicyandiamid (**1**) mit β -Diketonen (**2**) gesucht. Es zeigte sich hierbei, daß für das Gelingen solcher Umsetzungen eine sorgfältige Auswahl der Reaktionsbedingungen Voraussetzung ist. So ist durch Umsetzung von **1** mit 2,4-Pentandion (**2a**) das 2-(Cyanamino)-4,6-dimethylpyrimidin (**3a**) zwar in wäßriger Natronlauge erhältlich [8,9], doch können entsprechend unseren Untersuchungsergebnissen gesteigerte Ausbeuten in ethanolischer Natriumethylatlösung erhalten werden. Unter diesen Reaktionsbedingungen fällt **3a** beim Abkühlen des Reaktionsgemisches direkt in kristalliner Form an.

Auch die Umsetzung von **1** mit 3,5-Heptandion (**2b**) läßt sich in wäßriger Natronlauge durchführen, jedoch wird auch hier eine wesentlich bessere Ausbeute an **3b** bei der Reaktionsführung in ethanolischer Natriumethylatlösung erreicht. Ausschließlich in ethanolischer Natriumethylatlösung durchführbar ist die Umsetzung von **1** mit 4,6-Nonandion (**2c**). Erschwerend hat sich bei der Aufarbeitung der Reaktionsgemische die auffallende Löslichkeit der Endprodukte **3** in den unter den Reaktionsbedingungen gebildeten Polykondensationsprodukten der β -Diketone ausgewirkt.

Diesem Umstand konnte durch Auftrennung der Reaktionsprodukte mit Hilfe der in Analogfällen bereits bewährten [10] Säulenchromatographie oder der Präparativen Schichtchromatographie begegnet werden. Als geeignete Trägersubstanz diente Kieselgel 40. Zur Erzielung einer möglichst hohen Reinheit der durch diese Fraktionierung erhaltenen Endprodukte **3** erwies sich deren Ausfällung aus dem jeweiligen Eluat durch ein unpolares Lösungsmittel als geeignetste Verfahrensweise.



2, 3	a	b	c
R	CH ₃	C ₂ H ₅	C ₃ H ₇

Formelschema 1

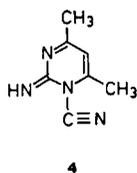
Dem bei der erstmaligen Umsetzung von **1** mit **2a** erhaltenen Endprodukt wurde anfangs die Struktur eines 1-Cyan-2-imino-4,6-dimethylpyrimidins (**4**) zugeordnet [8], die jedoch später angezweifelt und durch die Struktur eines 2-(Cyanamino)-4,6-dimethylpyrimidins (**3a**) ersetzt wurde [9]. In einer weiteren Untersuchung wurde das Endprodukt als ein aus **3a**, **4** und dem mit **3a** in Tautomerie stehenden 2-(Cyanimino)-4,6-dimethylpyrimidin bestehendes Gemisch angesprochen [11]. Zur näheren Untersuchung dieser Strukturverhältnisse wurden nunmehr die spektroskopischen Daten herangezogen.

In den IR-Spektren der aus der Umsetzung von **1** mit **2** hervorgegangenen Endprodukte finden sich verschiedene sehr informative Absorptionsbanden. So lassen sich die bei **3a** auftretenden, schwach ausgeprägten Banden bei 3290 cm⁻¹ und 3080 cm⁻¹ der NH-Valenzschwingung sekundärer Amine zuordnen. Die Banden der CH-Valenzschwingung der Methylgruppen finden sich im Wellenzahlbereich zwischen 2980 und 2850 cm⁻¹. Die in der Regel im Bereich von 2260 bis 2200 cm⁻¹ [11] auftretenden Absorptionsbanden der Nitrilgruppe sind in den vorliegenden Spektren weit zur unteren Grenze dieses Bereichs verschoben und aufgespalten. Ein solches Verhalten findet sich auch bei Carbodiimiden, die mit Arylgruppen in Konjugation stehen [12]. Fernerhin ist die Verschiebung zu niedrigerer Wellenzahl bei gleichzeitiger starker Ausprägung des Signals ebenfalls als Hinweis auf das Vorlie-

gen einer in konjugiertem Bindungssystem stehenden Cyangruppe zu bewerten [12,13]. Es besteht ferner eine gewisse Wahrscheinlichkeit dafür, daß die aufgespaltenen Peaks durch eng zusammenliegende Signale mehrerer nebeneinander vorliegender tautomerer Formen verursacht werden. Im Wellenzahlbereich von 1650 bis 1590 cm^{-1} treten die Signale der Valenzschwingung der C=C- bzw. C=N-Doppelbindungen im Ringsystem auf. Die NH-Deformationsschwingung zeigt sich bei **3a** durch eine Bande bei 1600 cm^{-1} . Im Fingerprint-Bereich lassen sich den Methylgruppen der Verbindung **3a** die Banden bei 1420 und 1360 cm^{-1} zuordnen. Das Signal bei 860 cm^{-1} wird von der Schwingung des aromatischen Protons an C-5 des Pyrimidinrings hervorgerufen.

Die $^1\text{H-NMR}$ -spektrometrischen Untersuchungen an dem aus **1** und **2a** erhältlichen Endprodukt erbrachten als auffallendsten Befund die Erkenntnis, daß die Protonen der beiden Methylgruppen in den Positionen 4 und 6 des Pyrimidinrings ein einzelnes, scharfes und nicht weiter aufgespaltenes Signal verursachen und damit als völlig gleichwertig anzusehen sind. Dieses Singulett tritt bei $\delta = 2,32$ ppm auf, während ein weiteres, bei $\delta = 6,64$ ppm erscheinendes Singulett dem Proton an C-5 des Pyrimidinrings zuzuordnen ist. Ein sehr breiter, bei $\delta = 12,4$ ppm auftretender Peak läßt sich mit Deuteriumoxid austauschen und ist dem stickstoffgebundenen Proton zuzuordnen [14].

Zusammenfassend ergibt sich aus den spektroskopischen Meßdaten die Schlußfolgerung, daß einerseits für die aus der Umsetzung von **1** mit **2** resultierenden Endprodukte Struktur **4** auszuschließen ist, sie andererseits Strukturtyp **3** zuzuordnen sind.



Formelschema 2

Bei der Prüfung auf biochemische Eigenschaften erwies sich **3a** als fungistatisch wirksam gegen *Erysiphe graminis*. Darüber hinaus vermag **3a** nematizide Wirksamkeit auszuüben.

EXPERIMENTELLER TEIL

Die Schmelzpunkte wurden in der Schmelzpunktsapparatur Büchi SMP 20 nach Dr. Tottoli bestimmt und sind unkorrigiert angegeben. Die Aufnahme der IR-Spektren erfolgte mit einem Beckman-Spektralphotometer IR-33 und IR-4220. Die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren wurden mit einem Kernresonanzspektrometer Varian EM 360A, aufgenommen. Dünnschicht-, Säulen- und präparative Schichtchromatographie wurden an Kieselgel (Merck) verschiedener Aktivitätsstufen durchgeführt.

2-(Cyanamino)-4,6-dimethylpyrimidin (**3a**).

Ein Reaktionsgemisch von 25,2 g (300 mmol) Dicyandiamid (**1**) in 204 g einer 10prozentigen Lösung von Natriumethylat in Ethanol wird unter Rühren mit 30 g (300 mmol) 2,4-Pentandion (**2a**) versetzt und dann 24 Stunden auf dem Wasserbad bei 80° gerührt. Beim Erkalten scheidet sich eine feste Substanz ab, die nach wiederholtem Umkristallisieren aus Ethanol in Form farbloser Nadelchen vom Schmelzpunkt 225° (Zersetzung) erhalten wird, Ausbeute 16,8 g (38% d. Th.). Die Substanz stimmt in allen Einzelheiten mit einer nach anderer Methodik [8] dargestellten Substanzprobe überein, wird jedoch nach dem vorliegenden Verfahren in erhöhter Ausbeute zugänglich; IR (Kaliumbromid): 3290, 3080 (NH), 2980, 2850 (CH_2), 2200 (CN), 1650 (C=C, C=N), 1610 (NH-Deformation), 1420, 1360 (CH_3), 860 cm^{-1} (aromatisches CH); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ (ppm) = 2,32 (s, 6H, 4,6- CH_3), 6,64 (s, 1 H, 5-H), 12,4* (s, 1 H, NH), * wird ausgetauscht auf Zugabe von Deuteriumoxid; MS: (106 eV, 120°) m/e = 148 (100%, M⁺), 121 (24%, M-HC), 107 (35%, M-NH-CN).

Anal. Ber. für $\text{C}_7\text{H}_8\text{N}_4$ (148,2): C, 56,74; H, 5,44; N, 37,82. Gef.: C, 56,86; H, 5,40; N, 37,83.

2-(Cyanamino)-4,6-diethylpyrimidin (**3b**).

a) In 2normaler Natronlauge. Zu 6,0 g Dicyandiamid (**1**) (72 mmol) in 75 ml Wasser werden 13,0 g (114 mmol) 3,5-Heptandion (**2b**) hinzugegeben. Nach Zutropfen von 3 ml 2normaler Natronlauge wird die Lösung 48 Stunden auf dem Wasserbad erhitzt. Beim Abkühlen scheidet sich ein fester Niederschlag ab, der nach Umkristallisieren aus Wasser und wiederholtem Umkristallisieren aus Ethanol in Form farbloser, feiner Nadeln vom Schmp. 164° (Zersetzung) erhalten wird, Ausbeute 650 mg (6% d. Th.).

b) In Natriumethylat.

Nach Versetzen einer Lösung von 51,2 g (400 mmol) 3,5-Heptandion (**2b**) in 400 ml Ethanol mit 134,4 g Dicyandiamid (**1**) (1,6 mol) und 34 g einer 10prozentigen Lösung von Natriumethylat in Ethanol wird die Reaktionslösung unter ständigem Umrühren 6 Stunden auf Siedetemperatur gehalten und anschließend 18 Stunden bei Raumtemperatur weitergerührt. Durch Einengen werden **1** und Natriumethylat weitgehend aus dem Gemisch entfernt, der Rest wird durch Säulenchromatographie über Kieselgel 40 aufgetrennt. Als Elutionsmittel dient Chloroform/Ethanol (9:1). Durch Fällen aus der stark eingeeengten Fraktion mit Petrolether (40-60°) erhält man eine farblose, amorphe Festsubstanz vom Schmp. 164° (Zersetzung), Ausbeute 11,9 g (17% d. Th.); IR (Kaliumbromid): 3250, 3100 (NH), 2980, 2940 (CH_2 , CH_3), 2180 (CN), 1640 (C=C, C=N), 1600 (NH-Deform.), 880 cm^{-1} (aromatisches CH); $^1\text{H-NMR}$ (Deuteriochloroform): δ (ppm) = 1,3 (t, J = 7 Hz, 6 H, 4,6- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 2,8 (q, J = 7 Hz, 4 H, 4,6- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 6,5 (s, 1 H, 5-H), 11,3* (s, 1 H, NH), * wird ausgetauscht auf Zusatz von Deuteriumoxid; MS: (106 eV, 120°) m/e = 176 (100%, M⁺), 150 (7%, M-CN), 135 (68%, M-NH-CN), 120 (10%, 135- CH_3), 108 (8%, 135- C_2H_5).

Anal. Ber. für $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_4$ (176,2): C, 61,34; H, 6,87; N, 31,79. Gef.: C, 61,56; H, 6,92; N, 31,97.

2-(Cyanamino)-4,6-dipropylpyrimidin (**3c**).

Zu einer Mischung von 15,6 g (100 mmol) 4,6-Nonandion (**2c**) und 8,4 g Dicyandiamid (100 mmol) (**1**) in 250 ml Ethanol werden 68 g einer 10prozentigen Lösung von Natriumethylat in Ethanol zugeotropft. Anschließend wird das Gemisch 24 Stunden auf dem Wasserbad zum Sieden erhitzt. Die Lösung wird stark eingeeengt und durch Säulenchromatographie aufgetrennt. Durch wiederholtes Umkristallisieren aus Toluol/Petrolether (40-60°) (1:1) erhält man farblose Plättchen vom Schmp. 76°, Ausbeute 800 mg (4% d. Th.); IR (Kaliumbromid): 2960, 2920, 2850 (CH_2 , CH_3), 2160 (CN), 1650 (C=C, C=N), 1600 (NH-Deformation), 830 cm^{-1} (aromatisches CH); $^1\text{H-NMR}$ (Deuteriochloroform): δ (ppm) = 1,1 (t, J = 7,5 Hz, 6 Hz, 4,6- $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 1,8 (m, 4 H, 4,6- $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 2,8 (t, J = 8 Hz, 4 H, 4,6- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 6,55 (s, 1 H, 5-H); MS: (106 eV, 120°) m/e = 204 (20%, M⁺), 178 (30%, M-CN), 175 (100%, M- C_3H_7), 163 (2%, M-NH-CN), 161 (9%, M- C_3H_7), 148 (72%, 163- CH_3), 91 (16%, 178- C_3H_7 , - C_3H_7).

Anal. Ber für C₁₁H₁₆N₄ (204,3): C, 64,68; H, 7,89; N, 27,43. Gef.: C, 64,53; H, 7,82; N, 27,68.

Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie, Frankfurt/M., für die Förderung der vorliegenden Untersuchungen durch Bereitstellung von Forschungsmitteln, der SKW Trostberg AG., Trostberg, speziell für die Überlassung von Grundchemikalien auf Cyanamidbasis.

LITERATUR UND FUßNOTEN

[1] 18. Mitteilung: A. Kreutzberger und J. Gillessen, *Arch. Pharm.* (Weinheim) (im Druck).

[2] Aus der Dissertation M. Sellheim, Univ. Mainz, 1984.

[3] Als Teil eines Referats vorgetragen im Wissenschaftlichen Kolloquium der Facultad de Farmacia, Universidad de Valencia/Spanien, März, 1984.

[4] A. Kreutzberger, *Fortschr. Arzneim. Forsch.*, **11**, 356 (1968).

[5] A. Kreutzberger und U.-H. Tesch., *Chem. Ber.*, **109**, 3255 (1976).

[6] A. Kreutzberger und B. Richter, *J. Fluorine Chem.*, **20**, 227 (1982).

[7] A. Kreutzberger und S. Leyke-Röhling, *Arch. Pharm.* (Weinheim), **314**, 897 (1981).

[8] W. J. Hale und F. C. Vibrans, *J. Am. Chem. Soc.*, **40**, 1046 (1918).

[9] S. Birtwell, *J. Chem. Soc.*, 1725 (1953).

[10] A. Kreutzberger und B. Richter, *Arch. Pharm.* (Weinheim), **315**, 2 (1982).

[11] L. Fabbrini, *Gazz. Chim. Ital.*, **87**, 1293 (1957).

[12] D. H. Williams und I. Fleming, "Spektroskopische Methoden zur Strukturaufklärung", Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1979.

[13] L. J. Bellamy, "Ultrarotspektrum und chemische Konstitution", Dr. Dietrich Steinkopff, Verlag Darmstadt, 1966.

[14] W. Brügel, "Kernresonanzspektrum und chemische Konstitution", Band 1, Dr. Dietrich Steinkopff, Verlag Darmstadt, 1967.

English Summary.

The reaction of dicyandiamide (**1**) with β -diketones **2a-c** leads to 2-(cyanoamino)pyrimidines **3a-c**. Structure type **3** is supported by spectroscopic data, while at the same time a 1-cyano-2-imino structure (**4**) is excluded. Compound **3a** exhibits fungistatic and nematocidal activity.