

Über substituierte 2-Amino-3,4,5,6-tetrahydro-1H-pyrimidinium- und 1,2,3,4,6,7,8,9-Octahydropyrimido-[1,2-*a*]pyrimidiniumchloride

Über Heterocyclen, 35. Mitt.

Von

W. Wendelin

Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Graz,
Österreich

(Eingegangen am 10. Januar 1974)

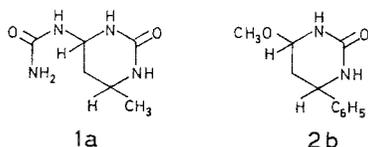
*Preparation and Properties of Substituted 2-Amino-3.4.5.6-tetrahydro-1H-pyrimidinium- and Octahydropyrimido[1.2-*a*]pyrimidiniumchlorides*

Crotonaldehyde resp. cinnamaldehyde react with guanidiniumchloride to give 2-amino-6-guanidinio-4-methyl-3.4.5.6-tetrahydro-1H-pyrimidiniumdichloride (**4 a**) resp. 6-hydroxy-4-phenylpyrimidiniumchloride **3 b** and the 4.6-dihydroxy-2.8-dimethyl (resp. 2.8-diphenyl)octahydropyrimido[1.2-*a*]pyrimidiniumchlorides **6 a** and **6 b**, resp. Action of 2.4-(or 2.6-)xylenol on **4 a** resp. **3 b** yields 2-amino-6-[2(or 4)-hydroxy-3.5-dimethylphenyl]-4-methyl- (resp. 4-phenyl)-3.4.5.6-tetrahydro-1H-pyrimidiniumchlorides (**8 a** resp. **8 b** or **9 a** resp. **9 b**), which are transformed to the zwitterionic compounds **10 a**—**11 b** by aq. NaOH. **6 a** reacts with 2.4-xylenol to give the triazaoxabenzanthraceniumchlorid **12 a** · HCl (prove for the structure given for **6 a**). The chemical properties and the NMR-, UV-, mass- and IR-spectra of the compounds are discussed.

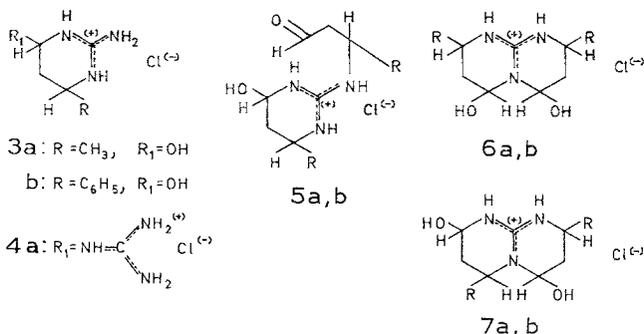
Im Rahmen der Untersuchungen über die Reaktionen von α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen mit Carbamiden berichtete *Zigeuner* und sein Arbeitskreis^{1, 2, 3} auch über die Umsetzung von Crotonaldehyd^{1, 3} bzw. Zimtaldehyd² mit Harnstoff. Die genannten Autoren^{1, 2, 3} erhielten bei diesen Versuchen u. a. das 4-Methyl-6-ureido-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinon **1 a** (aus Crotonaldehyd) bzw. das 6-Methoxy-4-phenyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinon **2 b** (aus Zimtaldehyd). In der vorliegenden Arbeit wird nun über das Ergebnis der Einwirkung von Guanidiniumchlorid auf Crotonaldehyd bzw. Zimtaldehyd berichtet.

In ersten Versuchen wurde Guanidiniumchlorid mit Crotonaldehyd ohne Lösungsmittel erhitzt; dabei trat das Guanidiniumchlorid (im Gegen-

satz zu Harnstoff³⁾ wegen seiner geringen Nucleophilie mit dem Crotonaldehyd nicht in Reaktion. Beim Erwärmen in einem Gemisch von Äthanol und wäßr. HCl setzen sich Crotonaldehyd und Guanidin · HCl nur unvollständig um: In Abhängigkeit von den Reaktionsbedingungen entstehen dabei, wie Dünnschichtchromatogramme (DC) zeigen, stets mehrere (4—6) Reaktionsprodukte in wechselnden Mengenverhältnissen.



Zwei dieser Produkte, nämlich das 2-Amino-4-methyl-6-guanidino-1,4,5,6-tetrahydropyrimidin · 2 HCl (**4 a**) bzw. das 4,6-Dihydroxy-2,8-dimethyl-1,2,3,4,6,7,8,9-octahydropyrimido[1,2—*a*]pyrimidiniumchlorid (**6 a**) konnten in geringen Mengen aus Ansätzen, in denen das Molverhältnis Crotonaldehyd : Guanidin · HCl 1 : 1 oder 2 : 1 betrug, isoliert werden.

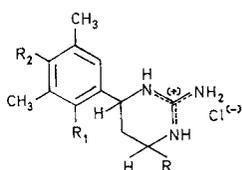


Versuche zur quantitativen Gewinnung von **4 a** bzw. **6 a** sowie zur Isolierung weiterer (durch die DC erkennbarer) Produkte verliefen ergebnislos; ebensowenig konnte ein einheitlicher und vollständiger Ablauf der Reaktion durch Variation der Reaktionsbedingungen erzwungen werden. Die Bildung von **4 a** bzw. **6 a** könnte wie folgt ablaufen: Addition des Guanidiniumchlorids an die konjugierte Doppelbindung des Crotonaldehyds und Ringschluß führt zu einem N,O-Halbacetal, dem 2-Amino-6-hydroxyhexahydropyrimidiniumchlorid **3 a** (**3 a** konnte nicht isoliert werden, wohl aber das schwerer lösliche **3 b**, s. unten). **3 a** reagiert dann einerseits nach Eliminierung von Wasser unter Addition von weiterem Guanidiniumchlorid zum Aminal **4 a**; andererseits kann sich **3 a** aber auch an überschüss. Crotonaldehyd anlagern, wobei vermutlich intermediär **5 a** entsteht. **5 a** cyclisiert dann unter Bildung einer weiteren Halbacetalgruppierung zum Pyrimido[1,2—*a*]pyrimidiniumchlorid (**6 a**). Auch die Bildung eines Pyrimidopyrimidiniumchlorides **7 a** wäre möglich; **7 a** konnte jedoch nicht nachgewiesen bzw. isoliert werden.

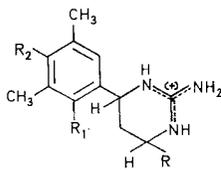
Zur Erstellung der Strukturformel des Guanidinopyrimidins · 2 HCl **4 a** genügt die Auswertung der *Baeyerschen* Probe: Da sodaalkal. wäbr. KMnO_4 -Lösung nicht entfärbt wird, kann nicht Crotylidenbisguanidiniumdichlorid (dessen Bildung auch möglich wäre) vorliegen. Auch das NMR- und das IR-Spektrum stimmen mit der angegebenen Struktur **4 a** überein; Pikrinsäure reagiert mit **4 a** zum Dipikrat.

Mit 2,4- bzw. 2,6-Xylenol setzt sich **4 a** beim Erhitzen in alkoholisch wäbr. Salzsäure unter Verdrängung des stabilen Guanidiniumions zu 2-Amino-6-(2-hydroxy-3,5-dimethylphenyl)-4-methyl-1,4,5,6-tetrahydropyrimidin · HCl **8 a** bzw. zum isomeren Pyrimidiniumchlorid **9 a** um*. Die angegebenen Strukturformeln für **8 a** bzw. **9 a** wurden durch folgende Befunde gesichert: **8 a** bzw. **9 a** entfärben sodaalkal. KMnO_4 -Lösung, müssen daher Phenole (nicht Phenoläther) sein. Übereinstimmend damit erscheint im UV-Spektrum im sauren Medium die charakteristische Phenolbande, im alkalischen Medium die Phenolatbande. In den NMR-Spektren von **8 a** bzw. **9 a** schließlich sind Signale für je zwei isolierte aromatische Protonen zu sehen; die Bildung von **8 a** bzw. **9 a** dürfte daher durch nukleophilen Angriff der o-Stelle des 2,4- bzw. der p-Stelle des 2,6-Xylenols auf **4 a** erfolgt sein.

Mit wäbr. 2*n*-NaOH fallen aus der wäbr. Lösung von **8 a** bzw. **9 a** das 6-(2-Amino-4-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-1*H*-6-pyrimidinio)-2,4-dimethylphenolat (**10 a**) bzw. das isomere **11 a** aus. Diese für Aminophenole überraschende Fällungsreaktion findet folgende Erklärung: **8 a** bzw.



8 a,b: $R_1 = \text{OH}$, $R_2 = \text{H}$
9 a,b: $R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{OH}$



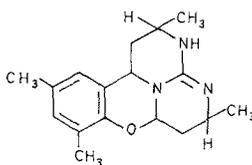
10 a,b: $R_1 = \text{O}^{\ominus}(\text{C}^{\ominus})$, $R_2 = \text{H}$
11 a,b: $R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{O}^{\ominus}(\text{C}^{\ominus})$

9 a geben an die Lauge nur die phenolisch, nicht aber die an die Aminopyrimidringgruppierung gebundenen Protonen ab; es entstehen daher nicht wasserlösliche Phenolate, sondern die wasserunlöslichen Zwitterionen **10 a** bzw. **11 a**. **10 a** bzw. **11 a** lösen sich auch in 50proz. Lauge

* Die genannten reaktiven Phenole wurden von *G. Zigeuner* und seinem Arbeitskreis bereits mehrfach zur Verdrängung von acetalisch gebundenen Resten und zum Aufbau vielkerniger Heterocyclen erfolgreich eingesetzt, vgl. z. B. *G. Zigeuner* und *W. Rauter*, Mh. Chem. **96**, 1943 (1965). Das Ureidopyrimidin **1 a** z. B. reagiert mit 2,4-Xylenol in Analogie zu **4 a** zum 4-Methyl-6-(2-hydroxy-3,5-dimethylphenyl)-tetrahydro-2(1*H*)-pyrimidinon¹.

nicht; die Basizität der freien Aminopyrimidylphenolate dürfte daher größer sein als die von Hydroxylionen*.

Anhaltspunkte für die Struktur des 4,6-Dihydroxy-2,8-dimethyloctahydropyrimido[1,2-*a*]pyrimidiniumchlorides (**6 a**) ergeben sich zunächst aus der chemischen Reaktivität: Da **6 a** keine Formylgruppe aufweist (*Schiffsches* Reagens), Brom in wäßr. Lösung nicht entfärbt, aber sodaalkal. wäßr. KMnO_4 -Lösung reduziert, muß die Verbindung ein gesättigter Bicyclus mit Halbacetalgruppierungen sein (z. B. **6 a** oder **7 a**, nicht **5 a**). Im NMR-Spektrum von **6 a** findet man bei $\tau = 8,85$ ppm ein scharfes Dublett der Intensität 6, welches für die Äquivalenz der beiden CH_3 -Gruppen bzw. für eine symmetrische Struktur (Methylgruppen in Position 2 und 8 bzw. 4 und 6) spricht. Der Nachweis der peri-Stellung der beiden Hydroxylgruppen im Pyrimidopyrimidin (bzw. der Stellung 2 und 8 für die beiden Methylgruppen) kann durch die Umsetzung von **6 a** mit 2,4-Xylenol in äthanol. HCl erbracht werden: bei dieser Reaktion verdrängt das Xylenol mit seiner Hydroxylgruppe und der nukleophilen o-Stelle die beiden Hydroxylgruppen von **6 a**, so daß Cyclisierung zum 2,5,8,10-Tetramethyl-2,3,5,6,6a,11b-hexahydro-1H-3,4,11c-triaza-7-oxa-benz[*de*]anthracen $\cdot \text{HCl}$ (**12 a** $\cdot \text{HCl}$) eintritt. Der fast quantitative Ablauf dieser Reaktion erlaubt zudem den Schluß, daß das eingesetzte Pyrimidopyrimidin fast nur **6 a** (und kein oder nur sehr wenig **7 a**) enthielt.



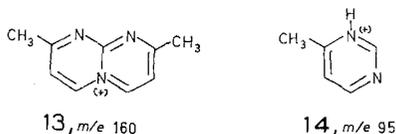
12 a

Die angegebene Strukturformel des Oxatriazabenzanthraceniumchlorids **12 a** $\cdot \text{HCl}$ wurde insbesondere durch folgende Befunde gesichert: **12 a** $\cdot \text{HCl}$ reduziert sodaalkal. wäßr. KMnO_4 -Lösung nicht, enthält also weder eine Doppelbindung noch eine Halbacetalgruppierung, noch eine phenolische Hydroxylgruppe; dementsprechend findet man im UV-Spektrum von **12 a** $\cdot \text{HCl}$ ein Maximum bei 285 nm, welches beim Übergang ins alkalische Milieu keine für den Übergang Phenol—Phenolat

* Vgl. dazu die Untersuchungen von *B. Neuwelt, E. C. Mayo, J. H. Tiers, D. H. Smith* und *G. W. Wheland*, *J. Amer. Chem. Soc.* **73**, 3475 (1951) über die Basizität von Guanidinen: Die genannten Autoren erhielten bei der Titration von Guanidinium-, *N,N'*-Dimethylguanidinium-, *N,N'*-Diäthylguanidinium- und *K-pikrat* mit wäßr. NaOH völlig gleichartig verlaufende Titrationskurven.

charakteristische Verschiebung erfährt. Schließlich weist das NMR-Spektrum von **12 a** · HCl für die zwei aromatischen Protonen ein Singulett der Intensität 2 bei $\tau = 3,10$ ppm auf, wodurch andere Cyclisierungsmöglichkeiten (z. B. zweifache Kernsubstitution) wegfallen. Auch die übrigen Signale des NMR-Spektrums stimmen gut mit der angegebenen Struktur überein, vgl. exper. Teil.

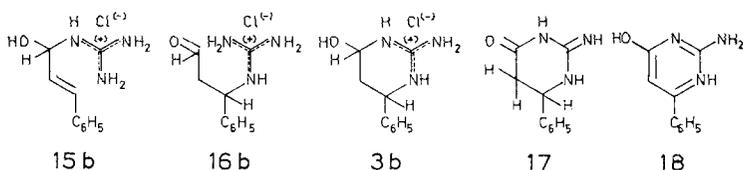
Mit wäßr. *2n*-NaOH kann **12 a** · HCl (im Gegensatz zu den Zwitterionen **10 a** bzw. **11 a**) in die freie Base **12 a** übergeführt werden, die in H₂O unlöslich ist. Die angegebene Struktur von **12 a** wird einerseits durch ein NMR-Spektrum, welches dem von **12 a** · HCl sehr ähnlich ist, und Entkoppelungsversuche (vgl. exper. Teil), andererseits durch ein gut interpretierbares Massenspektrum bestätigt: Der parent peak ($M = 285$) besitzt die Rel. Intensität 19,4; Abspaltung einer Methylgruppe (4 Möglichkeiten) führt zum Ion $M-15$ ($= 270$, base peak). Das Molekül **12 a** zerfällt aber auch unter Bildung von 2,4-Xylenol (m/e 122, R.I. = 5,7); durch Eliminierung von 2,4-Xylenol und Abspaltung von 3 bzw. 4 H-Atomen (Aromatisierung) entsteht das 2,8-Dimethylpyrimidopyrimidiniumion **13** (m/e 160, R.I. = 8,6) bzw. das Radikalion m/e 159 (R.I. = 8,6). Ein weiteres Fragment der Masse 95 (R.I. = 13,2) könnte das 4-Methylpyrimidiniumion **14** sein.



Die Hydroxyphenylpyrimidiniumsalze **8 a** bzw. **9 a** sowie das Oxatriazabenzanthraceniumchlorid **12 a** · HCl lassen sich auch direkt (ohne Isolierung von **4 a** bzw. **6 a**) gewinnen, wenn man 2,4- bzw. 2,6-Xylenol auf die eingedampften Rohprodukte der Umsetzung von Crotonaldehyd mit Guanidiniumchlorid (1 : 1, 2 : 1) einwirken läßt, vgl. exper. Teil.

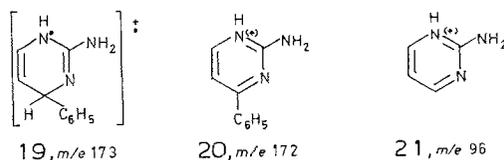
Zimtaldehyd reagiert mit Guanidiniumchlorid in äthanolischer Salzsäure unabhängig vom Molverhältnis (1 : 2, 1 : 1, 2 : 1) hauptsächlich zum 2-Amino-6-hydroxy-4-phenyl-3,4,5,6-tetrahydro-1*H*-pyrimidiniumchlorid (**3 b**). **3 b** kann wegen seiner geringeren Löslichkeit leichter und in besseren Ausbeuten als die Umsetzungsprodukte des Crotonaldehyds (**4 a** bzw. **6 a**) isoliert werden. Die Struktur von **3 b** geht zunächst aus chemischen Befunden hervor: **3 b** entfärbt Br₂/H₂O nicht und reagiert nicht mit *Schiffschem* Reagens; **3 b** kann daher weder Guanidinozimtalkohol · HCl **15 b** noch β -Guanidinohydrozimtaldehyd · HCl (**16 b**) sein, sondern nur, wie angegeben, das cyclische Halb-acetal **3 b**.

Übereinstimmend damit wird **3 b** durch Einwirkung von sodaalkal. wäbr. KMnO_4 -Lösung stufenweise oxydiert bzw. dehydriert, wobei ein Gemisch von 2-Imino-4-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-6(1*H*)-pyrimidinon



(**17**)* und 2-Amino-6-hydroxy-4-phenylpyrimidin (**18**)⁸ entsteht. Die Bildung von **17** bzw. **18** ist als weiterer Beweis für die cyclische Struktur des 2-Amino-6-hydroxy-4-phenyltetrahydropyrimidiniumchlorids **3 b** aufzufassen. Auch das NMR-Spektrum von **3 b** bestätigt die angegebene Struktur, vgl. exper. Teil.

Die Fragmentierung von **3 b** ($M = 227$) im Massenspektrum verläuft sehr übersichtlich; sie zeigt insbesondere, daß **3 b** neben HCl sehr leicht Wasser abspalten kann: dementsprechend findet man keinen parent peak, einen sehr kleinen peak für $M-36$, aber einen hohen für $m/e\ 173$ ($= M-36-18$), dem z. B. die Struktur eines Dihydropyrimidinradikalions **19** zukommen könnte. Weitere wichtige Fragmente sind unter anderem $m/e\ 172$, z. B. **20**, und $m/e\ 96$ (base peak), z. B. **21**, vgl. exper. Teil.

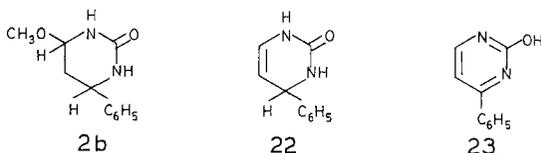


Versuche, **3 b** im größeren Maßstab zu dehydratisieren, wurden zunächst nach *Zigeuner* und *Jahnel*** durchgeführt, die aus dem 6-Methoxy-4-phenyltetrahydro-2(1*H*)-pyrimidinon (**2 b**) durch Erhitzen in Tetra-

* **17** wurde bereits von *Traube*, *Schwarz* und *Köhler*⁴ und anderen Autoren^{5, 6, 7} beschrieben und verschieden formuliert. Dem NMR-Spektrum zufolge liegen in Eisessig die Positionen 4 und 5 von **17** als $-\text{CH}(\text{Ph})-\text{CH}_2$ -Gruppierung vor, so daß die Verbindung z. B. als 2-Imino-6-pyrimidinon (**17**) vorliegen könnte.

** *G. Zigeuner* und *H. Jahnel*, unveröffentlicht; 7min. Erhitzen von 5 g **2 b** in 30 ml *TMH* und Eingießen in H_2O gibt 3 g **22**; $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$, Schmp. 210° (aus *MeOH*-wäbr. NH_3). Erhitzen von 10 g **2 b** in 36 ml *TMH* bei 130° bis zum Ausfallen von Kristallen gibt **23**, identisch mit dem von *Bredereck* und *Gompper*⁹ dargestellten Produkt (**23**).

methylharnstoff (*TMH*) das 4-Phenyl-3,4-dihydro-2(1*H*)-pyrimidinon (**22**) bzw. das 2-Hydroxy-4-phenylpyrimidin (**23**) darstellten: Analoge Versuche zur Dehydratisierung von **3 b** in *TMH* erbrachten nicht das gewünschte Ergebnis.

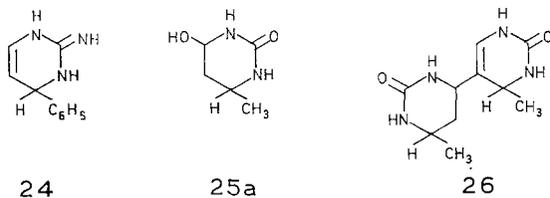


Auch die Einwirkung von Essigsäureanhydrid und Pyridin, einer Mischung, mit der *Zigeuner* und *Rauter*³ mit Erfolg 6-Hydroxytetrahydro-2(1*H*)-pyrimidinone dehydratisierten, führte bei **3 b** zu keinem isolierbaren Produkt.

Läßt man dagegen eine wäßr. Sodalösung bei Zimmertemperatur auf das 6-Hydroxytetrahydropyrimidiniumchlorid **3 b** einwirken, so kommt es neben der Abspaltung eines Protons überraschend auch zur Eliminierung von Wasser: Nach kurzer Zeit fällt das 3,4-Dihydro-4-phenyl-2(1*H*)-pyrimidinimin (**24**) aus, dessen Struktur durch das Massenspektrum einerseits, das NMR-Spektrum andererseits abgesichert ist, obwohl die Verbindung wegen ihrer starken Basizität nicht frei von Kohlensäure erhalten werden konnte, vgl. exper. Teil. Weitere Untersuchungen über diese interessante Verbindung sind vorgesehen.

Mit wäßr. NaOH reagiert **3 b** zu einer amorphen weißen Fällung, die dünnstschichtchromatographisch nicht einheitlich ist und sich beim Umkristallisieren aus Wasser (im Gegensatz zu **24**) u. a. zu Zimtaldehyd zersetzt.

Zigeuner und *Rauter*³ fanden, daß sich 6-Hydroxy- bzw. 6-Alkoxy- bzw. 6-Ureidotetrahydro-2(1*H*)-pyrimidinone (z. B. **25 a**) bei Einwirkung von wäßr. Salzsäure zu 5-[2-Oxohexahydro-4-pyrimidyl]-3,4-dihydro-2(1*H*)-pyrimidinonen (z. B. **26**) umsetzen. Versuche, das ähnlich gebaute Hydroxypyrimidiniumchlorid **3 b** analog zu dimerisieren, schlugen fehl: **3 b** wird durch verd. bzw. konz. HCl auch bei 100° nicht verändert.



Mit 2,4- bzw. 2,6-Xylenol reagiert **3 b** in äthanol.-wäßr. HCl (analog wie **4 a**, **1 a**¹ und **2 b**²) zum 2-Amino-6-(2-hydroxy-3,5-dimethylphenyl)-

4-phenyl-3,4,5,6-tetrahydro-1*H*-pyrimidiniumchlorid **8 b** bzw. zum homologen **9 b***. **8 b** reagiert (analog wie **8 a**) mit wäßr. NaOH zum wasserunlöslichen 2-(2-Amino-4-phenyl-3,4,5,6-tetrahydro-1*H*-6-pyrimidino)-4,6-dimethylphenolat (**10 b**)**.

Als Nebenprodukt der Umsetzung von Zimtaldehyd mit Guanidin · HCl (1 : 2 bzw. 1 : 1) kann in geringer Menge ein in kaltem Wasser unlösliches Produkt erhalten werden, welches wahrscheinlich als 4,6-Dihydroxy-2,8-diphenyl-1,2,3,4,6,7,8,9-octahydropyrimido[1,2-*a*]pyrimidiniumchlorid (**6 b**) vorliegt. Zum Nachweis der peri-Stellung der beiden Hydroxylgruppen wurde **6 b** (analog **3 b**) mit 2,4-Xylenol umgesetzt. Dabei entsteht jedoch ein harziges Substanzgemisch, aus dem die Isolierung des gesuchten Oxatriazabenzanthraceniumchlorids **12 b** · HCl nicht gelang. Ein Bestandteil des Substanzgemisches konnte mit Hilfe der DC als Hydroxyphenylpyrimidiniumchlorid **8 b** identifiziert werden; **8 b** dürfte aus **6 b** durch Substitution einer Hydroxylgruppe und nachfolgende Abspaltung von Zimtaldehyd (oder umgekehrt) entstehen. Anhaltspunkte für die angegebene symmetrische Struktur der Verbindung **6 b**, die analog **6 a** formuliert wurde, ergeben sich aus dem NMR-Spektrum von **6 b**, welches für die zwei Methylengruppen, für die Methinprotonen in Position 2 und 8 bzw. in 4 und 6 ineinanderfallende Signale doppelter Intensität aufweist, die den entsprechenden Signalen des Phenylpyrimidiniumchlorids **3 b** sehr ähnlich sind, vgl. exper. Teil.

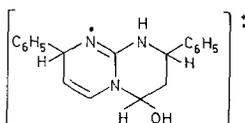
Im Massenspektrum von **6 b** ($M = 359$) erscheint der peak $M-36$ relativ schwach. Durch Abspaltung von Wasser entsteht ein Radikal-kation m/e 305, z. B. **27**. Die weiteren peaks zeigen, daß **6 b** einerseits zu Zimtaldehyd (m/e 132) bzw. m/e 132-1 (base peak), andererseits zu den schon erwähnten Pyrimidiniumionen **19**, **20** und **21** fragmentiert wird, vgl. exper. Teil.

Abschließend sei noch auf die sehr weitgehende Analogie hingewiesen, die bei der Bildung von monocyclischen Tetrahydro-2(1*H*)-pyrimidiniminhydrochloriden bzw. -pyrimidinonen^{1, 2} aus den beiden Kohlensäurederivaten Guanidin bzw. Harnstoff zu beobachten ist: Mit Crotonaldehyd entstehen bevorzugt cyclische Aminale (**4 a** bzw. **1 a**), mit Zimtaldehyd cyclische N,O-Acetale (**3 b** bzw. **2 b**). Ferner stimmen sowohl die chemische Reaktivität als auch die spektroskopischen Daten der korrespondierenden Tetrahydro-2(1*H*)-pyrimidiniminhydrochloride

* Privatmitteilung Doz. Dr. H. Sterk: Im NMR-Spektrum von **9 b** findet man trotz symmetrischer Lage der beiden aromatischen H-Atome am 4-Hydroxy-3,5-dimethylphenylrest für diese H-Atome zwei getrennte Singulettts. Dies deutet ebenso wie die DC (2 Punkte) darauf hin, daß zwei Stereoisomere vorliegen, z. B. mit *Cis*- bzw. *Trans*lage der beiden Phenylreste am Ring C-4 bzw. Ring C-6.

** Auch **9 b** gibt mit wäßr. Lauge eine Fällung (wahrscheinlich **11 b**).

bzw. -pyrimidinone^{1, 2, 3} und ihrer Abkömmlinge (Xylenolsubstitutionsprodukte) auf Grund der nahen strukturellen Verwandtschaft weitgehend überein. Weitere Untersuchungen sind vorgesehen.



27, *m/e* 305

Herrn Prof. Dr. *G. Zigeuner* danke ich für die freundliche Überlassung dieses Sachgebietes und für die großzügige Unterstützung der Arbeit.

Herrn Dr. *A. Fuchsgruber* möchte ich für die Besprechung der zahlreichen Spektren sowie für die Aufnahme der UV- und IR-Spektren, Herrn Doz. Dr. *H. Sterk* vom Inst. für Org. Chemie der Univ. Graz für die Aufnahme der 100 MHz-NMR-Spektren, Entkoppelungsversuche und wertvolle Hinweise für ihre Auswertung, Herrn Dr. *G. Uray* (Inst. für Org. Chemie der Univ. Graz) für die Aufnahme und freundliche Hilfe bei der Interpretation der Massenspektren meinen Dank aussprechen.

Experimenteller Teil*

Allgemeines

Alle Schmelzpunkte wurden auf *Kofler*-Heiztischmikroskopen bestimmt. Die Herstellung der Dünnschichtchromatogramme (*DC*) erfolgte entweder auf Platten mit Kieselgel GF 254 (KGF, Sorptionsschicht 2 Stdn. bei 120° getrocknet) oder auf Fertigplatten Polygram Sil 6 UV 254 der Fa. Macherey Nagel & Co. (FP) unter Verwendung eines Gemisches von CHCl_3 —*MeOH*—Eisessig (90 : 30 : 5) als Fließmittel, sofern nicht anders angegeben; die entwickelten Chromatogramme wurden nach Behandlung mit Cl_2 entweder im UV (254 nm) betrachtet oder mit Benzidin in Eisessig² besprüht (blaue Flecken).

Die UV-Spektren wurden mit einem Perkin-Elmer 402-Spektralphotometer aufgenommen, die IR-Spektren mit einem Perkin-Elmer IR-Spektralphotometer 225. Die IR-Spektren der beschriebenen mono- bzw. bicyclischen Guanidiniumverbindungen weisen im Bereich von 3400—3100 und bei etwa 1660 und 1635 cm^{-1} stets Banden auf, die für das Guanidiniumion charakteristisch sind; diese Banden werden unten nicht jedesmal erwähnt. Zur Aufnahme der NMR-Spektren dienten ein Varian A-60 A bzw. ein Varian A-100; die chemical shifts sind als τ -Werte in ppm bezogen auf trimethylsilylpropansulfonsaures Natrium als inneren Standard angegeben. Als Lösungsmittel diente, wenn nicht anders vermerkt, *DMSO-d*₆.

1. 2-Amino-4-methyl-6-guanidino-3,4,5,6-tetrahydropyrimidin · 2 HCl (4 a)

a) 7,7 g Guanidiniumchlorid und 5,8 g Crotonaldehyd werden in 25 ml Äthanol + 0,5 ml konz. HCl 6 Stdn. unter Rückfluß erhitzt (Versuche

* Mikroanalysen: Dr. *J. Zak*, Physikalisch-chemisches Institut der Universität Wien.

mit erhöhter Säurekonzentration bzw. halber und doppelter Reaktionszeit gaben schlechtere Ausbeuten). Man neutralisiert das Reaktionsgemisch mit wäbr. 2*n*-NaOH, dampft am Rotavapor ein, nimmt mit 75 ml 2*n*-NaOH auf und schüttelt mit 3 × 50 ml Äther und 2 × 50 ml CHCl₃ aus. Die wäbr. Phase wird mit verd. HCl neutralisiert, zur Trockene verdampft und mit heißem absol. Äthanol (2 × 300 ml) extrahiert. Nach Einengen auf 30 ml, längerem Stehen bei 4° und weiterem Einengen (bis auf etwa 10 ml) erhält man insgesamt 1,4 g **4 a**; aus Äthanol (nach Zusatz von etwas äthanol. HCl) farbl. Kristalle, Schmp. 234° (Sintern 225°). *DC*(KGF): $hR_f = 10$; in den Filtraten von **4 a** läßt sich neben nicht umgesetztem Guanidin · HCl ($hR_f = 20$) u. a. Nebenprodukten **6 a** ($hR_f = 45$) identifizieren. **4 a** ist beständig gegen sodaalkal. wäbr. KMnO₄-Lösung und gegen Br₂/H₂O.

C₆H₁₆Cl₂N₆. Ber. C 29,62, H 6,63, Cl 29,16, N 34,57.
Gef. C 29,58, H 6,56, Cl 28,63, N 34,18.

NMR-Spektrum (100 MHz): —CH₃ 8,83^d ppm ($J = 6$ Hz); >CH₂ 7,8—8,6^m ppm; H-4: 6,0—6,4^m ppm; H-6 : 4,5—4,9^m ppm; NH₂/2 2,82^s, ^b ppm; NH₂—C—NH₂ 2,42^s, ^b ppm; 3 × NH 1,45^b und 1,15^b ppm.

IR-Spektrum: keine >C=O-Bande.

b) 2-Amino-4-methyl-6-guanidinio-3,4,5,6-tetrahydro-1*H*-pyrimidiniumdipikrat: 0,36 g **4 a**, in 10 ml Äthanol und 1 ml H₂O, geben mit 1 g Pikrinsäure (in 15 ml Äthanol) innerhalb 30 Min. 0,38 g Dipikrat. Gelbe Rhomben (aus Äthanol), die bei 180° undurchsichtig werden und ab 190° unter Zers. und Dunkelfärbung schmelzen.

C₁₈H₂₀N₁₂O₁₄. Ber. C 34,40, H 3,21, N 26,75.
Gef. C 34,42, H 3,27, N 26,59.

2. 4,6-Dihydroxy-2,8-dimethyl-1,2,3,4,6,7,8,9-octahydropyrimido[1,2-*a*]-pyrimidiniumchlorid (**6 a**)

Man erhitzt 21,25 g Guanidiniumchlorid und 35 g Crotonaldehyd in einem Gemisch von 100 ml Äthanol und 1,5 ml konz. HCl 10 Stdn. unter Rückfluß, neutralisiert mit 2*n*-NaOH, verdampft zur Trockene, nimmt in 100 ml Wasser auf, schüttelt mit 3 × 100 ml CHCl₃ aus, dampft die wäbr. Phase neuerlich ein und extrahiert den Rückstand mit 3 × 30 ml absol. Äthanol. Einengen und längeres Stehen bei —5° gibt 1,5 g **6 a**, farbl. Nadeln (aus absol. Äthanol), Schmp. 182° (Zers.). **6 a** ist stabil gegen Br₂/H₂O und entfärbt wäbr. sodaalkal. KMnO₄-Lösungen; eine Aldehydgruppe kann mit dem Schiffschen Reagens bei **6 a** nicht nachgewiesen werden. *DC*(KGF): $hR_f = 45$.

C₉H₁₈ClN₃O₂. Ber. C 45,86, H 7,69, Cl 15,00, N 17,83.
Gef. C 45,88, H 7,65, Cl 15,14, N 17,91.

IR-Spektrum: keine >C=O-Bande.

NMR-Spektrum (100 MHz): 2 CH₃ (Pos. 2 und 8): 8,85^d ppm ($J = 6$ Hz); 2 CH₂ < 7,80—8,70^m ppm; H-2 und H-8: 6,40^m ppm; H-4 und H-6: 4,95^m ppm; 2 OH 3,10—3,35^b ppm; 2 NH 1,95^b ppm.

In den Filtraten von **6 a** ist durch die *DC* u. a. **4 a** nicht umgesetztes Guanidiniumchlorid feststellbar.

Die Überführung von **6 a** in ein Pikrat gelang nicht.

3. 2-Amino-6-hydroxy-4-phenyl-3,4,5,6-tetrahydro-1H-pyrimidiniumchlorid (**3 b**) und 4,6-Dihydroxy-2,8-diphenyl-1,2,3,4,6,7,8,9-octahydropyrimido-[1,2-a]pyrimidiniumchlorid (**6 b**)

a) *Gemeinsame Arbeitsvorschrift*: 95,4 g Guanidiniumchlorid und 66 g Zimtaldehyd (Molverhältnis 2:1*) werden in 50 ml Äthanol und 5 ml konz. HCl 12 Stdn. unter Rückfluß erhitzt und eingedampft. Man kocht den schwarzbraunen Rückstand mit 100 ml Aceton aus (20 Stdn.), filtriert vom Ungelösten (Guanidin·HCl) ab, dampft neuerlich ein, nimmt in 300 ml CHCl₃ auf, filtriert und schüttelt mit 2×800 ml Wasser aus. Nach Einengen der wäßr. Lösung auf 80 ml und längerem Stehen bei 4° fallen 18 g Rohprodukt aus. Beim Umkristallisieren aus Wasser und Einengen erhält man zunächst Kristalle von reinem **3 b** (11 g), dann 0,2 g **6 b** und weiteres **3 b** (3 g).

b) **3 b**: Farblose Kristalle aus Wasser, Schmp. 168—170°; **3 b** entfärbt sodaalkal. wäßr. KMnO₄-Lösung (vgl. Exper. **4 a**), reagiert aber nicht mit dem Schiff'schen Reagens; Br₂/H₂O wird von **3 b** nicht addiert. DC(FP): $hR_f = 40$.

C₁₀H₁₅ClN₃O. Ber. C 52,75, H 6,20, Cl 15,57, N 18,46.

Gef. C 52,57, H 6,06, Cl 15,37, N 18,32.

IR-Spektrum: keine >C=O-Bande.

NMR-Spektrum (100 MHz): >CH₂ 7,80—8,50^m ppm; H-4: 5,30^d ($J = 4$ Hz) und 5,41^d ppm ($J = 4$ Hz), I zus. 1; H-6: 4,95—3,20^m ppm; OH 3,48^d ppm ($J = 5$ Hz); NH₂? 2,80^s ppm; C₆H₅— 2,68^{s, b} ppm; 2 NH? 1,20—1,40 und 1,46^s ppm.

Massenspektrum von **3 b** ($M = 227$), vgl. auch theor. Teil: kein parent peak; $M-36$ zeigt R. I. = 1, zugleich peaks für HCl (m/e 36, R. I. = 39 und m/e 38, R. I. = 10); $M-(36 + 18) = m/e$ 173 hat R. I. = 57 (Formel **19**); Abspaltung eines H-Atoms bzw. Phenylradikals von m/e 173 gibt peak m/e 172 (R. I. = 70, **20**) bzw. den base peak m/e 96, **21**. Abspaltung von Guanidin und H-Atomen aus $M-36$ führt zu den Ionen m/e 131, R. I. = 11, und m/e 130, R. I. = 13, die als Fragmente des Zimtaldehyds ($M = 132$) aufgefaßt werden können.

c) **6 b**: Verfilzte, farbl. Nadeln aus Wasser, Schmp. 225°. **6 b** in H₂O—Dioxan entfärbt KMnO₄/wäßr. Soda, nicht aber Br₂/H₂O. DC(FP): $hR_f = 55$.

C₁₉H₂₂ClN₃O₂. Ber. C 63,42, H 6,16, Cl 9,85, N 11,68.

Gef. C 63,41, H 6,19, Cl 9,75, N 11,75.

NMR (100 MHz): 2 CH₂< 7,70—8,30^m ppm; H-2 und H-8: 5,1 bis 5,4^m ppm; H-4 und H-6: 4,6—4,9^m ppm; 2 C₆H₅— 2,65^{s, b} ppm.

Tabelle der wichtigsten peaks aus dem Massenspektrum von **6 b** ($M = 359$) [Erklärung der Fragmentierung im theor. Teil, vgl. auch bei **3 b** sub **3 b**]:

m/e	36	38	51	77	96	103	104	131	132	172	173	305	323
R. I.	15	4	22	31	24	53	22	100	91	16	14	7	1
Formel	HCl ⁺	HCl ⁺	C ₆ H ₅ ⁺	21						20	19	27	6 b -Base, ionis.

* Eine Reihe von Ansätzen mit anderem Molverhältnis (1:1, 1:2) und anderen Reaktionsbedingungen brachte stets schlechtere Ausbeuten an **3 b**.

4. *Einwirkung von Oxydationsmitteln, Dehydratisierungsreagentien, Säuren und Basen auf 3 b. 4-Phenyl-3,4-dihydro-1H-pyrimidinimin (24)*

a) *Oxydation von 3 b mit KMnO₄*: 1 g **3 b** (4,4 mMol) wird in 30 ml H₂O gelöst; dazu gibt man unter Rühren in 3 Stdn. eine Lösung von 463 mg (2,93 mMol) KMnO₄ in 60 ml H₂O, filtriert nach 10 Stdn. das gebildete MnO₂ ab, kocht mit 60 ml Dioxan-H₂O (1 : 1) aus, engt die vereinigten Filtrate auf etwa 10 ml ein und erhält ein Gemisch von 2-Imino-4-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-6(1*H*)-pyrimidinon (**17**) und 2-Amino-6-hydroxy-4-phenylpyrimidin **18** (Ausb. 0,5 g). Die Identifizierung von **17** bzw. **18** im Gemisch gelang durch die DC unter Zuhilfenahme von Vergleichssubstanzen, die auf bekanntem Wege dargestellt wurden, vgl. ⁴⁻⁸ (als Vergleichssubstanz für **18** diene das nach *Warmington*⁸ dargestellte Produkt **18** vom Schmp. 292°).

b) *Versuche zur Dehydratisierung bzw. Aromatisierung von 3 b mit Tetramethylharnstoff*: 1 g **3 b** wird nach *Zigeuner* und *Jahnel*, vgl. Fußnote auf S. 385, in 4 ml *TMH* 7 Min. bzw. 0,5 Stdn. bzw. 3 Stdn. auf 140° erhitzt. Die DC zeigt, daß in jedem Falle ein Substanzgemisch gebildet wird; die Isolierung einer definierten Substanz gelang nicht.

c) *Versuch zur Dehydratisierung von 3 b mit Ac₂O und Pyridin*³: 1 g **3 b** wird mit 5 ml Ac₂O und 1,5 ml Pyridin 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt und am Rotavapor eingedampft. Es entsteht ein Gemisch von etwa 5 Substanzen (DC), die nicht getrennt werden konnten.

d) *Dimerisierungsversuche an 3 b mit wäbr. HCl*³: 1 g **3 b**, gelöst in 2 ml H₂O, wird mit 1 ml konz. HCl versetzt; Unter heftiger Erwärmung entsteht eine Fällung von unverändertem **3 b**. Auch längeres Rühren des Reaktionsgemisches (bis zu 14 Stdn.) bei 50° bzw. 100° verändert **3 b** nicht. **3 b** ist ferner auch gegen konz. HCl bei 100° stabil.

e) *Versuch zur Darstellung der freien Base aus 3 b*: 1,5 g **3 b**, gelöst in 10 ml H₂O, werden mit 5 ml 5*n*-NaOH versetzt. Es entsteht eine stark basische, weiße Fällung, die aus drei Substanzen besteht (DC). Ausb. 1 g. Beim Umkristallisieren des amorphen Niederschlages aus Wasser tritt Verharzung ein (Geruch nach Zimtaldehyd).

f) *4-Phenyl-3,4-dihydro-2(1H)-pyrimidinimin (24)*: Man mischt 0,5 g **3 b**, gelöst in 5 ml H₂O, mit 15 ml einer wäbr. 2*n*-Na₂CO₃-Lösung, läßt 1 Stde. stehen und erhält 0,3 g **24**. **24** kristallisiert aus Wasser (< 70°) in farbl. Stäbchen, Schmp. 148°. Die Substanz ist stark basisch und konnte nicht carbonatfrei erhalten werden; die Analysenresultate passen daher nur bei Einrechnung einer entsprechenden Menge Kohlensäure (z. B. C₁₀H₁₁N₃ · 1/6 H₂CO₃; Ber. C 66,52, H 6,22, N 22,89. Gef. C 66,29, H 6,19, N 22,96). Die angegebene Summenformel ist aber durch das Massenspektrum gesichert.

Massenspektrum von 24 (M = 173), Tabelle der wichtigsten peaks:

<i>m/e</i>	77	95	96	103	104	130	131	132	172	173	(par. p.)	174
R. I.	17	10	100	12	12	11	6	3	40	32		~ 3
Formel	C ₆ H ₅ ⁺ 21			20 19								

Das Massenspektrum von **24** zeigt somit, daß **24** ähnlich wie **3 b**, vgl. sub 3b, zerfällt. Für *m/e* 191 (*M* + 18) tritt jedoch bei **24** kein peak auf.

NMR-Spektrum (100 MHz): kein Signal für >CH₂. H-5: 5,3—5,7^m ppm; H-4: 5,0—5,25^m ppm; H-6: 3,8—4,1^m ppm; C₆H₅— 2,80^s, ^b ppm; 3 NH 1,85^s ppm.

5. *2-Amino-6-(2-hydroxy-3,5-dimethylphenyl)-4-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-1H-pyrimidininiumchlorid (8 a) und die 6-(Hydroxyphenyl)pyrimidiniumchloride 8 b, 9 a und 9 b*

a) *Allgemeine Arbeitsvorschrift für 8 a—9 b*^{1, 2, 3}: 1 g **4 a** bzw. **3 b** und 10 ml 2,4- bzw. 10 g 2,6-Xylenol werden in einem Gemisch von 4 ml Äthanol und 2 ml konz. HCl 4 Stdn. unter Rückfluß erhitzt, mit 20 ml Äthanol verdünnt und mit 2*n*-NaOH neutralisiert (pH = 5). Nach Entfernen des überschüss. Xylenols mit Wasserdampf, Einengen und Stehen bei 4° fallen **8 a** bzw. **8 b, 9 a, 9 b** fast rein aus. Durch Umkristallisieren aus Wasser erhält man **8 a** bzw. **8 b, 9 a, 9 b**, farbl. Kristalle, die sowohl sodaalkal. wäbr. KMnO₄-Lösung als auch Br₂/H₂O entfärben und in 2*n* bzw. 40proz. wäbr. NaOH (auch bei gelindem Erwärmen) unlöslich sind. Konz. wäbr. Lösungen der Hydroxyphenylpyrimidiniumchloride **8 a—9 b** geben mit einem Tropfen FeCl₃-Lösung eine schwach-grüne Färbung; **8 a** bzw. **8 b**, nicht aber **9 a, b** geben in Äthanol mit einem Tropfen wäbr. FeCl₃-Lösung dunkelbraune Komplexe. Im Dünnschichtchromatogramm sieht man für **8 a—9 b** jeweils zwei Punkte pro Verbindung knapp übereinander (Stereoisomere?). Weitere Daten in Tab. 1 und 2 (NMR).

b) **8 a** kann zugleich mit **12 a · HCl** [vgl. Versuch 7a)] auch wie folgt gewonnen werden: Man dampft das sub 2. erhaltene äthanol. Filtrat von **6 a**, in dem u. a. **4 a** und **6 a** enthalten sind, ein und setzt 2 g des harzigen Rückstandes nach der in Exper. 5a) angegebenen Arbeitsvorschrift mit 10 ml 2,4-Xylenol um. Nach der Wasserdampfdestillation und Einengen auf etwa 70 ml fallen 0,8 g **8 a** aus, nach weiterem Einengen auf etwa 30 ml 0,35 g **12 a · HCl**. Die Identität der so erhaltenen Produkte **8 a** bzw. **12 a · HCl** mit den direkt aus **4 a** [Exper. 5a)] bzw. **6 a** [Exper. 7a)] dargestellten Verbindungen **8 a** bzw. **12 a · HCl** wurde durch Mischschmelzpunkte, DC und IR-Spektren gesichert.

c) **9 a** wurde analog **8 a** [vgl. sub 5b)] auch durch Umsetzung von 2 g eingedampften Filtrat von **6 a** (vgl. Exper. 2) mit 2,6-Xylenol erhalten: Ausb. 1,5 g **9 a**, Schmp. 228—230°.

6. *2,4-Dimethyl-6-(2-amino-4-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-1H-6-pyrimidinio)-phenolat (10 a) und die Zwitterionen 11 a und 10 b*

100 mg **8 a** (**9 a, 8 b**) werden unter Erwärmen in 10 ml H₂O gelöst und mit 10 ml 2*n*-NaOH unter Rühren versetzt. Man saugt die Zwitterionen **10 a** (**11 a, 10 b**) ab und wäscht mit viel Wasser. Sie halten beim Trocknen im Vak. auch noch bei 110° hartnäckig Kristallwasser fest; sie sind in 40proz. wäbr. NaOH sowohl in der Kälte als auch bei gelindem Erwärmen unlöslich und entfärben (in DMF) Br₂/H₂O ebenso wie sodaalkal. wäbr. KMnO₄-Lösung. Mit FeCl₃ geben äthanol. Lösungen von **10 a** bzw. **10 b** (nicht **11 a**) rotbraune Farbkomplexe. In der DC ergeben sich für die Zwitterionen **10 a, 11 a, 10 b** dieselben hR_f-Werte wie für die korrespondierenden Salze **8 a, 9 a, 8 b** (Überführung von **10 a** usw. in die Salze **8 a** usw. durch den Eisessig im Fließmittel). Die UV-Spektren von **10 a** usw. in 2*n*-NaOH bzw. bei pH = 4 sind identisch mit denen der entsprechenden Hydrochloride **8 a** usw., vgl. Tab. 1.

7. *2,5,8,10-Tetramethyl-2,3,5,6,6a,11b-hexahydro-1H-7-oxa-3,4,11c-triazabenz[d, e]anthracen · HCl (12 a · HCl);
Versuch zur Darstellung von 12 b · HCl*

a) Man erhitzt 200 mg **6 a**, 6 ml 2,4-Xylenol, 1,5 ml konz. HCl und 5 ml Äthanol 6 Stdn. unter Rückfluß, verdünnt mit Äthanol—H₂O und bringt

Tabelle 1

Nr.	Summenformel ^{a, c}	Ber.	N Gef.	Schmp., °C	Ausb., g	h <i>R</i> _f auf DC(FP)	UV-Maximum nm bei pH 4 (E) in 2 <i>n</i> -NaOH (E)	p <i>K</i> _s ^b
8 a	C ₁₃ H ₂₀ ClN ₃ O	15,58	15,47	288—290	0,76	42/52	280 (1803)	302 (4340)
9 a	C ₁₃ H ₂₀ ClN ₃ O	15,58	15,41	228—230	0,70	43/53	274 (1260)	295 (3580)
8 b	C ₁₈ H ₂₂ ClN ₃ O	12,66	12,72	234—236	1,0	50/60	280 (2158)	302 (4545)
9 b	C ₁₈ H ₂₂ ClN ₃ O	12,66	12,62	183—185	0,6	54/60	274 (1037)	294 (3400)
10 a	(C ₁₃ H ₁₉ N ₃ O · H ₂ O) ^c	16,72	16,74	222 ^d	0,16		wie bei 8 a	
11 a	(C ₁₃ H ₁₉ N ₃ O · 0,2 H ₂ O) ^c	17,74	17,69	230 ^d	0,17		wie bei 9 a	
10 b	(C ₁₈ H ₂₁ N ₃ O · 0,5 H ₂ O) ^c	13,81	13,84	159—161 ^d	0,16		wie bei 8 b	

^a Für alle Verbindungen stimmen die berechneten C, H- bzw. C, H, Cl-Werte mit den gefundenen innerhalb enger Fehlergrenzen überein ($\Delta < 0,2\%$).

^b Ungefährer Bereich; eine genaue Bestimmung ist vorgesehen. Der p*K*_s-Wert von unsubstituiertem 2,4-Xylenol bei 25° 10,49¹⁰, der von 2,6-Xylenol 10,58¹¹.

^c **10 a** bzw. **11 a** bzw. **10 b** enthalten noch nach dem Trocknen bei 70° bzw. 110° bzw. 90° im Hochvak. Kristallwasser und sind sehr hygroskopisch; die Analysenwerte (es wurden mehrere Bestimmungen gemacht) stimmen mit den berechneten bestens überein, wenn man Kristallwasser berücksichtigt, vgl. Tab. und die folgende Fußnote. Das Massenspektrum sichert die angegebene Summenformel von **10 a**: *m/e* 233 (entsprechend der angegebenen Summenformel von **10 a**, C₁₃H₁₉N₃O) tritt eindeutig als parent peak (zugleich base peak) auf, während *m/e* (233 + 18), entsprechend C₁₃H₁₉N₃O · H₂O, nicht gefunden wird.

^d Bei **10 a** und **10 b** kann ab 120° das Entweichen von Kristallwasser verfolgt werden. **10 a** und **11 a** sintern bei etwa 200° (unter Dunkelfärbung), **10 b** ab 155°.

Tabelle 2. (NMR-Tabelle), τ -Werte in ppm

Nr.	Signale für die Protonen an								
	$\text{CH}_3/4$	$>\text{CH}_2$	$2 \text{CH}_3(-\text{Ar})$	H-4	H-6	$2 \text{ArH}(\text{Phenol})$	$-\text{C}_6\text{H}_5$	NH_2	$2 \text{NH}_2\text{OH}$
8 a	$8,76^{\text{d}}$ ($J = 6 \text{ Hz}$)	$7,8-8,4^{\text{m}}$	$7,75^{\text{s}}$	$6,4-6,9^{\text{m}}$	$4,8-5,1^{\text{m}}$	$3,30^{\text{d}}$ und $3,08^{\text{d}}$ ($J = 1 \text{ Hz}$)	—	—	$1,2-2,7^{\text{b}}$
9 a	$8,88^{\text{d}}$ ($J = 6 \text{ Hz}$)	$8,0-8,5^{\text{m}}$	$7,90^{\text{s}}$	$6,5-6,9^{\text{m}}$	$5,4-5,7^{\text{m}}$	$3,30^{\text{s}}$	—	$3,04^{\text{s}}$, b	$1,6-2,0$
8 b	—	$7,8-8,4^{\text{m}}$	$8,15^{\text{s}}$, $8,21^{\text{s}}$	$5,4-6,1^{\text{m}}$	$5,3^{\text{t}}$ ($J = 6 \text{ Hz}$)	$3,53^{\text{s}}$	$3,0^{\text{s}}$, b	$(\text{I} = 7)$	$1,4-2,0$
9 b	—	$7,5-8,2^{\text{m}}$	$7,89^{\text{s}}$, b	$5,3^{\text{t}}$ ($J = 6 \text{ Hz}$)	$5,7^{\text{t}}$ ($J = 6 \text{ Hz}$)	$3,25^{\text{s}}$, $3,11^{\text{s}}$	$2,5-3,0^{\text{m}}$	$3,11^{\text{s}}$?	$1,2-2,0$

^a 60 MHz-NMR-Spektrum.^b 100 MHz-NMR-Spektrum.

das Reaktionsgemisch mit wäbr. NaOH auf pH = 4. Danach vertreibt man das überschüss. 2,4-Xylenol mit Wasserdampf, engt den Rückstand auf 10 ml ein, reinigt mit wenig Kohle und erhält im Kühlschrank insgesamt 210 mg (77%) **12 a** · HCl; farbl. Kristalle, Schmp. 132—134°. Im Filtrat lassen sich durch *DC* wenig weiteres **12 a** · HCl, wenig **8 a** und Verunreinigungen nachweisen. **12 a** · HCl reagiert in wäbr. Lösung neutral, gibt mit wäbr. NaOH eine Fällung von **12 a**, vgl. sub 7c), entfärbt Br₂/H₂O unter Bildung eines Niederschlages, wird aber durch KMnO₄ in sodaalkal. Lösung nicht oxydiert. *DC* (FP): $hR_f = 68$.

12 a · HCl enthält auch nach Trocknen bei 100° im Hochvak. noch Kristallwasser und ist sehr hygroskopisch (die exper. bestimmten Werte stimmen nur bei Berücksichtigung von Kristall-H₂O mit den berechneten überein, z. B. C₁₇H₂₄ClN₃O · 0,3 H₂O). Die Summenformel von **12 a** · HCl darf aber auf Grund der Analysenwerte für die freie Base **12 a** und deren Pikrat als gesichert betrachtet werden.

UV-Spektrum: λ_{max} in wäbr. Lösung bzw. in 2*n*-NaOH 285 nm ($\epsilon \sim 1660$).

NMR-Spektrum (100 MHz): CH₃/2 und -5: 8,70^d ppm ($J = 6$ Hz) und 8,72^d ppm ($J = 6$ Hz), fast ineinanderfallend; H-9 und H-11: 3,10^s ppm; 2 NH 1,20—1,35 ppm. Die Signale für die übrigen Protonen liegen fast gleich wie im besonders gut aufgelösten NMR-Spektrum von **12 a**, vgl. sub 7c).

b) *Darstellung von 12 a* · HCl aus der Mutterlauge von **6 a**: Vgl. Versuch 5b).

c) **12 a**, freie Base: Man versetzt eine Lösung von 400 mg **12 a** · HCl in 5 ml H₂O mit 10 ml 1*n*-NaOH; 300 mg **12 a**, Nadeln (aus H₂O), die bei 130° sublimieren und bei 176—178° schmelzen; **12 a** entfärbt (in *DMF*) Br₂/H₂O, nicht aber KMnO₄/wäbr. Na₂CO₃-Lösung. *DC*(FP): $hR_f = 68$.

C₁₇H₂₃N₃O. Ber. C 71,55, H 8,12, N 14,72, O 5,61.
Gef. C 71,39, H 8,13, N 14,67, O 5,59.

NMR-Spektrum (100 MHz, in CDCl₃): CH₃/2 und -5: 8,85^d ppm ($J = 6$ Hz), ineinanderfallend; >CH₂ (Kernstelle 1 und 6) 7,65—8,40^m ppm; CH₃/8 und -10: 7,82^s, 7,92^s ppm; H-2 und H-5: 6,20—6,55^m ppm und 6,50—6,90^m ppm; H-11b: 5,72^t ppm ($J = 6$ Hz); H-6a: 4,98^t ppm ($J = 2$ Hz); H-9 und H-11: 3,25^s und 3,35^s ppm. Entkoppelungsversuche ergeben u. a. bei Einstrahlung auf die >CH₂-Gruppen Singulets für H-11b und H-6a; bei Einstrahlung auf die CH₃-Gruppen (in Pos. 2 und 5) entsteht für H-2 (oder H-5) bei 6,62 ppm ein Triplett mit $J = 5$ Hz.

Massenspektrum von **12 a**: vgl. theor. Teil.

d) *Pikrat von 12 a*: 70 mg **12 a** und 100 mg Pikrinsäure in je 4 ml Äthanol; nach einer Stde. saugt man ab. Gelbe Stäbchen (aus Äthanol), Schmp. 262°.

C₂₃H₂₆N₆O₈. Ber. C 53,69, H 5,09, N 16,34.
Gef. C 53,78, H 5,16, N 16,34.

e) *Versuch zur Darstellung von 12 b* · HCl aus **6 b**: 50 mg **6 b** wurden analog wie **6 a** mit 2,4-Xylenol behandelt, vgl. sub 7a). Es entsteht ein harziger Niederschlag, welcher der *DC* zufolge das Diphenyldiazaoxabenzanthraceniumchlorid **12 b** · HCl enthalten dürfte (*DC*, FP: $hR_f = 80$). Daneben kann im Niederschlag **8 b** nachgewiesen werden (*DC*, FP: $hR_f = 50/60$). Eine Trennung der beiden Komponenten gelang nicht.

Literatur

- ¹ *G. Zigeuner, E. A. Gardziella und G. Bach*, Mh. Chem. **92**, 31 (1961); vgl. *A. M. Paquin*, Kunststoffe **37**, 165 (1947).
- ² Dissertation *H. Jahnel*, Univ. Graz. 1967.
- ³ *G. Zigeuner und W. Rauter*, Mh. Chem. **96**, 1950 (1965).
- ⁴ *W. Traube, R. Schwarz und E. Köhler*, Ber. dtsh. chem. Ges. **32**, 3164 (1899).
- ⁵ *V. M. Rodionov und O. S. Urbanskaya*, J. Obshechi Khim. **18**, 2023 (1948).
- ⁶ *A. P. Philipps und J. Mentha*, J. Amer. Chem. Soc. **76**, 574 (1954).
- ⁷ *R. R. Burtner* (G. D. Searle and Co.) U.S.-Patent 2 748 120 v. 29. 5. 1956; Chem. Abstr. **51**, 1304f. (1957).
- ⁸ *E. Warmington*, J. prakt. Chem. **47**, 214 (1893).
- ⁹ *H. Bredereck, R. Gompper und G. Morlock*, Chem. Ber. **90**, 942 (1957).
- ¹⁰ *G. R. Sprengling und C. W. Lewis*, J. Amer. Chem. Soc. **75**, 5709 (1953).
- ¹¹ *G. W. Wheland, R. M. Brownwell und E. C. Mayo*, J. Amer. Chem. Soc. **70**, 2492 (1948).

Dr. W. Wendelin
Institut für Pharmazeutische Chemie
Universität Graz
Universitätsplatz 1
A-8010 Graz
Österreich