

Über die Darstellung von substituierten 3,4-Dihydro-2(1H)-pyrimidin-iminen und 2-Aminopyrimidinen aus Guanidin und α,β -ungesättigten Ketonen

(Über Heterocyclen, 41. Mitteilung)

Von

Winfried Wendelin und Anton Harler*

Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Graz,
Österreich

(Eingegangen am 6. Juni 1975)

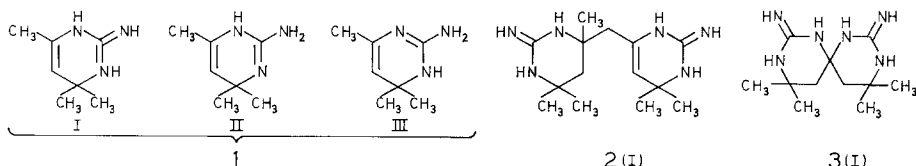
The Preparation of Substituted 3,4-Dihydro-2(1H)-pyrimidin- imines and 2-Aminopyrimidines from Guanidines and α,β -Un- saturated Ketones

Guanidine reacts with the 2-alken-1-ones **4 a-f** and **5** to give the unstable dihydropyrimidinimines (or -amines respectively) **8 a-f** (I, II or III respectively) and the hexahydroquinazolinimine (-amine) **9** (I, II or III); **8 a-f** lose H₂, partly in the course of the reaction, partly during recrystallization to yield the 2-pyrimidinamines **10 a-c, e, f**, and the 4-methyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-quinazolinamine **11**. With picric acid the unstable compounds **8 d, f** and **9**, resp. are converted into the stable 2-amino-3,4-dihydro-1H-2-pyrimidinylium picrates **12 d** and into the 2-amino-4-methyl-3,5,6,7,8,8a-hexahydro-1H-2-quinazolinium picrate (**13** resp. **14, 15**)¹⁸, whereas **8 e** reacts with HCl to give the chloride **12 e**. The structures of **12 d-f** follow from their NMR-spectra, and of **10 a-c, e, f** and **11** by alternative syntheses by known methods¹²⁻¹⁷ (e.g. from β -diketones and guanidine). The reaction of **8 d-f** and **9** to **10 d-f** and **11** respectively is compared with previously described dehydrogenation and disproportionation reactions, especially of 3,4-dihydro-2(1H)-pyrimidinones (**6 d**⁴, **23**²⁰) and -thiones (**30**¹) of similar structure and formulated as a base-catalysed elimination of H₂.

Der Arbeitskreis um G. Zigeuner befaßt sich — unter anderem — mit dem Studium der Reaktionen von α,β -ungesättigten Ketonen mit Harnstoff¹⁻⁴, Thioharnstoff^{1, 4-6}, Ammonrhodanid^{1, 4-6} und ähnlichen

* Herrn A. Fuchsgruber danken wir für die Aufnahme und Hilfe bei der Interpretation der NMR-Spektren.

Reagentien⁷. Dieser Themenkreis wurde nun durch Einbeziehung von Untersuchungen über die Reaktionen von Guanidin mit α , β -ungesättigten Ketonen (UK)* erweitert. In einer ersten Publikation über dieses Problem berichteten wir^{9, vgl. 10}, daß sich Guanidin mit Mesityloxid zum Pyrimidinimin bzw. -amin **1** (I bzw. II, III)** und zum dimeren Methylendipyrimidinimin bzw. -amin **2** (I bzw. II, III)** mit Phoron zum Spirobipyrimidinimin bzw. -amin **3** (I bzw. II, III)** umsetzt, mit diesen beiden α , β -ungesättigten Ketonen also analog wie Harnstoff^{7, 11} bzw. Thioharnstoff^{5, 11} usw.⁷ reagiert.

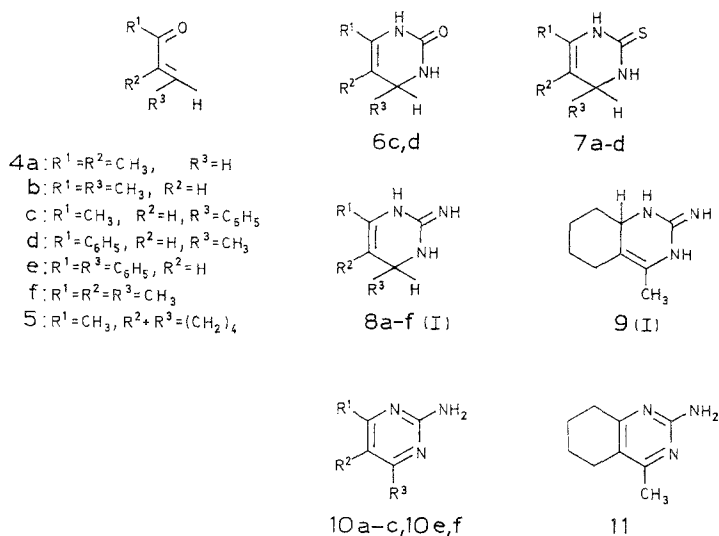


In der vorliegenden Arbeit berichten wir nun über Basen, die durch Reaktion der 2-Alken-1-one **4 a—4 f**, die in Position 3 keinen oder nur einen Substituenten haben, sowie des analog strukturierten 1-(1-Cyclohexenyl)-1-äthanons (**5**) mit Guanidin entstehen. Bei diesen Umsetzungen durften wir — in Analogie zu den 3,4-Dihydro-2(1*H*)-pyrimidinonen bzw. -thionen (z. B. **6 c**¹ und **6 d**⁴ bzw. **7 a**⁵, **7 b**⁵, **7 c**¹ und **7 d**⁴), die andere Autoren^{1, 4, 5} durch Einwirkung von Harnstoff bzw. Thioharnstoff usw. auf 2-Alken-1-one dargestellt haben — die Bildung der 3,4-Dihydro-2(1*H*)-pyrimidinimine **8 a—8 f** (jeweils I bzw. II, III)** bzw. des 3,5,6,7,8,8a-Hexahydro-2(1*H*)-chinazolinimins **9** (I bzw. II, III)** erwarten. **8 a—8 f** bzw. **9** bildeten sich auch tatsächlich als Primärprodukte; die Verbindungen sind allerdings — im Gegensatz zu entsprechenden 3,4-Dihydropyrimidinonen bzw. -thionen (z. B. **6 c**, **6 d** bzw. **7 a—7 d**) — als basische Dihydroaromaten äußerst instabil und spalten zum Teil schon während der Reaktion, zum Teil beim Umkristallisieren H₂ ab (siehe unten). Aus diesem Grunde konnten wir nur die Endprodukte der Umsetzung, die 2-Aminopyrimidine **10 a—10 c**, **10 e** und **10 f** bzw. das 2-Amino-4-methyl-5,6,7,8-tetrahydrochinazolin

* Über die Reaktionen von α , β -ungesättigten Aldehyden mit Guanidin wurde von einem von uns schon früher berichtet⁸.

** Es kann (NMR-spektroskopisch) nicht unterschieden werden, ob die Guanidinkondensationsprodukte in Lösung als Iminopyrimidine (**1**, **2**, **3**, Formel I) oder Aminopyrimidine (**1**, **2**, **3**, Formel II bzw. III) oder als Isomergemische vorliegen, vgl. die ausführliche Diskussion in der 36. Mitt. dieser Reihe⁹; stellvertretend für die zutreffende Formulierung wird im folgenden vereinfachend von Dihydro-2(1*H*)-pyrimidinimininen gesprochen.

(11), nicht aber die intermediär gebildeten Dihydroverbindungen **8 a—8 f** und **9** als freie Basen isolieren. Das 4-Phenyl-3-buten-2-on (**4 c**) und das 1-Phenyl-2-buten-1-on (**4 d**) reagieren hierbei zunächst zu den isomeren 6-Methyl-4-phenyl- bzw. 4-Methyl-6-phenyldihydropyrimidinimininen **8 c** bzw. **8 d**; **8 c** und **8 d** gehen bei der Dehydrierung in dieselbe Verbindung, das 4-Methyl-6-phenyl-2-pyrimidinamin (**10 c = 10 d**), über. **10 a—10 c**, **10 e**, **10 f** und **11** sind bereits bekannt^{12–17} und wurden — z. B. aus den entsprechenden β -Diketonen^{12–17} bzw. α -Hydroxymethylenketonen¹³ und Guanidin — dargestellt.

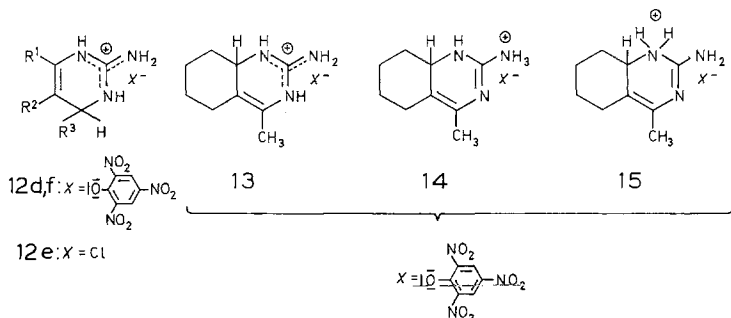


Aus den Umsetzungsprodukten von Guanidin mit 1-Phenyl-2-buten-1-on (**4 d**), 1,3-Diphenyl-2-propen-1-on (**4 e**), 3-Methyl-3-penten-2-on (**4 f**) bzw. 1-(1-Cyclohexenyl)-1-äthanon (**5**) gelang aber auch die Fällung und somit der Nachweis der als Primärprodukte schon oben erwähnten Dihydropyrimidinimine **8 d—8 f** und des Hexahydrochinazolinimins **9** in Form der Pikrate **12 d**, **12 f** und **13** (bzw. **14**, **15**, s. u.)¹⁸ bzw. des Hydrochlorids **12 e**.

Die oben genannten Pyrimidine **8 d—f**, **10 a—c**, **e** und **f** bzw. Chinazoline **9** und **11** wurden durch einfaches Erhitzen äquimolarer Mengen des entsprechenden 2-Alken-1-ons mit Guanidin unter Rühren dargestellt. Dabei bildeten sich — nach Verflüssigung des Guanidins (Schmp. $\approx 50^\circ$) — zunächst zwei Phasen; zwischen 60 und 100° vermischten sich die Komponenten und begannen sich umzusetzen. Besonders reaktionsfreudig sind die 2- bzw. 3-monosubstituierten 2-Alken-1-one **4 a—d**, die schon bei 60° , z. T. unter heftiger Wärme- und Wasserdampfentwicklung, mit dem

Guanidin reagieren, während das Diphenylpropenon **4 e** sowie das 1-(1-Cyclohexen-1-yl)-äthanon **5** sich langsamer umsetzen, vgl. exper. Teil.

Guanidin reagiert aber auch in inerten Lösungsmitteln, wie z. B. Benzol, leicht mit den Alkenonen; diese Methode wurde z. B. zur Darstellung von **8 e** bzw. **12 e**, **10 c** [aus 4-Phenyl-3-buten-2-on (**4 c**)] und **10 c—d** [aus 1-Phenyl-2-buten-1-on (**4 d**)] eingesetzt.



Protische Lösungsmittel, wie z. B. Äthanol, haben sich als Reaktionsmedium für die Umsetzung von Guanidin mit den Alkenonen nicht bewährt: In diesen entstehen nämlich — wohl wegen unerwünschter Nebenreaktionen der ungesättigten Ketone im stark basischen Milieu — oft mehrere schwer trennbare Kondensationsprodukte nebeneinander.

Nicht geeignet als Katalysator für die angeführten Kondensationsreaktionen des Guanidins sind ferner Säuren: Während nämlich Harnstoff bzw. Thioharnstoff im sauren Medium als schwache Basen z. T. noch frei vorliegen und wegen ihrer guten Polarisierbarkeit als starke Nukleophile reagieren, ist Guanidin im sauren Medium fast vollkommen protoniert und besitzt als Guanidiniumion keine nukleophilen Eigenschaften.

Vergleicht man die zur Umsetzung von 2-Alken-1-onen mit Guanidin einerseits, mit Harnstoff bzw. Thioharnstoff andererseits geeigneten Reaktionsbedingungen, so ergibt sich vorläufig folgendes Bild: Guanidin reagiert als stark basisches Nukleophil ohne Katalyse bereits bei Temperaturen ab 50°; auf Grund seines niedrigen Schmelzpunktes werden Lösungsmittel für diese Umsetzungen nicht benötigt und stören sogar (*EtOH*, siehe oben). Harnstoff und Thioharnstoff sind — im Vergleich zu Guanidin — schwache Nukleophile und wirken nur dann auf 2-Alken-1-one ein, wenn entweder die Carbonylverbindung durch Säurekatalyse^{1,2,4} oder der Harnstoff bzw. Thioharnstoff durch Basenkatalyse^{1,5} aktiviert wird. Im inerten Medium reagieren Harnstoff⁴ bzw. Thioharnstoff⁶ nur bei hohen Temperaturen (> 130°) — z. T. unter Zersetzung^{3,6} — mit α,β -ungesättigten Ketonen, was auf ihren hohen Schmelzpunkt sowie die geringe Löslichkeit einerseits, die zu geringe Nukleophilie andererseits zurückzuführen ist.

Die Struktur der Aminopyrimidine **10 a—10 c**, **10 e** und **10 f** bzw. des -chinazolins **11** geht einerseits aus den NMR-Spektren, andererseits

aus der Tatsache hervor, daß ihre physikalischen Konstanten mit den in der Literatur referierten von authentischen Präparaten¹²⁻¹⁷ übereinstimmen, vgl. exper. Teil. Die Strukturformeln der 2-Amino-3,4-dihydro-1*H*-1-pyrimidinylumsalze **12 d**—**12 f** sowie des Pikrats von **9** (= **13**, bzw. **14**, **15**) lassen sich ebenfalls aus den NMR-Spektren ableiten.

Im einzelnen folgt beim 4-Methyl-6-phenylpyrimidinylumion in **12 d** die Lage der Doppelbindung (zwischen C/5 und C/6) aus den Signalen für das olefinische Proton am C/5 (Dublett mit $J = 4$ Hz bei $\tau = 4,65$ ppm) und für H/4 [Oktett bei 5,66 ppm durch Kopplung mit H/5 ($J = 4$ Hz) und mit den CH₃/4-Protonen ($J = 6$ Hz)]. Bei der 4,6-Diphenylverbindung **12 e** hingegen ist die chemische Verschiebung von H/4 und H/5 fast gleich groß, so daß im NMR-Spektrum ein *AB*-System mit Resonanzen bei $\tau = 4,67$ und 4,43 ppm ($J = 4$ Hz) erscheint; das Signal für H/4 wird durch seine Aufspaltung zu einem Quartett (gleichzeitige Kopplung mit H/3, $J = 2$ Hz) erkannt. Beim 4,5,6-Trimethylpyrimidinumpikrat **12 f** schließlich erscheinen für die Protonen der beiden CH₃-Gruppen in Position 5 und 6 zwei Singulets bei $\tau = 8,20$ und 8,36 ppm und zeigen die 5,6-Stellung der Doppelbindung an. Die Methylgruppe in Position 4 tritt übereinstimmend damit als Dublett ($J = 6$ Hz) bei $\tau = 8,78$ ppm, H/4 als Multiplett bei 6,06 ppm in Erscheinung.

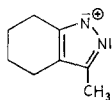
Die Lage der vier NH-Protonen von **12 d**—**f** ergibt sich wie folgt: Für **12 d**—**f** erscheinen bei $\tau = 0,55$ bzw. — 0,45 bzw. 0,85, 1,65 bzw. 0,85 bzw. 1,85 und 2,80 bzw. 2,05 bzw. 2,95 ppm je drei breite Singulets im Intensitätsverhältnis 1 : 1 : 2, die den Protonen an den N-Atomen in Stellung 1 und 3 bzw. an der NH₂-Gruppe in Position 2 zugeordnet werden können*.

Für die 4,4*a*-Stellung der Doppelbindung von **13** (bzw. **14**, **15**) spricht — wie bei **12 f** — das im NMR-Spektrum beobachtete Singulett für die Methylgruppe in Stellung 4 bei $\tau = 8,25$ ppm, sowie das Auftreten eines Multipletts für H/8 bei $\tau = 6,20$ —6,70 ppm. Die NH-Signale von **13** (bzw. **14**, **15**) sind — im Vergleich zu denen von **12 d**—**f** — stark verändert: Während die Intensität des H/3-Signals nur mehr 0,5 beträgt, treten nun im Bereich von $\tau = 1,70$ —2,15 und 3,00—3,50 ppm je drei Signale (Intensität zusammen 1,5 bzw. 2) auf. Dies deutet darauf hin, daß nur etwa 50 Prozent des Pikrates von **9** als 2-Amino-4-methyl-3,5,6,7,8,8*a*-hexahydro-1*H*-2-chinazolinylumpikrat (**13**), der Rest aber als 4-Methyl-1,5,6,7,8,8*a*-hexahydro-2-chinazolinammonium- bzw. -2-amino-1-chinazolinumpikrat (**14** bzw. **15**) vorliegt.

Von **13** (bzw. **14**, **15**) wurde auch ein Massenspektrum aufgenommen: In diesem findet man neben Peaks für das Molekülion der Pikrinsäure und ihre Fragmente (insbes. m/e 229, 199, 138, 94) zwar keinen dem Dihydrochinazolinimin **9** entsprechenden Molekülpeak (m/e 165), wohl aber einen intensiven Peak (base peak) bei m/e 163, entsprechend dem Molekülpeak des Aromaten **11**. Das Dihydrochinazolinimin **9** spaltet also unter den angewandten Bedingungen H₂ ab und geht quantitativ in **11** über. m/e 163 fragmentiert bevorzugt durch Abspaltung von HCN und H zu m/e 135 (R.I. = 59), welches z. B. als 3-Methyl-4,5,6,7-tetrahydroindazolylkation **16** vorliegen könnte.

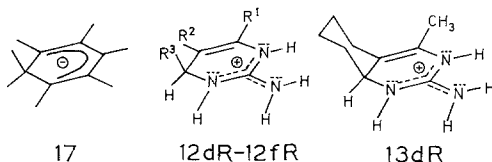
* Vgl. hierzu die Fußnote** auf Seite 1480.

Der sechsgliedrige Ring der Pyrimidinyliumionen in **12 d**—**12 f** und **13** besteht aus einer Äthylengruppe und einer Guanidiniumgruppierung, die miteinander in Konjugation stehen (6 π -Elektronen auf 5 Bindun-



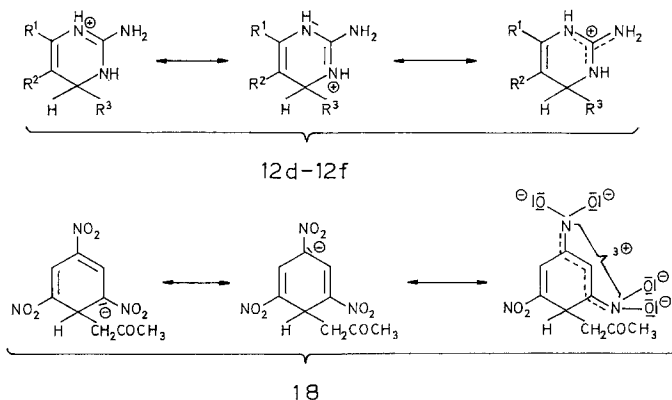
16

gen), sowie einem 4bindigen C-Atom. Er ist daher isoster mit den Übergangskomplexen **17**, die bei der nukleophilen Substitution von Aromaten entstehen, und sollte — wie diese — eben gebaut sein, vgl. die Stereoformeln **12 d R**—**12 f R** und **13 d R**. Diese Auffassung steht — ein starres Ringsystem vorausgesetzt — in guter Übereinstimmung damit, daß sich (aus den beobachteten Kopplungskonstanten von 3—4 Hz) die Diederwinkel zwischen H/4 und H/5 in **12 d** und **12 e** zu rund 60° ergeben.



Im Gegensatz zu den isosteren Anionen des Typs **17**, die meist sehr labil* sind, enthalten **12 d**—**12 f** bzw. **13** im Pyrimidinring eine positive

* Stabile Verbindungen vom selben Typ wie die Pyrimidinyliumionen in **12 d**—**f** bzw. **13** sind die Anionen der sogenannten *Meisenheimersalze*, z. B. **18**¹⁹; bei diesen wird ebenso wie bei **12 d**—**f** bzw. **13** die Herstellung des aromatischen Zustandes durch eine Positivierung des Kerns verhindert. Die Ähnlichkeit der beiden isosteren Ringe ist aus der folgenden Gegenüberstellung ersichtlich:

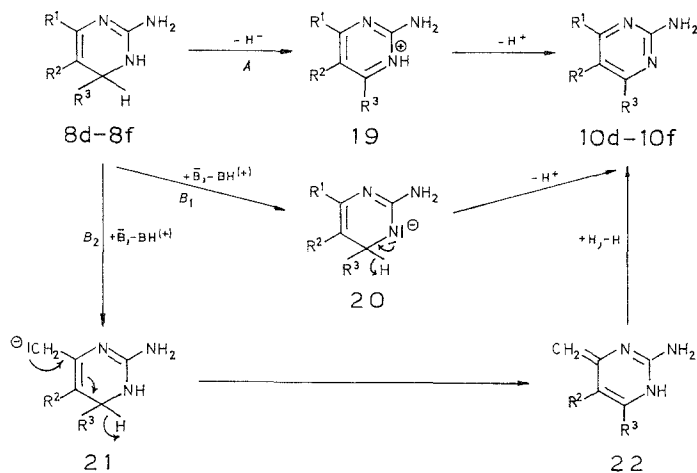


18

Ladung, die stabilisierend wirkt und die Abspaltung eines Anions vom C/4 bzw. die Aromatisierung verhindert. Übereinstimmend damit haben wir bei unseren Experimenten festgestellt, daß die Pyrimidinylium-ionen in **12 d**—**12 f** bzw. **13** gegen Hitze stabil sind*.

Setzt man die Dihydro-2(1*H*)-pyrimidinimine* **8 d**—**8 f** bzw. das 4-Methyl-3,5,6,7,8,8a-hexahydro-2(1*H*)-chinazolinimin* (**9**) in äthanolischer Lösung aus **12 d**—**12 f** bzw. **13** mit einer äquimolaren Menge *NaOEt* frei, so wandeln sich — wie Dünnschichtchromatogramme (*DC*) zeigen — die Dihydroverbindungen **8 d**—**8 f** bzw. **9** innerhalb von 24—48 Stunden weitgehend in die Aromaten **10 d**—**10 f** bzw. **11** um. Dabei konnten laut *DC* neben den Dihydroverbindungen **8 d**—**8 f** bzw. **9** und den Aromaten **10 d**—**10 f** bzw. **11** keine weiteren Produkte festgestellt werden. Übereinstimmend damit erhielten wir auch präparativ aus dem 2-Amino-4,6-diphenyldihydropyrimidinylumchlorid **12 e** mit *NaOEt* in 75% Ausbeute das Pyrimidinamin **10 e** und konnten im Filtrat laut *DC* außer **8 e** und **10 e** keine weiteren Verbindungen feststellen. Diese Befunde zeigen, daß **8 d**—**8 f** bzw. **9** ihren Wasserstoff entweder in molekularer Form abspalten oder ihn auf den Luftsauerstoff als Akzeptor übertragen. Eine Disproportionierung findet nicht statt.

Um entscheiden zu können, nach welchem Mechanismus die Dehydrierung von **8 d**—**8 f** bzw. **9** erfolgt, haben wir eine Reihe von

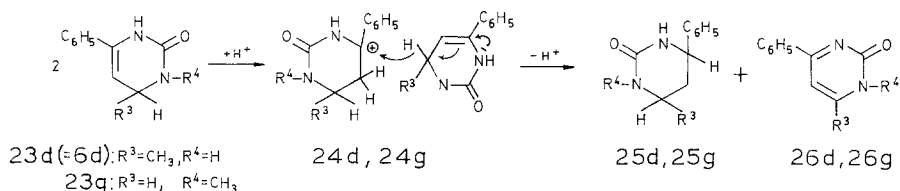


Arbeiten über Dehydrierungsreaktionen ähnlich strukturierter Dihydroheterocyclen zu Rate gezogen: Es zeigte sich, daß die meisten beob-

* Vgl. die Fußnote** auf Seite 1480.

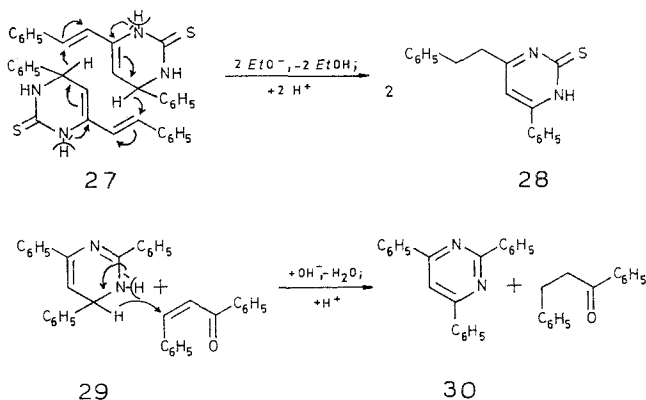
achteten Dehydrierungen unter Disproportionierung der Ausgangsmaterialien^{1, 4, 20, 21} bzw. Übertragung von Wasserstoff auf beigegebene Akzeptoren^{22–24} ablaufen. Über den Reaktionsmechanismus findet man allerdings — ausgenommen bei Carbocyclen^{22, 23, 25} — wenig²⁴ Angaben. Aus diesem Grunde haben wir im folgenden zu Vergleichszwecken einige Dehydrierungsreaktionen, die ähnlich wie die von uns beobachteten ablaufen, zusammengestellt. Zur Formulierung ihres Reaktionsablaufes genügen die im Formelbild auf S. 1485 (für die Dehydrierung von **8 d—8 f**) dargestellten Reaktionswege *A* bzw. *B*₁ bzw. *B*₂.

Bei Dehydrierungen auf dem Wege *A* spalten die Dihydroverbindungen im ersten Schritt ein Hydridion ab und aromatisieren sich; im zweiten Schritt erfolgt die Abgabe eines Protons (im Formelschema: **8 d—f** → **19** → **10 d—f**). Auf diesem Wege (*A*) erfolgt z. B. — wie *Barnard* und *Jackman*²² bzw. *Braude*, *Jackman* und *Linstead*²³ nachwiesen — die Dehydrierung von carbocyclischen Dihydroaromaten (z. B. von 1,4-Dihydrobenzol) durch H₂-Akzeptoren (z. B. Benzochinon). In gleicher Weise dürften auch die von *Zigeuner*, *Bayer*, *Paltauf* und *Fuchs*⁴ bzw. *Mannich* und *Heilner*²⁰ beobachteten (aber nicht genauer diskutierten) intermolekularen Dehydrierungen bzw. Disproportionierungen der 3,4-Dihydro-2(1*H*)-pyrimidinone **23** im sauren Medium zu **25** bzw. **26** ablaufen; die aus **23** gebildeten Kationen **24** erleichtern dabei als äußerst reaktive H₂-Akzeptoren die Ablösung von Hydridionen aus den neutralen Basen **23**:



Zur Einleitung von Dehydrierungen auf dem zweiten Wege (*B*₁ bzw. *B*₂ im obigen Schema) ist die Abspaltung eines Protons durch eine starke Base notwendig (**8 d—f** → **20** bzw. **21**); die gebildeten Anionen sind Kryptobasen und können nun viel leichter als die neutralen Dihydroverbindungen Hydridionen abspalten bzw. auf Akzeptoren übertragen und in Aromaten übergehen (**20** bzw. **21** → **10 d—f**; bei Weg *B*₂ bildet sich intermediär **22**). Ein Beispiel für eine solche basenkatalysierte Dehydrierung bzw. Disproportionierung dürfte die von *Zigeuner*, *Brunetti*, *Ziegler* und *Bayer*¹ beschriebene Reaktion des 6-Styryldihydropyrimidinthions **27** mit NaOEt in Äthanol zum 6-Phenyläthylpyrimidinthion **28** sein, ein anderes ist unserer Meinung nach die von *Dodgson* und *Seyler*²⁴ beobachtete Dehydrierung des 1,6-Dihydro-2,4,6-triphenylpyrimidins **29** zum Aromaten **30** mit 1,3-Diphenyl-2-propen-1-on als Wasserstoffakzeptor und KOH als Katalysator, vgl. das nachfolgende Formelbild (*Dodgson* und *Seyler*²⁴ postulieren — ohne Formelschema — eine *Michael*-Addition von **29** an das 1,3-Diphenyl-2-propen-1-on und nachfolgende *Retro-Michael*-Reak-

tion zu **30** und Benzylacetophenon; wir glauben, daß **29** an Lauge nicht das H/4, sondern das acidere NH-Proton abgibt und daß daher keine *Michael*-addition stattfinden kann):



Einen wichtigen Beitrag zur Entscheidung der Frage, ob die Dehydrierung der Dihydropyrimidinimine **8 d—8 f** bzw. **9** auf dem Wege *A* oder *B*₁ bzw. *B*₂ erfolgt, liefert die Beobachtung, daß die — ähnlich wie **8 a—8 f** strukturierten — Oxo- und Thionopyrimidine **6 c**¹ und **6 d**⁴ bzw. **7 a—7 d**^{5,4,1} in neutralem Äthanol sogar in der Siedehitze stabil sind. Die genannten Oxo- und Thionopyrimidine haben also — ohne Aktivierung durch Säuren oder Basen — keine für Disproportionierungsreaktionen hinreichenden Donator- bzw. Akzeptoreigenschaften. Da aber die Iminodihydropyrimidinimine **8 d—8 f** bzw. **9** als heteroanaloge Verbindungen eine mit **6 c** und **6 d** bzw. **7 a—7 d** vergleichbare Elektronendichte im Kern aufweisen, darf angenommen werden, daß auch **8 d—8 f** bzw. **9** ohne Aktivierung durch Katalysatoren nicht disproportionieren bzw. H₂ abspalten können. Im Gegensatz zu den Pyrimidinonen bzw. -thionen (**6 c**, **6 d**; **7 a—7 d**) können die starken Basen **8 d—8 f** bzw. **9** in Äthanol, allerdings in geringem Maße, im Sinne einer Säure—Basenreaktion mit sich selbst reagieren, wodurch Pyrimidinylkationen (Kationen in **12 d—12 f** bzw. **13**) und Anionen **20** bzw. **21** entstehen.

Verläuft die Dehydrierung nach Weg *A*, so sollten die gebildeten Pyrimidinylkationen (vgl. **12 d—12 f** und **13**) der Base **8 d—8 f** bzw. **9** (oder den Anionen **20** bzw. **21**) Hydridionen entreißen. Die Kationen von **12 d—12 f** bzw. **13** treten jedoch — wie das Fehlen von Tetrahydropyrimidiniminen im Reaktionsgemisch zeigt — nicht als Hydridakzeptoren in Aktion. Die Ursache dafür ist, daß die Anlagerung eines Protons an **8 d—8 f** bzw. **9** zur Ausbildung der wenig reaktiven Guanidiniumgruppierung der Kationen von **12 d—12 f** bzw. **13** führt,

die — im Gegensatz zur positiven Kernstelle 6 der in Position 5 protonierten Pyrimidinone (vgl. **24** bzw. **25**) — als Hydridionenakzeptor nicht in Frage kommt*.

Demnach dürfte die Wasserstoffabspaltung aus **8 d—f** bzw. **9** nach Weg *B* erfolgen: Die durch Säure—Basen-Reaktion (s. oben) gebildeten Kryptobasen **20** bzw. **21** spalten Hydridionen ab und diese reagieren — vermutlich mit Protonen des Lösungsmittels oder der Kationen von **12 d—f** bzw. **13** — zu molekularem Wasserstoff**. Eine Übertragung von Hydridionen auf die Kationen in **12 d—f** bzw. **13** (vgl. oben) bzw. auf die neutralen Basen **8 d—f** bzw. **9** findet nicht statt***. Da in der Schmelze die Wasserstoffabspaltung wesentlich langsamer erfolgt, dürfte auch das Lösungsmittel wesentlich an der Reaktion beteiligt sein. Reaktionskinetische Messungen sind vorgesehen.

Experimenteller Teil†

Allgemeines: Die Schmelzpunkte wurden am Heitzischmikroskop nach *Kofler* bestimmt; für die Dünnschichtchromatogramme (*DC*) wurden Platten mit Kieselgel GF 254 verwendet, deren Sorptionsschichte 2 Stdn. bei 120° getrocknet war. Als Fließmittel (*LM*) dienten Gemische von CHCl_3 —*MeOH*—*AcOH* 90 : 30 : 5 (*LM* I), CHCl_3 —*MeOH* 90 : 30 (*LM* II) bzw. 90 : 10 (*LM* III). Die entwickelten Chromatogramme wurden vor und nach Behandlung mit Cl_2 im UV-Licht betrachtet und schließlich durch Besprühen mit Benzidin in *AcOH* (2%) angefärbt (blaue Flecken).

Zur Aufnahme der NMR-Spektren dienten ein Perkin-Elmer R 12 B (60 MHz) sowie ein Varian A-100; die chemical shifts sind als τ -Werte in ppm bezogen auf trimethylsilylpropansulfonsaures Na als inneren Standard angegeben. Als Lösungsmittel diente, wenn nicht anders vermerkt, *DMSO-d*₆.

Ad 1.—8. *Allgemeine Arbeitsvorschrift (AV) zur Darstellung der Verbindungen 8 d, f, 9, 10 a, b, d, f und 11*

Das Guanidin und das jeweilige Keton werden in einem mit Natronkalkrohr verschlossenen Erlenmeyerkolben unter Rühren (Magnetrührer)

* Übereinstimmend damit wurde von *Smith* und *Christensen*²⁶ beobachtet, daß bei der Hydrierung von 2-Aminopyrimidinen im sauren Medium mit Pd/C als Katalysator nur ein Mol H_2 aufgenommen wird. Die Vinylguanidiniumgruppierung scheint also ganz allgemein gegen H_2 -Donatoren resistent zu sein.

** Abspaltungen von Hydridionen aus Anionen des Typs **17** bzw. **20**, **21**, die zur Bildung von molekularem H_2 führen, wurden z. B. bei der *Tschitschibabin*-reaktion²⁷ beobachtet.

*** Eine ähnliche Dehydrierungsreaktion wurde von *Johnson* und *Buell*²¹ beschrieben: Die gen. Autoren²¹ beobachteten, daß 1,2-Dihydrochinolin wie **8 d—f** bzw. **9** bereits bei Zimmertemp. in *EtOH* quantitativ H_2 abspaltet; die Reaktion dürfte analog wie die Dehydrierung von **8 d—f** bzw. **9** ablaufen.

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

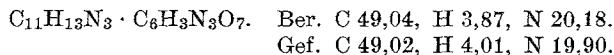
erwärmt. Nach Verflüssigung des Guanidins bei etwa 50° bilden sich zunächst zwei Phasen. Der Reaktionsbeginn kündigt sich durch Vermischung der beiden Phasen (zwischen 60 und 100°) an, worauf das Gemisch, häufig unter Wasserdampfentwicklung, aufschäumt. Zur Vervollständigung der Reaktion werden die Schmelzen über einen gewissen Zeitraum bei einer bestimmten Temperatur gehalten.

Die Mengen der Ausgangsmaterialien, die Temperatur des Ölbadetes bei Reaktionsbeginn (*BT*), die anschließend eingehaltenen Reaktionstemp. (*RT*) und -zeiten (*Z*), die Methoden zur Aufarbeitung der Ansätze, die Ausbeuten (*AB*) sowie die übrigen spezifischen Daten werden bei den einzelnen Verbindungen gesondert angegeben.

1. *2-Amino-4-methyl-6-phenyl-3,4-dihydro-1H-2-pyrimidinylumpikrat*
(**12 d** = **8 d-Pikrat**)

a) Durchführung nach *AV* (Seite 1488). Ansatz: 2,95 g Guanidin und 7,3 g 1-Phenyl-2-buten-1-on (**4 d**); *BT*: 65°; *RT*: 75°; *Z*: 1 Stde.

Aufarbeitung: Nach dem Erkalten wird die Schmelze zerrieben; man löst 3 g davon in 15 ml *EtOH*, versetzt in der Wärme mit 3,67 g Pikrinsäure in 20 ml *EtOH*, kocht kurz auf, läßt bei 5° stehen und erhält nach 24stdg. Stehen 3,2 g **12 d**. Orangegelbe Nadeln aus *EtOH*, Schmp. 225°; *DC* (*LM II*): $hR_f = 59$.



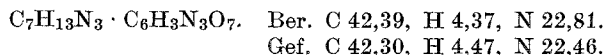
NMR-Spektrum: vgl. theor. Teil.

b) *Umwandlung von 12 d (bzw. 8 d) in das 4-Methyl-6-phenyl-2-pyrimidinamin (10 d = 10 c)*: 0,2 g **12 d** (vgl. sub 1a), gelöst in absol. *EtOH*, werden mit einer äquimol. Menge *NaOEt* in absol. *EtOH* versetzt. Chromatogramme zeigen, daß sich die freigesetzte Dihydroverbindung **8 d** [hR_f (*LM II*): 59] nach 1stdg. Stehen bei Zimmertemp. teilweise, nach 24 Stdn. fast quantitativ in den Aromaten **10 d** [hR_f (*LM II*): 74] umgewandelt hat.

2. *2-Amino-4,5,6-trimethyl-3,4-dihydro-1H-2-pyrimidinylumpikrat*
(**12 f** = **8 f-Pikrat**)

a) Durchführung nach der *AV*; Ansatz: 2,95 g Guanidin und 4,9 g 3-Methyl-3-penten-2-on (**4 f**); *BT*: 70°; *RT*: 85°; *Z*: 2 Stdn.

Aufarbeitung: Man löst 5 g der erhaltenen Schmelze in 15 ml *EtOH*, versetzt mit 8,25 g Pikrinsäure in 20 ml *EtOH* und erhitzt zum Sieden; nach Stehen bei 5° fallen 4,5 g **12 f** aus. Rotgelbe Plättchen aus *EtOH*, Schmp. 182°. *DC* (*LM II*): $hR_f = 40$.



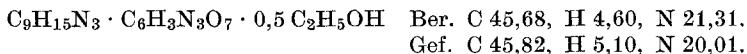
NMR-Spektrum: vgl. theor. Teil.

b) *Umwandlung von 12 f (bzw. 8 f) in das 4,5,6-Trimethyl-2-pyrimidinamin (10 f)*: 0,24 g **12 f** werden nach 1b) mit *NaOEt/EtOH* behandelt; das freigesetzte **8 f** [hR_f (*LM II*): 40] setzt sich in 24 Stdn. lt. *DC* praktisch quantitativ zum Aromaten **10 f** [hR_f (*LM II*): 58] um.

3. *2-Amino-3,5,6,7,8,8a-hexahydro-1H-2-chinazolinylumpikrat*
(**13** = **9-Pikrat**)

a) Durchführung nach *AV*; Ansatz: 2,95 g Guanidin und 6,2 g 1-(1-Cyclohexen-1-yl)äthanon; *BT*: 65°; *RT*: 70°; *Z*: 3 Stdn.

Aufarbeitung: 1,9 g Schmelze und 2,8 g Pikrinsäure in je 15 ml *EtOH* geben nach Behandlung wie sub 1a) 1,69 g **13**. Gelbe Nadeln aus *EtOH*, Schmp. 196°. *DC* (*LM II*): $hR_f = 58$.



Die gef. Analysenwerte stimmen nur bei Einrechnung von 0,5 Mol Kristallalkohol mit den ber. Werten überein; Summenformel und Molekulargewicht sind aber durch das Massen- bzw. NMR-Spektrum (vgl. theor. Teil) gesichert.

b) *Umwandlung von 13 (bzw. 9) in das 2-Amino-4-methyl-5,6,7,8-tetrahydrochinazolin (11): 9* wird nach 1b) aus 0,22 g **13** freigesetzt. Chromatogramme zeigen, daß sich **9** [hR_f (*LM II*): 58] in 24 Stdn. fast völlig in **11** [hR_f (*LM II*): 71] umgewandelt hat.

4. *4,5-Dimethyl-2-pyrimidinamin (10 a)*

Durchführung nach *AV*. Ansatz: 5,9 g Guanidin und 9 g frisch destill. 3-Methyl-3-buten-2-on (**4 a**); *BT*: 60°; *RT*: 110°; *Z*: 20 Min.

Aufarbeitung: Die Schmelze wird in 140 ml H_2O und 5,8 g konz. H_2SO_4 aufgenommen und mit 3×50 ml Benzol ausgeschüttelt. Man trennt die org. Phase ab, verdampft das Benzol im Vak. und erhält nach Umkristallisieren des Rückstands aus *EtOH* 1,3 g **10 a**; farblose Kristalle, Schmp. 159° (Schmp.¹² 214°). *DC* (*LM I*): $hR_f = 75$.

NMR-Spektrum: $\text{CH}_3/5$ 7,97^s ppm; $\text{CH}_3/4$ 7,77^s ppm; NH_2 4,0^s, ^b ppm; $\text{H}/6$ 2,1^s ppm.

5. *4,6-Dimethyl-2-pyrimidinamin (10 b)*

Durchführung nach *AV*. Ansatz: 2,95 g Guanidin und 4,2 g 3-Penten-2-on (**4 b**); *BT*: 65°; *RT*: 100°; *Z*: 3 Stdn.

Aufarbeitung: 3 g Schmelze werden zerrieben, mit 4 ml Äthanol übergossen und unter Aufkochen gelöst. Nach 72stdg. Stehen bei -15° fielen 0,4 g **10 b** aus. Farblose Plättchen aus Äthanol, Schmp. 155° (Schmp.¹⁴ 153°). *DC* (*LM II*): $hR_f = 59$.

NMR-Spektrum: 2 $\text{CH}_3/4$ und $/6$ 7,85^s ppm; $\text{H}/5$ 3,75^s ppm; NH_2 7,55^s, ^b ppm, vgl. ²⁸.

b) *Pikrat von 10 b*: Die Lösungen von 2 g Schmelze [dargestellt nach 5a)] und 2,65 g Pikrinsäure in je 10 ml *EtOH* werden vereinigt und kurz zum Sieden erhitzt. Nach 24 Stdn. bei -15° sind 0,5 g **10 b**-Pikrat ausgefallen. Gelbe Nadeln aus *EtOH*, Schmp. 234° (Schmp.¹⁴ 230°). *DC* (*LM II*): $hR_f = 60$.

6. *4-Methyl-6-phenyl-2-pyrimidinamin (10 d = 10 c)*

a) Durchführung gemäß *AV*. Ansatz: 5,9 g Guanidin und 14,6 g 1-Phenyl-2-buten-1-on (**4 d**); *BT*: 65°, dann rasches Ansteigen der Innentemp. auf 115°; *RT*: 100°; *Z*: 30 Min.

Aufarbeitung: Man löst die Schmelze in Benzol, schüttelt mit 3×50 ml 1*N*-HCl aus und trennt die wäßr. Phase ab. Nach Neutralisation mit 1*N*-NaOH fällt **10 d** aus. Farblose Plättchen aus Äthanol, Schmp. 175° (Schmp. 15° 173°); *AB*: 2,8 g; *DC* (*LM II*): $hR_f = 74$.

NMR-Spektrum: $\text{CH}_3/4$ 7,70^s ppm; NH_2 3,4^s ppm ($I = 2$); $\text{H}/5$ 3,0^s ppm ($I = 1$); C_6H_5 1,7—2,0^m und 2,3—2,6^m ppm, vgl. ²⁸.

b) *Darstellung von 10 c (= 10 d) aus 4-Phenyl-3-buten-2-on (4 c) und Guanidin*: 5,9 g Guanidin und 14,6 g **4 c** werden in 150 ml Benzol suspendiert und unter Rühren am Wasserabscheider erhitzt, bis die Wasserabscheidung beendet ist. Aus der Benzollösung fällt beim Stehen ein Teil von **10 c** aus und wird abgesaugt; man extrahiert die benzol. Lösung anschließend noch mit 3×30 ml 1*N*-HCl, trennt, alkalisiert die wäßr. Phase mit 90 ml 1*N*-NaOH und extrahiert **10 c** schließlich mit Äther. Die Ätherphase wird über Na_2SO_4 getrocknet und gibt nach dem Eindampfen weiteres **10 c**. *AB* insges. 1,8 g. **10 c** ist lt. *DC*, *IR*, Schmp. und Mischschmp. identisch mit dem sub 6a) dargestellten **10 d**.

7. 4,5,6-Trimethyl-2-pyrimidinamin (**10 f**)

Ansatz und Reaktionsverlauf wie bei **12 f** sub 2a).

Aufarbeitung: Die Schmelze wird mit 20 ml Diäthyläther übergossen, kurz gerührt, der Äther dekantiert und der ungelöste Rückstand getrocknet; nach Anreiben mit Wasser, Abfiltrieren des Rohproduktes und Umkristallisieren aus H_2O werden 1,25 g **10 f**, farblose Nadeln, Schmp. 208° (Schmp. 16° 206—207°), erhalten. *DC* (*LM II*): $hR_f = 58$.

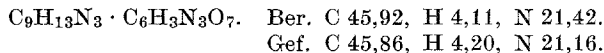
NMR-Spektrum: $\text{CH}_3/5$ 8,0^s ppm ($I = 3$); $\text{CH}_3/4$ und 6 7,8^s ppm ($I = 6$); NH_2 3,95^s, ^b ppm.

8. 2-Amino-4-methyl-5,6,7,8-tetrahydrochinazolin (**11**) bzw. **11-Pikrat**

Ansatz und Reaktionsverlauf wie bei **13** sub 3a).

Aufarbeitung: Die Schmelze wird nach dem Erkalten mit 100 ml Diäthyläther übergossen und 3 Stdn. bei Zimmertemp. gerührt. Man filtriert vom Ungelösten ab, trocknet den Äther über Na_2SO_4 und erhält nach dem Eindampfen 1,11 g **11** (lt. *DC* rein, und \neq **9**, vgl. hR_f -Werte sub 3b).

Pikrat von **11**: Die Lösungen von 0,5 g **11** und 0,8 g Pikrinsäure in je 7 ml Äthanol werden vereinigt, kurz erwärmt und geben nach Stehen bei 5° 1,12 g **11-Pikrat**. Gelbe Nadeln aus *EtOH*, Schmp. 204° ; *DC* (*LM II*): $hR_f = 71$.



NMR-Spektrum: 2 $\text{CH}_2/6$ und 7 7,9—8,5 ppm; $\text{CH}_3/4$ 7,64^s ppm; $\text{CH}_2/5$ 7,47^b ppm; $\text{CH}_2/4$ 7,29^b ppm; 2 *ArH* (Pikrinsäure) 1,54^s ppm.

9. 2-Amino-4,6-diphenyl-3,4-dihydro-1*H*-2-pyrimidinyliumchlorid (**12 e = 8 e · HCl**)

5,9 g Guanidin und 20,8 g 1,3-Diphenyl-2-propen-1-on (**4 e**) werden in 100 ml Benzol am Wasserabscheider unter Rühren erhitzt, bis die Wasserabscheidung beendet ist. Beim Ausschütteln der Benzollösung mit 25 ml 4*N*-HCl bildet sich eine voluminöse Gallerte, die nach dem Abtrennen kristallin wird. Man kocht die gelbgefärbten Kristalle mit Benzol

aus und saugt das Rohprodukt ab. Farblose Prismen aus *EtOH*— H_2O (2 : 1), Schmp. 183°, *AB*: 13 g. *DC* (*LM I*): $hR_f = 68$.

$C_{16}H_{12}N_3 \cdot HCl$. Ber. C 67,24, H 5,64, N 14,70, Cl 12,40.
Gef. C 67,35, H 5,66, N 14,55, Cl 12,44.

NMR-Spektrum: vgl. theor. Teil.

10. 4,6-Diphenyl-2-pyrimidinamin (10 e) aus 12 e

a) Man versetzt 1,5 g **12 e** (Darstellung vgl. sub 9) in 8 ml absol. *EtOH* tropfenweise mit einer Alkoholatlösung aus 0,12 g Na und 10 ml absol. *EtOH*, rührt 24 Stdn., filtriert das NaCl ab und erhält nach Eindampfen 0,91 g **10 e**. Farblose Nadeln aus *EtOH*, Schmp. 135° (Schmp.¹⁶ 135—137°). *DC* (*LM I*): $hR_f = 74$.

NMR-Spektrum: NH_2 3,20^s ppm; 2 C_6H_5 1,50—1,90^m und 2,28 bis 2,54^m ppm ($I = 10$); $H/5$ 2,22^s ppm.

b) **10 e-Pikrat**: Man vereinigt die Lösungen von 0,3 g **10 e** und 0,28 g Pikrinsäure in je 7 ml *EtOH*, erwärmt auf 50° und erhält nach kurzem Stehen bei Zimmertemp. 0,49 g **10 e-Pikrat**. Gelbe Polyeder aus *EtOH*, Schmp. 175°.

$C_{16}H_{13}N_2 \cdot C_6H_3N_3O_7$. Ber. C 55,47, H 3,39, N 17,64.
Gef. C 55,36, H 3,50, N 17,40.

Literatur

- ¹ G. Zigeuner, H. Brunetti, H. Ziegler und M. Bayer, Mh. Chem. **101**, 1767 (1970).
- ² G. Zigeuner, V. Eisenreich, H. Weichsel und W. Adam, Mh. Chem. **101**, 1731 (1970).
- ³ G. Zigeuner und G. Gübitz, Mh. Chem. **101**, 1547 (1970).
- ⁴ G. Zigeuner, M. Bayer, F. Paltauf und E. Fuchs, Mh. Chem. **98**, 22 (1967).
- ⁵ G. Zigeuner, A. Frank, H. Dujmovits und W. Adam, Mh. Chem. **101**, 1415 (1970).
- ⁶ G. Zigeuner, G. Gübitz und V. Eisenreich, Mh. Chem. **101**, 1686 (1970).
- ⁷ G. Zigeuner, E. Fuchs und W. Galatik, Mh. Chem. **97**, 43 (1966).
- ⁸ W. Wendelin, Mh. Chem. **105**, 382 (1974).
- ⁹ W. Wendelin und A. Harler, Mh. Chem. **105**, 563 (1974).
- ¹⁰ W. Traube und R. Schwarz, Ber. dtsch. chem. Ges. **32**, 3163 (1899).
- ¹¹ G. Zigeuner, E. Fuchs, H. Brunetti und H. Sterk, Mh. Chem. **97**, 36 (1966).
- ¹² J. Schlenker, Ber. dtsch. chem. Ges. **34**, 2819 (1901).
- ¹³ E. Benary, Ber. dtsch. chem. Ges. **63**, 2601 (1930).
- ¹⁴ S. Angerstein, Ber. dtsch. chem. Ges. **34**, 3962 (1901).
- ¹⁵ P. N. Evans, J. prakt. Chem. **48**, 489 (1893).
- ¹⁶ J. H. Clark, J. P. English, P. S. Winnek, H. W. Marson, Q. D. Cole und J. W. Clapp, J. Amer. Chem. Soc. **68**, 96 (1946).
- ¹⁷ P. C. Mitter und A. Bhattacharya, J. Indian Chem. Soc. **4**, 152 (1927).
- ¹⁸ B. K. Ranney, F. A. Fuhrmann, J. L. Schmiegel und H. S. Mosher, Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. **175**, 193 (1968) erwähnen das essigsaure Salz von **9** ohne Angaben über die Synthese.
- ¹⁹ A. N. Parnes, S. M. Shein, M. I. Kalinkin, L. I. Sidelnikova und D. N. Kursanov, Chem. Abstr. **76**, 59172 (1972).

- ²⁰ C. Mannich und G. Heilner, Ber. dtsh. chem. Ges. **55**, 358 (1922).
²¹ W. S. Johnson und B. G. Buell, J. Amer. Chem. Soc. **74**, 4517 (1952).
²² J. R. Barnard und L. M. Jackman, J. Chem. Soc. **1960**, 3110.
²³ E. A. Braude, L. M. Jackman und R. P. Linstead, J. Chem. Soc. **1954**, 3548.
²⁴ R. M. Dodson und J. K. Seyler, J. org. Chem. **16**, 461 (1951).
²⁵ C. A. Nenitzescu und A. Balaban, Ber. dtsh. chem. Ges. **91**, 2109 (1958).
²⁶ V. H. Smith und B. E. Christensen, J. org. Chem. **20**, 829 (1955).
²⁷ M. T. Leffler in Organic Reactions **1**, 91 (1966).
²⁸ O. P. Shkurko und V. P. Mamaev, Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim. **1971**, 2173, vgl. Chem. Abstr. **76**, 45330 (1972).

Korrespondenz und Sonderdrucke:

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